

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS  
LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA  
LIETUVOS TROMBOZĖS IR HEMOSTAZĖS DRAUGIJA  
LIETUVOS INTENSYVIOSIOS TERAPIJOS DRAUGIJA  
LIETUVOS BRANDUOLINĖS MEDICINOS DRAUGIJA



# PLAUČIŲ EMBOLIJOS DIAGNOSTIKOS, GYDYMO IR PROFILAKTIKOS REKOMENDACIJOS

ANTRASIS PAPILDYTAS IR PATAISYTAS LEIDIMAS

UDK 616.131-005(075.8)

PL-33

APROBAVO LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETO MEDICINOS AKADEMIJOS  
MEDICINOS FAKULTETO TARYBA IR LSMU LEIDYBOS KOMISIJA 2015-04-29.  
PROTOKOLAS NR. 4/15.

RECENZAVO:

DOC. KRISTINA BIEKŠIENĖ

DOC. GIEDRĖ BAKŠYTĖ

DOC. ALFREDAS BAGDONAS

SKAIDRIUS MILIAUSKAS (REDAKTORIUS), EGLĖ ĖREMINIENĖ, ANTANAS  
JANKAUSKAS, RENALDAS JURKEVIČIUS, NEMIRA JURKIENĖ, ANDRIUS MACAS,  
KĘSTUTIS MALAKAUSKAS, ALBINAS NAUDŽIŪNAS, VIDAS PILVINIS, DAGMARA  
REINGARDIENĖ, RAIMUNDAS SAKALAUSKAS, MARIUS ŽEMAITIS

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

ISBN 978-609-8113-02-0

## TURINYS

1. Pratarinė .....	5
2. Įvadas.....	6
3. Epidemiologija ir rizikos veiksniai .....	7
3.1. Įgimti venų tromboembolijos rizikos veiksniai.....	7
3.2. Įgyti venų tromboembolijos rizikos veiksniai .....	8
4. Patogenezė .....	10
5. Plaučių embolijos sunkumo įvertinimas.....	11
6. Ligos išraiška ir plaučių embolijos klinikinės tikimybės įvertinimas.....	16
7. Klasifikacija ir diagnozės formulavimas .....	18
8. Diagnostiniai tyrimai.....	19
8.1. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija .....	19
8.2. Galūnių venų ultragarsinis tyrimas ir kompiuterinė tomografija.....	21
8.3. Plaučių scintigrafija .....	21
8.4. Pulmoangiografija.....	23
8.7. D-dimero mėginys .....	26
8.8. Dešiniojo skilvelio funkcijos tyrimas plaučių embolijos sunkumui ir prognozei nustatyti.....	27
8.9. Laboratoriniai biožymenys plaučių embolijos sunkumui nustatyti.....	27
9. Plaučių embolijos diagnostikos algoritmas.....	28
10. Gydymas .....	30
10.1. Kvėpavimo ir kraujotakos užtikrinimas .....	32
10.2. Trombolizė .....	33
10.3. Gydymas hepariniais .....	33
10.4. Gydymas netiesiogiai veikiančiais antikoagulantais.....	36
10.5. Gydymas naujaisiais antikoagulantais .....	36
10.6. Ilgalais ir tęstinis gydymas antikoagulantais.....	40
10.7. Chirurginė embolektomija.....	41
10.8. Perkutaninė kateterinė embolektomija ir embolo fragmentacija.....	41
10.9. Venų filtrai.....	42
10.10. Tolesnis vidutinės rizikos plaučių embolijos rizikos stratifikavimas ir gydymas.....	42
11. Plaučių embolijos profilaktika.....	44
11.1. Rizikos veiksnių įvertinimas ir profilaktika bendrojoje chirurgijoje, urologijoje ir ginekologijoje .....	44
11.2. Laparoskopinės operacijos.....	46
11.3. Profilaktika neurochirurgijoje .....	46
11.4. Profilaktika ortopedijoje ir traumatologijoje.....	47
11.5. Profilaktika sergant vidaus ligomis.....	48
11.6. Tolimos kelionės.....	48
12. Plaučių embolija esant nėštumui .....	48
12.1. Nėščiųjų ir gimdyvių plaučių embolijos diagnostika.....	48
12.2. Nėščiųjų ir gimdyvių plaučių embolijos gydymas.....	50
12.3. Nėščiųjų ir gimdyvių plaučių embolijos profilaktika .....	50
13. Dešniosios širdies trombai.....	52
14. Netrombinės kilmės plaučių embolija.....	52
14.1. Embolija riebalais .....	53
14.2. Embolija oru .....	53
14.3. Embolija amniono vandenimis.....	53
14.4 Embolija svetimkūniais.....	54
14.5. Sepsinė embolija.....	54
14.6. Embolija navikinėmis ląstelėmis.....	54
15. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija.....	54

## SANTRUMPOS

AKS	– arterinis kraujospūdis
DATL	– dalinis aktyvinto tromboplastino laikas
BNP	– smegenų natriurezinis peptidas (angl. <i>brain natriuretic peptide</i> )
DS	– dešinysis skilvelis
GVT	– giliųjų venų trombozė
EKG	– elektrokardiograma
KMI	– kūno masės indeksas
KT	– kompiuterinė tomografija
KS	– kairysis skilvelis
LTPH	– lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija
MMMh	– mažos molekulinės masės heparinai
NT-proBNP	– smegenų natriurezinio peptido N terminalinis propeptidas
NVA	– netiesiogiai veikiantys antikoagulantai
PE	– plaučių embolija
PESI	– plaučių embolijos sunkumo indeksas
sPESI	– supaprastintas plaučių embolijos sunkumo indeksas
TVŽJA	– trivarčio vožtuvo žiedo judesio amplitudė
TNS	– tarptautinis normalizuotas santykis
VTE	– venų trombinė embolija

# 1. PRATARMĖ

Nuo išleistos pirmosios mokomosios knygos „Plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos“ praėjo dveji metai. Per šį trumpą laikotarpį atsirado naujų duomenų apie plaučių embolijos (PE) diagnostiką ir gydymą. Sukurti ir patvirtinti supaprastinti PE klinikinės tikimybės įvertinimo klausimynai, patikslintos D-dimero koncentracijos normos atsižvelgiant į amžių ir kt. Venų trombinės embolijos (VTE) gydymui ir profilaktikai patvirtinti dar du (artimiausiu metu turėtų būti ir trečias) saugesni ir patogesni vartoti naujieji geriamieji antikoagulantai, kurie, kaip žinia, veiksmingumu ir ypač saugumu nenusileidžia anksčiau į klinikinę praktiką įdiegtiems ir vartojamiems vaistams. Jau kalbama apie galimybę PE ligonius anksti išrašyti iš stacionaro ir gydyti namuose.

Visa tai lėmė būtinybę išleisti atnaujintas PE diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijas. Atnaujinti rekomendacijas mus skatino ir palankūs atsiliepimai apie pirmąjį knygos leidimą, išskylantys neatsakyti klausimai. Autoriai tikisi, kad šis leidinys bus vertingas ne tik praktikuojantiems gydytojams bei rezidentams, bet ir medicinos studentams.

## 2. ĮVADAS

Giliųjų venų trombozė (GVT, angl. *deep vein thrombosis*, DVT) ir plaučių embolija (PE, angl. *pulmonary embolism*, PE) yra vienos kraujagyslių ligos – venų trombinės embolijos (VTE, angl. *venous thromboembolism*, VTE) – dvi klinikinės išraiškos. GVT ir PE pre-disponuoja tie patys rizikos veiksniai. Daugeliu atvejų PE yra GVT pasekmė. Vartojant terminą VTE, visada omenyje turima GVT ir (arba) PE. PE – grėsmingiausia VTE klinikinė išraiška, o jos dažnai galima išvengti.

Plaučių embolija – didžiulė šiuolaikinės medicinos problema. Staigi plaučių arterijos šakų okliuzija gali lemti ūminį, gyvybei grėsmingą, bet potencialiai grįžtamą dešiniojo skilvelio nepakankamumą. Diagnozė nustatyti yra sunku, dalis atvejų lieka neatpažinti. Negydomų ligonių mirštamumas siekia 30 proc., bet, nustačius diagnozę ir skyrus tinkamą gydymą antikoagulantais, jis sumažėja iki 2–8 proc. PE dažnu atveju yra tiesiog sunkios pagrindinės ligos nulemta mirtinos baigties priežastis. Persirgus PE, padidėja plautinės hipertenzijos rizika dėl PE kartojimosi ar nesinormalizuojančios plaučių kraujotakos.

### 3. EPIDEMIOLOGIJA IR RIZIKOS VEIKSNIAI

Per metus GVT ir PE suserga atitinkamai 1 ir 0,5 iš tūkstančio gyventojų. Tikslų sergamumo duomenų nėra dėl nespecifinės klinikinės išraiškos. Kiekvienam žmogui rizika per gyvenimą susirgti GVT yra 2–5 proc. Kiek yra kliniškai nepasireiškančios PE atvejų, tiksliai nustatyti neįmanoma. Esant proksimalinei GVT, 50 proc. atvejų plaučių scintigrame matoma PE, kuri dažniausiai esti besimptomė. JAV per metus diagnozuojama 600 tūkst. PE atvejų (40–53 atvejai 100 tūkst. gyventojų), o hospitalizuotų ligonių sergamumas PE yra 0,4 proc. Švedijoje, Malmėje, 1987 m. autopsijų ir plaučių scintigrafija patvirtintų diagnozių duomenimis, sergamumas VTE buvo 42,5, PE – 20,8 10 tūkst. gyventojų, iš 2356 atliktų autopsijų PE rasta 18,3 proc. atvejų. Prancūzijos Bretanės regione, 2000 metų duomenimis, VTE ir PE sergo atitinkamai 18,3 ir 6 iš 10 tūkst. gyventojų. Dvylikos 1971–1995 metų pomirtinių tyrimų metaanalizė atskleidė, kad 70 proc. atvejų autopsija patvirtinta PE kliniškai nebuvo diagnozuota. 2007 m. paskelbto epidemiologinio modelio duomenimis, 2004 m. šešiose Europos šalyse, turinčiose 454,4 mln. gyventojų, PE lėmė 317 tūkst. mirčių: 34 proc. jų buvo staigos, o 59 proc. – nuo PE, kuri nebuvo diagnozuota per gyvenimą. Teisinga diagnozė iki mirties nustatyta tik 7 proc. PE sergančių asmenų.

Sergamumas VTE didėja didėjant amžiui, kai daugėja ir kitų ligų (kaip antai: navikai, išeminė širdies liga ir kt.). Vyrams ir moterims rizika susirgti VTE senstant didėja vienodai, nors vyrai serga dažniau (1,2 : 1). Daugiausia PE suserga 60–70 metų žmonių. Nesant paveldimo VTE rizikos veiksnio, centrinės venos kateterio, jauni žmonės (mažiau nei 40 metų amžiaus) PE serga retai. Įgimta ar įgyta būklė, kai yra padidėjęs polinkis į trombozę, vadinama trombofilija.

Visi VTE rizikos veiksniai skiriami į įgimtus ir įgytus. Esant įgimtiems rizikos veiksniams, būna padidėjęs kraujo krešėjimas, o įgytiems – padidėjęs krešėjimas ir (arba) sulėtėjusi kraujo tėkmė. Įgyti veiksniai gali būti laikini arba išlikti visą gyvenimą. Dar rizikos veiksniai grupuojami į susijusius su pacientu ir situacinius (1 lentelė). Su pacientu susiję veiksniai paprastai esti nuolatiniai, o situaciniai – laikini. VTE išstinka kaip sąveikos tarp įgimtų ir įgytų rizikos veiksnių rezultatas. Laikoma, kad VTE yra „išprovokuota“ laikino rizikos veiksnio, kai iki diagnozės patvirtinimo jis veikia 6 sav.–3 mėn. laikotarpiu. Kai VTE rizikos veiksniai yra keli, rizika sirgti VTE didėja.

#### 3.1. ĮGIMTI VENŲ TROMBOEMBOLIJOS RIZIKOS VEIKSNIAI

Leideno trombofilijos studijos duomenimis, įgimtas VTE rizikos veiksnys nustatytas 27–32 proc. visų VTE atvejų. Tai paveldima (pirminė) trombofilija. Rizikos veiksniai santykinai skiriami į „senuosius“, t. y. atrastus iki 1990 metų, ir „naujuosius“. Pirmajai grupei priklauso antitrombino III, baltymų C ir S stoka. Šiai grupei biocheminiu požiūriu būdingas

vadinamasis antikoaguliacinės funkcijos praradimas. Kai stinga antitrombino III, baltymų C ir S, sutrinka trombino neutralizavimas. Tiek kiekybinė (I tipo), tiek kokybinė (II tipo) antitrombino III stoka pasitaiko retai – nustatoma 0,02 proc. sveikų asmenų. Šis rizikos veiksnys atrastas 1960 metais. Homozigotinis variantas nesuderinamas su gyvybe. Esant heterozigotiniam variantui, VTE rizika didelė jauniems asmenims, nėščiosioms, dažnai nustatoma nebūdingų vietų venų trombozė (v. *mesenterica*, v. *jugularis* ir kt.). Baltymų C ir S stoka atrasta 1980 metais. Paplitimas – atitinkamai 0,2–0,4 ir 0,7–2,3 proc. Homozigotinis variantas itin retas ir pasireiškia naujagimių *purpura fulminans* ar masyvia venų tromboze.

Antrajai įgimtų VTE rizikos veiksnių grupei priklauso Leideno V faktorius (faktorius V Arg506Gln), protrombinas G20210A. Šios dvi protrombozinės mutacijos, atrastos po 1990 metų, sąlygoja mažesnę VTE riziką nei pirmosios grupės. „Naujiesiems“ VTE rizikos veiksniams būdingas vadinamasis prokoaguliantinės funkcijos įgijimas. Mutavęs Leideno V faktorius yra lėčiau inaktyvinamas aktyvaus baltymo C, taigi didėja trombino gamyba. Leideno V faktorius randamas 2–10 proc. sveikų baltųjų. Protrombino mutacijų turi 2–4 proc. pasaulio gyventojų.

Dabar genetiškai galima patvirtinti tik Leideno V faktoriaus ir protrombino G20210A mutacijas. Tirti dėl paveldimos trombofilijos visų ligonių, patyrusių pirmą VTE epizodą, nerekomenduojama, nes pradinis ūminės VTE gydymas daugumai ligonių vienodas (išskyrus didelės rizikos PE). Esant antitrombino III stokai, VTE gydyti netinka heparinas. Tyrimus dėl paveldimos trombofilijos rekomenduojama atlikti šiais atvejais: šeiminė VTE anamnezė, pasikartojanti VTE, idiopatinė VTE, netipiškų vietų venų trombozė (cerebrinių sinusų, v. *mesenterica*, v. *portae* ar kt.), VTE jauniems žmonėms (iki 50 metų), VTE nėščiosioms, vartojant estrogenus arba keliaujant, VTE, susijusi su arterine tromboze ar persileidimais, varfarino sukelta odos nekrozė, naujagimių *purpura fulminans*.

### 3.2. ĮGYTI VENŲ TROMBOEMBOLIJOS RIZIKOS VEIKSNIAI

Didžiausia VTE rizika yra ortopedinėje chirurgijoje ir traumatologijoje (1 lentelė). Jei netaikoma reikiama profilaktika, po klubo sąnario protezavimo operacijos blauzdos GVT rizika yra 40–80 proc., šlaunies GVT – 10–20 proc., kliniškai reikšmingos PE – 4–40 proc., mirtinos PE – 0,2–5 proc. atvejų. Esant insultui su galūnės pareze, VTE būna 30–60 proc., o nugaros smegenų pažeidimui – 50–100 proc. atvejų. Ketvirtadalis visų PE po operacijų įvyksta ligoniams išvykus iš ligoninės.

Atliekant vėžiu sirgusių žmonių autopsijas, VTE nustatoma iki 50 proc. atvejų. Esant aktyviam vėžiui, 20 proc. atvejų PE įvyksta ne stacionare. Per dvejus metus po idiopatinės PE epizodo vėžys nustatomas 10 proc. atvejų. VTE rizika operuojant vėžį prilygsta ortopedinių operacijų keliamai rizikai. Didžiausia VTE rizika yra sergant kraujo, plaučių, kasos, smegenų ir virškinimo trakto vėžiu. Rūkymas – taip pat nepriklausomas VTE rizikos veiksnys. Kiti VTE rizikos veiksniai: nutukimas, hipercholesterolemija, arterinė



hipertenzija, cukrinis diabetas. Pastaruoju metu patvirtinta, kad miokardo infarktas ir širdies nepakankamumas didina VTE riziką. Ir atvirkščiai – VTE didina miokardo infarkto ir insulto riziką. VTE rizikos veiksniams priskiriama ir heparino sukelta trombocitopenija, mieloproliferacinės ligos, nefrozinis sindromas, obliteracinis trombangitas, diseminuota intravazalinė koaguliacija, sisteminė raudonoji vilkligė, žarnų uždegimo ligos, hiperhomocisteinemia, homocisteinurija.

Visos įgytos (antrinės) trombofilijos būklės gali būti grupuojamos į tris grupes:

1. Krešėjimo ir fibrinolizės sutrikimai (navikai, ilgalaikis geriamųjų kontraceptikų vartojimas, nėštumas, infekcinės ligos ir kt.).
2. Būklės, sąlygojančios kraujo sąstovį venose (ilgalaikė imobilizacija, senas amžius, operacijos, pirminė ir antrinė eritrocitozė ir kt.).
3. Būklės, lemiančios trombocitų agregacinių savybių sustiprėjimą (hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas ir kt.).

1 lentelė. Venų tromboembolijos rizikos veiksniai

Rizikos veiksnių grupės	Su pacientu susiję veiksniai	Situaciniai veiksniai
<b>Didelės rizikos veiksniai (VTE rizika padidėja daugiau kaip 10 kartų)</b>		
Kojos kaulų lūžis		+
Klubo ar kelio sąnario protezavimas		+
Trauma (didelės apimties)		+
Nugaros smegenų pažeidimas	+	
Hospitalizavimas dėl širdies nepakankamumo ar prieširdžių virpėjimo/plazdėjimo trijų mėnesių laikotarpiu	+	
Miokardo infarktas trijų mėnesių laikotarpiu	+	
Buvusi VTE	+	
<b>Vidutinės rizikos veiksniai (VTE rizika padidėja 2–9 kartus)</b>		
Artroskopinė kelio sąnario operacija		+
Centrinės venos kateteris		+
Chemoterapija		+
Lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas	+	
Pakaitinė hormonų terapija	+	
Vėžys (ypač metastazinis)	+	
Geriamųjų kontraceptikų vartojimas	+	
Insultas su paralyžiumi	+	
Pogimdyminis laikotarpis		+
Trombofilija	+	
Autoimuninės ligos	+	
Kraujo perpylimas		+
Eritropoezę skatinantys veiksniai	+	
Dirbtinis apvaisinimas		+
Infekcinė liga (pneumonija, uroinfekcija, žmogaus imunodeficito virusas)		+
Žarnų uždegimo ligos	+	
Paviršinės venos trombozė		+

1 lentelė. Venų tromboembolijos rizikos veiksniai (*tęsinys*)

Rizikos veiksnių grupės	Su pacientu susiję veiksniai	Situaciniai veiksniai
<b>Mažos rizikos veiksniai</b> <b>(VTE rizika didėja mažiau kaip 2 kartus)</b>		
Gulimas režimas daugiau kaip 3 paras		+
Ilgą kelionę automobiliu ar lėktuvu		+
Vyresnis amžius	+	
Laparoskopinė chirurgija		+
Nutukimas	+	
Nėštumas	+	
Venų varikozė	+	
Cukrinis diabetas	+	
Arterinė hipertenzija	+	

VTE – venų trombinė embolija.

## 4. PATOGENEZĖ

Dar 19 amžiuje Rudolph Virchow išskyrė tris VTE formavimosi mechanizmus: kraujagyslių sienelių pažeidimas, sulėtėjusi kraujo srovė (sąstovis), kraujo sudėties pokyčiai (hiperkoaguliacija). VTE atsirasti svarbiausi yra du pastarieji mechanizmai. Nors nuo Rudolph Virchow laikų trombozės suvokimas smarkiai pakito, dauguma dabartinių rizikos veiksnių gali būti moderniai interpretuota Virchowo simptomų triada. Pavyzdžiui, sergant vėžiu, būna 1) sąstovis – nejudantys, gulintys ligoniniai, bloga funkcinė būklė, infekcijos, chirurginis gydymas; 2) padidėjęs kraujo krešėjimas – vėžio ląstelės gamina audinių faktorių (angl. *Tissue factor*, TF) ir vėžinį prokoagulantą; 3) kraujagyslių sienelės pažeidimas (chirurgija, chemoterapija, kraujagyslių kateteriai).

Dažniausiai GVT susidaro apatinėse galūnėse. Trombozė paprastai prasideda smulkiosiose blauzdų venose ir užkemša jų spindį. Virš okliuzijos vietos veninis kraujas patekti negali, ir kraujo stulpas, besitęsiantis iki kito proksimalinio venos išsišakojimo, per 3–4 val. virsta raudonuoju trombu. *V. cava inferior* baseine formuojasi ilgieji trombai. Jie sudaryti iš trijų dalių: galvos, kūno ir uodegos. Galvoje (baltasis trombas) telkiasi vien trombocitai ir fibrinas. Ši dalis tvirtai sukibusi su venos sienele ties pažeistu endoteliumu. Kūnas yra mišrios (trombocitai ir eritrocitai) struktūros. Uodega – tai raudonasis eritrocitinis trombas, dažnai laisvai plūduriuojantis venos spindyje. Paprastai atitrūksta ir embolu virsta trombo uodega. Retais atvejais trombozė būna nusileidžiančioji: nėščiosioms, sergant vėžiu, *Cockett* sindromu. Tipiniu atveju trombozė prasideda blauzdos venose ir kyla aukštyn. Susidaręs trombas giliosiose venose gali iširti, plisti ar embolizuoti. PE gali ištikti vieną kartą arba kartotis. PE šaltinis kliniškai ar autopsijos metu nustatomas 50–70 proc. atvejų. Nors 70–90 proc. atvejų jis būna *v. cava inferior* baseine (dažniausiai šlaunies arba klubinėse venose), dažnėjant invazinėms diagnostinėms ir gydomosioms procedūroms (venų kateterizavimo, intraveninės chemoterapijos ir kt.), daugėja trombozės atvejų *v. cava superior* baseine.

Jei pasireiškia proksimalinė GVT, PE susiformuoja 40–50 proc. atvejų, dažniausiai 3–7 dieną. PE gali būti įvairaus sunkumo: mirtina, lengva, visiškai besimptomė. Apskritai pa-

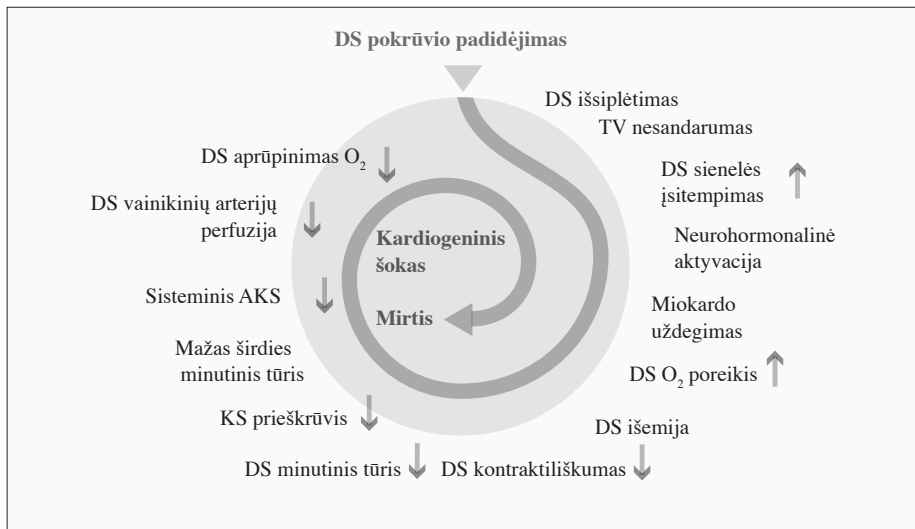
vojingesni yra didesni embolai. Retais atvejais labai sunkią būklę ir netgi staigią mirtį gali sąlygoti vien tik periferinių šakų trombiniai embolai. Apie 10 proc. ligonių, kuriuos išstinka ūminė PE, miršta per vieną valandą, 5–10 proc. – išsivysto šokas ar hipotenzija (diagnozuojama didelės rizikos PE), iki 50 proc., laboratorinių arba instrumentinių tyrimų duomenimis, būna dešiniojo skilvelio disfunkcija arba pažeidimas nesant šoko (vidutinės rizikos PE). Visiškai plaučių kraujotaka po PE epizodo normalizuojasi dviem trečdaliams pacientų. Perspektyviųjų kohortinių tyrimų duomenimis, ištikus ūminei PE, miršta 7–11 proc. ligonių, dažniausiai negydyti (90 proc. visų). Apie 0,5–5 proc. gydytų ligonių išsivysto lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija.

