

# Препоръки 2019 на ESC за диагностика и лечение на острия белодробен емболизъм, разработени в колаборация с Европейското респираторно дружество

## Работна група по диагностика и лечение на острия белодробен емболизъм на Европейското кардиологично дружество (ESC)

Автори/членове на работната група: Stavros V. Konstantinides\* (председател) (Германия/Гърция), Guy Meyer\* (председател) Франция), Cecilia Becattini (Италия), Héctor Bueno (Испания), Geert-Jan Geersing (Нидерландия), Veli-Pekka Harjola (Финландия), Menno V. Huisman (Нидерландия), Marc Humbert<sup>1</sup>(Франция), Catriona Sian Jennings (Обединено кралство), David Jiménez (Испания), Nils Kucher (Швейцария), Irene Marthe Lang (Австрия), Mareike Lankeit (Германия), Roberto Lorusso (Нидерландия), Lucia Mazzolai (Швейцария), Nicolas Meneveau (Франция), Fionnuala Ní Áinle (Ирландия), Paolo Prandoni (Италия), Piotr Pruszczyk (Полша), Marc Righini (Швейцария), Adam Torbicki (Полша), Eric Van Belle (Франция), José Luis Zamorano (Испания)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

• **BAYER** • Actavis • **BERLIN-CHEMIE** • NOVARTIS • Boehringer Ingelheim •  
• RECORDATI BULGARIA • **AMGEN** • **SERVIER** • SANOFI • AstraZeneca •

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

Автори/членове на работната група: дадени в приложението.

Рецензенти от Комитета по практически препоръки (CPG) на ESC и национални кардиологични дружества: дадени в приложението.

<sup>1</sup> Представител на Европейското респираторно дружество (ERS).

Подразделения на ESC участвали в разработката на този документ:

Асоциации: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council on Cardiovascular Primary Care.

Работни групи: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Surgery, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis.

Съдържанието на тези препоръки на ESC се публикува с цел лична и образователна употреба. Не се разрешава комерсиална употреба. Никаква част от препоръките на ESC не може да се превежда или възпроизвежда под каквато и да е форма без писмено разрешение на ESC. Разрешение може да бъде получено след подаване на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal, и до страната упълномощена да борави с такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

**Отказ от отговорност:** Препоръките на ESC представят вижданията на ESC и са създадени след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания, както и с доказателствата налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъгласие и/или двусмисленост между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки издадени от съответните здравни служби, особено по отношение на доброто приложение на здравни грижи или терапевтични стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC, когато правят клинична преценка, както и при определяне и изпълнение на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; препоръките на ESC обаче не отменят никога и по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти при вземането на подходящи и точни решения съобразени със здравното състояние на всеки пациент и след обсъждане с него, а когато е подходящо и/или необходимо, с лицето полагащо грижи за него. Освен това, препоръките на ESC не освобождават здравните специалисти от пълно и внимателно съобразяване със съответните официални актуални препоръки или насоки издадени от компетентните служби по обществено здраве с цел подпомагане към всеки отделен случай съответно на научно приетите данни свързани с етичните им и професионални задължения. Здравните специалисти са задължени и да проверяват приложимите правила и наредби отнасящи се до лекарствата и медицинските устройства, валидни към момента на предписването им.

© Европейско дружество по кардиология 2019. Всички права запазени. За получаване на разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Рецензенти: Nazzareno Galié (координатор от CPG) (Италия), J. Simon R. Gibbs (координатор от CPG) (Обединено кралство), Victor Aboyans (Франция), Walter Ageno (Италия), Stefan Agewall (Норвегия), Ana G. Almeida (Португалия), Felicità Andreotti (Италия), Emanuele Barbato (Италия), Johann Bauersachs (Германия), Andreas Baumbach (Обединено кралство), Farzin Beyg (Франция), Jørn Carlsen (Дания), Marco De Carlo (Италия), Marion Delcroix<sup>1</sup> (Белгия), Victoria Delgado (Нидерландия), Pilar Escribano Subias (Испания), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Sean Gaine<sup>1</sup> (Ирландия), Samuel Z. Goldhaber (Съединени американски щати), Деера Gopalan (Обединено кралство), Gilbert Habib (Франция), Sigrun Halvorsen (Норвегия), David Jenkins (Обединено кралство), Hugo A. Katus (Германия), Barbro Kjellström (Швеция), Mitja Lainscak (Словения), Patrizio Lancellotti (Белгия), Geraldine Lee (Обединено кралство), Grégoire Le Gal (Канада), Emmanuel Messas (Франция), Joao Morais (Португалия), Steffen E. Petersen (Обединено кралство), Anna Sonia Petronio (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Susanna Price (Обединено кралство), Marco Roffi (Швейцария), Aldo Salvi (Италия), Olivier Sanchez<sup>1</sup> (Франция), Evgeny Shlyakhto (Руска федерация), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Stefan Stortecky (Швейцария), Matthias Thielmann (Германия), Anton Vonk Noordegraaf<sup>1</sup> (Нидерландия)

Декларациите за интереси на всички експерти участвали в разработката на тези препоръки са достъпни в уебсайта на ESC: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

**SD** За Допълнителните данни, които включват основна информация и подробно обсъждане на данните, които са осигурили основата на препоръките, вижте: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz405#supplementary-data>

Редактор: доц. д-р Мария Токмакова, дм – началник отделение към Кардиологична клиника на УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, гр. Пловдив, доцент към секция Кардиология, I-ва катедра по Вътрешни болести, Медицински Университет – Пловдив, председател на Дружество на кардиолозите в България, мандат 2018-2020 г.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 31 август 2019 г.

**Ключови думи** Препоръки • белодробен емболизъм • венозна тромбоза • шок • диспнея • сърдечна недостатъчност • дясна камера • диагностика • оценка на риска • ехокардиография • биомаркери • лечение • антикоагулация • тромболиза • бременност • венозен тромбоемболизъм • емболектомия

## Съдържание

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Съкращения и акроними .....                                                                   | 4  |
| 1. Предисловие.....                                                                           | 5  |
| 2. Увод.....                                                                                  | 7  |
| 2.1. Защо има нужда от нови препоръки за диагностика и лечение на белодробния емболизъм?..... | 7  |
| 2.2. Какво е новото в препоръките от 2019?.....                                               | 7  |
| 2.2.1. Нови/ревизирани концепции през 2019 г.....                                             | 7  |
| 2.2.2. Промени в препоръките 2014–19 г.....                                                   | 8  |
| 2.2.3. Основни нови препоръки през 2019 г.....                                                | 8  |
| 3. Общи съображения .....                                                                     | 9  |
| 3.1. Епидемиология .....                                                                      | 9  |
| 3.2. Предразполагащи фактори.....                                                             | 9  |
| 3.3. Патофизиология и детерминанти на клиничния изход.....                                    | 10 |
| 4. Диагностика.....                                                                           | 12 |
| 4.1. Клинична картина.....                                                                    | 12 |
| 4.2. Оценка за клинична (предтестова) вероятност .....                                        | 13 |
| 4.3. Избягване на прекомерната употреба на диагностични тестове за белодробен емболизъм.....  | 13 |
| 4.4. Изследване на D-димер.....                                                               | 13 |
| 4.4.1. Възрастово коригирани стойности на D-димер.....                                        | 13 |
| 4.4.2. Стойности на D-димер адаптирани към клиничната вероятност.....                         | 14 |
| 4.4.3. Методи за изследване на D-димер на място .....                                         | 14 |
| 4.5. Компютър-томографска пулмонална ангиография.....                                         | 14 |
| 4.6. Белодробна сцинтиграфия.....                                                             | 14 |
| 4.7. Пулмонална ангиография.....                                                              | 15 |
| 4.8. Магнитно-резонансна ангиография.....                                                     | 16 |
| 4.9. Ехокардиография.....                                                                     | 16 |
| 4.10. Компресионна ултрасонография.....                                                       | 17 |
| 4.12. Компютър-томографска венография.....                                                    | 19 |

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5. Оценка на тежестта на белодробния емболизъм и на риска от ранна смърт .....                               | 19 |
| 5.1. Клинични параметри за тежест на белодробния емболизъм.....                                              | 19 |
| 5.2. Образна диагностика на деснокамерните размери и функция .....                                           | 19 |
| 5.2.1. Ехокардиография.....                                                                                  | 19 |
| 5.2.2. Компютър-томографска пулмонална ангиография .....                                                     | 19 |
| 5.3. Лабораторни биомаркери .....                                                                            | 19 |
| 5.3.1. Маркери за миокардно увреждане .....                                                                  | 19 |
| 5.3.2. Маркери за деснокамерна дисфункция.....                                                               | 20 |
| 5.3.3. Други лабораторни биомаркери .....                                                                    | 20 |
| 5.4. Комбинирани параметри и скорове за оценка на тежестта на белодробната емболия.....                      | 20 |
| 5.5. Интегриране на утежняващи фактори и коморбидност в рисковата оценка на острия белодробен емболизъм..... | 20 |
| 5.6. Стратегия за прогностична оценка.....                                                                   | 21 |
| 6. Лечение в острия фаза .....                                                                               | 23 |
| 6.1. Хемодинамична и респираторна поддръжка .....                                                            | 23 |
| 6.1.1. Кислородна терапия и вентилация.....                                                                  | 23 |
| 6.1.2. Фармакологично лечение на остра деснокамерна недостатъчност.....                                      | 23 |
| 6.1.3. Механична циркулаторна поддръжка и оксигенация .....                                                  | 24 |
| 6.1.4. Разширена жизнена поддръжка при сърдечен арест.....                                                   | 24 |
| 6.2. Начална антикоагулация .....                                                                            | 24 |
| 6.2.1. Парентерална антикоагулация.....                                                                      | 24 |
| 6.2.2. Не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти.....                                             | 24 |
| 6.2.3. Витамин К антагонисти.....                                                                            | 25 |
| 6.3. Реперфузионно лечение .....                                                                             | 25 |
| 6.3.1. Системна тромболиза .....                                                                             | 25 |

|          |                                                                                                                                                                |    |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.3.2.   | Перкутанно катетърно лечение .....                                                                                                                             | 26 |
| 6.3.3.   | Хирургична емболектомия.....                                                                                                                                   | 26 |
| 6.4.     | Мултидисциплинарни екипи по белодробна емболия .....                                                                                                           | 26 |
| 6.5.     | Вена кава филтри.....                                                                                                                                          | 27 |
| 7.       | Интегрирана риск-адаптирана диагностика и лечение.....                                                                                                         | 28 |
| 7.1.     | Диагностични стратегии.....                                                                                                                                    | 28 |
| 7.1.1.   | Суспектен белодробен емболизъм с хемодинамична нестабилност .....                                                                                              | 28 |
| 7.1.2.   | Суспектен белодробен емболизъм без хемодинамична нестабилност .....                                                                                            | 29 |
| 7.1.2.1. | Стратегия на базата на компютър-томографска пулмонална ангиография .....                                                                                       | 29 |
| 7.1.2.2. | Стратегия на базата на вентилационна/перфузионна скитинграфия .....                                                                                            | 30 |
| 7.2.     | Стратегии за лечение.....                                                                                                                                      | 31 |
| 7.2.1.   | Спешно лечение на високорисков белодробен емболизъм .....                                                                                                      | 31 |
| 7.2.2.   | Лечение на среднорисков белодробен емболизъм .....                                                                                                             | 31 |
| 7.2.3.   | Поведение при нискорисков белодробен емболизъм: разпределяне за ранна дехоспитализация и домашно лечение .....                                                 | 31 |
| 8.       | Хронично лечение и превенция на рецидивирането.....                                                                                                            | 33 |
| 8.1.     | Преценка на риска от рецидивирание на венозния тромбоемболизъм .....                                                                                           | 33 |
| 8.2.     | Свързан с антикоагуланта хеморагичен риск.....                                                                                                                 | 34 |
| 8.3.     | Схеми и продължителност на лечението с не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти и с други не-витамин К антагонистични антитромбозни лекарства..... | 35 |
| 8.5.     | Лечение на белодробния емболизъм при пациенти с карцином.....                                                                                                  | 36 |
| 9.       | Белодробен емболизъм и бременност .....                                                                                                                        | 38 |
| 9.1.     | Епидемиология и рискови фактори за белодробен емболизъм при бременност .....                                                                                   | 38 |
| 9.2.     | Диагностика на белодробния емболизъм при бременност.....                                                                                                       | 38 |
| 9.2.1.   | Клинични правила за предсказване и D-димери .....                                                                                                              | 38 |
| 9.2.2.   | Образни изследвания.....                                                                                                                                       | 38 |
| 9.3.     | Лечение на белодробен емболизъм при бременност.....                                                                                                            | 40 |
| 9.3.1.   | Роля на мултидисциплинарния сърдечен екип при бременност.....                                                                                                  | 41 |
| 9.4.     | Емболизъм на амниотична течност.....                                                                                                                           | 41 |
| 10.      | Дългосрочни последиствия от белодробния емболизъм.....                                                                                                         | 41 |
| 10.1.    | Персистиращи симптоми и функционално ограничение след белодробен емболизъм.....                                                                                | 41 |
| 10.2.    | Хронична тромбоемболична пулмонална хипертония.....                                                                                                            | 42 |
| 10.2.1.  | Епидемиология, патофизиология и естествена еволюция .....                                                                                                      | 42 |
| 10.2.2.  | Клинична картина и диагностика .....                                                                                                                           | 43 |
| 10.2.3.  | Хирургично лечение.....                                                                                                                                        | 44 |
| 10.2.4.  | Балонна пулмонална ангиопластика.....                                                                                                                          | 44 |
| 10.2.5.  | Фармакологично лечение .....                                                                                                                                   | 44 |
| 10.3.    | Стратегии за проследяване на пациента след белодробна емболия.....                                                                                             | 46 |
| 11.      | Нетромботичен белодробен емболизъм .....                                                                                                                       | 47 |
| 12.      | Основни послания .....                                                                                                                                         | 47 |
| 13.      | Празнини в доказателствата .....                                                                                                                               | 47 |
| 14.      | Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките.....                                                                                          | 48 |
| 15.      | Допълнителни данни.....                                                                                                                                        | 50 |
| 16.      | Приложение.....                                                                                                                                                | 50 |
| 17.      | Източници.....                                                                                                                                                 | 51 |

## Таблицы на препоръки

|       |                                                                                                                          |    |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.11. | Препоръки за диагностика .....                                                                                           | 17 |
| 5.7.  | Препоръки за прогностична оценка.....                                                                                    | 22 |
| 6.6.  | Препоръки за лечение в острата фаза при високорисков белодробен емболизъм .....                                          | 27 |
| 6.7.  | Препоръки за лечение в острата фаза при умеренорисков или нискорисков белодробен емболизъм.....                          | 27 |
| 6.8.  | Препоръки за мултидисциплинарни екипи по белодробен емболизъм.....                                                       | 28 |
| 6.9.  | Препоръки за филтър в долна вена кава.....                                                                               | 28 |
| 6.10. | Препоръки за ранна дехоспитализация и домашно лечение.....                                                               | 28 |
| 8.4.  | Препоръки за схема и продължителност на антикоагулацията след белодробен емболизъм при пациенти без карцином .....       | 36 |
| 8.6.  | Препоръки за схема и продължителност на антикоагулацията след белодробен емболизъм при пациенти с активен карцином ..... | 37 |
| 9.5.  | Препоръки за белодробния емболизъм при бременност .....                                                                  | 41 |
| 10.4. | Препоръки за проследяване след остър белодробен емболизъм.....                                                           | 46 |

## Списък на таблиците

|             |                                                                                                                                           |    |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Таблица 1.  | Клас на препоръките .....                                                                                                                 | 6  |
| Таблица 2.  | Ниво на доказателственост .....                                                                                                           | 6  |
| Таблица 3.  | Фактори предразполагащи към венозен тромбоемболизъм.....                                                                                  | 10 |
| Таблица 4.  | Дефиниция за хемодинамична нестабилност, която очертава остър високорисков белодробен емболизъм.....                                      | 11 |
| Таблица 5.  | Ревизирано правило Женева за клинично предсказване на белодробен емболизъм .....                                                          | 12 |
| Таблица 6.  | Образни методи за диагностика на белодробен емболизъм .....                                                                               | 15 |
| Таблица 7.  | Оригинален и опростен индекс за тежест на белодробния емболизъм (Pulmonary Embolism Severity Index).....                                  | 21 |
| Таблица 8.  | Класификация на тежестта на белодробния емболизъм и на риска от ранна (вътреболнична или 30-дневна) смърт.....                            | 22 |
| Таблица 9.  | Лечение на деснокамерна недостатъчност при остър високорисков белодробен емболизъм.....                                                   | 23 |
| Таблица 10. | Схеми на тромбоза, дози и противопоказания.....                                                                                           | 25 |
| Таблица 11. | Категоризация на рискови фактори за венозен тромбоемболизъм на базата на дългосрочния риск от рецидивирание.....                          | 34 |
| Таблица 12. | Прогнозна лъчева доза погълчана в процедури използвани за диагностициране на белодробен емболизъм (на базата на различни източници) ..... | 38 |
| Таблица 13. | Рискови фактори и предразполагащи състояния за хронична тромбоемболична пулмонална хипертония.....                                        | 42 |

## Списък на фигурите

|           |                                                                                                                                            |   |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Фигура 1. | Тенденции в годишната честота и фаталните случаи при белодробен емболизъм по света на базата на данни извлечени от различни източници..... | 9 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Фигура 2. Основни фактори допринасящи за хемодинамичен срив и смърт при остър белодробен емболизъм.....                                    | 11 |
| Фигура 3. Графично представяне на трансторакални ехокардиографски параметри за оценка на деснокамерното тензионно претоварване.....        | 16 |
| Фигура 4. Диагностичен алгоритъм при пациенти със suspecten високорисков белодробен емболизъм и картина на хемодинамична нестабилност..... | 29 |
| Фигура 5. Диагностичен алгоритъм при пациенти със suspecten белодробен емболизъм без хемодинамична нестабилност.....                       | 30 |
| Фигура 6. Съобразена с риска стратегия за поведение при остър белодробен емболизъм.....                                                    | 32 |
| Фигура 7. Диагностични изследвания и лечение за suspecten белодробен емболизъм по време на бременност и до 6 седмици след раждане.....     | 39 |
| Фигура 8. Стратегии за проследяване и диагностични изследвания при отдалечени последствия от белодробен емболизъм.....                     | 45 |

## Съкращения и акроними

|         |                                                                                                                       |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACT     | Right ventricular outflow Doppler acceleration time<br>Доплер време на акцелерация в изходната част на дясната камера |
| AFE     | Amniotic fluid embolism<br>Емболизъм на амниотична течност                                                            |
| ALT     | Alanine aminotransferase<br>Аланин аминотрансфераза                                                                   |
| AMPLIFY | Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-line Therapy              |
| ASPIRE  | Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism trial                                                             |
| AV      | Arteriovenous<br>Артериовенозен/а/о/и                                                                                 |
| b.i.d.  | Bis in die (twice a day)<br>Два пъти дневно                                                                           |
| BNP     | B-type natriuretic peptide<br>В-тип натриуретичен пептид                                                              |
| BP      | Blood pressure<br>Кръвно (артериално) налягане                                                                        |
| BPA     | Balloon pulmonary angioplasty<br>Балонна пулмонална ангиопластика                                                     |
| b.p.m.  | Beats per minute<br>Удара в минута                                                                                    |
| CI      | Confidence interval<br>Доверителен интервал                                                                           |
| CO      | Cardiac output<br>Сърдечен дебит                                                                                      |
| CPET    | Cardiopulmonary exercise testing<br>Кардиопулмонален тест с натоварване                                               |
| CPG     | Committee for Practice Guidelines<br>Комитет по практически препоръки                                                 |
| CrCl    | Creatinine clearance<br>Креатининов клирънс                                                                           |
| CRNM    | Clinically relevant non-major (bleeding)<br>Клинично значима неголяма (хеморагия)                                     |
| CT      | Computed tomogram/tomographic/tomography<br>Компютър(на) томограма/томографска/томография                             |

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CTED     | Chronic thromboembolic disease<br>Хронична тромбоемболична болест                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| CTEPH    | Chronic thromboembolic pulmonary hypertension<br>Хронична тромбоемболична пулмонална (белодробна) хипертония                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| CTPA     | Computed tomography pulmonary angiography/angiogram<br>Компютър-томографска пулмонална ангиография/ангиограма                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| CUS      | Compression ultrasonography<br>Компресионна ултрасонография                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| CYP3A4   | Cytochrome 3A4<br>Цитохром 3A4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| DAMOVES  | D-dimer, Age, Mutation, Obesity, Varicose veins, Eight [coagulation factor VIII], Sex<br>D-димер, Възраст, Мутация, Затлъстяване, Варикозни вени, Осем [коагулационен фактор VIII], Пол                                                                                                                                                                                                           |
| DASH     | D-dimer, Age, Sex, Hormonal therapy<br>D-димер, Възраст, Пол, Хормонална терапия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| DVT      | Deep vein thrombosis<br>Дълбока венозна тромбоза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ECMO     | Extracorporeal membrane oxygenation<br>Екстракорпорална мембранна оксигенация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ELISA    | Enzyme-linked immunosorbent assay<br>Ензимно-свързан имуносорбентен анализ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| EMA      | European Medicines Agency<br>Европейска лекарствена агенция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ERS      | European Respiratory Society<br>Европейско респираторно дружество                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ESC      | European Society of Cardiology<br>Европейско кардиологично дружество                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| FAST     | H-FABP, Syncope, Tachycardia (prognostic score)<br>H-FABP, Синкоп, Тахикардия (прогностичен скор)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| FDA      | US Food and Drug Administration<br>Хранителна и лекарствена администрация на САЩ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| GUSTO    | Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| HAS-BLED | Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly<br>Хипертония, Нарушена бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предразположение, Лабилно международно нормализирано отношение, По-възрастни (>65 години), Лекарства/алкохол едновременно |
| HERDOO2  | Hyperpigmentation, Edema, or Redness in either leg; D-dimer level $\geq 250 \mu\text{g/L}$ ; Obesity with body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; or Older age, $\geq 65$ years<br>Хиперпигментация, Едем или Зачервяване в двата крака; Ниво на D-димер $\geq 250 \mu\text{g/L}$ ; Затлъстяване с индекс на телесната маса $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; или По-голяма възраст, $\geq 65$ години |
| H-FABP   | Heart-type fatty acid-binding protein<br>Сърдечен тип свързващ мастна киселина протеин                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| HIV      | Human immunodeficiency virus<br>Човешки имунодефицитен вирус                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| HR       | Hazard ratio<br>Рисков коефициент                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| INR      | International normalized ratio<br>Международно нормализирано отношение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|           |                                                                                                                                            |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IU        | International units<br>Международни единици                                                                                                | RIETE     | Registro Informatizado de la Enfermedad<br>Thromboembolica venosa                                                                                                                                                                                                                    |
| i.v.      | Intravenous<br>Венозен/а/о/и                                                                                                               | RR        | Relative risk<br>Релативен (относителен) риск                                                                                                                                                                                                                                        |
| IVC       | Inferior vena cava<br>Долна вена кава/празна вена                                                                                          | rtPA      | Recombinant tissue-type plasminogen activator<br>Рекомбинантен тъканен плазминоген активатор                                                                                                                                                                                         |
| LA        | Left atrium<br>Ляво предсърдие                                                                                                             | RV        | Right ventricle/ventricular<br>Дясна камера, деснокамерен/а/о/и                                                                                                                                                                                                                      |
| LMWH      | Low-molecular weight heparin(s)<br>Нискомолекулен/ни хепарин/и (хепарин/и с<br>ниско молекулно тегло)                                      | SaO2      | Arterial oxygen saturation<br>Артериална кислородна сатурация                                                                                                                                                                                                                        |
| LV        | Left ventricle/ventricular<br>Лява камера, левокамерен/а/о/и                                                                               | SPECT     | Single-photon emission computed tomography<br>Еднофотонна емисионна компютърна томо-<br>графия                                                                                                                                                                                       |
| MRA       | Magnetic resonance angiography<br>Магнитно-резонансна ангиография                                                                          | sPESI     | Simplified Pulmonary Embolism Severity Index<br>Опростен индекс за тежест на белодробния<br>емболизъм                                                                                                                                                                                |
| NCT       | National clinical trial<br>Национално клинично изпитване                                                                                   | SURVE     | Sulodexide in Secondary Prevention of<br>Recurrent Deep Vein Thrombosis study                                                                                                                                                                                                        |
| NOAC(s)   | Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant(s)<br>Не-витамин К антагонистичен/и перорален/и<br>антикоагулант/и (Не-витамин К антагонист/и) | TAPSE     | Tricuspid annular plane systolic excursion<br>Систолна екскурзия на равнината на трикус-<br>пидалния пръстен                                                                                                                                                                         |
| NT-proBNP | N-terminal pro B-type natriuretic peptide<br>N-терминален про В-тип натриуретичен<br>пептид                                                | TOE       | Transoesophageal echocardiography/<br>echocardiogram<br>Трансезофагеална ехокардиография/ехокар-<br>диограма                                                                                                                                                                         |
| NYHA      | New York Heart Association<br>Нюйоркска сърдечна асоциация                                                                                 | TTE       | Transthoracic echocardiography/<br>echocardiogram<br>Трансторакална ехокардиография/ехокарди-<br>ограма                                                                                                                                                                              |
| OBRI      | Outpatient Bleeding Risk Index<br>Индекс на риска от извънболнична хеморагия                                                               | TV        | Tricuspid valve<br>Трикуспидална клапа                                                                                                                                                                                                                                               |
| o.d.      | Omni die (once a day)<br>Веднъж дневно                                                                                                     | U         | Unit<br>Единица                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| OR        | Odds ratio<br>Шансов (вероятностен) коефициент                                                                                             | UFH       | Unfractionated heparin<br>Нефракциониран хепарин                                                                                                                                                                                                                                     |
| PAH       | Pulmonary arterial hypertension<br>Пулмонална (белодробна) артериална хипертония                                                           | VKA(s)    | Vitamin K antagonist(s)<br>Витамин К антагонист/и                                                                                                                                                                                                                                    |
| PAP       | Pulmonary artery pressure<br>Пулмонално (белодробно) артериално налягане                                                                   | V/Q       | Ventilation/perfusion (lung scintigraphy, scan)<br>Вентилация/перфузия (белодробна скinti-<br>графия/белодробен скен)                                                                                                                                                                |
| PE        | Pulmonary embolism<br>Белодробен емболизъм                                                                                                 | VTE       | Venous thromboembolism<br>Венозен тромбоемболизъм                                                                                                                                                                                                                                    |
| PEA       | Pulmonary endarterectomy<br>Пулмонална ендартеректомия                                                                                     | VTE-BLEED | Active cancer, male with uncontrolled<br>hypertension at baseline, anaemia, history of<br>Bleeding, age ≥60 years, renal Dysfunction<br>Активен карцином, мъж с входяща некон-<br>тролирана хипертония, анемия, анамнеза за<br>хеморагия, възраст ≥60 години, бъбречна<br>дисфункция |
| PEITHO    | Pulmonary Embolism Thrombolysis trial<br>Екип за реагиране при белодробен емболизъм                                                        | WARFASA   | Warfarin and Aspirin study                                                                                                                                                                                                                                                           |
| PERC      | Pulmonary Embolism Rule-out Criteria<br>Критерии за изключване на белодробен<br>емболизъм                                                  |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PERT      | Pulmonary Embolism Response Team<br>Екип за реагиране при белодробен емболизъм                                                             |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PESI      | Pulmonary Embolism Severity Index<br>Индекс за тежест на белодробния емболизъм                                                             |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| P-gp      | P-glycoprotein<br>Р-гликопротеин                                                                                                           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PH        | Pulmonary hypertension<br>Пулмонална (белодробна) хипертония                                                                               |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PIOPED    | Prospective Investigation On Pulmonary<br>Embolism Diagnosis                                                                               |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PISAPED   | Prospective Investigative Study of Acute<br>Pulmonary Embolism Diagnosis                                                                   |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PREPIC    | Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism<br>by Vena Cava Interruption                                                                    |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PVR       | Pulmonary vascular resistance<br>Белодробно-съдово съпротивление                                                                           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| RA        | Right atrium/atrial<br>Дясно предсърдие, деснопредсърден/а/о/и                                                                             |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| RCT       | Randomized controlled trial<br>Рандомизирано контролирано изпитване                                                                        |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 1. Предисловие

Препоръките обобщават и оценяват наличните доказателства с цел подпомагане на здравните специалисти да предложат най-добрите стратегии за поведение при конкретен пациент с дадено състояние. Препоръките и насоките им трябва да улеснят вземането на решения от здравните специалисти в ежедневната им практика. Окончателните решения по отношение на конкретния пациент обаче трябва да бъдат взети от лекувания/те здравен/и специалист/и след обсъждане с пациента и при нужда с лицето полагащо грижи за него.



**Таблица 1: Класове на препоръките**

| Класове на препоръките | Дефиниция                                                                                                                                                   | Препоръки за употреба           |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Клас I</b>          | Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).                                             | Препоръчва се/<br>показано(а) е |
| <b>Клас II</b>         | Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.                              |                                 |
| <i>Клас IIa</i>        | Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност                                                                                             | Трябва да се вземе предвид      |
| <i>Клас IIb</i>        | Ползата/ефикасността е по-слабо установена с данни/мнения                                                                                                   | Може да се вземе предвид        |
| <b>Клас III</b>        | Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е благоприятно(а)/полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а) | Не се препоръчва                |

В последните години, от Европейското кардиологично дружество (ESC), както и от други дружества и организации, бяха публикувани голям брой препоръки. Поради значението им за клиничната практика, бяха изработени качествени критерии за разработване на препоръки. Указанията за формулиране и издаване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC върху дадена тема и подлежат на редовна актуализация.

ESC провежда редица регистри, които имат решаващо значение за оценката, диагностичните/терапевтичните процеси, използването на ресурсите и придържането към препоръките. Тези регистри целят да осигурят по-добро разбиране на медицинската практика в Европа и в целия свят, базиращо се на данни събрани по време на рутинната клинична практика.

Препоръките се разработват едновременно с производни образователни материали насочени към културни и професионални нужди на кардиолозите и сътрудниците им. Събирането на висококачествени обсервационни данни през подходящи интервали след публикуването на препоръки на ESC ще помогне за оценка на нивото на възприемане на препоръките чрез приоритетна проверка на ключовите крайни резултати дефинирани от препоръките на ESC и участващите образователни комитети и членове на работни групи.

Членовете на тази работна група бяха подбрани от ESC, включително чрез представянето им от съответната гру-

па подспециалности в ESC, с цел да представляват специалистите участващи в медицинските грижи при пациенти с тази патология. Избраните експерти в областта направиха изчерпателен преглед на публикуваните доказателства за поведението при дадено състояние в съответствие с политиката на комитета по практически препоръки (CPG) на ESC. Беше извършена критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включваща оценка на отношението риск-полза. Нивото на доказателственост и силата на препоръките за дадени видове поведение бяха преценени и степенувани по предварително определени скали, които са очертани в *Таблица 1* и *2*.

Експертите от работната и ревизиращата групи предоставиха стандартни декларации за интереси за всички връзки, които могат да бъдат възприемани като реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Тези бланки бяха събрани в един файл и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени в декларираните интереси, които са се появили по време на написването на препоръките, бяха съобщени на ESC и актуализирани. Работната група получи цялата финансова подкрепа от ESC без участие на здравната индустрия.

CPG на ESC надзирава и координира подготовката на нови препоръки. Комитетът отговаря и за процеса на одобрение на тези препоръки. Препоръките на ESC се подлагат на подробен преглед от CPG и външни експерти. След подходящи ревизии препоръките се одобряват от всички експерти включени в работната група. Окончателният документ се

**Таблица 2: Нива на доказателственост**

|                             |                                                                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ниво на доказателственост A | Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.                  |
| Ниво на доказателственост B | Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания. |
| Ниво на доказателственост C | Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.          |

одобрява от CPG за публикуване в European Heart Journal. Препоръките бяха разработени след старателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към датата на създаването им.

Задачата за разработване на препоръки на ESC включва и създаване на образователни инструменти и програми за внедряване на препоръките, включително сбити джобни версии на препоръките, обобщаващи слайдове, брошури с основни послания, обобщени карти за неспециалисти и електронна версия за дигитални приложения (смартфони и т.н.) Тези версии са съкратени и поради това, за по-подробна информация, потребителят трябва винаги да използва пълната текстуална версия на препоръките, която е свободно достъпна чрез уебсайта на ESC и се намира на уебсайта на EHJ. Националните дружества членуващи в ESC се насърчават да възприемат, превеждат и прилагат всички препоръки на ESC. Необходими са внедрителни програми, тъй като е доказано, че изходът от заболяването може да бъде повлиян благоприятно при цялостно приложение на клиничните препоръки.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC, когато правят клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят по никакъв начин личната отговорност на здравните специалисти при вземане на правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на всеки конкретен пациент и след обсъждане с пациента или, когато е подходящо и/или необходимо, с лицето полагащо грижи за пациента. Здравният специалист носи отговорност и за спазване на правилата и наредбите приложими във всяка страна за лекарствата и медицинските устройства към момента на предписването им.

## 2. Увод

### 2.1. Защо има нужда от нови препоръки за диагностика и лечение на белодробния емболизъм?

Този документ следва предишните препоръки на ESC, фокусирани върху клиничното поведение при белодробен емболизъм (PE), публикувани през 2000, 2008 и 2014 г. Много от препоръките бяха запазени или валидността им стана още по-категорична; нови данни обаче разшириха или модифицираха познанията ни относно оптималната диагностика, оценка и лечение при пациенти с PE. Тези нови аспекти бяха интегрирани с предишните познания с цел да бъдат предложени оптимални и – когато е възможно – реално утвърдени стратегии на поведение при пациенти със suspecten или потвърден PE. С цел ограничаване на обема на печатния текст, допълнителна информация, таблици, фигури и източници са достъпни като *Допълнителни данни* (supplementary data) в уебсайта на ESC ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

Нашите препоръки са фокусирани върху диагностиката и лечението на остър PE при възрастни пациенти. За допълнителни подробности, свързани по-специално с диагностиката и лечението при дълбока венозна тромбоза (DVT), трябва да се направи справка в обединения консенсусен документ на работните групи по Заболявания на аортата и периферните съдове и по Белодробна циркулация и деснокамерна функция.

## 2.2. Какво е ново в препоръките от 2019?

### 2.2.1. Нови/ревизирани концепции през 2019 г.

#### Диагностика

Като алтернатива на фиксираните граници на стойности могат да бъдат използвани границите на коригирани за възраст или клинична вероятност допустими стойности на D-димер.

Дадена е актуализирана информация за лъчевото дозиране при използване на СТПА или белоробен скен с цел диагностика на PE (Таблица 6).

#### Рискова оценка

Дадена е ясна дефиниция за хемодинамична нестабилност и високорисков PE (Таблица 4).

Препоръчва се, освен коморбидност/утежняващи условия и общ риск от смърт, оценка на тежестта на PE и на ранния свързан с PE риск.

Прави се категорично предупреждение, че при пациенти с „нисък риск“ въз основа на клинични рискови скорове може да има RV дисфункция, която да повлияе ранния клиничен изход.

#### Лечение в острата фаза

Изцяло преработен раздел върху хемодинамичната и респираторната поддръжка при високорисков PE (раздел 6.1).

Предлага се специален алгоритъм на поведение при високорисков PE (Допълнителна фигура 1)

NOACs се препоръчват като първи избор на антикоагулантното лечение при пациенти с допустимо приложение на NOACs; VKAs са алтернатива на NOACs.

Направена е преработка на съображения с риска алгоритъм на поведение (Фигура 6), така че да се вземат предвид клиничната тежест на PE, влошаващи състояния/коморбидност и наличие на RV дисфункция.

#### Хронично лечение след първите 3 месеца

Рисковите фактори за рецидивирание на VTE са класифицирани като висок, умерен или нисък риск от рецидив (Таблица 11).

Обсъждат се потенциалните показания за удължена антикоагулация, включително наличие на малък преходен или обратим рисков фактор при съответния PE, всеки персистиращ рисков фактор или липса на разпознаваем рисков фактор.

Препоръките не признават вече термини, като „провокиран“ спрямо „непровокиран“ PE/VTE, тъй като те са потенциално подвеждащи и не помагат при вземане на решение за продължителността на антикоагулацията.

Скоровите за рецидивирание на VTE са представени и обсъдени успоредно с хеморагичните скорове при пациенти на антикоагулантно лечение (Допълнителни таблици 13 и съответно 14).

За удължена антикоагулация след първите 6 месеца лечение трябва да се вземе предвид редуцирана доза апиксабан или ривароксабан.

#### PE при карцином

Като алтернатива на LMWH трябва да се вземат предвид едоксабан или ривароксабан, с упоменаване на повишено внимание при пациенти с гастроинтестинален карцином, поради повишен хеморагичен риск с NOACs.

#### PE при бременност

Предлага се специален диагностичен алгоритъм за suspecten PE при бременност (Фигура 7).

Предоставена е актуализирана информация върху лъчевата абсорбция, свързана с процедури използвани за диагностика на PE при бременност (Таблица 12).

Продължава

## Продължение

**Дългосрочни последствия**

Предлага се интегриран модел на обслужване за пациента след РЕ с цел осигуряване на оптимален преход от болнични към извънболнични грижи.

Препоръките за обслужване на пациента са разширени до целия спектър симптоми след РЕ и функционални ограничения, не само при СТЕРН.

Предлага се нов цялостен алгоритъм за проследяване на пациента след остър РЕ (Фигура 8).

СТЕРН = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; СТРА = компютър-томографска пулмонална ангиография; LMWH = нискомолекулен хепарин; NOAC(s) = не-витамин К антагонистичен/и перорален/и антикоагулант/и; PE = белодробен емболизъм; RV = деснокамерен а/о/и; VKA(s) = витамин К антагонист/и; VTE = венозен тромбоемболизъм.

**2.2.2. Промени в препоръките 2014–19 г.**

| Препоръки                                                                                                                                                                     | 2014 | 2019 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| При пациенти с влошаване на хемодинамиката се препоръчва спасителна тромболитична терапия.                                                                                    | IIa  | I    |
| При пациенти с влошаване на хемодинамиката, като алтернатива на спасителната тромболитична терапия, трябва да се вземе предвид хирургична емболектомия или катетърно лечение. | IIb  | IIa  |
| По време на бременност или в периода след раждане трябва да се вземат предвид изследване на D-димер и правилата за клинично предсказване.                                     | IIb  | IIa  |
| Допълнителна оценка може да се вземе предвид при безсимптомни преживели РЕ пациенти с повишен риск от СТЕРН.                                                                  | III  | IIb  |

СТЕРН = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; РЕ = белодробен емболизъм.

