



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СКОПЈЕ



Марија М. Здравеска

**Релативен ризик за рецидив и
компликации кај различни модалитети
на третман на пулмонална
тромбемболија**

Докторски труд

Скопје, 2022



“SS. CYRIL AND METHODIUS” UNIVERSITY IN SKOPJE
FACULTY OF MEDICINE SKOPJE



Marija M. Zdraveska

**Relative risk for recurrence and
complications associated with various
treatment modalities of pulmonary
embolism**

Doctoral Dissertation

Skopje, 2022

Ментор: Проф. д-р Деска Димитриевска

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет

Членови на Комисијата за одбрана на докторската дисертација:

Проф. д-р Марија Вавлукис, претседател

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет

Проф. д-р Деска Димитриевска, ментор

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет

Проф. д-р Томе Стефановски

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет

Проф. д-р Тања Чапароска

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет

Проф. д-р Миленка Благоевска

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет

*Посветено на мојот татко,
Проф. д-р Момчило Лазаревски[†],
како најзаслужен за поставување на темелите
на мојата работна дисциплина и научна мисла,
и на моето семејство за континуирана поддршка
во тек на целиот период на изработка на докторската теза.*

Благодарност

Изразувам огромна благодарност на мојот ментор, Проф. д-р Деска Димитриевска за упорноста, мотивацијата и континуираната поддршка во тек на изработката на оваа докторска теза.

Посебна благодарност до моите „професионални отци“, Проф. д-р Томе Стефановски и Проф. д-р Ангелко Ѓорчев[†] за нивното учество мојот професионален развој и поттик за научно истражувачка работа.

Релативен ризик за рецидив и компликации кај различни модалитети на третман на пулмонална тромбемболија

Апстракт

Пулмоналната емболија (ПЕ) е една од најчестите кардиоваскуларни причини за морталитет. Поради неспецифичната клиничка слика која варира во широк распон од асимптоматска до тежок кардиоциркулаторен шок, често останува препознаена и недијагностицирана на време, па тешко е прецизно да се проценат нејзината преваленцијата и морталитет. Природниот ток на ПЕ е различен, од комплетна резолуција до перзистирачки тромбемболични промени во белодробната циркулација со хронична пулмонална хипертензија. Во последната деценија издадени се неколку ревизии на водичите за менаџирање на ПЕ со цел оптимизирање на дијагностичката постапка во општата популација, како и кај болни со специфични состојби, прецизна проценка на ризикот од несакан исход, избор на оптималниот тераписки период и времетраењето на примарната и секундарната превенција од рецидив на венски тромбемболизам (ВТЕ), но во литературата сеуште постојат контроверзи по овие прашања. Посебен проблем претставува и селекцијата на болните за домашно лекување, како и оние со висок ризик од компликации од антикоагулантната терапија.

Цели: Примарна цел на овој труд беше да се процени специфичниот и општиот (“all-cause”) морталитет од ПЕ на нашиот материјал и компликациите асоцирани со различните модалитети на терапија за ПЕ. Секундарна цел беше одредување на демографски и клинички карактеристики на болните со ПЕ, преваленцијата на тромбофилија, проценетиот ризик од несакан исход во моментот на акутниот инцидент и времетраењето на акутната и долгорочната терапијата и нивната релација со морталитетот, стапката на крварење и рецидиви на ВТЕ.

Материјал и методи: Беше спроведена ретроспективно-проспективна, опсервациска студија во која се обработени податоците од компјутеризираниот регистер на пациенти со венски тромбемболизам – РИЕТЕ, центар 04, на Клиниката за пулмологија и алергологија во Скопје. Регистерот консекутивно ги вклучува сите болни третирани на Клиниката поради ПЕ, дијагностицирана со објективни методи на визуелизација, кои потпишале информирана согласност. Од актуелната студија се исклучени болните со психијатиски болести, бремени жени и затвореници. Кај сите болни се следени демографски карактеристики, клиничката слика со која се

презентирала ПЕ, пушачки статус, лабораториски параметри, наод на компјутеризирана томографија на граден кош, индексите за тежина на ПЕ (ПЕСИ и сПЕСИ) и Charlson Comorbidity Index (CCI). Болните се следени најмалку во тек на 12 месеци, со осврт на компликации од терапијата и евентуален летален исход. Пациентите беа поделени во 3 групи врз основа на видот на терапијата: група 1, третирани со хепарински препарат во акутната фаза, кај кои долгорочната терапија е продолжена со антагонисти на Витамин К; група 2, третирани со директен орален антикоагулантен лек-ДОАК и група 3, болни кај кои видот на антикоагулантна терапија бил менуван поради медицински или економски причини. Стандардна статистичка анализа е направена со програмата SPSS for windows 26.0.

Резултати: Во студијата беа вклучени вкупно 309 болни, во тек на 10 годишен период, 222 во група 1, 70 во група 2 и 17 во група 3, 54.69% мажи и 45.31 % жени, на просечната возраст од 46.4 ± 9.2 (27 – 59) години; 64.41% од болните биле на возраст над 50 години. Просечниот ВМІ изнесува 28.54 ± 4.2 . Процентот на активни пушачи изнесува 42.39%, како поранешни пушачи се изјасниле 13.59%, а 42.72% болни биле непушачи. Најчести симптоми со кои се презентирале болните се отежнато дишење (92.81%), градна болка (80.14%), кашлица (62.33%), додека крвав искашлок имале 27.4%. ДВТ во моментот на дијагноза имале 18.84% од болните. Просечните вредности на Д-димери во момент на дијагностицирање биле 3847.71 ± 4026.7 ng/ml (213 – 34667. Кај 6 (2.05%) болни со потврдена ПЕ, Д – димерите биле под 500 ng/ml во моментот на дијагностицирање. ЕКГ наод на S1Q3T3 е најден кај 57 (19.52%). Тромбофилија беше детектирана кај 10.27%. Според наодот на КТ, централно зафаќање имаа 44.52%, периферна ПЕ 36.64%, а масивна/мултипла ПЕ 18.84%. Билтерална ПЕ, плеврален излив и белодробен инфаркт најчесто беше детектиран кај пациентите од група 3 (52.54% , 58.82% и 58.82%), но истите не покажаа значајна предиктивна вредност за несакан исход. Кај 79 (25.57%) од болните не била направена ниту една КТ контрола за следење на ефектот од терапијата, а 153 (49.51%) имале една КТ контрола. Историја на придружни хронични состојби имаа 73.46% од пациентите, а просечниот CCI изнесувал 3.6 ± 2.8 . Групите беа хомогени по пол, возраст, ВМІ, пушачки статус и клинички карактеристики. Поради малиот број на болни во третата група, компаративна статистика е направена само за група 1 и 2, додека во дескриптивната статистика и процена на морталитет, крварење, рецидиви, перизстентна ПЕ и релативните ризици се вклучени сите болни. Болните од првите две групи беа избалансирани по тежина и ризик

од 30-дневен морталитет, додека во третата група 94.12% од болните имале низок ПЕСИ.

Квалитетот на терапијата со ВКА е следен со ИНР и резидуална ВТЕ на Доплер и КТ. Просечниот број на денови потребни за да се достигне ИНР 2-3 изнесува 48.76 ± 62.3 , со медијана 26.5 (11 – 58.5). 81 (36.48%) од болните не постигнале оптимален ИНР во тек на првиот месец од терапија. Процентуалната вредност на ИНР во тераписки ранг била 58.69 ± 20.4 %, медијана 60 (44.44-72.7); кај 9 од 222 (4.06%) болни ниту една анализа на ИНР во тек на 1 година не била во оптимален ранг.

Болните на ДОАК имале значително подобра резолуција на длабоката венска тромбоза од оние третирани со хепарин+ВКА (12.61% наспроти 7.14% пациенти, $p=0.034$) и сигнификантно почесто имаа нормален КТ наод по првите 3 месеци од терапија, во споредба со оние на терапија со хепарин+ВКА (30% наспроти 16.22%, $p=0.0112$). Не е забележана значајна разлика во однос на перзистентни тромби по 6 и 12 месеци, кај двата вида терапија (4.05% наспроти 4.29%, $p=0.93$.)

Кумулативниот морталитет во нашата студија изнесува 17.8% (19.37% со ВКА и 17.14% со ДОАК, $p=0.68$; во третата група немаше болни со летален исход). Раниот морталитет беше 6.15%, додека вкупниот изнесува 18.49%. ПЕ како причина за смрт се јавува кај 3.56% , односно кај 20% од сите болни со летален исход (кај 23.26% болни со ВКА наспроти 8.33% со ДОАК). 30-дневниот морталитет беше значително почест во групата третирана со ВКА ($p=0.012$), кога ВТЕ се јавува како причина за смрт значително почесто ($p=0.0005$); малигните болести се почеста причина за смртен исход во подоцниот период. Мултиваријантната логистичка регресиона анализа како сигнификантни предиктори за смртен исход ги детерминираше: возраста ($p=0.02$), сПЕСИ ($p=0.008$), постоењето на коморбидитети ($p=0.01$), малигни заболувања ($p=0.005$) и опсегот на тромбоемболијата на КТ ($p=0.036$), но не и видот на терапија. Масивна тромбоемболија дава за околу 2.6 пати поголема шанса за смрт (OR=2.647, 95%CI 1.065 – 6.579) од централна тромбоемболија. Зголемувањето на возраста за 1 година ја зголемува шансата за смрт за 3.3% (OR=1.033, 95%CI 1.005-1.061). Коегзистенцијата на дијабетес мелитус ($p=0.0096$) и малигни заболувања ($p<0.0001$) се јавува како независен фактор на ризик за морталитет. Коморбидитетите ја зголемуваат шансата за смрт за 4.4 пати (OR=4.436, 95%CI 1.296 – 15.183) , при што малигните заболувања даваат 3.5 пати поголема шанса за смрт (OR=3.475, 95%CI 1.454 – 8.305). ПЕСИ и сПЕСИ скоровите се сигнификантни предиктори за вкупниот морталитет

($p=0.005$, $p=0.001$) соодветно, со Wald вредност од 1.171 за ПЕСИ и 2.345 за сПЕСИ; во оваа кохорта сПЕСИ скорот покажал поголема значајност во предикција на вкупен морталитет од ПЕ. 50% болни со летален исход воопшто немале редовни контроли на ИНР, а болните кај кои воопшто не бил испитан ИНР значително почесто завршиле со летален исход ($p=0.0000$). Просечно 54.6 % од контролите на болните со смртен исход биле вон терапевски ранг.

Крварење било регистрирано кај вкупно 17.78% од болните, значително повеќе кај болните третирани со ДОАК и промени во терапија отколку со ВКА (25.72%, 23.53% и 14.86%). Не е најдена поврзаност на ниту еден испитуван параметар со стапката на крварење освен придружна белодробна болест и ЦВИ ($p=0.019$ односно $p=0.0046$). 45.16% од болните на ВКА кои крвареле имале ИНР над 3 во моментот на инцидентот.

Кумулативната стапка на рецидивантна ВТЕ од сите три групи изнесува 12.3%. Рецидивите на ВТЕ беа најчести во групата со промени на терапија (23.53%), потоа со ВКА (13.46%) и ДОАК (4.35%) $p=0.04$. Болните со ДОАК имале рецидив на ВТЕ сигнификантно поретко ($p=0.0375$). 67.86% од болните со ВКА имале ИНР <2 во моментот на појава на рецидив, а само 3.57% над 3. Кај болните со рецидив ИНР бил вон терапевски ранг 65.99% од времето, наспроти 56.76% кај оние без рецидив ($p=0.044$).

Просечната хоспитализација изнесуваше 12.5 ± 4.2 дена и беше сигнификантно пократка кај болните третирани со ДОАК ($p=0.022$). Акутниот третман со хепарин (нефракциониран или нискомолекуларен) беше сигнификантно пократок кај болните со ДОАК (8.99 ± 2.2 дена, наспроти 12.1 ± 6.1 и 12.11 ± 3.7 дена во првата и третата група, $p=0.0015$). Видот на терапијата значително влијаеше и на времетраењето на долгорочната терапија кај болните со ПЕ (293.6 ± 249.8 денови за ВКА, наспроти 186.3 ± 166.1 денови кај ОАК) ($p=0.0075$).

Просечните вредности на Д-димери, пушењето и тромбофилијата не се потврдија како независни фактори на ризик за морталитет, крварење или рецидивантна ВТЕ.

Заклучок: Оваа студија дава придонес за зголемување на сознанијата за структурата, епидемиолошките и клиничките карактеристики на болните со ПЕ во Македонија, третирани на терциерно ниво, во пулмолошки сетинг и овозможи анализа на предиктивните фактори за исходот на белодробната емболија и процена на ефектите на антикоагулантните лекови. Согласно со актуелните водичи, нашите резултати од повеќе аспекти ја потврдуваат предноста на примената на ДОАК во третманот на ПЕ и

даваат основа за изведување на национални препораки со кои би се потпомогнал изборот на најсоодветна антикоагулантна терапија во амбулантски и хоспитални услови.

Клучни зборови:

Белодробна емболија, венски тромбемболизам, антикоагулантна терапија, антагонисти на витамин К, директни орални антикоагулантни лекови, морталитет, рецидив, крварење, перзистентен тромбемболизам, ПЕСИ и сПЕСИ скор.

Научна област: клиничка медицина

Потесна научна област: пулмологија и алергологија

Relative risk for recurrence and complications associated with various treatment modalities of pulmonary embolism

Abstract

Pulmonary embolism (PE) is one of the most frequent causes of cardiovascular mortality. Because of the nonspecific clinical presentation, from asymptomatic to severe cardiogenic shock, it often remains non-recognized and sub-diagnosed, which hampers the estimation of the prevalence and mortality rates. The natural course of PE differs from complete resolution to persistent thrombi in the pulmonary circulation with consecutive chronic pulmonary hypertension. In the past decade, several revisions of the guidelines for management of PE were issued. Their goal was to optimize the diagnostic procedure in general population as well as in patients with specific conditions, to provide precise prediction of risk of severity and complications, to ensure the choice of optimal treatment modality and duration of the primary and secondary prevention of recurrent venous thromboembolism (VTE). Despite this, there are many unresolved questions and controversies when addressing these problems in the literature. Selection of the patients legible for home treatment and/or with high risk of complications associated to the anticoagulants represents another burning problem.

Outcomes: The primary outcome of his study was to estimate the specific and “all-cause” mortality of PE in our cohort and the complications associated to the various treatment modalities. Secondary outcomes include description of the patients’ characteristics, demographic and clinical, the prevalence of thrombophilia, estimation of the risk of adverse outcome at the moment of the initial embolic incident, duration of treatment (acute and long-term) and their relation to the mortality, bleeding rates and recurrent VTE.

Material and methods: A retrospective-prospective observational “real-life” study was conducted, analyzing the data from the computerized registry of patients with VTE-RIETE, center 04, at the Clinic of Pulmology and Allergy in Skopje. The Registry includes consecutive patients treated for PE, diagnosed with objective imaging methods, who gave their informed consent. Psychiatric patients, pregnant women and prisoners were excluded from this study. We followed the demographic characteristics, clinical picture at the time of diagnosis, smoking status, laboratory parameters, chest computerized tomography (CT) features, Pulmonary Embolism Severity Index (PESI and sPESI) scores and Charlson Comorbidity Index (CCI). The patients were followed for at least 12 months, registering the complications of the treatment and incidence of lethal outcome. According to the type of treatment, patients were

divided into 3 groups: group 1, treated with heparin medication in the acute phase, followed by vitamin K antagonist; group 2, treated with direct oral anticoagulants – DOAC, and group 3, patients in which the type of anticoagulant therapy was interchanged because of medical or financial reasons. Standard statistical analysis was made with SPSS for Windows 26.0.

