

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS INTENSIVIOSIOS TERAPIJOS DRAUGIJA
LIETUVOS BRANDUOLINĖS MEDICINOS DRAUGIJA



**PLAUČIŲ EMBOLIJOS
DIAGNOSTIKOS, GYDYMO
IR PROFILAKTIKOS
REKOMENDACIJOS**

(MOKOMOJI KNYGA)

TREČIASIS ATNAUJINTAS LEIDIMAS

UDK 616.131-005(075.8)

PL-33

APROBAVO LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETO MEDICINOS AKADEMIJOS
MEDICINOS FAKULTETO TARYBA IR LSMU LEIDYBOS KOMISIJA 2020-04-17.
PROTOKOLAS NR. 5/2020.

RECENZAVO:

DOC. GIEDRĖ BAKŠYTĖ

DOC. ALFREDAS BAGDONAS

SKAIDRIUS MILIAUSKAS (REDAKTORIUS), KRISTINA BIEKŠIENĖ,
EGLĖ EREMINIENĖ, DEIMANTĖ HOPPENOT, ANTANAS JANKAUSKAS,
RENALDAS JURKEVIČIUS, NEMIRA JURKIENĖ, ANDRIUS MACAS,
KĘSTUTIS MALAKAUSKAS, ALBINAS NAUDŽIŪNAS, VIDAS PILVINIS, KĘSTUTIS
STAŠAITIS, DONATAS VAJAUSKAS, JURGITA ZAVECKIENĖ, MARIUS ŽEMAITIS

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

ISBN 978-609-8113-09-9

TURINYS

1. Pratarinė	5
2. Įvadas.....	6
3. Epidemiologija ir rizikos veiksniai	7
3.1. Įgimti venų tromboembolijos rizikos veiksniai.....	8
3.2. Įgyti venų tromboembolijos rizikos veiksniai	9
4. Patogenezė.....	11
5. Plaučių embolijos sunkumo įvertinimas.....	12
6. Ligos išraiška ir plaučių embolijos klinikinės tikimybės įvertinimas.....	16
7. Klasifikacija ir diagnozės formulavimas.....	19
8. Diagnostiniai tyrimai.....	20
8.1. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomografija	21
8.2. Galūnių venų ultragarsinis tyrimas ir kompiuterinė tomografija	22
8.3. Plaučių scintigrafija.....	22
8.4. Pulmoangiografija	24
8.5. Magnetinio rezonanso angiografija	24
8.6. Echokardiografija	25
8.7. D-dimero mėginys	27
8.8. Dešiniojo skilvelio funkcijos tyrimas plaučių embolijos sunkumui ir prognozei nustatyti	27
8.9. Laboratoriniai biožymenys plaučių embolijos sunkumui nustatyti.....	28
9. Plaučių embolijos diagnostikos algoritmas.....	29
10. Gydymas.....	31
10.1. Kvėpavimo ir kraujotakos užtikrinimas.....	33
10.2. Trombolizė.....	34
10.3. Gydymas hepariniais	35
10.4. Gydymas netiesiogiai veikiančiais antikoaguliantais.....	37
10.5. Gydymas naujaisiais geriamaisiais antikoaguliantais.....	37
10.6. Ilgalais ir tęstinis gydymas antikoaguliantais.....	42
10.7. Chirurginė embolektomija	44
10.8. Perkutaninė kateterinė embolektomija ir embolo fragmentacija	45
10.9. Venų filtrai.....	45
10.10. Tolesnis vidutinės rizikos plaučių embolijos rizikos stratifikavimas ir gydymas	46
10.11. Plaučių embolijos gydymas namuose	46
10.12. Plaučių embolijos gydymas sergant vėžiu	46
10.13. Plaučių embolijos gydymas įvairiose klinikinėse situacijose.....	48
10.14. Atokiosios plaučių embolijos baigtys	50
11. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija.....	51
12. Nėščiąjų plaučių embolija	54
12.1. Nėščiąjų ir gimdyvių plaučių embolijos diagnostika.....	54
12.2. Nėščiąjų ir gimdyvių plaučių embolijos gydymas	56
12.3. Nėščiąjų ir gimdyvių plaučių embolijos profilaktika.....	57
13. Dešinėsios širdies trombai.....	59
14. Netrombinės kilmės plaučių embolija.....	59
14.1. Embolija riebalais	59
14.2. Embolija oru	60
14.3. Embolija amniono vandenimis.....	60
14.4. Embolija svetimkūniais.....	60
14.5. Sepsinė embolija.....	61
14.6. Embolija navikinėmis ląstelėmis	61
15. Plaučių embolijos profilaktika	61
15.1. Rizikos veiksnių įvertinimas ir profilaktika bendrojoje chirurgijoje, urologijoje ir ginekologijoje	62
15.2. Laparoskopinės operacijos.....	64
15.3. Profilaktika neurochirurgijoje.....	64
15.4. Profilaktika ortopedijoje ir traumatologijoje	64
15.5. Profilaktika sergant vidaus ligomis.....	65
15.6. Tolimos kelionės.....	65

SANTRUMPOS

AKS	– arterinis kraujospūdis
ATV	– apatinė tuščioji vena
ADTL	– aktyvintas dalinis tromboplastino laikas
BNP	– smegenų natriurezinis peptidas (angl. <i>brain natriuretic peptide</i>)
DPr	– dešinysis prieširdis
DS	– dešinysis skilvelis
GVT	– giliųjų venų trombozė
EKG	– elektrokardiograma
HERDOO2	– venų tromboembolijų pasikartojimo rizikos skaičiuoklė (angl. <i>Hyperpigmentation, Edema or Redness in either leg; D-dimer level $\geq 250 \mu\text{g/L}$; Obesity with body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; or Older age, ≥ 65 years</i>).
KMI	– kūno masės indeksas
KPr	– kairysis prieširdis
KT	– kompiuterinė tomografija
KS	– kairysis skilvelis
LTPH	– lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija
MMMh	– mažos molekulinės masės heparinai
mSv	– milizivertai
NT-proBNP	– N galinis smegenų natriurezinis propeptidas
NVA	– netiesiogiai veikiantys antikoagulantai
PE	– plaučių embolija
PESI	– plaučių embolijos sunkumo indeksas
PKK	– protrombino komplekso koncentratas (angl. <i>PCC, prothrombin complex concentrate</i>)
sPESI	– supaprastintas plaučių embolijos sunkumo indeksas
SPECT	– vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (angl. <i>single-photon emission computed tomography</i>)
ŠŠP	– šviežiai šaldyta plazma
TVŽJA	– trivarčio vožtuvo žiedo judesio amplitudė sistolėje (angl. <i>TAPSE, tricuspid anular plane systolic excursion</i>)
TNS	– tarptautinis normalizuotas santykis
VTE	– venų trombinė embolija

1. PRATARMĖ

Pirmoji mokomoji knyga „Plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos“ išleista prieš septynerius, o antroji – prieš penkerius metus. Per šį laikotarpį jau turime nemažai 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 klinikinę ligos tikimybę, pateiktas tikslus didelės rizikos PE apibrėžimas, išskirta dešiniojo skilvelio disfunkcijos reikšmė ir kt. Venų trombinės embolijos (VTE) gydymui ir profilaktikai patvirtinti saugesni ir patogesni vartoti naujieji geriamieji antikoagulantai, kurie veiksmingumu ir ypač saugumu nenusileidžia anksčiau į klinikinę praktiką įdiegtiems ir vartojamiems vaistams. Naujieji antikoagulantai jau rekomenduojami kaip pirmo pasirinkimo vaistai VTE gydyti, be to, jau aišku, kad galima ir saugu juos skirti sergant vėžiu. Jau turime sukurtus ir įdiegtus į klinikinę praktiką antidotus, kurie skiriami perdozavus naujųjų antikoagulantų. Patvirtinta galimybė PE ligonius anksti išrašyti iš stacionaro ir gydyti namuose. Visa tai lėmė būtinybę išleisti atnaujintas PE diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijas. Kaip visada, atnaujinti rekomendacijas mus skatino ir palankūs atsiliepimai apie ankstesnius šios knygos leidimus, 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 predisponuoja 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. Diagnozę 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

Po miokardo infarkto ir insulto VTE yra trečias pagal dažnį širdies ir kraujagyslių sindromas. Per metus GVT ir PE suserga atitinkamai 53–162 ir 39–115 iš šimto tūkstančių gyventojų. Tikslių sergamumo duomenų nėra dėl nespecifinės klinikinės išraiškos. Kiekvienam žmogui rizika per gyvenimą susirgti GVT yra 2–5 proc. Kiek yra kliniškai nepasireiškiančios 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. JAV dėl plaučių embolijos per metus miršta 300 tūkst. gyventojų. Švedijoje, Malmėje, 1987 m. autopsijomis ir plaučių scintigrafija patvirtintų diagnozių duomenimis, sergamumas VTE buvo 42,5, PE – 20,8 iš 10 tūkst. gyventojų, iš 2 356 atliktų autopsijų PE rasta 18,3 proc. atvejų. Prancūzijos Bretanės regione, 2000 metų duomenimis, VTE ir PE sirgo 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 staigios, 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. Aštuoniasdešimtmečiai ir vyresni žmonės VTE serga aštuonis kartus dažniau nei 40–50 metų asmenys. Nesant paveldimo VTE rizikos veiksnio, centrinės venos kateterio, jauni žmonės (iki 40 metų amžiaus) PE serga retai. Įgimta ar įgyta būklė, kai yra padidėjęs polinkis į trombozę, vadinama trombofilija.

Visi VTE rizikos veiksniai skirstomi 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 ištinka kaip sąveikos tarp įgimtų ir įgytų rizikos veiksnių rezultatas. Laikoma, kad VTE yra sukelta 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, lemia 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 žmonių. 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 po ortopedinių operacijų ir traumų (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 nustatoma 30–60 proc., o esant 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, infekcinė liga. 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, uždegiminės žarnų ligos, hiperhomocisteinemija, homocisteinurija.

Estrogenų turintys geriamieji kontraceptikai susiję su padidėjusia VTE rizika reprodukcinio amžiaus moterims. Kombinuoti geriamieji kontraceptikai (turintys estrogeno ir progestogeno) didina VTE riziką 2–6 kartus. Nors bendra VTE rizika vartojant geriamuosius kontraceptikus nėra didelė, ji padidėja esant kartu paveldimai trombofilijai. Trečios kartos sudėtiniai kontraceptikai, kuriuose yra progestogeno, tokie kaip dezogestrelis ar gestodenas, susiję su didesne VTE rizika nei antros kartos kontraceptikai, kuriuose yra norgestrelio ar levonorgestrelio. Kita vertus, hormonus išskiriantys intrauteriniai prietaisai ar tik progestogeno turinčios kontraceptinės piliulės nėra susijusios su padidėjusia VTE rizika. Pomenopauzės laikotarpiu ši rizika priklauso nuo vartojamų vaistų.

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, lemiančios kraujo sąstovį venose (ilgalaikė imobilizacija, senyvas 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
<p>Didelės rizikos veiksniai (VTE rizika padidėja daugiau kaip 10 kartų)</p> <p>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</p>
<p>Vidutinės rizikos veiksniai (VTE rizika padidėja 2–9 kartus)</p> <p>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, šlapimo takų infekcija, žmogaus imunodeficitu virusas) Uždegiminės žarnų ligos Paviršinės venos trombozė</p>
<p>Mažos rizikos veiksniai (VTE rizika didėja mažiau kaip 2 kartus)</p> <p>Gulimas režimas daugiau kaip 3 paras Ilga kelionė automobiliu ar lėktuvu Senyvas amžius Laparoskopinė chirurgija Nutukimas Nėštumas Venų varikozė Cukrinis diabetas Arterinė hipertenzija</p>

VTE – venų trombinė embolija.

4. PATOGENEZĖ

Dar 19 amžiuje Rudolphas Virchowas 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 Rudolpho Virchowo laikų trombozės suvokimas smarkiai pakito, dauguma dabartinių rizikos veiksnių gali būti moderniai interpretuota Virchowo simptomų triada. Pavyzdžiui, sergant vėžiu, būna 1) sąstovis – nejudantys, gulintys ligoniai, 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, Cocketto sindromu. Tipiniu atveju trombozė prasideda blauzdos venose ir kyla aukštyn. Susidaręs trombas giliosiose venose gali ištirpti, 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), atliekant daugiau invazinių diagnostinių ir gydomųjų procedūrų (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 įvairiausio sunkumo: mirtina, lengva, visiškai besimptomė. Apskritai pavojingesni yra didesni embolai. Retais atvejais labai sunkią būklę ir netgi staigią mirtį gali sukelti vien tik periferinių šakų trombiniai embolai. Apie 10 proc. ligonių, kuriuos ištinka 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 antikoagulantais, 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 ankstyvuoju laikotarpiu nepasiekus terapinės antikoaguliacijos, taip pat tais atvejais, kai diagnozuota idiopatinė VTE ar buvusi kartotinė VTE. Negydant antikoagulantais, per tris mėnesius proksimalinė GVT ar PE pasikartoja 50 proc. atvejų. 30 proc. visų atvejų VTE pasikartoja 10 metų laikotarpiu, padidėjusi rizika išlieka visą gyvenimą. VTE kartotis skatina ir šie veiksniai: senyvas amžius, vyriškoji lytis, didėjantis kūno masės indeksas (KMI), pakaitinės hormonų terapijos tęsimas po PE epizodo, šeiminė VTE anamnezė, padidėjusi D-dimero koncentracija, neurologinė liga su galūnių pareze, idiopatinė VTE, *lupus* antikoaguliantas arba antifosfolipidinis sindromas, antitrombino III, baltymų C ar S stoka, persistuojanti GVT.

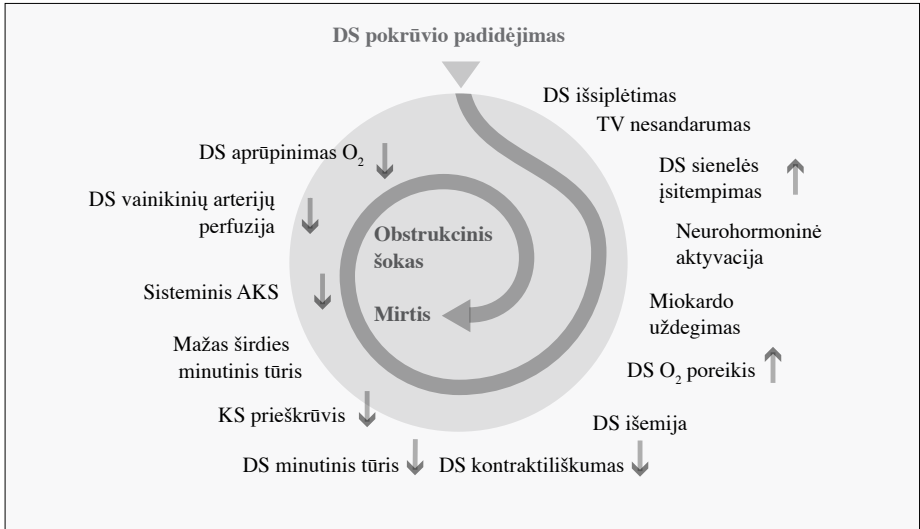
5. PLAUČIŲ EMBOLIJOS SUNKUMO ĮVERTINIMAS

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 periferinę pasipriešinimą, širdies minutinį tūrį, vainikinių arterijų kraujotaką. Dideli embolai dešiniojo skilvelio pokrūvį gali padidinti tiek, kad dešinysis skilvelis nepajėgus įveikti. Staigi mirtis paprastai ištinka išryškėjus elektromechaninei disociacijai.

Staiga padidėjęs plaučių kraujagyslių pasipriešinimas lemia dešiniojo skilvelio išsiplėtimą, dėl to sutrinka jo miokardo kontraktiliškumas. Tūrio ir spaudimo perkrova pailgina dešiniojo skilvelio kontrakcijos laiką iki ankstyvos diastolės, sukelia paradoksalius tarpkilvelinės pertvaros judesius, išryškėja skilvelių desinchronizacija, dešinėsios Hiso kojų blokada. Pablogėjus kairiojo skilvelio prisipildymui ankstyvoje diastolėje, mažėja minutinis širdies tūris. Dėl to gali ištikti sinkopė ir (arba) sisteminė hipotenzija, vėliau – šokas ir (arba) mirtis nuo ūminio dešiniojo skilvelio nepakankamumo (1 pav.). Jeigu šokas ar mirtis ligonio neištinka, dėl suaktyvėjusios simpatinės nervų sistemos, inotropinės ir chronotropinės stimuliacijos didėja plaučių arterijos kraujospūdis, atsaitalo plaučių kraujotaka, kairiojo skilvelio prisipildymas ir širdies išstumiamo kraujo tūris. Šie kompensaciniai mechanizmai gali stabilizuoti sisteminį kraujospūdį. Tai labai svarbu, nes dėl sumažėjusio slėgio aortoje pablogėja vainikinė kraujotaka ir dešiniojo skilvelio mityba. 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 suprustėjusios 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. Sumažėjus širdies išstumiamo kraujo tūriui, pablogėja į plaučius patenkančio mišraus



1 pav. Hemodinamiką trikdantys veiksniai sergant ūmine plaučių embolija

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

veninio kraujo įsotinimas deguonimi. Sutrinka ventiliacijos ir perfuzijos pusiausvyra, o to rezultatas – hipoksemija. Iki trečdaliao 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 distalinėms plaučių arterijos šakoms iš bronchų arterijų priteka kraujo. Gali išitikti hemoptizė, pleuritas (plaučių infarktas). Dažniausiai alveolių hemoragija išnyksta nesukėlus klinikinio plaučių infarkto. Plaučių infarktas sutrikdo kvėpavimo funkciją tais atvejais, kai ligonis serga lėtine plaučių ar širdies ir kraujagyslių sistemos liga.