VTE kartojimosi tikimybė didžiausia per pirmąsias dvi savaites po nustatyto epizodo, o po to ženkliai sumažėja. Gydant antikoaguliantais, per 2 savaites VTE pasikartoja 2 proc. atvejų, per 3 mėn. – 6,4 proc., o per 6 mėn. – 8 proc. atvejų. Kartojimosi tikimybė didesnė esant aktyviai vėžinei ligai ar ankstyvuju laikotarpiu nepasiekus terapinės antikoaguliacijos, taip pat tais atvejais, kai diagnozuota idiopatinė VTE ar buvusi kartotinė VTE. Negydant antikoaguliantais, per tris mėnesius proksimalinė GVT ar PE pasikartoja 50 proc. atvejų. 30 proc. visų atvejų VTE pasikartoja 10 metų laikotarpiu, o padidėjusi rizika išlieka visą gyvenimą. VTE kartotis skatina ir šie veiksniai: amžius, vyriškoji lytis, didėjantis kūno masės indeksas (KMI), pakaitinės hormonų terapijos tęsimas po PE epizodo, šeiminė VTE anamnezė, padidėjusi D-dimerų koncentracija, neurologinė liga su galūnių pareze, *lupus* antikoaguliantas arba antifosfolipidinis sindromas, antitrombino III, baltymų C ar S stoka, persistentinė GVT.

## 5. PLAUČIŲ EMBOLIJOS SUNKUMO ĮVERTINIMAS

Įvykus ūminei PE, hemodinamika sutrinka, kai užsikemša daugiau nei 30–50 proc. plaučių arterijos baseino. Pokyčiai tiesiogiai priklauso nuo embolų skaičiaus, dydžio bei prieš PE epizodą buvusios širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemų būklės. Plaučių arterijų okliuzija, esamos širdies ir plaučių ligos nulemia hemodinamiką: plaučių arterijos, sisteminę ir dešiniojo prieširdžio kraujospūdį, širdies išstūmimo frakciją, plaučių kraujagyslių ir periferinį pasipriešinimą, širdies minutinį tūrį, vainikinių arterijų kraujotaką. Dideli embolai dešiniojo skilvelio pokrūvį gali padidinti tiek, kad dešinysis skilvelis nepajėgus įveikti. Staigi mirtis paprastai išstinka išryškėjus elektromechaninei disociacijai.

Staiga padidėjęs plaučių kraujagyslių pasipriešinimas sąlygoja dešiniojo skilvelio išsiplėtimą, dėl to sutrinka jo miokardo kontraktiškumas. Tūrio ir spaudimo perkrova pailgina dešiniojo skilvelio kontrakcijos laiką iki ankstyvos diastolės, lemia paradoksalius tarpkilvelinės pertvaros judesius, išryškėja skilvelių desinchronizacija, dešinėsios Hiso kojų blokada. Pablogėjus kairiojo skilvelio prisipildymui ankstyvoje diastolėje, mažėja minutinis širdies tūris. Dėl to gali išstikti sinkopė ir (arba) sisteminė hipotenzija, vėliau – šokas ir (arba) mirtis nuo ūminio dešiniojo skilvelio nepakankamumo (1 pav.). Jeigu šokas ar mirtis



1 pav. Hemodinamiką trikdantys veiksniai sergant ūmine plaučių embolija

DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis; AKS – arterinis kraujospūdis.

ligonio neištinka, dėl suaktyvėjusios simpatinės nervų sistemos, inotropinės ir chronotropinės stimuliacijos didėja plaučių arterijos kraujospūdis, atsaitais plaučių kraujotaka, kairiojo skilvelio prisipildymas ir širdies išstumiamo kraujo tūris. Šie kompensaciniai mechanizmai gali stabilizuoti sisteminį kraujospūdį. Tai labai svarbu, nes sumažėjęs slėgis aortoje sąlygoja blogesnę vainikinę kraujotaką ir dešiniojo skilvelio mitybą. Tačiau dešiniojo skilvelio adaptacijos galimybės menkos. Sveikas dešinysis skilvelis, staiga padidėjęs pokrūviui dėl sustiprėjusio plaučių kraujagyslių pasipriešinimo, negali palaikyti didesnio nei 40 mm Hg kraujospūdžio plaučių arterijoje.

Ligonio būklė gali pablogėti po 24–48 valandų dėl kartotinės PE ar suprastėjusios dešiniojo skilvelio funkcijos. PE pasikartoja, jei VTE neatpažįstama ar netinkamai gydoma. Prieš potencialiai mirtiną PE dažnai kartojasi nedidelės (perspėjamosios) PE. PE kartojantis, blogėja dešiniojo skilvelio kompensacinis pajėgumas užtikrinti plaučių kraujotaką.

Paprastai pakitusi hemodinamika sudaro sąlygas prasidėti kvėpavimo nepakankamumui. Sumažėjęs širdies išstumiamo kraujo tūriui, pablogėja į plaučius patenkančio mišraus veninio kraujo įsotinimas deguonimi. Sutrinka ventilacijos ir perfuzijos pusiausvyrą, o to rezultatas – hipoksemija. Iki trečdaliai atvejų esant dešiniojo skilvelio perkrovai dėl padidėjusio slėgio dešiniajame prieširdyje kraujas per ovaliąją angą (*foramen ovale*) iš dešinės nusrūva į kairę, o tai lemia ryškią hipoksemiją, gali įvykti paradoksinė embolija bei insultas. Susiformavus mažesniems embolams distalinėse plaučių arterijų šakose, galimas kraujavimas plaučių alveolėse, nes, užsikimšus distalinių plaučių arterijos šakoms, iš bronchų arterijų priteka kraujo. Gali ištykti hemoptizė, pleuritas (plaučių infarktas).

Dažniausiai alveolių hemoragija išnyksta nesukėlusai klinikinio plaučių infarkto. Plaučių infarktas sutrikdo kvėpavimo funkciją tais atvejais, kai ligonis serga lėtine plaučių ar širdies ir kraujagyslių sistemos liga.

Taigi ūminės PE klinikinė išraiška bei prognozė priklauso ne tik nuo plaučių arterijų okliuzijos dydžio, bet ir širdies bei kraujagyslių sistemos būklės.

Nuo 2008 metų vadovaujama nauju PE sunkumo apibrėžimu: „*Tai individuali ankstyvos mirties nuo PE rizika*“. Ankstyva mirtis – mirtis, išstinganti stacionare arba per **trisdešimt** dienų nuo ūminės PE epizodo. PE sunkumui įvertinti naudojami klinikiniai, instrumentiniai ir laboratoriniai žymenys (2 lentelė). Pagal juos ankstyvos mirties nuo PE rizika skiriama į tris grupes (3 lentelė).

2 lentelė. Žymenys, naudojami mirties nuo plaučių embolijos rizikai įvertinti

<b>Klinikiniai požymiai</b>	Šokas Hipotenzija (būklė, kai sistolinis arterinis kraujo spaudimas yra mažesnis nei 90 mm Hg ar staiga sumažėja 40 mm Hg ar daugiau ir toks laikosi ilgiau nei 15 min., kai nėra kitų priežasčių spaudimui sumažėti (naujai atsiradusių aritmijų, hipovolemijos ar sepsio))
<b>Dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymiai</b>	Dešiniojo skilvelio išsiplėtimas, hipokinezė arba perkrova, nustatyta echokardiografija Dešiniojo skilvelio išsiplėtimas, nustatytas krūtinės ląstos kompiuterine tomografija Padidėjęs BNP arba NT-proBNP kiekis Padidėjęs dešinėsios širdies kraujospūdis, nustatomas kateterizuojant dešinę širdį
<b>Miokardo pažeidimo požymiai</b>	Padidėjęs širdies troponino T arba I kiekis

BNP – smegenų natriurezinis peptidas; NT-proBNP – smegenų natriurezinio peptido N terminalinis propeptidas.

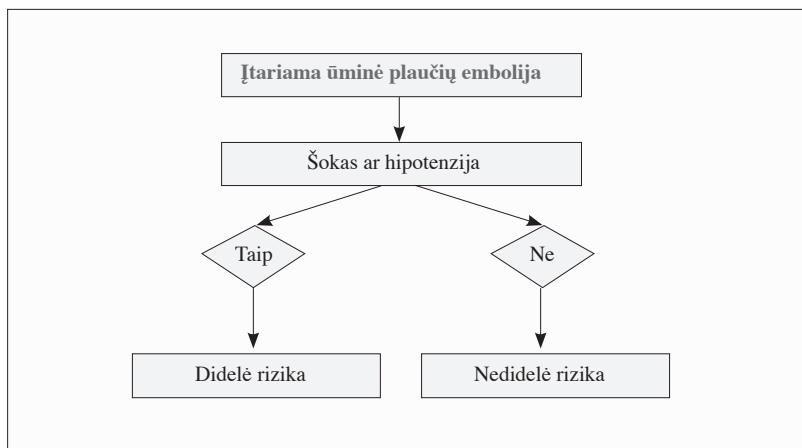
3 lentelė. Ankstyvos mirties nuo plaučių embolijos rizikos klasifikacija

Su plaučių embolija susijusi ankstyvos mirties rizika	Rizikos veiksniai				Galima gydymo taktika
	Šokas ar hipotenzija	PESI III ar IV klasė ar sPEsi >1	DS disfunkcijos požymiai KT ar echokardiografijoje	Padidėjęs laboratorinių biožymenų kiekis	
Didelė (>15 proc.)	+	(+)*	+	(+)*	Trombolizė ar embolektomija
Nedidelė	Vidutinė didesnė	-	+	Yra abu veiksniai	Stacionarinis gydymas
	Vidutinė mažesnė	-	+	Yra tik vienas veiksnys arba nėra nė vieno	
	Maža	-	-	Tyrimai neprivalomi. Jeigu atliekami, abu neigiami	Stacionarinis (galimas ir trumpalaikis) ar ambulatorinis gydymas

PEsi – plaučių embolijos sunkumo indeksas, sPEsi – supaprastintas plaučių embolijos sunkumo indeksas, DS – dešinysis skilvelis.

\* Jei yra šokas ar hipotenzija, plaučių embolija priskiriama didelės rizikos grupei – PEsi ar sPEsi indekso skaičiavimas, dešiniojo skilvelio disfunkcijos ar miokardo pažeidimo patvirtinimas nereikalingas.

Nuspręsti, ar ligoniui, kuriam įtariama ar patvirtinta PE, rizika yra didelė ar nedidelė, galima atlikus skubų pradinį klinikinį tyrimą (2 pav.). Priskyrus ligonį vienai iš rizikos grupių, galima parinkti optimalią diagnostikos taktiką ir tinkamiausią pradinį gydymą. Esant didelės rizikos PE, kai yra grėsmė ligonio gyvybei (ankstyvos mirties nuo PE rizika viršija 15 proc.), taikoma trombolizė, embolektomija ar kitas plaučių kraujotakos atkūrimo metodas.



2 pav. Ūminės plaučių embolijos pradinis diagnostikos algoritmas

Nedidelės rizikos PE, nusprendus gydančiajam gydytojui pagal konkrečios gydymo įstaigos priimtą PE diagnostikos ir gydymo vietinį protokolą, toliau dar gali būti skiriama į mažos (ankstyvos mirties nuo PE rizika mažesnė nei 1 proc.) ir vidutinės rizikos (ankstyvos mirties nuo PE rizika – 3–15 proc.) pagal klinikinę išraišką, dešiniojo skilvelio disfunkcijos ir miokardo pažaidos žymenis. Šiuo metu vidutinės ir mažos rizikos PE nustatyti siūloma naudoti plaučių embolijos sunkumo indeksą (PESI) arba supaprastintą jo versiją (sPESI) (4 lentelė). Kai pagal PESI nustatoma III ar IV klasė arba pagal sPESI  $\geq 1$  balas, diagnozuojama vidutinės rizikos PE. Literatūros duomenimis, rekomendacijos įvertinti PESI ar sPESI pagrįstumas kol kas nestiprus (IIa B lygmens rekomendacija). Vidutinės rizikos PE galima toliau skirstyti į vidutinės mažesnės ir vidutinės didesnės rizikos grupes (7 pav.) atlikus tam tikrus instrumentinius ir laboratorinius tyrimus (2 lentelė). Laikoma, kad PE yra vidutinės didesnės rizikos, kai dvimate echokardiografija ar kompiuterine tomografija nustatoma dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymių (žr. 8.8 skyrių), laboratoriniais tyrimais – padidėję širdies pažeidimo biožymenų rodikliai (žr. 8.9 skyrių), o vidutinės mažesnės rizikos – kai nėra nė vieno minėto požymio arba yra tik dešiniojo skilvelio disfunkcijos

požymių, arba tik padidėję širdies pažeidimo laboratoriniai biožymenys (3 lentelė). Jeigu PE diagnozė patvirtinta kompiuterine tomografija ir, šio tyrimo duomenimis, dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymių nėra, laboratorinių žymenų tirti nereikia, nes PE bus arba vidutinės mažesnės rizikos (III ar IV klasė pagal PESI arba  $\geq 1$  balas pagal sPESI), arba mažos (I ar II klasė pagal PESI arba 0 balų pagal sPESI). Nustačius vidutinės didesnės rizikos PE diagnozę, sprendžiama dėl aktyvios ligonio būklės stebėsenos, nes gresia hipotenzija ar šokas, bei skubios reperfuzijos poreikio (žr. 10.10 skyrių).

4 lentelė. Originalus ir supaprastintas plaučių embolijos sunkumo įvertinimo indeksas PESI (angl. *The Pulmonary Embolism Severity Index*)

Kriterijus (parametras)	Originali versija	Supaprastinta versija
Amžius	Amžius metais	1 balas (jei $>80$ metų)
Vyriškoji lytis	+10 balų	–
Onkologinė liga	+30 balų	1 balas
Lėtinis širdies nepakankamumas	+10 balų	1 balas
Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas	+10 balų	
Širdies susitraukimų dažnis $\geq 110$ k./min.	+20 balų	1 balas
Sistolinis kraujo spaudimas $<100$ mm Hg	+30 balų	1 balas
Kvėpavimo dažnis $>30$ įkvėpimų per minutę	+20 balų	–
Temperatūra $<36^{\circ}$ C	+20 balų	–
Pakitusi psichikos būklė	+60 balų	–
Arterinio kraujo įsotinimas deguonimi $<90$ proc.	+20 balų	
	<b>Rizikos klasės pagal taškų sumą</b>	
	I klasė: $\leq 65$ balai, labai maža mirties per 30 dienų rizika (0–1,6 proc.) II klasė: 66–85 balai, maža mirties per 30 dienų rizika (1,7–3,5 proc.) III klasė: 86–105 balai, vidutinė mirties per 30 dienų rizika (3,2–7 proc.) IV klasė: 106–125 balai, didelė mirties per 30 dienų rizika (4,0–11,4 proc.) V klasė: $>125$ balai, labai didelė mirties per 30 dienų rizika (10,0–24,5 proc.)	0 balų: mirties per 30 dienų rizika – 1 proc. (95 proc. PI 0,0–2,1)  $\geq 1$ balas: mirties per 30 dienų rizika – 10,9 proc. (95 proc. PI 8,5–13,2)

## 6. LIGOS IŠRAIŠKA IR PLAUČIŲ EMBOLIJOS KLINIKINĖS TIKIMYBĖS ĮVERTINIMAS

PE klinikinė išraiška labai įvairi: nuo besimptomės eigos iki staigios mirties. Kaip ir GVT, PE negali būti diagnozuojama remiantis tik klinikiniais duomenimis, nes simptomai bei požymiai nėra pakankamai specifiški ir jautrūs (5, 6 lentelės). Įtariant PE iš turimų klinikinį duomenų, labai svarbu teisingai interpretuoti tyrimų rezultatus ir pasirinkti tolesnę diagnostikos taktiką. PE gali pasireikšti trimis sindromais: 1) ūmine *cor pulmonale* (dusulys, tachikardija, širdies plakimas, arterinio kraujospūdžio mažėjimas, obstrukcinis šokas); 2) plaučių infarktu (pleuriniai skausmai, dusulys, kraujo atkosėjimas); 3) vien tik pasikartojančiu dusuliu. Kartais dar išskiriamas sinkopės sindromas dėl blogo širdies ir plaučių rezervo sergant lėtinėmis širdies ar plaučių ligomis.

5 lentelė. GVT klinikinį simptomų dažnumas (proc.)

Simptomai	GVT yra	GVT nėra
Skausmas	75	80
Jautrumas	78	66
Homand požymis	40	45
Vienpusis kojos patinimas	45	37
Paviršinių venų išsiplėtimas	25	19

6 lentelė. PE klinikinį simptomų ir požymių dažnumas (proc.)

	PE patvirtinta (n = 219)	PE paneigta (n = 546)
<b>Simptomai</b>		
Dusulys	80	59
Krūtinės skausmas (pleurinis)	52	43
Krūtinės skausmas (už krūtinkaulio)	12	8
Kosulys	20	25
Kraujo atkosėjimas	11	7
Sinkopė	19	11
<b>Požymiai</b>		
Tachipnėja >20 k./min.	70	68
Tachikardija >100 k./min.	26	23
Giliųjų venų trombozės požymiai	15	10
Karščiavimas >38,5° C	7	17
Cianozė	11	9

Daugiau kaip 90 proc. atvejų PE įtariama pasireiškus klinikiniams simptomams: dusuliui, krūtinės skausmui arba sinkopei (kartu arba atskirai). Nesant širdies ar plaučių ligų, dusulys, tachipnėja ar krūtinės skausmai nustatomi 97 proc. PE atvejų. Pleurinis skausmas su dusuliu ar be jo kyla dėl distalinių embolų sukeliama pleuros dirginimo, krūtinės ląstos rentgenogramoje gali būti matoma konsolidacija (plaučių infarktas). Prisdėjus bakterinei infekcijai, gali



išsivystyti pneumonija ir pleuritas. Izoliuotą ūminį dusulį dažniausiai lemia centrinių plaučių arterijų, esančių toliau nuo pleuros, okliuzija. Hemodinamikos pokyčiai tokiu atveju būna gerokai ryškesni nei ištikus plaučių infarktui. Širdies ar plaučių ligomis sergantiems ligoniams progresuojantis dusulys gali būti vienintelis PE požymis. Šokas (sisteminė arterinė hipotenzija, oligurija, ūminis dešiniojo skilvelio nepakankamumas) greičiausiai atsiranda dėl centrinių plaučių arterijų embolų. Tiriant dėl PE, būtina įvertinti VTE rizikos veiksnius. Apie 30 proc. PE atvejų aiškaus rizikos veiksnio nenustatoma.

Visiems ligoniams atliekami rutininiai diagnostiniai instrumentiniai tyrimai (krūtinės ląstos rentgenograma, elektrokardiograma (EKG), arterinio kraujo dujų tyrimas įtariant kvėpavimo funkcijos nepakankamumą) negali nei patvirtinti, nei paneigti PE diagnozės. Būdingi pokyčiai krūtinės ląstos rentgenogramoje (*conus pulmonalis* lanko išsiplėtimas, dešiniųjų širdies dalių ir plaučių arterijos šakų išsiplėtimas, distalinė oligemija pažeistoje vietoje ir hiperperfuzija sveikose srityse, plaučių infiltratai, v. cava, v. azygos ir v. hemiazygos šešėlių išsiplėtimas, diafragmos pasislinkimas pažeistoje pusėje) leidžia tik įtarti PE. Tačiau krūtinės ląstos rentgenograma labai vertinga kitoms dusulio ir krūtinės skausmo priežastims paneigti. Sergant PE, arterinio kraujo dujose gali būti hipoksemija, tačiau apie 20 proc. atvejų jos nebūna. Hipokapnija taip pat labai būdinga. PE atvejais EKG registruojami šie pokyčiai: sinusinė tachikardija, elektrinės širdies ašies nuokrypis į dešinę, S1Q3T3, užpakalinio infarkto tariamas vaizdas, *P pulmonale* II, III, AVF derivacijose, dešinėsios Hiso pluošto kojų tės visiška ar dalinė blokada, rotacija pagal laikrodžio rodyklę, ST segmento nusileidimas ar pakilimas, neigiamas T dantelis įvairiose krūtininėse derivacijose, dažniau dešinėse, QR ir R forma VI derivacijoje, ritmo sutrikimai (prieširdžių virpėjimas, plazdėjimas, prieširdžių ar skilvelių ekstrasistolės, paroksizminė tachikardija, skilvelių virpėjimas), atrioventrikulinio laidumo sutrikimai. Šie požymiai yra vertingi, tačiau jie galimi ir dėl kitų priežasčių, kai yra dešiniojo skilvelio perkrova. 40 proc. atvejų gali būti tik sinusinė tachikardija.

Apibendrinant galima pasakyti, kad atskiri klinikiniai požymiai ir rutininiai diagnostiniai tyrimai nėra nei jautrūs, nei specifiški diagnozuojant ar paneigiant PE, tačiau padeda ją įtarti. Klinikinis objektyvus ligonio tyrimas įtariant PE būtinas ir svarbus diagnostikos metodas. Kiekvienas gydytojas, remdamasis asmenine patirtimi, anamnezės ir objektyvaus tyrimo duomenimis, atlikęs rutininis (pirmos eilės) tyrimus (EKG, krūtinės ląstos rentgenogramą, o jeigu įtariamas kvėpavimo nepakankamumas, arterinio kraujo dujų tyrimą) ir (arba) dvimatę echokardiografiją, įvertina PE klinikinę tikimybę (PE tikėtina arba PE mažai tikėtina). Ambulatorinėmis sąlygomis, skubiosios pagalbos skyriuose visais atvejais klinikinę PE tikimybę siūlome vertinti naudojantis Vello klausimynu (7 lentelė). Galima naudoti ir kitus patvirtintus klausimynus (pvz., modifikuotą Ženevos). Klausimynai yra paprasti, lengvai naudojami. Pagal Vello klausimyno (tiek originalaus, tiek supaprastinto) balų sumą PE klinikinė tikimybė vertinama taip: PE tikėtina arba PE mažai tikėtina. Tinka tik ambulatoriniams ligoniams. Jeigu PE mažai tikėtina, toliau reikia atlikti D-dimero mėginį.

#### **Klinikinės PE tikimybės nustatymas – pirmas žingsnis diagnozuoti nedidelės rizikos PE.**

PE klinikiniai simptomai, požymiai ir pradiniai tyrimai leidžia įtarti diagnozę ir pradėti gydymą antikoagulantais. Tačiau vėliau PE diagnozė turi būti patvirtinta arba paneigta kitais tyrimais. Esant tikėtina PE, gydymas turi būti pradėtas nedelsiant.

7 lentelė. Vello klausimynas klinikei PE tikimybei įvertinti

Vello klausimynas ( <i>Wells score</i> )	Originali versija	Supaprastinta versija
<b>Rizikos veiksniai</b>		
Buvusi GVT arba PE	+1,5	+1
Neseniai buvusi operacija ar nejudrumas	+1,5	+1
Piktybinė liga	+1	+1
<b>Simptomai</b>		
Kraujo atkosėjimas	+1	+1
<b>Klinikiniai požymiai</b>		
ŠSD >100 k./min.	+1,5	+1
Kojų GVT klinikiniai simptomai	+3	+1
Mažiau tikėtina kitų ligų (ne PE) diagnozė	+3	+1
<b>PE tikimybė</b>		
PE mažai tikėtina	0–4	0–1
PE tikėtina	>4	≥2

## 7. KLASIFIKACIJA IR DIAGNOZĖS FORMULAVIMAS

Jau ir ankstesnėse 2013 metų rekomendacijose buvo pabrėžiama: kad nekiltų painiavos formuluojant PE diagnozę, nebesinaudojama buvusia PE klasifikacija, pagal kurią buvo diagnozuojama masyvi, submasyvi (su dešiniojo skilvelio perkrova be šoko) ir smulkiųjų plaučių arterijos šakų (nemasyvi arba mikro) trombinė embolija. Formuluodami diagnozę pagal šią senesnę klasifikaciją, įvairių specialybių gydytojai ją suvokdavo skirtingai, pavyzdžiui: masyvią PE gydytojai praktikai diagnozuodavo esant šokui arba hipotenzijai, o gydytojai radiologai – esant masyviems arba dauginiams plaučių arterijų trombiniams embolams, nustatytiems krūtinės ląstos kompiuterine tomografija.

