



Препоръки на Европейското дружество по кардиология за диагностика и лечение на острия белодробен емболизъм 2014

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

Одобрени от Европейското респираторно дружество (ERS)

Автори/членове на работната група: Stavros V. Konstantinides* (Председател) (Германия/Гърция), Adam Torbicki* (Съпредседател) (Полша), Giancarlo Agnelli (Италия), Nicolas Danchin (Франция), David Fitzmaurice (Обединено кралство), Nazzareno Galiè (Италия), J. Simon R. Gibbs (Обединено кралство), Menno V. Huisman (Холандия), Marc Humbert† (Франция), Nils Kucher (Швейцария), Irene Lang (Австрия), Mareike Lankeit (Германия), John Lekakis (Гърция), Christoph Maack (Германия), Eckhard Mayer (Германия), Nicolas Meneveau (Франция), Arnaud Perrier (Швейцария), Piotr Pruszczyk (Полша), Lars H. Rasmussen (Дания), Thomas H. Schindler (САЩ), Pavel Svtil (Чешка република), Anton Vonk Noordegraaf (Холандия), Jose Luis Zamorano (Испания), Maurizio Zompatori (Италия)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмБХ И Ко КГ – Клон България.

Комитет за практически препоръки (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC: Jose Luis Zamorano (Председател) (Испания), Stephan Achenbach (Германия), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Вах (Холандия), Hector Bueno (Испания), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Обединено кралство), Çetin Erol (Турция), Robert Fagard (Белгия), Roberto Ferrari (Италия), David Hasdai (Израел), Arno Hoes (Холандия), Paulus Kirchhof (Германия/Обединено кралство), Juhani Knuuti (Финландия), Philippe Kolh (Белгия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Ales Linhart (Чешка република), Petros Nihoyannopoulos (Обединено кралство), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Per Anton Sirnes (Норвегия), Juan Luis Tamargo (Испания), Michal Tendera (Полша), Adam Torbicki (Полша), William Wijns (Белгия), Stephan Windecker (Швейцария).

*Автори за кореспонденция: Stavros Konstantinides, Centre for Thrombosis and Hemostasis, Johannes Gutenberg University of Mainz, University Medical Centre Mainz, Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz, Germany. Tel: +49 613 1176255, Fax: +49 613 1173456. Email: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de, and Department of Cardiology, Democritus University of Thrace, Greece. Email: skonst@med.duth.gr.
Adam Torbicki, Department of Pulmonary Circulation and Thromboembolic Diseases, Medical Centre of Postgraduate Education, ECZ-Otwock, Ul. Borowa 14/18, 05-400 Otwock, Poland. Tel: +48 22 7103052, Fax: +48 22 710315. Email: adam.torbicki@ecz-otwock.pl.

† Представяващ Европейското респираторно дружество

Други подразделения на ESC участвали в разработката на този документ:

Асоциации към ESC: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), Heart Failure Association (HFA), Съвети на ESC: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

Работни групи на ESC: Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography, Peripheral Circulation, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis.

Отказ от отговорност 2014: Препоръките на ESC представят вижданията на ESC постигнати след внимателно обмисляне на научните и медицинските знания и на доказателствата налични към момента на написването.

ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки, публикувани от съответните обществени здравни органи, особено във връзка с правилното приложение на здравни или терапевтични стратегии. Здравните специалисти са насърчавани да вземат препоръките на ESC изцяло предвид при изготвянето на своята клинична оценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC, обаче, в никакъв случай не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, съобразени със здравословното състояние на всеки пациент, след обсъждане с него и, когато е подходящо или необходимо, с лицето полагащо грижи за пациента. Препоръките на ESC не освобождават здравните специалисти от подробно и внимателно запознаване със съответните официални, актуализирани препоръки или насоки, публикувани от компетентните обществени здравни органи, за да подхождат към всеки отделен пациент в съответствие с научно приетите данни, съобразно етичните и професионалните си задължения. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се за лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.

Рецензенти от националните кардиологични дружества: посочени в приложението.

© Европейско дружество по кардиология 2014. Всички права запазени. За разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Рецензенти: Çetin Erol (Координатор по рецензиите наCPG) (Турция), David Jimenez (Координатор по рецензиите) (Испания), Walter Ageno (Италия), Stefan Agewall (Норвегия), Riccardo Asteggiano (Италия), Rupert Bauersachs (Германия), Cecilia Becattini (Италия), Henri Bounameaux (Швейцария), Harry R. Büller (Холандия), Constantinos H. Davos (Гърция), Christi Deaton (Обединено кралство), Geert-Jan Geersing (Холандия), Miguel Angel Gómez Sanchez (Испания), Jeroen Hendriks (Холандия), Arno Hoes (Холандия), Mustafa Kilickar (Турция), Вячеслав Мареев (Русия), Manuel Monreal (Испания), Joao Morais (Португалия), Petros Nihoyannopoulos (Обединено кралство), Bogdan A. Popescu (Румъния), Olivier Sanchez† (Франция), Alex C. Spyropoulos (САЩ).

Редактор: доц. д-р Мария Токмакова, д.м., Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, Медицински Университет Пловдив, член на УС и научен секретар на Дружеството на кардиолозите в България.

Формулярите, съдържащи данни за авторите и рецензентите са налични на уебсайта на ESC www.escardio.org/guidelines

Ключови думи Препоръки • Белодробен емболизъм • Венозна тромбоза • Шок • Хипотония • Гръдна болка • Диспнея • Сърдечна недостатъчност • Диагностика • Лечение – Антикоагулация • Тромболиза

Съдържание

Съкращения и акроними	02	5.8.1. Белодробен емболизъм с шок или хипотония (високорисков белодробен емболизъм)	28
1. Предисловие	03	5.8.2. Белодробен емболизъм без шок или хипотония (умерено- или нискорисков белодробен емболизъм)	28
2. Увод	04	5.9. Нерешени въпроси	31
2.1. Епидемиология	05	6. Продължителност на антикоагулацията	31
2.2. Предразполагащи фактори	05	6.1. Нови перорални антикоагуланти за удължено лечение	32
2.3. Естествена еволюция	06	7. Хронична тромбоемболична белодробна хипертония	34
2.4. Патофизиология	06	7.1. Епидемиология	34
2.5. Клинична класификация на белодробния емболизъм според тежестта му	07	7.2. Патофизиология	34
3. Диагностика	07	7.3. Клинична картина и диагностика	34
3.1. Клинична картина	07	7.4. Лечение и прогноза	35
3.2. Оценка на клиничната вероятност	08	8. Специфични проблеми	36
3.3. Изследване на Д-димер	08	8.1. Бременност	36
3.4. Компютър-томографска пулмоангиография	10	8.1.1. Диагностика на белодробния емболизъм при бременност	36
3.5. Белодробна скintiграфия	11	8.1.2. Лечение на белодробния емболизъм при бременност	37
3.6. Пулмоангиография	12	8.2. Белодробен емболизъм и рак	38
3.7. Ангиография с ядрено-магнитен резонанс	12	8.2.1. Диагностика на белодробния емболизъм при пациенти с карцином	38
3.8. Ехокардиография	12	8.2.2. Прогноза на белодробния емболизъм при пациенти с карцином	38
3.9. Компресионна венозна ултрасонография	13	8.2.3. Поведение при белодробен емболизъм при пациенти с карцином	38
3.10. Диагностични стратегии	13	8.2.4. Окултен карцином представящ се като непровокиран белодробен емболизъм	39
3.10.1. Суспектен белодробен емболизъм с шок или хипотония	13	8.3. Нетромботичен белодробен емболизъм	39
3.10.2. Суспектен белодробен емболизъм без шок или хипотония	14	8.3.1. Септичен емболизъм	39
3.11. Нерешени въпроси	16	8.3.2. Белодробна емболизация на чужд материал	39
4. Прогностична оценка	17	8.3.3. Мастен емболизъм	39
4.1. Клинични параметри	17	8.3.4. Въздушен емболизъм	40
4.2. Изобразяване на дясната камера с ехокардиография или компютър-томографска ангиография	18	8.3.5. Емболизация на амниотична течност	40
4.3. Лабораторни тестове и биомаркери	19	8.3.6. Туморен емболизъм	40
4.3.1. Маркери за деснокамерна дисфункция	19	9. Приложение	40
4.3.2. Маркери за миокардно увреждане	19	Източници	41
4.3.3. Други (несърдечни) лабораторни маркери	20		
4.4. Комбинирани методи и скорове	20		
4.5. Стратегии за прогностична оценка	21		
5. Лечение в острата фаза	21		
5.1. Хемодинамична и респираторна подкрепа	21		
5.2. Антикоагулация	22		
5.2.1. Парентерална антикоагулация	22		
5.2.2. Витамин К антагонисти	23		
5.2.3. Нови перорални антикоагуланти	23		
5.3. Тромболитично лечение	25		
5.4. Хирургична емболектомия	26		
5.5. Перкутанно катетър-насочено лечение	26		
5.6. Венозни филтри	26		
5.7. Ранна дехоспитализация и домашно лечение	27		
5.8. Терапевтични стратегии	28		

Съкращения и акроними

ACS	acute coronary syndrome
AMPLIFY	Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-line Therapy
aPTT	activated partial thromboplastin time

b.i.d.	bis in diem (twice daily)
b.p.m.	beats per minute
BNP	brain natriuretic peptide
BP	blood pressure
CI	confidence interval
CO	cardiac output
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPG	Committee for Practice Guidelines
CRNM	clinically relevant non-major
CT	computed tomographic/tomogram
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension
CUS	compression venous ultrasonography
DSA	digital subtraction angiography
DVT	deep vein thrombosis
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ESC	European Society of Cardiology
H-FABP	heart-type fatty acid-binding protein
HIT	heparin-induced thrombocytopenia
HR	hazard ratio
ICOPER	International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
ICRP	International Commission on Radiological Protection
INR	international normalized ratio
iPAH	idiopathic pulmonary arterial hypertension
IVC	inferior vena cava
LMWH	low molecular weight heparin
LV	left ventricle/left ventricular
MDCT	multi-detector computed tomographic (angiography)
MRA	magnetic resonance angiography
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NOAC(s)	Non-vitamin K-dependent new oral anticoagulant(s)
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
o.d.	omni die (every day)
OR	odds ratio
PAH	pulmonary arterial hypertension
PE	pulmonary embolism
PEA	pulmonary endarterectomy
PEITHO	Pulmonary Embolism THrOmbolysis trial
PESI	pulmonary embolism severity index
PH	pulmonary hypertension
PIOPED	Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
PVR	pulmonary vascular resistance
RIETE	Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica venosa
RR	relative risk
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
RV	right ventricle/ventricular
SPECT	single photon emission computed tomography
sPESI	simplified pulmonary embolism severity index
TAPSE	tricuspid annulus plane systolic excursion
Tc	technetium
TOE	transoesophageal echocardiography
TTR	time in therapeutic range
TV	tricuspid valve
UFH	unfractionated heparin
V/Q	scan ventilation-perfusion scintigraphy
VKA	vitamin K antagonist(s)
VTE	venous thromboembolism

1. Предисловие

Препоръките обобщават и подлагат на оценка всички налични към момента на написването доказателства по специфична тема, с цел да подпомогнат лекарите в избора на най-добрите стратегии за лечение на конкретния пациент с дадено заболяване, вземайки предвид повлияването на клиничния изход, както и съотношението риск-полза отнасящи се до специфични диагностични или терапевтични средства. Препоръките трябва да подпомогнат лекаря при вземане на решения в ежедневната практика, но окончателните решения относно конкретния пациент трябва да се вземат от лекувания(те) здравен(ни) специалист(и) след обсъждане с пациента и евентуалния придружител.

В последните години Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC), както и други дружества и организации публикуваха голям брой указания. Поради значението им за клиничната практика, при разработката на указания бяха установени критерии за качество, с цел постигане на прозрачност на всички решения за потребителя. Препоръките за формулиране и издаване на указания на ESC могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC върху дадената тема и се осъвременяват редовно.

Членовете на тази Работна група са избрани от ESC, така че да представляват специалистите, полагащи медицински грижи за пациенти с това заболяване. Избраните експерти в областта са направили подробен преглед на публикуваните доказателства за поведението (включително диагностиката, лечението, превенцията и рехабилитацията) при дадено заболяване в съответствие с политиката на Комитета за практическите указания (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC. Изготвена е критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на съотношението риск-полза. При наличие на данни са включени приблизителни оценки на очаквания здравен изход за по-големи популации. Нивата на доказателственост и тежестта (класа) на препоръките за специфични терапевтични подходи са измерени и степенувани според предварително дефинирани скали, както е посочено в *таблицы 1 и 2*.

Експертите в групите на авторите и рецензентите са попълнили Декларация за интерес, с цел установяване на всички реални и възможни източници на конфликт на интереси. Тези формуляри са събрани в един общ файл и могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени касаещи декларациите за интерес, които възникват по време на периода на написване на документа, трябва да бъдат съобщени в ESC и да бъдат актуализирани. Работната група е получила финансова подкрепа изцяло от ESC, без каквото и да е участие на свързаната със здравеопазването индустрия.

Комитетът за практическите указания (CPG) на ESC упражнява контрол и координира подготовката на нови указания, изготвяни от работни групи, експертни групи или консенсусни групи. Комитетът е отговорен и за процеса на одобряване на тези указания. Препоръките на ESC се подлагат на подробен преглед от CPG и външни експерти. След съответни повторни преразглеждания, те се одобряват от всички експерти участващи в Работната група. Окончателният документ се одобрява от CPG за публикуване в *European Heart Journal*. Той е бил изработен след внимателно проучване на научни-

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

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

те и медицински знания и доказателствата съществуващи по същото време.

При разработката на препоръки на ESC целта е както включване на най-новите научни изследвания, така и създаване на образователни инструменти и програми за приложение на препоръките. За внедряване на препоръките се изготвят сбити джобни версии на препоръките, обобщаващи презентации, брошури с основни послания, обобщаващи карти за неспециалисти, електронни версии за дигитални приложения (смартфони и др.). Тези версии са съкратени и поради това, при необходимост, потребителят трябва винаги да направи справка с пълната версия на текста, която е достъпна безплатно на уебсайтовете на ESC. Националните дружества влизачи в ESC се насърчават да одобряват, преведат и внедрят препоръките на ESC. Програми за внедряване са необходими, тъй като е доказано, че изходът от заболяването може да се повлияе благоприятно при задълбочено прилагане на клиничните препоръки.

Необходими са обследвания и регистри, за да се удостоверят, че обичайната ежедневна практика следва указанията

ята в препоръките, за да бъде затворен цикълът клинично изпитване – изработване на писмени препоръки – разпространяване – приложение на тези препоръки в клиничната практика.

Здравните специалисти са насърчавани да вземат препоръките на ESC изцяло предвид при изготвянето на своята клинична оценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC, обаче, в никакъв случай не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, съобразени със здравословното състояние на всеки пациент, след обсъждане с него и, когато е подходящо или необходимо, с лицето полагащо грижи за пациента. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.

2. Увод

Този документ следва след двете предишни издания на Препоръки на ESC посветени на клиничното поведение при белодробен емболизъм публикувани през 2000 и 2008 г. Много указания запазват или повърждават валидността им, но новите данни разширяват или модифицират познанията ни по отношение на оптималната диагностика, оценка и лечение при пациенти с БЕ (PE, pulmonary embolism). Най-важните нови клинични аспекти на тази версия 2014, в сравнение с предишната версия от 2008 г., обхващат:

- (1) Наскоро идентифицирани фактори предразполагащи към венозен тромбоемболизъм
- (2) Опростяване на правилата за клинично предсказване
- (3) Възрастово коригирани стойности на Д-димера
- (4) Субсегментен белодробен емболизъм
- (5) Случаен, клинично неподозирен белодробен емболизъм

- (6) Съвременна рискова стратификация на белодробен емболизъм със среден риск
- (7) Започване на лечението с витамин К антагонисти
- (8) Лечение и вторична профилактика на венозния тромбоемболизъм с новите директни (пер)орални антикоагуланти
- (9) Ефикасност и безопасност на реперфузионното лечение при пациенти със среден риск
- (10) Ранна дехоспитализация и домашно (извънболнично) лечение на белодробния емболизъм
- (11) Настояща диагностика и лечение на хроничната тромбоемболична белодробна хипертония
- (12) Официални препоръки за поведение при белодробен емболизъм по време на бременност и на белодробен емболизъм при пациенти с карцином.

Тези нови аспекти бяха интегрирани с предишните познания, за да бъдат предложени оптимални и по възможност обективно потвърдени стратегии за поведение при пациенти със суспектен или потвърден белодробен емболизъм. С цел ограничаване на обема на печатния текст, допълнителна информация, таблици, фигури и източници могат да бъдат намерени като електронни допълнения в уебсайта на ESC website (www.escardio.org).

2.1. Епидемиология

Венозният тромбоемболизъм (VTE, VTE, venous thromboembolism) включва дълбоката венозна тромбоза (ДВТ, DVT, deep vein thrombosis) и белодробния емболизъм (БЕ, PE, pulmonary embolism). Той е третото по честота сърдечно-съдово заболяване с обща годишна честота 100–200 на 100 000 жители.^{1,2} VTE може да бъде летален в острата фаза или да доведе до хронична болест и инвалидност,^{3–6} но е и често предотвратим.

Острият БЕ е най-сериозната клинична презентация на VTE. Тъй като в повечето случаи БЕ е следствие на ДВТ, повечето от съществуващите данни за неговата епидемиология, рискови фактори и естествено развитие произхождат от проучвания на VTE в неговата цялост.

Епидемиологията на БЕ е трудно да се установи, тъй като той може да остане безсимптомен или диагностицирането му може да бъде случайно;² в някои случаи първата проява на БЕ може да бъде внезапна смърт.^{7,8} БЕ като цяло е една от основните причини за смъртност, болестност и хоспитализация в Европа. По оценка на базата на епидемиологичен модел, през 2004 г. в шест страни от Европейски съюз (с население общо 454,4 млн) над 317 000 смъртни случая са били свързани с VTE.² 34% от тези случаи са били с внезапен фатален БЕ, а 59% се дължат на смърт в резултат на БЕ, който е останал приживе недиагностициран; само 7% от пациентите с ранна смърт са били с правилно диагностициран приживе БЕ. Тъй като пациенти на възраст над 40 години са с повишен риск в сравнение с по-младите пациенти и рискът приблизително се удвоява с всяка следваща декада, в бъдеще се очаква непрекъснато нарастващ брой пациенти да бъдат диагностицирани с (и вероятно да починат от) БЕ.⁹

В детска възраст проучвания установяват годишна честота на VTE между 53 и 57 на 100 000 сред хоспитализирани пациенти,^{10,11} и между 1,4 и 4,9 на 100 000 в общността като цяло.^{12,13}

2.2. Предразполагащи фактори

Списък на предразполагащи (рискови) фактори за VTE е показан в *таблица 1 на електронното приложение*. Има голямо количество предразполагащи фактори на околната среда и генетични фактори. VTE се разглежда като следствие от взаимодействието между – обикновено устойчиви – рискови фактори от страна на пациента и – обикновено временни – рискови фактори на околната среда. VTE се счита за „провокиран“ при установяване на временни или обратими рискови фактори (като операция, травма, имобилизация, бременност, употреба на перорални контрацептиви или хормонална заместителна терапия) през последните 6 седмици до 3 месеца преди диагностицирането му¹⁴ и „непровокиран“ при липса на такива фактори. БЕ може да настъпи и при липса на всякакъв известен фактор. Наличието на постоянни – за разлика от големи временни – рискови фактори може да окаже влияние върху решението относно продължителността на антикоагулантната терапия след първи епизод на БЕ.

Голямата травма, хирургичните операции, фрактурите на долните крайници, ставните заместващите операции и травмите на гръбначния стълб са силно провокиращи фактори за VTE.^{9,15} Карциномът е добре известен предразполагащ фактор за VTE. Рискът от VTE варира според вида на карцинома,^{16,17} злокачествените хематологични заболявания, белодробният карцином, гастроинтестиналният карцином, карциномът на панкреаса и мозъчният карцином са свързани с най-висок риск.^{18,19} Нещо повече, карциномът е силен рисков фактор за обща смъртност след епизод на VTE.²⁰

При фертилни жени пероралната контрацепция е най-честият предразполагащ фактор за VTE.^{21,22} Настъпващият по време на бременността VTE е основна причина за майчина смърт.²³ Рискът е най-голям през третия триместър на бременността и в първите 6 седмици постпартум, като 3 месеца след раждане той е до 60 пъти по-висок, отколкото при небременни жени.²³ *In vitro* фертилизацията повишава допълнително риска от свързан с бременност VTE. В проучване на данни от един шведски регистър в напречен срез, общият риск от БЕ (в сравнение с риска при коригирана за възраст група жени, чието първо дете е било родено без *in vitro* фертилизация) е бил особено повишен през първия триместър на бременността [hazard ratio (HR) 6.97; 95% confidence interval (CI) 2.21–21.96]. Абсолютният брой жени получили БЕ е нисък и в двете групи (3.0 vs. 0.4 случая на 10 000 бременности в първия триместър и 8.1 vs. 6.0 на 10 000 бременности изобщо).²⁴ При жени в менопауза, които получават заместителна хормонална терапия, рискът от VTE варира в широки граници в зависимост от използваната лекарствена форма.²⁵

Установено е, че инфекциите са честа причина за хоспитализация за VTE.^{15,26,27} Хемотрансфузията и средствата стимулиращи еритропоезата са също свързани с повишен риск от VTE.^{15,28}

БЕ в детска възраст е свързан обичайно с ДВТ и е рядко непровокиран. Счита се, че сериозните медицински състояния и централните венозни пътища често предизвикват БЕ.²⁹

VTE може да се разглежда като елемент от континуума на сърдечно-съдовата болест и често срещани рискови фактори – като тютюнопушене, затлъстяване, хиперхолестеролемиа, хипертония и захарен диабет^{30–33} – имат отношение към него, както и артериалната болест, по-специално атеросклерозата.^{34–37} Тази връзка, обаче, е поне отчасти непряка и може да се дължи на ефекта на коронарната артериална бо-

лест, а при тютюнопушене – на карцином.^{38,39} Миокардният инфаркт и сърдечната недостатъчност повишават риска от БЕ,^{40,41} от друга страна пациентите с ВТЕ са с повишен риск от последващ миокарден инфаркт и инсулт.⁴²

2.3. Естествена еволюция

Първите проучвания на естествената еволюция на ВТЕ са проведени в ортопедичната хирургия през 60-те години на ХХ век.⁴³ Данните събрани след това първоначално съобщение показват, че ДВТ се развива по-рядко в неортопедичната хирургия. Рискът от ВТЕ е най-висок през първите две следоперативни седмици, но остава повишен два до три месеца. Антитромбозната профилактика намалява сигнификантно риска от периоперативен ВТЕ. Честотата на ВТЕ намалява с увеличаване на продължителността на тромбопрофилактиката след голяма ортопедична операция и (в по-малка степен) онкологична операция: такава връзка не е доказана в общата хирургия.^{44,45} Мнозинството от пациентите със симптомна ДВТ имат проксимална локализация на тромбозата, която се усложнява от БЕ при 40–50% от случаите, често без клинични прояви.^{44,45}

Регистри и данни от дехоспитализации при неподбрани пациенти с БЕ или ВТЕ показват честота на общата 30-дневна смъртност между 9% и 11% и тримесечна смъртност варираща между 8.6% и 17%.⁴⁶⁻⁴⁸ След острата фаза на БЕ резолюцията на белодробните тромби, обективизирани от белодробни перфузионни дефекти, е често непълна. В едно проучване белодробната перфузионна сцинтиграфия показва нарушения при 35% от пациентите една година след остър БЕ, въпреки че степента белодробната съдова обструкция е била <15% в 90% от случаите.⁴⁹ Две относително скоростни проучвания включващи кохорти от 173 и 254 пациенти показват честота близо 30%.^{50,51} Честотата на потвърдената хронична тромбоемболична белодробна хипертония (ХТЕБХ, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, СТЕПН) след непровокиран БЕ понастоящем се изчислява на приблизително 1,5% (при широки вариации на докладваните данни от проучвания върху предимно малки кохорти), като повече случаи се установяват през първите 24 месеца след съответното събитие.^{52,53}

Рискът от рецидивирание на ВТЕ е проучен подробно.⁵⁴⁻⁵⁶ Въз основа на данни от историите на заболяването акумулативният дял пациенти с ранен рецидив на ВТЕ (на антикоагулантно лечение) достига 2,0% след 2 седмици, 6,4% след 3 месеца и 8% след 6 месеца; по-нови рандомизирани изпитвания на антикоагулацията (обсъдени в раздела за лечение в острата фаза) показват, че честотата на рецидивите в последно време вероятно е паднала значително. Честотата на рецидивирание е най-висока през първите две седмици и след това намалява. В ранната фаза наличието на карцином и невъзможността за бързо достигане на терапевтични нива на антикоагулация е вероятно независим предиктор на повишен риск от рецидивирание.^{56,57}

Съобщаваната кумулативна пропорция пациенти с късен рецидив на ВТЕ (след шест месеца и в повечето случаи след спиране на антикоагулацията) достига 13% след 1 година, 23% след 5 години и 30% след 10 years.⁵⁶ Честотата на рецидивирание като цяло изглежда не зависи от клиничната картина (ДВТ или БЕ) при първото събитие, но рекурентният ВТЕ най-често повтаря неговия вид (т.е., ако ВТЕ рецидивира след БЕ, най-вероятният рецидив ще бъде също под формата на БЕ). Рецидивът е по-чест след многократни епизоди на

ВТЕ, за разлика от случаите на единично събитие, както и след непровокиран ВТЕ, за разлика от временните рискови ситуации, по-специално хирургия.⁵⁸ Той е по-чест при жени, които продължават приема на хормони след епизод на ВТЕ и при пациенти, които са претърпели БЕ или проксимална венозна тромбоза в сравнение с дистална (на прасеца) венозна тромбоза. От друга страна фактори, за които не е установена окончателно независима връзка с късно рецидивирание, са възраст, мъжки пол,^{59,60} фамилна анамнеза за ВТЕ и повишен индекс на телесната маса.^{54,56} Повишеният Д-димер по време на или след спиране на антикоагулацията показва повишен риск от рецидивирание,⁶¹⁻⁶³ от друга страна, изолираните тромбофилни нарушения имат ниска предсказваща стойност и, както е установено, антикоагулантното лечение въз основа на тестове за тромбофилия не намалява рецидивите на ВТЕ.^{64,65}

2.4. Патофизиология

Острият БЕ нарушава циркулацията и газовия обмен. Деснокамерната (ДК, right ventricular, RV) недостатъчност поради тензионно претоварване се счита главна причина за смърт при тежък БЕ.

Налягането в белодробната артерия се повишава, само ако над 30–50% от общата площ на напречното сечение на белодробното артериално русло е оклудирано от тромбоемболи.⁶⁶ Индуцираната от БЕ вазоконстрикция, предизвикана от освобождаването на тромбоксан А2 и серотонин, допринася за началното покачване на белодробно-съдовото съпротивление след БЕ,⁶⁷ ефект, който може да бъде преодолян с вазодилатори.^{68,69} Анатомичната обструкция и вазоконстрикцията водят до повишение на белодробно-съдовото съпротивление и пропорционално понижение на артериалния комплайнс.⁷⁰

Рязкото покачване на белодробно-съдовото съпротивление води до ДК дилатация, която променя контрактилните свойства на ДК миокард по механизма на Frank-Starling. Покачването на ДК налягане и обем води до повишение на напрежението в стената и разтягане на миоцитите. ДК контракция се удължава, докато неврохуморалната активация води до инотропна и хронотропна стимулация. Заедно със системната вазоконстрикция, тези компенсаторни механизми повишават налягането в белодробната артерия, което подобрява кръвотока през задръстеното белодробно-съдово русло, като по този начин временно стабилизира системното кръвно налягане (АН, blood pressure, BP).⁷¹ Степента на незабавната адаптация е ограничена, тъй като неподготвената предварително тънкостенна дясна камера (ДК, right ventricle, RV) е неспособна да генерира средно налягане в белодроната артерия над 40 mm Hg.

Удължаването на ДК контракция до ранната диастола на лявата камера води до изместване наляво на междукламерната преграда.⁷² Десинхронизацията на камерите може да се задълбочи при развитие на десен бедрен блок. В резултат на това левокамерното (ЛК, left ventricular, LV) пълнене е затруднено в ранната диастола и това може да доведе до понижаване на сърдечния дебит и да засили системната хипотония и хемодинамичната нестабилност.⁷³

Както е описано по-горе, прекомерната неврохуморална активация при БЕ може да се дължи както на патологичното напрежение на стената на ДК, така и на циркулаторния шок. Откриването на масивни инфилтрати в ДК миокард при пациенти починали до 48 часа след началото на остър БЕ може



да се обясни с високите нива на епинефрин (адреналин) освободен в резултат на БЕ-индуциран „миокардит“.⁷⁴ Този възпалителен отговор би могъл да обясни вторичната хемодинамична дестабилизация, която настъпва понякога 24–48 часа след остър БЕ, макар че алтернативното обяснение в някои от тези случаи може да е рецидив на БЕ.⁷⁵

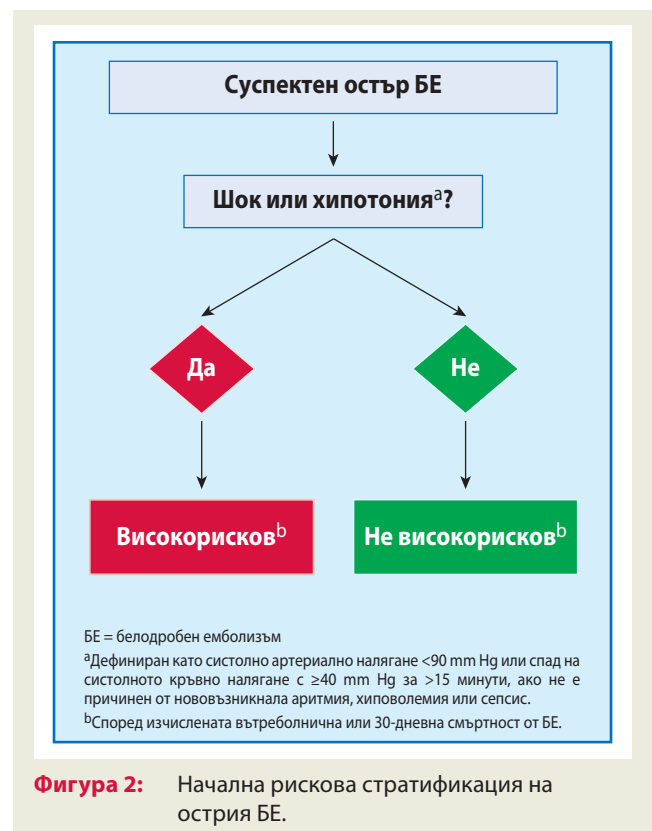
И накрая, връзката между повишените нива на циркулиращите биомаркери за миокардно увреждане и неблагоприятния ранен изход показва, че ДК исхемия има патофизиологично значение в острата фаза на БЕ.⁷⁶⁻⁷⁸ Въпреки че ДК инфаркт не е чест след БЕ, дисбалансът между кислородно снабдяване и нужда вероятно води до увреждане на кардиомиоцитите и допълнително намаляване на контрактилните сили.

Неблагоприятните ефекти на острия БЕ върху ДК миокард и циркуляцията са обобщени във *фигура 1*.

Дихателната недостатъчност при БЕ се дължи предимно на хемодинамични нарушения.⁷⁹ Ниският сърдечен дебит води до десатурация на смесената венозна кръв. Допълнително зоните с намален кръвоток в задръстените съдове в комбинация със зони на свръхоросяване на капилярното русло от неоклудирани съдове водят до диспропорция вентилация-перфузия, което допринася за хипоксемията. При около една трета от пациентите се установява с ехокардиография дясно-ляво шънт през проходим *форамен овале*: той се дължи на обърнат градиент на налягането между дясното предсърдие и лявото предсърдие и може да доведе до тежка хипоксемия и повишен риск от парадоксален емболизъм и инсулт.⁸⁰ И накрая, дори и когато не засягат хемодинамиката, малките дистални емболи могат да създадат области на алвеоларна хеморагия, водеща до хемоптиза, плеврит и плеврален излив, който обикновено е малък. Тази клинична презентация е позната като „белодробен инфаркт“. Ефектите ѝ върху газовия обмен обикновено са слаби, освен при пациенти с предшестваща кардиореспираторна болест.

2.5. Клинична класификация на белодробния емболизъм според тежестта му

Клиничната класификация на тежестта на даден епизод на остър БЕ се базира на изчисления ранен риск от смърт поради БЕ определящ се от вътреболничната или 30-дневната смъртност (*фигура 2*). Тази стратификация, която има важно значение за диагностичните и терапевтичните стратегии предложени в тези препоръки, се базира на клиничния статус на пациента при представянето му, като високорисков БЕ се подозира или потвърждава при наличие на шок или персистираща артериална хипотония, а невисокорисков БЕ при тяхното отсъствие.