Цветните колони показват класовете на препоръките (за цветното кодиране вижте Таблица 1).

**2.2.3. Основни нови препоръки през 2019 г.**

| Диагностика                                                                                                                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Трябва да се вземе предвид изследване на D-димер при коригирани за възраст или приспособени към клиничната вероятност граници, като алтернатива на фиксираните граници на стойността. | IIa |
| Когато за потвърждаване на РЕ се използва позитивен резултат от проксимална CUS, трябва да се вземе предвид оценка на риска с цел насочване на лечението.                             | IIa |
| За диагностициране на РЕ може да се вземе предвид V/Q SPECT.                                                                                                                          | IIb |
| Рискова оценка                                                                                                                                                                        |     |
| Трябва да се вземе предвид оценка на RV чрез образна диагностика или лабораторни биомаркери, дори и при ниска стойност на PESI или при sPESI=0.                                       | IIa |
| С цел допълнителна стратификация на тежестта на РЕ могат да се вземат предвид валидизирани скорове комбинирани клинична образна диагностика и лабораторни прогностични фактори.       | IIb |

Продължава

## Продължение

| Лечение в острата фаза                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Когато при пациент с РЕ, при който е допустимо приложение на NOAC (апиксабан, дабигатран, едоксабан или ривароксабан), се инициира перорална антикоагулация, препоръчаната форма на антикоагулантно лечение е NOAC.                                                                        | I   |
| В зависимост от наличните ресурси и експертиза във всяка болница, трябва да се вземе предвид изграждане на мултидисциплинарни екипи за лечение на високорисков и избрани случаи на умеренорисков РЕ.                                                                                       | IIa |
| При рефрактерен циркулаторен срив или сърдечен арест може да се вземе предвид ЕСМО в комбинация с хирургична емболектомия или катетърно лечение.                                                                                                                                           | IIb |
| Хронично лечение и превенция на рецидив                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
| При пациенти с антифосфолипиден синдром се препоръчва безсрочно лечение с VKA.                                                                                                                                                                                                             | I   |
| При пациенти без разпознаваеми рискови фактори за съответния епизод на РЕ трябва да се вземе предвид удължена антикоагулация.                                                                                                                                                              | IIa |
| Удължена антикоагулация трябва да се вземе предвид при пациенти с персистиращ рисков фактор различен от антифосфолипиден синдром.                                                                                                                                                          | IIa |
| Удължена антикоагулация трябва да се вземе предвид при пациенти с малък преходен/обратим рисков фактор за съответния епизод на РЕ.                                                                                                                                                         | IIa |
| След първите 6 месеца трябва да се вземе предвид редуцирана доза апиксабан или ривароксабан.                                                                                                                                                                                               | IIa |
| РЕ при карцином                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
| Едоксабан или ривароксабан трябва да се вземе предвид като алтернатива на LMWH, с изключение на пациенти с гастроинтестинален карцином.                                                                                                                                                    | IIa |
| РЕ при бременност                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
| Емболизъм с амниотична течност трябва да се вземе предвид при бременна жена или след раждане с необяснима хемодинамична нестабилност или влошено дишане и дисеминирана втресъдова коагулация.                                                                                              | IIa |
| Тромболиза или хирургична емболектомия трябва да се вземе предвид при бременна жена с високорисков РЕ.                                                                                                                                                                                     | IIa |
| NOACs не се препоръчват по време на бременност или кърмене.                                                                                                                                                                                                                                | III |
| Обслужване след РЕ и дългосрочни последствия                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| Рутинна клинична оценка се препоръчва 3–6 месеца след остър РЕ.                                                                                                                                                                                                                            | I   |
| След остър РЕ се препоръчва интегриран модел на обслужване, за да бъде осигурен оптимален преход от болнични към извънболнични грижи.                                                                                                                                                      | I   |
| При симптомни пациенти с несъответстващи перфузионни дефекти при V/Q скен >3 месеца след остър РЕ се насочват към експертен център по пулмонална хипертония/СТЕРН, като се вземат предвид резултатите от ехокардиография, натриуретични пептиди и/или кардиопулмонален тест с натоварване. | I   |

CPET = кардиопулмонален тест с натоварване; СТЕРН = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; CUS = компресионна ултрасонография; ЕСМО = екстракорпорална мембранна оксигенация; LMWH = нискомолекулен хепарин; NOAC(s) = не-витамин К антагонистичен/и перорален/и антикоагулант/и; PE = белодробен емболизъм; PESI = индекс за тежест на белодробния емболизъм; RV = деснокамерен а/о/и; SPECT = еднофотонна емисионна компютърна томография; sPESI = опростен индекс за тежест на белодробния емболизъм; VKA(s) = витамин К антагонист/и; V/Q = вентилация/перфузия (белодробна сцинтиграфия).

Цветните колони показват класовете на препоръките (за цветното кодиране вижте Таблица 1).



### 3. Общи съображения

#### 3.1. Епидемиология

Венозният тромбоемболизъм (VTE), клинично представящ се с DVT или PE, е най-честият глобален остър сърдечносъдов синдром след миокарден инфаркт и инсулт.<sup>2</sup> В епидемиологични проучвания годишната честота на PE варира от 53–162 на 100 000 души население.<sup>3,4</sup> Моментни данни показват, че честотата на VTE е почти осем пъти по-висока при лица на възраст  $\geq 80$  години, отколкото в петата декада на живота.<sup>3</sup> Успоредно с това, лонгитудинални проучвания са разкрили тенденция за нарастване във времето на годишната честота на PE.<sup>47</sup> Заедно със значителните предотвратими и индиректни годишни болнични разходи за VTE (обща прогнозна разходи до 8.5 милиарда евро в рамките на Европейския съюз),<sup>8</sup> тези данни демонстрират значението на PE и DVT сред застаряващите популации в Европа и други райони на света. Те подсказват допълнително, че VTE ще има нарастваща тежест върху здравните системи в целия свят през следващите години. PE може да причини  $\geq 300$  000 смъртни случаи годишно в US, което го класира на предно място сред причините за сърдечносъдова смъртност.<sup>3</sup> В шест европейски страни с общо население 454.4 милиона души, по изчисления на базата на епидемиологичен модел, над 370 000 смъртни случая са били свързани с VTE през 2004 година.<sup>9</sup> От тези пациенти, 34% са умрели внезапно или в рамките на няколко часа от остро събитие, преди да е станало възможно терапията да бъде започната или да даде ефект. Сред останалите пациенти, смъртта, която се е дължала на остър PE, е била диагностицирана посмъртно в 59%, а само 7% от пациентите, които са починали рано, са били правилно диагностицирани с PE преди смъртта.<sup>9</sup>

Анализи на тенденциите във времето в европейски, азиатски и северноамерикански популации подсказват, че честотата на фаталните случаи при остър PE може би намалява.<sup>47,10,11</sup> Увеличеното приложение на по-ефективни тера-

пии и интервенции, а вероятно и по-добро придържане към препоръките,<sup>12,13</sup> е довело най-вероятно до сигнификантен положителен ефект върху прогнозата на PE в последните години. В съвременната ера обаче има и тенденция към свръхдиагностициране на (субсегментен и дори несъществуващ) PE,<sup>14</sup> а това от своя страна може би води до фалшив спад на честотата на фаталните случаи чрез раздуване на знаменателя, т.е. на общия брой случаите на PE.

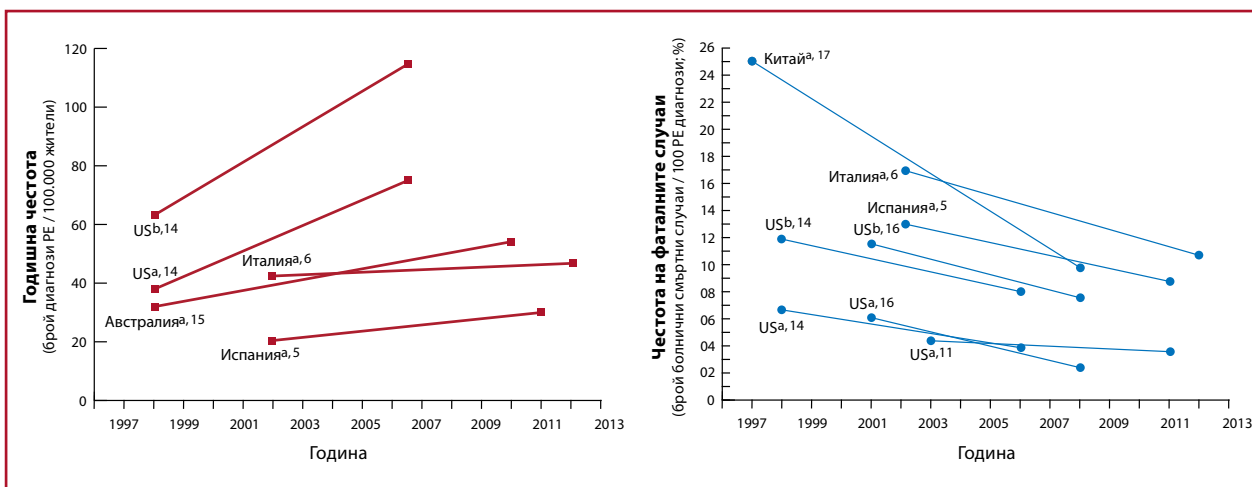
Фигура 1 обобщава съществуващите данни за глобалните тенденции при PE, като подчертава нарастващата му честота, успоредно със спадащата честота на смъртните случаи за срок от 15 години.

При деца, проучванията съобщават за годишна честота на VTE между 53–57 на 100 000 сред хоспитализираните пациенти<sup>19,20</sup> и между 1.4–4.9 на 100 000 в общността като цяло.<sup>21,22</sup>

#### 3.2. Предразполагащи фактори

Има широк набор от предразполагащи фактори на околната среда и генетични фактори за VTE; списък на предразполагащи (рискови) фактори е даден в Таблица 3. Счита се, че VTE е следствие от взаимодействието между свързани с пациента, обикновено постоянни, рискови фактори и свързани с околната среда, обикновено временни, рискови фактори. Тъй като категоризацията на временни и перманентни рискови фактори за VTE е важна за оценяване на риска от рецидив и съответно за вземане на решение относно хроничната антикоагулация, тя се обсъжда по-подробно в раздел 8 на тези препоръки.

Голяма травма, хирургия, фрактури на долните крайници и протезиране на ставите, както и увреждане на гръбначния мозък са силно провокиращи фактори за VTE.<sup>23,24</sup> Карциномът е добре известен предразполагащ фактор за VTE. Рискът от VTE варира при различни видове карцином,<sup>25,26</sup> карциномът на панкреаса, малигнените хематологични заболявания, белодробният карцином, стомашният карцином и злокачественият мозъчен тумор носят най-висок риск.<sup>27,28</sup> Нещо



**Фигура 1:** Тенденции в годишната честота (вляво) и честотата на фаталните случаи (вдясно) при белодробен емболизъм по света на базата на данни извлечени от различни източници.<sup>5,6,11,14–17</sup>

Възпроизведена с разрешение от JACC 2016;67:976-90.

PE= белодробен емболизъм; US = САЩ.

<sup>a</sup> PE е отбелязан като основна диагноза.

<sup>b</sup> Взет е предвид всеки списъчен код на PE.

**Таблица 3: Фактори предразполагащи към венозен тромбоемболизъм (модифицирани данни по Rogers et al.<sup>23</sup> и Anderson и Spencer<sup>24</sup>)**

**Високорискови фактори (OR > 10)**

Фрактура на долен крайник  
 Хоспитализация за сърдечна недостатъчност или предсърдно мъждене/трепене (през последните 3 месеца)  
 Протезиране на тазобедрена става или коляно  
 Голяма травма  
 Миокарден инфаркт (през последните 3 месеца)  
 Предшестваш VTE  
 Нараняване на гръбначния мозък

**Умеренорискови фактори (OR 2–9)**

Артроскопска коленна хирургия  
 Автоимунни заболявания  
 Хемотрансфузия  
 Централни венозни пътища  
 Интравенозни катетри и жици  
 Химиотерапия  
 Застойна сърдечна недостатъчност или дихателна недостатъчност  
 Средства стимулиращи еритропоезата  
 Хормонална заместителна терапия (зависи от формулата)  
 Ин витро фертилизация  
 Перорална контрацептивна терапия  
 Следродов период  
 Инфекция (особено пневмония, инфекция на пикочните пътища и HIV)  
 Възпалителни чревни заболявания  
 Карцином (най-висок риск при метастатична болест)  
 Паралитичен инсулт  
 Тромбоза на повърхностна вена  
 Тромбофилия

**Нискорискови фактори (OR < 2)**

Постелен режим >3 дни  
 Захарен диабет  
 Артериална хипертония  
 Имобилизация поради седене (напр. продължително пътуване в кола или в самолет)  
 Напредваща възраст  
 Лапароскопична хирургия (напр. холецистектомия)  
 Затлъстяване  
 Бременност  
 Варикозни вени

HIV = човешки имунодефицитен вирус; OR = шансов коефициент;  
 VTE = венозен тромбоемболизъм.

повече, карциномът е силен рисков фактор за обща смъртност след епизод на VTE.<sup>29</sup>

Естроген-съдържащите перорални контрацептивни средства са свързани с повишен риск от VTE, а употребата на контрацептиви е най-честият рисков фактор за VTE при жени в репродуктивна възраст.<sup>30–32</sup> По-специално, комбинираните перорални контрацептиви (съдържащи едновременно естроген и прогестерон) са свързани с приблизително двукратно до шесткратно увеличение на риска от VTE спрямо базалното ниво.<sup>32,33</sup> По принцип, абсолютният риск от VTE остава нисък при мнозинството от >100 милиона потребите-

ли на комбинирани перорални контрацептивни средства в целия свят.<sup>34</sup> Рисковите фактори за VTE обаче, включително тежка наследствена тромбофилия (обсъждана в раздел 8),<sup>35</sup> повишават този риск. Третото поколение съдържащи прогестерони комбинирани перорални контрацептиви, като дезогестрел или гестоден, са свързани с по-висок риск от VTE от второто поколение комбинирани перорални контрацептиви, които съдържат прогестерони, като левоноргестрел или норгестрел.<sup>36,37</sup> От друга страна, хормон-освобождаващите интраутеринни устройства и някои таблетки съдържащи само прогестерон (използвани в контрацептивни дози) не са свързани със сигнификантно нарастване на риска от VTE;<sup>33,38</sup> следователно, след обсъждане и пълна оценка на риска, при жени с лична или сериозна фамилна анамнеза за VTE често се препоръчват тези варианти.

При постменопаузални жени, които получават хормонална заместителна терапия, рискът от VTE варира широко в зависимост от използваната формула.<sup>39</sup>

Инфекцията е чест пусков механизъм за VTE.<sup>23,40,41</sup> Хемотрансфузията и средствата стимулиращи еритропоезата са също свързани с повишен риск от VTE.<sup>23,42</sup>

При децата PE е обичайно свързан с DVT и рядко е непровокиран. Сериозните хронични медицински състояния и централните венозни линии се считат за вероятни тригери на PE.<sup>43</sup>

VTE може да се разглежда като част от сърдечносъдовия болестен континуум, а чести рискови фактори, като тютюнопушене, затлъстяване, хиперхолестеролемия, хипертония и захарен диабет,<sup>44–47</sup> се съчетават с артериално заболяване, най-вече атеросклероза.<sup>48–51</sup> Тази връзка обаче може да бъде непряка, поне отчасти опосредствена от усложненията на коронарната артериална болест и при тютюнопушене – на карцинома.<sup>52,53</sup> Миокардният инфаркт и сърдечната недостатъчност повишават риска от PE.<sup>54,55</sup> И обратно, пациенти с VTE имат повишен риск от последващ миокарден инфаркт и инсулт или периферна артериална емболизация.<sup>56</sup>

### 3.3. Патофизиология и детерминанти на клиничния изход

Острият PE нарушава циркулацията и газовия обмен. Деснокамерната (RV) недостатъчност, дължаща се на остро тензионно претоварване, се счита за основна причина за смърт при тежък PE. Пулмоналното артериално налягане (PAP) нараства при тромбоемболично оклудирание на >30–50% от общата напречна площ на пулмоналното артериално русло.<sup>57</sup> PE-индуцираната вазоконстрикция, опосредствена от освобождаването на тромбоксан A2 и серотонин, допринася за начално нарастване на белодробно-съдовото съпротивление (PVR) след PE.<sup>58</sup> Анатомичната обструкция и хипоксичната вазоконстрикция в засегнатата белодробна зона води до повишаване на PVR и пропорционално понижение на артериалния комплайнс.<sup>59</sup>

Рязкото покачване на PVR води до RV дилатация, която променя контрактилните свойства на RV миокард по механизма на Frank–Starling. Покачването на RV налягане и обем води до повишено напрежение в камерната стена и разтягане на миоцитите. Контрактилното време на RV се удължава, докато неврохуморалната активация води до инотропна и хронотропна стимулация. Заедно със системната вазоконстрикция, тези компенсаторни механизми повишават PAP, подобрявайки кръвотока през блокираното белодробно съдово русло и по този начин стабилизира временно сис-



**Фигура 2:** Основни фактори допринасящи за хемодинамичен срив и смърт при остър белодробен емболизъм (модификация по Konstantinides *et al.*<sup>65</sup> с разрешение).

A-V = артериовенозен/а/о/и; BP = кръвно налягане; CO = сърдечен дебит; LV = левокамерен/а/о/и; O<sub>2</sub> = кислород; RV = деснокамерен/а/о/и; TV = трикуспидална клапа.

<sup>a</sup> Точната последователност на събитията след повишаване на RV следнатоварване не е напълно изяснена.

темното кръвно налягане (BP). Степента на непосредствена адаптация обаче е ограничена, тъй като предварително неподготвената тънкостенна RV не е способна да генерира средно PAP >40 mmHg.

Удължаването на RV контракционно време в ранната диастола на лява камера (LV) води до огъване наляво на междукламерната преграда.<sup>60</sup> Камерната десинхронизация може да се подчертае при развитие на десен бедрен блок. В резултат на това, LV пълнене е затруднено в ранната диастола и това може да доведе до намаляване на сърдечния дебит (CO) и да предизвика системна хипотония и хемодинамична нестабилност.<sup>61</sup>

Както беше описано по-горе, прекомерната неврохормонална активация при PE може да бъде резултат от едновременно патологично напрежение в RV стена и циркулаторния шок. Намирането на масивни инфилтрати от възпалителни клетки в RV миокард при пациенти, които са

починали в рамките на 48 h от острия PE може да бъде обяснено с високите нива на епинефрин, освободени в резултат на PE-индуцираният „миокардит“.<sup>62</sup> Този възпалителен отговор би могъл да обясни вторичната хемодинамична дестабилизация, която понякога настъпва 24–48 h след остър PE, макар че в някои от случаите алтернативно обяснение може да бъде ранното настъпване на PE.

И накрая, съчетанието между повишени циркулаторни нива на биомаркери за миокардно увреждане и ранен неблагоприятен изход показва, че RV исхемия има патофизиологично значение в острата фаза на PE.<sup>63,64</sup> Макар че RV инфаркт не се среща често след PE, съществува вероятност дисбалансът между кислородно снабдяване и нужди да доведе до увреждане на кардиомиоцитите и допълнителна редукция на контрактилните сили. Системната хипотония е критичен елемент в този процес, водещ до нарушение на налягането на коронарния кръвоток в претоварената RV.

**Таблица 4:** Дефиниция за хемодинамична нестабилност, която очертава остър високорисков белодробен емболизъм (Една от следните клинични картини при първия преглед)

| (1) Сърдечен арест                     | (2) Обструктивен шок <sup>68–70</sup>                                                                                        | (3) Персистираща хипотония                                                                                                                                 |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нужда от кардиопулмонална ресусцитация | Систолно BP < 90 mmHg или необходимост от вазопресори за постигане на BP ≥ 90 mmHg, въпреки адекватното състояние на пълнене | Систолно BP < 90 mmHg или спад на BP ≥ 40 mmHg с продължителност по-голяма от 15 min, което не се дължи на нововъзникнала аритмия, хиповолемия или сепсис. |
|                                        | И                                                                                                                            |                                                                                                                                                            |
|                                        | Хипоперфузия на крайните органи (променен психичен статус; студена лепкава кожа; олигурия/анурия; повишен серумен лактат)    |                                                                                                                                                            |

BP = кръвно налягане.

Вредните ефекти от острия РЕ върху RV миокард и циркулацията са обобщени във *Фигура 2*.

Дихателната недостатъчност при РЕ се дължи предимно на хемодинамични нарушения.<sup>66</sup> Ниският СО води до десатурация на смесената венозна кръв. Зоните на намален кръвоток в оклудирани пулмонални артерии, в комбинация със зони на свръхкръвоток в капилярното русло снабдявано от необструктираните белодробни съдове, водят до несъответствие вентилация/перфузия, което допринася за хипоксемия. При около една трета от пациентите ехокардиографията може да открие дясно-лявото шънтиране през отворен форамен овале; то се причинява от обърнатият градиент на налягане между дясното предсърдие (РА) и лявото предсърдие и може да доведе до тежка хипоксемия и повишен риск от парадоксална емболизация и инсулт.<sup>67</sup> И накрая, дори и да не повлияват хемодинамиката, малките дистални емболи могат да създадат полета на алвеоларна хеморагия, водещи до хемоптиза, плеврит и плеврален излив, който обикновено не е голям. Тази клинична картина е известна като „белодробен инфаркт“. Ефектът ѝ върху газовия обмен обикновено не е голям, с изключение на този при пациенти с предшестваща кардиореспираторна болест.

В светлината на горните патофизиологични обяснения, острата RV недостатъчност, дефинирана като бързо прогресиращ синдром със системна конгестия в резултат на нарушено RV пълнене и/или редуциран изтласкван RV кръвоток,<sup>68</sup> е основна детерминанта на клиничната тежест и изход при остър РЕ. Съответно, клиничните симптоми и признаци на манифестна RV недостатъчност и хемодинамична нестабилност предсказват висок риск от ранна (вътреболнична или 30-дневна) смъртност. Високорисковият РЕ се определя от хемодинамичната нестабилност и обхваща формите на клинична картина, показани в *Таблица 4*.

Като пряко животозастрашаваща ситуация, високорисковият РЕ изисква спешна диагностика (при суспекция) и терапевтична (при потвърждение или ако нивото на суспекция е достатъчно високо) стратегия, каквато е очертана в *раздел 7*. Отсъствието на хемодинамична нестабилност обаче не изключва нанатъпваща (и евентуално прогресираща) RV дисфункция и по този начин повишен риск свързан с РЕ. В тази голяма популация е необходима допълнителна оценка (очертана в *раздели 5 и 7*) с цел определяне на нивото на риска и съответните решения за поведение.

## 4. Диагностика

Повишената бдителност за венозна тромбоемболична болест и непрекъснато нарастващата наличност на неинвазивни образни изследвания, главно компютър-томографска (СТ) пулмонална ангиография (СТРА), създадоха сред клиницистите тенденция към по-често, отколкото в миналото, диагностично търсене на РЕ. Това променящо се поведение се илюстрира от честотата на потвърден РЕ сред пациенти подложени на диагностична обработка: тя е едва 5% в новите северноамерикански диагностични проучвания, което е в рязък контраст с близителната честота от 50%, съобщавана по-рано в началото на 1980-те години.<sup>71</sup> По тази причина, когато в днешно време се прави преценка на неинвазивните диагностични стратегии за РЕ, важно значение има сред съвременната пациентска популация, при която има много по-ниска предтестова вероятност за тази болест, тези стратегии да дават възможност за безопасно изключване на РЕ.<sup>72</sup> От друга страна, позитивният

тест трябва да бъде достатъчно специфичен, че да определи показанията за антикоагулантно лечение.

### 4.1. Клинична картина

Клиничните признаци и симптоми на остър РЕ са неспецифични. В повечето случаи, суспекция за РЕ има при пациент с диспнея, гръдна болка, пресинкоп или синкоп, или кръвохрак.<sup>73–75</sup> Хемодинамичната нестабилност е рядка, но важна форма на клинична картина, тъй като тя сочи централен или обширен РЕ със силно намалени хемодинамични резерви. Може да настъпи синкоп, който е свързан по-често с хемодинамична нестабилност и RV дисфункция.<sup>76</sup> Обратно и съгласно резултатите от скорошно проучване, острият РЕ може да бъде често находка при пациенти представящи се със синкоп (17%), дори при наличие на алтернативно обяснение.<sup>77</sup>

В някои случаи, РЕ може да бъде безсимптомен и да бъде открит случайно по време на диагностични изследвания за друго заболяване.

Диспнеята може да бъде остра и тежка при централен РЕ; при малък периферен РЕ, тя често е лека и може да бъде преходна. При пациенти с предшестваща съдечна недостатъчност или белодробно заболяване, влошаването на диспнеята може да бъде единственият симптом насочващ към РЕ. Гръдната болка е чест симптом на РЕ и обикновено се дължи

**Таблица 5: Ревизирано правило Женева за клинично предсказване на белодробен емболизъм**

| Елементи                                                                            | Точки в правилото за клинично решение |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                     | Оригинална версия <sup>91</sup>       | Опростена версия <sup>87</sup> |
| Предшестващ РЕ или DVT                                                              | 3                                     | 1                              |
| Сърдечна честота                                                                    |                                       |                                |
| 75–94 b.p.m.                                                                        | 3                                     | 1                              |
| ≥95 b.p.m.                                                                          | 5                                     | 2                              |
| Хирургия или фрактура в рамките на последния месец                                  | 2                                     | 1                              |
| Кръвохрак                                                                           | 2                                     | 1                              |
| Активен карцином                                                                    | 2                                     | 1                              |
| Едностранна болка в долните крайници                                                | 3                                     | 1                              |
| Болка при дълбока венозна палпация на долните крайници и едностранен едем           | 4                                     | 1                              |
| Възраст >65 години                                                                  | 1                                     | 1                              |
| <b>Клинична вероятност</b>                                                          |                                       |                                |
| <i>Тристепенен скор</i>                                                             |                                       |                                |
| Ниска                                                                               | 0–3                                   | 0–1                            |
| Умерена                                                                             | 4–10                                  | 2–4                            |
| Висока                                                                              | ≥11                                   | ≥5                             |
| <i>Двустепенен скор</i>                                                             |                                       |                                |
| РЕ слабо вероятен                                                                   | 0–5                                   | 0–2                            |
| РЕ вероятен                                                                         | ≥6                                    | ≥3                             |
| b.p.m. = удара в минута; DVT = дълбока венозна тромбоза; РЕ = белодробен емболизъм. |                                       |                                |



на плеврално дразнене, поради дистални емболи причиняващи белодробен инфаркт.<sup>78</sup> При централен РЕ гръдната болка може да има типичен ангинозен характер, вероятно израз на RV исхемия, която изисква диференциална диагноза с остър коронарен синдром или аортна дисекция.

В допълнение към симптомите, познаването на предразполагащите фактори за VTE е важно за определяне на клиничната вероятност за болестта, която нараства с броя на наличните предразполагащи фактори; при 40% от пациентите с РЕ обаче не се откриват предразполагащи фактори.<sup>79</sup> Хипоксемията е честа, но  $\leq 40\%$  от пациентите са с нормална артериална кислородна сатурация ( $\text{SaO}_2$ ), а 20% имат нормален алвеоло-артериален кислороден градиент.<sup>80,81</sup> Често има и хипокапния. Рентгенът на гръдния кош е често патологичен и, макар че находките при РЕ са обикновено неспецифични, той може да бъде полезен за изключване на други причини за диспнея или гръдна болка.<sup>82</sup> Показателни за RV разтягане електрокардиографски промени – като инверсия на Т-вълните в отвеждания V1–V4, QR форма във V1, S1Q3T3 форма и пълен или непълен десен бедрен блок – обикновено се установяват при по-тежки случаи на РЕ;<sup>83</sup> в по-леки случаи единствената находка може да бъде синусова тахикардия, налична при 40% от пациентите. И накрая, предсърдните аритмии, най-често предсърдно мъждене, може да са свързани с остър РЕ.

## 4.2. Оценка за клинична (предтестова) вероятност

Комбинацията от симптоми и клинични находки с наличие на предразполагащи фактори за VTE позволява класифициране на пациенти със suspectен РЕ в отделни категории за клинична или предтестова вероятност, които съответстват на все по-голяма реална вероятност за потвърден РЕ. Тази предтестова оценка може да бъде направена или чрез косвена (емпирична) клинична преценка, или чрез използване на правила за предсказване. Тъй като следтестовата (т.е. след образно изследване) вероятност за РЕ зависи не само от характеристиката на самото диагностично изследване, но и от предтестовата вероятност, последната представлява ключова стъпка във всички диагностични алгоритми за РЕ.

Стойността на емпиричната клинична преценка е потвърдена в няколко големи серии.<sup>84,85</sup> Клиничната преценка обикновено включва в диференциалната диагноза обичайни изследвания, като рентгени на гръдния кош и електрокардиограми. Тъй като на клиничната преценка ѝ липсва стандартизация, има разработени няколко ясно формулирани правила за клинично предсказване. Най-често използваните предсказващи правила от тях са ревидираното правило Geneva (Женева) (Таблица 5) и правилото Wells (Уелс) (вижте *Допълнителни данни, Таблица 1*).<sup>86</sup> Тези две правила за предсказване бяха опростени в опит за по-широко възприемане от клиничната практика;<sup>87,88</sup> опростените версии са получили независимо потвърждение.<sup>89,90</sup>

Независимо от използвания скор, процентът пациенти с потвърден РЕ могат да се очакват да бъдат ~10% в категорията малка вероятност, 30% в категорията умерена вероятност и 65% в категорията висока вероятност.<sup>92</sup> Когато се използва класификацията в две категории, процентът пациенти с потвърден РЕ е ~12% в категорията слабо вероятен РЕ и 30% в категорията много вероятен РЕ.<sup>92</sup> Прякото проспективно сравнение на тези правила е потвърдило сходни диагностични резултати.<sup>89</sup>

## 4.3. Избягване на прекомерната употреба на диагностични тестове за белодробен емболизъм

Търсенето на РЕ при всеки пациент с диспнея или гръдна болка може доведе до високи разходи и усложнения от ненужни изследвания. Критериите за изключване на белодробен емболизъм (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria, PERC) са разработени за пациенти в спешно отделение с цел избор на клинична база на пациенти, при които вероятността да имат РЕ е толкова ниска, че не трябва дори да се инициира диагностика.<sup>93</sup> Те обхващат осем клинични параметри свързани сигнификантно с липса на РЕ: възраст < 50 години; пулс < 100 удара в минута;  $\text{SaO}_2 > 94\%$ ; липса на подуване на крака; липса на кръвохрак; липса на скорошна травма или операция; липса на анамнеза за VTE; липса на неорална употреба на хормони. Резултатите от проспективно потвърдително проучване<sup>94</sup> и тези от рандомизирано проучване за подход с не по-малка стойност<sup>95</sup> са подсказали безопасно изключване на РЕ при пациенти с клинична преценка за ниска вероятност, които са покрили допълнително критериите на правилото PERC. Все пак, ниската честота на РЕ в тези проучвания<sup>94,95</sup> не позволява потвърждаване на общовалидността на тези резултати.

## 4.4. Изследване на D-димер

При наличие на остра тромбоза плазмените нива на D-димер се повишават, поради едновременно активиране на коагулацията и фибринолизата. Негативната предсказваща стойност на изследването на D-димер е висока, а нормалното ниво на D-димер прави острия РЕ или DVT слабо вероятни. От друга страна, положителната предсказваща стойност на повишените D-димер нива е ниска и от теста за D-димер няма полза за потвърждаване на РЕ. Освен това, D-димерът е по-често повишен при пациенти с карцином,<sup>96,97</sup> при хоспитализирани пациенти,<sup>89,98</sup> при тежка инфекция или възпалително заболяване и по време на бременност.<sup>99,100</sup> Съответно, броят пациенти, при които изследване на D-димер трябва да се направи, за да бъде изключен един РЕ (необходим брой изследвани лица), се покачва от 3 сред всички посетители на спешното звено до  $\geq 10$  в специфичните ситуации изброени по-горе.

Тъй като имат достъп до редица анализи на D-димер, клиницистите трябва да имат представа за диагностичното значение на теста, използван в тяхната болница. Количествените ензимно-свързани имуносорбентни анализи (ELISA) или производни на ELISA анализи имат диагностична чувствителност  $\geq 95\%$  и могат да се използват за изключване на РЕ при пациенти с ниска или умерена предтестова вероятност. В спешното отделение негативният ELISA D-димер може в комбинация с клиничната вероятност да изключи заболяването без допълнително изследване при 30% от пациентите със suspectен РЕ.<sup>101–103</sup> Проучвания за клиничен изход показват, че 3-месечният тромбоемболичен риск е бил <1% при пациенти с ниска или умерена клинична вероятност, които са оставени без лечение въз основа на негативните резултати от изследването.<sup>104</sup>

### 4.4.1. Възрастово коригирани стойности на D-димер

Специфичността на D-димер при suspectен РЕ намалява постоянно с възрастта до ~10% при пациенти на възраст >80 години.<sup>105</sup> Използването на възрастово коригирани граници



може да подобри употребата на изследването на D-димер при по-възрастни. Международно проспективно проучване за поведение прави оценка на предварително потвърдени съобразени с възрастта граници (възрастта  $\times$  10  $\mu\text{g/L}$  при пациенти на възраст  $>50$  години) в кохорта от 3346 пациенти.<sup>106</sup> Пациенти с нормална възрастово коригирана стойност на D-димер не са били подложени на СТРА; те са оставени без лечение и са проследени за период от 3 месеца. Сред 766-те пациенти, които са били на възраст  $\geq 75$  години, 673 са били с ниска клинична вероятност. Използването на възрастово съобразена (вместо „стандартните“ 500  $\mu\text{g/L}$ ) граница на D-димер е повишило броя пациенти, при които РЕ е могъл да бъде изключен от 6.4 на 30%, без допълнителни фалшиво-негативни резултати.<sup>106</sup>

#### 4.4.2. Стойности на D-димер адаптирани към клиничната вероятност

Проспективно изпитване за избор на поведение е използвало клиничното правило за вземане на решение „YEARS“, което се състои от три клинични елемента на Уелс скор (вижте *Допълнителни данни, Таблица 1*) – а именно признаци на DVT, кръвохрак и РЕ е по-вероятна от алтернативна диагноза – плюс концентрациите на D-димер.<sup>107</sup> РЕ е бил определен за изключен при пациенти без клиничните елементи и с нива на D-димер  $<1000$  ng/mL, или при пациенти с един или повече клинични елемента и нива на D-димер  $<500$  ng/mL. Всички други пациенти са били подложени на СТРА. Сред 2946-те пациенти (85%), при които РЕ е първоначално отхвърлен и които са оставени без лечение, при 18 [0.61%, 95% доверителен интервал (CI) 0.36–0.96%] по време на 3-месечното проследяване е диагностициран симптоматичен VTE. СТРА е избягната при 48% от включените чрез използване на този алгоритъм пациенти, в сравнение с 34%, ако би било използвано правилото на Уелс и фиксиран праг на D-димер от 500 ng/mL.<sup>107</sup>

#### 4.4.3. Методи за изследване на D-димер на място

В някои ситуации, по-специално в комуналната или в първичната медицинска помощ, изследването на D-димер по метода „на място“ може да има предимства пред насочването на пациента към централна лаборатория с цел изследване на D-димер. Това може да бъде особено приложимо в отдалечени райони, където достъпът до здравеопазване е ограничен.<sup>108,109</sup> Изследванията на място обаче са с по-ниска чувствителност и негативна предсказваща стойност, в сравнение с лабораторните тестове за D-димер. В систематичен обзор и метаанализ, чувствителността на местните анализи за D-димер е била 88% (95% CI 83–92%), докато лабораторното изследване за D-димер е било с чувствителност най-малко 95%.<sup>110</sup> Поради това, местните анализи за D-димер трябва да се използват само при пациенти с ниска предтестова вероятност. В тези ситуации РЕ би могъл да се изключи при 46% от пациентите със suspectен РЕ без пристъпване към образно изследване (с честота на неуспех 1.5%), както подсказва проспективно проучване в нидерландската първична помощ.<sup>111</sup>

### 4.5. Компютър-томографска пулмонална ангиография

Мултидетекторната СТРА е методът на избор за изобразяване на пулмоналната васкулатура при пациенти със suspectен РЕ. Тя позволява достатъчна дистална визуализация на пулмоналните артерии до субсегментно ниво.<sup>112–114</sup> Про-

учването PIOPED (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis) II е отчело чувствителност 83% и специфичност 96% на (главно четири-детекторната) СТРА за диагностициране на РЕ.<sup>115</sup> PIOPED II подчертава и влиянието на предтестовата клинична вероятност върху предсказващата стойност на мултидетекторната СТРА. При пациенти с ниска или умерена клинична вероятност за РЕ, негативната СТРА е имала висока негативна предсказваща стойност за РЕ (96% и съответно 89%), но негативната ѝ предсказваща стойност е била само 60%, ако предтестовата вероятност е била висока. Обратно, позитивната предсказваща стойност на положителната СТРА е била висока (92–96%) при пациенти с умерена или висока клинична вероятност, но много по-ниска (58%) при пациенти с ниска предтестова вероятност за РЕ.<sup>115</sup> Следователно, клиницистите трябва да вземат предвид допълващо изследване в случай на несъответствие между клиничната преценка и резултата от СТРА.

Няколко проучвания са осигурили доказателства за ползата от СТРА, като самостоятелен метод за образна диагностика с цел изключване на РЕ. Взети заедно, наличните данни подсказват, че негативният резултат от СТРА е достатъчен критерий за изключване на РЕ при пациенти с ниска или умерена клинична вероятност за РЕ. От друга страна, остава нерешено дали пациентите с негативна СТРА и висока клинична вероятност трябва да бъдат изследвани допълнително.

Хроничната тромбоемболична пулмонална хипертония (СТЕРН) е късно потенциално фатално последствие от РЕ, но предшестваща СТЕРН не трябва да бъде пропускана при пациенти подложени на изследване за suspectен остър РЕ. Признаците за предшестваща СТЕРН в СТРА са изброени в *Допълнителни данни, Таблица 2*; Диагностиката и поведението при СТЕРН се обсъждат в *раздел 10*.

Основните предимства, недостатъци/ограничения и радиационни въпроси, свързани с употребата на СТРА в диагностиката на РЕ, са обобщени в *Таблица 6*.