Dabar PE diagnozė formuluojama atsižvelgiant ir į ankstyvos mirties nuo PE riziką (3 lentelė). Jeigu embolija yra trombinė, diagnozėje to papildomai rašyti nereikia. Nurodoma, ar PE yra didelės ar nedidelės rizikos (gydančiojo gydytojo sprendimu, pastaroji dar gali būti skiriama į mažos ar vidutinės rizikos atitinkamai formuluojant diagnozę). Visada reikia išvardyti nustatytus PE šaltinius, komplikacijas.

PE diagnozių pavyzdžiai su Tarptautinės ligų klasifikacijos (TLK-10 AM) kodais:

- Didelės rizikos plaučių embolija. *Embolia pulmonalis, periculum majus*. I26.0
- Nedidelės rizikos plaučių embolija. *Embolia pulmonalis, periculum non magnum*. I26.9
- Vidutinės rizikos plaučių embolija. *Embolia pulmonalis, periculum moderatum*. I26.9
- Vidutinės didesnės rizikos plaučių embolija. *Embolia pulmonalis, periculum moderatum superius*. I26.9
- Vidutinės mažesnės rizikos plaučių embolija. *Embolia pulmonalis, periculum moderatum inferius*. I26.9
- Mažos rizikos plaučių embolija. *Embolia pulmonalis, periculum minus*. I26.9
- Apatinių galūnių giliųjų venų trombozė. *Phlebothrombosis venarum profundarum membri inferioris utriusque*. I80.2

- Kairiosios poraktinės venos tromboflebitas. *Thrombophlebitis venae subclaviae sinistrae*. I80.8
- Akušerinė plaučių embolija oru. *Aërembolia pulmonalis obstetrica*. O88.0
- Akušerinė sepsinė embolija. *Embolia pulmonalis septica obstetrica*. O88.3
- Akušerinė embolija riebalais. *Lipembolia pulmonalis obstetrica*. O88.8
- Trauminė plaučių embolija oru. *Aërembolia pulmonalis traumatica*. T79.0
- Plaučių embolija amniono vandenimis. *Embolia pulmonalis liquore amnii*. O88.1
- Trauminė plaučių embolija riebalais. *Lipembolia pulmonalis traumatica*. T79.1
- Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija. *Hypertensio pulmonalis chronica thromboembolica*. I27.8

Diagnozės pavyzdys su komplikacijomis ir šaltiniais:

- Vidutinės rizikos plaučių embolija. Dešinėsios apatinės skilties pneumonija. Dešinės pusės eksudacinis pleuritas. Apatinių galūnių giliųjų venų trombozė. *Embolia pulmonalis, periculum moderatum. Pneumonia lobi inferioris dextri. Pleuritis exsudativa dextra. Phlebothrombosis venarum profundarum membri inferioris utriusque*.

## 8. DIAGNOSTINIAI TYRIMAI

PE diagnozuoti taikomų tyrimų grupės:

- Padedantys įtarti PE (krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas, EKG, arterinio kraujo dujų tyrimas, dvimatė echokardiografija, D-dimero mėginys);
- Patvirtinantys ar paneigiantys PE (pulmoangiografija, krūtinės ląstos daugiapjūvė KT su intravenine kontrastine medžiaga, perfuzinė/ventiliacinė plaučių scintigrafija).

### 8.1. KRŪTINĖS LĄSTOS KOMPIUTERINĖ TOMOGRAFIJA

Šiuo metu krūtinės ląstos KT yra dažniausiai PE diagnozuoti atliekamas radiologinis tyrimas. Tai lėmė spartus KT atlikimas, geras prieinamumas ir didelis diagnostinis tikslumas. Be to, neretai atliekant KT nustatomos ir gretutinės ligos, galėjusios lemti nespecifinius paciento nusiskundimus. Į klinikinę praktiką įdiegus daugiapjūvę krūtinės ląstos KT, vienu rentgeno vamzdžio apsisukimu atvaizduojama keliasdešimt ar net keli šimtai lygiagrečių plokštumų. Sparčiai nuskenuojamos didelės anatomicinės sritys ir gaunami aukštos kokybės vaizdai. Tyrimą atliekant 64 pjūvių KT aparatu, visos krūtinės ląstos vaizdai submilimetrinio storio pjūviais gaunami per 4–6 sekundes. Naujesnės kartos KT aparatais tyrimas atliekamas dar sparčiau. KT aparatų erdvinė skiriamoji geba, siekianti submilimetrinį lygį, leidžia įvertinti ne tik pagrindinių, skiltinių, bet ir segmentinių, subsegmentinių šakų būklę.

Interpretuojant KT tyrimo rezultatus reikėtų atsižvelgti į vaizdų kokybę (kuri priklauso nuo aparato techninių charakteristikų, paciento būklės) bei klinikinę PE tikimybę.

Plaučių arterijų KT angiografijos atlikimo protokolas priklauso nuo aparato, kuriuo atliekamas tyrimas, tačiau pagrindiniai tyrimo principai panašūs. KT dėl PE atliekamas

per intraveninę kateterį leidžiant nejoninio jodo kontrastinę medžiagą. Atliekant KT tyrimą, skenuojama nuo kojų galvos link (kaudokranialine kryptimi), kad būtų išvengta kvėpavimo bei liekamojo kontrasto viršutinėje tuščiojoje venoje artefaktų. Atliekant plaučių arterijų KT angiografiją labai svarbu tinkamai parinkti skenavimo laiką, kai į veną suleistos kontrastinės medžiagos koncentracija plaučių arterijose yra didžiausia. Dabar labiausiai paplitusi metodika – plautiniu kamienu tekančios kontrastinės medžiagos stebėseną, kai pasirinktoje zonoje matuojamas kontrastuoto kraujo tankis.

KT trūkumai yra paciento apšvita ir nefrotoksinis kontrastinės medžiagos poveikis. Vidutinė paciento apšvita KT metu siekia 3–5 mSV. Tiriant naujos kartos KT aparatais ir taikant apšvitą reguliuojančias priemones (pvz., dozės moduliavimas, iteratyvinė rekonstrukcija, įtampos rentgeno vamzdyje sumažinimas), ją įmanoma ženkliai sumažinti. Parinkdamas priemones gydytojas radiologas atsižvelgia į paciento amžių. Didžiausių apsauginių priemonių imamasi tiriant jaunesnius nei 30 metų asmenis bei nėščias moteris.

Nėštumas yra santykinė kontraindikacija atlikti KT. Tiriama tik nustačius, kad galima KT nauda didesnė už galimą žalą vaisiui, prieš tai atlikus giliųjų kojų venų ultragarsinį tyrimą, krūtinės ląstos rentgenogramą. Kitos santykinės plaučių arterijų KT angiografijos kontraindikacijos: alergija jodui, inkstų funkcijos sutrikimas, kurį gali pabloginti kontrastinė medžiaga. Tokiais atvejais PE diagnozuoti renkama perfuzinė/ventiliacinė plaučių skintigrafija arba KT atliekama po specialaus paruošimo.

Ūminės PE požymiai KT vaizduose suleidus intraveninės kontrastinės medžiagos: a) plaučių arterijų spindyje aiškių kontūrų prisipildymo defektai, kuriuos apteka kraujas; b) visiška spindžio trombozė; c) trombas, formuojantis aštrų kampą su kraujagyslės sienele; d) gali būti plūduriuojančių trombo komponentų; e) išsiplėtęs kraujagyslės spindis, jei yra trombozė; f) kontrastinės medžiagos nekaupiantis trombas. Kiti radiniai: dešiniojo skilvelio perkrovos požymiai (dešiniojo skilvelio išsiplėtimas, tarpkilvelinės pertvaros išlinkimas į kairę), plaučių infarktas (nekaupiančios kontrastinės medžiagos pleišto formos konsolidacijos zonos periferijoje).

Ne ūminės PE požymiai KT vaizduose suleidus intraveninės kontrastinės medžiagos: a) pasieniniai trombai, formuojantys buką kampą su kraujagyslės sienele, trombų kalcifikatai; b) linijiniai ar tinklo pobūdžio prisipildymo defektai kraujagyslių spindyje; c) netolygus plaučių arterijos sienelės sustorėjimas; d) lokalus kraujagyslės spindžio susiaurėjimas ar okliuzija ir kraujagyslės skersmens susiaurėjimas; e) kalcinatai plaučių arterijų sienelėse. Kiti radiniai: mozaikinis plaučių parenchimos vaizdas dėl netolygios perfuzijos, randiniai pokyčiai periferinėse plaučių dalyse po persirgtų infarktų, dešiniojo skilvelio perkrovos požymiai, plautinės hipertenzijos požymiai (plautinio kamieno skersmuo >29 mm), paryškėjusios bronchų arterijos.

Kol kas nėra bendros nuomonės, kaip elgtis nustačius PE smulkiosiose (subsegmentinėse) šakose, ypač jei embolai pavieniai, ar diagnozavus kliniškai neįtartą PE atliekant KT. Dabar PE gali būti diagnozuojama tik tada, kai prisipildymo defektai (embolai) nustatomi segmentinėse ir stambesnėse plaučių arterijose.

## 8.2. GALŪNIŲ VENŲ ULTRAGARSINIS TYRIMAS IR KOMPIUTERINĖ TOMOGRAFIJA

Galūnių venų ultragarsinis tyrimas nesudėtingas ir greitai atliekamas. Jį galima taikyti ir nejudriems pacientams. Galūnių venų ultragarsinis tyrimas neturi kontraindikacijų, šalutinio poveikio, tačiau rezultatai labai priklauso nuo tyrėjo patirties. Tyrimo jautrumas, diagnozuojant trombus proksimalinėse kojų venose, siekia 90 proc., specifiskumas – 95 proc. Nors 90 proc. atvejų PE šaltinis yra kojų GVT, čia jis patvirtinamas 30–50 proc. pacientų, sergančių PE. Ultragarsono kojų venų tyrimo metu paprastai pakanka įvertinti bendrosios šlauninės ir pakinklio venų būklę, naudojantis proksimalinės ir distalinės kompresijos metodika, kurios patikimumas įrodytas klinikiniais tyrimais.

Tyrimas atliekamas naudojant didelės skiriamosios gebos linijinį daviklį (ultragarsinio signalo dažnis – 5–7 MHz). Pacientui gulint ant nugaros kirkšnies sritis tiriama į išorę pakreipus ištiestą koją, o pakinklio sritis – į išorę pakreipus per kelio sąnarį sulenktą koją. Jei pacientas gali judėti, tiriant pakinklio sritį, galima jį paversti ant šono arba paguldyti ant pilvo. Tiriama B režimu, tiesiogiai vizualizuojant venos spindžio būklę bei atliekant spindžio spūdumo mėginį: spaudžiant davikliu, trombo užkimšta vena nesusispaudžia. Ūminės trombozės atveju trombas būna mažo echogeniškumo, venos spindis pažeistoje atkarpoje platus. Jei tyrimas, atliktas proksimalinės ir distalinės kompresijos metodika, neinformatyvus ar abejotinas, kojų venas rekomenduojama iširti išsamiai, papildomai vertinant kraujotaką dopleriniu režimu.

Kojų venų KT galima atlikti tos pačios plaučių arterijų KT angiografijos metu, praėjus 3–4 minutėms po kontrastinės medžiagos suleidimo į veną, apimant sritį nuo dubens iki pakinklių 2,5–5 mm storio pjūviais. Kojų venų ultragarsono ir KT tyrimų diagnostinė vertė nustatant GVT panaši, o pastarasis tyrimas sukelia didesnę apšvitą. Taigi, esant indikacijų, GVT diagnozuoti rekomenduojama atlikti ultragarso tyrimą.

Įtariant PE ir nustačius trombus proksimalinėse giliosiose venose, galima pradėti gydymą antikoagulantais ir be tolesnių tyrimų, todėl ultragarsono venų tyrimo klinikinė vertė didžiausia esant santykinėms kontraindikacijoms atlikti KT (inkstų funkcijos nepakankamumas, alergija kontrastinei medžiagai, nėštumas).

## 8.3. PLAUČIŲ SCINTIGRAFIJA

Plaučių scintigrafija – radionuklidinis tyrimo metodas. Plaučių scintigrafijai atlikti būtina gama kamera. Perfuzinei scintigrafijai naudojamas radiotechneciu žymėtas makroalbuminas ( $^{99m}\text{Tc}$  MAA). Į veną suleistas  $^{99m}\text{Tc}$  MAA patenka į plaučių arterijas ir įstringa plaučių kapiliaruose. Pacientui sušvirkščijama nuo 100 tūkst. iki 400 tūkst. makroalbumino dalelių (radiofarmacinio preparato dozė – nuo 37 iki 180 Mbq) ir užkemšama mažiau kaip 0,1 proc. plaučių kapiliarų. Plaučių perfuzijos defektams identifikuoti scintigrafiniai vaizdai turi būti registruojami ne mažiau kaip 4 projekcijose (priekinėje, nugarinėje, kairėje

nugarinėje įstrižinėje, dešinėje nugarinėje įstrižinėje), smulkiems defektams identifikuoti gali būti atliekama vieno fotonu emisinė kompiuterinė tomografija (angl. *single photon emission tomography*, SPECT).

Esant PE, perfuzinėse scintigramose matomi radiofarmacinio preparato ( $^{99m}\text{Tc}$  MAA) telkimosi defektai. Scintigramose galima matyti perfuzijos defektus, kai embolas užkemša didesnes nei 1 mm segmentines ir subsegmentines kraujagysles. Tačiau perfuzijos defektai plaučiuose nėra būdingi tik PE. Sutrikusi perfuzija gali būti nulemta įvairių priežasčių, kaip antai: navikas, užkemšantis plaučių arteriją; mechaninė kompresija sergant pleuritu, esant emfizeminėms buloms; gali būti refleksinė vazokonstrikcija pneumonijos, atelektazės atvejais; kraujagyslių destrukcija sergant tuberkuloze ir kt. Daugumai šių ligų būdinga tai, kad sutrinka ne tik perfuzija, bet ir ventilacija bei yra matomi šioms ligoms būdingi pokyčiai krūtinės ląstos rentgenogramose. Esant PE, ventilacija sutrinka tik šiek tiek pirmosiomis susirgimo valandomis arba išvis nesutrinka, todėl, diagnozuojant PE, atliekama kartu ir ventiliacinė scintigrafija. Įtariant PE, perfuzinė plaučių scintigrama vertinama kartu su ventiliacine scintigrama, atliekama su  $^{81}\text{Kr}$  dujomis arba  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA aerosoliu, ir (ar) krūtinės ląstos rentgenograma.

Jei perfuzinė scintigrama normali, PE diagnozė neabejotinai gali būti paneigta (neigiama prognozė vertė artima 100 proc.). Jei anksčiau PE nesirgusio asmens perfuzinėje scintigramoje matyti pokyčių, būdingų PE, teigiama prognozė yra didesnė nei 90 proc. Tyrimo jautrumas ir specifiskumas siekia atitinkamai 78 proc. ir 98 proc.

Atvejais, kai įtariant PE atliekama perfuzinė plaučių scintigrafija:

- Pirmacilis tyrimas pacientams, kurie yra alergiški jodo kontrastinėms medžiagoms ar serga inkstų funkcijos nepakankamumu, todėl negalima atlikti KT angiografijos.
- Alternatyvus metodas KT angiografijai.
- Papildomas tyrimas, kai KT angiografijos tyrimas nepakankamai informatyvus dėl artefaktų ar esant smulkiųjų šakų PE.
- Galima atlikti nėščioms pacientėms, kai klinikinė situacija neaiški, apskaičiavus  $^{99m}\text{Tc}$  MAA dozę taip, kad apšvita vaisiui neviršytų 1mSv.

Tyrimo kontraindikacijos tik santykinės – nėštumas ir žindymas. Krūtimi maitinti draudžiama iki 24 val. po tyrimo.

Perfuzinė plaučių scintigrafija gali būti atliekama PE dinamiškai gydant įvertinti (gydymo poveikį, liekamuosius reiškinius). Perfuzijos sutrikimai perfuzinėse scintigramose po buvusio PE epizodo gali būti matomi iki 4–6 mėnesių.

Priklausomai nuo gydymo įstaigoje esančios įrangos, atliekamas optimalus ventiliacijos ir perfuzijos tyrimas pagal vienos dienos tyrimo protokolą. Jei pacientas plaučių ligomis nesirgęs ir krūtinės ląstos rentgenogramoje pokyčių nėra, gali būti atliekamas tik perfuzijos tyrimas. Ventiliacijos tyrimas atliekamas tik tais atvejais, kai perfuzijos sutrikimams interpretuoti ir PE tikimybei scintigrafijos būdu nustatyti perfuzijos tyrimo nepakanka. Krūtinės ląstos rentgenografija atliekama visiems pacientams, kuriems įtariama PE, kad

būtų paneigta kita krūtinės ląstos liga, taip pat kad būtų galima jos duomenis palyginti su perfuzinės plaučių scintigramos, jei neatliekama ventiliacinė scintigrama.

**PE paneigiama**, kai:

- perfuzinėse scintigramose nustatoma normali perfuzija, atitinkanti anatomines plaučių ribas;
- perfuzijos defektų forma, vieta ir skaičius sutampa su ventiliacinėse scintigramose matomais defektais ir (ar) rentgenogramose matomais pokyčiais;
- perfuzijos defektas nesutampa su ventiliacinėse scintigramose matomu defektu, bet perfuzijos defektas nėra skiltinės, segmentinės ar subsegmentinės formos.

**PE patvirtinama** (didelė tikimybė pagal PIOPED, angl. *Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis study*, klasifikaciją), kai:

- nustatomas bent 1 segmentinis ar 2 subsegmentiniai perfuzijos defektai nesant ventiliacijos sutrikimo ar pokyčių krūtinės ląstos rentgenogramoje šių defektų srityje.

Scintigrama laikoma **nediagnostine** (vidutinė tikimybė pagal PIOPED) esant:

- dauginiams, nesegmentiniams perfuzijos ir ventiliacijos sutrikimams ir (ar) pokyčiams krūtinės ląstos rentgenogramoje.

## 8.4. PULMOANGIOGRAFIJA

Pulmoangiografija – tai visuotinai priimtas auksinis PE diagnozavimo standartas ir kontrolinis (lyginamasis) metodas diegiant naujus diagnostinius tyrimus. Pulmoangiografija PE diagnostikoje pradėta taikyti nuo 1960 metų. Tai invazinė procedūra plaučių kraujagyslėms vizualizuoti kontrastinės medžiagos suleidus tiesiogiai į plaučių kraujagysles. Atliekant pulmoangiografiją, kateterizuojama dešinioji širdis ir selektyviai suleidžiama mažo osmoliariškumo kontrastinės medžiagos. PE diagnozės kriterijai: 1) kontrastinės medžiagos neprisipildo daugiau kaip 2 mm kraujagyslės, 2) išliekantis neužsispildantis spindžio defektas. Normali pulmoangiografija paneigia PE diagnozę (jautrumas viršija 98 proc.). Pulmoangiografija yra invazinis tyrimo metodas, tačiau, daugelio autorių duomenimis, labai saugus, komplikacijų pasitaiko mažiau nei 2 proc. atvejų.

Tyrimo tikslas – įvertinti plaučių kraujagyslių šakojimosi, susiaurėjusias ar užsikimšusias vietas, įgimtus pažeidimus. Procedūra dažniausiai atliekama sukėlus vietinę nejautrą. Bendroji nejautra taikoma vaikams arba pacientams, alergiškiems vietiniam anestetikui.

Pulmoangiografijai atlikti pasirenkama centrinė ar periferinė vena. Dažniausiai kateteris įkišamas per kirkšnies venas. Paruošus dūrio vietą pagal aseptikos ir antiseptikos reikalavimus per dešiniąją ar kairiąją šlaunies veną patenkama į širdį, po to į plaučių arteriją įkišamas specialus, „atmintį“ turintis kateteris. Kateterio padėtis tikrinama rentgenoskopuojant. Kai kateteris yra plaučių arterijoje, suleidžiama kontrastinės medžiagos 40 ml/s greičiu. Atliekamos rentgenogramos, kuriose matoma, kaip plaučių kraujagyslėse pasiskirsto kontrastinė medžiaga. Po procedūros kateterio įkišimo vieta užspaudžiama arba tvarsčiu, arba smėlio maišeliu. Procedūra trunka nuo 15 iki 60 minučių.

Ši procedūra standartiniu PE diagnozavimo tyrimu buvo 40 metų, o dabar ją išstūmė KT angiografija, kurios informatyvumas ne kiek ne mažesnis. Viena neabejotina pulmoangiografijos indikacija – kai, diagnozuojant nedidelės rizikos PE, nesutampa klinikinio tyrimo ir neinvazinio tyrimo duomenys. Pulmoangiografija netinka didelės rizikos PE diagnozuoti, nes didina mirties riziką. Įvairių autorių duomenimis, mirštamumas dėl pulmoangiografijos siekia iki 0,3 proc.

Pulmoangiografijos pranašumas tas, kad jos metu gali būti atliktas hemodinamikos tyrimas (dešiniųjų širdies ertmių ir plaučių arterijos manometrija), t. y. įvertinamas spaudimas dešiniajame prieširdyje, dešiniajame skilvelyje, plaučių arterijoje, plaučių arterijos pleištinis spaudimas.

Apibendrinant reikia pabrėžti, kad pulmoangiografija yra patikimas tyrimas PE diagnozuoti, bet dėl galimų komplikacijų ir invazijos į organizmą taikomas labai retai. Atliekant pulmoangiografiją, visada turi būti atliktas ir hemodinamikos matavimo tyrimas.

## 8.5. MAGNETINIO REZONANSO ANGIOGRAFIJA

Plaučių arterijų magnetinio rezonanso angiografija nėra pirmos eilės tyrimas PE diagnozuoti, nes gan didelis neinterpretuotinių rezultatų dažnumas – apie 30 proc. Nors tyrimų rezultatai prieštaringi, magnetinio rezonanso tyrimu proksimalinių šakų PE nustatoma gana gerai (kai kuriose studijose jautrumas ir specifiškumas viršija 90 proc.). Esant distalinei PE, diagnostinė vertė gerokai mažesnė.

Plaučių arterijų magnetinio rezonanso angiografijos tyrimas trunka 10–30 minučių. Magnetinio rezonanso tyrimas pradedamas SSFP (angl. *steady state free precession*) sekomis, ašinėmis plokštumomis be intraveninės kontrastinės medžiagos, jei yra sąlygos, kartu rašoma ir EKG. Po to rekomenduojama atlikti plaučių arterijų perfuzijos tyrimą ir (arba) angiografiją su kontrastine medžiaga gadolinio pagrindu. Jei paciento glomerulų filtracijos greitis nesiekia 30 ml/min., kontrastinės medžiagos su gadolinu leisti draudžiama dėl galimos nefrogeninės sisteminės sklerozės. Kadangi tyrimas neskleidžia jonizuojančiosios spinduliuotės, jį galima atlikti nėščioms moterims ar jauniems pacientams, patiriantiems kartotinę PE, – taip išvengiama didelės suminės apšvitos. Tačiau magnetinio rezonanso tyrimui naudojamos kontrastinės medžiagos poveikis vaisiui nėra ištirtas, jos skirti nerekomenduojama, todėl tyrimo be kontrastinės medžiagos diagnostinė vertė nėščioms moterims yra dar mažesnė.