Results: A total of 309 patients were included in the study in the period of 10 years, 222 in group 1, 70 in group 2 and 17 in group 3, 54.69% male and 45.31% female, average age 46.4 ± 9.2 (27 – 59) years. 64.41% of the patients were older than 50 years. The average BMI was 28.54 ± 4.2 . The percentage of active smokers was 42.39%, 13.59% were ex-smokers, and 42.72% never smoked. Most frequent symptoms were acute dyspnea in 92.81%, chest pain 80.14%, and cough 62.33%, while hemoptysis were present in 27.4% cases. DVT at the time of diagnosis was found in 18.84% of the patients. Average values of D-dimers were 3847.71 ± 4026.7 ng/ml (213 – 34667) at the time of diagnosis. In 6 (2.05%) patients with confirmed PE, D-dimer values were under 500 ng/ml. S1Q3T3 was registered on ECG in 57 (19.52%) cases and thrombophilia in 10.27%. According to the CT features, central distribution was detected in 44.52%, peripheral PE 36.64%, and massive/multiple thrombi 18.84%. Bilateral PE, pleural effusion and pulmonary infarction were most frequent in group 3 (52.54%, 58.82% и 58.82%), but they did not show a significant predictive value for adverse outcome. In 79 (25.57%) of the patients follow-up chest CT was never performed, and 153 (49.51%) had only one CT control. History of comorbidities was recorded in 73.46 % of the patients, and the average CCI was 3.6 ± 2.8 . The groups were homogenous in terms of sex, age, BMI, smoking status and clinical characteristics. Because of the small absolute number of patients in the third group, comparative statistical analysis was done only for group 1 and 2, and for descriptive statistics, estimation of mortality, bleeding, recurrence rates, persistent PE and relative risks all patients were analyzed. The patients of group 1 and 2 were balanced by severity and 30-days mortality risk, while in group 3, PESI and sPESI scores showed low risk in 94.12% of the patients.

The quality of the treatment with VKA was followed with INR values and the residual VTE on Doppler and chest CT. The average number of days necessary to obtain INR 2-3 was 48.76 ± 62.3 , with median 26.5 (11 – 58.5) days. 81 (36.48%) patients did not achieve optimal INR values in the first month of treatment. The percentage of time out of range for INR was 58.69 ± 20.4 %, median value 60 (44.44-72.7); in 9 of 222 (4.06%) patients not even one value of INR was within the optimal range during the 1 year follow up.

The patients treated with DOAC had a significantly better resolution of deep venous thrombosis (DVT) than the ones on heparin +VKA (12.61% versus 7.14%, $p=0.034$) and normal chest CT in the first 3 months of treatment, compared to the patients treated with VKA (30% versus 16.22%, $p=0.0112$) We did not detect a significant difference in persistent thrombosis after 6 and 12 months in both treatment modalities (4.05% and 4.29% respectively, $p=0.93$).

The cumulative mortality rate in our study was 17.8% (19.37% with VKA and 17.14% with DOAC, $p=0.68$; none of the patients from group 3 had lethal outcome). Early mortality was 6.15% and the long term mortality in the two groups was 18.49%. PE was found to be the cause of death in 3, 56%, or in 20% of all of the patients with lethal outcome (23.26% treated with VA and 8.33% with DOAC). 30-days mortality was significantly bigger in the group treated with VKA ($p=0.012$), and even more frequently for VTE as cause of death ($p=0.0005$); malignant diseases were found to be related do death more often in the later period. Multivariate logistic regression analysis determined age ($p=0.02$), sPESI ($p=0.008$), coexistence of comorbidities ($p=0.01$), malignant diseases ($p=0.005$) and the extent of PE as significant predictors for mortality. Massive embolism determined a 2.6 times greater chance for death (OR=2.647, 95%CI 1.065 – 6.579) than central PE. Each one year increase in age increases the chance for death for 3.3% (OR=1.033, 95%CI 1.005-1.061). Diabetes mellitus ($p=0.0096$) and malignant diseases showed to be independent risk factors for lethal outcome, and comorbidities in general, increase the chance for death 4.4 fold (OR=4.436, 95%CI 1.296 – 15.183); in case of coexistence with malignant diseases the chance in 3.5times greater (OR=3.475, 95%CI 1.454 – 8.305). PESI and sPESI scores were confirmed as significant predictors for the total mortality ($p=0.005$, $p=0.001$, respectively). The Wald value was 1.171 for PESI and 2.345 for sPESI; in our cohort sPESI had a greater significance in prediction of total mortality after PE. 50% of the patients from group 1, with lethal outcome, did not have regular INR controls, and the patients in which INR was never taken, died significantly more often ($p=0.0000$). In average 54.6 % from the INR controls of the patients with lethal outcome were out of therapeutic range.

Bleeding was reported in a total of 17.78% of the patients, significantly more in the patients treated with DOAC and the ones in whom treatment was interchanged, than with VKA (25.72%, 23.53% and 14.86% respectively). We could not confirm an association between none of the tested parameters and the bleeding rate, except for concomitant lung disease and cerebrovascular insult (CVI) ($p=0.019$ односно $p=0.0046$). 45.16% from the patients treated with VKA had INR >3 at the moment of bleeding.

The cumulative rate of recurrent VTE in all three groups was 12.3%. VTE recurrences were most frequent in the group with variable treatment (23.53%), with VKA (13.46%) and with DOAC (4.35%), $p=0.04$. The patients on DOAC had recurrent VTE significantly less frequently. ($p=0.0375$). 67.86% from the patients with VKA had INR <2 at the moment of the recurrence, and in only 3.57% INR was > 3 . The patients with recurrent VTE had INR out of therapeutic range in 65.99% of the time, versus 56.76% in those without recurrence. ($p=0.044$). The patients in which INR 2-3 was obtained after more than 7 days, recurrent PE was more frequent (23.08% versus 76.92%), but the difference did not reach statistical significance. Persistent thromboembolism was found in 13 (4.21%) patients from our cohort.

The average hospitalization was 12.5 ± 4.2 days, and was significantly shorter in the patients treated with DOAC ($p=0.022$). The duration of acute treatment with heparin (non-fractionated and LMWH) was also significantly shorter in the patients with DOAC ($8, 99 \pm 2.2$ days versus 12.1 ± 6.1 and 12.11 ± 3.7 days in group 1 and 3, $p=0.0015$). The type of treatment significantly influenced the duration of the long-term treatment for PE (293.6 ± 249.8 days for VKA, versus 186.3 ± 166.1 in DOAC, $p=0.0075$).

The average values of D-dimer, smoking, and thrombophilia did not confirm to be independent risk factors for mortality, bleeding or VTE recurrence

Conclusion: This study gives its contribution to improving the knowledge about the configuration, epidemiological and clinical features of the patients with PE in Macedonia, treated on a tertiary level pulmonology health setting. It enabled analyzing the predictive factors for the outcomes of pulmonary embolism and estimation of the effectiveness of the anticoagulant medications. According to the current guidelines, our results confirm from several aspects the advantage of DOAC for the treatment of PE and give a basis for creating recommendations on national level which could assist the physicians in the choice of the most appropriate anticoagulant treatment in out-patient and hospital setting.

Key words:

Pulmonary embolism, venous thromboembolism, anticoagulants, Vitamin K antagonists, direct oral anticoagulants, mortality, recurrence, bleeding, persistent thromboembolism, PESI and sPESI score

Scientific field: clinical medicine

Scientific subfield: pulmonology and allergy

Содржина

1. ВОВЕД	18
1.1. Епидемиолошки аспекти	19
1.2. Морталитет асоциран со ПЕ	20
1.3. Медицински и социо-економски аспекти на ПЕ	22
1.4. Клинички предиктори асоцирани со неповолен и смртен исход од ВТЕ и ПЕ	22
1.5. Патофизиолошки аспекти на ПЕ	24
1.6. Фактори на ризик за ПЕ	25
1.7. Компликации на акутната ПЕ	26
1.8. Модалитети на третман на ПЕ	31
1.9. Модалитети на третман на ПЕ и развој на водичите за нејзино лекување	35
2. МОТИВ ЗА ПРОУЧУВАЊЕТО	38
3. ЦЕЛИ НА ПРОУЧУВАЊЕТО	38
3.1. Примарни цели	38
3.2. Крајна цел	38
4. РАБОТНИ ПРЕТПОСТАВКИ	39
5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	40
5.1. МАТЕРИЈАЛ	40
5.1.3. Критериуми за вклучување/исклучување	41
5.1.3.1. Критериуми за вклучување	41
5.1.3.2. Критериуми за исклучување	41
5.1.4. Следени варијабли	42
5.1.5. Временски период на истражувањето (временски точки на прибирање на податоци)	42
5.1.6. Место на спроведување на истражувањето	42
5.2. МЕТОД НА РАБОТА	42
5.2.1. Општ методолошки приод	42
5.2.2. Клинички метод (испитувани параметри)	43
5.2.2.1. Демографски карактеристики во моментот на вклучување во студијата	43
5.2.2.2. „Имиџинг“ методи	43
5.2.2.3. Клиничка презентација	44
5.2.2.4. Компликации од дадената терапија	44
5.2.2.4. Биохемиски лабораториски анализи	45
5.2.2.5. Преживување во тек на периодот на следење на болните	45
5.3. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	46

6. РЕЗУЛТАТИ	47
6.1 Демографски карактеристики на болните	48
6.2. Симптоми на болните во момент на поставување на дијагноза на ПЕ	51
6.3. Хематолошки анализи и параметри на срцева и респираторна функција на болните во моментот на поставување на дијагноза ПЕ	53
6.4.Процена на тежината на болеста и ризикот од несакан исход во моментот на поставување на дијагноза ПЕ	60
6.5.Анализа на КТ наодот кај болните со ПЕ во момент на поставување на дијагноза	62
6.6.Динамика на направените КТ контроли и анализа на резултатите од компјутеризирана томографија кај болните со ПЕ, на контрола по терапија	64
6.7.Анализа на присутните коморбидитети во моментот на дијагностицирање на ПЕ	66
6.8.Анализа на вредноста на ИНР кај болните од група 1, третирани со ВКА	67
6.9.Анализа на морталитетот на болните со ПЕ	69
6.10.Анализа на стапката на крварење на болните со ПЕ	73
6.11.Анализа на стапката на појава на рецидив на ВТЕ	79
6.12.Останати компликации од антикоагулантната терапија	82
6.13.Времетраење на хоспитализацијата и терапијата кај двете анализирани групи	83
6.14.Дескриптивна статистика за група 3	85
6.15.Анализа на фактори кои имале потенцијално влијание врз стапката на морталитет	89
6.16.Анализа на фактори кои имале потенцијално влијание врз стапката на крварење	98
6.17.Анализа на фактори кои имале потенцијално влијание врз стапката на рецидив на ВТЕ	103
6.18.Перзистентни тромби на контролен КТ кај испитуваните групи	110
7. ДИСКУСИЈА	112
8. ЗАКЛУЧОК	139
9. ЛИТЕРАТУРА	144

Употребувани кратенки

Кратенка	Превод на македонски	Оригинален назив
ПЕ	Пулмонална емболија	Pulmonary embolism
ДВТ	Длабока венска тромбоза	Deep vein thrombosis
ВТЕ	Венски тромбемболизам	Venous thromboembolism
АМИ	Акутен миокарден инфаркт	Acute myocardial infarction
ЦВИ	Цереброваскуларен инзулт	Cerebrovascular insult/incident
САД	Соединети Американски Држави	United States of America
РИЕТЕ	Компјутеризиран регистар на пациенти со венски тромбемболизам	Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica
DALY	Години-живот со онеспособеност	Disability-Adjusted Life-Years
ВМ	Индекс на телесна маса	Body mass index
ПЕСИ	Скор за тежина на пулмоналната емболија	Pulmonary Embolism Severity Index
сПЕСИ	Симплифициран скор за тежина на пулмоналната емболија	Simplified Pulmonary Embolism Severity Index
ТТЕ	Трансторакална ехокардиографија	Transthoracic ultrasound
ПАП	Пулмонален артериски притисок	Pulmonary arterial pressure
ЕКГ	Електрокардиографија	Electrocardiography
ОР	Процена на веројатност (однос на превага)	Odds ratio
RR	Процена на ризик	Risk ratio
СТЕРН	Хронична тромбоемболична пулмонална хипертензија	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
ВКА	Антагонисти на витамин К	Vitamin K antagonists
ДОАК	Директни орални антикоагуланси	Direct oral anticoagulants
ИНР	Интернационален нормализиран однос	International normalized ratio
ХБИ	Хронична бубрежна инсуфициенција	Chronic renal insufficiency
ХИТ	Хепарин индуцирана тромбоцитопенија	Heparin induced thrombocytopenia
АПТТ	Активирано парцијално тромбопластинско време	Activated partial thromboplastin time
LMWH	Нискомолекуларните хепарини	Low molecular weight heparin
ФДА	Администрација за храна и лекови	Food and drug administration
ССИ	Индекс на коморбидитет на Чарлсон	Charlson Comorbidity Index
КТ	Компјутеризирана томографија	Computerized tomography
TTR	Време во тераписки ранг	Time to Treat Ratio
Дг.	Дијагноза	Diagnosis

1. ВОВЕД

Венскиот тромбемболизам (ВТЕ), дефиниран како патолошко формирање на тромби на ниво на венските крвни садови е сериозна состојба, со варијабилна клиничка презентација. Може да биде предизвикан од наследни или стекнати фактори и е поврзан со сигнификантен морбидитет и морталитет. ВТЕ може да биде асимптоматски и се открива како случаен наод при рутински прегледи, но може да има и драматична клиничка слика со инвалидизирачки или фатални последици. Според местото на локализација, ВТЕ опфаќа длабока венска тромбоза (ДВТ) и пулмонална емболија (ПЕ).

Венските тромби најчесто се формираат во длабоките вени на системската циркулација (на ниво на долните и/или горните екстремитети), каде можат да се фрагментираат и мобилизираат во вид на емболуси со различна големина. Тромбемболусите, носени со циркулацијата, достигнуваат до дадено ниво на пулмоналните артерии и ги оклудираат, при што настанува нарушување на пулмоналната циркулација, во дел од белиот дроб соодветно на големината на тромбот. Поретко, местото на формирање на тромбот може да биде десното срце, самите големи пулмонални артерии или пласирани интравенски катетри на чиј врв се формирале тромби, кои се мобилизираат во циркулацијата. Јасно е дека длабоката венска тромбоза е во тесна корелација и каузално поврзана со пулмоналната емболија. Заедничкото проучување на овие два ентитети од аспект на епидемиологија, патофизиологија, дијагностика и третман е неминовно, поради што често во литературата се третираат како здружен ентитет венска тромбемболија-ВТЕ.¹

Белодробната циркулација има функција на „сито“ кое во луменот на артериите задржува/филтрира разни партикли од циркулирачката крв поголеми од 6 до 8 микрометри.^{2,3} Пулмоналната емболија поретко може да биде предизвикана и поради оклузија на пулмоналните артерии со партикли од друго потекло, како масни емболуси (мобилизирани од масното ткиво на коскената срцевина при отворени фрактури на големите коски), емболус од амнионска течност, септични емболуси, туморски емболуси, или воздушни емболуси (често поврзани со отворени трауматски повреди на градниот кош или инвазивни медицински процедури).^{4,5}

„Единствен генерален став за ПЕ за кој нема контроверзи, е дека најголем дел од аспектите на оваа болест се контроверзни“.⁶ И покрај бројните лабораториски и

клинички истражувања и екстензивната публикувана литература, ПЕ сеуште предизвикува научни дебати. Постојат локални и интернационални препораки за менаџирање на ПЕ, но тие се подложни на чести промени и интерпретации поради континуирано публикување на нови информации. Одлуките за третман на болните со сомнение за ПЕ мора да се прават во актуелниот момент, најчесто под притисок на времето и тежината на состојбата на болниот, располагајќи со информациите достапни во дадените услови, без да се има време за релаксирано консултирање на литература и избор на разни дијагностички или тераписки опции. Дополнителен фактор за контроверзија, кој ја усложнува целата слика е дека ПЕ може да биде причина за нагла смрт, дури и кај пациенти кои навидум не би се сметале за високо ризични.