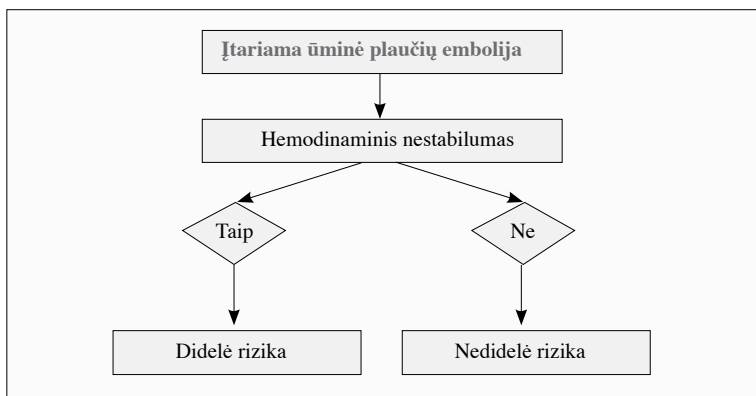
Taigi ūminės PE klinikinė išraiška bei prognozė priklauso ne tik nuo plaučių arterijų okliuzijos dydžio, bet ir nuo širdies bei kraujagyslių sistemos būklės.

Nuo 2008 metų vadovaujamas nauju PE sunkumo apibrėžimu: „*Tai individuali ankstyvos mirties nuo PE rizika*“. Ankstyva mirtis – mirtis, išstinkanti 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).

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.

Didelės rizikos plaučių embolija diagnozuojama esant hemodinaminiam nestabilumui (4 lentelė). Esant didelės rizikos PE, kai yra grėsmė ligonio gyvybei, taikoma trombolizė, embolektomija ar kitas plaučių kraujotakos atkūrimo metodas.

Nedidelės rizikos PE, nusprendus gydančiajam gydytojui pagal konkrečios gydymo įstaigos priimtą PE diagnostikos ir gydymo vietinį protokolą, toliau turėtų būti skiriama į mažos ir vidutinės rizikos pagal klinikinę išraišką, dešiniojo skilvelio disfunkcijos ir miokardo pažaidos žymenis. Šiuo metu vidutinės ir mažos rizikos PE nustatyti siūloma pagal plaučių embolijos sunkumo indeksą (PESI) arba supaprastintą jo versiją (sPESI) (5 lentelė). Kai pagal PESI nustatoma III–V klasė arba pagal sPESI ≥ 1 balas, būtų diagnozuojama vidutinės rizikos PE. Tačiau nustačius dešiniojo skilvelio disfunkciją, nežiūrint į PESI ar sPESI, diagnozuojama vidutinės rizikos PE. Literatūros duomenimis, rekomendacijos įvertinti PESI ar sPESI pagrįstumas kol kas nestiprus (IIa B lygmens rekomendacija), tačiau rekomendacija PE skirstyti į vidutinės ar mažos rizikos yra IB lygmens. Vidutinės rizikos PE galima toliau skirstyti į vidutinės mažesnės ir vidutinės didesnės rizikos grupes (8 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. skyrių „Dešiniojo skilvelio funkcijos tyrimas“), o laboratoriniais tyrimais – padidėję širdies pažeidimo biožymenų rodikliai (žr. skyrių „Laboratoriniai biožymenys“), 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–V pagal PESI arba ≥ 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, ir skubios reperfuzijos poreikio (žr. skyrių 10.10).



2 pav. Ūminės plaučių embolijos pradinis diagnostikos algoritmas

2 lentelė. Rizikos mirti nuo plaučių embolijos žymenys

Klinikiniai požymiai	Širdies sustojimas Obstrukcinis šokas Persistuojanti hipotenzija
Dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymiai	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 dešiniąją širdį
Miokardo pažeidimo požymiai	Padidėjęs širdies troponino T arba I kiekis

BNP – smegenų natriurezinis peptidas; NT-proBNP – N galinis smegenų natriurezinis propeptidas.

3 lentelė. Ankstyvos mirties nuo plaučių embolijos rizikos klasifikacija

Su plaučių embolija susijusi ankstyvos mirties rizika		Rizikos veiksniai				Galima gydymo taktika
		Hemodinaminis nestabilumas	PESI III–V klasė ar sPESI ≥ 1	DS disfunkcijos požymiai KT ar echokardiografijoje	Padidėjęs laboratorinių biožymenų kiekis	
Didelė		+	(+)*	+	(+)*	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 hemodinaminis nestabilumas, plaučių embolija priskiriama didelės rizikos grupei – skaičiuoti PESI ar sPESI indekso, patvirtinti dešiniojo skilvelio disfunkcijos ar miokardo pažeidimo nereikia.

4 lentelė. Hemodinaminio nestabilumo požymiai, patvirtinantys didelės rizikos plaučių emboliją (pakanka bent vieno požymio)

Širdies sustojimas	Obstrukcinis šokas	Persistuojanti hipotenzija
Gaivinimas	Sistolinis arterinis kraujo spaudimas yra mažesnis nei 90 mm Hg arba reikalingi vazopresoriai, kad būtų pasiektas bent 90 mm Hg arterinis kraujospūdis ir yra organų hipoperfuzijos požymių (sutrikusi sąmonė; šalta oda; oligurija/anurija; padidėję serumo laktatai)	Sistolinis arterinis kraujo spaudimas 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)

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

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 ≥ 110 k. per 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 °C	+20 balų	–
Pakitusi psichikos būklė	+60 balų	–
Arterinio kraujo įsotinimas deguonimi <90 proc.	+20 balų	
	Rizikos klasės pagal taškų sumą	
	I klasė: ≤ 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 (10–24,5 proc.)	0 balų: mirties per 30 dienų rizika – 1 proc. (95 proc. PI 0–2,1) ≥ 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 iki staigios mirties. Kaip ir GVT, PE negali būti diagnozuojama remiantis tik klinikiniais duomenimis, nes simptomai ir požymiai nėra pakankamai specifiški ir jautrūs (6, 7 lentelės). Įtariant PE iš turimų klinikinių 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.

Daugiau kaip 90 proc. atvejų PE įtariama pasireiškus klinikiniais simptomams: dusuliui, krūtinės skausmui, presinkopei arba sinkopei (kartu arba atskirai). Nesant širdies ar plaučių ligų,

6 lentelė. GVT klinikinių 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

7 lentelė. PE klinikinių simptomų ir požymių dažnumas (proc.)

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

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). Taip pat gali būti ir kraujo atkosėjimas. 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

8 lentelė. Velso klausimynas klinicinei PE tikimybei įvertinti

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

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 nukrypimas į dešinę, S1Q3T3, užpakalinio infarkto tariamas vaizdas, *P pulmonale* II, III, AVF derivacijose, dešiniojos 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 (pirmaeilis) 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 Velso klausimynu (8 lentelė). Galima naudoti ir kitus patvirtintus klausimynus (pvz., modifikuotą Ženevos). Klausimynai yra paprasti, lengvai naudojami. Pagal Velso klausimyno (tiek originalaus, tiek supaprastinto) balų sumą PE klinikinę tikimybę vertinama taip: PE tikėtina arba PE mažai tikėtina. Tinka tik ambulatoriniams ligoniams. Jeigu PE mažai tikėtina, toliau reikia atlikti D-dimero mėginį. Tokiu būdu klinikinę plaučių embolijos tikimybę nustatoma empiriškai arba naudojantis validuotais klausimynais.

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. KLASIFIKACIJA IR DIAGNOZĖS FORMULAVIMAS

Jau ir ankstesnėse 2013 metų rekomendacijose buvo pabrėžiama: kad nekiltų painios formuluojant PE diagnozę, nebesinaudojama iki tol 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. Formuluo-dami 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 masyvių arba dauginių plaučių arterijų trombinė embolų, nustatytų krūtinės ląstos kompiuterine tomografija.

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 altum*. I26.9
- Vidutinės mažesnės rizikos plaučių embolija. *Embolia pulmonalis, periculum moderatum dejectum*. 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).

Dažniausiai plaučių embolijos diagnostikai naudojamų vaizdinių tyrimų apibendrinimas pateikiamas 9 lentelėje.

9. lentelė. Vaizdiniai tyrimai, naudojami plaučių embolijos diagnostikai

Tyrimas	Privalumai	Trūkumai	Spinduliuotė
KT angiografija	Daugelyje ligoninių atliekama visa parą. Puikus tikslumas. Stipri validacija perspektyviaisiais baigčių tyrimais. Mažai nevertintinų tyrimų (3–5 proc.). Gali patvirtinti kitą diagnozę, jei PE paneigiama. Trumpas tyrimo laikas.	Spinduliuotė. Jodo kontrastinės medžiagos naudojimas: <ul style="list-style-type: none"> • Netinka esant alergijai jodu ar hipertirozei. • Galimas perteklinis naudojimas dėl prieinamumo. • Neaiški klinikinė reikšmė esant subsegmentinių šakų PE. 	Efektyvi spinduliuotės dozė 3–10 mSv. Ženklaus spinduliuotės poveikis jaunų moterų krūtų audiniui.
Plaučių scintigrafija (planarusis V/Q skenavimas)	Beveik nėra kontraindikacijų. Santykinai nebrangus. Stipri validacija perspektyviaisiais baigčių tyrimais.	Ne visur prieinamas. Skirtingas įvairių tyrėjų vertinimas. Rezultatai pateikiami tikimybė. 50 proc. nevertintinų tyrimų. Nepateikiama alternatyvi diagnozė, paneigus PE.	Mažesnė radiacijos dozė nei KT. Efektyvi spinduliuotės dozė 2 mSv.
V/Q SPECT	Beveik nėra kontraindikacijų. Mažiausias nediagnostinių tyrimų dažnis (<3 proc.). Didelis tikslumas. Binarinė interpretacija („PE“ vs „ne PE“).	Įvairios technologijos. Kintantys diagnostiniai kriterijai. Nepateikiama alternatyvi diagnozė, paneigus PE. Nepatvirtinta perspektyviaisiais baigčių tyrimais.	Mažesnė radiacijos dozė nei KT. Efektyvi spinduliuotės dozė 2 mSv.
Pulmoangiografija	Auksinis istorinis standartas.	Invazinė procedūra. Ne visur prieinama.	Didžiausia spinduliuotė. Efektyvi dozė 10–20 mSv.

KT – kompiuterinė tomografija; V/Q – ventiliacijos/perfuzijos; SPECT – vieno fotono emisinė kompiuterinė tomografija (angl. single-photon emission computed tomography); mSv – miliziBERTAI; PE – plaučių embolija.

8.1. KRŪTINĖS LAŠTOS KOMPIUTERINĖ TOMOGRAFIJA

Krūtinės laštos KT (dar vadinama KT angiografija) 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. KT aparatai erdvinę skiriamą gebą, siekiant submilimetrinį lygį, leidžia įvertinti ne tik pagrindinių, skiltinių, bet ir segmentinių, subsegmentinių šakų būklę. Plaučių arterijų KT angiografijos atlikimo protokolas priklauso nuo aparato, kuriuo atliekamas tyrimas, tačiau pagrindiniai tyrimo principai panašūs. Plaučių arterijų KT angiografija atliekama per intraveninę kateterį leidžiant nejoninio jodo kontrastinę medžiagą, stebimas jos atitekėjimas į plautinį kamieną ir tuomet pradeda skenuoti. KT trūkumai yra paciento apšvita ir nefrotoksinis kontrastinės medžiagos poveikis. Paciento apšvita KT angiografijos metu siekia 3–10 mSv. Tiriant naujos kartos KT aparatais ir taikant apšvitą reguliuojančias priemones (pvz., dozės moduliavimas, įtampos rentgeno vamzdyje sumažinimas, kartotinė rekonstrukcija, dirbtinio intelekto naudojimas atkuriant vaizdus), ją įmanoma ženkliai sumažinti. Santykinės plaučių arterijų KT angiografijos kontraindikacijos: nėštumas, alergija jodui, inkstų funkcijos sutrikimas.

Ūminės PE požymiai KT vaizduose suleidus intraveninės kontrastinės medžiagos: a) plaučių arterijų spindyje aiškių kontūrų prisipildymo sutrikimai, kuriuos apteka kraujas; b) visiška spindžio trombozė; c) trombas, formuojantis aštrų kampą su kraujagyslės sienele; d) gali būti plūduriuojančių trombo komponentų; e) išsiplėtęs trombuotos kraujagyslės spindis; 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). Dešiniojo skilvelio perkrovos požymiai yra svarbus kriterijus, vertinant paciento prognozę. Matuojami didžiausi dešiniojo ir kairiojo skilvelių skersmenys ašinėse KT plokštumose arba orientuotame širdies 4 erdmių vaizde. Ašinėse plokštumose įvertintas prognozei reikšmingu laikomas dešiniojo ir kairiojo skilvelių santykis $\geq 1,0$.

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 sutrikimai 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 persirgusių 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 sutrikimų (embolų) nustatoma 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 ir šalutinio poveikio. 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. Atliekant ultragarsinį kojų venų tyrimą 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 tirinama į išorę pakreipus ištiestą koją, o pakinklio sritis – į išorę pakreipus per kelio sąnarį sulenktą koją. Jei pacientas gali judėti, tiriant pakinklio sritį, galima ją paversti ant šono arba paguldyti ant pilvo. Tiriama B režimu, tiesiogiai vizualizuojant venos spindžio būklę bei atliekant spindžio spūdomo 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. Kojų venų ultragarsinio ir KT tyrimų diagnostinė vertė nustatant GVT panaši, o pastarasis tyrimas sukelia didesnę apšvitą. Taigi, esant indikacijų, GVT diagnozuoti rekomenduojama atlikti ultragarsinį tyrimą.

8.3. PLAUČIŲ SCINTIGRAFIJA

Plaučių scintigrafija – radionuklidinis tyrimo metodas. Plaučių scintigrafijai atlikti būtina gama kamera. Plaučių perfuzijos scintigrafijai naudojamas radiotechneciu žymėtas makroalbuminas (^{99m}Tc MAA). Į veną suleistas ^{99m}Tc MAA patenka į plaučių arterijas ir mechanškai įstringa plaučių kapiliaruose (plaučių prekapiliarinės arteriolės vidutinis skersmuo 20–25 μm , MAA dalelių dydis varijuoja 10–90 μm). 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 sutrikimams nustatyti scintigrafiniai vaizdai turi būti registruojami ne mažiau kaip 4 skirtingose projekcijose (priekinėje, nugarinėje, kairėje nugarinėje įstrižinėje, dešinėje nugarinėje įstrižinėje) arba gali būti atliekama krūtinės ląstos vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (angl. *single photon emission tomography*, SPECT), kuri pasižymi didesniu jautrumu ir yra tinkamesnė smulkiems, ypač medialinėse plaučių dalyse esantiems sutrikimams nustatyti. Esant PE, plaučių perfuzijos scintigrafijos vaizduose matomi radiofarmacinio preparato (^{99m}Tc -MAA) telkimosi sutrikimai – defektai. Galima matyti perfuzijos sutrikimų, kai embolas užkemša didesnes nei 1 mm segmentines ir subsegmentines arterioles. Tačiau perfuzijos sutrikimai plaučiuose nėra būdingi tik PE. Sutrikusios perfuzijos priežastys gali būti ir kitos, kaip antai: navikas, užkemšantis plaučių arteriją; mechaninė kompresija sergant pleuritu, esant emfizeminių bulų; 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 ventiliacija, yra matoma šioms ligoms būdingų pokyčių krūtinės ląstos rentgenogramose ar krūtinės ląstos KT vaizduose. Esant PE, ventiliacija sutrinka tik šiek tiek pirmosiomis susirgimo valandomis arba išvis nesutrinka, todėl, diagnozuojant PE, kartu atliekama ir plaučių ventiliacijos scintigrafija. Įtariant PE, plaučių perfuzijos scintigrafijos vaizdai vertinami kartu su plaučių ventiliacijos scintigrafijos vaizdais. Plaučių ventiliacijos scintigrafija yra atliekama su ^{99m}Tc DTPA aerozoliu arba ^{81}Kr dujomis. Scintigrafijos vaizdai vertinami kartu su krūtinės ląstos rentgenograma ar krūtinės ląstos KT, jei tyrimas buvo atliktas.

Jei plaučių perfuzijos scintigrafija normali – nėra matomų perfuzijos sutrikimų, PE diagnozė neabejotinai gali būti paneigta (neigiama prognozinė vertė artima 100 proc.). Jei anksčiau PE nesirgusio asmens plaučių perfuzijos scintigrafiniuose vaizduose matomi pokyčiai būdingi PE, teigiama prognozinė vertė yra didesnė nei 90 proc. Atliekant plaučių ventiliacijos ir perfuzijos SPECT tyrimo jautrumas ir specifiskumas siekia atitinkamai 93 ir 96 proc.

Atvejai, kai įtariant PE atliekama plaučių perfuzijos scintigrafija:

- Pirmaeilis tyrimas pacientams, kurie yra alergiški jodo kontrastinėms medžiagoms ar serga inkstų funkcijos nepakankamumu ir 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}Tc MAA aktyvumą taip, kad apšvita vaisiui neviršytų 1 mSv.

Tyrimo kontraindikacijos tik santykinės – nėštumas ir žindymas. Rekomenduojama nutraukti maitinimą krūtimi 24 val. po tyrimo.

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

Nelygu gydymo įstaigoje esanti įranga, atliekamas optimalus plaučių ventiliacijos ir perfuzijos tyrimas pagal vienos dienos tyrimo protokolą. Jei pacientas plaučių ligomis nesirgęs ir krūtinės ląstos rentgenogramoje (ne senesnėje kaip 24 val.) pokyčių nėra, gali būti atliekamas tik plaučių perfuzijos tyrimas. 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 plaučių perfuzijos scintigrafijos vaizdais, jei neatliekama plaučių ventiliacijos scintigrafija.

