

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Bojana N. Subotić Atanasković

ČINIOCI POVEZANI SA POJAVOM RANIH I  
KASNIH KRVARENJA KOD BOLESNIKA  
LEČENIH OD AKUTNE PLUĆNE  
TROMBOEMBOLIJE

doktorska disertacija

Beograd, 2024.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Bojana N. Subotić Atanasković

**FACTORS ASSOCIATED WITH EARLY AND LATE  
BLEEDING EVENTS IN PATIENTS DURING  
TREATMENT OF ACUTE PULMONARY  
EMBOLISM**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

Podaci o mentorima i članovima komisije:

Mentor: prof. dr Branislav Stefanović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor: pk prof. dr Slobodan Obradović, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Nebojša Antonijević, vanredni profesor na Katedri za internu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Dragan Matić, docent na na Katedri za internu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Pk prof. dr Zoran Jović, vanredni profesor na Katedri za internu medicinu, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane u Beogradu

Datum odbrane: \_\_\_\_\_2024. godine

## **Izjave zahvalnosti**

Beskrajnu zahvalnost dugujem svojim mentorima prof. Branislavu Stefanoviću i prof. Slobodanu Obradoviću za sav trud, strpljenje, podršku i preneto znanje tokom izrade disertacije.

Uz divljenje njenoj borbi, zahvaljujem se prof. Jeleni Marinković - Erić na pomoći oko izrade statističke analize.

Ova disertacija je proistekla iz regionalnog registra za plućnu emboliju, tako da se zahvaljujem svim kolegama koji su učestvovali u izradi baze podataka.

Bez podrške porodice, prijatelja i kolega sa Klinike za kardiologiju VMA, ovaj put bi bio neuporedivo teži.

Činioci povezani sa pojavom ranih i kasnih krvarenja kod bolesnika lečenih od akutne plućne tromboembolije

## Sažetak

Antikoagulantna terapija se primenjuje već pri visokoj sumnji da se radi o plućnoj tromboemboliji (PTE), nastavlja se nakon utvrđene dijagnoze i sprovodi najmanje tri meseca. Kod hemodinamske nestabilnosti primenjuje se i trombolitička terapija. Osim opštih faktora koji mogu biti povezani sa krvarenjem, do sada nema standardizovane procene rizika od pojave krvarenja tokom lečenja akutne PTE. U ovom radu ispitivani su činioci koji su povezani sa pojavom velikog krvarenja u tri grupe bolesnika. Najčešće su krvarili bolesnici lečeni trombolizom. Veliko krvarenje je registrovano kod 29 od 367 (7,9%), a kao nezavisni prediktori krvarenja u prvih 7 dana, izdvojeni su nedavna operacija, tip 2 dijabetes, krvarenje u poslednjih 6 meseci, anemija i istovremena primena drugih lekova koji mogu doprineti krvarenju. Od ovih varijabli formiran je model PEBSI (engl. Pulmonary Embolism Bleeding Score Index) sa vrlo dobrom prediktivnom vrednošću (c-indeks 0,79, 95% CI 0,70-0,90,  $p < 0,001$ ). Od 246 pacijenata niskog rizika (PEBSI  $< 2$ ), krvarenje se javilo u 2,8% slučajeva, dok je u grupi visokog rizika (PEBSI  $\geq 2$ ) krvarilo 18,6% od 118 pacijenata.

U grupi bolesnika koji su u prvih 7 dana lečeni heparinima, krvarenje se javilo kod 68/1369 (5%) bolesnika, a povišeni rizik za krvarenje imali su pacijenti sa ranijim krvarenjem, anemijom, klirensom kreatinina  $< 30$  ml/min i brojem leukocita  $\geq 10,8 \times 10^9/l$ , na osnovu čega je izveden PEBSI-1 skor. Kasno, 90-dnevno krvarenje tokom lečenja antikoagulantnom terapijom može se predvideti skorom PEBSI-90 čije elemente predstavljaju ženski pol, upotreba drugih lekova, klirens kreatinina  $< 30$  ml/min, anemija i ranije krvarenje. Novoformirani skorovi su jednostavni za primenu, i imaju za cilj da se preciznije odredi odnos koristi i štete od odabranog modaliteta lečenja.

Ključne reči: plućna tromboembolija, tromboliza, antikoagulantna terapija, veliko krvarenje, činioci rizika, skorovi.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

UDK broj: \_\_\_\_\_

## Factors associated with early and late bleeding events in patients during treatment of acute pulmonary embolism

### Abstract

For pulmonary embolism (PE) immediate treatment with anticoagulant therapy is recommended even during diagnostic protocol. Once the PE diagnosis is confirmed, anticoagulants should be administered for three months at least. In hemodynamically unstable patients, thrombolytic therapy is also recommended. Bleeding risk assessment during PE treatment has not been standardized until now. In this research risk factors for major bleeding were investigated in three different groups of patients. Major bleeding was observed most frequently among patients treated with thrombolysis, 29 of 367 (7.9%), and independent predictors of bleeding within first 7 days were recent surgery, diabetes mellitus, previous bleeding episode, anemia and concomitant therapy that could contribute to bleeding. These variables were included in novel PEBSI (engl. Pulmonary Embolism Bleeding Score Index) that showed very good predictive power (c-index 0.79, 95% CI 0.70-0.90,  $p < 0.001$ ). Among 246 low risk patients (PEBSI  $< 2$ ), bleeding was present in 2.8%, while in high-risk group (PEBSI  $\geq 2$ ) bleeding was observed in 18.6% of 118 patients.

In the group treated with heparins during first 7 days, bleeding rate was 5% (68/1369), and increased risk for haemorrhage had patients who had experienced bleeding previously, had anemia, creatinine clearance  $< 30$  ml/min and white blood cell count  $\geq 10,8 \times 10^9/l$  at admission. The novel PEBSI-1 predictive model was derived based on these variables. Late (90-day) bleeding during treatment with anticoagulants might be predictive if novel PEBSI-90 model is used. The score is composed of female gender, concomitant drugs, creatinine clearance  $< 30$  ml/min, anemia, and previous bleeding. Novel scores are clinically simple obtained tools that might help in more precise treatment decisions during PE management.

Keywords: pulmonary thromboembolism, thrombolysis, anticoagulant therapy, major bleeding, risk factors, scores.

Scientific area: Medicine

Specific field: Cardiology

UDK number: \_\_\_\_\_

## SADRŽAJ

1	UVOD.....	1
1.1	Epidemiologija venskog tromboembolizma.....	1
1.2	Plućna tromboembolija.....	1
1.3	Činioci rizika za venski tromboembolizam.....	1
1.4	Dijagnostika plućne tromboembolije.....	2
1.5	Stratifikacija težine akutne plućne tromboembolije prema riziku od 30-dnevnog mortaliteta.....	2
1.6	Lečenje plućne tromboembolije u užem smislu.....	5
1.6.1	Trombolitička (fibrinolitička) terapija.....	5
1.6.2	Parenteralna antikoagulantna terapija.....	7
1.6.3	Oralni antikoagulantni lekovi.....	9
1.7	Značaj krvarenja u lečenju akutne plućne tromboembolije.....	10
1.8	Procena rizika od krvarenja pri različitim modalitetima lečenja plućne tromboembolije.....	11
1.8.1	Trombolitička terapija i krvarenje.....	11
1.8.2	Procena rizika od krvarenja pri lečenju trombolitičkom terapijom.....	12
1.8.3	Rizik od krvarenja pri lečenju heparinima.....	14
1.8.4	Krvarenje pri lečenju oralnom antikoagulantnom terapijom.....	15
1.8.5	Procena rizika za krvarenje tokom lečenja oralnim antikoagulansima.....	15
2	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	18
3	METODOLOGIJA.....	19
3.1	Ispitanici.....	19
3.2	Ishod od interesa i period praćenja.....	20
3.3	Statistička analiza.....	21
4	REZULTATI.....	23
4.1	Trombolitička terapija i krvarenje unutar 7 dana od prijema.....	23
4.2	Krvarenje u prvih 7 dana tokom lečenja parenteralnom antikoagulantnom terapijom.....	33
4.3	Krvarenje tokom lečenja antikoagulantnom terapijom u periodu od 8. do 90. dana od prijema („kasno krvarenje”).....	40
5	DISKUSIJA.....	47
6	ZAKLJUČCI.....	59
7	LITERATURA.....	60

# 1 UVOD

## 1.1 Epidemiologija venskog tromboembolizma

Venski tromboembolizam (VTE) koji se klinički manifestuje kao tromboza dubokih vena (DVT) ili plućna tromboembolija (PTE) predstavlja jednu od tri najčešće akutne kardiovaskularne bolesti u svetu, i po učestalosti javljanja nalazi se odmah nakon infarkta miokarda i moždanog udara (1). Godišnja incidenca PTE u opštoj populaciji iznosi oko 100 na 100.000 ljudi (1). Smatra se da je broj obolelih od ove bolesti u porastu, što se delom može objasniti produženim životnim vekom ljudske populacije, jer ujedno postoji jasan porast incidence PTE u starijoj životnoj dobi, i to tako da je u osmoj deceniji incidenca oko 8 puta veća u poređenju sa populacijom u petoj životnoj deceniji. Međutim, VTE je značajan uzrok komorbiditeta i mortaliteta za mlađe pacijente, a spada među najzačajnije uzroke smrti trudnica i žena u puerperijumu (2-5).

## 1.2 Plućna tromboembolija

Plućna tromboembolija (PTE) predstavlja prisustvo trombnih embolusa u plućnim arterijama ili njenim granama, koji najčešće potiču iz dubokih vena nogu i male karlice, naročito iz džepova oko venskih valvula, a znatno ređe iz vena gornjih ekstremiteta (5-10% svih DVT), jer su manje podložne stazi krvi (6). Embolizacija trombnih masa dovodi do manjeg ili većeg stepena opstrukcije plućne cirkulacije. Na taj način se remete i plućna cirkulacija, i razmena gasova. Prisustvo embolusa u plućnoj arteriji odnosno njenim granama složenim patofiziološkim lokalnim i sistemskim mehanizmima može dovesti do akutnog opterećenja desne komore inicijalno zbog povećane vaskularne rezistencije i povišenog plućnog arterijskog pritiska. Akutno popuštanje desne komore može da vodi do kardiogeno-cirkulatornog šoka, što ovu bolest čini potencijalno fatalnom (7-10).

## 1.3 Činioci rizika za venski tromboembolizam

Patofiziološku osnovu za razvoj venskog tromba predstavljaju elementi Virhovljeve trijade – poremećen integritet i/ili funkcija endotela krvnog suda, staza venske krvi i hiperkoagulabilno stanje. Iz toga je jasno da se tromb može stvoriti u uzajamnom delovanju urođenih i stečenih endogenih faktora, kao i faktora spoljašnje sredine (11). Brojna stanja i bolesti mogu pokrenuti ili potencirati aktivaciju ove trijade, i potencijalno dovesti do razvoja VTE različitih formi i težine. Utvrđeno je da se i faktori koji predisponiraju nastanak same PTE mogu podeliti u više kategorija prema stepenu rizika, i među najsnažnije se ubrajaju velike trauma, velike operacije a pre svega hirurška zamena velikih zglobova, frakture kostiju donjih ekstremiteta, kao i povreda kičmene moždine (12, 13). Nema dileme da aktivne maligne bolesti mogu isprovocirati nastanak VTE, a najveći rizik nose maligni tumori mozga, adenokarcinom pankreasa, hematološki maligniteti, maligni tumori pluća, mozga i karcinom želuca (12-14). Mnogi od ovih tumora su relativno retki, pa ih po apsolutnom broju VTE koje su izazvane malignom bolešću prevazilaze karcinom prostate, dojke i kolona iako su ti tumori sami po sebi mnogo manje trombogeni. Osim same prirode maligne bolesti, mnogi medicinski postupci i lekovi mogu dovesti do VTE, kao što su centralni venski pristupi, lekovi, hirurgija, zračenje i infekcije koje prate ove bolesnike.



Nešto manji rizik za VTE nose aktivne sistemske bolesti, infekcije i to pre svega u formi sepse, akutne kardiološke i plućne bolesti, ali i neka nepatološka stanja - trudnoća, upotreba oralnih kontraceptiva, i dugotrajna putovanja (15-17). Osim navedenog, i hronična insuficijencija sistema i organa je predispozicija za VTE. Na primer, hronična srčana insuficijencija, bubrežna insuficijencija i ciroza jetre predstavljaju predispoziciju za nastanak VTE. S obzirom da za razvoj jednog broja VTE postoje jasni provokativni faktori, vrlo je važno da se u kliničkom radu sprovede adekvatna prevencija za njen nastanak predloženim farmakološkim i nefarmakološkim merama. Na žalost, za jedan broj (15-50%) pacijenata sa VTE/PTE ne može da se utvrdi prisustvo nekog od predisponirajućih faktora (tzv. spontana ili idiopatska bolest), što otežava odluku o lečenju, a pre svega o dužini trajanja lečenja ove bolesti (18-21). Kod spontanih oblika postoji neki predisponirajući faktor koji ili ne možemo u tom trenutku da definišemo (npr. okultna maligna bolest, neprepoznata autoimuna bolest), a sigurno da neke nećemo moći nikada ni da definišemo (npr. brojne kombinacije gena koje dovode do hiperkoagulabilnog stanja).

#### **1.4 Dijagnostika plućne tromboembolije**

Dijagnoza PTE se postavlja na osnovu a) kliničke prezentacije, b) procene kliničke verovatnoće pre izvodjenja dijagnostičkih procedura (tzv. pre-test verovatnoće) pri čemu se u kliničkom radu najčešće služimo prediktivnim skorovima Wells (22) i Geneva (23), kao i njihovim pojednostavljenim modifikacijama (24, 25); c) vrednosti D dimera, d) CT angiografije plućne arterije i ventilaciono-perfuzione scintigrafije pluća, e) kompresione ultrasonografije vena, i f) ehokardiografije (26). Za dijagnozu PTE se mora jasno vizualizovati tromb u plućnim arterijama, jer postoje i druga stanja koja mogu naglo da dovedu do akutne dispneje, plućne hipertenzije i disfunkcije desnog srca, što su sve karakteristike teže PTE. Zlatni standard za vizualizaciju tromba u plućnoj arteriji je skenerska angiografija, ali se kod određenih populacija bolesnika u tom cilju pribegava manje dostupnoj ventilaciono-perfuzionoj scintigrafiji pluća (pre svega trudnice, kao i bolesnici sa teškim stepenom bubrežne insuficijencije). U oko 5% slučajeva se dijagnoza PTE dostavlja i direktnom vizualizacijom trombnih masa u desnoj komori, što je takozvani direktni ehokardiografski znak za PTE.

#### **1.5 Stratifikacija težine akutne plućne tromboembolije prema riziku od 30-dnevnog mortaliteta**

Plućna tromboembolija može imati različite manifestacije, od blage dispneje do stanja šoka, i u svakom slučaju zahteva neodložno lečenje, koje treba da traje najmanje tri meseca (26). U zavisnosti od predisponirajućih činilaca koji su do PTE doveli, odnosno od procenjenog rizika za mogućnost rekurentne PTE, pojedini pacijenti su kandidati za produžen režim lečenja, koji neretko može biti i doživotan (26). Da bi se donela odluka o izboru terapije i adekvatnom inicijalnom lečenju, neophodno je kod svakog bolesnika stratifikovati rizik od ranog (intra-hospitalnog ili 30-dnevnog) mortaliteta prema važećim preporukama Evropskog udruženja kardiologa (26). Ovakva podela je neophodna zbog toga što je rizik od umiranja od PTE najviši intra-hospitalno i u prvih 30 dana, a postepeno opada približavajući se stopi mortaliteta u opštoj populaciji.

Visok rizik od ranog umiranja od akutne PTE, što podrazumeva stopu mortaliteta veću 20% (27,28) nose bolesnici koji imaju simptome i znake hemodinamske nestabilnosti, odnosno zahtevaju kardiopulmonalnu reanimaciju ili imaju znake opstruktivnog šoka ili perzistentnu hipozenziju (sistolni pritisak <90 mmHg ili pad sistolnog pritiska za 40 mmHg i više) koja traje duže od 15 minuta i nije uzrokovana novonastalim poremećajem ritma, hipovolemijom ili sepsom.

Ukoliko su pacijenti hemodinamski stabilni, za dalju stratifikaciju se procenjuju na osnovu tri grupe kriterijuma čije prisustvo značajno povećava mortalitet:

1. prisustva kliničkih karakteristika i komorbiditeta, iskazanih u formi prediktivnog modela PESI (engl. Pulmonary Embolism Severity Index) ili njegove pojednostavljene modifikacije – sPESI (29-31), čiji su elementi prikazani u **Tabeli 1**.
2. vizuelni pokazatelji akutne disfunkcije desne komore;
3. laboratorijski parametri prisustva disfunkcije desne komore, kao što su troponin i BNP – B tip natriuretskog peptida (32-35).

U cilju vizuelne procene disfunkcije desne komore kliničari se služe nalazom MSCT-PA (detekcija odnosa dijametara desne i leve komore  $\geq 1$ ), kao i ehokardiografskim kriterijumima – uvećana desna komora, kombinovano pulmonarno ejectiono akceleracijsko vreme kraće od 60 ms uz umereno povišen gradijent pritiska preko trikuspidne valvule (do 60 mmHg), hipokontraktilan slobodni zid desne komore (Mek Konelov znak), snižena pokretljivost trikuspidnog anulusa (tricuspid annulus plane systolic excursion – TAPSE) i drugi (36-38).

**Tabela 1.** Originalni i pojednostavljeni PESI za procenu težine plućne embolije

<b>Parametar</b>	<b>Originalni PESI</b>	<b>Pojednostavljeni PESI</b>
Godine života	Starosna dob u godinama	1 poen (ako je starosna dob >80 godina)
Muški pol	+10 poena	–
Karcinom	+30 poena	1 poen
Hronična srčana slabost	+10 poena	1 poen
Hronično plućno oboljenje	+10 poena	
Srčana frekvencija $\geq 110$ /min	+20 poena	1 poen
Sistolni pritisak <100 mmHg	+30 poena	1 poen
Brzina disanja >30 respiracija/min	+20 poena	–
Temperatura <36°C	+20 poena	–
Poremećen mentalni status	+60 poena	–
Saturacija arterijske krvi kiseonikom <90%	+20 poena	1 poen
<b>Rizik za tridesetodnevni mortalitet</b>	<b>Klasa I: <math>\leq 65</math> poena</b> veoma nizak rizik (0–1.6%) <b>Klasa II: 66–85 poena</b> nizak rizik (1.7–3.5%)  <b>Klasa III: 86–105 poena</b> umeren rizik (3.2–7.1%) <b>Klasa IV: 106–125 poena</b> visok rizik (4.0–11.4%) <b>Klasa V: &gt;125 poena</b> veoma visok rizik (10.0–24.5%)	<b>0 poena</b> tridesetodnevni rizik 1.0% (95% CI 0.0–2.1%)  <b><math>\geq 1</math> poen(a)</b> tridesetodnevni rizik 10.9% (95% CI 8.5–13.2%)

Bolesnici sa normalnim krvnim pritiskom u zavisnosti od PESI ili sPESI skora se stratifikuju na bolesnike sa intermedijarnim (PESI klasa III-V ili sPESI veći od 0) i niskim rizikom (PESI klasa I-II ili sPESI 0).

Bolesnici sa intermedijarnim rizikom se dalje stratifikuju na intermedijarni - visok rizik za rano umiranje (smrtnost oko 8%) i to su bolesnici sa oba pozitivna kriterijuma disfunkcije desne komore, tj. i vizuelni i laboratorijski, dok se bolesnici kod kojih se bolest prezentuje jednom grupom kriterijuma disfunkcije desne komore (ili vizuelni ili laboratorijski), klasifikuju kao intermedijarni - nizak rizik i za tu kategoriju rizika smrtnost se kreće se do 6%. Najmanji rizik za letalni ishod sa 30-dnevnom stopom mortaliteta do 1,1% (27,28) nose normotenzivni bolesnici kod kojih se PTE dijagnostikuje uz odsustvo svih prethodno navedenih parametara.

Kriterijumi za podelu na grupe rizika od ranog mortaliteta prikazani su u **Tabeli 2**.

Ova podela je važna za lečenje PTE i našla je potvrdu u kliničkoj praksi. Pacijenti sa visokim rizikom se moraju lečiti reperfuzionom terapijom (sistemska tromboliza, a alternativno perkutana intervencija sa trombolitičkim lekom ili bez njega, ili hirurška embolektomija) koja će najbrže da zaustavi proces tromboze i normalizovati funkciju desne komore (26). Bolesnici sa PTE intermedijarnog rizika se inicijalno leče antikoagulantnom terapijom. Ukoliko se radi o intermedijarno - visokim rizikom za letalni ishod, bolesnici se moraju primati u jedinice intenzivne nege gde će se nekoliko dana sprovoditi intenzivni monitoring, da bi se u pravom trenutku primetilo eventualno cirkulatorno ili respiratorno pogoršanje, kada je neophodno primeniti jednu od reperfuzionih terapija.

Cirkulatorna insuficijencija podrazumeva epizodu hipotenzije koja traje  $\geq 15$  min i održava se i pored intravenske primene tečnosti ili održavanje šoknog indeksa (odnos srčane frekvence i sistolnog pritiska)  $> 1$ . Respiratorna insuficijencija uključuje ne samo kvantitativno izmeren pad parcijalnog pritiska kiseonika, ili saturacije hemoglobina kiseonikom  $<95\%$  pri udisanju atmosferskog vazduha, već i pogoršanje stanja bolesnika koje upućuje da se radi o respiratornom distresu. Ovakav status bolesnika može biti subjektivna procena kliničara, ili se može izraziti kvantitativno Borgovom skalom za težinu dispneje (gde 0 podrazumeva odsustvo otežanog disanja, a 10 osećaj potpunog gubitka vazduha). Međutim, za ove kriterijume koji definišu cirkulatorno ili respiratorno pogoršanje nisu određene jasne granične vrednosti pri kojima treba primeniti reperfuzionu terapiju (39).

Bolesnici koji su intermedijarno - niskog rizika ne zahtevaju strog monitoring u intenzivnoj nezi i mogu se lečiti na kliničkim odeljenjima, dok se kod bolesnika sa niskim rizikom može razmatrati ili rani otpust iz bolnice (nakon 24-48 sati) ili kućno lečenje (26).

Zbog kompleksnosti same bolesti, koja istovremeno uključuje patologiju iz različitih oblasti (pulmologija, kardiologija, hematologija, vaskularna hirurgija i drugo), u kliničkom smislu se vremenom stvorila potreba da se formiraju ekspertske multidisciplinarni timovi (PERT – engl. Pulmonary Embolism Response Team) čiji su članovi neposredno dostupni za konsultaciju u procesu donošenja odluka o izboru terapije kod posebno rizičnih bolesnika sa akutnom plućnom embolijom (40,41). Smatra se da se na taj način doprinosi poboljšanju lečenja ovih bolesnika, u smislu povoljnijeg neposrednog ishoda i smanjenja ranih komplikacija, ali s obzirom da ovakvih timova još uvek ima malo u svetu, potrebna su dodatna i dugotrajnija ispitivanja za potvrdu tih podataka (42).

**Tabela 2.** Klasifikacija težine plućne tromboembolije i rizik od ranog mortaliteta (modifikovano prema Evropskom vodiču, Konstantinides S. i sar.)

Rizik od 30-dnevnog mortaliteta		Pokazatelji rizika			
		Hemodinamska nestabilnost*	Klinički parametri: sPESI $\geq 1$	Disfunkcija DK ehokardiografski ili na MSCT-PA	Povišen nivo troponina
Visok		+	+	+	+
Intermedijarni	Visok	-	+	+	+
	Nizak	-	+	jedan ili nijedan pozitivan	
Nizak		-	-	-	Opciono; -

\*reanimacija, opstruktivni šok ili perzistentna hipoenzija (sistolni pritisak  $<90$  mmHg ili pad sistolnog pritiska  $\geq 40$  mmHg) koja traje duže od 15 minuta i nije uzrokovana poremećajem ritma, hipovolemijom ili sepsom

## 1.6 Lečenje plućne tromboembolije u užem smislu

Kao što je već pomenuto, lečenje PTE je neodložno, i za pacijente kod kojih postoji visoka klinička verovatnoća da se radi o plućnoj emboliji, inicijalno lečenje je indikovano već u toku sprovođenja dijagnostičkih procedura. Specifičnost tromba koji se formiraju u venskoj cirkulaciji jeste da se, nasuprot arterijskim trombima koji se dominantno sastoje od fibrina i trombocita, ovi trombi pretežno stvaraju od fibrina i eritrocita (zbog čega se nazivaju i crvenim trombima), pri čemu analizirani trombnii embolusi iz pluća imaju u svom sastavu više fibrina u odnosu na trombe iz vena ekstremiteta (43). Takav sastav trombnih masa čini osnov za lečenje PTE fibrinolitičkom i antikoagulantnom terapijom u užem smislu. Prema aktuelnim preporukama, fibrinolitička terapija je indikovana za pacijente sa hemodinamskim kolapsom, a treba je razmotriti i kod onih kojima pretil hemodinamsko pogoršanje prema gore navedenim kriterijumima (26). Kod ove druge grupe pacijenata, lečenje treba da se započne parenteralnom antikoagulantnom terapijom uz monitoring u jedinicama intenzivne nege tokom najmanje 48h i uvek biti spreman za eventualnu eksalaciju terapije. Pacijenti nižeg rizika (intermedijarni - nizak ili nizak rizik) su potencijalni kandidati za otpočinjanje lečenja oralnom antikoagulantnom terapijom, ili što ranijim prevođenjem sa parenteralnih na peroralne lekove (26).

### 1.6.1 Trombolitička (fibrinolitička) terapija

Sistemska trombolitička terapija primenjuje se za razgradnju trombnih masa u PTE više od 50 godina. Ona nedvosmisleno ima veću efikasnost od primene same antikoagulantne terapije i inicijalni cilj primene trombolitičke terapije je brza reperfuzija, čime se u PTE postiže smanjenje plućnog arterijskog pritiska i plućne vaskularne rezistencije, kao i sledstveno smanjenje dilatacije i disfunkcije desne komore. Primenom trombolitičke terapije smanjuje se rana ukupna smrtnost, ali ujedno nosi i najveći rizik za pojavu krvarenja (44-52). U veoma citiranom ICOPER registru na 2454 konsektivna bolesnika sa akutnom PTE lečena u 52 bolnice iz 7 zemalja Evrope i Severne Amerike incidenca velikih krvarenja je bila 22%, a incidenca intrakranijalnih hemoragija 3% (53).

Farmakološka tromboliza (fibrinoliza) suštinski predstavlja aktivaciju i potenciranje endogenog procesa razlaganja fibrina posredstvom aktivacije plazminogena u plazmin. Plazmin proteolitički raskida veze između molekula fibrina i razlaže ga na solubilne degradacione produkte. U organizmu postoje dva

aktivatora plazminogena – tkivni (tPA) i urokinazni aktivator plazminogena (uPA), od kojih tPA ima dominantniju ulogu intravaskularno, a uPA ekstravaskularno. Glavni inhibitori fibrinolitičkog sistema su  $\alpha_2$ -antiplazmin i inhibitori aktivatora plazminogena (PAI) tip 1 i 2. Osim razlaganja fibrina, tPA razlaže i druge faktore koagulacije (pre svega fibrinogena), što za posledicu ima smanjenu sposobnost stvaranja trombina s jedne strane, a s druge strane povećanu mogućnost za pojavu krvarenja.

U toku razvoja ove grupe lekova, težilo se da noviji lekovi imaju veću specifičnost vezivanja za fibrin u trombu, u odnosu na koagulacione faktore u plazmi (fibrinogen i drugi), i na taj način pojača fibrinolitički efekat a ujedno smanji šansu za krvarenje. Osim toga, lekovi novije generacije imaju duže poluvreme eliminacije iz plazme, što omogućava njihovu bolus primenu (tenekteplaza, reteplaza).

U savremenim i važećim preporukama za lečenje akutne PTE, odobreni su streptokinaza, urokinaza i alteplaza (rt-PA) (26). Zbog svoje imunogenosti i neželjenih efekata, streptokinaza i urokinaza se danas daleko ređe koriste.

