

TROMBOEMBOLIJA PLUĆA

Tromboembolija pluća (PTE) je ozbiljno, često životno ugrožavajuće stanje, koje nastaje kao posledica opstrukcije dela plućne vaskularne mreže trombima, najčešće porekla iz vena donjih ekstremiteta ili male karlice; a ređe izvori tromba su vena cava, duboke vene gornjih ekstremiteta i desno srce. PTE i trombozu dubokih vena (TDV) je gotovo nemoguće posmatrati odvojeno, pa se ova dva oboljenja često pominju zajedno kao venska tromboembolija (VTE). Embolija pluća je u svetu na trećem mestu po učestalosti među kardiovaskularnim bolestima, sa ukupnom godišnjom incidencom od 100–200 slučajeva na 100 000 stanovnika. Epidemiologiju embolije pluća teško je utvrditi obzirom da samo stanje često ostaje neprepoznato ili se dijagnoza postavi uzgredno, a u nekim slučajevima prva prezentacija bolesti je naprasna smrt. Prema procenama zasnovanim na epidemiološkoj studiji iz 2004. godine koja je obuhvatila šest zemalja Evropske Unije (sa ukupnom populacijom od 454,4 miliona stanovnika), preko 317 000 smrtnih slučajeva bilo je posledica embolije pluća; 34% ovih smrtnih slučajeva bili su posledica iznenadne smrti zbog embolije pluća, 59% su bili posledica neadekvatno postavljenje dijagnoze PTE tokom života, a samo 7% pacijenata koji su umrli imali su za života adekvatno postavljenu dijagnozu.

Smatra se da je za nastanak VTE odgovoran gotovo uvek jedan ili više činilaca iz Virhovljeve (Virchow) trijade (staza krvi, povreda krvnog suda, hiperkoagulabilnost). Postoji veliki broj stanja i oboljenja koja se ubrajaju u faktore rizika na nastanak venskog tromboembolizma, i oni se mogu biti urođeni i stečeni. U stečene faktore rizika spadaju starije životno doba (pacijenti stariji od 40 godina su u povećanom riziku, i taj rizik se udvostručuje sa svakom novom dekadom života), skorašnja hirurška intervencija, trauma ili imobilizacija, malignitet, trudnoća, hormonska terapija i uzimanje kontraceptiva, akutna infekcija, akutno neurohirurško oboljenje, implantirani pejsmejkeri, kardioverter defibrilatori ili centralni venski kateteri, arterijska bolest (uključujući koronarnu bolest), gojaznost, pušenje, duži letovi avionom. U nasledne faktore rizika ubrajaju se urođene trombofilije (primarna hiperkoagulabilna stanja) kao što su faktor V Leiden mutacija, mutacija gena za protrombin 20210 (G20210A mutacija), deficit antitrombina III, deficit proteina C, deficit proteina S, disfibrinogenemija, deficit plazminogena. Najveći rizik za nastanak VTE među urođenim trombofilijama nose mutacija gena za faktor V Leiden (rezistencija na aktivirani protein C) i prisustvo protrombina G20210A. Sa druge strane,

bolesnici sa deficitom antitrombina III, proteina C ili S imaju povećanu sklonost VTE tek u prisustvu drugih stečenih i reverzibilnih faktora rizika. Merenje koncentracije antitrombina III i proteina C i S u bolesnika sa akutnom VTE nije korisno i može dovesti do pogrešnih tumačenja, iz razloga što je njihova koncentracija snižena tokom akutnog tromboembolijskog događaja. Naime, heparin snižava koncentraciju antitrombina III, varfarin snižava koncentraciju proteina C i S, a oralni kontraceptivi i trudnoća smanjuju koncentraciju proteina S. U stečene trombofilije povezane sa VTE spadaju antifosfolipidni sindrom (najčešće) i hiperhomocisteinemija usled deficita folata, vitamina B6 i/ili B12 (može biti i nasledna u prisustvu mutacije na genu za MTHFR što dovodi do smanjene konverzije homocisteina). Plućna embolija se smatra provociranom u prisustvu privremenih i reverzibilnih faktora rizika (operacija, trauma, trudnoća, itd.) i to u periodu od najmanje 6 nedelja do tri meseca pre postavljanja dijagnoze. U suprotnom govorimo o neprovociranoj PTE. Ispitivanje postojanja trombofilije najčešće je potrebno kod mlađjih bolesnika, bolesnika sa rekurentnim VTE, onih sa neprovociranim trombozama, kao i u onih sa trombozom neuobičajene lokalizacije.