3. Диагностика

В рамките на тези Препоръки и за целите на клиничното поведение „потвърден БЕ“ се дефинира като вероятност за БЕ, която е толкова голяма, че оправдава нуждата от специфично лечение за БЕ, а „изключен БЕ“ се дефинира като вероятност за БЕ, която е толкова ниска, че въздържането от специфично лечение за БЕ е свързано с приемливо нисък риск.

3.1. Клинична картина

Своевременната диагностика при БЕ може да бъде пропусната, тъй като клиничните признаци и симптоми са неспецифични (*таблица 3*). Когато клиничната картина породил съмнение за БЕ при даден пациент, това трябва да доведе до бързи обективни допълнителни изследвания. При повечето

Таблица 3: Клинични характеристики на пациентите със suspectен БЕ в спешното отделение [по Pollack et al. (2011)].⁸²

Прояви	Потвърден БЕ (n = 1880)	Непотвърден БЕ (n = 528)
Диспнея	50%	51%
Гръдна болка с плеврален характер	39%	28%
Кашлица	23%	23%
Субстернална гръдна болка	15%	17%
Фебрилитет	10%	10%
Хемоптиза	8%	4%
Синкоп	6%	6%
Болка в единия долен крайник	6%	5%
Белези на ДВТ (едностранно подуване на крайник)	24%	18%

ДВТ = дълбока венозна тромбоза

пациенти suspectия за БЕ се поражда при диспнея, гръдна болка, пресинкоп или синкоп и/или хемоптиза.⁸¹⁻⁸³ Артериалната хипотония и шока са редки, но важни клинични прояви, тъй като те означават централен БЕ и/или силно понижени хемодинамичен резерв. Синкопът е рядък, но може да настъпи независимо от наличието на хемодинамична нестабилност.⁸⁴ И накрая, БЕ може да бъде напълно безсимптомен и да се установи случайно в хода на диагностично уточняване на друго заболяване или при аутопсия.

Гръдната болка е чест симптом на БЕ и обикновено се причинява от плеврално дразнене поради дистални емболи причиняващи белодробен инфаркт.⁸⁵ При централен БЕ гръдната болка може да има типичен ангинозен характер, най-вероятно израз на ДК исхемия, която изисква диференциална диагноза с остър коронарен синдром (ОКС) или аортна дисекция. Диспнеята може да бъде остра и тежка при централен БЕ; при малък периферен БЕ тя често е лека и може да бъде преходна. При пациенти с предшестваща сърдечна недостатъчност или белодробна болест влошаването на диспнеята може да бъде единственият симптом насочващ към БЕ.

Познаването на предразполагащите фактори за ВТЕ е важно за определяне на вероятността за БЕ, която нараства с броя на наличните предразполагащи фактори; все пак, при цели 30% от пациентите с БЕ не се установява нито един рисков фактор.⁸⁶ При кръвнo-газовия анализ хипоксемията се счита за типична находка при остър БЕ, но до 40% от пациентите имат нормална артериална кислородна сатурация, а 20% – нормален алвеоло-артериален кислороден градиент.^{87,88} Често се установява и хипокапния. Конвенционалният рентген на гръдния кош е често абнормен и, въпреки че находката обикновено е неспецифична при БЕ, той е полезен за изключване на други причини за диспнея или гръдна болка.⁸⁹ Електрокардиографските промени показващи ДК натоварване, като инверсия на Т-вълните в отвеждания V1-V4, QR-зъбецът във V1, S1Q3T3-находката и непълният или пъл-

ният десен бедрен блок, мога да бъдат от полза. Тези електрокардиографски промени се установяват обикновено при по-тежки случаи на БЕ;⁹⁰ при по-леки случаи единственото отклонение може да бъде синусова тахикардия установяваща се при 40% от пациентите. И накрая, предсърдни аритмии, най-често предсърдно мъждене, може да са свързани с остър БЕ.

3.2. Оценка на клиничната вероятност

Въпреки ограничената чувствителност и специфичност на отделните симптоми, признаци и обикновени тестове, комбинацията от данни, оценени клинично или с помощта на предсказващи критерии, позволява причисляване на пациентите със suspectен БЕ към различни категории на клинична или предтестова вероятност, които съответстват на нарастваща честота на реално потвърден БЕ. Тъй като следтестовата (напр. след компютърна томография) вероятност за БЕ зависи не само от данните получени от самия диагностичен тест, но и от предтестовата вероятност, оценката на последната е ключов етап във всички диагностични алгоритми за БЕ.

Значението на клиничната преценка се потвърждава от няколко големи серии,⁹¹⁻⁹³ включително PIOPED (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis).⁹⁴ Забележете, че клиничната преценка обикновено включва прости изследвания, като рентген на гръдния кош и електрокардиограма за диференциална диагноза. На клиничната преценка, обаче, ѝ липсва стандартизация; по тази причина са разработени няколко ясно формулирани клинични предсказващи правила. Най-често използваното от тях е предложеното от Wells et al. (таблица 4) клинично правило.⁹⁵ Това правило е широко потвърдено при използване на тристепенната схема (ниска, умерена или висока вероятност за БЕ) и двустепенната схема (вероятен или малко вероятен БЕ).⁹⁶⁻¹⁰⁰ То е просто и се базира на лесна за получаване информация; от друга страна тежестта на един субективен признак („алтернативна диагноза е по-малко вероятна от БЕ“) може да намали възпроизводимостта на правилото на Wells между различни наблюдатели.¹⁰¹⁻¹⁰³ Ревизираното Женевско правило е също просто и стандартизирано (таблица 4).⁹³ И двете са потвърдени в достатъчна степен.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Наскорото правилото на Wells и ревизираното женевско правило бяха опростени в опит да се подобри възприемането им от клиничната практика (таблица 4),^{107,108} а опростените версии бяха оценени от външни оценители.^{105,109} Независимо от кое от тези правила се използва, очакваният дял на пациентите с потвърден БЕ е около 10% в категорията пациенти с малка вероятност, 30% в категорията с умерена вероятност и 65% в категорията с висока вероятност при прилагане на тристепенната класификация.¹⁰⁴ Когато се използва двустепенната класификация, дялът на пациентите с потвърден БЕ сред категорията малко вероятен БЕ е около 12%.¹⁰⁴

3.3. Изследване на Д-димер

Д-димерът е повишен в плазмата при наличие на остра тромбоза, поради едновременна активация на коагулацията и фибринолизата. Негативната предсказваща стойност на теста за Д-димер е висока и нормалните му стойности правят БЕ или ДВТ малко вероятни. От друга страна, фибрин се об-

Таблица 4: Правила за клинично предсказване на БЕ

Списък	Точки по съответното правило за клинично решение	
	Оригинална версия ⁹⁵	Опростена версия ¹⁰⁷
Правило на Wells		
Предшестващи БЕ или ДВТ	1.5	1
Сърдечна честота ≥ 100 b.p.m.	1.5	1
Хирургия или имобилизация през последните четири седмици	1.5	1
Хемоптиза	1	1
Активен карцином	1	1
Клинични признаци на ДВТ	3	1
Алтернативна диагноза по-малко вероятна от БЕ	3	1
Клинична вероятност		
<i>Тристепенна скала</i>		
Ниска	0–1	N/A
Умерена	2–6	N/A
Висока	≥ 7	N/A
<i>Двустепенна скала</i>		
БЕ малко вероятен	0–4	0–1
БЕ вероятен	≥ 5	≥ 2
Резвизиран Женева скор	Оригинална версия⁹³	Опростена версия¹⁰⁸
Предшестващи БЕ или ДВТ	3	1
Сърдечна честота 75–94 b.p.m. ≥ 95 b.p.m.	3 5	1 2
Хирургия или фрактура през последните месеци	2	1
Хемоптиза	2	1
Активен карцином	2	1
Едностранна болка в долен крайник	3	1
Болка при палпация на дълбоките вени на долен крайник и еностранен едем	4	1
Възраст >65 години	1	1
Клинична вероятност		
<i>Тристепенна скала</i>		
Ниска	0–3	0–1
Умерена	4–10	2–4
Висока	≥ 11	≥ 5
<i>Двустепенна скала</i>		
БЕ малко вероятен	0–5	0–2
БЕ вероятен	≥ 6	≥ 3

b.p.m. = удара в минута (beats per minute); ДВТ = дълбока венозна тромбоза; БЕ = белодробен емболизъм.

Таблица 5: Диагностична стойност на различните тестове за изследване на Д-димер за изключване на остър БЕ според проучвания за клиничен изход

Проучване	Тест за Д-димер	Пациенти <i>n</i>	Честота на БЕ %	БЕ е изключен с теста за Д-димер и оценката за вероятност ^a <i>n</i> (%)	Тримесечен тромбоемболичен риск % (95% CI)
Carrier, 2009 (meta-analysis) ¹¹⁷	Vidas Изключване	5622	22	2246 (40)	0.1 (0.0–0.4)
Kearon, 2006; Wells, 2001 ^{97,100}	SimpliRed	2056	12	797 (39)	0.0 (0.0–0.5)
Leclercq, 2003; ten Wolde, 2004; van Belle, 2006 ^{99,129,130}	Tinaquant	3508	21	1123 (32)	0.4 (0.0–1.0)

CI = confidence interval (доверителен интервал); БЕ = белодробен емболизъм.

^aниска или умерена клинична вероятност или БЕ малко вероятен в зависимост от проучването.

разува също и при широк кръг от състояния, като карцином, възпаление, травма, хирургична намеса и некроза. Съответно, позитивната предсказваща стойност на повишения Д-димер е ниска и тестът няма стойност за потвърждаване на БЕ.

Използват се редица анализи за изследване на Д-димер.^{110,111} Количественият ензимно свързан имуносорбционен анализ (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) и базиращите се на него анализи имат диагностична чувствителност $\geq 95\%$ и по тази причина могат да се използват за изключване на БЕ при пациенти с ниска или умерена предствена вероятност. В спешното отделение негативният ELISA за Д-димер, в комбинация с оценката за клинична вероятност, може да изключи диагнозата без допълнителни изследвания при около 30% от пациентите със suspectен БЕ.^{100,112,113} Проучвания за клиничен изход показаха, че тримесечният тромбоемболичен риск е бил $<1\%$ при пациенти оставени без лечение въз основа на негативния резултат от този тест (таблица 5);^{99,112–116} тези данни се потвърдиха от един мета-анализ.¹¹⁷

Количествените латексови анализи и аглутинационни анализи на цялостна кръв имат диагностична чувствителност $<95\%$ и по тази причина се преценяват като умерено чувствителни. В проучвания за клиничен изход тези анализи са се оказали сигурен метод за изключване на БЕ при пациенти с малко вероятен БЕ, както и при пациенти отговарящи на критериите за ниска вероятност на БЕ.^{99,100,105} Тяхната безопасност за изключване на БЕ не е доказана при категорията пациенти с умерена вероятност за БЕ. Експресните тестове имат умерена чувствителност и за тях липсват данни от проучвания за клиничен изход при БЕ, с изключение на едно скорошно проучване проведено в първичната практика, при което е приложен Simplify (хроматографски) тест за Д-димер,¹¹⁸ като тримесечният тромбоемболичен риск е бил 1.5% при пациенти с малка вероятност за БЕ и негативен тест за Д-димер.

Специфичността на Д-димера при suspectен БЕ намалява непрекъснато с възрастта, до почти 10% при пациенти >80 години.¹¹⁹ Скорошни данни сочат, че вероятно е необходимо въвеждане на съобразени с възрастта граници с цел повишаване на точността на изследването на Д-димера при възрастни.^{120,121} В един скорошен мета-анализ възрастовата корекция на стойностите (възраст $\times 10 \mu\text{g/L}$ за възрастта над 50 години) е довела до повишаване на специфичността

от 34% на 46% при същевременно поддържане на чувствителност над 97%.¹²² Едно многоцентрово проспективно проучване за поведение прави оценка на тези коригирани за възраст стойности при кохорта от 3346 пациенти. Пациенти с нормални коригирани за възраст стойности на Д-димера не са били подложени на компютър-томографска пулмоангиография и са оставени без лечение, но са проследени по протокол за период от три месеца. Сред 766-те пациенти на възраст ≥ 75 години, 673 са били с невисока клинична вероятност за БЕ. Използването на коригирани за възраст стойности на Д-димера (вместо „стандартната“ граница $500 \mu\text{g/L}$) е довело до нарастване на броя на пациентите, при които БЕ е изключен, от 43 (6.4%; 95% CI 4.8–8.5%) на 200 (29.7%; 95% CI 26.4–33.3%) без допълнителни фалшиво-негативни резултати.¹²³ Д-димерът е по-често повишен и при пациенти с карцином,^{124,125} при хоспитализирани болни,^{105,126} и по време на бременност.^{127,128} Така, броят пациенти, при които тлябва да се изследва Д-димера, за да се изключи един случай на БЕ (необходим брой подложени на изследване, number needed to test) варира между 3 в спешно отделение и ≥ 10 в специфични ситуации изброени по-горе. Негативната предсказваща стойност на (негативния) Д-димер тест остава висока в тези ситуации.

3.4. Компютър-томографска пулмоангиография

След въвеждането на мулти-детекторната компютър-томографска (multi-detector computed tomographic, MDCT, МДКТ) ангиография с висока пространствена и времева резолюция и качество на артериалното контрастиране, компютър-томографската (КТ, computed tomographic, CT) ангиография стана метод на избор за изобразяване на пулмоналните съдове при пациенти със suspectен БЕ. Тя позволява адекватна визуализация на белодробните артерии най-малко до сегментно ниво.^{131–133} Изпитването PLOPED II установи чувствителност 83% и специфичност 96% на (главно четири-детекторната) МДКТ.¹³⁴ PLOPED II подчертава и влиянието на клиничната вероятност върху предсказващата стойност на МДКТ. При пациенти с ниска или умерена клинична вероятност за БЕ, оценена по правилото на Wells, негативната КТ е имала висока негативна предсказваща стойност за БЕ

(съответно 96% и 89%), докато тя е била само 60% при тези с висока предтестова вероятност. Обратно, позитивната предсказваща стойност на позитивната КТ е била висока (92–96%) при пациенти с умерена или висока клинична вероятност, но много по-ниска (58%) при пациенти с ниска предтестова вероятност за БЕ. По тази причина, клиницистите трябва да бъдат особено предпазливи в случай на разминаване между клиничната преценка и резултата от МДКТ.

Четири проучвания осигуряват доказателства в полза на компютърната томография като самостоятелен образен метод за изключване на БЕ. В едно проспективно проучване за поведение включващо 756 последователни пациенти на сочени към спешно отделение с клинична suspекция за БЕ, всички пациенти с висока клинична вероятност или ниска клинична вероятност и положителен ELISA тест за Д-димер са били подложени едновременно на ултрасонография на долните крайници и МДКТ.¹¹³ Делът пациенти, при които – въпреки негативната МДКТ – ултразвуковото изследване установява проксимална ДВТ е бил само 0,9% (95% CI 0.3–2.7).¹¹³ В друго проучване,⁹⁹ всички пациенти в категорията вероятен БЕ по дихотомното правило на Wells или с позитивен тест за Д-димер са били подложени на МДКТ на гръдния кош. Тримесечният тромбоемболичен риск при пациентите оставени без лечение поради негативна КТ е бил нисък (1.1%; 95% CI 0.6–1.9).⁹⁹ Две рандомизирани контролирани изпитвания достигат до същите изводи. В едно канадско проучване сравняващо V/Q скинтиграфия с КТ (предимно МДКТ) само седем от 531 пациенти (1,3%) с негативна КТ са имали ДВТ, а един е преживял тромбоемболичен епизод по време на проследяването.¹³⁵ Оттук, тримесечният тромбоемболичен риск би бил 1,5% (95% CI 0.8–2.9), ако е била използвана само КТ.¹³⁵ Едно европейско проучване сравнява две диагностични стратегии на базата на Д-димер и МДКТ, едната с, а другата без компресионна венозна ултрасонография (КВУ, compression venous ultrasonography, CUS) на долните крайници.¹¹⁶ В рамото с Д-димер–КТ тримесечният тромбоемболичен риск е бил 0,3% (95% CI 0.1–1.2) сред 627 пациенти оставени без лечение въз основа на негативен Д-димер или негативна МДКТ.

Тези данни, взети заедно, подсказват, че негативната МДКТ е достатъчен критерий за изключване на БЕ при пациенти с ниска клинична вероятност за БЕ. Противоречиви са мненията дали пациенти с негативна КТ и висока клинична вероятност трябва да бъдат изследвани допълнително. МДКТ показваща БЕ на сегментно или по-проксимално ниво е достатъчно доказателство за БЕ при пациенти с не-ниска клинична вероятност; позитивната предсказваща стойност, обаче, на МДКТ е по-ниска при пациенти с ниска клинична вероятност за БЕ и тогава трябва да се обсъди допълнително изследване, особено ако тромбите са ограничени до сегментните или субсегментните артерии.

Клиничното значение на изолирания субсегментен БЕ установен при КТ ангиография е съмнително. Тази находка се установява при 4,7% (2,5–7,6%) от пациентите с БЕ при изобразяване с единично-детекторна КТ ангиография и при 9,4% (5,5–14,2%) от подложените на МДКТ.¹³⁶ Позитивната предсказваща стойност е ниска, а съгласието между изследователите е слабо при това дистално ниво.¹³⁷ В тази ситуация вероятно има място за CUS, за да се потвърди че пациентът няма ДВТ изискваща лечение. При пациент с изолиран субсегментен БЕ и непроксимална ДВТ решението дали да се приложи лечение трябва да се вземе на индивидуална осно-

ва, като се имат предвид клиничната вероятност и хеморагичния риск.

Компютър-томографската венография се предлага като прост начин за диагностициране на ДВТ при пациенти със suspектен БЕ, тъй като тя може да се комбинира с едноетапна КТ ангиография на гръдния кош при използване на еднократна интравенозна инжекция на контрастно вещество. В PIOPED II комбинирането на КТ венография с КТ ангиография е повишило чувствителността за БЕ от 83% на 90% при сходна специфичност (около 95%),^{134,138} съответното повишение на негативната предсказваща стойност, обаче, не е било клинично значимо. КТ венография добавя значително количество облъчване, което буди безпокойство, особено при по-млади жени.¹³⁹ Тъй като в PIOPED II¹³⁸ КТ венография и CUS са показали сходни резултати при пациенти с признаци или симптоми на ДВТ, при показания трябва да се използва ултрасонография вместо КТ венография (виж точка 3.10).

Случайното откриване на клинично неподозиран БЕ с КТ е непрекъснато зачестяващ проблем, възникващ при 1–2% от всички торакални КТ изследвания, най-често при пациенти с карцином, но също и сред тези с пароксизмално предсърдно мъждене или сърдечна недостатъчност и анамнеза за предсърдно мъждене.^{140–143} Липсват достатъчно солидни насочващи данни за вземане на решение за провеждане на антикоагулантното лечение при неподозиран БЕ, но повечето експерти са съгласни, че пациенти с карцином и тези с тромби на лобарно или по-проксимално ниво трябва да се лекуват с антикоагуланти.¹⁴⁴

3.5. Белодробна скинтиграфия

Вентилационно–перфузионната скинтиграфия (ventilation–perfusion scintigraphy, V/Q scan) е утвърден диагностичен метод при suspектен БЕ. Тя е безопасна и са описани единични алергични реакции. Изследването изисква интравенозно инжектиране на белязани с технеций (Tc)-99m макроагрегирани албуминови частици, които блокират малка част от белодробните капилляри и по този начин позволяват скинтиграфска оценка на белодробната перфузия. Перфузионните скенове се комбинират с вентилационни изследвания, при които могат да се използват множество изотопи, като газобразен ксенон-133, белязани с Tc-99m аерозоли или белязани с Tc-99m въглеродни микрочастици (Technegas). Предназначението на вентилационната скинтиграфия е повишаване на специфичността: при остър БЕ се очаква нормално вентилиране на хипоперфузираните сегменти (разнопосочност, mismatch).^{145,146} Според Международната комисия за радиологична протекция (International Commission on Radiological Protection, ICRP), лъчевата експозиция при белодробна скинтиграфия със 100 MBq Tc-99m макроагрегирани частици е 1,1 mSv за среден по размери възрастен и така е значимо по-ниска от тази при КТ ангиография (2–6 mSv).^{147,148}

В качеството си на процедура, спестяваща употребата на йонизиращи лъчи и контрастно вещество, V/Q скинтиграфия намира преференциално приложение при амбулаторни пациенти с ниска клинична вероятност (за БЕ) и нормален рентген на гръдния кош, при млади пациенти (особено от женски пол), при бременност, при пациенти с анамнеза за контраст-индуцирана анафилаксия и сериозна алергична анамнеза, при тежка бъбречна недостатъчност и при пациенти с миеломна болест и парапротеинемия.¹⁴⁹

Резултатите от белодробната скинтиграма най-често се класифицират съгласно критериите установени в проучване

PIOPED: нормална или практически нормална скинтиграма, ниска, умерена (недиагностична) и висока вероятност за БЕ.⁹⁴ Тези критерии бяха подложени на критична оценка, след което бяха ревизирани.^{150,151} За улесняване на комуникацията с клиничните лекари се предпочитат три-категорийна скала: нормална скинтиграма (изключваща БЕ), находка показваща висока вероятност (при повечето пациенти тя се приема като диагностична за БЕ) и недиагностична скинтиграма.^{135,152,153} Проспективни проучвания за клиничен изход са показали, че е по-безопасно да се въздържим от антикоагулантна терапия при пациенти с нормална перфузионна скинтиграма. Наскоро това се потвърди в рандомизирано изпитване сравняващо V/Q скинтиграма с КТ.¹³⁵ Анализ на данни от скорошното проучване PIOPED II потвърди ефективността на високо-вероятностната V/Q скинтиграма за диагностициране на БЕ, а на нормалната перфузионна скинтиграма за изключване на БЕ.¹⁵⁴ Извършването само на перфузионна скинтиграфия е приемливо при пациенти с нормален рентген на гръдния кош; всеки перфузионен дефект в тези случаи се счита за несъответствие (mismatch).¹⁵⁵ Високата честота на недиагностичните скинтиграфии с умерена вероятност са били обект на критики, тъй като те показват нуждата от допълнителни диагностични изследвания. Предлагат се различни стратегии за преодоляване на този проблем, на-вече добавянето на оценка за клинична вероятност.^{91,156,157}

Скорошни проучвания показват, че получаването на образни томографски данни от единична фотон-емисионна компютърна томография (single photon emission computed tomography, SPECT) с или без нискодозова КТ могат да намалят честотата на недиагностичните скинтиграфи. Изобразяването със SPECT може да бъде част от автоматизирани алгоритми за откриване на БЕ.¹⁶² За утвърждаване на тези нови подходи, обаче, са необходими големи проспективни проучвания.

3.6. Пулмоангиография

Белодробната ангиография десетилетия беше „златен стандарт“ за диагностика или изключване на БЕ, но сега тя се извършва рядко, тъй като по-малко инвазивната КТ ангиография има сходна диагностична точност.¹⁶³ Пулмоангиографията се използва по-често за провеждане на перкутанно катетърно-насочено лечение на БЕ. Дигиталната субтракционна ангиография (digital subtraction angiography, DSA) изисква по-малко количество контраст от конвенционалната кинангиография и дава изображение на периферните белодробни съдове с отлично качество при пациенти, които могат да задържат дишането си; тя е с по-малка полза за изобразяване на главните белодробни артерии, поради артефакти причинени от движението на сърцето.

Диагностиката на острия БЕ се основава на директни данни за тромб в две проекции, изразяващи се като дефект в изпълването или ампутация на клон на белодробната артерия.⁹⁴ Малките тромби с размери 1-2 mm в субсегментни артерии могат да бъдат визуализирани с DSA, но на това ниво се получават големи разлики в оценката на различните изследващи.^{164,165} Индиректни белези на БЕ, като бавно придвижване на контраста, регионална хипоперфузия и забавен или намален белодробен венозен кръвоток, не са валидизирани и следователно са недиагностични. За количествена оценка на степента на луминалната обструкция може да се използва скорът на Miller.¹⁶⁶

Пулмоангиографията не е лишена от риск. В проучване на 1111 пациенти процедурната смъртност е била 0,5%, големи нефатални усложнения са настъпили при 1%, а малки усложнения при 5%.¹⁶⁷ Мнозинството от смъртните случаи са настъпили при пациенти с компрометирана хемодинамика или дихателна недостатъчност. Рискът от хеморагични усложнения в мястото на съдов достъп нараства с приложението на тромболитик при БЕ потвърден с пулмоангиография.¹⁶⁸

По време на пулмоангиографията трябва винаги да се снемат хемодинамични измервания – за оценка на тежестта на БЕ и тъй като те могат да насочат към алтернативни кардиопулмонални състояния. При пациенти с нарушена хемодинамика трябва да се редуцира количеството на използвания контраст и да се избягват неселективните впръсквания.¹⁶⁹

3.7. Ангиография с ядрено-магнитен резонанс

Няколко години магнитно-резонансната ангиография (magnetic resonance angiography, MRA) беше оценявана при suspectен БЕ, но широкомащабни проучвания бяха публикувани едва напоследък.^{170,171} Резултатите от тях показват, че този метод, макар и обещаващ, все още не е готов за клиничната практика, поради ниската си чувствителност, високата пропорция некатегорични MRA изследвания и ниската наличност в повечето случаи на спешност. Хипотезата – че негативна MRA комбинирана с отсъствие на проксимална ДВТ при CUS може безопасно да изключи клинично значим БЕ – се подлага на проверка в многоцентрово проучване за клиничен изход (ClinicalTrials.gov NCT 02059551).

3.8. Ехокардиография

Острият БЕ може да доведе до тензионно обременяване и дисфункция на ДК, които могат да се установят с ехокардиография. Предвид особеностите на ДК геометрия, не съществува самостоятелен ехокардиографски параметър, който осигурява бърза и надеждна информация за размера и функцията на ДК. Поради тази причина използваните в проучвания ехокардиографски критерии за диагностика на БЕ се различават помежду си. По причина на съобщаваната негативна предсказваща стойност 40–50 %, негативният резултат не може да изключи БЕ.^{157,172,173} От друга страна, признаци на ДК обременяване или дисфункция могат да се установят и в отсъствие на остър БЕ и да се дължат на придружаваща сърдечна или респираторна болест.¹⁷⁴

ДК дилатация се установява при най-малко 25% от пациентите с БЕ и откриването ѝ с ехокардиография или КТ е полезно за рисковата стратификация на болестта. Съгласно съобщенията, ехокардиографските находки – дължащи се на нарушен модел на ДК изтласкване (така наречения „признак 60–60“) или на потиснат контрактилитет на свободната ДК стена за разлика от ДК връх („признак на McConnell“) – запазват висока позитивна предсказваща стойност за БЕ, дори и при наличие на предшестваща кардиореспираторна болест.¹⁷⁵ Може да са необходими и допълнителни ехокардиографски белези на тензионно обременяване, за да се избегне погрешна диагностика на остър БЕ при пациенти с хипокинезия или акинезия на свободната ДК стена поради ДК инфаркт, който може да наподобява признака на McConnell.¹⁷⁶ Измерването на систолната екскурзия на равнината на трикуспидалния анулус (tricuspid annulus plane systolic excursion,

TAPSE) може също да се окаже полезно.¹⁷⁷ Съобщава се за нови ехокардиографски параметри на ДК функция произлизащи от тъканния Доплер и оценката на разпъването (strain) на стената, които се променят при остър БЕ, но те не са специфични и могат да бъдат нормални при хемодинамично стабилни пациенти, независимо от наличието на БЕ.¹⁷⁸⁻¹⁸¹

Ехокардиографското изследване не се препоръчва като част от диагностичния план при хемодинамично стабилни нормотензивни пациенти със суспекция за (невисокорисков) БЕ.¹⁵⁷ Това контрастира на случаите със суспекция за високорисков БЕ, при които отсъствието на ехокардиографски признаци на ДК обременяване или дисфункция практически изключва БЕ като причина за хемодинамичната нестабилност. В последния случай ехокардиографията може да бъде от допълнителна полза за диференциалната диагностика на причината за шок, откривайки перикардна тампонада, остра клапна дисфункция, тежка глобална или регионална ЛК дисфункция, аортна дисекция или хиповолемия. И обратното, при хемодинамично компрометиран пациент със суспектен БЕ недвусмислените признаци на ДК тензионно обременяване и дисфункция оправдават неотложното реперфузионно лечение за БЕ, ако не е възможна незабавна КТ ангиография.¹⁸²

Мобилни тромби в дясното сърце се откриват с трансторакална или трансезофагеална ехокардиография (или с КТ ангиография) в по-малко от 4% при неподбрани пациенти с БЕ,¹⁸³⁻¹⁸⁵ но честотата им достига 18% в звената за интензивни грижи.¹⁸⁵ Мобилните тромби в дясното сърце потвърждават по същество диагнозата БЕ и наличието им е свързано с ДК дисфункция и висока ранна смъртност.^{184,186,187} Затова, в специфични клинични ситуации, когато се търсят емболи в големите белодробни артерии, може да се обърне трансезофагеална ехокардиография,^{188,189} която има диагностична стойност при хемодинамично нестабилни пациенти, поради високата честота на двустранен централен белодробен емболизъм в повечето от тези случаи.¹⁹⁰

При някои пациенти със суспектен остър БЕ ехокардиографията може да открие повишена дебелина на ДК и/или скорост на джета на трикуспидалната инсуфициенция надхвърлящи стойности, които са съвместими с остро тензионно ДК обременяване. В тези случаи в диференциалната диагноза трябва да се включат хронична белодробна хипертония и по-специално СТЕРН (ХТЕБХ).

3.9. Компресионна венозна ултрасонография

В мнозинството от случаите БЕ произхожда от ДВТ на долен крайник. В проучване с използване на венография ДВТ е установена при 70% от пациентите с доказан БЕ.¹⁹¹ В днешно време CUS (КВУ) до голяма степен е изместила венографията за диагностициране на ДВТ. КВУ има чувствителност >90% и приблизително 95% специфичност при симптомна ДВТ.^{192,193} КВУ установява ДВТ при 30–50% от пациентите с БЕ,^{116,192,193} и намирането на проксимално ДВТ при пациенти със суспекция за БЕ се счита достатъчно показание за започване на антикоагулантно лечение без допълнителни изследвания.¹⁹⁴

В условията на суспектен БЕ КВУ може да се сведе до просто четириточково изследване (ингвинални гънки и задколянни ямки). Единственият утвърден диагностичен критерий за ДВТ е невъзможност за пълна компресия на вената, която показва наличие на тромб, докато измерванията на

кръвотока са ненадеждни. Диагностичната точност на КВУ при суспектен БЕ може допълнително да се увеличи чрез извършване на пълна ултрасонография, която включва дисталните вени. Две скорошни проучвания са оценили пропорцията пациенти със суспектен БЕ и позитивен тест за Д-димер, при които с пълна КВУ се открива ДВТ.^{195,196} Диагностичната точност на пълната КВУ е била почти двойно по-висока от тази на проксималната КВУ, но висок процент (26–36%) от пациентите с дистална ДВТ не са имали БЕ при изследване с торакална МДКТ. Напротив, позитивната проксимална КВУ има висока позитивна предсказваща стойност за БЕ, което се потвърждава от данните в едно голямо проспективно проучване за криничен изход, в което 524 пациенти са били подложени едновременно на МДКТ и КВУ. Чувствителността на КВУ за наличие на БЕ в МДКТ е била 39%, а специфичността 99%.¹⁹⁴ Вероятността за позитивна проксимална КВУ при суспектен БЕ е по-висока при пациенти с признаци и симптоми от вените на долните крайници, отколкото при безсимптомни пациенти.^{192,193}

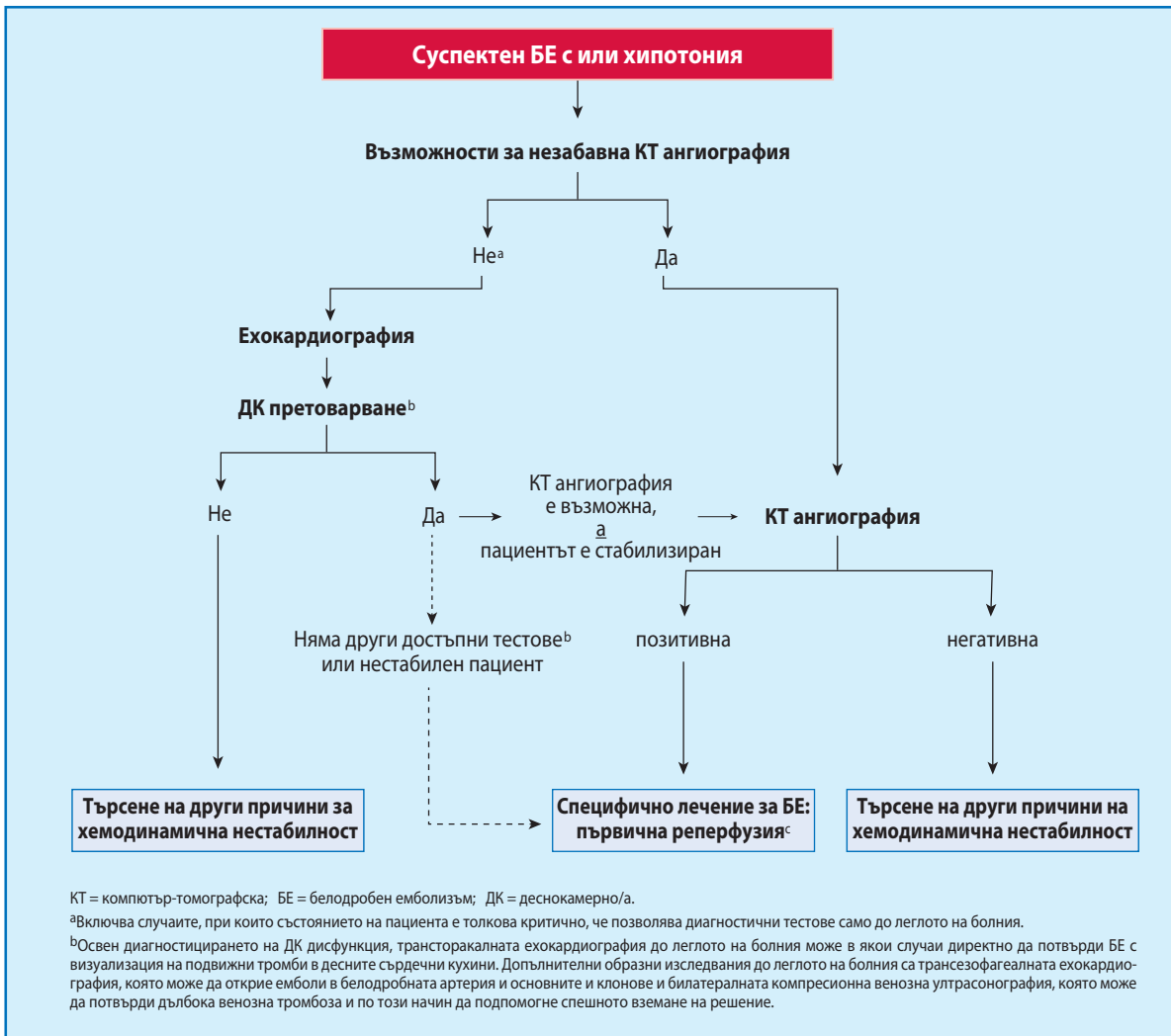
3.10. Диагностични стратегии

Процентът на потвърдения БЕ при пациенти подложени на диагностично уточняване поради суспекция за болестта е доста нисък (10–35%) в големи серии.^{99,100,113,116,197} Следователно, приложението на диагностичен алгоритъм е задължително и за тази цел са предложени и са утвърдени различни комбинации от клинична оценка, изследвания на Д-димер в плазмата и образни методи. Тези стратегии са били тествани при пациенти постъпващи в спешно отделение със суспектен БЕ,^{99,113,114,116,197} по време на болничния престой и напоследък в условията на първичната помощ.^{118,126} Неспазването на доказаните диагностични подходи при въздържането от антикоагуланти е било свързано със сигнификантно нарастване на броя епизоди на ВТЕ и внезапна сърдечна смърт след тримесечно проследяване.¹⁹⁸ Най-простите диагностични алгоритми при суспектен БЕ – с или без шок или хипотония – са представени във *фигура 3* и съответно *4*; признава се, обаче, че диагностичния подход към суспектен БЕ може да варира в зависимост от наличността на – и експертизата с – специфичните изследвания в различни болнични и клинични ситуации. Съответно, *таблица 6* предоставя необходимата информация за алтернативни доказани диагностични алгоритми.