Indikacije za primenu trombolize osim akutne PTE su akutni infarkt miokarda i akutni ishemijski moždani udar. Jedan deo podataka o efektima trombolize dobijen je upravo iz iskustva i istraživanja lečenja u ovim drugim bolestima, uključujući i definisane kontraindikacije za davanje trombolize, koje su prenešene iz studija o infarktu miokarda.

Zbog svoje heterogenosti i nedovoljnog poznavanja stratifikacije rizika bolesnika u PTE, u samoj PTE nisu urađene adekvatne studije za procenu različitih protokola, ali se poslednjih godina mnogo radi na tom polju. Kod infarkta miokarda i kod ishemijskog moždanog udara su mnogo veći podaci i medicina zasnovana na dokazima je precizno definisala protokole za upotrebu trombolitičke terapije u ove dve bolesti.

**Streptokinaza i urokinaza** su trombolitički lekovi prve generacije, izolovani iz kulture streptokoka (streptokinaza), odnosno humanih ćelija bubrega (urokinaza). Streptokinaza u dvostepenoj reakciji dovodi do aktivacije plazminogena pretvarajući ga u plazmin koji je odgovoran za fibrinolizu. Neselektivnost ove generacije lekova ogleda se u aktivaciji plazminogena i u tkivu i u cirkulaciji. Povišen nivo plazmina u krvi dovodi do razgradnje fibrinogena, u toku koje nastaju njegovi degradacioni produkti i proteoliza koagulacionih faktora V i VIII (sistemsko litičko stanje koje traje satuma). Ne-humano poreklo streptokinaze odgovorno je za sintezu antitela, koja se neutrališu davanjem adekvatnih terapijskih doza leka.

**Alteplaza** je rekombinantni tkivni aktivator plazminogena napravljen DNK tehnologijom, trombolitik druge generacije, danas je najšire korišćen u lečenju akutne PTE. Kada se veže za fibrin, dovodi do pretvaranja plazminogena u plazmin koji lizira tromb. Selektivno deluje na tromb, sa manjim sistemskim efektom. Poluživot alteplaze u celini u plazmi je kratak (oko 8 minuta), ali je njen terminalni poluživot dovoljno dug da dovede do odloženog pada fibrinogena. Zbog specifičnosti farmakokinetike alteplaze, dozira se inicijalno u vidu intravenskog bolusa, a zatim se nastavlja kao intravenska infuzija. Prema važećim vodičima za lečenje PTE, odobrena su dva režima davanja leka. Uobičajeno se koristi doza od 100 mg tokom dvočasovne intravenske infuzije, a u slučaju teške hemodinamske dekompenzacije koja vodi srčanom zastoju može se razmotriti i „ubrzani“ protokol po kome se najviše 50 mg rtPA aplikuje tokom 15 minuta. Alteplaza je danas najčešće upotrebljivan trombolitik za lečenje PTE ali su protokoli za primenu alteplaze proistekli iz protokola za akutni infarkt miokarda, gde je potrebna veoma brza i snažna trombolitička aktivnost koja deluje na mali arterijski tromb. U PTE postoji višestruko veće opterećenje trombom koji je potpuno drugačijeg sastava nego intrakoronarni. Brzina davanja ovako agresivne terapije je važna za bolesnike u reanimaciji i za one koji su teško hemodinamski

kompromitovani, ali za ostale bolesnike verovatno da nije važno dati veliku dozu trombolitika za kratko vreme. Osim toga svaki infarkt miokarda ostavlja trajnu nekrozu u većoj ili manjoj meri, dok i najveća embolija pluća može proći bez ikakvih posledica po tkiva. Strategija korišćenja trombolitika kod PTE bolesnika još uvek je malo ispitana i moguće da postoje drugačiji načini primene alteplaze koji bi doveli do veće efikasnosti i bezbednosti.

Kada se govori o bezbednosti trombolize, pre svega se misli na rizik od velikih, a posebno intrakranijalnih i fatalnih krvarenja koji ova terapija nosi. Randomizovane studije u kojima je alteplaza ispitivana u lečenju plućne embolije u poređenju sa primenom same parenteralne antikoagulantne terapije objedinjeno su analizirane u meta analizama objavljenim 2014. i 2015. godine (51, 54). Igneri i saradnici u meta analizi (55) uzeli su u obzir i studije u kojima je lečenje akutne plućne embolije alteplazom bilo direktno upoređivano sa lečenjem drugim tromboliticima (reteplazom, streptokinazom i urokinazom) (56-58). Navedenim meta analizama obuhvaćene su randomizovane studije sprovedene tokom 1990ih i u ranijim 2000im godinama, sa brojem pacijenata koji se kretao od 9 do 118. Incidenca velikih krvarenja prilikom lečenja alteplazom u različitim dozama kretala se u opsegu od 0 do 21%, a ovako velike razlike su bar delimično posledica nestandardizovanih modaliteta lečenja, kao i kriterijuma za definiciju velikog krvarenja. U većini ovih istraživanja nije dolazilo do pojave intrakranijalnih ni letalnih krvarenja, međutim, u pojedinim ispitivanjima taj procenat je išao i do 10%. U najvećoj retrospektivnoj kohortnoj studiji na 3768 bolesnika (59) u kojoj su upoređena dva terapijska režima alteplaze date u punoj dozi (n-3069) sa polovičnom dozom (n-699), posle izdvajanja 548 parova (propensity matching), nadjeno je da nije bilo razlike u učestalosti moždanih hemoragija (0,5% u odnosu na 0,4%,  $p=0,67$ ), ali je zabeležena češća potreba za eskalacijom terapije u grupi lečenoj manjom dozom alteplaze, zbog čega se postavlja pitanje da li polovična doza alteplaze obezbeđuje sličnu efikasnost uz poboljšanu bezbednost, što zahteva dalja ispitivanja. Prema nalazima drugih kohortnih istraživanja intrakranijalna krvarenja javljaju se kod 1,7–2,1% pacijenata lečenih punom dozom alteplaze (60,61).

**Tenekteplaza** je trombolitik treće generacije, lek nastao genetskim inženjeringom tako da ispoljava rezistenciju na dejstvo inhibitora aktivatora plazminogena, čime je poluzivot tenekteplaze znatno produžen (oko 30 minuta). Poluvreme eliminacije omogućava da se ovaj lek daje samo u vidu intravenskog bolusa prema kilogramima telesne težine bolesnika. Eliminise se preko jetre, tako da bubrežna insuficijencija ne utiče na farmakokinetiku tenekteplaze. Ovaj lek nije zvanično preporučen za lečenje PTE, posebno nakon objavljenih rezultata najveće randomizovane PEITHO studije, jer je doveo do neprihvatljivo velikog broja velikih krvarenja (ukupno major 11,5% i intrakranijalnih 2,0%) kod hemodinamski stabilnih bolesnika sa akutnom plućnom embolijom (52).

## 1.6.2 Parenteralna antikoagulantna terapija

Za razliku od trombolitičkih agenasa koji dovode do reperfuzije, antikoagulantni lekovi se primenjuju sa ciljem da spreče stvaranje tromba, kao i da onemoguće njegovo širenje i smanje mogućnost embolizacije. U PTE, trombnе mase već dovode do potpune ili delimične opstrukcije plućnih arterija, a taj događaj pokreće i lokalnu i sistemsku kaskadu citokina koji dovode do inflamacije i hiperkoagulabilnog stanja, tako da se snažno aktiviraju dva bitna elementa Virhovljeve trijade. U osnovi mehanizma dejstva ovih lekova su sprečavanje stvaranja trombina kao i njegova neutralizacija ukoliko je već stvoren.

## **Nefrakcionisani heparin**

Heparin nije jedinstvena supstanca, već grupa sulfatisanih glikozaminoglikana (mukopolisaharida). Delujući preko antitrombina III (AT), heparin oko 1000 puta ubrzava inhibiciju aktiviranih koagulacionih faktora XII, XI, X, IX i II (trombina), čime se sprečava stvaranje fibrina odnosno tromba. Inhibicijom koagulacije, omogućava se prirodnom, endogenom fibrinolitičkom sistemu da vodi razgradnji tromba (62).

Nefrakcionisani heparin je u akutnoj PTE indikovano prvenstveno kod hemodinamski ugroženih bolesnika kod kojih po pravilu dolazi i do akutne bubrežne insuficijencije, a praktično svi drugi antikoagulansi u mnogome zavise od funkcije bubrega. Takođe i bolesnici sa već postojećom insuficijencijom bubrega su kandidati za nefrakcionisani heparin. On se slabo metaboliše preko bubrega, većinom preko jetre, slezine i raznih tkiva. Nefrakcionisani heparin brzo deluje, ali brzo i prestaje da deluje što je povoljna osobina u slučaju pojave krvarenja, a za njega postoji i vrlo moćan antidot, a to je protamin sulfat koji mnogo slabije deluje na ostale (odnosno niskomolekularne) heparine. Takođe, ako se nefrakcionisani heparin primeni u kontinuiranoj infuziji, što je najbolji vid terapije za najteže bolesnike sa PTE, njegova antikoagulantna aktivnost se može relativno dobro pratiti kontinuirano aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (engl. activated partial thromboplastin time - aPTT). Sa druge strane, s obzirom da je heparin vrlo heterogena smeša glikozaminoglikana, vezuje se snažno za proteine plazme te je njegovo dejstvo donekle nepredvidivo u odnosu na dozu, pa je laboratorijski monitoring neophodan.

Osim krvarenja kao ozbiljnog neželjenog efekta heparina, postoji rizik i za heparinom indukovano trombocitopeniju (HIT) sa posledičnim izraženim hiperkoagulabilnim stanjem (63,64). Tokom HIT dolazi do stvaranja antitela na kompleks između heparina i trombocitnog faktora 4, koja dovode do aktivacije i potrošnje trombocita, tako da dolazi do nekontrolisane tromboze, ali se ujedno sa trombotičnom povećava i rizik od krvarenja. Zato se primena nefrakcionisanog heparina ograničava na svega nekoliko dana, jer je potrebno najmanje 7 dana do nastanka antitela nakon prvog izlaganja heparinu, mada je sa ponavljanim izlaganjem taj period je i kraći.

Dakle, tokom primene heparina, neophodan je laboratorijski monitoring preko aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) koji u terapijske svrhe treba održavati 1,5-2,5 puta dužim od referentnih vrednosti (62). Takođe, preporučuje se redovno praćenje krvne slike (nivo hemoglobina i broj trombocita) u cilju praćenja mogućeg razvoja navedenih komplikacija. Kao što je pomenuto, reverzija dejstva heparina postiže se protamin sulfatom.

## **Niskomolekularni heparini**

Slično standardnom heparinu, ovi lekovi sadrže sekvencu polisaharida koja se vezuje za antitrombin ali nemaju dovoljnu dužinu lanca da se vežu i za trombin. Na taj način ovi lekovi imaju samo sposobnost inhibicije faktora Xa koja je višestruko veća nego kod heparina, što čini suštinu njihovog mehanizma dejstva. Merenje aktivnosti Xa se može koristiti za laboratorijsko praćenje efekata ovih lekova ali se rutinski ne preporučuje jer imaju prediktibilni antikoagulantni efekat za odgovarajuću dozu i klirens kreatinina. Samim tim što se slabije vezuju za trombin, niskomolekularni heparini u mnogo manjoj meri produžavaju aPTT i vreme koagulacije. Imaju dvostruko duže poluvreme eliminacije od nefrakcionisanog heparina (oko 4 sata), veću bioraspoloživost, te se njihova aktivnost nakon supkutano davanja održava najmanje 12 sati. Metabolišu se u jetri a izlučuju preko bubrega, tako da je eliminacija

produžena kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Ovi lekovi se mogu dati i intravenski (enoksaparin, ali ne i nadroparin). Neki imaju značajno duže poluvreme eliminacije, kao na primer tinzaparin, koji se može davati jednom dnevno. I ne treba smetnuti sa uma da su to različiti lekovi i da doziranje koje je utvrđeno za jedan od njih znači isto kao i za drugi. Tako na primer, u studijama sa VTE koja je udružena sa malignim boolestima je uglavnom korišćen dalteparin sa smanjenjem doze nakon mesec dana, dok se ne zna tačno, odnosno nije testirano kroz randomizovane studije kako treba koristiti druge niskomolekularne heparine u ovoj indikaciji.

**Fondaparinuks** predstavlja noviji sintetski pentasaharid koji selektivno inhibira faktor Xa, i ima vrlo visok afinitet za antitrombin, potencirajući njegovo dejstvo nakon reverzibilnog vezivanja. Ima brz početak dejstva, poluvreme eliminacije iz plazme oko 17 sati, a izlučuje se preko bubrega, tako da je kontraindikovano u bubrežnoj insuficijenciji. Ima predvidljiv antikoagulantni efekat, tako da nije potreban rutinski laboratorijski monitoring tokom njegove primene. U nedostatku drugih parenteralnih antikoagulantnih lekova (danaparoid, argatroban) lek je izbora kod heparinom indukovane trombocitopenije, mada se i u ovoj indikaciji sve više primenjuju direktni oralni antikoagulantni lekovi.

### 1.6.3 Oralni antikoagulantni lekovi

**Vitamin K antagonisti (varfarin i acenokumarol).** Mehanizam dejstva VKA je inhibicija sinteze vitamin K zavisnih faktora koagulacije (II, VII, IX i X) u jetri, čime produžavaju protrombinsko vreme (PT). Ovi lekovi istovremeno onemogućavaju sintezu antikoagulantnih proteina C i S. Kako navedeni faktori koagulacije ima različitu dužinu poluživota u plazmi (od oko 6 sati za faktor VII, do oko 5 dana za faktor II), VKA svoj pun efekat ispoljavaju u periodu od 5 do 7 dana, čak i u slučaju da je PT u terapijskom opsegu (a koje se koristi za obavezni monitoring njihovog dejstva, mada u formi odnosa sa standardizovanim PT, odnosno u formi INR – international normalized ratio), jer inicijalno produžavanje PT reflektuje samo depleciju faktora VII. Iz tog razloga je uvek pri započinjanju lečenja vitamin K antagonistima potrebno inicijalno preklapanje terapije sa heparinskim preparatima tokom 5 dana. Drugi razlog za neophodnost preklapanja sa heparinima je prolazno hiperkoagulabilno stanje koje potiče od smanjivanja nivoa proteina C i S jer i protein C ima jako kratko vreme polueliminacije a veoma je važan za održanje protoka krvi kroz mikrocirkulaciju. Na taj način mogu da se razviju tromboze malih krvnih sudova sa posledičnom nekrozom kože koje mogu biti vrlo opsežne, a ređe i tromboze drugih organa.

Antagonisti vitamina K imaju veliki broj interakcija sa drugim lekovima, a na njihov efekat značajno utiče i količina vitamina K uneta putem hrane ili suplemenata. U tom smislu treba naročito voditi računa o primeni antibiotika, koji dovode do uništenja prirodne flore bakterija u crevima koje su veoma važan izvor vitamina K. Takođe i svako uvođenje novih lekova zahteva proveru INR-a. Oni se metabolišu nerenalnih putem, tako da su lekovi izbora kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom. Ukoliko dođe do pojave krvarenja, osim prekida terapije antikoagulansima, mogu se primeniti vitamin K kao specifični antidot, sveže zamrznuta plazma, koncentrat protrombinskog kompleksa ili rekombinantni faktor VII u zavisnosti od hitnosti stanja. Od ovih lekova protrombinski kompleks i faktor VIIa brzo deluju ali su u isto vreme i vrlo protrombogeni. Korekcija faktora koagulacije vitaminom K se ne može očekivati unutar 24 sata od davanja, a i nakon davanja vitamina K, ponovno uvođenje vitamin K antagonista je otežano jer se nedeljama ne može postići terapijski nivo INR-a.



**Novi oralni antikoagulansi (NOAK).** Sintezom nove grupe antikoagulantnih lekova umnogome je počeo da se menja tok lečenja svih bolesti u kojima se ovi lekovi koriste. Nazivaju se i direktnim oralnim antikoagulansima, jer direktno inhibiraju faktor Xa (rivaroksaban, edoksaban i apiksaban) ili trombin (dabigatran), odnosno za svoje dejstvo ne zahtevaju prisustvo kofaktora kao što je AT. Inaktiviraju slobodni Xa kao i Xa vezan za tromb. Faktor X ima centralno mesto u koagulacionoj kaskadi jer je uključen u procese inicijacije, amplifikacije i propagacije tromba. Aktivacijom X faktora dolazi do konverzije protrombina u aktivni trombin.

Lekovi ove grupe imaju više prednosti nad VKA pre svega zbog stabilnijeg i predvidljivijeg efekta što omogućava njihovu primenu u fiksnim dozama, i odsustva potrebe za laboratorijskim monitoringom iako su razvijene i standardizovane metode za njihovo antikoagulantno praćenje. Prednost u odnosu na VKA ogleda se i u manjem broju interakcija sa drugim lekovima, kao i nepostojanje ograničenja u unosu hrane bogate vitaminom K. Pojava krvarenja je manja kod primene ovih lekova sa nekim izuzecima u odnosu na direktne vitamin K antagoniste, jer nekompletno inhibira stvaranje trombina reverzibilno se vezujući za faktor Xa, te je omogućeno stvaranje manjih količina trombina za fiziološku regulaciju hemostaze. Trombin u malim koncentracijama ima i antikoagulantno dejstvo jer se vezuje za trombomodulin u mikrocirkulaciji i aktivira sistem proteina C.

Brzo pošto su lekovi iz grupe NOAK preuzeli primat u prevenciji i lečenju tromboembolijskih događaja u odnosu na VKA, sintetisani su preparati koji dovode do reverzije njihovog dejstva – rekombinantni Xa faktor adnexanet alfa, i idarucizumab - monoklonsko antitelo koje se vezuje za dabigatran inhibirajući njegovo dejstvo. Ipak, ovi antidoti su rezervisani za pojedinačne pacijente sa ugrožavajućim krvarenjem kod kojih se drugim merama krvarenje nije sprečilo, s obzirom da imaju vrlo visoku cenu, a mogu da povećaju rizik od novih trombotičnih komplikacija iako su u ovom smislu mnogo bezbedniji od protrombinskog kompleksa i aktiviranog faktora VII.

## **1.7 Značaj krvarenja u lečenju akutne plućne tromboembolije**

Svaki od navedenih vidova terapije ima visoku efikasnost u preporučenoj grupi težine bolesti, ali takođe nosi i rizik od pojave krvarenja. Krvarenje predstavlja najznačajniju komplikaciju lečenja PTE, jer je samo po sebi jedna od kontraindikacija za dalju primenu antikoagulantne terapije barem i privremeno, povećava morbiditet, a u težim slučajevima krvarenje može da bude i letalno. Pojava velikog krvarenja u ranom toku lečenja akutne plućne embolije ima negativan uticaj i na dugoročno preživljavanje (65,66).

Zbog toga je pri odluci o lečenju akutne PTE veoma važno proceniti odnos potencijalne koristi i štete od modaliteta lečenja. Pri donošenju takve odluke, važno je individualno proceniti rizik za krvarenje koji bolesnici nose, a posebno je važno identifikovati one faktore rizika čijom se modifikacijom taj rizik trenutno može smanjiti. Aktuelni evropski vodič za zbrinjavanje bolesnika sa PTE ne nudi standardizovani model za predikciju krvarenja, kao ni postupke koje treba primeniti nakon utvrđivanja da je taj rizik povišen.

U značajna krvarenja ubrajaju se dve grupe: klinički relevantno malo krvarenje i veliko (major) krvarenje. Prema definiciji Internacionalnog udruženja za trombozu i hemostazu (ISHT) klinički relevantna manja krvarenja su ona koja zahtevaju bilo kakvu medicinsku intervenciju ali ne ispunjavaju kriterijume velikog krvarenja, koje je definisano kao: fatalno ili simptomatsko krvarenje u kritičnim regijama (intrakranijalno, intraspinalno, intraokularno, retroperitonealno, intraartikularno, perikardno ili intramuskularno sa kompartment sindromom) i/ili krvarenje koje dovodi do pada hemoglobina za 20 g/l

ili potrebe za transfuzijom najmanje dve jedinice krvi ili eritrocita (67). Odsustvo jasno definisanih kriterijuma za različite stepene krvarenja, dovelo je do velikih razlika u rezultatima istraživanja koja su se bavila ovom temom i u drugim oblastima.

## **1.8 Procena rizika od krvarenja pri različitim modalitetima lečenja plućne tromboembolije**

### **1.8.1 Trombolitička terapija i krvarenje**

Podaci o incidenci velikih krvarenja tokom primene trombolize u lečenju PTE značajno variraju, čemu doprinosi najmanje nekoliko razloga: različit dizajn studija, različite definicije krvarenja, kao i različiti režimi za primenu trombolize. U randomizovanim studijama veliko krvarenje javlja se u 9,2-11,5% lečenih trombolizom (51,52,54), dok je u registrima taj procenat viši i kreće se 13,5-19% (65,66). Prema rezultatima meta analize iz 2015. godine (Marti i sar.) koja je obuhvatila 15 studija sa ukupno 2057 bolesnika, lečenje pacijenata visokog rizika trombolizom značajno smanjuje mortalitet kao i pojavu rekurentne PTE u poređenju sa primenom samog heparina, uz pojavu krvarenja kod 9,9% pacijenata, među kojima su najvažnija intrakranijalna i javljaju se u 1,7% slučajeva lečenih trombolizom, kao i fatalna koja se dese kod 1-2% bolesnika (51). Rizik za pojavu intrakranijalnih i fatalnih krvarenja bio je oko 3 puta veći u grupi bolesnika lečenih trombolizom (OR 3,18; 95% CI 1,25–8,11). Slični rezultati potiču iz meta analize (Chatterjee i sar.) koja je obuhvatila 16 studija sa 2115 bolesnika lečenih trombolitičkom terapijom (54). U ovoj meta analizi učestalost major krvarenja kod lečenih trombolizom bila je 9,2%, nasuprot 3,4% krvarenja kod lečenih samo antikoagulantnom terapijom, uz značajno snižen rizik za smrtnost i rekurentnu PTE u grupi lečenoj tromboliticima (54). U obe meta analize pokazano je da rizik od krvarenja značajno prevazilazi korist od takvog načina lečenja kod normotenzivnih bolesnika. I u najvećoj randomizovanoj studiji (PEITHO) koja je ispitivala lečenje sistemskom trombolitičkom terapijom ili samo heparinom na 1000 normotenzivnih pacijenata sa znacima disfunkcije desne komore (52), zaključeno je da rutinska primena fibrinolize značajno poboljšava kompozitni primarni ishod (rano preživljavanje ili hemodinamsko poboljšanje), ali po cenu neprihvatljivo visokog rizika za pojavu krvarenja (11,5% velikih krvarenja u poređenju sa 2,4% bolesnika koji su lečeni samo antikoagulantnom terapijom, a u 2% bolesnika lečenih trombolizom krvarenje je bilo intrakranijalno). U ovoj studiji je korišćena tenekteplaza, koja tada nije bila odobrena za lečenje akutne PTE, ali je prethodno ispitana u manjoj randomizovanoj studiji (Becattini i sar.) u kojoj je učestvovalo 58 pacijenata sa PTE i u kojoj je pokazano da lečenje tenekteplazom ima značajnu efikasnost u smislu brze redukcije disfunkcije desne komore i smanjenja stope rekurencije PTE, a bez značajnog porasta krvarenja u odnosu na placebo (68). Iste godine kad i PEITHO studija objavljena je studija na 73 bolesnika, koja je prekinuta prevremeno, u kojoj je pokazano da je lečenje tenekteplazom bolesnika sa PTE intermedijarnog rizika (odnosno u američkoj klasifikaciji submasivna), povezano sa povećanom verovatnoćom pozitivnog kombinovanog ishoda (46).

Indirektnim poređenjem trombolitičkih lekova u pomenutoj meta analizi na 12 studija (ukupno 1864 bolesnika), za koje su postojali podaci, sugerisano je da postoji manji rizik za fatalno i intrakranijalno krvarenje pri primeni aktivatora tkivnog plazminogena u poređenju sa tenekteplazom (51).

Alternativa klasičnoj sistemskoj trombolizi je primena ovih lekova u redukovanoj dozi sistemski ili perkutanim transkateterskim putem lokalno na mestu trombnog opterećenja u plućima. Ima podataka da redukovane doze tPA nose manji rizik za hemoragiju (69-73). Međutim, protokoli za lokalnu primenu trombolitika u redukovanoj dozi nisu još uvek jasno definisani, ali se zna da i jako male doze (manje od 20 mg tPA u odnosu na punu preporučenu dozu od 100 mg) mogu kateterskim putem za 2-4 sata dovesti do hemodinamskog poboljšanja (72,73). Osim primene lokalne trombolize, u cilju reperfuzije alternativa sistemskoj primeni leka su takođe i mehaničke intervencije (hirurška embolektomija ili perkutane kateterske intervencije bez trombolitičkog agensa) (26). Alternativne reperfuzione terapije su za sada dostupne ipak manjem broju zdravstvenih centara. U kliničkom smislu se razmatra i ideja, da kao što postoje lokalno organizovane mreže za lečenje akutnog infarkta miokarda i moždanog udara, tako treba da se formiraju i mreže za lečenje PTE, gde bi postojali centri koji bi mogli da obezbede različite pristupe lečenja, pogotovo reperfuzione terapije za najkompleksnije bolesnike sa PTE.

### 1.8.2 Procena rizika od krvarenja pri lečenju trombolitičkom terapijom

Za procenu rizika od krvarenja koje je povezano sa lečenjem trombolitičkom terapijom postoje apsolutne i relativne kontraindikacije za primenu trombolitičke terapije na osnovu podataka o lečenju akutnog infarkta miokarda. Apsolutne kontraindikacije su aktivno krvarenje, prethodni hemoragijski moždani udar ili ishemijski u poslednjih 6 meseci, tumori centralnog nervnog sistema, velike trauma, porede glave i velike operacije u poslednje tri nedelje, kao i teži poremećaji koagulacije, dok su relativne trazitorni ishemijski atak u poslednjih 6 meseci, primena oralne antikoagulantne terapije, trudnoća ili prva postpartalna nedelja, nekompresibilna mesta punkcije, reanimacija praćena traumom, sistolni pritisak >180 mmHg, uznapredovala bolest jetre, infektivni endokarditis i aktivni peptički ulkus (26). U uslovima neposredne životne opasnosti, apsolutne kontraindikacije se tumače kao relativne, i sam lekar donosi odluku o primeni agresivne terapije procenjujući potencijalne koristi i štetne posledice. Takođe kod normotenzivnih pacijenata kojima pretili hemodinamsko ili respiratorno pogoršanje, važno je pri razmatranju eskalacije terapije uračunati i rizik od neželjenih, pre svega krvarećih komplikacija. Iz tog razloga je važno izučavanje pojedinih karakteristika koje mogu biti u vezi sa pojavom krvarenja, kako bi se mogli identifikovati pacijenti ne samo visokog rizika, već i pacijenti niskog rizika za krvarenje.

Iako ispitivanje činilaca rizika za krvarenje nije bio definisani cilj pomenute PEITHO studije, uočeno je da su pacijenti ženskog pola kao i stariji od 75 godina češće krvarili, mada ove razlike nisu bile statistički značajne (52).

Kresoja i saradnici su u kohortnoj studiji ispitivali činioce rizika za pojavu krvarenja nakon lečenja trombolizom kod inicijalno hemodinamski stabilnih i hemodinamski nestabilnih pacijenata (74). Kod stabilnih, normotenzivnih pacijenata koji su zahtevali primenu trombolize izdvojeni su ženski pol, sinkopa i anemija kao činioci sa češćim hemoragijskim komplikacijama. Kod hemodinamski nestabilnih bolesnika oko 2 puta je povećan rizik za pojavu krvarenja. U toj grupi pacijenata izdvojeni činioci rizika bili su anemija, hirurška intervencija u poslednje 4 nedelje i bubrežna slabost (GFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Prema podacima iz literature, do sada su formirana samo dva prediktivna modela za procenu rizika od krvarenja pri lečenju PTE trombolizom (**Tabela 3**).