PE paneigiama, kai:

- plaučių perfuzijos scintigrafiniuose vaizduose nustatoma normali plaučių perfuzija, atitinkanti anatomines plaučių ribas;
- bet kokio dydžio ir formos plaučių perfuzijos sutrikimai sutampa ar, atvirkščiai, nesutampa su plaučių ventiliacijos scintigrafiniuose vaizduose matomais sutrikimais ir nėra nesutampančių plaučių ventiliacijos ir perfuzijos sutrikimų;
- plaučių perfuzijos sutrikimas nesutampa su plaučių ventiliacijos scintigrafiniuose vaizduose matomu sutrikimu, bet perfuzijos sutrikimas nėra skiltinės, segmentinės ar subsegmentinės formos.

PE patvirtinama, kai:

- nustatomas bent 1 segmentinis ar 2 subsegmentiniai perfuzijos sutrikimai, nesant ventiliacijos sutrikimo požymių (nesutampantys plaučių ventiliacijos ir perfuzijos defektai), atitinkantys plaučių kraujagyslių anatomiją.

Plaučių ventiliacijos ir perfuzijos **scintigrafija laikoma nedidmistine** esant:

- dauginių, nesegmentinių perfuzijos ir ventiliacijos sutrikimų, netipinių specifiniam susirgimui.

8.4. PULMOANGIOGRAFIJA

Pulmoangiografija – tai visuotinai priimtas auksinis PE diagnozavimo standartas ir kontrolinis (lyginamasis) metodas diegiant naujus diagnostinius tyrimus. Pulmoangiografija PE diagnostikai 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 neprispildo daugiau kaip 2 mm kraujagyslės, 2) išliekantis neužspildantis 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, įgimus pažeidimus. Procedūra dažniausiai atliekama taikant vietinę nejautrą. Bendorji 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 nė 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 pirmaeilis tyrimas PE diagnozuoti, nes neinterpretuotinių rezultatų dažnumas siekia apie 30 proc. Nors tyrimų rezultatai prieštaringi, magnetinio rezonanso tyrimu proksimalinių šakų PE nustatoma gana gerai

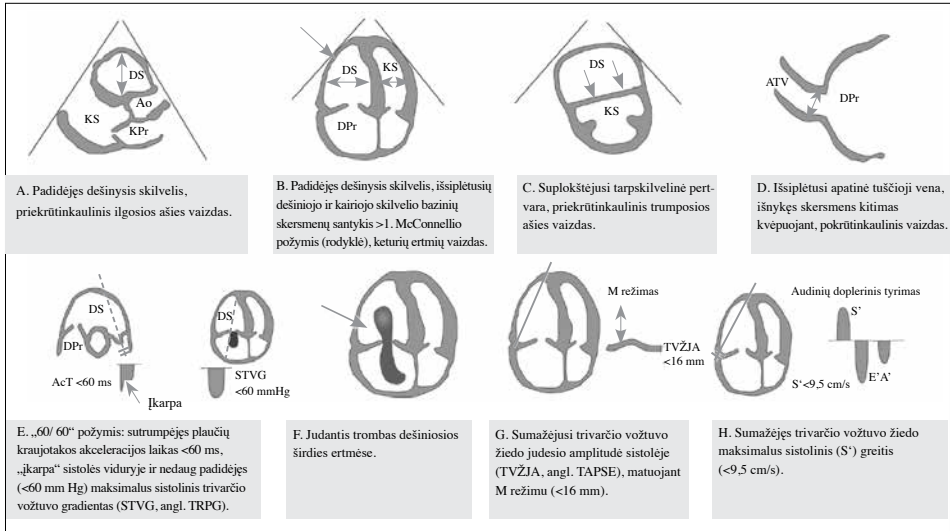
(kai kurių tyrimų duomenimis, jautrumas ir specifiškumas viršija 90 proc.). Esant distalinei PE, diagnostinė vertė gerokai mažesnė. Magnetinio rezonanso tyrimas pradedamas SSFP (angl. *steady state free precession*) sekomis, ašinėmis plokštumomis be intraveninės kontrastinės medžiagos. Po to rekomenduojama atlikti plaučių arterijų perfuzijos tyrimą ir angiografiją su kontrastine medžiaga, turinčia gadolinio. Jei paciento glomerulų filtracijos greitis nesiekia 30 ml/min., kontrastinės medžiagos skyrimas kontraindikuotinas. Magnetinio rezonanso tyrimui naudojamos kontrastinės medžiagos poveikis vaisiui nėra iširtas, jos skirti nėščioms moterims nerekomenduojama, todėl tyrimo be kontrastinės medžiagos diagnostinė vertė yra dar mažesnė.

8.6. ECHOKARDIOGRAFIJA

Echokardiografiniu tyrimu galima nustatyti dešiniojo skilvelio perkrovą dėl slėgio 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 parametrų, 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 nedidelės rizikos PE hemodinamiškai stabiliems pacientams, šis tyrimas nėra būtinas. Kai įtariama didelės rizikos PE (esant šokui ar hipotenzijai), nepakitusi dešinėsios širdies geometrija ir funkcija, nepadidėjęs spaudimas plaučių arterijoje paneigia PE diagnozę ir gali padėti nustatyti kitas priežastis, lėmusias nestabilią hemodinamiką (ūminė vožtuvų disfunkcija, hipovolemija, aortos atsiskuoksnėjimas, širdies tamponada, globali ar regioninė kairiojo skilvelio disfunkcija 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. Echokardiografinio tyrimo duomenys, būdingi dešiniojo skilvelio perkrovai ir/ar disfunkcijai, pateikti 3 paveiksle.

Padidėjęs dešinysis skilvelis nustatomas apie 25 proc. PE sergančių pacientų. 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: „įkarpa“ sistolės viduryje ir ženkliai trumpesnis akceleracijos laikas (<60 ms) bei vidutiniškai padidėjęs sistolinis trivarčio vožtuvo gradientas (<60 mm Hg) („60/60“ požymis). Trivarčio vožtuvo nesandarumo tėkmės greitis ūminės PE atveju padidėja nedaug ar vidutiniškai, nes staiga perkrautas dešinysis skilvelis nepajėgus sukurti didelio



3 pav. Echokardiografiniai dešiniojo skilvelio perkrovos požymiai

DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis; Ao – aorta; KPr – kairysis priešširdis; DPr – dešinysis priešširdis; ATV – apatinė tuščioji vena; AcT – akceleracijos laikas.

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 įkvepiant mažiau kaip 50 proc. subliūkstanti apatinė tuščioji vena, matyti netaisyklingas tarpuskilvelinės pertvaros judesys. Be to, esant ūminei PE, nustatoma būdingų dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės kontrakcijos sutrikimų (McConnello požymis): dešiniojo skilvelio viršūnės hiperkinezė ir sutrikusi bazinio bei vidurinio laisvosios sienelės segmentų kontrakcija (normali trivarčio vožtuvo žiedo judesio amplitudė sistolėje $>1,7$ cm). Šie funkcijos pokyčiai vertinami viršūninėje keturių ertmių projekcijoje. Nustačius dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės kontrakcijos sutrikimų, reikia atmesti ir kitas galimas priežastis – dažniausiai dešiniojo skilvelio miokardo infarktą. Sėkmingai gydant PE, dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės hipokinezė išnyksta. 4–18 proc. PE sergančių asmenų, ypač tų, kuriems yra dešiniojo skilvelio perkrovos ir šoko požymių, echokardiografiniu tyrimu nustatoma trombų dešiniojoje širdyje. Paprastai jie matomi kaip papildomi judrūs 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. Ligonius, kuriems įtariama ūminė PE, echokardiografinio tyrimo metu nustačius dešiniojo skilvelio sienelės hipertrofiją, padidėjusį trivarčio vožtuvo nesandarumą greitį $>3,8$ m/s ir sistolinį trivarčio vožtuvo gradientą >60 mm Hg, reikia papildomai iširti dėl lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos.

Echokardiografinio tyrimo duomenys svarbūs ligos prognozei. Tiek ankstyvasis, tiek vėlyvasis 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 skilimo (degradacijos) produktas, yra jautrus fibrinogeno aktyvesnio virtimo fibrinu ir plazmino antrinio irimo žymuo. Esant ūminei trombozei, jo padaugėja plazmoje dėl kartu vykstančių krešėjimo ir trombolizės.

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) skilimo produktais. D-dimero tyrimus galima suskirstyti į tris grupes: 1) ELISA metodo – labai jautrūs, kiekybiniai, bet ilgai trunkantys tyrimai; 2) imunologiniai 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 koagulometru.

D-dimero tyrimo reikšmė VTE diagnostikai 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 hematoma, 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 (ar kitą) 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 pagrindinė ūminės PE baigčių determinantė. Kaip jau minėjome (3 lentelė), klinikiniai ūminio dešiniojo skilvelio nepakankamumo simptomai ir požymiai, tokie kaip persistuojanti arterinė hipotenzija ir kardiogeninis šokas, rodo didelę ankstyvos mirties riziką. Dešiniojo skilvelio funkcijos vertinimas būtinas diagnozuojant ir toliau stratifikuojant vidutinės rizikos PE. Dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymiai nustatomi atliekant dvimatę echokardiografiją arba krūtinės ląstos KT.

Echokardiografiniai dešiniojo skilvelio geometrijos pokyčiai ir disfunkcijos požymiai aprašomi mažiausiai 25 proc. pacientų, sergančių PE. Tai dešiniojo skilvelio išsiplėtimas, laisvosios dešiniojo skilvelio sienelės hipokinetiškas judesys, padidėjęs dešiniojo ir kairiojo skilvelio skersmenų santykis, padidėjęs regurgitacijos pro trivartį vožtuvą greitis, sumažėjusi trivarčio vožtuvo žiedo judesio amplitudė sistolėje (TVŽJA, angl. TAPSE). Yra nustatyta, kad tai – nepriklausomi blogos prognozės rodikliai, tačiau šie rodikliai yra labai įvairūs, todėl sunku juos standartizuoti. Dešiniojo skilvelio disfunkcija, nustatyta atliekant echokardiografinį tyrimą, yra susijusi su padidėjusia ankstyvojo mirštamumo rizika net ir tiems pacientams, kurie yra hemodinamiškai stabilūs (esant normaliam arteriniam kraujospūdžiui), tačiau teigiama predikcinė šių rodiklių vertė yra maža (6–10 proc). Ankstyvasis ir vėlyvasis mirštamumas yra didesnis tų pacientų, kuriems ūminės PE periodu diagnozuota vidutinė ar sunki dešiniojo skilvelio disfunkcija. Blogą PE sergančių pacientų prognozę rodo ne tik dešiniojo skilvelio disfunkcijos echokardiografiniai požymiai, bet ir nustatyti trombai dešiniuosiose širdies ertmėse bei šuntinė tėkmė iš dešiniojo į kairįjį prieširdį per atvirą ovaliąją angą. Kai, įtariant PE, dešiniojo skilvelio perkrovos ir disfunkcijos požymių nenustatoma, nesvarbu, kokia galutinė diagnozė, ankstyva prognozė yra gera. Šiuo metu mes rekomenduojame, esant galimybei, visiems ūminės PE laikotarpiu atlikti dvimatės echokardiografijos tyrimą.

Atliekant kompiuterinės tomografijos tyrimą su intraveniniu kontrastavimu, ašiniuose vaizduose ieškoma dešiniojo skilvelio padidėjimo požymių. Vertinamas dešiniojo ir kairiojo skilvelio skersmenų santykis, kuris, esant dešiniojo skilvelio disfunkcijai, būna $\geq 1,0$.

8.9. LABORATORINIAI BIOŽYMENYS PLAUČIŲ EMBOLIJOS SUNKUMUI NUSTATYTI

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

Dešiniojo skilvelio tūrio ir slėgio perkrova sukelia miokardo pertempimą, dėl to į kraują išskiriami BNP ar NT-proBNP. Šiais biožymenimis remiamasi diagnozuojant ir toliau stratifikuojant vidutinės rizikos PE.

Kiti laboratoriniai biožymenys, galintys turėti reikšmės PE sunkumo įvertinimui, tai laktatai (nurodo disbalansą tarp deguonies poreikio ir tiekimo į audinius), padidėjusi kreatinino koncentracija serume (susijusi su mirštamumu per 30 dienų dėl ūminės PE) ir hiponatremija (susijusi su padidėjusiu hospitaliniu mirštamumu dėl PE). Yra duomenų, kad padidėjusi vazopresino koncentracija serume susijusi su blogesnėmis PE baigtimis.

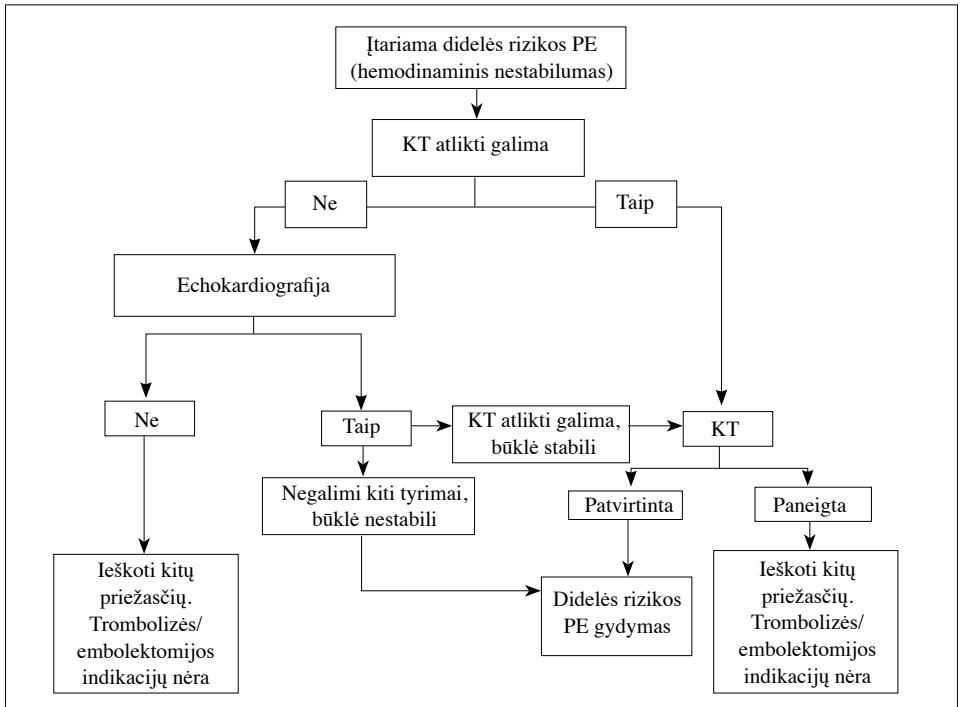
9. PLAUČIŲ EMBOLIJOS DIAGNOSTIKOS ALGORITMAS

Iki 1990 metų PE diagnozavimo algoritmai grįšti plaučių scintigrafijos ir pulmoangiografijos tyrimais. Perfuzijos/ventiliacijos 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 stengtasi remtis kuo mažiau. Dabar PE diagnozei patvirtinti dažniausiai pasirenkama krūtinės ląstos KT. Plaučių scintigrafija atliekama rečiau dėl dido 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, vadovaujamesi diagnostikos algoritmo dalimi, pateikta 4 paveiksle.

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



4 pav. Diagnostika įtariant didelės rizikos plaučių emboliją

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

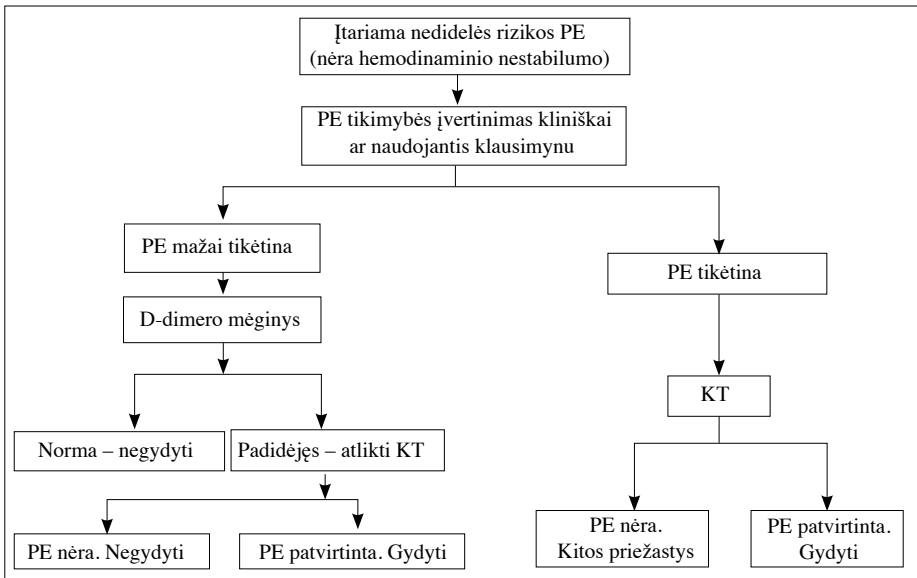
vožtuvų disfunkcijos, širdies tamponados, aortos atsisluoksniavimo ir kt. Rekomenduojama skubi krūtinės ląstos KT (jeigu ligonį galima pervežti ir yra galimybė KT atlikti) arba skubi transtorakalinė echokardiografija prie ligonio lovos. Echokardiografija gali atskleisti netiesioginius ūminės plautinės hipertenzijos požymius ar dešiniojo skilvelio perkrovą, jei hemodinamiką sutrikdė ūminė PE (kartais atliekant transtorakalinę echokardiografiją galima pamatyti trombų dešiniojoje širdyje). Esant nestabiliai ligonio būklei, PE diagnozė gali būti patvirtinama remiantis vien tik PE echokardiografiniais požymiais. Taip pat galima transezofaginė echokardiografija (kartais ją atliekant galima pamatyti trombų plaučių arterijoje ir pagrindinėse jos šakose). Jeigu ligonio būklė leidžia, PE diagnozė iš karto turi būti patvirtinama krūtinės ląstos KT arba KT atliekama stabilizavus ligonio būklę.