Диагностичната стратегия при суспектен БЕ при бременност се обсъжда в раздел 8.1.

3.10.1. Суспектен белодробен емболизъм с шок или хипотония

Предлаганата стратегия е показана във *фигура 3*. Суспектният високорисков БЕ е непосредствена животозастрашаваща ситуация, а пациентите с клинична картина на шок или хипотония представляват специален клиничен проблем. Клиничната вероятност е обикновено висока, а диференциалната диагноза включва остра клапна дисфункция, тампонада, остър коронарен синдром (ОКС, acute coronary syndrome, ACS) и аортна дисекция. Най-полезното начално изследване в тази ситуация е трансторакалната ехокардиография до леглото на болния, която открива данни за остра белодробна хипертония и ДК дисфункция, ако БЕ е причина за хемодинамичната декомпенсация на пациента. При силно нестабилни пациенти ехокардиографските данни за деснокамерна дис-



Фигура 3: Предложение за диагностичен алгоритъм при пациенти със суспектен високорисков БЕ, т.е. представящи се с шок или хипотония.

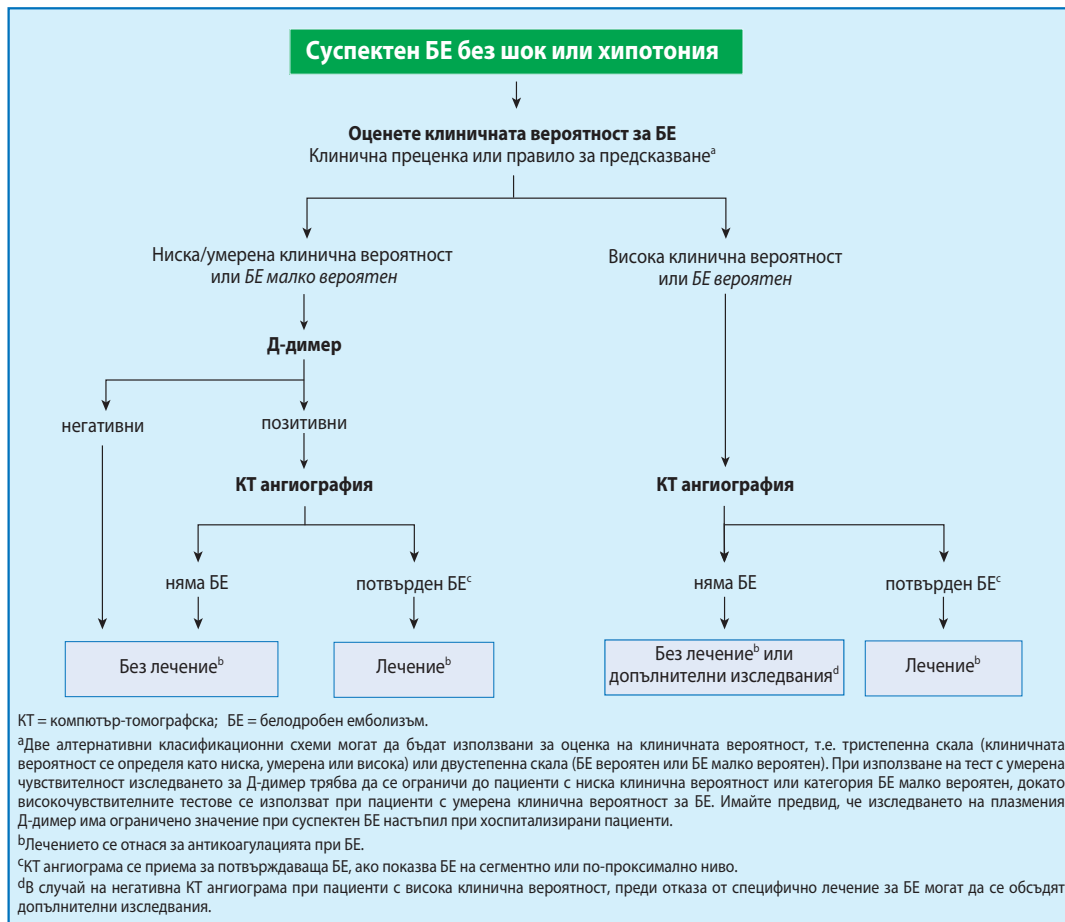
функция са достатъчни за незабавно започване на реперфузия без допълнителни изследвания. Това решение може да бъде затвърдено от (рядката) визуализация на деснокамерни тромби.^{184,199,200} Допълнителните образни методи до леглото на болния включват трансезофагеална ехокардиография, която, ако е налична, може да позволи директна визуализация на тромби в белодробната артерия и основните ѝ разклонения,^{188,190,201} и КВУ, която може да открие проксимална ДВТ. Веднага щом пациентът бъде стабилизиран с подкрепящо лечение, трябва да се търси окончателно потвърждаване на диагнозата с КТ ангиография. При нестабилни пациенти, приети директно в катетеризационната лаборатория със суспектен ОКС, пулмоангиографията като диагностична процедура може да се обсъди след изключване на ОКС, при условие че БЕ е вероятна диагностична алтернатива и особено ако перкутанното катетър-насочено лечение е терапевтична опция.

3.10.2. Суспектен белодробен емболизъм без шок или хипотония

Стратегия базираща се на компютър-томографска ангиография (фигура 4)

Компютър-томографската ангиография стана главно торакално образно изследване за установяване на суспектен БЕ, но тъй като повечето пациенти със суспектен БЕ нямат тази болест, КТ не трябва да бъде изследване на първи избор.

При пациенти приети в спешното отделение изследването на плазмения Д-димер в комбинация с оценка на клиничната вероятност е логичната първа стъпка и позволява БЕ да бъде изключен при около 30% от пациентите с тримесечен тромбоемболичен риск при оставените без лечение <1%. Д-димер не трябва да се изследва при пациенти с висока клинична вероятност, поради ниска негативна предсказваща стойност сред тази популация.²⁰² Този тест има по-малка полза при хоспитализирани пациенти, тъй като необходимият брой изследвани за получаване на клинично приложим негативен резултат е висок.



Фигура 3: Фигура 3 Предложение за диагностичен алгоритъм при пациенти със суспектен високорисков БЕ, т.е. представящи се с шок или хипотония.

В повечето центрове МДКТ ангиография е изследване на втори избор при пациенти с повишени стойности на Д-димера и изследване на първи избор при пациенти с висока клинична вероятност. КТ ангиография се приема за диагностична за БЕ, когато показва тромб на поне сегментно ниво на белодробното артериално дърво. Фалшиво-негативни резултати от МДКТ се съобщават при пациенти с висока клинична вероятност за БЕ;¹³⁴ но такава ситуация е рядка и тримесечният тромбоемболичен риск в тези случаи е нисък.⁹⁹ По тази причина, при такива пациенти, както необходимостта от извършване на допълнителни изследвания, така и вида на тези изследвания, остават противоречиви.

Роля на компресионната ултрасонография на долните крайници

В определени обстоятелства, КВУ може все пак да бъде полезна за диагностичното уточняване на суспектен БЕ. КВУ показва ДВТ при 30-50% от пациентите с БЕ,^{116,192,193} а установяването на проксимална ДВТ при пациенти със суспекция за БЕ е достатъчна за назначаване на антикоагулантно лечение без допълнителни изследвания.¹⁹⁴ Следователно извършването на КВУ преди КТ може да бъде опция при пациенти с относителни противопоказания за КТ, като бъбречна недостатъчност, алергия към контрастно вещество или бременност.^{195,196}

Роля на вентилационно-перфузионната сцинтиграфия

В центрове, където V/Q сцинтиграфия е лесно достъпна, тя остава валидна възможност при пациенти с повишен Д-димер и противопоказания за КТ. V/Q сцинтиграфия може да бъде предпочетена пред КТ за избягване на ненужно облъчване, особено при по-млади пациенти от женски пол, при които торакалната КТ може да повиши доживотния риск от карцином на гърдата.¹³⁹ V/Q белодробна сцинтиграфия има диагностична стойност (ако тя е с нормална или много вероятна сцинтиграфска находка) при приблизително 30–50% от пациентите в спешното звено със суспектен БЕ.^{83,94,135,203} Процентът на диагностичните V/Q сцинтиграфии е по-висок при пациенти с нормален рентген на гърдния кош и това подкрепя препоръките V/Q сцинтиграфия да се използва като метод на изобразяване на първи избор за БЕ при по-млади пациенти.²⁰⁴

Броят пациенти с неокончателни данни може да бъде намален ако се вземе предвид и клиничната вероятност.⁹⁴ Така например, при пациенти с недиагностична белодробна сцинтиграфия и ниска клинична вероятност за БЕ процентът на потвърден БЕ е нисък.^{94,157,203} Негативната предсказваща стойност на тази комбинация нараства допълнително, ако с КВУ на долните крайници се установява ДВТ. Ако при пациент с ниска клинична вероятност за БЕ се получи високовероятна белодробна сцинтиграфия, изборът на други потвърждаващи изследвания се решава индивидуално.

Препоръки за диагностика

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Суспектен БЕ с шок или хипотония			
При суспектен високорисков БЕ, към каквото насочва наличието на шок и хипотония, с диагностична цел се препоръчва спешна КТ ангиография или трансторакална ехокардиография до леглото на болния (в зависимост от наличността и клиничните обстоятелства).	I	C	182
При пациенти със суспектен високорисков БЕ и признаци на ДК дисфункция, които са твърде нестабилни за да бъдат подложени на потвърдителна КТ ангиография, с цел окончателно доказване на диагнозата БЕ, може да се обърне, ако е достъпно, изследване до леглото на болния с КВУ и/или ТЕЕ за венозна тромбоза или тромби в белодробната артерия.	IIb	C	188, 189
Пулмоангиография може да се обърне при нестабилни пациенти насочени директно към катетеризационната лаборатория, в случай че коронарната ангиография е изключила остър коронарен синдром и БЕ се явява вероятна алтернативна диагноза.	IIb	C	
Суспектен БЕ без шок или хипотония			
Препоръчва се употребата на утвърдени критерии за диагностика на БЕ.	I	B	198
Клинична оценка			
Препоръчва се диагностичната стратегия да се базира на клиничната вероятност, преценена или по клиничните признаци или с утвърдено правило за предикция.	I	A	92–94, 99, 100, 104–106
Д-димер			
Изследване на плазмения Д-димер се препоръчва амбулаторно/в спешното отделение при пациенти с ниска или средна клинична вероятност или при малка вероятност за БЕ, за да се намали нуждата от ненужно изобразяване и облъчване, за предпочитане, с високочувствителен метод.	I	A	99, 100, 112–116, 135
При ниска клинична вероятност или пациенти със слаба вероятност за БЕ, нормалните стойности на Д-димера при използване на високо- или умереночувствителен метод изключват БЕ.	I	A	99, 100, 112–116
Допълнителни изследвания могат да се обърнат при пациенти със средна вероятност и негативен умерено-чувствителен тест.	IIb	C	99, 100, 105
Не се препоръчва изследване на Д-димер при пациенти с висока клинична вероятност, тъй като нормалният резултат не изключва със сигурност БЕ, дори когато се използва високочувствителен метод.	III	B	110, 111
КТ ангиография^d			
Нормалната КТ ангиография изключва надеждно БЕ при пациенти с ниска или средна клинична вероятност или малко вероятен БЕ.	I	A	99, 113, 116, 135
Нормалната КТ ангиография може да изключи надеждно БЕ при пациенти с висока клинична вероятност или вероятен БЕ.	IIa	B	99
КТ ангиография показва сегментен или по-проксимален тромб потвърждава БЕ.	I	B	134

Допълнителни изследвания за потвърждаване на БЕ могат да се обърнат в случай на изолирани субсегментни тромби.	IIb	C	134
V/Q скintiграфия			
Нормалната перфузионна скintiграфия на белите дробове изключва БЕ.	I	A	83, 94, 114, 135
Високо вероятната V/Q скintiграфия потвърждава БЕ.	IIa	B	945
Недиагностичната V/Q скintiграфия може да изключи БЕ, ако се съчетае с негативна проксимална КВУ при пациенти с ниска клинична вероятност или малко вероятен БЕ.	IIa	B	83, 114, 13
КВУ на долните крайници			
КВУ на долните крайници за търсене на ДВТ може да се обърне при избрани пациенти със суспектен БЕ, за да се избегне нуждата от допълнителни образни изследвания, ако резултатът е позитивен.	IIb	B	113, 114, 116
КВУ доказваща проксимална ДВТ при пациент с клинична суспекция за БЕ потвърждава БЕ.	I	B	116, 194
Ако КВУ показва само дистална ДВТ, трябва да се обърнат допълнителни изследвания за потвърждаване на БЕ.	IIa	B	116
Пулмоангиография			
Пулмоангиография може да се обърне в случай на несъответствие между клиничната оценка и резултатите от неинвазивните образни изследвания.	IIb	C	134
МРА			
МРА не трябва да се използва за изключване на БЕ.	III	A	170, 171

КТ = компютър-томографска (пулмоангиография); КВС = компресионна венозна ултрасонография; ДВТ = дълбока венозна тромбоза; МРА = магнитно-резонансна ангиография; БЕ = белодробен емболизъм; ДК = деснокамерна; ТЕЕ = трансезофагеална ехокардиография; V/Q = вентилационно-перфузионна.

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

^dОтнася се на мулти-детекторна КТ.

3.11. Нерешени въпроси

Въпреки значителния прогрес в диагностиката на БЕ, все още остават няколко нерешени въпроси. Диагностичната стойност и клиничната значимост на субсегментните дефекти при МДКТ все още се дебатира.^{136,137} Скорошен ретроспективен анализ на две кохорти пациенти със суспектен БЕ показват сходни клинични резултати (по отношение на рецидивите и смъртността в тримесечен срок) сред пациентите със субсегментен и по-проксимален БЕ; клиничният изход е бил до голяма степен зависим от придружаващите заболявания.²⁰⁵ Дефиницията за субсегментен БЕ все още се нуждае от стандартизиране, а единичният субсегментен дефект вероятно няма еднакво клинично значение с множествените субсегментни тромби.

Непрекъснато нарастват и данните показващи свръхдиагностициране на БЕ.²⁰⁶ Едно рандомизирано сравнение е показало, че, въпреки по-честото откриване на БЕ с КТ, отколкото с V/Q скintiграфия, тримесечните клинични резултати са били сходни, независимо от използвания диагностичен метод.¹³⁵ Данни от САЩ показват 80% покачване на предполагаемата честота на БЕ след въвеждане на КТ, без значимо влияние върху смъртността.^{207,208}

Някои експерти вярват, че пациентите с инцидентен (непозориран БЕ при КТ трябва да бъдат лекувани,¹⁴⁴ по-специално ако имат карцином и проксимален тромб, но солидни доказателства в подкрепа на тази препоръка липсват. Стойността и отношението цена/ефективност на КВУ при суспектен БЕ се нуждаят от допълнително изясняване.

И накрая, „тройно изключващата“ (коронарна артериална болест, БЕ и аортна дисекация) КТ ангиография при пациенти с клинична картина на нетравматична гръдна болка изглежда точен метод за откриване на коронарна артериална болест.²⁰⁹ Отношението ползи/рискове включително повишеното облъчване и натоварване с контраст) при този диагностичен подход, обаче, се нуждае от цялостна оценка, предвид ниската честота (<1%) на БЕ и аортна дисекация в досега публикуваните проучвания.

4. Прогностична оценка

4.1. Клинични параметри

Острата ДК дисфункция е критична детерминанта на клиничния изход при остър БЕ. Съответно, клиничните симптоми и признаци на остра ДК недостатъчност, като персистираща артериална хипотония и кардиогенен шок, показват висок риск от ранна смърт. По-нататък, синкопът и тахикардията –

както и рутинно получените клинични параметри дължащи се на предшествващи състояния и коморбидност – са свързани с неблагоприятна близка прогноза. В ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry), например, показателите възраст >70 години, систолно АН (BP) <90 mm Hg, дихателна честота >20 вдишвания/мин, карцином, хронична сърдечна недостатъчност и хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ, chronic obstructive pulmonary disease, COPD) са били идентифицирани като прогностични фактори.⁴⁸ В проучването RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica venosa) имобилизацията поради неврологично заболяване, възраст >75 години и карцином са били независимо свързани с повишен риск от смърт през първите три месеца след остър ВТЕ.⁴⁷ Диагностицирането на съпътстваща ДВТ също се съобщава като независим предиктор за смърт през първите три месеца след поставяне на диагнозата.²¹⁰

Различни базиращи се на клинични параметри предсказващи правила се оказаха полезни при прогностичната оценка на пациенти с остър БЕ. Сред тях, най-широко валидизираният понастоящем скор е индексът за тежест на белодробния емболизъм (pulmonary embolism severity index, PESI; *таблица 7*).²¹¹⁻²¹⁴ В едно проучване²¹⁵ PESI е показало по-добри прогностични качества от по-стария Женевски прогностичен скор²¹⁶ за идентификация на пациенти с неблагоприятен 30-дневен изход. Основната сила на PESI се

Таблица 6: Валидизирани диагностични критерии (въз основа на неинвазивни изследвания) за диагностициране на БЕ при пациенти без шок или хипотония съобразно с клиничната вероятност

Диагностичен критерий	Клинична вероятност за БЕ				
	Ниска	Средна	Висока	БЕ малко вероятен	БЕ вероятен
Изключване на БЕ					
Д-димер					
Негативен резултат, високо-чувствителен анализ	+	+	-	+	-
Негативен резултат, умерено-чувствителен анализ	+	±	-	+	-
КТ ангиография на гръдния кош					
Нормална самостоятелна мултидетекторна КТ	+	+	±	+	±
V/Q сцинтиграфия					
Нормална перфузионна белодробна сцинтиграфия	+	+	+	+	+
Недиагностична белодробна сцинтиграфия и негативна проксимална КВУ	+	±	-	+	-
Потвърждаване на БЕ					
КТ ангиограма на гръдния кош показваща най-малко сегментен БЕ	+	+	+	+	+
Високо вероятна за БЕ V/Q сцинтиграфия	+	+	+	+	+
КВУ показваща наличие на проксимална ДВТ	+	+	+	+	+

+ /зелен цвят = утвърден диагностичен критерий (не са необходими допълнителни изследвания); - /червен цвят = невалиден критерий (задължително е допълнително изследване); ± /жълт цвят = противоречив критерий (да се обсъдят допълнителни изследвания).

а белодробна сцинтиграфия с ниска или средна вероятност съгласно класификацията PIOPED.

КТ = компютър-томографска; КВУ = проксимална венозна ултрасонография на долни крайници; ДВТ = дълбока венозна тромбоза; БЕ = белодробен емболизъм; PIOPED = Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis; V/Q сцинтиграфия = вентилационно-перфузионна сцинтиграфия.

крие в надеждната идентификация на пациентите с нисък риск от 30-дневна смърт (PESI клас I и II). Едно рандомизирано изпитване е използвало нисък PESI като изключващ критерий за домашно лечениена остър БЕ.²¹⁷

Сложността на оригиналния PESI, който включва 11 параметъра с различни оценки за тежест, е наложила разработката и валидизацията на опростена (simplified) версия, известна като sPESI (таблица 7).^{218,219} При пациенти с БЕ се съобщава, че sPESI изчислява по-точно 30-дневната им прогноза от шокския индекс (дефиниран като сърдечната честота разделена на систолното АН),²²⁰ а опростеният PESI 0 се оказва в най-лошия случай не по-малко точен от образните параметри и лабораторните биомаркери за идентификация на нискорискови пациенти предложени от предишните Препоръки на ESC.²²¹ Комбинирането на sPESI с тропонинов тест осигурява допълнителна прогностична информация,²²² особено за идентификация на нискорискови пациенти.⁷⁶

4.2. Изобразяване на дясната камера с ехокардиография или компютър-томографска ангиография

Ехокардиографски данни показващи ДК дисфункция се съобщават при $\geq 25\%$ от пациентите с БЕ.²²³ Те са идентифицирани като независими предиктори на неблагоприятен изход,²²⁴

но са хетерогенни и се оказаха трудни за стандартизация.²²⁵ Все пак, при хемодинамично стабилни нормотензивни пациенти с БЕ ехокардиографската оценка на морфологията и функцията на ДК могат да бъдат от полза за прогностичната стратификация.

Както беше вече споменато в предишния раздел за диагностиката на БЕ, ехокардиографските находки използвани за рискова стратификация на пациенти с БЕ включват ДК дилатация, повишено отношение между диаметрите на ДК и ЛК, хипокинезия на свободната ДК стена, повишена скорост на трикуспидалния регургитационен джет, намалена систолна екскурзия на равнината на трикуспидалния пръстен или комбинация от тях. Мета-анализите показаха, че ДК дисфункция установена с ехокардиография е свързана с повишен риск от краткосрочна смъртност при пациенти без хемодинамична нестабилност, но позитивната ѝ предсказваща стойност като цяло е ниска (таблица 8).^{226,227} В допълнение към ДК дисфункция ехокардиографията може да идентифицира и дясно-ляв шънт през проходим форамен овале и наличие на тромби в дясното сърце, като и двете последни находки са свързани с повишена смъртност при пациенти с остър БЕ.^{80,184}

Четирикухинния образ на сърцето при КТ ангиография може да открие увеличена ДК (теледиастолен диаметър в сравнение с този на лявата камера) като индикатор за ДК дисфункция. След редица ранни ретроспективни проучва-

Таблица 7: Оригиналнен и опростен PESI

Параметър	Оригинална версия ²¹⁴	Опростена версия ²¹⁸
Възраст	Възраст в години	1 точка (при възраст >80 години)
Мъжки пол	+10 точки	–
Карцином	+30 точки	1 точка
Хронична сърдечна недостатъчност	+10 точки	1 точка
Хронична белодробна болест	+10 точки	
Сърдечна честота ≥ 110 уд/мин	+20 точки	1 точка
Систолно артериално налягане <100 mm Hg	+30 точки	1 точка
Дихателна честота >30 в минута	+20 точки	–
Температура <36°C	+20 точки	–
Психическа обърканост	+60 точки	–
Артериална сатурация на оксигемоглобина <90%	+20 точки	1 точка
Рискова стратификация^a		
	Клас I: ≤ 65 точки Много нисък 30-дневен леталитет (0–1,6%) Клас II: 66–85 точки Нисък леталитет (1,7–3,5%) Клас III: 86–105 точки Умерен леталитет (3,2–7,1%) Клас IV: 106–125 точки Висок леталитет (4,0–11,4%) Клас V: >125 точки Много висок леталитет (10,0–24,5%)	0 точки = 30-дневен леталитет 1,0% (95% CI 0,0%–2,1%) ≥ 1 точка(и) = 30-дневен леталитет 10,9% (95% CI 8,5%–13,2%)

Уд/мин = удара в минута; PESI = Pulmonary embolism severity index (индекс за тежест на белодробния емболизъм).

^a въз основа на точковия сбор.

ния,²²⁷ прогностичната стойност на увеличената ДК при КТ ангиография е била потвърдена от ретроспективно проучване на многоцентрова кохорта от 457 пациенти (*таблица 8*).²²⁸ Въртеболнична смърт или клинично влошаване са настъпили при 44 пациенти с и при 8 пациенти без ДК дисфункция в КТ (14.5% vs. 5.2%; $P < 0.004$). Деснокамерната дисфункция е била независим предиктор за неблагоприятен въртеболничен изход, както в общата популация (HR 3.5; 95% CI 1.6–7.7; $P = 0.002$), така и сред хемодинамично стабилните пациенти (HR 3.8; 95% CI 1.3–10.9; $P = 0.007$). Допълнителни скорошни публикации потвърждават тези данни.^{229,230}

4.3. Лабораторни тестове и биомаркери

4.3.1. Маркери за деснокамерна дисфункция

Деснокамерното тензионно натоварване е свързано с повишено разпъване (stretch) на миокарда, което води до освобождаване на мозъчен натриуретичен пептид (brain natriuretic peptide, BNP) или N-терминален (N-terminal, NT) прекурсор на мозъчния натриуретичен пептид [(NT)-proBNP]. Плазмените нива на натриуретичните пептиди отразяват тежестта на хемодинамично компрометиране и (вероятно) ДК

дисфункция при остър БЕ.²³¹ Един мета-анализ намира, че 51% от 1132 неподбрани пациенти с остър БЕ са били с повишени концентрации на BNP или NT-proBNP при постъпването са имали 10% риск от ранна смърт (95% CI 8.0–13) и 23% (95% CI 20–26) риск от неблагоприятен клиничен изход.²³²

При нормотензивни пациенти с БЕ позитивната предсказваща стойност за ранна смъртност на повишените концентрации на BNP или NT-proBNP е ниска.²³³ В проспективно проучване на многоцентрова кохорта от 688 пациенти плазмената концентрация на NT-proBNP 600 pg/mL е била идентифицирана като оптимална граница за идентификация на повишен риск (*таблица 8*).²³⁴ От друга страна, ниските нива на BNP или NT-proBNP могат да идентифицират пациенти с благоприятен краткосрочен клиничен изход на базата на високата си негативна предсказваща стойност.^{226,232,235,236} хемодинамично стабилни пациенти с ниски нива на NT-proBNP са кандидати за ранна дехоспитализация и амбулаторно лечение.²³⁷

4.3.2. Маркери за миокардно увреждане

Трансмурален ДК инфаркт, независимо от проходимите коронарни артерии, се установява при аутопсия на пациен-

Таблица 8: Образи и лабораторни изследвания^a за предсказване на ранната^b смъртност при БЕ

Тест или биомаркер	Граници на стойностите	Чувствителност, % (95% CI)	Специфичност % (95% CI)	НПС, % (95% CI)	ППС, % (95% CI)	OR или HR (95% CI)	Бр. пациенти	Дизайн (източници)	Бележки
Ехокардиография	Различни критерии за ДК дисфункция	74 (61–84)	54 (51–56)	98 (96–99)	8 (6–10)	2.4 (1.3–4.3)	1249	Мета-анализ ²²⁶	ДК дисфункция в ехокардиографията или КТ е един от включващите критерии в две рандомизирани изпитвания
КТ ангиография	ДК/ЛК ≥ 1.0	46 (27–66)	59 (54–64)	93 (89–96)	8 (5–14)	1.5 (0.7–3.4)	383	Мета-анализ ²²⁶	изследващи тромболитата при нормотензивни пациенти с БЕ. ^{252,253}
	ДК/ЛК ≥ 0.9	84 (65–94)	35 (30–39)	97 (94–99)	7 (5–10)	2.8 (0.9–8.2)	457	Проспективна кохорта ²²⁸	
BNP	75–100 pg/mL	85 (64–95)	56 (50–62)	98 (94–99)	14 (9–21)	6.5 (2.0–21)	261	Мета-анализ ²³²	Оптималните граници на стойностите за БЕ не са дефинирани.
NT-proBNP	600 pg/mL	86 (69–95)	50 (46–54)	99 (97–100)	7 (5–19)	6.3 (2.2–18.3)	688	Проспективна кохорта ^{234e}	NT-proBNP <500 pg/mL е един от включващите критерии в изпитване за терапевтично поведение с едно рамо изследващо домашно лечение на БЕ. ²³⁷
Тропонин I	Различни анализи/нормални граници ^c	НС	НС	НС	НС	4.0 (2.2–7.2)	1303	Мета-анализ ²³⁹	Един от включващите критерии в едно рандомизирано изпитване изследващо тромболитата при нормотензивни пациенти с БЕ позитивен тест за сърдечен тропонин. ²⁵³
Тропонин T	Различни анализи/нормални граници ^c	НС	НС	НС	НС	8.0 (3.8–16.7)	682	Мета-анализ ²³⁹	
	14 pg/mL ^d	87 (71–95)	42 (38–47)	98 (95–99)	9 (6–12)	5.0 (1.7–14.4)	526	Проспективна кохорта ^{76e}	
H-FABP	6 ng/mL	89 (52–99)	82 (74–89)	99 (94–99)	28 (13–47)	36.6 (4.3–304)	126	Проспективна кохорта ^{244e}	

BNP = мозъчен натриуретичен пептид (brain natriuretic peptide); КТ = компютър-томографска, компютърна томография; H-FABP = сърдечен тип свързващ мастни киселини протеин (heart-type fatty acid-binding protein); HR = hazard ratio; ЛК = лява камера; НПС = негативна предсказваща стойност; НС = не е съобщено в цитирания източник; NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide; OR = odds ratio; БЕ = белодробен емболизъм; ППС = позитивна предсказваща стойност; ДК = дясна камера, деснокамерна.

^aВ таблицата са показани резултатите от мета-анализи или, при липса на такива, от най-големите проспективни кохортни проучвания.

^bВ повечето проучвания „рано“ означава през въртеболничния период или първите 30 дни след съответното събитие.

^cВ проучванията включени в този мета-анализ използваните нормални стойности на сърдечния тропонин съответстват на 99-та персентила при здрави доброволци с вариационен коефициент <10%.

^dВисокочувствителен анализ.

^eТези проучвания включват само нормотензивни пациенти и използват комбиниран изход (обща смъртност или големи сърдечно-съдови усложнения).