## 8.6. ECHOKARDIOGRAFIJA

Echokardiografiniu tyrimu galima nustatyti dešiniojo skilvelio spaudimo perkrovą ir disfunkcijos požymius, kurie ūminės PE atvejais dažnai išsivysto staiga padidėjus plaučių



kraujagyslių pasipriešinimui dėl kraujagyslių obstrukcijos. Deja, kol kas nėra aiškiai apibrėžtų, patvirtintų echokardiografinių parametų, kurie tiksliai atspindėtų dešiniojo skilvelio geometrijos ir funkcijos pokyčius esant savitai dešiniojo skilvelio geometrijai. Neigiama predikcinė echokardiografinių pokyčių vertė siekia 40–50 proc., todėl normalūs echokardiografinio tyrimo rezultatai nepaneigia PE diagnozės. Kita vertus, dešiniojo skilvelio perkrovos ar disfunkcijos požymiai gali būti nustatomi sergant ne tik ūmine PE, bet ir kitomis širdies bei plaučių ligomis.

Taigi, remiantis echokardiografinio tyrimo duomenimis, tiesiogiai PE diagnozės patvirtinti negalima, todėl, įtariant PE (nedidelės rizikos), šio tyrimo visiems hemodinamiškai stabiliems pacientams, kurių kraujospūdis normalus, atlikti nerekomenduojama. Kai įtariama didelės rizikos PE (esant šokui ar hipotenzijai), nepakitusi dešinėsios širdies geometrija ir funkcija, nepadidėjęs kraujospūdis plaučių arterijoje paneigia PE diagnozę ir gali padėti nustatyti kitas priežastis, lėmusias nestabilią hemodinamiką (ūminė vožtuvų liga, hipovolemija, aortos disekacija, perikardo tamponada ir kt.). Dešinėsios širdies perkrovos požymiai šios grupės pacientams patvirtina PE diagnozę, taigi galima nedelsiant pradėti tinkamą gydymą, ypač jei nėra galimybių atlikti KT. Be to, atsižvelgiant į šio tyrimo duomenis, ūminę PE galima atskirti nuo lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos ir dešiniojo skilvelio infarkto.

Būdingi ūminės PE echokardiografiniai požymiai – dešiniųjų širdies dalių perkrova, dešiniojo skilvelio disfunkcija ir plautinė hipertenzija. Išsiplėtęs dešinysis skilvelis nustatomas apie 25 proc. PE sergančių pacientų – priekrūtinkauliniame ilgiosios ašies vaizde dešiniojo ir kairiojo skilvelio dydžių santykis viršija 0,6 arba viršūniniame keturių ertmių vaizde jis yra didesnis už 0,9. Dešiniojo skilvelio perkrovą atspindi suplokštėjęs tarpkilvelinės pertvaros judesys diastolėje. Dažniausiai ūminės PE atveju nustatoma, kad yra sumažėjęs maksimalus kraujotakos greitis plaučių arterijoje ir būdingai pakitusi plaučių arterijos kraujotakos kreivės forma: iškarpa sistolės viduryje ir ženkliai trumpesnis akceleracijos laikas (<60 m/s) bei vidutiniškai padidėjęs triburio vožtuvo nesandarumo tėkmės spaudimo gradientas (<60 mm Hg). Triburio vožtuvo nesandarumo tėkmės greitis ūminės PE atveju padidėja nedaug ar vidutiniškai, nes staiga perkrautas dešinysis skilvelis nepajėgus sukurti didelio spaudimo skilvelio ertmėje. Ūminę PE reikėtų įtarti ir tada, kai maksimalus regurgitacinės tėkmės greitis pro trivartį vožtuvą yra 2,8–3,8 m/s, sumažėjęs plaučių arterijos akceleracijos laikas (<90 ms), išsiplėtusi (>21 mm) ir įkvėpimo metu mažiau kaip 50 proc. subliūkštanti apatinė tuščioji vena, matyti paradoksalus tarpkilvelinės pertvaros judesys.

Be to, esant ūminei PE, nustatomi būdingi dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės kontrakcijos sutrikimai (*McConnell* požymis): dešiniojo skilvelio viršūnės hiperkinezė ir sutrikusi pamatinio bei vidurinio laisvosios sienelės segmentų kontrakcija (normalus triburio vožtuvo žiedo judesys sistolėje >1,7 cm). Šie funkcijos pokyčiai vertinami viršūninėje keturių ertmių projekcijoje. Sėkmingai gydant, dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės

hipokinezė išnyksta. 4–18 proc. PE sergančių asmenų, ypač tiems, kuriems yra dešiniojo skilvelio perkrovos ir šoko požymių, echokardiografiniu tyrimu nustatomi trombai dešiniojoje širdyje, paprastai jie matomi kaip papildomi jadrūs echogeniški dariniai. Tai ne tik sustiprina įtarimą, kad yra PE, bet ir rodo blogą prognozę. Rečiau embolų nustatoma plaučių arterijos šakojimosi vietoje – tai tiesiogiai patvirtina tromboembolinę plautinės hipertenzijos priežastį. Tiksliau šiuos pokyčius galima diagnozuoti stemplinės echokardiografijos tyrimu.

Echokardiografinio tyrimo duomenys svarbūs ligos prognozės požiūriu. Tiek ankstyvasis, tiek vėlesnis mirštamumas didesnis, jei nustatoma vidutinė arba sunki dešiniojo skilvelio disfunkcija. Kai, įtariant PE, dešiniojo skilvelio perkrovos ir disfunkcijos požymių nėra, nesvarbu, kokia galutinė diagnozė, ankstyva prognozė yra gera.

## 8.7. D-DIMERO MĖGINYS

D-dimeras, specifinis fibrino degradacijos (skilimo) produktas, yra jautrus fibrinogeno aktyvesnio virtimo fibrinu ir plazmino antrinio irimo žymuo.

D-dimero mėginys pagrįstas monokloninių antikūnų prieš specifinius D-dimero epitopus naudojimu. Antikūnai reaguoja tik su fibrinu, ir nereaguoja su fibrinogeno ar su fibrino (be kryžminių kovalentinių jungčių) degradacijos produktais. D-dimero tyrimus galima suskirstyti į tris grupes: 1) ELISA metodo – labai jautrūs, kiekybiniai, bet ilgai trunkantys tyrimai; 2) imuniniai latekso – atliekami rankiniu būdu stebint akimis, pusiau kiekybiniai, todėl mažiau jautrūs, bet kiek greitesni nei ELISA tyrimai; 3) imunoturbidimetriniai, automatiniai tyrimai latekso pagrindu – kiekybiniai, tokie pat jautrūs kaip ELISA, labai greitai tyrimai, gali būti atliekami įprastiniu koaguliometru.

D-dimero tyrimo reikšmė VTE diagnostikoje neabejotina: išvengiama nereikalingo gydymo antikoagulantais, keliančiais kraujavimo riziką, tais atvejais, kai VTE nėra, nors pagal simptomus ją galima įtarti. Dėl itin didelės neigiamos prognozinės vertės neinvazinis D-dimero tyrimas – puikus būdas tirti ambulatorinius ligonius, nes jie retai serga ligomis, kurioms būdingas nespecifinis D-dimero kiekio padidėjimas. Kadangi pagrindinis D-dimero tyrimo uždavinys – paneigti VTE, taikomi tik kiekybiniai, labai jautrūs metodai. D-dimero mėginys padeda sumažinti be reikalo atliekamų radiologinių tyrimų skaičių.

D-dimero kiekis plazmoje padidėjęs būna ne tik ūminės VTE atvejais, bet ir esant hematomai, traumai, nėštumui, infekcijai, nekrozei, diseminuotai intravazalinei koaguliacijai ir kitoms būklėms. Pabrėžtina, kad šis tyrimas atliekamas tik VTE paneigti tiriant ambulatorinėmis sąlygomis. D-dimero mėginys atliekamas, kai pagal čia siūlomą Vello klausimyną PE mažai tikėtina.

Dabar D-dimero tyrimo specifiškumui padidinti siūloma tiriant vyresnius nei 50 metų asmenis taikyti nuo amžiaus priklausomą D-dimero apatinę normos ribą pagal formulę: amžius (metais)  $\times$  10 mg/l. Taip išsaugomas didelis tyrimo jautrumas – per 97 proc.

## 8.8. DEŠINIOJO SKILVELIO FUNKCIJOS TYRIMAS PLAUČIŲ EMBOLIJOS SUNKUMUI IR PROGNOZEI NUSTATYTI

Ūminė dešiniojo skilvelio disfunkcija, sergant PE, yra lemiamas ūminės PE baigties veiksnys. Kaip minėta, klinikiniai ūminio dešiniojo skilvelio nepakankamumo simptomai ir požymiai (persistentinė arterinė hipotenzija, kardiogeninis šokas) rodo didelę ankstyvos mirties riziką (3 lentelė). Diagnozei nustatyti ir vidutinės rizikos PE toliau stratifikuoti būtina įvertinti dešiniojo skilvelio funkciją. Jo disfunkcijos požymiai nustatomi atliekant dvimatę echokardiografiją arba krūtinės ląstos KT.

Echokardiografinių dešiniojo skilvelio geometrijos pokyčių ir disfunkcijos požymių nustatoma mažiausiai 25 proc. PE sergančių pacientų: dešiniojo skilvelio išsiplėtimas, dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės hipokinetiškas judesys, padidėjęs dešiniojo ir kairiojo skilvelių skersmenų santykis, padidėjęs regurgitacijos pro trivartį vožtuvą greitis, sumažėjęs trivarčio vožtuvo žiedo amplitudės (TVŽJA, angl. TAPSE) judesys. Nustatyta, kad šie pokyčiai yra nepriklausomi blogos prognozės rodikliai, tačiau jie labai įvairūs, todėl sunku standartizuoti. Dešiniojo skilvelio disfunkcija, nustatyta echokardiografiniu tyrimu, yra susijusi su didesne ankstyvos mirties rizika, net ir hemodinamiškai stabilių pacientų (turinčių normalų arterinį kraujospūdį). Vis dėlto teigiama predikcinė šių rodiklių vertė yra maža (6–10 proc.). Pacientų, kuriems ūminės PE periodu diagnozuojama vidutinė ar sunki dešiniojo skilvelio disfunkcija, ankstyvasis ir vėlesnis mirštamumas esti didesnis. Kaip minėta, kai, įtariant PE, dešiniojo skilvelio perkrovos ir disfunkcijos požymių nenustatoma, nesvarbu, kokia galutinė diagnozė, ankstyvoji prognozė yra gera.

Atliekant KT su intravenine kontrastine medžiaga, keturių ertmių vaizduose ieškoma dešiniojo skilvelio padidėjimo požymių. Vertinamas dešiniojo ir kairiojo skilvelių galinių diastolinių skersmenų santykis, kuris, esant sutrikusiai dešiniojo skilvelio funkcijai, būna  $\geq 0,9$ .

## 8.9. LABORATORINIAI BIOŽYMENYS PLAUČIŲ EMBOLIJOS SUNKUMUI NUSTATYTI

Laboratoriniai biožymenys skiriami į dešiniojo skilvelio disfunkcijos ir miokardo pažeidimo (2 lentelė). Pirmiesiems priklauso BNP (smegenų natriurezinis peptidas) ir NT-proBNP (smegenų natriurezinio peptido N terminalinis propeptidas), o antriems – troponinas I ir T.

Esant dešiniojo skilvelio tūrio ir slėgio perkrovai, miokardas persitempia, dėl to į kraują išsiskiria BNP ar NT-proBNP. Šiais biožymenimis remiamasi diagnozuojant ir toliau stratifikuojant vidutinės rizikos PE.

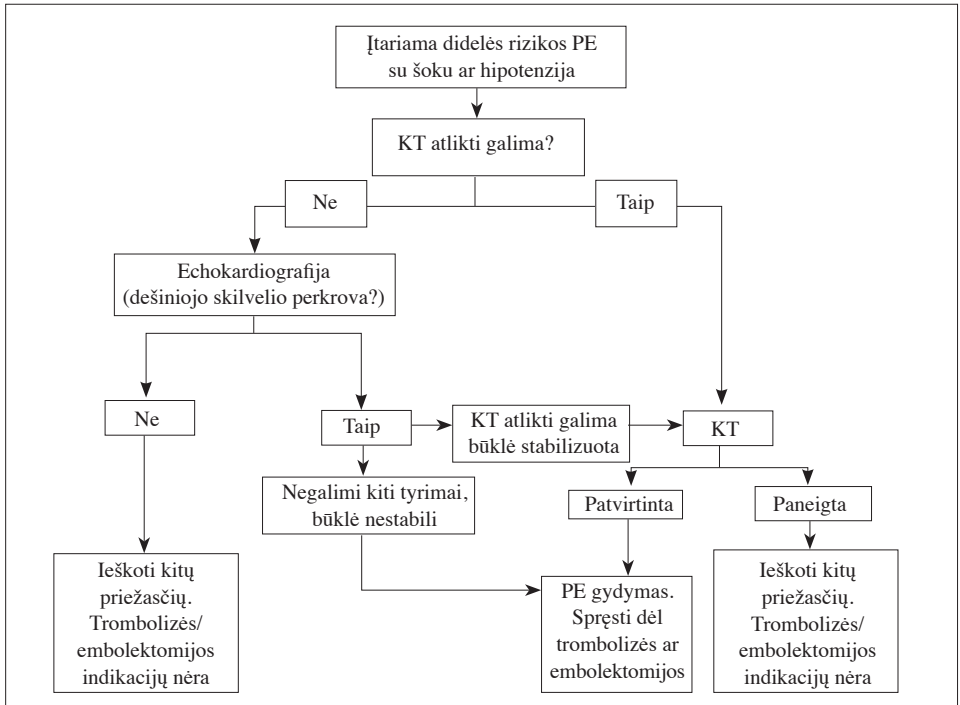
## 9. PLAUČIŲ EMBOLIJOS DIAGNOSTIKOS ALGORITMAS

Iki 1990 metų PE diagnozavimo algoritmai grįsti plaučių scintigrafijos ir pulmoangiografijos tyrimais. Perfuzinė/ventiliacinė scintigrafija daugiausia taikyta patikrai, o PE diagnozė šiuo metodu būdavo patvirtinama mažiau nei pusei ligonių. Daugiau nei 50 proc. atvejų PE diagnozuoti taikyta pulmoangiografija. Kuriant naujus diagnostikos ir tyrimo algoritmus pulmoangiografija stengiasi remtis kuo mažiau. Dabar PE diagnozei patvirtinti dažniausiai pasirenkama krūtinės ląstos KT. Plaučių scintigrafija atliekama rečiau dėl didoko nepakankamai informatyvių arba nevertintinų rezultatų skaičiaus.

Dabartinis PE diagnostikos algoritmas sudarytas iš dviejų dalių: skirtas didelės rizikos ir nedidelės (vidutinės ir mažos) rizikos PE diagnozuoti (2 pav.). Patvirtinta PE gydoma stacionare. Mažos rizikos PE, gydytojo sprendimu, gali būti gydoma ambulatoriškai.

Kai įtariama didelės rizikos PE, vadovaujamosi diagnostikos algoritmo dalimi, pateikta 3 paveiksle.

Didelės rizikos PE – gyvybei grėsminga būklė. Dažniausiai tokioje klinikinėje situacijoje atliekant diferencinę diagnostiką PE reikia atskirti nuo kardiogeninio šoko, ūminės



3 pav. Diagnostika įtariant didelės rizikos plaučių emboliją

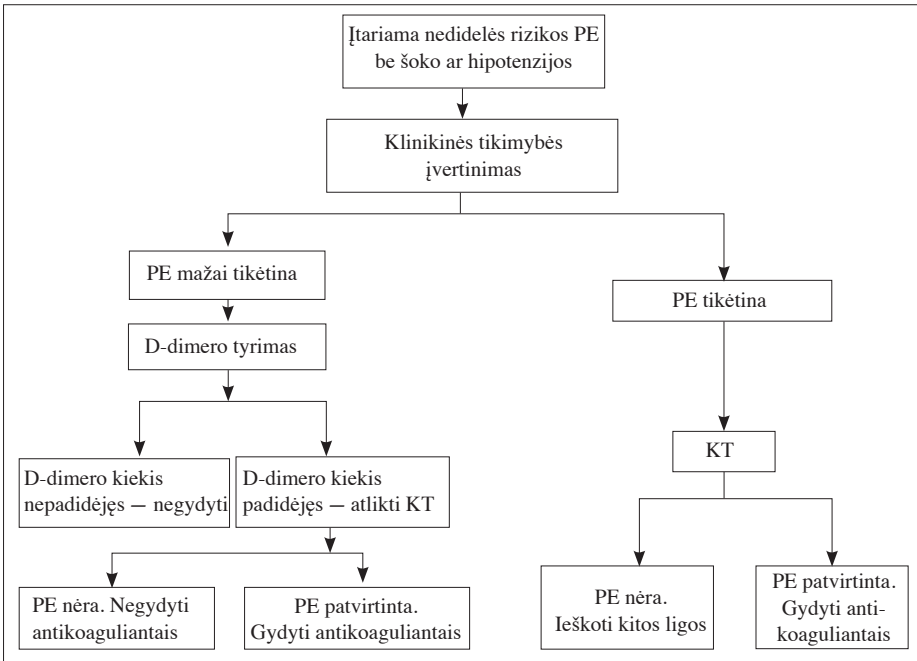
KT – krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija; PE – plaučių embolija.

vožtuvų disfunkcijos, širdies tamponados, aortos atsisluoksniavimo ir kt. Rekomenduojama skubi krūtinės ląstos KT (jeigu ligonį galima pervežti ir yra galimybė KT atlikti) arba skubi echokardiografija prie ligonio lovos. Echokardiografija gali atskleisti netiesioginius ūminės plautinės hipertenzijos požymius ar dešiniojo skilvelio perkrovą, jei hemodinamišką sutrikdė ūminė PE (kartais transtorakalinės echokardiografijos metu galima pamatyti trombus dešiniojoje širdyje). Esant nestabiliam ligonio būklei, PE diagnozė gali būti patvirtinama remiantis vien tik netiesioginiais PE echokardiografiniais požymiais. Jeigu ligonio būklė leidžia, PE diagnozė iš karto turi būti patvirtinama krūtinės ląstos KT arba KT atliekama stabilizavus ligonio būklę.

Įtariant nedidelės (vidutinės arba mažos) rizikos PE, diagnozuojant remiamasi:

- Anamnezės ir objektyvaus tyrimo duomenimis;
- Rutininiais diagnostiniais tyrimais (EKG, arterinio kraujo dujos, krūtinės ląstos rentgenograma) ir (arba) echokardiografija;
- Klinikinės tikimybės įvertinimu (PE tikėtina ir PE mažai tikėtina);
- D-dimero mėginiu ambulatoriniams ligoniams esant mažai tikėtina PE;
- PE patvirtinančiu arba paneigiančiu tyrimu.

4 paveiksle pateiktas PE diagnostikos algoritmas, pagrįstas KT, bet PE diagnozė gali būti patvirtinta ir kitais metodais (plaučių perfuzinė/ventiliacinė scintigrafija arba pulmoangiografija). Patvirtinus nedidelės rizikos PE diagnozę ir nusprendus toliau grupuoti PE riziką į vidutinę ir mažą (žr. 10.10 skyrių), vertinamas PESI ar sPESI indeksas (7 pav.).



4 pav. Diagnostika įtariant nedidelės rizikos plaučių emboliją (be šoko ar hipotenzijos)

KT – krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija; PE – plaučių embolija.

## SVARBU

- Nedidelės rizikos PE diagnozės nustatymo pagrindas – klinikinės tikimybės įvertinimas.
- Normalus D-dimero kiekis, nustatytas didelio jautrumo D-dimero mėginiu, patikimai paneigia mažai tikėtiną PE.
- D-dimero mėginys nerekomenduojamas, kai PE tikėtina, nes tokiu atveju normali D-dimero koncentracija nepaneigia PE.
- Echokardiografija nėra standartinis tyrimo metodas įtariant PE hemodinamiškai stabiliems, normalų AKS turintiems ligoniams.
- Pulmoangiografijos tyrimas atliekamas išimtiniais atvejais, kai diagnozė lieka neaiški, kai nesutampa klinikinio tyrimo ir neinvazinių radiologinių tyrimų duomenys.
- Normali plaučių perfuzinė scintigrafija ir neigiama diagnostinės kokybės daugiapjūve KT patikimai paneigia PE.
- Daugiapjūve KT nustatyti segmentiniai ar labiau proksimalūs trombai patvirtina PE.
- Nesvarbu, PE diagnozuota ar ne, jeigu yra klinikinų GVT simptomų, visada turi būti atliekamas kojų venų kompresinis ultragarsinis tyrimas, kad būtų patvirtinti PE šaltiniai.

## 10. GYDYMAS

Plaučių embolija dažniausiai gydoma konservatyviai. Konservatyvus gydymas apima: a) kvėpavimo ir kraujotakos funkcijų užtikrinimą; b) trombolizę; c) tiesiogiai veikiančių antikoagulantų skyrimą; d) ilgalaikį ir tęstinį gydymą (antrinę profilaktiką). Rečiau PE gydyti taikomi chirurginiai metodai: embolektomija ar kateterinė trombo fragmentacija. **Svarbiausias gydymo uždavinys – apsaugoti ligonį nuo tolesnio trombų formavimosi, jų plitimo ir kartotinių PE epizodų leidžiant endogeninei fibrinolizei išstiprinti susidariusius trombus.**

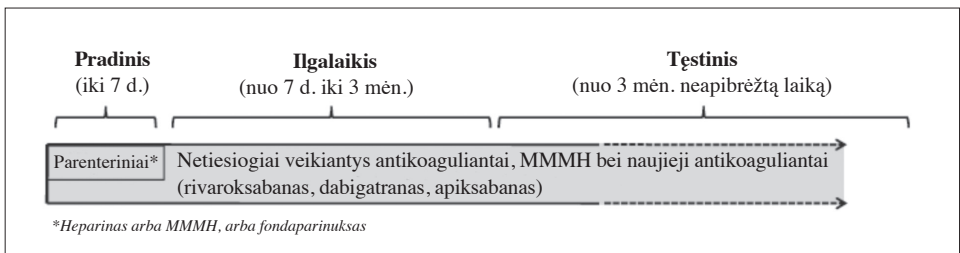
Iš karto (išskyrus didelės rizikos PE) gydoma mažos molekulinės masės hepariniais (MMMH) arba nfracionuotu heparinu, arba pentasacharidu fondaparinuksu, arba geriamuoju Xa faktoriaus inhibitoriumi rivaroksabanu, arba geriamuoju Xa faktoriaus inhibitoriumi apiksabanu. Didelės rizikos PE (kai hemodinamika nestabili) – absoliučioji indikacija atlikti trombolizę, o po jos toliau gydoma heparinu arba MMMH. Gydant heparinu, būtina reguliariai tirti dalinį aktyvinto tromboplastino laiką (DATL). MMMH ir fondaparinuksas dozuojami pagal kūno masę netiriant krešėjimo. Heparinu, MMMH

arba fondaparinuksu gydoma mažiausiai penkias dienas. Esant galimybei, nedidelės rizikos PE gydyti rekomenduojama rinktis MMMH arba fondaparinuksą, o ne hepariną, išskyrus ligonius, kuriems yra sunkus lėtinis inkstų nepakankamumas. Jei pasirenkamas gydymas geriamuoju rivaroksabanu ar apiksabanu, nuo pat pradžios vartoti skiriama pas-tovi dozė netiriant krešėjimo.

Ilgalaikiam ir tęstiniam PE gydymui (antrinei profilaktikai apsaugoti nuo PE kartojimosi) vartojami netiesiogiai veikiantys antikoagulantai (NVA) ar profilaktinės MMMH dozės arba geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius (rivaroksabanas ar apiksabanas) ar geriamasis IIa faktoriaus inhibitorius (dabigatranas). Sergantiems vėžiu arba nėščiosioms antrinei PE profilaktikai rekomenduojama rinktis MMMH. NVA pradeda gydyti kartu su tiesiogiai veikiančiais antikoaguliantais pridėdant pirmą ar antrą gydymo dieną ir toliau tęsiant. Tiesiogiai veikiančių antikoaguliantų vartojimas nutraukiamas, kai dvi dienas iš eilės protrombino komplekso aktyvumas su SPA reagentu yra 15–25 proc. arba tarptautinis normalizuotas santykis (TNS, angl. *International Normalized Ratio*, INR) – 2,0–3,0. Jeigu nusprendžiama vietoje NVA skirti geriamąjį IIa faktoriaus inhibitorių dabigatraną, NVA neskiriami ir po pradinio gydymo nefrakcionuotu heparinu arba MMMH, arba pentasacharidu fondaparinuksu toliau iš karto skiriamas dabigatranas netiriant krešėjimo.