Klinička slika i prognoza bolesnika sa PTE zavisi od stepena opstrukcije plućne vaskularne mreže trombom, ali i od prethodnog kardiopulmonalnog statusa i komorbiditeta. U akutnoj fazi embolije pluća dolazi do poremećaja cirkulacije i poremećaja gasne razmene na novou pluća. Naime, kada se venski tromb “otkači” sa mesta nastanka, venskim sistemom preko desnog srca dospeva u plućnu cirkulaciju, dovodeći do njene delimične i potpune opstrukcije. Retko, ukoliko postoji otvoren forame ovale ili atrijalni septum defekt (ASD), venski trombi mogu da paradoksnu embolizuju arterijsku cirkulaciju. Patofiziološki, kada više od 30-50% plućne arterijske mreže bude naglo isključeno iz cirkulacije i to usled kombinovanog dejstva anatomske opstrukcije tromboembolusom i posledične vazokonstikcije posredovane oslobađanjem vazokonstriktornih supstanci (tromboksan A2, serotonin), dolazi do porasta plućnog vaskularnog otpora i sistolnog pritiska u arteriji pulmonalis. Porast plućnog pritiska iznad 40 mmHg i više dovodi do akutnog opterećenja desne komore, te njene smanjene kinetike, posledične dilatacije i razvoja trikuspidne insuficijencije, te nadalje pojave kliničkih simptoma i znakova insuficijencije desnog srca. Sa druge strane, insuficijencija desne komore dovodi do smanjenja minutnog volumena desne komore i posledično smanjenog punjenja (preload-a) leve komore, što dalje dovodi do pada udarnog i minutnog volumena leve komore, te hipotenzije i šoka. Ovome dodatno doprinosi i poremećeno dijasolno punjenje leve komore, usled

paradoksnog potiskivanja interventrikularnog sepuma ka lumenu leve komore, a zbog perikardnog otpora širenju desnih šupljina. Poremećaj gasne razmene i hipoksimija, sa druge strane, posledica su poremećaja ventilaciono-perfuzionog odnosa, refleksne bronhoopstrukcije i smanjene komplijanse pluća.

Stratifikacija težine (ozbiljnosti) akutne tromboembolijske epizode zasniva se na proceni ranog mortaliteta definisanog kao intrahospitalni i 30-dnevni mortalitet, a na osnovu kliničke slike i prisustva šoka ili perzistentne arterijske hipotenzije. Ova stratifikacija direktno utiče na dijagnostički i terapijski pristup emboliji pluća. Tako razlikujemo *visokorizične PTE* (pri prezentaciji prisutni znaci šoka ili perzistentna arterijska hipotenzija) i *nevisokorizične PTE*.

Dijagnoza PTE je uvek veliki izazov, jer klasični simptomi u mnogim slučajevima nisu prisutni; ona može da imitira mnoga oboljenja i može postojati istovremeno sa njima. Naime, PTE može biti potpuno asimptomatska i tada se najčešće otkriva slučajno, tokom dijagnostičkog ispitivanja nekog drugog oboljenja ili na autopsiji. Najčešći simptomi koji mogu pobuditi sumnju na PTE su dispneja, bol u grudima pleuralnog tipa, presinkopa ili sinkopa, hemoptizije. Dispneja je najčešći simptom. Pleuralni bol ukazuje na distalne embolizacije, a uz prisustvo hemoptizija i kašlja ukazuje na infarkt pluća. Sinkopa sa druge strane, najčešće upućuje na masivnu, centralnu embolizaciju, i kod ovih pacijenata najčešće, ali ne uvek postoje i znaci šoka ili arterijska hipotenzija. Fizikalni nalaz kod pacijenata sa embolijom pluća često može biti neupadljiv. Najčešći znaci su tahipneja i tahikardija. Takodje se mogu videti nabrekle vene vrata usled insuficiencije desnog srca, zatim čuti naglašena plućna komponenta drugog srčanog tona (P2) zbog plućne hipertenzije, desnostrani S3 galop, i sistolni šum nad trikuspidnim ušćem (zbog trikuspidne insuficijencije) koji se pojačava u inspirijumu. Auskultatorni nalaz na plućima je najčešće normalan. Postojanje arterijske hipotenzija, cijanoze, vazokonstrikcije na perifernim delovima tela ukazuju na masivnu PTE. Takodje, čest nalaz je unilateralni otok donjih ekstremiteta, uz znake duboke venske tromboze (pozitivan Homanov znak - bol pri nagloj dorzofleksiji stopala pri umereno savijenoj nozi u kolenu; pozitivan u manje od 50% slučajeva s TDV-om i u više od 50% slučajeva bez TDV-a, pa je vrlo nespecifičan).