ти починали от масивен БЕ.²³⁸ Повишени концентрации на плазмения тропонин при постъпването се съобщават във връзка с БЕ и сочат по-лоша прогноза. Мета-анализ включващ общо 1985 пациенти показва повишени концентрации на сърдечен тропонин I или T в приблизително 50% от пациентите с остър БЕ (таблица 8).²³⁹ Повишените стойности на тропонина са свързани с висока смъртност при неподбрани пациенти [odds ratio (OR) 9.44; 95% CI 4.14–21.49], както и при хемодинамично стабилни пациенти [OR 5.90; 95% CI 2.68–12.95], а резултатите са последователни за тропонин I или T; други съобщения, обаче, показват ниска прогностична стойност на повишените тропонини при нормотензивни пациенти.²⁴⁰

Съобщаваната позитивна предсказваща стойност на повишения тропонин за ранна смъртност от БЕ варира между 12% и 44%, докато негативната предсказваща стойност е висока, независимо от използваните анализи и граници на стойностите. Разработеният напоследък високочувствителен анализ подобрява прогностичната точност на този биомаркер, особено по отношение на изключването на пациенти с неблагоприятен краткосрочен изход.²⁴¹ В проспективна многоцентрова кохорта от 526 нормотензивни пациенти с остър БЕ, например, концентрации на тропонин T <14 pg/mL, измерени с високочувствителен метод, са имали негативна предсказваща стойност 98% за усложнен клиничен ход, която е подобна на тази със sPESI.⁷⁶

Сърдечният свързващ мастни киселини протеин (heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP), ранен маркер за миокардно увреждане, както се установи, също притежава прогностична стойност при остър БЕ.^{242,243} При нормотензивни пациенти нивата на циркуиращ H-FABP ≥ 6 ng/mL са имали позитивна предсказваща стойност 28% и негативна предсказваща стойност 99% за неблагоприятен 30-дневен изход (таблица 8).²⁴⁴ Простият скор базиращ се на наличието на тахикардия, синкоп и позитивен тест за H-FABP до леглото на болния осигуряват диагностична информация подобна на тази на ДК дисфункция в ехокардиографията.^{245,246}

4.3.3. Други (несърдечни) лабораторни маркери

Повишените стойности на серумния креатинин и понижена (изчислена) (скорост на) гломерулна филтрация имат връзка с 30-дневната обща смъртност при остър БЕ.²⁴⁷ Повишеният неутрофилен гелатиназа-свързан липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) и цистатин C (cystatin C), показващи остро бъбречно увреждане също са показали прогностична стойност.²⁴⁸ Повишените концентрации на Д-димера са били свързани с повишена краткосрочна смъртност в някои проучвания,^{249,250} докато стойности <1500 ng/ mL са имали негативна предсказваща стойност 99% за изключване на тримесечна обща смъртност.²⁵¹

4.4. Комбинирани методи и скорове

При пациенти с остър БЕ, които изглеждат хемодинамично стабилни при диагностицирането, не е установена нито една самостоятелна клинична, образна или лабораторна находка предсказваща риск от неблагоприятен болничен изход, която да се приеме за достатъчно повишена, че да оправдае първичната реперфузия. В резултат на това, в регистри и кохортни проучвания са предложени и тествани различни комбинации от клинични находки с образни и лабораторни изследвания за подобряване на рисковата стратификация.^{222,246,254-259} Клиничната приложимост на повечето от тези варианти и скорове, особено във връзка с терапевтичния подход, все още не е окончателно потвърдена; все пак, комбинацията от ДК дисфункция в ехокардиограмата (или КТ ангиограма) и позитивен сърдечен тропонин^{256,260} се използва като включващ критерий в наскоро публикувано рандомизирано изпитване на тромболитата,²⁶¹ което е рекрутирало 1006 нормотензивни пациенти с остър БЕ. Пациентите лекувани със стандартна антикоагулация са имали честота 5,6% на смъртни случаи или хемодинамична декомпенсация през първите 7 дни след рандомизацията.²⁶³

Таблица 9: Класификация на пациентите с остър БЕ според ранния леталитет

Риск от ранна смърт	Рискови параметри и скорове				
	Шок или хипотония	PESI клас III-V или sPESI >1 ^a		Признаци на ДК дисфункция в образен тест ^b	Лабораторни сърдечни биомаркери ^c
Висок		+	(+) ^d	+	(+) ^d
Среден	Висок среден	–	+	И двата вида изследвания са позитивни	
	Нисък среден	–	+	Позитивно е само едното или нито едно изследване ^e	
Нисък		–	–	Изследванията не са задължителни; ако са направени, и двата вида изследвания са негативни ^e	

БЕ = белодробен емболизъм; PESI = Pulmonary embolism severity index (индекс за тежест на белодробния емболизъм); ДК = деснокамерна; sPESI = simplified Pulmonary embolism severity index (опростен индекс за тежест на белодробния емболизъм).

^aPESI клас III до V показват среден до много висок 30-дневен леталитет; sPESI ≥ 1 точка(и) показва висок 30-дневен леталитет.

^bЕхокардиографските критерии за ДК дисфункция включват ДК дилатация и/или увеличено отношение на теледиастолните диаметри ДК-ЛК (в повечето проучвания съобщената гранична стойност е 0,9 или 1,0); хипокинезия на свободната ДК стена; повишена скорост на трикуспидалния регургитационен джет; или комбинация от горните признаци. При компютър-томографска (КТ) ангиография (четирикухинна сърдечна проекция) ДК дисфункция се дефинира като увеличено отношение на теледиастолния ДК/ЛК (левокамерен) диаметър (с гранична стойност 0,9 или 1,0).

^cМаркери на миокардно увреждане (напр. повишени плазмени стойности на сърдечния тропонин I или T) или на сърдечна недостатъчност в резултат на (дясна) камерна дисфункция (повишени плазмени концентрации на натриуретичния пептид).

^dНито изчислението на PESI (или sPESI), нито лабораторните изследвания се считат за необходими при пациенти с хипотония или шок.

^eПациенти в PESI клас I–II или sPESI 0 и повишени сърдечни биомаркери или признаци на ДК дисфункция в образните изследвания също се причисляват към категорията нисък среден риск. Това се отнася за ситуации, при които резултатите от образните изследвания или биомаркерите са налични преди изчисляването на индекса на клиничната тежест.

4.5. Стратегии за прогностична оценка

За предсказване на ранния (вътреболничен или 30-дневен) изход при пациенти с остър БЕ трябва да се вземат предвид както рискът от БЕ, така и клиничният статус и придружаващите заболявания на пациента. Дефиницията за ниво на клиничния риск е показана в *таблица 9*. Съобразените с риска терапевтични стратегии и алгоритми препоръчвани въз основа на тази класификация се обсъждат в следващия раздел и са обобщени във *фигура 5*.

На етапа на клиничната суспекция за БЕ хемодинамично нестабилните пациенти с шок или хипотония трябва да бъдат идентифицирани незабавно като високорискови (*фигура 2*). Те имат нужда от спешен диагностичен алгоритъм очертан в предишния раздел и след потвърждаване на БЕ – от първична фармакологична (или като алтернатива хирургична или интервенционална) реперфузионна терапия. Пациенти без шок или хипотония нямат висок риск от ранен неблагоприятен изход. След потвърждаване на диагнозата БЕ трябва да се има предвид по-нататъшна рискова стратификация, тъй като тя може да повлияе на терапевтичната стратегия и продължителността на хоспитализацията (вижте точка 5.8). При тези пациенти рисковата оценка трябва да започне с утвърден клиничен прогностичен скор, за предпочитане PESI или неговата опростена версия sPESI, за разграничаване на средния от ниския риск. Около една трета от пациентите с БЕ имат нисък риск от ранен неблагоприятен изход, обозначен като PESI клас I или II или опростен PESI 0. От друга страна, в регистри и кохортни проучвания пациенти с PESI клас III–V са имали 30-дневна смъртност до цели 24.5%,²¹⁴ а тези с опростен PESI ≥ 1 до 11%.²¹⁸ Съответно, нормотензивни пациенти в PESI клас $\geq III$ или опростен PESI ≥ 1 образуват група със *среден риск*. В тази категория трябва да се има предвид рискова оценка фокусираща се върху състоянието на ДК в отговор на индуцираното от БЕ остро тензионно натоваване. Пациенти, които показват едновременно ДК дисфункция (с ехокардиография или КТ ангиография) и повишени стойности на сърдечните биомаркери в циркулацията (особено позитивен тест за сърдечен тропонин) трябва да бъдат класифицирани в категория *висок среден риск*. Както се дискутира подробно в следващия раздел, в тези случаи се препоръчва строго наблюдение позволяващо ранно откриване на хемодинамична декомпенсация и нужда от започване на спасителна реперфузионна терапия.²⁵³ От друга страна, пациенти с нормална ехокардиограма или КТ ангиограма на ДК и/или нормални стойности на сърдечния биомаркер принадлежат към групата с *нисък умерен риск*.

Данни от регистри и кохортни проучвания подсказват, че пациенти с PESI клас I–II или със sPESI 0, но с изолирано повишение на сърдечни биомаркери или изолирани признаци на ДК дисфункция в образните изследвания, също трябва да се причислят към категорията *нисък среден риск*.^{76,222,262} Независимо от това, рутинното извършване на образно изследване или лабораторни тестове при нисък PESI или опростен PESI 0 понастоящем не се счита за необходимо, тъй като в тези случаи не е доказано да има значение за терапията.

Препоръки за прогностична оценка

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Начална рискова стратификация при суспектен или потвърден БЕ – въз основа на наличието на шок или персистираща хипотония – се препоръчва за идентифициране на пациенти с висок риск от ранна смърт.	I	B	47, 48
При пациенти, които не са с висок риск, трябва да се обсъди прилагането на утвърден предсказващ рисков скор, за предпочитане PESI или sPESI, с цел разграничаване между ниско- и средно-рисков БЕ.	IIa	B	214, 218
При пациенти със среден риск трябва да се обсъди оценката на дясната камера с ехокардиография или КТ и на миокардното увреждане с помощта на лабораторни маркери с цел допълнителна рискова стратификация.	IIa	B	253

КТ = компютър-томографска (пулмоангиография); БЕ = белодробен емболизъм; PESI = pulmonary embolism severity index (индекс за тежест на белодробния емболизъм).

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

5. Лечение в острата фаза

5.1. Хемодинамична и респираторна подкрепа

Острата ДК недостатъчност с последващия нисък системен дебит е водеща причина за смърт при пациенти с високорисков БЕ. Следователно, подкрепящото лечение има жизнено значение при пациенти с БЕ и ДК недостатъчност. Експерименталните проучвания показват, че агресивната обемна експанзия не е от полза и дори може да влоши ДК дисфункция чрез предизвикване на механично свръхраздуване или чрез рефлекторни механизми, които потискат контрактилитета.²⁶³ От друга страна, скромното (500 mL) приложение на течности способства за повишаване на сърдечния индекс при пациенти с БЕ, нисък сърдечен индекс и нормално АН.²⁶⁴

Често се налага употреба на вазопресори едновременно с (или в очакване на) фармакологично, хирургично или интервенционално реперфузионно лечение. Норепинефринът (норадреналинът) вероятно подобрява ДК функция посредством директния си позитивен инотропен ефект, като същевременно подобрява ДК коронарна перфузия чрез периферностъдова алфа-рецепторна стимулация и повишаване на системното АН. Употребата му вероятно трябва да се ограничи до хипотензивни пациенти. Въз основа на резултатите от малки серии, употребата на добутамин и/или допамин може да се обсъди при пациенти с БЕ, нисък сърдечен индекс и нормално АН; повишаването на сърдечния индекс над физиологични стойности, обаче, може да влоши несъответствието вентилация перфузия чрез допълнително преразпределение на кръвотока от (частично) запушените към незапушените съдове.²⁶⁵ Епинефринът (адреналинът)

комбинира благоприятните свойства на норепинефрина и добутамина без системните вазодилатативни ефекти на последния. По тази причина, той може да упражни благоприятни ефекти при пациенти с БЕ и шок.

Вазодилаторите понижават белодробното артериално налягане и белодробно-съдовото съпротивление, но основна грижа е липсата на специфичност на тези лекарства към белодробната васкулатура след системно (интравенозно) приложение. Съгласно данните от малки клинични проучвания, инхалирането на азотен оксид може да подобри хемодинамичния статус и газовия обмен при пациенти с БЕ.^{266,267} Предварителни данни подсказват, че левосимендан може да възстанови функционалната връзка дясна камера–белодробно налягане при остър БЕ чрез комбиниране на пулмоналната вазодилатация с повишен ДК контрактилитет.²⁶⁸

При пациенти с БЕ често се срещат хипоксемия и хипокапния, но те са умерени по тежест в повечето случаи. Отвореният форамен овале може да влоши хипоксемията поради шънтиране, когато деснопредсърдното налягане превиши левопредсърдното налягане.⁸⁰ Хипоксемията обикновено се преодолява с приложение на кислород. При нужда от механична вентилация трябва да се обърне внимание за ограничаване на неблагоприятните ѝ хемодинамични ефекти. По-специално, позитивното интраторакално налягане предизвикано от механичната вентилация може да намали венозното връщане и да влоши ДК недостатъчност при пациенти с масивен БЕ; по тази причина, позитивно крайно експираторно налягане трябва да се прилага с повишено внимание. Трябва да се използват ниски инспираторни-експираторни обеми (приблизително 6 mL/kg телесно тегло без мазнини) в опит платото на крайното инспираторно налягане да се поддържа <30 cm H₂O.

Експериментални данни показват, че екстракорпоралната кардиопулмонална подкрепа може да бъде ефективна процедура при масивен БЕ.²⁶⁹ Този възглед се подкрепя от съобщенията на единични клинични случаи и пациентни серии.²⁷⁰⁻²⁷²

5.2. Антикоагулация

При пациенти с остър БЕ антикоагулацията се препоръчва с цел превенция на ранна смърт и рекурентен симптомен лийфатален ВТЕ. Стандартната продължителност на антикоагулацията трябва да бъде минимум 3 месеца (виж също раздел б). В рамките на този период лечението на острата фаза се състои в приложение на парентерален антикоагулант [нефракциониран хепарин (НФХ), unfractionated heparin (UFH); нискомолекулен хепарин (НМХ), low molecular weight heparin (LMWH); или фондапаринукс] през първите 5-10 дни. Парентералният хепарин трябва да се застъпи със започването на витамин К антагонист (ВКА, vitamin K antagonist, VKA); като алтернатива, той може да бъде последван от приложение на един от новите перорални антикоагуланти: дабигатран или едоксабан. Ако вместо това се използва ривароксабан или аписксабан, пероралното лечение с едно от тези средства трябва да бъде започнато директно или след 1-2 дена приложение на НФХ, НМХ или фондапаринукс. В последния случай лечението на острата фаза се състои от повишена доза перорален антикоагулант през първите 3 седмици (за ривароксабан) или през първите 7 дни (за аписксабан).

В някои случаи може да е необходима удължена антикоагулация за повече от 3 месеца или за неограничено време с цел вторична превенция след съпоставяне на индивидуалния риск от рецидив при пациента спрямо хеморагичния му риск.

5.2.1. Парентерална антикоагулация

При пациенти с висока или умерена клинична вероятност за БЕ (вижте раздел 3) трябва да бъде започната парентерална антикоагулация до изчакване на резултатите от диагностичните изследвания. Незабавна антикоагулация може да се постигне с парентерални антикоагуланти, като интравенозен НФХ, подкожен НМХ или подкожен фондапаринукс. НМХ или фондапаринукс се предпочитат пред НФХ за начална антикоагулация при БЕ, тъй като носят по-нисък риск от предизвикване на голяма хеморагия и хепарин-индуцирана тромбоцитопения (ХИТ, heparin-induced thrombocytopenia, HIT).²⁷³⁻²⁷⁶ От друга страна, НФХ се препоръчва при пациенти, при които се обсъжда първична реперфузия, както и при тези със сериозно бъбречно нарушение (креатининов клирънс <30 mL/min) или тежко затлъстяване. Тези препоръки се базират на краткия полуживот на НФХ, лесното мониториране на антикоагулантните му ефекти и бързото им анулиране с протамин. Дозировката на НФХ се коригира въз основа на активирания парциално тромбoplastиново време (activated partial thromboplastin time, aPTT; *таблица II на електронната притурка*).²⁷⁷

НМХи одобрени за лечението на острия БЕ са изброени в *таблица 10*. НМХи не се нуждаят от рутинно мониториране, но по време на бременност може да се обсъди периодично измерване на анти-фактор Ха активността (нивата на анти-Ха).²⁷⁹ Пикови стойности на анти-фактор Ха активността се измерват 4 часа след последната инжекция, а минимални

Таблица 10: Нискомолекулен хепарин и пентазахарид (фондапаринукс) одобрени за лечение на белодробен емболизъм

	Дозировка	Интервал
Еноксапарин	1,0 mg/kg или 1,5 mg/kg ^a	На 12 часа Веднъж дневно ^a
Тинзапарин	175 U/kg	Веднъж дневно ^a
Далтепарин	100 IU/kg ^b или 200 IU/kg ^b	На 12 часа ^b Веднъж дневно ^b
Надропарин ^c	86 IU/kg или 171 IU/kg	На 12 часа Веднъж дневно
Фондапаринукс	5 mg (телесно тегло <50 kg); 7.5 mg (телесно тегло 50–100 kg); 10 mg (телесно тегло >100 kg)	Веднъж дневно

Всички режими са с подкожно приложение.

IU = international units (международни единици); НМХ = нискомолекулен хепарин.

^aИнжектиране веднъж дневно на еноксапарин в дозировка 1,5 mg/kg е одобрено за вътрешболнично лечение на БЕ в САЩ и някои, но не всички, европейски страни.

^bПри пациенти с карцином далтепарин се прилага в дозировка 200 IU/kg телесно тегло (максимум 18 000 IU) веднъж дневно за период от 1 месец, последвана от 150 IU/kg веднъж дневно за 5 месеца.²⁷⁸ След този период антикоагулация с витамин К антагонист или НМХ трябва да продължи неопределено време или до момента, в който карциномът се счита за излекуван.

^cНадропарин не е одобрен за лечение на БЕ във всички, страни.

стойности непосредствено преди предстоящата следваща доза НМХ; прицелните стойности са 0,6–1,0 IU/mL при двукратно дневно приложение и 1,0–2,0 IU/mL при еднократно приложение.²⁸⁰

Фондапаринукс е селективен фактор Ха инхибитор, който се прилага веднъж дневно като подкожна инжекция в доза съобразена с телесното тегло, без нужда от мониториране (таблица 10). При пациенти с остър БЕ и липса на показания за тромболитична терапия фондапаринукс е свързан с честота на рекурентния ВТЕ и големите хеморагии подобна на тази при интравенозен НФХ.²⁸¹ При фондапаринукс не се съобщава за нито един доказан случай на ХИТ.²⁸² Подкожният фондапаринукс е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 mL/min), защото ще акумулира и ще повиши риска от хеморагии. Акумулиране настъпва и при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (клирънс 30–50 mL/min) и, следователно, дозата трябва да бъде намалена с 50% при тези пациенти.²⁸³

5.2.2. Витамин К антагонисти

Перорални антикоагуланти трябва да бъдат започнати колкото може по-рано и за предпочитане същия ден, както парентералните антикоагуланти. ВКА бяха „златен стандарт“ на пероралната антикоагулация повече от 50 години, а варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, фениндион и флунидион остават преобладаващи антикоагуланти изписвани за БЕ.²⁸⁴ Антикоагулацията с НФХ, НМХ или фондапаринукс трябва да продължи най-малко 5 дни и докато международното нормализирано отношение (international normalized ratio, INR) е било 2,0–3,0 в два последователни дни.²⁸⁵

Варфарин може да бъде започнат в доза 10 mg при млади (т.е. <60-годишна възраст) здрави в други отношения амбулаторни пациенти и в доза 5 mg при по-възрастни и при хоспитализирани пациенти. Дневната доза се коригира според INR през следващите 5–7 дни с цел достигане на стойности на INR 2,0–3,0. Фармакогенетичният тест за бързо метаболизиране може да повиши прецизността на дозиране на варфарин.^{286,287} Вариации особено на два гена могат да бъдат отговорни за над една трета от различията в дозата на варфарин. Единият ген определя активността на цитохром CYP2C9, чернодробния ензим, който метаболизира S-енантиомера на варфарин до неактивната му форма, докато другият определя активността на витамин К епоксидната редуктаза, ензимът произвеждащ активната форма на витамин К.²⁸⁸ Фармакогенетични алгоритми включват генотипа и клиничната информация, както и препоръчаните дозировки варфарин според тези данни. Едно изпитване публикувано през 2012 г. показва, че, в сравнение със стандартния подход, съобразеното с фармакогенетичните изследвания дозиране на варфарин води до 10% намаление на броя стойности на INR, отклоняващи се от терапевтичните граници за един месец, предимно за сметка на по-малък процент стойности на INR <1.5; това подобрение е съпроводено от 66% по-ниска честота на ДВТ.²⁸⁹ През 2013 г. бяха публикувани три големи рандомизирани изпитвания.^{290–292} Всичките използват за първичен краен показател времето, през което INR е било в терапевтични граници (time in therapeutic range, TTR) (сурогат за качество на антикоагулацията) през първите 4–12 седмици терапия. При 455 пациенти, генотипно-определените дози варфарин чрез тест до леглото на болния са довели до значимо, но умерено повишение на TTR през първите 12 седмици в сравнение с режим включващ 3-дневна фиксирана насищаща доза (67.4% vs. 60.3%; P <0.001). Средно-

то време за достигане на терапевтично INR е намалено от 29 на 21 дни.²⁹² Друго проучване при 1015 пациенти сравнява натоварване с варфарин – въз основа на генотипни данни в комбинация с клинични параметри – с режим на насищане въз основа единствено на клинични; в нито една от групите не се установява значимо подобрене по отношение на TTR, постигнато между 4-ия и 28-ия ден лечение.²⁹¹ Липса на подобрене показва и изпитване, включило 548 пациенти, сравняващо насищане с аценокумарол или фенпрокумон – въз основа на генотипизиране до леглото на болния в комбинация с клинични параметри (възраст, пол, височина, телесно тегло, лечение с амиодарон) – с режим на насищане основан изцяло на клинична информация.²⁹⁰

В заключение, резултатите от скоростни изпитвания вероятно показват, че фармакогенетичното тестване използвано като допълнение към клиничните параметри не подобрява качеството на антикоагулацията. Те показват и, че дозирането на базата на клиничните данни на пациента е вероятно по-добро от фиксирания режим на дозиране и посочват нуждата от поставяне на акцент върху подобряването на инфраструктурата на провеждане на антикоагулантното лечение чрез оптимизиране процедурите, които свързват измерването на INR с осигуряване на обратна връзка с пациента и индивидуално коригиране на дозировката.

5.2.3. Нови перорални антикоагуланти

Дизайнът и основните данни в клинични проучвания фаза III върху лечението в острата фаза и стандартната продължителност на антикоагулацията след БЕ или ВТЕ с не-витамин К зависими нови перорални антикоагуланти (non-vitamin K-dependent new oral anticoagulants, NOACs) са резюмирани в таблица 11. В изпитване RE-COVER директният тромбинов инхибитор дабигатран е сравнен с варфарин за лечение на ВТЕ.²⁹³ Първичният изход е бил 6-месечна честота на рекурентен симптоматичнообективно потвърден ВТЕ. Включени са общо 2539 пациенти, 21% само с БЕ, а 9,6% с БЕ плюс ДВТ. Парентерална антикоагулация е приложена за средно 10 дни и в двете групи. По отношение на крайните критерии за ефикасност дабигатран е бил не по-малостоеен от варфарин (HR 1.10; 95% CI 0.65–1.84). Не са наблюдавани сигнификантни разлики по отношение на големите хеморагични епизоди (таблица 11), но епизодите на всякаква хеморагия са били по-редки с дабигатран (HR 0.71; 95% CI 0.59–0.85). Подобно то му проучване RE-COVER II,²⁹⁴ обхваща 2589 пациенти и потвърждава тези резултати (първичен резултат за ефикасност: HR 1.08; 95% CI 0.64–1.80; големи хеморагии: HR 0.69; 95% CI 0.36–1.32) (таблица 11). За цялата популация RE-COVER HR за ефикасност е 1.09 (95% CI 0.76–1.57), а за големите хеморагии 0.73 (95% CI 0.48–1.11).²⁹⁴

В изпитванията EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE,^{295,296} еднократното перорално лекарство лечение с директния фактор Ха инхибитор ривароксабан (15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвани от 20 mg веднъж дневно) е бил тестван срещу еноксапарин/варфарин при пациенти с ВТЕ с помощта на рандомизиран открит дизайн за немалостойност. По-специално, EINSTEIN-PE включва 4832 пациенти, които са имали симптомен БЕ с или без ДВТ. Ривароксабан се е показал не по-малостоеен от стандартната терапия по отношение на първичния критерий за ефикасност рекурентен симптоматичен ВТЕ (HR 1.12; 95% CI 0.75–1.68). Главният критерий за безопасност [голяма или клинично значима неголяма (clinically relevant non-major, CRNM) хеморагия] е настъпил с еднаква честота в двете терапевтични групи (HR за ривароксабан

0.90; 95% CI 0.76–1.07) (таблица 11), но големите хеморагии са били по-редки в групата с ривароксабан, отколкото в групата със стандартна терапия (1.1% vs. 2.2%, HR 0.49; 95% CI 0.31–0.79).

Проучването AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-line Therapy) сравнява перорална медикаментозна монотерапия с директния фактор Ха инхибитор аписабан (10 mg два пъти дневно за 7 дни, последвани от 5 mg веднъж дневно) с конвенционална терапия (еноксапарин/варфарин) при 5395 пациенти с остър ВТЕ, 1836 от които са били с клинична картина на БЕ (таблица 11).²⁹⁷ Първичният критерий за ефикасност е рекурентен симптоматен ВТЕ или смърт във връзка с ВТЕ. Главният критерий за безопасност е бил самостоятелна голяма хеморагия или голяма хеморагия плюс CRNM хеморагия. Аписабан показва немалостойност спрямо конвенционалната терапия по отношение на първичния критерий за ефикасност (релативен риск [RR] 0.84; 95% CI 0.60–1.18). Голяма хеморагия е настъпила по-рядко с аписабан в сравнение с конвенционална терапия (RR 0.31; 95% CI 0.17–0.55; $P < 0.001$ за превъзходство) (таблица 11). Комбинираният критерий голяма хеморагия и CRNM е настъпил при 4,3% от

пациентите в групата с аписабан в сравнение с 9,7% от тези в групата с конвенционална терапия (RR 0.44; 95% CI 0.36–0.55; $P < 0.001$).

Проучването Hokusai-VTE сравнява директния фактор Ха инхибитор едоксабан с конвенционална терапия при 8240 пациенти с остър ВТЕ (3319 от които с картина на БЕ), които са получили първоначално хепарин за поне 5 дни (таблица 11).²⁹⁸ Пациентите са получавали едоксабан в дозировка 60 mg веднъж дневно (намалена до 30 mg веднъж дневно при креатининов клирънс 30–50 mL/min или телесно тегло <60 kg) или варфарин. Проучването лекарство е прилагано в продължение на 3–12 месеца; всички пациенти са проследени 12 месеца. Едоксабан се оказва немалостойно на варфарин по отношение на първичния критерий за ефикасност рекурентен симптоматен ВТЕ или фатален БЕ (HR 0.89; 95% CI 0.70–1.13). Главният критерий за безопасност, толяма или CRNM хеморагия е по-рядък в групата с едоксабан (HR 0.81; 95% CI 0.71–0.94; $P = 0.004$ за превъзходство) (таблица 11). При 938 пациенти с картина на остър БЕ и повишени концентрации на NT-proBNP (≥ 500 pg/mL), честотата на рекурентния ВТЕ е 3,3% в групата с едоксабан и 6,2% във варфариновата група (HR 0.52; 95% CI 0.28–0.98).

Таблица 11: Обзор на клиничните изпитвания фаза III с не-витамино К-зависими нови перорални антикоагуланти (NOACs) за лечение в острата фаза и стандартна продължителност на антикоагулацията след ВТЕ

Лекарства	Изпитване	Дизайн	Лечение и дозировка	Продължителност	Пациенти	Критерии за ефикасност (резултати)	Критерии за безопасност (резултати)
Дабигатран	RE-COVER ²⁹³	Двойно-сляпо, двойно-замаскирано	Еноксапарин/дабигатран (150 mg b.i.d.)a vs. еноксапарин/варфарин	6 месеца	2539 пациенти с остър ВТЕ	Рекурентен ВТЕ или фатален БЕ: 2,4% с дабигатран vs. 2,1% с варфарин	Голяма хеморагия: 1,6% с дабигатран vs. 1,9% с варфарин
	RE-COVER II ²⁹⁴	Двойно-сляпо, двойно-замаскирано	Еноксапарин/дабигатран (150 mg b.i.d.)a vs. еноксапарин/варфарин	6 месеца	2589 пациенти с остър ВТЕ	Рекурентен ВТЕ или фатален БЕ: 2,3% с дабигатран vs. 2,2% с варфарин	Голяма хеморагия: 15 пациенти с дабигатран vs. 22 пациенти с варфарин
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT ²⁹⁵	Открит протокол	Ривароксабан (15 mg b.i.d. за 3 седмици, след което 20 mg o.d.) vs. еноксапарин/варфарин	3, 6 или 12 месеца	3449 patients with acute DVT	Рекурентен ВТЕ или фатален БЕ: 2,1% с ривароксабан vs. 3,0% с варфарин	Голяма или CRNM хеморагия: 8,1% с ривароксабан vs. 8,1% с варфарин
	EINSTEIN-PE ²⁹⁶	Открит протокол	Ривароксабан (15 mg b.i.d. за 3 седмици, след което 20 mg o.d.) vs. еноксапарин/варфарин	3, 6, или 12 месеца	4832 пациенти с остър БЕ	Рекурентен ВТЕ или фатален БЕ: 2,1% с ривароксабан vs. 1,8% с варфарин	Голяма или CRNM хеморагия: 10,3% с ривароксабан vs. 11,4% с варфарин
Аписабан	AMPLIFY ²⁹⁷	Двойно-сляпо, двойно-замаскирано	Аписабан (10 mg b.i.d. за 7 дни, след което 5 mg b.i.d.) vs. Еноксапарин/варфарин	6 месеца	5395 пациенти с остра ДВТ и/или БЕ	Рекурентен ВТЕ или фатален БЕ: 2,3% с аписабан vs. 2,7% с варфарин	Голяма хеморагия: 0,6% с аписабан vs. 1,8% с варфарин
Едоксабан	Edoxaban Hokusai-VTE ²⁹⁸	Двойно-сляпо, двойно-замаскирано	HMX/едоксабан (60 mg o.d.; 30 mg o.d. при креатининов клирънс 30–50 mL/min или Телесно тегло <60 kg) vs. НФХ или HMX/варфарин	Вариабилен, 3–12 месеца	8240 пациенти с остра ДВТ и/или БЕ	Рекурентен ВТЕ или фатален БЕ: 3,2% с едоксабан vs. 3,5% с варфарин	Голяма или CRNM хеморагия: 8,5% с едоксабан vs. 10,3% с варфарин

b.i.d. = два пъти дневно (bis in die); CRNM = клинично значима не-голяма (clinically relevant non-major); ДВТ = дълбока венозна тромбоза; o.d. = веднъж дневно (omni die); БЕ = белодробен емболизъм; НФХ = нефракциониран хепарин; ВТЕ = венозен тромбоемболизъм.
aОдобрените дозировки дабигатран са 150 mg b.i.d. и 110 mg b.i.d.

Накратко, резултатите от изпитвания използващи NOACs при лечението на ВТЕ показват, че тези средства не са по-малко стойни (по отношение на ефикасността) и евентуално безопасни (особено по отношение на големите хеморагии) от стандартния режим с хепарин/ВКА.²⁹⁹ Високи стойности на TTR са постигнати на фона на лечение с ВКА във всички изпитвания, от друга страна проучената популация включва относително млади пациенти, много малко от които са били с карцином. Понастоящем, NOACs могат да се разглеждат като алтернатива на стандартното лечение. Към момента на публикуване на тези препоръки ривароксабан, дабигатран и аписксабан бяха одобрени за лечение на ВТЕ в Европейския съюз; едоксабан се проверява в момента от регулаторните органи. Опитът с NOACs е все още ограничен, но продължава да се натрупва. Практическите препоръки за използване на NOACs в различни клинични сценарии и поведението при хеморагичните им усложнения бяха публикувани наскоро от Европейската асоциация за сърдечен ритъм (European Heart Rhythm Association).³⁰⁰

5.3. Тромболитично лечение

Тромболитичното лечение на острия БЕ възстановява белодробната перфузия по-бързо от самостоятелната антикоагулация с НФХ.^{301,302} Ранното ликвидиране на белодробната обструкция води до бързо понижаване на белодробно-артериалното налягане и съпротивление, при едновременно подобряване на ДК функция.³⁰² Хемодинамичните ползи от тромболитата обхващат първите няколко дни; при преживелите разликите се заличават една седмица след лечението.^{301,303,304}

Одобрените режими на тромболитичните средства за БЕ са показани в *таблица III на електронното приложение*; противопоказанията за тромболитиза са публикувани в *таблица IV на електронното приложение*. Ускорените режими приложени за 2 часа се предпочитат пред продължителните инфузии на тромболитични средства от първо поколение за 12-24 часа.³⁰⁵⁻³⁰⁸ Ретеплаза и десмотеплаза са тествани спрямо рекомбинантен тъканен плазминоген активатор (rtPA) при остър БЕ със сходни резултати по отношение на хемодинамичните параметри.^{309,310} тенектеплаза е тествана спрямо плацебо при пациенти с умерено рисков БЕ.^{253,303,311} Понастоящем, нито едно от тези средства не е одобрено за употреба при БЕ.