### 4.6. Белодробна сцинтиграфия

Планарният вентилация/перфузия [V/Q белодробна сцинтиграфия] скен е утвърден диагностичен метод при suspectен РЕ. Перфузионните сцинтиграфии се комбинират с вентилационни изследвания, за които могат да бъдат използвани различни изотопи, като газообразен ксенон-133, газообразен криптон-81, белязани с технеций-99m аерозоли или белязани с технеций-99m въглеродни микрочастици (Technegas). Целта на вентилационния скен е увеличаване на специфичността: при остър РЕ се очаква нормална вентилация в хипоперфузираните сегменти (несъответствие). Тъй като е нисколъчева и контраст-спестяваща процедура, V/Q скен може да се приложи предимно при амбулаторни пациенти и нормален рентген на гръдния кош, при млади пациенти (особено жени), при бременни жени, при пациенти с анамнеза за анафилактична реакция към контраст и пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.<sup>116</sup>

Резултатите от планарната белодробна сцинтиграфия често се класифицират по критериите установени в проучване PIOPED.<sup>117</sup> Тези критерии са били обект на противоречия и бяха ревизирани.<sup>118,119</sup> За да се улесни комуникацията с клиницистите се предпочита трикомпонентна класификация: нормален скен (изключващ РЕ), високо вероятностен скен (разглеждан като диагностичен за РЕ при повечето пациенти) и недиагностичен скен.<sup>120–122</sup> Проспективни проучвания за клиничен изход са подсказали, че е безопасно да

**Таблица 6: Образни методи за диагностика на белодробен емболизъм**

| Силни страни                  | Слабости/ограничения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Радиационни въпроси <sup>a</sup>                                                                                                                                    |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>СТРА</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Лесен денонощен достъп в повечето центрове</li> <li>Отлична точност</li> <li>Силно потвърждение в проспективни проучвания за клиничен изход</li> <li>Ниска честота на неубедителни резултати (3–5%)</li> <li>Може да осигури алтернативна диагноза при изключване на PE</li> <li>Кратко време на придобиване</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ефективна лъчева доза 3–10 mSv<sup>b</sup></li> <li>Значителна лъчева експозиция на гръдната тъкан при млади жени</li> </ul> |
| <b>Планарен V/Q скен</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Почти пълна липса на противопоказания</li> <li>Относително евтин</li> <li>Силно потвърждение в проспективни проучвания за клиничен изход</li> </ul>                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>По-ниско облъчване от СТРА, ефективна доза ~2 mSv<sup>b</sup></li> </ul>                                                     |
| <b>V/Q SPECT</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Почти пълна липса на противопоказания</li> <li>Най-ниска честота на недиагностични изследвания (&lt;3%)</li> <li>Висока точност въз основа на наличните данни</li> <li>Бинарна интерпретация („PE“ vs. „няма PE“)</li> </ul>                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>По-ниско облъчване от СТРА, ефективна доза ~2 mSv<sup>b</sup></li> </ul>                                                     |
| <b>Пулмонална ангиография</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Исторически златен стандарт</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Най-високо облъчване, ефективна доза 10–20 mSv<sup>b</sup></li> </ul>                                                        |

СТРА = компютър-томографска пулмонална ангиография; mGy = милигрей; mSv = милисиверт; PE = белодробен емболизъм; SPECT = еднофотонна емисионна компютърна томография; V/Q = вентилация/перфузия (белодробна сцинтиграфия).

<sup>a</sup> В тази секция ефективната лъчева доза се изразява в mSv [доза в mSv = абсорбираната доза в mGy x радиационен тегловен фактор (1.0 за рентгеновите лъчи) x тъканен тегловен фактор]. Тя е отражение на ефективните дози на всички експонирани органи, т.е. общата телесна радиационна доза от образното изследване. Сравнете с Таблица 12, в която абсорбираната лъчева доза е изразена в mGy, като израз на лъчевата експозиция на отделни органи или на плода.

<sup>b</sup> За сравнение, ефективната доза за цялото тяло при рентгеново изследване е 0.1 mSv.<sup>141</sup>

се въздържим от антикоагулантна терапия при пациенти с нормален перфузионен скен. Това беше потвърдено от рандомизирано изпитване сравняващо V/Q скен с СТРА.<sup>122</sup> Анализ на проучване PIOPED II е подсказал, че V/Q скен с висока вероятност би могъл да потвърди PE, макар че други източници подсказват, че позитивната предсказваща стойност на високо вероятностния скен не е достатъчна за потвърждаване на PE при пациенти с ниска клинична вероятност.<sup>123,124</sup>

Извършването единствено на перфузионен скен би могло да бъде приемливо при пациенти с нормален рентген на гръдния кош; всеки перфузионен дефект в тази ситуация би могъл да се приеме за несъответствие. Високата честота на недиагностичните скенове е ограничена, защото те показват необходимост от допълнителни диагностични изследвания. Предложени са различни стратегии за преодоляване на този проблем, по-специално включване на клиничната вероятност. Макар че употребата на перфузионен скен и рентген на гръдния кош с критериите на PISAPED (Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis) може да бъде свързано с ниска честота на несигурните резултати, чувствителността изглежда прекалено ниска за изключване на PE и поради това този подход може да бъде по-малко безопасен от СТРА.<sup>123,125</sup>

Няколко проучвания подсказват, че получаването на данни чрез образна диагностика с еднофотонна емисионна СТ (SPECT) с или без нискодозова СТ, може да намали процентът на недиагностичните скенове до много ниската сте-

пен 0–5%.<sup>121,126–128</sup> Повечето проучвания съобщаващи за точността на SPECT са обаче ограничени от ретроспективния си дизайн<sup>129,130</sup> или включването на самата SPECT в референтния стандарт,<sup>127</sup> а в само едно проучване е използван утвърден диагностичен алгоритъм.<sup>131</sup> И диагностичните критерии за извършване на SPECT са били различни; повечето проучвания са дефинирали PE като един или два субсегментни перфузионни дефекта без вентилационни дефекти, но тези критерии не се използват често в клиничната практика. Допълнително, оптималният метод за скениране (перфузионна SPECT, V/Q SPECT, перфузионна SPECT с неусилена СТ или V/Q SPECT с неусилена СТ) все още подлежи на дефиниране. И накрая, налице са малък брой проучвания за клиничен изход, при това с непълно проследяване.<sup>132</sup> Необходими са широкомащабни проспективни проучвания за валидизация на вариантите на изследване с SPECT.

Основните предимства, недостатъци/ограничения и радиационни въпроси свързани с употребата на V/Q скен и V/Q SPECT в диагностиката на PE са обобщени в Таблица 6.

#### 4.7. Пулмонална ангиография

Няколко десетилетия пулмоналната ангиография беше „златният стандарт“ за диагностика и изключване на остър PE, но сега тя се прави рядко, тъй като по-малко инвазивната СТРА предлага сходна диагностична точност.<sup>133</sup> Диагнозата остър PE се базира на директни доказателства за тромб в

две проекции, под формата на дефект на пълнене или на ампутация на белодробен артериален клон.<sup>134</sup> Чрез дигитална субтракционна ангиография могат да бъдат визуализирани тромби в субсегментните артерии с големина 1–2 mm, но на това ниво се срещат значителни междуличностови разлики в заключенията.<sup>135,136</sup>

Пулмоналната ангиография не е свободна от риск. В проучване при 1111 пациенти процедурната смъртност е била 0.5%, големи нефатални усложнения са настъпили при 1%, а малки усложнения при 5%.<sup>137</sup> Мнозинството от смърните случаи са настъпили при пациенти с компрометирана хемодинамика или респираторна недостатъчност. Количеството контрастно средство трябва да бъде ограничено, а неселективните въпръсквания трябва да се избягват при пациенти с нарушена хемодинамика.<sup>138</sup>

Основните предимства, недостатъци/ограничения и радиационни въпроси свързани с извършване на пулмонална ангиография за диагностика на РЕ са обобщени в Таблица 6.

#### 4.8. Магнитно-резонансна ангиография

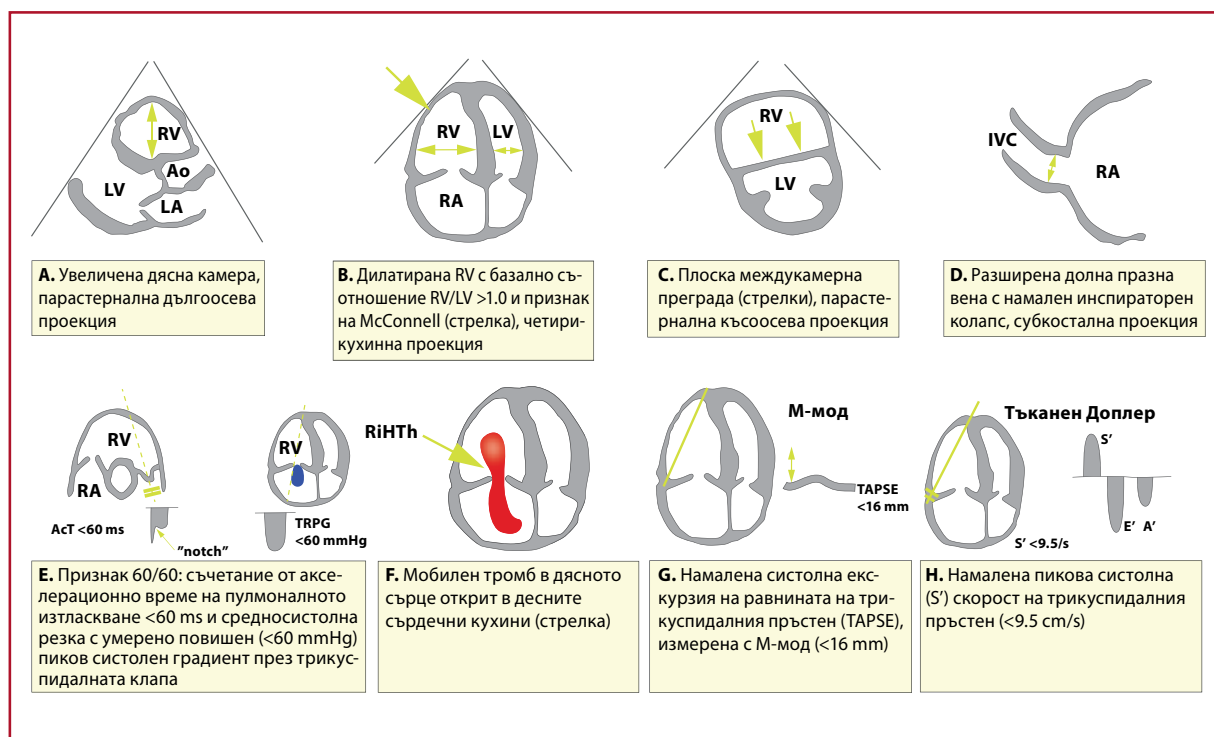
Магнитно-резонансната ангиография (MRA) е оценена в продължение на няколко години по отношение на suspectната РЕ. Резултатите от широкомащабни проучвания<sup>139,140</sup> показват обаче, че тази методика, макар и обещаваща, все още не е готова за клиничната практика, поради ниската си чувствителност, високия дял неопределени резултати от MRA и ни-

ската си достъпност в повечето спешни случаи. Хипотезата, че негативна MRA, комбинирана с отсъствие на проксимална DVT при компресионна ултрасонография (CUS), може да отхвърли безопасно клинично сигнификантна РЕ се изследва в момента в продължаващо многоцентрово проучване за клиничен изход [Clinicaltrials.gov National Clinical Trial (NCT) number 02059551].

#### 4.9. Ехокардиография

Острият РЕ може да доведе до тензионно претоварване на RV и дисфункция, която може да бъде открита с ехокардиография. Предвид особената геометрия на RV, няма отделен ехокардиографски параметър, който осигурява бърза и надеждна информация за RV размери или функция. По тази причина ехокардиографските критерии за диагностика на РЕ са били различни в проучванията. Поради докладваната негативна предсказваща стойност от 40–50%, негативният резултат не може да изключи РЕ.<sup>124,142,143</sup> От друга страна, признаци на RV претоварване или дисфункция могат да бъдат намерени и в отсъствие на остър РЕ и могат да се дължат на придружаващи сърдечни или респираторни заболявания.<sup>144</sup>

Ехокардиографските находки за RV претоварване и/или дисфункция са представени графично във *Фигура 3*. RV дилатация се открива при  $\geq 25\%$  от пациентите с РЕ с трансторакална ехокардиография (TTE) и спомага за рискова стратификация на болестта.<sup>145</sup> Има сведения, че по-специ-



**Фигура 3:** Графично представяне на трансторакални ехокардиографски параметри за оценка на деснокамерното тензионно претоварване.

A' = пикова къснодиастолна (по време на предсърдната контракция) скорост на трикуспидалния пръстен изобразена с тъканен Доплер; AcT = време на ускорение (акселерационно време) измерено с Доплер в деснокамерния изход; Ao = аорта; E' = пикова раннодиастолна скорост на трикуспидалния пръстен изобразена с тъканен Доплер; IVC = долна празна вена; LA = ляво предсърдие; LV = лява камера; RA = дясно предсърдие; RiHTh = десносърдечен тромб (или тромби); RV = дясна камера/деснокамерен/а/о/и; S' = пикова систолна скорост на трикуспидалния пръстен измерена с тъканен Доплер; TAPSE = систолна екскурзия на равнината на трикуспидалния пръстен; TRPG = пиков систолен градиент през трикуспидалната клапа

фични ехокардиографски находки запазват високото си предсказващо ниво за РЕ, дори и при наличие на предшестващо кардиореспираторно заболяване. Така, комбинацията от време на акцелерация на пулмоналното изтласкване (измерено в RV изходен тракт) <60 ms с пиков систолен градиент през трикуспидалната клапа <60 mmHg (признак „60/60“) или с потиснат контрактилитет на свободната стена на RV в сравнение с „ехокардиографския“ RV връх (признак на McConnell) указва РЕ.<sup>146</sup> Тези признаци обаче са налични само при ~12% и съответно 20% от неподбрани пациенти с РЕ.<sup>145</sup> Откриването на ехокардиографски признаци за RV тензионно претоварване помага за разграничаване на остър РЕ от хипокинезия на свободната стена на RV или акинезия дължаща се на RV инфаркт, които могат да наподобят признака на McConnell.<sup>147</sup> Трябва да се отбележи, че при ~10% от пациентите с РЕ ехокардиографията може да покаже потенциално подвеждащи инциденти находки, като сигнификантна LV систолна дисфункция или клапно сърдечно заболяване.<sup>145</sup> Намалената систолна екскурзия на равнината на трикуспидалния пръстен (TAPSE) може да бъде също налице при пациенти с РЕ.<sup>148,149</sup> Ехокардиографските параметри на RV функция получени чрез образна диагностика с тъканен Доплер и оценка на стрейна на RV стена може също да бъдат повлияни от наличието на остър РЕ (Фигура 3). Те обаче имат вероятно ниска чувствителност като изолирани находки, тъй като за тях се съобщава че са нормални при хемодинамично стабилни пациенти, въпреки наличието на РЕ.<sup>150,151</sup>

Ехокардиографското изследване не е задължителна част от рутинната диагностика при хемодинамично стабилни пациенти със suspectен РЕ,<sup>124</sup> макар че то може да бъде полезно за диференциалната диагноза при остра диспнея. Това е в контраст със suspectния високорисков РЕ, при който липсата на ехокардиографски признаци за RV претоварване или дисфункция на практика изключва РЕ като причина за хемодинамична нестабилност. Във втория случай ехокардиографията може да помогне допълнително за диференциална диагноза на причината за шок чрез откриване на перикардна тампонада, остра клапна дисфункция, тежка глобална или регионална LV дисфункция, аортна дисекация или хиповолемия.<sup>152</sup> И обратно, при хемодинамично компрометиран пациент със suspectен РЕ недвусмислените признаци за RV тензионно обременяване, особено с по-специфични ехокардиографски находки (признак 60/60, признак на McConnell или тромб в дясното сърце) оправдават спешното реперфузионно лечение за РЕ, ако при пациент с висока клинична вероятност и без други видими причини за тензионно RV претоварване не е възможно незабавно извършване на СТ ангиография.<sup>152</sup>

Подвижни тромби в дясното сърце се откриват с TTE или трансезофагеална ехокардиография (TOE), или чрез CT angiography при <4% сред неподбрани пациенти с РЕ.<sup>153–155</sup> Честотата им може да достигне 18% сред пациенти с РЕ в условията на интензивни грижи.<sup>156</sup> Подвижните десносърдечни тромби по същество потвърждават диагнозата РЕ и са свързани с висока ранна смъртност, особено при пациенти с RV дисфункция.<sup>155,157–159</sup>

При някои пациенти със suspectен остър РЕ ехокардиографията може да открие повишена дебелина на RV стена или трикуспидална инсуфициенция със скорост на джета надхвърлящи стойностите съвместими с остро тензионно RV претоварване (>3.8 m/s или пиков систолен градиент през трикуспидалната клапа >60 mmHg).<sup>160</sup> В тези случаи, в диференциалната диагноза трябва да бъде включена хронична тромбоемболична (или друга) пулмонална хипертония (PH).

#### 4.10. Компресионна ултрасонография

В мнозинството от случаите РЕ произлиза от DVT на долния крайник и много рядко от DVT на горния крайник (най-вече след венозна катетеризация). В проучване използващо венография, DVT е била установена при 70% от пациентите с доказан РЕ.<sup>161</sup> В днешно време, CUS на долните крайници до голяма степен замества венографията с цел диагностика на DVT. CUS има чувствителност >90% и специфичност ~95% при проксимална симптомна DVT.<sup>162,163</sup> CUS открива DVT при 30–50% от пациентите с РЕ,<sup>162–164</sup> и намирането на проксимална DVT при пациенти със suspectен за РЕ, се счита за достатъчно основание за антикоагулантно лечение без допълнително изследване.<sup>165</sup> Пациентите, при които РЕ е потвърден обаче индиректно от наличието на проксимална DVT трябва да бъдат предложени на рискова оценка за тежест на РЕ и на риска от ранна смърт.

В условията на suspectен РЕ, CUS може да бъде ограничена до просто четириточково изследване (слабините и задколенните ямки, двустранно). Единственият валидиран диагностичен критерий за DVT е непълната компресивност на вената, което показва наличие на тромб, а измерванията на кръвотока са ненадеждни. Позитивният проксимален резултат от CUS има висока позитивна предсказваща стойност за РЕ. Високата диагностична специфичност (96%), заедно с ниска чувствителност (41%), на CUS в тези условия беше демонстрирана от скоршен метаанализ.<sup>165,166</sup> CUS е полезна процедура в диагностичната стратегия при пациенти с противопоказания за СТ.

#### 4.11. Препоръки за диагностика

| Препоръки                                                                                                                                                                                                                          | Клас <sup>a</sup> | Ниво <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Суспектен РЕ с хемодинамична нестабилност</b>                                                                                                                                                                                   |                   |                   |
| При суспектен високорисков РЕ, както показва наличието на хемодинамична нестабилност, (в зависимост от достъпността и клиничните обстоятелства) се препоръчва ехокардиография до леглото на болния или спешна СТРА. <sup>169</sup> | I                 | C                 |
| При пациенти със suspectен високорисков РЕ се препоръчва незабавно инициране на i.v. антикоагулация с UFH, включваща съобразена с теглото болусна инжекция.                                                                        | I                 | C                 |
| <b>Суспектен РЕ без хемодинамична нестабилност</b>                                                                                                                                                                                 |                   |                   |
| Препоръчва се употреба на утвърдени диагностични критерии за РЕ. <sup>12</sup>                                                                                                                                                     | I                 | B                 |
| При пациенти с висока или умерена клинична вероятност за РЕ се препоръчва незабавно инициране на антикоагулация при продължаване на диагностичния процес.                                                                          | I                 | C                 |

Продължава



## Продължение

| Клинична оценка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                  |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---|
| Препоръчва се диагностичната стратегия да се базира на клинична вероятност, оценена чрез клинична преценка или чрез утвърдено предсказващо правило. <sup>89,91,92,103,134,170–172</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | I                | A |
| D-димер                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |   |
| Препоръчва се изследване на плазмения D-димер, за предпочитане с използване на високочувствителен анализ, при пациенти в извънболнично/спешно звено с ниска или умерена клинична вероятност за РЕ или със слабо вероятен РЕ, с цел намаляване на нуждата от излишни образни изследвания и облъчване. <sup>101–103,122,164,171,173,174</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | I                | A |
| Като алтернатива на фиксираните граници на D-димер, с цел изключване на РЕ при пациенти с ниска или умерена клинична вероятност, или при които РЕ е слабо вероятен, трябва да се вземе предвид негативният D-димерен тест с използване на възрастово коригирани граници (възраст $\times$ 10 $\mu\text{g/L}$ , при пациенти на възраст $>50$ години). <sup>106</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | IIa              | B |
| Като алтернатива на фиксираните или възрастово коригираните граници на D-димер, с цел изключване на РЕ, трябва да се вземат предвид съобразени с клиничната вероятност нива на D-димер. <sup>107</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | IIa              | B |
| При пациенти с висока клинична вероятност за РЕ не се препоръчва измерване на D-димер, тъй като нормалният резултат не изключва категорично РЕ, дори когато е използван високочувствителен анализ. <sup>175,176</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | III              | A |
| СТРА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |   |
| Препоръчва се отхвърляне на диагнозата РЕ (без допълнителни изследвания), когато СТРА се окаже нормална при пациент с ниска или умерена клинична вероятност за РЕ или при който РЕ е слабо вероятен. <sup>101,122,164,171</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | I                | A |
| Препоръчва се приемане на диагнозата РЕ (без допълнителни изследвания), ако СТРА показва сегментен или по-проксимален дефект на изпълване при пациент с умерена или висока клинична вероятност за РЕ. <sup>115</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | I                | B |
| Трябва да се вземе предвид отхвърляне на диагнозата РЕ (без допълнителни изследвания), ако СТРА е нормална при пациент с висока клинична вероятност за РЕ или силно вероятен РЕ. <sup>171</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | IIa              | B |
| Допълнителни образни изследвания за потвърждаване на РЕ могат да се вземат предвид в случай на изолирани субсегментни дефекти на изпълване. <sup>115</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | IIb              | C |
| СТ венография не се препоръчва като допълнение към СТРА. <sup>115,164</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | III              | B |
| V/Q скintiграфия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |   |
| Препоръчва се отхвърляне на диагнозата РЕ (без допълнителни изследвания), ако перфузионният белодробен скен е нормален. <sup>75,122,134,174</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | I                | A |
| Трябва да се вземе предвид поставяне на диагноза РЕ (без допълнителни изследвания), ако V/Q скен показва висока вероятност за РЕ. <sup>134</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | IIa              | B |
| Недиагностичен V/Q скен трябва да се вземе предвид като изключващ РЕ, когато се съчетава с негативна проксимална CUS при пациенти с ниска клинична вероятност за РЕ или слабо вероятен РЕ. <sup>75,122,174</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | IIa              | B |
| V/Q SPECT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  |   |
| V/Q SPECT може да се вземе предвид за поставяне на диагноза РЕ. <sup>121,126–128</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | IIb <sup>d</sup> | B |
| CUS на долните крайници                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |   |
| Препоръчва се поставяне на диагноза VTE (и РЕ), ако CUS показва проксимална DVT при пациент с клинична суспекция за РЕ. <sup>164,165</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | I                | A |
| Ако CUS показва само дистална DVT, трябва да се вземе предвид допълнително изследване за потвърждаване на РЕ. <sup>177</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | IIa              | B |
| Ако за потвърждаване на РЕ е използвана позитивна проксимална CUS, трябва да се вземе предвид оценка на тежестта на РЕ позволяваща лечението да бъде съобразено с риска. <sup>178,179</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | IIa              | C |
| MRA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  |   |
| MRA не се препоръчва с цел изключване на РЕ. <sup>139,140</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | III              | A |
| <p>СТ = компютърна томограма; СТРА = компютър-томографска пулмонална ангиография/ангиограма; CUS = компресионна ултрасонография; DVT = дълбока венозна тромбоза; i.v. = венозен/а/о/и; MRA = магнитно-резонансна ангиография; РЕ = белодробен емболизъм; SPECT = еднофотонна емисионна компютърна томография; UFH = нефракциониран хепарин; V/Q = вентилация/перфузия (белодробна скintiграфия); VTE = венозен тромбоемболизъм.</p> <p><sup>a</sup> Клас на препоръките</p> <p><sup>b</sup> Ниво на доказателственост.</p> <p><sup>c</sup> Могат да се използват граници за стойностите на D-димер съобразени с клиничната вероятност въз основа на модел YEARS (признаци на DVT, кръвохрак и дали алтернативна диагноза е по-малко вероятна от РЕ). Съгласно този модел, РЕ се изключва при пациенти без клинични прояви и нива на D-димер <math>&lt;1000 \mu\text{g/L}</math> или при пациенти с един или повече клинични признаци и нива на D-димер <math>&lt;500 \mu\text{g/L}</math>.<sup>107</sup></p> <p><sup>d</sup> Ниско ниво на препоръките, предвид ограниченията обобщени в Таблица 5.</p> |                  |   |

Вероятността за позитивна проксимална CUS при суспектен РЕ е по-висока при пациенти с признаци и симптоми свързани с вените на крака, отколкото при безсимптомни пациенти.<sup>162,163</sup>

При пациенти приети в спешно отделение с хемодинамична нестабилност и суспекция за РЕ, комбинирането на венозен ултразвук със сърдечен ултразвук може да увеличи допълнително специфичността. Обратно, в едно проуч-

ване ехокардиограмата без признаци на RV деснокамерна дисфункция и нормален венозен ултразвук са изключили РЕ при висока (96%) негативна предсказваща стойност.<sup>167</sup>

За допълнителни подробности относно диагностиката и поведението при DVT, читателят се насочва към общия консенсусен документ на работните групи на ESC по Аорта и периферни съдови заболявания и по Пулмонална циркулация и деснокамерна функция.<sup>1</sup>



## 4.12. Компютър-томографска венография

Когато се извършва СТРА, има възможност за изобразяване на дълбоките вени на долните крайници по време на същото изследване.<sup>115</sup> Този подход обаче не е широко потвърден и допълнителната стойност на венозната част на образната диагностика е ограничен.<sup>164</sup> Нещо повече, използването на СТ венография е свързано с повишени лъчеви дози.<sup>168</sup>

## 5. Оценка на тежестта на белодробния емболизъм и на риска от ранна смърт

Рисковата стратификация на пациенти с РЕ е задължителна с цел определяне на подходящото терапевтично поведение. Както е описано в *раздел 3.3*, началната рискова стратификация се базира на клинична симптоматика и признаци за хемодинамична нестабилност (*Таблица 4*), които показват висок риск от ранна смърт. В голямата останала група пациенти с РЕ, които се представят без хемодинамична нестабилност, допълнителната (разширена) рискова стратификация изисква оценката на две групи прогностични критерии: (i) клинични, образни и лабораторни индикатори за тежестта на РЕ, свързани най-вече с наличието на RV дисфункция; и (ii) наличие на коморбидност и други отежняващи състояния, които могат да повлияят неблагоприятно ранната прогноза.

### 5.1. Клинични параметри за тежест на белодробния емболизъм

Острата RV недостатъчност, дефинирана като бързо прогресиращ синдром със системен оток в резултата на нарушено RV пълнене и/или редуциран дебит в изхода на RV,<sup>68</sup> е основна детерминанта за клиничен изход при остър РЕ. Тахикардия, ниско систолно BP, респираторна недостатъчност (тахипнея и/или ниска SaO<sub>2</sub>), и синкоп, самостоятелно или в комбинация, се свързват с неблагоприятна близка прогноза при остър РЕ.

### 5.2. Образна диагностика на деснокамерните размери и функция

#### 5.2.1. Ехокардиография

Ехокардиографските параметри, използвани за стратификация на ранния риск при пациенти с РЕ, са представени графично във *Фигура 3*, а техните прогностични стойности са обобщени в *Допълнителни данни, Таблица 3*. От тях, съотношението RV/LV диаметри  $\geq 1.0$  и TAPSE  $< 16$  mm са находките, за които най-често се докладва връзка с неблагоприятна прогноза.<sup>148</sup>

Най-общо, данни за RV дисфункция в ехокардиографията се установяват при  $\geq 25\%$  от неподбрани пациенти с остър РЕ.<sup>145</sup> Системни обзори и метаанализи са подсказали, че RV дисфункция в ехокардиографията е свързана с повишен риск от краткосрочна смъртност при пациенти, които при представянето си изглеждат хемодинамично стабилни,<sup>180,181</sup> но общата ѝ позитивна предсказваща стойност за смърт свързана с РЕ е била ниска ( $< 10\%$ ) в един метаанализ.<sup>180</sup> Този

недостатък е частично свързан с факта, че ехокардиографските параметри са оказват трудности за стандартизиране.<sup>148,180</sup> Въпреки това, ехокардиографската оценка на морфологията и функцията на RV са широко признати като ценно средство за прогностична оценка при нормотензивни пациенти с остър РЕ в клиничната практика.

В допълнение към RV дисфункция, ехокардиографията може да идентифицира дясно-ляв шънт през отворен форамен овале и наличие на дясносърдечни тромби, като и двете находки са свързани с повишена смъртност при пациенти с остър РЕ.<sup>67,158</sup> При пациенти с остър РЕ и RV дисфункция отвореният форамен овале повишава и риска от исхемичен инсулт, поради парадоксален емболизъм,<sup>182,183</sup>

#### 5.2.2. Компютър-томографска пулмонална ангиография

Параметрите на СТРА, използвани за статификация на ранния риск при пациенти с РЕ, са обобщени в *Допълнителни данни, Таблица 3*. Четирикухинните проекции на сърцето с СТ ангиография могат да открият RV увеличение (теледиастолен диаметър на RV и отношение RV/LV измерени в напречна или четирикухинна проекция), като индикатор за RV дисфункция. Прогностичната стойност на увеличената RV е подкрепена от резултатите в проспективно многоцентрово проучване при 457 пациенти.<sup>184</sup> В това проучване RV увеличение (дефинирано като отношение RV/LV ratio  $\geq 0.9$ ) е било независим предиктор за неблагоприятен вътреболничен изход, както при цялата популация с РЕ [hazard ratio (HR) 3.5, 95% CI 1.6–7.7], така и при хемодинамично стабилни пациенти (HR 3.8, 95% CI 1.3–10.9).<sup>184</sup> Метаанализ на 49 проучвания, изследващи  $> 13\,000$  пациенти с РЕ, е потвърдил, че повишеното съотношение RV/LV  $\geq 1.0$  в СТ е свързано с 2.5-кратно повишение на риска от обща смъртност [odds ratio (OR) 2.5, 95% CI 1.8–3.5] и с петкратно по-голям риск от свързана с РЕ смъртност (OR 5.0, 95% CI 2.7–9.2).<sup>185</sup>

Леката RV дилатация (RV/LV малко над 0.9) в СТ е честа находка ( $> 50\%$  от хемодинамично стабилните пациенти с РЕ<sup>186</sup>), но тя изглежда има по-малко прогностично значение. Все пак, нарастващите съотношения RV/LV диаметър са свързани с покачваща се прогностична специфичност,<sup>187,188</sup> даже и при пациенти, считани за „нискорискови“ въз основа на клинични критерии.<sup>186</sup> И така, отношенията RV/LV  $\geq 1.0$  (вместо над 0.9) в СТ ангиография могат да бъдат по-подходящи за указване на лоша прогноза.

Отделно от RV размер и отношение RV/LV, СТ може да осигури допълнителна прогностична информация на базата на обемен метричен анализ на сърдечните камери<sup>189–191</sup> и на оценка на контрастния рефлукс в долната празна вена (IVC).<sup>185,192,193</sup>

### 5.3. Лабораторни биомаркери

#### 5.3.1. Маркери за миокардно увреждане

Повишените концентрации плазмен тропонин при хоспитализацията могат да бъдат свързани с по-лоша прогноза в острата фаза на РЕ. Като елевации на сърдечни тропонини I или T се определят концентрации над нормалните граници, а праговете зависят от използвания анализ; един метаанализ прави обзор на разграничаващите стойности.<sup>194</sup> Между 30% (при използване на конвенционални анализи)<sup>194,195</sup> и 60% (при използване на високочувствителни анализи)<sup>196,197</sup> от пациентите с РЕ имат повишени концентрации на сърдечен

тропонин I или T. Един метаанализ е показал, че повишените тропонинови концентрации са свързани с повишен риск от смъртност, както при неподбрани пациенти (OR 5.2, 95% CI 3.3–8.4), така и при тези, които са хемодинамично стабилни при представянето си (OR 5.9, 95% CI 2.7–13.0).<sup>195</sup>

Сами по себе си, повишените циркулиращи нива на сърдечни тропонини имат относително ниска специфичност и позитивна предсказваща стойност за ранна смъртност при нормотензивни пациенти с остър РЕ. Когато обаче се интерпретират в комбинация с клинични и образни находки, те могат да подобрят идентифицирането на повишен риск във връзка с РЕ и допълнителната прогностична стратификация при такива пациенти (*Допълнителни данни, Таблица 4*). В другия край на спектъра на тежестта високочувствителните тропонинови анализи притежават висока негативна предсказваща стойност в условията на остър РЕ.<sup>197</sup> Например, в проспективна многоцентрова кохорта от 526 нормотензивни пациенти, концентрации на високочувствителния тропонин T <14 pg/mL са имали 98% негативна предсказваща стойност за изключване на неблагоприятен вътреболничен клиничен изход.<sup>63</sup> Възрастово коригираните гранични стойности на високочувствителния тропонин T ( $\geq 14$  pg/mL за пациенти на възраст <75 години и  $\geq 45$  pg/mL за тези  $\geq 75$  години) могат да подобрят още повече негативната предсказваща стойност на този биомаркер.<sup>196</sup>

Сърдечният тип свързващ мастните киселини протеин (H-FABP), ранен и чувствителен маркер за миокардно увреждане, осигурява прогностична информация при остър РЕ, както при неподбрани,<sup>198,199</sup> така и при нормотензивни пациенти.<sup>200,201</sup> В метаанализ изследващ 1680 пациенти с РЕ, концентрации на H-FABP  $\geq 6$  ng/mL са били свързани с неблагоприятен краткосрочен изход (OR 17.7, 95% CI 6.0–51.9) и обща смъртност (OR 32.9, 95% CI 8.8–123.2).<sup>202</sup>

### 5.3.2. Маркери за деснокамерна дисфункция

Тензионното претоварване на RV поради остър РЕ е свързано с повишен миокарден стрес, който води до освобождаването на B-тип натриуретичен пептид (BNP) и N-терминален (NT)-proBNP. По този начин, плазмените нива на натриуретичните пептиди отразяват тежестта на RV дисфункция и хемодинамичното влошаване при остър РЕ.<sup>203</sup> Един метаанализ е установил, че 51% от 1132 неподбрани пациенти с остър РЕ са имали при хоспитализацията повишени концентрации BNP или NT-proBNP; тези пациенти са имали 10% риск от ранна смърт (95% CI 8.0–13%) и 23% (95% CI 20–26%) риск от неблагоприятен клиничен изход.<sup>204</sup>

Подобно на сърдечните тропонини (вижте по-горе), повишените концентрации BNP или NT-proBNP притежават ниска специфичност и позитивна предсказваща стойност (за ранна смъртност) при нормотензивни пациенти с РЕ,<sup>205</sup> но ниските нива на BNP или NT-proBNP са способни да изключат неблагоприятен ранен клиничен изход при високи специфичност и негативна предсказваща стойност.<sup>180</sup> В това отношение, границата <500 pg/mL на NT-proBNP била използвана за подбор на пациенти за домашно лечение в многоцентрово проучване за поведение.<sup>206</sup> Ако бъде поставен акцент върху нарастването на прогностичната специфичност за неблагоприятен ранен изход, по-високите гранични стойности  $\geq 600$  pg/mL биха могли да бъдат по-подходящи.<sup>207</sup>

### 5.3.3. Други лабораторни биомаркери

Лактатът е маркер за дисбаланс между тъканното снабдяване с кислород и нуждите, а съответно и за тежък РЕ с

манифестно или предстоящо влошаване на хемодинамиката. Повишените артериални плазмени нива  $\geq 2$  mmol/L предсказват свързани с РЕ усложнения, както при неподбрани,<sup>208</sup> така и при първоначално нормотензивни<sup>209,210</sup> пациенти с РЕ. Повишените нива на серумния креатинин и понижената (изчислена) гломерулна филтрация са свързани с 30-дневна обща смъртност при РЕ.<sup>211</sup> Повишените, свързани с неутрофилна гелатиназа, липокалцин и цистатин C, които показват осто бъбречно увреждане, също имат прогностична стойност.<sup>212</sup>

Скорошен метаанализ изследващ 18 616 пациенти с остър РЕ е установил, че хипонатриемията е предсказвала вътреболничната смъртност (OR 5.6, 95% CI 3.4–9.1).<sup>213</sup>

При ендегенен стрес, хипотония и нисък CO се наблюдава вазопресин. Има съобщения, че сурогатният му маркер копептин е полезен за рисковата стратификация при пациенти с остър РЕ.<sup>214,215</sup> В едноцентрово дериватно проучване изследващо 268 нормотензивни пациенти с РЕ, копептинови нива  $\geq 24$  pmol/L са били свързани с 5.4-кратно (95% CI 1.7–17.6) повишен риск от неблагоприятен изход.<sup>216</sup> Тези резултати са потвърдени при 843 нормотензивни пациенти с РЕ включени проспективно в три европейски кохорти.<sup>217</sup>

## 5.4. Комбинирани параметри и скорове за оценка на тежестта на белодробната емболия

При пациенти, които се представят без хемодинамична нестабилност, базалните находки може да не бъдат достатъчни за определяне и последваща класификация на тежестта на РЕ и на ранния свързан с РЕ риск, ако бъдат използвани като единствени параметри. Поради това са използвани различни комбинации от описани по-горе клинични, образни и лабораторни параметри с цел изграждане на прогностични скорове, които позволяват (полу)количествена оценка на ранния свързан с РЕ риск от смърт. От тях, скоровете Bova<sup>218–221</sup> и FAST [H-FABP (или високочувствителен тропонин T), Синкоп, Тахикардия]<sup>219,222,223</sup> са валидизирани в кохортни проучвания (вижте *Допълнителни данни, Таблица 4*). Тяхното приложение обаче с цел определяне на подхода към пациентите остава неизяснено. Досега, само комбинацията от RV дисфункция в ехокардиограма (или СТРА) и положително изследване за сърдечен тропонин е изпробвана пряко като насока за вземане на ранни терапевтични решения (антикоагулация плюс реперфузионно лечение vs. само антикоагулация) в голямо рандомизирано контролирано изпитване (RCT) на РЕ пациенти представящи се с хемодинамична нестабилност.<sup>224</sup>

## 5.5. Интегриране на утежняващи фактори и коморбидност в рисковата оценка на острия белодробен емболизъм

В допълнение към клинични, образни и лабораторни находки, които са директно свързани с тежестта на РЕ и свързаната с РЕ ранна смърт, базалните параметри, свързани с утежняващи състояния и коморбидност, са необходими за оценка на общия риск от смъртност при пациента и ранния изход. Сред кли-

ничните скорове интегриращи тежест на PE и коморбидност, най-обширно потвърден досега е PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) (Таблица 7).<sup>225–228</sup> Основната сила на PESI се състои в надеждната идентификация на пациенти с нисък риск от 30-дневна смъртност (PESI клас I и клас II). Едно рандомизирано изпитване е приложило ниския PESI като основен включващ критерий за домашно лечение при остър PE.<sup>178</sup>

Предвид сложността на оригиналния PESI, който включва 11 параметри с различна тежест, беше разработена и утвърдена опростена версия (sPESI; Таблица 7).<sup>229–231</sup> Както при оригиналната версия, силата на sPESI се състои в надеждна идентификация на пациенти с нисък риск от 30-дневна смъртност. Прогностичната роля на sPESI беше потвърдена в обсервационни кохортни проучвания,<sup>227,228</sup> макар че този индекс все още не е използван проспективно за насочване на терапевтичното поведение при пациенти с нискорисков PE. Диагностицирането на едновременно

DVT е идентифицирано като неблагоприятен прогностичен фактор, тъй като тя е независимо свързана със смърт през първите 3 месеца след остър PE.<sup>232</sup> В метаанализ изследващ 8859 пациенти с PE, наличието на придружаваща DVT е било потвърдено като предиктор на 30-дневната обща смъртност (OR 1.9, 95% CI 1.5–2.4), макар че тя не е предсказвала неблагоприятни последици свързани с PE за срок от 90 дни.<sup>233</sup> И така, съпътстващата DVT може да се разглежда като индикатор за сигнификантна коморбидност при остър PE.