Jei yra galimybė (taip pat ir diagnozuojant nedidelės rizikos PE), visuomet reikia atlikti giliųjų kojų venų echoskopiją, nes radus GVT, gali būti patvirtinama VTE diagnozė.

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.

Penktame paveiksle pateiktas PE diagnostikos algoritmas, pagrįstas KT, bet PE diagnozė gali būti patvirtinta ir kitais metodais (plaučių perfuzijos/ventiliacijos scintigrafija arba pulmoangiografija). Patvirtinus nedidelės rizikos PE diagnozę ir nusprendus toliau grupuoti PE riziką į vidutinę ir mažą (žr. skyrių 10.10), vertinamas PESI ar sPESI indeksas (8 pav.).



5 pav. Diagnostika įtariant nedidelės rizikos plaučių emboliją (nesant hemodinaminio nestabilumo)

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 mėginiumi, 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 ligoniams, kurių AKS normalus.
- Pulmoangiografijos tyrimas atliekamas išimtiniais atvejais, kai diagnozė lieka neaiški, kai nesutampa klinikinio tyrimo ir neinvazinių radiologinių tyrimų duomenys.
- Normali plaučių perfuzijos scintigrafija ir neigiama diagnostinės kokybės daugiapjūve KT patikimai paneigia PE.
- Daugiapjūve KT nustatyti segmentiniai ar proksimaliau esantys trombai patvirtina PE.
- Nesvarbu, ar PE diagnozuota, ar ne, jeigu yra klinikinį 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 nefrakcionuotu heparinu, arba pentasacharidu fondaparinksu, 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 aktyvintą dalinį tromboplastino laiką (ADTL). MMMh ir fondaparinksus dozuojami pagal kūno masę netiriant krešėjimo. Heparinu, MMMh arba fondaparinksu gydoma mažiausiai penkias dienas. Šiuo metu nedidelės rizikos PE gydyti rekomenduojama rinktis MMMh arba fondaparinksą (mažesnė didelio kraujavimo ir heparino sukeltos trombocitopenijos rizika), o ne hepariną, išskyrus ligonius, kuriems yra sunkus lėtinis inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min.) arba didelio laipsnio nutuki-

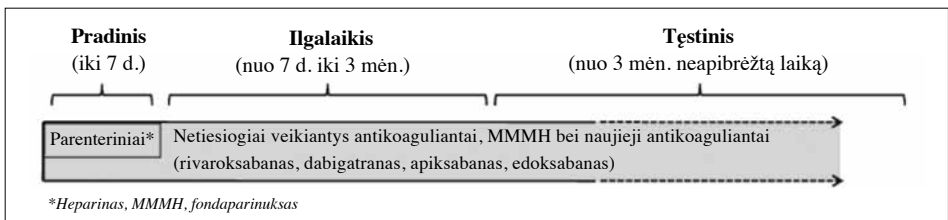
mas. Šiuo metu heparinas daugiausia skiriamas esant nestabiliai hemodinamikai, numatant skubios trombolizės poreikį. Jei pasirinkamas gydymas geriamuoju rivaroksabanu ar apiksabanu, nuo pat pradžios vartoti skiriama pastovi dozė netiriant krešėjimo. Heparinu, MMMH arba fondaparinksu gydoma mažiausiai penkias dienas. Ilgalaikiam ir tęstiniam PE gydymui (antrinei profilaktikai apsaugoti nuo PE kartojimosi) vartojami netiesiogiai veikiančios antikoagulantai (NVA) ar profilaktinės MMMH dozės, arba geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius (rivaroksabanas ar apiksabanas), ar geriamasis IIa faktoriaus inhibitorius (dabigatranas). Nusprendus skirti PE gydymą geriamaisiais antikoagulantais, pirmenybė teikta naujesiems geriamiesiems, o ne NVA. Dažniausiai vėžiu sergantiems pacientams arba nėščiosioms antrinei PE profilaktikai rekomenduojama rinktis MMMH. NVA pradeda gydyti kartu su tiesiogiai veikiančiais antikoagulantais pridėdant pirmą ar antrą gydymo dieną ir toliau tęsiant. Tiesiogiai veikiančių antikoagulantų 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) – 2–3. Jeigu nusprendžiama vietoje NVA skirti geriamąjį IIa faktoriaus inhibitorių dabigatraną, NVA neskiriami ir po pradinio gydymo nefrakcionuotu heparinu arba MMMH, arba pentasacharidu fondaparinksu toliau iš karto skiriamas dabigatranas netiriant krešėjimo.

Gydymo antikoagulantais laikotarpis skiriamas į pradinį (iki septynių dienų), ilgalaikį (iki trijų mėnesių) ir tęstinį (daugiau kaip trys mėnesiai) (6 pav.).

Kai įtariama **didelės rizikos PE**, užtikrinant kraujotaką ir kvėpavimą, antikoagulantų 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 antikoagulantais nutraukiamas. Patvirtinus didelės rizikos PE, sprendžiama dėl trombolizės. Trombolizė atliekama (10 lentelė), jei nėra kontraindikacijų (11 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 antikoagulantais.

Jei tiriančio gydytojo nuomone **nedidelės rizikos PE** yra labai tikėtina, iš karto pradeda gydyti tiesiogiai veikiančiais antikoagulantais (MMMH arba fondaparinksu, arba nefrakcionuotu heparinu), ir pacientas tiriamas toliau.

Jei išsamiai ištyrus PE diagnozė paneigiama, gydymas antikoagulantais nutraukiamas ir toliau gydoma nustatyta liga.



6 pav. Gydymo antikoagulantais laikotarpiai

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) Tam tikrą laiką kartu MMMH ir NVA arba heparinas ir NVA, o toliau tęsiamas tik NVA (angl. *bridging*).
- 2) Paeiliui – iš pradžių MMMH arba heparinas, vėliau jie keičiami į dabigatraną (angl. *switching*).
- 3) Nuo pat pradžių visą laiką – geriamasis antikoaguliantas rivaroksabanas arba apiksabanas.

10 lentelė. Trombolizinių vaistų dozės

rtPA (rekombinantinis audinių plazminogeno aktyvatorius) alteplazė	100 mg per 2 val. (per 1–2 min. 10 mg, po to infuzuojami likę 90 mg) arba 0,6 mg/kg per 15 min. (maksimali dozė – 50 mg)
Streptokinazė	Pradinė dozė – 250 000 VV per 30 min., po to – 100 000 VV/val. per 12–24 val. Pagreitintas režimas – 1,5 mln. VV per 2 val.
Urokinazė	Pradinė dozė – 4 400 VV/kg per 10 min., po to – 4 400 VV/kg/val. per 12–24 val. Pagreitintas režimas – 3 mln. VV per 2 val.

11 lentelė. Trombolizės kontraindikacijos

Absoliučiosios kontraindikacijos*	Santykinės kontraindikacijos
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoraginis ar nežinomos kilmės insultas (bet kada buvęs) • Išeminis insultas per pastaruosius 6 mėn. • CNS navikai • Didelė trauma, operacija, galvos trauma (per pastaruosius 3 sav.) • Žinoma kraujavimo rizika • Aktyvus kraujavimas 	<ul style="list-style-type: none"> • Praeinantis smegenų išemijos priepuolis, įvykęs per pastaruosius 6 mėn. • Geriamųjų antikoaguliantų vartojimas • Nėštumas ar pirma savaitė po gimdymo • Nekompresinė punkcija • Trauminis gaivinimas • Gydymui atspari hipertenzija (sistolinis AKS >180 mm Hg) • Kepenų ligos • Infekcinis endokarditas • Aktyvi pepsinė opa

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

10.1. KVĖPAVIMO IR KRAUJOTAKOS UŽTIKRINIMAS

Įtariant ar patvirtinus PE, kai pasireiškia šokas ar hipotenzija, būtina užtikrinti gyvybines ligonio 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, sujaudinimo slopinimas). Sunkios hipoksemijos ar ūminio kvėpavimo funkcijos nepakankamumo atvejais pradedama dirbtinė plaučių ventilacija. Jei yra dešiniojo skilvelio nepakankamumas, dirbtinė plaučių ventilacija būtina, turi būti svarstoma individualiai, nes ji gali sunkinti hipotenziją.

12 lentelė. Dešiniojo skilvelio nepakankamumo gydymo galimybės, esant ūminei didelės rizikos plaučių embolijai

Strategija	Priemonės	Išpėjimai
Tūrio optimizavimas		
Atsargus cirkuliuojančio tūrio atkūrimas naudojant izotoninį tirpalą ar Ringerio laktatą, ≤ 500 ml per 15–30 min.	Skirtinas esant normaliam arba žemam centriniam veniniam kraujospūdžiui (pvz., esant kartu hipovolemijai)	Tūrio didėjimas gali pertempti dešiniąjį skilvelį, pabloginti tarpkilvelinę sąveiką, sumažinti širdies tūrį.
Vazopresoriai ir inotropinės medžiagos		
Norepinefrinas, 0,2–1 mkg/kg/min.*	Padidina dešiniojo skilvelio inotropiją ir sisteminę arterinę kraujospūdį, pagerina skilvelių sąveiką, atkuria vainikinių arterijų perfuzijos gradientą	Perteklinė vazokonstrikcija gali pabloginti audinių perfuziją
Dobutaminas, 2–20 mkg/kg/min.	Padidina dešiniojo skilvelio inotropiją, sumažina prisipildymo slėgius	Gali pabloginti arterinę hipotenziją, jei vartojamas vienas be vazopresorių; gali sukelti ar paūminti aritmijas.
Mechaninis kraujotakos palaikymas		
Veno-arterinė EKMO/ekstrakorporinis gyvybės palaikymas	Greitas trumpalaikis palaikymas su oksigenatoriumi	Komplikacijos taikant daugiau kaip 5–10 dienų, įskaitant kraujavimus ir infekcijas; nėra klinikinės naudos, nebent kartu atliekama embolektomija; reikalinga patyrusi komanda.

*epinefrinas vartojamas sustojus širdžiai; EKMO – ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (angl. Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)

Jei dirbtinė plaučių ventilacija būtina, teigiamas slėgis iškvėpimo pabaigoje skirtinas atsargiai. Įpūtimo tūriai turi būti nedideli – apie 6 ml/kg, įpūtimo slėgis neturėtų viršyti 30 cm H₂O.

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. 12 lentelėje pateikiamos dešiniojo skilvelio nepakankamumo gydymo galimybės, esant didelės rizikos plaučių embolijai.

10.2. TROMBOLIZĖ

Gydymas tromboliziniais vaistais šalina embolijos sukeltą obstrukciją ir pagerina kraujotaką, sumažina plaučių arterijos kraujospūdį ir kraujagyslių pasipriešinimą. Trombolizė veiksmingiausia, jei taikoma per 48 valandas nuo ligos pradžios, tačiau, esant klinikinė PE simptomų, gali būti atliekama ir vėliau (per 6–14 dienų).

Trombolizė – pirmasis 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 HEPARINAIŠ

Tiesiogiai veikiantys antikoagulantai – heparinas ir jo produktai – jau daugiau kaip 50 metų yra PE ir GVT kompleksinio gydymo pagrindas (13 lentelė).

Heparinui būtinas kofaktorius – cirkuliuojantis proantikoaguliantas antitrombinas III. Susidaręs kompleksas slopina aktyvius krešėjimo sistemos faktorius (IIa, IXa, VIIa, Xa, XIIa). VTE patogenezei svarbiausi yra IIa (trombinas) ir Xa faktoriai, būtent juos ir veikia tiesioginio poveikio antikoagulantai. 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 ADTL (14 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 4 000–7 000 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. 15 lentelėje pateikti Lietuvoje vartojami MMMh.

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 dalyvavimo cirkuliacijoje pusperiodis ilgesnis (2–4 kartus už heparino), nes plazmoje nėra

13 lentelė. Heparinas ir jo produktai

Pirmoji karta – įvairius nefrakcionuotų standartinių heparinų druskos (svarbiausios – natrio ir kalcio). Heparinas gaminamas iš kiaulių ir avių audinių. Masė – apie 15 000 (3–30 000) Da.
Antroji karta – mažos ir vidutinės masės heparinai, kurie gaunami skaldant nefrakcionuotą hepariną į smulkesnius fragmentus. Masė – 4 000–7 000 (1 000–10 000) Da.
Trečioji karta – chemiškai modifikuotas nefrakcionuotas heparinas, jo derivatai ar farmakologiniai analogai (geriamieji), sintetiniai ar pusiau sintetiniai, biotechnologijos būdu pagaminti heparinomimetikai, pentasacharidai (fondaparinuksas).

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

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

specialaus baltymo nešiklio, nesijungia su ląstelių (trombocitų, makrofagų, endotelio) paviršiumi. Kadangi, gydant MMMH, kraujo plazmoje nuolat laikosi veiksminga vaisto koncentracija, vaistą galima skirti vieną du kartus per parą (16 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 nejauros, akių, neurochirurginių operacijų atvejais. MMMH rečiau sukelia ir kitas komplikacijas: trombocitopeniją, osteoporozę, įsijautrinimą, 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 fondaparinuxas, veikiantis Xa faktorių, dozuojamas vieną kartą per parą.

Be gydomųjų dozių, dar skiriamos ir profilaktinės (pvz.: dalteparino 5 000 VV kas 24 valandas, nadroparino 2 850 TV kas 24 valandas, enoksaparino 40 mg kas 24 valandas) bei vidutinės dozės (pvz.: dalteparino 5 000 TV kas 12 valandų, enoksaparino 40 mg kas 12 valandų). Fondaparinuxo profilaktinė dozė – 2,5 mg vieną kartą per parą į poodį.

15 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

16 lentelė. Mažos molekulinės masės heparinų ir fondaparinuxo gydomosios 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>	86 anti-Xa TV/kg	Kas 12 val.
<i>Dalteparin sodium</i>	200 anti-Xa TV/kg 100 anti-Xa TV/kg	Vieną kartą per parą Kas 12 val.
<i>Bemiparin sodium</i>	115 anti-Xa TV/kg 0,2 ml 5 000 anti-Xa TV (jei paciento kūno masė <50 kg) 0,3 ml 7 500 anti-Xa TV (jei paciento kūno masė 50–70 kg) 0,4 ml 10 000 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, ji skiriama 2 pirmąsias dienas. Vėliau dozuojama pagal TNS arba protrombino komplekso aktyvumą su SPA reagentu. Terapinis TNS intervalas yra 2–3, o pagal SPA – 15–25 proc. Vyresniems, blogai besimaitinantiems pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, kepenų ligomis, po didžiųjų operacijų, taip pat vartojantiems vaistų, sustiprinančių netiesiogiai veikiančių antikoagulantų (NVA) poveikį (pvz., amidaroną), rekomenduojama pradinė varfarino dozė ≤ 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 veiksmingumas; 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 nevartotų 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 nepavyksta pasiekti adekvačios antikoaguliacijos skiriant NVA (TNS būna per didelis arba per mažas), rekomenduota skirti naujuosius antikoaguliantus.

Jeigu vartojant NVA, TNS viršija 5, tikėtina, kad gali prasidėti kraujavimas. Jeigu TNS nesiekia 5 ir nėra kraujavimo, vaisto dozė mažinama arba praleidžiama ir kartojamas TNS tyrimas. Jeigu TNS viršija 5, bet nesiekia 10 ir nėra kraujavimo, praleidžiamos vien dvi NVA dozės ir vėliau dozuojama pagal TNS. Jeigu TNS didesnis nei 10, bet kraujavimo nėra, skiriama 2,5–5 mg geriamojo vitamino K. Esant kraujavimui ir padidėjusiam TNS, NVA vartojimas nutraukiamas, skiriama vitamino K 10 mg į veną, 4 faktorių protrombino komplekso koncentrato (PKK) 25–50 TV/kg arba šviežiai šaldytos plazmos.

10.5. GYDYMAS NAUJAISIAIS GERIAMAISIAIS ANTIKOAGULIANTAIS

Naujieji antikoaguliantai – alternatyva standartiniam VTE gydymui ir profilaktikai. VTE gydymui ir profilaktikai registruoti šie naujieji antikoaguliantai: geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius rivaroksabanas, geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius apiksabanas, geriamasis IIa faktoriaus inhibitorius dabigatranas, 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 fondapari-

nuksu. Nesvarbu, ar ligonis jau buvo pradėtas gydyti MMMH arba heparinu, arba fondaparinu, 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 ligonio būklę. Šiuo atveju intensyvaus gydymo fazė nereikalinga.

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

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 ≥ 2 .

Naujųjų antikoagulantų farmakokinetikos skirtumai nurodyti 17 lentelėje. Naujaisiais antikoaguliantais negali būti gydoma esant sunkiam inkstų funkcijos nepakankamumui, jų negalima vartoti nėščioms ir žindančioms moterims. Taip pat jie neturėtų būti vartojami esant dideliame antsvoriui (>120 kg ar KMI >40 kg/m²). Šie vaistai nėra veiksmingi VTE prevencijai esant antifosfolipidiniam sindromui. Jais gydant **rutiniškai krešėjimo tirti nereikia**. 18 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 antikoaguliantais.