По време на приложението на стрептокиназа или урокиназа хепариновата инфузия трябва да се спре; тя може да не се спира при инфузия на rtPA. При пациенти получаващи НМХ или фондапаринукс към момента на започване на тромболитизата, инфузията на НФХ трябва да бъде отложена до 12 часа след последната инжекция на НМХ (при двукратно дневно приложение) или до 24 часа след последната инжекция на НМХ или фондапаринукс (при еднократно дневно приложение). Предвид хеморагичните рискове свързани с тромболитизата и възможността да се наложи незабавно спиране или неутрализиране на антикоагулантния ефект на хепарина, вероятно е разумно антикоагулацията да бъде продължена с НФХ за няколко часа след края на тромболитичното лечение, преди да се премине към НМХ или фондапаринукс.

Изглежда >90% от пациентите като цяло имат благоприятен отговор към тромболитизата оценен по клиничното и ехокардиографското подобрение в рамките на 36 часа.³¹³ най-голяма полза се наблюдава, когато лечението започне през първите 48 часа от началото на симптоматиката, но

тромболитизата може все още да бъде полезна при симптомни пациенти след 6-14 дни.³¹⁴

Прегледът на рандомизирани изпитвания проведени преди 2004 г. показва, че тромболитизата може да доведе до намаляване на смъртността или рекурентния БЕ при високорискови пациенти, които са хемодинамично нестабилни.¹⁶⁸ в скорошен епидемиологичен доклад вътреболничната смъртност поради БЕ е била по-ниска при нестабилни пациенти, които са получили тромболитично лечение в сравнение с тези, които не са получили такова (RR 0.20; 95% CI 0.19–0.22; $P < 0.0001$).³¹⁵ Повечето противопоказания за тромболитиза (*таблица IV на електронното приложение*) трябва да се считат за относителни при пациенти с животозастрашаващ високорисков БЕ.

При липса на картина на компрометирана хемодинамика клиничната полза от тромболитизата остава противоречива в продължение на много години. В едно рандомизирано сравнение на хепарин vs. алтеплаза при 256 нормотензивни пациенти с остър БЕ и данни за ДК дисфункция или белодробна хипертония – получени с клиничен преглед, ехокардиография или дясна катетеризация – тромболитичното лечение (главно вторична тромболитиза) е намалило честотата на влошаване до необходимост от спешно лечение (от 24,6% на 10,2%; $P = 0.004$), без подобряване на смъртността.²⁵² Неотдавна беше публикувано изпитването PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis).²⁵³ То е многоцентрично рандомизирано двойно-сляпо сравнение между тромболитиза с еднократен съобразен с телесното тегло интравенозен болус тенектеплаза плюс хепарин vs. плацебо плюс хепарин. Пациенти с БЕ са били избираеми за проучването, ако са имали ДК дисфункция потвърдена с ехокардиография или КТ ангиография и миокардно увреждане потвърдено от позитивен тропонин I или T тест. Рекрутирани са общо 1006 пациенти. Първичният критерий за ефикасност, комбинация от обща смъртност или хемодинамична декомпенсация/срив в рамките на 7 дни след рандомизацията, е бил значимо намален с тенектеплаза (2.6% vs. 5.6% в плацебо-групата; $P = 0.015$; OR 0.44; 95% CI 0.23–0.88). Ползата от тромболитизата се дължи главно на сигнификантно намаление на случаите на хемодинамичен колапс (1.6% vs. 5.0%; $P = 0.002$); общата 7-дневна смъртност е ниска: 1,2% в групата с тенектеплаза и 1,8% в плацебо-групата ($P = 0.43$). В друго рандомизирано проучване сравняващо самостоятелен НФХ vs. НМХ плюс интравенозен болус тенектеплаза при БЕ със среден риск, пациентите лекувани с тенектеплаза са имали по-рядко неблагоприятен изход, по-добър функционален капацитет и по-високо качество на живота след 3 месеца.³¹¹

Тромболитичното лечение крие риск от големи хеморагии, включително интракраниална хеморагия. Анализът на обединени данни от изпитвания използващи различни тромболитични средства и режими съобщава честота на интракраниалните хеморагии между 1,9% и 2,2%.^{316,317} Нарастващата възраст и наличието на придружаващи заболявания са свързани с по-висок риск от хеморагични усложнения.³¹⁸ Изпитването PEITHO е показало 2% честота на хеморагичния инсулт след тромболитично лечение с тенектеплаза (спрямо 0,2% в плацебо-рамента) при пациенти с БЕ с висок среден риск. Случаите на големи неинтракраниални хеморагии също са били по-чести в групата с тенектеплаза спрямо плацебо (6.3% vs. 1.5%; $P < 0.001$).²⁵³ Тези резултати подчертават нуждата от повишаване на безопасността на тромболитичното лечение при пациенти с повишен риск от интракраниална или друга животозастрашаваща хеморагия.

Стратегията да се използва намалена доза rtPA изглежда безопасна в случаите на „умерен“ БЕ в едно проучване включващо 121 пациенти,³¹⁹ а друго изпитване върху 118 пациенти с хемодинамична нестабилност или „масивна пулмонална обструкция“ съобщава подобни резултати.³²⁰ Един алтернативен подход се състои в локална подпомогната от ултразвук транскатетърна тромболиза използваща малка доза тромболитично средство. (вижте точка 5.5.).

При пациенти с мобилни тромби в десните кухини терапевтичните ползи от тромболитата остават спорни. В някои серии се съобщават добри резултати,^{199,200} но в други доклади краткосрочната смъртност надхвърля 20% въпреки тромболитата.^{184,321,322}

5.4. Хирургична емболектомия

Първата успешна хирургична белодробна емболектомия е извършена през 1924 г., няколко десетилетия преди въвеждане на медикаментозното лечение за БЕ. Мултидисциплинарни екипи включващи ранно активно участие на кардиохирурзи напоследък възроди концепцията за хирургична емболектомия при високорисков БЕ, както и при избрани пациенти с БЕ с висок среден риск, особено ако тромболитата е противопоказана или е била неуспешна. Хирургична емболектомия е извършена успешно при пациенти с десностранни тромби „яздещи“ междупредсърдния септум през отворен форамен овале.^{323,324}

Пулмоналната емболектомия е технически относително проста операция. Мястото на хирургичната намеса изглежда не оказва значимо влияние върху оперативния изход и по тази причина пациентите не се нуждаят от превеждане в специализиран кардиоторакален център, ако е възможна емболектомия с помощта на екстракорпорално кръвообращение на място.³²⁵ Транспортируеми системи за екстракорпорална подкрепа с перкутанна феморална канюлация мога да бъдат от полза в критични ситуации за осигуряване на циркулация и оксигенация до окончателната диагноза.^{326,327} След бърз трансфер в операционната зала, въвеждане в анестезия и срединна стернотомия трябва да се осъществи нормотермичен кардиопулмонален байпас. Напречно клампиране на аортата и кардиоплегичен сърдечен арест трябва да се избягват.³²⁸ През двустранни БА инцизии могат да бъдат отстранени тромби от двете белодробни артерии дистално до сегментно ниво под дилектен визуален контрол. Могат да се наложат продължителни периоди на постоперативен кардиопулмонален байпас и извеждане от него с цел възстановяване на ДК функция. При бърз мултидисциплинарен подход и индивидуализирани показания за емболектомия преди настъпване на хемодинамичен колапс се съобщава периперативна смъртност $\leq 6\%$.^{326,328–330} Предоперативната тромболиза повишава хеморагичния риск, но не е абсолютно противопоказание за хирургична емболектомия.³³¹

В дългосрочен план постоперативната преживяемост, функционалният клас по дефиницията на Световната здравна организация и качеството на живота са били благоприятни в публикуваните серии.^{327,329,332,333}

Пациенти с епизод на остър БЕ насложен върху анамнеза за продължителна диспнея и пулмонална хипертония най-вероятно страдат от хронична тромбоемболична белодробна хипертония. Тези пациенти трябва да бъдат преведени в експертен център за пулмонална ендартеректомия (вижте раздел 7).

5.5. Перкутанно катетър-насочено лечение

Цел на интервенционалното лечение е отстраняване на обструктивните тромби от ствола на белодробната артерия за улесняване на възстановяването на ДК и подобряване на симптоматиката и преживяемостта.¹⁶⁹ При пациенти с абсолютни противопоказания за тромболиза интервенционалните възможности включват (i) фрагментация на тромба с пигтайл или балонен катетър, (ii) реолитична тромбектомия с хидродинамични катетърни устройства, (iii) сукционна тромбектомия с аспирационни катетри и (iv) ротационна тромбектомия. От друга страна, при пациенти без абсолютни противопоказания за тромболиза катетър-насочената тромболиза или фармакомеханичната тромболиза са предпочитани методи. Обзор на наличните устройства и методи за перкутанно катетър-насочено лечение на БЕ е даден в *таблица V на електронното приложение*.^{169,334}

Един обзор на интервенционалното лечение включва 35 нерандомизирани проучвания включващи общо 594 пациенти.³³⁴ Клиничният успех, дефиниран като стабилизация на хемодинамичните параметри, премахване на хипоксията и преживяемост до изписването е бил 87%. Приносът на самата механична катетърна интервенция към клиничния успех е неясен, тъй като 67% от пациентите са получили допълнително и локална тромболиза. Притрастността най-вероятно е довела до спестяване в публикациите на големите усложнения (има твърдения, че те засягат 2% от интервенциите), които включват смърт от влошаване на ДК недостатъчност, дистална емболизация, перфорация на пулмоналната артерия с белодробен кръвоизлив, системни хеморагични усложнения, перикардна тампонада, сърдечен блок или брадикардия, хемолитиза, контраст-индуцирана нефропатия и усложнения в пункционната област.¹⁶⁹

Докато самостоятелната антикоагулация с хепарин има малък ефект върху подобрението на ДК размери и функция през първите 24-48 часа,³⁰⁴ степента на ранно ДК възстановяване след нискодозова катетър-насочена тромболиза изглеждат сравними с тези след системна тромболиза в стандартна доза.^{303,335} В рандомизирано контролирано клинично изпитване при 59 пациенти със среден риск, в сравнение със самостоятелното лечение с хепарин, ултразвук-усилената катетър-насочена тромболиза – с приложение на 10 mg t-PA във всяка лекувана белодробна страна за 15 часа – е довела до сигнификантно намаление на входящото отношение на субануларните размери на ДК/ЛК спрямо това отношение след 24 часа без нарастване на хеморагичните усложнения.³³⁶

5.6. Венозни филтри

Венозни филтри обикновено се поставят в инфрареналната част на долна празна вена (inferior vena cava, IVC). При установяване на тромб в бъбречните вени може да се наложи поставяне супраренално. Венозни филтри са показани при пациенти с остър БЕ, които имат абсолютни противопоказания за антикоагулантни лекарства и при пациенти с обективно потвърден рекурентен БЕ въпреки достатъчното антикоагулантно лечение. Обсервационни проучвания показват, че инсерцията на венозен филтър би могла да намали свързаната с БЕ смъртност в острата фаза,^{337,338} полза, която идва за сметка на повишен риск от рецидивирание на ВТЕ.³³⁸

Усложненията свързани с постоянните IVC филтри са чести, макар и рядко фатални.³³⁹ Като цяло, ранните усложнения – които включват тромбоза в мястото на инсерция – настъпват в приблизително 10% от пациентите. Поставянето на филтър в долната празна вена крие риск от перикардна тампонада.³⁴⁰ Късните усложнения са по-чести и включват рекурентна ДВТ в приблизително 20% от пациентите и посттромбозен синдром в до 40%. Оклюзията на IVC засяга около 22% от пациентите за 5 години и 33% за 9 години, независимо от употребата и продължителността на антикоагулацията.^{341,342}

Осемгодишното проследяване в едно рандомизирано проучване върху 400 пациенти с ДВТ (с или без БЕ), които без изключение са получавали първоначално антикоагулантно лечение поне 3 месеца, показва, че пациентите подложени на инсерция на перманентен IVC филтър са били с намален риск от рекурентен БЕ – за сметка на повишен риск от рекурентна ДВТ – и без ефект върху преживяемостта.³⁴¹

Неперманентните IVC филтри се разделят на временни и отстраняеми устройства. Временните филтри трябва да бъдат отстранени след няколко дни, докато отстраняемите филтри могат да бъдат оставени на място за по-дълги периоди. Когато се използват неперманентни филтри отстраняването им се препоръчва да стане веднага след като стане безопасно да се

използват антикоагуланти. Въпреки това, те често се оставят *in situ* за по-дълги периоди с честота на късните усложнения най-малко 10%; те включват миграция на филтъра, накланяне или деформация, проникване на филтърни крачета в стената на вена кава, фрактуриране на филтъра с емболизация на фрагменти и тромбоза на устройството.^{343,344}

Липсват данни в подкрепа на рутинната употреба на венозни филтри при пациенти със свободно-подвижни тромби в проксималните вени; в една серия, сред пациенти с БЕ, които са получавали адекватно самостоятелно антикоагулантно лечение (без венозен филтър), честотата на рецидивите е била ниска (3,2%).³⁴⁵ Няма и доказателства в подкрепа на употребата на IVC филтри при пациенти предвидени за системна тромболиза, хирургическа емболектомия или пулмонална тромбendarтеректомия.

5.7. Ранна дехоспитализация и домашно лечение

При обсъждането на ранна дехоспитализация и амбулаторно лечение при пациенти с остър БЕ решаващият момент е да се определят пациентите с нисък риск от ранен неблагоприятен

Таблица 12: Дизайн на скоростни многоцентрови изпитвания върху домашно лечение на острия БЕ (по източници – точка 348)

Автор	Дизайн	Включващи критерии	Главни изключващи критерии	Включени пациенти	Лечение
Aujesky ²¹⁷	Открито Рандомизирано За немалостойност 19 центъра (CO) Изписване до 24 часа vs. болнично лечение	Възраст ≥18 год. Потвърден остър БЕ PESI клас I или II	АН <100 mm Hg Нужда от опиати поради болка Активна или висок риск от хеморагия Екстремно затлъстяване CrCl <30 ml/min Анамнеза за ХИТ Пречки за домашно лечение	344 (от 1557 скринирани)	И двете рамена: еноксапарин s.c. два пъти дневно; застъпване с ВКА („ранно“ започване)
Otero ³⁴⁹	Открито Рандомизирано 9 центъра Изписване след 3–5 дни vs. болнично лечение	Възраст ≥18 години Потвърден остър БЕ Нисък риск по правилото за клинично предсказване на Uresandi350	Хемодинамична нестабилност Тропонин T ≥0.1 ng/ml ДК дисфункция (TTE) Висок хеморагичен риск Тежка коморбидност O2 сатурация <93% ХОББ, астма Екстремно затлъстяване	132 (от 1016 скринирани)	И двете рамена: НМХ s.c. Застъпване с ВКА (начало от ден 10)
Zondag ³⁴⁷	Проспективна кохорта 12 центъра (CO) Всички лекувани амбулаторно, изписване в рамките на 24 часа	Възраст ≥18 years Потвърден остър БЕ	Хемодинамична нестабилност Активна или висок риск от хеморагия Нужда от кислород CrCl <30 mL/min Чернодробна недостатъчност Анамнеза за ХИТ Пречки за домашно лечение	297 (от 581 скринирани)	Надропарин s.c. веднъж дневно; Застъпване с ВКА (започване от ден 1)
Agterof ²³⁷	Prospective cohort 5 centres (ED) Discharge within 24 hours	Age ≥18 years Потвърден остър БЕ NT-proBNP <500 pg/mL	Хемодинамична нестабилност Активна или висок риск от хеморагия Тежка коморбидност Болга налагаща i.v. аналгезия Нужда от кислород Креатинин >150 μmol/L Пречки за домашно лечение	152 (от 351 скринирани)	НМХ s.c. веднъж дневно; Застъпване с ВКА („ранно“ започване)

АН = (систолен) артериално налягане; ХОББ = (тежка) хронична обструктивна белодробна болест; CrCl = креатининов клирънс; CO = спешно(и) отделение(я); ХИТ = хепарин-индуцирана тромбоцитопения; i.v. = интравенозно, интравенозно; НМХ = ниско молекулен хепарин; NT-proBNP = N-терминален мозъчен натриуретичен про-пептид (N-terminal pro-brain natriuretic peptide); БЕ = белодробен емболизъм; PESI = Pulmonary embolism severity index (индекс за тежест на белодробен емболизъм) (вижте таблица 7); ДК = деснокамерна; s.c. = субкутанен, субкутанно; TTE = трансторакална ехокардиография; ВКА = витамин К антигонист(и).

изход. Разработени са редица модели за рискова предикция (вижте раздел 4).³⁴⁶ Най-широко потвърденият сред тях настоящем скор е PESI (таблица 7).²¹¹⁻²¹⁴ Едно рандомизирано изпитване използва ниския клас PESI (I или II) като един от включващите критерии за домашно лечение на остър БЕ.²¹⁷ Опростената форма на този индекс (sPESI) притежава висока чувствителност за идентификация на нискорисков БЕ,^{76,221} но стойността му за подбор на кандидати за ранно изписване и домашно лечение все още не е пряко изследвана.

Критериите на Hestia обхващат набор от клинични параметри, които могат да бъдат получени лесно до леглото на болния. В едно проучване с едно лечебно рамо, което е използвало тези критерии за подбор на кандидати за домашно лечение честотата на рекурентния ВТЕ е 2,0% (0,8–4,3%) при пациенти с остър БЕ, които са били дехоспитализирани в рамките на 24 часа.³⁴⁷ Критериите на Hestia все още не са получили независимо потвърждение.

Стойността на NT-proBNP като лабораторен маркер за подбор на кандидати за домашно лечение беше оценена в едно проучване с едно лечебно рамо, в което от 152 пациенти (горна граница на 95% CI: 2,4%) с клинично дефиниран много нискорисков БЕ и стойности на BNP <500 pg/mL, нито един не е починал и не е получил рецидив на ВТЕ или големи хеморагични усложнения по време на тримесечното проследяване.²³⁷ Стойността на образните изследвания (ехокардиография или КТ скен) за изключване на ДК дисфункция преди ранно изписване не е изследвана в проучвания за клиничен изход.

Таблица 12 резюмира дизайна на скорешните многоцентровиклинични изпитвания, които са изследвали тримесечния клиничен изход при пациенти с БЕ, които са били изписани рано или лекувани изцяло амбулаторно. Процентът на пациентите идентифицирани като подходящи за домашно лечение сред подложените на скрининг като цяло варира между 13% и 51%.³⁴⁸ Две от проучванията са рандомизирани, едното от тях разпределя пациентите да получат или само 3-дневно болнично лечение (последвано от изписване), или „пълнен“ болничен престой,³⁴⁹ докато другото ги рандомизира да получат антикоагулация или изцяло извън болницата (изписвани са в рамките на 24 часа) или отчасти в болница.²¹⁷ Първото от тези проучвания, в което е използвано проспективно разработено предсказващо правило за дефиниране на нисък риск, е прекратено преждевременно, поради повишена кръткосрочна смъртност; двама пациенти (2,8%) от това рамо са починали рано, единият от гастроинтестинален кръвоизлив, а другият – в резултат на сърдечен арест при наличие на тромб в дясното сърце. Общата смъртност е 4,2% в рамото с ранно изписване срещу 8,3% в рамото на хоспитализираните.³⁴⁹ Във второто изпитване, което е по-голямо, има един по несвързан с ВТЕ смъртен случай във всяка терапевтична група (0,6%); един пациент от амбулаторното рамо (0,6%), но нито един от болничното рамо, е получил нефатален рекурентен ВТЕ.²¹⁷ В един мета-анализ на 14 (предимно кохортни) проучвания обобщената честота на рекурентния ВТЕ, големите хеморагии и общата смъртност не се различават сигнификантно между амбулаторните пациенти, рано изписаните пациенти и тези лекувани в болница.³⁵¹

5.8. Терапевтични стратегии

Във *фигура 5* е показан алгоритъм на препоръчаните терапевтични стратегии при остър БЕ.

5.8.1. Белодробен емболизъм с шок или хипотония (високорисков белодробен емболизъм)

Пациентите с шок или хипотония имат висок риск от вътреболнична смърт, особено през първите няколко часа след постъпването. Освен хемодинамичната и респираторна подкрепа, при тези пациенти трябва да се приложи интравенозен НФХ като предпочитан начин на начална коагулация, тъй като НМХ или фондапаринукс не са тествани в условията на хипотония и шок.

Първичното реперфузионно лечение, по-специално системната тромболиза, е лечение на избор при пациенти с високорисков БЕ. При пациенти с противопоказания за тромболиза – и при тези, при които тромболитата не е довела до подобряване на хемодинамичния статус – при наличие на хирургична експертиза и ресурси се препоръчва хирургична емболектомия. Като алтернатива на хирургията, ако на място са налице експертиза за този метод и съответни ресурси трябва да се обсъди перкутанно катетър-насочено лечение. В тези случаи терапевтичното решение трябва да се вземе от интердисциплинарен тим включващ според нуждите торакален хирург или интервенционален кардиолог.

5.8.2. Белодробен емболизъм без шок или хипотония (умерено- или нискорисков белодробен емболизъм)

В повечето случаи на остър БЕ без хемодинамично компрометиране лечението на избор е НМХ или фондапаринукс приложени субкутанно без мониториране в дозировка съобразена с телесното тегло, при условие че няма тежка бъбречна дисфункция.

Пациентите без прояви на шок или хипотония се нуждаят от допълнителна рискова стратификация след потвърждаване на диагнозата БЕ. При тези пациенти рисковата оценка трябва да започне с утвърден клиничен скор, за предпочитане PESI или sPESI.

При *нискорискови* пациенти с PESI клас I и II и вероятно тези с sPESI 0 (таблица 9) трябва да се обсъди ранна дехоспитализация и амбулаторно лечение, ако е възможно на базата на очакваната съпричастност на пациента, както и социалната му/й среда. При всички други пациенти трябва да се има предвид оценка на ДК функция с ехокардиография (или КТ ангиография) и изследване на сърдечния тропонин.

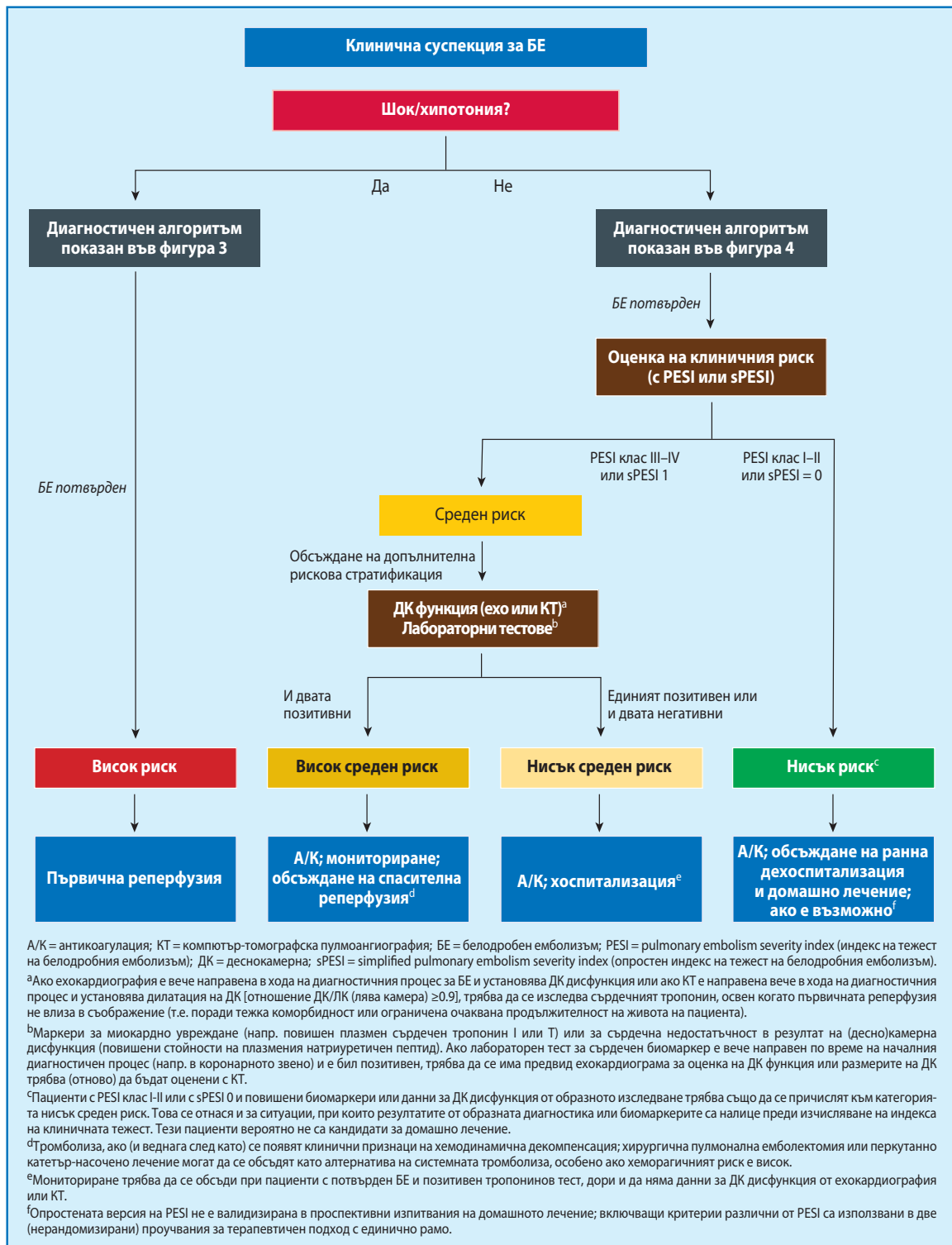
Въз основа на резултатите от наскоро публикувано рандомизирано изпитване²⁵³ и както е обяснено в раздела върху прогностичната оценка, пациентите с остър БЕ, ехокардиограма или КТ скен показващи ДК дисфункция и позитивен резултат от теста за сърдечен тропонин се причисляват към групата с висок среден риск (таблица 9). Пълнодозовата системна тромболитична терапия, приложена като първична реперфузионна терапия, може да предотврати потенциално живото-застрашаваща хемодинамична декомпенсация или срив при тези пациенти, но на тази полза противостои високият риск от хеморагичен инсулт или голяма не-интракраниална хеморагия.²⁵³ Съответно, системна тромболиза не се препоръчва рутинно като първично лечение при пациенти с БЕ с висок среден риск, но трябва да се обсъди, ако се появят клинични признаци на хемодинамична декомпенсация. Хирургична пулмонална емболектомия или перкутанна катетър-насочено лечение могат да се обсъдят като алтернативни, „спасителни“ процедури при пациенти с БЕ с висок среден риска, при които хемодинамичната декомпенсация

изглежда предстояща и очаквания хеморагичен риск от приложението на тромболиза е висок.

За други лабораторни маркери, като BNP, NT-proBNP и H-FABP в кохортни проучвания е доказано също, че имат позитивна прогностична стойност допълваща клиничните и образни

параметри; потенциалното им значение за терапевтичното поведение все още не е изследвано в проспективни изпитвания.

Нормотензивни пациенти в PESI клас \geq III или sPESI минимум 1, при които ехокардиограмата (или КТ ангиограма) или тропониновият тест – или и двете изследвания – са нормал-



Фигура 5: Стратегии за поведение съобразно риска при остър БЕ (вижте таблица 9 за дефиниции на рисковите категории).

Препоръки за лечение в острата фаза

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
БЕ с шок или хипотония (висок риск)			
Препоръчва се интравенозната антикоагулация с НФХ да започне незабавно при пациенти с високорисков БЕ.	I	C	
Препоръчва се тромболитична терапия	I	B	168
Хирургична пулмонална емболектомия се препоръчва при пациенти с противопоказания за или неуспешна тромболиза. ^d	I	C	313
Перкутанно катетър-насочено лечение трябва да се обсъди като алтернатива на хирургичната пулмонална емболектомия при пациенти с противопоказания за пълнодозова или неуспешна системна тромболиза. ^d	IIa	C	

БЕ = белодробен емболизъм; НФХ = нефракциониран хепарин.

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

^dАко на място има достатъчна експертиза и ресурси.

Препоръки за лечение в острата фаза

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
БЕ без шок или хипотония (среден или нисък риск)^d			
Антикоагулация: комбинация от парентерално лечение и ВКА			
Препоръчва се неотложно започване на парентерална антикоагулация в хода на диагностичното уточняване при пациенти с висока или средна клинична вероятност за БЕ.	I	C	352
НМХ или фондапаринукс е препоръчаната форма на парентерална антикоагулация в острата фаза при повечето пациенти.	I	A	273, 274, 281, 353
Успоредно с парентералната антикоагулация се препоръчва с ВКАс прицелна стойност на INR 2,5 (диапазон 2,0–3,0).	I	B	352, 354
Антикоагулация: нови перорални антикоагуланти			
Като алтернатива на комбинацията от парентерален антикоагулант и ВКА се препоръчва антикоагулация с ривароксабан (15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвани от 20 mg веднъж дневно).	I	B	296
Като алтернатива на комбинацията от парентерален антикоагулант и ВКА се препоръчва антикоагулация с аликсабан (10 mg два пъти дневно за 7 дни, последвани от 5 mg два пъти дневно).	I	B	297

Като алтернатива на лечението с ВКА след парентералната антикоагулация в острата фаза се препоръчва приложение на дабигатран (150 mg два пъти дневно или 110 mg два пъти дневно при пациенти >80 години или при пациенти провеждащи лечение с верапамил).	I	Be	293, 294
Като алтернатива на лечението с ВКА след парентералната антикоагулация в острата фаза се препоръчва приложение на едоксабан*.	I	B	298
Новите перорални антикоагуланти (ривароксабан, аликсабан, дабигатран, едоксабан) не се препоръчват при пациенти с тежко бъбречно нарушение. ^f	III	A	293, 295–298
Реперфузионно лечение			
Рутинната употреба на първична системна тромболиза не се препоръчва при пациенти, които не са с шок или хипотония.	III	B	253
Строго мониториране се препоръчва при пациенти с БЕ с висок среден риск, за ранно откриване на хемодинамична декомпенсация и своевременно започване на „спасителна“ реперфузионна терапия.	I	B	253
Тромболитична терапия трябва да се обсъди при пациенти с БЕ със висок среден риск и признаци на хемодинамична декомпенсация.	IIa	B	252, 253
Хирургична пулмонална емболектомия може да се обсъди при пациенти с висок среден риск, ако очакваният хеморагичен риск от тромболитично лечение е висок. ^g	IIb	C	
Перкутанно катетър-насочено лечение може да се обсъди при пациенти с висок среден риск, ако очакваният хеморагичен риск от тромболитично лечение е висок. ^g	IIb	B	336
Ранна дехоспитализация и домашно лечение			
Пациенти с остър нискорисков БЕ трябва да се обсъдят за ранна дехоспитализация и продължаване на лечението вкъщи, ако може да се осигурят достатъчни амбулаторни грижи и антикоагулантно лечение.	IIa	B	217, 237, 347, 349

*ВНИМАНИЕ: Едоксабан в момента е обект на регулаторен преглед за лечение на венозен тромбоемболизъм в Европейския съюз.

aPTT = activated partial thromboplastin time (активирано парциално тромбoplastиново време);

INR = international normalized ratio (международно нормализирано отношение); НМХ = нискомолекулен хепарин;

БЕ = белодробен емболизъм;

НФХ = нефракциониран хепарин; ВКА = витамин К антагонист.

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

^dВижте таблица 9 за определяне на рисковите категории.

^eRE-COVER и RE-COVER II се разглеждат като едно голямо проучване.

^fКреатининов клирънс <30 mL/min за ривароксабан, дабигатран и едоксабан и <25 mL/min за аликсабан.

^dАко на място има достатъчна експертиза и ресурси.

ни, принадлежат към *ниско среднорисковата* група. Показана е антикоагулация. Съществуващите данни не са в подкрепа на реперфузионното лечение. Няма данни предполагащи, че постелният режим има благоприятен ефект върху клиничния изход при тези пациенти.

5.9. Нерешени въпроси

Въпреки че голям брой скоростни кохортни проучвания спомогнаха за допълнително прецизиране на рисковата стратификация при невисокорискови пациенти с потвърден БЕ, клиничното значение на прогностичната оценка – и особено терапевтичната стратегия при пациенти с висок среден риск – налагат допълнителни изследвания. Необходимо е допълнително разработване на въпросите (i) дали интравенозната тромболиза в редуцирана доза е наистина безопасна и ефективна и (ii) дали катетър-насоченото лечение може да стане широкодостъпен (и икономически оправдан) алтернативен метод. Резултатите от завършените големи фаза III изпитвания върху употребата на нови перорални антикоагуланти за лечение на БЕ и вторична превенция на ВТЕ изглеждат убедителни и потвърждават, че пробивът в антикоагулантната терапия се разширява обхващайки и ВТЕ. Въпреки това, натрепането на клиничен опит с тези лекарства в „реални“ условия трябва да продължат с разумна скорост. И накрая, нужни са допълнителни изпитвания за поведение, за да „изкристализират“ критериите, които биха могли да позволят ранно изписване и домашно лечение на нискорискови пациенти с остър БЕ.