ПЕ не е проблем на една медицинска гранка. Во нејзиниот третман се инволвирани повеќе медицински дисциплини (пулмологија, кардиологија, хематологија, трансфузиологија, рентгенологија, гинекологија, хирургија, ортопедија, трансфузиологија и многу други); нивно познавање и координација е клучно за успешно менаџирање на секој индивидуален пациент.

1.1. Епидемиолошки аспекти

Пулмоналната емболија претставува сигнификантен глобален здравствен проблем.⁷ ПЕ е една од најчестите причини за смрт од васкуларна етиологија, веднаш по акутниот миокарден инфаркт (АМИ) и цереброваскуларните инзулти (ЦВИ) и претставува водечка превентивна причина за смртност кај хоспитализираните болни.^{8,9}

Во литературата не постојат егзактни/униформни епидемиолошки податоци за ПЕ. Се проценува дека годишната инциденција на клинички суспектна ПЕ е од 2 до 3 случаи на 1000, додека во општата популација, инциденцијата на потврдена ПЕ се движи од 60 до 70, а на ДВТ околу 124 на 100 000 жители.^{10, 11} Според европските водичи, годишната инциденција се проценува на 0.5 до 1.0 на 1000.¹² Студии од Западна Европа, Северна и Јужна Америка и Австралија покажуваат средна стапка од 0.75 до 2.69 на 1000 жители, но инциденцијата расте на 2 до 7 на 1000 кај популација над 70 годишна возраст. Постојат големи разлики и во различни студии од ист регион. На пример, за северна Америка, односно Соединетите Американски Држави (САД), стапката на регистрирани случаи се движи од 0.23¹³ до 1.15 на 1000 жители¹⁴, зависно од дизајнот на студијата, протоколите за откривање и регистрирање на ПЕ. Сепак, се претпоставува

дека вистинската инциденција на ПЕ е многу повисока, бидејќи асимптоматска ПЕ може да се јави кај околу 40-50% од болните со потврдена ДВТ.¹⁵ Инциденцијата е нешто пониска кај кинеската и кореанската популација (0.039, односно 0.07 на 1000 жители).¹⁶

Националната преваленција на ВТЕ е анализирана во тек на 5 годишен период, од 2002 до 2006 во САД, на популација од околу 12.7 милиони пациенти, користејќи податоци од осигурителните компании. Во 2002 година, преваленцијата на ВТЕ била 3.2, а во 2006 4.2/1000 субјекти¹⁷ расте на 13.8/1000, кај субјекти постари од 65 години.

Клиничката слика со која се презентира ПЕ е многу непостојана и варира, од комплетно асимптоматска до тешко нарушување на општата состојба, акутно циркулаторно и респираторно засегање и шок. Ова ја отежнува навремената детекција на ПЕ, а со тоа и раното започнување на адекватен третман. За илустрација, ПЕ се потврдува само кај околу 1/3 од болните кај кои е поставено клиничко сомнение за ПЕ, додека пак кај околу 25% од аутопсиите, детектирана е ПЕ како случаен наод. Импликацијата на овој дијагностички проблем е дека кога би се лекувале сите случаи кај кои е поставено клиничко сомнение за ПЕ, беспотребен третман би примиле повеќе од 2/3 болни. Од друга страна, без адекватна и навремено започната терапија, стапката на акутна смртност на ПЕ е 15%, додека дополнителни 26-33% ќе доживеат рекурентни, потенцијално фатални епизоди на ПЕ.¹⁸ Дополнително, ваквите дијагностички проблеми се причина за недоволната прецизност на епидемиолошките студии и отежнатата процена на точната инциденција и преваленција на ПЕ и ВТЕ. Најголем дел од податоците се добиени со ретроградна анализа на податоците од разни регистри, болнички датотеки и осигурителни компании. Ретките проспективни студии покажуваат дека на тој начин регистрираната стапка на ВТЕ е уште поголема од претходно наведените.¹⁹

1.2. Морталитет асоциран со ПЕ

Морталитетот од ПЕ е директно асоциран со клиничката презентација на актуелната акутна епизода. Според Европските водичи од 2008 година,¹² кај неселектирана популација, вкупниот морталитет е 11.4 % во првите две недели и 17.4% до 3 месеци од акутниот инцидент на ПЕ. Кај масивните ПЕ атаки се реферира за смртност од 18 до 65%, Доколку ПЕ била навремено детектирана и третирана, смртноста е околу 20 % . Кај болни со кардиоген шок предизвикан од ПЕ, стапката се искачува на 25-30%; ако била применета ресусцитација, проценетото преживување е само околу

35%. Стапката на морталитет е помала кај субмасивната ПЕ, 5-25%, и најмала кај малите ПЕ, околу 1%.^{10,18}

Студиите кои обработуваат податоци од аутопсија н покажуваат дека ПЕ се дијагностицира пред смрт кај 30 до 45% случаи.²⁰ Доколку не се третира, ПЕ има сигнификантна стапка на смртност и до 30%, додека морталитетот на дијагностицирана и навремено третирана ПЕ е 8%. Околу 10 % од болните со акутна ПЕ се жртви на нагла смрт, а 2 од 3 од болните со смртен исход, умираат во тек на првите 2 часа.²¹

Според клиничките параметри, ризикот од ран морталитет по ПЕ се стратифицира како висок ризик (>15%), умерен ризик (3-15%) и низок ризик (под 1%). Дополнително, умерениот ризик се дели на умерено низок и умерено висок ризик, со соодветно препорачан третман на болниот и прогноза.²²

Белодробната емболија може да се презентира со тешка клиничка слика, како шок, хипотензија и срцев арест.²³ Анализата на податоците од регистрот за акутна ПЕ во горенаведената студија во институција од терциерна здравствена заштита, од 2003 до 2009 година, покажала дека 20 % од болните биле со масивна ПЕ, 47% со субмасивна, а остатокот од 33% мала ПЕ. 177 од 266 болни биле со нарушена хемодинамика. Кај оваа субпопулација, смртноста во тек на хоспитализацијата изнесувала 5.6%, при што 20 пати поголема веројатност за смртен исход имале болните со масивна ПЕ.^{24,25} Податоците од неселектирана, општа популација покажуваат нешто пониски стапки на морталитет во првите 3 месеци од акутниот инцидент, односно 8.65% во студијата на Лапорте,²⁶ која ги обработува болните од регистрот за тромбемболиски инциденти - РИЕТЕ.

Студијата на Мартин и сор,²⁷ изведена во тек на 19 годишен период (1999 до 2018 година), која опфаќа повеќе од 150 000 смртни инциденти поврзани со ПЕ, регистрира пад на морталитетот од 5 на 3.4 % до 2008 година, по која се регистрира благ пораст од 0.6%, кој се должи на благото зголемување на стапката на смртност кај младата популација.

Морталитетот и морбидитетот од ПЕ се потенцијално превентибилни, поради што податоците за товарот на болеста се од голема важност за здравствените системи и креаторите на здравствените политики, особено во земјите со ограничени финансиски ресурси.^{28,29,30}

1.3. Медицински и социо-економски аспекти на ПЕ

Венскиот тромбемболизам и пулмоналната емболија како асоциран ентитет со најголема смртност и инвалидитет, претставуваат голем товар на општеството.³¹ Дијагностичката процедура подразбира имиџинг методи, процена на кардиопулмоналниот статус и ангажира повеќе медицински профили. Акутниот третман најчесто е асоциран со хоспитализација на болните, а кај дел од болните болеста води кон привремен или траен инвалидитет. Јасно е дека директните, како и индиректните трошоци асоцирани со болеста се високи, а нарушувањето на квалитетот на живот го афектира болниот, неговото семејство и професионалната средина.

Еден од параметрите за процена на товарот на дадена болест врз општеството е проценката на години-живот со онеспособеност (Disability-Adjusted Life-Years-DALY). Неколку студии го обработуваат DALY асоциран со ВТЕ, од кои една од најопсежните е студијата на Jha et al., која опфаќа 26 болници од 8 земји со низок и среден бруто домашен приход (БДП) и 35 болници во земји со висок БДП, односно повеќе од 6 милијарди хоспитализации.³² Според оваа студија, ВТЕ била водечка причина за една третина од DALY асоцирани со хоспитализација, пред нозокомијална пневмонија, инфекции асоцирани со катетеризација и несакани инциденти од лекови. Предвремена смрт била причина за повеќе од 60 % од DALY. Процена на губиток на DALY во студија од Австралија во 2008 година изнесува 78408 DALY.³³ Иако ВТЕ и ПЕ се сериозен проблем, со потенцијално фатални последици, глобалната свест на општеството за нив е многу пониска од онаа асоцирана со акутниот миокарден инфаркт и цереброваскуларните инциденти³⁴

1.4. Клинички предиктори асоцирани со неповолен и смртен исход од ВТЕ и ПЕ

Пулмоналната емболија е хетерогена болест со големи варијации во клиничката презентација, но и прогноза. Прецизната стратификација на болните според ризикот од неповолен или смртен исход е клуч на изборот на адекватна и ефикасна терапија. Овој чекор е подеднакво важен со изборот на адекватна антикоагулантна, фибринолитичка терапија или пласирање на филтри на долната шуплива вена.^{35,36} Согледувајќи го овој факт, во последната декада се спроведени повеќе студии со цел да се прецизираат клиничките параметри кои се асоцирани со потенцијално неповолен исход и рана смртност од ПЕ.^{37,38,39,40,41}

Во студијата на Laporte et al. која обработува 10 346 болни вклучени во регистрот РИЕТЕ до 2008 година, обработени се неколку потенцијални клинички предиктори за фатална ПЕ. Резултатите покажале дека болните кои се презентирале со симптоматска не-масивна ПЕ имале 5.66 пати [95% CI 3.79; 8.44] поголем ризик од фатален исход од болните со ДВТ, без симптоматска ПЕ. Ризикот од фатална ПЕ, дополнително се зголемува за 16.3 пати [95% CI 8.50 до 31.4], кај болните со масивна, симптоматска ПЕ. Имобилизацијата поради неоплазма, кардиореспираторна или невролошка болест и возраст над 75 години, дополнително го зголемувала ризикот за 2 до 3 пати.²⁵ Од друга страна, полот, постоењето на поранешна ДВТ, варикозни вени, претходна операција и индексот на телесна маса (BMI) немале значително влијание за предвидување на фатален исход. Врз основа на резултатите од студијата, авторите предлагаат структуриран, кумулативен модел за процена на веројатноста за смртност во тек на 3 месеци од иницијалниот инцидент, во кој клучни параметри се возраста, постоењето на симптоми, масивноста на ПЕ и имобилизација поради невролошко заболување.

Одложување на итна антикоагулантна терапија, според актуелните препораки, води кон сигнификатно зголемување на инциденцијата на последователни епизоди на ВТЕ и нагла смрт.⁴² Авторите регистрирале непридржување кон дијагностичките протоколи кај 662 (43%) од следените болни со ПЕ и кај 57% од болните кај кои била исклучена ПЕ. Независни фактори на ризик биле возраст над 75 години, позната срцева слабост, хронична белодробна болест, бременост, тековна антикоагулантна терапија, но и недостаток на дијагностички алгоритам и процена на клиничкиот ризик во рамките на итната медицинска помош.

Акутната десно-срцева слабост, дефинирана како „рапидно прогресивен синдром со системска конгестија“, како резултат на нарушено полнење на десната комора и намален „output“ (волумен на крв кој се исфрла од комората), е критичен параметар за негативен исход на акутната ПЕ.⁴³

Хемодинамската нестабилност, дефинирана како артериски притисок под 90 mmHg, екстремна тахи или брадикардија, тахипнеа над 20/минута, податок за синкопа или губиток на свест, олиго-анурија акроцијаноза, конфузија, се клучните клинички параметри од кои зависи прогнозата на болеста, но и одлуката за постапките за менаџирање на болниот, уште при првиот контакт со медицинската сужба. Кај болен со

суспектна хемодинамска нестабилност, неопходна е процена на функцијата на десното срце по можност со итна ехокардиографија или КТ процена на димензијата на срцевите кавитети, доколку кај болниот е направена компјутеризирана ангиографија.⁴⁴ Нивото на тропонини, како знак за миокардното оштетување се дополнителен параметар за процена на тежината на ПЕ и загроеноста на болниот. Во мета-анализата на Becattini et al., високи вредности на тропонин биле сигнификантно асоцирани со општиот ран морталитет, специфичниот морталитет од ПЕ и неповолен исход од ПЕ.⁴⁵

Во потрага по најпрецизните предиктори за тежината на болеста и прогнозата на болните со ПЕ, предложени се повеќе скорови, од кои најчесто користени се ПЕСИ и сПЕСИ (Pulmonary Embolism Severity Index - PESI, simplified Pulmonary Embolism Severity Index - sPESI) скоровите.^{46,47} Иако во литературата постојат и реферирања за недоволен предиктивен капацитет на овие скорови,⁴⁸ сепак сПЕСИ скорот го наоѓа своето место во актуелните водичи за менаџирање на ПЕ.

Десно срцева дисфункција е детектирана кај 25% од болните со ПЕ, и е независен прогностички фактор,⁴⁹ поради што иницијална трансторакална ехокардиографија (ТТЕ) за процена на постоење на десносрцева слабост е неизоставен дел од обработката на болите, особено оние кои се презентираат со хемодинамска нестабилност.⁵⁰

Актуелните водичи за менаџирање на ПЕ од Европското здружение на кардиолози ги интегрираат овие податоци во алгоритам за „Стратегија за менаџирање на болни со акутна ПЕ, креиран според процена на ризик“ (Risk-adjusted management strategy for acute pulmonary embolism).⁵¹ Овој алгоритам подразбира започнување на антикоагулантна терапија веднаш по поставување на клиничко сомнение за ПЕ и пристапување на процена на тежината и ризикот на ПЕ со помош на ПЕСИ или сПЕСИ, одредување на вредности на тропонин и процена на десносрцева функција со ТТЕ.