S obzirom da su intracerebralna krvarenja pored fatalnih najveća opasnost prilikom lečenja trombolizom, Chatterjee i saradnici su 2016. godine formirali PE-CH skor za predviđanje ove komplikacije (75). Skor je izveden iz podataka polovine od oko 10.000 pacijenata lečenih alteplazom

zbog PTE (sa pojavom 1,8% intrakranijalnih krvarenja) i sadrži 4 elementa: periferna arterijska bolest (P – peripheral arterial disease), životno doba >65 godina (E – elderly), prethodni moždani udar sa neurološkim sekvelama (C – cerebrovascular event), prethodni infarkt miokarda (H – Heart attack). Bolesnici sa ranijom cerebrovaskularnim događajem imali su najveći rizik od intracerebralnog krvarenja, koji je bio oko pet puta veći u odnosu na prisustvo ostalih varijabli. Međutim, ni prilikom interne validacije na drugoj polovini ove velike populacije prediktivna vrednost PE-CH modela nije bila visoka (c-index je bio 0,66 (CI 0,60 - 0,72)). Eksterna validacija skora nije sprovedena. Tek nedavno objavljeno je istraživanje u kojem je prediktivna moć skora u eksternoj populaciji poređena sa ostalim skorovima za predviđanje ranog krvarenja bez obzira na vrstu terapije kojom su lečeni bolesnici u ranoj fazi, u kojoj takođe PE-CH nije pokazao dobru diskriminaciju (76).

Iz velikog RIETE registra, odnosno subpopulacije od oko 1200 pacijenata koji su lečeni trombolizom, proistekao je BACS model za predikciju 30-dnevnog krvarenja (77). Multivarijantnom logističkom regresijom, autori su identifikovali 4 nezavisna prediktora major krvarenja: nedavno veliko krvarenje (B – bleeding), životno doba >75 godina (A – age), aktivna maligna bolest (C – cancer) i sinkopa (S – syncope). U grupi niskog rizika, odnosno u odsustvu svih navedenih prediktora, krvarenje se u 30 dana javilo kod 2,9% pacijenata, u poređenju sa 44% slučajeva sa komplikacijama kod pacijenata visokog rizika. Skromna moć predviđanja 30-dnevnog krvarenja pokazana je pri internoj proveru (c-indeks 0.66 (95% CI 0.59–0.73)), i nešto bolja pri validaciji u drugoj PTE populaciji (c-indeks 0.72 (95% CI 0.60–0.84)).

**Tabela 3.** Pregled postojećih skorova za predviđanje krvarenja kod lečenja embolije pluća trombolizom

Skor	Elementi skora (poeni)	Nivoi rizika prema poenima
<b>BACS</b>	Prethodno krvarenje (3)	
	>75 godina (1)	0 poena: rizik 2,9%
	Maligna bolest (1)	>3 poena: rizik 44%
	Sinkopa (1)	
<b>PE-CH</b>	Periferna arterijska bolest (1)	0 i 1 poen: rizik za ICH <2%
	>65 godina (1)	5 poena: rizik za ICH 17,8%
	Prethodni moždani udar sa sekvelama (5)	
	Prethodni infarkt miokarda (1)	

S obzirom da prediktivna vrednost pri dosadašnjim evaluacijama nije bila zadovoljavajuća, ovi skorovi za sada nisu dobili svoje mesto u zvaničnim vodičima za lečenje PTE.

### 1.8.3 Rizik od krvarenja pri lečenju heparinima

Kod većine bolesnika sa PTE lečenje treba da se započne parenteralnom antikoagulantnom terapijom. Imajući u vidu farmakokinetička svojstva lekova, prednost se daje primeni niskomolekularnim heparinima (LMWH) za većinu bolesnika sa PTE u odnosu na nefrakcionisani heparin koji se daje intravenskim putem (najčešće u vidu kontinuirane infuzije – komentar je dat u prethodnom delu teksta). Zbog nepredvidljivog dejstva lečenje nefrakcionisanim heparinom nosi povišen rizik za krvarenje i razvoj heparinom indukovane trombocitopenije (63,64), ali je njegova primena neizostavna kod bolesnika sa klirensom kreatinina <15 ml/min i ekstremno gojaznih. Takođe, ako je bolesnik u šoknom stanju, često se razvija akutna bubrežna insuficijencija sa naglim padom klirensa kreatinina, što se mora predvideti kod lečenja takvih bolesnika. Pošto klirens niskomolekularnih heparina gotovo u potpunosti zavisi od bubrežne funkcije oni se moraju oprezno primenjivati kod bolesnika sa PTE visokog rizika. Zato je vrlo važno obratiti pažnju i pratiti nivo kreatinina u krvi u prvim satima i danima lečenja teške PTE. Osim navedenog, kod ovakvih bolesnika, nivo antikoagulantnog dejstva nefrakcionisanog heparina se u svakom trenutku može pratiti aktiviranim tromboplastinskim vremenom (aPTT), a ukoliko dođe do krvarenja, protamin je efikasan antidot. Stoga treba imati u vidu da i primena vrste heparina donekle zavisi od težine PTE.

Meta analiza sa preko 7000 bolesnika je pokazala da se krvarenje javlja kod 1,2% lečenih niskomolekularnim heparinima u poređenju sa 2,0% krvarenja kod primene nefrakcionisanog heparina (OR 0,57, 95% CI 0,39-0,83) u periodu inicijalnog lečenja PTE, odnosno u prvih 5-10 dana (78). Takođe, mesto heparina u lečenju PTE je dosta precizno definisano. Zbog toga procena rizika od krvarenja prilikom njihove primene nije puno bila tema u istraživanjima. Nieuwenhuis i saradnici još 1991.godine objavili rezultate randomizovane studije sa manje od 200 pacijenata sa akutnom VTE (od čega 70 sa PTE) u kojoj su definisali model za predikciju ranog krvarenja pri lečenju heparinima (79). Kao prognostički faktori izdvojeni su opšte loše stanje pacijenta izraženo WHO performans skorom, mala površina tela, sklonost ka krvarenju i nedavna trauma ili operacija. U ovoj studiji nije potvrđena progostička vrednost pojedinih parametara iz studija koje su objavljene 70ih i 80ih godina, a to su ženski pol, starije životno doba, anemija i malignitet (80-82).

S obzirom da su heparini i tada već imali svoje precizno mesto u lečenju ovih bolesti, da su rezultati nepouzdati zbog malog uzorka, i da definicija krvarenja nije standardizovana, ovaj skor nije našao širu primenu u kliničkoj praksi. Tek sa pojavom i širom primenom NOAK, postavlja se pitanje novog načina inicijalnog lečenja PTE, što je sve više tema istraživanja i diskusija.

#### 1.8.4 Krvarenje pri lečenju oralnom antikoagulantnom terapijom

Najveći rizik za krvarenje na antikoagulantnoj terapiji je u prvih 7 dana od započinjanja lečenja (83-85). Zlatni standard u peroralnom lečenju PTE donedavno su bili vitamin K antagonisti (VKA), ali su u poslednjih desetak godina prvenstvo dobili lekovi iz grupe NOAK jer podjednako utiču na smanjenje ponovne pojave PTE, ali je vremenom pokazano da su superiorniji u pogledu rizika za pojavu krvarenja od VKA (84-85). Za razliku od VKA, zahvaljujući njihovoj farmakokinetici i bioraspoloživosti, ovi lekovi se mogu davati u fiksnim dozama bez potrebe za laboratorijskim praćenjem parametara aktivnosti.

U prvim randomizovanim studijama koje su poredile efekte primene NOAK i VKA u lečenju svih oblika VTE, dabigatran, edoksaban i rivaroksaban nisu pokazali značajne razlike u pojavi epizoda krvarenja u odnosu na standardnu terapiju (86-88), za razliku od apiksabana (89). Krvarenja na oralnoj antikoagulantnoj terapiji u toku lečenja PTE kreće se oko 1-2% (86-89). Direktni oralni antikoagulantni lekovi koji se daju jednom dnevno (rivaroksaban i edoksaban) po svojoj prilici nose povišen rizik za krvarenja iz gastrointestinalnog trakta jer dolazi do vrlo jake antikoagulantne aktivnosti nekoliko časova nakon primene, a sa druge strane postoji velika dnevna varijacija u antikoagulantnom dejstvu. Tako da se kod bolesnika sa povišenim rizikom za krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, ali i iz urogenitalnog trakta, savetuje upotreba lekova koji se primenjuju dva puta dnevno, koji imaju manje maksimalne vrednosti leka u krvi tokom dana, i u stvari ujednačeniju antikoagulantnu aktivnost.

#### 1.8.5 Procena rizika za krvarenje tokom lečenja oralnim antikoagulantima

Opštim faktorima rizika tokom lečenja antikoagulantnom terapijom smatraju se uznapredovale životne godine, po nekim podacima ženski pol, istorija krvarenja, prethodni moždani udar, aktivni malignitet, nekontrolisana hipertenzija, bubrežna insuficijencija, bolesti jetre, kao i loša kontrola INR-a kod primene VKA (90-98). Ti podaci uglavnom su dobijeni iz istraživanja gde su pacijenti lečeni antagonistima vitamina K po različitim indikacijama. Vremenom se stvorila potreba za preciznijom procenom rizika od krvarenja, pa je sa tim ciljem formirano nekoliko skorova za predviđnje krvarenja (**Tabela 4**). Iz populacije sa pacijentima lečenih od VTE izvedeni su Kujerov skor, RIETE i VTE-BLEED (93,94,99). Jedini skor koji je izveden iz populacije PTE pacijenata na NOAK i koji je pokazao zadovoljavajuću prediktivnu vrednost za krvarenje prilikom njegove eksterne validacije jeste VTE-BLEED skor, koji se sastoji od 6 varijabli – aktivna maligna bolest, nekontrolisana arterijska hipertenzija kod muškaraca, prisustvo anemije, prethodno krvarenje i bubrežna slabost (99,100). Ovaj model je nastao na osnovu podataka populacije koja je lečena od PTE najmanje 30 dana dabigatranom.

Nasuprot modelima dobijenim iz VTE populacija, šire ispitivana je upotreba modela koji su dizajnirani na osnovu podataka pacijenata koji su antikoagulanse primali zbog prisutne atrijske fibrilacije (HAS-BLED, HEMORR<sub>2</sub>HAGES, ATRIA) (101-103). Međutim jedan od problema vezanih za HEMORR<sub>2</sub>HAGES skor jeste potreba za ispitivanjem polimorfizma gena CYP2C9. Mutacije ovog gena skopčane su sa poremećajem metabolizma varfarina i povišenim rizikom za krvarenje kod lečenja pomoću VKA, ali takvo ispitivanje nije široko dostupno. Pored toga, skor se sastoji od značajno većeg broja varijabli od ostalih modela, od kojih su neke komplikovanije za procenu (npr. funkcija trombocita), što sve zajedno umanjuje mogućnost šire upotrebe ovog modela za predikciju neželjenih događaja (102). Iz mešovite populacije, gde je svega 15% pacijenta lečeno od VTE, razvijen je OBRI skor za procenu rizika za krvarenje (104).

U više studija testirana je validnost navedenih modela za procenu rizika za krvarenje i kod lečenja plućne embolije i to za različite periode praćenja. Najbolju predikciju krvarenja pokazao je HAS BLED skor (105,106), ali rezultati nisu konzistentni u različitim studijama (107,108). S obzirom da se radi o bolesnicima sa drugačijim demografskim karakteristikama i komorbiditetima, vrednost njihove primene kod PTE bolesnika je limitirana (107-110).

**Tabela 4.** Pregled skorova za predviđanje krvarenja pri primeni atikoagulantne terapije

Prediktivni model	Elementi modela	Poeni	Stratifikacija rizika za krvarenje
<b>OBRI</b>	≥65 godina	1	0: nizak
	Raniji moždani udar	1	1-2: intermedijarni
	Ranije GI krvarenje	1	3-4: visok
	Skorašnji IM, bubrežna insuficijencija, dijabetes ili anemija	1	
<b>Kuijer</b>	≥60 godina	1.6	0: nizak
	Ženski pol	1.3	1-3: intermedijarni
	Maligna bolest	2.2	>3: visok
<b>RIETE</b>	>75 godina	1	0: nizak
	Skorašnje krvarenje	2	1-4: intermedijarni
	Maligna bolest	1	>4: visok
	Kreatinin >1.2 mg/dL	1.5	
	Anemija	1.5	
	PTE kao manifestacija VTE	1	
<b>ATRIA</b>	Anemija	3	0-3: nizak
	Klirens kreatinina <30 ml/min	3	4: intermedijarni
	>75 godina	2	≥5: visok
	Ranije krvarenje	1	
	Hipertenzija	1	
<b>HAS-BLED</b>	Nekontrolisana hipertenzija	1	0-2: nizak
	Abnormalna funkcija jetre/bubrega	1	≥3: visok
	Raniji moždani udar	1	
	Istorija krvarenja ili sklonost ka krvarenju	1	
	Labilne vrednosti INR-a	1	
	>65 godina/>75 godina	1/2	
	Upotreba lekova/alkohola	1	
<b>VTE-BLEED</b>	Aktivna maligna bolest	1.5	0-1: nizak
	Muškarac sa nekontrolisanom hipertenzijom	2	≥2: visok
	Anemija	1	
	Ranije krvarenje	1.5	
	≥60 godina	1.5	
	Bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina 30-60 mL/min)	1.5	

### **1.8.6 Procena rizika za rano krvarenje nezavisno od načina lečenja plućne embolije**

Za procenu rizika za ranu pojavu velikog krvarenja nezavisno od terapije kojom su lečeni, izveden je i prediktivni model PE-SARD u populaciji koju je činilo 2757 pacijenata, u kojoj je u prvim danima lečenja plućne embolije krvarilo 3,0% pacijenata (111). Većina (84,7%) pacijenata je u tom periodu lečena parenteralnom antikoagulantnom terapijom, oko 20% pacijenata je inicijalno primilo neki od NOAK-a i 3,9% populacije je lečeno trombolizom, sa najmanje pola od preporučene terapijske doze. Autori su zaključili da su nezavisni prediktori krvarenja sinkopa, anemija i renalna disfunkcija sa uzetom granicom GFR od 60ml/min/1,73<sup>2</sup>, pri čemu je anemija na prijemu pokazana kao najsnažniji prediktor rizika.

Na osnovu navedenih podataka, ostaje nedvosmisleno da krvarenje predstavlja značajni klinički problem koji ne sme da bude zapostavljen ni u jednoj fazi lečenja plućne tromboembolije. Proučavanje činilaca koji mogu predvideti pojavu krvarenja, a posebno kvantifikovanje rizika u vidu formiranja i primene multivarijantnih skorova, moglo bi da unapredi individualizaciju lečenja ove bolesti.



## 2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Primarni cilj rada: određivanje nezavisnih prediktora velikog krvarenja u prvih 7 dana kod bolesnika sa akutnom PTE koji su lečeni trombolitičkom terapijom, i na osnovu njih formirati prediktivni model (skor).
  
- Sekundarni ciljevi rada:
  - odrediti nezavisne prediktore velikog krvarenja u prvih 7 dana kod bolesnika sa akutnom PTE koji su lečeni parenteralnom antikoagulantnom terapijom, i na osnovu njih formirati prediktivni model (skor);
  - odrediti nezavisne prediktore velikog krvarenja u periodu od 8. do 90. dana kod bolesnika sa akutnom PTE koji su lečeni antikoagulantnom terapijom, i na osnovu njih formirati prediktivni model (skor);
  - uporediti prediktivnu vrednost novoformiranih skorova sa postojećim skorovima za procenu rizika od krvarenja.

### 3 METODOLOGIJA

Sprovođenje istraživanja odobreno je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu i Etičkog komiteta Vojnomedicinske akademije.

#### 3.1 Ispitanici

U ovoj kliničkoj retrospektivnoj studiji korišćeni su podaci prikupljeni iz regionalnog, multicentričnog registra za plućnu emboliju (REPER) kojim su obuhvaćeni pacijenti iz 10 kliničko - bolničkih centara (Vojnomedicinska akademija, Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica, KBC Zvezdara, KBC Zemun, OB Pančevo, KC Kragujevac, KC Niš, KC Banja Luka, KC Podgorica, KC Skoplje) u periodu od 2015. do 2023. godine. Kriterijum za učešće u studiji su bolesnici stariji od 18 godina kod kojih je dokazana PTE, koji imaju simptome koji se mogu pripisati PTE unutar 14 dana pre prijema u bolnicu. Po prijemu su prikupljeni dostupni demografski i medicinski podaci (od samih pacijenata ukoliko je njihovo stanje to dozvoljavalo, heteroanamnestički ili iz medicinske dokumentacije). Postupci dijagnostike i lečenja PTE sprovedeno je u skladu sa važećim smernicama Evropskog udruženja kardiologa i iskustvom timova za lečenja PTE u pojedinačnim bolnicama, a u skladu sa etičkim normama odobrenim od strane lokalnih Etičkih komiteta.

Na samom prijemu svakom pacijentu je rađen dvanaestokanalni EKG, ehokardiografski pregled, mereni su vitalni parametri, uzimana je venska krv za laboratorijske analize koje su pored kompletne krvne slike sa leukocitarnom formulom i osnovnog biohemizma (glikemija, urea, kreatinin, elektroliti, parametri funkcije jetre, biohumoralni markeri inflamacije - pre svega brzina sedimentacije eritrocita i C-reaktivni protein), sadržale i vrednosti D-dimera, troponina i BNP-a. Takođe pacijentima sa znacima respiratorne insuficijencije odmah po prijemu su uzimati uzorci arterijske krvi za određivanje parcijalnih pritisaka kiseonika i ugljen dioksida, a ostalima nakon postavljene dijagnoze. Kod većine pacijenata dijagnoza PTE je postavljena na osnovu nalaza skenerske pulmoangiografije, a u veoma malom broju slučajeva vizualizacijom tromba u desnim srčanim šupljinama na inicijalnom ehokardiografskom pregledu. Bubrežna funkcija je procenjivana na osnovu klirensa kreatinina koji je izračunavan preko Cockcroft-Gault formule:  $CrCl$  (muškarci) =  $([140 - \text{godine života}] \times \text{telesna masa u kg}) / (\text{serumski kreatinin} \times 72)$ ;  $CrCl$  (žene) =  $CrCl$  (muškarci)  $\times 0.85$ . Svaki pacijent je na prijemu, odnosno prilikom dostupnosti potrebnih analiza, klasifikovan u jednu od grupa prema riziku od ranog, odnosno 30-dnevnog mortaliteta, i to kao:

- 1) visok rizik (pacijenti u reanimaciji, sa prolongiranom hipotenzijom i/ili znacima opstruktivnog šoka),
- 2) intermedijarni - visok rizik (normotenzivni pacijenti sa oba pozitivna markera akutne disfunkcije desne komore - povišen troponin u krvi i vizuelno pomoću ehokardiografije i/ili MSCT-PA),
- 3) intermedijarni - nizak rizik (normotenzivni pacijenti sa jednim pozitivnim markerom za disfunkciju desne komore ali sa sPESI većim od 0), i
- 4) nizak rizik (pacijenti sa urednim kardiopumonarnim statusom i bez komorbiditeta (tj koji su imali sPESI 0), uz odsustvo pokazatelja disfunkcije desne komore).

Bolesnici koji su na prijemu imali znake plućne embolije visokog rizika (181 bolesnik) lečeni su trombolitičkom terapijom, i to alteplazom u dozi od 50 do 100 mg, ukoliko nisu bile prisutne apsolutne kontraindikacije. Trombolitička terapija primenjena je i kod 186 bolesnika koji su inicijalno ispunjavali kriterijume za PTE intermedijarno – visokog rizika ukoliko su tokom lečenja samo antikoagulantnom terapijom postojali znaci pogoršanja u vidu perzistentne hipotenzije ili progresivnog pada pritiska za koji je procenjeno da je posledica same PTE a ne drugih stanja, zatim ukoliko nije dolazilo do poboljšanja saturacije hemoglobina kiseonikom ili tegoba kao što je izražena dispneja u miru, a posebno ako je neki

od navedenih simptoma ili znakova bio praćen pogoršanjem ehokardiografskih parametara. Od 367 bolesnika, klasičan protokol sa aktilizom u dozi od 100 mg intravenskim putem primilo je 225 (61,3%) bolesnika, dok je kod 142 (38,7%) bolesnika data redukovana doza od 50 mg intravenski ili kateterskim putem u dozi od 25-50 mg. Redukovana doza od 50 mg data je sistemskim putem kod 75 bolesnika, a njih 67 je lečeno trombolizom kateterskim putem, lokalno na mestu trombnog opterećenja u plućnoj arteriji, pri čemu su primenjene doze od 25 mg po plućnom krilu (ukoliko je tromboliza na nivou jednog pluća dovodila do hemodinamskog i/ili respiratornog poboljšanja, tromboliza se dalje nije primenjivala). Podrazumevano, ukoliko je došlo do pojave krvarenja u toku primene bilo kog vida trombolitičke terapije, ona je odmah obustavljena.

Kod ostalih normotenzivnih bolesnika, lečenje je započeto nekim od heparinskih preparata, i samo kod nekih bolesnika niskog rizika odmah peroralnim direktnim inhibitorom faktora Xa. Po otpustu iz bolnice bolesnici su primali antikoagulantnu terapiju u skladu sa kliničkim karakteristikama, ali i tehničkim mogućnostima (mogućnosti načina primene leka, dostupnost leka, mogućnost kontrole INR-a ukoliko je bilo potrebno). Svim bolesnicima je preporučeno lečenje u trajanju od najmanje tri meseca.

### 3.2 Ishod od interesa i period praćenja

Ishod koji je praćen u studiji je pojava velikog krvarenja za različite periode praćenja zavisno od primenjene terapije. Za pojam velikog krvarenja korišćena je modifikovana definicija Internacionalnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH) koja podrazumeva da je veliko krvarenje fatalno ili simptomatsko u kritičnim regijama (intrakranijalno, intraspinalno, intraokularno, retroperitonealno, intraartikularno, perikardno ili intramuskularno sa kompartment sindromom) i/ili krvarenje koje dovodi do pada hemoglobina za 20 g/l ili potrebe za transfuzijom najmanje dve jedinice krvi ili eritrocita (67). Za potrebe našeg istraživanja definicija je izmenjena u smislu da je pad hemoglobina za 20 i više g/L od inicijalnog prihvaćen kao znak krvarenja ukoliko je postojalo neko vidljivo krvarenje kao što je to urađeno u AMPLIFY studiji (89) da bi se izbeglo lažno tumačenje da je pad hemoglobina uzrokovan krvarenjem, a mogao je biti uzrokovan dilucijom tečnosti ili jednostavnim venepunkcijama.

Od opštih karakteristika bolesnika ispitivali smo pojavu krvarenja u odnosu na pol, prosečnu starost iskazanu apsolutnom brojevima i u vidu dihotomnih kategorija kao godine  $\leq 64$  ili  $>64$ , i  $\leq 75$  i  $>75$ , a testirane su i različite kategorije uhranjenosti na osnovu indeksa telesne mase (pothranjenost  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>, normalna uhranjenost 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>, prekomerna telesna masa 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup> i gojaznost  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Ispitivani komorbiditeti bili su: arterijska hipertenzija (da/ne), diabetes mellitus (da/ne), hronična srčana slabost (da/ne), koronarna bolest (da/ne), atrijska fibrilacija (ne/paroksizmalna/permaentna), raniji moždani udar (da/ne), hronična opstruktivna bolest pluća (da/ne), klirens kreatinina  $< 60$  ml/min (da/ne) i  $< 30$  ml/min (da/ne), aktivna maligna bolest (da/ne), operacija u poslednjih 7–21 dana (da/ne), upotreba drugih lekova koji doprinose krvarenju (da/ne), prethodno krvarenje (da/ne), anemija (da/ne). Pojava krvarenja ispitivana je i u odnosu na pojedine kliničke i laboratorijske parametre koje su prikazane kao kontinuirane varijable: srčana frekvenca (min<sup>-1</sup>), sistolni pritisak (mmHg), pO<sub>2</sub> (mmHg), SPDK (mmHg), BNP i troponin (vrednosti koje pokazuju povećanje u odnosu na gornju referentnu granicu), glikemija (mmol/l), kreatinin (μmol/l), klirens kreatinina (ml/min), D-dimer (μg/l), broj leukocita ( $\times 10^9$ /L), nivo hemoglobina (g/L), broj trombocita ( $\times 10^9$ /L) i CRP (mg/L). U analizu smo uvrstili i same karakteristike bolesti, odnosno težinu PTE prema riziku od ranog mortaliteta i sPESI, kao i vrstu primenjene terapije: u grupi bolesnika koji su primili alteplazu ispitivane su razlike između različitih protokola - standardni (0,9 mg/kg tokom 2 h) i redukovani (25–50 mg).

Definisane su tri grupe bolesnika koje su u odnosu na terapiju koju su primali i vreme kad je nastalo krvarenje. Prvu grupu ispitanika činili su pacijenti koji su lečeni trombolitičkom terapijom i ispitivani ishod je bila pojava velikog (major) krvarenja u period do 7. dana od prijema u bolnicu. U druge dve grupe pacijenata ispitivana je pojava velikog krvarenja kod pacijenata koji su lečeni samo antikoagulantnom terapijom, bilo parenteralnom primenom nefrakcionisanog ili niskomolekularnih heparina, bilo oralnim antikoagulantima. Kod ove grupe bolesnika, s jedne strane, testirane su varijable koje utiču na pojavu krvarenja u periodu do 7. dana („rano krvarenje”), a s druge strane, uticaj pojedinih činilaca na pojavu krvarenja za kasniji period od 8. do 90. dana („kasno krvarenje”), s obzirom da je to najkraće preporučeno vreme za lečenje antikoagulantnom terapijom svih oblika VTE.

Bolesnici su praćeni na redovnim kliničkim kontrolama u periodu od tri meseca od postavljanja dijagnoze PTE. Dinamiku praćenja određivao je ordinirajući lekar, a najčešće su rutinski praćeni nakon 30 i nakon 90 dana.

### 3.3 Statistička analiza

Celokupna statistička analiza sprovedena je u programu IBM SPSS, verzija 20.0 (SPSS Inc, Čikago, IL, SAD).

Kontrinuirane varijable prikazane su kao srednje vrednosti i standardne devijacije ukoliko su pokazale normalnu raspodelu, odnosno kao medijana sa 25-tim i 75-tim percentilom, tj interkvartalnim opsegom ako rasporedela podataka nije bila po tipu Gausove krive. Kategorijalne varijable predstavljene su u vidu učestalosti. Razlika vrednosti kontinuiranih varijabli u odnosu na pojavu velikog krvarenja ispitivana je pomoću Studentovog t-testa za nezavisne uzorke i Mann-Whitney U testa, dok je značajnost razlika drugih kategorijalnih karakteristika prema velikom krvarenju ispitivana Hi-kvadrat testom i rezultati su prikazani kao apsolutne vrednosti i procenti.

Povezanost pojedinih karakteristika pacijenata i pojave velikog krvarenja izražena je odnosom hazarda (engl. *hazard ratio*, *HR*) i 95% intervalom poverenja (engl. *95% confidence interval*, *95% CI*) kao rezultat Koksovog proporcionalnog regresionog modela (engl. *Cox proportional hazard model*), najpre univarijantnom analizom, a one varijable koje su na taj način pokazale značajnost, dalje su ispitivane kroz multivarijantni Coxov regresioni model. U multivarijantnu analizu su ulazile varijable koje su imale vrednost  $p < 0,1$  u univarijantnoj Cox-ovoj analizi.

Za dodatnu procenu predikcije pojedinih varijabli, koje u kliničkom smislu mogu da utiču jedne na druge, koje su pokazale značajnost u univarijantnoj, ali ne i u osnovnoj multivarijantnoj analizi, a koje se javljaju sa većom učestalošću od ostalih, korišćena je i backward-wald regresija nakon isključenja varijable sa najsnažnijom prediktivnom vrednošću iz modela. Na osnovu konačnog rezultata multivarijantne analize i vrednosti HR, izveden je prediktivni model (skor) sa pripadajućim brojem poena pojedinačnih komponenti. Poeni za skor su dodeljeni na osnovu HR, i to tako da je za vrednost određene varijable u skoru dodeljen zaokruženi HR za najbližu vrednost za 0,5 intervale. Ukoliko je neka varijabla pokazivala veliku učestalost (npr anemija, gde je učestalost veća od 20%) i ukoliko ta varijabla pokazuje značaj u predikciji krvarenja u kombinaciji sa bilo kojom drugom pojedinačnom varijablom koja pokazuje značajnu povezanost sa krvarenjem, onda bi ta varijabla bila takođe uključena u model iako joj je  $p$  u multivarijantnoj analizi bio između 0,05-0,10.