Šiuo metu yra sukurti efektyvūs antidotai, kurie skiriami perdozavus rivaroksabano, apiksabano ir dabigatrano: andeksanetas alfa – modifikuotas rekombinantinis Xa faktorius greitai ir visiškai panaikinant visų slopinančių Xa faktorių antikoagulantų (tik rivaroksabano ir apiksabano) aktyvumą; idarucizumabas (visiškai humanizuotas antikūno fragmentas (Fab) *Praxbind*), panaikinant dabigatrano poveikį. Tačiau visų trijų naujųjų antikoagulantų pusinis gyvavimo plazmoje laikas yra labai trumpas, todėl daugeliu atvejų, kai reikia, kad baigtųsi antikoagulantų veikimas, gali būti tinkama taktika „palaukti ir pažiūrėti“ (angl. *wait and see*). Kaip elgtis, kai gydant naujaisiais antikoaguliantais prasideda kraujavimas, nurodyta 6 paveiksle. Tačiau turint galimybę skirti andeksanetą, skirtinas jis (7 pav.), dozė parenkama atsižvelgiant į vartoto vaisto laiką ir dozę. Mes rekomenduojame skirti antidotą, esant galimybei, kai yra: gyvybei pavojingas kraujavimas, kraujavimas į gyvybiškai svarbų organą, negalint sustabdyti lokalaus kraujavimo.

Šiuo metu tęsiami aripazino (ciraparantago), sintetinės katijoninės mažos molekulės, kuri jungiasi prie heparino, MMMH ir visų naujųjų antikoagulantų, tyrimai. Jį skyrus, hemostazė normalizuojasi per 10–30 minučių.

Rivaroksabanas (*Xarelto*[®]) 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

17 lentelė. Naujieji antikoagulantai venų tromboembolijai gydyti

	Dabigatranas	Apiksabanas	Edoksabanas	Rivaroksabanas
Biologinis prieinamumas	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 ar 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	≥30 ml/min.	≥15 ml/min.	-	≥15 ml/min.
Kepenų metabolizmas: per CYP3A4 sistemą	Ne	Taip (šalinimas, CYP3A4 vaidmuo nedidelis)	Minimalus (<4 proc.)	Taip (šalinimas apie 18 proc.)
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 ₂ 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)
Surišimas su baltymais kraujo plazmoje	35 proc.	87 proc.	55 proc.	95 proc.
Dializuojamas	Dalinai (50–60 proc.)	Ne	Ne	Ne
Negalima skirti	Kreatinino klirensas ≤30 ml/min., kartu vartojami P-gp inhibitoriai, kai kreatinino klirensas ≤50 ml/min.	Kreatinino klirensas ≤15 ml/min., sunkus kepenų nepakankamumas (<i>ChildPugh C</i>) arba kepenų sukelta koagulopatija	Kreatinino klirensas ≤15 ml/min., lengvas ar sunkus kepenų nepakankamumas (<i>ChildPugh B ar C</i>) arba kepenų sukelta koagulopatija	Kreatinino klirensas ≤15 ml/min., lengvas ar sunkus kepenų nepakankamumas (<i>ChildPugh B ar C</i>) arba kepenų sukelta koagulopatija

PSI – protonų siurblio inhibitoriai; P-gp – gliukobaltymas P.

18 lentelė. Krešėjimo tyrimai gydant naujaisiais antikoaguliantais

	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: sąsają su kraujavimo rizika nenustatyta	<i>Pailgėja: gali rodyti didesnę kraujavimo riziką; reikalinga vietinė kalibracija</i>
TNS (angl. INR)	Netiriamas	Netiriamas	Netiriamas	Netiriamas
Aktyvintas dalinis tromboplastino laikas (ADTL)	<i>Esant mažiausiai konc. plazmoje, >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, >200 ng/ml arba >65 s – rodo didelę kraujavimo riziką</i>	Netiriamas	Netiriamas	Netiriamas
Anti-Xa faktoriaus chromogeninis tyrimas	Netinka	<i>Kiekybinis; nėra duomenų apie slenkstinius dydžius, rodančius, kad gali būti trombozė ar kraujavimas</i>	<i>Kiekybinis; nėra duomenų apie slenkstinius dydžius, rodančius, kad gali būti trombozė ar kraujavimas</i>	<i>Kiekybinis; nėra duomenų apie slenkstinius dydžius, rodančius, kad gali būti trombozė ar kraujavimas</i>
Ekarino krešėjimo laikas	<i>Esant mažiausiai konc. plazmoje, pailgėjęs >3 k. – rodo didelę kraujavimo riziką</i>	Nekinta	Nekinta	Nekinta

TNS – tarptautinis normalizuotas santykis.

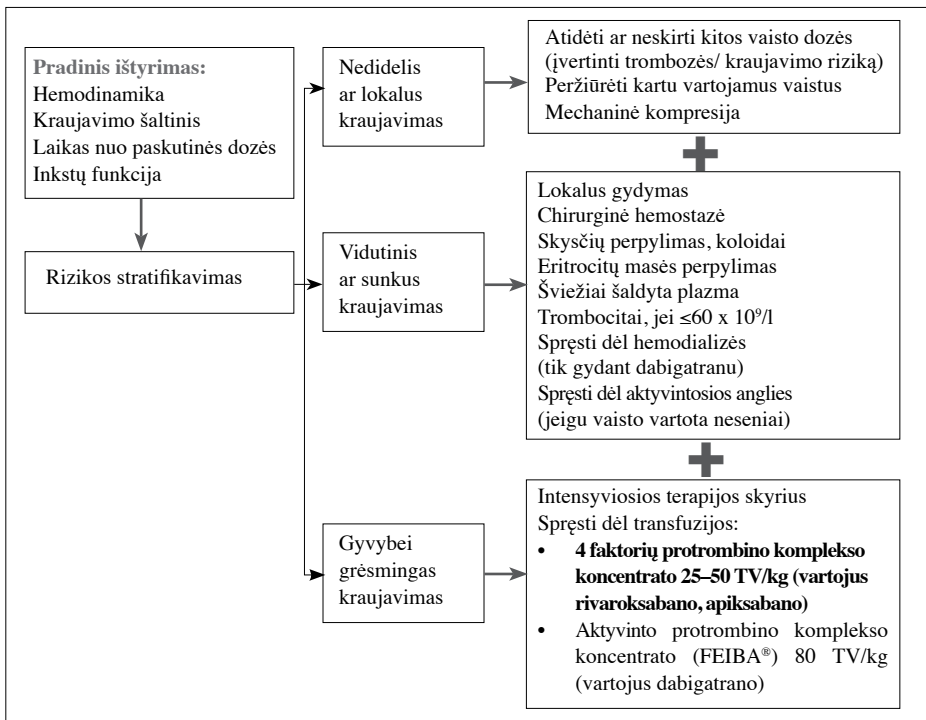
dieną (intensyvaus gydymo fazė), vėliau – 20 mg per dieną (antrinei profilaktikai). Jei paciento kraujavimo rizika pranoksta PE ir GVT kartojimosi riziką, galima apsvarstyti, gal būtų naudinga sumažinti dozę nuo 20 mg iki 15 mg kartą per parą. Dozuojamas pagal taisyklės rivaroksabanas yra saugus. Klinikinių 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*[®]) 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 75 m. ar vyresnio paciento kreatinino klirensas yra 30–50 ml/min. arba didelė kraujavimo rizika. Dabigatrano skirti negalima, kai kreatinino klirensas yra mažesnis

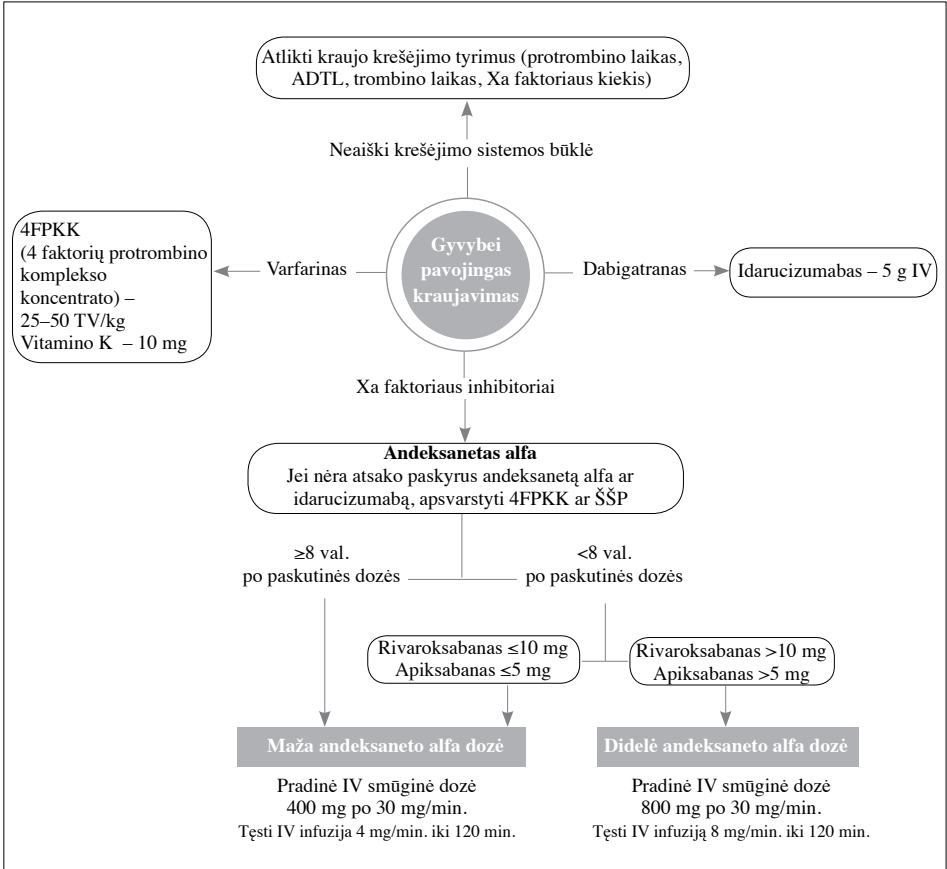
nei 30 ml/min. Negalima ardyti kapsulių. Klinikinių tyrimų duomenimis, vaisto efektyvumas gydant PE nesiskiria nuo varfarino, o didelio arba kliniškai reikšmingo kraujavimo atvejų gydant dabigatranu pasitaiko mažiau.

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.

Edoksabano (*Lixiana*[®]) indikacija patvirtinta EMA 2015 metais: giliųjų venų trombozės bei plaučių embolijos gydymas ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktika suaugusiems pacientams. Rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą po pradinio parenterinio antikoagulianto vartojimo. Dozė turi būti mažinama dvigubai, jei kreatinino klirensas yra 15–50 ml/min., paciento svoris 60 kg arba mažesnis, kartu vartojant ciklosporiną, dronedaroną, ketokonazolą ar eritromiciną. Specifinio antidoto nėra.



6 pav. Kraujavimo, prasidėjusio gydant naujaisiais antikoaguliantais, stabdymas



7 pav. Gyvybei pavojingo kraujavimo gydymas, perdozavus geriamųjų netiesiogiai veikiančių ar naujų antikoagulantų

10.6. ILGALAIKIS IR TĘSTINIS GYDYMAS ANTIKOAGULIAINTAIS

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 naujieji geriamieji antikoaguliantai (kurie yra ne mažiau veiksmingi ir saugesni nei NVA) arba NVA, išskyrus vėžiu sergančius pacientus, nėščiąsias, jiems geriau skirti MMMH. NVA dozuojami taip, kad TNS būtų palaikomas tarp 2 ir 3 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,

19 lentelė. VTE pasikartojimo rizikos veiksnių kategorijos

Pasikartojimo ilguoju laikotarpiu rizika	Plaučių embolijos rizikos veiksniai	Pavyzdžiai
Maža <3 proc. per metus	Dideli laikini arba praeinantys veiksniai (VTE rizika >10 kartų), palyginti su jų neturinčiais	Operacija su bendrine nejautra ilgesnė nei 30 min.; Gulėjimas lovoje ligininėje dėl ūminės ligos ilgiau kaip 3 dienas arba lėtinės ligos paūmėjimas; Trauma su lūžiais.
Vidutinė 3–8 proc. per metus	Laikini arba praeinantys veiksniai susiję su pirmos VTE rizika ≤10 kartų	Nedidelė operacija su bendrine nejautra trumpesnė nei 30 min.; Gydymasis ligininėje dėl ūminės ligos trumpiau nei tris dienas; Kontraceptikų/ estrogenų vartojimas; Nėštumas, laikotarpis po gimdymo; Gulėjimas lovoje ne ligininėje dėl ūminės ligos daugiau 3 dienas; Kojos trauma be lūžio, sumažėjęs judrumas mažiausiai tris dienas; Ilgalaikis skrydis.
	Ne vėžiniai persistuojantys rizikos veiksniai	Uždegiminės žarnų ligos; Aktyvios autoimuninės ligos.
	Aiškaus veiksnio nebuvimas	
Didelė >8 proc. per metus		Aktyvus vėžys; Vienas arba keli pasikartojantys VTE epizodai nesant aiškaus rizikos veiksnio; Antifosfolipidinis sindromas.

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 trūkumas – būtinybė nuolat tikrinti TNS.

Trys mėnesiai yra mažiausia VTE gydymo trukmė. VTE pasikartojimo rizika priklauso nuo rizikos veiksnio kategorijos (19 lentelė). Atkreiptinas dėmesys, kad panaši VTE pasikartojimo rizika išlieka tiek nutraukus gydymą antikoaguliantais po 3–6, tiek po 12 mėnesių. Nors tęstinis gydymas antikoaguliantais efektyviai apsaugo nuo VTE pasikartojimo, išlieka kraujavimo rizika. Daugeliu atvejų antrinės profilaktikos tęsti ilgiau kaip tris mėnesius neprireikia. Esant patvirtintai trombofilijai, antitrombino, baltymų C arba S stokai, Leideno V arba protrombino G20210A homozigotams, antifosfolipidiniam sindromui, 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 (žiūrėti skyrelį „Plaučių embolija sergant vėžiu“). Esant antifosfolipidiniam sindromui, tinka tik NVA. Dažniausiai tęstinis gydymas antikoaguliantais (gali būti tęsiamas visą gyvenimą) reikalingas, kai GVT ar PE pasikartoja be aiškios priežasties. Išimtiniais atvejais, kai negalima skirti arba pacientas griežtai atsisako vartoti NVA arba naujųjų geriamųjų antikoaguliantų, apsvarstyti aspirino arba sulodeksido skyrimą tęstiniam vartojimui.

Mūsų ilgalaikio ir tęstinio gydymo antikoaguliantais rekomendacijos yra tokios:

- Ligonius, kuriems PE pasireiškė po operacijos arba buvo sukelta nechirurginio laikino rizikos veiksnio, antikoaguliantais gydyti tris mėnesius.
- Ligonius, kuriems PE diagnozuota nesant aiškaus sukeliančio veiksnio, antikoaguliantais gydyti mažiausiai tris mėnesius, vėliau spręsti, ar tęsti gydymą, 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 gydyti ilgiau kaip tris mėnesius.
- Jei ligonis antikoaguliantus vartoja nuolat, ar tęsti gydymą, svarstyti bent kartą per metus.
- Jei ligonis antikoaguliantus vartoja nuolat, būtina reguliariai iširti kepenų ir inkstų funkciją, vaisto toleravimą.
- NVA gydomiems ligoniams TNS palaikyti tarp 2 ir 3.
- Jeigu nesergančiam vėžiui ligoniui dėl VTE skiriamas tęstinis gydymas naujaisiais antikoaguliantais, po 6 mėnesių VTE prevencijai galima skirti sumažintą rivaroksabano (10 mg per dieną) arba apiksabano (2,5 mg du kartus per dieną) dozę.
- Esant antifosfolipidiniam sindromui, būtinas tęstinis gydymas NVA.

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 gydomąją procedūrą (pvz., vėžio atveju), taikyti bendrąją neįtrauktą, 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, kai 1) yra trombolizės kontraindikacijų ar ji neefektyvi; b) yra atvira ovalioji anga (*foramen ovale*) ir trombų širdyje. Šis gydymo būdas taikomas centruose, kur yra teikiamos kardiochirurgijos paslaugos. Bendros nuomonės dėl venų filtro implantavimo operacijos metu nėra.

Mūsų siūlymas ligoniams, kuriems ūminė PE lemia hipotenziją, chirurginę embolektomiją atlikti konsiliumo sprendimu 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 absoliučiąjį 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 (sukurtas 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 lemia hipotenziją, perkutaninę kateterinę embolektomiją ir trombo fragmentaciją atlikti konsiliumo sprendimu 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, 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 filtras galima išimti per dvi savaites po implantavimo. Venų filtras 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 filtras implantuoti šiais atvejais:

- ūminės PE ištiktiems ligoniams, kurie turi kontraindikacijų vartoti antikoaguliantus;
- jeigu tinkamai antikoaguliantais gydomam ligoniui kartoja PE arba proksimalinė GVT.