1.5. Патофизиолошки аспекти на ПЕ

Пулмоналната емболија настанува по фрагментација на тромб во периферната венска циркулација со последователно дешаржирање на фрагменти од тромбот, кои ја емболизираат пулмоналната циркулација. Емболусите се често мултипли, почесто ги инволвираат базалните партии на белите дробови, со билатерална дистрибуција почесто отколку унилатерална.⁵²

Поголемите емболуси ги зафаќаат големите пулмонални артерии, често во вид на јавачки тромби, ја компромитираат пулмоналната циркулација и имаат сериозни кардиоваскуларни последици. За разлика од ова, малите тромби оклутираат периферни гранки на пулмоналните артерии, во 10 % од случаите предизвикуват инфарктни зони на белодробното ткиво и можат да се манифестираат со интраалвеоларна хеморагија .

Како последица на компромитираната пулмонална циркулација нарушена е размената на гасови , „ mismatch“ (расчекор) во односот на вентилација и перфузија (В/П) и последователно настанува хипоксемија поради зголемување на „мртвиот простор“ за вентилација. ⁵³ Овие процеси водат до ослободување на медијатори на ткивно оштетување, како на пример серотонин, кои предизвикуваат спазам на крвните садови и придонесуваат за хипоперфузија на неафектираните делови на белите дробови. Лачењето на сурфактант е алтерирано, што прави дополнителен респираторан стимул со тахипнеа, и последователна хипокапнија и респиратора алкалоза.⁵⁴ Механичката опструкција предизвикана поради оклузијата и вазоконстрикција ја зголемува васкуларната резистенција и притисокот во пулмоналните артерии (ПАП), особено ако ПЕ зафаќа повеќе од 30-50% од пулмоналното васкуларно корито. Ова причинува зголемено оптоварување на десната комора, го отежува „outflow“ (истекување на крвта од комората) и доведува до дилатација на комората и потиснување/израмнување на интервентрикуларниот септум. Сукцесивно, се намалува и приливот во левото срце и срцевиот ударен волумен, ⁵⁵ поради што настанува системска хипотензија и хемодинамска нестабилност. Оштетувањето на миокардот е причина за електрофизиолошките промени детектирани на ЕКГ, како и за пораст на маркерите како тропонин и про-БНП.

Од гореаведеното е јасна клучната улога на итна дијагностика, обезбедување на адекватна оксигенација, реперфузија и хемодинамско стабилизирање што поскоро, односно веднаш по поставување на суспекција и висока клиничка веројатост за ПЕ.

1.6. Фактори на ризик за ПЕ

Плејада на фактори од околината или индивидуални карактеристики на пациентот се обвинети како предиспонирачки, односно ризик фактори за ВТЕ и ПЕ. Генерално се смета дека ПЕ е резултат на интеракција на ризик фактори поврзани со болниот (најчесто трајни) и оние поврзани со дадениот момент/околина (најчесто минливи). Категоризацијата на факторите е битна за превенција, процена на ризикот од

повторување на ПЕ, како и за дефинирање на должината, времетраењето на долгорочната антикоагулантна терапија. Предиспонирачките фактори се класираат како јаки, средни и слаби. Јаки предиспонирачки фактори може да бидат фрактура и ортопедска операција на долен екстремитет, хоспитализација поради кардиомиопатија или акутен миокарден инфаркт во претходните 3 месеци од инцидентот, масивна траума, претходна историја за ВТЕ, повреда на 'рбетен мозок, асоцирани со odds ratio (OR) над 10 за добивање на ПЕ.⁵⁶ Средни предиспонирачки фактори се ендоскопски ортопедски операции, карцином, терапија со контрацептиви или заместителна хормонска терапија, централни венски линии и катетеризација, цереброваскуларен инзулт со парализа, трансфузија, хемотерапија, тромбофилија и слично, со OR од 2 до 9^{57, 58} Како слаби предиспонирачки фактори се сметаат дијабет, хипертензија, имобилизација над 3 дена, лапароскопија, обезност и слично, со OR под 2. Комбинација на присуството на овие фактори (на пример орални контрацептиви кај болна со фамилијарна анамнеза за ВТЕ), го зголемуваат ризикот од ВТЕ.⁵⁹

Улогата на пушењето не е јасно дефинирана во литературата како предиспонирачки фактор за ПЕ. Иако дефинирано како независен ризик фактор за кардиоваскуларни болести, не е потврдена негова директна асоцијација со ВТЕ и тоа се смета како дел од глобалните предиспонирачки фактори за циркулаторни нарушувања, заедно со обезноста, дијабетот, хипертензијата, метаболните нарушувања, хиперхолестролемијата и слично^{60,61,62} Опишани се сознанија за зголемена предиспозиција за рецидиви на ПЕ кај бремени жени кои се активни пушачи,⁶³ како и изолирани студии каде е најдена поврзаност на ВТЕ со пушење со OR 2.4. Најдено е дека експозицијата на никотин може да предизвикува пораст на инхибиторите на плазминоген активатор-1 (клучен регулатор на фибринолиза), но степенот до кој никотинот влијае на коагулацијата не е познат.⁶⁴

1.7. Компликации на акутната ПЕ

Компликациите од акутната пулмонална емболија можат да бидат поврзани со самата болест или со аплицираната терапија.

Компликациите кои произлегуваат од ПЕ настануваат како резултат на хемодинамската нестабилност од една страна и хипооксијата од друга. Можат да се класираат и како акутни и компликации кои настануваат субакутно или хронично, доколку не е постигната комплетна реперфузија и резолуција на акутната епизода.

Компромитираната хемодинамика доведува до циркулаторно нарушување, хипотензија, синкопа, алтерирање или губиток на свест, акутно десно срцево оптоварување, зголемување на притисокот во пулмоналната циркулација, хемодинамски последици во големата циркулација, хемодинамски шок, циркулаторен колапс, појава на атријални или вентрикуларни аритмии, кои можат да завршат и со нагла срцева смрт. Како последица на хронично перзистирање на неразложени тромби во пулмоналното корито, настанува секундарна пулмонална хипертензија, долготрајно десно срцево оптоварување со структурни промени на десната комора и преткмора (хипертрофија, дилатација), формирање на хронично пулмонално срце и десно-лев интракардијален шант, доколку постои отворена комуникација меѓу левото и десното срце (foramen ovale aperitum, дефект во интервентрикуларниот септум и слично). Ретко, во случај на отворена комуникација меѓу десното и левото срце, фрагменти од тромбите од пулмоналната циркулација можат да поминат во левата комора и да навлезат во големата циркулација, парадоксално причинувајќи оклузија на периферните артерии, што најчесто се манифестира како исхемичен цереброваскуларен инзулт.⁶⁵

Во најголем број случаи, (освен кај субмасивните субсегментни ПЕ) ПЕ е поврзана со сигнификантна хипооксија која од една страна ја влошува вазоконстрикцијата на ниво на пулмоналната и периферната циркулација, а од друга страна предизвикува недоволна оксигенација на периферните ткива и органи и централниот нервен систем. Долготрајната хипооксија на ткивата доведува до инфарктни зони, локална инфламаторна реакција, а доколку е долготрајна и не се компензира, води до трајни оштетувања и фиброзни промени. Централниот нервен систем е исклучително осетлив на недостаток на перфузија и неадекватна оксигенација, што е причина за појавата на алтерирање на свеста и разни невролошки симптоми во акутната фаза на ПЕ.

Субакутни и хронични реперкусии на ПЕ

Оптималниот исход на акутната ПЕ е лизирање на тромбите, постигнување на реканализација на оклудираниите крвни садови и реперфузија на засегнатиот паренхим. Сепак, кај околу 25 до 70 %⁶⁶ од случаите, поради локални фактори, несоодветно или ненавремено менаџирање на акутниот инцидент или неадекватен одговор на терапијата, не се постигнува комплетна реканализација на пулмоналните артерии. Резидуални тромби можат да се детектираат кај 66% од болните и до 3 месеци по акутната ПЕ.⁶⁷

Перзистентите фрагменти од тромби се организираат, предизвикувајќи парцијална оклузија на гранките од пулмоналните артерии, односно преоѓаат во субакутен или хроничен тромбемболизам. Зависно од степенот на оклузија, големината на засегнатите крвни садови и опсежноста, односно процентуалната зафатеност на пулмоналното корито, последиците од перзистентната тромбемболија можат да бидат различни. Може да се без клиничка реперкусија или да предизвикаат сигнификантно оптоварување на пулмоналната циркулација, пораст на пулмоналниот притисок и последователно десно срцево оптоварување, односно хронична тромбоемболична пулмонална хипертензија – СТЕРН (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-СТЕРН) од различен степен.^{68,69,70} Се проценува дека 3.8% од болните кои преживеале акутна епизода на ПЕ развиваат СТЕРН. Овој процент кумулативно се зголемува од 1% во тек на првите 6 месеци по инцидентот, 3.1% по првата година, до 3.8% по 2 години од иницијалната ПЕ.⁷¹ Во тек на последната деценија, во литературата е опишан „Пост –ПЕ синдромот“ како нов концепт на хроничните компликации на ПЕ.⁷² Во студиите кои долгорочно ги следеле болните по акутна ПЕ опишано е дека повеќе од половината болни се жалат да перзистентна диспнеа, ограничување на секојдневните активности и намален квалитет на живот. Според Клок, на хронична диспнеа се жалат и до 70 % од болните по акутна ПЕ, перзистентни тромби се наоѓаат кај 25 до 33 %, додека зголемен притисок на пулмоналните артерии (ПАП) и нарушена десно-срцева функција перзистираат кај 10-30% од болните и покрај адекватна антикоагулантна терапија . СТЕРН застапува кај 0.5 до 4% од болните според оваа студија. Хроничната тромбемболична пулмонална хипертензија, со ПАП>30 mmHg, е асоцирана со пониска стапка на преживување, слично како и идиопатската пулмонална хипертензија.^{73,74} Опишани се повеќе предиспонирачки фактори за развој на СТЕРН, кои се делат на оние поврзани со карактеристиките на акутниот инцидент и хронични состојби и коморбидни состојби. Претходни епизоди на ДВТ или ПЕ, тромби во големите пулмонални артерии, постоење на ехокардиографски знаци за десно срцева дисфункција и пулмонална хипертензија и преегзистентна хронична тромбемболична болест даваат поголема веројатност за развој на СТЕРН. Меѓу коморбидните состојби кои предиспонират за СТЕРН се вентрикуло-атријални шантови, инфекција на хронични интравенски катетери или електростимулатори, анамнеза за претходна спленектомија, постоење на тромбофилија (антифосфолипиден синдром и високо ниво на коагулационен фактор VIII), хипотироидизам, третман со хормонална терапија, историја за карцином,

миелопролиферативни состојби, хронична инфламаторна болест на цревата, хроничен остеомиелитис и крвна група А, Б и АВ.^{75,76,77}

Ризик од повторување на ПЕ

Целта на антикоагулантната терапија при акутна епизода на ПЕ е превенција на ширење на акутната тромбоза, односно решавање на акутната оклузија на засегнатите пулмонални крвни садови преку воспоставување на хипокоагулабилна состојба и овозможување на лиза на ембоусот и/или реперфузија со помош на тромболитична терапија. Долгорочна цел на антикоагулантната терапија е превенција на рекурентни епизоди на ВТЕ и заостанување на секвели, како пост-тромботски синдром и пулмонална хипертензија.

За калкулација на ризикот од повторување на ВТЕ клучни се индивидуалните карактеристики на болниот, условите под кои е настанат иницијалниот тромботичен инцидент, како и постоење на некој од факторите на ризик. ПЕ предизвикана од мајорен, јасно дефиниран стекнат ризик фактор (како на пример хирургија, траума, хормонална терапија) кој е минлив нема еднаква веројатност од повторување како онаа настаната без јасно дефиниран причина, или ризик фактор кој е перзистентен (дефицит на антиромбин, протеин Ц и С, мутација со хомозигот на Фактор V-Лајден, присуство на антифосфолипидни антитела, лупус антикоагулант и слично). Врз основа на овие карактеристики, факторите за ризик се прикажуваат во 5 категории и тоа:

- Мајорни минливи/реверзибилни фактори
- Слаби минливи фактори
- Претходна ВТЕ и/или мајорна перзистентна про-тромботска состојба
- Ризик фактор не е идентификуван
- Болни со активен карцином

Најголем ризик од рекурентен тромботски инцидент имаат болните со неидентификуван фактор на ризик (до 30% во тек на првите 5 години по прекин на терапијата).⁷⁸ Од друга страна, болните со провоцирана ВТЕ (познат мајорен фактор) имаат поголем ризик од мајорни артериски инциденти, како миокарден инфаркт, цереброваскуларен инзулт или нестабилна ангина пекторис.⁷⁹

Правилната процена на ризикот од повторување на ВТЕ е клучна за избор на адекватен третман и одредување на прогнозата на болниот. Предложени се неколку модели за квантифицирање на ризикот од повторување на ВТЕ. Валидизирани и најчесто

анализирани во литеатурата се Виенскиот предиктивен модел⁸⁰, HERDOO2⁸¹, DASH⁸², DAMOVES⁸³ и Ottawa- модел⁸⁴. За жал ниту еден од овие модели не е прифатен како златен стандард и нивната валидизација бара понатамошно истражување.⁸⁵

Превенцијата на рекурентна ВТЕ и ПЕ представува тежок клинички проблем и подразбира континуирано балансирање помеѓу ризикот од повторување при прекин на антикоагулантната терапија од една страна и ризикот од крварење асоциран со долготрајна антикоагулантна терапија.

Ризик од крварење

Очекувано е дека при примена на било кој облик на антикоагулантна терапија постои зголемен ризик од крварења од различен интензитет. Она што е потребно да се дефинира е преваленцијата на крваречките инциденти, нивниот интензитет и местото на крварење, можноста да се минимизира нивната појава со адекватен избор и дозирање на терапијата. Во обид да се предвиди кои карактеристики на болните ги предиспонираат кон поголем ризик од крварење, дефинирани се повеќе ентитети асоцирани со зголемен ризик. Тука спаѓаат возраст над 75 години, анамнеза за претходно крварење (кое не било асоцирано со јасна причина), активен карцином, историја за мозочен удар, хронична бубрежна, цронодробна болест или друга тешка хронична состојба, конкомитантна терапија со нестероидни антиинфламаторни лекови или анти тромбоцитна терапија, лоша контрола на антикоагулантната терапија. Изработени се и скорови за ризик од крварење, како OBRI, RIETE, HAS-BLED, VTE-BLED, од кои само последниот е валидизиран за примена при терапија на ВКА и ДОАК.⁸⁶ Ризикот од крварење би требало да се проценува кај секој болен индивидуално при самиот почеток на третманот и периодично, особено при одлука за продолжување на долготрајната антикоагулантна терапија.

Во кохортната студијата на Linkinis et al. од 2003 година, инциденцијата на мајорни крваречки инциденти кај болни под терапија со антагонисти на витамин К (ВКА) е проценета на 3% годишно. Ризикот од крварење е најголем во првиот месец, а потоа се намалува и стабилизира во наредниот период.⁸⁷ Достапните мета-анализи на клиничките студии од фаза 3, укажуваат на намалување на ризикот од крварење за околу 40% при примена на директни орални антикоагуланси (ДОАК).⁸⁸

1.8. Модалитети на третман на ПЕ

Основата на третманот на ВТЕ и ПЕ се состои во обезбедување на хипокоагулабилна состојба на крвта, со цел да се спречи каскадата на коагулација која довела до формирање на тромбите во циркулацијата и да се овозможи разложување на формираните тромби од една страна и да се спречи повторно создавање на тромби во периодот непосредно по иницијалниот инцидент на ВТЕ. Менаџирањето на ВТЕ е континуиран процес на балансирање меѓу ризикот од повторна тромбоза и ризикот од крварење, како и индивидуална процена на периодот во кој треба да се одржува хипокоагулабилната состојба кај секој болен индивидуално.