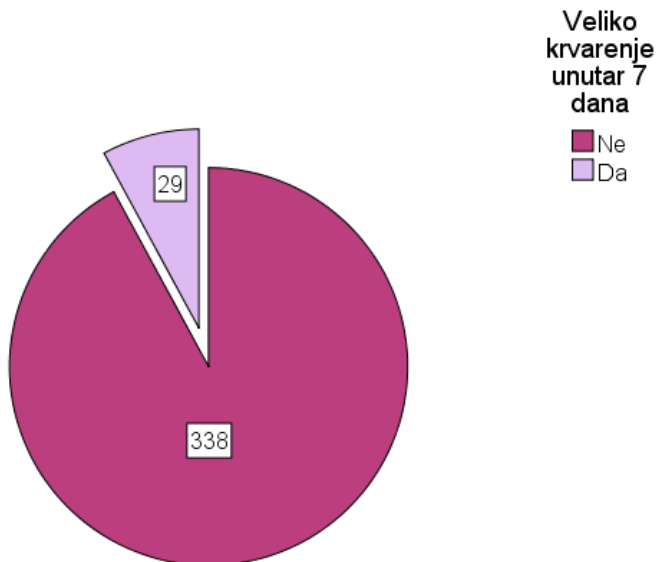
Za određivanje graničnih vrednosti skorova kojima se diferenciraju dva nivoa rizika za pojavu krvarenja (nizak i visok), korišćen je decision tree model. To je model koji testira optimalnu graničnu vrednost skora kod koje su pacijenti podeljeni u dve grupe u kojoj jedna ima maksimalno krvarenje za datu vrednost skora, a druga grupa ima minimalnu vrednost krvarenja. Predefinisano je da, grupe koje se na kraju dobiju podelom skora na dve grupe (nizak i visok rizik) moraju pojedinačno imati više od 50 bolesnika.

U cilju testiranja vrednosti samog dobijenog skora, korišćena je c-statistička analiza, čiji su rezultati prikazani površinom ispod ROC krive uz 95% interval poverenja i p vrednost za svaki skor. Na isti način je upoređivana vrednost novodobijenog skora sa već poznatim prediktivnim modelima koji se koriste u kliničkoj praksi za procenu rizika od krvarenja u pojedinim grupama bolesnika (za sada su šire korišćeni takvi skorovi samo kod dugotrajne primene oralne antikoagulantne terapije, mada ni njihova primena nije standardizovana). Rezultati ove analize prikazani su numerički i grafički. Skorovi koji su korišćeni za poređenje vrednosti sa skorovima dobijenim u našem istraživanju su BACS za poređenje sa modelom dobijenim iz grupe lečene trombolizom, PE-SARD i VTE-BLEED skorovi za poređenje sa modelom dobijenim iz grupe lečene heparinima, dok je skor dobijen iz grupe lečene oralnim antikoagulansima upoređivan sa VTE-BLEED i HAS-BLED skorovima.

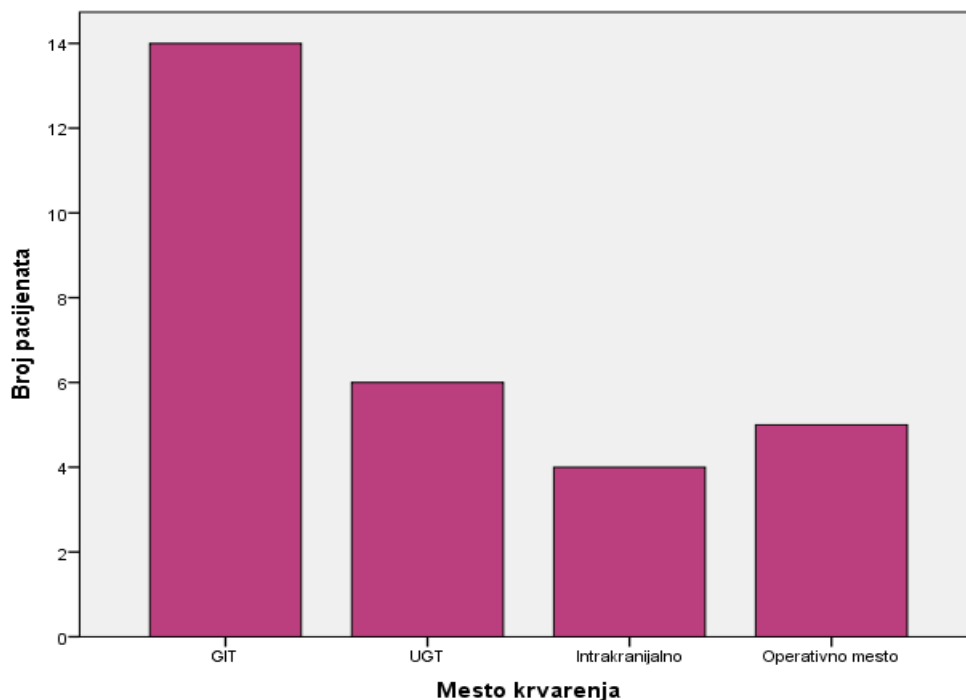
## 4 REZULTATI

### 4.1 Trombolitička terapija i krvarenje unutar 7 dana od prijema

Ispitivane karakteristike pacijenata u odnosu na pojavu velikog krvarenja unutar prvih 7 dana od početka hospitalizacije prikazane su u **Tabeli 5**. U ispitivanoj populaciji od 367 pacijenata lečenih alteplazom, 56 (15,3%) pacijenata umrlo je tokom hospitalizacije, dok je njih 29 (7,9%) doživelo veliko krvarenje prema prethodno definisanim kriterijumima (**Grafik 1**). Od 367 pacijenata, 4 (1,1%) je imalo intrakranijalnu hemoragiju. Jedan pacijent visokog rizika (0,3%) je imao je fatalno krvarenje, i to intracerebralno (tokom infuzije alteplaze), a smrtni ishod je nastupio četvrtog dana hospitalizacije. Distribucija po mestu krvarenja prikazana je na **Grafiku 2**. Najčešće su se krvarenja javljala iz gastrointestinalnog trakta, kod 14 (48,3%) pacijenata, potom iz urogenitalnog trakta – kod njih 6 (20,7%), na mestu hirurškog reza kod 5 (17,2%) pacijenata, a javila su se i pomenuta 4 (13,8%) intrakranijalna krvarenja. Od preostalih mesta krvarenja to su najčešće bili veliki kožni hematomi.



**Grafik 1.** Učestalost velikog krvarenja u prvih 7 dana kod lečenja trombolitičkom terapijom



GIT – gastrointestinalni trakt; UGT – urogenitalni trakt

**Grafik 2.** Učestalost krvarenja po lokalizaciji pri lečenju trombolitičkom terapijom

### Učestalost pojedinih karakteristika pacijenata u odnosu na pojavu velikog krvarenja.

Pacijenti koji su ispoljili hemoragijske komplikacije u periodu praćenja češće su imali skorašnju operaciju, diabetes mellitus tip 2 i pojavu značajnog krvarenja u poslednjih 6 meseci. Takođe, ti pacijenti su sa većom učestalošću istovremeno sa postavljanjem dijagnoze PTE uzimali lekove koji mogu doprineti pojavi krvarenja (aspirin ili neki drugi antitrombocitni lek, nesteroidne antireumatike i/ili kortikosteroide) i imali su anemiju na prijemu (definisano kao nivo hemoglobina od 115 g/l za žene i 120 g/l za muškarce).

Druge ispitivane karakteristike, kao što su životno doba, pol, bubrežna funkcija, maligna bolest, stratifikovani indeks telesne mase (*body mass index*, BMI) – pothranjenih pacijenata praktično nije bilo pa se ova podgrupa ne može analizirati, dok je ostalih podgrupa: normalno uhranjeni, prekomerne telesne težine i gojaznih bilo dovoljno; težina PTE definisana ESC preporukama izražena kao rizik od 30-dnevnog mortaliteta, doza primenjenog trombolitika kao i vrsta korišćenog heparina, nisu se značajno razlikovale po učestalosti između pacijenata koji su krvarili i onih koji nisu (**Tabela 5**).

Pacijenti su primali uglavnom preporučene terapijske doze alteplaze (100 mg), iako je jedan broj bolesnika primio doze u rasponu od jedne četvrtine preporučene doze do pune preporučene doze. Manje doze trombolitika su davane upravo pacijentima koji su imali pojedine faktore rizika za krvarenje koji su poznati od ranije u literaturi i kliničkoj praksi (stariji bolesnici, skorašnja hirurgija ili trauma, hronična upotreba lekova koji mogu doprineti krvarenju, prethodna krvarenja, hronična bubrežna insuficijencija, maligne bolesti).

**Tabela 5.**

Karakteristike pacijenata u odnosu na pojavu velikog krvarenja pri lečenju trombolizom u prvih 7 dana

<i>Opšte karakteristike</i>	<b>Bez krvarenja N=338</b>	<b>Krvarenje N=29</b>	<b>P vrednost</b>
Godine (srednja vrednost ± SD)	62±15	63±15	0,822
Starost > 64 godine			
Da	173 (92,5)	14 (7,5)	0,847
Ne	165 (91,7)	15 (8,3)	
Starost > 75 godina			
Da	69 (92,0)	6 (8,0)	1,000
Ne	269 (92,1)	23 (7,9)	
Ženski pol – n (%)	163 (90,6)	17 (9,4)	0,355
Muški pol – n (%)	175 (93,6)	12 (6,4)	
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )			
Pothranjenost (< 18,5)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,146
Normalna uhranjenost (18,5–24,9)	97 (92,4)	8 (7,6)	
Prekomerna telesna masa (25,0–29,9)	105 (92,9)	8 (7,1)	
Gojaznost (≥30)	91 (89,2)	11 (10,8)	
<b><i>Udružena stanja i bolesti</i></b>			
Arterijska hipertenzija, n (%)			
Da	197 (92,1)	17 (7,9)	1,000
Ne	139 (92,1)	12 (7,9)	
<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>			
Da	56 (83,6)	11 (16,4)	<b>0,010</b>
Ne	281 (94,0)	18 (6,0)	
Hronična srčana slabost, n (%)			
Da	56 (90,7)	6 (9,3)	0,605
Ne	282 (92,5)	23 (7,5)	
Koronarna bolest, n (%)			
Da	36 (87,8)	5 (12,2)	0,351
Ne	300 (94,6)	24 (7,4)	
Raniji moždani udar, n (%)			
Da	21 (87,5)	3 (12,5)	0,422
Ne	316 (92,4)	26 (7,6)	
HOBP, n (%)			
Da	31 (93,9)	2 (6,1)	1,000
Ne	307 (91,9)	27 (8,1)	



Klirens kreatinina < 60 ml/min, n (%)			
Da	115 (91,3)	11 (8,7)	0,688
Ne	221 (92,5)	18 (7,5)	
Klirens kreatinina < 30 ml/min, n (%)			
Da	28 (93,3)	2 (6,7)	1,000
Ne	308 (91,9)	27 (8,1)	
Aktivna maligna bolest, n (%)			
Da	37 (97,4)	1 (2,6)	0,339
Ne	301 (91,5)	28 (8,5)	
<b>Operacija u poslednjih 7–21 dana, n (%)</b>			
Da	22 (78,6)	6 (21,4)	<b>0,016</b>
Ne	316 (93,2)	23 (6,8)	
<b>Upotreba drugih lekova*, n (%)</b>			
Da	109 (87,9)	15 (12,1)	<b>0,041</b>
Ne	228 (94,2)	14 (5,8)	
<b>Prethodno krvarenje, n (%)</b>			
Da	18 (64,3)	10 (35,7)	<b>&lt;0,001</b>
Ne	318 (94,4)	19 (5,6)	
<b>Anemija**, n (%)</b>			
Da	80 (84,2)	15 (15,8)	<b>0,003</b>
Ne	257 (94,8)	14 (5,2)	

#### ***Karakteristike PTE i način lečenja***

Rizik od ranog mortaliteta – n (%)			
Intermedijarni	243 (93,1)	18 (6,9)	0,288
Visok	95 (89,6)	11 (10,4)	
Antikoagulantna terapija pre trombolize			
Nefrakcionisani heparin	272 (92,5)	22 (7,5)	0,627
Niskomolekularni heparin	66 (90,4)	7 (9,6)	
tPA protokol – n (%)			
Standardni (0,9 mg/kg 2 sata)	208 (92,4)	17 (7,6)	0,843
Redukovani (25–50 mg)	130 (91,5)	12 (8,5)	

SD – standardna devijacija; HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća; PTE – plućna tromboembolija; tPA – aktivator tkivnog plazminogena.

\* istovremena primena lekova koji mogu izazvati ili doprineti pojavi krvarenja.

\*\* hemoglobin na prijemu manji od 115 g/l za žene, odnosno 120 g/l za muškarce.

## Regresiona analiza i formiranje prediktivnog modela

Univarijantnom Coxovom analizom pokazano je da su skorašnja operacija (HR 3,44, 95% CI 1,40–8,50,  $p=0,007$ ), diabetes mellitus tip 2 (HR 2,88, 95% CI 1,36–6,09,  $p=0,006$ ), ranije krvarenje koje se javilo u poslednjih 6 meseci pre akutne PTE (HR 6,46, 95% CI 3,00–13,90,  $p<0,001$ ), istovremena upotreba lekova koji mogu doprineti krvarenju (HR 2,23, 95% CI 1,07–4,62,  $p=0,031$ ) i anemija na prijemu (HR 3,25, 95% CI 1,57–6,73,  $p=0,002$ ) imali značajnu prediktivnu vrednost za pojavu krvarenja tokom 7 dana od davanja trombolitičke terapije (**Tabela 6**).

**Tabela 6.**

Univarijantna analiza za predikciju velikog krvarenja u periodu od 7 dana kod lečenja trombolitičkom terapijom

Karakteristike	HR, 95% CI	<i>p</i> vrednost
Godine (po jednoj godini)	1,00 (0,98–1,03)	0,787
Godine (< 65 vs. ≥ 65)	0,92 (0,44–1,91)	0,828
Ženski pol	1,49 (0,71–3,11)	0,293
Indeks telesne mase		
Normalna uhranjenost	1,00	
Prekomerna telesna masa	0,87 (0,33–2,32)	0,879
Gojaznost	1,36 (0,55–3,38)	0,432
Arterijska hipertenzija	1,01 (0,48–2,12)	0,972
<b>Diabetes mellitus tip 2</b>	<b>2,88 (1,36–6,09)</b>	<b>0,006</b>
Hronična srčana insuficijencija	1,84 (0,70–4,83)	0,214
Koronarna bolest	1,75 (0,67–4,60)	0,253
Raniji moždani udar	1,88 (0,57–6,21)	0,302
HOBP	0,76 (0,18–3,21)	0,712
Klirens kreatinina < 60 ml/min	1,25 (0,59–2,64)	0,563
Aktivna maligna bolest	0,31 (0,04–2,28)	0,251
<b>Hirurgija u prethodnih 7–21 dana</b>	<b>3,44 (1,40–8,50)</b>	<b>0,007</b>
<b>Drugi lekovi*</b>	<b>2,23 (1,07–4,62)</b>	<b>0,031</b>
<b>Prethodno krvarenje</b>	<b>6,46 (3,00–13,90)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Anemija**</b>	<b>3,25 (1,57–6,73)</b>	<b>0,002</b>
NFH vs LMWH	1,29 (0,55–3,02)	0,477

\* istovremena primena lekova koji mogu doprineti pojavi krvarenja.

\*\* hemoglobin na prijemu manji od 115 g/l za žene, odnosno 120 g/l za muškarce.

HR – *hazard ratio*; CI – *confidence interval* (interval poverenja); HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća; NFH – nefrakcionisani heparin; LMWH – *low molecular weight heparin* (niskomolekularni heparin).

Od ovih varijabli, u inicijalnoj multivarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi, kao nezavisni prediktori izdvojili su se nedavna operacija (HR 2,06, 95% CI 1,22–3,46,  $p=0,006$ ), tip 2 dijabetes (HR 2,70, 95% CI 1,27–5,76,  $p=0,010$ ) i istorija krvarenja u prethodnih 6 meseci (HR 6,39, 95% CI 2,60–15,71,  $p<0,001$ ). Naknadnom *backward* eliminacionom regresijom, uz isključenje iz modela prethodnog krvarenja kao najjsnažnijeg prediktora za hemoragijski događaj nakon davanja trombolize (HR 6,39, 95% CI 2,60–15,71,  $p<0,001$ ), u predikciji krvarenja značajne su i druge dve karakteristike: anemija (HR 3,15, 95% CI 1,51–6,56,  $p=0,002$ ) i korišćenje drugih lekova (HR 2,23, 95% CI 1,07–4,64,  $p=0,032$ ).

Prethodno krvarenje je varijabla sa malim brojem ispitanika, ali veoma snažno utiče na nastanak krvarenja na trombolizi. Takođe, ova varijabla je udružena sa anemijom i prethodnom primenom lekova koji mogu da doprinesu krvarenju, tako da u multivarijantnoj analizi potisne ove dve varijable kao nezavisne faktore. Međutim, ove dve varijable, anemija i lekovi koji mogu biti povezani sa krvarenjem su sa veoma visokom učestalošću i u kombinaciji sa ostalim nezavisnim varijablama, osim prethodnog krvarenja, one su nezavisne i veoma su značajni prediktori krvarenja (**Tabela 7**).

**Tabela 7.**

Multivarijantna analiza za predikciju velikog krvarenja u periodu od 7 dana kod lečenja trombolitičkom terapijom

Karakteristike	Model 1 <sup>1</sup> HR, 95% CI, <i>p</i>	Model 2 <sup>1</sup> HR, 95% CI, <i>p</i>
Hirurgija u prethodnih 7–21 dana	2,06 (1,22–3,46), 0,006	/
Diabetes mellitus tip 2	2,70 (1,27–5,76), 0,010	2,56 (1,20–5,48), 0,015
Prethodno krvarenje	6,39 (2,60–15,71), < 0,001	/
Drugi lekovi*	1,61 (0,76–3,42), 0,215	2,23 (1,07–4,64), 0,032
Anemija**	1,66 (0,74–3,71), 0,220	3,15 (1,51–6,56), 0,002

<sup>1</sup> Model 1 – Coxova multivarijantna regresiona analiza; Backward-Wald multivarijantna regresiona analiza koja isključuje varijablu „prethodno krvarenje“ i analizira ostale varijable iz univarijantne analize sa  $p<0,05$ .

\* istovremena primena lekova koji mogu izazvati pojavu krvarenja ili joj doprineti.

\*\* hemoglobin na prijemu manji od 115 g/l za žene, odnosno 120 g/l za muškarce.

HR – *hazard ratio*, CI – *confidence interval* (interval poverenja).

Na osnovu dobijenih rezultata multivarijantne analize, formiran je prediktivni skor nazvan PEBSI (engl. Pulmonary Embolism Bleeding Score Index) za pojavu ranog velikog krvarenja prilikom lečenja trombolitičkom terapijom, sa maksimalnih 9 poena (**Tabela 8**). Svakom elementu skora dodeljen je odgovarajući broj poena u odnosu na vrednosti *hazard ratio*, pokazujući time težinu doprinosa ukupnom riziku. Analizom površine ispod ROC krive, ovako formirani skor pokazuje vrlo dobru predikciju za pojavu major krvarenja u prvih 7 dana od početka lečenja PTE trombolitičkom terapijom (c-indeks 0,79, 95% CI 0,70–0,89,  $p<0,001$ ), što je prikazano i na **Grafiku 3**. Za graničnu vrednost skora od 1,5 poena, kojom se nivo rizika deli na nizak i visok, senzitivnost iznosi 75,86% a specifičnost 71,34%, pozitivni odnos verovatnoća je 1,647, a negativni 0,338. Pozitivna prediktivna vrednost skora je 25,4%, dok je njegova negativna prediktivna vrednost 95,8%, sa tačnošću od 71,7%.

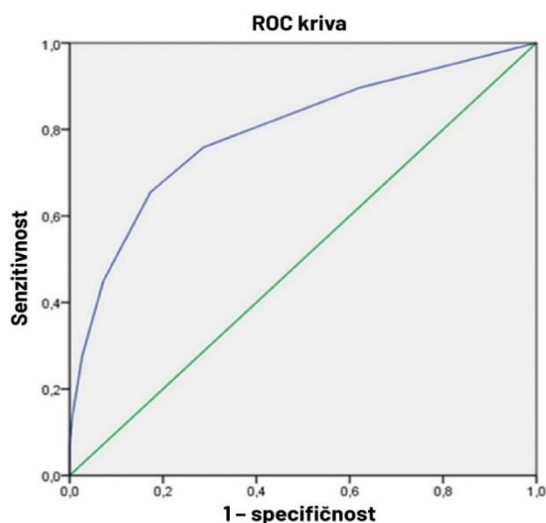
Pacijenti koji u ispitivanoj populaciji imaju vrednost skora 0 ili 1 (njih 246) imaju nizak rizik za krvarenje, dok pacijenti sa skorom 2 ili više (118 pacijenata) pokazuju visok rizik da značajno prokrvare u najranijem periodu (2,8% prema 18,6%,  $p < 0,001$ ) (**Tabela 9**). Odnos šansi (engl. odds ratio – OR) za visok rizik u odnosu na nizak rizik za krvarenje u prvih 7 dana je 7,82 (95% CI 3,24-18,92;  $p < 0,001$ ). Interna validacija skora je sprovedena ispitivanjem vrednosti skora sa dve grupe sa po 50% nasumično odabranih pacijenata iz ispitivane populacije i prikazana je u **Tabelama 10a i 10b**. U obe validirane grupe učestalost krvarenja bila je veoma slična kada se koristio skor kojim se pacijenti dele na one sa niskim i one sa visokim rizikom za krvarenje pri davanju trombolize. U jednoj tako izvedenoj kohorti (grupa A) pacijenti niskog rizika za krvarenje imali su učestalost krvarenja 2,5%, naspram 18% krvarenja u grupi visokog rizika, dok je u drugoj slučajno izabranoj kohorti (grupa B) taj odnos bio je 3,1% prema 19% ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 8.** Elementi novoformiranog prediktivnog modela PEBSI za predviđanje velikog krvarenja u prvih 7 dana pri lečenju trombolitičkom terapijom

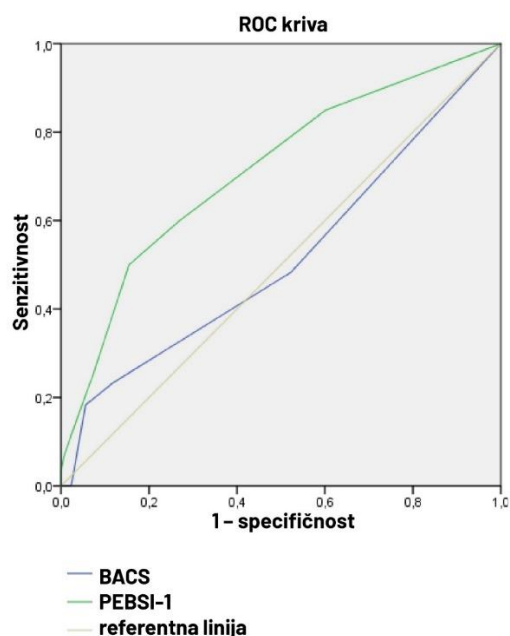
<b>Element skora</b>	<b>Poeni</b>
Ranije krvarenje	3
Skorašnja hirurgija (7-21 dan pre PTE)	2
Diabetes mellitus tip 2	2
Drugi lekovi*	1
Anemija**	1
<b>Maksimalni broj poena</b>	<b>9</b>

\* istovremena primena lekova koji mogu doprineti pojavi krvarenja.

\*\* hemoglobin na prijemu manji od 115 g/l za žene, odnosno 120 g/l za muškarce.



**Grafik 3.** ROC kriva PEBSI skora za predikciju velikog krvarenja u periodu od 7 dana od prijema kod pacijenata lečenih trombolizom. C-indeks 0,79, 95% CI 0,70–0,89,  $p < 0,001$ .



**Grafik 4.** ROC krive PEBSI i BACS skorova za predikciju velikog krvarenja u periodu od 7 dana od prijema kod pacijenata lečenih trombolizom. C-indeks za BACS 0,52, 95% CI 0,43-0,60,  $p=0,717$ ; c-indeks za PEBSI 0,71; 95% CI 0,64-0,79,  $p<0,001$ .

U populaciji PTE bolesnika do sada je kreiran BACS skor koji kvantifikuje rizik za pojavu ranog velikog krvarenja i sastoji se od 4 komponentne: skorašnje krvarenje, godine života  $>75$ , kancer i sinkopa. U našoj populaciji pacijenata, vrednost ovog skora nema statističku značajnost za predikciju krvarenja ukoliko se direktno poredi sa PEBSI (c - indeks za BACS 0,52, 95% CI 0,43-0,60,  $p=0,717$ ; c-indeks za PEBSI 0,71 (95% CI 0,64-0,79,  $p<0,001$ ), **Grafik 4**. Raspodela učestalosti pojedinačnih vrednosti oba skora u našoj populaciji prikazana je na **Graficima 5 i 6**.