Zbog svega navedenog, za brzu orijentaciju i trijažu bolesnika sa suspektnom PTE razvijeni su skorovi kliničke verovatnoće. Dva najpoznatija su Wells-ov skor i revidirani Ženeva

skor. Nedavno, oba ova skora su pojednostavljena, u cilju opsežnije i češće primene u kliničkoj praksi (tabela 1.)

Tabela 1. Skorovi kliničke verovatnoće

Items	Clinical decision rule points	
Wells rule	Original version⁹⁵	Simplified version¹⁰⁷
Previous PE or DVT	1.5	1
Heart rate ≥ 100 b.p.m.	1.5	1
Surgery or immobilization within the past four weeks	1.5	1
Haemoptysis	1	1
Active cancer	1	1
Clinical signs of DVT	3	1
Alternative diagnosis less likely than PE	3	1
Clinical probability		
Three-level score		
Low	0–1	N/A
Intermediate	2–6	N/A
High	≥ 7	N/A
Two-level score		
PE unlikely	0–4	0–1
PE likely	≥ 5	≥ 2
Revised Geneva score	Original version⁹³	Simplified version¹⁰⁸
Previous PE or DVT	3	1
Heart rate 75–94 b.p.m. ≥ 95 b.p.m.	3 5	1 2
Surgery or fracture within the past month	2	1
Haemoptysis	2	1
Active cancer	2	1
Unilateral lower limb pain	3	1
Pain on lower limb deep venous palpation and unilateral oedema	4	1
Age >65 years	1	1
Clinical probability		
Three-level score		
Low	0–3	0–1
Intermediate	4–10	2–4
High	≥ 11	≥ 5
Two-level score		
PE unlikely	0–5	0–2
PE likely	≥ 6	≥ 3

(preuzeto iz Stavros V. Konstantinides, Adam Torbicki, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2014; 35, 3033–3080.)

U akutnoj tromboemboliji pluća vrednost D dimera u plazmi je povišena zbog istovremene aktivacije koagulacione kaskade i fibrinolitičkog sistema. Međutim, vrednosti D dimera su povišene i u mnogim drugim patološkim (infekcija, trauma, operacija, malignitet...), ali i fiziološkim stanjima (trudnoća, starije životno doba). Određjivanje vrednosti D dimera, sa druge strane, ima visoku negativnu prediktivnu vrednost i normalna vrednost D dimera ukazuje na malu verovatnoću VTE. Posebna vrednost D-dimera je kada se kombinuje sa procenjenim stepenom kliničke verovatnoće PTE (na osnovu skorova kliničke verovatnoće), pa u bolesnika u kojih je ona niska ili umerena, negativan ELISA esej sigurno isključuje PTE, dok umereno senzitivni eseji (testovi lateks aglutinacije) mogu isključiti PTE samo u bolesnika sa niskom kliničkom verovatnoćom. Ostali laboratorija testovi, kao što su troponin T ili I (markeri miokardnog oštećenja) i BNP ili NT-proBNP (markeri disfunkcije desne komore) koriste se za stratifikaciju rizika u bolesnika sa potvrđenom PTE ali nisu senzitivni kao dijagnostički test. Određjivanje parcijalnog pritiska kiseonika u krvi (i prisustvo hipoksemije) i alveolarnoarterijske razlike (> 20 mmHg) ranije su smatrani za tipičan nalaz u tromboembolije pluća. Međutim, 40% pacijenata sa PTE ima normalnu arterijsku saturaciju krvi kiseonikom i 20% njih ima normalan alveolarno-arterijski gradijent.