За оваа цел достапни се неколку групи на лекови, како и модалитети на нивно комбинирање во тек на акутниот и пролонгираниот третман на ВТЕ/ПЕ.

Антагонисти на витамин К (ВКА) или кумарини. Оваа група на лекови е златен стандард во лекување на ВТЕ во тек на последните 60 години. Принципот на дејство на кумарините е преку инхибиција на редуктазата на витамин К, која ја катализира редукцијата на 2.3 епоксид, што води кон деплеција на витамин КХ2, потребен за создавање на функционално активни (гама –карбоксилани) протенини на коагулација (фактор II-протромбин, фактор VII, IX и X) како и антикоагулантни протеини (протеин С и S). Најпознати претставници од оваа група се варфаринот и аценокумаролот. Двата лека имаат долг полуживот (околу 36-40 часа), одложен почеток на дејство (2-7 дена) и резидуален антикоагулантен ефект (до 5 дена по прекин на терапијата). Брзо и скоро комплетно се абсорбираат од гастроинтестиналниот тракт, но внесот на витамин К, со храна или парентерално, го инхибира нивното дејство. Односот на доза и одговор на терапија е индивидуален и варира индивидуално зависно од возраста, тежината, црнодробната функција, егзогени фактори (исхрана и конкомитантна терапија), генетските карактеристики на болниот, но најмногу од неадекватното дозирање и непридржувањето на болниот кон препишаниот режим на терапија.⁸⁹

Поради опасноста од суб или предозирање, ефектот на кумарините мора редовно да се мониторира со мерење на протромбинското време, и се реферира како интернационален нормализиран однос – ИНР (International normalized ratio-INR). ИНР ја рефлектира примарно депресијата на фактор VII, чиј полуживот е околу 6 часа. Терапискиот ранг на ИНР при терапија со ВКА е од 2-3, освен кај болните со вградени срцеви валвули, каде таргет ИНР е од 2.5 -3.5. ИНР не може да се користи за одредување

на антикоагулантниот ефект на другите видови на антикоагулантни лекови. Кумарините имаат тесен терапевски прозорец поради интеракцијата со многу лекови, состојби и внос на продукти со витамин К. Студиите покажуваат дека и покрај индивидуализираните шеми за дозирање на кумарините и едукацијата на болните, кај голем процент од нив тешко се одржува нивото на ИНР во терапевски рамки. Rокорнеy et al. реферираат дека болните третирани со ВКА поради атријална фибрилација биле вон терапевските рамки во тек на 65%+/-20% од времето.⁹⁰ На фармакодинамиката на ВКА влијаат и генетските варијации на метаболизмот на лекот (CYP2C9), како и продукцијата на ензимот епоксид редуктаза на витамин К (VKORC1). Во литературата се опишани обиди за фармакогенетски водено дозирање на терапијата со варфарин, но со раличен успех и cost-benefit,^{91,92} па истото е препорачано само кај болни кај кои во подолг период не било можно да се достигне ИНР во терапевски ранг.

Поради долгиот иницијациски период на ВКА, при третман на болни со висок ризик од тромбоемболија, ВКА мора да се даваат најмалку во тек на 5 дена и да се премостат (препокријат) со друг тип на антикоагулантен лек, најчесто од групата на хепарини, се додека не се достигне посакуваниот ИНР и истиот да се одржи најмалку во тек на 2 последователни дена.

Хепарини. Нефракционираниот хепарин е сулфониран полисахарид со молекуларна тежина од 3000 до 30000 Далтони. Антикоагулатното дејство го постигнува со инактивација на тромбинот и со активираниот фактор Ха од коагулациската каскада, преку механизам зависен од антитромбин. Инактивацијата на тромбин го превенира формирањето на тромбин и ја инхибира тромбин-индуцираната активација на тромбоцитите и на факторите V и VIII. Негативно својство на хепаринот е тоа што се поврзува со позитивно наелектризираните протеини (протеини од плазмата, разни клетки во крвта и ткивата) и површини што создава резистенција кон лекот и дозно-зависен клиренс.⁹³ Дополнителен проблем е хепарин индуцираната тромбоцитопенија (ХИТ) и остеопенијата. Антикоагулантниот ефект на хепаринот мора да се мониторира со активираното парцијално тромбoplastинско време (АПТТ).

Во последните децении, нискомолекуларните хепарини (LMWH) го заменуваат нефракционираниот хепарин поради подобрата биорасположивост и предвидливи фармакокинетски својства.⁹⁴ Тие се деривати на хепаринот добиени со хемиска или ензимска деполимеризација, со молекуларна маса од 4500 до 5000 Далтони. Нивната

предност во терапијата произлегува од намалениот капацитет на врзување за протеините, поради што имаат предвидлив однос на доза и одговор, подолг плазматски полуживот и понизок ризик од крварење, ХИТ и остеопенија.⁹⁵ Најчесто применувани LMWH се еноксапарин, тинзапарин, далтепарин, надропарин и фондарапинукс, како синтетски пентасахарид. Не е потребно рутинско мониторирање на нивото на анти –Ха при терапија со LMWH.

Директни орални антикоагулантни лекови. ДОАК се познати и како „таргет-специфични“ (ТСОАК) или како „нови орални антикоагуланси“ (НОАК). Механизмот на нивното дејство се базира на зголемување на активноста на ендогениот антитромбин. Делуваат ниско на ниво на коагулациската каската, блокирајќи го ензимот фактор Ха, со што ја спречуваат конверзијата на протромбин во тромбин и формирањето на коагулум.⁹⁶ Имаат брз почеток на дејство⁹⁷ и стабилна фармакокинетика, што овозможува регуларно дозирање, без потреба од рутинска контрола на антикоагулантната активност. Поради брзиот клиренс од крвта можат да се прекинат кратко (12-48 часа) пред планирани инвазивни интервенции; терапијата со ДОАК може да се продолжи веднаш по завршување на интервенција.

Претставници на оваа група антикоагуланси се дабигатран, ривароксабан, апиксабан, едоксабан и бетриксабан. Најпрво е регистриран ривароксабанот, во 2012 година, а веднаш по него Администрацијата за храна и лекови (ФДА) ги одобрува и апиксабанот, едоксабанот и дабигатранот за третманот на ВТЕ.⁹⁸ Сите горенаведени ДОАК се барем еднакво ефикасни („non-inferior“) како варфаринот, но нивната предност е во тоа што не е потребно рутинско мониторирање на нивото и ефектот на лекот во крвта. Дополнителна предност на ривароксабанот и апиксабанот е што нивната фармакокинетика дозволува терапијата да се започне од моментот на дијагностицирањето на ВТЕ, за разлика од останатите орални антикоагуланси кои мораат да се премостат со хепарински препарати. Што се однесува до несаканите ефекти, повеќе студии реферираат дека ДОАК се поврзани со нешто помала појава на крварења од ВКА.⁹⁹ Сепак, дилемите околу употребата на ДОАК потекнуваат од загриженоста за достапност на „антидоти“, (лекот за блокирање на дабигатран-от, идрацизумаб, е воведен во 2015 година и е со ограничена достапност), како и реферирањата за „non-респондери“ на иницијалната терапија со ДОАК.¹⁰⁰ Кон дилемите во врска со примената на ДОАК придонесе и сомнението за точноста на мерните инструменти со кои се изведувани дел од клучките студии за ефикасноста и

безбедноста на ривароксабанот.^{101 102 103 104 105} Дополнителен проблем при примената на ДОАК во Македонија произлегува и од фактот дека истите не се на позитивна листа на Фондот за здравствено осигурување (ФЗО), поради што локалното искуство со нивната примена за акутен и долгорочен третман на ПЕ и ДВТ не е големо.

Тромболитична терапија. Тромболитиците (или наречени и фибринолитици или активатори на плазминоген) се серин протеази кои го конвертираат плазминогенот во плазмин. Плазминот е природен фибринолитик кој го разградува фибриногенот и фибринот во состав на коагулумите. Воведени се во терапија уште од 1933 година со откривање на својството на бетаксемолитичните стрептококи да раствораат коагулуми од крв. Првиот тромболитичен лек, стрептокиназата наоѓа примена за третман на акутен миокарден инфаркт (АМИ), но и фибринолиза кај комплицирани плеврални изливи, хематоторакс и туберкулозен менингит уште од 1958 година.¹⁰⁶ Од 1947 година во терапија се воведува и урокиназата, која не е антигена и директно го активира плазминогенот во плазмин. Ткивниот активатор на плазминоген (тПА) е фибринолитик со значителна специфичност и афинитет кон фибринот, изолиран од ендотелните клетки. Тој се врзува со плазминогенот, доведува до промена на неговата форма и ја олеснува конверзијата во плазмин и разложување на тромбот.¹⁰⁷

Фибринолитиците се поделени на фибрин специфични и фибрин не-специфични. Претставници на фибрин специфичните тромболитици се алтеплазата, ретеплаза, тенектеплаза. Стрептокиназата е фибрин не-специфичен тромболитик. Покрај во третман на АМИ, тромболитичната терапија е индицирана и за лекување на масивна ПЕ со десно срцево оптоварување, ДВТ, акутен исхемичен цереброваскуларен инзулт. Можат да се применат системски (контролирана интравенска апликација во услови на интензивен мониторинг) или локално, преку интраваскуларен катетер. Постојат студии, како на пример РЕГНО- студијата, кои опишуваат лесно намалување на вкупниот морталитет и кај болни со ПЕ со среден ризик, но со последователно зголемена склоност кон масовно крварење.¹⁰⁸ Опишани се обиди да се намали ризикот од крваречки компликации, со намалување на дозата на тромболитик (таканаречена „безбедна доза“), во студијата МОРЕТТ.¹⁰⁹ И покрај тоа што имаат значителен успех за постигнување на реперфузија во акутната фаза на ПЕ, не е потврдена ефикасноста на тромболитиците за превенција на СТЕРН и перзистирање и рецидивирање на тромботичен материјал во пулмоналната циркулација.¹⁰⁸

1.9. Модалитети на третман на ПЕ и развој на водичите за нејзино лекување

Во зависност од презентацијата на ПЕ, индивидуалните карактеристики на болниот, достапноста на лекаствата, нивото, опременоста и искуството на здравствената установа за примена на разните терапевски пристапи, постојат неколку модалитети во лекувањето на акутната ПЕ.

Класичниот пристап во третманот на акутната епизода подразбира започнување на терапијата со некој од облиците на хепарин, во комбинација со ВКЕ. Терапијата со нефракциониран хепарин се започнува со интравенски болус од 5000 ИЕ, следен со континуирана инфузија од 25-30 000 ИЕ на 24 часа. Кај некомплицираната ПЕ/ВТЕ, терапијата со хепарини треба да трае најмалку 5 дена, додека кај масивна ПЕ може да е потребна и подолготрајна терапија. Поради подобрите фармакодинамски карактеристики и безбедносен профил, најчесто (секогаш кога е тоа достапно, освен кај масивна, централна ПЕ и кај болни со тешка бубрежна инсуфициенција) се препорачува примена на нискомолекуларен хепарин. ВКА треба да се воведат уште од првиот ден, паралелно со хепаринот, кој се исклучува кога ИНР ќе достигне терапевски ранг најмалку во тек на два последователни дена (премостување).

Бројните студии за ефикасноста на ДОАК во третман на ВТЕ, овозможија и нов, современ пристап кон третманот на ПЕ. Кај болните со умерен и низок ризик за тешка ПЕ и фатален исход, можно е терапијата да се започне со терапевска доза на еден од директните орални антикоагуланси во тек на 7 дена (со апиксабан) или 21 ден (во случај на примена на ривароксабан), следено до намалена, доза на одржување за долгорочна терапија. Доколку се постави индикација за започнување на терапијата со парентерална терапија, се препорачува примена на нискомолекуларен хепарин, најмалку во тек на 3 до 7 дена, следено со соодветна доза на ДОАК, при што препокривање на лековите и следење на ИНР не е потребно.

Низа на рандомизирани студии нудат докази за влијанието на разни фармаколошки и интервентни третмани во менаџирањето на акутна, симптоматска ПЕ. Овие сознанија континуирано се инкорпорираат во промените на актуелните водичи.¹¹⁰
111 112

Водичите за ПЕ ги елаборираат и сумираат достапните докази за да им помогнат на здравствените работници во креирање на адекватни стратегии за менаџирање на ПЕ,

но во никој случај не претендираат догматски пристап; напротив имаат за цел да го олеснат донесувањето на одлуки за секој индивидуален пациент. Поради комплексноста на проблематиката на ПЕ и ВТЕ, повеќе национални и интернационални здруженија имаат издадено свои водичи, но во последните две децении, најшироко употребувани се оние на Европското здружение за кардиологија, издадени во 2000, 2008, 2014 година.¹¹⁰ ¹¹³ Последното осовременување е направено во 2019 година, во соработка со Европското респираторно здружение.¹¹⁴ Од дијагностички аспект, новина во последното издание претставуваат препораките за промена на граничната вредност на Д-димерите (воведување на возраста како параметар за калкулација) и калкулација на дозите на зрачење при КТ ангиографијата. Воведени се параметри за процена на ризик за сериозна ПЕ и смртен исход, земајќи ја предвид тежината на ПЕ, постоењето на коморбидитети, со акцент на процената на состојбата на десната комора. Од аспект на терапијата воведено е комплетно поглавје за хемодинамска поддршка на болниот, предложени се детални алгоритми за постапките при одредување на терапијата. Директните орални антикоагуланти се прв избор за третман на болни кај кои се препорачува орална терапија, додека ВКА се нивна алтернатива. Ревидирани се и препораките за долгорочната терапија, по првите 3 месеци, врз основа на степенот на ризик. Факторите на ризик кои довеле до ПЕ се класирани како идентификуван перзистентен, минлив или неидентификуван (непознат). Понудени се специјални препораки за ПЕ асоцирана со карцином, graviditet, како и за долгорочните секвени.

И покрај бројните докази, ефикасноста на разните модалитети на терапија и на актуелните промени во клиничката пракса не се сосема јасни. Потребно е да се дефинира дали и во колкав степен промените на препораките се применуваат во реалната клиничка пракса, како и дали истите се асоцирани со подобар исход на терапија. Постојат студии кои јасно ја документираат дискрепанцата помеѓу препораките од водичите и клиничката пракса.¹¹⁵ Произлегува дека постои клинички приоритет да се одреди степенот во кој официјалните водичи се применуваат во секојдневната клиничка пракса и дали овие промени и нивната примена навистина водат кон подобрување на раниот и долгорочниот исход кај болните со акутна ПЕ.

Во тек на последната деценија препораките за третман на акутната ПЕ претрпеа значителни промени, како последица на бројните студии во кои се анализира стапката на рецидиви и компликации од стандардната терапија, а особено по откривањето и

одобрувањето на третманот со директните орални антикоагулантни лекови (ДОАК).¹¹⁶

117 118 119

Потребни се студии на интернационално, но и локално ниво за расчистување на горенаведените дилеми околу ефикасноста, безбедноста и изборот на дадените режими на терапија на ПЕ. Во секојдневната клиничка пракса неопходно е точно дефинирање на типот на пациентите и карактеристиките на клиничката презентација на ВТЕ, кај кои би се преферирал третман со хепарини, односно ДОАК.