Gydymo antikoaguliantais laikotarpis skiriamas į pradinį (iki septynių dienų), ilgalaiį (iki trijų mėnesių) ir tęstinį (daugiau kaip trys mėnesiai) (5 pav.).

Kai įtariama **didelės rizikos PE**, užtikrinant kraujotaką ir kvėpavimą, antikoaguliantų skiriama nedelsiant – iškart į veną suleidžiama 80 VV/kg heparino, o toliau lašinės infuzijos būdu skiriama 18 VV/kg/val. Jei ištyrus PE paneigiama, gydymas antikoaguliantais nutraukiamas. Patvirtinus didelės rizikos PE, sprendžiama dėl trombolizės. Trombolizė atliekama (8 lentelė), jei nėra kontraindikacijų (9 lentelė). Po veiksmingos trombolizės toliau tęsiamas gydymas heparinu arba MMMH. Jei yra kontraindikacijų ar trombolizė neveiksminga, svarstoma dėl skubios chirurginės ar kateterinės embolektomijos, trombo fragmentacijos. Esant trombolizės kontraindikacijų, toliau tęsiamas gydymas tiesiogiai veikiančiais antikoaguliantais.



5 pav. Gydymo antikoaguliantais laikotarpiai

8 lentelė. Trombolizinių vaistų dozės

Streptokinazė	Pradinė dozė – 250 000 VV per 30 min., po to – 100 000 VV/val. per 12–24 val. Pagreitinatas režimas – 1,5 mln. VV per 2 val.
Urokinazė	Pradinė dozė – 4400 VV/kg per 10 min., po to – 4400 VV/kg/val. per 12–24 val. Pagreitinatas režimas – 3 mln. VV per 2 val.
rtPA (rekombinantinis audinių plazminogeno aktyvatorius) alteplazė	100 mg per 2 val. (per 1–2 min. 10 mg, o po to infuzuojami likę 90 mg) arba 0,6 mg/kg per 15 min. (maksimali dozė – 50 mg)

9 lentelė. Trombolizės kontraindikacijos

Absoliučiosios kontraindikacijos*	Santykinės kontraindikacijos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoraginis ar nežinomos kilmės insultas (bet kada buvęs)</li> <li>• Išeminis insultas per pastaruosius 6 mėnesius</li> <li>• CNS pažeidimai ar navikai</li> <li>• Nesena didelė trauma, operacija, galvos trauma (per pastarąsias 3 savaites)</li> <li>• Kraujavimas iš virškinimo trakto per pastarąjį mėnesį</li> <li>• Žinoma kraujavimo rizika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Praeinantis smegenų išemijos priepuolis, įvykęs per pastaruosius 6 mėnesius</li> <li>• Geriamųjų antikoagulantų vartojimas</li> <li>• Nėštumas ar pirmą savaitę po gimdymo</li> <li>• Nekompresinė punkcija</li> <li>• Trauminis gaivinimas</li> <li>• Gydimui atspari hipertenzija (sistolinis AKS &gt;180 mm Hg)</li> <li>• Kepenų ligos</li> <li>• Infekcinis endokarditas</li> <li>• Aktyvi pepsinė opa</li> </ul>

\* Absoliučiosios trombolizės kontraindikacijos gali būti laikomos santykinėmis, kai staiga kyla grėsmė gyvybei dėl didelės rizikos PE.

Įtariant **nedidelės rizikos PE**, jei numatoma, kad tyrimai truks ilgiau nei 4 valandas, pradedamas gydymas tiesiogiai veikiančiais antikoagulantais, ir pacientas tiriamas toliau. Jei numatoma, kad tyrimas neviršys 4 valandų, galima antikoagulantų iš karto neskirti, kol paaiškės diagnozė. Jei po išsamaus ištyrimo PE diagnozė paneigiama, gydymas antikoagulantais nutraukiamas ir toliau gydoma nustatyta liga.

Jeigu PE nustatoma atsitiktinai ir nusprendžiama, kad reikia gydyti, gydoma kaip kliniškai įtartos nedidelės rizikos PE atvejais.

Taigi, šiuo metu, gydant nedidelės rizikos PE, vaistai gali būti vartojami trejopai:

- 1) kurį laiką kartu MMMH ir NVA ar heparinas ir NVA, toliau tęsiant tik NVA (angl. *bridging*);
- 2) paeiliui – iš pradžių MMMH ar heparinas, vėliau jie keičiami į dabigatraną (angl. *switching*);
- 3) nuo pat pradžių visą laiką – geriamasis antikoaguliantas rivaroksabanas arba apiksabanas.

## 10.1. KVĖPAVIMO IR KRAUJOTAKOS UŽTIKRINIMAS

Įtariant ar patvirtinus PE, lydimą šoko ar hipotenzijos, būtina užtikrinti gyvybines ligo-  
nio funkcijas: kraujotaką ir kvėpavimą.



**Kvėpavimo funkcijos užtikrinimas.** PE sergantiems ligoniams dažna hipoksemija ir hiperkapnija. Hipoksemija paprastai koreguojama tiekiant deguonį pro nosies kaniules. Taikytinos priemonės, mažinančios deguonies suvartojimą (karščiavimo malšinimas, sujudinimo slopinimas). Sunkios hipoksemijos ar ūminio kvėpavimo funkcijos nepakankamumo atvejais pradedama dirbtinė plaučių ventiliacija. Jei yra dešiniojo skilvelio nepakankamumas, dirbtinė plaučių ventiliacija būtina, turi būti svarstoma individualiai, nes ji gali sunkinti hipotenziją. Jei dirbtinė plaučių ventiliacija būtina, teigiamas slėgis iškvėpimo pabaigoje skirtinas atsargiai. Įpūtimo tūriai turi būti nedideli – apie 6 ml/kg, įpūtimo slėgis neturėtų viršyti 30 cm H<sub>2</sub>O.

**Hemodinamikos užtikrinimas.** Kai sistolinis arterinis kraujo spaudimas yra mažesnis nei 90 mm Hg ar sumažėjęs 40 mm Hg ir daugiau nuo pradinio, skiriama intraveninių tirpalų kiekį parenkant pagal širdies funkciją. Kad nepablogėtų dešiniojo skilvelio funkcija, į veną leisti daug skysčių negalima. Jei infuzijomis nepavyksta koreguoti hipotenzijos, skiriama vazopresorių.

## 10.2. TROMBOLIZĖ

Gydymas trombolizininiais vaistais pašalina embolijos sukeltą obstrukciją ir pagerina kraujotaką. Trombolizė veiksmingiausia, jei taikoma per 48 valandas nuo ligos pradžios, tačiau, esant klinikinių PE simptomų, gali būti atliekama ir vėliau.

Trombolizė – pirmaeilis didelės rizikos PE sergančių pacientų gydymo metodas. Kraujavimo rizika taikant trombolizę yra didesnė negu gydant heparinu, ypač ligoniams, turintiems kraujavimo rizikos veiksnių. Po trombolizės būtina tęsti gydymą heparinu ar MMMH.

Trombolizė netaikytina pacientams, sergantiems nedidelės rizikos PE.

## 10.3. GYDYMAS HEPARINAIS

Tiesiogiai veikiantys antikoagulantai – heparinas ir jo produktai – jau daugiau kaip 50 metų yra PE ir GVT kompleksinio gydymo pagrindas (10 lentelė).

10 lentelė. Heparinas ir jo produktai

**Pirmoji karta** – įvairios nefrakcionuotų standartinių heparinų druskos (svarbiausios – natrio ir kalcio). Heparinas gaminamas iš kiaulių ir avių audinių. Masė – apie 15000 (3–30000) Da.

**Antroji karta** – mažos ir vidutinės masės heparinai, kurie gaunami skaldant nefrakcionuotą hepariną į smulkesnius fragmentus. Masė – 4000–7000 (1000–10000) Da

**Trečioji karta** – chemiškai modifikuotas nefrakcionuotas heparinas, jo derivatai ar farmakologiniai analogai (geriamieji), sintetiniai ar pusiau sintetiniai, biotechnologijos būdu pagaminti heparinomimetikai, pentasacharidai (fondaparinuksas).

Heparinui būtinas kofaktorius – cirkuliuojantis proantikoaguliantas antitrombinas III. Susidaręs kompleksas slopina aktyvius krešėjimo sistemos faktorius (IIa, IXa, VIIa, Xa, XIIa). VTE patogenezėje svarbiausi yra IIa (trombinas) ir Xa faktoriai, būtent juos ir veikia tiesiogiai veikiančios antikoaguliantai. Nefrakcionuotam heparinui būdingas trumpas cirkuliacijos laikotarpis (į veną švirkščiant gydymosiomis dozėmis skilimo pusperiodis yra 60 min.), siauras terapinių dozių intervalas, didesnis kraujavimo pavojus, hepariną surišančių baltymų poveikis. Kad heparinas būtų vartojamas reikiamomis dozėmis, būtina stebėti DATL (11 lentelė). Heparino priešnuodis yra protamino sulfatas (vienas mg protamino inaktyvina apie 140 veikimo vienetų heparino).

MMMH gaminami taikant įvairius standartinio heparino molekulės depolimerizacijos būdus. Daugumos jų molekulinė masė yra 4000–7000 Da. Kadangi jie labiau slopina Xa faktorių, o mažiau IIa, kelia daug mažesnę kraujavimo riziką. Ligoniams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (kreatinino klirensas <30 ml/min.), MMMH dozę reikia mažinti. 12 lentelėje pateikti Lietuvoje vartojami MMMH.

11 lentelė. Raškės (*Raschke*) nomograma heparinui dozuoti

Rodiklis	Heparino dozė
Pagrindinė heparino dozė	Smūginė – 80 VV/kg, po to – 18 VV/kg/val.
DATL <35 s (<1,2 x kontrolės)	Smūginė – 80 VV/kg, po to didinti dozę 4 VV/kg/val.
DATL 35–45 s (1,2–1,5 x kontrolės)	Smūginė – 40 VV/kg, po to didinti 2 VV/kg/val.
DATL 46–70 s (1,5–2,3 x kontrolės)	Nesikeičia
DATL 71–90 s (2,3–3,0 x kontrolės)	Dozę mažinti 2 VV/kg/val.
DATL >90 s (>3,0 x kontrolės)	Stabdyti infuziją 1 val., po to mažinti greitį – 3 VV/kg/val.

12 lentelė. Lietuvoje registruoti ir esantys mažos molekulinės masės heparinai

Generinis pavadinimas, gamintojas	Komercinis pavadinimas	MM Kda	Gamybos metodas
<i>Dalteparin sodium</i> <i>Pfizer Manufacturing Belgium N.V</i>	<i>Fragmin</i>	5,6–6,4	Kontroliuojamas deamininimas azoto rūgštimi
<i>Enoxaparin sodium</i> <i>Sanofi Winthrop Industrie</i>	<i>Clexane</i>	4,5	Šarminis beta eliminacinis heparino skaldymas benzilo esteriu
<i>Nadroparin calcium</i> <i>GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.</i>	<i>Fraxiparine</i>	4,3	Deamininimas azoto rūgštimi
<i>Bemiparin sodium</i> <i>Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S. A.</i>	<i>Zibor</i>	3,6	Šarminis beta eliminacinis skaldymas

MMMH pranašesni už hepariną. Jie iš poodžio pasisavinami 90–100 proc. (heparinas–20–30 proc.), todėl, kad pasireikštų gydymasis poveikis, nereikia švirkšti į veną. MMMH gyvavimo cirkuliacijoje pusperiodis ilgesnis (2–4 kartus už heparino), nes plazmoje nėra specialaus baltymo nešiklio, nesijungia su ląstelių (trombocitų, makrofagų, endotelio) paviršiumi. Kadangi, gydant MMMH, kraujo plazmoje nuolat laikosi efektyvi vaisto koncentracija, vaistą galima skirti vieną du kartus per parą (13 lentelė). MMMH anti-Xa aktyvumas panašus į heparino, o anti-IIa – neviršija 25–50 proc., vadinasi, antitrombozinis poveikis vienodas, o kraujavimo rizika mažesnė. MMMH iš esmės saugesni VTE profilaktikai spinalinės/epidurinės anestezijos, akių, neurochirurginių operacijų atvejais. MMMH rečiau sukelia ir kitas komplikacijas: trombocitopeniją, osteoporozę, įsijaurinimą, odos nekrozę, tinkamesni ilgalaikiai VTE profilaktikai nėštumo metu. Gydymas standartinėmis MMMH dozėmis yra saugus, todėl nereikalinga laboratorinė krešėjimo sistemos aktyvumo kontrolė, jie patogesni vartoti, mažesnė PE gydymo ir profilaktikos kaina. Parenterinis pentasacharidas fondaparinuksas, veikiantis Xa faktorių, dozuojamas vieną kartą per parą.

Be gydomųjų dozių, dar skiriamos ir profilaktinės (pvz.: dalteparino 5000 VV kas 24 valandas, nadroparino 2850 TV kas 24 valandas, enoksaparino 40 mg kas 24 valandas) bei vidutinės dozės (pvz.: dalteparino 5000 TV kas 12 valandų, enoksaparino 40 mg kas 12 valandų). Fondaparinukso profilaktinė dozė – 2,5 mg vieną kartą per parą į poodį.

13 lentelė. Mažos molekulinės masės heparinų ir fondaparinukso gydymosi dozės

Vaistas	Dozė	Vartojimo dažnumas
<i>Enoxiparin sodium</i>	1,0 mg/kg 1,5 mg/kg	Kas 12 val. Vieną kartą per parą
<i>Nadroparin calcium</i>	100 anti-Xa TV/kg	Kas 12 val.
<i>Dalteparin sodium</i>	200 anti-Xa TV/kg 100 anti-Xa TV/kg	Kas 12 val. Vieną kartą per parą
<i>Bemiparin sodium</i>	115 antiXa TV/kg 0,2 ml 5000 anti-Xa TV (jei paciento kūno masė <50 kg) 0,3 ml 7500 anti-Xa TV (jei paciento kūno masė 50–70 kg) 0,4 ml 1000 anti-Xa TV (jei paciento kūno masė >70 kg)	Vieną kartą per parą
<i>Fondaparinux</i>	5 mg (jei paciento kūno masė <50 kg) 7,5 mg (jei paciento kūno masė 50–100 kg) 10 mg (jei paciento kūno masė >100 kg)	Vieną kartą per parą

## 10.4. GYDYMAS NETIESIOGIAI VEIKIANČIAIS ANTIKOAGULIANTAIS

Dažniausiai gydoma varfarinu, rečiau – acenokumaroliu. Pradinė varfarino dozė – 5–10 mg per dieną, ji skiriama 2 pirmąsias dienas. Vėliau dozuojaama pagal TNS arba protrombino komplekso aktyvumą su SPA reagentu. Terapinis TNS intervalas yra 2,0–3,0, o pagal SPA – 15–25 proc. Vyresniems, blogos mitybos pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, kepenų ligomis, po didžiųjų operacijų, taip pat vartojantiems vaistų, sustiprinančių netiesiogiai veikiančių antikoagulantų (NVA) poveikį (pvz., amiodaroną), rekomenduojama pradinė varfarino dozė  $\leq 5$  mg. TNS tikrinamas po dviejų trijų varfarino dozių. Pasiekus terapinę hipokoaguliaciją, esant stabiliai dozei, rekomenduojama TNS tirti kas 4 savaites.

Kiekvienas pacientas, vartojantis šiuos vaistus, privalo turėti atmintinę, kurioje įrašomi TNS tyrimų rezultatai. Pacientui iš karto turi būti išsamiai paaiškinta, kaip vartoti NVA; kokia numatoma gydymo trukmė; koks galimas šalutinis poveikis ir kaip elgtis jam pasireiškus; kokia galima sąveika su kitais vaistais, maistu ir alkoholiu; kaip stebimas NVA efektyvumas; kaip elgtis, jei reikia gydyti dantis; ką daryti rengiantis pastoti ar pastojus; kaip sportuoti, keliauti vartojant NVA; kada ir kur kreiptis medicininės pagalbos. Reikia priminti, kad pacientai nevertotų daug maisto produktų, kuriuose gausu vitamino K, t. y. daržovių ir vaisių: špinatų, brokolių, žiedinių kopūstų ir kitų kopūstų, salotų, žemuogių, braškių, sojų, taip pat kepenų ir kiaušinių.

Gydytojai, skiriantys NVA ir prižiūrintys gydymą šiais vaistais, turi reguliariai tirti TNS ir dozuoti NVA, prižiūrėti pacientus, juos mokyti.

Jeigu vartojant NVA, TNS viršija 5, tikėtina, kad gali prasidėti kraujavimas. Jeigu TNS nesiekia 5,0 ir nėra kraujavimo, vaisto dozė mažinama arba praleidžiama bei kartojamas TNS tyrimas. Jeigu TNS viršija 5,0, bet nesiekia 10,0 ir nėra kraujavimo, praleidžiamos viena dvi NVA dozės ir vėliau dozuojaama pagal TNS. Jeigu TNS didesnis nei 10,0, bet kraujavimo nėra, skiriama 2,5–5 mg geriamojo vitamino K. Esant kraujavimui ir padidėjusiam TNS, NVA vartojimas nutraukiamas, skiriama vitamino K 5–10 mg į veną, protrombino komplekso faktorių koncentrato arba šviežiai šaldytos plazmos.

Kol kas nėra įrodymų, kad farmakogenetikos tyrimai pagerintų gydymo NVA kokybę.

## 10.5. GYDYMAS NAUJAISIAIS ANTIKOAGULIANTAIS

Naujieji antikoagulantai – alternatyva standartiniam VTE gydymui ir profilaktikai. VTE gydymui ir profilaktikai registruoti šie naujieji antikoagulantai: geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius rivaroksabanas, geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius apiksabanas, geriamasis IIa faktoriaus inhibitorius dabigatranas. VTE gydymui ir profilaktikai ateityje galbūt bus skiriamas ir geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius edoksabanas.

Rivaroksabanas ar apiksabanas vietoj parenterinių antikoagulantų gali būti skiriami iš karto diagnozavus PE arba po 1–2 dienų gydžius heparinu arba MMMH arba fondaparinuksu. Nesvarbu, ligois jau buvo pradėtas gydyti MMMH arba heparinu, arba fondaparinuksu ar ne, **intensyvus gydymas rivaroksabanu tęsiamas 21 dieną, o apiksabanu – 7 dienas.** Svarbu

žinoti, kad iš karto po trombolizės naujųjų antikoagulantų skirti negalima. Po trombolizės juos galima skirti bent penkias dienas gydžius MMMH arba heparinu, stabilizavus lignonio būklę. Šiuo atveju intensyvaus gydymo fazė nereikalinga.

Kaip minėta, gydymas parenteriniais antikoagulantais turi persipinti su NVA, jeigu nusprendžiama ilgalaikiam ir tęstiniam gydymui skirti NVA. Vietoje NVA gali būti skiriamas dabigatranas. Šiuo atveju kurį laiką vartoti abiejų vaistų kartu nereikia: dabigatranas skiriamas iš karto nutraukus gydymą parenteriniais antikoagulantais.

Jei VTE gydyti skiriamas naujasis antikoaguliantas, jis išgeriamas vietoje kitos MMMH dozės arba iš karto nutraukus heparino infuziją į veną. Jeigu nusprendžiama NVA keisti į naująjį antikoagulantą, jis pradedamas vartoti, kai TNS yra  $\leq 2-2,5$ . O jeigu naujasis antikoaguliantas keičiamas į NVA, abu vaistai vartojami kartu, kol TNS bus  $\geq 2$ .

Naujųjų antikoagulantų farmakokinetikos skirtumai nurodyti 14 lentelėje. Naujaisiais antikoagulantais negali būti gydoma esant sunkiam inkstų funkcijos nepakankamumui. Jais gydant rutiniškai **krešėjimo tirti nereikia**. 15 lentelėje pateikti duomenys, kaip kinta klinikinėje praktikoje atliekamų krešėjimo tyrimų rezultatai vartojant šiuos vaistus. Atkreiptinas dėmesys į tai, kurie tyrimai rodo padidėjusią kraujavimo riziką gydant naujaisiais antikoagulantais.

14 lentelė. Naujieji antikoagulantai venų tromboembolijai gydyti

	Dabigatranas	Apiksabanas	Edoksabanas	Rivaroksabanas
Bioprieinamumas	3–7 proc.	50 proc.	62 proc.	66 proc. ne valgio metu, 100 proc. valgant
Provaistas	Taip	Ne	Ne	Ne
Absorbuotos dozės šalinimas ne per inkstus/per inkstus (jei inkstų funkcija normali)	20 proc./ 80 proc.	73 proc./27 proc.	50 proc./50 proc.	65 proc./35 proc.
Patvirtinta vartoti, kai kreatinino klirensas	$\geq 30$ ml/min.	$\geq 15$ ml/min.	-	$\geq 15$ ml/min.
Kepenų metabolizmas: per CYP3A4 sistemą	Ne	Taip (šalinimas, CYP3A4 vaidmuo nedidelis)	Minimalus (<4 proc.)	Taip (šalinimas)
Absorbcija su maistu	Neturi įtakos	Neturi įtakos	6–22 proc. daugiau	39 proc. daugiau
Ar rekomenduojama vartoti su maistu	Ne	Ne	Nėra rekomendacijos	Privaloma
Absorbcija vartojant H <sub>2</sub> blokatorius ar PSI	12–30 proc. mažesnė	Neturi įtakos	Neturi įtakos	Neturi įtakos
Azijiečių etninė grupė	Absorbcija 25 proc. didesnė	Neturi įtakos	Neturi įtakos	Neturi įtakos
Virškinimo trakto toleravimas	Dispepsija 5–10 proc. atvejų	Geras	Geras	Geras
Pusinės eliminacijos laikas	12–17 val.	12 val.	9–11 val.	5–9 val. (jauniems) 11–13 val. (vyresniems)

PSI – protonų siurblio inhibitoriai.