Elektrokardiografske (EKG) promene koje ukazuju na akutno opterećenje desnog srca su najčešće inverzija T talasa u D3, aVF i V1-V4 (kao odraz ishemije inferoposteriornog zida usled kompresije desne koronarne arterije zbog opterećenja desne komore pritiskom), Qr u V1 (visokospecifičan za PTE i jak prediktor disfunkcije desne komore, ali niske prevalencije), a potom i S1Q3T3, novonastao blok desne grane Hisovog snopa, dekstrogram, prelazna zona pomerena u V5, Qs u D3, AVF ali ne i u D2, P-pulmonale). Ove promene za koje se smatra da su karakteristične za PTE nalaze se svega u 25% bolesnika, a kod 20% bolesnika EKG je normalan, te je on slab pokazatelj plućne tromboembolije.

Postoji nekoliko vizuelizacionih metoda koje se mogu koristiti u dijagnostici PTE. **Radiografija srca i pluća** može biti patološka, ali je uglavnom vide nespecifične promene. Najveća korist od radiografije pluća je u isključivanju drugih uzroka dispneje i bola u grudima, osim PTE. Kod nekih pacijenata se mogu videti, ali relativno retko, promene koje sugerišu PTE (Palla znak, Westermarck-ov znak, Hamptonova grba). **Transtoraksna ehokardiografija (TTE)** je neinvazivna i lako dostupna metoda, koja se koristi u postavljanju dijagnoze PTE, ali i u proceni

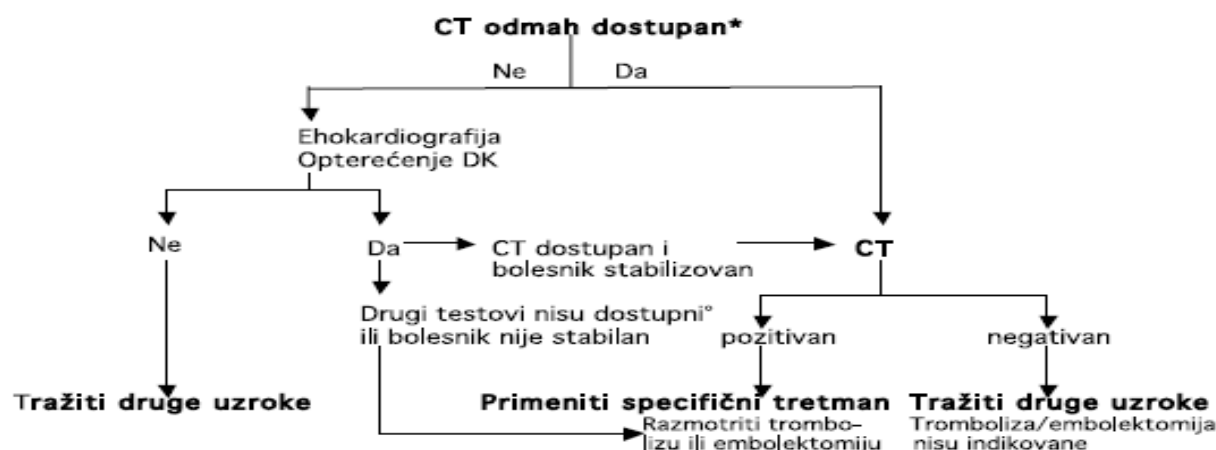
efekta primenjene terapije i diferencijalnoj dijagnozi. TTE znaci akutnog opterećenja desne komore pritiskom prisutni su kod većine bolesnika sa hemodinamski značajnom PTE. Ovde spadaju dilatacija i hipokinezija desne komore (sistolno pokretanje trikuspidnog anulusa-TAPSE), trikuspidna regurgitacija, povećanje sistolnog pritiska desnoj komori (SPDK) <60 mmHg, dilatirana nekolapsibilna donja šuplja vena. Često se može videti McConnell-ov znak (hipokinezije slobodnog zida desne komore uz očuvanu kontraktilnost vrha), kao i znak ~60/60~ (udruženost kratkog vremena akceleracije signala sistolnog protoka u plućnoj arteriji (AccT<60 ms) uz umereno povišen sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK<60 mmHg)). Međutim, odsustvo dilatacije desne komore ne isključuje postojanje plućne embolije. Trasntoraksnom ehokardiografijom, mada retko, može se videti i prisustvo embolusa u desnim srčanim šupljinama i/ili plućnoj arteriji. Važno je napomenuti da čak 40% normotenzivnih bolesnika ima hipokineziju desne komore, ali da je prognoza ovih bolesnika loša, gotovo identična prognozi bolesnika sa hipotenzijom. Uvođenje **multislajsnih (multidetektorskih) skenera (MDCT)** doprinelo je da CT-angiografija zameni plućnu angiografiju na mestu zlatnog dijagnostičkog standarda u dijagnostici TPE. Oni omogućavaju adekvatnu vizuelizaciju plućne arterije najmanje do segmentnog novoa. Na osnovu negativnog MDCT plućne arterije, kod bolesnika koji nemaju visok stepen kliničke verovatnoće (na osnovu skorova rizika), može se isključiti dijagnoza PTE. U retkim slučajevima kada je CT-angiografija negativna, a postoji visok skor kliničke verovatnoće, potrebno je primeniti druge imidžing tehnike da bi se postavila tačna dijagnoza.