**Tabela 9.** Raspodela učestalosti krvarenja u odnosu na nivo rizika, rezultat decision tree analize

Krvarenje	Nizak rizik (PEBSI $<2$ ) n=246 (67,6%)	Visok rizik (PEBSI $\geq 2$ ) n=118 (32,4%)	p vrednost
Da, n (%)	7 (2,8%)	22 (18,6%)	$<0,001$
Ne, n (%)	239 (97,2%)	96 (81,4%)	

**Tabela 10a.** Učestalost krvarenja u grupama niskog i visokog rizika za krvarenje za slučajni uzorak A

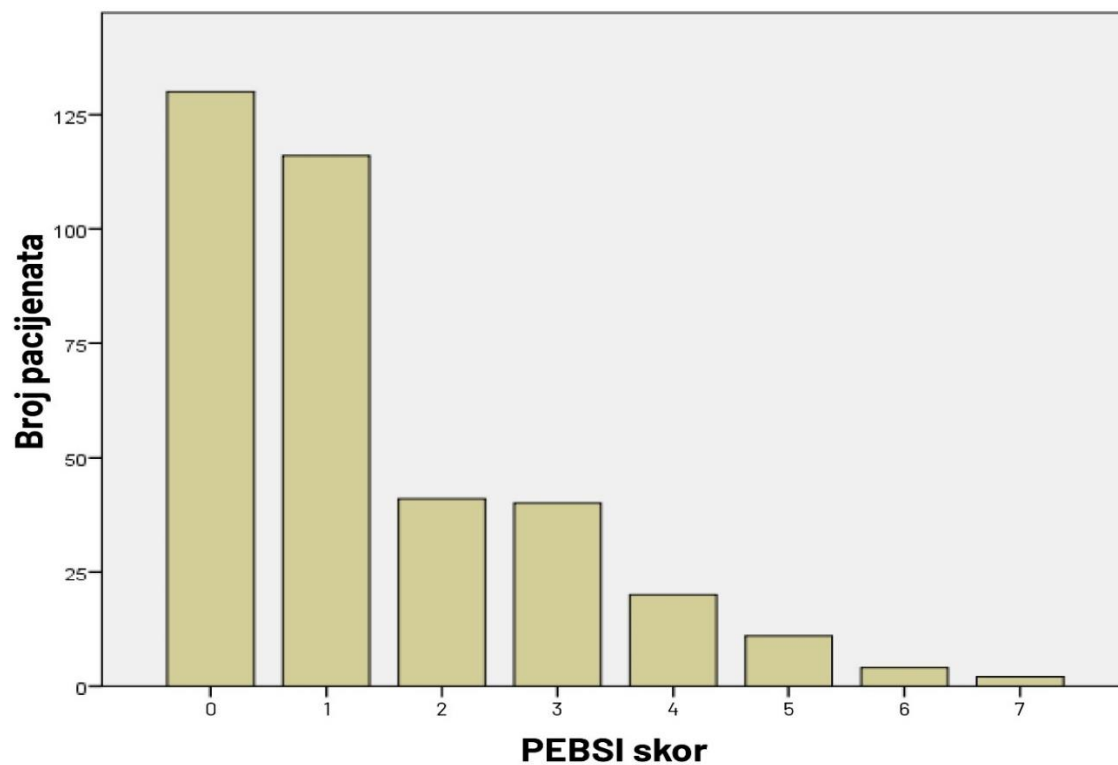
**Slučajni uzorak A (n=169)**

<b>Krvarenje</b>	<b>Nizak rizik (PEBSI &lt;2)</b> n=119 (70,4%)	<b>Visok rizik (PEBSI ≥2)</b> n=50 (29,6%)	<b>p vrednost</b>
<b>Da, n (%)</b>	3 (2,5%)	9 (18%)	<0,001
<b>Ne, n (%)</b>	116 (97,5%)	41 (82%)	

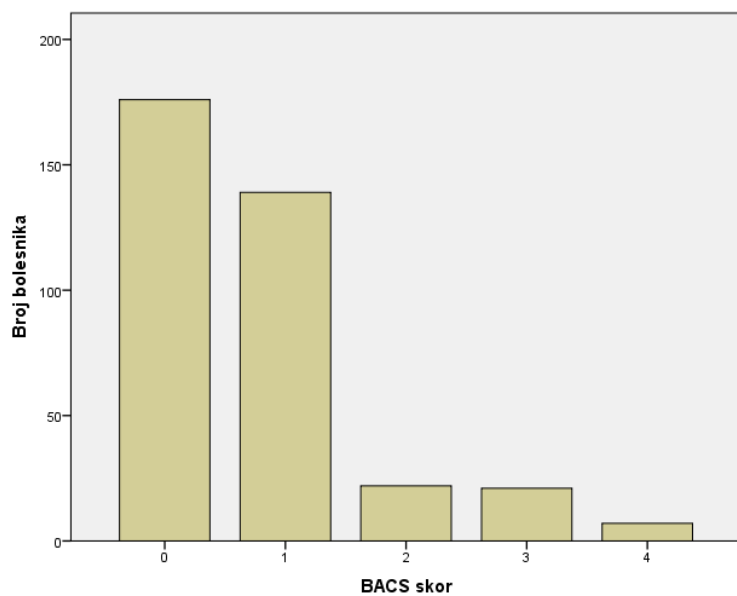
**Tabela 10b.** Učestalost krvarenja u grupama niskog i visokog rizika za krvarenje za slučajni uzorak B

**Slučajni uzorak B (n=195)**

<b>Krvarenje</b>	<b>Nizak rizik (PEBSI &lt;2)</b> n=127 (65,1%)	<b>Visok rizik (PEBSI ≥2)</b> n=68 (34,9%)	<b>p vrednost</b>
<b>Da, n (%)</b>	4 (3,1%)	13 (19,1%)	<0,001
<b>Ne, n (%)</b>	123 (96,9%)	55 (80,9%)	



**Grafik 5.** Broj pacijenata lečenih trombolizom prema vrednosti PEBSI skora

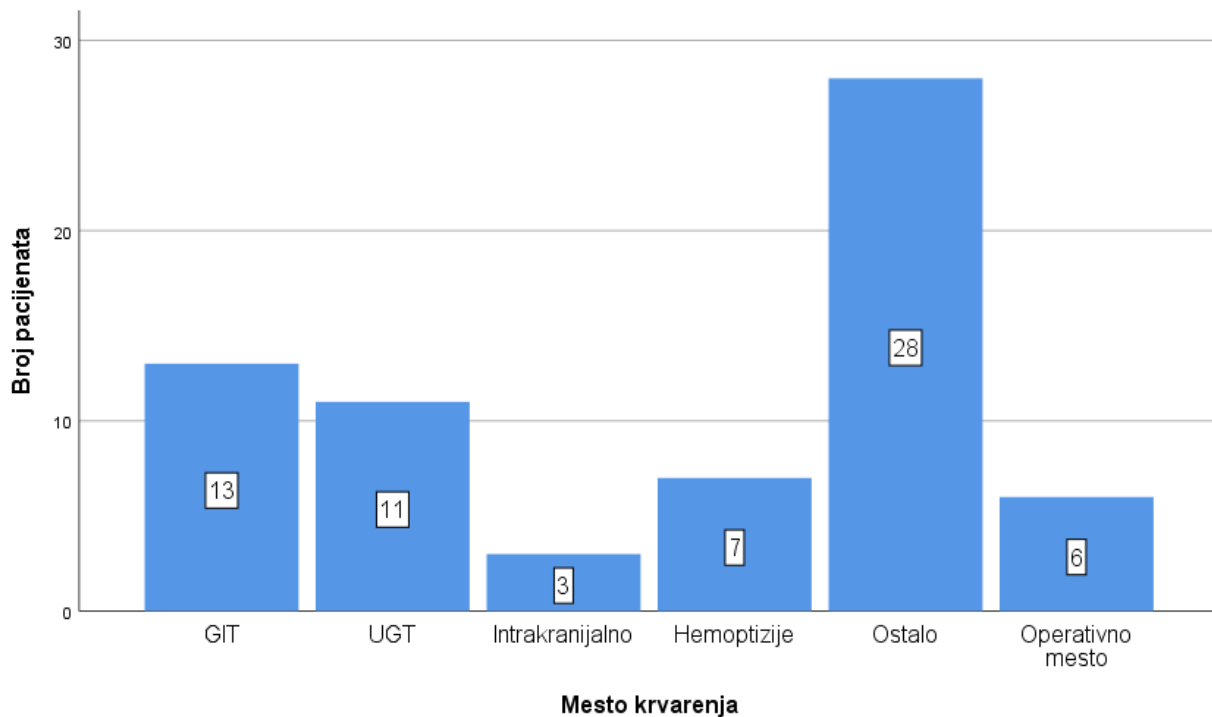


**Grafik 6.** Broj pacijenata lečenih trombolizom prema vrednosti BACS skora

## 4.2 Krvarenje u prvih 7 dana tokom lečenja parenteralnom antikoagulantnom terapijom

Ukupno 1369 pacijenata sa akutnom plućnom embolijom je lečeno samo parenteralnom antikoagulantnom terapijom u prvih 7 dana. Većina pacijenata je lečena niskomolekularnim heparinom (75,1%), dok je kod ostalih lečenje započeto nefrakcionisanim heparinom (24,9%). Veliko krvarenje u prvih 7 dana u ovoj grupi pacijenata se javilo kod njih 68 (5%). U ovom periodu su umrli su 4 pacijenta zbog posledica krvarenja (0,3%).

U grupi pacijenata koja je imala veliko krvarenje tokom lečenja parenteralnom antioagulantnom terapijom, javile su se 3 intracerebralne hemoragije, što čini 4,4% od svih hemoragija, i 0,2% ukupnog broja ispitivanih pacijenata. Od ekstrakranijalnih, najveći broj krvarenja se ispoljio u formi velikih kožnih hematoma (28, odnosno 41% od ukupnog broja krvarenja), manje iz gatrointestinalnog i urogenitalnog trakta (13 (19%) i 11 (16%)), 7 (10%) pacijenata je imalo hemoptizije, i na mestu operativne rane je krvarilo njih 6 (8,8%). Broj pacijenata prema mestu na kom se javilo veliko krvarenje prikazan je na **Grafiku 7**.



**Grafik 7.** Učestalost ranog krvarenja pri lečenju heparinima prema mestu krvarenja



U ovoj populaciji bilo je 738 (53,9%) žena, a 631 (46,1%) pacijent je bio muškog pola. Prosečan uzrast pacijenata bio je  $64,5 \pm 15,7$  godine. I u ovoj grupi ispitanika, analizirane su njihove demografske i kliničke karakteristike same PTE, prisustvo udruženih bolesti, kao i parametri sa samog prijema u bolnicu, koji bi mogli da utiču na razvoj ranog krvarenja.

### **Učestalost krvarenja u odnosu na ispitivane karakteristike.**

Analizom učestalosti krvarenja u odnosu na različite karakteristike samih bolesnika i kliničkih karakteristika bolesti, zaključeno je da se veliko krvarenje češće javljalo ukoliko su pacijenti imali bubrežnu slabost, odnosno sa klirensom kreatinina  $<60$  ml/min (6,7% prema 4,1%,  $p=0,038$ ) i  $< 30$  ml/min (16,7% u poređenju sa 4,0% krvarenja kod višeg klirensa,  $p<0,001$ ), anemiju - uzete su granične vrednosti hemoglobina od 115 g/l za žene, a 120 g/l za muškarce (9,3% naspram 3,3%,  $p<0,001$ ), a takođe bilo je više krvarenja kod onih pacijenata koji su ranije već imali epizodu hemoragijskih komplikacija iz bilo kog razloga (24,1% prema 3,8%,  $p<0,001$ ). Poređenjem učestalosti krvarenja u odnosu na srčani ritam, nađeno je da je ova komplikacija češće bila prisutna kod pacijenata sa permanentnom arijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente koji su primljeni u bolnicu sa sinusnim ritmom. Međutim, dodatnom analizom zaključeno je da je na takav rezultat mogla da utiče upotreba antikoagulantne terapije koja sama po sebi nosi povišeni rizik za krvarenje. Uočeno je da nije krvarenje bilo statistički značajno češće kod težih oblika PTE prema ESC riziku od ranog umiranja.

Stariji pacijenti u ovoj grupi jesu krvarili nešto češće od mlađih, kada je uzeta granica od 75 godina života, ali ta razlika nije statistički značajna. Značajne razlike u učestalosti krvarenja takođe nije bilo ni među polovima. Od laboratorijskih parametara na samom prijemu, krvarenje je bilo češće prisutno ukoliko su pacijenti imali više nivoa zapaljenjskih biomarkera kao što su CRP i leukocitoza, kao i niže vrednosti hemoglobina (**Tabela 11**). Metodom decision tree određena je granični nivo leukocita iznad kog se krvarenje češće javlja, koji iznosi  $10,8 \times 10^9/l$  (**Tabela 12**). Kako i broj leukocita i CRP predstavljaju nespecifične biomarkere inflamacije, za dalju analizu uzet je u obzir parameter sa snažnijom statističkom značajnošću (a to je broj leukocita iznad navedene granične vrednosti), kao što je slučaj i sa analizom dihotomne varijable „anemija” sa unapred definisanom granicom hemoglobina, u odnosu na same kontinuirane vrednosti nivoa hemoglobina.

**Tabela 11.**

Karakteristike pacijenata u odnosu na pojavu velikog krvarenja pri lečenju heparinima u prvih 7 dana

<b>Karakteristike</b>	<b>Bez krvarenja n=1301</b>	<b>Krvarenje n=68</b>	<b>P vrednost</b>
<b><i>Demografske karakteristike</i></b>			
Godine (srednja vrednost $\pm$ SD)	64,4 $\pm$ 15,7	65,7 $\pm$ 15,4	0,755
Starost >75 godina			
Da	355 (94,4)	21 (5,6)	0,577
Ne	942 (95,2)	47 (4,8)	
Ženski pol – n (%)	702 (95,1)	36 (4,9)	0,483
Muški pol – n (%)	599 (94,9)	32 (5,1)	
<b><i>Udružena stanja i bolesti</i></b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) – n (%)			
Normalna uhranjenost	452 (94,6)	26 (5,4)	0,664
Prekomerna telesna masa	391 (94,7)	22 (5,3)	
Gojaznost	178 (96,2)	7 (3,8)	
Arterijska hipertenzija – n (%)			
Da	804 (95,4)	39 (4,6)	0,445
Ne	492 (94,4)	29 (5,6)	
Diabetes mellitus – n (%)			
Da	268 (95,0)	14 (5,0)	1,000
Ne	1033 (95,0)	54 (5,0)	
Srčana slabost – n (%)			
Da	203 (93,5)	14 (6,5)	0,175
Ne	1098 (95,3)	54 (4,7)	
Koronarna bolest – n (%)			0,848
Da	152 (95,6)	7 (4,4)	
Ne	1143 (94,9)	61 (5,1)	
<b>Atrijalna fibrilacija – n (%)</b>			
Ne	1083 (95,8)	47 (4,2)	<b>0,002</b>
Paroksizmalna	98 (93,3)	7 (6,7)	
Permanentna	99 (88,4)	13 (11,6)	
Prethodni šlog – n (%)			
Da	91 (92,9)	7 (7,1)	0,576
Ne	1208 (95,2)	61 (4,8)	
<b>Klirens kreatinina &lt;60 ml/min – n (%)</b>			
Da	448 (93,3)	32 (6,7)	<b>0,038</b>
Ne	848 (95,9)	36 (4,1)	
<b>Klirens kreatinina &lt;30 ml/min – n (%)</b>			
Da	85 (83,3)	17 (16,7)	<b>0,001</b>
Ne	1211 (96,0)	51 (4,0)	
HOBP – n (%)			
Da	147 (95,5)	7 (4,5)	0,495
Ne	1154 (95,0)	61 (5,0)	

<b>Aktivna maligna bolest – n (%)</b>			
Da	206 (95,8)	9 (4,2)	0,732
Ne	1094 (94,9)	59 (5,1)	
<b>Insuficijencija jetre – n (%)</b>			
Da	104 (95,4)	5 (4,6)	0,539
Ne	1197 (95,0)	61 (5,0)	
<b>Operacija u poslednjih 7-21 dana – n (%)</b>			
Da	215 (93,1)	16 (3,9)	0,136
Ne	1085 (95,4)	52 (4,6)	
<b>Upotreba drugih lekova – n (%)</b>			
Da	313 (93,4)	22 (6,6)	0,147
Ne	985 (95,5)	46 (4,5)	
<b>Prethodno krvarenje – n (%)</b>			
Da	60 (75,9)	19 (24,1)	<b>&lt;0,001</b>
Ne	1237 (96,2)	49 (3,8)	
<b>Anemija – n (%)</b>			
Da	340 (90,7)	35 (9,3)	<b>&lt;0,001</b>
Ne	956 (96,7)	33 (3,3)	
<b><i>Pokazatelji težine PTE</i></b>			
<b>Rizik od mortaliteta (ESC model) – n (%)</b>			
Nizak	513 (95,4)	25 (4,6)	0,052
Intermedijarno - nizak	369 (97,1)	11 (2,9)	
Intermedijarno - visok	317 (92,2)	27 (7,8)	
Visok	102 (95,3)	5 (4,7)	
<b>sPESI – n (%)</b>			
0	394 (96,1)	16 (3,9)	0,145
>0	906 (94,6)	52 (5,4)	
<b><i>Klinički i laboratorijski parametri</i></b>			
Srčana frekvencija (/min)	130 (80-110)	100 (85 – 113)	0,091
Sistolni pritisak (mmHg)	130 (110-140)	120 (110 – 138)	0,188
pO <sub>2</sub> (mmHg)	66 (55-78)	69 (53 – 82)	0,920
SPDK (mmHg)	41 (32 – 55)	49 (35 – 58)	0,057
BNP*	1,69 (0,51 – 6,40)	3,52 (0,99 – 10,17)	0,117
Troponin*	1,50 (0,29 - 6,47)	3,0 (0,4 - 18,2)	0,175
D-dimer (µg/l)	4168 (2170 - 7915)	3351 (2075 – 8000)	0,982
Glikemija (mmol/l)	6,5 (5,5 - 8,4)	6,1 (5,3 – 9,6)	0,767
Kreatinin (µmol/l)	89 (73 - 114,7)	97,2 (70 – 144,8)	0,221
Klirens kreatinina (ml/min)	72 (50 – 98)	64,5 (30 – 98)	0,110
<b>Broj leukocita (x10<sup>9</sup>/L)</b>	9,8 (7,67 – 12,4)	11,5 (8,80 – 15,07)	<b>0,001</b>
<b>Nivo hemoglobina (g/L)</b>	132 (117 – 145)	119 (94,3 – 141,7)	<b>0,001</b>
Broj trombocita (x10 <sup>9</sup> /L)	227 (180 – 290)	231 (167 – 294)	0,594
<b>CRP (mg/L)</b>	42,7 (15,7 – 92,4)	72 (29,4 – 139,9)	<b>0,007</b>

SPDK – sistolni pritisak u desnoj komori; BNP – natriuretski peptid tip B; CRP – C-reaktivni protein.

\*vrednosti BNP i troponina date su u vidu uvećanja gornje granične vrednosti

**Tabela 12.** Raspodela učestalosti krvarenja u odnosu na graničnu vrednost leukocita od  $10,8 \times 10^9/l$  na osnovu modela decision tree

Krvarenje	Nizak rizik ( $Le \leq 10,8 \times 10^9/l$ ) n=815 (59,8%)	Visok rizik ( $Le > 10,8 \times 10^9/l$ ) n=549 (40,2%)	p vrednost
Da, n (%)	27 (3,3%)	41 (7,5%)	<0,005
Ne, n (%)	788 (96,7%)	508 (92,5%)	

### Regresiona analiza i formiranje prediktivnog modela

Univarijantnom Koksovom regresijom kojom su analizirani parametri koji su češće bili prisutni u grupi sa pojavom krvarenja, pokazano je da svaki od njih pojedinačno doprinosio da do krvarenja dođe (prethodno krvarenje (HR 7,68, 95% CI 4,52 – 13,08,  $p < 0,001$ ), permanentna atrijalna fibrilacija (HR 2,50, 95% CI 1,34 – 4,69,  $p = 0,004$ ), klirens kreatinina ispod 30 ml/min (HR 4,45, 95% CI 2,53 – 7,80,  $p < 0,001$ ), broj leukocita  $\geq 10,8 \times 10^9/l$  (HR 2,26, 95% CI 1,39 – 3,69,  $p < 0,001$ ), anemija (HR 2,83, 95% CI 1,75 – 4,56,  $p < 0,001$ ). Rezultati univarijantne Koksove regresione analize prikazane u u **Tabeli 13**.

S obzirom da je utvrđeno da je veliki broj pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom već koristio oralnu antikoagulantnu terapiju, odlučeno je da se ova varijabla isključi iz procene njenog uticaja na pojavu krvarenja.

**Tabela 13.**

Univarijantna analiza za predikciju velikog krvarenja u periodu od 7 dana kod lečenja heparinima

	HR (95% CI)	P vrednost
Prethodno krvarenje	7,68 (4,52 – 13,08)	<0,001
Permanentna atrijalna fibrilacija	2,50 (1,43 – 4,69)	0,004
Klirens kreatinina <30 ml/min	4,45 (2,53 – 7,80)	<0,001
Broj leukocita	2,26 (1,39 – 3,69)	<0,001
Anemija*	2,83 (1,75 – 4,56)	<0,001

\* hemoglobin na prijemu manji od 115 g/l za žene, odnosno 120 g/l za muškarce.

Ostali parametri potom su ispitivani multivarijantnom analizom na osnovu čijih rezultata je formiran prediktivni model za krvarenje tokom ranog lečenja PTE parenteralnom antikoagulantnom terapijom. Prema tim rezultatima, kao nezavisni prediktori krvarenja izdvojeni su ranije krvarenje (HR 2,06, 95% CI 1,23 – 3,32,  $p < 0,001$ ), anemija na prijemu (HR 2,02, 95% CI 1,27 – 3,32,  $p = 0,006$ ), klirens kreatinina <30 ml/min (HR 2,73, 95% CI 1,51 – 4,91,  $p < 0,001$ ) i povišen broj leukocita (HR 1,77, 95%

CI 1,07 – 2,92, p=0,027). Imajući u vidu nivo rizika za pojavu velikog krvarenja koji je iskazan odnosom hazarda (HR), svakoj varijabli dodeljen je određen broj poena u finalnom modelu (po 1 poen za ranije krvarenje, anemiju i broj leukocita  $\geq 10,8 \times 10^9/l$ , a za klirens kreatinina  $< 30$  ml/min 2 poena; maksimalni broj poena skora je 5). Rezultati su prikazani u **Tabeli 14**. Decision tree analizom, rizik od krvarenja podeljen je u dve kategorije sa graničnom vrednošću skora od 2 poena, i to tako da pacijenti sa skorom 0 i 1 predstavljaju niskorizične za krvarenje, dok oni kod kojih je skor 2 ili veći, imaju visoku verovatnoću da se krvarenje javi u ranom periodu od 7 dana. Od 1369 pacijenata lečenih na navedeni način, za 14 pacijenata nedostajali su svi podaci potrebni za izračunavanje skora. Od preostalih 1355 pacijenata, 81,1% pripadalo je grupi niskog rizika za veliko krvarenje (vrednosti skora 0 i 1) koje se javilo u 2,6% slučajeva. Manji broj pacijenata (18,9%) imalo je visok rizik da se lečenje iskomplikuje (skor  $\geq 2$ ), što se u ovoj grupi zabeležilo u 15,2% slučajeva (**Tabela 15**). Pacijenti koji imaju skor 2 i više imaju najmanje 6 puta veću šansu da značajno krvare unutar sedam dana od hospitalizacije zbog PTE na parenteralnoj antikoagulantnoj terapiji u odnosu na bolesnike koji imaju PEBSI-1 skor manji od 2 da dobiju značajno krvarenje (OR 6,63; 95% CI 4,01-10,96, p<0.001).

Tako dobijen skor, nazvan PEBSI-1, c – statističkom analizom je pokazao vrlo dobru prediktivnu vrednost sa površinom ispod ROC krive koja iznosi 0,74 (95% CI 0,67 – 0,81, p<0,001), što je prikazano i grafički (**Grafik 8**).

**Tabela 14.**

Multivarijantna analiza za predikciju velikog krvarenja u periodu od 7 dana kod lečenja heparinima i elementi novoformiranog PEBSI-1 skora

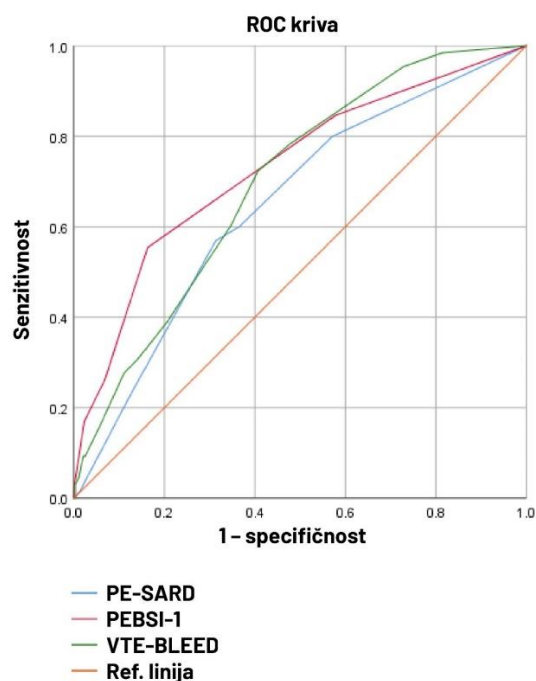
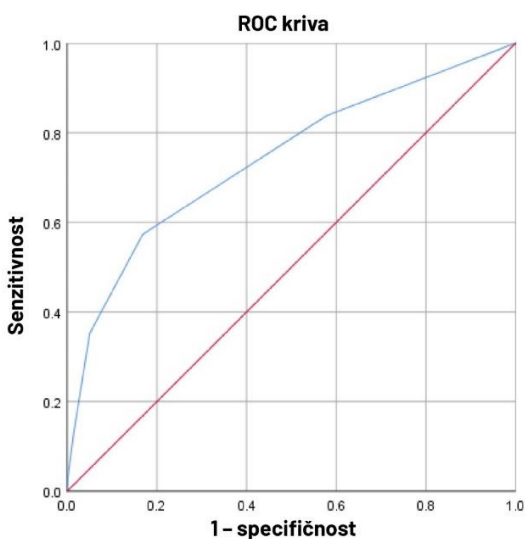
	<b>HR (95% CI), p vrednost</b>	<b>Poeni u skoru PEBSI-1</b>
Klirens kreatinina $< 30$ ml/min	2,73 (1,51 – 4,91), 0,001	2
Prethodno krvarenje	2,06 (1,23 – 3,32), $< 0,001$	1
Anemija*	2,02 (1,27 – 3,32), 0,006	1
Broj leukocita $\geq 10,8 \times 10^9/l$	1,77 (1,07 – 2,92), 0,027	1
<b>Maksimalni broj poena</b>		<b>5</b>

\* hemoglobin na prijemu manji od 115 g/l za žene, odnosno 120 g/l za muškarce.

**Tabela 15.** Raspodela učestalosti krvarenja prema nivoima rizika određenih decision tree analizom

<b>Krvarenje</b>	<b>Nizak rizik (PEBSI-1 <math>&lt; 2</math>) n=1099 (81,1%)</b>	<b>Visok rizik (PEBSI <math>\geq 2</math>) n=256 (18,9%)</b>	<b>p vrednost</b>
<b>Da, n (%)</b>	29 (2,6%)	39 (15,2%)	$< 0,001$
<b>Ne, n (%)</b>	1070 (97,4%)	217 (84,8%)	

Za potrebe poređenja sa postojećim skorovima za krvarenje u VTE, upotrebljeni su PE-SARD i VTE-BLEED skorovi, iako su formirani i validirani na drugačijim populacijama PTE bolesnika, o čemu je detaljnije bilo reči u uvodu. Novoformirani model iz našeg istraživanja pokazao je bolju prediktivnu vrednost u odnosu na preostala dva skora: c-indeks za PEBSI-1 0,73 (95% CI 0,66-0,80), za PE-SARD 0,65 (95% CI 0,58-0,72) i za VTE-BLEED 0,70 (0,64-0,75), a ROC krive prikazane su na **Grafiku 9**.



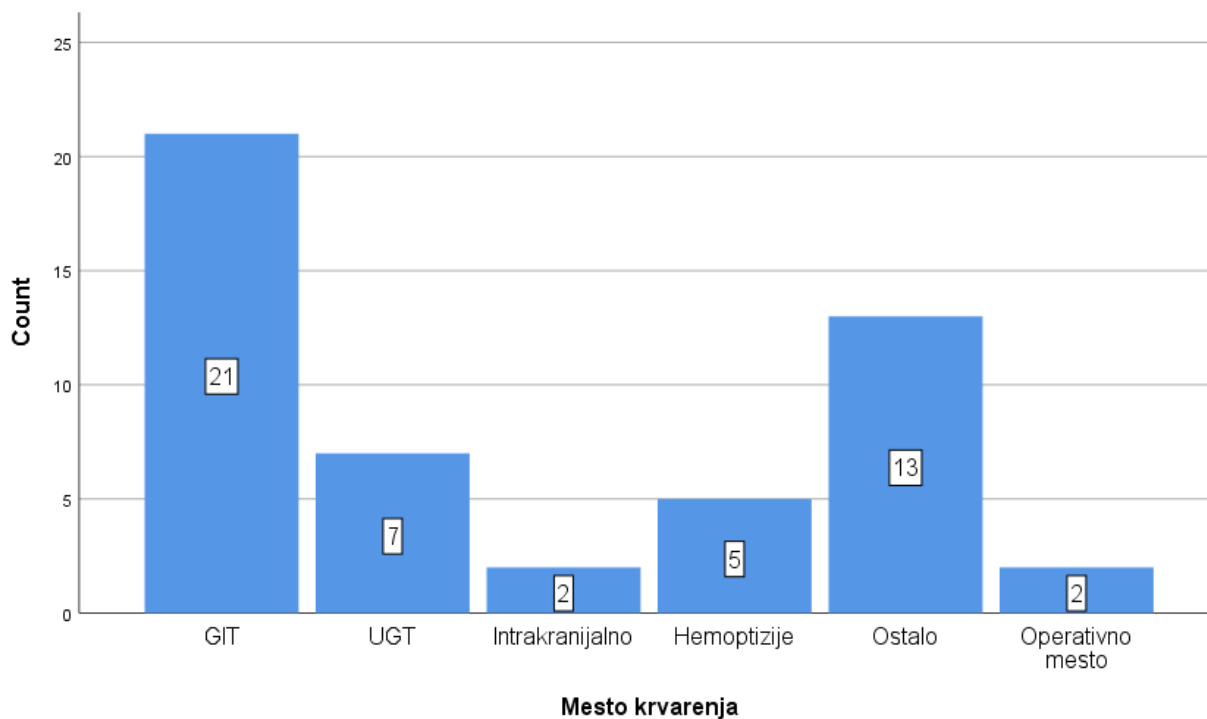
**Grafik 8.** ROC kriva za PEBSI-1 skor, c-indeks 0,74 (95% CI 0,67 – 0,81,  $p < 0,001$ )

**Grafik 9.** ROC krive za novoformirani i postojeće skorove: c-indeks za PEBSI-1 0,73 (95% CI 0,66-0,80), za PE-SARD 0,65 (95% CI 0,58-0,72) i za VTE-BLEED 0,70 (0,64-0,75)

### 4.3 Krvarenje tokom lečenja antikoagulantnom terapijom u periodu od 8. do 90. dana od prijema („kasno krvarenje“)

Od ukupnog broja od 1640 pacijenata koji su praćeni u ovom periodu, veliko krvarenje javilo se kod 51 (3,1%) pacijenta. U ispitivanoj populaciji polna distribucija pacijenta bila je skoro ravnomerna (872 žene što čini 53% pacijenata, i 768 tj. 47% muškaraca). Prosečna starost ispitanika bila je  $63,4 \pm 15,7$  godina.