Pastaruoju atveju, prieš įstatant filtrą, reikia mėginti gydyti NVA palaikant TNS tarp 3 ir 4 arba vietoj NVA skirti MMMH. Jei įmanoma, implantuotą filtrą reikia stengtis pašalinti 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

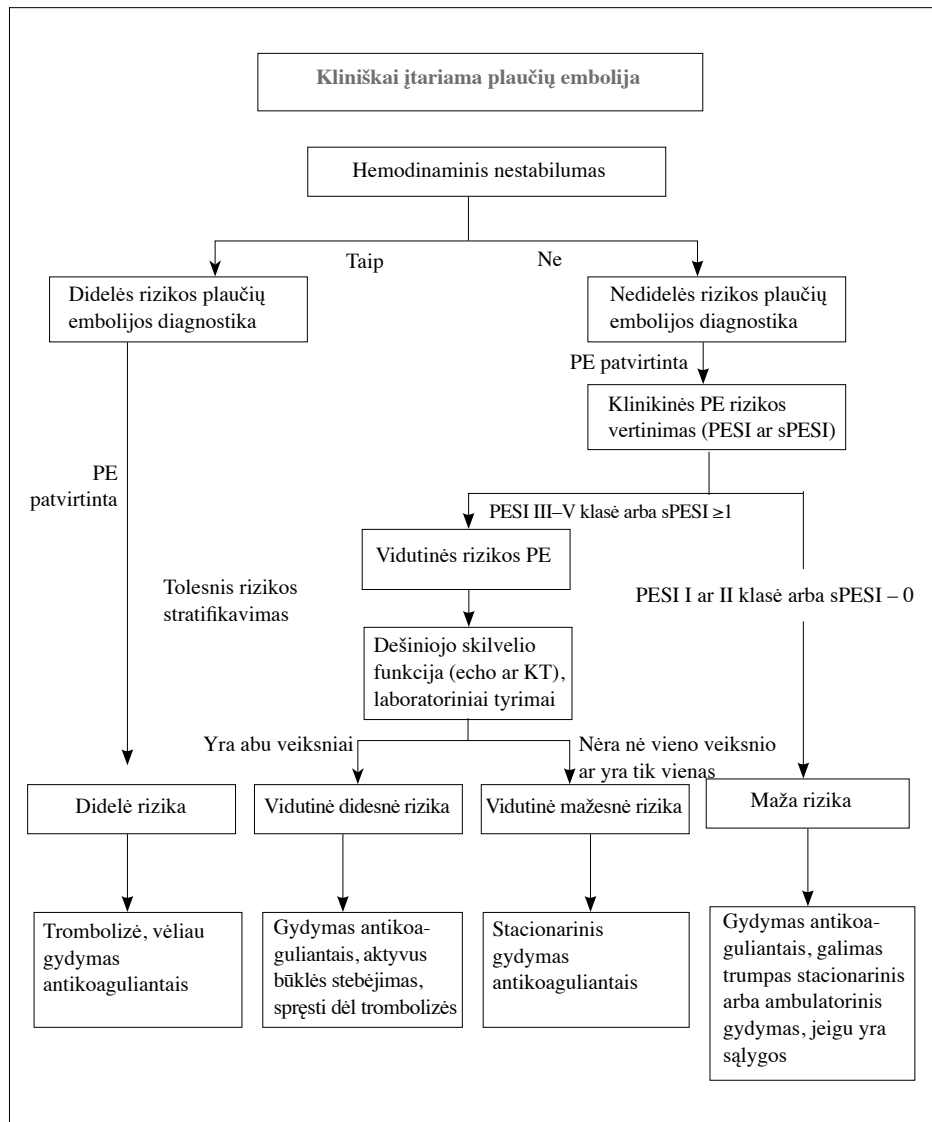
Kaip minėta 5 skyriuje, gydančiajam gydytojui nusprendus toliau tikslinti nedidelės rizikos PE diagnozę (skiriant į vidutinės ar mažos rizikos), vidutinės rizikos PE diagnozę gali būti patvirtinama, kai pagal PESI nustatoma III–V klasė arba pagal sPESI ≥ 1 balas (5 lentelė) arba yra nustatoma dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymių. Visi vidutinės rizikos PE sergantys pacientai turi būti gydomi stacionare. 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 antikoagulantus. Esant normaliam kraujo spaudimui, kai PESI III–V klasės arba sPESI ≥ 1 , nėra dešiniojo skilvelio perkrovos ar disfunkcijos, patvirtintos 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. Aštuntame paveiksle pateikiamas gydymo algoritmas, atsižvelgiant į aprašytą tolesnį nedidelės PE rizikos grupavimą. Stacionare visuomet būtina gydyti sergančius ir mažos rizikos PE pacientus, jei yra pasireiškusių gretutinių ligų.

10.11. PLAUČIŲ EMBOLIJOS GYDYMAS NAMUOSE

Pacientas gali būti gydomas namuose, jeigu jam nustatoma mažos rizikos PE, pagal PESI I ar II klasė ar sPESI – 0, nesant patvirtintos dešiniojo skilvelio disfunkcijos echokardiografijos ar KT duomenimis, taip pat jeigu nėra kitų priežasčių gydyti stacionare, galima šeimos ar socialinė parama, geras medicininės priežiūros prieinamumas. Mes rekomenduojame visiems sergantiesiems mažos rizikos PE, kuriuos numatome iš karto išleisti ar anksti išrašyti gydytis namie, atlikti echokardiografijos tyrimą, siekiant įsitikinti, kad nėra dešiniojo skilvelio disfunkcijos ar dešinėsios širdies trombozės. Prieš išleidžiant būtina įsitikinti, kad tenkinamos išvardytos sąlygos.

10.12. PLAUČIŲ EMBOLIJOS GYDYMAS SERGANT VĖŽIU

Diagnozavus ūminę PE vėžiu sergančiam pacientui, skiriami tiesiogiai veikiančios antikoagulantai. MMMH yra pasirinktinai vaistai PE gydyti, esant vėžiui. Jie efektyvesni VTE prevencijai nei NVA apie 40 proc., šalutinių poveikių dažnis išlieka panašus. Kadangi VTE pasikartojimo tikimybė sergant vėžiu yra didelė (7–9 proc.), palyginti su nesergančiais vėžiu pacientais (1,5–3 proc.), būtinas tęstinis gydymas. Pirmus 3–6 mėnesius mes re-



8 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.

komenduojame skirti MMMH (ypač sergant skrandžio ar žarnyno vėžiu). Gydytas antikoaguliantais turėtų būti tęsiamas, kol vėžinė liga aktyvi. Jeigu nėra didelės kraujavimo rizikos, pacientas neserga skrandžio, žarnyno arba uroteliniu vėžiu, tęstiniam ar ilgalaikiam gydymui galima skirti rivaroksabaną arba edoksabaną. Apiksabano ir dabigatrano veiksmingumas ir saugumas gydant PE pacientams, kurie serga vėžiu, neištirti, todėl šių vaistų jiems skirti negalima. Jeigu vėžiu sergančiam pacientui PE nustatoma atsitiktinai, ji turi būti gydoma kaip ir PE, kuri diagnozuojama pasireiškus simptomams.

10.13. PLAUČIŲ EMBOLIJOS GYDYMAS ĮVAIRIOSE KLINIKINĖSE SITUACIJOSE

Dvidešimtoje lentelėje pateikiame, kaip turėtų būti gydoma PE esant įvairioms klinikinėms situacijoms. Šios rekomendacijos dažniausiai paremtos ekspertų rekomendacijomis ir neturi aukšto įrodymų lygmens. Dažniausiai tokie PE sergantys pacientai nebuvo įtraukti į atsitiktinių imčių klininius tyrimus arba tokių atvejų buvo mažai.

20 lentelė. Plaučių embolijos gydymas esant įvairioms klinikinėms situacijoms

Klinikinė situacija	Siūlomas gydymas	Komentarai
Subsegmentinė PE	Esant vienam defektui, nesergant vėžiu ir GVT, klinikinis stebėjimas. Esant vienam defektui sergant vėžiu ar esant proksimalinei GVT, gydymas antikoaguliantais.	Turi vertinti patyręs radiologas. Mažai duomenų, remiamasi netiesioginiais įrodymais.
Atsitiktinai diagnozuota PE	Jeigu vienas subsegmentinis defektas, taktika nurodyta aukščiau. Kitais atvejais – gydymas antikoaguliantais	Remiamasi retrospektyviaisiais kohortiniais duomenimis.
PE gydymas esant aktyviam kraujavimui	<i>V. cava inf.</i> filtro (geriausia pašalinamo) įdėjimas. Vertinti dėl galimybės skirti antikoaguliantus, išėmus filtrą, jei kraujavimas sustabdytas ir būklė stabilizuota.	
PE diagnostika ir gydymas vyresniems, silpniems, daug vaistų gaunantiems ligoniams	Tirti kaip ir visus, atkreipiant dėmesį, kad klinikinės PE tikimybės klausimynai gali būti nepatikimi. Vertėtų rinktis naujuosius geriamuosius antikoaguliantus tik: 1. neskirti esant sunkiai inkstų ligai; 2. įvertinti galimą sąveiką su kitais vartojamais vaistais. Reguliariai vertinti kepenų ir inkstų funkciją, kraujavimo riziką.	Paprastai yra gretutinių ligų, kurios pasireiškia panašiais į PE simptomais, ypač jų daugėja su amžiumi. Mažai pacientų įtraukta į klininius tyrimus. Būdinga didelė kraujavimo rizika tiek vartojant NVA, tiek ir naujuosius geriamuosius antikoaguliantus.

Lentelės tęsinys

Klinikinė situacija	Siūlomas gydymas	Komentarai
PE gydymas, kai echokardiografijos tyrimu nustatoma LTPH požymių arba įtariama, kad PE pasikartojo esant LTPH	Diagnostikos taktika ir gydymas įprastiniai, po trijų mėnesių spręsti dėl LTPH ar kitos kilmės plautinės hipertenzijos diagnozės. Išrašant iš stacionaro privalomas echokardiografijos tyrimas.	
Pradinis PE gydymas esant sunkiai inkstų ligai	Gydymas nefrakcionuotu heparinu. Esant galimybei, anti-Xa (ne ADTL) stebėsena.	Nėra ypač saugios alternatyvios. Skiriant MMMH, tikslinga stebėti anti-Xa aktyvumą.
PE gydymo trukmė, jei pacientė vartoja geriamuosius kontraceptikus	Jeigu vartoti kontraceptikai su estrogenais, ypač jei PE ištiko per pirmus tris vartojimo mėnesius: nutraukti hormoninius kontraceptikus ir skirti alternatyvius kontracepcijos būdus; spręsti, ar skirti tęstinį gydymą antikoaguliantais. Kitais atvejais: skiriamas įprastinis gydymas antikoaguliantais, kaip ir nesant aiškaus priešastinio veiksnio; spręsti, ar naudoti validuotą klausimyną dėl VTE pasikartojimo rizikos, pvz. HERDOO2 (1. Bet kurios kojos hiperpigmentacija, edema arba paraudimas; 2. D-dimeras ≥ 250 mg/l; 3. Nutukimas, kai KMI ≥ 30 ; 4. Vyresnis amžius (paprastai čia būna 0). Kai rezultatas 0 ar 1, galima saugiai nutraukti antikoagulantus; patarti dėl antikoagulantų (MMMH profilaktinio vartojimo pastojus).	VTE rizika susijusi su konkrečiu estrogenų ir progesterinų vaistu, trombofilijos buvimu, kontraceptikų vartojimo trukme ir PE atsiradimu.
Ilgalaikis ir tęstinis gydymas, kai PE ištiko nėštumo metu	MMMH visą nėštumą ir 6 savaites pagimdžius. Negalima skirti naujų geriamųjų antikoagulantų nėštumo ir laktacijos metu. Patarti dėl MMMH vartojimo vėl pastojus.	
Antikoagulantų skyrimas po 6 mėnesių esant vėžiui	Jei vėžys aktyvus, tęsti MMMH (alternatyva rivaroksabanas ar apiksabanas). Jei pasiekta vėžio remisija, tęsti naujuosius antikoagulantus arba NVA (esant didelei kraujavimo rizikai, spręsti, ar nutraukti). Nuolat vertinti antikoagulantų naudos ir rizikos santykį.	Nesant aiškių rekomendacijų, skiriant antikoagulantus po 6 mėnesių kiekvienas atvejis turėtų būti vertinamas individualiai.

LTPH – lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija, VTE – venų tromboembolija; KMI – kūno masės indeksas, PE – plaučių embolija, MMMH – mažos molekulinės masės heparinai, NVA – netiesiogiai veikiančys antikoagulantai.

10.14. ATOKIOSIOS PLAUČIŲ EMBOLIJOS BAIGTYS

Dažniausiai po PE epizodo plaučių kraujotaka visiškai normalizuojasi, todėl pakartotinai vertinti plaučių kraujagysles ir kraujotaką atliekant KT – netikslinga. Retais atvejais embolai persistuoja, neištirpsta ir gali lemti potencialiai labai pavojingos lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos (LTPH) išsivystymą. Net ir nesant LTPH, daug PE persirgusių pacientų skundžiasi išlikusiu dusuliu, fizinio krūvio netoleravimu. Šiuo metu mes rekomenduojame, esant galimybei, visiems PE persirgusiems pacientams, įvertinus dusulio buvimą ir jo stiprumą, bendrą būklę, galimus VTE pasikartojimo požymius, kilus įtarimų, paskirti tyrimus dėl vėžio, įvertinti skiriamų antikoagulantų sukeliama kraujavimo riziką. Esant persistuojančiam dusuliui ir blogai fizinio krūvio tolerancijai, būtina atlikti echokardiografijos tyrimą ir įvertinti plautinės hipertenzijos tikimybę (21 lentelė), vertinant kitus echokardiografinius plautinės hipertenzijos požymius (22 lentelė). Įtariant LTPH toliau atliekama plaučių ventilacijos/ perfuzijos scintigrafija arba ieškoma kitos dusulio ar plautinės hipertenzijos priežasties (9 pav.), atitinkamai koreguojamas gydymas.

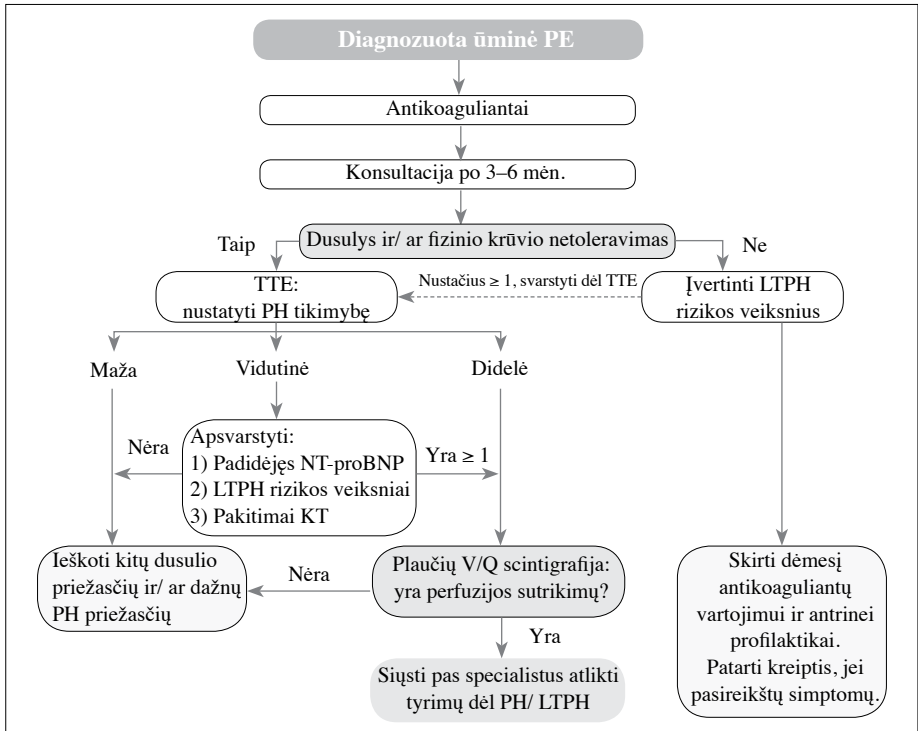
21 lentelė. Echokardiografinė plautinės hipertenzijos tikimybė

Regurgitacijos pro trivartį vožtuvą greitis m/s	Kiti echokardiografiniai plautinės hipertenzijos požymiai	Echokardiografinė plautinės hipertenzijos tikimybė
≤2,8 arba neišmatuojamas	Nėra	Maža
≤2,8 arba neišmatuojama 2,9–3,4	Yra Nėra	Vidutinė
2,9–3,4 ≥3,4	Yra Nebūtinai	Didelė

22 lentelė. Papildomi echokardiografiniai požymiai, leidžiantys įtarti plautinę hipertenziją

A. Skilveliai	B. Plaučių arterija	C. Apatinė tuščioji vena ir prieširdžiai
Dešiniojo ir kairiojo skilvelio bazinių skersmenų santykis >1	Plaučių arterijos akceleracijos laikas <105 ms ir/ arba „įkarpa“ sistolės viduryje	Apatinės tuščiosios venos skersmuo >21 mm, sumažėjęs subliuškimas įkvėpiant (<50 proc. įkvėpiant staiga arba <20 proc. kvėpuojant ramiai)
Tarpkilvelinės pertvaros suplokštėjimas (kairiojo skilvelio ekscentriškumo indeksas >1,1 sistolinis ir/ arba diastolinis)	Ankstyvas diastolinis regurgitacijos greitis pro plaučių arterijos vožtuvą >2,2 m/s	Dešiniojo prieširdžio plotas sistolės pabaigoje >18 cm ²
	Plaučių arterijos skersmuo >25 mm	

Mažiausiai du požymiai iš skirtingų kategorijų (A/B/C) turi būti nustatyti, kad būtų skirtingai vertinama plautinės hipertenzijos tikimybė.



9 pav. Tolesnė plaučių embolija persirgusių pacientų tyrimo taktika

TTE – transtorakalinė echokardiografija; LTPH – lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija; NT-proBNP – N galinis smegenų natriurezinis propeptidas; KT – kompiuterinė tomografija; PH – plautinė hipertenzija; V/Q – ventiliacijos/ perfuzijos.