Ventilaciono-perfuziona scintigrafija (V/Q scintigrafija) je još jedna od metoda koja se koristi u dijagnostici PTE. Normalna perfuziona scintigrafija sa velikom sigurnošću isključuje emboliju pluća. Ventilaciona studija se koristi da poveća specifičnost perfuzione scintigrafije, a sama metoda zasniva se na nepoklapanju perfuzionih i ventilacionih defekata na scintigramu pluća (eng. mismatch). Kod pacijenata sa normalnim RTG pluća može se koristiti samo perfuziona scintigrafija. Na osnovu nalaza patološke perfuzione scintigrafije ili V/Q scintigrafije, svi pacijenti se dele na tri grupe, tj. one sa malom, srednjom i velikom verovatnoćom za postojanje tromboembolije pluća. Mana V/Q scintigrafije, koja je postavlja u drugu liniju dijagnostičkih metoda, je veliki broj nedijagnostičkih scintigrafija. Zbog toga, ova metoda se preporučuje kao metoda izbora kod bolesnika sa suspektom tromboembolijom pluća i bubrežnom insuficijencijom, alergijom na kontrast ili kod trudnica zbog manje doze zračenja u odnosu na MDCT angiografiju (1.1 mSv vs. 2–6 mSv). **Plućna angiografija** je ranije bila zlatni standard za

dijagnozu TPE. Danas se retko koristi i to kod pacijenata sa apsolutnom kontraindikacijom za antikoagulantnu terapiju, kod kojih se planiraju drugi modaliteti lečenja kao što su kateterska embolektomija, mehanička fragmentacija tromba ili davanje fibrinolitika lokalno preko katetera. Takođe se preporučuje i kada su rezultati neinvazivnih procedura nejasni ili protivrečni. **Kompresivna ultrasonografija vena (CUS)** je vizuelizaciona metoda za dokazivanje/isključivanje postojanja tromboze dubokih vena. Pozitivan nalaz predstavlja gubitak ili smanjenje kompresibilnosti vena, kao što je slučaj ukoliko postoji tromboza. Kod simptomatskih pacijenata sa proksimalnom (natkolenom) TDV senzitivnost ove metode je >90%, a specifičnost >95%. Međutim, kod pacijenata sa distalnom (potkolenom) i asimptomatskom proksimalnom TDV, senzitivnost i specifičnost ove metode je značajno manja.

Zbog svega navedenog, javila se potreba za razvojem algoritama za potvrđivanje/isključivanje dijagnoze tromboembolije pluća. Od velikog broja dijagnostičkih algoritama, dva najčešće korišćena su dijagnostički algoritmi preporučeni od strane Evropskog udruženja kardiologa (ESC).