## 5.6. Стратегия за прогностична оценка

Класификацията на тежестта на PE и на риска от ранна (вътреболнична или 30-дневна) смърт е обобщена в Таблица 8. Рисквата оценка при остра PE започва със съмнение за болестта и инициране на диагностиката. В тази ранна фаза критично значение има идентифицирането на пациенти със (суспектен) високорисков PE. Тези клинични условия налагат спешен диагностичен алгоритъм (Фигура 4) и незабавно насочване за реперфузионно лечение, както е обяснено в раздел 7 и представено във Фигура 6 и Допълнителни данни, Фигура 1. Изследване на лабораторни биомаркери, като сърдечни тропонини или натриуретични пептиди не е необходимо за незабавни терапевтични решения при пациенти с високорисков PE.

Когато в момента на представяне липсва хемодинамична нестабилност, се препоръчва допълнителна рискова стратификация на PE, тъй като тя позволява ранно освобождаване vs. хоспитализация или мониториране на пациента (обяснени в раздел 7). Таблица 8 предоставя обзор на клиничните, образните и лабораторните параметри, използвани за разграничаване на умеренорисков и нискорискови PE. PESI – в оригиналната си или опростена форма – сега е най-екстензивно валидизираният и най-широко използван клиничен скор, тъй като той интегрира базални индикатори за тежест на острия епизод на PE с влошаващите състояния и коморбидността на пациента. Като цяло, PESI клас I–II или sPESI=0 са надеждни предиктори на нискорисков PE.

В допълнение към клинични параметри, пациентите в групата с междинен риск, които показват данни, както за RV дисфункция (с ехокардиография или СТРА) и повишени нива на сърдечни биомаркери в циркулацията (особено положително изследване за сърдечен тропонин) се класифицират във висока-умерена рискова категория. Както ще бъде обсъдено по-подробно в раздел 7, в тези случаи се препоръчва внимателно проследяване, което би позволило ранно откриване на хемодинамична декомпенсация или колапс и съответно нуждата от спасителна реперфузионна терапия.<sup>179</sup> Пациенти, при които RV изглежда нормална при ехокардиография или СТРА и/или които са с нормални нива на сърдечни биомаркери, принадлежат към категорията ниско-умерен риск. Като алтернативен подход, употребата на допълнителни прогностични скорове комбиниращи клинични, образни и лабораторни параметри може да се вземе предвид за полуколичествена оценка на тежестта на епизода на PE и разграничаване на PE с високо-умерен риск от PE с ниско-умерен риск. В Допълнителни данни, Таблица 4 са изброени най-често изследваните с тази цел скорове в обсервационни (кохортни) проучвания; нито един от тях обаче не е бил използван досега в RCTs.

**Таблица 7: Оригинален и опростен индекс за тежест на белодробния емболизъм (Pulmonary Embolism Severity Index, PESI)**

| Параметър                                   | Оригинална версия <sup>226</sup>                                                                                                                                                                               | Опростена версия <sup>229</sup>                                       |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Възраст                                     | Възраст в години                                                                                                                                                                                               | 1 точка (при възраст >80 години)                                      |
| Мъжки пол                                   | +10 точки                                                                                                                                                                                                      | –                                                                     |
| Карцином                                    | +30 точки                                                                                                                                                                                                      | 1 точка                                                               |
| Хронична сърдечна недостатъчност            | +10 точки                                                                                                                                                                                                      | –                                                                     |
| Хронично белодробно заболяване              | +10 точки                                                                                                                                                                                                      | 1 точка                                                               |
| Сърдечна честота ≥110 b.p.m.                | +20 точки                                                                                                                                                                                                      | 1 точка                                                               |
| Систолно BP <100                            | +30 точки                                                                                                                                                                                                      | 1 точка                                                               |
| Дихателна честота >30 в минута              | +20 точки                                                                                                                                                                                                      | –                                                                     |
| Температура <36°C                           | +20 точки                                                                                                                                                                                                      | –                                                                     |
| Променен психичен статус                    | +60 точки                                                                                                                                                                                                      | –                                                                     |
| Артериална оксигемоглобинова сатурация <90% | +20 точки                                                                                                                                                                                                      | 1 точка                                                               |
| <b>Рискова подгрупа<sup>a</sup></b>         |                                                                                                                                                                                                                |                                                                       |
|                                             | <b>Клас I: ≤65 точки</b><br>много нисък 30-дневен риск от смърт (0–1.6%)<br><b>Клас II: 66–85 точки</b><br>нисък риск от смърт (1.7–3.5%)                                                                      | <b>0 точки</b> =<br>30-дневен риск от смърт 1.0% (95% CI 0.0–2.1%)    |
|                                             | <b>Клас III: 86–105 точки</b><br>умерен риск от смърт (3.2–7.1%)<br><b>Клас IV: 106–125 точки</b><br>висок риск от смърт (4.0–11.4%)<br><b>Клас V: &gt;125 точки</b><br>много висок риск от смърт (10.0–24.5%) | <b>≥1 точка</b> =<br>30-дневен риск от смърт 10.9% (95% CI 8.5–13.2%) |

BP = кръвно налягане; b.p.m. = удара в минута; CI = доверителен интервал.

<sup>a</sup> На базата на точковия сбор.

**Таблица 8: Класификация на тежестта на белодробния емболизъм и на риска от ранна (вътреболнична или 30-дневна) смърт**

| Риск от ранна смърт |               | Рискови показатели         |                                                                                           |                                 |                                            |
|---------------------|---------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------|
|                     |               | Хемодинамична нестабилност | Клинични параметри за тежест на PE и/или коморбидност: PESI клас III–V или sPESI $\geq 1$ | RV дисфункция при TTE или CTPAb | Повишени нива на сърдечния тропонинс       |
| Висок               |               | +                          | (+) <sup>d</sup>                                                                          | +                               | (+)                                        |
| Умерен              | Високо-умерен | –                          | + <sup>e</sup>                                                                            | +                               | +                                          |
|                     | ниско-умерен  | –                          | + <sup>e</sup>                                                                            | Един (или нито един) позитивен  |                                            |
| Нисък               |               | –                          | –                                                                                         | –                               | Оценка незадължителна; при оценка – липсва |

BP = кръвно налягане; CTPA = компютър-томографска пулмонална ангиография; H-FABP = сърдечен тип свързващ мастна киселина протеин; NT-proBNP = N-терминален проВ-тип натриуретичен пептид; PE = белодробен емболизъм; PESI = индекс за тежест на белодробния емболизъм; RV = деснокамерен/а/о/и; sPESI = опростен индекс за тежест на белодробен емболизъм; TTE = трансторакална ехокардиограма.

<sup>a</sup> Една от следните клинични картини (Таблица 4): сърдечен арест, обструктивен шок, систолно BP <90 mmHg или необходимост от вазопресори за постигане на BP  $\geq 90$  mmHg, въпреки статуса на достатъчно пълнене, в комбинация с хипоперфузия на крайни органи) или персистираща хипотония (сistolно BP <90 mmHg или спад на BP  $\geq 40$  mmHg за >15 min, които не са причинени от нововъзникнала аритмия, хиповолемия или сепсис).

<sup>b</sup> При пациенти с остър PE данните от образната диагностика (TTE или CTPA) с достатъчна прогностична стойност и съответните граници са представени графично, а прогностичната им стойност е обобщена в Допълнителни данни, Таблица 3.

<sup>c</sup> Покачване на допълнителни лабораторни биомаркери, като NT-proBNP  $\geq 600$  ng/L, H-FABP  $\geq 6$  ng/mL или копептин  $\geq 24$  pmol/L, могат да осигурят допълнителна прогностична информация. Тези маркери са потвърдени в кохортни проучвания, но все още не са използвани за избор на лечебен подход в рандомизирани контролирани изпитвания.

<sup>d</sup> Хемодинамична нестабилност в комбинация с потвърждение на PE с CTPA и/или доказателства за RV дисфункция в TTE са достатъчни за класифициране на даден пациент в категорията високорисков PE. В тези случаи не е необходимо изчисляване на PESI или изследване на тропонини или други сърдечни биомаркери.

<sup>e</sup> Признаци за RV дисфункция в TTE (или CTPA) или повишени нива на сърдечни биомаркери може да са налице, въпреки изчислените PESI I–II или sPESI=0.234. До пълно разбиране на значението на такива несъответствия за поведението при PE, тези пациенти трябва да бъдат класифицирани в умеренорисковата категория.

Скорошен метаанализ включва 21 кохортни проучвания с общо 3295 пациенти с „нискорисков“ PE с PESI I–II или с sPESI=0.234. Като цяло, 34% (95% CI 30–39%) от тях са докладвани като имащи признаци на RV дисфункция в ехокардиографията или CTPA. Данни за ранната смъртност са осигурени в седем проучвания (1597 пациенти) и разкриват OR 4.19 (95% CI 1.39–12.58) за смърт по всякаква причина при наличие на RV дисфункция; повишените нива на сърдечен тропонин са били свързани със сравнима степен

на повишаване на риска.<sup>234</sup> Стойностите на ранната обща смъртност (1.8% за RV дисфункция и 3.8% за повишените тропонинови нива<sup>234</sup>) са попаднали в долния диапазон на докладваната преди това обща смъртност при пациенти с умеренорисков PE.<sup>235</sup> До изясняване на клиничното отражение на такива несъответствия, пациенти с признаци на RV дисфункция или повишени сърдечни биомаркери, въпреки ниския PESI или sPESI=0, трябва да се класифицират в ниска-умеренорискова категория.

## 5.7. Препоръки за прогностична оценка

| Препоръки                                                                                                                                                                                                                                                                    | Клас <sup>a</sup> | Ниво <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| При suspectен или потвърден PE, въз основа на наличието на хемодинамична нестабилност, се препоръчва начална рисковата стратификация с цел идентификация на пациенти с висок риск от ранна смъртност. <sup>218,219,235</sup>                                                 | I                 | B                 |
| При пациенти без хемодинамична нестабилност се препоръчва допълнителна стратификация на пациентите с остър PE в умеренорискова и нискорискова категория. <sup>179,218,219,235</sup>                                                                                          | I                 | B                 |
| При пациенти без хемодинамична нестабилност, с цел рисковата оценка в острия етап на PE, трябва да се вземе предвид използване на правила за клинично предсказване интегриращи тежестта на PE и коморбидностите. <sup>178,226,229</sup>                                      | IIa               | B                 |
| Трябва да се вземе предвид оценка на RV чрез образни методи <sup>c</sup> или лабораторни биомаркери, <sup>d</sup> даже и при наличие на нисък PESI или негативен sPESI. <sup>234</sup>                                                                                       | IIa               | B                 |
| При пациенти без хемодинамична нестабилност може да се вземе предвид използване на потвърдени скорове комбиниращи клинични, образни и лабораторни свързани с PE прогностични фактори с цел допълнителна стратификация на тежестта на острия епизод на PE. <sup>218–223</sup> | IIb               | C                 |

PE = белодробен емболизъм; PESI = индекс за тежест на белодробния емболизъм; RV = дясна камера; sPESI = опростен индекс за белодробен емболизъм.

<sup>a</sup> Клас на препоръките

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Трансторакална ехокардиография или компютър-томографска пулмонална ангиография.

<sup>d</sup> Сърдечни тропонини или натриуретични пептиди.



## 6. Лечение в острата фаза

### 6.1. Хемодинамична и респираторна поддръжка

#### 6.1.1. Кислородна терапия и вентилация

Хипоксемията е един от признаците на тежък РЕ и се дължи най-вече на несъответствие между вентилация и перфузия. Прилагането на допълнителен кислород е показано при пациенти с РЕ и  $\text{SaO}_2 < 90\%$ . Тежката хипоксемия/респираторна недостатъчност, която е рефрактерна на конвенционално снабдяване с кислород, може да бъде обяснена с дясно-ляв шънт през отворен форамен овале или междупредсърден дефект.<sup>67</sup> Трябва да бъдат взети предвид и допълнителни методи на оксигенация, включително високодебитен кислород (т.е. високодебитна назална канюла)<sup>236,237</sup> и механична вентилация (неинвазивна или инвазивна) в случаи на крайна нестабилност (напр. сърдечен арест), като се вземе предвид, че няма да бъде възможна корекция на хипоксемията без симултанна белодробна реперфузия.

Пациенти с RV недостатъчност често са хипотонични или са силно податливи на развитие на тежка хипотония по време на индукция на анестезия, интубация и вентилация под позитивно налягане. Поради това, интубация трябва да се приложи, само ако пациентът не е способен да понесе или да се стабилизира с неинвазивна вентилация. Когато е възможно, трябва да се предпочита неинвазивна вентилация или оксигенация през високодебитна назална канюла; ако се използва механична вентилация, трябва да се вземат мерки за ограничаване на неблагоприятните й хемодинамични ефекти. По-специално, положителното интраторакално налягане индуцирано от механична вентилация може да намали венозното връщане и да влоши ниския поради RV недостатъчност CO при пациенти с високорисков РЕ; по тази причина, позитивно и крайно-респираторно налягане трябва да се прилагат с повишено внимание. Трябва да се използват приливни обеми от приблизително 6 mL/kg телесна маса в опит за поддържане на плато на крайно-респираторното

налягане  $< 30$  cm H<sub>2</sub>O. При нужда от интубация, за индукция трябва да се избягват по-склонни към причиняване на хипотония анестетици.

#### 6.1.2. Фармакологично лечение на остра деснокамерна недостатъчност

Острата RV недостатъчност предизвикваща нисък системен дебит е водещата причина за смърт при пациенти с високорисков РЕ. Принципите на поведение при остра деснокамерна недостатъчност са обобщени в изявление на Асоциацията по сърдечна недостатъчност и работната група по белодробна циркулация и деснокамерна функция на ESC.<sup>68</sup> В Таблица 9 е даден обзор на сегашните варианти на лечение при остра RV недостатъчност.

Ако централното венозно налягане е ниско, може да се използва лека обемна провокация ( $\leq 500$  mL), тъй като тя може да повиши сърдечния индекс при пациента с остър РЕ.<sup>238</sup> Обемното натоварване обаче крие риск от прераздуване на RV и в крайна сметка може да причини редукция на системния CO.<sup>239</sup> Експериментални проучвания подсказват, че агресивната обемна експанзия не носи никаква полза и даже може да влоши RV функция.<sup>240</sup> Внимателното вкарване на обем може да бъде подходящо, ако ниското артериално налягане се комбинира с липса на повишени налягания на пълнене. Оценката на централното венозно налягане чрез ултразвуково изобразяване на IVC (малка и/или колабираща IVC в условията на остър високорисков РЕ показва нисък обемен статус) или, алтернативно, чрез мониториране на централното венозно налягане може да помогне за насочване на обемното натоварване. Ако бъдат установени признаци за повишено централно венозно налягане, допълнителното обемно натоварване трябва да се прекрати.

Едновременно с (или докато се подготвяме за) фармакологично, хирургично или интервенционално реперфузионно лечение, често има нужда от употреба на вазопресори. Нореpineфрин може да подобри системната хемодинамика чрез подобряване на систолното камерно взаимодействие и коронарната перфузия, без да променя PVR.<sup>240</sup> Употребата му трябва да бъде ограничена до пациенти в кардиогенен

**Таблица 9: Лечение на деснокамерна недостатъчност при остър високорисков белодробен емболизъм**

| Стратегия                                                                                        | Свойства и употреба                                                                                                         | Предупреждения                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Обем на оптимизация</b>                                                                       |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                            |
| Внимателно осигуряване на обем с физиологичен серум или Рингер лактат $\leq 500$ mL за 15–30 min | Да се вземе предвид при пациенти с нормално–ниско централно венозно налягане (например, при придружаваща хиповолемия)       | Обемното натоварване може да дилатира прекалено RV, да влоши камерната взаимозависимост и да намали CO <sup>239</sup>                                                                      |
| <b>Вазопресорни и инотропни средства</b>                                                         |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                            |
| Нореpineфрин, 0.2–1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ <sup>240</sup>                                        | Повишава RV инотропност и BP, подобрява положителното камерно взаимодействие и възстановява градиента на коронарна перфузия | Прекомерната вазоконстрикция може да влоши тъканната перфузия                                                                                                                              |
| Добутамин, 2–20 $\mu\text{g/kg/min}$ <sup>241</sup>                                              | Повишава RV инотропност, намалява наляганията на пълнене                                                                    | Може да влоши артериалната хипотония, ако се използва самостоятелно, без вазопресор; може да предизвика или да влоши аритмии                                                               |
| <b>Механична циркулаторна подкрепа</b>                                                           |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                            |
| Веноартериална ЕСМО/екстракорпорална жизнена поддръжка <sup>251,252,258</sup>                    | Бърза краткосрочна поддръжка комбинирана с оксигенатор                                                                      | Усложнения при по-продължително приложение ( $> 5$ –10 дни), включително хеморагии и инфекции; без клинична полза, освен в комбинация с хирургична емболектомия; има нужда от опитен екип. |

CO = сърдечен дебит; BP = кръвно налягане; ЕСМО = екстракорпорална мембранна оксигенация; RV = дясна камера/деснокамерен/а/о/и.

<sup>a</sup> Епинефрин се използва при сърдечен арест.

шок. На базата на резултати от малки серии, при пациенти с РЕ, нисък сърдечен индекс и нормално ВР може да се вземе предвид употреба на добутамин; покачането на сърдечния индекс обаче може да влоши несъответствието вентилация/перфузия чрез още по-голямо преразпределение на кръвотока от (частично) запущени към незапущени съдове.<sup>241</sup> Макар че, както показват експериментални данни, левосимендан може да възстанови взаимодействието между RV и белодробните артерии при остър РЕ чрез съчетаване на пулмонална вазодилатация с повишение на RV контрактилитет,<sup>242</sup> липсват доказателства за клинична полза.

Вазодилаторите намаляват PAP и PVR, но могат да влошат хипотонията и системната хипоперфузия, поради липсващата специфичност по отношение на пулмоналното съдово русло след системно [венозно (i.v.)] приложение. Макар че малки клинични проучвания подсказват, че инхалацията на азотен оксид може да подобри хемодинамичния статус и газовия обмен при пациенти с РЕ,<sup>243–245</sup> досега няма никакви доказателства за клиничната му ефикасност или безопасност.<sup>246</sup>

### 6.1.3. Механична циркулаторна поддръжка и оксигенация

Временната употреба на механична кардиопулмонална поддръжка, най-вече с веноартериална екстракорпорална мембранна оксигенация (ECMO), може да бъде полезна при пациенти с високорисков РЕ и циркулаторен колапс или сърдечен арест. В редица серии от случаи е описана преживяемост на критично болни пациенти,<sup>247–252</sup> но досега не са проведени RCTs проверяващи ефикасността и безопасността на тези устройства в условията на високорисков РЕ. Използването на ECMO е свързано с висока честота на усложнения, дори и когато се използва за кратки периоди, а резултатите зависят от опитността на центровете, както и подбора на пациентите. Трябва да се вземе предвид повишеният риск от хеморагии свързани с нуждата от съдов достъп, особено при пациенти подложени на тромболиза. Понастоящем, употребата на ECMO като самостоятелна методика с антикоагулация е противоречива<sup>247,252</sup> и трябва да се вземат предвид допълнителни терапии, като хирургична емболектомия. Има единични съобщения подсказващи добър изход с използване на катетър ImpellaVR при пациенти в шок, причинен от остър РЕ.<sup>253,254</sup>

### 6.1.4. Разширена жизнена поддръжка при сърдечен арест

Острият РЕ е част от диференциалната диагноза на сърдечния арест при нешоков ритъм срещу безпулсова фонов електрическа активност. При сърдечен арест, вероятно причинен от остър РЕ, трябва да бъдат приложени сегашните препоръки за разширена жизнена поддръжка.<sup>255,256</sup> Решението за лечение при остър РЕ трябва да бъде взето рано, когато все още е възможен добър изход. Трябва да се вземе предвид тромболитична терапия; кардиопулмоналната ресусцитация след прилагане на тромболитично лекарство трябва да бъде продължена най-малко 60–90 min, преди да бъдат прекратени опитите за ресусцитация.<sup>257</sup>

## 6.2. Начална антикоагулация

### 6.2.1. Парентерална антикоагулация

При пациенти с висока или умерена клинична вероятност за РЕ (вижте раздел 4), докато се чакат резултатите от диагностичните изследвания, трябва да бъде иницирана антикоагулация.

Това се прави обикновено с подкожен, съобразен с телото, нискомолекулен хепарин (хепарин с ниско молекуло тегло) (LMWH) или фондапаринукс (*Допълнителни данни, Таблица 5*), или с i.v. нефракциониран хепарин (UFH). На базата на фармакокинетични данни (*Допълнителни данни, Таблица 6*),<sup>259</sup> еднакво бърз антикоагулантен ефект може да бъде постигнат с не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант (NOAC), а клинични изпитвания фаза III са демонстрирали не по-малката ефикасност на антикоагулационната стратегия с единичен перорален лекарствен прием, използващ по-високи дози апиксабан за 7 дни или ривароксабан за 3 седмици.<sup>259–261</sup>

LMWH и фондапаринукс се предпочитат пред UFH за начална коагулация при РЕ, тъй като те носят по-нисък риск от предизвикване на голяма хеморагия и хепарин-индуцирана тромбоцитопения.<sup>262–265</sup> Нито LMWH, нито фондапаринукс се нуждаят от рутинно мониториране на анти-Ха нива. Употребата на UFH в днешно време е сведена в голяма степен до пациенти с манифестна хемодинамична нестабилност или предстояща хемодинамична декомпенсация, при които ще бъде необходимо първично реперфузионно лечение. UFH се препоръчва и при пациенти със сериозна бъбречна недостатъчност [креатининов клирънс (CrCl)  $\leq 30$  mL/min] или тежко затлъстяване. Ако при пациенти с CrCl 15–30 mL/min се назначи LMWH, трябва да се използва схема за съобразяване на дозата. Дозирането на UFH се коригира въз основа на активирания парциално протромбиново време (*Допълнителни данни, Таблица 7*).<sup>266</sup>

### 6.2.2. Не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти

NOACs са малки молекули, които инхибират пряко един активирания коагулационен фактор, който е тромбин за дабигатран и фактор Ха за апиксабан, едоксабан и ривароксабан. Характеристиките на NOACs, използвани в лечението на остър РЕ, са обобщени в *Допълнителни данни, Таблица 6*. Поради предвидимата им бионаличност и фармакокинетика, NOACs могат да бъдат дадени във фиксирани дози без рутинно лабораторно мониториране. В сравнение с витамин К антагонистите (VKAs), има по-малко взаимодействия, когато NOACs се дават едновременно с други лекарства.<sup>259</sup>

В изпитвания фаза III на VTE дозировките на дабигатран, ривароксабан и апиксабан не са били редуцирани при пациенти с лека-умерена бъбречна дисфункция (CrCl между 30–60 mL/min), докато едоксабан при тези пациенти е даван в доза 30 mg. Пациенти с CrCl  $< 25$  mL/min са били изключени от изпитванията проверяващи апиксабан, докато пациенти с CrCl  $< 30$  mL/min са били изключени от изследване с ривароксабан, едоксабан и дабигатран (*Допълнителни данни, Таблица 8*).

Фаза III изпитвания върху лечението при остър VTE (*Допълнителни данни, Таблица 8*), както и тези с удължено лечение след първите 6 месеца (вижте раздел 8), са демонстрирали не по-малка ефикасност на NOACs в сравнение с комбинацията от LMWH с VKA за превенция на симптомно или летално рецидивирание на VTE, заедно със сигнификантна редукция на честотата на големите хеморагии.<sup>267</sup> Различните лекарствени режими изпробвани в тези изпитвания са дадени в *Допълнителни данни, Таблица 8*. В един метаанализ честотата на изхода за първична ефикасност е била 2.0% за лекувани с NOAC пациенти и 2.2% за лекувани с VKA пациенти [релативен риск (RR) 0.88, 95% CI 0.74–1.05].<sup>268</sup> Голяма хеморагия е настъпила при 1.1% от лекуваните с NOAC пациенти и 1.7% от лекувани-

те с VKA пациенти при RR 0.60 (95% CI 0.41–0.88). В сравнение с лекуваните с VKA пациенти, голямо кървене от критично място е настъпило по-рядко при пациенти лекувани с NOAC (RR 0.38, 95% CI 0.23–0.62); по-специално, при NOACs е имало сигнификантна редукция на интракраниалната хеморагия (RR 0.37, 95% CI 0.21–0.68) и на фаталната хеморагия (RR 0.36, 95% CI 0.15–0.87) в сравнение с VKAs.<sup>268</sup>

Предложения за антикоагулантното лечение при PE в специфични клинични ситуации, за които липсват окончателни доказателства, са представени в *Допълнителни данни, Таблица 9*.

Практическите насоки за клиницисти по отношение на боравенето с NOACs и поведението при спешни ситуации свързани с тяхната употреба се актуализират редовно от Европейската асоциация по сърдечен ритъм.<sup>259</sup>

### 6.2.3. Витамин К антагонисти

VKAs бяха златен стандарт за прорална антикоагулация в продължение на повече от 50 години. Когато се използват VKAs, антикоагулацията с UFH, LMWH или фондапаринукс трябва да продължи успоредно с пероралния антикоагулант за  $\geq 5$  дни и до достигане на стойност на международното нормализирано отношение (INR) 2.0–3.0 в два последователни дни. Варфарин може да бъде започнат в доза 10 mg при по-млади (т.е. на възраст  $< 60$  години), здравив друго отношение, пациенти и в доза  $\leq 5$  mg при по-стари пациенти.<sup>269</sup> През следващите 5–7 дни дневната доза се коригира според INR при прицелно ниво на INR 2.0–3.0. Фармакогенетичното изследване може да повиши точността на варфариновото дозиране.<sup>270,271</sup> Когато се използва в допълнение към клиничните параметри, фармакогенетичното тестване подобрява антикоагулационния контрол и може да бъде свързано с намален риск от хеморагия, но не намалява риска от тромбоемболични епизоди или смъртността.<sup>272</sup>

Прилагането на структурирано антикоагулантно обслужване (най-често антикоагулантни кабинети) изглежда свързано с повишено време в терапевтични граници и подобрен клиничен изход, в сравнение с контрола на антикоагулацията от общопрактикуващия лекар.<sup>273,274</sup> И накрая, при пациенти, които са подбрани и достатъчно обучени, себемониторингът на VKA е свързано с по-малко тромбоембо-

лични събития и повишено време в терапевтични граници в сравнение с обичайната практика.<sup>275</sup>

## 6.3. Реперфузионно лечение

### 6.3.1. Системна тромболиза

Тромболитичната терапия води до по-бързо подобрене на белодробната обструкция, PAP и PVR при пациенти с PE, в сравнение със самостоятелното използване на UFH; тези подобрения са придружени от намаляване на RV дилатация при ехокардиография.<sup>276–279</sup> Най-голямата полза се наблюдава, когато лечението се инициира в рамките на 48 h след началото на симптоматиката, но тромболизата може все още да бъде полезна при пациенти, които са били симптомни в продължение на 6–14 дни.<sup>280</sup> За неуспешна тромболиза, преценена по персистиращата клинична нестабилност и непроменената RV дисфункция при ехокардиография след 36 h, се съобщава при 8% от пациентите с високорисков PE.<sup>281</sup>

Метаанализ на изпитвания за тромболиза, които са включвали (но не са били сведени само до) пациенти с високорисков PE, дефиниран главно от наличие на кардиогенен шок, е показал сигнификантна редукция на комбинирания изход от смъртност и рекурентен PE (*Допълнителни данни, Таблица 10*). Тя е постигната на цената на 9.9% честота на тежката хеморагия и 1.7% честота на интракраниалната хеморагия.<sup>282</sup>

При нормотензивни пациенти с умеренорисков PE, дефиниран като наличие на RV дисфункция и повишени тропинови нива, влиянието на тромболитичното лечение е било изследвано в изпитване PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis).<sup>179</sup> Тромболитичната терапия е била свързана със сигнификантна редукция на риска от хемодинамична декомпенсация или колапс, но това е постигнато при едновременно повишен риск от тежка екстракраниална и интракраниална хеморагия.<sup>179</sup> В изпитване PEITHO, 30-дневните смъртни случаи са били ниски и в двете лечебни групи, макар че метаанализите подсказват редукция на свързана с PE и обща смъртност, достигаща 50–60% след тромболитично лечение при умеренорисковата категория (*Допълнителни данни, Таблица 10*).<sup>282,283</sup>

**Таблица 10: Схеми на тромболиза, дози и противопоказания**

| Молекула      | Схема                                                                          | Противопоказания за фибринолиза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| rtPA          | 100 mg за 2 h                                                                  | <b>Абсолютни</b><br>Анамнеза за хеморагичен инсулт или инсулт с неясен произход<br>Ишемичен инсулт през последните 6 месеца<br>Неоплазма на централната нервна система<br>Голяма травма, хирургия или нараняване на главата през последните 3 седмици<br>Хеморагична диатеза<br>Активна хеморагия                                                                   |
|               | 0.6 mg/kg за 15 min (максимална доза 50 mg) <sup>a</sup>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Стрептокиназа | 250 000 IU като насищаща доза за 30 min, последвана от 100 000 IU/h за 12–24 h | <b>Относителни</b><br>Транзиторна ишемична атака през последните 6 месеца<br>Перорална антикоагулация<br>Бременност или първата седмица след раждане<br>Некомпресируеми пункционни места<br>Травматична ресусцитация<br>Рефрактерна хипертония (систолично BP $> 180$ mmHg)<br>Напреднало чернодробно заболяване<br>Инфекциозен ендокардит<br>Активна пептична язва |
|               | Ускорен режим: 1.5 милиона IU за 2 h                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Урокиназа     | 4400 IU/kg като насищаща доза за 10 min, последвана от 4400 IU/kg/h за 12–24 h |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|               | Ускорен режим: 3 милиона IU за 2 h                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

BP = кръвно налягане; IU = международни единици; rtPA = рекомбинантен тъканен плазминоген активатор.

<sup>a</sup> Това е ускореният режим за rtPA при белодробен емболизъм; той не е официално одобрен, но понякога се използва при екстремна хемодинамична нестабилност, като сърдечен арест.

Одобрените режими и дози на тромболитични средства при РЕ, както и противопоказанията за този вид лечение, са показани в *Таблица 10*. Ускореното i.v. приложение на рекомбинантен тъканен плазминоген активатор (rtPA; 100 mg за 2 h) се предпочита пред удължената инфузия на тромболитични средства от първо поколение (стрептокиназа и урокиназа). Предварителните доклади върху ефикасността и безопасността на редуцирана доза rtPA<sup>284,285</sup> се нуждаят от потвърждение със солидни доказателства преди да могат да се направят каквито и да е препоръки в това отношение. По време на продължителна инфузия на алтеплаза може да бъде приложен UFH, но той трябва да бъде спрял по време на инфузия на стрептокиназа или урокиназа.<sup>65</sup> Изследвания са също и ретеплаза,<sup>286</sup> дезмотеплаза<sup>287</sup> или тенектеплаза;<sup>179,278,279</sup> понастоящем нито едно от тези средства не е одобрено за употреба при остър БЕ.

Остава неясно, дали ранната тромболиза при (умеренорисков или високорисков) остър РЕ има отражение върху клиничната симптоматика, функционалното ограничение или СТЕРН при дългосрочно проследяване. Малко рандомизирано изпитване при 83 пациенти подсказва, че тромболитата би могла да подобри функционалния капацитет след 3 месеца в сравнение със самостоятелната антикоагулация.<sup>278</sup> В изпитване REITHO,<sup>179</sup> при 33% от пациентите са били налице леки персистиращи симптоми, главно диспнея, след дългосрочно клинично проследяване (след  $41.6 \pm 15.7$  месеца).<sup>288</sup> Мнозинството от пациентите обаче (85% в рамото с тенектеплаза и 96% в рамото с плацебо) са имали ниска или умерена вероятност – според дефиницията в препоръките на ESC289 – за персистираща или новопоявила се РН при ехокардиографско проследяване.<sup>288</sup> Съответно, находките в това проучване не подкрепят роля на тромболитата с цел превенция на дългосрочни последици (*раздел 10*) след умеренорисков РЕ, макар че изводите са ограничени от факта, че клинично проследяване има само при 62% от проучената популация.

### 6.3.2. Перкутанно катетърно лечение

Механичната реперфузия се основава на въвеждането на катетър в пулмоналните артерии чрез феморален достъп. Различни видове катетри (дадени в *Допълнителни данни, Таблица 11*) се използват за механично фрагментиране, тромбаспирация или по-често фармакомеханично въздействие комбиниращо механично или ултразвуково фрагментиране на тромба с локална тромболиза в редуцирана доза.

Повечето знания за катетърната емболектомия са извлечени от регистри и обобщени резултати от серийни случаи.<sup>290,291</sup> Общият процедурен успех (дефиниран като хемодинамична стабилизация, корекция на хипоксията и преживяване до дехоспитализация) е достигнал 87%;<sup>292</sup> тези резултати обаче биха могли да бъдат резултат от пристрастни публикации. Едно RCT сравнява конвенционално основано на хепарин лечение и катетърна терапия комбинираща ултразвукова фрагментация на тромба с нискодозова локална тромболиза при 59 пациенти с умеренорисков РЕ. В това проучване подпомогнатата с ултразвук тромболиза е била свързана с по-голямо намаление на отношението RV/LV диаметър след 24 h, без повишен риск от хеморагия.<sup>293</sup> Данни от две проспективни кохортни проучвания<sup>294,295</sup> и регистър<sup>296</sup> с общо 352 пациенти потвърждава подобрението на RV функция, белодробната перфузия и PAP при пациенти с умеренорисков или високорисков РЕ, при които е използвана тази техника. Интракраниалната хеморагия е била

рядка, макар че в една от тези кохорти честотата на тежките и умерените хеморагични усложнения по GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) е била 10%.<sup>294</sup> Тези резултати трябва да бъдат интерпретирани с повишено внимание, предвид относително малкия брой лекувани пациенти, липсата на проучвания с директно сравнение на катетърна със системна тромболитична терапия и липсата на данни от RCTs за клинична ефикасност.

### 6.3.3. Хирургична емболектомия

Хирургична емболектомия при остър РЕ обикновено се прилага с кардиопулмонален байпас, без напречно клипване на аортата и кардиоплегичен сърдечен арест, последван от разрези на двете главни белодробни артерии с отстраняване или изсмукване на пресни тромби. Скорешни публикации са показали благоприятни хирургични резултати при високорисков РЕ без или със сърдечен арест и при избрани случаи с умеренорисков РЕ.<sup>297–300</sup> Сред 174 322 пациенти хоспитализирани между 1999 и 2013 г. с диагноза РЕ в щата Ню Йорк, преживяемостта и рецидивирането са били сравнение между пациенти подложени на тромболиза ( $n = 1854$ ) или хирургична емболектомия ( $n = 257$ ) като терапия от първа линия.<sup>297</sup> Като цяло, не е имало разлика между двата вида реперфузионно лечение по отношение на 30-дневната смъртност (съответно 15% и 13%), но тромболитата е била свързана с по-висок риск от инсулт и реинтервенция до 30 дни. Не е установена разлика по отношение на 5-годишната статистическа преживяемост, но тромболитичната терапия е била свързана с по-висока честота на рекурентен РЕ изискващ рехоспитализация в сравнение с хирургията (7.9 vs. 2.8%). В това обсервационно ретроспективно проучване обаче двете подложени на лечение групи не са били разпределени произволно, а пациентите насочени към хирургия може да са били избрани. Анализ на база данни на Дружеството по торакална хирургия с многоцентрово събиране на данни включващо 214 пациенти подложени на хирургична емболектомия за високорисков ( $n = 38$ ) или умеренорисков ( $n = 176$ ) РЕ, разкрива болнична смъртност 12% с най-лош изход (32%) в групата преживели предоперативен сърдечен арест.<sup>299</sup>

Скорешен опит изглежда подкрепя комбинирането на ЕСМО с хирургична емболектомия, особено при пациенти с високорисков РЕ с или без нужда от кардиопулмонална ресусцитация. Сред пациенти, представящи се с умеренорисков РЕ ( $n = 28$ ), високорисков РЕ без сърдечен арест ( $n = 18$ ) и РЕ със сърдечен арест ( $n = 9$ ), вътреболничната и 1-годишната преживяемост са били съответно 93% и 91%.<sup>300</sup>

## 6.4. Мултидисциплинарни екипи по белодробна емболия

Схващането за мултидисциплинарни екипи за бързо реагиране осигуряващи поведението при „тежък“ (високорисков и избрани случаи с умеренорисков) РЕ се появи в САЩ и показва нарастващо одобрение от медицинската общност и възприемане в болници в Европа и целия свят. Изграждането на екипи за реагиране при РЕ (PERTs) се насърчава, тъй като те отговарят на нуждите от здравеопазване на съвременна системна основа.<sup>301</sup> PERT събира заедно група специалисти от различни дисциплини, включваща например кардиология, пулмология, хематология, съдова медицина,



анестезиология/интензивни грижи, кардиоторакална хирургия и (интервенционална) рентгенология. Екипът се свика в реално време (лице в лице или чрез уеб конференция) за ускоряване на вземането на клинично решение. Това позволява формулиране на лечебен план и улеснява незабавното му приложение.<sup>301</sup> Точният състав и начин на действие на PERT не са фиксирани, а зависят от ресурсите и опитността в поведението при остър РЕ налични във всяка болница.