15 lentelė. Krešėjimo tyrimai gydant naujaisiais antikoagulantais

	Dabigatranas	Apiksabanas	Edoksabanas	Rivaroksabanas
Didžiausia koncentracija plazmoje	2 val. po suvartojimo	1–4 val. po suvartojimo	1–2 val. po suvartojimo	2–4 val. po suvartojimo
Mažiausia koncentracija plazmoje	12–24 val. po suvartojimo	12–24 val. po suvartojimo	12–24 val. po suvartojimo	16–24 val. po suvartojimo
Protrombino laikas	Netiriamas	Nėra duomenų	Pailgėja: sąsajų su kraujavimo rizika nenustatyta	<i>Pailgėja: gali rodyti didesnę kraujavimo riziką; reikalinga vietinė kalibracija</i>
TNS (angl. INR)	Netiriamas	Netiriamas	Netiriamas	Netiriamas
Dalinis aktyvinto tromboplastino laikas (DATL)	<i>Esant mažiausiai konc. plazmoje, &gt;2 kartus pailgėjęs – rodo didelę kraujavimo riziką</i>	Netiriamas	Pailgėja, bet sąsajos su kraujavimo rizika nenustatyta	Netiriamas
Praskiesto trombino laikas	<i>Esant mažiausiai konc. plazmoje, &gt;200 ng/ml arba &gt;65 s – rodo didelę kraujavimo riziką</i>	Netiriamas	Netiriamas	Netiriamas
Anti-Xa faktoriaus chromogeninis tyrimas	Netinka	<i>Kiekybinis; nėra duomenų apie slenksinius dydžius, rodančius, kad gali būti trombozė ar kraujavimas</i>	<i>Kiekybinis; nėra duomenų apie slenksinius dydžius, rodančius, kad gali būti trombozė ar kraujavimas</i>	<i>Kiekybinis; nėra duomenų apie slenksinius dydžius, rodančius, kad gali būti trombozė ar kraujavimas</i>
Ekarino krešėjimo laikas	<i>Esant mažiausiai konc. plazmoje, pailgėjęs &gt;3 k. – rodo didelę kraujavimo riziką</i>	Nekinta	Nekinta	Nekinta

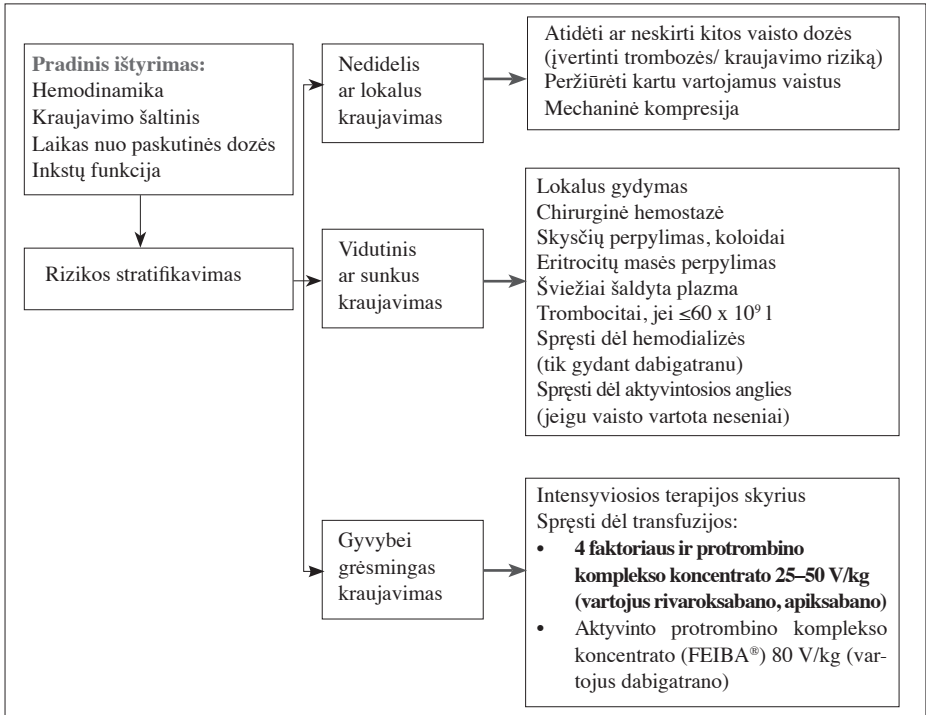
TNS – tarptautinis normalizuotas santykis.

Kol kas efektyvių ir kasdienėje praktikoje prieinamų specifinių antidotų kiekvienam atskiram naujam antikoagulantui, galinčių padėti stabdyti kraujavimą perdozavimo atveju, nėra. Tačiau visų trijų naujųjų antikoagulantų pusinis gyvavimo plazmoje laikas yra labai trumpas, todėl daugeliu atvejų, kai reikia, kad baigtųsi antikoagulantų veikimas, tinkama gali būti taktika „palaukti ir pažiūrėti“ (angl. *wait and see*). Kaip elgtis, kai gydant naujaisiais antikoagulantais prasideda kraujavimas, nurodyta 6 paveiksle.

Dabar jau baigiami kurti ir artimoje ateityje bus įdiegti specifiniai atskiriems vaistams krešėjimo tyrimai bei antidotai: andeksanetas alfa – modifikuotas rekombinantinis Xa faktorius greitai ir visam panaikinantį visų slopinančių Xa faktorių antikoagulantų aktyvumą; idarucizumabas (visiškai humanizuotas antikūno fragmentas (Fab), panaikinantį dabigatrano poveikį). Šiuo metu vyksta aripazino, sintetinės katijoninės mažos molekulės, kuri jungiasi prie heparino, MMMH ir visų naujųjų antikoagulantų, tyrimai. Jį skyrus, hemostazė normalizuojasi per 10–30 minučių.

Rivaroksabanas (*Xarelto*<sup>®</sup>) yra pirmasis VTE gydymui ir profilaktikai registruotas naujasis antikoaguliantas – geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius. 2012 metų lapkričio mėnesį Europos vaistų agentūra (EMA) patvirtino tokią šio vaisto indikaciją: GVT ir PE gydymas bei pasikartojančios GVT bei PE profilaktika. Vaisto vartojama tris savaites po 15 mg du kartus per dieną (intensyvaus gydymo fazė), vėliau – 20 mg per dieną (antrinei profilaktikai). Jei paciento kraujavimo rizika pranoksta PE ir GVT kartojimosi riziką, galima apsvarstyti, gal būtų naudinga sumažinti dozę nuo 20 mg iki 15 mg kartą per parą. Dozuojamas pagal taisyklės rivaroksabanas yra saugus. Klinikinių tyrimų duomenimis, vaisto efektyvumas gydant PE nesiskiria nuo MMMH ir varfarino, o didelio kraujavimo atvejų gydant rivaroksabanu pasitaiko mažiau.

2014 metų birželio mėnesį EMA patvirtino dabigatrano (*Pradaxa*<sup>®</sup>) indikaciją: ūminės GVT ir PE gydymas, ūminės GVT ir PE profilaktika. Po 5–7 dienų gydymo MMMH ar heparinu dabigatrano toliau skiriama po 150 mg du kartus per dieną. Mažesnė dabigatrano dozė – po 110 mg du kartus per dieną – skiriama šiais atvejais: 1) kai pacientas vyresnis nei 80 metų; 2) kai  $\geq 75$  m. paciento kreatinino klirensas yra 30–50 ml/min. arba didelė kraujavimo rizika. Dabigatrano skirti negalima, kai kreatinino klirensas yra mažesnis nei 30 ml/min. Negalima ardyti kapsulių. Klinikinių tyrimų duomenimis, vaisto efektyvumas gydant PE nesiskiria nuo varfarino, o didelio arba kliniškai reikšmingo kraujavimo atvejų gydant dabigatranu pasitaiko mažiau.



6 pav. Kraujavimo, prasidėjusio gydant naujaisiais antikoaguliantais, stabdymas

2014 metų birželio mėnesį EMA patvirtino apiksabano (*Eliquis®*) indikaciją: GVT ir PE gydymas bei pasikartojančios GVT bei PE profilaktika. Pirmąsias 7 gydymo dienas skiriama po 10 mg du kartus per dieną, toliau – po 5 mg du kartus per dieną. Klinikinių tyrimų duomenimis, vaisto efektyvumas gydant PE nesiskiria nuo MMMH ir varfarino, o didelio kraujavimo atvejų gydant apiksabanu pasitaiko mažiau. Jeigu nusprendžiama apiksabaną skirti tęstiniam gydymui, po 6 mėn. gydymo skiriama vartoti po 2,5 mg du kartus per dieną.

Ruošiant šį leidinį, geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius edoksabanas dar nebuvo EMA patvirtintas VTE gydymui ir profilaktikai.

## 10.6. ILGALAIKIS IR TĘSTINIS GYDYMAS ANTIKOAGULIANTAIS

Po PE epizodo gydymas NVA arba MMMH, arba geriamuoju Xa faktoriaus inhibitoriumi, arba geriamuoju IIa faktoriaus inhibitoriumi tęsiamas toliau, kad ligonis būtų apsaugotas nuo mirtinos ir nemirtinos VTE kartojimosi. Dažniausiai vartoti skiriama NVA, išskyrus vėžiu sergančius pacientus, nėsčiąsias, jiems geriau skirti MMMH. NVA dozuojami taip, kad TNS būtų palaikomas tarp 2,0 ir 3,0 arba protrombino indeksas su SPA – 15–25 proc. Antrinės profilaktikos trukmė konkrečiam ligoniui priklauso nuo VTE kartojimosi ir kraujavimo rizikos. Didelio kraujavimo rizikos veiksniai yra šie: vyresnis amžius, ypač nuo 75 metų; buvęs kraujavimas iš virškinimo trakto, ypač esant nuolatinei priežasčiai; neembolinės kilmės insultas, lėtinė inkstų arba kepenų liga; kartu vartojami antiagregantai (reikėtų vengti, jeigu įmanoma); kitos svarbios ūminės ar lėtinės ligos; bloga gydymo antikoaguliantais kontrolė. Gydymo NVA trukumas – būtinybė nuolat tikrinti TNS.

Daugeliu atvejų antrinės profilaktikos tęsti ilgiau kaip tris mėnesius neprireikia. Esant patvirtintai trombofilijai (*lupus* antikoaguliantui, baltymų C arba S stokai, Leideno V arba protrombino G20210A homozigotams), po pirmo idiopatinės VTE epizodo reikalingas tęstinis gydymas antikoaguliantais. Sergant aktyviu vėžiu, kartotinės VTE keliama grėsmė nusveria galimą vaistų žalą. Todėl, jei vėžiu sergančiam pacientui įvyksta VTE, mažiausiai šešis mėnesius reikėtų gydyti MMMH, o toliau MMMH arba NVA, kol onkologinė liga aktyvi. Dažniausiai tęstinis gydymas antikoaguliantais (gali būti tęsiamas visą gyvenimą) reikalingas, kai GVT ar PE pasikartoja be aiškios priežasties.

Mūsų ilgalaikio ir tęstinio gydymo antikoaguliantais rekomendacijos yra tokios:

- Ligonius, kuriems PE pasireiškė po operacijos arba buvo išprovokuota nechirurginio laikino rizikos veiksnio antikoaguliantais gydyti tris mėnesius.
- Ligonius, kuriems PE diagnozuota nesant aiškaus sukeliančio veiksnio, antikoaguliantais gydyti mažiausiai tris mėnesius, o toliau spręsti dėl gydymo tęsimo įvertinus naudą ir riziką.
- Ligonius, kuriems PE diagnozuota nesant aiškaus sukeliančio veiksnio, jeigu kraujavimo rizika maža arba vidutinė, antikoaguliantais gydyti ilgiau kaip tris mėnesius, o jeigu rizika didelė – tris mėnesius.
- Ligonius, kuriems diagnozuota aktyvi vėžinė liga, antikoaguliantais (MMMH) gydyti ilgiau kaip tris mėnesius.



- Jei ligonis antikoaguliantus vartoja nuolat, gydymo tęsimo klausimą svarstyti bent kartą per metus.
- NVA gydomiems ligoniams TNS palaikyti tarp 2,0 ir 3,0.

Kol kas nėra patvirtinto kraujavimo rizikos klausimyno ar anketos antikoaguliantais gydomiems ligoniams, sergantiems VTE, tirti. Reikia atkreipti dėmesį į naujųjų antikoaguliantų dozavimo ypatumus, nes vaistų dozės intensyviau ir tolesnio gydymo fazėse skiriasi.

Jeigu ligoniams, gydomiems nuo PE, būtina atlikti intervencinę diagnostinę ar gydymą procedūrą (pvz., vėžio atveju), taikyti bendrąją nejautrą, tą daryti galima po ūminės PE praėjus ne mažiau kaip trimis savaitėms, per kurias ligonis turi būti tinkamai gydomas. Po procedūros toliau tęsiamas gydymas antikoaguliantais.

## 10.7. CHIRURGINĖ EMBOLEKTOMIJA

Pirmoji sėkminga chirurginė embolektomija atlikta 1924 metais, kai dar nebuvo efektyvaus gydymo antikoaguliantais. Chirurginė embolektomija – retai taikoma gelbstinčioji operacija, atliekama šiais atvejais: 1) kai yra trombolizės kontraindikacijų ar ji neefektyvi; b) kai atvira ovalioji anga (*foramen ovale*) ir yra trombo širdyje. Šis gydymo metodas taikomas centruose, kuriuose teikiamos kardiochirurgijos paslaugos. Bendros nuomonės dėl venų filtro implantavimo operacijos metu nėra.

Mūsų siūlymas ligoniams, kuriems ūminė PE sąlygoja hipotenziją, chirurginę embolektomiją konsiliumo sprendimu atlikti šiais atvejais:

- yra trombolizės kontraindikacijų;
- trombolizė arba perkutaninė kateterinė embolektomija neefektyvios;
- gresia mirtis dėl šoko per artimiausias valandas nespėjus išryškėti trombolizės poveikiui.

Embolektomijai atlikti būtina patyrusi kardiochirurgų komanda ir tinkamos sąlygos.

## 10.8. PERKUTANINĖ KATETERINĖ EMBOLEKTOMIJA IR EMBOLO FRAGMENTACIJA

Perkutaninė kateterinė embolektomija ir embolo fragmentacija atveria iš dalies užkimštą plaučių arterijos kamieną ar stambiausias plaučių kraujagysles ir gali išgelbėti gyvybę, kai didelės rizikos PE lemia kritinę būklę. Ši procedūra yra trombolizės alternatyva esant absoliučiąjų kontraindikacijų ją atlikti, papildomas gydymo metodas, kai trombolizė nepagerina hemodinamikos, arba chirurginės embolektomijos alternatyva, kai nėra sąlygų greitai pradėti dirbtinės kraujotakos. JAV šiai procedūrai aprobuotas vienintelis *Greenfield* embolektomijos kateteris (sukurta 1969 metais), sukurta ir kitų įtaisų. Jeigu procedūros metu hemodinamika pagerėja, procedūra turi būti tuoj pat nutraukta. Galimos komplikacijos: lokalus pažeidimas punkcijos vietoje (dažniausiai *v. femoralis*), širdies perforacija, tamponada, reakcija į kontrastinę medžiagą.

Mūsų siūlymas ligoniams, kuriems ūminė PE sąlygoja hipotenziją, perkutaninę kateterinę embolektomiją ir trombo fragmentaciją konsiliumo sprendimu atlikti šiais atvejais:

- yra trombolizės kontraindikacijų;
  - trombolizė neefektyvi;
  - gresia mirtis dėl šoko per artimiausias valandas nespėjus išryškėti trombolizės poveikiui.
- Būtina sąlyga – reikiama centro patirtis ir sąlygos.

## 10.9. VENŲ FILTRAI

1868 metais Arnaud Trusseau pasiūlė nuo PE apsaugoti perrišant apatinę tuščiąją veną. Venų filtrai PE profilaktikai pradėti naudoti nuo 1960 metų, o jau trisdešimt metų jie įdedami per odą. Filtrai implantuojami žemiau inkstų venų. Nuolatiniai filtrai apatinėje tuščiojoje venoje (*v. cava inferior*) apsaugo nuo PE visą gyvenimą, bet gali sukelti komplikacijų. Ankstyvųjų komplikacijų, pvz., trombozė įkišimo vietoje, pasitaiko apie 10 proc. atvejų, vėlyvųjų komplikacijų, pvz., kartotinė GVT, – 20 proc. atvejų, potrombozinis sindromas – 40 proc. atvejų. Per 5 metus užsikemša 22 proc., o per 9 metus – 33 proc. filtrų. Laikinus filtrus galima pašalinti per dvi savaites po implantavimo. Venų filtrus reikia naudoti, kai yra absoliučiąjį kontraindikacijų gydyti antikoaguliantais arba VTE kartojimosi rizika itin didelė. Visiems nuo ūminės PE antikoaguliantais gydomiems ligoniams venų filtrai neturi būti implantuojami. Mūsų siūlymas venų filtrus implantuoti šiais atvejais:

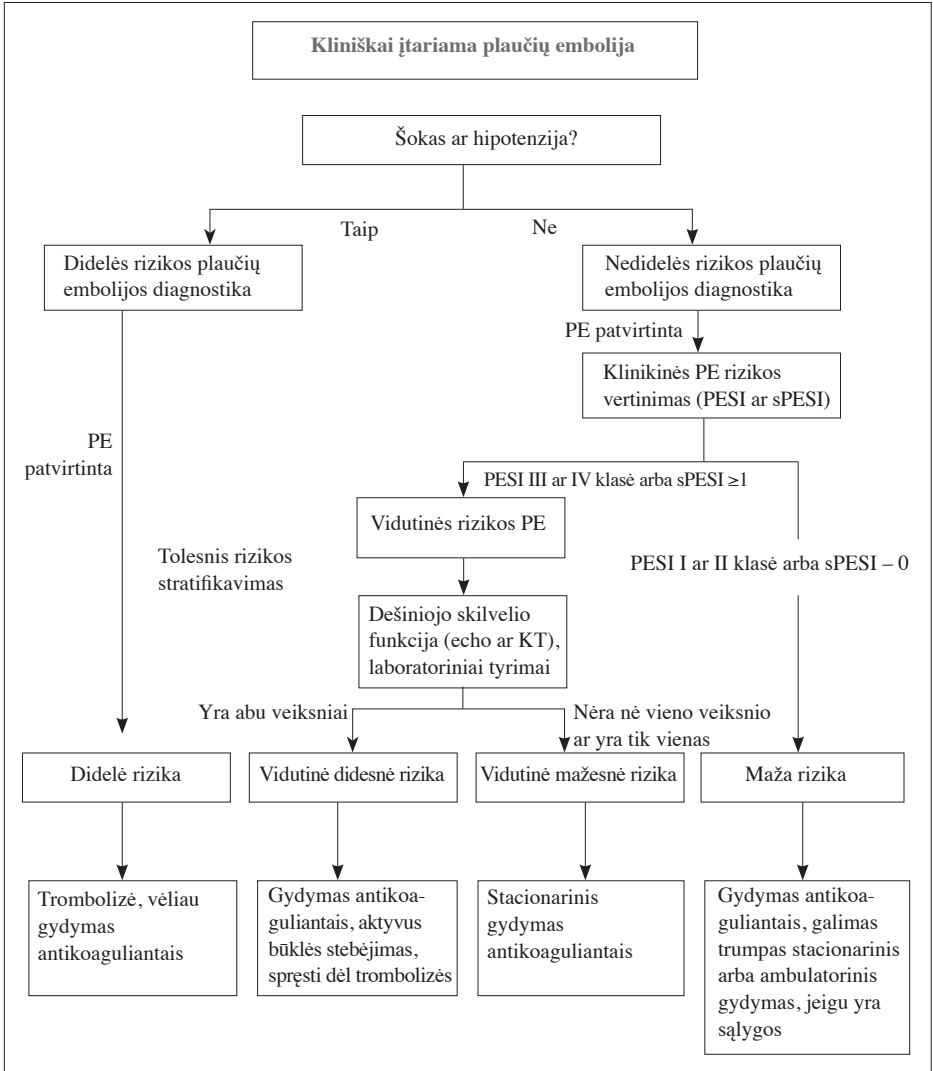
- Ūminės PE ištiktiems ligoniams, kurie turi kontraindikacijų vartoti antikoaguliantus;
- Jeigu tinkamai antikoaguliantais gydomam ligoniui kartojasi PE arba proksimalinė GVT. Pastaruoju atveju, prieš įstatant filtrą, reikia mėginti gydyti NVA palaikant TNS tarp 3,0 ir 4,0 arba vietoj NVA skirti MMMH. Jei įmanoma, implantuotą filtrą pašalinti reikia stengtis kuo greičiau.

Jeigu ūminės PE ištiktiems ligoniams, implantavus venų filtrą, kraujavimo rizika išnyksta, toliau rekomenduojama gydyti kaip ir kitus ligonius. Nuolatinis filtras, implantuotas į apatinę tuščiąją veną, nėra indikacija skirti tęstinį gydymą antikoaguliantais.

## 10.10. TOLESNIS VIDUTINĖS RIZIKOS PLAUČIŲ EMBOLIJOS RIZIKOS STRATIFIKAVIMAS IR GYDYMAS

Kaip minėta 5 skyriuje, gydančiajam gydytojui nusprendus toliau tikslinti nedidelės rizikos PE diagnozę (skiriant į vidutinės ar mažos rizikos), vidutinės rizikos (ankstyvos mirties nuo PE rizika yra 3–15 proc.) PE diagnozė gali būti patvirtinama, kai pagal PESI nustatoma III ar IV klasė arba pagal sPESI  $\geq 1$  balas (4 lentelė). Vidutinės rizikos PE toliau gali būti skiriama į vidutinės mažesnės ir vidutinės didesnės rizikos grupes (3 lentelė), atlikus reikiamus instrumentinius ir laboratorinius tyrimus (2 lentelė). Nustačius vidutinės didesnės rizikos PE diagnozę, sprendžiama dėl aktyvios ligonio būklės stebėsenos, nes gresia hipotenzija ar šokas, bei skubios reperfuzijos poreikio. Rutiniškai šiems ligoniams trombolizė netaikoma. Šiuo atveju, kol ligonio būklė stabilizuosis, PE gydyti reikia rinktis MMMH, o ne naujuosius geriamuosius antikoaguliantus. Esant normaliam kraujo spaudimui, kai pagal PESI yra III ar IV klasė arba pagal sPESI  $\geq 1$  ir nėra dešiniojo skilve-

lio perkrovos ar disfunkcijos, echokardiografijos ar krūtinės ląstos KT duomenimis, arba nepadidėjusi troponino koncentracija, nustatoma vidutinės mažesnės rizikos PE. Manoma, kad aktyviai šių ligonių būklės stebėti nereikia. Tiesiog stacionare būtina skirti tiesiogiai veikiančių antikoagulantų. 7 paveiksle pateikiamas gydymo algoritmas, atsižvelgiant į aprašytą tolesnį nedidelės PE rizikos grupavimą.



7 pav. Nedidelės rizikos plaučių embolijos (be šoko ar hipotenzijos) gydymo taktika

PE – plaučių embolija, PESI – plaučių embolijos sunkumo indeksas, sPESI – supaprastintas plaučių embolijos sunkumo indeksas, KT – kompiuterinė tomografija.

## 11. PLAUČIŲ EMBOLIJOS PROFILAKTIKA

Nemedikamentinės PE profilaktikos priemonės:

- Kojūgalio pakėlimas 10–15° kampu.
- Elastinės kompresinės kojinės arba elastinis tvarstis (spaudimas kulkšnies srityje ne mažesnis nei 14 mm Hg ir ne didesnis nei 26 mm Hg, į viršų – spaudimas mažėja).
- Protarpinė automatinė blauzdų kompresija (uždėtos ant blauzdų manžetės pripučiamos oro iki 40 mm Hg, palaikoma 10–12 s ir atleidžiama).
- Ankstyvas vaikščiojimas po operacijos.
- Adevkavus skysčių kiekis.

Dažniausiai PE profilaktikai skiriami vaistai:

- Heparinas.
- Mažos molekulinės masės heparinas.
- Netiesiogiai veikiantys antikoagulantai.
- Geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius rivaroksabanas.
- Geriamasis IIa faktoriaus inhibitorius dabigatranas.
- Geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius apiksabanas.

### 11.1. RIZIKOS VEIKSNIŲ ĮVERTINIMAS IR PROFILAKTIKA BENDROJOJE CHIRURGIJOJE, UROLOGIJOJE IR GINEKOLOGIJOJE

Optimalios VTE profilaktikos parinkimas priklauso nuo VTE rizikos ir kraujavimo rizikos.

Prieš operaciją ar kitą invazinę procedūrą būtina įvertinti:

- anamnezę (atkreipiant dėmesį, ar anksčiau būta trombozės);
- rizikos veiksnius;
- operacijos apimtį;
- anestezijos rūšį.

Maža operacija trunka iki 30 min. ir yra ne intraabdominalinė. Didelėmis laikomos visos intraabdominalinės, intratorakalinės operacijos ir truncančios ilgiau nei 30 min. Laparoskopinės operacijos priskiriamos didelėms. Be anksčiau minėtų pagrindinių VTE profilaktikos priemonių, dar gali būti skiriama dekstranų, bet jie negali atstoti antikoagulantų. Dekstranai su nemedikamentinėmis profilaktikos priemonėmis gali būti derinami tais atvejais, kai yra kontraindikacijų vartoti antikoaguliantus. Kai VTE rizika vidutinė ar didelė, reikia skirti antikoagulantų. Esant didelei kraujavimo rizikai, taikomos mechaninės profilaktikos priemonės, ypač rekomenduojama protarpinė automatinė blauzdų raumenų kompresija, o kraujavimo rizikai išnykus, skiriama antikoagulantų.

Bendrojoje chirurgijoje, urologijoje ir ginekologijoje rekomenduojamos profilaktinės heparino arba MMMH dozės (16 lentelė). Jeigu yra kontraindikacijų skirti hepariną ar

MMMH arba jų neturima, rekomenduojama fondaparinuksas arba mažos aspirino dozės, arba mechaninės profilaktikos priemonės, ypač protarpinė automatine blauzdų raumenų kompresija.

VTE rizikai įvertinti galima naudoti *Caprini* modelį (17 lentelė): kur 0 balų rodo labai mažą VTE riziką, 1 ar 2 balai – maža VTE riziką, 3 ar 4 balai – vidutinę, o 5 ir daugiau – didelę.