Slika 1. Dijagnostički algoritam za visokorizičnu TPE

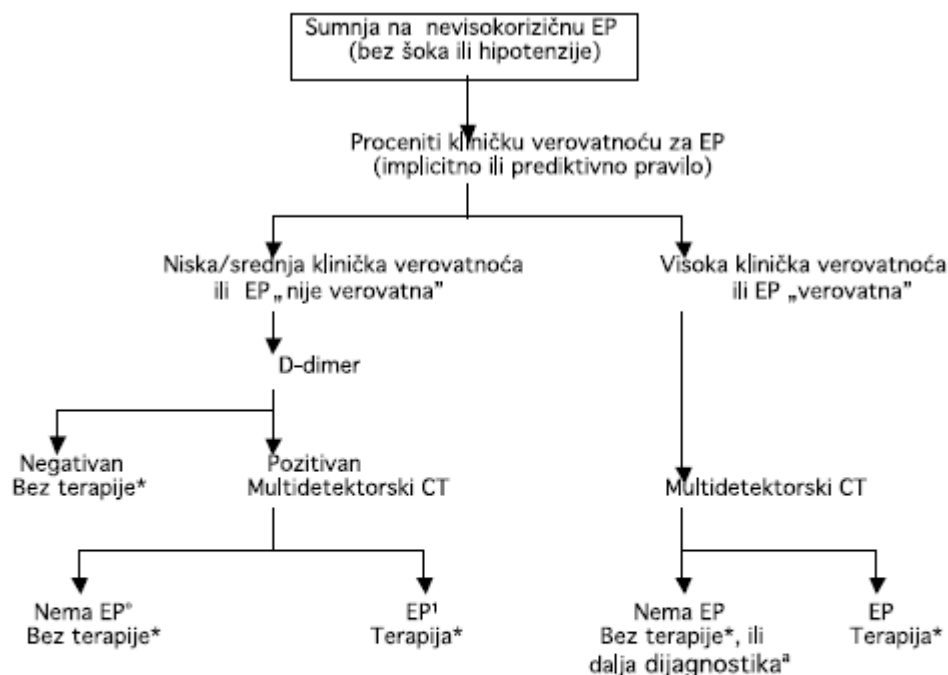


* CT se takođe smatra trenutno nedostupnim ukoliko bolesnikovo kritično stanje dozvoljava samo primenu dijagnostičkih testova sprovodivih u postelji. ° Transezofagealna ehokardiografija može detektovati tromb u plućnim arterijama u značajnom broju bolesnika sa opterećenjem desne komore i EP potvrđenom spiralnim CT-om; potvrda DVT CUS-om u postelji takođe može pomoći donošenju odluke.

(preuzeto iz Peruničić J., Vujisić Tešić B., Putniković B. i Nešković A. VII Plućna embolija, Plućna hipertenzija i Cor pulmonale. U knjizi Ostojić M., Kanjuh V., Beleslin B. Kardiologija. Beograd: Zavod za udžbenike, 2011:549-586.)

Na slikama 1. i 2. prikazani su dijagnostički algoritmi za suspektnu visokorizičnu i nevisokorizičnu TPE, prevedeni od strane naših autora, a na osnovu algoritama ESC.

Slika 2. Dijagnostički algoritam za nevisokorizičnu TPE



Za procenu kliničke verovatnoće mogu se koristiti dve šeme: sa tri nivoa (niska, srednja ili visoka klinička verovatnoća) ili sa dva nivoa (EP nije verovatna i EP je verovatna). Kada se koristi esej srednje senzitivnosti, određivanje D-dimera treba sprovesti u bolesnika sa niskom kliničkom verovatnoćom ili „EP nije verovatna“ klasifikacijom, dok se visokosenzitivni testovi mogu koristiti u bolesnika sa niskom ili srednjom kliničkom verovatnoćom EP. Određivanje D-dimera u plazmi je od ograničene koristi kod sumnje na EP hospitalizovanih bolesnika.

*Antikoagulantna terapija za EP. ¹Ako je jednodetektorski CT negativan, potrebno je da postoji i negativna venska ultrasonografija donjih ekstremiteta da bi se bezbedno isključila EP. ²Ako je multidetektorski CT negativan u bolesnika sa visokom kliničkom verovatnoćom, može se razmotriti dalja dijagnostika pre započinjanja specifične terapije za EP.

(preuzeto iz Peruničić J., Vujisić Tešić B., Putniković B. i Nešković A. VII Plućna embolija, Plućna hipertenzija i Cor pulmonale. U knjizi Ostojić M., Kanjuh V., Beleslin B. Kardiologija. Beograd: Zavod za udžbenike, 2011:549-586.)