## 6.5. Вена кава филтри

Целта на препречването на долната празна вена е механично предпазване венозният съсирек да достигне белодробната циркулация. Повечето сега използвани устройства се вкарват перкутанно и могат да бъдат прибрани обратно след няколко седмици или месеца, или да бъдат оставени на място продължително време, ако това е необходимо. Потенциалните показания включват VTE и абсолютно показание за антикоагулантно лечение, рекурентен РЕ въпреки адекватна антикоагулация и първична профилактика при пациенти с висок риск от VTE. Други потенциални показания за поставяне на филтър, включително свободно плуващи тромби, не са били потвърдени при пациенти без противопоказания за терапевтична антикоагулация.

Само две фаза III рандомизирани изпитвания са сравнили антикоагулацията с или без препречване на вена кава при пациенти с проксимална DVT, с или без придружаващ РЕ.<sup>302-304</sup> В проучването PREPIC (Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption) вкарването на перманентен вена кава филтър е било свързано със сигнификантна редукция на риска от рекурентен РЕ и сигнификантно нарастване на риска от DVT, без сигнификантна разлика в риска от рецидивиращ VTE или смърт.<sup>303,304</sup> В изпитването PREPIC-2 са рандомизирани 399 пациенти с РЕ и венозна тромбоза да получат антикоагулантно лечение с или без възвратен вена кава филтър. В това проучване честотата на рекурентния VTE е била ниска и в двете групи и не се е различавала между групите.<sup>302</sup> Систематичен преглед и метаанализ на публикувани съобщения върху ефикасността и безопасността на вена кава филтри включва 11 проучвания с общо 2055 пациенти, които са получили филтър vs. 2149 контроли.<sup>305</sup> Поставянето на вена кава филтър е било свързано с 50% намаляване на честотата на РЕ и 70% нарастване на риска от DVT във времето. Нито общата смъртност, нито смъртността във връзка с РЕ са се различавали между пациенти с или без поставен филтър.

Широкият показание за поставяне на венозен филтър при пациенти със скорозна (<1 месец) проксимална DVT и абсолютно противопоказание за антикоагулантно лечение се базира главно на очаквания риск от рекурентен РЕ в тази ситуация и липсата на други варианти за лечение.

Усложненията свързани с вена кава филтри са чести и могат да бъдат сериозни. Систематичният преглед на литературата разкрива проникване във венозната стена при 1699 (19%) от 9002 процедури; 19% от тези случаи са показали въвличане на съседни органи, а ≥8% са били симптомни.<sup>306</sup> Леталните усложнения са били редки (само два случая), но 5% от пациентите са имали нужда от голяма интервенция, като хирургично отстраняване на филтъра, ендоваскуларно поставяне на стент или емболизация, ендоваскуларно изваждане на перманентен филтър или перкутанна нефростомия или поставяне на стент в уретер.<sup>306</sup> Други съобщени усложнения включват фрактура на филтъра и/или емболиза-

ция и единични случаи на разпространение на DVT до празната вена.<sup>303,307,308</sup>

## 6.6. Препоръки за лечение в острата фаза при високорисков белодробен емболизъм<sup>a</sup>

| Препоръки                                                                                                                                                                           | Клас <sup>b</sup> | Ниво <sup>c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Препоръчва се при пациенти с високорисков РЕ да бъде незабавно иницирана антикоагулация с UFH, включваща съобразена с телото болусна инжекция.                                      | I                 | C                 |
| При високорисков РЕ се препоръчва системна тромболитична терапия. <sup>282</sup>                                                                                                    | I                 | B                 |
| При пациенти с високорисков РЕ, при които тромболитизата е противопоказана или е била неуспешна, се препоръчва хирургична пулмонална емболектомия. <sup>d 281</sup>                 | I                 | C                 |
| При пациенти с високорисков РЕ, при които тромболитизата е противопоказана или е била неуспешна, трябва да се вземе предвид перкутанно коронарно лечение. <sup>d</sup>              | IIa               | C                 |
| При пациенти с високорисков РЕ трябва да се вземе предвид нореpineфрин и/или добутамин.                                                                                             | IIa               | C                 |
| При пациенти с РЕ и рефрактерен циркулаторен колапс или сърдечен арест може да се вземе предвид ЕСМО в комбинация с хирургична емболектомия или катетърно лечение. <sup>d 252</sup> | IIb               | C                 |

ЕСМО = екстракорпорална мембранна оксигенация; РЕ = белодробен емболизъм; UFH = нефракциониран хепарин.

<sup>a</sup> Вижте Таблица 4 за дефиниция на високорисковия РЕ. След хемодинамична стабилизация на пациента продължете с антикоагулантно лечение, както при умеренорисков или нискорисков РЕ (раздел 6.7).

<sup>b</sup> Клас на препоръките.

<sup>c</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>d</sup> При наличие на достатъчна експертиза и ресурси на място.

## 6.7. Препоръки за лечение в острата фаза при умеренорисков или нискорисков белодробен емболизъм

| Препоръки                                                                                                                                                                                                  | Клас <sup>a</sup> | Ниво <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Инициране на антикоагулация</b>                                                                                                                                                                         |                   |                   |
| При пациенти с голяма или умерена вероятност за РЕ,с се препоръчва незабавно инициране на антикоагулация в хода на диагностичния процес.                                                                   | I                 | C                 |
| При инициране на парентерална антикоагулация при повечето пациенти се препоръчва LMWH или фондапаринукс (пред UFH). <sup>262,309-311</sup>                                                                 | I                 | A                 |
| Препоръчва се, когато при пациент подходящ за NOAC (апиксабан, дабигатран, едоксабан или ривароксабан) се стартира перорална антикоагулация, да бъде предпочетен NOAC пред VKA. <sup>260,261,312-314</sup> | I                 | A                 |
| При лечение на пациента с VKA се препоръчва припокриване с парентерална антикоагулация до достигане на INR 2.5 (диапазон 2.0-3.0). <sup>315,316</sup>                                                      | I                 | A                 |
| NOACs не се препоръчват при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, <sup>d</sup> по време на бременност и кърмене и при пациенти с антифосфолипиден синдром. <sup>260,261,312-314</sup>                  | III               | C                 |

Продължава

## Продължение

| Реперфузионно лечение                                                                                                                                                                                                |     |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Спасителна тромболитична терапия се препоръчва при пациенти с хемодинамично влошаване на фона на антикоагулантно лечение. <sup>282</sup>                                                                             | I   | B |
| Като алтернатива на спасителна тромболитична терапия при пациенти с хемодинамично влошаване на фона на антикоагулантно лечение, трябва да се вземе предвид хирургична емболектомия или перкутанно катетърно лечение. | IIa | C |
| При пациенти с умеренорисков или нискорисков PE не се препоръчва рутинно приложение на първична системна тромбоемболизис. <sup>c,f 179</sup>                                                                         | III | B |

CrCl = креатининов клирънс; INR = международно нормализирано отношение; LMWH = нискомолекулен хепарин; NOAC(s) = не-витамин К антиагонистичен/и перорален/и антикоагулант/и; PE = белодробен емболизъм; UFH = нефракциониран хепарин; VKA = витамин К антагонист.

<sup>a</sup> Клас на препоръките.  
<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.  
<sup>c</sup> Вижте Таблица 8 за дефиниции на тежестта на PE и риска свързан с PE.  
<sup>d</sup> Дабигатран не се препоръчва при пациенти с CrCl <30 mL/min. Едоксабан трябва да се дава в доза 30 mg веднъж дневно при пациенти с CrCl 15–50 mL/min и не се препоръчва при пациенти с CrCl <15 mL/min. Ривароксабан и аписабан трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с CrCl 15–29 mL/min, а употребата им не се препоръчва при пациенти с CrCl <15 mL/min.  
<sup>e</sup> При наличие на достатъчна експертиза и ресурси на място.  
<sup>f</sup> При умеренорисков или нискорисков PE не е установено отношението риск–полза при хирургична емболектомия или катетърни процедури.

## 6.8. Препоръки за мултидисциплинарни екипи по белодробен емболизъм

| Препоръки                                                                                                                                                                                                             | Клас <sup>a</sup> | Ниво <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| В зависимост от наличните ресурси и експертизата във всяка болница, трябва да се вземе предвид изграждане на мултидисциплинарен екип и програма за поведение при високорисков и (в подбрани случаи) умеренорисков PE. | IIa               | C                 |

PE = белодробен емболизъм.  
<sup>a</sup> Клас на препоръките.  
<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

## 6.9. Препоръки за филтър в долна вена кава

| Препоръки                                                                                                      | Клас <sup>a</sup> | Ниво <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| IVC филтри трябва да се вземат предвид при пациенти с остър PE и абсолютни противопоказания за антикоагулация. | IIa               | C                 |
| IVC филтри трябва да се вземат предвид в случаи на рецидивирание на PE, въпреки терапевтична антикоагулация.   | IIa               | C                 |
| Не се препоръчва рутинно използване на IVC. <sup>302–304</sup>                                                 | III               | A                 |

IVC = долна вена кава (празна вена); PE = белодробен емболизъм.  
<sup>a</sup> Клас на препоръките.  
<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

## 6.10. Препоръки за ранна дехоспитализация и домашно лечение

| Препоръки                                                                                                                                                                                                                                                   | Клас <sup>a</sup> | Ниво <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| При внимателно подбрани пациенти с нискорисков PE трябва да се вземе предвид ранна дехоспитализация и продължаване на лечението в дома, ако могат да бъдат осигурени достатъчни извънболнични грижи и антикоагулантно лечение. <sup>c 178,206,317–319</sup> | IIa               | A                 |

PE = белодробен емболизъм.  
<sup>a</sup> Клас на препоръките.  
<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.  
<sup>c</sup> Вижте раздел 7 и Фигура 6 за допълнителни насоки върху дефинирането на нискорисков PE и вземането на решение.

# 7. Интегрирана риск-адаптирана диагностика и лечение

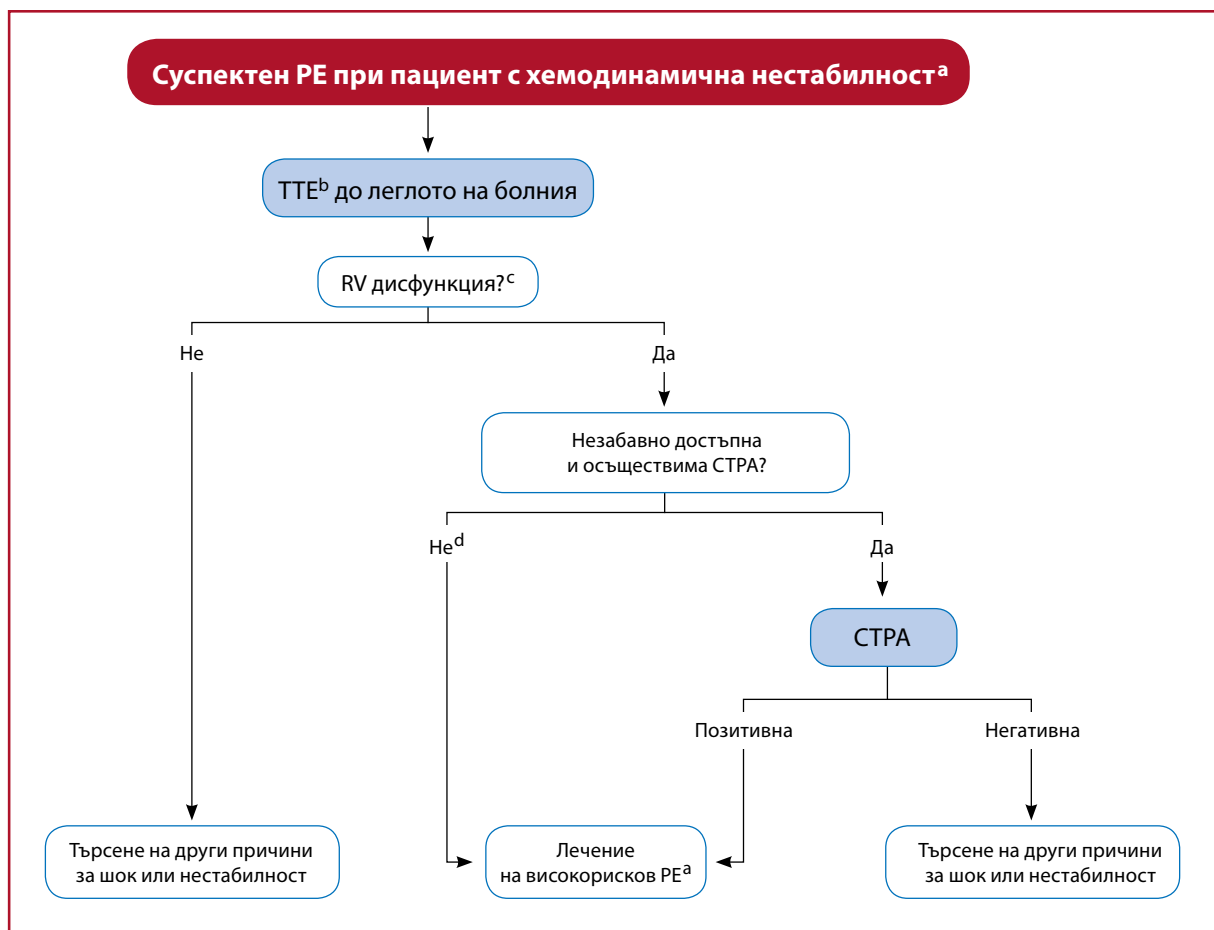
## 7.1. Диагностични стратегии

Различни комбинации от клинични оценки, измервания на плазмения D-димер и образни изследвания са предложени и потвърдени в диагностиката на PE. Тези стратегии са проверени при пациенти представящи се със suspect PE в спешно отделение или по време на болничния им престой,<sup>101,164,171,320</sup> а напоследък в условията на първичната помощ.<sup>111</sup> Въздържането от антикоагулация без спазване на доказани диагностични стратегии е било свързано със сигнификантно нарастване на броя на епизодите на VTE и внезапна сърдечна смърт след 3-месечно проследяване.<sup>12</sup> Най-ясните диагностични алгоритми при suspect PE – със и без хемодинамична нестабилност – са представени съответно във Фигури 4 и 5. Признава се обаче, че диагностичният подход при suspect PE може да варира, в зависимост от достъпността и експертизата по отношение на специфични изследвания в различни болници и клинични условия.

Диагностичната стратегия за suspect остър PE при бременност се обсъжда в раздел 9.

### 7.1.1. Suspect белодробен емболизъм с хемодинамична нестабилност

Предлаганата стратегия е показана във Фигура 4. Клиничната вероятност обикновено е висока, а диференциалната диагноза включва сърдечна тампонада, остър коронарен синдром, аортна дисекция, остра клапна дисфункция и хиповолемия. Най-полезният начален метод в тази ситуация е TTE до леглото на болния, който дава доказателства за остра RV дисфункция, ако причината за хемодинамичната декомпенсация на пациента е остър PE. При силно нестабилен пациент ехокардиографските данни за RV дисфункция са достатъчни за предприемане на незабавна реперфузия без допълнителни изследвания. Това решение може да бъде засилено от (рядката) визуализация на тромби в дясното сърце.<sup>155,157,321,322</sup> Допълнителните образни изследвания до леглото на болния включват TOE, което може да позволи директна визуализация на тромби в белодробната артерия и главните ѝ разклонения, особено при пациенти с RV дисфункция. TOE трябва да се извършва с повишено внимание при хипоксемични пациенти. Освен това, CUS до леглото на болния може да от-



**Фигура 4:** Диагностичен алгоритъм при пациенти със суспектен високорисков белодробен емболизъм и картина на хемодинамична нестабилност.

СТПА = компютър-томографска пулмонална ангиография; CUS = компресионна ултрасонография; DVT = дълбока венозна тромбоза; LV = лява камера; PE = белодробен емболизъм; RV = дясна камера; TOE = трансезофагеална ехокардиография; TTE = трансторакална ехокардиограма.

<sup>a</sup> Вижте Таблица 4 за дефиниция на хемодинамична нестабилност и високорисков РЕ.

<sup>b</sup> Спомагателните изследвания до леглото на болния може да включват TOE, с която могат да бъдат открити емболи в белодробната артерия и основните ѝ клонове, и двустранна венозна CUS, която може да потвърди DVT и по този начин VTE.

<sup>c</sup> В спешна ситуация на суспектен високорисков РЕ това включва преди всичко съотношение на RV/LV диаметри  $>1.0$ ; ехокардиографските данни за RV дисфункция и съответните гранични стойности са представени графично във Фигура 3, а прогностичната им стойност е обобщена в Допълнителни данни, Таблица 3.

<sup>d</sup> Включва случаите, при които състоянието на пациента е толкова критично, че позволява диагностични изследвания единствено до леглото на болния. В тези случаи ехокардиографските данни за RV дисфункция потвърждават високорисков РЕ и се препоръчва спешна реперфузионна терапия.

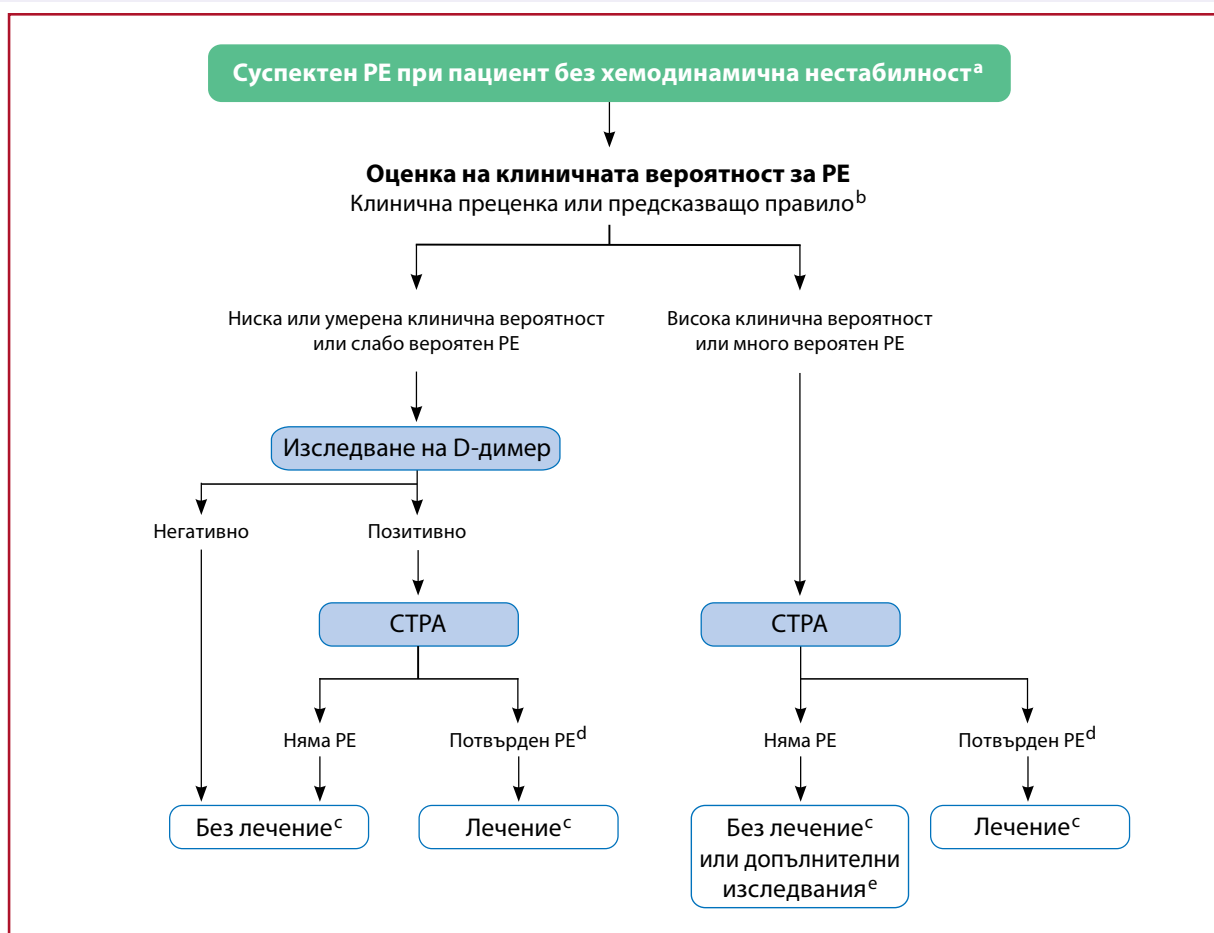
крие проксимална DVT. Веднага след като пациентът бъде стабилизирал с помощта на поддържащо лечение, трябва да се търси окончателно потвърждение на диагнозата с СТ ангиография.

При нестабилни пациенти приети директно в катетеризационна лаборатория със суспектен остър коронарен синдром, след изключването на остър коронарен синдром може да се вземе предвид като диагностична процедура пулмонална ангиография, при условие че РЕ е вероятна диагностична алтернатива и особено ако терапевтичен вариант е перкутанното катетърно лечение.

## 7.1.2. Суспектен белодробен емболизъм без хемодинамична нестабилност

### 7.1.2.1. Стратегия на базата на компютър-томографска пулмонална ангиография

Стратегията предложена на базата на СТПА е показана във Фигура 5. При пациенти приети в спешното отделение изследването на плазмен D-димер е логичната първа стъпка след преценката за клинична вероятност и позволява при ~30% от амбулаторните пациенти изключване на РЕ. D-димер не трябва да се изследва при пациенти с висока клинична вероятност за РЕ, поради ниската негативна предсказваща стойност в тази популация.<sup>323</sup> Той е по-малко полезен и при хоспитализирани пациенти, защото необходимият брой



**Фигура 5:** Диагностичен алгоритъм при пациенти със суспектен белодробен емболизъм без хемодинамична нестабилност.

СТРА= компютър-томографска пулмонална ангиография/ангиограма; РЕ = белодробен емболизъм.

<sup>a</sup> Предлаганата диагностична стратегия при бременни жени със суспектен остър РЕ се обсъжда в раздел 9.

<sup>b</sup> За оценка на клиничната вероятност могат да се използват две алтернативни класификационни схеми, т.е. тристепенна схема (клиничната вероятност е дефинирана като ниска, умерена или висока) или двустепенна схема (РЕ слабо вероятна или РЕ много вероятна). Ако се използва умерено чувствителен анализ, изследването на D-димер трябва да бъде ограничено до пациенти класифицирани като ниска клинична вероятност или като слабо вероятна РЕ, докато високочувствителните анализи могат да бъдат използвани и при пациенти с умерена клинична вероятност за РЕ, поради по-висока чувствителност и негативна предсказваща стойност. Имайте предвид, че изследването на плазмения D-димер е с ограничена употреба при суспектен РЕ настъпващ при хоспитализирани пациенти.

<sup>c</sup> Лечението се отнася за антикоагулантно лечение при РЕ.

<sup>d</sup> СТРА се приема като диагностична за РЕ, ако показва РЕ на сегментно или по-проксимално ниво.

<sup>e</sup> В случай на негативна СТРА при пациенти с висока клинична вероятност, преди да бъде отхвърлено специфичното за РЕ лечение, може да се вземе предвид изследване с допълнителни образни методи.

изследвани пациенти за получаване на клинично приложим негативен резултат е висок. В повечето центрове, изследване от втора линия при пациенти с повишени нива на D-димер е мултидетекторната СТРА, която е изследване от първа линия при пациенти с висока клинична вероятност за РЕ. СТРА се счита за диагностична за РЕ, когато показва съсирек най-малко на сегментно ниво в пулмоналното артериално русло. При пациенти с висока клинична вероятност за РЕ има съобщения за фалшиво-негативни резултати от СТРА;<sup>115</sup> но тези несъответствия не са чести, а 3-месечният тромбоемболичен риск е бил нисък при тези пациенти.<sup>171</sup> Следователно, както нуждата от извършване на допълнителни изследвания, така и естеството на тези изследвания, остават противоречиви в тези клинични ситуации.

#### 7.1.2.2. Стратегия на базата на вентилационна/перфузионна сцинтиграфия

В болници, където V/Q сцинтиграфия е лесно достъпна, тя е потвърден вариант при пациенти с повишен D-димер и противопоказания за СТРА. V/Q сцинтиграфия може също така да бъде предпочетена пред СТРА за избягване на ненужно облъчване, особено при по-млади пациенти и при жени, при които торакалната СТ би могла да повиши доживотния риск от карцином на гърдата.<sup>324</sup> V/Q белодробна сцинтиграфия е диагностична (при нормална находка или такава показваща висока вероятност) при ~30–50% от пациентите в спешно отделение със суспектен РЕ.<sup>75,122,134,325</sup> Делът на диагностичните V/Q скенове е по-висок при пациенти с нормален рентген на гръдния кош, а това, в зависимост от локалната наличност,



може да подкрепи използването на V/Q скен като образно изследване от първа линия за РЕ при по-млади пациенти.<sup>326</sup> Броят пациенти с неубедителни находки може да бъде намалян още повече, когато се вземе предвид клиничната вероятност. И така, пациенти с недиагностичен белодробен скен и ниска клинична вероятност за РЕ имат ниска честота на потвърден РЕ,<sup>124,325</sup> а негативната предсказваща стойност на тази комбинация нараства още повече при CUS на долните крайници показваща липсваща DVT. Ако при пациент с ниска клинична вероятност за РЕ е получен белодробен скен с висока вероятност, трябва да се вземе предвид потвърждаване с други изследвания.

## 7.2. Стратегии за лечение

### 7.2.1. Спешно лечение на високорисков белодробен емболизъм

Алгоритъмът за адаптиран към риска терапевтичен подход при остър РЕ е показан във *Фигура 6*; специфичен алгоритъм на спешно поведение при пациенти със suspect остър високорисков РЕ е предложен в *Допълнителни данни, Фигура 1*. Първичното реперфузионно лечение, в повечето случаи системна тромболиза, е лечението на избор при пациенти с високорисков РЕ. Хирургична пулмонална емболектомия или перкутанно катетърно лечение са алтернативни варианти за реперфузия при пациенти с противопоказания за тромболиза, ако на място има експертиза и достатъчни ресурси за който и да е от тези методи.

След реперфузионно лечение и хемодинамична стабилизация, възстановяващите се от високорисков РЕ пациенти могат да бъдат превключени от парентерална към перорална антикоагулация. Тъй като пациенти принадлежащи към тази рискова категория са изключени от фаза III изпитвания с NOAC, оптималният момент за този преход не е определен от съществуващите данни, а вместо това трябва да се базира на клинична преценка. Трябва да се спазват спецификациите за по-висока начална доза апиксабан или ривароксабан (за 1 и съответно 3 седмици след поставяне на диагнозата РЕ) или минимален общ период (5 дни) за хепаринова антикоагулация преди превключване към дабигатран или едоксабан (вижте *Допълнителни данни, Таблица 8* за тествани и одобрени режими).

### 7.2.2. Лечение на среднорисков белодробен емболизъм

В повечето случаи на остър РЕ без хемодинамично компрометиране, парентералната или пероралната антикоагулация (без реперфузионни техники) е достатъчно лечение. Както е показано във *Фигура 6*, нормотоничните пациенти с най-малко един показател за свързан с РЕ повишен риск или с влошаващи състояния или коморбидност трябва да бъдат хоспитализирани. В тази група, пациенти с признаци на RV дисфункция в ехокардиографията или СТРА (графично представени във *Фигура 3*), придружени от положителен тропонинов тест, трябва да бъдат проследени през първите часове или дни, поради риск от ранна хемодинамична декомпенсация и циркулаторен срив.<sup>179</sup> Рутинно първично реперфузионно лечение, по-точно пълна доза системна тромболиза, не се препоръчва, тъй като рискът от потенциално животозастрашаващи хеморагични усложнения изглежда прекалено висок спрямо очакваната полза от това лечение.<sup>179</sup> Спасителна тромболитична терапия или, като алтернатива, хирургич-

на емболектомия или перкутанно катетърно лечение трябва да бъдат ограничени до пациенти, които развиват признаци за хемодинамична нестабилност. В изпитване REITHO средното време между рандомизацията и смъртта или хемодинамичната декомпенсация е било  $1.79 \pm 1.60$  дни в плацебо (само хепарин) групата.<sup>179</sup> По тази причина, изглежда разумно пациентите с висок-умеренорисков РЕ да бъдат оставени на антикоагулация с LMWH през първите 2–3 дни и да се уверим, че те остават стабилни преди да преминем към перорална антикоагулация. Както беше споменато в предишния раздел, трябва да бъдат спазени спецификациите за повишена начална доза апиксабан или ривароксабан, или минималният общ период на хепаринова антикоагулация преди превключване към дабигатран или едоксабан.

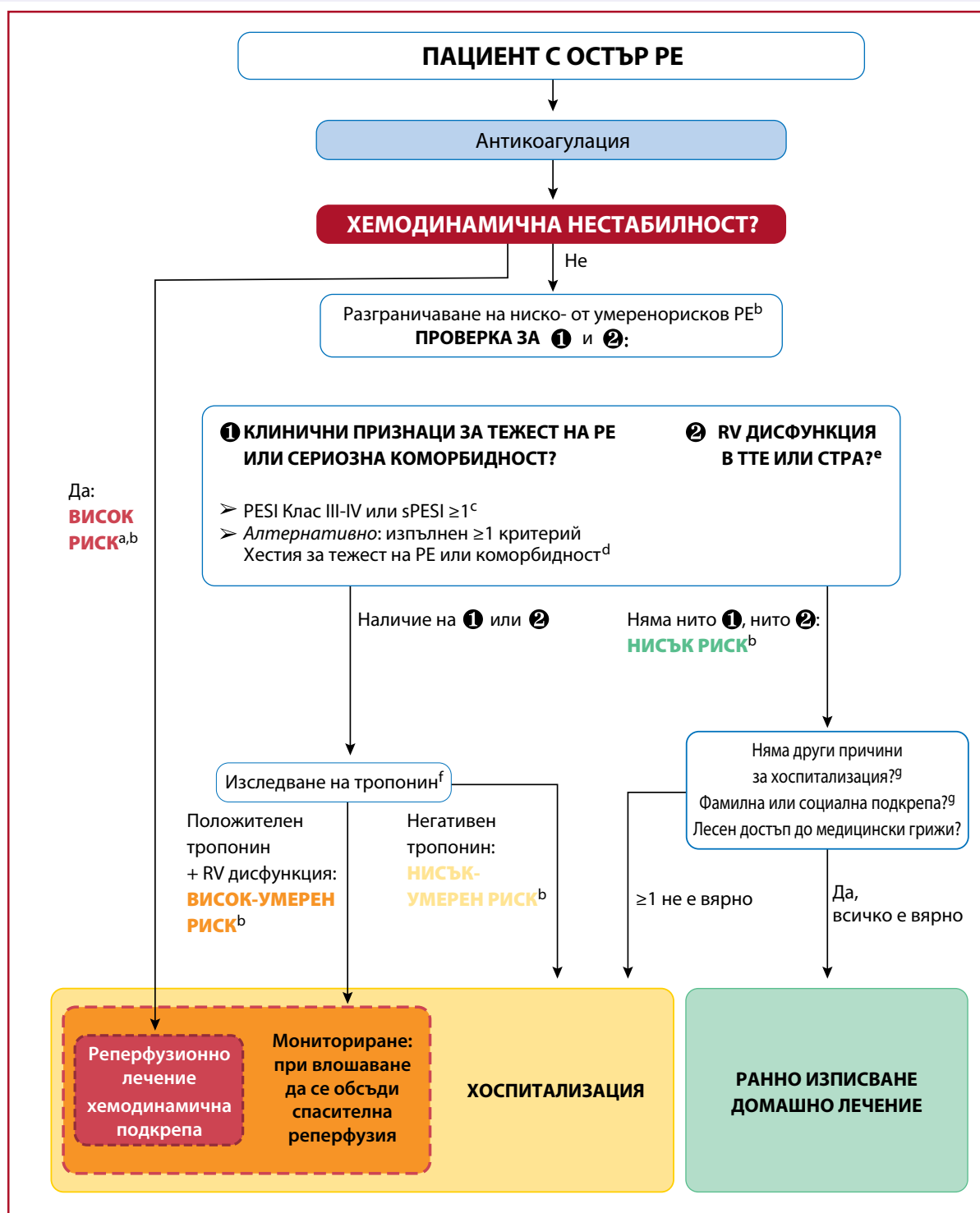
Предложения за антикоагулацията и общия подход при остър РЕ в специфични клинични ситуации, при които липсват окончателни доказателства, са представени в *Допълнителни данни, Таблица 9*.

### 7.2.3. Поведение при нискорисков белодробен емболизъм: разпределяне за ранна дехоспитализация и домашно лечение

Като общо правило, ранното изписване на пациенти с остър РЕ и продължаване на антикоагулантно лечение в домашни условия трябва да се вземе предвид, ако са изпълнени три групи критерии: (i) рискът от свързана с РЕ смърт или сериозни усложнения е нисък (раздел 5); (ii) липсват сериозна коморбидност или влошаващо/и състояние/я (вижте *раздел 5*), които налагат хоспитализация; и (iii) могат да бъдат осигурени достатъчни доболнични грижи и антикоагулантно лечение, като се взема предвид (очакваният) комплайнс на пациента и възможностите предлагани от здравната система и социалната инфраструктура.

Рандомизирани изпитвания и кохортни проучвания за проспективно поведение, които са изследвали приложимостта и безопасността на ранната дехоспитализация и домашното лечение при РЕ, са се придължали към тези принципи, макар че са били използвани малко по-различни критерии или комбинации за осигуряване на горните три изисквания.

Изключващи критерии Хестия (Hestia) (*Допълнителни данни, Таблица 12*) представляват пълен справочен списък на клинични параметри или въпроси, които могат да бъдат получени/отговорени до леглото на болния. Те интегрират аспекти на тежестта на РЕ, коморбидност и приложимост на домашното лечение. Ако отговорът на един или повече въпроси е „да“, пациентът не може да бъде изписан рано. В изпитване за поведение с едно рамо, в което са използвани тези критерии за избор на кандидати за домашно лечение, тримесечната честота на рецидивиращ VTE е била 2.0% (0.8–4.3%) при пациенти с остър РЕ, които са изписани в рамките на 24 h.<sup>317</sup> В последващо изпитване за не по-ниска стойност, в което 550 пациенти са рандомизирани да бъдат директно изписани само на базата на Хестия критерии vs. допълнително изследване на NT-proBNP и изписване при стойности  $\leq 500$  pg/mL, първичният изход (30-дневна свързана с РЕ или хеморагия смъртност, кардиопулмонална ресусцитация или постъпване в звено за интензивни грижи) е бил много нисък и в двете групи. Резултатите подсказват липса на добавена стойност на изследването на натриуретичен пептид при пациенти, които са подходящи за домашно лечение на базата на критерии Хестия, макар че проучването не е било достатъчно статистически силно, че да изключи тази възможност.<sup>318</sup>



**Фигура 6:** Централна илюстрация. Съобразена с риска стратегия за поведение при остър белодробен емболизъм. СТРА = компютър-томографска пулмонална ангиография/ангиограма; РЕ = белодробен емболизъм; PESI = индекс за тежест на белодробния емболизъм; RV = деснокамерен/а/о/и; sPESI = опростен индекс за тежест на белодробния емболизъм; TTE = трансторакална ехокардиограма.

<sup>a</sup> Вижте и алгоритъма за спешно лечение, показан онлайн в Допълнителни данни.

<sup>b</sup> Вижте в Таблица 8 дефинициите за високорисков, високо-умеренорисков, ниско-умеренорисков и нискорисков РЕ.

<sup>c</sup> В PESI и sPESI (Таблица 7) са включени карцином, сърдечна недостатъчност и хронично белодробно заболяване.

<sup>d</sup> Вижте Допълнителни данни, Таблица 12 за критериите Хестия (Hestia).

<sup>e</sup> Във Фигура 3 са представени графично съответните данни в образната диагностика (ТТЕ или СТРА) при пациенти с остър РЕ.

<sup>f</sup> По време на началната диагностика може вече да е било направено изследване на тропонин.

<sup>g</sup> Включена/и в критериите Хестия.

PESI и опростената му форма sPESI (Таблица 7) също интегрират клинични параметри за тежест на РЕ и коморбидност позволяващи оценка на общата 30-дневна смъртност. В сравнение с критериите Хестия, PESI е по-стандартизиран, но съдържа по-малко всеобхватен списък от влошаващи състояния; освен това, sPESI изключва всички пациенти с карцином от нискорисковата категория (сравнете Таблица 7 с *Допълнителни данни*, Таблица 12). PESI не е разработен първоначално като средство за подбор на кандидати за домашно лечение, но е използван – в комбинация с допълнителни критерии за приложимост – в изпитване на 344 пациенти рандомизирани да получат болнично vs. амбулаторно лечение на РЕ.<sup>178</sup> По един пациент от всяка група (0.6%) е починал в рамките на 90 дни.<sup>178</sup>

При пациенти, включени в проспективни кохортни проучвания и лекувани в дома, с или без период на кратка хоспитализация, тримесечната честота на тромбоемболичен рецидив, голяма хеморагия или смърт са били съответно 1.75, 1.43 и 2.83%.<sup>327</sup>

В заключение, понастоящем наличните доказателства показват, че както правилото Хестия, така и PESI или sPESI са изглежда способни надеждно да идентифицират пациенти, които са (i) с нисък свързан с РЕ риск и (ii) свободни от сериозна коморбидност. Съответно, всеки от тези критерии може да бъде използван за клиничен подбор, в зависимост от местната опитност и предпочитания. Ако бъде избран базиран на PESI или sPESI подход, той трябва да бъде комбиниран с оценка на приложимостта на ранното изписване за домашно лечение; тази оценка е предварително интегрирана в критериите Хестия.