11. LĒTINĖ TROMBOEMBOLINĖ PLAUTINĖ HIPERTENZIJA

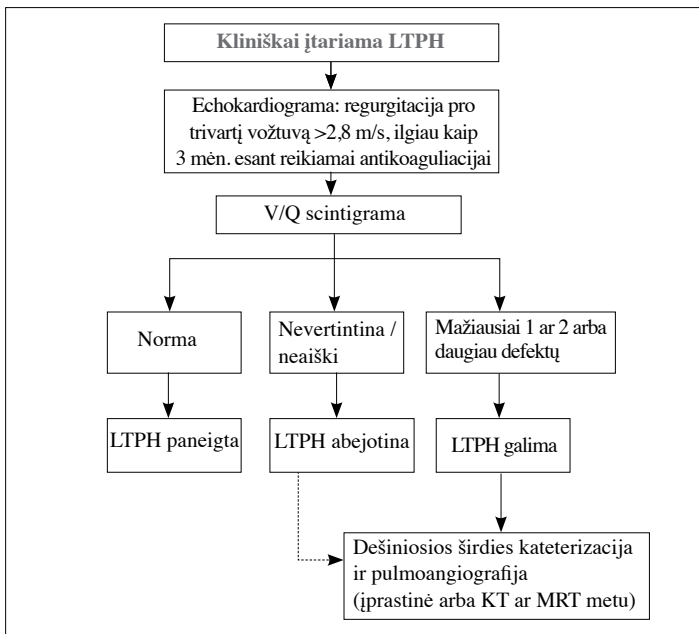
Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTPH) – liga, sąlygota lėtinės plaučių stambiųjų arterijų obstrukcijos. LTPH priskiriama 4 plautinės hipertenzijos grupei. LTPH per dvejus metus po persirgusios PE nustatoma 0,1–9,1 proc. atvejų. Manoma, kad LTPH atsirasti įtakos turi netinkamas gydymas antikoagulantais, 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 da-liai ligonių 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. Klini-kiniai simptomai dažniausiai nespecifiniai ir išryškėja atsiradus dešiniojo skilvelio nepa-

kankamumui. Nuo simptomų pradžios iki diagnozės nustatymo paprastai praeina 14 mėn. Klinikiniai simptomai panašūs į ūminės PE arba idiopatinės plaučių arterijos hipertenzijos.

Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos diagnozė nustatoma, kai 3 mėn. tinkamai gydant antikoaguliantais nustatomi šie požymiai: 1) vidutinis plaučių arterijos kraujospūdis ≥ 25 mm Hg, kai plaučių arterijos pleištinis kraujospūdis ≤ 15 mm Hg; 2) mažiausiai vienas (segmentinis) perfuzijos sutrikimas, nustatytas plaučių perfuzijos scintigrafijos tyrimu, arba plaučių arterijų obstrukcija pavirtinta daugiasluoksnės KT angiografijos arba pulmoangiografijos tyrimu. LTPH diagnostikos algoritmas pateiktas 10 paveiksle. Plaučių ventilacijos/ perfuzijos scintigrafija – pirmaeilis tyrimas įtariant LTPH. Jos jautrumas – 96–97 proc., specifiskumas – 90–95 proc. Esant idiopatinei plaučių arterijos hipertenzijai arba plaučių venų okliuzinei ligai, plaučių perfuzijos scintigrafija nustatoma subsegmentinių kraujotakos sutrikimų arba jų nerandama. SPECT tyrimo jautrumas yra mažesnis.

Plaučių endarterektomija – pasirinktinis metodas LTPH gydyti. Europos ekspertiniuose 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 blogesnė.



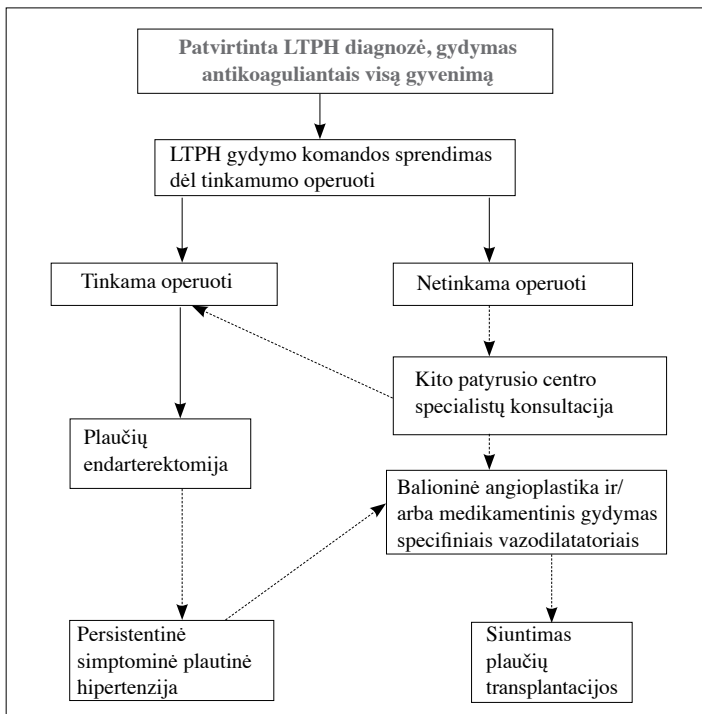
10 pav. Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos diagnostikos algoritmas

LTPH – lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija; V/Q – ventilacijos/ perfuzijos;

KT – kompiuterinė tomografija; MRT – magnetinio rezonanso tomografija.

Per pastarąjį dešimtmetį paaiškėjo, kad plaučių arterijų balioninė angioplastika (BPA, angl. *balloon pulmonary angioplasty*) yra labai efektyvus LTPH gydymo būdas, kai negalima endarterektomijos operacija. Atliekant BPA išplečiami plaučių arterijų obstrukcijos segmentai iki subsegmentinio lygio (pasiekiamos plaučių arterijos iki 3 mm skersmens), kur nepasiekama chirurgiškai. Tai daugkartinė procedūra (paprastai reikia 4–10 seansų). Galimas kraujavimas, reperfuzinis plaučių pažeidimas ir kt. Gydymas specifiniais vazodilatoriais skiriamas šiais atvejais: 1) kai LTPH sergantis ligonis netinkamas operuoti (distalinių plaučių vaskulopatija, kai pažeidžiamos 0,1–0,3 mm skersmens kraujagyslės), 2) kai yra persistuojanti arba liekamoji plautinė hipertenzija po endarterektomijos; 3) kai operacija nepriimtina rizikinga; 4) negalima BPA. Šiuo metu vienintelis patvirtintas vaistas suaugusiųjų persistuojančiai ar pasikartojančiai LTPH gydyti po operacijos arba kai ligonis netinkamas operuoti – riociguatas. Tai tirpus geriamasis guanilatciklazės stimulatorius. Jis pagerina LTPH sergančių ligonių fizinio krūvio toleravimą ir funkcinę klasę.

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.



11 pav. Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos gydymas

LTPH – lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija.

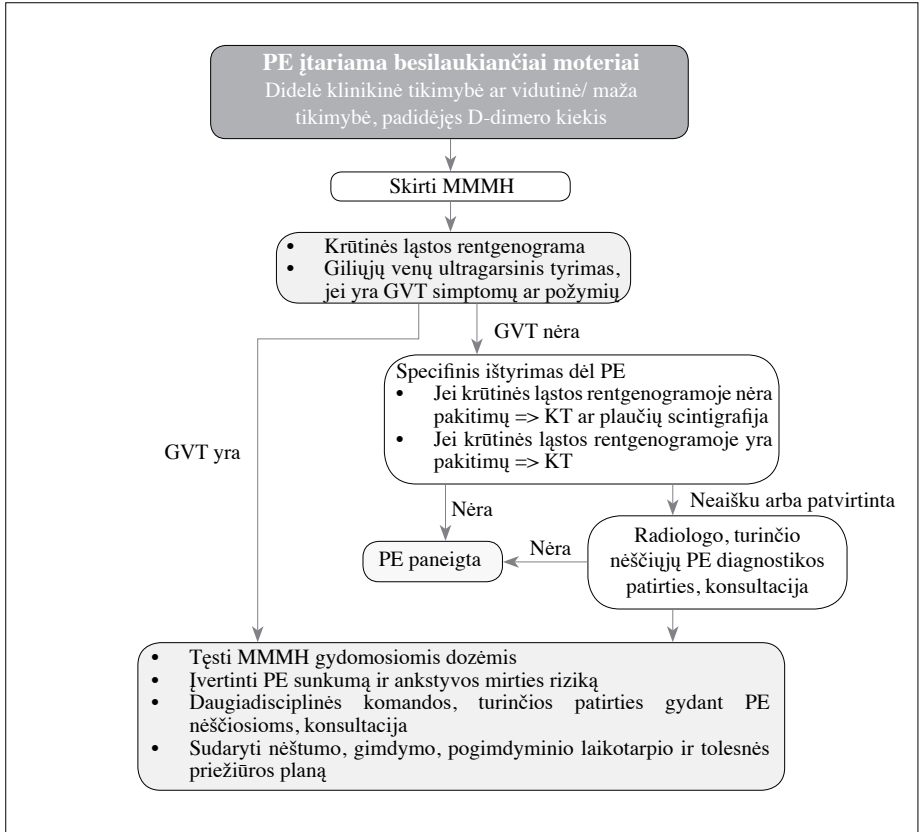
12. NĖŠČIŪJŲ PLAUČIŲ EMBOLIJA

12.1. NĖŠČIŪJŲ IR GIMDYVIŲ PLAUČIŲ EMBOLIJOS DIAGNOSTIKA

Gimdyvių sergamumas PE – 0,3–1 iš tūkstančio. Išsivysčiusios ekonomikos šalyse PE yra svarbiausia su gimdymu susijusi mirties priežastis. PE rizika didžiausia pogimdyminių laikotarpiu ir po cezario pjūvio operacijos. VTE rizikos veiksniai: amžius – daugiau kaip 35 metai, KMI – daugiau kaip 29 kg/m² nėštumo pradžioje, pirminė trombofilija, buvusi VTE, didelės varikozinės venos, nefritinis sindromas, uždegiminės žarnų 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, nėščiąjų vėmimas, preeklampsija, dirbtinis apvaisinimas. Klinikiniai PE simptomai tokie pat kaip ne nėščių ligonių, vis dėlto neretai paties nėštumo keliami simptomai gali būti panašūs į PE ir apsunkinti tiek ligos įtarimą, tiek jos diagnostiką.

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, pavyzdžiui, kraujavimą nėštumo ir gimdymo metu. Vėliau negalima vartoti estrogenų turinčių kontraceptikų, būtina trombozių prevencija antikoaguliantais kitų nėštumų metu.

Nors D-dimero kiekis padidėja ir sveikoms nėščiosioms, neigiamo D-dimero mėginio rezultato diagnostinė vertė tokia pat kaip ir nesilaukiant. 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 atliekant ultragarsinį tyrimą GVT nerandama, PE diagnozė turi būti patvirtinama radiologiniais krūtinės ląstos tyrimais. 23 lentelėje nurodyta, kokias apšvitos dozes gauna motina ir vaisius, atliekant radiologinius krūtinės ląstos tyrimus. Ribinė apšvitos dozė, kai gali būti pažeistas vaisius, yra 50 mSv (50 000 μGy). Pirmą ir antrą nėštumo trimestrą krūtinės ląstos KT tyrimu vaisius apšvitinamas mažiau nei atliekant plaučių perfuzijos scintigrafiją. Kadangi nėščiajai ir vaisiui tenkanti apšvitos dozė labai priklauso nuo KT aparato modelio, rekomenduotina įvertinti konkretaus KT aparato skleidžiamą jonizuojančiąją spinduliuotę, palyginti ją su gydymo įstaigoje esančių radionuklidinių aparatų ir pasirinkti mažiau žalingą tyrimo būdą. Jei galima apšvita panaši, rekomenduojama rinktis KT dėl didesnio informatyvumo. SPECT yra naujas radiologinis metodas, naudotinas PE diagnozuoti, pasižymintis maža vaisiaus ir nėščiosios apšvita, tačiau šis tyrimas šiuo metu dar nėra įtrauktas į PE diagnostikos algoritmą. Mūsų siūlomas diagnostikos algoritmas pateikiamas 12 paveiksle.



12 pav. Nėščiųjų plaučių embolijos diagnostikos algoritmas

23 lentelė. Apšvitos dozė, sugerama atliekant diagnostinius PE tyrimus

Tyrimas	Vaisiaus apšvita, mGy	Motinos krūtų audinio apšvita, mGy
Krūtinės ląstos rentgenograma	<0,01	<0,01
Plaučių perfuzijos scintigrama su ^{99m} Tc žymėtu albuminu (1–2 mCi)		
Mažos dozės: 40 MBq	0,02–0,2	0,16–0,5
Didelės dozės: 200 MBq	0,20–0,6	1,2
Plaučių ventilacijos scintigrama	0,10–0,3	<0,01
Kompiuterinės tomografijos angiografija	0,05–0,5	3–10

Plaučių arterijų magnetinio rezonanso tyrimas nėščioms moterims neturėtų būti atliekamas, nes reikėtų nenaudoti gadolinio kontrastinės medžiagos (nepatvirtintas jos saugumas vaisiui). Nenaudojant kontrastinės medžiagos galima nustatyti tik proksimalinių šakų PE.

Šiuo metu jau atsiranda duomenų, kad naudojantis tam tikrais klinikiniais, instrumentiniais ir laboratoriniais kriterijais (nėščioms pritaikyti YEARS kriterijai – GVT klinikiniai požymiai, atkosėjimas krauju, labiausiai tikėtina PE diagnozė; D-dimero koncentracija), galima saugiai paneigti PE neatliekant krūtinės ląstos KT. Šiuo atveju saugiai PE paneigti būtų galima, jei 1) nėra nė vieno iš minėtų kriterijų (esant klinikiniam GVT įtarimui, turi būti atlikta kojų venų echoskopija) ir D-dimero koncentracija yra <1000 ng/ml, arba 2) yra nuo vieno iki trijų kriterijų ir D-dimero koncentracija – <500 ng/ml. Ateityje galbūt šie ar kiti validuoti kriterijai arba algoritmai bus plačiai naudojami nėščiųjų PE diagnostikai.

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 ADTL, MMMH – pagal svorį, išskyrus pacientes, turinčias daug antsvorio ar sergančias inkstų nepakankamumu. Šioms pacientėms gali būti rekomenduojama tirti anti-Xa faktoriaus aktyvumą. Per visą nėštumą negalima vartoti fondaparinuxo (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 geriamojo trombino inhibitoriaus dabigatrano bei Xa faktoriaus inhibitorių rivaroksabano, apiksabano ir edoksabano.

Labai svarbu žinoti, kaip skirti antikoagulantus gimdymo metu. Epidurinė nejautra galima, jeigu MMMH nutraukiami bent prieš 12 valandų. Ištraukus epidurinę kateterį, MMMH vėl galima skirti praėjus 12–24 val. 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 ir Xa faktoriaus inhibitoriai rivaroksabanas, apiksabanas bei edoksabanas.

Jeigu nuo VTE NVA vartojanti moteris pastoja, NVA reikia pakeisti į MMMH. Jeigu nuo VTE NVA vartojanti moteris ketina pastoti, ji turi dažnai daryti nėštumo testus ir patvirtinus nėštumą iškart NVA pakeisti į MMMH. Jeigu nėščioji prieš pastodama 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 2–3).

12.3. NĖŠČIŪJŲ IR GIMDYVIŲ PLAUČIŲ EMBOLIJOS PROFILAKTIKA

Visoms nėščioms 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 skysčių vartojimas, subalansuota mityba, vengti peršalimo, 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), antikoaguliantų profilaktiškai skirti nereikia, pakanka kliniškai stebėti. Jeigu VTE kartojimosi grėsmė vidutinė ar didelė (viena idiopatinė VTE, taip pat VTE, susijusi su nėštumu arba estrogenų vartojimu, anamnezėje kelios VTE nevartojant antikoaguliantų), rekomenduojama skirti profilaktinę arba vidutinę MMMH dozę. Profilaktinės MMMH dozės: dalteparino 5 000 VV kas 24 val., nadroparino 2 850 TV kas 24 val., enoksaparino 40 mg kas 24 val. Vidutinės MMMH dozės: dalteparino 5 000 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 2–3). Jeigu nėščiajai diagnozuota kita trombofilija ir VTE yra šeiminė, bet pati moteris VTE dar nepatyrusi, rekomenduojama kliniškai stebėti 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 2–3). Jeigu nėščioji yra Leideno V faktoriaus arba protrombino G20210A mutacijų homozigotė, bet nėra nei šeiminės, nei asmeninės VTE anamnezės, iki gimdymo rekomenduojama kliniškai stebėti, o po gimdymo dar 6 savaites tikslinga skirti profilaktinę ar vidutinę MMMH dozę

arba NVA (TNS 2–3). Visų kitų trombofilijų atvejai, kai VTE nėra anamnezėje, prieš gimdymą ir po jo rekomenduojama kliniškai stebėti.

Nėščiosioms, kurioms nėštumas baigiamas cezario pjūvio operacija, profilaktika skiriama atsižvelgiant į rizikos veiksnius (24 lentelė). Didieji VTE rizikos veiksniai po cezario pjūvio operacijos: nejudra daugiau kaip 1 savaitę nėštumo laikotarpiu; kraujavimas po gimdymo (>1 000 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; infekcija po gimdymo. Mažieji rizikos veiksniai: KMI >30 kg/m²; daugiavaisis nėštumas; kraujavimas po gimdymo (>1 000 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 antikoaguliantus. Kai rizika labai didelė (papildomi ir nuolatiniai rizikos veiksniai), MMMH derinami su elastingomis kojineis ir (arba) protarpine automatinė blauzdų kompresija, o profilaktika tęsiama iki 6 savaitių po gimdymo.