Od 51 kasne hemoragije u grupi ispitanika, 2 (4%) su bile intracerebralne što čini 0,12% svih pacijenata, dok nijedno krvarenje nije imalo smrtni ishod. Distribucija učestalosti krvarenja po lokalizacija prikazana je na **Grafiku 10**. Pojava major krvarenja najčešće je poticala iz gastrointestinalnog trakta (41%), potom u vidu kožnih hematoma ili sa neprepoznatog mesta (25%), a makroskopsku hematuriju je imalo 14% pacijenata kod kojih se lečenje komplikovalo krvarenjem. Hemoptizije koje su bile značajne javile su se kod 5 (10%) pacijenata, a na mestu operativne rane su krvarila dva pacijenta (4%).



**Grafik 10.** Učestalost kasnog krvarenja prema mestu krvarenja

## Učestalost krvarenja u odnosu na ispitivane karakteristike.

U ovom periodu praćenja, 35 (4%) žena je doživelo krvarenje, što je značajno češće u poređenju sa 16 (2,1%) muškaraca koji su krvarili ( $p=0,032$ ). Nije utvrđeno da se kod starijih pacijenata češće javljaju hemoragijske komplikacije tokom tromesečne primene antikoagulantne terapije.

Od 1640 pacijenata, najveći broj je otpušten iz bolnice sa NOAK (54,7%), i to sa sledećom distribucijom pojedinačnih lekova: rivaroksaban 444 pacijent (49%), apiksaban 282 (31%) i dabigatran 172 (20%). Trećina pacijenata je lečenje nakon inicijalne tj. bolničke faze nastavilo sa vitamin K antagonistima (556, odnosno 33,9%), a njih 186 (11,3%) je nastavilo da prima niskomolekularni heparin u daljim uslovima (starački domovi, druga bolnička odeljenja ili kućni uslovi). Hi kvadrat analizom nije utvrđena značajna razlika u pojavi krvarenja među različitim vrstama lekova (**Tabela 16**).

**Tabela 16.** Učestalost kasnog krvarenja u odnosu na vrstu antikoagulantne terapije

Vrsta leka na otpustu	Krvarenje, n=51	Bez krvarenja, n=1589	p vrednost
Vitamin K antagonisti, n (%)	15 (2,7)	541 (97,3)	
Niskomolekularni heparin, n (%)	12 (6,5)	174 (93,5)	
Rivaroksaban, n (%)	13 (2,9)	431 (97,1)	0,078
Apiksaban, n (%)	8 (2,8)	274 (97,2)	
Dabigatran, n (%)	3 (1,7)	169 (98,3)	

Za ovaj period lečenja PTE pacijenti su sa podjednakom učestalošću krvarili bez obzira na težinu akutne bolesti, binarno klasifikovane pomoću sPESI (0 i >0) ili 4 kategorije rizika određenih ESC modelom. Učestalost krvarenja je bila podjednaka kod pacijenata različitih indeksa telesne težine. Ispitivanjem učestalosti komorbiditeta u grupama pacijenata koji su krvarili, nije bilo značajnih razlika u odnosu na to da li su lečili ili ne arterijsku hipertenziju, diabetes mellitus tip 2, koronarnu bolest, atrijsku fibrilaciju (bilo paroksizmalnu, bilo permanentnu), kao ni kod pacijenata koji su imali moždani udar u ranijoj istoriji bolesti. Više krvarenja bilo je u grupi sa aktivnim malignitetom (5,2%) u odnosu na odsustvo maligne bolesti (2,8%).

Kada je u pitanju bubrežna insuficijencija, krvarenje se značajno češće javljalo samo ukoliko je klirens kreatinina bio ispod 30 ml/min (7,3% u odnosu na 2,8% krvarenja kod većeg klirensa,  $p=0,018$ ). Pokazalo se da oni pacijenti koji su već ranije doživeli krvareće komplikacije, i na ovoj terapiji češće krvare u odnosu na pacijente koji prethodno nisu krvarili (11,5% u odnosu na 2,6%,  $p<0,001$ ). Takođe veća učestalost krvarenja uočena je i u grupi pacijenata koji su na prijemu imali laboratorijske znake anemije tj. nivo hemoglobina manji od 115 g/l kod žena i 120 g/l kod muškaraca (6,5% u odnosu na 1,9% krvarenja kod pacijenata bez anemije,  $p<0,001$ ), kao i kod pacijenata koji su istovremeno koristili drugu medikamentnu terapiju koja može da doprinese pojavi krvarenja (4,6% prema 2,5%,  $p<0,001$ ). Podaci su prikazani u **Tabeli 17**.



## Regresiona analiza i formiranje prediktivnog modela.

Na osnovu univarijantne Coxove regresione analize, kojom su uzeti u obzir parametri sa značajno učestalijom pojavom u grupi krvarenja u periodu od 8. do 90. dana od akutne PTE, uočeno je da su ženski pol (HR 1,95, 95% CI 1,08 - 3,53,  $p=0,026$ ), anemija (HR 3,49, 95% CI 2,01 – 6,05,  $p<0,001$ ), klirens kreatinina ispod 30 ml/min (HR 2,80, 95% CI 1,32 – 5,98,  $p=0,007$ ), aktivna maligna bolest (HR 1,95, 95% CI 1,02 – 3,72,  $p=0,043$ ), ranije krvarenje (HR 4,84, 95% CI 2,48 – 9,43,  $p<0,001$ ) i primena drugih lekova (HR 1,75, 95% CI 0,99 – 3,08,  $p=0,055$ ), potencijalno relevantne varijable koje se mogu povezati sa pojavom krvarenja (**Tabela 18**).

Multivarijantnom Coxovom analizom kao nezavisni prediktori ove komplikacije u sklopu lečenja PTE, izdvojeni su ženski pol (HR 1,77, 95% CI 0,97-3,22,  $p=0,062$ ), anemija (HR 2,43, 95% CI 1,36-4,34,  $p=0,003$ ), klirens kreatinina ispod 30 ml/min (HR 2,01, 95% CI 0,94-4,33,  $p=0,074$ ), ranije krvarenje (HR 3,79, 95% CI 1,91-7,55,  $p<0,001$ ) i primena navedenih lekova (HR 1,62, 95% CI 0,92 – 2,88,  $p=0,096$ ) (**Tabela 19**). Od ovih 5 karakteristika potom je napravljen finalni prediktorni model, tj skor (PEBSI-90) sa sledećim vrednostima pojedinih komponenti (maksimalni broj bodova je 8): prethodno krvarenje i anemija po 2 boda, ženski pol i klirens kreatinina ispod 30 ml/min po 1,5 boda i drugi lekovi 1 bod). Komponente skora prikazane su u **Tabeli 20**. Metodom *decision tree*, skor je dihotomno podeljen tako da označi pacijente niskog i visokog rizika za pojavu velikog krvarenja u periodu primene stabilne antikoagulantne terapije, sa graničnim nivoom od 2 poena (**Tabela 21**). U grupi niskorizičnih za krvarenje (PEBSI-90 do 2 poena) bilo je 977 pacijenata, i od njih je 9 pacijenata (0.9%) imalo ovu komplikaciju. Grupu sa visokim rizikom da prokrvare činilo je preostalih 577 pacijenata za koje je skor mogao biti izračunat prema dostupnosti varijabli, među kojima se veliko krvarenje javilo kod njih 41 (6,2%). Za jednog pacijenta iz cele grupe nedostaju svi podaci na osnovu kojih je analiza bila rađena.

Rezultat c-statistike (površina ispod ROC krive iznosi 0,76; 95% CI 0,70-0,82,  $p<0,001$ ) govori u prilog vrlo dobre prediktivne vrednosti ovako formiranog skora, što je prikazano na **Grafiku 11**.

U poređenju sa dva najčešće korišćena skora za procenu rizika od krvarenja pri primeni antikoagulantne terapije u različitim indikacijama (VTE-BLEED i HAS-BLED), novoformirani PEBSI-90 skor pokazao je značajno veću moć predikcije velikog krvarenja u periodu od 8. do 90. dana u našoj populaciji pacijenata. U poređenju sa preostala dva, HAS BLED skor nije u našoj populaciji pacijenata pokazao dobru moć predviđanja krvarenja. ROC krive prikazane su na **Grafiku 12** (PEBSI-90 (c-indeks 0,75, 95% CI 0,68 – 0,82,  $p<0,001$ ), VTE-BLEED (c-indeks 0,67, 95% CI 0,59 – 0,75,  $p<0,001$ ) i HAS-BLED (c-indeks 0,57; 95% 0,49 – 0,64,  $p=0,09$ )).

**Tabela 17.** Karakteristike pacijenata u odnosu na pojavu krvarenja pri lečenju antikoagulantnom terapijom od 8. do 90. dana

Karakteristike	Krvarenje n=51	Bez krvarenja n=1589	p vrednost
<b>Demografske karakteristike</b>			
Godine (srednja vrednost ± SD)	64±16	67±13	0,300
Starost >75 godina			
Da	13 (3,2)	388 (96,8)	0,869
Ne	38 (3,1)	1197 (96,9)	
<b>Ženski pol – n (%)</b>	35 (4,0)	837 (96,0)	<b>0,032</b>
Muški pol – n (%)	16 (2,1)	752 (97,9)	
<b>Udružena stanja i bolesti</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) – n (%)			
Normalna	23 (4,3)	506 (95,7)	0,126
uhranjenost			
Prekomerna telesna	11 (2,2)	492 (97,8)	
masa			
Gojaznost	46 (3,5)	272 (97,8)	
Arterijska hipertenzija – n (%)			
Da	31 (3,1)	965 (96,9)	1,000
Ne	20 (3,1)	619 (96,9)	
Dijabetes melitus – n (%)			
Da	13 (4,1)	303 (95,9)	0,278
Ne	38 (2,9)	1286 (97,1)	
Atrijalna fibrilacija – n (%)			
Ne	44 (3,2)	1332 (96,8)	0,910
Paroksizmalna	4 (3,3)	116 (96,7)	
Permanentna	3 (2,5)	117 (97,5)	
Koronarna bolest – n (%)			
Da	9 (4,9)	174 (95,1)	0,170
Ne	42 (2,9)	1412 (97,1)	
Prethodni šlog – n (%)			
Da	4 (3,8)	102 (96,2)	0,567
Ne	47 (3,1)	1487 (96,9)	
Klirens kreatinina <60 ml/min – n (%)			
Da	22 (4,0)	525 (96,0)	0,134
Ne	29 (2,7)	1064 (97,3)	
<b>Klirens kreatinina &lt;30 ml/min – n (%)</b>			
Da	8 (7,3)	102 (92,7)	<b>0,018</b>
Ne	43 (2,8)	1483 (97,2)	
<b>Aktivna maligna bolest – n (%)</b>			
Da	12 (5,2)	217 (96,9)	<b>0,045</b>
Ne	39 (2,8)	1371 (97,2)	
Operacija u poslednjih 7-21 dana – n (%)			
Da	10 (3,7)	263 (96,3)	0,567
Ne	41 (3,0)	1325 (97,0)	

<b>Upotreba drugih lekova* – n (%)</b>			
Da	19 (4,5)	401 (95,5)	<b>0,042</b>
Ne	32 (2,6)	1188 (97,4)	
<b>Prethodno krvarenje – n (%)</b>			
Da	11 (11,5)	85 (88,5)	<b>&lt;0,001</b>
Ne	40 (2,6)	1504 (97,4)	
<b>Anemija** – n (%)</b>			
Da	28 (6,5)	400 (93,5)	<b>&lt;0,001</b>
Ne	23 (1,9)	1162 (98,1)	
<b>Pokazatelji težine PTE</b>			
<b>Rizik od mortaliteta (ESC model) – n (%)</b>			
Nizak	11 (2,0)	533 (98,0)	0,153
Intermedijarni - nizak	11 (2,7)	399 (97,3)	
Intermedijarni - visok	21 (4,1)	485 (95,8)	
Visok	8 (4,4)	172 (95,6)	
<b>sPESI – n (%)</b>			
0	11 (2,2)	482 (97,8)	0,215
>0	40 (3,5)	1106 (96,5)	

\*istovremena primena lekova koji mogu doprineti pojavi krvarenja.

\*\* hemoglobin na prijemu manji od 115 g/l za žene, odnosno 120 g/l za muškarce.

BMI – body mass index

### Tabela 18.

Univarijantna analiza za predikciju kasnog velikog krvarenja pri lečenju antikoagulantnom terapijom

<b>Karakteristike</b>	<b>HR, 95% CI</b>	<b>p vrednost</b>
Ženski pol	1,96 (1,08 – 3,53)	0,026
Aktivna maligna bolest	1,95 (1,02 – 3,72)	0,043
Drugi lekovi*	1,75 (0,99 – 3,08)	0,055
Prethodno krvarenje	4,84 (2,48 – 9,43)	<0,001
Klirens kreatinina < 30 ml/min	2,80 (1,32 – 5,98)	0,007
Anemija**	3,49 (2,01 – 6,05)	<0,001

\* istovremena primena lekova koji mogu doprineti pojavi krvarenja.

\*\* hemoglobin na prijemu manji od 115 g/l za žene, odnosno 120 g/l za muškarce.

**Tabela 19.**

Multivarijantna analiza za predikciju kasnog velikog krvarenja pri lečenju antikoagulantnom terapijom

Karakteristike	HR, 95% CI	p vrednost
Ženski pol	1,77 (0,97 – 3,22)	0,062
Klirens kreatinina < 30 ml/min	2,01 (0,94 – 4,33)	0,074
Maligna bolest	1,60 (0,82 – 3,01)	0,166
Drugi lekovi*	1,62 (0,92 – 2,88)	0,096
Prethodno krvarenje	3,79 (1,91 – 7,55)	<0,001
Anemija**	2,43 (1,36 – 4,34)	0,003

\*istovremena primena lekova koji mogu doprineti pojavi krvarenja.

\*\* hemoglobin na prijemu manji od 115 g/l za žene, odnosno 120 g/l za muškarce.

**Tabela 20.**

Novoformirani skor za predviđanje kasnog velikog krvarenja pri lečenju antikoagulantnom terapijom

Element skora PEBSI-90	Poeni
Ženski pol	1,5
Klirens kreatinina <30 ml/min	1,5
Drugi lekovi*	1
Prethodno krvarenje	2
Anemija**	2
<b>Maksimalni broj poena</b>	<b>8</b>

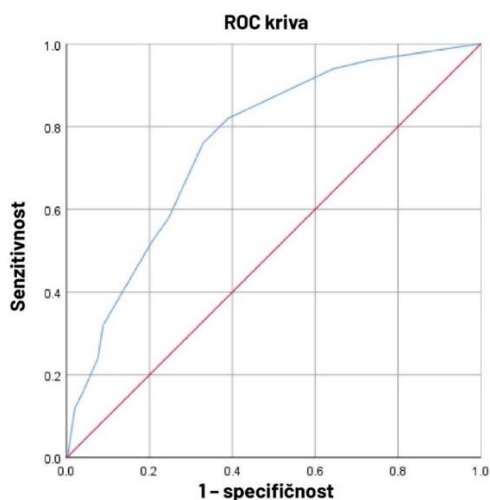
\*istovremena primena lekova koji mogu doprineti pojavi krvarenja.

\*\* hemoglobin na prijemu manji od 115 g/l za žene, odnosno 120 g/l za muškarce.

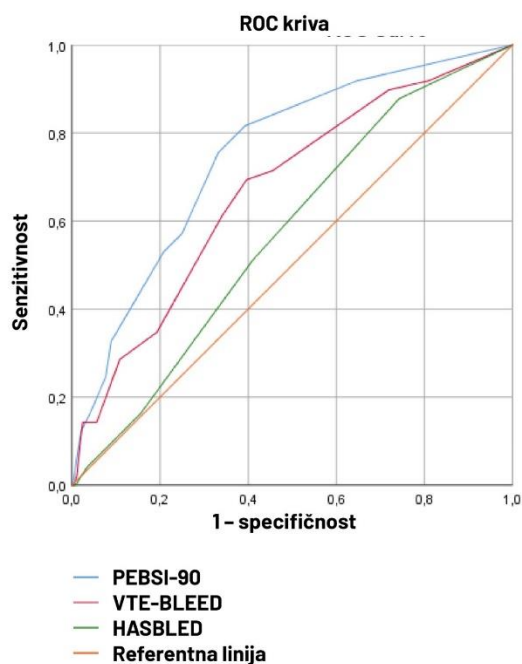
**Tabela 21.**

Raspodela učestalosti krvarenja prema nivoima rizika određenih decision tree analizom

Krvarenje	Nizak rizik (PEBSI-90 <2) n=977 (59,6%)	Visok rizik (PEBSI-90 ≥2) n=661 (40,4%)	p vrednost
Da, n (%)	9 (0,9%)	41 (6,2%)	<0,001
Ne, n (%)	968 (99,1%)	620 (93,8%)	



**Grafik 11.** ROC kriva za PEBSI-90 skor, c-indeks 0,76; 95% CI 0,70-0,82, p<0,001



**Grafik 12.** Poređenje ROC krivih za različite skorove: PEBSI-90 (c-indeks 0,75, 95% CI 0,68 – 0,82, p<0,001), VTE-BLEED (c-indeks 0,67, 95% CI 0,59 – 0,75, p<0,001) i HAS-BLED (c-indeks 0,57; 95% 0,49 – 0,64, p=0,09)

## 5 DISKUSIJA

Izbor terapije u lečenju pacijenata sa akutnom PTE zavisi od procenjenog rizika od mortaliteta kao i od procene rizika od krvarenja, koji do sada nije standardizovan i nije definisan algoritmima kada su u pitanju pacijenti sa akutnom PTE. Sistemska trombolitička terapija se preporučuje kao prvi izbor za reperfuziju kod pacijenata sa PTE visokog rizika, u odsustvu apsolutnih kontraindikacija za njenu primenu (26,52). Prema aktuelnim vodičima, pacijenti sa intermedijarno-visokim rizikom treba da se leče parenteralnom antikoagulantnom terapijom uz praćenje u jedinicama intenzivne nege najmanje prvih 48h. Ukoliko dođe do pogoršanja hemodinamskog statusa, preporučuje se eskalacija terapije odnosno započinjanje lečenja i trombolizom. Kod pacijenata sa intermedijarno-niskim i niskim rizikom lečenje se započinje parenteralnom antikoagulantnom terapijom ili eventualno odmah oralnim lekovima. Retko se dešava da ovi oblici progrediraju u teži oblik, ukoliko je sprovedeno adekvatno antikoagulantno lečenje. Lečenje antikoagulantnom terapijom treba da traje najmanje tri meseca kako bi se smanjio rizik za ponovnu PTE. U svakoj fazi lečenja važno je proceniti i rizik za nastanak krvarećih komplikacija.

U našem istraživanju ispitali smo povezanost pojedinih karakteristika sa pojavom velikog krvarenja prema minimalno modifikovanoj definiciji ISTH u tri grupe pacijenata sa akutnom plućnom tromboembolijom: 1) za krvarenje u prvih 7 dana kod pacijenata lečenih trombolitičkom terapijom, sa pretpostavkom da je krvarenje u tom periodu povezano upravo sa primenom trombolitičke terapije, 2) za rano krvarenje u prvih 7 dana, kod pacijenata lečenih parenteralnom antikoagulantnom terapijom, opet sa pretpostavkom da se parenteralna terapija najčešće primenjuje 5-7 dana od prijema u bolnicu, 3) za kasno krvarenje u periodu između 8. i 90. dana, kod pacijenata lečenih antikoagulantnom terapijom, a u ovom slučaju velika većina bolesnika je nakon sedam dana prevedena na oralnu antikoagulantnu terapiju, pa krvarenje u ovom periodu najviše odražava krvarenje usled primene ovih lekova.

Na osnovu dobijenih faktora rizika za svaku grupu pojedinačno formirani su skorovi koji upućuju na stepen rizika od krvarenja (PEBSI, PEBSI-1 i PEBSI-90), a svaki od ovih skorova deli taj rizik u dve kategorije - na nizak i visok za pojavu major krvarenja u datom vremenskom periodu. Posmatrajući sve grupe, očekivano najčešća velika krvarenja su se javila u grupi pacijenata kod kojih je primenjena trombolitička terapija (7,9%), a procenat krvarećih komplikacija je bio manji kod primene samo parenteralne antikoagulantne terapije i najmanji kod primene antikoagulantne terapije nakon sedam dana od prijema (5% krvarenja u prvih 7 dana, i 3,1% u periodu od 8. do 90. dana). Takva dinamika rezultata ne iznenađuje i u skladu je sa dosadašnjim ispitivanjima. Iako se radi o pacijentima drugačijih karakteristika, različitim vrstama primenjene terapije, kao i drugačijim periodima praćenja, uočeno je da se neke varijable izdvajaju kao prediktori krvarenja u različitim periodima lečenja i nezavisno od vrste terapije. U sve tri ispitivane populacije, sa pojavom krvarenja u datom vremenskom intervalu povezane su ranije krvarenje u istoriji bolesti i anemija, teži stepen bubrežne insuficijencije značajan je predisponirajući faktor za sve pacijente na antikoagulantnoj terapiji bilo da su ispitivani u periodu u prvih 7 dana ili kasnije. Interesantno je da aktivna maligna bolest nije identifikovana ni u jednoj grupi kao nezavisni prediktor krvarenja.

## 5.1 Trombolitička terapija i rano krvarenje

Stopa smrtnosti pacijenata sa hemodinamski nestabilnom PTE još uvek je visoka, i kreće se od 13,6% prema meta analizi 4 registra (112), preko 46,9% u Nemačkoj (113), do čak 49,8% u američkom registru iz 2017. godine (114). I pored ovako visoke stope smrtnosti, mali procenat hemodinamski nestabilnih pacijenata leči se trombolitičkom terapijom. U pomenutim studijama taj procenat je iznosio 21,3% u Nemačkoj, odnosno 16,0% u SAD. Pretpostavlja se da prisustvo komorbiditeta kao opštih faktora rizika za krvarenje, ograničava širu primenu trombolitičke terapije u ovim velikim grupama neselektovanih pacijenata. Takođe, normotenzivni pacijenti kod kojih se bolest manifestuje disfunkcijom desne komore i povišenim vrednostima troponina imaju mortalitet od oko 8% (27). Međutim, u randomizovanim studijama smrtnost je značajno niža. Tako je u najvećoj randomizovanoj PEITHO studiji, koja je ispitivala lečenje plućne embolije intermedijarno-visokog rizika trombolizom u poređenju sa primenom heparina uz placebo, smrtnost u prvih 7 dana iznosila 1,2% za sve uzroke smrti u grupi lečenoj trombolitičkom terapijom, u poređenju sa 1,8% u grupi lečenoj heparinom, odnosno 2,4% prema 3,2% posle 30 dana (52). Do sličnih rezultata došli su i Chatterjee i sar. u meta analizi, jer je smrtnost u grupi intermedijarnog rizika (hemodinamski stabilni sa objektivno procenjenom funkcijom desne komore) u grupi lečenih trombolizom iznosila 1,39%, a u grupi lečenoj heparinom 2,92% (54). Izvesne razlike u mortalitetu se delom mogu objasniti različitim kriterijumima za intermedijarno-visok rizik, jer su u različitim studijama u tu kategoriju svrstani normotenzivni bolesnici koji su imali minimalno povišene biomarkere disfunkcije srca, ili su imali samo jedan, bilo koji pozitivan ehokardiografski kriterijum oštećenja desnog srca. S obzirom da nije uvek lako oceniti da li se radi o akutnim promenama ili su uočene promene posledica hroničnih stanja, kao i da povišeni biomarkeri mogu biti odraz i drugih oboljenja, moguće je da su u ovim studijama u grupu intermedijarno-visokog rizika delom bili uključeni i bolesnici zapravo nižeg rizika koji su doprineli nižoj stopi mortaliteta u analizama. Deluje da bi za što preciznije zbrinjavanje ovih bolesnika „sive zone“ bilo korisno jasnije i strože definisanje skupa kriterijuma za definisanje intermedijarno-visokog rizika.

U PEITHO studiji, u grupi lečenoj trombolizom, veliko krvarenje prema ISTH kriterijumima registrovano je kod 11,5% pacijenata, a kod 2% hemoragijski moždani udar. U ovoj studiji korišćena je tenekteplaza kao trombolitik. Gledajući potencijalnu efikasnost, takva odluka je razumna, s obzirom da je primena pune terapijske doze tenekteplaze značajno brža u odnosu na rtPA (bolus injekcija TNK naspram dvočasovne intravenske infuzije rtPA), a već je i prethodno pokazan povoljan profil efikasnosti i bezbednosti ovog leka kod hemodinamski stabilnih bolesnika sa disfunkcijom desne komore (68). Međutim, s obzirom da je reč o pacijentima koji nisu u stanju reanimacije ili šoka, i da po drugim kliničkim parametrima nisu u neposrednoj životnoj opasnosti, moguće je da primena ovako brze i agresivne terapije nije neophodna, ukoliko je na raspolaganju drugi trombolitički agens, čime se potencijalno dodatno redukuje rizik za krvarenja. Tome u prilog ide rezultat meta-analize (Marti i sar), u kojoj je subanaliza pokazala da je tenekteplaza bila povezana sa većim rizikom od razvoja velikog krvarenja (OR 5,02), uključujući intrakranijalno ili fatalno (OR 7,32), u poređenju sa primenom tPA (OR 1,07 i 1,09) (45). Ipak, glavna zamerka svim meta analizama je da se ne radi o randomizovanom, direktnom poredjenju trombolitika, pa je tako u pomenutoj meta analizi u jednoj studiji paradoksalno bilo 5 puta manje krvarenja u grupi lečenoj alteplazom nego u grupi lečenoj heparinom, što je direktno uticalo na zaključak o potencijalnoj razlici u bezbednosti trombolitika.

U populaciji od 364 pacijenta koji su učestvovali u našem ispitivanju (za tri pacijenta nije bilo podataka za sve ispitivane varijable), a koji su imali visoko ili intermedijarno-visokorizičnu PTE, i lečeni

su aktivatorom tkivnog plazminogena, otkriveno je 5 faktora povezanih sa pojavom velikog krvarenja u prvih 7 dana od prijema u bolnicu. Prethodno značajno krvarenje, dijabetes i skorašnja operacija pokazali su najsnažniju povezanost sa pojavom velikog krvarenja nakon primene trombolize u akutnoj PTE, i oni predstavljaju *major* faktore rizika. Dopunskom statističkom analizom anemija i istovremena upotreba lekova koji mogu predisponirati krvarenje svrstani u *minor* faktore rizika. Ranije krvarenje je u ovom istraživanju pokazalo najjaču prediktivnu vrednost za pojavu trombolizom izazvanog krvarenja. Nedavno krvarenje predstavlja relativnu kontraindikaciju za davanje trombolitičkog agensa (26), a takođe predstavlja element većine skorova za procenu rizika od krvarenja, kao što su PE-SARD, BACS, RIETE, VTE-BLEED, HAS-BLED, ATRIA, OBRI (75,77,94,99,101,103,104). Istraživanje je takođe pokazalo da su dijabetičari pod značajno povišenim rizikom za hemoragične komplikacije. U velikoj GUSTO studiji, koja je obuhvatila oko 40.000 pacijenata koji su u akutnom infarktu miokarda lečeni streptokinazom ili tPA, pokazano je da su dijabetičari značajno češće imali krvarenje koje je zahtevalo transfuziju (116,117).

Nedavna hirurška intervencija je takođe relativna kontraindikacija za primenu trombolitika, a ujedno i *major* faktor rizika na osnovu rezultata našeg istraživanja. Pod nedavnom hirurgijom se u ovom radu podrazumevalo da je operacija urađena od 7. do 21. dana pre prijema u bolnicu zbog PTE. Pacijenti koji su primljeni u periodu od nultog do sedmog dana nakon veće hirurgije, imali su apsolutnu kontraindikaciju za primenu bilo koje doze trombolitika i nisu uključeni u ovo istraživanje. Prethodna hirurška intervencija jeste faktor rizika za krvarenje, međutim bitna su najmanje dva elementa koja utiču na tu predispoziciju. Jedan je vreme, jer vremensko udaljavanje od operacije smanjuje rizik od krvarenja, a drugi je vrsta intervencije, jer pojedine, naročito onkološke, vaskularne, neurohirurške i ortopedske operacije, imaju posebno visok rizik od krvarenja. Postoje izveštaji u vidu prikaza slučajeva kada je sistemska trombolitička terapija primenjena vrlo rano posle hirurške intervencije sa povoljnim ishodom (118). Ovaj rad, proistekao iz naše sredine je, kao prvi u svetskoj literaturi u kome je primenjena puna doza trombolitika vrlo rano posle hirurške intervencije, citiran u najprestižnijem časopisu (119). Ipak, u skladu sa savremenim terapijskim mogućnostima, u ESC vodiču za plućnu emboliju operacije su kontraindikacija za trombolizu čak tri nedelje, ne precizirajući druge okolnosti.