Terapijski cilj kod pacijenata sa dokazanom embolijom pluća je spontana ili farmakološki indukovana liza tromba u plućnoj cirkulaciji i dubokim venama, uz hemodinamsku i respiratornu potporu kod pacijenata kojima je ona potrebna. Hemodinamska potpora podrazumeva nadoknadu volumena i upotrebu vazopresornih supstanci. Eksperimentalne studije su pokazale da ekstenzivna nadoknada volumena može čak i pogoršati disfunkciju desne komore, dok umerena nadoknada volumena (do 500 ml) može doprineti povećanju srčanog indeksa kod pacijenata sa niskim srčanim indeksom i normalnim krvnim pritiskom. Upotreba vazopresornih supstanci

često je neophodna. Norepinefrin popravlja funkciju desne komore (direktnim pozitivnim inotropnim dejstvom), popravlja koronarnu perfuziju (stimulacijom perifernih vaskularnih alfa receptora) i povećava sistemski arterijski pritisak, te se preporučuje kod hipotenzivnih pacijenata. Dopamin i/ili doputamin se mogu davati pacijentima sa PTE i niskim srčanim indeksom, a normalnim krvnim pritiskom. Epinefrin kombinuje povoljna dejstva norepinefrina i dobutamina, ali bez sistemskog vazodilatatornog dejstva, te se koristi kod pacijenata sa PTE i znacima šoka. Poremećaji gasne razmene, pre svega hipoksemija, se mogu korigovati primenom kiseonične potpore preko nazalne sonde, a kada je to neophodno i korišćenjem veštačke ventilacije. Specifična terapija za tromboemboliju pluća podrazumeva upotrebu antikoagulantne i/ili trombolitičke terapije. Izbor terapije se zasniva na procenjenom riziku od ranog mortaliteta, tako da se u visokorizičnih bolesnika preporučuju trombolitička terapija, kateter ili hirurška embolektomija, a u niskorizičnih bolesnika bez disfunkcije desne komore samo antikoagulantna terapija. U normotenzivnih bolesnika sa disfunkcijom desne komore i povišenim vrednostima troponina (nevisokorizična grupa umerenog rizika) ne postoji konsezus u izboru terapije. Terapiju heparinom treba započeti (ukoliko se isključe kontraindikacije) čim se postavi sumnja, ne čekajući konačno postavljanje dijagnoze PTE. Treba napomenuti da terapija heparinom ne lizira tromb, ali onemogućava njegovo dalje uvećavanje, čime omogućava prirodnom fibrinolitičkom sistemu da lizira tromb. Brzi antikoagulantni efekat se postiže sa parenteralnim antikoagulansima kao što su intravenski nefrakcionisani heparin (UFH), subkutani heparini niske molekulske težine (LMWH) ili subkutani fondaparinuks (inhibitor anti-Xa faktora). Novije preporuke daju blagu prednost LMWH i fondaparinuksu u inicijalnoj, brznoj antikoagulaciji zbog nižeg rizika od velikih krvarenja i nastanka heparinom indukovane trombocitopenije (HIT). Sa druge strane, inicijalna terapija sa UFH je apsolutno indikovana kod pacijenata kod kojih se razmatra fibrinolitička terapija, kao i kod onih ekstremno gojaznih i onih sa teškom bubrežnom insuficijencijom. Efekat terapije sa intravenskim nefrakcionisanim heparinom se prati preko aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) koje treba da bude 1,5 do 2,5 puta duže od gornje granice kontrole. Potrebno je meriti aPTT na 4 do 6 sati od davanja bolus injekcije i onda tri sata posle svake podešavajuće doze ili jednom dnevno kada se postigne ciljno terapijsko vreme. Zbog rizika od nastanka heparinom HIT-a potrebno je kontrolisati broj trombocita za vreme lečenja i sa UFH i LMWH. Opisane su dve forme HIT-a: rana, benigna forma (HIT I) koja je reverzibilna i neimunološki posredovana i druga (HIT II) imunološki