Препоръки за венозни филтри

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
IVC филтри трябва да се имат предвид при пациенти с остър БЕ и абсолютни противопоказания за антикоагулация.	C	IIa	
IVC филтри трябва да се имат предвид в случай на рецидив на БЕ, въпреки терапевтичните нива на антикоагулация.	C	IIa	
Рутинна употреба на IVC при пациенти с БЕ не се препоръчва.	A	III	341, 355

IVC = inferior vena cava (долна празна вена); БЕ = белодробен емболизъм.

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

6. Продължителност на антикоагулацията

Целта на антикоагулантното лечение при пациенти с БЕ е превенция на рецидива на ВТЕ. В повечето случаи се използват ВКА, но при пациенти с ВТЕ и карцином се предпочитат НМХ.^{356,357} Три нови перорални антикоагулантни средства бяха оценени в удължено лечение на ВТЕ. Повечето проучвания.

Повечето от проучванията фокусиращи се върху продължителната антикоагулация за ВТЕ са включили пациенти с ДВТ, с или без БЕ, а само едно проучване е специфично насочени към пациенти с БЕ.³⁵⁸ Честотата на рекурентния ВТЕ не зависи от клиничния облик на първото събитие (т.е. тя е

еднаква след БЕ и след ДВТ); при пациенти, които са прекарвали БЕ, обаче, ВТЕ най-често рецидивира като симптоматичен БЕ, докато при пациенти, които са прекарвали ДВТ, той показва тенденция към по-често рецидивирание като ДВТ.³⁵⁹

В клинични изпитвания се прави оценка на антикоагулантно лечение за ВТЕ с различна продължителност. Основните изводи от тези проучвания са: (i) пациенти с БЕ трябва да получат минимум 3 месеца антикоагулантно лечение, (ii) очакваният риск от рецидивирание 6 или 12 месеца след прекратяване на антикоагулантното лечение е сходен на този след 3 месеца и (iii) неограниченото лечение намалява риска от рекурентен ВТЕ с около 90%, но тази полза се заличава отчасти от по-високия с $\geq 1\%$ годишен риск от голяма хеморагия.³⁶⁰⁻³⁶³ По принцип, ВКА са високоефективно средство за превенция на рекурентния ВТЕ по време на лечението, но те не елиминират риска от последващо рецидивирание след прекратяване на лечението.^{361,362} Така, антикоагулантите се прекратяват, когато очакваният риск от свързаните с антикоагулацията хеморагии и неудобствата от продължаването на лечението надхвърлят риска от рекурентен ВТЕ.

Активният карцином е голям рисков фактор за рецидивирание на ВТЕ, като приблизителната честота на рецидивирание е 20% през първите 12 месеца след съответното събитие.^{364,365} Следователно, пациентите с карцином са кандидати за антикоагулантно лечение с неопределена продължителност след началния епизод на БЕ. В едно рандомизирано изпитване при пациенти с ДВТ и карцином НМХ далтепари, приложен в дозировка 200 U/kg веднъж дневно за 4-6 седмици, последвани от 75% от първоначалната дозировка дадени веднъж дневно за срок до 6 месеца се оказва по-ефективен от варфарин за превенция на рекурентен ВТЕ.²⁷⁸ По тази причина се, при пациенти с ВТЕ и карцином се препоръчва лечение с НМХ за минимум от 3-6 месеца (вижте точка 8.2). Оптималното лечение след първите 6 месеца е по-неясно, но, докато болестта се счита за активна, се препоръчва лечение с НМХ или ВКА.

С изключение на пациентите с карцином, рискът от рецидивиращ ВТЕ след прекратяване на лечението е свързан с характеристиката на съответния ВТЕ. Едно проучване, което проследява пациенти с първи епизод на остър БЕ, установява, че приблизителната честота на рецидивирание след прекратяване на лечението е била 2,5% годишно след БЕ свързан с обратими рискови фактори, а след непровокиран БЕ – 4,5% годишно.³⁵⁸ Подобни наблюдения са направени в други проспективни проучвания при пациенти с ДВТ.³⁶⁰ Честотата на рецидивирание може да бъде и по-висока, до 10%, през първата година след прекратяване на антикоагулантното лечение. Както се споменава в увода, ВТЕ се счита за „провокиран“ при наличие на временни или обратими фактори (като хирургия, травма, имобилизация, бременност, употреба на перорални контрацептиви или хормонална заместителна терапия) по време на диагностицирането му и „непровокиран“ при отсъствието им. При пациенти с провокиран БЕ се предпочита лечение с ВКА за 3 месеца пред по-кратко лечение. Лечение за повече от 3 месеца по принцип не се препоръчва, при условие че преходните рискови фактори вече не съществуват.³⁵⁸

Оценката на риска от рецидив при пациенти с непровокиран БЕ е по-сложна.⁵⁴⁻⁵⁶ Следните рискови фактори могат да спомогнат за идентифициране на пациенти с по-висок дългосрочен относителен риск от рецидивирание (1,5–2,0): (i) един или повече епизоди на ВТЕ, (ii) антифосфолипиден синдром

(антитела), (iii) наследствена тромбофилия и (iv) остатъчна тромбоза в проксималните вени. Като допълнителен рисков фактор за рецидив след БЕ се съобщава персистирането на ехокардиографски критерии за ДК дисфункция към момента на дехоспитализация³⁶⁶ От друга страна, негативният тест за Д-димер един месец след прекратяване на ВКА изглежда е протективен фактор за рецидив на ВТЕ. (RR 0,4).³⁶⁷

Сред носителите на молекулна тромбофилия, пациенти с лупус-антикоагулант, тези с потвърден дефицит на протеин С или протеин S и пациентите с хомозиготен фактор V Leiden или хомозиготен протромбин G20210A (PTG20210A) са вероятно кандидати за непрекъснато антикоагулантно лечение след първи непровокиран ВТЕ. Понастоящем няма доказателства за клинична полза от удължено антикоагулантно лечение за носители на хетерозиготен фактор V Leiden или PTG20210A.

Не съществуват добре утвърдени скорове за хеморагичен риск при пациенти получаващи антикоагулантно лечение за ВТЕ. Въз основа на наличните текущи данни рисковите фактори включват (i) по-голяма възраст (особено >75 години), (ii) предшестваща гастроинтестинална хеморагия (особено ако не е свързана с обратима или лечима причина), (iii) прекаран инсулт, хеморагичен или исхемичен, (iv) хронична бъбречна или чернодробна болест, (v) придружаваща антитромбоцитна терапия (по възможност да се избягва), (vi) друга сериозна остра или хронична болест, (vii) лош контрол на антикоагулацията и (viii) неоптимално мониториране на антикоагулантната терапия.

Въз основа на баланса между риска от рецидив на ВТЕ и хеморагичния риск пациентите с непровокиран БЕ трябва да бъдат лекувани с ВКА за минимум 3 месеца. След този период антикоагулантна терапия за неопределено време трябва да се обсъди при пациенти с първа непровокирана проксимална ДВТ или БЕ и нисък хеморагичен риск, при условие че пациентът е съгласен на това. Забележете, терминът „антикоагулация за неопределено време“ не е синоним на „доживотно лечение“, той означава само, че продължителността на лечението не може да бъде определена 3 месеца след острото събитие. При тези пациенти възможността за прекратяване на антикоагулантното лечение подлежи на периодична нова оценка, въз основа на динамичния баланс между риска от рецидивирание и хеморагичния риск. Доживотно лечение се препоръчва при повечето пациенти с повторна непровокирана ДВТ или БЕ.

В две скорешни изпитвания с общо 1224 пациенти удълженото лечение с аспирин (след спиране на стандартната перорална антикоагулация) е било свързано с 30-35% редукция на риска от рецидив след непровокирана ДВТ и/или БЕ.^{368,369} Това съответства на по-малко от половината рискова редукция постигната с перорални антикоагуланти; от друга страна, хеморагичната честота свързана с аспирин е била ниска (таблица 13).

6.1. Нови перорални антикоагуланти за удължено лечение

Три NOACs (нови перорални антикоагуланти) бяха оценени за удължено лечение на пациенти с ВТЕ: дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Във всички проучвания пациентите с БЕ съставляват приблизително една трета от цялата проучена популация, докато останалите две трети са пациенти с ДВТ, но без клинично проявен БЕ. За да бъдат включени в

удължено проучване, пациентите е трябвало да са завършили началната и дългосрочна антикоагулантна фаза.

Дизайнът и основните резултати от скорешните изпитвания на удължената антикоагулация са обобщени в *таблица 13*. Дабигатран е сравнен с варфарин или плацебо в две различни проучвания. В RE-MEDY 2866 пациенти са рандомизирани да получават дабигатран 150 mg два пъти дневно или варфарин (INR 2–3). Дабигатран е показал немалостойност спрямо варфарин за превенция на потвърден рекурентен симптоматен ВТЕ или свързана с ВТЕ смърт (HR 1.44; 95% CI 0.78–2.64; $P=0.01$ за немалостойност).³⁷⁰ Честотата на големите хеморагии е 0,9% с дабигатран, за разлика от 1,8% с варфарин (HR 0.52; 95% CI 0.27–1.02). В проучването RE-SONATE 1353 пациенти са рандомизирани към дабигатран или плацебо за допълнителен период на антикоагулация 6 месеца.³⁷⁰ Дабигатран е бил свързан с 92% редукция на риска от симптоматен рекурентен ВТЕ или неизяснена смърт (HR 0.08; 95% CI 0.02–0.25). В групата с дабигатран е наблюдавана 0,3% честота на големите хеморагии спрямо 0% в плацебо-групата; голяма или CRNM хеморагия е наблюдавана при съответно 5,3% и 1,8% от пациентите (HR 2.92; 95% CI 1.52–5.60).³⁷⁰

Рандомизираното двойно-сляпо проучване EINSTEIN Extension прави оценка на ефикасността и безопасността на ривароксабан за удължено лечение на ВТЕ.²⁹⁵ допълнителен 6- или 12-месечен курс ривароксабан (20 mg веднъж дневно) е сравнен с плацебо при пациенти, които са завършили 6-12 месеца антикоагулантно лечение за първи ВТЕ. Ривароксабан е показал по-добра ефикасност спрямо плацебо за превенция на рекурентния ВТЕ (1.3% vs. 7.1%; HR 0.18; 95% CI 0.09–0.39). Нефатален голям кръвоизлив е настъпил при 0,7% от пациентите в рамото с ривароксабан спрямо 0% в плацебо-групата. Честотата на големите или CRNM хеморагии е била 6,0% в групата с ривароксабан и 1,2% в плацебо-групата (HR 5.19; 95% CI 2.3–11.7).

AMPLIFY Extension е двойно-сляпо изпитване, в което пациенти с ВТЕ са били рандомизирани да получат две различни дозировки апиксабан (2.5 mg или 5 mg два пъти дневно) или плацебо.³⁷¹ Подходящи за включване са били пациенти с клинично равновесие на показанията за продължаване или спиране на антикоагулантното лечение. Проучваното лечение е давано в продължение на 12 месеца. Симптоматен рекурентен ВТЕ или смърт по всякаква причина са настъпили при 11,6% от пациентите получаващи плацебо, за разлика от 3,8% сред пациентите получаващи 2,5 mg апиксабан (HR 0.33 vs. плацебо; 95% CI 0.22–0.48) и 4,2% от пациентите, които са получавали 5 mg апиксабан (HR 0.36 vs. плацебо; 95% CI 0.25–0.53). Честотата на големите хеморагии е 0,5% в плацебо-групата, 0,2% в групата с 2.5 mg апиксабан и 0,1% в групата с 5 mg апиксабан; голяма или CRNM хеморагия е настъпила при съответно 2,7%, 3,2% (HR 1.20 vs. плацебо; 95% CI 0.69–2.10) и 4,3% (HR 1.62 vs. плацебо; 95% CI 0.96–2.73) от пациентите.

В заключение, резултатите от изпитванията използващи NOACs за удължено лечение на ВТЕ съответстват на резултатите от проучвания, които подлагат на проверка тези средства за лечение в острата фаза със стандартна продължителност на антикоагулацията след БЕ или ВТЕ (обсъдени в предишния раздел). Те покаavat, че NOACs са както ефективни (по отношение на превенцията на симптоматен или фатален рецидив на ВТЕ), така и безопасни (особено по отношение големите хеморагии) – вероятно по-безопасни от стандартните режими с ВКА.

Таблица 13: Клинични изпитвания върху удължено лечение на венозния тромбоемболизъм

Проучване	Активно средство ^a	Контрола	Дизайн	Очаквана редукция	Срок на лечението	Бр. включени пациенти	Честота на ВТЕ в контролната група	Редукция на риска от рекурентен ВТЕ	Голяма или CRNM хеморагия в активната група
RE-SONATE ³⁷⁰	Дабигатран 150 mg b.i.d. ^c	Плацебо	За превъзходство	70%	6 месеца	1343	5.6%	92%	5.3%
RE-MEDY ³⁷⁰	Дабигатран 150 mg b.i.d. ^c	Варфарин (INR 2–3)	За немалостойност	Абсолютно нарастване, <2.8	18–36 месеца	2856	1.3%	Рискова разлика, 0.38% vs. ВКА	5.6% (vs. 10.2% в рамото с варфарин)
EINSTEIN Ext ²⁹⁵	Ривароксабан 20 mg дневно	Плацебо	За превъзходство	70%	6–12 месеца	1196	7.1%	82%	6.0%
AMPLIFY Ext ³⁷¹	Апиксабан 5.0 mg b.i.d	Плацебо	За превъзходство	41%	12 месеца	2486	8.8%	80%	4.2%
	Апиксабан 2.5 mg b.i.d. ^d							81%	3.0%
WARFASA ³⁶⁸	Аспирин	Плацебо	За превъзходство	40%	≥24 месеца	402	11.2% ^b	40%	1.0% ^b
ASPIRE ³⁶⁹	Аспирин	Плацебо	За превъзходство	30%	4 години (реално 27 месеца)	822	6.5% ^b	26%	1.7% ^b

b.i.d. = bis in die (два пъти дневно); CRNM = clinically relevant non-major (клинично значима неголяма); SD = standard deviation (стандартно отклонение); ВКА = витамин К антагонисти; ВТЕ = венозен тромбоемболизъм.

^aАктивно средство^a означава в таблицата тествания директен перорален тромбин или фактор Ха инхибитор (или аспирин) Active' denotes in the Table the direct oral thrombin or factor Xa inhibitor (or aspirin) tested; контролното рамо също получава антикоагулация (витамин К антагонист) в част от проучванията. ^bЧестота за пациент-година.

^cОдобрените дозировка на дабигатран са 150 mg b.i.d. и 110 mg b.i.d.

^dТова е одобрената доза апиксабан за удължено лечение.

Препоръки за продължителност на антикоагулацията след белодробен емболизъм

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
При пациенти с БЕ, който се дължи на преходен (обратим) фактор, се препоръчва антикоагулация в продължение на 3 месеца.	I	B	358
При пациенти с непровокиран БЕ се препоръчва перорална антикоагулация за минимум 3 месеца	I	A	363, 372–374
Удължена перорална антикоагулация трябва да се обсъди при пациенти с първи епизод на непровокиран БЕ и нисък хеморагичен риск.	IIa	B	375
Антикоагулация с неопределена продължителност се препоръчва при пациенти с повторен епизод на непровокиран БЕ.	I	B	360
Ривароксабан (20 mg веднъж дневно), дабигатран (150 mg два пъти дневно или 110 mg два пъти дневно при пациенти >80 години или на лечение с верапамил) или апиксабан (2,5 mg два пъти дневно) трябва да се обсъди като алтернатива на ВКА (с изключение на пациенти с тежко бъбречно увреждане), ако е необходимо удължено антикоагулантно лечение. ^d	IIa	B ^e	295, 370, 371

При пациенти получаващи удължена антикоагулация отношението риск-полза подлежи на регулярна преоценка.	I	C	
При пациенти, които отказват да вземат или не са в състояние да понасят каквато и да е форма на перорална антикоагулация, за удължена вторична профилактика на ВТЕ да се има предвид аспирин.	IIb	B	368, 369
При пациенти с БЕ и карцином трябва да се обсъди подкожен НМХ в съобразени с телесното тегло дози през първите 3–6 месеца.	IIa	B	278, 376, 377
При пациенти с БЕ и карцином трябва да се обсъди удължена антикоагулация (след първите 3–6 месеца) за неопределено време или до излекуването на карцинома.	IIa	C	

НМХ = нискомолекулен хепарин; БЕ = белодробен емболизъм; ВКА = витамин К антагонист.

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

^dВсе още липсват дългосрочни данни за пациенти приемащи нови перорални антикоагуланти за вторична профилактика на БЕ.

^eВ се отнася за налични данни за всяко лекарство поотделно.

7. Хронична тромбоемболична белодробна хипертония

7.1. Епидемиология

Хроничната тромбоемболична белодробна хипертония е инвалидизиращо заболяване, причинено от хронична обструкция на големите белодробни артерии. Въпреки че точната болестност и годишна честота на ХТЕБХ (СТЕРН) са неизвестни, данни от Обединеното кралство показват, че това състояние може да настъпи при 5 души на един милион население годишно.³⁷⁸ Съгласно Препоръките на ESC за белодробна хипертония (БХ PH) (2009 ESC Guidelines on pulmonary hypertension)³⁷⁹ и наскоро актуализираната клинична класификация на БХ,³⁸⁰ ХТЕБХ е вписана като отделна ходгрупа на БХ (група 4).

Хроничната тромбоемболична белодробна хипертония се разглежда като дългосрочно усложнение на БЕ със съобщена кумулативна честота 0,1-9,1% през първите две години след епизода на симптомна БЕ.³⁸¹ Големият диапазон на статистическа грешка най-вероятно се дължи на неточно диагностициране, липса на ранна симптоматика и трудностите в диференцирането на „истинския“ остър БЕ от остър епизод наслоен върху предшестваща ХТЕБХ. Рутинният скрининг за ХТЕБХ след БЕ намира подкрепа в съществуващите данни; значителен брой случаи на ХТЕБХ се развиват в отсъствието на предшестващ остър БЕ.

7.2. Патопатология

Съществуващите данни показват, че ХТЕБХ се причинява главно от белодробен тромбоемболизъм. В скорошен международен регистър клинична анамнеза за ВТЕ се установява при 80% от пациентите с ХТЕБХ.³⁸² Недостатъчна антикоагулация, голяма тромботична маса, остатъчни тромби и рецидивирание на ВТЕ могат да допринесат за развитието на ХТЕБХ. От друга страна, ХТЕБХ няма общ риск профил с ВТЕ и е свързан с малък брой специфични тромбофилни фактори. Сред тях са наличие на лупус антикоагулант или антифосфолипидни антитела и повишени нива на коагулационен фактор VIII.^{4,383} Има предположения, че при някои пациенти БЕ може да бъде последван от процес на ремоделиране на белодробните съдове модифициран от инфекция,³⁸⁴ възпаление,³⁸⁵ циркулиращи и пребиваващи в съдовете прогениторни клетки,^{386,387} заместителна терапия с тиреоидни хормони или злокачествена болест.⁴ Хиперкоагулация, „прилепчиви“ еритроцити, висок тромбоцитен брой и „неразградим“ фибриноген могат допълнително да допринесат за облитерация на белодробните артерии при ХТЕБХ.³⁸⁸ Допълнително, неплазмени рискови фактори, като спленектомия, вентрикуло-атриален шънт за лечение на хидроцефалия, възпалителна болест на дебелото черво и хроничен остеомиелит се свързват с по-висока честота и лоша прогноза на ХТЕБХ.^{4,389}

Отделно от обструкцията на големите белодробни съдове, патопатологията на ХТЕБХ включва белодробна микроваскуларна болест,³⁹⁰ която в някои случаи е вероятно отговорна за лошия клиничен изход след пулмонална ендартеректомия.³⁹¹ това състояние може би се предизвиква от състояние на увеличен кръвоток или високо налягане в иначе незасегнати от болестта съдове или се индуцира от хипоксия, инфекция или възпаление.

7.3. Клинична картина и диагностика

Средната възраст на пациентите към момента на поставяне на диагноза ХТЕБХ е 63 години, а двата пола са еднакво засегнати;³⁹² педиатричните случаи са редки.^{393,394} Клиничните симптоми и признаци са неспецифични или отсъстват при ранна ХТЕБХ, а признаците на дясна сърдечна недостатъчност стават явни при напреднала болест; и така, ранната диагноза остава предизвикателство при ХТЕБХ, със средно време 14 месеца между началото на симптоматиката и диагностицирането в експертни центрове.³⁹² Ако са налице, клиничните симптоми на ХТЕБХ най-често наблюдават тези на остър БЕ или на идиопатична белодробна артериална хипертония (иБАХ, idiopathic pulmonary arterial hypertension, iPAH); в последния контекст, едемът и хемоптизата се срещат по-често при ХТЕБХ, докато синкопът е по-чест при и БАХ.

Диагнозата на ХТЕБХ се базира на данни получени след минимум 3 месеца ефективна антикоагулация, за разграничаване на това състояние от „подостър“ БЕ. Тези данни са:

- Средно белодробно артериално налягане ≥ 25 mm Hg при вклинено белодробно артериално налягане ≤ 15 mm Hg;
- Поне един (сегментен) перфузионен дефект в изследването с перфузионна белодробна скintiграфия или белодробна артериална обструкция изобразена с МДКТ (MDCT) ангиография или конвенционална пулмонална кинезиография.

Някои пациенти, особено тези с пълна унилатерална обструкция, могат да се представят с нормална пулмонална хемодинамика в покой, въпреки симптомната болест. Тези пациенти също се считат за имащи ХТЕБХ и получават съответно лечение. Все още липсва подходяща терминология за описание на това състояние на хронична тромбоемболична белодробно-съдова болест.

Един алгоритъм за диагностициране на ХТЕБХ е показан на *фигура 6*. Докато МДКТ ангиография е метод на избор за диагностика на остър БЕ, равнинната V/Q белодробна скintiграфия остава основен метод на първи избор за визуализация при ХТЕБХ, тъй като има 96-97% чувствителност и 90-95% специфичност за диагнозата.³⁹⁵ Напротив, при иБАХ и белодробна вено-оклузивна болест перфузионната скintiграфия е или нормална, или показва субсегментни дефекти.³⁹⁶

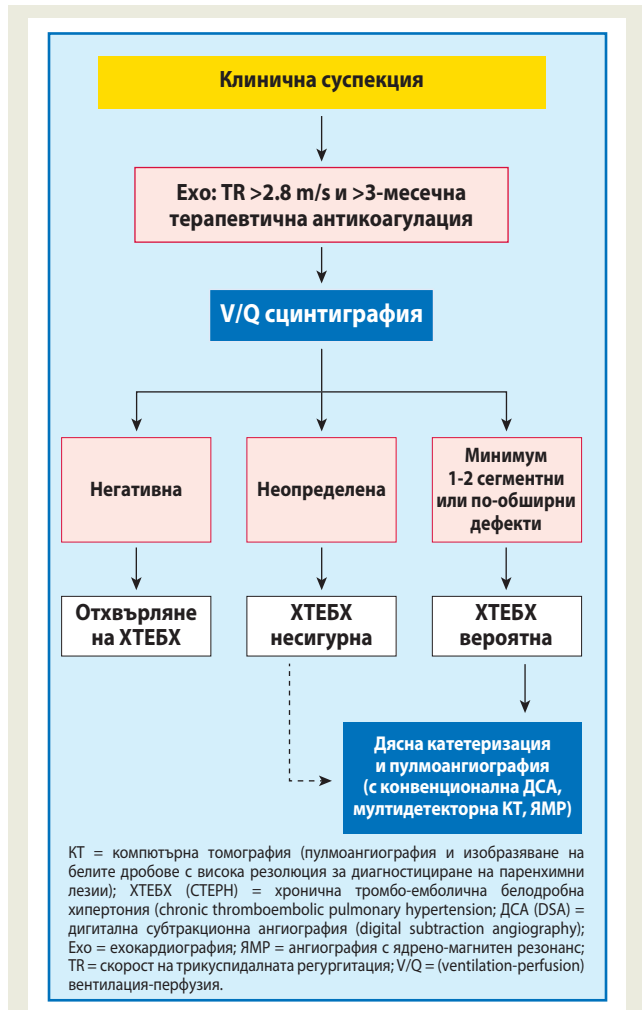
Дясната сърдечна катетеризация е основен диагностичен метод. Средното белодробно артериално налягане, белодробно-съдовото съпротивление и вклиненото белодробно артериално налягане са ключови хемодинамични параметри. При кандидати за хирургия белодробно-съдовото съпротивление има прогностична стойност.³⁹⁸

Мултидетекторната КТ ангиография се утвърди като обрзан метод при ХТЕБХ,³⁹⁹ но изолираната КТ не може да изключи болестта.³⁹⁷ КТ може да спомогне за идентифициране на болестни усложнения, като дилатация на белодробната артерия, която води до компресия на ствола на лявата коронарна артерия.

КТ скениране с висока резолюция на гръдния кош дава образи на белодробния паренхим и идентифицира емфизем, бронхиална болест или интерстициална белодробна болест, както и инфаркти, съдови и перикардни малформации и деформации на гръдната стена. Перфузионните разлики се манифестират под формата на мозаичен паренхимен модел с тъмни полета отговарящи на относително намалена

перфузия. Въпреки че мозаичен модел се среща често при ХТЕБХ, той може да се наблюдава до 12% при пациенти с белодробна артериална хипертония.⁴⁰⁰ Ядрено-магнитният резонанс на белодробната васкулатура все още се счита за по-малостоеен от КТ,⁴⁰¹ но този метод, както и ангиоскопия,⁴⁰² вътресъдов ултразвук или оптично-кохерентна томография, могат да се използват според локалния опит и практика.

Финална стъпка на диагностичния процес е разделна пулмоангиография на двете половини в предно-задна и латерална проекции, илюстрираща белодробно-артериални мрежи и бандове, неравности на съдовата стена, стенози, аневризми и пълни съдови обструкции, както и бронхиални колатерали.



Фигура 6: Алгоритъм за диагностика на хроничната тромбоемболична белодробна хипертония (по Lang et al. (2010)).³⁹⁷

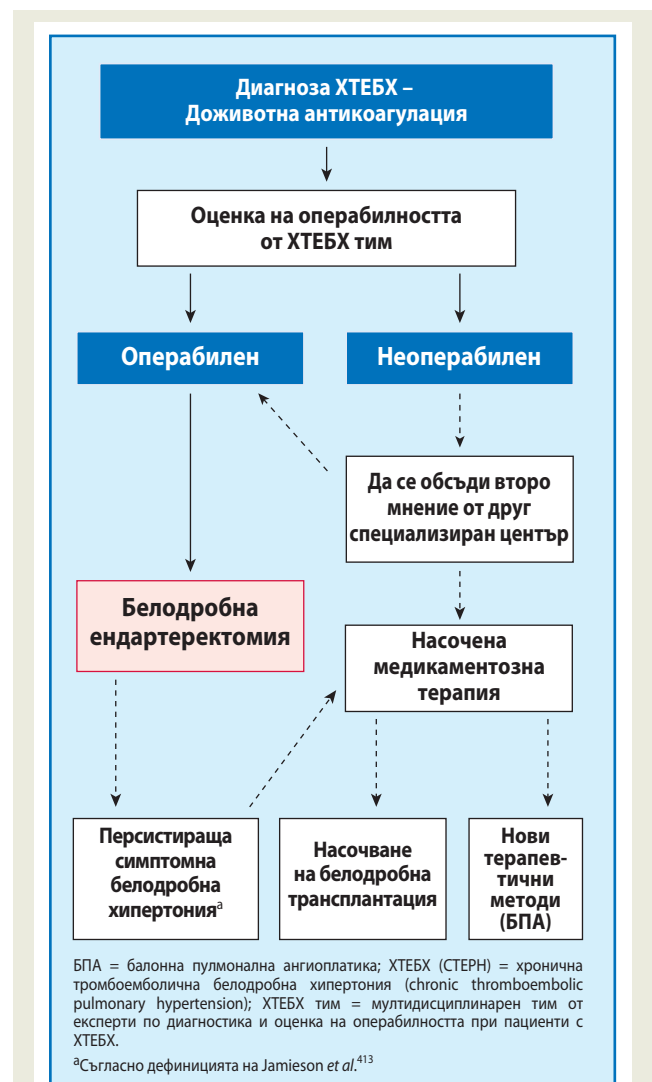
7.4. Лечение и прогноза

Във *фигура 7* се предлага алгоритъм за лечение на ХТЕБХ. Белодробната ендартеректомия (БЕА, pulmonary endarterectomy, PEA) е лечение на избор при това заболяване. В Европа, понастоящем, вътреболничната смъртност е спаднала до 4,7% в експертни центрове.³⁹⁸ Мнозинството от

пациентите получават значително облекчаване на симптоматиката и почти нормализация на хемодинамиката.^{391,398,403} За разлика от хирургичната емболектомия за остър БЕ, лечението на ХТЕБХ изисква действителна ендартеректомия през медиалния слой на белодробните артерии, която се извършва с дълбока хипотермия и циркулаторен арест.⁴⁰⁴

Операбилността на пациентите с ХТЕБХ се определя от множество фактори, които не са лесни за стандартизация; те имат връзка с това дали пациентът е подходящ за процедурата, експертизата на хирургичния тим и наличните ресурси. Общите критерии включват функционален клас II–IV по New York Heart Association и хирургичната достъпност на тромбите в главните, лобарните или сегментните белодробни артерии. Напредналата възраст сама по себе си не е противопоказание за хирургия. Няма точно определен праг на белодробно-съдовото съпротивление или величина на ДК дисфункция, които да изключват абсолютно БЕА.

Пациенти, които не са подложени на хирургия или страдат от персистираща или остатъчна белодробна хипертония след БЕА са изправени пред лоша прогноза. Напредъкът на



Фигура 7: Алгоритъм за лечение на хронична тромбоемболична белодробна хипертония (по Ghofrani et al. (2013)).⁴¹²

балонната пулмонална ангиопластика продължава в опит тази методика да се превърне в терапевтична алтернатива при избрани пациенти с неоперабилна ХТЕБХ.⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁸

Оптималното медикаментозно лечение на ХТЕБХ се състои от антикоагуланти, диуретици и кислород. Препоръчва се доживотна антикоагулация, дори и след БЕА, но не съществуват данни относно новите директни перорални антикоагуланти. Въпреки че няма консенсус, наличните данни не оправдават рутинното поставяне на кава филтър. Белодробната микроваскуларна болест при ХТЕБХ е дала основание за употреба на лекарства одобрени при белодробна артериална хипертония (БАХ, pulmonary arterial hypertension, PAH).⁴⁰⁹ Тези лекарства може би са оправдани (i) при иноперабилни пациенти, (ii) при пациенти с персистираща или остатъчна белодробна хипертония след БЕА или (iii) когато отношението хирургичен риск-полза е неприемливо.

Двойният ендотелинов антагонист бозентан е бил оценен за период от 16 седмици при 157 пациенти с неоперабилна ХТЕБХ или персистираща/рекурентна белодробна хипертония след БЕА; първичният комбиниран краен критерий понижение на белодробно-съдовото съпротивление

(БСС, pulmonary vascular resistance, PVR) и удължаване на изминатото при 6-минутна разходка разстояние не е постигнат.⁴¹⁰ БСС се дефинира като средното белодробно артериално налягане минус вклиненото белодробно артериално налягане, разделено на сърдечния дебит. Риоцигуат, разтворим перорален стимулатор на гуанилат циклазата, е бил приложен при 261 от 446 скринирани пациенти с неоперабилна ХТЕБХ – или персистираща/рекурентна белодробна хипертония след БЕА – за 16 седмици и е довел до средно удължаване с 39 метра на изминатото разстояние при 6-минутна разходка ($P < 0.001$; първичен краен резултат) и до най-малка средна разлика на квадрат на белодробно-съдовото съпротивление $246 \text{ dyn.cm.s}^{-5}$ ($P < 0.001$; вторичен краен показател); времето до клинично влошаване е останало непроменено.⁴¹¹ Риоцигуат е получил одобрение за употреба за лечение на възрастни с персистираща или рекурентна ХТЕБХ след хирергично лечение или иноперабилна ХТЕБХ, за подобряване на работния капацитет и функционалния клас по СЗО (WHO). Неодобрената (off-label) употреба на лекарства одобрени за БАХ или употребата на риоцигуат като терапевтичен преход към БЕА при пациенти, считани за високорискови поради лоша хемодинамика, понастоящем не е оправдана.⁸

Препоръки при хронична тромбоемболична белодробна хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
При пациенти преживели БЕ с персистираща диспнея трябва да се обсъди оценка за ХТЕБХ.	IIa	C	414
При безсимптомни пациенти преживели БЕ понастоящем не се препоръчва скрининг за ХТЕБХ.	III	C	381
При всички пациенти с ХТЕБХ се препоръчва оценката на операбилността и избора на друга терапевтична стратегия да бъде направена от мултидисциплинарен тим от експерти.	I	C	391, 398, 403, 412
При всички пациенти с ХТЕБХ се препоръчва доживотна антикоагулация.	I	C	412
При пациенти с ХТЕБХ се препоръчва хирургична ПЕА.	I	C	412
Риоцигуат се препоръчва при симптомни пациенти, при които ХТЕБХ тим включващ поне един хирург опитен в областта на ПЕА е определил ХТЕБХ като иноперабилна, или след оперативно лечение имат персистираща/рекурентна ХТЕБХ.	I	B	411, 412
При симптомни пациенти, при които ХТЕБХ тим включващ поне един хирург опитен в областта на ПЕА е определил ХТЕБХ като иноперабилна, може да се обсъди off-label употреба на лекарства одобрени за БАХ.	IIb	B	412

ХТЕБХ = хронична тромбоемболична белодробна хипертония; БЕ = белодробен емболизъм; ПЕА = пулмонална ендартеректомия.