16 lentelė. Rizikos veiksniai ir profilaktikos priemonės bendrojoje chirurgijoje, urologijoje ir ginekologijoje

Rizika	Profilaktikos priemonė
<b>Maža</b> 1. Didelės ir mažos chirurginės operacijos jaunesniems nei 40 metų pacientams be rizikos veiksnių 2. Mažos chirurginės operacijos 40–60 m. pacientams be rizikos veiksnių	Nemedikamentinės profilaktikos priemonės Ankstyvas vaikščiojimas Elastinės kojinės Pakankamas skysčių vartojimas
<b>Vidutinė</b> 1. Didelės chirurginės operacijos jaunesniems nei 40 metų pacientams, turintiems rizikos veiksnių 2. Mažos chirurginės operacijos 40–60 metų pacientams, turintiems rizikos veiksnių 3. Mažos operacijos vyresniems nei 60 metų pacientams	Heparino po 5000 VV 4–6 val. prieš operaciją ir 12 val. po operacijos, vėliau – kas 12 val.  <i>arba</i> MMMH 12 val. prieš operaciją, 12 val. po operacijos ir tęsiama į poodį vieną kartą per dieną
<b>Didelė</b> 1. Didelės chirurginės operacijos 40–60 metų pacientams, turintiems rizikos veiksnių 2. Didelės chirurginės operacijos vyresniems nei 60 metų pacientams	Heparinas ir MMMH tęsiami, iki pacientas bus visiškai judrus: esant vidutinei rizikai – 5–7 d., didelei >10 d. (paprastai visą laiką stacionare)  Vėžio operacijų atveju MMMH skiriama 28 dienas Nemedikamentinės profilaktikos priemonės

17 lentelė. VTE rizika pagal *Caprini* modelį

1 taškas	2 taškai	3 taškai	4 taškai
Amžius – 41–60 metų	Amžius – 61–74 metai	Amžius ≥75 metų	Insultas (<1 mėn.)
Nedidelė operacija	Artroskopinė operacija	VTE anamnezėje	Elektyvi artroplastika
Kūno masės indeksas >25 kg/m <sup>2</sup>	Didelė operacija (>45 min.)	Šeiminė VTE anamnezė	Klubo, dubens, kojos lūžis
Sutinusios kojos	Laparoskopija (>45 min.)	Leideno V faktorius	Ūminis nugaros smegenų pažeidimas
Varikozinės venos	Vėžys	Protrombinas G20210A	

17 lentelė. VTE rizika pagal *Caprini* modelį (*tęsinys*)

1 taškas	2 taškai	3 taškai	4 taškai
Nėštumas arba pogimdyminis laikotarpis	Priverstinis gulėjimas (>72 val.)	<i>Lupus</i> antikoaguliantas	
Anamnezėje neaiškios kilmės arba pasikartojantys persileidimai	Centrinės venos kateteriai	Padidėjęs serumo homocisteinas	
Geriamieji kontraceptikai arba pakaitinė hormonų terapija		Heparino sukelta trombocitopenija	
Sepsis (<1 mėn.)		Kita įgimta ar įgyta trombofilija	
Sunki plaučių liga, taip pat ir pneumonija (<1 mėn.)			
Sutrikusi plaučių funkcija			
Ūminis miokardo infarktas			
Stazinis širdies nepakankamumas (<1 mėn.)			
Žarnų uždegimo liga anamnezėje			
Gulintis ligonis			

## 11.2. LAPAROSKOPINĖS OPERACIJOS

Pacientams, kurie neturi VTE rizikos veiksnių, profilaktikos priemonės netaikomos, išskyrus ankstyvą išrašymą iš gydymo įstaigos. Pacientams, kuriems nustatoma VTE rizikos veiksnių, rekomenduojama MMMH, heparinas, fondaparinuxas, protarpinė automatinė blauzdų kompresija arba elastinės kompresinės kojinės.

## 11.3. PROFILAKTIKA NEUROCHIRURGIJOJE

Visi pacientai, kuriems atliekamos neurochirurginės operacijos, priskiriami didelės VTE rizikos grupei. Rekomenduojamos nemedikamentinės profilaktikos priemonės: elastinės kompresinės kojinės, protarpinė automatinė blauzdų kompresija. Po operacijos galima skirti MMMH arba heparino. Kai trombozės rizika labai didelė, nemedikamentinės priemonės derinamos su MMMH.

## 11.4. PROFILAKTIKA ORTOPEDIJOJE IR TRAUMATOLOGIJOJE

**Klubo ir kelio sąnario protezavimo operacijos.** Po šių operacijų profilaktika taikoma mažiausiai 10–14 dienų (dažniausiai iki 35 dienų) viena iš šių priemonių:

- Mažos molekulinės masės heparinai;
- Fondaparinuksas;
- Dabigatranas;
- Rivaroksabanas;
- Apiksabanas.
- Protarpinė automatinė blauzdų raumenų kompresija.

Siūloma derinti medikamentines ir nemedikamentines profilaktikos priemones. Vien tik nemedikamentinės profilaktikos priemonės rekomenduojamos tada, kai gresia kraujavimas. Protarpinė automatinė blauzdų raumenų kompresija skiriama mažiausiai 18 valandų per parą.

**Šlaunikaulio kaklo ir kitų stambiųjų kaulų lūžių operacijos.** Po šių operacijų profilaktika taikoma mažiausiai 10–14 dienų viena iš šių priemonių:

- Mažos molekulinės masės heparinai;
- Fondaparinuksas;
- Heparinas;
- Protarpinė automatinė blauzdų raumenų kompresija.

Jeigu operacija, tikėtina, bus atidėta, tikslinga pradėti gydyti MMMH likus 12 valandų iki jos. Siūloma derinti medikamentines ir nemedikamentines profilaktikos priemones. Vien tik nemedikamentinės profilaktikos priemonės rekomenduojamos tada, kai gresia kraujavimas. Protarpinė automatinė blauzdų raumenų kompresija skiriama mažiausiai 18 valandų per parą.

**Kelio sąnario artroskopinės operacijos.** Pacientams, kurie anksčiau VTE nėra patyrę, profilaktikos priemonės neskiriamos. Pacientams, kurie turi VTE rizikos veiksnių, skiriama MMMH.

### SVARBU

- MMMH pradėdama gydyti mažiausiai 12 valandų prieš operaciją arba gydoma 12 valandų po jos.
- Pirmumas teikiamas MMMH. Jeigu pacientas atsisako injekcijų arba nėra galimybės taikyti protarpinę automatinę blauzdų kompresiją, galima skirti rivaroksabano arba dabigatrano, arba apiksabano, arba įsotinamąją NVA dozę.
- Profilaktika fondaparinuksu pradėdama 6–8 val. po operacijos arba kitą dieną.
- Jeigu nėra VTE simptomų, kojų venų ultragarsinio tyrimo stacionare atlikti nebūtina.
- Po klubo ir kelio sąnario protezavimo, po šlaunikaulio kaklo lūžio operacijų profilaktika tęsiama 10–35 dienas.

## 11.5. PROFILAKTIKA SERGANT VIDAUS LIGOMIS

Vidaus ligomis sergantiems ligoniams nustatomas VTE rizikos laipsnis ir skiriamos profilaktikos priemonės, iki pacientas vėl taps visiškai aktyvus (18 lentelė). Jeigu yra kontraindikacijų gydyti antikoaguliantais, skiriamos elastingės kompresinės kojinės ir (arba) protarpinė automatinė blauzdų kompresija.

18 lentelė. Rizika ir profilaktika vidaus ligomis sergantiems asmenims

Rizika	Profilaktika
<b>Maža</b> Aktyvūs vidaus liga sergantys pacientai, neturintys ir turintys rizikos veiksnių	Profilaktika netaikoma
<b>Vidutinė (&lt;70 metų)</b> 1. Nejudrūs pacientai ligos paūmėjimo laikotarpiu 2. Nejudrūs pacientai esant širdies nepakankamumui (II–III klasės pagal Niujorko širdies asociaciją (NŠA))	Heparinas 100 VV/kg 2 k./d. į poodį <i>arba</i> MMMH 1 k./d. į poodį, <i>arba</i>
<b>Didelė</b> 1. Vyresni nei 70 metų pacientai, nejudrūs dėl ligos paūmėjimo 2. Išeminis insultas 3. Širdies nepakankamumas (IV klasės pagal NŠA) 4. Šokas	fondaparinuksas Elastinės kompresinės kojinės. Profilaktika tęsiama, iki pacientas bus visiškai aktyvus

MMMH – mažos molekulinės masės heparinai.

## 11.6. TOLIMOS KELIONĖS

Jeigu skrydis lėktuvu trunka ilgiau nei 8 val., rekomenduojamos šios priemonės: nevilkėti ankštų drabužių (ypač kelnių, pėdkelnių ir pan.), gerti daug skysčių, dažnai judinti kojas, vartoti kuo mažiau alkoholinių gėrimų, negerti migdomųjų vaistų (skatina nejudrumą). Jeigu VTE rizika didelė, reikia naudoti kompresines kojines, kurių spaudimas – 15–30 mm Hg. VTE profilaktikai keliaujant aspirinas ir MMMH nerekomenduojami.

## 12. PLAUČIŲ EMBOLIJA ESANT NĖŠTUMUI

### 12.1. NĖŠČIŲJŲ IR GIMDYVIŲ PLAUČIŲ EMBOLIJOS DIAGNOSTIKA

Gimdyvių sergamumas PE – 0,3–1,0 iš tūkstančio. Besivystančios ekonomikos šalyse PE yra svarbiausia su gimdymu susijusi mirties priežastis. PE rizika didžiausia pogimdyminiu laikotarpiu ir po Cezario pjūvio operacijos. VTE rizikos veiksniai: amžius – daugiau kaip 35 metų, KMI – daugiau kaip 29 kg/m<sup>2</sup> nėštumo pradžioje, pirminė trombofilija,



buvusi VTE, didelės varikozinės venos, nefritinis sindromas, žarnų uždegimo ligos, šlapimo takų infekcija, nejudra, paraplegija, ilgos kelionės, dehidratacija, intraveniniai narkotikai, kiaušidžių funkcijos perstimulavimas, Cezario pjūvis (ypač skubus), komplikuotas gimdymas, didelis akušerinis kraujavimas, daugiavaisis nėštumas, nėščiujų vėmimas, preeklampsija. Klinikiniai PE simptomai tokie pat kaip ne nėščių ligočių.

Nors dauguma radiologinių diagnostinių tyrimų skleidžia jonizuojančiąją spinduliuotę, juos reikia atlikti, nes būtina patvirtinti potencialiai mirtinos ligos diagnozę. Diagnozės nepatvirtinus radiologiniais tyrimais, be reikalo skirti antikoagulantai gali sukelti pavojų vaisiui ir motinai.

Nors D-dimero kiekis padidėja ir sveikoms nėščiosioms, neigiamo D-dimero mėginio rezultato diagnostinė vertė tokia pati kaip ir nesant nėštumo. Jeigu D-dimero kiekis padidėjęs, iš karto reikia atlikti kojų venų kompresinį ultragarsinį tyrimą. Nustačius GVT, radiologinių krūtinės ląstos tyrimų atlikti nereikia, gydoma antikoaguliantais. Jeigu ultragarsinio tyrimo metu GVT nerandama, PE diagnozė turi būti patvirtinama radiologiniais krūtinės ląstos tyrimais. 19 lentelėje nurodyta, kokios apšvitos dozės gaunamos atliekant radiologinius krūtinės ląstos tyrimus. Ribinė apšvitos dozė, kai gali būti pažeistas vaisius, yra 50 mSv (50000  $\mu$ Gy). Pirmą ir antrą nėštumo trimestrais krūtinės ląstos KT tyrimu vaisius apšvitinamas mažiau nei atliekant perfuzinę plaučių scintigrafiją. Kadangi nėščiajai ir vaisiui tenkanti apšvitos dozė labai priklauso nuo KT aparato modelio, rekomenduojama įvertinti konkretaus KT aparato skleidžiamą jonizuojančiąją spinduliuotę, palyginti ją su gydymo įstaigoje esančių radionuklidinių aparatų ir pasirinkti mažiau žalingą tyrimo metodą. Jei galima apšvita panaši, rekomenduojama rinktis KT dėl didesnio informatyvumo.

Plaučių arterijų magnetinio rezonanso tyrimas nėščioms moterims turi būti atliekamas be gadolinio kontrastinės medžiagos, nes nėra patvirtintas jo saugumas vaisiui. Nenaudojant kontrastinės medžiagos galima nustatyti tik proksimalinių šakų PE, todėl tyrimą rekomenduojama atlikti tik jodo kontrastinei medžiagai alergiškoms pacientėms, kai plaučių scintigrama yra nedidiagnostinė.

19 lentelė. Vaisiaus sugerama apšvitos dozė atliekant diagnostinius PE tyrimus

Tyrimas	Apšvitos dozė	
	$\mu$ Gy	mSv
Krūtinės ląstos rentgenograma	<10	0,01
Perfuzinė plaučių scintigrama su $^{99m}$ Tc žymėtu albuminu (1–2 mCi)		
• Mažos dozės: 40 MBq	110–200	0,11–0,20
• Didelės dozės: 200 MBq	200–600	0,2–0,6
Ventiliacinė plaučių scintigrama	100–300	0,1–0,3
Kompiuterinė tomografija		
• Pirmas nėštumo trimestras	3–20	0,003–0,02
• Antras trimestras	8–77	0,008–0,08
• Trečias trimestras	51–130	0,051–0,13
Pulmoangiografija per šlaunies veną	2210–3740	2,2–3,7
Pulmoangiografija per žasto veną	<500	<0,5

## 12.2. NĖŠČIŪJŲ IR GIMDYVIŲ PLAUČIŲ EMBOLIJOS GYDYMAS

PE nėščiosioms gydoma heparinu arba MMMH. Nė vienas šių vaistų nepereina placentos, nepatenka į motinos pieną. Heparinas dozuojamas pagal DATL, MMMH – pagal kūno masę, išskyrus pacientes, turinčias daug antsvorio ar inkstų nepakankamumą. Šioms pacientėms gali būti rekomenduojama tirti anti-Xa faktoriaus aktyvumą. Per visą nėštumą negalima vartoti fondaparinkso (stokojama saugumo duomenų) ir NVA. Varfarinas pirmą nėštumo trimestrą lemia vaisiaus raidos ydas (embriopatiją), bet kurį trimestrą – centrinės nervų sistemos anomalijas, trečią trimestrą – vaisiaus ir naujagimio hemoragiją, placentos atšoką. Nėščiosioms negalima vartoti geriamųjų trombino inhibitoriaus dabigatrano bei Xa faktoriaus inhibitorių rivaroksabano, apiksabano ir edoksabano.

Labai svarbu žinoti, kaip skirti antikoaguliantus gimdymo metu. Epidurinė anestezija galima, jeigu MMMH nutraukiami bent prieš 12 valandų. MMMH vėl galima skirti praėjus 12–24 val. po epidurinio kateterio ištraukimo. Jeigu reikia, MMMH vartotini visą nėštumą. Po gimdymo MMMH galima pakeisti į NVA. Gimdymo metu trombolizės geriau neskirti, išskyrus labai sunkius atvejus, kai nėra galimybės atlikti embolektomijos. Venų filtrų implantavimo indikacijos tokios pat kaip ir kitiems PE sergantiems asmenims. Žindytėms gali būti gydomos varfarinu, acenokumaroliu arba heparinu arba MMMH. Netinka geriamieji trombino inhibitorius dabigatranas bei Xa faktoriaus inhibitoriai rivaroksabanas, apiksabanas ir edoksabanas.

Jeigu nuo VTE NVA vartojanti moteris pastoja, NVA reikia pakeisti į MMMH. Jeigu nuo VTE NVA vartojanti moteris ketina pastoti, ji turi dažnai kartoti nėštumo mėginius ir patvirtinus nėštumą iškart NVA pakeisti į MMMH. Jeigu nėščioji iki pastojimo nuolat vartojo NVA (paprastai nuo kartotinės VTE), jai iki gimdymo skiriama vartoti 75 proc. gydamosios MMMH dozės, o po gimdymo vėl galima atnaujinti gydymą NVA.

Diagnozavus ūminę VTE, gydymas antikoaguliantais turi būti tęsiamas iki 6 savaičių po gimdymo (mažiausia gydymo antikoaguliantais trukmė – trys mėnesiai). Planuojant gimdymą, MMMH turi būti nutraukiami mažiausiai 24 valandas iki gimdymo skatinimo arba Cezario pjūvio operacijos. Po gimdymo rekomenduojama tęsti gydymą bent 6 savaites profilaktinėmis arba vidutinėmis MMMH dozėmis arba NVA (TNS palaikant 2,0–3,0).

## 12.3. NĖŠČIŪJŲ IR GIMDYVIŲ PLAUČIŲ EMBOLIJOS PROFILAKTIKA

Visoms nėščiosioms moterims būtina papasakoti apie galimą VTE riziką, profilaktikos reikšmę, patarti, kaip pačioms apsaugoti nuo galimos trombozės. Svarbiausios apsaugos priemonės yra šios: saikingas fizinis aktyvumas (vaikščiojimas, pėdų, kojų mankšta, plaukimas), ypač trečią nėštumo trimestrą ir antsvorio turinčioms bei daug per nėštumą priaugusioms nėščiosioms, pakankamas kiekio skysčių vartojimas, subalansuoti mityba, vengti kūno atšalimo, infekcijos (laiku skirti gydymą), dėvėti elastines kojines, atsisakyti žalingų įpročių,

laikytis sėdimo darbo higienos taisyklių, atsisakyti ilgai trunkančių kelionių lėktuvu ar autobusu, saugotis traumų (saugos diržas automobilyje), išlaikyti emocinę pusiausvyrą, nevartoti geriamųjų kontraceptikų 2–3 mėn. po gimdymo. Įvertinęs anamnezę, rizikos veiksnius, tyrimų rezultatus, numatomos intervencijos apimtį, gydytojas moteriai skiria medikamentinę ar nemedikamentinę profilaktiką nėštumo, gimdymo ir pogimdyminiu laikotarpiu.

Nėščiosioms, kurioms VTE kartojimosi rizika maža (laikinas rizikos veiksnys, nesusijęs su nėštumu ir estrogenų vartojimu), antikoagulantų profilaktiškai skirti nereikia, pakanka klinikinio stebėjimo. Jeigu VTE kartojimosi grėsmė vidutinė ar didelė (viena idiopatinė VTE, taip pat VTE, susijusi su nėštumu arba estrogenų vartojimu, anamnezėje kelios VTE nevartojant antikoagulantų), rekomenduojama skirti profilaktinę arba vidutinę MMMH dozę. Profilaktinės MMMH dozės: dalteparino 5000 VV kas 24 val., nadroparino 2850 TV kas 24 val., enoksaparino 40 mg kas 24 val. Vidutinės MMMH dozės: dalteparino 5000 TV kas 12 val., enoksaparino 40 mg kas 12 val.

Jeigu nėščioji yra Leideno V faktoriaus arba protrombino G20210A mutacijų homozigotė ir VTE šeiminė, bet pati moteris VTE dar nepatyrusi, tikslinga skirti profilaktinę ar vidutinę MMMH dozę iki gimdymo ir po jo tęsti dar 6 savaites arba skirti NVA (TNS palaikant 2,0–3,0). Jeigu nėščiajai diagnozuota kita trombofilija ir VTE yra šeiminė, bet pati moteris VTE dar nepatyrusi, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas iki gimdymo, o po gimdymo dar 6 savaites tikslinga skirti profilaktinę ar vidutinę MMMH dozę, o jeigu nėra baltymų C arba S stokos – NVA (TNS palaikant 2,0–3,0). Jeigu nėščioji yra Leideno V faktoriaus arba protrombino G20210A mutacijų homozigotė, bet nėra nei šeiminės, nei asmeninės VTE anamnezės, iki gimdymo rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, o po gimdymo dar 6 savaites tikslinga skirti profilaktinę ar vidutinę MMMH dozę arba NVA (TNS 2,0–3,0). Visų kitų trombofilijų atvejai, kai VTE nėra anamnezėje, prieš gimdymą ir po jo rekomenduojamas klinikinis stebėjimas.

Nėščiosios, kurioms nėštumas baigiamas Cezario pjūvio operacija, profilaktika skiriama atsižvelgiant į rizikos veiksnius (20 lentelė). Didieji VTE rizikos veiksniai po Cezario pjūvio operacijos: nejudra daugiau kaip 1 savaitę nėštumo laikotarpiu; pogimdyminis kraujavimas (>1000 ml) ir chirurginis gydymas; buvusi VTE; preeklampsija ir sulėtėjęs vaisiaus augimas; trombofilija (antitrombino stoka, Leideno V faktorius bei protrombinas 201210 heterozigotai ir homozigotai); širdies liga; sisteminė raudonoji vilkligė; pjautuvinė anemija; kraujo perpylimas; pogimdyminė infekcija. Mažieji rizikos veiksniai: KMI >30 kg/m<sup>2</sup>; daugiavaisis nėštumas; pogimdyminis kraujavimas (>1000 ml); rūkymas (>10 cigarečių per dieną); sulėtėjęs vaisiaus augimas; trombofilija (baltymų C arba S stoka); preeklampsija.

Jeigu rizikos veiksnių nėra, po Cezario pjūvio operacijos papildomų profilaktikos priemonių neskiriama, išskyrus ankstyvą judėjimą. Kai yra bent vienas didelis arba du nedideli rizikos veiksniai, skiriama MMMH arba mechaninės priemonės esant kontraindikacijų vartoti antikoagulantus. Kai rizika labai didelė (papildomi ir nuolatiniai rizikos veiksniai), MMMH derinami su elastinėmis kojineis ir (arba) protarpine automatine blauzdų kompresija, o profilaktika tęsiama iki 6 savaičių po gimdymo.

20 lentelė. VTE rizikos veiksniai ir profilaktika akušerijoje

Rizika	Profilaktikos priemonė
<b>Maža</b> Cezario pjūvio operacija nesant papildomų rizikos veiksnių	Ankstyvas judrumas Elastinės kojinės Pakankamas skysčių vartojimas
<b>Vidutinė</b> Cezario pjūvio operacija esant vienam dideliam ar dviem nedideliems rizikos veiksniams	MMMH į poodį 12 val. iki operacijos, vėliau kartą per parą (tęsti 5–7 paras iki pacientė bus visiškai aktyvi) arba pradedama po operacijos praėjus 12 valandų, arba po 12–24 val. ištraukus epidūrinį kateterį <i>arba</i> elastinės kojinės ar protarpinė pneumatine blauzdų kompresija esant kontraindikacijų vartoti antikoaguliantus
<b>Didelė</b> Cezario pjūvio operacija esant keliems rizikos veiksniams	MMMH derinamas su protarpine pneumatine blauzdų kompresija ir/arba elastinėmis kojinėmis MMMH tęsiamas 7–10 dienų ir daugiau. Daliai moterų, kurioms rizikos veiksnių išlieka, tęsiama iki 6 savaičių po gimdymo

MMMH – mažos molekulinės masės heparinai.

## 13. DEŠINIOSIOS ŠIRDIES TROMBAI

Plaučių embolija sergantiems ligoniams atliekant echokardiografiją dažnai nustatoma trombų dešiniojoje širdyje. Jų arterinis kraujospūdis, širdies susitraukimų dažnis būna mažesnis, dažniau pasitaiko dešiniojo skilvelio hipokinezė. Trombai dešiniojoje širdyje, ypač judrūs, didina ankstyvojo mirštamumo riziką. Manoma, kad jie pavojingi gyvybei dėl galimo PE pasikartojimo. Literatūroje nuomonės dėl optimalios gydymo taktikos prieštaringos. Manoma, kad vien gydymo heparinu nepakanka. Svarbu, kad gydymas būtų taikomas nedelsiant.

Mūsų siūlymas esant trombų dešiniojoje širdyje konsiliumo sprendimu taikyti trombolizę, jeigu nėra kontraindikacijų. Jų esant, gydoma heparinu. Alternatyvūs gydymo metodai – chirurginė ir kateterinė embolektomija. Chirurginė embolektomija taikoma, kai trombas iš dešiniojo prieširdžio per ovaliąją angą pereina į kairįjį prieširdį. Būtina sąlyga – reikiama centro patirtis ir sąlygos.