Očigledno je da su potrebna dodatna istraživanja na ovom polju čiji bi rezultati mogli da preciznije odrede rizik za krvarenje vezan za postoperativnu primenu trombolize.

U našem istraživanju, pacijenti koji su istovremeno sa pojavom PTE koristili druge lekove koji nose rizik za krvarenje (antitrombocitni, antikoagulantni, nesteroidni antiinflamatorni lekovi i kortikosteroidi), kao i oni koji su imali anemiju pri prijemu, bili su pod nešto većim rizikom da krvare ukoliko su lečeni trombolizom.

Anemija može na različite načine predisponirati krvarenje. Ona može biti direktna posledica okultnog krvarenja, prisutna je u mnogim komorbiditetima koji se takođe mogu povezati sa krvarenjem, udružena je sa renalnom, srčanom i jetrenom insuficijencijom. Donekle je i sama po sebi je faktor rizika za krvarenje, jer i eritrociti aktivno učestvuju u procesima hemostaze.

Na osnovu rezultata naše studije, upotreba lekova koji mogu doprineti krvarenju i anemija su dva faktora koja nisu nezavisni prediktori krvarenja, ali pri njihovom istovremenom postojanju ili pri postojanju bilo kog drugog pomenutog prediktora osim ranijeg krvarenja, značajno se povećava mogućnost pojave hemoragije nakon trombolitičke reperfuzije.

Uprkos pretpostavci da su starije godine života značajne za pojavu hemoragijskih komplikacija, u našem istraživanju nije uočena njihova povezanost. Sigurno da je jedan od razloga za takav rezultat pristrasnost ordinirajućih lekara u odlučivanju o načinu lečenja, odnosno da je životno doba unapred bilo



uključeno u donošenje odluke o primeni trombolitičke terapije, posebno ukoliko se radilo o pacijentima koji su imali i druge faktore rizika za krvarenje. Drugi razlog je što su pomenuti, značajni faktori istisnuli godine života kao značajan faktor rizika za krvarenje u multivarijantnoj analizi. U STREAM studiji koja je sprovedena praktično istovremeno sa PEITHO, u kojoj su bolesnici sa infarktom miokarda sa ST elevacijom primali TNK prehospitalno, primećeno je da se veliko krvarenje javilo sa neprihvatljivom učestalošću kod bolesnika koji su stariji od 75 godina, tako da je u toku sprovođenja studije donesen amandman protokola da se kod bolesnika koji su stariji od 75 godina primenjuje pola predviđene doze date u bolusu TNK (115). U PEITHO studiji je 34% bolesnika bilo starije od 75 godina, i mada je procentualno bilo više krvarenja kod starijih od 75 godina sa punom dozom TNK, statistički nije bilo značajnije češćeg krvarenja u odnosu na mlađe bolesnike. U PEITHO studiji krvarenje se javljalo sa većom učestalošću kod starijih od 75 godina i kod osoba ženskog pola, međutim ove osobine nisu ispitivane zajedno sa ostalim poznatim ili potencijalnim činiocima rizika za krvarenje, i njihova nezavisna predikcija krvarenja nije evaluirana. U našem istraživanju nije bilo čak ni težnje ka značajnosti povezanosti kada su u pitanju godine >75 u poređenju sa mlađim pacijentima, ali treba ima u vidu da je prosečna starost bolesnika u našoj ispitivanoj grupi manja i iznosi 62 godine, kao i da je procenat starijih od 75 godina takodje manji (20%).

Kresoja i saradnici objavili su rezultate svoje kohortne studije koja se bavila problemom krvarenja u akutnoj PTE lečenoj trombolizom (74). Njihov multinacionalni registar obuhvatio je 555 pacijenata koji su primili najmanje 50% od pune doze tPA. Starosno doba je bilo udruženo sa nastankom velikog krvarenja samo kod hipotenzivnih pacijenata, dok kod normotenzivnih to nije bio slučaj. Na osnovu rezultata ovih nekoliko većih istraživanja, moglo bi se zaključiti da starije životno doba nije samo po sebi značajan rizik za krvarenje, već samo u kombinaciji sa drugim činiocima rizika.

Dalje, u istraživanju Kresoje i saradnika, anemija je bila prediktor krvarenja o obe podgrupe. Prethodna hirurška intervencija i jačina glomerularne filtracije  $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  bile su povezane sa velikim krvarenjem kod hipotenzivnih pacijenata i kod žena, dok je sinkopa kao manifestacija bolesti uticala na pojavu krvarenja kod onih pacijenata koji su na prijemu bili normotenzivni. Sinkopa je verovatno važan faktor rizika za krvarenje u slučajevima kada postoje vidljive ili nevidljive povrede, iz kojih kasnije može doći do značajnog krvarenja na trombolitičku terapiju, pa bi u tom smislu bilo važno isključiti pre svega intrakranijalne povrede kod ove podgrupe pacijenata. Prediktivna vrednost prethodnog krvarenja, prisustvo diabetes mellitusa i lekova koji mogu uticati na razvoj krvarenja osim aspirina, nije prikazana u njihovoj studiji (74). S obzirom da je reč o podacima iz registra gde je unapred u odlučivanje o primeni trombolize već uključen rizik za krvarenje, ne znamo sa sigurnošću uticaj nekih dobro poznatih činilaca rizika za krvarenje, kao što su godine života kao i bubrežna insuficijencija težeg stepena, pa i prisustvo aktivne i lečene maligne bolesti.

Doza tPA i dužina infuzije bi mogli da budu važne determinante velikog krvarenja u lečenju akutne PTE i sve je češće tema istraživanja kada su u pitanju procena efikasnosti i komplikacija. Registar iz SAD sa podacima iz 420 bolnica najveća je objavljena studija (548 mečovanih parova ispitanika) u kojoj su upoređivane efikasnost i bezbednost primene pune doze (100 mg) i polovine doze (50 mg) tPA date sistemski. Tom prilikom nisu dokazane značajne razlike u incidenci velikog krvarenja između te dve grupe pacijenata; štaviše, postojala je značajna potreba za eskalacijom terapije u grupi koja je primila redukovanu dozu leka, bez uticaja na smanjenje mortaliteta (59). U istraživanju koje je takođe proisteklo iz REPER registra, sa relativno malim brojem ispitanika - 93, redukovana doza tPA od 25 mg primenjena lokalno putem katetera, nije smanjila pojavu velikog krvarenja u poređenju sa duplo većom dozom koja je primenjena intravenskim putem (120). Jedan od razloga je verovatno i novo potencijalno mesto za krvarenje u slučaju plasiranja katetera, a to je mesto punkcije što je najčešće zajenička femoralna vena.

Standardni protokol, koji je i preporučen od strane ESC preporuka je primena 100 mg tPA tokom 2 sata. Ovako data trombolitička terapija dovodi do brze potrošnje fibrinogena i plazminogena, ali i do aktivacije trombocita. Ovo ima za posledicu veliki broj promena u hemostaznom sistemu, gde dolazi do izražene sklonosti ka krvarenju zbog hipofibrinogenemije, i do sklonosti ka trombozi zbog hipoplazminogenemije i aktivacije trombocite. Kod primena manjih doza tPA u kontinuiranoj infuziji, ne dolazi do ovih teških promena hemostaznih parametara, a i sporija infuzija omogućava kontrolu koncentracije fibrinogena, pa i drugih faktora koagulacije i fibrinolitičkog sistema. Sa druge strane, fibrin specifičnost tPA se donekle gubi sa produženom infuzijom, jer razloženi oligomeri fibrina kojih sada ima u dužem vremenskom periodu, nose sa sobom vezan tPA tako da nastaje sistemsko litičko dejstvo, što može dovesti čak i do povećanog rizika za krvarenje iako se primenjuju manje doze leka. U toku je studija u kojoj se ispituje efikasnost i bezbednost smanjene intravenske doze trombolitika kod bolesnika sa PTE intermedijerno-visokog rizika (121).

Precizniju procenu rizika za krvarenje pružaju modeli koji su izvedeni sumiranjem pojedinačnih prediktora, i mogu imati ulogu u individualnom odlučivanju o načinu lečenja.

Iz naše populacije bolesnika, od napred navedenih činioca rizika izveden je PEBSI skor kojim se rizik za krvarenje u prvih 7 dana kategoriše kao nizak i visok, sa ciljem pokušaja bolje selekcije bolesnika koji su potencijalni kandidati za lečenje trombolitičkom terapijom.

Do sada su objavljena samo dva modela formirana u populacijama pacijenata lečenih trombolizom. Od pretpostavljenih faktora rizika za krvarenje, iz RIETE registra dobijen je BACS skor koji obuhvata skorašnje krvarenje, životno doba >75 godina, aktivni malignitet i sinkopu. I u tom istraživanju ranije krvarenje je najsnažniji prediktor krvarenja. U našoj populaciji BACS skor pokazao je nisku moć da predvidi krvarenje, tek nešto veću od slučajnosti (0,52, 95% CI 0,43 – 0,60, p=0,717). Značajna razlika kod formiranja BACS i PEBSI skorova je vreme pojave krvarenja, koje je u našoj studiji bilo prvih 7 dana, a u RIETE registru 30 dana.

Charettjee i saradnici su formirali jedini skor za predviđanje intracerebralne hemoragije kod bolesnika sa PTE koji su primili trombolizu. Pokazali su da je raniji moždani udar koji je ostavio neurološke posledice upravo najveći rizik za intrakranijalno krvarenje, i da tome doprinose još i životno doba >65 godina, periferna arterijska bolest i prethodni infarkt miokarda, ali sa oko 5 puta manjim rizikom u odnosu na preležan cerebrovaskularni događaj, bilo ishemijski ili hemoragijski. Autori su time sugerisali, da ishemijski moždani udar, koji je jedna od relativnih kontraindikacija za trombolizu, treba da bude jedan od glavnih ograničenja za primenu ove terapije, naročito ako se radi o plućnim embolijama koje nisu neposredno životno ugrožavajuće. Postavlja se pitanje da li su infarkt miokarda i periferna arterijska bolest same po sebi činioci rizika kao odraz bolesti krvnih sudova uopšte, ili su sa krvarenjem u vezi zbog istovremenog korišćenja antitrombocitnih lekova u ovim bolestima.

Zbog male učestalosti preležanog moždanog udara, kao i teškog stepena bubrežne i jetrene insuficijencije u našem registru, krajnji rezultati ne mogu sa sigurnošću biti primenjeni na te subpopulacije bolesnika.

## **5.2 Parenteralna antikoagulantna terapija i rano krvarenje**

Parenteralna antikoagulantna terapija nefrakcionisanim heparinom i niskomolekularnim heparinima je i dalje najčešće primenjena osnovna antikoagulantna terapija kod bolesnika sa akutnom PTE. Većina bolesnika sa PTE započinje antikoagulantnu terapiju sa heparinima jer oni brzo deluju i za njih postoji široko dostupan antidot – protamin, koji barem delimično može da dovede do reverzije

dejstva ovih lekova, naročito nefrakcionisanog heparina. Ovi lekovi se najčešće daju nekoliko dana, i izbegava se njihova primena duže od 7 dana zbog razvoja heparinom indukovane trombocitopenije koja je posredovana antitelima i češće se razvija na nefrakcionisani heparin (64). Antikoagulantno dejstvo heparina je dosta nepredvidivo zbog njihovog velikog vezivanja za proteine plazme i zbog različitih metaboličkih puteva kojima se razgrađuju. Ali razvijeni su standardizovani testovi kojima se može pratiti i kontrolisati njihova aktivnost, aktivirano parcijalno trombotično vreme za nefrakcionisani heparin i anti Xa aktivnost za niskomolekularne heparine, što kliničarima donekle uliva sigurnost u primeni ovih lekova. Interesantno je da je korelacija nalaza ovih testova sa krvarenjem prilično mala (79).

Pacijenti u akutnoj fazi PTE su sigurno najvulnerabilniji za krvarenje. Različiti komorbiditeti i hemodinamsko stanje bolesnika, kao i prethodna upotreba lekova mogu da dovedu do sklonosti ka krvarenju. Hipotenzivni bolesnici skloni su razvoju akutne insuficijencije bubrega, jetre i srca, acidoze, hipoksemije, što sve doprinosi disfunkciji hemostaznog sistema i povećava sklonost ka krvarenju.

Kao rezultat našeg istraživanja, od 1369 pacijenata lečenih samo nekim od heparinskih preparata, 5% je ispoljilo znake velikog krvarenja u prvih 7 dana. Značajno snižena bubrežna funkcija na prijemu, anemija i prethodno krvarenje očekivani su nezavisni prediktori krvarenja u ovoj grupi bolesnika. Osim navedenog, leukocitoza se u našem istraživanju pokazala kao značajan činilac rizika za rano krvarenje. U jednom od malobrojnih istraživanja koje se bavilo ispitivanjem faktora rizika za krvarenje u PTE pri primeni heparina, leukocitoza je takođe pokazala značajnost u univarijantnoj analizi ali je naknadno istisnuta u kombinaciji sa ostalim testiranim varijablama (79).

Leukocitoza u plućnoj emboliji može biti znak druge bolesti koja je povezana i sa razvojem PTE i sa hemoragijama, kao i znak infarkta pluća koji je neretko povezan sa hemoptizijama (122).

Na osnovu 4 nezavisna prediktora, formiran je PEBSI-1 skor sa pripadajućim poenima pojedinačnih elemenata shodno vrednosti HR u multivarijantnoj statistici. Leukocitoza, bubrežna insuficijencija i anemija na prijemu nose po 1 poen, dok se za podatak o ranijem krvarenju u ovom modelu dobijaju 2 boda. Skor je pokazao vrlo dobru mogućnost predviđanja velikog krvarenja u prvih 7 dana, i kategorisanje pacijenata na nizak (0 i 1 poen) i visok rizik (2 i više poena).

Za procenu rizika za ranu (intrahospitalnu) pojavu velikog krvarenja nezavisno od terapije kojom su lečeni, izveden je i prediktivni model PE-SARD u populaciji koju je činilo 2754 pacijenta, u kojoj je u prvim danima lečenja plućne embolije krvarilo 3,0% pacijenata (111). Autori su zaključili da su nezavisni prediktori krvarenja sinkopa, anemija definisana kao nivo hemoglobina  $<120$  g/L, i renalna disfunkcija ( $GFR < 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), pri čemu je anemija na prijemu najsnažniji prediktor rizika (+2.5 poena), u odnosu na sinkopu (+1.5 poen) i renalnu disfunkciju (+1 poen). Prediktivna vrednost skora iskazana preko c-indeksa je veoma dobra 0,74 (95% CI, 0,73-0,76). Nasuprot većini drugih modela, u ovoj studiji nije uočena povezanost ranijeg krvarenja ni maligne bolesti sa ranim (intrahospitalnim) hemoragijskim komplikacijama. S obzirom da je model formiran iz populacije u kojoj je skoro 85% bolesnika lečeno heparinima, testirali smo vrednost ovog skora u populaciji naših pacijenata lečenih na taj način. U cilju poređenja vrednosti različitih skorova, u našoj studiji služili smo se i VTE-BLEED skorom koji je validiran u grupi pacijenata kod kojih je lečenje antikoagulansima u stabilnoj fazi (99,100).

Novoformirani model pokazao je bolju prediktivnu vrednost u odnosu na preostala dva skora: c-indeks za PEBSI-1 0,73 (0,66-0,80), slično VTE-BLEED skor - 0,70 (95% CI 0,64-0,75), dok je PE-SARD pokazao relativno nisku moć predviđanja 0,65 (95% CI, 0,58-0,72) kod naših pacijenata, za razliku od originalnog modela u kome je iznosio 0,74 (95% CI, 0,73-0,76).

Još odavno je pokazano da su niskomolekularni heparini efikasni koliko i nefrakcionisani heparin u lečenju VTE, bez porasta incidence velikih krvarenja (123-127). Razvojem novih peroralnih lekova kao što su NOAK, započeta su istraživanja čiji bi rezultati mogli da naprave preokret u inicijalnom lečenju PTE, mada za sada postoji tendencija što ranijeg prevođenja na ovu terapiju (26). Prema podacima iz za sada poslednje objavljene meta analize, NOAK su pokazali bolji profil kada su u pitanju i efikasnost i bezbednost u odnosu na niskomolekularne heparine, kod pacijenata sa VTE i malignim bolestima (128) i takav rezultat je vredan razmatranja novog načina lečenja i u ostalim subpopulacijama PTE pacijenata.

### 5.3 Antikoagulantna terapija i kasno krvarenje

U našem istraživanju, rizik za krvarenje na antikoagulantnoj terapiji u periodu od 8. do 90. dana iznosio je 3,1% od ukupno 1640 pacijenata.

Zlatni standard u peroralnom lečenju PTE donedavno su bili vitamin K antagonisti (VKA), ali su u poslednjih desetak godina prvenstvo dobili lekovi iz grupe NOAK jer podjednako utiču na smanjenje ponovne pojave PTE, ali su superiorniji u pogledu rizika za pojavu krvarenja od VKA (22). Osim toga, za razliku od VKA, zahvaljujući njihovoj farmakokinetici i predvidivoj bioraspodivnosti, ovi lekovi se mogu davati u fiksnim dozama bez potrebe za rutinskim laboratorijskim praćenjem parametara aktivnosti.

U brojnim studijama koje su ispitivale efekte NOAK, stopa krvarenja kod pacijenata sa VTE se kreće oko 1-1,5%, što je slično ili značajno manje od procenta javljanja krvarenja kod primene VKA (1,2-2,2%), ali je primenom ovih lekova značajno redukovan rizik od intrakranijalnih i fatalnih krvarenja u odnosu na VKA, što je pokazano i u meta analizama (86-89, 129).

Veći broj krvarenja u našem istraživanju u odnosu na pomenute podatke drugih istraživanja delom je posledica dizajna studije, odnosno u našem radu su ispitivani podaci uzastopnih pacijenata bez bilo kakve selekcije za uključanje u studiju ili isključenje iz nje, za razliku od podataka koji su rezultat istraživanja kod visokoodabranih pacijenata i gde se po pravilu unapred isključuju podaci najtežih pacijenata, pre svega pacijenti sa težom bubrežnom insuficijencijom. U AMPLIFY studiji koja poredila efekte apiksabana i varfarina u lečenju VTE unapred su bili isključeni pacijenti koji su imali povišen rizik za krvarenje (89).

U našem istraživanju nije bilo značajne razlike u prevalenci svih velikih krvarenja kod različitih vrsta lekova, verovatno zbog individualnog pristupa u izboru leka u odnosu na rezultate ispitivanja pojedinih subpopulacija poslednjih godina. Na primer, poznato je da loša kontrola INR-a može da poveća rizik za krvarenje (101,130,131), kao i da dobra edukacija pacijenata doprinosi smanjenju tog rizika, tako da su tom terapijom lečeni pacijenti za koje je procenjena mogućnost adekvatnog kontrolisanja INR-a. Iako ima podataka da bi smanjenju stope krvarenja tokom lečenja VKA moglo da doprinese farmakogenetsko ispitivanje (131-134), kod naših pacijenata to nije bila dostupna metoda.

U ovom radu kao nezavisni prediktori velikog krvarenja u periodu od 8. do 90. dana od PTE izdvojeni su ženski pol, anemija, klirens kreatinina ispod 30 ml/min, ranije krvarenje i primena drugih lekova, i oni čine elemente novog PEBSI-90 skora. Sa graničnom vrednošću od 2 poena (od maksimalnih 8), pacijenti su podeljeni na niskorizične (0 i 1 poen) sa stopom krvarenja od 0.9% i visokorizične (2 i više poena) kojih je krvarilo 6,2%. Model pokazuje vrlo dobru prediktivnu moć sa c-indeksom 0,76; 95% CI 0,70-0,82.

Ranije krvarenje a naročito gastrointestinalno, kao i prisutna anemija opisani su kao faktori rizika za krvarenje kod lečenja antikoagulansima, a takođe su zajednički element za većinu ispitivanih skorova za predviđanje krvarenja (76,77, 94,99,101,103,104), što je i deo rezultata našeg istraživanja. Kao što je već pomenuto, anemija na prijemu može biti rezultat već postojećeg okultnog krvarenja koje se produbljuje tokom vremena. Takođe anemija može biti pokazatelj udruženih neprepoznatih inflamatornih ili malignih oboljenja. Donekle anemija može da utiče neposredno na proces krvarenja, ali teži oblici ili dugotrajne anemije mogu povećati rizik za krvarenje zahvaljujući tkivnoj hipoksiji i posledičnom oštećenju tkiva.

Antitrombocitni lekovi svakako da povećavaju sveukupnu šansu za krvarenje (101,135) posebno ako se primenjuju u trojnoj kombinaciji kao što je slučaj kod lečenja PTE i nedavnog akutnog koronarnog sindroma ili skorašnje revaskularizacije miokarda, za koju je danas preporučeno da traje što kraće upravo zbog ovog rizika (136). Ne iznenađuje podatak da se među prediktorima krvarenja našla istovremena primena drugih lekova koji sami po sebi mehanizmom dejstva povećavaju mogućnost od hemoragije, kao što su NSAID. Hronična primena ovih ali i drugih antiinflamatornih lekova (npr. kortikosteroida) nije retkost u populaciji pacijenata sa PTE, s obzirom da se često koriste za aktivne sistemske bolesti koje su među predisponirajućim faktorima za samu PTE. Takođe NSAID se neretko preporučuju pacijentima u cilju analgezije kod preloma i u postoperativnom toku, a ta su stanja takođe među vodećim uzrocima VTE.

Uznapredovale godine života predstavljaju opšti faktor rizika za krvarenje, posebno za intrakranijalno (75,77,94,95,99,101,103,104,137), ali u našem istraživanju to nije bio slučaj. S obzirom da se radi o prospektivnom istraživanju, sigurno da na ovakav rezultat utiče pažljiv odabir terapije i unapred određena selekcija pacijenata za određenu vrstu i dozu leka. Za dokazivanje povezanosti krvarenja na terapiji NOAK lekovima i starijih bolesnika potreban je mnogo veći broj bolesnika nego u našoj studiji.

Očekivano je da teže bolesti jetre koje dovode do poremećaja sinteze faktora koagulacije otežavaju kontrolu hemostaze, ali u našem istraživanju je broj pacijenata sa ovakvim bolestima bio vrlo mali, kao i broj pacijenata sa srčanom insuficijencijom i cerebrovaskularnim bolestima.

U više istraživanja je prepoznato da aktivna maligna bolest može biti povezana sa značajnih krvarenjima prilikom lečenja antikoagulantnim lekovima (96,138,139). U velikim randomizovanim studijama koje su sprovedene poslednjih godina i čiji su rezultati uvedeni kao preporuke za lečenje PTE udruženih sa malignitetom, pokazano je da najbolji profil efikasnosti i bezbednosti imaju nikomolekularni heparini (140,141), apiksaban (142) i rivaroksaban osim kod tumora šupljih digestivnih organa (143). Na taj način lečenje ovih pacijenata je vremenom doprinelo redukciji stope krvarenja, i upravo se poboljšanim i bolje definisanim protokolima lečenja CAT (engl. cancer associated thrombosis) delom može objasniti i odsustvo maligne bolesti kao činioca koji predisponira krvarenje u našem istraživanju. S druge strane, VTE može biti prva manifestacija maligniteta, i moguće da jedan broj njih nije otkriven u periodu praćenja, odnosno da je stvaran broj pacijenata sa malignom bolešću među pacijentima koji su krvarili zapravo veći. Takođe, među malignim bolesnicima postoji velika heterogenost u pogledu lokalizacije i stepena proširenosti bolesti, kao i aktuelnog i prethodnih načina lečenja same bolesti.

Kao što je već pomenuto, nekoliko prediktivnih modela pokušalo je da doprinese boljem razumevanju javljanju krvarenja prilikom lečenja VTE antikoagulansima (94,99,101,103,104). Većina skorova formirana je u eri kada se venski tromboembolizam standardno lečio vitamin K antagonistima, i mada su rezultati informativni i upućuju na oprez kod prisustva pojedinih faktora rizika, sama prediktivna moć skorova je izgubila na značaju kada su se testirali u populacijama savremenog vremena, sa pojavom novih lekova i boljem razumevanju VTE uopšte. Danas dva najšire korišćena skora u proceni rizika od krvarenja na antikoagulantnoj terapiji su VTE-BLEED (99) i HAS-BLED (101). Skor VTE-BLEED, koji obuhvata aktivnu malignu bolest, nekontrolisanu arterijsku hipertenziju kod muškaraca, prisustvo anemije, prethodno krvarenje i bubrežnu slabost, jedini je koji je izveden iz populacije PTE pacijenata lečenih novim lekovima i koji je pokazao zadovoljavajuću prediktivnu vrednost za krvarenje prilikom njegove eksterne validacije (100). VTE-BLEED je razvijen na osnovu podataka iz populacije koja je lečena od PTE najmanje 30 dana dabigatranom, odnosno u periodu kada se pacijenti smatraju stabilnim, što ga značajno razlikuje od novog PEBSI-90 skora gde su uzeti podaci sa prijema u bolnicu odnosno iz perioda veće vulnerabilnosti. Već dugi niz godina HAS-BLED skor (kog čine arterijska hipertenzija, abnormalna funkcija bubrega ili jetre, prethodni moždani udar, prethodno krvarenje ili sklonost ka krvarenju, labilne vrednosti INR-a, starija životna dob i upotreba lekova koji mogu doprineti krvarenju ili konzumiranje alkohola), široko se primenjuje pri praćenju pacijenata koji primaju tromboprolifaktičke lekove u sklopu lečenja aatrijalne fibrilacije. U više istraživanja ispitivana je prediktivna vrednost HAS-BLED kod pacijenata sa VTE lečenih vitamin K antagonistima, međutim samo u jednoj studiji c-indeks prevazilazi nivo slučajnosti i iznosi 0,78, a čak 0,81 nakon što se isključi varijabla „labilne, odnosno loše kontrolisane vrednosti INR-a“. Jasno je da bi takva modifikacija mogla da ima ulogu u predviđanju krvarenja kod pacijenata lečenih novim antikoagulansima (108).

Preostali modeli izvedeni su iz ili malih grupa bolesnika ili sa drugačijim demografskim karakteristikama i komorbiditetima, za različite periode praćenja, i kao takvi pokazali su nizak nivo predikcije kada su testirani u drugim PTE populacijama, te je njihova klinička upotreba ograničena (107-110). Pacijenti koji uzimaju VKA u sklopu lečenja VTE više krvare od pacijenata kojima je ova terapija indikovana za prevenciju moždanog udara zbog aatrijalne fibrilacije. Verovatni razlog za to su ne samo različite karakteristike i komorbiditeti već i razlike u inicijalnom lečenju, jer se u VTE najpre primenjuje agresivnija terapija (144).

Vredi ponovo pomenuti i da se u ranijim istraživanjima nije koristila univerzalna definicija samog krvarenja, kao ni jedinstvene granične vrednosti za pojam anemije ukoliko je ona ispitivana kao prediktor krvarenja.

U našem radu prediktivnu vrednost novoformiranog PEBSI-90 skora uporedili smo sa VTE-BLEED i HAS-BLED skorovima, i dobijeni rezultat je pokazao da novoformirani skor ima značajno veću moć predikcije velikog krvarenja u tromesečnom periodu u našoj populaciji pacijenata, što je i očekivano pre svega zbog različitih populacija iz kojih su skorovi izvedeni.

## 5.4 Potencijalni klinički značaj dobijenih rezultata

Klinička upotreba prediktivnih modela uopšte treba da bude sastavni deo procesa donošenja odluka o individualnom načinu lečenja pojedinih bolesti. Upotreba modela, što podrazumeva stratifikaciju rizika, preciznije može da predvidi pojavu neželjenih događaja od pojedinačnih faktora rizika, što je pokazano kod procene rizika za krvarenje u atrijskoj fibrilaciji (144-146). Formirajući skorove za procenu rizika od velikih krvarenja u sklopu lečenja akutne PTE, vodili smo se idejom da se na najjednostavniji način (odnosno uzimajući u obzir lako dostupne parametre) razvrstaju pacijenti različitih predispozicija za krvarenje. U slučaju sve tri ispitivane populacije, skorovi su dihotomno stratifikovali rizik za krvarenje na nizak i visok.