Во оваа студија беа анализирани модалитетите на третман на болните со акутна пулмонална емболија (АПЕ), како и податоците за склоноста кон рецидиви, стапката на смртност и компликациите кај болните третирани според стандардните протоколи на Клиниката за пулмологија. Од посебен интерес беше анализата на можната асоцијација на некои фактори (демографски карактеристики, пушачки статус, тип и локалозација на тромботичниот настан) со ефикасноста на разните облици на антикоагулантна терапија, времетраењето на хоспитализацијата и инциденцијата на рецидиви и компликации од терапијата.

Лоцирајќи ја ПЕ како битен пулмолошки и здравствен проблем, во август 2011 година Клиниката за пулмологија и алергологија се вклучи во работата на Регистерот за тромбоемболиски инциденти (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica - RIETE), како Центар 04 од Македонија. RIETE регистерот претставува континуиран, мултицентричен, интернационален, проспективен регистар на консекутивни пациенти со симптоматска, објективно потврдена акутна венска тромбоемболија.^{120 121 122 123} Од неговиот почеток во 2001 година, регистрирани се повеќе од 100 000 пациенти со ВТЕ од центрите учесници од територијата на Европа, Америка и Австралија. Оваа студија ги анализира податоците добиени со регистрирање на пациентите од Клиниката за пулмологија и алергологија од 2011 година.

2. МОТИВ ЗА ПРОУЧУВАЊЕТО

Венскиот тромбемболизам и пулмоналната емболија, претставуваат се поактуелен проблем, поради бројните нови епидемиолошки предизвици и разликите во терапевскиот пристап. Изборот на најсоодветен третман, кој оптимално би се адаптирал на индивидуалните карактеристики на секој болен е од несомнен интерес при третманот на болните со ВТЕ.

3. ЦЕЛИ НА ПРОУЧУВАЊЕТО

3.1. Примарни цели

3.1.1. Да се одреди *стапката на морталитет* (специфичен и “all cause”) асоциран со акутниот тромбемболизам кај болните третирани на ЈЗУ Универзитетска клиника за пулмологија и алергологија, регистрирани во Регистарот за тромбоемболиски инциденти (РИЕТЕ);

3.1.2. Да се одреди *стапката на појава на несакани ефекти* асоцирани со терапијата кај болните со ПЕ, третирани на ЈЗУ Универзитетска клиника за пулмологија и алергологија, регистрирани во Регистарот за тромбоемболиски инциденти (РИЕТЕ), вклучително:

а. Инциденцијата на крварење;

б. Појава на тромбоцитопенија, хепатална, ренална инсуфициенција или фрактури асоцирани со применетата терапија;

3.1.3. Да се одреди стапката на неадекватен одговор кон терапијата, односно рецидивите на ПЕ и ДВТ за различни модалитети на терапија;

3.1.4. Да се одреди поврзаноста на должината на хоспитализација во зависност од одбраниот модалитет на терапија;

3.1.5. Врз основа на детерминираниите разлики во дистрибуциите на одделните специфицирани варијабли, да се испита постоење на каузална асоцијација меѓу одредени релевантни варијабли.

3.2. Крајна цел

Крајната цел е да се искористат податоците од Регистарот за тромбемболија - РИЕТЕ на Клиниката за пулмологија и алергологија, собрани со компетентен методолошки начин, за да се обезбедат релевантни заклучоци кои би послужиле како

основа за изготвување на локални препораки за оптимален третман на пулмоналната емболија, во услови на нееднаква достапност на традиционалните (ВКА, хепарини) и новите, таргетирани, односно директни орални антикоагулантни лекови.

4. РАБОТНИ ПРЕТПОСТАВКИ

За да се остварат горните цели, беа формулирани следниве провизиони, емпириски проверливи, работни претпоставки:

H1 - Не постојат статистички сигнификантни разлики во морталитетот помеѓу групите третирани со хепарин + ВКА и оние третирани со ДОАК;

H2 - Не постојат статистички сигнификантни разлики во инциденцијата на компликации од терапијата помеѓу групите третирани со хепарин + ВКА и оние третирани со ДОАК;

H3 - Должината на хоспитализација е сигнификантно подолга кај болните третирани со ВКА + хепарин;

H4 - Не постои статистички сигнификантна разлика во стапката на одложен или неадекватен одговор на терапијата кај третираните групи;

H5 - Не постои статистички сигнификантна разлика во инциденцијата на рани и доцни рецидиви кај третираните групи;

H6 - При прегледот по 3 и 6 месеци, не постои статистички значајна разлика во степенот на резидуи на тромботични маси кај третираните групи;

H7 - Генетските мутации и хиперкоагулабилните состојби, како независен фактор играат сигнификантна улога во одговорот на терапијата кај анализираните групи;

H8 - Пушењето, како независен фактор игра сигнификантна улога во одговорот на терапијата кај анализираните групи;

H9 – Плевралниот излив, како независен фактор игра сигнификантна улога во одговорот на терапијата кај анализираните групи;

H10 - Највисока предиктивна вредност за стапката на морталитет се очекува да има клиничката презентација (ПЕСИ скор), масивноста на ПЕ, присуството на коморбидитети;

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Со цел да се спроведе рационална анализа на карактеристиките на испитуваните пациенти со дијагностицирана пулмонална емболија, со или без длабока венска тромбоза, како и вреднување на варијаблите од интерес, опфатени со провизоно формулирани работни претпоставки, направена е компарација со помош на научна методологија на следните основни групи пациенти.

5.1. МАТЕРИЈАЛ

5.1.1. Примерок

Во студијата се вклучени сите пациенти на возраст над 18 години, хоспитализирани на ЈЗУ Универзитетска клиника за пулмологија и алерологија со дијагностицирана пулмонална емболија, регистрирани во Регистарот за тромбоемболични инциденти РИЕТЕ, центар број 04, активен во рамките на Клиниката од октомври 2011 година. Пациентите имаат потпишано информирана согласност со која дозволиле податоците во врска со нивната болест да бидат вклучени во РИЕТЕ регистарот. Болните се внесувани во регистарот проспективно, сукцесивно и континуирано, според датумот на нивната хоспитализација на клиниката, во периодот од активирањето на клиниката како четврт центар на РИЕТЕ регистарот во Македонија, во октомври 2011 година, до март 2022 година. Сите вклучени болни се следени најмалку 6-12 месеци, односно до завршување на ординираната долгорочна антикоагулантна терапија.

5.1.2. Поделба на примерокот на групи

Пациентите се поделени во 3 групи врз основа на видот на терапијата со која биле третирани во акутната фаза на ПЕ (спроведена во тек на хоспитализацијата, до 3 недели од иницијалната дијагноза), и во зависност од „долгорочната терапија“ спроведена во периодот 3 до 12 месеци по иницијалниот емболиски инцидент, според следниве критериуми:

5.1.2.1. Пациенти поставени на иницијална терапија со хепарин + ВКА (акутна терапија со терапевска доза на нискомолекуларен хепарин или нефракциониран хепарин во 24-часовна инфузија и аценокумарол со титрирање на дозата до ИНР во ранг од 2-3,

и продолжување на долгорочната терапија со ВКА, според препораките на актуелниот водич на ЕСЦ);

5.1.2.2. Пациенти кај кои терапијата е отпочната со ДОАК (ривароксабан или апиксабан) според препораките на актуелниот водич на ЕСЦ, продолжувајќи со адекватна доза на ДОАК како „долгорочна терапија“;

5.1.2.3. Пациенти кај кои терапијата е започната со хепарин + ВКЕ, а во тек на третманот (по нивно барање или поради неадекватен одговор) е продолжена со адекватна доза на ДОАК како „долгорочна терапија“, или кај кои модалитетот на терапија е менуван од ВКЕ на ДОАК и обратно, во зависност од клиничката состојба на болниот и процена на ординирачкиот пулмолог.

5.1.3. Критериуми за вклучување/исклучување

5.1.3.1. Критериуми за вклучување

- Пациенти над 18 години со дијагностицирана ПЕ со или без ДВТ. За валидна дијагноза на пулмонална емболија е земена ПЕ потврдена со компјутеризирана томографија на бели дробови со контраст и/или КТ ангиографија;
- Своеволно и своерачно потпишана информирана согласност.

5.1.3.2. Критериуми за исклучување

- Пациенти кои во моментот на дијагностицирање на ПЕ имале тешки, витално загрозувачки коморбидитети, кои претставуваат независна причина за иминентен смртен исход или крварење;
 - болни со терминален стадиум на малигна болест
 - акутен миокарден инфаркт
 - акутен ЦВИ
 - нарушување на коагулацијата асоцирано со крварење, кое не е причинето од антикоагулантната терапија
 - други болести кои по проценка на истражувачот можат да бидат непосредна и независна причина за смрт
- Психијатриски болни;

- Бремени жени;
- Затвореници;
- Пациенти кои што не биле правно способни да дадат информирана согласност.

5.1.4. Следени варијабли

Следени се демографските карактеристики, пушачки статус, присуство на коморбидитети, КТ на граден кош, присуство на плеврален излив во моментот на дијагностицирање, биохемиски анализи на крвта, ПЕСИ скорови, гасни анализи, времетраење на хоспитализација, ИНР (за болните на ВКА), стапка на преживување и компликации од терапијата, вкупно времетраење на хоспитализацијата, акутната и „долгорочната“ антикоагулантна терапија.

5.1.5. Временски период на истражувањето (временски точки на прибирање на податоци)

Податоците од пациентите се анализирани во четири временски периоди:

- моментот на поставување на дијагозата;
- по завршување на терапијата за акутната фаза (завршување на хоспитализацијата);
- три месеци по поставена дијагноза (прва процена на ефектот на „дологорочната терапија“);
- шест и/или дванаесет месеци по поставена дијагноза (втора процена на ефектот на „дологорочната терапија“), за болните кај кои терапијата е продолжена, според процена на ординирачкиот пулмолог.

5.1.6. Место на спроведување на истражувањето

Истражувањето е спроведено на ЈЗУ Универзитетската клиника за пулмологија и алергологија, Скопје.

5.2. МЕТОД НА РАБОТА

5.2.1. Општ методолошки приод

Податоците за пациентите од споредуваните групи во врска со одредени релевантни варијабли се прибирани со помош на ретроспективно-проспективен

епидемиолошки метод (опсервациска ретроспективно – проспективна кохортна студија). Анализирани се параметрите од медицинската историја на болните, како и податоците регистрирани со амбулантско следење на болните. Истражувачот немаше влијание врз одлуките за видот на третманот на болниот. Одлуките за третманот ги носеше неговиот ординирачки пулмолог.

Податоците се внесувани во специјално дизајниран прашалник, изготвен според потребите на Регистарот РИЕТЕ, како и потребите на студијата, со цел адекватно и ефикасно прибирање на податоците за верификација на поставените работни претпоставки.

По прибирањето на податоците, контролата на нивниот квалитет и отфрлањето на неупотребливите информации, споредуваните групи беа анализирани секоја поодделно (ДЕСКРИПТИВНА ФАЗА), а потоа одделните групи и параметрите од интерес беа компарирани меѓу себе (АНАЛИТИЧКА ФАЗА).

5.2.2. Клинички метод (испитувани параметри)

5.2.2.1. Демографски карактеристики во моментот на вклучување во студијата

- Пол, возраст, висина, тежина, индекс на телесна маса (Body mass index- BMI);
- Пушачки статус, категоризиран како непушач, актуелен пушач и поранешен пушач).

5.2.2.2. „Имицинг“ методи

- Компјутеризирана томографија на бел дроб со контраст по стандарден протокол за пулмонална ангиографија на ЈЗУ Универзитетски институт за радиологија Скопје, во моментот на поставување на дијагноза, по 3 месеци и по 6, односно 12 месеци (зависно од времетраењето на долгорочната терапија);
- Анализа на радиолошката презентација на ПЕ (унилатерална, билатерална, централна, лобарна, сегментна, субсегментна, со или без плеврална афекција, со или без инфарктна зона) во моментот на поставување на дијагноза. Резултатот од контролните КТ наоди е категоризиран како комплетно повлекување на промените, некомплетно

повлекување со резидуални тромби или влошување/прогресија во однос на примарниот наод,

5.2.2.3. Клиничка презентација

- Иницијални симптоми со кои се презентира болеста (кашлица, крвав искашлок, градна болка, диспнеа, фебрилност над 38°C, синкопа, губиток на свест, знаци за актуелна длабока венска тромбоза);
- Клинички параметри при поставување на дијагнозата (срцева фреквенција, артериски притисок, сатурација на крвта со кислород, парцијален притисок на јаглерод диоксид);
- ПЕСИ и сПЕСИ скор со процена на ризикот од смртност во првите 30 дена од дијагностицирање, како низок и висок ризик, според стандардизацијата на самите скорови;
- Познати коморбидитети (кардиоваскуларни, пулмолошки, ендокринолошки, хронична бубрежна и хепатална инсуфициенција, активен карцином дефиниран како новодијагностициран карцином или карцином под терапија во тек на поставување на дијагнозата, прележан или актуелен КОВИД 19), како и калкулиран Индекс на коморбидитет на Чарлсон (Charlson Comorbidity Index – CCI).

5.2.2.4. Компликации од дадената терапија

- Крварење, градуирано како минимално (кое не довело до промена/прекин на терапијата); умерено (поради кое терапијата е привремено прекината и кое е купирано без последици или потреба од трансфузија или хируршка интервенција) и тешко (поради кое терапијата е прекината, била потребна хируршка интервенција или трансфузија и /или довело до тешки здравствени последици или смрт)
Според времето на појава крварењето е градуирано како рано (од 0-7 и 8-30 дена) и касно (31-120 и над 120 дена од започнување на антикоагулантната терапија);
- Хепарин индуцирана тромбоцитопенија (ХИТ);
- Хепатална или ренална инсуфициенција;
- Спонтани фрактури на коски.

5.2.2.4. Биохемиски лабораториски анализи

- Крвна слика со диференцијална крвна слика, деградациони продукти, хепатални проби, Д-димер, во одредените точки на следење на болните;
- ИНР во тек на хоспитализацијата, во тек на „долгорочната антикоагулантна терапија“, кај болните третирани со антагонисти на витамин К (ВКА) и во момент на реферирано крварење;
- Времето во денови до постигнување на ИНР во рамките од 2 до 3, кај болните третирани со ВКА;
- Број на поединечни вредности на ИНР до постигнување на ИНР во тераписки ранг (од 2 до 3);
- Вредностите на ИНР при контролите во тек на третманот со ВКА, како и процентуалниот сооднос на вредноста на ИНР вон тераписки ранг, во однос на вкупниот број на испитани вредности;
- Анализи на гасови во крвта според стандардната методологија на ЈЗУ Универзитетска клиниката за пулмологија;
- Електрокардиограм во моментот на дијагностицирање, со анализа на присуство на параметри за акутно оптеретување на десна комора и преткомора, атријална фибрилација и S1Q3T3;
- Тромбофилија (детектирани мутации и фактори за тромбофилија по стандарден протокол на Институтот за трансфузиологија);

5.2.2.5. Преживување во тек на периодот на следење на болните

Леталниот исход кај следените пациенти е регистриран како смртност од сите причини, како и морталитетот поради рецидив на ПЕ или асоциран со компликации од терапијата, класиран како:

- а. Перакутен морталитет, дефиниран како морталитет во тек на 7 дена од поставување на дијагнозата на ПЕ;
- б. Ран морталитет, дефиниран како морталитет во тек на 7-30 дена од поставување на дијагнозата на ПЕ;

в. Доцен морталитет, дефиниран како морталитет регистриран по 30 дена од поставување дијагноза на ПЕ;

Анализирана е и можната поврзаност на морталитетот кај ПЕ со некој од следените параметри.