posredovana i obično se javlja između 4 i 14 dana lečenja heparinom. Ako HIT nastane, treba primeniti alternativne antikoagulanse kao što su direktni inhibitori trombina. Oralna antikoagulantna terapija (OAKT) je kontraindикована u akutnoj fazi HIT-a. Među LMWH odobrenim za lečenje PTE, u našoj zemlji su dostupni enoxaparin (doziranje-1,0mg/kg na 12 h ili 1,5 mg/kg jednom dnevno) i delteparin (doziranje-100 UJ/kg na 12 h ili 200 UJ/kg jednom dnevno). U cilju praćenja efekta LMWH može se meriti anti-Xa aktivnost, ali se to ne radi rutinski. Sa druge strane merenje anti-Xa aktivnosti se zahteva ukoliko se LMWH primenjuju kod trudnica, onih sa hroničnim bubrežnim oboljenjima, izrazito gojaznih (>100 kg) ili mršavih (<50 kg), neočekivanog krvarenja ili tromboembolizma uprkos korektnom doziranju. Merenje anti-Xa aktivnosti se preporučuje četiri sata posle jutarnje doze, a ciljne terapijske vrednosti su 0,6–1 IU/ml kada se LMWH primenjuje dva puta dnevno, odnosno 1–2 IU/ml kada se primenjuje jednom dnevno. Ukoliko je potrebno, antikoagulantni efekat UFH je moguće poništiti brzo i u potpunosti neutralisati protamin-sulfatom, za razliku od LMWH kod koga se reverzija dejstva postiže delimično, za oko 60%. Oralni antikoagulansi ostvaruju svoje antikoagulantno dejstvo inhibicijom sinteze faktora koagulacije zavisnih od vitamina K. Sa oralnom antikoagulantnom terapijom (OAKT) treba započeti što ranije, čim se postigne adekvatan terapijski učinak sa parenteralnim antikoagulansima. Istovremena primena heparina i OAKT traje najmanje pet dana, sve do postizanja terapijskog nivoa INR-a (2,0–3,0) u najmanje dva uzastopna dana. Bolesnici sa antifosfolipidnim antitelima treba da imaju veći stepen antikoagulancije (INR 3,0 – 4,0). Kao alternativa, umesto vitamin K zavisnih OAK, mogu se davati novi oralni antikoagulantni lekovi (NOAK). Studije pokazuju da NOAK nisu inferiorni (u odnosu na efikasnost) i da su verovatno sigurniji (u odnosu na pojavu velikih krvarenja) od OAKT. Od strane Evropske unije do sada su za lečenje VTE odobreni rivaroxaban, dabigatran i apixaban. U slučaju krvarenja, dejstvo OAKT može se poništiti ordiniranjem sveže zamrznute plazme (10-15 ml/kg), koncentrata protrombinskog kompleksa ili vitamina K (5-10 mg iv; efekat varfarina se poništava za 6–12 sati, a njegova primena čini bolesnika otpornim na OAKT terapiju sledećih nekoliko sedmica.). Dužina trajanja antikoagulantne terapije kod provociranih PTE i prve epizode neprovocirane PTE je tri meseca. Kod pacijenata sa drugom epizodom neprovocirane PTE terapija je dugotrajna. Kod pacijenata sa PTE i malignim tumorom treba razmotriti primenu LMWH u prvih 3-6 meseci, a nakon ovog perioda nastaviti sa OAKT ili LMWH do izlečenja malignog tumora. Trombolitički lekovi su terapija izbora (ukoliko nema

aposlutnih kontraindikacija) u visokorizičnih bolesnika sa EP sa šokom i/ili perzistentnom hipotenzijom. Infuziju heparina treba zaustaviti čim se donese odluka o uvođenju trombolitičke terapije i davanje trombolitika ne treba odlagati čekanjem na aPTT. Trombolitici ubrzavaju lizu embolusa, perfuziju pluća i oporavak funkcije desne komore, ali i razlažu većinu tromba nastalih u dubokim venama čime smanjuju mogućnost ponavljanja PTE. Za primenu trombolitičke terapije, postoji vremenski prozor od 6–14 dana od pojave simptoma, mada se najveći uspeh postiže kada se ona primeni u toku prvih 48 časova od pojave simptoma. Najteža komplikacija trombolitičke terapije je intrakranijalno krvarenje.