По-трудно решение, свързано с незабавното или ранното изписване, е дали изключването на РЕ с умерен риск само на клинична база е подходящо или дали оценката на RV дисфункция или миокардното увреждане (вижте *раздел 5*) чрез образен метод за изследване или лабораторен маркер е необходима за осигуряване на максимална безопасност за пациента в този „уязвим“ ранен период. Систематичен преглед и метаанализ на кохортни проучвания е подсказал, че прогностичната чувствителност нараства още повече, когато клиничните критерии (напр. PESI или sPESI) се комбинират с образни находки или нива на лабораторни биомаркери.<sup>234</sup> Многоцентрово проспективно изпитване за поведение е проверило тази хипотеза, изследвайки ефикасността и безопасността на ранното изписване и амбулаторно лечение с ривароксабан при пациенти подбрани чрез клинични критерии и отсъствие на RV дисфункция. Включени са като цяло ~20% от скринираните неподбрани пациенти с РЕ. При предварително зададения междинен анализ на 525 пациенти (50% от планираната популация), тримесечната честота на симптомни или фатални рекурентни VTE е била 0.6% (едностранен 99.6% CI 2.1%), което е позволило ранно отхвърляне на нулевата хипотеза и приключване на изпитването. Голяма хеморагия е настъпила при шест (1.2%) от пациентите в групата за преценка на безопасността. Не е имало свързани с РЕ смъртни случаи.<sup>319</sup> Предвид съществуващите доказателства – и като се вземат предвид (i) катастрофичният сценарий ранна смърт, ако пациент с остър РЕ е погрешно преценен като нискорисков само на клинична основа и изписан „твърде рано“ (както е описано в преждевременно завършено изпитване<sup>328</sup>) и (ii) лесното и минимално допълнително усилие за оценка на RV размери и функция към момента на явяване чрез ехокардиография или с СТРА извършена с цел диагностициране на самия епизод на РЕ<sup>329</sup> (*раздел 5*) – раз-

умно е, когато се планира незабавно или ранно (в рамките на първите 24–48 h) изписване на пациента, да бъдат изключени RV дисфункция и дясно сърдечни тромби.

## 8. Хронично лечение и превенция на рецидивирането

Целта на антикоагулацията след остър РЕ е завършване на лечението на острия епизод и дългосрочна превенция на рецидива на VTE. Сегашните лекарства и режими за началната фаза и първите месеци на антикоагулантното лечение са описани в *раздел 6*.

Повечето рандомизирани проучвания, фокусирани върху дългосрочната антикоагулация за VTE, са включвали пациенти с DVT, с или без РЕ; само две рандомизирани проучвания са били специфично фокусирани върху пациенти с РЕ.<sup>330,331</sup> Честотата на рекурентния VTE изглежда не зависи от клиничната картина на първия епизод (т.е. тя е еднаква след РЕ и след проксимална DVT). При пациенти, които са имали обаче РЕ, VTE по-често рецидивира като РЕ, докато при пациенти, които са имали DVT, той показва тенденция за по-често рецидивирание като DVT.<sup>332</sup> В резултат на това, смъртните случаи при рекурентен VTE при пациенти, които преди това са прекарвали РЕ, са два пъти по-високи отколкото при тези с рецидив на VTE след DVT.<sup>333,334</sup>

Важни клинични изпитвания са направили оценка на антикоагулантното лечение с VKAs при VTE с различна продължителност.<sup>330,331,335–337</sup> Резултатите от тези проучвания позволяват следните изводи. Първо, всички пациенти с РЕ трябва да получават антикоагулантно лечение  $\geq 3$  месеца. Второ, след прекратяване на антикоагулантното лечение рискът от рецидивирание се очаква да бъде подобен, ако антикоагулантите са спрени след 3–6 месеца в сравнение с по-дълги периоди на лечение (напр. 12–24 месеца). Трето, удължено перорално антикоагулантно лечение намалява риска от рецидивирание на VTE с  $\leq 90\%$ , но тази полза бива заличена отчасти от хеморагичния риск.

Пероралните антикоагуланти са силно ефективни за превенция на рекурентен VTE по време на лечението, но те не елиминират риска от последващ рецидив след спиране на лечението.<sup>330,331</sup> От една страна, въз основа на този факт, а от друга страна, вземайки предвид хеморагичния риск от антикоагулантното лечение, клинично важният въпрос е как да бъдат най-добре подбрани кандидати за удължено или безсрочно лечение. Включването на пациента в процеса на вземане на решение има решаващо значение за оптимизиране и придържане към лечението.

### 8.1. Преценка на риска от рецидивирание на венозния тромбоемболизъм

Рискът от рекурентен VTE след спиране на лечението е свързан с особеностите на съответния епизод на РЕ (или, в по-широк смисъл, VTE). Проучване проследяващо пациенти след първи епизод на остър РЕ е установило, че честотата на рецидивирание след прекратяване на лечението е била 2.5% годишно след РЕ настъпил в отсъствие на известен карцином, известна тромбофилия или какъвто и да е преходен рисков фактор.<sup>331</sup> Подобни наблюдения са направени в

**Таблица 11: Категоризация на рискови фактори за венозен тромбоемболизъм на базата на дългосрочния риск от рецидивирание**

| Очакван риск от дългосрочно рецидивирание <sup>a</sup> | Категория рискови фактори при съответната PE <sup>b</sup>                                                                                           | Примери <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нисък (<3% годишно)                                    | Големи преходни или обратими фактори свързани с >10-кратно повишен риск при съответния епизод на VTE (в сравнение с пациенти без рисковите фактори) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хирургия с обща анестезия &gt;30 min</li> <li>• Ограничен постелен болничен режим (използване само на тоалетна) за ≥3 дни, поради остро заболяване или остро влошаване на хронично заболяване</li> <li>• Травма с фрактури</li> </ul>                                                                                                                                                                                |
| Умерен (3–8% годишно)                                  | Преходни или обратими фактори свързани с ≤10-кратно повишен риск при (съответния) VTE                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Малка хирургия (обща анестезия за &lt;30 min)</li> <li>• Хоспитализация за &lt;3 дни с остро заболяване</li> <li>• Естрогенна терапия/контрацепция</li> <li>• Бременност или пуерпериум</li> <li>• Постелен режим извън болница за ≥3 дни, поради остро заболяване</li> <li>• Нараняване на долен крайник (без фрактура), свързано с ограничена подвижност за ≥3 дни</li> <li>• Полет на дълги разстояния</li> </ul> |
|                                                        | Немалигнени персистиращи рискови фактори                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Възпалително чревно заболяване</li> <li>• Активни аутоимунно заболяване</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        | Без неидентифицируеми рискови фактори                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Висок (>8% годишно)                                    |                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Активен карцином</li> <li>• Един или повече предшествващи епизоди на VTE при липса на голям преходен или обратим фактор</li> <li>• Антифосфолипиден синдром</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                               |

PE = белодробен емболизъм; VTE = венозен тромбоемболизъм.

<sup>a</sup> При спиране на антикоагулацията след първите 3 месеца (въз основа на данни на Baglin *et al.*<sup>340</sup> и Iorio *et al.*<sup>341</sup>).

<sup>b</sup> Категоризацията на рисковите данни при съответния епизод на VTE съответства на препоръчаната от International Society on Thrombosis and Haemostasis (Международно дружество по тромбоза и хемостаза).<sup>338</sup> Настоящите препоръки избягват термини, като „провокиран“, „непровокиран“ или „идиопатичен“ VTE.

други проспективни проучвания при пациенти с DVT.<sup>337</sup> Задълбочавайки допълнително концепцията, рандомизирани антикоагулационни изпитвания през последните 15 години, които са се фокусирали върху вторичната превенция на VTE, са класифицирали пациентите в обособени групи на базата на риска им от рецидивирание на VTE след спиране на антикоагулантното лечение. Тези групи по принцип са: (i) пациенти, при които като отговорни за острия (съответен) епизод могат да бъдат идентифицирани силен (голям) преходен или обратим рисков фактор, най-често голяма хирургия или травма; (ii) пациенти, при които съответният епизод би могъл да бъде отчасти обяснен с наличието на слаб (малък) преходен или обратим рисков фактор, или ако персистира немалигнен рисков фактор за тромбоза; (iii) пациенти, при които съответният епизод е настъпил при пълно отсъствие на идентифицируем рисков фактор (в настоящите препоръки се избягват термини, като „непровокиран“ или „идиопатичен“ VTE); (iv) пациенти с един или повече предшествващи епизоди на VTE и тези с голямо персистиращо протромботно състояние, като антифосфолипиден синдром; и (v) пациенти с активен карцином.<sup>338</sup>

Таблица 11 показва примери за преходни/обратими и персистиращи рискови фактори за VTE, класифицирани според риска от дългосрочно рецидивирание. Тъй като активният карцином е голям рисков фактор за рецидивирание на VTE, но и за хеморагия по време на антикоагулантно лечение,<sup>339</sup> раздел 8.4 е специално посветен на поведението към PE при пациенти с карцином.

Оценката на риска от рецидивирание на VTE след остър PE, в отсъствие на голям преходен или обратим рисков фактор, е като цяло сложен въпрос. Освен примерите изброени

в Таблица 11, пациенти, които са носители на някои форми на наследствена тромбофилия, а именно тези с потвърден дефицит на антитромбин, протеин С или протеин S, и пациенти с хомозиготен фактор V на Leiden или хомозиготна протромбинова G20210A мутация са често кандидати за безсрочно антикоагулантно лечение след първи епизод на PE, настъпващ при липса на голям обратим рисков фактор. Предвид тези възможни последствия, при пациенти, при които VTE настъпва в млада възраст (т.е. на възраст <50 години) и при липса на иначе идентифицируем рисков фактор, особено когато това се случва на фона на силна фамилен анамнеза за VTE, може да се вземе предвид изследване за тромбофилия (включително за антифосфолипидни антитела и лупусен антикоагулант).<sup>342</sup> В такива случаи изследването може да помогне за дългосрочно съставянето на режима и дозата на антикоагулантното средство. От друга страна, понастоящем няма доказателства за клинична полза от удължено антикоагулантно лечение при носители на хетерозиготен фактор V на Leiden или протромбинова 20210A мутация.

Разработени са редица модели за рискова предикция с цел оценка на риска от рецидивирание при даден пациент (Допълнителни данни, Таблица 13).<sup>343,344</sup> Клиничната стойност и по-специално възможните терапевтични приложения на тези модели в ерата на NOAC са неясни.

## 8.2. Свързан с антикоагуланта хеморагичен риск

Оценки на честотата в кохортни проучвания проведени преди повече от 15 години съобщават за 3% годишна честота на големите хеморагии при пациенти лекувани с VKAs.<sup>345</sup> Мета-



анализи на фаза III проучвания фокусирани върху първите 3–12 месеца антикоагулантно лечение са показали 40% намаление на риска от големи хеморагии с NOACs в сравнение с VKAs.<sup>346</sup> Рискът от голяма хеморагия е по-висок през първия месец на антикоагулантно лечение и след това намалява и остава на едно ниво във времето. На базата на сега съществуващите доказателства, рисковите фактори включват: (i) напреднала възраст (особено >75 години); (ii) предшестваща хеморагия (ако не е свързана с обратима или лечима причина) или анемия; (iii) активен карцином; (iv) прекаран инсулт, хеморагичен или исхемичен; (v) хронично бъбречно или чернодробно заболяване; (vi) едновременно антитромботична терапия или нестероидни противовъзпалителни лекарства (по възможност да се избягват); (vii) друга сериозно остро или хронично заболяване; и (viii) лош антикоагулантен контрол.

Съществуващите скорове за хеморагичен риск и техният настоящ статус на валидизация са разгледани в *Допълнителни данни, Таблица 14*. Хеморагичният риск при пациента трябва да бъде преценен или приет по подразбиране след оценка на индивидуалните рискови фактори или чрез използване на хеморагичен рисков скор към момента на започване на антикоагулантно лечение. Той трябва да бъде подлаган периодично на нова оценка (напр. веднъж годишно при пациенти с нисък риск и на всеки 3 или 6 месеца при пациенти с висок хеморагичен риск). Оценката на хеморагичния риск трябва да се използва за идентификация и лечение на модифицируеми хеморагични рискови фактори и може да повлияе на вземането на решение за продължителността и режима/дозата на антикоагулантното лечение след остър PE.

### 8.3. Схеми и продължителност на лечението с не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти и с други не-витамин К антагонистични антитромбозни лекарства

Всички пациенти с PE трябва да бъдат лекувани с антикоагуланти  $\geq 3$  месеца.<sup>347</sup> Отвъд този период, на базата на пониския хеморагичен риск с NOACs, в момента се извършва ревизия на баланса между риска от рецидивизиране на VTE и този от хеморагия, който е бил използван за подбор на кандидати за удължена антикоагулация след първи епизод на VTE в ерата на VKA. Все пак, въпреки подобренията безопасност при тези лекарства в сравнение с VKAs, лечението с NOACs не е без риск. Фаза III клинични изпитвания върху удължено лечение на VTE показаха, че честотата на големите хеморагии може да бъде 1%, а че тази на клинично значими неголеми (CRNM) хеморагии достига 6%. Честотата на хеморагиите би могла да бъде и по-висока в ежедневно клинична практика.<sup>348,349</sup>

Изпитванията с NOACs, които са насочени към удълженото лечение на VTE, са обобщени в *Допълнителни данни, Таблица 15*. Във всички проучвания пациентите с PE обхващат приблизително една трета от цялата проучена популация, докато останалите две трети са пациенти с проксимална DVT, но без клинично проявен PE. За да бъдат включени в удължените проучвания, пациентите е трябвало да завършат началната и дългосрочната антикоагулантна фаза.

Дабигатран е бил сравнен с варфарин или плацебо в две различни проучвания (*Допълнителни данни, Таблица 15*).<sup>350</sup> В тези проучвания дабигатран не отстъпва на варфарин по отношение на превенцията на потвърден рекурентен симптоматичен VTE или свързана с VTE смърт и е бил по ефективен от плацебо в превенцията на симптоматичен рекурентен VTE или необяснима смърт.<sup>350</sup> Честотата на големите хеморагии е била 0.9% при дабигатран в сравнение с 1.8% при варфарин (HR 0.52, 95% CI 0.27–1.02).<sup>350</sup>

Ривароксабан е сравнен с плацебо или аспирин в две различни проучвания при пациенти, които са завършили 6–12-месечно антикоагулационно лечение за първи епизод на VTE (*Допълнителни данни, Таблица 15*). Лечението с ривароксабан [20 mg веднъж дневно (o.d.)] е редуцирало рекурентния VTE с ~80%, при 6.0% честота на големи или CRNM хеморагии в сравнение с 1.2% при плацебо.<sup>351</sup> Ривароксабан даден в доза 20 или 10 mg o.d. е бил сравнен с аспирин (100 mg o.d.) при 3365 пациенти.<sup>352</sup> И двете дози ривароксабан са намалили симптомния рекурентен фатален или нефатален VTE с ~70% в сравнение с аспирин. Не е имало сигнификантни разлики в честотата на големите или CRNM хеморагии между всяка доза ривароксабан и аспирин.<sup>352</sup>

Пациенти с VTE са рандомизирани да получават две различни дози аписабан [2.5 или 5 mg два пъти дневно (b.i.d.)] или плацебо след 6–12 месеца начална антикоагулация (*Допълнителни данни, Таблица 15*).<sup>353</sup> И двете дози аписабан са намалили честотата на симптоматичен рекурентен VTE или смърт по всякаква причина в сравнение с плацебо, без колебания по отношение на безопасността.<sup>353</sup>

Пациенти с висок хеморагичен риск – на базата на преценка на изследователя, медицинската анамнеза на пациента и резултатите от лабораторните изследвания – са били изключени от удължените проучвания споменати по-горе; такъв е бил и случаят с проучвания върху удължена антикоагулация с VKAs.<sup>330,331</sup> Този факт трябва да се вземе предвид по време на избора на пациента за удължена антикоагулация с един от горните режими.

В рандомизирано проучване с открит протокол при високорискови пациенти с антифосфолипиден синдром (тройно положителен резултат за лупус антикоагулант, антикардиолипин и анти- $\beta 2$ -гликопротеин I), ривароксабан е бил свързан с повишена честота на тромбоемболични и големи хеморагични събития в сравнение с варфарин (HR за първичния съчетан изход 6.7; 95% CI 1.5–30.5).<sup>354</sup> Понастоящем, NOACs не са алтернатива на VKAs при пациенти с антифосфолипиден синдром.

В две проучвания с общо 1224 пациенти удължената терапия с аспирин (след завършване на стандартна перорална антикоагулация) е била свързана с 30–35% редукция на риска от рецидив в сравнение с плацебо (*Допълнителни данни, Таблица 15*).<sup>355,356</sup> Напоследък обаче, друго изпитване демонстрира превъзходството на антикоагулацията с ривароксабан, 20 или 10 mg o.d., над аспирин за вторична профилактика на рекурентен VTE.<sup>352</sup>

Рандомизирано плацебо-контролирано проучване оценява сулодексид (по 2 капсули с 250 липаземични единици b.i.d.) за превенция на рецидив при 615 пациенти с първи епизод на VTE без идентифицируем рисков фактор, които са завършили 3–12 месечна перорална антикоагулантна терапия (*Допълнителни данни, Таблица 15*).<sup>357</sup> Сулодексид е редуцирал риска от рецидив с ~50% без видимо нарастване на хеморагичните събития. Само 8% от пациентите в това проучване обаче са имали PE при съответния епизод на VTE.<sup>357</sup>

#### 8.4. Препоръки за схема и продължителност на антикоагулацията след белодробен емболизъм при пациенти без карцином

| Препоръки                                                                                                                                                                                                                                                     | Клас <sup>a</sup> | Ниво <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| При всички пациенти с PE се препоръчва терапевтична антикоагулация за ≥3 месеца. <sup>347</sup>                                                                                                                                                               | I                 | A                 |
| <b>Пациенти, при които се препоръчва прекратяване на антикоагулацията след 3 месеца</b>                                                                                                                                                                       |                   |                   |
| При пациенти с първи PE/VTE в резултат на голям преходен/обратим рисков фактор се препоръчва прекратяване на терапевтичната перорална антикоагулация след 3 месеца. <sup>331,340,341</sup>                                                                    | I                 | B                 |
| <b>Пациенти, при които се препоръчва антикоагулацията да продължи повече от 3 месеца</b>                                                                                                                                                                      |                   |                   |
| При пациенти с рецидивиращ VTE (т.е. с поне един предшестваш епизод на PE или DVT), несвързан с голям преходен или обратим рисков фактор, се препоръчва перорална антикоагулация с безсрочна продължителност. <sup>358</sup>                                  | I                 | B                 |
| При пациенти с антифосфолипиден синдром се препоръчва перорално антикоагулантно лечение с VKA за безсрочен период. <sup>359</sup>                                                                                                                             | I                 | B                 |
| <b>Пациенти, при които трябва да се вземе предвид удължаване на 3-месечната антикоагулация<sup>c,d</sup></b>                                                                                                                                                  |                   |                   |
| При пациенти с първи епизод на PE и липса на идентифицируем рисков фактор трябва да се вземе предвид удължена перорална антикоагулация с безсрочна продължителност. <sup>330,331,347,351–353</sup>                                                            | IIa               | A                 |
| При пациенти с първи епизод на PE свързан с персистиращ рисков фактор различен от антифосфолипиден синдром трябва да се вземе предвид удължена перорална антикоагулация с безсрочна продължителност. <sup>330,352,353</sup>                                   | IIa               | C                 |
| При пациенти с първи епизод на PE свързан с малък преходен или обратим рисков фактор трябва да се вземе предвид удължена перорална антикоагулация с безсрочна продължителност. <sup>330,331,352</sup>                                                         | IIa               | C                 |
| <b>Доза на NOAC при удължена антикоагулация<sup>e</sup></b>                                                                                                                                                                                                   |                   |                   |
| Ако при пациент без карцином се вземе решение за удължена перорална антикоагулация, след 6-месечна терапевтична антикоагулация трябва да се вземе предвид редуцирана доза на NOACs аписабан (2.5 mg b.i.d.) или ривароксабан (10 mg o.d.). <sup>352,353</sup> | IIa               | A                 |
| <b>Удължено лечение с алтернативни антитромбозни средства</b>                                                                                                                                                                                                 |                   |                   |
| За удължена профилактика на VTE при пациенти, които отказват да вземат или не са способни да понасят каквато и да е форма перорален антикоагулант, може да се вземе предвид аспирин или сулодексид. <sup>355–35</sup>                                         | IIb               | B                 |
| <b>Проследяване на пациента провеждащ антикоагулация</b>                                                                                                                                                                                                      |                   |                   |
| При пациенти, които получават удължена антикоагулация, се препоръчва редовна периодична оценка на лекарствената поносимост и придържането им, чернодробната и бъбречната функция и хеморагичния риск. <sup>259</sup>                                          | I                 | C                 |

b.i.d. = два пъти дневно; DVT = дълбока венозна тромбоза; NOAC(s) = не-витамина К антагонистичен/ни перорален/и антикоагулант/и; o.d. = веднъж дневно; PE = белодробен емболизъм; VKA = витамин К антагонист; VTE = венозен тромбоемболизъм.

<sup>a</sup> Клас на препоръките  
<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.  
<sup>c</sup> Трябва да се направи оценка на хеморагичния риск при пациента (вижте *Допълнителни данни, Таблица 14* за предсказващи модели) с цел идентификация и лечение на модифицируеми хеморагични рискови фактори, а това може да повлияе върху вземането на решение за продължителността и схемата/дозата на антикоагулантното лечение.  
<sup>d</sup> Вижте *Допълнителни данни, Таблица 9* за терапевтични решения в специфични клинични ситуации.  
<sup>e</sup> Ако за удължена антикоагулация след PE бъде избран дабигатран или едоксабан, дозата трябва да остане непроменена, тъй като схеми с редуцирани дози не са изследвани в изпитвания посветени на удължена употреба.<sup>313,350</sup>  
<sup>f</sup> Особено при пациенти получаващи NOACs.

#### 8.5. Лечение на белодробния емболизъм при пациенти с карцином

Пет RCTs са сравнили LMWH vs. конвенционално лечение за VTE (хепарин последван от VKA) при лечение на VTE с наличие на свързана с карцином тромбоза.<sup>360–364</sup> През 2003 г. се съобщава за сигнификантна редукция на рецидивиращ VTE с LMWH в сравнение с конвенционално (VKA) лечение, без нарастване на хеморагичните усложнения.<sup>362</sup> В по-ново изпитване дългосрочното приложение на тинзапарин не е успяло да доведе до статистически сигнификантна редукция на общия рецидив на VTE спрямо конвенционално лечение (HR 0.65, 95% CI 0.41–1.03); в контролното рамо обаче общата честота на рекурентен VTE е била по-ниска, отколкото наблюдаваната по-рано, вероятно поради рекрутиране на пациенти с по-нисък карцином-специфичен тромбозен риск.<sup>360</sup> Било е установено като цяло, че LMWHs намаляват риска от рекурентен VTE с 40% при риск от големи хеморагични усложнения подобен на този с VKAs.<sup>365</sup> Съответно,

LMWHs станаха стандартна мярка. Тези средства обаче са свързани със съответни разходи и обременяване на пациентите. Освен това, абсолютната честота на рецидивиращ VTE по време на приложение на LMWH остава висока (7–9%) в сравнение с тази наблюдавана при пациенти без карцином с VTE на конвенционално лечение (1.53%).<sup>365</sup>

NOACs биха могли да направят по-лесно лечението на VTE и по-удобно при пациенти с карцином, поради пероралното им приложение в схеми с фиксирана доза и по-ниската им цена в сравнение с LMWH. Само 3–9% от пациентите обаче, включени във фаза III проучвания с NOACs за лечение на VTE са имали придружаващ карцином.<sup>260,261,312,314,351</sup> Рандомизирано изпитване по открит протокол е сравнило едоксабан с LMWH за вторична превенция на VTE при 1050 пациенти с тромбоза свързана с карцином (повечето със симптомни или безсимптомни PE).<sup>366</sup> Едоксабан (60 mg o.d., редуциран до 30 mg при лица с умерена бъбречна недостатъчност, ниско телесно тегло или придружаваща нужда от силни инхибитори на гликопротеин-Р) е бил започнат след 5 дни LMWH

и лечението е продължило  $\geq 6$  месеца. Едоксабан е бил с не по-малка стойност от далтепарин за превенция на рецидивиращ VTE или голяма хеморагия в срок от 12 месеца след рандомизацията (HR 0.97, 95% CI 0.70–1.36). Голяма хеморагия е настъпила при 6.9% от пациентите в рамото с едоксабан и 4.0% в рамото с далтепарин (рискова разлика 2.9 процентни пункта, 95% CI 0.1–5.6). Тази разлика изглежда се е дължала най-вече на високата честота на хеморагиите при пациенти с гастроинтестинален карцином рандомизирани в групата с едоксабан.<sup>366</sup> Подобни резултати се съобщават в рандомизирано пилотно изпитване по открит протокол сравняващо ривароксабан с далтепарин при 406 пациенти с VTE и карцином, 58% от които са имали метастази.<sup>367</sup> Сигнификантно намаляване на риска от рекурентен VTE е било наблюдавано с ривароксабан (HR 0.43, 95% CI 0.19–0.99). Шестмесечната кумулативна честота на големите хеморагии, които са били предимно гастроинтестинални, е била 6% (95% CI 3–11%) за ривароксабан и 4% (95% CI 2–8%) за далтепарин (HR 1.83, 95% CI 0.68–4.96). Съответните честоти на CRNM хеморагии са били 13% (95% CI 9–19%) и съответно 4% (95% CI 2–9%), (HR 3.76, 95% CI 1.63–8.69).<sup>367</sup>

На базата на сега съществуващите данни, които са описани по-горе, пациенти с остър PE и карцином, особено тези с гастроинтестинален карцином, трябва да бъдат насърчавани да продължат LMWH за  $\geq 3$ –6 месеца. Това се отнася и за пациенти, при които пероралното лечение не е оправдано, поради проблеми в поглъщането или абсорбцията, както и за тези с тежка бъбречна недостатъчност. Във всички останали случаи, особено при пациенти с очаквано нисък хеморагичен риск и без гастроинтестинални тумори, изборът между LMWH и едоксабан или ривароксабан е оставен на преценката на лекаря и предпочитанията на пациента. Поради висок риск от рецидивирание, пациенти с карцином трябва да получават непрекъсната антикоагулация сред първи епизод на VTE. Макар че съществуващите доказателства са ограничени, възможно е, когато карциномът бъде излекуван, рискът от рецидиви да намалее и антикоагулацията да бъде спряна. Определението за излекуван карцином обаче не винаги е ясно. Рискът от рецидивирание на PE при карцином е бил оценен в кохортно проучване на 543 пациенти и е бил валидиран в отделна група от 819 пациенти.<sup>368</sup> Предложеният скор за предсказване на риска от рецидив включва карцином на гърдата (минус 1 точка), Tumour Node

Metastasis (Тумор, Възли, Метастази) стадий I или II (минус 1 точка) и женски пол, белодробен карцином и предшестваш VTE (плюс 1 точка за всяко). Пациенти със скор  $\leq 0$  са били с нисък риск ( $\leq 4.5\%$ ), а тези със скор  $\geq 1$  са били с висок ( $\geq 19\%$ ) риск от рецидив на VTE през първите 6 месеца.<sup>368</sup>

След първите 3–6 месеца удължената антикоагулация може да се състои в продължаване на LMWH или преминаване към перорален антикоагулант. Две кохортни проучвания са оценили безопасността на удълженото лечение с LMWH ( $\leq 12$  месеца) при свързана с карцином тромбоза.<sup>369,370</sup> И в двете проучвания честотата на хеморагичните усложнения е била по-висока през първите месеци и след това е достигала плато, което е останало непроменено след 6-ия месец. В отсъствието на окончателни доказателства, решението за продължаване с LMWH или за смяна с VKA или NOAC трябва да бъде направено чрез отделна преценка на всеки случай, след като се вземе предвид успеха от антикарциномното лечение, изчисленият риск от рецидив на VTE, хеморагичният риск и предпочитанията на пациента. Задължително се прави периодично повторна преценка на отношението риск-полза от продълженото антикоагулантно лечение.

Както е споменато в раздел 5, венозните филтри са по принцип показани, когато антикоагулацията е невъзможна, поради активна хеморагия или прекален хеморагичен риск. Рискът от рецидивиращ VTE в отсъствие на антикоагулация обаче е особено висок при пациенти с карцином, а поставянето на филтър не трябва да отлага иницирането на антикоагулация, веднага след като тя е вече безопасна. Няма доказателства в подкрепа на употребата на венозни филтри, като допълнение към антикоагулантно лечение при пациенти с карцином.

Редица проучвания са докладвали, че има процент пациенти представящи се с PE в отсъствие на идентифицируеми рискови фактори, които развиват карцином в рамките на първата година след поставяне на диагнозата.<sup>371</sup> По тази причина е направено изследване за оптималната стратегия за постигане на ранна диагноза при тези окултни карциноми. Две големи рандомизирани изпитвания не са успели да покажат, че цялостната CT на коремната област или позитрон-емисионната томография с 18F деоксифлуороглюкоза е в състояние да открие повече карциноми от скрининг ограничен до пациенти с непровокиран VTE.<sup>372,373</sup> По тази причина, въз основа на сегашните данни, търсенето на окултен карцином след епизод на VTE може да бъде сведено до вни-

## 8.6. Препоръки за схема и продължителност на антикоагулацията след белодробен емболизъм при пациенти с активен карцином

| Препоръки                                                                                                                                                                                                                                                                      | Клас <sup>a</sup> | Ниво <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| При пациенти с PE и карцином през първите 6 месеца трябва да вземе предвид съобразен с теглото подкожен LMWH пред VKA. <sup>360–363</sup>                                                                                                                                      | IIa               | A                 |
| При пациенти без гастроинтестинален карцином, като алтернатива на съобразен с теглото подкожен LMWH трябва да се вземе предвид едоксабан. <sup>366</sup>                                                                                                                       | IIa               | B                 |
| При пациенти без гастроинтестинален карцином, като алтернатива на съобразен с теглото подкожен LMWH трябва да се вземе предвид ривароксабан. <sup>367</sup>                                                                                                                    | IIa               | C                 |
| При пациенти с PE и карцином (след първите 6 месеца) <sup>c</sup> трябва да се вземе предвид удължена антикоагулация за неопределено време или до излекуване на карцинома. <sup>378</sup>                                                                                      | IIa               | B                 |
| При пациенти с карцином при инцидентен PE трябва да се вземе предвид същият подход, както при симптоматен PE, ако включва сегментни или по-проксимални разклонения, множество субсегментни съдове или единичен субсегментен съд в съчетание с доказана DVT. <sup>376,377</sup> | IIa               | B                 |

DVT = дълбока венозна тромбоза; LMWH = нискомолекулен хепарин; PE = белодробен емболизъм; VKAs = витамин K антагонисти.

<sup>a</sup> Клас на препоръките

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Вижте *Допълнителни данни, Таблица 9* за допълнителни насоки на терапевтичните решения след първите 6 месеца.

мателна анамнеза, физикален статус, основни лабораторни изследвания и рентген на гръдния кош (ако не е била извършена СТРА за диагностициране на РЕ).<sup>372,374,375</sup>

При пациенти с карцином, инцидентният РЕ трябва да бъде лекуван по същия начин, както симптоматен РЕ, независимо дали обхваща сегментни или по-проксимални разклонения, множество субсегментни съдове или единствен субсегментен съд в съчетание с доловима DVT.<sup>376,377</sup>

## 9. Белодробен емболизъм и бременност

### 9.1. Епидемиология и рискови фактори за белодробен емболизъм при бременност

Острият РЕ остава една от водещите причини за майчина смърт в държави с висок доход.<sup>379,380</sup> В Обединеното кралство и Ирландия, например, тромбозата и тромбоемболизъмът са били най-честите преки причини за смърт на майката (смърт по скоро в резултат на бременността, отколкото на предшестващи състояния) в трите години 2013–15, довели до смъртност 1.13 на 100 000 майчинства (<https://www.preeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk>). Рискът от VTE е по-висок при бременни жени в сравнение с небременни жени с еднаква възраст; той нараства по време на бременност и достига връх в среднородовия период.<sup>381</sup> Базалният свързан с бременност риск нараства още повече при наличието на допълнителни рискови фактори за VTE, включително ин витро фертилизация: в моментно проучване въз основа на шведски регистър, HR за VTE след ин витро фертилизация е бил най-общо 1.77 (95% CI 1.41–2.23) и 4.22 (95% CI 2.46–7.20) по време на първия триместър.<sup>382</sup> Други важни и чести рискови фактори включват предшестващ VTE, затлъстяване, медицински коморбидности, мъртво раждане, прееклампсия, постпартална хеморагия и цезарово сечение; следователно, документираната рискова оценка има съществено значение.<sup>383</sup>

Препоръките включени в този документ са съответни на тези в Препоръки 2018 на ESC за поведение при сърдечностъдови заболявания по време на бременност.<sup>384</sup>

### 9.2. Диагностика на белодробния емболизъм при бременност

#### 9.2.1. Клинични правила за предсказване и D-димери

Диагностицирането на РЕ по време на бременност може да бъде предизвикателство, тъй като симптомите често се припокриват с тези на нормална бременност. Общата честота на потвърден РЕ е ниска сред жени изследвани за това заболяване, между 2 и 7%.<sup>385–388</sup> Нивата на D-димер нарастват по време на бременност<sup>389,390</sup> и през третия триместър са над прага за „изключване“ на VTE при почти една трета от бременните жени.<sup>390</sup> Резултатите от многонационално проспективно проучване за поведение при 441 бременни жени прегледани в спешно отделение с клинично suspectен РЕ подсказват, че диагностична стратегия на базата на оценка за клинична вероятност, измерване на D-димер, CUS и СТРА

може да изключи безопасно РЕ при бременност.<sup>388</sup> В това проучване, изключването на РЕ на базата на негативен резултат за D-димер (без образна диагностика) е било възможно при 11.7% от общо 392 жени с Женева скор за неговляма предтестова вероятност – честота, която е била редуцирана до 4.2% през третия триместър.<sup>388</sup> Допълнително проспективно проучване за поведение е направило оценка на комбинация от съобразен с бременността алгоритъм с нива на D-димер при 498 жени със suspectен РЕ по време на бременност. РЕ е бил изключен без СТРА при жени, при които според комбинацията от алгоритъма и резултатите от D-димер е бил приет нисък риск за РЕ. След 3 месеца, само една жена изключена на базата на алгоритъма е развила поплитеална DVT (0.21%, 95% CI 0.04–1.2) и нито една жена не е развила РЕ.<sup>391</sup>

#### 9.2.2. Образни изследвания

Предлаган алгоритъм за изследване на suspectен РЕ при жени, които са бременни или  $\leq 6$  седмици след раждане, е показан във *Фигура 7*. Както майчината, така и феталната лъчева експозиция са ниски при използване на модерни образни техники (*Таблица 12*).<sup>385,392–398</sup> При V/Q скенове и СТРА феталните лъчеви дози са доста под прага свързан с фетални радиационни усложнения (който е 50–100 mSv).<sup>399,400</sup> В миналото има съобщения, че СТРА е причинила висока лъчева експозиция на гърдата;<sup>395,401</sup> технологията на СТ обаче се е усъвършенствала и в днешно време няколко техники могат да намалят лъчевата експозиция, без да компрометират качеството на образа. Те включват намаляване на анатомичното покритие при скенирането,<sup>393</sup> редукция на киловолтажа, използване на многопланови техники на реконструкция и намаляване на компонентата за проследяване на контраста при СТРА.<sup>392,393</sup> Съвременните образни техники на СТРА могат следователно да изложат майчините гърди на ниски средни дози от 3–4 mGy (*Таблица 12*).<sup>392</sup> С модерни техники за СТРА ефектът върху майчиния карциномен риск е пренебрежим (според доклади, животният злокачествен риск се увеличава с коефициент 1.0003–1.0007); следователно, избягването на СТРА, поради карциномен риск за майката не е оправдано.<sup>394</sup>

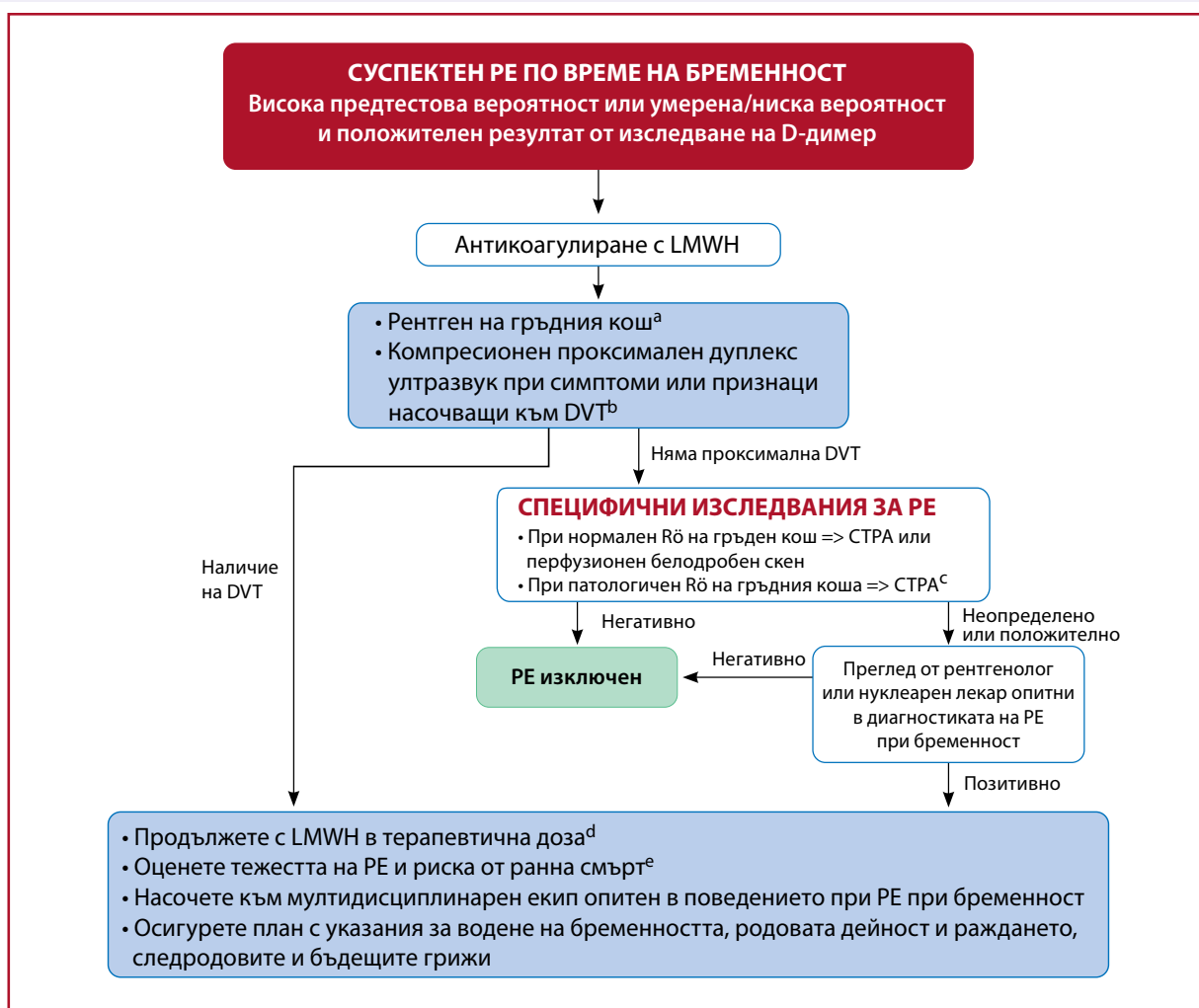
**Таблица 12:** Прогнозна лъчева доза поглъщана в процедури използвани за диагностициране на белодробен емболизъм (на базата на различни източници)<sup>385,392–398</sup>

| Изследване                                                 | Прогнозна лъчева експозиция на плода (mGy) <sup>a</sup> | Прогнозна лъчева експозиция на гръдната тъкан на майката (mGy) <sup>a</sup> |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Рентген на гръдния кош                                     | <0.01                                                   | <0.1                                                                        |
| Перфузионен белодробен скен с технеций-99m–белязан албумин |                                                         |                                                                             |
| Ниска доза: ~40 MBq                                        | 0.02–0.20                                               | 0.16–0.5                                                                    |
| Висока доза: ~200 MBq                                      | 0.20–0.60                                               | 1.2                                                                         |
| Вентилационен белодробен скен                              | 0.10–0.30                                               | <0.01                                                                       |
| СТРА                                                       | 0.05–0.5                                                | 3–10                                                                        |

СТРА = компютър-томографска пулмонална ангиография; mGy = милигрей; MBq = мегабекерел; РЕ = белодробен емболизъм.