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

8. Специфични проблеми

8.1. Бременност

Белодробният емболизъм е водещата причина свързана с бременността майчина смърт в развитите страни.⁴¹⁵ Рискът от БЕ е по-висок в постпарталния период, особено след цезарово сечение. Препоръките за поведение при венозен тромбоемболизъм по време на бременност са включени в Препоръките на ESC за поведение при сърдечно-съдови заболявания по време на бременността 2011.⁴¹⁶ Настоящият раздел е съгласуван с тези препоръки.

Бременността променя клиничните прояви на БЕ, но тъй като бременните се оплакват често то недостиг на въздух, този симптом трябва да се интерпретира с повишено внимание. Кръвното налягане трябва да се измерва при изправено положение на пациентката, тъй като парциалното налягане на кислорода може да бъде по-ниско в положение по гръб през третия триместър. Липсват данни върху валидността на правилата за клинично предсказване на БЕ при бременни, но скоростна ретроспективна серия от 125 бременни насочени за КТ ангиография е показала че нито една пациентка с оригинален Wells скор <6 точки не е имала БЕ.⁴¹⁷ Тези данни се нуждаят от потвърждение в големи проспективни проучвания.

8.1.1. Диагностика на белодробния емболизъм при бременност

Излагането на плода на йонизиращо лъчение е проблем при изследване за suspectен БЕ по време на бременност; въпреки че този проблем до голяма степен се пренебрегва поради риска от пропускане на потенциално фатална диагноза. Това е особено валидно при бременни със suspectен високорисков БЕ. Нещо повече, поставянето на погрешна диагноза БЕ на бременна също крие рискове, тъй като излага ненужно майката и плода на рисковете от антикоагулантно лечение и може да окаже отражение върху плановите за раждане, бъдещата контрацепция и тромбoproфилактиката по време на

бъдещи бременности. По тази причина, изследванията трябва да целят сигурна диагноза.

Ползата от изследване на Д-димер при бременност е противоречива. Нормалните стойности на Д-димера имат същото значение за изключване на БЕ при бременни, както при други пациенти със suspectен БЕ, но се установяват по-рядко, тъй като нивата на плазмения Д-димер физиологично нарастват по време на бременността.^{127,418} Проучване на една серия бременни със suspectна ДВТ установява, че аглутинационният анализ изключва болестта в 55% от случаите с негативна предсказваща стойност 100%.⁴¹⁸ Същото изследване прави опит да установи по-високи граници на нормалните стойности по време на бременност за няколко често използвани анализи за Д-димер.⁴¹⁹ Тези прагове очакват проспективна валидизация и междуременно трябва да се прилагат обичайните граници за изключване на БЕ при бременност. Ако резултатът от Д-димера е абнормен, дигностичният процес може да продължи с КВУ (CUS) на долните крайници, тъй като проксималната ДВТ изисква антикоагулантно лечение и прави излишно торакалното образно изследване. Ако ултрасонографията е негативна, диагностичният процес трябва да продължи.

Количеството радиация погълната от плода при различни диагностични изследвания е показано в *таблица 14*. Като праг за увреждане на плода се приема стойност 50 mSv (50 000 mGy),⁴²⁰ а всички лъчеви изследвания са свързани с много по-ниски от тази стойност, въпреки това, белодробната сцинтиграфия, когато е налична, се предпочита пред КТ, тъй като с нея се избягва високата доза на облъчване на женската гърда с КТ ангиография и свързаният с нея малък, но сигнификантно по-висок риск доживотен риск от рак на гърдата.⁴²¹ Вентилационна белодробна сцинтиграфия по правило не е необходима, тъй като рентгенографията на гръдния кош е обикновено нормална, по този начин лъчевата експозиция намалява още повече. Диагностичната тежест на сцинтиграфията е около 80%, като 70% от изследванията показват нормална перфузия, а 5-10% – висока вероятност за диагнозата.⁴²²⁻⁴²⁸ Тежестта е поне толкова голяма в тази специална популация, колкото тази на КТ, поради по-високия дял неспецифични КТ резултати по време на бременността.⁴²⁵ Както

показват няколко ретроспективни серии, нормалната перфузионна сцинтиграфия и негативната КТ с еднаква степен на безопасност изключват БЕ при бременност.^{427,429}

Конвенционалната белодробна ангиография излага плода на сигнификантно по-висока лъчева експозиция (2,2–3,7 mSv) и трябва да се избягва по време на бременност.⁴²⁰

8.1.2. Лечение на белодробния емболизъм при бременност

Лечението на БЕ при бременност се основава на хепаринова антикоагулация, тъй като хепаринът не преминава през плацентата и не се намира в значими количества в майчиното мляко. Нарастващият опит показва, че НМХ са безопасни при бременност,⁴³²⁻⁴³⁵ и употребата им се подкрепя от няколко доклада.^{436,437} Лечението трябва да се състои от НМХ в съобразена с телесното тегло дозировка. при жени с крайни отклонения в телесното тегло или с бъбречна болест може да се обсъди адаптиране на дозировката чрез анти Ха мониториране, но рутинното мониториране по принцип не е оправдано.^{279,436,437} Нефракционираният хепарин не е противопоказан при бременност, макар че изисква мониториране на aPTT, а вероятно крие и по-голям риск от развитие на остеопороза при по-дълга употреба. Фондапаринукс не трябва да се използва при бременност, поради липса на данни. ВКА преминават през плацентата и са свързани с ясно-очертана ембриопатия през първия триместър. Приложението на ВКА през третия триместър може да доведе до фетална и неонатална хеморагия, както и разкъсване на плацентата. Вар-

Таблица 14: Изчислена погълната лъчева доза при процедури за диагностика на БЕ (по Bajc et al. (2009)⁴³⁰ и Chunilal et al. (2009)).⁴³¹

Изследване	Изчислена лъчева експозиция на плода (mSv)	Изчислена лъчева експозиция на гръдните тъкани на майката (mSv)
Рентген на гръдния кош	<0.01	0.01
Перфузионна сцинтиграфия на гръдния кош с белязан с технеций-99m албумин Нискодозова: 40 MBq Високкодозова: 200 MBq	0.11–0.20 0.20–0.60	0.28–0.50 1.20
Вентилационна сцинтиграфия на бял дроб	0.10–0.30	<0.01
Компютър-томографска ангиография	0.24–0.66	10–70

mSv = милисиверт; БЕ = белодробен емболизъм.

Препоръки при белодробен емболизъм и бременност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Суспекцията за БЕ при бременни налага обичайна диагностична оценка с утвърдени методи	I	C	
Може да се извърши изследване за Д-димер за избягване на ненужно облъчване, тъй като негативният резултат има същото клинично значение, както при небременни пациенти.	IIb	C	418, 419
Може да се обсъди венозна компресионна ултрасонография за избягване на ненужно облъчване, тъй като диагностицирането на проксимална ДВТ потвърждава БЕ.	IIb	C	
Може да се обсъди перфузионна сцинтиграфия за изключване на suspectен БЕ при бременна с нормален рентген на гръдния кош.	IIb	C	
Трябва да се обсъди КТ ангиография, ако рентгенът на гръдния кош е абнормен или ако няма лесен достъп до белодробна сцинтиграфия.	IIa	C	
Препоръчаната терапия при бременност е НМХ в съобразена с телесното тегло дозировка, ако няма шок или хипотония.	I	B	432, 433

КТ = компютър-томографска; ДВТ = дълбока венозна тромбоза; НМХ = нискомолекулен хепарин; БЕ = белодробен емболизъм.

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

фарин може да доведе до аномалии на централната нервна система през цялата бременност. Новите перорални антикоагуланти са противопоказани при бременни.

Поведението при родова дейност и раждане заслужава особено внимание. Епидурална аналгезия не може да се използва, ако НМХ не е бил преустановен минимум преди 12 часа. Лечението може да бъде възобновено 12-24 часа след отстраняване на епидуралния катетър. Препоръчва се тясна колаборация между акушера, анестезиолога и лекуващия лекар.

След раждането лечението с хепарин може да бъде заменено от антикоагулация с ВКА. Антикоагулантно лечение трябва да се приложи за минимум 6 седмици след раждането и при обща продължителност най-малко 3 месеца. ВКА може да се дава на кърмачки.

Публикувани данни върху 28 бременни лекувани с тромболитични средства – главно с rtPA в дозировка 100 mg за 2 часа – подсказват, че рискът от усложнения за майката са вероятно същите, както при небременната популация.⁴³⁸ Тромболитично лечение не трябва да се използва в перипарталния период, освен в критични случаи.

8.2. Белодробен емболизъм и карцином

Общият риск от венозен тромбоемболизъм при пациенти с карцином е четири пъти по-голям от този в общата популация.⁸ Въпреки че най-голям абсолютен брой епизоди на ВТЕ има при пациенти с карцином на белите дробове, дебелото черво и простатата, релативният риск от ВТЕ е най-висок при мултиплен миелом, мозъчен и панкреасен карцином (съответно 46-, 20- и 16-кратно увеличение спрямо здрави доброволци).⁴³⁹ Във фазата на метастазиране карциномите на стомаха, пикочния мехур, матката, бъбрека и белия дроб също са свързани с висока честота на ВТЕ.¹⁷

Пациентите на хемотерапия имат шесткратно увеличение на коригираното рисково съотношение за ВТЕ спрямо здрави доброволци.⁸ Въпреки това, антикоагулантна профилактика не се препоръчва рутинно по време на амбулаторна антикарциномна хемотерапия, с изключение на базиращия се на талидомид или леналидомид режим при мултиплен миелом.^{440,441} НМХ или ВКА не са ефективни средства за превенция на тромбоза свързана с употреба на перманентни централни венозни пътища при пациенти с карцином.⁴⁴¹

Рискът от ВТЕ нараства над 90-пъти през първите 6 седмици след онкохирургия в сравнение с този при здрави контроли и е на второ място след риска от ВТЕ след протезиране на тазобедрената или колянната става. Заотбелязване, рискът от ВТЕ след онкохирургия остава повишен (до цели 30 пъти) между четвъртия и дванайсетия следоперативен месец.⁴⁴² По тази причина е необходима продължителна бдителност, тъй като понастоящем препоръчаната профилактична антикоагулация включва само първите 30 дни след онкологична операция.

8.2.1. Диагностика на белодробния емболизъм при пациенти с карцином

Злокачествените заболявания се вземат предвид при оценката на клиничната вероятност за БЕ (вижте раздел 3). Негативният тест за Д-димер има същата диагностична стойност, както при пациенти без карцином. От друга страна, нивата на Д-димера са неспецифично повишени при много от пациентите с карцином. В едно проучване, покачането на грани-

цата за стойности на Д-димера до 700 µg/L или използването на съобразени с възрастта граници е повишило процентът карциномни пациенти, при които може да се изключи БЕ от 8,4% на съответно 13% и 12%; съответната честота на фалшиво-негативните резултати е била приемлива.⁴⁴³ Тази стратегия се нуждае от допълнително потвърждение.

Широко-разпространената употреба на КТ скенери е довела до нарастващ брой случайно диагностицирани безсимптомни случаи на БЕ при пациенти с карцином.⁴⁴⁴ Значението им, особено ако се ограничават до сегментни или субсегментни артерии, е неясно; предвид високия риск от неблагоприятен изход докладван в неконтролирани проучвания,⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁹ обаче, лечебните стратегии препоръчвани за симптоматен БЕ трябва да се имат предвид при случаен БЕ установен при пациенти със злокачествени заболявания.

8.2.2. Прогноза на белодробния емболизъм при пациенти с карцином

Карциномът е рисков фактор за неблагоприятен изход при остър БЕ. В многовариантен анализ на 570 пациенти с БЕ наличието на карцином утроява 30-дневния риск от смърт, шок или рецидив на БЕ.²⁵⁷ В регистър RIETE, при пациенти с и без карцином, общият тримесечен леталитет е бил съответно 26,4% и 4,1% ($P < 0.001$). Сред над 35 000 пациенти с ВТЕ карциномът е бил най-силният независим рисков фактор и за общия, и за свързания с БЕ леталитет.²⁰ По-лошият клиничен изход се дължи на повишения хеморагичен риск по време на антикоагулантната терапия и на по-високата честота на рецидивирание на ВТЕ.⁴⁵⁰⁻⁴⁵⁴

Рискът от рецидивирание на БЕ при карцином е бил наскоро оценен в кохортно проучване с 543 пациенти и е било потвърдено в отделна група от 819 пациенти.⁴⁵³ Предложеният скор за предсказване на риска от рецидивирание включва карцином на гърдата (минус 1 точка), стадий I или II метастази в лимфните възли (минус 1 точка), женски пол, белодробен карцином и предшестваш ВТЕ (плюс 1 точка за всяко). Пациенти със скор ≤ 0 са имали нисък риск ($\leq 4,5\%$), а тези със скор > 1 са били с висок риск ($\geq 19\%$) от рецидивирание на ВТЕ.⁴⁵³ Този скор може да подпомогне вземането на индивидуализирани решения относно продължителността на антикоагулантното лечение.

8.2.3. Поведение при белодробен емболизъм при пациенти с карцином

В избора на метод на антикоагулация при пациенти с карцином и остър БЕ, като средство на първи избор трябва да се има предвид НМХ, който се прилага в острата фаза (с изключение на случаите с високорисков БЕ) и се продължава през първите 3-6 месеца. Тази стратегия се базира до голяма степен, обаче, на резултатите от само едно изпитване с наблюдавана 50% редукция на честотата на рекурентен ВТЕ без нарастване на хеморагичния риск спрямо ранно преминане от хепарин към ВКА.^{376,377} Данните относно лечението на свързания с карцином БЕ с фондапаринукс и новите перорални антикоагуланти са ограничени.

Хроничната антикоагулация включва следните варианти: продължаване на НМХ, преминане към ВКА или спиране на антикоагулацията. Решението трябва да се вземе на индивидуална основа след като се вземе предвид ефектът на антикарциномната терапия, изчисленият риск от рецидивирание на ВТЕ, хеморагичният риск и предпочитанията на пациента. Разумна стратегия е периодично да се прави нова

оценка на отношението риск-полза от хроничното антикоагулантно лечение.

Рецидивирването на ВТЕ при карциномни пациенти на терапия с ВКА или НМХ може да се овладее чрез преминаване към най-високата допустима доза НМХ или поставяне на *vena cava* филтър.⁴⁵⁵ Венозните филтри трябва да се имат предвид, преди всичко когато антикоагулация е невъзможна, поради хеморагия; рискът от тромбоза на филтъра отсъствие на антикоагулация, обаче, може да се окаже особено висок при пациенти с карцином. В скорошно проспективно рандомизирано изпитване при пациенти с карцином и ДВТ или БЕ не е установена клинична полза от поставяне на *vena cava* филтър в допълнение към антикоагулация с фондапаринук.⁴⁵⁶

8.2.4. Окултен карцином представящ се като непровокиран белодробен емболизъм

Приблизително 10% от представящите се с непровокиран БЕ пациенти развиват карцином през следващите 5-10 години, като мнозинството от тези случаи са през първите 1-2 години след поставяне на диагнозата БЕ.⁴⁵⁷ Напоследък, Sorensen *et al.* съобщават, че карцином се появява еднакво често след непровокиран ВТЕ, както след провокиран от хирургия ВТЕ, но по-често, отколкото след посттравматичен ВТЕ.⁴⁵⁸ Доказателствата в подкрепа на скрининга за окултен карцином след непровокиран ВТЕ са несигурни. Di Nisio *et al.* препоръчват като най-ефективна и най-малко вредна за тези пациенти скринингова стратегия да се направина тазова и абдоминална КТ комбинирана с мамография и цитология на хрчка.⁴⁵⁹ Когато тази широка скринингова стратегия е била сравнена с базисната клинична оценка, обаче, не е установена полза по отношение на 5-годишната преживяемост.⁴⁶⁰ По тази причина, търсенето на окултен карцином след епизод на ВТЕ може да се сведе до внимателна анамнеза, физикално изследване, основни лабораторни тестове и рентген на гръдния кош.^{461,462}

8.3. Нетромботичен белодробен емболизъм

Различни клетъчни видове могат да причинят нетромботична емболизация, включително адипоцити, хемопоеични, амниотични, трофобластни и туморни клетки. Допълнително, бактерии, fungi, паразити, чужд материал и газ могат да доведат до БЕ. Симптомите са подобни на тези на остър ВТЕ и включват диспнея, тахикардия, гръдна болка, кашлица и понякога хемоптиза, цианоза и синкоп.

Диагностиката на нетромботичния БЕ може да бъде предизвикателство.⁴⁶⁴ При малки частици, микроемболите не могат да бъдат визуализирани с КТ. Предлагат се каталози на типични образни находки за различни видове нетромботичен БЕ.⁴⁶⁵ Предвид редките случаи на такава болест, клиничните данни са оскъдни и се основават предимно на малки серии от случаи.

8.3.1. Септичен емболизъм

Септичният емболизъм в белодробната циркулация е относително рядко клинично събитие и е често свързан с десностранен ендокардит. Рисовите фактори включват злоупотреба с интравенозни наркотици и инфектирани постоянни катетри или пейсмейкърни електроди. Други причини могат да бъдат септичен тромбофлебит от сливиците и югуларната, денталната и тазовата област. Диагнозата се поставя чрез идентифициране на източник на септичните емболи, положителни хемокултури и рентген на гръдния кош или КТ след съобразяване с клиничните обстоятелства. Въпреки че *Staphylococcus aureus* е най-честият бактериален патоген, нарастващият брой имунокомпрометирани пациенти – и на тези с постоянни катетри и съдови протези – води до повишаване на честотата на анаеробните грам-позитивни и негативни бактерии, бактериоидни видове и fungi.⁴⁶⁶ Необходимо е специфично лечение на причиняващите бактериални или микотични микроорганизми.

8.3.2. Белодробна емболизация на чужд материал

Нарастащата употреба на интервенционални методи в съвременната медицина увеличи драстично честота на БЕ причинен от чужд материал.⁴⁶⁷ Примерите за чужд материал включват силикон, пречупени катетри, водачи, *vena cava* филтри, емболизационни койлове и съставни части от ендovasкулярни стентове. При възможност, интраваскулярните чужди тела трябва да бъдат извадени, тъй като материалът може да предизвика допълнителна тромбоза и сепсис.

8.3.3. Мастен емболизъм

Емболизация на мастна тъкан настъпва при почти всички пациенти с фрактури на тази или дългите кости и при тези, при които се поставят ендомедуларни пирони или коленни и тазобедрени протези, но също и при инфузии на липиди и пропофол, втрескостна инфузия и екстракция на костен мозък, както и при сърповидно-клетъчна болест, стеатоза на черния дроб, пенкреатит и след липосукция. Белодробното участие се дължи не само на съдова обструкция, но и на освобождаването на субстанции включващи възпалителната каскада, което обяснява защо някои пациенти с мастен емболизъм развиват респираторен дистрес синдром.⁴⁶⁸

Класическата триада на мастната емболизация се характеризира с променен ментален статус, респираторен дистрес и петехиален обрив настъпващ типично 12-36 часа след нараня-

Препоръки при белодробен емболизъм и карцином

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Придружаващият БЕ при пациенти с карцином трябва да се лекува по същия начин както симптомния БЕ.	IIa	C	447–449, 463
Негативните стойности на Д-димера имат същата негативна диагностична стойност както при пациенти без карцином.	IIa	B	98, 443
При пациенти с БЕ и карцином трябва да се обсъди подкожен НМХ в съобразена с телесното тегло дозировка през първите 3–6 месеца.	IIa	B	278, 376, 377
При пациенти с БЕ трябва да се обсъди удължена антикоагулация (след първите 3–6 месеца) за неопределен период или до излекуване на карцинома.	IIa	C	

НМХ = нискомолекулен хепарин; БЕ = белодробен емболизъм..

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

ването. Мастни капки могат да се намерят в кръв, урина, хрчка, бронхо-алвеоларен смив и церебро-спинална течност.⁴⁶⁹ В повечето случаи състоянието се самоограничава. Лечението се състои в подкрепа на жизнените функции. Въпреки съобщенията за успешна употреба на високи дози метил-преднизолон при човека, както и положителните ефекти на форбол миристрат ацетат и сивелестат при животни, няма доказателства, че тези лекарства променят хода на болестта.⁴⁷⁰

8.3.4. Въздушен емболизъм

Въпреки че въздушен емболизъм може да настъпи и във венозната, и в артериалната система, венозните емболи са по-чести. Венозната въздушна емболизация често е ятрогенно усложнение при манипулиране на централни венозни и хемодиализни катетри. Смъртоносният обем въздух след инжектиране на хора се изчислява на 100 до 500 mL.⁴⁷¹ Главният ефект от венозния въздушен емболизъм е обструкция на деснокамерния изхоен тракт или на белодробните артериоли със смес от въздушни мехурчета и фибрин. Въпреки че диагнозата може да се постави с рентген или ехокардиография, КТ е може би най-чувствителният диагностичен метод с изобразяването на уникална картина на окръглени сенки или сенки с форма на огледало локализирани вентрално при легнал по гръб пациент.⁴⁶⁵ Лечението включва циркулаторна поддръжка, предпазване от допълнително влизане на газ и обемно заместване. Пациентът трябва да бъде поставен легнал в ляво странично положение за предотвратяване на обструкцията на изходния тракт на дясната камера от въздушна запушалка.⁴⁷² В случай на голямо количество централно разположен въздух може да се предприеме аспирация с помощта на централен венозен катетър. Приложението на до 100% кислород може да намали размера на въздушните мехури чрез създаване на дифузионен градиент, който благоприятства елиминацията на газа.⁴⁷¹

8.3.5. Емболизация на амниотична течност

Емболизацията на амниотична течност е рядко, но катастрофално усложнение присъщо само на бременността. Изчислената честота, получена чрез идентификация на сигурните случаи, варира между 1,9 и 2,5 случая на 100 000 раждания.⁴⁷³ Най-вероятният механизъм е навлизане под налягане на амниотична течност в утеринните вени по време на нормална родова дейност или когато плацентата бъде разкъсана при хирургична намеса или травма. В резултат на това настъпва обструкция на белодробни съдове от скупчени клетки и мекониум, и възпалителна реакция от освободените активни метаболити. Мнозинството от пациентите правят гърчове. При някои се установява белодробен едем и остър респираторен дистрес синдром по-късно в хода на пристъпа. Смъртността е висока – до 21%, дори и в скорошни кохортни проучвания.⁴⁷³ Лечението се състои в поддръжка на жизнените функции.

8.3.6. Туморен емболизъм

Белодробни вътресъдови туморни емболи сенаблюдават в до 26% от аутопсиите на пациенти със солидни злокачествени тумори, въпреки че диагнозата се поставя рядко приживе.⁴⁷⁴ Най-често са замесени карциноми на простатната жлеза, хроносмилателната система, черния дроб и гърдата. Рентгенологично туморният микроемболизъм може да имитира много белодробни състояния, включително пневмония, туберкулоза и интерстициална белодробна болест, докато туморният макроемболизъм е неразличим от ВТЕ. Лечението трябва да е насочено към подлежащото малигнено заболяване.

9. Приложение

Национални кардиологични дружества към ESC участващи активно в процеса на рецензиране на Препоръките на ESC за диагностика и лечение на острия белодробен емболизъм 2014:

Австрия, Austrian Society of Cardiology, Nika Skoro-Sajer – **Азербайджан**, Azerbaijan Society of Cardiology, Руслан Наляфов – **Беларус**, Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Светлана Суджаева – **Белгия**, Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw – **Босна и Хетцеговина**, Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Fahr Baraković – **България**, Bulgarian Society of Cardiology, Мария Токмакова – **Хърватска**, Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric – **Чешка република**, Czech Society of Cardiology, Richard Rokyta – **Дания**, Danish Society of Cardiology, Morten Lock Hansen – **Естония**, Estonian Society of Cardiology, Märt Elmet – **Финландия**, Finnish Cardiac Society, Veli-Pekka Harjola – **Франция**, French Society of Cardiology, Guy Meyer – **Грузия**, Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhrukidze – **Германия**, German Cardiac Society, Stephan Rosenkranz – **Гърция**, Hellenic Cardiological Society, Aristides Androulakis – **Унгария**, Hungarian Society of Cardiology, Tamaš Forster – **Италия**, Italian Federation of Cardiology, Francesco Fedele – **Киргизстан**, Kyrgyz Society of Cardiology, Талант Сооронбаев – **Латвия**, Latvian Society of Cardiology, Aija Maca – **Литва**, Lithuanian Society of Cardiology, Egle Ereminiene – **Малта**, Maltese Cardiac Society, Josef Micallef – **Норвегия**, Norwegian Society of Cardiology, Arne Andreassen – **Полша**, Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyna – **Португалия**, Portuguese Society of Cardiology, Daniel Ferreira – **Румъния**, Romanian Society of Cardiology, Antoniu Octavian Petris – **Русия**, Russian Society of Cardiology, Сергей Дземешкевич – **Сърбия**, Cardiology Society of Serbia, Milika Asanin – **Словакия**, Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimkova – **Испания**, Spanish Society of Cardiology, Manuel Anguita – **Швеция**, Swedish Society of Cardiology, Christina Christersson – **Бившата югославска република Македония**, Macedonian FYR Society of Cardiology, Nela Kostova – **Тунис**, Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Hedi Baccar – **Турция**, Turkish Society of Cardiology, Leyla Elif Sade – **Украйна**, Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko – **Обединено кралство**, British Cardiovascular Society, Joanna Pepke-Zaba

Текстът за СМЕ (непрекъснато медицинско обучение) Препоръки на ESC за диагностика и лечение на острия белодробен емболизъм 2014 (2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism) е утвърден от Европейския борд по акредитация в кардиологията (European Board for Accreditation in Cardiology, EBAC). EBAC работи в съответствие с със стандартите за качество на Европейския съвет по акредитация на непрекъснатото медицинско обучение (European Accreditation Council for Continuing Medical Education, EACCME), който е институция на Европейския съюз на медицинските специалисти (European Union of Medical Specialists, UEMS). В съответствие с препоръките на EBAC/EACCME, всички автори, участващи в тази програма са разкрили потенциалните конфликти на интереси, които биха могли да доведат до пристрастно отношение в статията. Организационният комитет носи отговорността да гарантира, че всички потенциални конфликти на интереси свързани с програмата ще се декларират пред участниците преди започване на дейност за СМЕ. Въпроси за СМЕ върху тази статия са налични на адрес: European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.



Източници

- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;**28**(3):370–372.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;**98**(4):756–764.
- Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, Huisman MV. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;**138**(6):1432–1440.
- Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischign AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetkova, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;**33**(2):325–331.
- Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Goldsmith K, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;**33**(2):332–338.
- Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;**102**(4):688–693.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;**108**(4):978–981.
- Heit JA III, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;**160**(6):809–815.
- Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;**107**(23 Suppl 1):9–116.
- Biss TT, Brandão LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol* 2008;**142**(5):808–818.
- Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D, Grant R, Israels S, Jardine L, Luke B, Massicotte P, Silva M. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;**83**(5):1251–1257.
- Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;**145**(4):563–565.
- van Ommen CH, Heijboer H, Bu'ller HR, Hirasings RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;**139**(5):676–681.
- Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014;**123**(12):1794–1801.
- Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;**125**(17):2092–2099.
- Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009;**113**(17):3911–3917.
- Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;**166**(4):458–464.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;**293**(6):715–722.
- Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;**122**(10):1712–1723.
- Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013;**131**(1):24–30.
- Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010;**103**(2):306–311.
- Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Canas I, Riera A, Valde's M, Monreal M. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009;**101**(3):478–482.
- Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;**6**(4):632–637.
- Henriksson P, Westerlund E, Walle'n H, Brandt L, Hovatta O, Ekbohm A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;**346**:e8632.
- Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;**10**(11):2277–2286.
- Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol* 2011;**40**(3):819–827.
- Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006;**367**(9516):1075–1079.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;**111**(10):4902–4907.
- Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev* 2012;**13**(2):112–122.
- Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation* 2010;**121**(19):2146–2150.
- Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009;**7**(8):1297–1303.
- Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR Jr., Rosamond WD, Folsom AR. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost* 2009;**7**(5):746–751.
- Agno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;**117**(1):93–102.
- Montecucco F, Mach F. Should we focus on "venous vulnerability" instead of "plaque vulnerability" in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb Haemost* 2011;**106**(6):995–996.
- Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011;**106**(6):1095–1102.
- Greslele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost* 2010;**103**(1):56–61.
- Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost* 2005;**94**(2):362–365.
- Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, Le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost* 2012;**10**(10):2068–2074.
- Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Folsom AR. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost* 2012;**108**(3):508–515.
- Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep vein thrombosis. *Circulation* 2011;**124**(13):1435–1441.
- Prandoni P, Pesavento R, Sørensen HT, Gennaro N, Dalla VF, Minotto I, Perina F, Pengo V, Pagnan A. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med* 2009;**20**(5):470–473.
- Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007;**370**(9601):1773–1779.
- Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 1969;**2**(7614):230–232.
- Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;**122**(4):1440–1456.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;**107**(23 Suppl 1):I22–I30.
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006;**166**(2):169–175.
- Laporte S, Mismetti P, De'cousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;**117**(13):1711–1716.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;**353**(9162):1386–1389.
- Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, Dainelli A, Giuntini C. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine* (Baltimore) 2006;**85**(5):253–262.
- Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M, Huisman MV, Barozzi L, Palareti G. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2011;**6**(6):521–528.
- Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, Collignon MA, Fischer AM, Meyer G. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010;**8**(6):1248–1255.
- Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Agno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;**130**(1):172–175.

53. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;**350**(22):2257–2264.
54. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010;**376**(9757):2032–2039.
55. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;**29**(3):298–310.
56. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012;**87** Suppl 1:S63–S67.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood* 2009;**114**(10):2031–2036.
61. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, Prisco D, Poli D, Tripodi A, Marongiu F, Palareti G. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010;**115**(3):481–488.
62. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le GG, Solymoss S, Crowther M, Perrier A, White R, Vickars L, Ramsay T, Betancourt MT, Kovacs MJ. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008;**179**(5):417–426.
63. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;**290**(8):1071–1074.
64. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008;**6**(9):1474–1477.
65. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M, Ginsberg JS. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008;**112**(12):4432–4436.
66. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;**28**(3):288–294.
67. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;**48**(1):23–33.
68. Delcroix M, Me'lot C, Lejeune P, Leeman M, Naeije R. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 1990;**72**(1):77–84.
69. Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, Teisseire B, Lhoste F, Rapin M. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1987;**135**(1):114–117.
70. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;**291**(4):H1731–H1737.
71. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984;**130**(5):870–874.
72. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**(7):750–757.
73. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic dysfunction in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011;**97**(6):473–478.
74. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk-Noordegraaf A, Spreuvenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008;**94**(4):450–456.
75. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, Rosenbloom D, Sackett DL, Anderson C, Harrison L. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;**315**(18):1109–1114.
76. Lankeit M, Jime'nez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;**124**(24):2716–2724.
77. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**(9):1018–1025.
78. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003;**145**(5):821–825.
79. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation/perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011;**1**(3):365–376.
80. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blu'mel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism [see comments]. *Circulation* 1998;**97**(19):1946–1951.
81. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessments in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**(3):864–871.
82. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the RealWorld Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**(6):700–706.
83. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;**129**(12):997–1005.
84. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977;**238**(23):2509–2511.
85. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;**112**(4):974–979.
86. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;**107**(23 Suppl 1):14–18.
87. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**(6):2105–2108.
88. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;**109**(1):78–81.
89. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;**118**(1):33–38.
90. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;**25**(5):843–848.
91. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, Allesscia G, Tonelli L, Sostman HD, Giuntini C. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**(5):1387–1393.
92. Musset D, Parent F, Meyer G, Ma'itre S, Girard P, Leroyer C, Revel MP, Carette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lencar R, Grenier P, Simonneau G. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;**360**(9349):1914–1920.
93. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;**144**(3):165–171.
94. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;**263**(20):2753–2759.
95. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;**83**(3):416–420.
96. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J, McCarron B, Pleasance S, Burton E, Cartier Y, Wells PS. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J Emerg Med* 2005;**29**(4):399–404.
97. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, Crowther MA, Weitz JI, Brill-Edwards P, Wells P, Anderson DR, Kovacs MJ, Linkins LA, Julian JA, Bonilla LR, Gent M. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;**144**(11):812–821.