5.3. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа на податоците беше направена во статистичкиот пакет SPSS for windows 26.0. За тестирање на нормалноста на податоците беа користени Kolmogorov-Smirnov test for normality и Shapiro-Wilk's W тест.

Континуираните варијабли се прикажани со дескриптивни параметри (mean±SD, min-max или со median (IQR), категориските варијабли со апсолутни броеви и проценти, односно со дистрибуции на фреквенции.

Биваријантна анализа беше направена за споредба на анализираните групи, при што беа користени Student t-test for independent samples или Mann-Whitney test, за споредба на континуираните параметри, додека Chi-square или Fisher exact test беа користени за споредба на групите во однос на категориските варијабли.

Логистичка регресиона анализа беше користена за утврдување на предиктивните фактори за морталитет од ПЕ, и беше пресметуван OR (однос на превага).

Вредностите на $p < 0.05$ беа земени како статистички сигнификантни.

6. РЕЗУЛТАТИ

Во истражувањето се вклучени 309 испитаници, пациенти со дијагностицирана пулмонална емболија (ПЕ), хоспитализирани и лекувани на ЈЗУ Универзитетска клиника за пулмологија и алергологија, во период од октомври 2011 година, до март 2022 година, од кои 169 (54.69%) мажи, а 140 (45.31 %) жени, на возраст од 18 до 87 години (Табела 1). Доминираа болните од 50 до 69 години, вкупно 131 болен (42.4%), односно 199 (64.41%) од болните биле на возраст над 50 години.

Според пушачкиот статус, како непушачи се изјасниле 132 (42.72%) болни, како активни пушачи 131 (42.39%), додека поранешни пушачи беа 42 (13.59%). Кај 4 болни (1.29%) нема податок за пушачки статус. Испитаниците имаа просечен ВМІ (28.54 ± 4.2), со распон од 19.1 до 42.3. (табела 1)

Табела 1. Приказ на дескриптивната анализа на целиот испитуван примерок

сите испитаници	
варијабла	n (%)
Пол	
маж	169 (54.69)
жена	140 (45.31)
Возраст/години (mean±SD) (min – max)	(46.4± 9.2) (27 – 59)
Возрасни групи	
18 – 19	1 (0.32)
20 – 29	19 (6.15)
30 – 39	46 (14.89)
40 – 49	44 (14.24)
50 – 59	68 (22.01)
60 – 69	63 (20.39)
70 – 79	55 (17.8)
>80	13 (4.21)
ВМІ (mean±SD) (min – max)	(28.54 ± 4.2) (19.1 – 42.3)
Пушачки статус	
не	132 (42.72)
да	131 (42.39)
поранешен	42 (13.59)
непознато	4 (1.29)

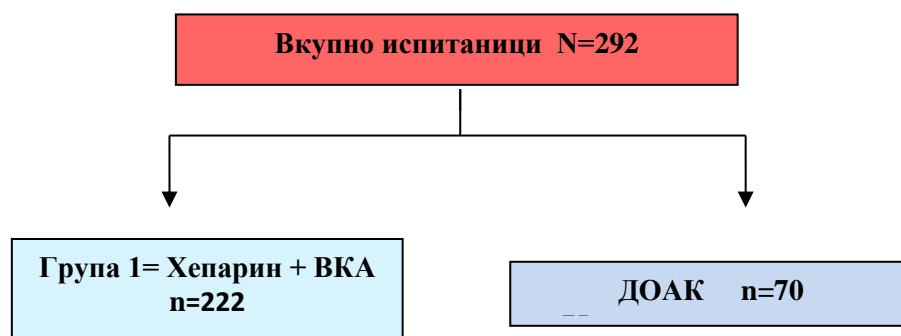
Пациентите беа поделени во 3 групи врз основа на видот на терапија:

Група 1 = 222 пациенти поставени на иницијална терапија со хепарин+ВКА;

Група 2 = 70 пациенти на терапија со ДОАК; и

Група 3 =17 пациенти кај кои терапијата е започната со хепарин+ВКЕ, а во тек на третманот е продолжена со ДОАК и обратно.

Поради малиот број на пациенти кај кои во тек на долгорочниот третман имало потреба од промена на видот на терапијата (преод од еден модалитет на терапија во друг), во статистичката анализа беше направена споредба само меѓу групите третирани со хепарин+ВКА и ДОАК, додека третата група беше дескриптивно анализирана.



Слика 1. Приказ на двете анализирани групи

6.1 Демографски карактеристики на болните

Половата структура на пациентите третирани со хепарин+ВКА и ДОАК е следната: пациенти од машки пол почесто беа застапени во групата лекувани со ДОАК (64.3% наспроти 50.45%), додека пациенти од женски пол почесто беа застапени во групата лекувани со хепарин+ВКА (49.55% наспроти 35.71%). (табела 2)

Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти од машки и женски, а во зависност од модалитетот на терапија беше статистички сигнификантна ($p=0.043$). (табела 2)

Пациентите поставени на терапија со хепарин+ВКА беа на возраст од 20 до 97 години, со просечна возраст од 55.8 ± 15.4 години; возраста на пациентите третирани со ДОАК се движеше во интервал од 19 до 88 години, со просечна возраст од 54.4 ± 18.6 години. (табела 2). Двете групи беа хомогени во однос на возраста, односно, пациентите лекувани со хепарин+ВКА и со ДОАК не се разликуваа сигнификантно во однос на просечната возраст ($p=0.53$). (табела 2)

Возраста на пациентите беше анализирана во 8 возрасни групи, и согласно добиените резултати, во групата третирани со хепарин+ВКА најчесто застапени беа возрасните групи од 50 до 59 години, и од 60 до 69 години (23.42% и 22.97%, соодветно), во групата третирани со ДОАК најчесто застапени беа возрасните групи од 30 до 39 години, и од 70 до 79 години (18.57%). Иако е забележана доминација на помлада возраст

кај болните третирани со ДОАК, разликата во дистрибуција на пациенти по возрастни групи не беше сигнификантна ($p=0.15$). (Графикон 1)

Пациентите од двете групи имаа слична телесна тежина, односно не се разликуваа сигнификантно во однос на телесната тежина ($p=0.68$). Просечната телесна тежина на пациентите ставени на терапија со хепарин+ВКА изнесуваше 83.2 ± 13.8 кг, пациентите на терапија со ДОАК беа со просечна телесна тежина од 83.9 ± 12.5 кг.(табела 2)

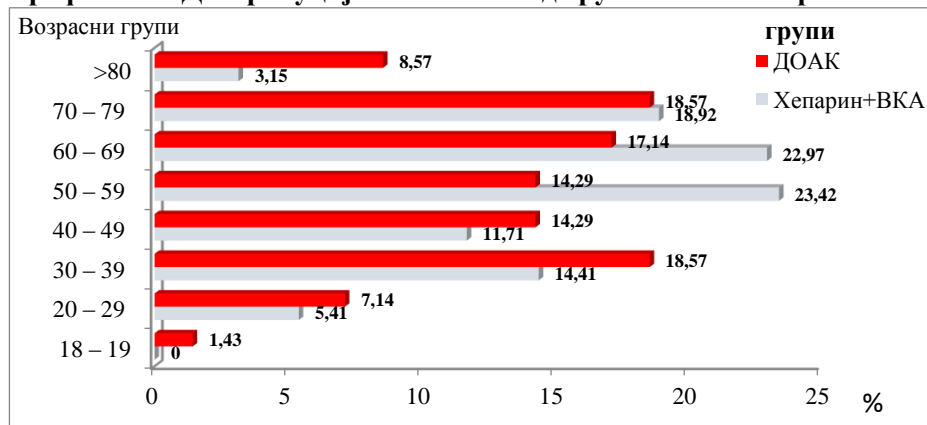
Индексот на телесна маса (ВМИ) се движеше во ранг од 19.6 до 42.3 $\text{кг}/\text{м}^2$ во групата хепарин+ВКА, од 19.1 до 37.4 $\text{кг}/\text{м}^2$ во групата ДОАК. Просечната вредност на индексот изнесуваше 28.78 ± 4.2 $\text{кг}/\text{м}^2$ во групата хепарин+ВКА, 27.77 ± 4.1 $\text{кг}/\text{м}^2$ во групата ДОАК, разликата од 1.01 $\text{кг}/\text{м}^2$ меѓу двете групи не беше статистички сигнификантна ($p=0.08$). (табела 2)

Табела 2. Дистрибуција на болните од група 1 и 2 по пол, возраст и тежина

варијабла	вкупно N=292	групи		p-level
		Хепарин+ВКА n=222	ДОАК n=70	
Пол				
мажи	157 (53.77)	112 (50.45)	45 (64.29)	$X^2=4.1$ * $p=0.043$
жени	135 (46.23)	110 (49.55)	25 (35.71)	
Возраст (години)				
mean \pm SD	55.4 \pm 16.2	55.8 \pm 15.4	54.4 \pm 18.6	t=0.6 p=0.53
min- max	19 – 88	20 – 87	19 – 88	
median (IQR)	57 (43 – 69)	57.5 (45 – 68)	55.5 (38 – 70)	
Тежина (кг)				
mean \pm SD	83.4 \pm 13.4	83.2 \pm 13.8	83.9 \pm 12.5	t=0.4 p=0.68
min- max	51 – 127	51 – 127	52 – 110	
median (IQR)	84 (74 – 93)	84 (74 – 93)	83.5 (77 – 93)	
ВМИ($\text{кг}/\text{м}^2$)				
mean \pm SD	28.54 \pm 4.2	28.78 \pm 4.2	27.77 \pm 4.1	t=1.7 p=0.08
min- max	19.1 – 42.3	19.6 – 42.3	19.1 – 37.4	
median (IQR)	28.4 (25.8 – 31.6)	28.7 (25.8 – 31.7)	27.5 (25.4 – 30.9)	

X^2 (Pearson Chi-square); t(Student t-test); * $p<0.05$

Графикон 1. Дистрибуција на болните од група 1 и 2 по возраст



Во време на изведување на студијата, активни пушачи беа 41.44% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 44.29% пациенти на терапија со ДОАК. Како поранешни пушачи се декларираа 16.22% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 7.14% пациенти на терапија со ДОАК.(табела 3, графикон 2)

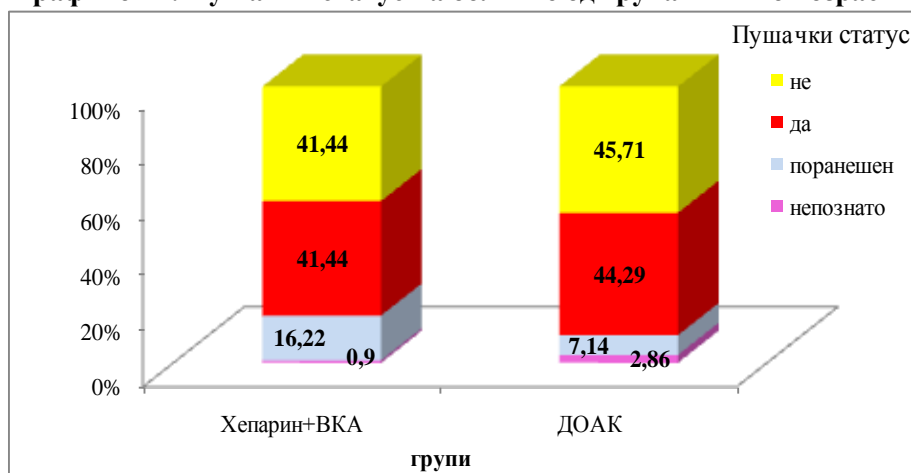
Пациентите од двете групи не се разликуваа сигнификантно во однос на пушачкиот статус ($p=0.18$). Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на пушачи (сегашни и поранешни) наспроти непушачи ($p=0.44$), како и разликата во дистрибуција на сегашни наспроти поранешни пушачи ($p=0.18$). (табела 3, графикон 2)

Табела 3. Приказ на пушачкиот статус на болните од група 1 и 2

Пушачки статус	Групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
не	124 (42.47)	92 (41.44)	32 (45.71)	$X^2=4.9$ $p=0.18$
да	123 (42.12)	92 (41.44)	31 (44.29)	
поранешен	41 (14.04)	36 (16.22)	5 (7.14)	не vs да vs поранешен $X^2=3.5$ $p=0.18$
непознато	4 (1.37)	2 (0.9)	2 (2.86)	
вкупно	292	222	70	да+поранешен vs не $X^2=0.6$ $p=0.44$

X^2 (Pearson Chi-square)

Графикон 2. Пушачки статус на болните од група 1 и 2 по возраст



6.2. Симптоми на болните во момент на поставување на дијагноза на ПЕ

Во моментот на поставена дијагноза на пулмонална емболија, кашлица имаа несигнификантно почесто пациентите од првата група, односно 64.41% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 55.71% пациенти на терапија со ДОАК ($p=0.19$). (табела 4, графикон 3) На контролниот преглед, по завршување на терапијата, кашлица беше присутна несигнификантно почесто кај пациентите од групата лекувани со ДОАК, односно кај 17.57% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 20% пациенти на терапија со ДОАК ($p=0.82$). (табела 4, графикон 3)

Зачестеноста на хемоптизии беше несигнификантно различна меѓу двете групи, и во двете временски точки на следење: 27.48% пациенти од група 1 и 27.14% пациенти од група 2 имаа хемоптизии пред почеток на терапија ($p=0.96$); Кај 3.15% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 4.29% пациенти на терапија со ДОАК перзистирале хемоптизии по примената терапија ($p=0.72$). (табела 4, графикон 3)

Анамнестички податок за градна болка беше добиен од 80.18% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 80% пациенти на терапија со ДОАК пред почеток на ординирање на терапија, 26.58% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 27.14% пациенти на терапија со ДОАК на контролата, по прекин на терапијата. Тестираната разлика во дистрибуција на пациенти со и без градна болка, а во зависност од модалитетот на ординирана терапија не беше статистички сигнификантна, пред и по терапија со хепарин+ВКА и ДОАК ($p=0.97$ и $p=0.86$, соодветно). (табела 4, графикон 3)

Во моментот на поставена дијагноза, односно пред ординирање на терапија, отежнато дишење беше регистрирано кај 94.14% пациенти од групата хепарин+ВКА, 88.57% пациенти од групата ДОАК, без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.116$). (табела 4, графикон 3) По завршување на терапијата, 27.93% пациенти од групата хепарин+ВКА, 41.43% пациенти од групата ДОАК сеуште имаа отежнато дишење, односно, диспнеа почесто имаа пациентите на терапија со ДОАК, но без статистички потврдена сигнификантност ($p=0.072$). (табела 4, графикон 3)

Фебрилност, односно телесна температура повисока од 38°C несигнификантно различно беше застапена кај пациентите од двете групи (21.17% и 20%, соодветно во групите хепарин+ВКА и ДОАК), $p=0.83$. (табела 4, графикон 3)

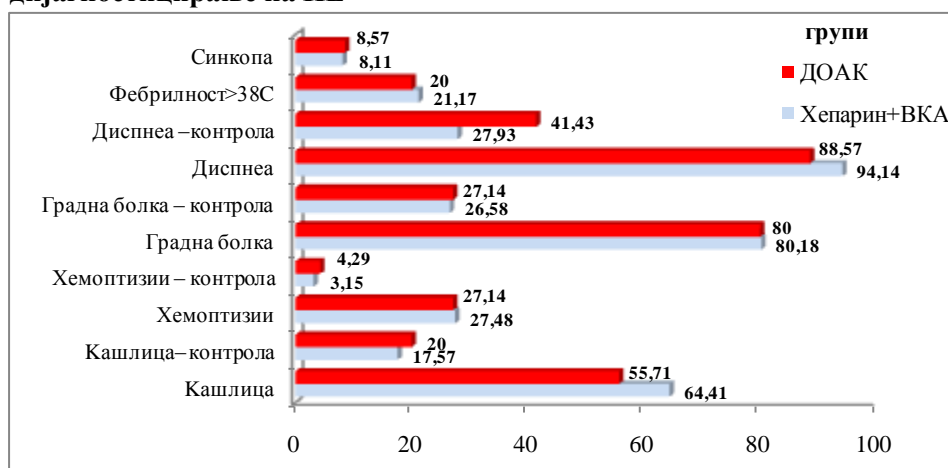
Пациентите на терапија со хепарин+ВКА и на терапија со ДОАК не се разликуваа сигнификантно во однос на појавата на синкопа (8.11% наспроти 8.57%, $p=0.9$). (табела 4, графикон 3) Двете групи беа хомогени и по дистрибуција на симптомите на ПЕ.