<sup>a</sup> В този раздел абсорбираната лъчева доза е дадена в mGy отразяващ лъчевата експозиция на отделен орган или на плода, при използване на различни диагностични методи. Сравнете с *Таблица 6*, в която ефективната лъчева доза е дадена в милисиверти отразяващи ефективните дози на всички експонирани органи.





**Фигура 7:** Диагностични изследвания и лечение за suspectен белодробен емболизъм по време на бременност и до 6 седмици след раждане.

СТРА = компютър-томографска пулмонална ангиография; CUS = компресионна ултрасонография; DVT = дълбока венозна тромбоза; LMWH = нискомолекулен хепарин; РЕ = белодробен емболизъм.

<sup>a</sup> При патологичен рентген, вземете предвид и алтернативна причина за гръдната симптоматика.

<sup>b</sup> DVT в тазовите вени не може да се изключи с CUS. Ако е подут целият крак или има болка в седалището или други симптоми насочващи към тазова тромбоза, обсъдете магнитно-резонансна венография с цел изключване на DVT.

<sup>c</sup> СТРА изследването трябва да бъде осъществено при много ниско облъчване на плода (вижте Таблица 12).

<sup>d</sup> Направете пълна кръвна картина (за измерване на хемоглобин и тромбоцити) и изчислете креатининовия клирънс преди прилагането му. Оценете хеморагичния риск и се уверете, че липсват противопоказания.

<sup>e</sup> Вижте Таблица 8.

Както подсказват ретроспективни серии, нормалният перфузионен скен и негативната СТРА изглежда изключват с еднаква степен на безопасност РЕ при бременност.<sup>385,386,402–404</sup> Неубедителните резултати могат да бъдат проблем (4–33% от изследванията),<sup>385,386,405</sup> особено в късна бременност.<sup>405</sup> Скорошно обследване на 24 района в Обединеното кралство, включващи население от 15.5 милиона, е разкрило сходни честоти на недостатъчна или неопределена СТРА и скintiграфски скенове, което подсказва, че началният избор на образен метод се определя най-добре от локалните експертиза и ресурси.<sup>406</sup>

V/Q SPECT е свързана с ниска фетална и майчина лъчева експозиция и е обещаващ метод за диагностика на РЕ при бременност.<sup>407</sup> Необходима е обаче допълнителна оценка

на тази техника, преди широкото ѝ въвеждане в диагностичните алгоритми. Що се отнася до MRA, дългосрочните ефекти на гадолиниевия контраст върху фетуса не са известни. При небременни пациенти често се получават технически недостатъчни образи, а честотата на неубедителните резултати от скенирането е висока.<sup>140</sup> По тази причина, употребата на тази техника за диагностициране или отхвърляне на РЕ по време на бременност понастоящем не може да бъде препоръчана. Конвенционалната пулмонална ангиография включва сигнификантно по-висока лъчева експозиция на фетуса (2.2–3.7 mSv) и трябва да се избягва по време на бременност.<sup>400</sup>

Свърхдиагностицирането на РЕ е потенциален капан, който може да има сигнификантни, доживотни последствия

при бременна жена, включително хеморагичен риск по време на раждане, въздържане от естрогенна контрацепция и изискване за тромбопрофилактика по време на бъдещи бременности. Следователно, избягването на свръхдиагностика на РЕ при бременност е важно, както и да не се пропуска диагностициране на РЕ.

### 9.3. Лечение на белодробен емболизъм при бременност

LMWH е лечение на избор при РЕ по време на бременност.<sup>384</sup> За разлика от VKAs и NOACs, LMWH не преминава пре плацентата и съответно не предизвиква риск от фетална хеморагия или тератогенност. Нещо повече, макар че UFH е също безопасен при бременност, LMWH има по-предвидима фармакокинетика и по-благоприятен рисков профил.<sup>408–411</sup> Макар че липсва RCT оценяващо оптималната доза LMWH за лечение на РЕ по време на бременност, досега публикуваните данни дават предимство на подобно дозиране, както при небременни пациенти, или по схеми o.d. или b.i.d., на базата на теглото в ранна бременност.<sup>408,410</sup> При повечето пациенти, получаващи лечение с LMWH за РЕ по време на бременност,<sup>412,413</sup> остава несигурно, дали употребата на серийни измервания на активността на плазмения дезактивиран коагулационен фактор X с цел определяне на дозировката, може да бъде от клинична полза. Важно е да се има предвид, че: (i) LMWH има предсказуем фармакокинетичен профил, (ii) липсват данни за нивата на дезактивирания коагулационен фактор и (iii) самият лабораторен анализ има своите ограничения.<sup>414</sup> Освен това, няма солидни данни за клиничната полза vs. вреда от чести корекции на LMWH на базата на теглото по време на бременност. И така, проследяването на дезактивирания коагулационен фактор X може да се ограничи до специфични високорискови ситуации, като рекурентен VTE, бъбречна недостатъчност, големи отклонения на телесното тегло.

Употребата на UFH се свързва с хепарин-индуцирана тромбоцитопения и загуба на костна тъкан. Остава несигурно, дали и до каква степен рискът от загуба на кост нараства при употреба на LMWH. В скорошно обсервационно кохортно проучване, в което костната минерална гъстота е била измерена с двуенергийна ренгенова абсорбциометрия 4–7 години след последното раждане при 152 жени (92 от които са получавали продължително LMWH по време на бременността), костната минерална гъстота в лумбалната част на гръбначния стълб е била сходна при лекувани с LMWH жени и контроли след корекция за потенциално изкривяващи фактори. Няма съобщения за остеопороза или остеопоротични фрактури.<sup>415</sup>

Фондапаринукс може да се вземе предвид, ако има алергия или нежелана реакция към LMWH, макар че липсват солидни данни и е демонстриран макар и малък трансплацентарен пасаж.<sup>416</sup> VKAs преминават през плацентата и са свързани с ясно определена ембриопатия по време на първия триместър. Приложението на VKAs през третия триместър може да доведе до фетална или неонатална хеморагия, както и до разкъсване на плацентата. Варфарин може да бъде свързан с аномалии на централната нервна система на фетуса в хода на бременността. NOACs са противопоказани при бременни пациенти.<sup>417</sup>

Поведението при родова дейност и раждане се нуждае от специално внимание. При жени получаващи терапевтичен

LMWH, силно внимание в колаборация с мултидисциплинарен екип трябва да се обърне на планираното раждане с цел избягване на риска от спонтанна родова дейност на фона на пълна антикоагулация. Честотата на спиналния хематом след регионална анестезия е неизвестна при бременни жени на антикоагулантно лечение. Ако при жена получаваща терапевтичен LMWH се предвижда регионална анестезия, трябва да са изминали  $\geq 24$  h след последната доза LMWH, преди да бъде вкарана спинална или епидурална игла (при условие че бъбречната функция е нормална, а при крайни отклонения в телесното тегло е извършена рискова оценка). Във високорискови ситуации, например при пациенти със скорошен РЕ, препоръките са  $\geq 36$  h преди раждане да се премине от LMWH към UFH. Инфузията на UFH трябва да бъде спряна 4–6 h преди очакваното раждане, а преди регионалната анестезия активираното парциално тромбoplastиново време трябва да бъде нормално (т.е. неудължено).<sup>418</sup>

Има ограничени данни за оптималното време на възстановяване на LMWH след раждане.<sup>419,420</sup> Подходящият момент зависи от начина на раждане и оценката тромбозен vs. хеморагичен риск направена от мултидисциплинарен екип. LMWH не трябва да се прилага  $\geq 4$  h след изваждане на епидурален катетър; решението за подходящия момент и дозата трябва да вземе предвид дали епидуралната инсерция е била травматична и да се съобрази с рисковия профил на жената. Например, следоперативно (след цезарово сечение) вмъкване на профилактична доза LMWH може да се вземе предвид, при условие че са изминали най-малко 4 h след отстраняването на епидуралния катетър и при осигуряване на интервал  $\geq 8$ –12 h между профилактичната и следващата терапевтична доза. Препоръчва се тясна колаборация между акушера, анестезиолога и обслужващия лекар.

Антикоагулантно лечение трябва да бъде приложено  $\geq 6$  седмици след раждане и при минимална обща продължителност на лечението 3 месеца. При кърмещи майки може да се прилага LMWH и варфарин; не се препоръчва употреба на NOACs.<sup>417</sup>

Високорисковият животозастрашаващ РЕ по време на бременност е рядко, но потенциално катастрофално явление. Скорошен систематичен анализ е включил 127 случая на тежък РЕ по време на бременност (и до 6 седмици след раждане) лекувани с тромболиза, тромбектомия и/или ЕСМО.<sup>421</sup> Включени са и високорискови, и умеренорискови случаи на РЕ, а 23% от жените са получили сърдечен арест. Докладваната преживяемост е била 94% и 86% след тромболиза и съответно хирургична емболектомия; тези благоприятни резултати обаче са може би израз на пристрастност при съобщаването им. След тромболиза голяма хеморагия е настъпила при 18% и 58% от случаите по време на бременността и съответно в периода след раждане.<sup>421</sup> В крайна сметка, фетална смърт е настъпила при 12% и 20% от случаите след тромболиза и съответно след тромбектомия.<sup>421</sup> През перипартума не трябва да се използва тромболитично лечение, освен в условията на животозастрашаващ РЕ. При остро лечение на високорисков РЕ типично се използва UFH.

Макар че показанията за вена кава филтри са сходни на тези при небременни пациенти (обсъдени в раздел 6), има ограничен опит с употребата им при бременност и рискът свързан с процедурата може да бъде увеличен.

Предложения за антикоагулантен подход при РЕ в специфични клинични ситуации (също) свързани с бременност, за които липсват окончателни доказателства, са представени в *Допълнителни данни, Таблица 9*.

### 9.3.1. Роля на мултидисциплинарния сърдечен екип при бременност

В планирането на пред-, пери- и постпартални грижи за жени със сърдечносъдови заболявания, включително PE, трябва да взаимодейства мултидисциплинарен екип от колеги. Възможно най-голям брой членове на този екип трябва да имат експертиза в поведението при PE по време на бременност и в периода след раждане. Трябва да има (ако времето позволява) съвместно одобрени писмени пътища на обслужване с цел ефективна комуникация (във *Фигура 7* е посочен пример).

## 9.4. Емболизъм на амниотична течност

Емболизъмът на амниотична течност (AFE) е рядко състояние, което настъпва по време на бременност или скоро след раждане. Той остава една от водещите причини за пряка майчина смърт (т.е. по-скоро смърт в резултат на бременността, откол-

кото на предшестващи състояния) в държави с високи доходи.<sup>422</sup> Диагностицирането на AFE е предизвикателство, тъй като е преди всичко клинична диагноза чрез изключване. Решаващо значение има осъзнаването на AFE, своевременната диагноза и агресивната жизнена поддръжка. AFE се характеризира с необяснимо внезапно съдечносъдово или дихателно влошаване, често съпроводено от дисеминирана втресъдова коагулация,<sup>422</sup> настъпващи по време на бременност или след раждане.<sup>423,424</sup> Докладваната честота е приблизително 2–7 на 100 000 майчинства, при смъртност 0.5–6 смъртни случая на 100 000 раждания.<sup>422,425,426</sup> Докладваната честота на фаталните случаи варира, което е отражение на предизвикателството диагнозата да бъде поставена и редкостта на AFE. В ретроспективно проучване от Калифорния, включващо над 3.5 милиона раждания, се съобщава за смъртност 13%, колкото и в други проучвания от САЩ и Канада.<sup>425</sup> По подобен начин, в скорошно проспективно популационно проучване в Обединеното кралство по валидизирани критерии се съобщава 19% честота на фаталните случаи.<sup>422</sup> Нови литературни източници подсказват, че рисковите фактори за AFE може би включват предшестващи сърдечни, мозъчносъдови и бъбречни заболявания, плацента превия, полихидрамнион, мъртво раждане, хориоамнионит, хипертонични нарушения, инструментално раждане и цезарово сечение.<sup>422,425</sup> Поведението при AFE е поддръжка и се базира на висококачествени спешни грижи след разпознаване и диагностициране на състоянието, с незабавно лечение на хеморагията и коагулопатията.<sup>423</sup> Съзнанието за AFE трябва да бъде интегрална част от обучението на ангажираните лекари и върху алгоритмите за спешно поведение.

## 10. Дългосрочни последствия от белодробния емболизъм

При мнозинството от преживелите PE проходимостта на белодробното артериално русло се възстановява през първите няколко месеца след острия епизод; следователно, при пациенти лекувани за PE не е необходима рутинно контролна СТРА.<sup>427</sup> Все пак, има други пациенти, при които тромбите персистират и се организират, което в редки случаи може да доведе до СТЕРН, потенциално животозастрашаваща обструктивна васкулопатия. Редкостта на това състояние е в контраст с относително големия брой пациенти, които съобщават за персистираща диспнея или ограничени физически възможности в продължение на няколко месеца след остър PE. По тази причина, целите на ефикасната стратегия за проследяване след PE трябва да бъдат: (i) осигуряване на достатъчни грижи (физическа рехабилитация, лечение на коморбидностите, поведенческо обучение и модификация на рисковите фактори) при пациенти с персистиращи симптоми и (ii) осигуряване на ранно откриване на СТЕРН с цел насочване на пациента за допълнителна диагностична обработка и специфично лечение.

### 10.1. Персистиращи симптоми и функционално ограничение след белодробен емболизъм

Кохортни проучвания проведени през последната декада (обобщени от Klok *et al.*<sup>428</sup>) са разкрили, че персистираща или влошаваща се диспнея и лош физически капацитет са често

### 9.5. Препоръки за белодробния емболизъм при бременност

| Препоръки                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Клас <sup>a</sup> | Ниво <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Диагностика</b>                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                   |
| При суспекция за PE по време на бременност или постпартум се препоръчва официално приета диагностична оценка с утвърдени методи. <sup>388,391</sup>                                                                                                                                          | I                 | B                 |
| За изключване на PE по време на бременност или в следродилния период трябва да се вземе предвид изследване на D-димер. <sup>388,391</sup>                                                                                                                                                    | IIa               | B                 |
| При бременна пациентка със суспектен PE (особено ако има симптоми на DVT) трябва да се вземе предвид CUS с цел избягване на ненужно облъчване. <sup>388</sup>                                                                                                                                | IIa               | B                 |
| Трябва да се вземе предвид перфузионна скintiграфия или СТРА (по протокол с ниска лъчева доза) с цел изключване на суспектен PE при бременни жени; СТРА трябва да се вземе предвид като вариант от първа линия при патологичен рентген на гръдния кош. <sup>385,386</sup>                    | IIa               | C                 |
| <b>Лечение</b>                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |                   |
| При мнозинството от бременните жени без хемодинамична нестабилност препоръчаната терапия за PE е LMWH във фиксирана терапевтична доза на базата на телесното тегло в ранна бременност. <sup>408,410</sup>                                                                                    | I                 | B                 |
| При бременни жени с високорисков PE трябва да се вземе предвид тромболиза или хирургична емболектомия. <sup>421</sup>                                                                                                                                                                        | IIa               | C                 |
| Не се препоръчва поставяне на спинална или епидурална игла, ако не са изминали ≥24 h след последната терапевтична доза LMWH.                                                                                                                                                                 | III               | C                 |
| Приложение на LMWH не се препоръчва в рамките на 4 h след отстраняване на епидурален катетър.                                                                                                                                                                                                | III               | C                 |
| NOACs не се препоръчват по време на бременност или кърмене.                                                                                                                                                                                                                                  | III               | C                 |
| <b>Емболия на амниотична течност</b>                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                   |
| Трябва да се вземе предвид емболизъм на амниотична течност при бременна жена или в следродовия период при необясним по друг начин сърдечен арест, продължителна хипотония или влошаване на дишането, особено ако са придружени от дисеминирана втресъдова коагулация. <sup>422,425,426</sup> | IIa               | C                 |

СТРА = компютър-томографска пулмонална ангиография; CUS = компресионна ултрасонография; DVT = дълбока венозна тромбоза; LMWH = нискомолекулен хепарин; NOACs = не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти; PE = белодробен емболизъм.

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

налице 6 месеца до 3 години след епизод на остър РЕ. Делът пациенти, смятащи след 6-месечно проследяване че техният здравословен статус е по-лош, отколкото е бил по време на поставяне на диагнозата РЕ, варира в широки граници, между 20 и 75%.<sup>429–431</sup> Следните начални параметри и находки биха могли да бъдат идентифицирани като предиктори за диспнея при усилие при дългосрочно проследяване след РЕ: напреднала възраст, сърдечна или белодробна коморбидност, по-голям индекс на телесната маса и анамнеза за тютюнопушене;<sup>429</sup> по-високо РАР и по-изразена RV дисфункция при поставяне на диагнозата;<sup>430,432,433</sup> и остатъчна пулмонална васкуларна обструкция при изписването.<sup>434</sup>

По-ново проспективно кохортно проучване е набрало в пет канадски болници 100 пациенти между 2010 и 2013 г. и ги е проследило.<sup>435</sup> Цели 47% от пациентите са били с намален аеробен капацитет, дефиниран като максимална кислородна консумация <80% от предсказаната стойност при кардиопулмонален тест с натоварване (СПЕТ). Този функционален резултат е бил свързан със сигнификантно по-лошо общо здравословно качество на живота и по-лоши скорове за диспнея, както и със сигнификантно намалено изминато разстояние при 6-минутно вървене.<sup>435</sup> Независимите предиктори за намален функционален работен капацитет и качество на живота във времето включват женски пол, по-голям индекс на телесната маса, анамнеза за белодробно заболяване, по-високи пулмонални артериални систолни налягания в ехокардиограмата на 10-ия ден и по-голям диаметър на главната пулмонална артерия в началната СТРА.<sup>436</sup> Трябва да се подчертае, че контролните белодробни функционални тестове и ехокардиографски резултати са били до голяма степен в нормални граници, както при пациенти с, така и при пациенти без намален аеробен капацитет.<sup>435</sup> За липса на връзка между намалени физически възможности и персистираща RV дилатация или дисфункция се съобщава и

в проучване на 20 пациенти преживели масивен или субмасивен РЕ.<sup>437</sup> По-старите и по-новите кохортни проучвания, взети заедно, подсказват, че мускулното декондициониране, особено при наличие на излишно телесно тегло и кардиопулмонална коморбидност, са до голяма степен отговорни за често съобщаваните диспнея и признаци на физическо ограничаване след остър РЕ. Това означава и, че, поне в мнозинството от случаите, лошият физически капацитет след РЕ най-вероятно не се дължи на „големи“ остатъчни тромби или персистираща/прогресираща РН и RV дисфункция. Продължаващи проспективни проучвания при голям брой пациенти може да помогнат за по-добра идентификация на предикторите за функционално и/или хемодинамично увреждане след остър РЕ и възможното им използване за съставяне на програми за проследяване.<sup>438</sup>

Както се споменава в *раздел 6*, остава неизяснено дали ранното реперфузионно лечение, предимно тромболизата, има отражение върху клиничната симптоматика, функционалните ограничения или персистиращата (или нововъзникналата) РН при дългосрочно проследяване след РЕ. Съответно понастоящем, превенцията на дългосрочните последиствия от РЕ не е основание за тромболитично лечение в острата фаза на РЕ.

## 10.2. Хронична тромбоемболична пулмонална хипертония

### 10.2.1. Епидемиология, патофизиология и естествена еволюция

СТЕРН е болест причинена от персистираща обструкция на белодробните артерии от организирани тромби, водеща до преразпределение на кръвотока и вторично ремоделиране на белодробното микроваскуларно русло. За СТЕРН се съ-

**Таблица 13: Рискови фактори и предразполагащи състояния за хронична тромбоемболична пулмонална хипертония<sup>447–449</sup>**

| Свързани с епизода на остър РЕ данни (получени при диагностика на РЕ)                      | Съпътстващи хронични заболявания и състояния предразполагащи към СТЕРН (документирана при диагностициране на РЕ или в контролно изследване след 3–6 месеца) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Предшествващ епизод на РЕ или DVT                                                          | Камерно-предсърдни шънтове                                                                                                                                  |
| Големи тромби в белодробни артерии при СТРА                                                | Инфектирани хронични i.v. линии или пейсмейкъри                                                                                                             |
| Ехографски признаци на РН/RV дисфункция <sup>a</sup>                                       | Анамнеза за спленектомия                                                                                                                                    |
| Данни от СТРА насочващи към предшествващо хронично тромбоемболично заболяване <sup>b</sup> | Тромбофилни състояния, особено антифосфолипиден синдром и високи нива на коагулационен фактор VIII                                                          |
|                                                                                            | Не-О кръвна група                                                                                                                                           |
|                                                                                            | Хипотиреоидизъм лекуван с тиреоидни хормони                                                                                                                 |
|                                                                                            | Анамнеза за карцином                                                                                                                                        |
|                                                                                            | Миелопролиферативни заболявания                                                                                                                             |
|                                                                                            | Възпалително заболяване на червата                                                                                                                          |
|                                                                                            | Хроничен остеомиелит                                                                                                                                        |

СТЕРН = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; СТРА = компютър-томографска пулмонална ангиография; DVT = дълбока венозна тромбоза; i.v. = венозни; LV = левокамерен; РЕ = белодробен емболизъм; РН = пулмонална хипертония; RV = деснокамерен/a/o/i.

<sup>a</sup> Ехокардиографските критерии за RV дисфункция са представени графично във *Фигура 3*, а прогностичното им значение е обобщено в *Допълнителни данни, Таблица 3*. В СТРА (четирикухинна сърдечна проекция) RV дисфункция е дефинирана като съотношение на RV/LV диаметри >1.0.

<sup>b</sup> Директните и индиректните съдови признаци, както и белодробно-паренхимните находки са обобщени в *Допълнителни данни, Таблица 2*.



общава кумулативна честота между 0.1 и 9.1% през първите 2 години след симптоматичен епизод на РЕ; голямата граница на грешката се дължи на противоречиви докладвания, оскъднаността на ранните симптоми и трудностите за разграничаване на остър РЕ от симптоми на предшестваща СТЕРН.<sup>439,440</sup> Проспективно многоцентрово наблюдателно скринингово обследване за откриване на СТЕРН е включило от март 2009 до ноември 2016 г. пациенти с остър РЕ от 11 центъра в Швейцария. Скрининг за възможна СТЕРН е бил извършен след 6, 12 и 24 месеца с използване на стъпаловиден алгоритъм, който включва обследване за диспнея чрез телефонни обаждания, ТТЕ, дясна сърдечна катетеризация и рентгенологично потвърждаване на СТЕРН. Сред 508-те пациенти оценени в продължение на 2 години чрез скрининг за СТЕРН, честотата на СТЕРН след РЕ е била 3.7 на 1000 пациент-години с двугодишна кумулативна честота 0.79%.<sup>441</sup> В Германия честотата на СТЕРН през 2016 г. е била изчислена на 5.7 на милион възрастово население.<sup>442</sup> Отличителен белег на СТЕРН е фиброзна трансформация на пулмонален артериален тромб, причиняваща фиксирана механична обструкция на пулмонални артерии и водеща до прекомерен кръвоток в проходимата част на артериалното русло. Заедно с колатералното снабдяване от системните артерии, дистално от хода на оклудирания пулмонални артерии, това допринася за моделиране на микроваскулатурата, причиняващо прогресивно нарастване на PVR.<sup>443</sup> Поради тази комплексна патофизиология, няма ясна корелация между установените с образна диагностика степен на механична обструкция и хемодинамика, които могат да се влошат без рекурентен РЕ.<sup>444</sup>

Две исторически проучвания са оценили преживяемостта при пациенти с СТЕРН преди съществуването на хирургично лечение. И в двете проучвания средно PAP >30 mmHg е било свързано с лоша преживяемост, подобна на тази докладвана при идиопатична белодробна артериална хипертония.<sup>445,446</sup> Най-често посочваните рискови фактори и състояния предразполагащи за СТЕРН са дадени в Таблица 13. В един международен регистър анамнеза за остър РЕ се съобщава при 75% от пациентите.<sup>447</sup> Свързаните състояния и коморбидности са включвали тромбофилни заболявания, особено антифосфолипиден синдром и високи нива на коагулационен фактор VIII, карцином, анамнеза за спленектомия, възпалително чревно заболяване, камерно-предсърдни шънтове и инфекции на хронични i.v. линии и устройства, като имплантируеми пейсмейкъри.

### 10.2.2. Клинична картина и диагностика

Диагностицирането на СТЕРН е трудно. Алгоритмите за предсказване<sup>450</sup> или отхвърляне на СТЕРН<sup>451,452</sup> са ограничени от липсата на специфичност. Клиничните характеристики на пациентите набрани в международен регистър на СТЕРН са показали, че средната възраст при поставянето на диагнозата е 63 години и че и двата пола са еднакво засегнати; педиатричните случаи са редки.<sup>447</sup> Клиничните симптоми и признаци не са специфични или липсват при ранна СТЕРН, като признаците на деснокамерна недостатъчност стават очевидни едва при вече напреднала болест. И така, ранната диагностика остава предизвикателство при СТЕРН, със среден период от 14 месеца между началото на симптоматиката и поставянето на диагнозата в експертни центрове.<sup>453</sup> Когато са налице, клиничните симптоми на СТЕРН, те могат да приличат на тези при остър РЕ или на пулмонална артериална хипертония; в последния контекст, оток и кръвохрак настъп-

ват по-често при СТЕРН, докато синкопът е по-обичаен при пулмонална артериална хипертония.<sup>453</sup>

Диагнозата СТЕРН се базира на находки получени след най-малко 3 месеца на ефективна антикоагулация, необходими за разграничаване на това състояние от РЕ. Диагнозата изисква средна стойност на PAP  $\geq 25$  mmHg, заедно с пулмонално артериално вклинено налягане  $\leq 15$  mmHg, документиран при дясна сърдечна катетеризация на пациент с несъответстващи перфузионни дефекти в V/Q белодробен скен. Специфичните диатностични признаци за СТЕРН при мултидетекторна СТ ангиография или конвенционална пулмонална кинезиография включват пръстеневидни стенози, мрежовидни и цепковидни образи и хронични тотални оклузии.<sup>289</sup>

Някои пациенти могат да се представят с нормални показатели на пулмоналната хемодинамика в покой, въпреки симптомното болестно състояние. Ако бъдат изключени други причини за физическо ограничение, при тези пациенти се приема, че имат хронична тромбоемболична болест (CTED). Идентификацията на пациенти с хроничен тромбоемболизъм без РН, които могат да имат показания за хирургично или интервенционално лечение, изисква специфична експертиза и трябва да бъде направена в специализирани центрове по СТЕРН. Сред 1019 пациенти подложени на пулмонална ендартеректомия (PEA) в специализиран център в Обединеното кралство, 42 пациенти не са имали пулмонална хипертония в покой, но са показали функционално подобрение след операцията.<sup>454</sup>

Планарният V/Q белодробен скен е подходящ образен метод от първа линия при СТЕРН, тъй като има 96–97% чувствителност и 90–95% специфичност за диагнозата.<sup>455</sup> SPECT изглежда е по-слабо чувствителна от планарното V/Q скениране, ако оценката е направена на нивото на отделни сегментни артерии, но е малко вероятно при даден пациент да бъде пропусната клинично значима СТЕРН. За разлика от СТЕРН, патологичните несъответстващи перфузионни дефекти, намирани понякога при пулмонална артериална хипертония и пулмонална венооклузивна болест са с типично несегментен характер.

СТРА намира все по-голямо приложение като диагностичен метод при СТЕРН,<sup>456</sup> но не трябва да се използва, като самостоятелно изследване за изключване на болестта.<sup>455</sup> Понякога диагностични изследвания включват двуенергийна СТ, която позволява едновременно оценка на проходимостта на белодробните артерии и на белодробната перфузия, вероятно на цената на известно увеличаване на облъчването на пациента. Ядрено-магнитният резонанс на белодробната васкулатура все още се счита за метод с по-ниска стойност от СТ.<sup>457</sup> Конично-лъчевата СТ,<sup>458</sup> ангиоскопията,<sup>459</sup> интраваскуларният ултразвук и оптичната кохерентна томография са по-подходящи за характеризиране на лезиите по време на интервенционално лечение, отколкото за поставяне на диагнозата. СТ скен с висока резолюция на гръдния кош може да помогне за диференциалната диагноза на СТЕРН, показвайки емфизем, бронхиална или интерстициална белодробна болест, както и инфаркти или малформации на съдовете и гръдната стена. Несъответствия в перфузията, манифестиращи се като мозаичен паренхимен модел, се намират често при СТЕРН, но могат да бъдат наблюдавани при  $\leq 12\%$  от пациентите с други причини за РН. Диференциалната диагноза на СТЕРН трябва да включва и пулмонален артериит, пулмонален ангиосарком, туморен емболизъм, пара-

зити (хидатидна киста), емболизъм на чуждо тяло и вродени или придобити пулмонални артериални стенози.<sup>289</sup>

### 10.2.3. Хирургично лечение

Хирургичната PEA е лечение на избор при операбилна СТЕРН. За разлика от хирургичната емболектомия при остър РЕ, лечението на СТЕРН се нуждае от истинска двустранна ендартеректомия през медиалния слой на пулмоналните артерии. Тя изисква дълбока хипотермия и периодичен циркулаторен арест, без необходимост от мозъчна перфузия.<sup>460,461</sup> Въртреболничната смъртност понастоящем е спаднала на 4.7%<sup>462</sup> и е даже по-ниска в отделни високообемни центрове.<sup>463</sup> Мнозинството пациенти получават значително облекчение на симптомите и почти нормализация на хемодинамиката.<sup>461–464</sup> PEA се извършва в специализирани центрове, поради сложността на хирургичната техника и на перипроцедурното обслужване. Назначаването на хирургия изисква решение взето по време на специална среща на мултидисциплинарен екип по СТЕРН, включващ хирурзи с опитност за PEA, интервенционални рентгенолози или кардиолози, рентгенолози опитни в образната диагностика на пулмоналните съдове и клиницисти с експертиза по РН. Екипът по СТЕРН трябва да потвърди диагнозата, да оцени хирургичната достъпност на хроничните посттромботични обструкции („хирургична операбилност“) и да вземе предвид рисковете свързани с коморбидности („медицинска операбилност“). Операбилността на пациентите с СТЕРН се определя от множество фактори, които не могат да бъдат лесно стандартизирани. Те са свързани с пригодността на пациента, експертната на хирургичния екип и наличните ресурси. Общите критерии включват предоперативен функционален клас по NYHA (New York Heart Association) и хирургична достъпност на тромбите в главните, лобарните или сегментните пулмонални артерии.<sup>462</sup> Напредналата възраст сама по себе си не е противопоказание за хирургия. Липсва хемодинамичен праг или мярка на RV дисфункция, за които може да се приеме че изключват PEA.

Данни от международния регистър на СТЕРН, създаден в 27 центъра с цел оценка на дългосрочния изход и предикторите за изход при 679 оперирани и неоперирани пациенти, е показал изчислена преживяемост след 3 години на 89% от оперираните и 70% от неоперирани пациенти.<sup>465</sup> Смъртността е била свързана с функционалния клас по NYHA, налягането в РА и анамнеза за карцином.<sup>465</sup> В този проспективен регистър дългосрочната прогноза на оперирани пациенти е била по-добра от изхода при неоперирани пациенти.<sup>465</sup> Допълнителни корелати на смъртността са били свързваща терапия с пулмонални вазодилатори, постоперативна РН, хирургични усложнения и допълнителни сърдечни процедури при оперирани пациенти и коморбидности, като коронарна болест, левостранна сърдечна недостатъчност и хронична обструктивна белодробна болест при неоперирани пациенти.<sup>465</sup> Скорешен доклад идентифицира средни стойности на PAP  $\geq 38$  mmHg и PVR  $\geq 425$  dup $\cdot$ s $\cdot$ cm $^{-5}$ , като детерминанти за лоша прогноза при преживелите хирургично лечение за СТЕРН.<sup>466</sup>

Следоперативна ЕСМО се препоръчва като стандартен подход в центровете за PEA.<sup>461</sup> Ранният следоперативен реперфузионен едем може да изисква вено-артериална ЕСМО, а тежката персистираща РН може да наложи преминаване към извънредна белодробна трансплантация с ЕСМО. След PEA пациентите трябва да бъдат проследени в центрове по СТЕРН с цел изключване на персистираща или рекурентна

РН, като се има предвид поне една хемодинамична оценка 6–12 месеца след интервенцията.

### 10.2.4. Балонна пулмонална ангиопластика

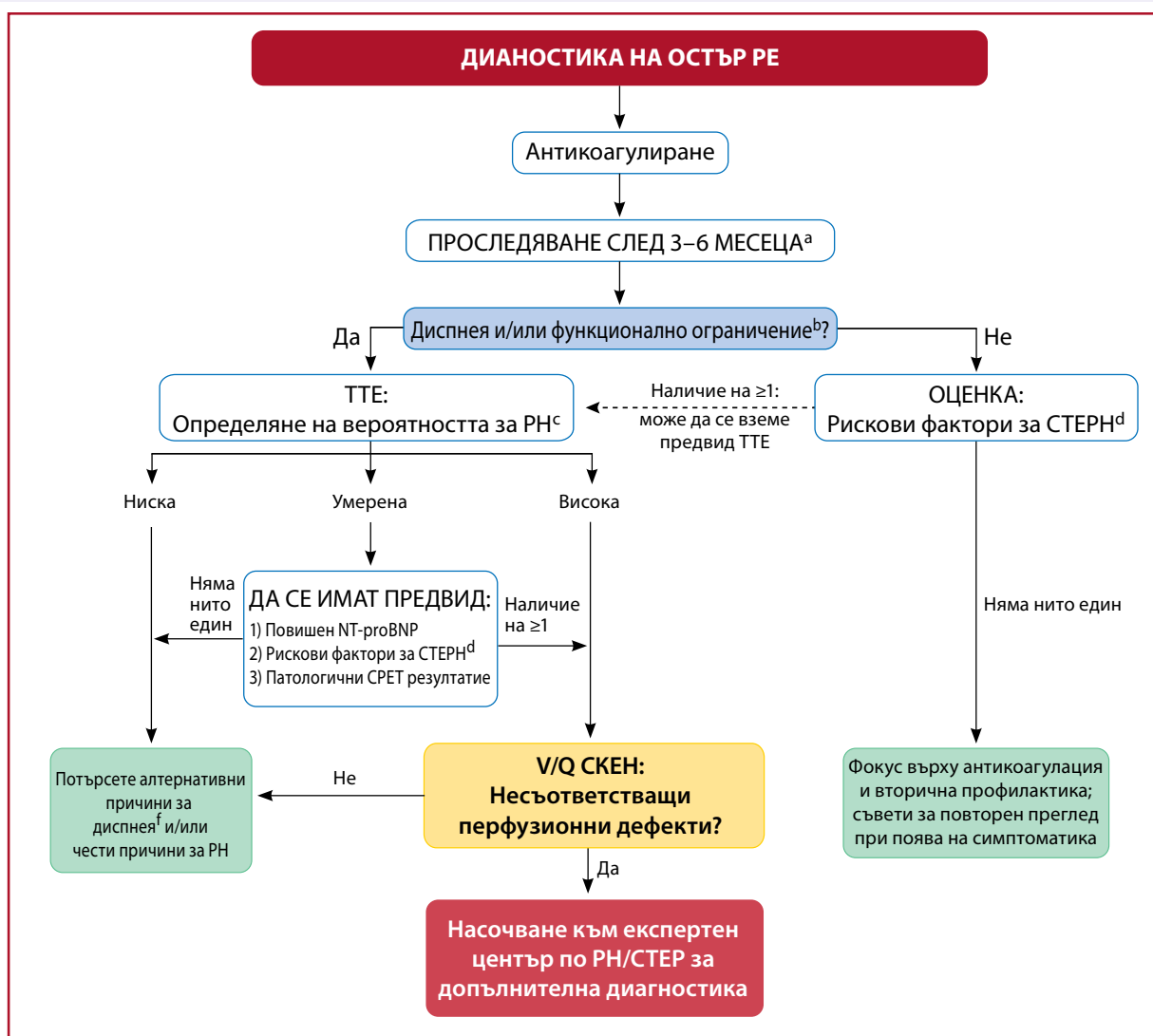
През последната декада балонната пулмонална ангиопластика (BPA) се очерта като ефективно лечение при технически неоперабилна СТЕРН. Тя позволява дилатация на обструкциите дистално до субсегментни съдове, които не са достъпни за хирургия. BPA е многоетапна процедура, изискваща няколко (обикновено 4–10) отделни сесии. Необходимо е да бъдат включени всички недостатъчно перфузирани белодробни сегменти при същевременно ограничаване на контрастното обременяване и облъчването свързани с всяка сесия. Навигацията в дистални пулмонални артерии изисква специфична експертиза, тъй като сложността и индивидуалният вариабилитет на белодробното артериално дърво надхвърлят значително тези на другите съдови области. Усложненията включват увреждания предизвикани от водачи и от балони и реперфузионно белодробно увреждане. Обичайно, кръвенето спира спонтанно, но понякога се налага да бъде прекъснато чрез временно раздуване на балон проксимално от мястото на перфорацията; в редки случаи се налага емболизация. Леката хипоксемия е честа и може да бъде преодоляна чрез подаване на кислород. Рядко се налага механична вентилация или ЕСМО.