## 14. NETROMBINĖS KILMĖS PLAUČIŲ EMBOLIJA

Plaučių embolija galima ne tik dėl trombinių embolų, bet ir dėl į plaučius patekusių įvairių ląstelių (adipocitų, hemopoetinių, trofoblastinių, vėžinių), bakterijų, grybelių, parazitų, svetimkūnių, dujų. Simptomai panašūs į VTE: dusulys, tachikardija, krūtinės skausmas, kosulys, kartais kraujo atkosėjimas, cianozė, sinkopė. Dažniausiai diagnozę nustatyti yra sudėtinga. Specifinio gydymo nėra.

## 14.1. EMBOLIJA RIEBALAIS

Tai viena iš netrombinės kilmės PE. Paprastai riebalų embolai susiformuoja po ilgųjų kaulų (turinčių kaulų čiulpus) lūžių, itin retai – kai pažeidžiami kiti daug riebalų turintys organai (pvz., kepenys). Šios rūšies embolija galima ir po lipidų ar propofolio infuzijos, sergant pjautuvine anemija, esant suriebėjusioms kepenims, pankreatitui, riebalų nusiurbimo operacijų metu. Manoma, kad klinikinė išraiška įvairuoja dėl skirtingo į kraujotaką patenkančių riebalų kiekio. Kliniškai pasireiškia visuma respiracinių, hematologinių, neurologinių ir odos simptomų. Esant akivaizdžių traumos požymių, staiga prasideda dusulys, atsiranda petechijų, sutrinka sąmonė. Galima ir laipsniška ligos pradžia su hipoksemija, neurologiniais simptomais, karščiavimu ir petechijomis. Pastarosios išryškėja praėjus 12–36 valandoms po traumos. 20–50 proc. atvejų petechijos susidaro galvoje, kakle, krūtinės ląstos priekyje, žaste. Patofiziologines pasekmes lemia: 1) kraujagyslių užsikimšimas neutraliomis riebalų dalelėmis; 2) laisvųjų riebalų rūgščių, kurios susidaro veikiant lipazėms, sukeliama audinių pažeidimai. Diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais simptomais. Būtina užtikrinti gyvybines funkcijas – kraujotaką ir kvėpavimą. Specifinio gydymo nėra.

## 14.2. EMBOLIJA ORU

Embolija oru būna tada, kai, esant stambiųjų venų (pvz.: *v. subclavia*, *v. jugularis*) pažeidimams, į venas patenka oro. Oro burbulai nueina į plaučius ir difuziškai išplinta po visą kūną per kraujo nuosrūvį iš širdies arba iš plaučių smulkiųjų kraujagyslių. Staiga padidėja spaudimas plaučių arterijoje dėl obstrukcijos oro burbulų ir fibrino mišiniu, gali atsirasti nekardiogeninė plaučių edema, hipoksemija, susidaro difuzinių mikrotrombų. Simptomai nespecifiniai. Jų pobūdis ir mirštamumas priklauso nuo patekusio oro kiekio. Mirtinas oro kiekis suaugusiesiems yra 200–300 ml arba 3–5 ml/kg, tekantis 100 ml/s greičiu. Nors diagnozė gali būti patvirtinama krūtinės ląstos rentgenograma arba echokardiografija, jautriausias diagnostikos būdas – krūtinės ląstos KT: gulinčiam ant nugaros ligoniui pilvo srityje matomi apvalūs arba veidrodiniai sutankėjimai. Svarbu ligonius apsaugoti nuo kartotinio oro patekimo. Ligonį reikia paguldyti ant kairiojo šono nuleidžiant galvą žemyn (Trendelenburgo padėtis), per centrinių venų kateterius šalinamas oras, tiekiami deguonies. Taikoma ir hiperbarinė oksigenacija. Būtina užtikrinti gyvybines funkcijas – kraujotaką ir kvėpavimą.

## 14.3. EMBOLIJA AMNIONO VANDENIMIS

Tai reta nenuspėjama ir mirtina komplikacija nėščiosioms, pasitaikanti vienai iš 8000–80000. Ši PE lemia didelį motinos ir vaisiaus mirštamumą (atitinkamai 80 ir 40 proc.). Susiformuoja, kai gimdymo metu arba po gimdymo amniono vandenų per gimdos venas patenka į plaučių ir sisteminę kraujotaką. Staiga pasireiškia sunkus kvėpavimo sutrikimo

sindromas, cianozė, hipotenzija, traukuliai, šokas. Amniono skystis turi dalelių, kurios sukelia plaučių kraujagyslių obstrukciją, bet patogenezė nėra iki galo aiški. Paprastai dar prisideda diseminuota intravazalinė koaguliacija. Būtina užtikrinti gyvybines funkcijas – kraujotaką ir kvėpavimą. Specifinio gydymo nėra.

#### 14.4. EMBOLIJA SVETIMKŪNIAIS

Į medicinos praktiką įdiegus naujas technologijas, ženkliai padidėjo svetimkūnių sukeltos PE dažnumas. Svetimkūniai – tai silikono dalelės, nulūžę kateterių galai, įvairios vielos, vena cava filtrai, embolizuoti naudojamos medžiagos, endovaskulinių stentų komponentai. Jeigu įmanoma, svetimkūniai turi būti pašalinti, kitaip jie gali sukelti trombozę ir sepsį. Specifinio gydymo nėra.

#### 14.5. SEPSINĖ EMBOLIJA

Sepsinė PE pasitaiko retai. Ji paprastai susijusi su dešinėsios širdies endokarditu. Rizikos veiksniai: intraveninių narkotikų vartojimas, centrinės venos kateteriai ir kt. Sepsinės PE priežastis gali būti tonzilių, jungo, dantų srities arba dubens venų sepsinis tromboflebitas. Diagnozei patvirtinti, be krūtinės ląstos rentgenografijos ar KT, būtina nustatyti sepsinių embolų šaltinį, atlikti kraujo pasėlį. Dažniausiai išauginamas *S. aureus*, bet, esant imunosupresijai ar kraujagyslių protezams, gali būti išskiriamos ir kitos gramteigiamos ar gramneigiamos bakterijos, taip pat *bacteroides spp.* ir grybai. Būtinamas tinkamas antibakterinis ar antimikozinis gydymas.

#### 14.6. EMBOLIJA NAVIKINĖMIS LĄSTELĖMIS

Dažniausiai embolija navikinėmis ląstelėmis įvyksta sergant prostatos, virškinimo trakto, kepenų ir krūties vėžiu. Radiologinių tyrimų duomenys gali imituoti pneumoniją, tuberkuliozę, intersticines plaučių ligas. Makroembolija navikinėmis ląstelėmis neatskiriama nuo VTE. Būtina gydyti pagrindinę ligą. Iki mirties diagnozė patvirtinama retai.

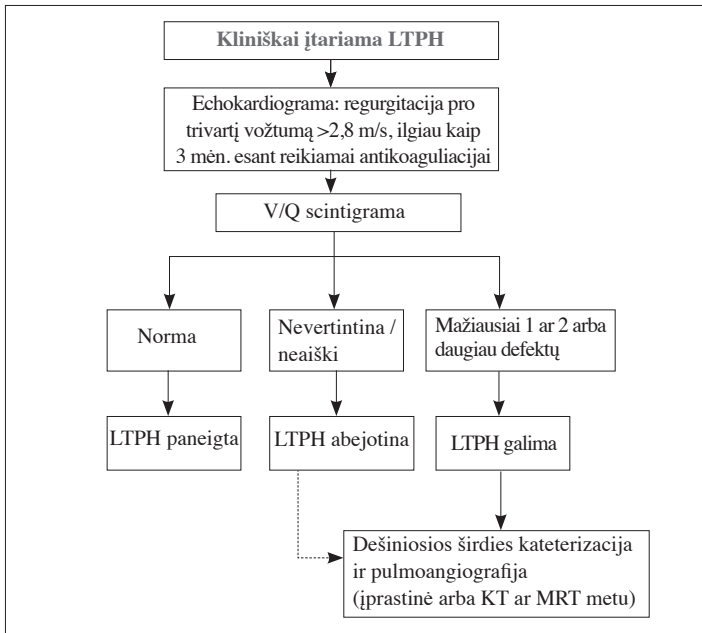
### 15. LĒTINĖ TROMBOEMBOLINĖ PLAUTINĖ HIPERTENZIJA

Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTPH) – liga, sąlygota lėtinės plaučių stambiųjų arterijų obstrukcijos. LTPH priskiriama ketvirtai plautinės hipertenzijos grupei. Nors LTPH per dvejus metus po persirgtos PE nustatoma 0,1–9,1 proc. atvejų, šiuo metu rutininė patikra dėl LTPH nerekomenduojama. Manoma, kad LTPH atsirasti įtakos turi netinkamas gydymas antikoagulantais, didelės trombinės masės, liekamieji trombai, VTE pasikartojimas. Sergant LTPH, gali būti nustatoma antifosfolipidinių antikūnų ar *lupus* antikoaguliantas ir padidėjęs VIII krešėjimo faktoriaus kiekis. Manoma, kad daliai lignonų

po PE dėl infekcijos, uždegimo ir kitų veiksnių remodeliuojasi kraujagyslės. Stambiųjų kraujagyslių obliteracijai reikšmės turi hiperkoaguliacija, didelis trombocitų skaičius, „nesuiręs“ fibrinogenas. Su blogesne LTPH prognoze ir didesniu dažnumu siejama ir splenektomija, ventrikulioatrialinis nuosrūvis dėl hidrocefalijos, lėtinis osteomielitas. Be stambiųjų plaučių arterijų obstrukcijos, galimas ir smulkiųjų kraujagyslių pažeidimas.

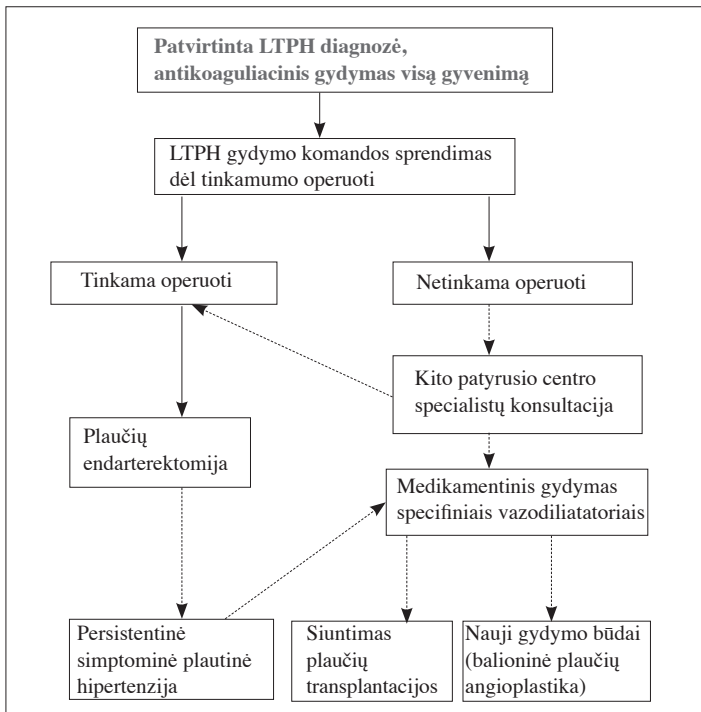
Vyrai ir moterys serga vienodai dažnai. Vidutinis ligonių amžius – 63 metai. Klinikiniai simptomai dažniausiai nespecifiniai ir išryškėja atsiradus dešiniojo skilvelio nepakankamumui. Nuo simptomų pradžios iki diagnozės nustatymo paprastai praeina 14 mėn. Klinikiniai simptomai panašūs į ūminės PE arba idiopatinės plaučių arterijos hipertenzijos.

Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija diagnozuojama, kai 3 mėn. tinkamai gydant antikoagulantais nustatomi šie požymiai: 1) vidutinis plaučių arterijos kraujospūdis  $\geq 25$  mm Hg, kai plaučių arterijos pleištinis kraujospūdis  $\leq 15$  mm Hg; 2) mažiausiai vienas (segmentinis) perfuzijos defektas, nustatytas perfuzinės plaučių scintigrafijos tyrimu, arba plaučių arterijų obstrukcija pavirtinta daugiasluoksnės KT tyrimu su angiografija arba pulmoangiografijos tyrimu. LTPH diagnostikos algoritmas pateiktas 8 paveiksle. Ventilacinė/perfuzinė plaučių scitigrafija – pirmos eilės tyrimas įtariant LTPH. Jos jautrumas – 96–97 proc., specifiskumas – 90–95 proc. Esant idiopatinei plaučių arterijos hipertenzijai arba plaučių venų okliuzinei ligai, perfuzine plaučių scintigrafija nustatoma subsegmentinių kraujotakos defektų arba jų nerandama.



8 pav. Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos diagnostikos algoritmas  
LTPH – lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija, V/Q scintigrama – ventilacinė perfuzinė scintigrafija,  
KT – kompiuterinė tomografija, MRT – magnetinio rezonanso tomografija.

Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos gydymo algoritmas pateiktas 9 paveiksle. Plaučių endarterektomija – pasirinktinis metodas LTPH gydyti. Europos specializuotuose centruose pooperacinis mirštamumas – 4,7 proc. Operacija atliekama dirbtinės kraujotakos ir gilios hipotermijos sąlygomis. Daugeliu atvejų kraujotaka normalizuojasi, ženkliai sumažėja simptomų. Svarbiausias tinkamumo operuoti kriterijus – galimybė pasiekti trombus pagrindinėse, skiltinėse ir segmentinėse plaučių arterijose. Jeigu operacija negalima, prognozė bloga. Be endarterektomijos, retais atvejais bandoma atlikti plaučių arterijų balioninę angioplastiką. Jei ligonis serga LTPH, jį tinkamai gydyti antikoaguliantais būtina visą gyvenimą. Be antikoaguliantų, skiriama diuretikų, o esant lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui – nuolatinis gydymas deguonimi. Nėra visuotinai priimto sutarimo, ar šiems ligoniams reikia implantuoti *vena cava* filtrą. Gydymas specifiniais vazodiliatoriais skiriamas šiais atvejais: 1) kai LTPH sergantis ligonis netinkamas operuoti (distalinių kraujagyslių liga), 2) kai yra persistentinė arba liekamoji plautinė hipertenzija po endarterektomijos; 3) kai operacija nepriimtina rizikinga. Šiuo metu vienintelis patvirtintas vaistas suaugusiųjų persistentinei ar rekurentinei LTPH gydyti po operacijos arba kai ligonis netinkamas operuoti – riociguatas. Tai tirpus geriamasis guanilatciklazės stimuliatorius. Jis pagerina LTPH sergančių ligonių fizinio krūvio toleravimą ir funkcinę klasę.



9 pav. Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos gydymas  
LTPH – lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija.



## LITERATŪRA

1. 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(9):799–808.
2. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA et al. „Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism“ *JAMA* 2007;298 (23): 2743–53.
3. Anderson FA., Spencer FA. Risk factors of Venous Thromboembolism. *Circulation (suppl)* 2003; 107: 9-16.
4. Armando Tripodi. D-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clinical chemistry* 1256–1262 (2011).
5. Arnaud Perrier, Pierre-Marie Roy, Olivier Sanchez, Grégoire Le Gal, Guy Meyer, Anne-Laurence Gourdir, Alain Furber, Marie-Pierre Revel, Nigel Howarth, Alain Davido Henri Bounameaux. Multidetector-Row Computed Tomography in Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-8.
6. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1356–1370.
7. Balan KK, Critchley M, Vedavathy KK, Smith ML, Vinjamuri S. The value of ventilation-perfusion imaging in pregnancy. *Br J Radiol* 1997;70:338–40.
8. Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism in pregnancy. *Blood* 2002;100:3470–8.
9. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic therapy during pregnancy. *Chest* 2004;126:627S–644S.
10. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller 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(26):2499–2510.
11. Becker RC, Fintel DJ, Green D. Antithrombotic therapy (Second Edition) (Professional Communications, USA) 2002.
12. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105:91-99.
13. Bernardi E, Camporese G, Büller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A, et al. Serial 2- point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(14):1653-9.
14. Blachere H, Latrabe V, Montaudon M, Valli N, Couffignal T, Raheerison C, et al. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1041–7.
15. Blaivas M, Lambert MJ, Harwood RA, Wood JP, Konicki J. Lower-extremity Doppler for deep venous thrombosis—can emergency physicians be accurate and fast?. *Acad Emerg Med*. Feb 2000;7(2):120-6.
16. Bombelli T, Raddatz-Mueller P, Fehr J. Coagulation activation markers do not correlate with the clinical risk of thrombosis in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:382–9.
17. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277 – 2284.
18. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58: 470–84.
19. Buler HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004;126:401S–428S.
20. Buler HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwacho 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(15):1406–1415.
21. Buler 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(14):1287–1297.
22. 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(8):1716–1722.
23. Chan W-S, Ginsberg JS. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Thrombosis Res* 2002;107:85–91.
24. 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;162:1170–5.
25. Cook JV. UK agency reports slight increase in radiation exposure. *BMJ* 2005;330:1229.
26. 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(6):994–1002.
27. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, Kyrle P, Poli D, Tait RC, Iorio A. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d813.
28. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 2005;3:268–71.

29. Ezekowitz MD, Connolly S, Perekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L, Yusuf S. Rationale and design of RE-LY: Randomised evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157:805-810.
30. Frascalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995;78:399-405.
31. Ginsburg JS. Use antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114:524-30.
32. Hayashino Y, Gotto M, Noguchi Y, Fukui T. Ventilation perfusion scanning and helical CT in suspected pulmonary embolism: Meta analysis of diagnostic performance. *Radiology* 2005;234:740-8.
33. Heidbuechel H et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-651.
34. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012;87 Suppl 1:S63-S67.
35. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJ III. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood* 2011;118(18):4992-4999.
36. Hirsh J, Rachke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest* 2004;126:188S-203S.
37. Hirsh J. M.D. Guidelines for antithrombotic therapy (fourth edition) (Hamilton) 2001.
38. Hirsh J., Guyat G., Albers G.W., Harrington R. and executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Genichelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 71-109.
39. Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg* 1997;85:874-85.
40. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Raskob GE, Gill GJ, Jay RM, et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985;88:819-28.
41. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marucci 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(19):1710-1716.
42. Jay K, Pahade, Litmanovich D, Pedrosa I, Romero J, Bankier A.A., Boiselle M.Ph. Imaging Pregnant Patients with Suspected Pulmonary Embolism: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* 2009; 29:639-654
43. James D, Douketis, Alex C. Spyropoulos, Frederick A. Spencer et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e326S-e350S.
44. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1383-1389.
45. Kalva SP, Jagannathan JP, Hahn PF, Wicky ST. Venous thromboembolism: indirect CT venography during CT pulmonary angiography--should the pelvis be imaged? *Radiology*. 2008 Feb;246(2):605-11.
46. 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.
47. Kearon C. Natural History of Venous Thromboembolism. *Circulation* (suppl.) 2003; 107:22-30.
48. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds needed. *Clin Chem* 2005;51:825-9.
49. 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(4):425-430.
50. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* (2014) 35, 3033-3080.
51. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 724-31.
52. Legmani C, et al, Multicenter evaluation of a new quantitative highly sensitive D-dimer assay, the Hemosil® D-dimer HS 500, in patients with clinically suspected venous thromboembolism. *Thromb Res* (2009).
53. Legmani C, Palareti G, Cosmi B, Cini M, Tosoletto A, and Tripodi A for the PROLONG Investigators (on behalf of FCSA, Italian Federation of Thrombosis Centers). Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica* 2008 June; 93(6):900-907.
54. Levy JH et al. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology* 2013;118:1466-1474.
55. Mayo J, Thakur Y. Pulmonary CT angiography as first-line imaging for PE: image quality and radiation dose considerations *AJR*. 2013 Mar;200(3):522-8.
56. Matthews S. Imaging pulmonary embolism in pregnancy: what is the most appropriate imaging protocol? *The British Journal of Radiology*, 79 (2006), 441-444

57. Naudžiūnas A. Plaučių arterijos trombinė embolija. Monografija (Vilnius) 1998.
58. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood* 1991;78:2337-43.
59. 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(10):1857-1858.
60. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:235-8.
61. Ocker J. New Breast Shield reduces radiation to female breast during chest CT by up to 73%. *Medical News Today*, 16 May 2005.
62. Olivier Sanchez O., Trinquart L., Planquette B., Couturaud F., Verschuren F., Caille V et al. Echocardiography and PESI have independent prognostic role in pulmonary embolism. *ERJ Express*. Published on December 20, 2012
63. Pabinger I, Grafenhofer H. Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:322-4.
64. Parker MS, Hui FK, Camacho MA, Chung JK, Broga DW, Sethi NN. Female breast radiation exposure during CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1228-33.
65. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243-245.
66. Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100:943-8.
67. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106(9):3049-3054.
68. Pregnancy and medical radiation: International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 2000;30:1-43.
69. Pulmonary embolus in pregnant patients: survey of ventilation-perfusion imaging policies and practice. *Radiology* 1998;207:201-6.
70. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmüller F, Costello P, Goldhaber SZ, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA* 2005;293:2012-7.
71. Rehani MM. CT: caution on radiation dose. *Ind J Radiol Imag* 2000;10:19-20.
72. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2007;245 (2):315-329.
73. Remy-Jardin M, Remy J, Baghaie F, Fribourg M, Artaud D, Duhamel A. Clinical value in the thin collimation diagnostic workup of pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:407-11.
74. 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(5):357-361.
75. 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(10):2115-2117.
76. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004 May 11;109(18):2160-7.
77. 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(24):2342-2352.
78. 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(7):764-772.
79. Schuster ME, Fishman, JE, Copeland JF, Hatabu H, Boiselle PM. Pulmonary embolism in pregnant patients: a survey of practices and policies for CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1495-8.
80. Sergančiūjų plaučių arterijos tromboembolija diagnostikos, gydymo ir profilaktikos taisyklės. Metod. rekomendacijos. red. Naudžiūnas A. Kaunas, 1998.
81. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475-489.
82. 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(24):2342-2352.
83. 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(7):764-772.
84. Siegal DM & Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013;34:489-500.
85. Smirnov MD. Inhibition of activated protein C anticoagulant activity by prothrombin. *Blood* 1999;94:3839-46.
86. Sostman HD, Miniati M, Gottshalk A, et al. Sensitivity and specificity of perfusion scintigraphy combined with chest radiography for acute pulmonary embolism in PLOPED II. *J Nucl Med* 2008;49:1741-1748.

87. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 2009;122(10): 919–930.
88. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18(1):20–26.
89. Statutory Instruments. Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations 2000. London: HMSO, 2000, No. 1059. Boiselle PM, Reddy SS, Villas PA, Liu A, Seiby JP.
90. Susan R. Kahn, MD; Wendy Lim, MD; Andrew S. Dunn et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines CHEST 2012; 141(2)(Suppl): e195S–e226S.
91. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276–315.
92. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED investigators. *JAMA* 1990;263:2753–9.
93. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001100.
94. Veninių tromboembolijų gydymas ir profilaktika (metodinės rekomendacijos). Red. Naudžiūnas A. Kaunas, 2003.
95. Verhaege R, Agnelli G, Becatini C et al. Therapeutic aspects of pulmonary embolism. *Eur Resp Mon*, 2003, 27, 25–32.
96. Verhaege R, de Moerloose P, Huisman MV et al. Diagnostic aspects of pulmonary embolism. *Eur Resp Mon*, 2003, 27, 15–24.
97. Watson SJ, Jones AL, Oatway WB, Hughes JS. Health Protection Agency. Ionising radiation exposure of the UK population: 2005 review. HPA – RPD – 001.
98. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, and members of the Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology. The use of iodinated and gadolinium contrast media for MRI during pregnancy and lactation. *Eur Rad* 2005;15:1234–40.
99. Wells PS, Anderson DR, Fraile M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416–420.
100. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Int Med* 2001;135:98–107.
101. White WA. Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation (suppl.)* 2003; 107: 4–8.
102. Wick J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:763–771.
103. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mable WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002;224:487–92.
104. Wysowski DK, Talarico L, Bacsanyi J, Botstein P. Spinal and epidural hematoma and low-molecular-weight heparin. *N Engl J Med* 1998;338:1774–75.
105. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for Cardiac Chamber quantification by echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39.