24 lentelė. VTE rizikos veiksniai ir profilaktika akušerijoje

Rizika	Profilaktikos priemonė
Maža Cezario pjūvio operacija nesant papildomų rizikos veiksnių	Ankstyvas judrumas Elastinės kojinės Pakankamas skysčių vartojimas
Vidutinė Cezario pjūvio operacija esant vienam dideliui 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 epidurinę kateterį <i>arba</i> elastinės kojinės arba protarpinė pneumatine blauzdų kompresija esant kontraindikacijų vartoti antikoaguliantus
Didelė Cezario pjūvio operacija esant keliems rizikos veiksniams	MMMH derinamas su protarpine pneumatine blauzdų kompresija ir (arba) elastingomis kojineis. MMMH tęsiama vartoti 7–10 dienų ir daugiau. Dalis moterų, kurioms rizikos veiksnių išlieka, gydomos iki 6 savaitių po gimdymo

13. DEŠINIOSIOS ŠIRDIES TROMBAI

PE 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 embolija riebalais 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 traumas 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 traumas. 20–50 proc. atvejų petechijų 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 atsiranda kai, esant stambiųjų venų (pvz.: *v. subclavia*, *v. jugularis*) pažeidimų, į venas patenka oro. Oro burbulų patenka į plaučius ir jie 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, kad oro nepatektų pakartotinai. Ligonį reikia paguldyti ant kairiojo šono nuleidžiant galvą žemyn (Trendelenburgo padėtis), per centrinių venų kateterius šalinamas oras, tiekama deguonies. Taikoma ir hiperbarinė oksigenacija. Būtina užtikrinti gyvybines funkcijas – kraujotaką ir kvėpavimą.

14.3. EMBOLIJA AMNIONO VANDENIMIS

Tai reta, nenuspėjama ir mirtina nėščiųjų komplikacija, pasitaikanti 2–7 atvejais iš 100 000 gimdymų. Mirtingumas 0,5–6/ 100 000 gimdymų. Ši PE lemia didelį motinos ir vašiaus mirtingumą (atitinkamai 80 ir 40 proc.). Rizikos veiksniai: širdies, galvos smegenų kraujagyslių ar inkstų liga, placentos pirmeiga, polihidramnionas, negyvagimis, chorioamnionitas, hipertenzija, cezario pjūvis, instrumentinė pagalba gimdant. Embolija 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. Diagnozė paprastai remiasi kitų susirgimų paneigimu. Būtina užtikrinti gyvybines funkcijas – kraujotaką ir kvėpavimą. Specifinio gydymo nėra.

14.4. EMBOLIJA SVETIMKŪNIAIS

Į medicinos praktiką įdiegus naujas technologijas, smarkiai padaugėjo svetimkūnių sukeltos PE atvejų. 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 dešinioios 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. Būtinai 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. 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 atleidžiamos).
- Ankstyvas vaikščiojimas po operacijos.
- Adekvatus 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.

15.1. 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 antikoagulantus. 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 (25 lentelė). Jeigu yra kontraindikacijų skirti hepariną ar MMMH arba jų neturima, rekomenduojama fondaparinuxas arba mažos aspirino dozės, arba mechaninės profilaktikos priemonės, ypač protarpinė automatinė blauzdų raumenų kompresija.

Kombinuota profilaktika taikant nemedikamentines (mechanines) ir medikamentines priemones didelių operacijų metu yra efektyvesnė nei vien tik medikamentinė.

Pabrėžiama ankstyvo pooperacinio medikamentinių priemonių skyrimo (atnaujinimo) svarba. Medikamentinė profilaktika po didžiųjų operacijų turėtų trukti ilgiau nei tris savaites.

Atkreiptinas dėmesys, kad atliekant urologines transuretrines (endoskopines) procedūras pacientams, neturintiems kitų rizikos veiksnių, medikamentinė profilaktika nėra rekomenduojama.

VTE rizikai įvertinti galima naudoti Caprini modelį (26 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.

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

Rizika	Profilaktikos priemonė
Maža 1. Didelės ir mažos chirurginės operacijos jaunesniems nei 40 metų pacientams nesant rizikos veiksnių 2. Mažos chirurginės operacijos 40–60 m. pacientams nesant rizikos veiksnių	Nemedikamentinės profilaktikos priemonės Ankstyvas vaikščiojimas Elastinės kojinės Pakankamas skysčių vartojimas
Vidutinė 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 5 000 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 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
Didelė 1. Didelės chirurginės operacijos 40–60 metų pacientams, turintiems rizikos veiksnių 2. Didelės chirurginės operacijos vyresniems nei 60 metų pacientams	Nemedikamentinės profilaktikos priemonės

26 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	Elektivi artroplastika
Kūno masės indeksas $>25 \text{ kg/m}^2$	Didelė operacija ($>45 \text{ min.}$)	Šeiminė VTE anamnezė	Klubo, dubens, kojos lūžis
Sutinusios kojos	Laparoskopija ($>45 \text{ min.}$)	Leideno V faktorius	Ūminis nugaros smegenų pažeidimas
Varikozinės venos	Vėžys	Protrombinas G20210A	
Nėštumas arba pogimdyminis laikotarpis	Priverstinis gulėjimas ($>72 \text{ val.}$)	<i>Lupus</i> antikoaguliantas	
Anamnezėje neaiškios kilmės arba pasikartojantys persileidimai	Centrinės venos kate-teriai	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.)			
Uždegiminė žarnų liga anamnezėje			
Gulintis ligonis			

15.2. 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, fondaparinuksas, protarpinė automatinė blauzdų kompresija arba elastinės kompresinės kojinės.

15.3. PROFILAKTIKA NEUROCHIRURGIJOJE

Visi pacientai, kuriems atliekamos neurochirurginės operacijos, priskiriami didelės VTE rizikos grupei. Rekomenduojamos nemedikamentinės profilaktikos priemonės: elastinės kompresinės kojinės, protarpinė automatinė blauzdų kompresija. Paprastai dėl intrakranijinio kraujavimo rizikos medikamentinės profilaktikos priemonės neskiriamos, tačiau individualiai vertinant po operacijos galima skirti MMMH arba heparino. Kai trombozės rizika labai didelė, nemedikamentinės priemonės derinamos su MMMH.

15.4. 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;
- Tiesiogiai veikiančios antikoaguliantai;
- Protarpinė automatinė blauzdų raumenų kompresija.

Rekomendacijose minimas profilaktikos tiesiogiai veikiančiais antikoaguliantais pranašumas, palyginti su mažos molekulinės masės hepariniais. Jei negalima pasirinkti šių pirmųjų – pasirenkamas nefrakcionuotas heparinas.

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 mažiausiai 10–14 dienų profilaktiškai taikoma 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.

Kokią profilaktiką skirti patyrus didelę (dauginę) traumą, sprendžiama vertinant kraujavimo riziką. Esant didelei kraujavimo rizikai – ankstyva medikamentinė profilaktika neskiriama. Vėlesniu laikotarpiu, mažėjant kraujavimo rizikai – medikamentinė profilaktika skiriama.

SVARBU

- MMMH pradama gydyti mažiausiai 12 valandų prieš operaciją arba 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 fondaparinksu pradama 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.

15.5. PROFILAKTIKA SERGANT VIDAUS LIGOMIS

Vidaus ligomis sergantiems ligoniams nustatomas VTE rizikos laipsnis ir skiriamos profilaktikos priemonės, iki pacientas vėl taps visiškai aktyvus (27 lentelė). Jeigu yra kontraindikacijų gydyti antikoagulantais, skiriamos elastinės kompresinės kojines ir (arba) protarpinė automatinė blauzdų kompresija.

27 lentelė. Rizika ir profilaktika vidaus ligomis sergantiems asmenims

Rizika	Profilaktika
Maža Aktyvūs vidaus liga sergantys pacientai, neturintys ir turintys rizikos veiksnių	Profilaktika netaikoma
Vidutinė 1. Vyresni nei 70 metų pacientai, nejudrūs dėl ligos paūmėjimo 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> fondaparinksusas
Didelė 1. Vyresni nei 70 metų pacientai, nejudrūs dėl ligos paūmėjimo 2. Išeminis insultas 3. Širdies nepakankamumas (IV klasės pagal NŠA) 4. Šokas	Elastinės kompresinės kojines. Profilaktika tęsiama, iki pacientas bus visiškai aktyvus

15.6. 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 mūvėti kompresines kojines, kurių spaudimas – 15–30 mm Hg. VTE profilaktikai keliaujant aspirinas ir MMMH nerekomenduojami.

LITERATŪRA

1. Agnelli G, Büller 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. Arnaud Perrier, Pierre-Marie Roy, Olivier Sanchez, Grégoire Le Gal, Guy Meyer, Anne-Laurence Gourdier, 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.
5. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care* 2016; 20:80.
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. Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C, Bertoletti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Danays T, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galie N, Jimenez D, Klok FA, Kostrubiec M, Kozak M, Kupatt C, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Palazzini M, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Sanchez O, Schellong S, Sobkowicz B, Meyer G, Konstantinides SV. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Clin Res Cardiol*;doi: 10.1007/s00392-018-1405-1. Published online ahead of print 18 December 2018.
9. Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism in pregnancy. *Blood* 2002; 100:3470–8.
10. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic therapy during pregnancy. *Chest* 2004; 126:627S–644S.
11. 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.
12. Becker RC, Fintel DJ, Green D. Antithrombotic therapy (Second Edition) (Professional Communications, USA) 2002.
13. 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.
14. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1302–1309.
15. 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.
16. Blachere H, Latrabe V, Montaudon M, Valli N, Couffinhal T, Raheerisson C, et al. Pulmonary embolism revealed on helical CTangiography: comparisonwithventilation-perfusionradionuclide lung scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:1041–7.
17. 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.
18. 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.
19. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357:2277–2284.
20. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58:470–84.
21. Büller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004; 126:401S–428S.
22. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(15):1406–1415.
23. Büller 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.
24. 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.
25. Chan WS, Ginsberg JS. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Thrombosis Res* 2002; 107:85–91.

26. 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.
27. Cook JV. UK agency reports slight increase in radiation exposure. *BMJ* 2005; 330:1229.
28. 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.
29. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Mellemejaer S, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoepfer MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Jais X, Ambroz D, Treacy C, Morsolini M, Jenkins D, Lindner J, Dartevelle P, Mayer E, Simonneau G. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133:859–871.
30. den Exter PL, Van EJ, Kroft LJ, Erkens PM, Douma RA, Mos IC, Jonkers G, Hovens MM, Durian MF, ten CH, Beenen LF, Kamphuisen PW, Huisman MV. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2015; 114:26–34.
31. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B' Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16:809–813.
32. 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.
33. 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.
34. Ezekowitz MD, Connolly S, Perexh 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.
35. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Incidence, risk factors, management and outcomes of amniotic-fluid embolism: a population-based cohort and nested case-control study. *BJOG* 2016; 123:100–109.
36. Frascalanci I, Comoglio 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.
37. Galie' N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoepfer M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37:67119.
38. Ginsburg JS. Use antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114:524–30.
39. Guerin L, Couturaud B, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112:598–605.
40. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013; 131:24–30.
41. 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.
42. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:226–241.
43. Heidbuchel 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.
44. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012; 87 Suppl 1:S63–S67.
45. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143:697–706.
46. 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.

47. Hirsh J, Rachke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest* 2004; 126:188S–203S.
48. Hirsh JMD. Guidelines for antithrombotic therapy (fourth edition) (Hamilton) 2001.
49. Hirsh J, Guyat G, Albers GW, Harrington R. and executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence–Based Clinical Practice Genichelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133; 71–109.
50. 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.
51. 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.
52. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010; 170(19):1710–1716.
53. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion* 2015; 30:611–616.
54. 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
55. 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.
56. Jiméñez D, Aujesky D, Moores L, Gómez 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.
57. 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.
58. Kearon C. Natural History of Venous Thromboembolism. *Circulation (suppl.)* 2003; 107:22–30.
59. 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.
60. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Munzel T, Konstantinides SV, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020; 41:522–529.
61. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds needed. *Clin Chem* 2005; 51:825–9.
62. 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.
63. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 2020; 41:543–603.
64. 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.
65. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, Unver K, Bertini MJ, Sista AK, Hall MJ, Rosenberg JK, De Gregorio MA. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter Registry. *Chest* 2015; 148:667–673.
66. 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.
67. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4:724–31.
68. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314:677–686.
69. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146–153.
70. Legnani 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).
71. Legnani C, Palareti G, Cosmi B, Cini M, Tosetto 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.

72. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, James AH, McCullough LB, Menda Y, Paidas MJ, Royal HD, Tapsen VF, Winer-Muram HT, Chervenak FA, Cody DD, McNitt-Gray MF, Stave CD, Tuttle BD. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1200–1208.
73. Levy JH et al. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology* 2013; 118:1466–1474.
74. 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.
75. Matthews S. Imaging pulmonary embolism in pregnancy: what is the most appropriate imaging protocol? *The British Journal of Radiology*, 79 (2006), 441–444.
76. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Bakstyte G, Cecconi M, Choi DJ, Cohen Solal A, Christ M, Masip J, Arrigo M, Nouira S, Ojji D, Peacock F, Richards M, Sato N, Sliwa K, Spinar J, Thiele H, Yilmaz MB, Januzzi J. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016; 42:147–163.
77. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piron G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L, Aissaoui N, Neuschwander A, Zogheib E, Dupont H, Pili-Floury S, Ecartot F, Schiele F, Deye N, de Prost N, Favory R, Girard P, Cristinar M, Ferre A, Meyer G, Capellier G, Sanchez O. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicenter series of 52 cases. *Eur Heart J* 2018; 39:4196–4204.
78. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27:540–544.
79. Naudžiūnas A. Plaučių arterijos trombinė embolija. Monografija (Vilnius) 1998.
80. 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.
81. 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.
82. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81:235–8.
83. Ocker J. New Breast Shield reduces radiation to female breast during chest CT by up to 73%. *Medical News Today*, 16 May 2005.
84. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10:e004–029.
85. 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.
86. Pabinger I, Grafenhofer H. Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:322–4.
87. 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.
88. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128:243–245.
89. 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.
90. Posch F, Konigsbrugge O, Zielski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015; 136:582–589.
91. 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.
92. Pregnancy and medical radiation: International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 2000; 30:1–43.
93. Pulmonary embolus in pregnant patients: survey of ventilation-perfusion imaging policies and practice. *Radiology* 1998; 207:201–6.
94. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmueller 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.
95. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34:2363–2371.
96. Rehani MM. CT: caution on radiation dose. *Ind J Radiol Imag* 2000; 10:19–20.
97. 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.

98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, Van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311:1117–1124.
102. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125:2092–2099.
103. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004 May 11; 109(18):2160–7.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998; 104:332–338.
108. 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.
109. Sergančiūjū plaučių arterijos tromboembolija diagnostikos, gydymo ir profilaktikos taisyklės. Metod. rekomendacijos. red. Naudžiūnas A. Kaunas, 1998.
110. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48:475–489.
111. Siegal DM & Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013; 34:489–500.
112. Smirnov MD. Inhibition of activated protein C anticoagulant activity by prothrombin. *Blood* 1999;94:3839–46.
113. Society for Maternal-Fetal Medicine; Pacheco LD, Saade G, Hankins GD, Clark SL. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:B16–B24.
114. 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.
115. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39:1330–1393.
116. 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.
117. 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.
118. Statutory Instruments. Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations 2000. London: HMSO, 2000, No. 1059. Boiselle PM, Reddy SS, Villas PA, Liu A, Seibyl JP.
119. 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.
120. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK.; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012; 10:2277–2286.

121. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheterdirected treatment of pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis of modern literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23:821–829.
122. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122:1712–1723.
123. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè 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.
124. Tripodi A. D-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clinical chemistry* 1256–1262 (2011).
125. 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.
126. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bemmel T, Bertoletti L, Couturaud F, van Dooren YPA, Elias A, Faber LM, Hofstee HMA, van der Hulle T, Kruip M, Maignan M, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV; Artemis Study Investigators. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2019; 380:1139–1149.
127. 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.
128. van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost* 2011; 9:257–266.
129. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, Pratesi M, Lopez R, Bedate P, Lobo JL, Jara-Palomares L, Portillo AK, Grifoni S. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax* 2015; 70:333–338.
130. Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, Paladini B, Liedl G, Cangioli E, Grifoni S, Jimenez D. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med* 2017; 12:657–665.
131. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med* 2013; 61:330–338.
132. Veninių tromboembolijų gydymas ir profilaktika (metodinės rekomendacijos). Red. Naudžiūnas A. Kaunas, 2003.
133. Verhaege R, Agnelli G, Becatini C et al. Therapeutic aspects of pulmonary embolism. *Eur Resp Mon*, 2003, 27, 25–32.
134. Verhaege R, de Moerloose P, Huisman MV et al. Diagnostic aspects of pulmonary embolism. *Eur Resp Mon*, 2003; 27, 15–24.
135. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:187–205.
136. Watson SJ, Jones AL, Oatway WB, Hughes JS. Health Protection Agency. Ionising radiation exposure of the UK population: 2005 review. HPA – RPD – 001.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016; 118:1340–1347.
141. White WA. Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation (suppl.)* 2003; 107:4–8.
142. Wicki 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.
143. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002; 224:487–92.
144. 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.

Pirmoji mokomoji knyga „Plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos“ išleista prieš septynerius, o antroji – prieš penkerius metus. Autoriai tikisi, kad ši trečioji mokomoji knyga bus vertinga ne tik praktikuojantiems gydytojams bei rezidentams, bet ir medicinos studentams.

Išleido UAB „Medicinos spaudos namai“,
Karaliaus Mindaugo pr. 7, 44033 Kaunas
Tiražas 700 vnt.