Kod procene rizika za krvarenje prilikom lečenja trombolitičkom terapijom, potencijalni klinički značaj se ogleda pre svega u identifikaciji pacijenata malog rizika da do krvarenja dođe. Ukoliko imamo pacijenta sa PTE intermedijarno–visokog rizika i sa niskim rizikom za krvarenje (PEBSI 0 ili 1), takav pacijent može biti kandidat za lečenje trombolizom, jer je do sada pokazano da je povišen rizik od krvarenja jedina prepreka za njenu primenu koja poboljšava hemodinamiku i preživljavanje.

Heparini su za sada nezamenjiv prvi izbor antikoagulantne terapije u lečenju akutne PTE, ali kako se sve više ispituju novi oralni lekovi kao inicijalna terapija, PEBSI-1 skor bi mogao da nađe svoje mesto u budućnosti u tom procesu odlučivanja.

S obzirom da je dokazan benefit od tromesečnog lečenja PTE u cilju sekundarne prevencije, povišen rizik za kasno krvarenje (PEBSI-90  $\geq 2$ ) nije indikacija za prekid antikoagulantne terapije, ali svakako obavezuje kliničare i pacijente na učestalije kliničke i laboratorijske kontrole, kao i na redukciju faktora rizika kad god je to moguće i eventualnu promenu terapije sa povoljnijim profilom efikasnosti i bezbednosti što zahteva dodatnu subanalizu. Mada vremenski okvir nakon 3 meseca lečenja PTE nije tema ove disertacije, ovaj skor bi mogao da ima značaj u individualnoj proceni daljeg lečenja pacijenata (vrsta i doza leka, dužina trajanja terapije), vodeći računa o riziku za rekurentni tromboembolijski događaj.

## 5.5 Potencijalne mere za smanjenje rizika od krvarenja

Optimizacija lečenja PTE podrazumeva odabir vrste i dužine primene terapije koji će uticati na smanjenje mogućnosti recidiva i ujedno nositi što manji rizik za krvarenje. Poznavanje pojedinačnih činilaca koji mogu da doprinesu krvarenju u lečenju akutne PTE i primena skorova koji sa više preciznosti procenjuju taj rizik, svakako da imaju za cilj da se pokuša da se unapredi lečenje ovih pacijenata.

Opšti stav koji se sve više potencira kada su u pitanju preporuke za primenu antikoagulantne terapije u lečenju atrijalne fibrilacije jeste da se identifikuju oni faktori rizika čijom bi modifikacijom moglo da se utiče na redukciju stope krvarenja, vodeći računa da su ti faktori rizika promenljivi kroz vreme.

Osim pridržavanja vodiča za lečenje, adekvatnog doziranja lekova i rutinskog ili vanrednog monitoringa njihovih efekata, ispitano je i nekoliko specifičnih mera koje bi mogle da doprinesu smanjenju pojave krvarenja.

Kod pacijenata koji se leče antagonistima vitamina K, svakako da što bolja edukacija pacijenata, česte kontrole INR-a a posebno sa uvođenjem neke druge terapije, i individualna procena ciljnih vrednosti INR-a mogu da utiču na redukciju rizika za krvarenje. Nekoliko desetina gena utiče na metabolizam varfarina, ali je utvrđeno da polimorfizmi gena VKORC1 i CYP2C9 imaju najvećeg udela u određivanju doze leka. Farmakogenetsko testiranje u kombinaciji sa kliničkim parametrima u nekoj meri može da doprinese preciznijem doziranju VKA, što potencijalno smanjuje rizik od krvarenja, mada ne i od trombotičkih komplikacija (132-134).

Kod pacijenata sa VTE koji imaju kontraindikaciju za primenu bilo kakve antikoagulantne terapije (a to su pacijenti koji imaju vrlo visok rizik za krvarenje, ili su nedavno imali životno ugrožavajuće krvarenje ili pak aktuelno krvare tako da se ne može očekivati da krvarenje bude zbrinuto u skorijem vremenskom periodu), treba ugraditi filter u donju šuplju venu kako bi se sprečila embolizacija trombnih masa u pluća (26). Ovi filteri su danas tako dizajnirani da se lako mogu odstraniti onda kad prestane potreba za njima što je i preporučeno, jer oni sami predstavljaju rizik za nastanak post-trombotičnog sindroma.

Potencijalna strategija smanjenja rizika od krvarenja iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta, a koja su među najčešćim, bi mogla biti preventivna primena inhibitora protonske pumpe (PPI). Ima podataka za značajno smanjenje rizika za krvarenje kod istovremene primene PPI i NOAK (147).

U toku je ispitivanje primene novih lekova, malih molekula i monoklonskih antitela prema XI faktoru koagulacije, koji ne bi trebalo da utiču na normalnu hemostazu, i samim tim ovi lekovi bi mogli biti bezbedniji od anti Xa lekova. Ovo bi naročito bilo značajno kod malignih bolesnika sa VTE koji su posebno vulnerabilna kategorija, ali je za to potrebno još istraživanja.

Pitanje lečenja PTE a naročito kod kompleksnih bolesnika sa povišenim rizikom za krvarenje bi donekle mogao biti prevaziđen uvođenjem takozvanih timova za lečenje PTE (Pulmonary Embolism Response Team – PERT) koji se formiraju od stručnjaka iz pojedinih bolnica i koji mogu i u hitnim slučajevima da se okupe (bilo u bolnici, bilo telekomunikacionim putem) u cilju donošenja odluka o algoritmu zbrinjavanja ovakvih pacijenata (40,41).



## Ograničenja istraživanja

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja koja bi mogla da utiču na kliničku upotrebu skorova. Istraživanje je sprovedeno iz baze podataka uzastopnih, neselektovanih pacijenata, retrospektivnom analizom. Svakako da se deo pristrasnosti ogleda u unapred uračunatim opštim faktorima rizika za krvarenje prilikom odabira načina lečenja pacijenata. Dalje, neki pretpostavljeni faktori rizika za krvarenje nisu možda prisutni sa dovoljnom učestalošću za adekvatnu statističku analizu, kao na primer broj pacijenata starijih od 80 godina, sa hepatičkom insuficijincijom, trombocitopenijom ili nedavno preležanim moždanim udarom. Kad je u pitanju trombolitička terapija, nisu svi bolesnici primali istu dozu i protokol davanja tPA, tako da se samo u globalu može proceniti rizik od krvarenja i povezanost faktora rizika za krvarenje bez testiranja različitih protokola. Takođe i doziranje heparina nije standardizovano do kraja već je rađeno prema najboljoj praksi koju su bolnice mogle da pruže. U istraživanju je korišćena minimalno modifikovana definicija velikog krvarenja po kojoj se pad hemoglobina za 20 g/l uvrstio u veliko krvarenje samo u slučaju pojave vidljivog krvarenja. Pad hemoglobina bez jasnog kliničkog znaka krvarenja uočen je kod pacijenata koji su na prijemu primali veći volumen tečnosti intravenskim putem, a i učestalo vađenje krvi, naročito u prvim danima hospitalizacije takođe potencira laboratorijski pad hemoglobina.

## 6 ZAKLJUČCI

- Kao prediktori velikog krvarenja u prvih 7 dana povezanih sa primenom trombolitičke terapije izdvojeni su: hirurška intervencija koja je sprovedena 7-21 dana ranije, prethodno krvarenje i dijabetes tip 2 kao major činioci rizika, i istovremena primena lekova koji mogu doprineti krvarenju i anemija kao minor prediktori.
- Na osnovu izdvojenih pojedinačnih činilaca rizika, formiran je prediktivni model PEBSI koji je u poređenju sa postojećim skorom BACS pokazao značajno bolju prediktivnu vrednost za pojavu velikog krvarenja pri lečenju trombolizom u našoj ispitivanoj grupi.
- U grupi bolesnika koji su inicijalno lečeni parenteralnom antikoagulantnom terapijom, rizik za veliko krvarenje u prvih 7 dana bio je povezan sa ranijim krvarenjem, postojanjem anemije na prijemu, leukocitozom i težim stepenom bubrežne slabosti (klirens kreatinina ispod 30 ml/min).
- Kombinacijom ova 4 nezavisna prediktora, rizik za krvarenje se može kvantitativno proceniti u vidu PEBSI-1 skora, koji je u poređenju sa postojećim PE-SARD i VTE-BLEED skorovima pokazao bolju prediktivnu vrednost u našoj ispitivanoj grupi.
- Činioci koji predstavljaju rizik za krvarenje u periodu između 8. i 90. dana od prijema u ovom istraživanju bili su ženski pol, anemija na prijemu, ranije krvarenje, istovremena upotreba lekova koji mogu doprineti krvarenju i teža bubrežna slabost (klirens kreatinina <30 ml/min).
- Ovih 5 identifikovanih nezavisnih prediktora čine elemente PEBSI-90 skora za preciznije predviđanje krvarenja u periodu od 8. do 90. dana, koji je na našoj ispitivanoj grupi bolesnika pokazao bolju prediktivnu vrednost u poredjenju sa postojećim VTE-BLEED i HAS-BLED skorovima.

## 7 LITERATURA

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Nov; 34(11): 2363-2371.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016; 118:1340-1347.
3. Stein PD, Matta F. Epidemiology and incidence: the scope of the problem and risk factors for development of venous thromboembolism. *Clin Chest Med.* 2010;31(4):611-628.
4. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(8):464-474.
5. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: The impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 2004;164(20):2260-2265.
6. Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins. *J Clin Pathol.* 1974;27(7):517-528.
7. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000; 48:23-33.
8. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Marques KMJ, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1731H1737.
9. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:750-757.
10. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011; 97:473-478.
11. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol.* 2008 Oct;143(2):180-190.
12. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125:2092-2099.
13. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I9I16.
14. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166:458-2464.
15. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2010 Feb;103(2):306-311.
16. 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 Jun; 40(3):819-827.
17. 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 Apr 1;367(9516): 1075-1079.
18. Lehmann R, Luxembourg B, Miesbach W, Suess C, Leus M, Lindhoff-Last E, Zeiher AM, Spyridopoulos I. Idiopathic (unexplained) pulmonary embolism is associated with an impaired

- prognosis compared to other entities of pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010 Jan; 21(1):70-76.
19. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15; 363(3):266-274.
  20. Aharoni M, Horesh N, Rogowski O, Kremer A, Mayan H, Justo D. Unprovoked pulmonary embolism in older adults: incidence and prognosis. *Arch Med Sci*. 2021 Feb 26;17(2):337-342.
  21. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I4I8.
  22. 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 Jul 17;135(2):98-107.
  23. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*. 2001 Jan 8;161(1):92-97.
  24. 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 Oct 27; 168(19):2131-2136.
  25. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Buller HR; Christopher study investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008 Jan;99(1): 229-234.
  26. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J*. 2020; 41(4):543-603.
  27. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, Vanni S, Nitti C, Kamphuisen P, Vedovati MC, De Natale MG, Konstantinides S. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):780-786.
  28. Obradovic S, Dzudovic B, Pruszczyk P, Djuric I, Subotic B, Matijasevic J, Benic M, Salinger S, Kos L, Kovacevic-Preradovic T, Mitevska I, Kafedzic S, Neskovic A, Bozovic B, Bulatovic N, Miloradovic V. The timing of death in acute pulmonary embolism patients regarding the mortality risk stratification at admission to the hospital. *Heliyon*. 2023 Dec 12;10(1):e235-236.
  29. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):943-948.
  30. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383-1389.
  31. Righini M, Roy P-M, 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.
  32. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Circulation*. 2007;116(4):427-433.
  33. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Vascular Medicine 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. Published online 2011.

34. 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.
35. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac Biomarkers for Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2003;108(18):2191-2194.
36. Meinel FG, Nance JW, Joseph Schoepf U, et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2015;128(7):747-759.e2.
37. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):907-913.
38. Piotr P, Sylwia G, Barbara L, et al. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):553-560.
39. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1788-1830.
40. Kabrhel C, Jaff MR, Channick RN, et al. A multidisciplinary pulmonary embolism response team. *Chest* 2013; 144:1738–1739.
41. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams. *Circulation* 2016; 133:98–103.
42. Rosovsky R, Zhao K, Sista A, Rivera-Lebron B, Kabrhel C. Pulmonary embolism response teams: Purpose, evidence for efficacy, and future research directions. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Jun 9;3(3):315-330.
43. Chernysh IN, Nagaswami C, Kosolapova S, Peshkova AD, Cuker A, Cines DB, et al. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci Rep*. 2020;10:5112.
44. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Mogtader A, McDonough TJ. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341:507-511.
45. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G, Morpurgo M, Marini MG, Visani L. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:520- (1. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G, Morpurgo M, Marini MG, Visani L. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism)526.
46. 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 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014; 12:459-468.
47. 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: e82e86.
48. 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 Oct 15; 82(8): 966-970.
  49. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993 Feb 27; 341(8844): 507-511.
  50. Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, Ganci F, Cannizzaro S, Basile I, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci.* 2011 Jan; 341(1): 33-39.
  51. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36:605-614.
  52. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, ESC Guidelines, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370:1402-1411.
  53. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999 Apr 24;353(9162):1386-1389.
  54. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA.* 2014 Jun 18;311(23):2414-21.
  55. Igneri LA, Hammer JM. Systemic Thrombolytic Therapy for Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *J Pharm Pract.* 2020 Feb;33(1):74-89.
  56. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J.* 1999 Jul;138(1 Pt 1):39-44.
  57. 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 Jul;18(7):1141-1148.
  58. 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. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Feb;19(2):239-245.
  59. Kiser TH, Burnham EL, Clark B, Ho PM, Allen RR, Moss M and Vandivier RW. Half-Dose Versus Full-Dose Alteplase for Treatment of Pulmonary Embolism. *Crit. Care Med.* (2018) 46: 1617-1625.
  60. Berghaus TM, Thilo C, Bluethgen A, von Scheidt W, Schwaiblmair M. Effectiveness of thrombolysis in patients with intermediate-risk pulmonary embolism: influence on length of hospital stay. *Adv Ther.* 2010 Sep;27(9):648-654.

61. Dalen JE, Alpert JS, Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med* 1997; 157:2550-2556.
62. Versraete M. Heparin. In Messerli FH (ed), *Cardiovascular Drug Therapy*, 2<sup>nd</sup> edition, Saunders Co, Philadelphia 1996; 160-182.
63. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8; (9): CD001100.
64. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2009 Oct; 122(10): 919-930.
65. Kresoja KP, Ebner M, Rogge NIJ, Sentler C, Keller K, Hobohm L, Hasenfuß G, Konstantinides SV, Pieske B, Lankeit M. Prediction and prognostic importance of in-hospital major bleeding in a real-world cohort of patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol*. 2019 Sep 1;290:144-149.
66. Budaj-Fidecka A, Kurzyna M, Fijałkowska A, Żyłkowska J, Wieteska M, Florczyk M, Szewczyk G, Torbicki A, Filipiak KJ, Opolski G; ZATPOL Registry Investigators. In-hospital major bleeding predicts mortality in patients with pulmonary embolism: an analysis of ZATPOL Registry data. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9; 168(4):3543-3549.
67. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(4): 692–694.
68. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, Balsemin F, Campanini M, Ghirarduzzi A, Casazza F; TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010 Mar;125(3):e82-6.
69. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. 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 Feb;137(2): 254-262.
70. Murguia AR, Mukherjee D, Ojha C, Rajachandran M, Siddiqui TS, Nickel NP. Reduced-Dose Thrombolysis in Acute Pulmonary Embolism A Systematic Review. *Angiology*. 2023 Apr 15:33197231167062.
71. Sekulic I, Dzudovic B, Matijasevic J, Batranovic U, Rusovic S, Mihajlovic M, et al. Ultrasound assisted thrombolysis in intermediate-risk patients with pulmonary thromboembolism. *Acta Cardiol*. 2020 Nov; 75(7): 623-630.
72. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Jul 23;11(14):1401-1410.
73. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, et al. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: Systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol*. 2016;225:128-139.
74. Kresoja K-P, Meneveau N, Jimenez D, Sanchez O, Becattini C, Spillman F. Predicting in-hospital major bleeding in pulmonary embolism patients treated with systemic thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 2018; 39(suppl 1):432-433.
75. Chatterjee S, Weinberg I, Yeh RW, et al. Risk factors for intracranial haemorrhage in patients with pulmonary embolism treated with thrombolytic therapy Development of the PE-CH Score. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017 Jan;117(2): 246-251
76. Chopard R, Bertoletti L, Piazza G, Jimenez D, Barillari G, Llamas P, Rubio CM, Aujayeb A, Monreal M, Meneveau N. External validation of the PE-SARD risk score for predicting early

- bleeding in acute pulmonary embolism in the RIETE Registry. *Thromb Res.* 2024 Mar; 235:22-31.
77. Jara-Palomares L, Jiménez D, Bikdeli B, Muriel A, Rali P, Yamashita Y, Morimoto T, Kimura T, Le Mao R, Riera-Mestre A, Maestre A, Moustafa F, Monreal M; RIETE investigators. Derivation and validation of a clinical prediction rule for thrombolysis-associated major bleeding in patients with acute pulmonary embolism: the BACS score. *Eur Respir J.* 2020 Jul 23;2002336.
  78. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD001100.
  79. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, et al. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood* 1991; 78: 2337–2343.
  80. Vieweg WVR, Piscatelli RL, Houser JJ, Proulx RA. Complications of Intravenous Administration of Heparin in Elderly Women. *JAMA.* 1970;213(8):1303–1306.
  81. Mant MJ, O'Brien BD, Thong KL, Hammond GW, Birtwhistle RV, Grace MG. Haemorrhagic complications of heparin therapy. *Lancet.* 1977 May 28; 1(8022):1133-1135.
  82. Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, Weisberg M, Goldman L. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med.* 1987 Apr;82(4):703-13. doi: 10.1016/0002-9343(87)90004-0. PMID: 3494397.
  83. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003 Dec 2; 139(11): 893-900.
  84. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014 Sep 18; 124(12):1968-1975.
  85. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(3): 320-328.
  86. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009 Dec 10; 361(24):2342-2352.
  87. Hokusai-VTE Investigators; Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Oct 10; 369(15):1406-1415.
  88. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23; 363(26): 2499-2510.
  89. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Aug 29; 369(9): 799-808.
  90. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631–639.



91. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edn). *Chest* 2008; 133: Suppl., 257S–298S.
92. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: Suppl., e44S–e88S.
93. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 457–460.
94. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100: 26–31.
95. Scherz N, Méan M, Limacher A, et al. Prospective, multicenter validation of prediction scores for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 435–443.
96. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100: 435–439.
97. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1557–1562.
98. Fvan der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, et al. Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 1996; 76: 12–16. 39  
White RH, Beyth RJ, Zhou H, et al. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. *Am J Med* 1999; 107: 414–424.
99. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016 Nov; 48(5):1369-1376.
100. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2017 Jun 2;117(6):1164-1170.
101. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The euro heart survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
102. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713–719.
103. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 395–401.
104. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91–99.
105. Kooiman J, van Hagen N, Iglesias Del Sol A, Planken EV, Lip GY, van der Meer FJ, et al. The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment. *PLoS One*. 2015 Apr 23;10(4): e0122520.
106. Brown JD, Goodin AJ, Lip GYH, Adams VR. Risk Stratification for Bleeding Complications in Patients With Venous Thromboembolism: Application of the HAS-BLED Bleeding Score During the First 6 Months of Anticoagulant Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2018 Mar 7; 7(6): e007901.

107. Abstracts of the XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. June 29–July 4, 2013. Amsterdam, The Netherlands. *J Thromb Haemost* 2013; **11**: Suppl. 2, 1–1322
108. Klok FA, Niemann C, Dellas C, Hasenfuß G, Konstantinides S, Lankeit M. Performance of five different bleeding-prediction scores in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Feb; 41(2): 312-320.
109. Scherz N, Méan M, Limacher A, et al. Prospective, multicenter validation of prediction scores for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2013; **11**: 435–443.
110. Wells PS, Forge MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2003 Apr 28; 163(8): 917-920.
111. Chopard R, Piazza G, Falvo N, Ecarnot F, Besutti M, Capellier G, Schiele F, Badoz M, Meneveau N. An Original Risk Score to Predict Early Major Bleeding in Acute Pulmonary Embolism: The Syncope, Anemia, Renal Dysfunction (PE-SARD) Bleeding Score. *Chest*. 2021 Nov;160(5):1832-1843.
112. Stein PD, Matta F, MD, Hughes PG, Hughes MJ. Nineteen-year trends in mortality of patients hospitalized in the United States with high-risk pulmonary embolism. *Am J Med* 2021; **134**:1260-1264.
113. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Munzel T, Konstantinides SV, and Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Euro Heart J* 2020;41:522–529.
114. Jaff MR, McMurtry S, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-1730.
115. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y, et al; STREAM investigators. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmacoinvasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*. 2014 Sep 30;130(14):1139-4115.
116. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993 Sep 2; 329(10): 673-682.
117. Mak K-H, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *JACC* 1997;30:171-179.
118. Stefanovic BS, Vasiljevic Z, Mitrovic P, Karadzic A, Ostojic M. Thrombolytic therapy for massive pulmonary embolism 12 hours after cesarean delivery despite contraindication? *Am J Emerg Med*. 2006 Jul;24(4):502-504.
119. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008 Nov 6; 359(19):2025-2033.
120. Sekulic I, Dzudovic B, Matijasevic J, Batranovic U, Rusovic S, Mihajlovic M, et al. Ultrasound assisted thrombolysis in intermediate risk patients with pulmonary thromboembolism. *Acta Cardiol* 2020;75:623-6130.
121. Sanchez O, Charles-Nelson A, Ageno W, Barco S, Binder H, Chatellier G, Duerschmied D, Empen K, Ferreira M, Girard P, Huisman MV, Jiménez D, Katsahian S, Kozak M, Lankeit M,

- Meneveau N, Pruszczyk P, Petris A, Righini M, Rosenkranz S, Schellong S, Stefanovic B, Verhamme P, de Wit K, Vicaut E, Zirikli A, Konstantinides SV, Meyer G; PEITHO-3 Investigators. Reduced-Dose Intravenous Thrombolysis for Acute Intermediate-High-risk Pulmonary Embolism: Rationale and Design of the Pulmonary Embolism International Thrombolysis (PEITHO)-3 trial. *Thromb Haemost*. 2022 May;122(5):857-866.
122. Afzal A, Noor HA, Gill SA, Brawner C, Stein PD. Leukocytosis in acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999 May;115(5):1329-32.
  123. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1999;130:800-809.
  124. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ*. 1994;309: 299-304.
  125. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med*. 1996;100: 269-277.
  126. Van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW, Castro AA, Clark OA, Atallah AN, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. 2003;3. Oxford: Update Software; 2003.
  127. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2004 Feb 3;140(3):175-83.
  128. Patel T, Nadeem T, Shahbaz U, Tanveer F, Ahsan M, Saeed U, Ahmed A, Kumar V, Ibne Ali Jaffari SM, Zaman MU, Kumar S, Khatri M, Varrassi G, Vanga P. Comparative Efficacy of Direct Oral Anticoagulants and Low-Molecular-Weight Heparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Jun 28;15(6): e41071.
  129. EINSTEIN-PE Investigators; 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 Apr 5; 366(14):1287-1297.
  130. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW, Jr Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2012
  131. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1:84-91.
  132. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation* 2011; 124:2554-2559.
  133. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, DJ OK, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2804-2812
  134. Kheiri B, Abdalla A, Haykal T, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Meta-analysis of genotype-guided versus standard dosing of vitamin K antagonists. *Am J Cardiol* 2018; 121:879-887.

135. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2004 Oct; 35(10):2362-2367.
136. Byrne RA, Rossello X, J J Coughlan, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J*, Volume 44, Issue 38, 7 October 2023, 3720–3826.
137. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, Singer DE. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004 Nov 16; 141(10):745-752.
138. Weitz JI, Haas S, Ageno W, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, Angchaisuksiri P, Nielsen JD, Kayani G, Farjat AE, Schellong S, Bounameaux H, Mantovani LG, Prandoni P, Kakkar AK; GARFIELD-VTE investigators. Cancer associated thrombosis in everyday practice: perspectives from GARFIELD-VTE. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Aug;50(2): 267-277.
139. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol*. 2019 Jul;94(7): 780-785.
140. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146-153.
141. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1729-1735.
142. Agnelli G, Muñoz A, Franco L, Mahé I, Brenner B, Connors JM, Gussoni G, Hamulyak EN, Lambert C, Suero MR, Bauersachs R, Torbicki A, Becattini C. Apixaban and Dalteparin for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Different Sites of Cancer. *Thromb Haemost*. 2022 May;122(5):796-807.
143. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol*. 2019 Jun 1;30(6):897-907.
144. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study. *Int J Cardiol* 2018; 254:157-161.
145. Guo Y, Zhu H, Chen Y, Lip GYH. Comparing bleeding risk assessment focused on modifiable risk factors only versus validated bleeding risk scores in atrial fibrillation. *Am J Med* 2018;131:185-192.
146. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Shantsila A, Roldan V, Lip GYH, Marin F. Assessing bleeding risk in atrial fibrillation patients: comparing a bleeding risk score based only on modifiable bleeding risk factors against the HAS-BLED score. The AMADEUS trial. *Thromb Haemost* 2017; 117:2261-2266.
147. Lee HJ, Kim HK, Kim BS, Han KD, Park JB, Lee H, Lee SP, Kim YJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients on oral anticoagulant and proton pump inhibitor co-therapy. *PLoS One*. 2021 Jun 17;16(6): e0253310)

## Publikovani radovi

1. Obradovic S, Subotic B, Dzudovic B, Matijasevic J, Dzudovic J, Salinger-Martinovic S, Miloradovic V, Kovacevic-Preradovic T, Marinkovic J, Neskovic A. Pulmonary embolism bleeding score index (PEBSI): A new tool for the detection of patients with low risk for major bleeding on thrombolytic therapy. *Thromb Res.* 2022 Jun;214:138-143. doi: 10.1016/j.thromres.2022.05.002.
2. Subotić Atanasković B, Obradović S. “Značaj krvarenja u toku lečenja akutne tromboembolije pluća” *Medicinski podmladak*, Vol. 75 Br.6 (2024). doi: 10.5937/mp75-46569

## Biografija kandidata

Bojana Subotić Atanasković rođena je u Beogradu gde je završila osnovnu školu i gimnaziju. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2008. godine sa prosečnom ocenom 9,34. Nakon završenog lekarskog staža i položenog državnog ispita, zaposlila se kao klinički lekar u Centru za hipertenziju Kliničkog centra Srbije. Od 2012. godine je zaposlena na Vojnomedicinskoj akademiji. Specijalizaciju iz Interne medicine, a potom i užu specijalizaciju iz kardiologije završila je na Medicinskom fakultetu Vojnomedicinske akademije sa odličnim uspehom. Od 2014. godine aktivno učestvuje u formiranju i unapređenju baze podataka o plućnoj emboliji, koja je u međuvremenu postala multicentrični i regionalni registar, iz kog je proistekao veći broj radova čiji je autor ili koautor i koji su objavljeni *in extenso* u domaćim i međunarodnim časopisima. Bila je predavač na više domaćih kongresa, a iz oblasti plućne embolije je dva puta prezentovala originalne radove na Evropskom kongresu kardiologa u kategoriji mladih istraživača.

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора \_\_ Бојана Суботић Атанасковић \_\_\_\_\_

Број индекса КА-07/13 \_\_\_\_\_

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

---

Чиниоци повезани са појавом раних и касних крварења код болесника лечених од акутне плућне тромбоемболије

---

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 25.09.2024.

---

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Бојана Суботић Атанасковић

Број индекса: КА-07/13

Студијски програм: Кардиологија

Наслов рада: „Чиниоци повезани са појавом раних и касних крварења код болесника лечених од акутне плућне тромбоемболије“

Ментор: проф. др Бранислав Стефановић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 25.09.2024.

---

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

---

„Чиниоци повезани са појавом раних и касних крварења код болесника лечених од акутне плућне тромбоемболије“

---

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, 25.09.2024.

---