98. Söhne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, Büller HR. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost* 2005;**94**(1):206–210.
99. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruij PM, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;**295**(2):172–179.
100. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;**135**(2):98–107.
101. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2005;**116**(2):101–107.
102. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad Emerg Med* 2005;**12**(7):587–593.
103. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004;**44**(5):503–510.
104. Ceriani E, Combesure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;**8**(5):957–970.
105. Douma RA, Mosic, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Büller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011;**154**(11):709–718.
106. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Büller H, van Weert HC. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;**155**(7):448–460.
107. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Büller HR. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;**99**(1):229–234.
108. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;**168**(19):2131–2136.
109. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Büller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009;**101**(1):197–200.
110. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;**5**(2):296–304.
111. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;**140**(8):589–602.
112. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;**116**(5):291–299.
113. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;**352**(17):1760–1768.
114. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;**353**(9148):190–195.
115. Kruij MJ, Slob MJ, Schijven JH, van der Hulle C, Büller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002;**162**(14):1631–1635.
116. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;**371**(9621):1343–1352.
117. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Wuillemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pretest probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;**101**(5):886–892.
118. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Büller HR, Cate HT, Hoes AW, Moons KG, Prins MH, Oudega R, van Weert HC, Stoffers HE. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2012;**345**:e6564.
119. 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.
120. Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruij MJ, Bounameaux H, Büller HR, Roy PM. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;**340**:c1475.
121. Penalzo A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, Delvau N, Thys F. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;**10**(7):1291–1296.
122. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuihoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;**346**:f2492.
123. 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**(11):1117–1124.
124. Di Nisio M, Söhne M, Kamphuisen PW, Büller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;**3**(6):1239–1242.
125. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;**95**(4):715–719.
126. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de MP, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;**13**(6):1365–1370.
127. Chablop Z, Reber G, Boehlen F, Hohlfgang P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;**115**(1):150–152.
128. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995;**78**(5):399–405.
129. Leclercq MG, Lutsan JG, van Marwijk Kooy M, Kuipers BF, Oostdijk AH, van der Leur JJ, Büller HR. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost* 2003;**89**(1):97–103.
130. Ten Wolde M, Hagen PJ, Macgillivray MR, Pollen IJ, Mairuhu AT, Koopman MM, Prins MH, Hoekstra OS, Brandjes DP, Postmus PE, Büller HR. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism; results of a management study. *J Thromb Haemost* 2004;**2**(7):1110–1117.
131. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;**219**(3):629–636.
132. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;**227**(2):455–460.
133. Remy-Jardin M, Remy J, Wattin L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;**185**(2):381–387.
134. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapsen VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;**354**(22):2317–2327.
135. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, Lang E, Stiell I, Kovacs G, Dreyer J, Dennie C, Cartier Y, Barnes D, Burton E, Pleasance S, Skedgel C, O'Rourke K, Wells PS. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;**298**(23):2743–2753.
136. 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.
137. 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.
138. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, Hull R, Yankelevitz DF, Beemath A. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PLOPED II. *AJR Am J Roentgenol* 2007;**189**(5):1071–1076.
139. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;**357**(22):2277–2284.
140. Farrell C, Jones M, Girvin F, Ritchie G, Murchison JT. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol* 2010;**65**(1):1–5.

141. Jia CF, Li YX, Yang ZQ, Zhang ZH, Sun XX, Wang ZQ. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on coronary computed tomographic angiography. *J Comput Assist Tomogr* 2012;**36**(2):187–190.
142. Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest* 2012;**30**(2):131–134.
143. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, Sanchez O, Meyer G. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2012;**10**(10):2032–2038.
144. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;**141**(2 Suppl):e419S–e494S.
145. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1987;**13** Suppl:S6–10.
146. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1992;**19**(5):355–368.
147. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med* 2013;**54**(9):1588–1596.
148. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med* 2010;**40**(6):442–454.
149. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;**36**(3):505–521.
150. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, Froelich JW, Alavi A. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPEd study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993;**34**(7):1119–1126.
151. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994;**193**(1):103–107.
152. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med* 2008;**264**(4):379–387.
153. Glaser JE, Chamarthy M, Haramati LB, Esses D, Freeman LM. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med* 2011;**52**(10):1508–1512.
154. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPEd II study. *Radiology* 2008;**246**(3):941–946.
155. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, Alavi A, Henry JW. Value of ventilation/perfusion scans vs. perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992;**69**(14):1239–1241.
156. Miniati M, Monti S, Bauleo C, Scoscia E, Tonelli L, Dainelli A, Catapano G, Formichi B, Di Ricco G, Prediletto R, Carrozzi L, Marini C. A diagnostic strategy for pulmonary embolism based on standardised pretest probability and perfusion lung scanning: a management study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;**30**(11):1450–1456.
157. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;**331**(7511):259.
158. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L, Gillet JB, De Coster P, Vander Borgh T. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun* 2002;**23**(11):1107–1113.
159. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, Stobbe DE, Wooten W, Sayre JW, Chavez RD, Unguez CE. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun* 1997;**18**(10):897–906.
160. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004;**45**(9):1501–1508.
161. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, Kjaergaard J, Kristoffersen US, Kjaer A. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009;**50**(12):1987–1992.
162. Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE, Gordji C, Nowak B, Buell U. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J Nucl Med* 2006;**47**(6):968–973.
163. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Bu'ller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996;**6**(4):415–419.
164. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;**171**(4):1085–1089.
165. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreteer agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;**210**(3):689–691.
166. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1971;**33**(4):616.
167. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;**85**(2):462–468.
168. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;**110**(6):744–749.
169. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011;**124**(19):2139–2144.
170. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost* 2012;**10**(5):743–750.
171. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr, Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPEd III). *Ann Intern Med* 2010;**152**(7):434–3.
172. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;**101**(24):2817–2822.
173. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocia A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999;**13**(3):616–621.
174. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003;**21**(3):180–183.
175. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Oniszh K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyn'ska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;**90**(5):507–511.
176. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005;**6**(1):11–14.
177. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;**7**(6):553–560.
178. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;**23**(7):685–713.
179. Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography* 2012;**29**(4):464–470.
180. Sugijura E, Dohi K, Onishi K, Takamura T, Tsuji A, Ota S, Yamada N, Nakamura M, Nobori T, Ito M. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;**22**(12):1353–1359.
181. Hsiao SH, Chang SM, Lee CY, Yang SH, Lin SK, Chiou KR. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;**98**(5):685–690.
182. Kucher N, Luder CM, Dörrhöfer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;**24**(4):366–376.
183. Mansencal N, Attias D, Caille V, Desperarmans J, Guider J, El Hajjam M, Lacombe P, Abi N, I, Jardin F, Vieillard-Baron A, Dubourg O. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2011;**21**(2):240–245.
184. Torbicki A, Galiè N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**(12):2245–2251.
185. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;**79**(10):1433–1435.
186. Mollazadeh R, Ostovan MA, Abdi Ardekani AR. Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli. *Clin Cardiol* 2009;**32**(6):E27–E31.
187. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002;**121**(3):806–814.

188. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M, Noc M. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;**112**(5):1310–1316.
189. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pachó R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;**85**(6):628–634.
190. Pruszczyk P, Torbicki A, Pachó R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszczyński B, Gurba H. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest* 1997;**112**(3):722–728.
191. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G, Gill GJ, Turpie AG, Doyle DJ, Büller HR, Raskob GE. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;**98**(6):891–899.
192. 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**(12):1044–1049.
193. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;**128**(3):243–245.
194. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;**95**(6):963–966.
195. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, Ducasse JL, Didier A, Colin C, Rousseau N, Nguyen F, Joffre F. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;**91**(1):187–195.
196. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Kossovsky M, Bressollette L, Meyer G, Perrier A, Bounameaux H. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;**7**(3):406–412.
197. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med* 2004;**44**(5):490–502.
198. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;**144**(3):157–164.
199. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;**127**(3):1051–1053.
200. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;**99**(3):381–388.
201. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, Fourme T, Loubie'sres Y, Jardin F, Dubourg O. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998;**24**(5):429–433.
202. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, deMoerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;**164**(22):2483–2487.
203. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, Unger PF, Junod A, Patenaude JV, Bounameaux H. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;**160**(4):512–516.
204. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL, Bajc M, Goldhaber SZ, Goodman LR, Gottschalk A, Hull RD, Matta F, Pistoletti M, Tapson VF, Weg JG, Wells PS, Woodard PK. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;**17**(2):140–149.
205. den Exter PL, Van Es J, Klok FA, Kroft LJ, Kruij MJ, Kamphuisen PW, Büller HR, Huisman MV. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood* 2013;**122**(7):1144–1149.
206. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ* 2013;**347**:f3368.
207. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2012;**172**(12):960–961.
208. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;**171**(9):831–837.
209. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, Laack TA, Sadosty AT, Erwin PJ, Hollander JE, Montori VM, Stiell IG, Hess EP. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013;**20**(9):861–871.
210. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, Marin E, Aracil E, Sueiro A, Yusen RD. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**(9):983–991.
211. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost* 2010;**8**(7):1509–1514.
212. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;**100**(5):943–948.
213. Vanni S, Nazerian P, Pepe G, Baioni M, Risso M, Grifoni G, Viviani G, Grifoni S. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach. *J Thromb Haemost* 2011;**9**(10):1916–1923.
214. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**(8):1041–1046.
215. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Cabezudo MA, Díaz G. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007;**132**(1):24–30.
216. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;**84**(4):548–552.
217. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;**378**(9785):41–48.
218. Jiménez 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.
219. 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.
220. Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopečna D, Zamarro C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jiménez CD. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2011;**37**(4):762–766.
221. Lankeit M, Gomez V, Wagner C, Aujesky D, Recio M, Briongos S, Moores LK, Yusen RD, Konstantinides S, Jimenez D. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012;**141**(4):916–922.
222. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B, Banyai M, Baumgartner I, Kucher N. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2011;**106**(5):978–984.
223. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;**125**(4):1539–1545.
224. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;**165**(15):1777–1781.
225. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;**164**(15):1685–1689.
226. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;**15**(2):R103.
227. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;**29**(12):1569–1577.
228. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, Lankeit M, Duranti M. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;**32**(13):1657–1663.
229. Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, Del CH, Moreno C, van der Hulle T, Huisman MV, Monreal M, Yusen RD, Jiménez D. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013;**11**(10):1823–1832.
230. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2014;**43**(6):1678–1690.
231. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr., Haghi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012;**39**(4):919–926.
232. 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.

233. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;**108**(18):2191–2194.
234. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014;**43**(6):1669–1677.
235. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, Sanchez JC, Mensi N, Perneger T, Hochstrasser D, Righini M. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;**7**(3):391–398.
236. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pachó R, Szulc M, Kaczynska A, Styczynski G, Kuch-Wocial A, Abramczyk P, Bartoszewicz Z, Berent H, Kuczynska K. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;**26**(20):2166–2172.
237. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der Griend R, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;**8**(6):1235–1241.
238. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988;**9**(5):534–540.
239. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;**116**(4):427–433.
240. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, Zamora J, Muriel A, Aujesky D, Yusen RD. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;**136**(4):974–982.
241. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;**31**(15):1836–1844.
242. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D, Elmer G, Barthel P, Strasser RH. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J* 2010;**160**(2):294–300.
243. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schäfer K, Hasenfuss G, Konstantinides S. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;**28**(2):224–229.
244. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer K, Cuny M, Berner M, Hasenfuss G, Konstantinides S. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**(19):2150–2157.
245. Lankeit M, Friesen D, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Dellas C. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2013;**102**(1):73–80.
246. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;**111**(5).
247. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włosek J, Pachó S, Wojciechowski A, Jankowski K, Ciurzynski M, Pruszczyk P. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010;**8**(4):651–658.
248. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włosek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlin'ska M, Ciurzynski M, Pruszczyk P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart* 2012;**98**(16):1221–1228.
249. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2012;**33**(1):48–57.
250. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jiménez D, Palareti G, Monreal M. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2009;**7**(11):1795–1801.
251. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;**96**(4):478–482.
252. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;**347**(15):1143–1150.
253. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galiè N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;**370**(15):1402–1411.
254. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Martí D, Briongos S, Monreal M, Barrios V, Konstantinides S, Yusen RD. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2011;**66**(1):75–81.
255. Agterof MJ, Schutgens RE, Moumli N, Eijkemans MJ, van der Griend R, Tromp EA, Biesma DH. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Hematol* 2011;**86**(8):646–649.
256. Becattini C, Casazza F, Forgione C, Porro F, Fadin BM, Stucchi A, Lignani A, Conte L, Imperadore F, Bongarzone A, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model. *Chest* 2013;**144**(5):1539–1545.
257. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, Verschuren F, Roy PM, Parent F, Righini M, Perrier A, Lorut C, Tardy B, Benoit MO, Chatellier G, Meyer G. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**(2):168–173.
258. Jiménez D, Kopecna D, Tapson V, Briese B, Schreiber D, Lobo JL, Monreal M, Aujesky D, Sanchez O, Meyer G, Konstantinides S, Yusen RD, on behalf of the Protect Investigators. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**189**(6):718–726.
259. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Jiménez D. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014.
260. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;**112**(11):1573–1579.
261. The PEITHO Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J* 2012;**163**(1):33–38.
262. Sanchez O, Trinquart L, Planquette B, Couturaud F, Verschuren F, Caille V, Meneveau N, Pacouret G, Roy PM, Righini M, Perrier A, Bertoletti L, Parent F, Lorut C, Meyer G. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2013;**42**(3):681–688.
263. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984;**60**(2):132–135.
264. 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**(3):540–544.
265. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**(1):130–136.
266. Capellier G, Jacques T, Balval P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997;**23**(10):1089–1092.
267. Szold O, Houry W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* 2006;**184**(1):1–5.
268. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, Gouin F, Brimiouille S, Collart F. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;**35**(8):1948–1954.
269. Kjaergaard B, Rasmussen BS, de Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb Res* 2012;**129**(4):e147–e151.
270. Delnoij TS, Accord RE, Weerwind PW, Donker DW. Atrial trans-septal thrombus in massive pulmonary embolism salvaged by prolonged extracorporeal life support after thromboembolism. A bridge to right-sided cardiovascular adaptation. *Acute Card Care* 2012;**14**(4):138–140.
271. Leick J, Liebetrau C, Szardien S, Willmer M, Rixe J, Nef H, Rolf A, Hamm C, Mollmann H. Percutaneous circulatory support in a patient with cardiac arrest due to acute pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2012;**101**(12):1017–1020.
272. Taniguchi S, Fukuda W, Fukuda I, Watanabe K, Saito Y, Nakamura M, Sakuma M. Outcome of pulmonary embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: analysis of 32 patients from a multicentre registry in Japan. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;**14**(1):64–67.
273. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charon P, Echenberg D, Fayat 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.

277. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weightbased heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996;**156**(15):1645–1649.
278. 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 vs. a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;**349**(2):146–153.
279. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood* 2011;**118**(20):5394–5400.
280. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* 1995;**15**(1):119–123.
281. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;**349**(18):1695–1702.
282. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007;**356**(25):2653–2655.
283. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;**141**(2 Suppl):e245–e435.
284. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;**110**(6):1087–1107.
285. British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992;**340**(8824):873–876.
286. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation* 2011;**124**(23):2554–2559.
287. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**(25):2804–2812.
288. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends Pharmacol Sci* 2009;**30**(7):375–386.
289. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Woller SC, Samuelson KM, Mansfield JW, Robinson M, Barton S, Brunisholz K, Mower CP, Huntington JA, Rollo JS, Siler D, Bair TL, Knight S, Muhlestein JB, Carlquist JF. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation* 2012;**125**(16):1997–2005.
290. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, Barallon R, Kolovou G, Kolovou V, Konstantinides S, Le Cessie S, Maltezos E, van der Meer FJ, Redekop WK, Remkes M, Rosendaal FR, van Schie RM, Tavridou A, Tziakas D, Wadelius M, Manolopoulos VG, Maitland-van der Zee AH. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med* 2013;**369**(24):2304–2312.
291. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, Rosenberg YD, Eby CS, Madigan RA, McBane RB, Abdel-Rahman SZ, Stevens SM, Yale S, Mohler ER III, Fang MC, Shah V, Horenstein RB, Limdi NA, Muldowney JA III, Gujral J, Delafontaine P, Desnick RJ, Ortel TL, Billett HH, Pendleton RC, Geller NL, Halperin JL, Goldhaber SZ, Caldwell MD, Califf RM, Ellenberg JH. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* 2013;**369**(24):2283–2293.
292. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, Kesteven P, Christersson C, Wahlstrom B, Staffberg C, Zhang JE, Leathart JB, Kohnke H, Maitland-van der Zee AH, Williamson PR, Daly AK, Avery P, Kamali F, Wadelius M. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013;**369**(24):2294–2303.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. 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.
297. 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.
298. 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.
299. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klokk FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;**12**(3):320–328.
300. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: an executive summary. *Eur Heart J* 2013;**34**(27):2094–2106.
301. Dalla-Volta S, Palla A, Santolucandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbarelli F, Agnelli G. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;**20**(3):520–526.
302. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;**341**(8844):507–511.
303. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, Balsemin F, Campanini M, Ghirarduzzi A, Casazza F. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;**125**(3):e82–e86.
304. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;**82**(8):966–970.
305. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, Nagel JS, Meyerovitz M, Kim D, Vaughan DE. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;**2**(8606):293–298.
306. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y, Bassand JP. Streptokinase vs. alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;**18**(7):1141–1148.
307. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, Grollier G, Elaerts J, Mossard JM, Viel JF, Bassand JP. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**(5):1057–1063.
308. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, Lesaffre E, Vanhove P, Verstraete M. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**(2):239–245.
309. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycky F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999;**138**(1 Pt 1):39–44.
310. Tebbe U, Bramlage P, Graf A, Lechleitner P, Bode C, Riess FC, Clemens N, Al Rawi Y, Konstantinides S, Goldhaber SZ. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;**101**(3):557–562.
311. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, Diercks DB, Klinger JR, Hernandez J. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at three months (TOPCOAT): Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014.
312. van De Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkino S, DeValk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;**24**(1):28–66.
313. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;**129**(4):1043–1050.
314. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;**80**(2):184–188.
315. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;**125**(5):465–470.
316. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;**111**(5):1241–1245.
317. Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM, Hirsh J, Califf RM. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest* 1995;**108**(4 Suppl):2915–3015.

318. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997;**134**(1):69–72.
319. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol* 2013;**111**(2):273–277.
320. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010;**137**(2):254–262.
321. Chartier L, Béra J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ, Warembourg H, Théry C. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999;**99**(21):2779–2783.
322. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am Heart J* 1989;**118**(3):569–573.
323. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest* 2010;**137**(1):164–170.
324. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am Heart J* 1995;**129**(4):826–827.
325. Kilic A, Shah AS, Conte JV, Yuh DD. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;**145**(2):373–377.
326. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ, Brown KA, Gass AL, Spielvogel D, Lansman SL. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**(1):104–108.
327. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, Kano H, Kitagawa A, Okita Y. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**(3):785–791.
328. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, Mihaljevic T, Rizzo RJ, Cohn LH, Aklog L, Byrne JG. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;**129**(5):1018–1023.
329. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Teveaarai H, Weber A, Schmidli J, Carrel T. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;**43**(1):90–94.
330. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, Minakawa M, Daitoku K, Suzuki Y. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg* 2011;**91**(3):728–732.
331. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: a contemporary approach. *Circulation* 2002;**105**(12):1416–1419.
332. Greelish JP, Leacche M, Solenkova NS, Ahmad RM, Byrne JG. Improved midterm outcomes for type A (central) pulmonary emboli treated surgically. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**142**(6):1423–1429.
333. Vohra HA, Whistance RN, Mattam K, Kaarne M, Haw MP, Barlow CW, Tsang GM, Livesey SA, Ohri SK. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2010;**90**(6):1747–1752.
334. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;**20**(11):1431–1440.
335. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2014;**35**(12):758–764.
336. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Müller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Härtel D, Grünwald H, Empen K, Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;**129**(4):479–486.
337. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med* 2012;**125**(5):478–484.
338. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertolotti L, Decousus H, Laporte S, Mismetti P, Muñoz FJ, Yusen R, Monreal M; RIETE Investigators. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**(16):1675–1683.
339. Hann CL, Streiff MB. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev* 2005;**19**(4):179–202.
340. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011;**364**(9):861–869.
341. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d’Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;**112**(3):416–422.
342. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am J Med Sci* 2005;**330**(2):82–87.
343. Zhu X, Tam MD, Bartholomew J, Newman JS, Sands MJ, Wang W. Retrievability and device-related complications of the G2 filter: a retrospective study of 139 filter retrievals. *J Vasc Interv Radiol* 2011;**22**(6):806–812.
344. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, Burdick T, Spaniolas K, Todd SR, McNally M, Jacoby RC, Link D, Janczyk RJ, Ivascu FA, McCann M, Obeid F, Hoff WS, McQuay N Jr., Tieu BH, Schreiber MA, Nirula R, Brasel K, Dunn JA, Gambrell D, Huckfeldt R, Harper J, Schaffer KB, Tominaga GT, Vincos FY, Sperling D, Hoyt D, Coimbra R, Rosengart MR, Forsythe R, Cothren C, Moore EE, Haut ER, Hayanga AJ, Hird L, White C, Grossman J, Nagy K, Livaudais W, Wood R, Zengerink I, Kortbeek JB. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 2007;**62**(1):17–24.
345. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch Intern Med* 1997;**157**(3):305–308.
346. Squizzato A, Donadini MP, Galli L, Dentali F, Aujesky D, Ageno W. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2012;**10**(7):1276–1290.
347. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, Eijssvogel M, Faber LM, Hofstede HM, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Kruijff MJ, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;**9**(8):1500–1507.
348. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J* 2012;**40**(3):742–749.
349. Otero R, Uresandi F, Jiménez D, Cabezedo MA, Oribe M, Nauffal D, Conget F, Rodríguez C, Cayuela A. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;**126**(1):e1–e5.
350. Uresandi F, Otero R, Cayuela A, Cabezedo MA, Jimenez D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Nauffal D. [A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism]. *Arch Bronconeumol* 2007;**43**(11):617–622.
351. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;**42**(1):134–144.
352. Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;**327**(21):1485–1489.
353. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;**140**(11):867–873.
354. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;**322**(18):1260–1264.
355. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d’Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1998;**338**(7):409–415.
356. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Levine MN. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;**23**(10):2123–2129.
357. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;**22**(10):1944–1948.
358. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Talianni MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Zonzin P. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;**139**(1):19–25.
359. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;**88**(3):407–414.
360. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, Lärfaars G, Leijd B, Linder O, Loogna E. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism: The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;**336**(6):393–398.
361. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien Med Wochenschr* 1999;**149**(2–4):66–69.

362. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007;**147**(11):766–774.
363. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfaars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;**332**(25):1661–1665.
364. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999. *N Z Med J* 2002;**115**(1155):257–260.
365. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;**18**(17):3078–3083.
366. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivetto I, Conti A, Zanobetti M, Polidori G, Pieralli F, Peiman N, Becattini C, Agnelli G. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med* 2006;**166**(19):2151–2156.
367. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosoletto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;**355**(17):1780–1789.
368. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;**366**(21):1959–1967.
369. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;**367**(21):1979–1987.
370. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvanme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;**368**(8):709–718.
371. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;**368**(8):699–708.
372. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, Geerts W, LeClerc J, Neemeh J, Powers P. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;**74**(2):606–611.
373. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992;**340**(8824):873–876.
374. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson JJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007;**334**(7595):674.
375. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism [published erratum appears in *N Engl J Med* 1999 Jul 22;341(4):298]. *N Engl J Med* 1999;**340**(12):901–907.
376. Akl EA, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schünemann H. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD006650.
377. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, Schünemann H. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD006649.
378. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;**41**(4):985–990.
379. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;**34**(6):1219–1263.
380. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez-Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(25 Suppl):D34–D41.
381. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013;**41**(2):462–468.
382. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambrož D, Blanco I, Torbicki A, Mellekjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013;**110**(1):83–91.
383. Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;**21**(3):201–206.
384. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner MK, Panzenbock H, Adlbrecht C, Georgopoulos A, Klepetko W, Kneussl M, Lang IM. Role of staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;**28**(4):678–684.
385. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**(14):1211–1218.
386. Firth AL, Yao W, Ogawa A, Madani MM, Lin GY, Yuan JX. Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;**298**(5):C1217–C1225.
387. Yao W, Firth AL, Sacks RS, Ogawa A, Auger WR, Fedullo PF, Madani MM, Lin GY, Sakakibara N, Thistlethwaite PA, Jamieson SW, Rubin LJ, Yuan JX. Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34+CD133+Flk-1+) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;**296**(6):L870–L878.
388. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magaña MM, Liang NC, Soler X, Desantis DJ, Ngo D, Woods VL Jr. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 2009;**114**(9):1929–1936.
389. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, Klepetko W, Kneussl M, Lang IM. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;**115**(16):2153–2158.
390. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, Lang I, Simonneau G, Naeije R. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;**41**(1):224–232.
391. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**(1):97–103.
392. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambrož D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barberà JA, de Perrot M, Hoepfer MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;**124**(18):1973–1981.
393. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;**379**(9815):537–546.
394. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, Day RW, Pulido T, Feinstein J, Barst RJ, Humpl T. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;**42**(3):689–700.
395. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;**48**(5):680–684.
396. Seferian A, Helal B, Jais X, Girerd B, Price LC, Günther S, Savale L, Dorfmueller P, Parent F, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Montani D. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;**40**(1):75–83.
397. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Klepetko W, Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;**3**(12):1287–1295.
398. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Dartevelle P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**(3):702–710.
399. Cummings KW, Bhalla S. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography: beyond acute pulmonary embolism. *Radiol Clin North Am* 2010;**48**(1):51–65.
400. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *AJR Am J Roentgenol* 1997;**169**(1):79–82.
401. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Düber C, Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012;**22**(3):607–616.
402. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angiography: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med* 1985;**103**(6) (Pt 1):844–850.
403. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, Morsolini M, Dartevelle P. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;**41**(3):735–742.

404. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**378**(9800):1379–1387.
405. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**(6):748–755.
406. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013;**99**(19):1415–20.
407. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a New Index to Predict Risk of Reperfusion Pulmonary Edema and Improvement of Hemodynamics in Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;**6**(7):725–736.
408. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**(6):756–762.
409. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naejie R, Simonneau G. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;**41**(4):985–90.
410. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**(25):2127–2134.
411. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;**369**(4):319–329.
412. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevelle P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(25 Suppl):D92–D99.
413. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;**76**(5):1457–1462.
414. Rubin LJ, Hoepfer MM, Klepetko W, Galié N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;**3**(7):601–607.
415. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973–1996. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;**44**(5):452–457.
416. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, lung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**(24):3147–3197.
417. O'Connor C, Moriarty J, Walsh J, Murray J, Coulter-Smith S, Boyd W. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;**24**(12):1461–1464.
418. Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med* 2007;**147**(3):165–170.
419. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, Johnston M, Rodger M, Ginsberg JS. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010;**8**(5):1004–1011.
420. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;**61**(2):189–196.
421. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007;**298**(3):317–323.
422. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, Collignon MA, Thiam R, Redheuil A, Meyer G, Friaia G. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology* 2011;**258**(2):590–598.
423. Shahir K, Goodman LR, Tali A, Thorsen KM, Hellman RS. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2010;**195**(3):W214–W220.
424. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet Gynecol* 2009;**114**(1):124–129.
425. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, Brennan DJ, Collins CD, Skehan SJ. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2009;**193**(5):1223–1227.
426. Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol* 2007;**17**(10):2554–2560.
427. 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**(10):1170–1175.
428. Balan KK, Critchley M, Vedavathy KK, Smith ML, Vinjamuri S. The value of ventilation-perfusion imaging in pregnancy. *Br J Radiol* 1997;**70**(832):338–340.
429. Bourjeily G, Khalil H, Raker C, Martin S, Auger P, Chalhoub M, Larson L, Miller M. Outcomes of negative multi-detector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung* 2012;**190**(1):105–111.
430. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;**36**(8):1356–1370.
431. Chunilal SD, Bates SM. Venousthromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009;**101**(3):428–438.
432. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2013;**11**(2):270–281.
433. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;**106**(2):401–407.
434. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG* 2002;**109**(9):1020–1024.
435. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, Priollet P, Cohen C, Yvelin N, Schved JF, Tournaire M, Borg JY. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001;**108**(11):1134–1140.
436. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veinstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;**141**(2 Suppl):e691S–e736S.
437. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;**146**(3):211–222.
438. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;**21**(3):271–276.
439. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, Baron JA, Sørensen HT. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* 2010;**103**(7):947–953.
440. Palumbo A, Cavo M, Brighen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, Rossi D, Gentilini F, Crippa C, Galli M, Nozzoli C, Ria R, Marasca R, Montefusco V, Baldini L, Elice F, Callea V, Pulini S, Carella AM, Zambello R, Benevolo G, Magarotto V, Tacchetti P, Pescosta N, Cellini C, Polloni C, Evangelista A, Caravita T, Morabito F, Offidani M, Tosi P, Boccadoro M. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;**29**(8):986–993.
441. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio VE, Barba M, Sperati F, Cook D, Schünemann H. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**4**:CD006468.
442. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de Gonza'les A, Canonico M, Reeves G, Beral V. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ* 2009;**339**:b4583.
443. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, Sohne M, Leebeek FW, Bossuyt PM, Bühler HR. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost* 2010;**104**(4):831–836.
444. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010;**125**(6):518–522.
445. Engelke C, Manstein P, Rummeny EJ, Marten K. Suspected and incidental pulmonary embolism on multidetector-row CT: analysis of technical and morphological factors influencing the diagnosis in a cross-sectional cancer centre patient cohort. *Clin Radiol* 2006;**61**(1):71–80.
446. Paddon AJ. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging* 2005;**5**(1):25–26.
447. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally

- diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;**29**(17):2405–2409.
448. Abdel-Razeq HN, Mansour AH, Ismael YM. Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome: a comprehensive cancer center experience. *Vasc Health Risk Manag* 2011;**7**:153–158.
449. Sun JM, Kim TS, Lee J, Park YH, Ahn JS, Kim H, Kwon OJ, Lee KS, Park K, Ahn MJ. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer* 2010;**69**(3):330–336.
450. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;**100**(1):26–31.
451. Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E, Ruiz-Gimenez N, Guijarro R, Marchena PJ, Monreal M, RIETE I. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;**100**(5):789–796.
452. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;**78**(5):285–291.
453. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, Rodger MA, Zhang J, Lee AY, Meyer G, Wells PS. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012;**126**(4):448–454.
454. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, Monreal M. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;**100**(3):435–439.
455. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009;**7**(5):760–765.
456. Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, Ali SS, Shapira I, Greben C, Nier-Shoulson N, Akerman M, Lesser M, Budman DR. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 2012;**20**(11):2865–2872.
457. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, Román P, Sánchez R, Tiberio G, Monreal M. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2008;**6**(2):251–255.
458. Sørensen HT, Svaerke C, Farkas DK, Christiansen CF, Pedersen L, Lash TL, Prandoni P, Baron JA. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur J Cancer* 2012;**48**(4):586–593.
459. Di Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, Prins MH. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;**3**(11):2391–2396.
460. van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, Van De Ree MA, Büller HR, Dutilh JC, ten Cate-Hoek A, Van Den Heiligenberg SM, Van Der Meer J, Otten JM. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011;**9**(1):79–84.
461. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brillhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar AK, Khorana AA, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Bounameaux H, Büller HR. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;**11**(1):56–70.
462. Mandala M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;**22** Suppl 6:vi85–vi92.
463. Paddon AJ. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging* 2005;**5**(1):25–26.
464. Montagnana M, Cervellin G, Franchini M, Lippi G. Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2011;**31**(4):436–444.
465. Bach AG, Restrepo CS, Abbas J, Villanueva A, Lorenzo Dus MJ, Scho pf R, Imanaka H, Lehmkühl L, Tsang FH, Saad FF, Lau E, Rubio Alvarez J, Battal B, Behrmann C, Spielmann RP, Surov A. Imaging of nonthrombotic pulmonary embolism: biological materials, nonbiological materials, and foreign bodies. *Eur J Radiol* 2013;**82**(3):e120–e141.
466. Sakuma M, Sugimura K, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K. Unusual pulmonary embolism: septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism. *Circ J* 2007;**71**(5):772–775.
467. Wolf F, Scherthaner RE, Dirisamer A, Schoder M, Funovics M, Kettenbach J, Langenberger H, Stadler A, Loewe C, Lammer J, Cejna M. Endovascular management of lost or misplaced intravascular objects: experiences of 12 years. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;**31**(3):563–568.
468. Parisi DM, Koval K, Egol K. Fat embolism syndrome. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2002;**31**(9):507–512.
469. Jorens PG, Van ME, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2009;**34**(2):452–474.
470. Lin CC, Liu PH, Kao SJ, Chen HI. Effects of phorbol myristate acetate and sivelestat on the lung injury caused by fat embolism in isolated lungs. *J Biomed Sci* 2012;**19**:3.
471. Orebaugh SL. Venous air embolism: clinical and experimental considerations. *Crit Care Med* 1992;**20**(8):1169–1177.
472. Muth CM, Shank ES. Gas embolism. *N Engl J Med* 2000;**342**(7):476–482.
473. Knight M, Berg C, Brocklehurst P, Kramer M, Lewis G, Oats J, Roberts CL, Spong C, Sullivan E, van Roosmalen J, Zwart J. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;**12**:7.
474. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, Stein CA, Cole RP. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. *Am J Med* 2003;**115**(3):228–232.

Превод: д-р Максим Хазан

Предпечат:  ДМТ – Продукт ЕООД