Най-големият публикуван досега регистър включва 249 пациенти със средна възраст 61.5 години, които са лекувани с BPA в седем японски центъра между 2004 и 2013 г.<sup>467</sup> Средното PAP се е понижило от 43 на 24 mmHg след завършване на сесиите с BPA, а този резултат се е задържал при 196 пациенти, при които е направена контролна дясна сърдечна катетеризация. Усложнения са настъпили при 36% от пациентите, включително белодробна травма (18%), кръвохрак (14%), перфорация на белодробна артерия (2.9%). След BPA, 30-дневната смъртност е била 2.6%, а общата преживяемост за 1 година – 97%.<sup>467</sup> Макар че повечето от BPA процедури се извършват при технически неоперабилни пациенти, този метод е бил използван и за последващо лечение на РН персистираща след PEA. Малкият брой „спасителни“ наме-си с BPA, направени при нестабилни пациенти оставащи на ЕСМО след PEA, са били неефективни.<sup>468</sup>

### 10.2.5. Фармакологично лечение

Оптималното медикаментозно лечение при СТЕРН се състои от антикоагуланти, както и диуретици и кислород в случаите на сърдечна недостатъчност или хипоксемия. Препоръчва се доживотна перорална антикоагулация с VKAs, също и след успешна PEA или BPA. Няма данни за ефикасността и безопасността на NOACs.

Пулмоналната микроваскуларна болест при СТЕРН дава основания за тестване при това показание и на лекарства, които са одобрени за пулмонална артериална хипертония. На базата на наличните данни, медикаментозното лечение на СТЕРН с таргетна терапия сега е оправдано при технически неоперабилни пациенти,<sup>469,470</sup> както и при пациенти с РН персистираща след PEA.<sup>469</sup> До този момент, единственото лекарство одобрено при неоперабилна СТЕРН или персистираща/рекурентна РН след PEA е риоцигуат, перорален стимулатор на разтворимата гуанилат циклаза.<sup>469</sup> В проспективно рандомизирано изпитване при 261 пациенти с неоперабилна СТЕРН или персистираща/рекурентна РН след PEA, лечението с риоцигуат е увеличило сигнификантно 6-минутното извънредно разстояние и е намалило PVR.<sup>469</sup>



**Фигура 8:** Стратегии за проследяване и диагностични изследвания при отдалечени последствия от белодробен емболизъм. CPET = кардиопулмонален тест с натоварване; CTEPH = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; NT-proBNP = N-терминален проВ-тип натриуретичен пептид; PE = белодробен емболизъм; PH = пулмонална хипертония; ТТЕ = транс-торакална ехокардиография/ехокардиограма; V/Q = вентилация/перфузия (белодробна скенция).

<sup>a</sup> Да се направи оценка за персистиране (или ново начало) и тежест на диспнея или функционално ограничение и проверка за възможни признаци на рецидивирание на VTE, карцином или хеморагични усложнения от антикоагулацията.

<sup>b</sup> Може да се използва скалата на Medical Research Council за стандартна оценка на диспнеята;<sup>160</sup> може алтернативно да се определи функционалният клас по СЗО (World Health Organization, WHO) (Допълнителни данни, Таблица 16).<sup>289</sup>

<sup>c</sup> По определението в препоръките на ESC/ERS за диагностика и лечение на пулмонална хипертония (Допълнителни данни, Таблицы 17 и 18).<sup>289</sup>

<sup>d</sup> Рисковите фактори и предразполагащите състояния за СТЕРН са изброени в Таблица 13.

<sup>e</sup> Кардиопулмонален тест с натоварване, ако има достатъчно опитност и ресурси на място; патологичните резултати включват, наред с другите, намален максимален аеробен капацитет (пикова кислородна консумация), намален вентилаторен еквивалент на въглеродния диоксид и намалено крайно приливно налягане на въглеродния диоксид.

<sup>f</sup> В диагностичния процес да се предвиди CPET.

При подобна популация от 157 пациенти, двойния ендотелинов антагонист бозентан е показал положителен ефект върху хемодинамиката, но не е постигнато подобрене на физическия капацитет и първичния изход.<sup>471</sup> За друг двоен ендотелинов антагонист, мацитентан, във фаза II изпитване фокусирано върху неоперабилни пациенти с СТЕРН е било установено, че подобрява сигнификантно PVR и 6-минутното извървяно разстояние в сравнение с плацебо.<sup>470</sup> Понас-

тоящем, риоцигуат е в процес на тестване в изпитвания насочени към ефикасността и безопасността му: (i) като подготвителна терапия при пациенти планирани за провеждане на REA (NCT 03273257) и (ii) в сравнение с BPA (NCT 02634203).

Като цяло, ефектите върху клиничното влошаване на лекарствата тествани в RCTs при пациенти с СТЕРН все още не са изяснени. Нещо повече, няма данни за медикаментозно лечение при технически операбилни пациенти с възпрепят-

стващи коморбидности или при тези отказващи хирургия. Неодобрена комбинация от лекарства, иначе одобрени при пулмонална артериална хипертония, е била предложена при пациенти с СТЕРН с клинична картина на тежко хемодинамично нарушение, но засега са получени само ограничени проспективни данни.<sup>470</sup>

Медикаментозна терапия не е показана при симптомни пациенти преживели остър РЕ с документиран посттромболитични обструкции, но с липса на РН при дясна сърдечна катетеризация в покой (СТЕД).

### 10.3. Стратегии за проследяване на пациента след белодробна емболия

Във *Фигура 8* е показана стратегия за проследяване при преживели остър РЕ след изписване от болница. Препоръчва се оценка на пациентите 3–6 месеца след епизода на остър РЕ с цел да бъде преценено персистирането (или нова поява) и тежестта на диспнеята или функционалното ограничение и да се направи проверка за евентуални признаци на рецидивираш VTE, карцином или хеморагични усложнения от антикоагулацията. Тежестта на диспнеята може да бъде оценена чрез използване на скалата на Medical Research Council,<sup>160</sup> като алтернатива, може да бъде определен функционален клас по Световната здравна организация (World Health Organization) (*Допълнителни данни, Таблица 16*).<sup>289</sup>

При пациенти, оплакващи се от персистираща диспнея и лош физически капацитет, като следващата стъпка за оценка на вероятността от (хронична) РН и по този начин вероятна СТЕРН, трябва да се вземе предвид ТТЕ. Критериите и нивата на вероятност за РН са определени от съвременните препоръки на ESC<sup>289</sup> и са изброени в *Допълнителни данни, Таблицы 17 и 18*. При пациенти с висока ехокардиографска вероятност за РН или тези с умерена вероятност комбинирана с повишени нива на NT-proBNP или рискови фактори/предразполагащи състояния за СТЕРН, като изброените в *Таблица 13*, трябва да се вземе предвид V/Q скен.

Ако във V/Q скен се намерят несъответстващи перфузионни дефекти, има показания за насочване към експертен център по РН или СТЕРН за допълнителни диагностични изследвания. От друга страна, ако V/Q скен е нормален и симптоматиката на пациента остане необяснима, може да се направи СРЕТ. Осигурявайки доказателства за намален максимален аеробен капацитет, СРЕТ обосновава нуждата от допълнителни проследяващи прегледи и помага за идентификация на кандидати за пулмонална рехабилитация, тренировки или програми за намаляване на теглото.<sup>435,436</sup> СРЕТ може да бъде от полза и при пациенти със suspectна СТЕРН и придружаващо левостранно сърдечно и/или респираторно заболяване; в тези случаи той може да помогне за установяване на главния лимитиращ фактор и така да определи приоритетите на лечебната стратегия.<sup>472</sup>

При пациенти, информиращи че нямат диспнея или функционално ограничение при 3–6-месечното проследяване след остър РЕ, но имат рискови фактори/предразполагащи състояния за СТЕРН (*Таблица 13*), могат да бъдат насрочени допълнителни контролни прегледи и пациентът трябва да бъде посъветван да се върне, ако се появят симптоми. Като алтернатива, може да се вземе предвид ТТЕ с цел оценка на вероятността за РН (*Фигура 8*). Освен препоръчания скрининг и диагностичните мерки, трябва да бъде осигурен ин-

тегрален модел на обслужване на пациента след РЕ, който е съобразен с инфраструктурата и възможностите предлагани от здравната система на всяка страна. Моделът трябва да включва достатъчно квалифицирани сестри, работещи с интердисциплинарни лекари за обслужване, както на хоспитализираните, така и на амбулаторните пациенти с РЕ, стандартизирани протоколи за лечение приспособени към капацитета на всяка болница, и двупосочни протоколи за насочване между общата практика и болницата. Тези модели осигуряват гладък преход между болничните и практикуващите специалисти; осигуряват непрекъснатост и лесен достъп до обслужване, заедно с информация и обучение; зачитат и предпочитанията на пациентите, както и тези на семействата им и социалната среда. В този контекст, моделите за обслужване на сестринско ниво целящи осигуряване на проследяване са доказали ефективността си след остър коронарен синдром,<sup>473</sup> при базирано на първичната помощ обслужване при хронични заболявания,<sup>474</sup> и при обществени инициативи за самообслужване.<sup>475</sup> Наскоро публикувано проучване е изследвало обслужването при 42 пациенти, проследени в ръководено от медицинска сестра извънболнично звено по пулмонална артериална хипертония (РАН)/СТЕРН,

### 10.4. Препоръки за проследяване след остър белодробен емболизъм

| Препоръки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Клас <sup>a</sup> | Ниво <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Препоръчва се рутинна клинична оценка <sup>c</sup> при пациентите 3–6 месеца след епизода на остър РЕ. <sup>288,352,353,437</sup>                                                                                                                                                                                           | I                 | B                 |
| Препоръчва се интегриран модел на обслужване на пациента след РЕ (обхващащ болнични специалисти, медицински сестри с достатъчна квалификация и лекари от първичната помощ) с цел осигуряване на оптимален преход от болнични към извънболнични грижи.                                                                       | I                 | C                 |
| При симптомни пациенти с несъответстващи перфузионни дефекти, персистиращи във V/Q скен <sup>d</sup> повече от 3 месеца след остър РЕ, се препоръчва насочване към експертен център по РН/СТЕРН, след като се вземат предвид резултатите от ехокардиографията, нивата на натриуретичните пептиди и/или СРЕТ. <sup>477</sup> | I                 | C                 |
| При пациенти с персистираща или новопоявила се диспнея/функционално ограничение след РЕ трябва да се вземе предвид допълнителна диагностична оценка <sup>e</sup> .                                                                                                                                                          | IIa               | C                 |
| Допълнителна диагностична оценка може да се вземе предвид при безсимптомни пациенти с рискови фактори за СТЕРН. <sup>f 447–449,478</sup>                                                                                                                                                                                    | IIb               | C                 |

СРЕТ = кардиопулмонален тест с натоварване; СТ = компютърна томография; СТЕРН = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; РЕ = белодробен емболизъм; РН = пулмонална хипертония; V/Q = вентилация/перфузия (белодробна скintiграфия).

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> При симптоми насочващи към рецидив, хеморагия, злокачествено заболяване или персистиращи или нововъзникнало физическо ограничение и с цел да се вземе решение дали да бъде удължено антикоагулантното лечение.

<sup>d</sup> Като алтернатива може да се приложи двуенергийна СТ, при условие че на място има достатъчно опит и ресурси.

<sup>e</sup> Като се предлага в алгоритъм показан във *Фигура 8*.

<sup>f</sup> Рисковите фактори и предразполагащите състояния за СТЕРН са изброени в *Таблица 13*.



което е показало положителни резултати.<sup>476</sup> По време на контролните посещения, достатъчно квалифицирани сестри правят скрининг за признаци и симптоми показващи рецидивирание на VTE или усложнения от лечението, а също и оценка на придържането към медикацията. Сестрите работят в колаборация с пациентите, като използват поведенчески правила и мотивационни разговори с цел идентификация и модификация на придружаващите рискови фактори (спиране на тютюнопушенето, диета, физическа активност и упражнения). Те насърчават допълнително уменията за самообслужване, като използване на компресионни чорапи, безопасно разширяване на подвижността, повишаване на вниманието към признаци на рецидивирание или усложнения.

## 11. Нетромботичен белодробен емболизъм

Този раздел е включен в документа Supplementary Data на личен онлайн в уебсайтовете на EHJ и ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)).

## 12. Основни послания

Работната група на ESC подбра 10 прости основни послания и правила за насочване на лекарите в процеса на диагностика и лечение на PE:

- (1) При пациенти, представящи се с хемодинамична нестабилност, направете TTE до леглото на болния, като бърза, незабавна стъпка за разграничаване на suspectен високорисков PE от други остри животозастрашаващи ситуации.
- (2) Ако подозирате остър PE, назначете в хода на диагностичния процес колкото е възможно по-скорошна антикоагулантна терапия, освен когато пациентът е с хеморагия или има абсолютни противопоказания за такава терапия.
- (3) Използвайте препоръчаните, утвърдени диагностични алгоритми за PE, включително стандартизирана оценка на (предтестовата) клинична вероятност и изследване на D-димер. Те помагат за избягване на ненужни, скъпи и потенциално вредни образни изследвания и излагания на йонизиращо лъчение.
- (4) Ако находката при СТРА насочва към изолирана субсегментна PE, вземете предвид вероятността за фалшиво-положителен резултат. Обсъдете отново получените данни с рентгенолога и/или потърсете второ мнение с цел избягване на погрешна диагноза и ненужно, потенциално вредно антикоагулантно лечение.
- (5) Потвърждаването на PE при пациент без хемодинамична нестабилност трябва да бъде последвано от допълнителна рискова оценка, включително клинични резултати, оценка на размера и/или функцията на RV и, ако е подходящо, лабораторни биомаркери. Тази информация ще ви помогне да вземете решение относно необходимостта от реперфузионно лечение или проследяване при пациенти с повишен риск, или да вземете предвид възможността при пациенти с нисък риск за ранна де-хоспитализация и продължаване на антикоагулацията в амбулаторни условия.

- (6) Веднага щом поставите диагноза (или имате силна suspectция за) високорисков PE, изберете най-добрия вариант за реперфузия (системна тромболиза, хирургична емболектомия или катетърно лечение), вземайки предвид рисковия профил на пациента и ресурсите и експертизата налични във вашата болница. При пациенти с умеренорисков PE, реперфузията не е лечение от първа линия, но заедно с вашия екип трябва да планирате предварително стратегия на поведение, за да имате готов извънреден план при влошаване на ситуацията.
- (7) Предпочитайте антикоагулация с NOAC пред „традиционната“ схема за коагулация LMWH-VKA, освен когато пациентът има противопоказания за този вид лекарства.
- (8) Винаги помнете, че с изключение на остър PE провокиран от силен преходен/обратим рисков фактор, има доживотен риск от рецидивирание на VTE след първи епизод на PE. Направете съответно контролен преглед на пациента след първите 3–6 месеца антикоагулация, преценете ползите vs. рисковете от продължаване на лечението и вземете решение за удължаване и доза на антикоагулантната терапия, вземайки предвид и предпочитанията на пациента. Помнете, че трябва да препоръчате редовни контролни прегледи, напр. веднъж годишно.
- (9) Ако имате suspectция за PE при бременна жена, вземете предвид диагностични пътища и алгоритми включващи СТРА или V/Q белодробен скен, които могат да бъдат приложени безопасно по време на бременност.
- (10) След остър PE, пациентите не трябва да бъдат изпуснати от проследяване. Освен проверка за възможни признаци на рекурентен VTE, карцином или хеморагични усложнения от антикоагулацията, попитайте пациента дали има персистираща или новопоявила се диспнея или функционално ограничение. Ако отговорът е „Да“, приложете поетапна диагностична оценка с цел изключване на СТЕРН или хронична тромбоемболична болест и за откриване/лекуване на коморбидности или „просто“ декондициониране. Не се препоръчва рутинно образно изследване при безсимптомен пациент, но може да се вземе предвид при пациенти с рискови фактори за развитие на СТЕРН.

## 13. Празници в доказателствата

### Диагностика

- Оптималният метод за коригиране (въз основа на възрастта на пациента или в комбинация с клиничната вероятност) на прага за D-димер, позволяващ изключване на PE при същевременно намаляване до минимум на броя на ненужните образни изследвания, все още се нуждае от уточнение.
- Диагностичната стойност и клиничната сигнификантност на изолираните субсегментни дефекти в изпълването с контраст в модерната ера на СТРА остава противоречива.
- Не съществуват категорични данни насочващи към решението дали случаен PE да бъде лекуван с антикоагуланти в сравнение със стратегия за бдително изчакване.
- При пациенти, представящи се с нетравматична гръдна болка, ползите vs. рисковете от „тройно изключваща“ (ко-

ронарна артериална болест, РЕ и аортна дисекция) СТ ангиография се нуждаят от допълнителна оценка, преди този подход да бъде препоръчан рутинно.

#### Оценка на тежестта на белодробния емболизъм и на риска от ранна смърт

- Оптималната, клинично най-важна комбинация (и границите) на клиничните и биохимичните предиктори за ранна, свързана с РЕ смърт все още имат нужда от уточняване, особено по отношение на идентификацията на възможните кандидати за реперфузионно лечение сред пациенти с умеренорисков РЕ.
- Нуждата от оценка на RV статус, в допълнение към клиничните параметри, с цел класификация на пациента с остър симптомен РЕ, като нискорисков vs. умеренорисков, се нуждае от потвърждение в допълнителни проспективни (кохортни) проучвания на поведението.

#### Лечение в остратата фаза

- Клиничната полза vs. рисковете от тромбоза в редуцирана доза и от методите за катетърна реперфузия при пациенти с умерено-високорисков РЕ трябва да бъдат оценени в проспективни рандомизирани изпитвания.
- Мястото на ЕСМО в подхода при остър високорисков РЕ се нуждае от потвърждение с допълнителни доказателства от проспективни (кохортни) проучвания за поведение.
- Оптималното антикоагулантно лекарство и схемата на приложение при пациенти с бъбречна недостатъчност и CrCl <30 mL/min остават неясни.
- Критериите за избор на пациенти за ранна дехоспитализация и извънболнично лечение на РЕ, и особено на нуждата от оценка на статуса на RV с образни методи и/или лабораторни биомаркери, в допълнение към изчисляването на клиничен скор, се нуждаят от допълнителна валидизация в проспективни кохортни проучвания.

#### Хронично лечение и превенция на рецидива

- Клиничната стойност и възможните терапевтични последиствия от модели или скорове оценяващи риска от рецидив на VTE, както и хеморагичния риск на фона на антикоагулация, се нуждаят от повторна оценка в ерата на NOACs.

- Ефективността на удълженото лечение с редуцирана доза, или с апксабан или ривароксабан, трябва да бъде потвърдена при пациенти с висок риск от рекурентен РЕ.
- Доказателствата в подкрепа на ефикасността и безопасността на NOACs в лечението на РЕ при пациенти с карцином се нуждаят от разширяване чрез допълнителни проучвания.
- При пациенти с карцином антикоагулантната схема и доза след първите 6 месеца трябва да бъде изяснена и подложена на проспективна проверка.
- Оптималният момент за прекратяване на антикоагулантното лечение след епизод на остър РЕ при пациенти с карцином все още не е определен.

#### Белодробен емболизъм и бременност

- Диагностичните алгоритми за РЕ при бременност, използващи модерна рентгенова образна диагностика и ниски лъчеви дози, се нуждаят от проспективно тестване в кохортни проучвания с достатъчна статистическа сила.
- Продължават противоречията относно оптималната доза LMWH и режима при лечението на РЕ по време на бременност.
- NOACs не са разрешени при бременност. Ако въпреки това предупреждение обаче е имало излагане на тези лекарства по време на бременност, трябва да бъдат отчетени всички възможни ефекти върху плода с цел осигуряване на по-точна информация за рисковете и усложненията от тези лекарства и съобразяване на бъдещите инструкции към лекарствата.

#### Дългосрочни последиствия от белодробния емболизъм

- Оптималната стратегия за проследяване, включително спектъра от диагностични изследвания, които могат да бъдат нужни при пациенти с персистираща симптоматика и функционално ограничение след остър РЕ, се нуждаят от дефиниране и проспективна валидизация.
- В отсъствието на персистираща симптоматика или функционално ограничение след остър РЕ, критериите за идентификация на пациентите, чийто риск от развитие на СТЕРН може да бъде достатъчно висок, че да оправдае допълнителни диагностични мерки, се нуждаят от допълнително уточняване и потвърждаване в проспективни кохортни проучвания.

## 14. Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките

| Диагноза                                                                                                                                                                                  | Клас <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| При suspectен високорисков РЕ (в зависимост от наличността и клиничните обстоятелства) извършете с цел диагностика ехокардиография до леглото на болния или спешна СТРА.                  | I                 |
| При suspectен високорисков РЕ иницирайте незабавно венозна антикоагулация с UFH включваща съобразена с теглото болусна инжекция.                                                          | I                 |
| При suspectен РЕ без хемодинамична нестабилност използвайте потвърдени диагностични критерии.                                                                                             | I                 |
| При suspectен РЕ без хемодинамична нестабилност, в случай на висока или умерена клинична вероятност, иницирайте антикоагулация едновременно с диагностичния процес.                       | I                 |
| Използвайте диагностична стратегия за клинична вероятност, базираща се на клинична преценка или на потвърдено правило за предсказване.                                                    | I                 |
| При пациенти в доболнично/спешно звено с ниска или умерена клинична вероятност или със слаба вероятност за РЕ изследвайте плазмени D-димери, за предпочитане с високочувствителен анализ. | I                 |
| Отхвърлете диагнозата РЕ (без допълнителни изследвания), ако СТРА се окаже нормална при пациент с ниска или умерена клинична вероятност за РЕ или слабо вероятен РЕ.                      | I                 |
| Отхвърлете диагнозата РЕ (без допълнителни изследвания), ако перфузионният белодробен скен е нормален.                                                                                    | I                 |

Продължава

## Продължение

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Приемете диагнозата PE, ако CTPA покаже сегментен или по-проксимален дефект на изпълване при пациент с умерена или висока клинична вероятност.                                                                                                                                                                    | I   |
| Приемете диагнозата VTE, ако CUS при пациент с клинична suspectция за PE показва проксимална DVT.                                                                                                                                                                                                                 | I   |
| Не изследвайте D-димер при пациенти с висока клинична вероятност, тъй като нормалните резултати не изключват категорично PE.                                                                                                                                                                                      | III |
| Не извършвайте CT венография, като допълнение към CTPA.                                                                                                                                                                                                                                                           | III |
| Не извършвайте MRA с цел изключване на PE.                                                                                                                                                                                                                                                                        | III |
| <b>Оценка на риска</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
| Стратифицирайте пациенти със suspectен или потвърден PE въз основа на наличие на хемодинамична нестабилност с цел идентификация на тези с висок риск от ранна смърт.                                                                                                                                              | I   |
| При пациенти без хемодинамична нестабилност стратифицирайте допълнително PE в умерена и нискорискова категория.                                                                                                                                                                                                   | I   |
| <b>Лечение в острата фаза</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
| При пациенти с високорисков PE приложете системна тромболитична терапия.                                                                                                                                                                                                                                          | I   |
| Хирургична пулмонална емболектомия се прави при пациенти с противопоказана или неуспешна препоръчвана тромболиза.                                                                                                                                                                                                 | I   |
| За инициране на парентерална антикоагулация при пациенти без хемодинамична нестабилност се предпочита LMWH или фондапаринукс пред UFH.                                                                                                                                                                            | I   |
| За инициране на перорална антикоагулация при пациент с PE, който е подходящ за NOAC (апиксабан, дабигатран, едоксабан или ривароксабан), се предпочита NOAC.                                                                                                                                                      | I   |
| Като алтернатива на NOAC, приложете VKA с припокриване на парентералната антикоагулация до достигане на INR 2.5 (диапазон 2.0–3.0).                                                                                                                                                                               | I   |
| Приложете спасителна тромболитична терапия на пациент с влошаване на хемодинамиката на фона на антикоагулантно лечение.                                                                                                                                                                                           | I   |
| Не използвайте NOACs при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност или при тези с антифосфолипиден синдром.                                                                                                                                                                                                        | III |
| Не прилагайте рутинно системна тромболиза като първично лечение при пациенти с умеренорисков или нискорисков PE.                                                                                                                                                                                                  | III |
| Не използвайте рутинно филтър в долна вена кава.                                                                                                                                                                                                                                                                  | III |
| <b>Хронично лечение и превенция на рецидиви</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
| Прилагайте терапевтична антикоагулация за ≥3 месеца при всички пациенти с PE.                                                                                                                                                                                                                                     | I   |
| Прекратете терапевтичната перорална антикоагулация след 3 месеца при пациенти с първи PE, който се дължи на голям преходен/обратим рисков фактор.                                                                                                                                                                 | I   |
| Продължете безсрочно перорално антикоагулантно лечение при пациенти получили рецидив на VTE (най-малко един предшествващ епизод на PE или DVT), който не е свързан с голям преходен или обратим рисков фактор.                                                                                                    | I   |
| Продължете безсрочно пероралното антикоагулантно лечение с VKA при пациенти с антифосфолипиден синдром.                                                                                                                                                                                                           | I   |
| При пациенти получаващи удължена антикоагулация правете през редовни интервали оценка за лекарствена поносимост и придържане, чернодробна и бъбречна функция и хеморагичен риск.                                                                                                                                  | I   |
| <b>PE при бременност</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
| При suspectция за PE по време на бременност или в следродовия период извършете официално одобрена оценка с доказани методи.                                                                                                                                                                                       | I   |
| При бременни жени без хемодинамична нестабилност приложете терапевтични фиксирани дози LMWH, според теглото в ранна бременност.                                                                                                                                                                                   | I   |
| Не поставяйте спинална или епидурална игла в рамките на 24 h след последната приложена доза LMWH.                                                                                                                                                                                                                 | III |
| Не прилагайте LMWH в рамките на 4 h след изваждане на епидурален катетър.                                                                                                                                                                                                                                         | III |
| По време на бременност или кърмене не се прилагат NOACs.                                                                                                                                                                                                                                                          | III |
| <b>Обслужване след PE и дълготрайни последици</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
| Направете рутинна оценка на пациентите 3–6 месеца след остър PE.                                                                                                                                                                                                                                                  | I   |
| Приложете интегриран модел на обслужване след остър PE с цел осигуряване на оптимален преход от болнични към амбулаторни грижи.                                                                                                                                                                                   | I   |
| Насочвайте симптомни пациенти с несъответстващи перфузионни дефекти в белодробен V/Q скен, направен повече от 3 месеца след остър PE, към експертен център по пулмонална хипертония/СТЕРН, като вземете предвид резултатите от ехокардиография, натриуретични пептиди и/или кардиопулмонална проба с натоварване. | I   |

СТ = компютърна томография; CTPA = компютър-томографска ангиография/ангиограма; СТЕРН = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; CUS = компресионна ултрасонография; DVT = дълбока венозна тромбоза; INR = международно нормализирано отношение; LMWH = нискомолекулен хепарин; MRA = магнитно-резонансна ангиография; NOAC(s) = не-витамин К антагонистичен/ни перорален/и антикоагулант/и; PE = белодробен емболизъм; UFH = нефракциониран хепарин; VKA = витамин К антагонист; V/Q = вентилация/перфузия (белодробна сцинтиграфия); VTE = венозен тромбоемболизъм.

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

## 15. Допълнителни данни

Допълнителни данни с допълващи електронни таблици, придружаващи пълния текст, както и *раздел 11* върху нетромботичния PE, могат да бъдат намерени в уебсайта на European Heart Journal и през уебсайта на ESC на [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

## 16. Приложение

### Автори/Присъединени членове на работната група:

**Cecilia Becattini**, Internal and Cardiovascular Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy; **Héctor Bueno**, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, Spain; and Cardiology, Hospital Universitario 12 de Octubre & i+12 Research Institute, Madrid, Spain; CIBERCV, Madrid, Spain; **Geert-Jan Geersing**, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; **Veli-Pekka Harjola**, Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine and Services, Helsinki University, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland; Menno V. Huisman, Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; **Marc Humbert**, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France; **Catriona Sian Jennings**, National Heart and Lung Institute (NHLI), Imperial College London, London, United Kingdom; **David Jiménez**, Respiratory Department, Ramón y Cajal Hospital and Alcala University, IRYCIS, Madrid, Spain; **Nils Kucher**, Angiology, University Hospital, Zurich, Switzerland; **Irene Marthe Lang**, Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; **Mareike Lankeit**, Department of Internal Medicine and Cardiology, Campus Virchow Klinikum, Charité–University Medicine Berlin, Berlin, Germany; and Center for Thrombosis and Hemostasis, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; Clinic of Cardiology and Pneumology, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany; **Roberto Lorusso**, Cardio-Thoracic Surgery Department, Heart and Vascular Centre, Maastricht University Medical Centre (MUMC), Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht, Netherlands; **Lucia Mazzolai**, Department of Angiology, CHUV, Lausanne, Switzerland; **Nicolas Meneveau**, Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjot and EA3920, University of Franche-Comté, Besançon, France; **Fionnuala Ní Áinle**, Haematology, Rotunda and Mater University Hospitals, Dublin, University College Dublin, Dublin, Ireland; **Paolo Prandoni**, Arianna Foundation on Anticoagulation, Bologna, Italy; **Piotr Pruszczyk**, Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; **Marc Righini**, Division of Angiology and Hemostasis, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland; **Adam Torbicki**, Department of Pulmonary Circulation, Thromboembolic Diseases and Cardiology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, ECZ-Otwork, Poland; **Eric Van Belle**, Cardiology, Institut Coeur Poumon CHU de Lille and INSERM U1011 Lille, Lille, France; **José Luis Zamorano**, Cardiology, Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain.

**Кометет по практически препоръки (CPG) на ESC:** Stephan Windecker (председател) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Colin Baigent (Обединено кралство), Jean-Philippe Collet

(Франция), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Нидерландия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Chris P. Gale (Обединено кралство), Diederick E. Grobbee (Нидерландия), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Jung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Maddalena Lettino (Италия), Basil S. Lewis (Израел), Bela Merkely (Унгария), Christian Mueller (Швейцария), Steffen E. Petersen (Обединено кралство), Anna Sonia Petronio (Италия), Dimitrios J. Richter (Гърция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Руска федерация), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Rhian M. Touyz (Обединено кралство).

**ESC National Cardiac Societies** участвали активно в ревизията на 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism:

**Алжир:** Algerian Society of Cardiology, Naima Hammoudi; **Армения:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Julia Mascherbauer; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Firdovsi Ibrahimov; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Oleg Polonetsky; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Patrizio Lancellotti; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Mariya Tokmakova; **Хърватия:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Ioannis Michaloliakos; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Martin Hutyrá; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Søren Møllemejaer; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Mansour Mostafa; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Julia Reinmets; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Pertti Jääskeläinen; **Франция:** French Society of Cardiology, Denis Angoulvant; **Германия:** German Cardiac Society, Johann Bauersachs; **Гърция:** Hellenic Society of Cardiology, George Giannakoulas; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Endre Zima; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Carmine Dario Vizza; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Akhmetzhan Sugraliyev; **Косово (Република):** Kosovo Society of Cardiology, Ibadete Bytyçi; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Aija Maca; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Egle Ereminiene; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Steve Huijnen; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Robert Xuereb; **Молдова (Република):** Moldavian Society of Cardiology, Nadejda Diaconu; **Черна гора:** Montenegro Society of Cardiology, Nebojsa Bulatovic; **Мароко:** Moroccan Society of Cardiology, Ilyasse Asfalou; **Северна Македония:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Sigrun Halvorsen; **Полша:** Polish Cardiac Society, Bożena Sobkowicz; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Daniel Ferreira; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Antoniu Octavian Petris; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Olga Moiseeva; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Slobodan Obradovic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Simkova; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Peter Radsel; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Borja Ibanez; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Gerhard Wikström; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Drahomir Aujesky; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Cihangir Kaymaz; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **Обединено кралство Великобритани и Северна Ирландия:** British Cardiovascular Society, Joanna Pepke-Zaba.



## 17. Източници

- 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* doi: 10.1093/eurheartj/ehz236. Published online ahead of print 18 May 2019.
- 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 JI, 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.
- Shirayev 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 multicenter 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.
- 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.
- Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;**145**:563-565.
- van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;**139**:676-681.
- Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;**125**:2092-2099.
- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;**107**:19-116.
- 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.
- 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.
- Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;**122**:1712-1723.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;**293**:715-722.
- 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.
- Blanco-Molina A, Rota L, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010;**103**:306-311.
- 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.
- van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost* 2011;**9**:257-266.
- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad 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.
- 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.
- 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.
- Tricotet 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.
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;**323**:131-134.
- 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.
- 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.
- Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol* 2011;**40**:819-827.
- Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006;**367**:1075-1079.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, 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 IJ, 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 KMJ, 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, Spreuvenberg 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, Svitil 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. Burrowes 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, Baksys G, Cecconi M, Choi DJ, Cohen Solal A, Christ M, Masip J, Arrigo M, Nouria 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'Neill BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briesse 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 EM-PEROR (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, Allesscia 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, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, Bucherini E, Visana 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, Combescurre 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, Kabrnel 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, Ghuysen 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 subsequent 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. Chablotz 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 I, 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, Forgie 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 pre-test 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, Ghuysen 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 D-dimer 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 Bommel 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; PIOPED 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 PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993;**34**:1119-1126.
  120. Glaser JE, Chamarthy 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 diagnostics 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 PIOPED 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, Penalzoa 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. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnen 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, Salaun 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, Mesurulle 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, Cheneyver 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; PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;**152**:434-443, W142-W143.
  141. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boieselle 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, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pachon R, Kuch-Wocia 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, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, Kostrubiec M, Ciurzynski 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. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Onisz K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyńska 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, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyżgał 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, Desperamons J, Guider 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, Galie 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. Koć M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, Kuch-Wocial A, Petris A, Zaborska B, Stefanović 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**:1343-13452.
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, Combescore 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, Griesshaber V, Hidayat 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, Carrette 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 MJHA, Slob MJ, Schijen 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, Büller HR, Zwinderman 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, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;**378**:41-48.
179. Meyer G, Vicaut 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 I, 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, Babiuch 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. Cote B, Jimenez D, Planquette B, Roche A, Marey J, Pastre 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, Bastarrika G, Abro JA, Ravelnig G, 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, Nansalma 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 metaanalysis. *J Crit Care* 2015;**30**:1151.e1-7.
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, Cangiali 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, Dzikiowska-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, Pachon S, Bielecki M, Wawrzyniak R, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, Goliszek 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-Golfín 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-Golfín 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 I, 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, Gómez 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, Gómez 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, Díaz 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.e1-2.
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, Briouille 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**:1-5.
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**:1-8.
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-Chevronnay L, Aissaoui N, Neuschwander A, Zogheib E, Dupont H, Pili-Floury S, Ecar-
- not 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. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonso A, Bierens JJ, Brattebø G, Brugger H, Dunning J, Hunyadi-Antičević 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, Haeusler 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, Zonzin 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, Kabrheil 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 G. 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, Legale 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, Combes 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, Mehdi-pour 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, Bertoletti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferreri 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. Galie 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 metaanalysis 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**:1084-1090.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, Rathel 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**:1095-1106.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, Baral 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, Faivre 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**:1522-1530.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**:CD001100.
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, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HM, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Kruip 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, Eijsvogel M, Faber LM, van GM, Grootenboers MJ, Heller-Baan R, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Mellissant 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, Schmidtman I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E, Beyer-Westendorf J, Bonacchini L, Brachmann J, Christ M, Czihal M, Derschmied 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-Atchaco 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* doi:10.1093/eurheartj/ehz367. Published online ahead of print 23 May 2019.
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 cutoff 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, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, Conget F, Rodriguez 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, Jegou P, Duhamel E, Provost K, dit Sollier CB, Presles E, Castellat P, Parent F, Salaun PY, Bressollette L, Nonent M, Lorillon P, Girard P, Lacut K, Guégan M, Bosson JL, Laporte S, Leroyer C, Decousus 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, Taliani 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 IJ. 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; *E-ratum N Engl J Med* 1999;**341**:298].
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; Subcommittee on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Vari-

- ables 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) post-treatment 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 IA. 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. Boutilier 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. Helmer 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 JJ, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MC, 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 JJ; 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, Tin-canì 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, Matuska J, Holy M, Pawlaczyk-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, Lärfsars G, Leijb 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, Khorrana 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 Maig-nan 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, Soly-moss 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 JJ, Weitz JJ, Büller 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, Hutchinson 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-Esquival I, Marin-Barrera L, de la Borbolla-Artacho MR, Praena-Fernandez JM, Montero-Romero E, Navarro-Herrero S, Serrano-Gotarredona MP, Sánchez-Díaz JM, Palacios C, Otero R. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: 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, Piccioli A, Lecumberri R, Jara-Palmares 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, Ghaznar N, Prevot-Bitot N, Couturier O, Delluc A, Sanchez O, Tardy B, Le Gal G, Salaun PY; NVTEP 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, Debourdeau P, Khorana 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. Mandalá 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, Prantera T, Spadaro P, Rotondo 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, Ekblom 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, Iung 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, Leeftang 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 DI, 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 Bommel T, Bertoletti 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, Damlakis 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. Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009;**101**:428-438.
397. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen 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**:S86-S91.
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, Arachchillage 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, Llaou 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, Taliani 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, Solymoss 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, Solymoss 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, Hoeper MM, Leuchte HH, Mayer E, Meyer FJ, 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, Hoeper 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, Pruszyk P, Mairuhu AT, Huisman MV, Klok FA. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view 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, Hoeper 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, Darteville 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. Longterm 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, Hoeper 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 case-control study. *Thromb Haemost* 2013;**110**:83-91.
449. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischniq 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, Kostrubiec 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, vanStraalenJP, vanKralingen 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**:7-10.
  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 cone-beam 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. Vuytsteke 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, Klok J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Darteville 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, Srean 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, Mellekjaer S, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Jais X, Ambroz D, Treacy C, Morsolini M, Jenkins D, Lindner J, Darteville 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, Ponnaberan A, Condliffe R, Sheares K, Taboada D, Dunning J, Tsui S, Ng C, Gopalan D, Srean 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, Hoeper 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, Hoeper 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 iNopEerable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:2127-2134.
  472. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, van Steenwijk RP, Klok 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. Martínez-González 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 self-management 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, Darteville 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, Vicaute E, Becattini C, Bertoletti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Danays T, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galie N, Jimenez D, Klok 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/s00392018-1405-1. Published online ahead of print 18 December 2018.

Превод: д-р Максим Хазан

Предпечат:  ДМТ – Продукт ЕООД