Табела 4. Симптоми со кои се презентирале болните од група 1 и 2 во момент на дијагностицирање на ПЕ

варијабла	групи			p-level
	вкупно N=292	Хепарин+ВКА n=222 (%)	ДОАК n=70 (%)	
Кашлица				
да	182 (62.33)	143 (64.41)	39 (55.71)	$X^2=1.7$ $p=0.19$
не	110 (37.67)	79 (35.59)	31 (44.29)	
Кашлица – контрола				
да	53 (18.15)	39 (17.57)	14 (20)	$X^2=3.6$ $p=0.16$ да vs не $X^2=0.05$ $p=0.82$
не	221 (75.68)	166 (74.77)	55 (78.57)	
непознато	18 (6.16)	17 (7.66)	1 (1.43)	
Хемоптизии				
да	80 (27.4)	61 (27.48)	19 (27.14)	$X^2=0.003$ $p=0.96$
не	212 (72.6)	161 (72.52)	51 (72.86)	
Хемоптизии – контрола				
да	10 (3.43)	7 (3.15)	3 (4.29)	$X^2=3.7$ $p=0.16$ да vs не $X^2=0.13$ $p=0.72$
не	264 (90.41)	198 (89.19)	66 (94.29)	
непознато	18 (6.16)	17 (7.66)	1 (1.43)	
Градна болка				
да	234 (80.14)	178 (80.18)	56 (80)	$X^2=0.001$ $p=0.97$
не	58 (19.86)	44 (19.82)	14 (20)	
Градна болка – контрола				
да	78 (26.71)	59 (26.58)	19 (27.14)	$X^2=3.3$ $p=0.195$ да vs не $X^2=0.03$ $p=0.86$
не	197 (67.48)	147 (66.22)	50 (71.43)	
непознато	17 (5.82)	16 (7.21)	1 (1.43)	
Диспнеа				
да	271 (92.81)	209 (94.14)	62 (88.57)	$X^2=2.5$ $p=0.116$
не	21 (7.19)	13 (5.58)	8 (11.43)	
Диспнеа – контрола				
да	91 (31.16)	62 (27.93)	29 (41.43)	$X^2=6.9$ * $p=0.032$ да vs не $X^2=3.2$ $p=0.072$
не	183 (62.67)	143 (64.41)	40 (57.14)	
непознато	18 (6.16)	17 (7.66)	1 (1.43)	
Фебрилност>38C				
да	61 (20.89)	47 (21.17)	14 (20)	$X^2=0.4$ $p=0.83$
не	231 (79.11)	175 (78.83)	56 (80)	
Синкопа				
да	24 (8.22)	18 (8.11)	6 (8.57)	$X^2=0.015$ $p=0.9$
не	268 (91.78)	204 (91.89)	64 (91.43)	

X^2 (Pearson Chi-square)

Графикон 3. Симптоми со кои се презентирале болните од група 1 и 2 во момент на дијагностицирање на ПЕ



Во моментот на поставена дијагноза на ПЕ, 20.27% пациенти од група 1 и 14.29% од група 2 имаа и конкомитантна длабока венска тромбоза, при што не е потврдена сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.26$). На контролниот преглед, длабока венска тромбоза беше дијагностицирана кај 12.61% пациенти од група 1 и 7.14% пациенти од група 2. Разликата достигна статистичка сигнификантност од $p=0.034$, односно болните третирани со ДОАК имале значително помалку резидуална ДВТ. (табела 5)

Табела 5. Длабока венска тромбоза кај болните од група 1 и 2 пред и по терапија

варијабла	групи			p-level
	вкупно N=292	Хепарин+ВКА n=222 (%)	ДОАК n=70 (%)	
ДВТ				
да	55 (18.84)	45 (20.27)	10 (14.29)	$X^2=1.25$ $p=0.26$
не	237 (81.16)	177 (79.73)	60 (85.71)	
ДВТ- по терапија				
да	33 (11.3)	28 (12.61)	5 (7.14)	$X^2=6.8$ * $p=0.034$
не	238 (81.51)	174 (78.38)	64 (91.43)	
непознато	21 (7.19)	20 (9.01)	1 (1.43)	

X^2 (Pearson Chi-square); * $p<0.05$

6.3. Хематолошки анализи и параметри на срцева и респираторна

функција на болните во моментот на поставување на дијагноза ПЕ

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во дистрибуција на пациенти со крвен притисок понизок од 90 mmHg, од 90 до 130 mmHg, и повисок од 130 mmHg, а во зависност од користената терапија ($p=0.94$). (табела 15) Зголемена тензија

беше измерена кај 26.58% пациенти ставени на терапија со хепарин+ВКА и 28.57% пациенти на терапија со ДОАК. (табела 6)

Табела 6. Вредности на крвниот притисок кај болните од група 1 и 2

ТА (mmHg)	Групи			p-level
	n (%)	Непарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
<90	8 (2.74)	6 (2.7)	2 (2.86)	X ² =0.12 p=0.94
90 – 130	205 (70.21)	157 (70.72)	48 (68.57)	
>130	79 (27.05)	59 (26.58)	20 (28.57)	
Вкупно	292	222	70	

X² (Pearson Chi-square)

Пред почетокот на терапијата, анализираните хематолошки параметри во двете групи најчесто имаа нормални вредности (58.11% и 65.71% пациенти, соодветно од групите лекувани со хепарин+ВКА и ДОАК). Анемија имаа 26.13% и 18.57% пациенти, соодветно од групата 1 и 2. Помал процент на пациенти од двете групи имаа тромбоза (3.15% и 4.29%% пациенти, соодветно од групите лекувани со хепарин+ВКА и ДОАК), здружено анемија и тромбоза (7.21% и 4.29% пациенти, соодветно од групите лекувани со хепарин+ВКА и ДОАК) и тромбозопенија (5.41% и 7.14% пациенти, соодветно од групите лекувани со хепарин+ВКА и ДОАК). Овие опишани разлики меѓу двете групи во однос на крвната слика анализирана во моментот на поставена дијагноза не беа статистички сигнификантни (p=0.57). (табела 7)

Третиот ден од почетокот на терапијата, кај 5.41% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 2.86% пациенти на терапија со ДОАК беше дијагностицирана тромбозопенија. И во оваа временска точка не беше потврдена статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на наодот на крвната слика (p=0.38). (табела 7). Од групата 1, кај 9 болни со нормален број на тромбоцити на прием регистрирана е тромбозопенија на 3 – тиот ден од терапија, додека кај групата 2, само кај еден болен со нормална крвна слика е регистриран транзитoren пад на тромбоцитите на третиот 3 ден од терапијата. Кај 2.4% од болните не била направена контрола на тромбоцити на третиот ден од терапијата.

Табела 7. Крвна слика кај група 1 и 2 при отпочнување и по третиот ден од терапијата

Варијабла	Групи			p-level
	вкупно N=292	Хепарин+ВКА n=222 (%)	ДОАК n=70 (%)	
ККС				
Нормален наод	175 (59.93)	129 (58.11)	46 (65.71)	X ² =2.9 p=0.57
Анемија	71 (24.31)	58 (26.13)	13 (18.57)	
Тромбоцитоза	10 (3.42)	7 (3.15)	3 (4.29)	
Анемија+ тромбоцитоза	19 (6.51)	16 (7.21)	3 (4.29)	
Тромбоцитопенија	17 (5.82)	12 (5.41)	5 (7.14)	
ККС – 3ден				
Без промена во Тромбоцити	271 (92.81)	206 (92.79)	65 (92.86)	Fisher's exact p=0.38 HIT vs bo X ² =0.7 p=0.38
Тромбоцитопенија	14 (4.79)	12 (5.41)	2 (2.86)	
Непознато	7 (2.4)	4 (1.18)	3 (4.29)	

X² (Pearson Chi-square)

Деградационите продукти уреа и креатинин почесто беа покачени кај пациентите од групата хепарин+ВКА (12.16% наспроти 5.71%), но разликата не беше доволна да се потврди и статистички како сигнификантна (p=0.11).(табела 8). Кај 15.32% пациенти од група 1 и 18.57% пациенти од група 2 беа детектирани покачени хепатални ензими, без статистички сигнификантна разлика (p=0.83) .(табела 8)

Табела 8. Деградациони продукти и хепатални ензими кај група 1 и 2

	Групи			p-level
	вкупно N=292	Хепарин+ВКА n=222 (%)	ДОАК n=70 (%)	
Уреа + креатинин				
Пораст	31 (10.62)	27 (12.16)	4 (5.71)	X ² =5.6 p=0.061 пораст vs bo X ² =2.6 p=0.11
Нормален наод	252 (86.3)	186 (83.78)	66 (94.29)	
Непознато	9 (3.08)	9 (4.05)	0	
Хепатални ензими				
Пораст	47 (16.09)	34 (15.32)	13 (18.57)	X ² =3.2 p=0.19 пораст vs bo X ² =0.04 p=0.83
Нормален наод	176 (60.27)	130 (58.56)	46 (65.71)	
Непознато	69 (23.63)	58 (26.13)	11 (15.71)	

X² (Pearson Chi-square)

Вредностите на д-димерите не се разликуваа сигнификантно меѓу двете групи (median=3004.5ng/mL vs 2758.5ng/mL,p=0.97). Просечните вредности изнесуваа 3859.16 ± 4171.9 ng/mL и 3816.51 ± 3630.7 ng/mL, соодветно во групите третирани со хепарин+ВКА и ДОАК. (табела 9)

Табела 9. Апсолутна вредност на Д-димери во момент на дијагноза кај група 1 и 2

Д-димери (ng/mL)	вкупно	Групи		p-level
		Хепарин+ВКА	ДОАК	
N	246	180	66	Z=0.03 p=0.97
mean ± SD	3847.71 ± 4026.7	3859.16 ± 4171.9	3816.51 ± 3630.7	
min- max	213 – 34667	213 – 34667	255 – 25020	
median (IQR)	2943(1708-4500)	3004.5(1704.5-4464)	2758.5(1708-4593)	

Z(Mann-Whitney test)

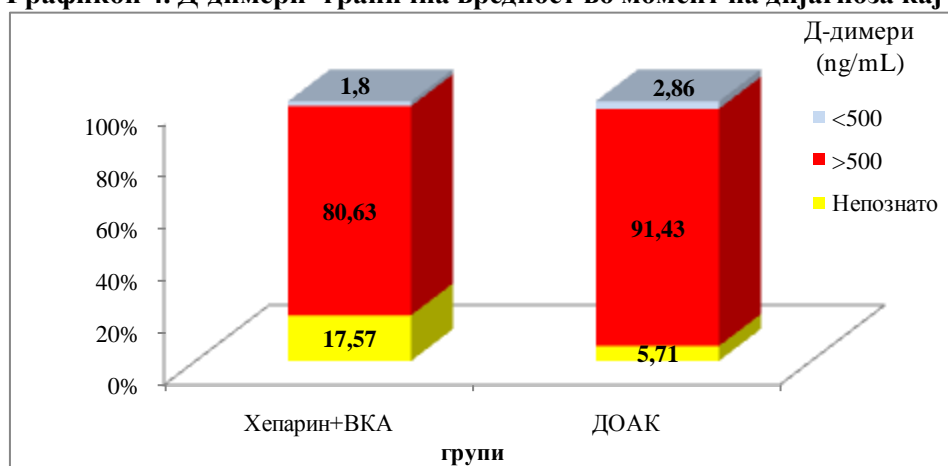
Во двете групи мнозинството на пациенти имаа покачени вредности на Д-димери (80.63% и 91.43%, соодветно во групите третирани со хепарин+ВКА и ДОАК.(табела 10, графикон 4) Не беше докажана статистичка сигнификантна разлика во дистрибуцијата на пациенти со вредности на Д-димери пониски и повисоки од 500ng/mL, а во зависност од видот на терапија (p=0.7). (табела 10, графикон 4)

Табела 10. Д-димери -гранична вредност во момент на дијагноза кај група 1 и 2

Д-димери (ng/mL)	Групи			p-level
	n(%)	Хепарин+ВКА n(%)	ДОАК n(%)	
<500	6 (2.05)	4 (1.8)	2 (2.86)	<500 vs >500 X ² =0.15 p=0.7
>500	243 (83.22)	179 (80.63)	64 (91.43)	
Непознато	43 (14.73)	39 (17.57)	4 (5.71)	
Вкупно	292	222	70	

X² (Pearson Chi-square)

Графикон 4. Д-димери -гранична вредност во момент на дијагноза кај група 1 и 2



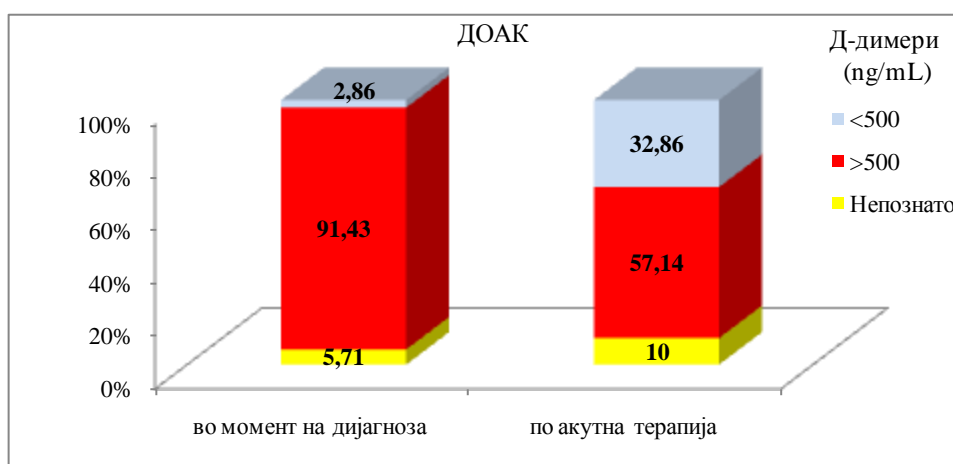
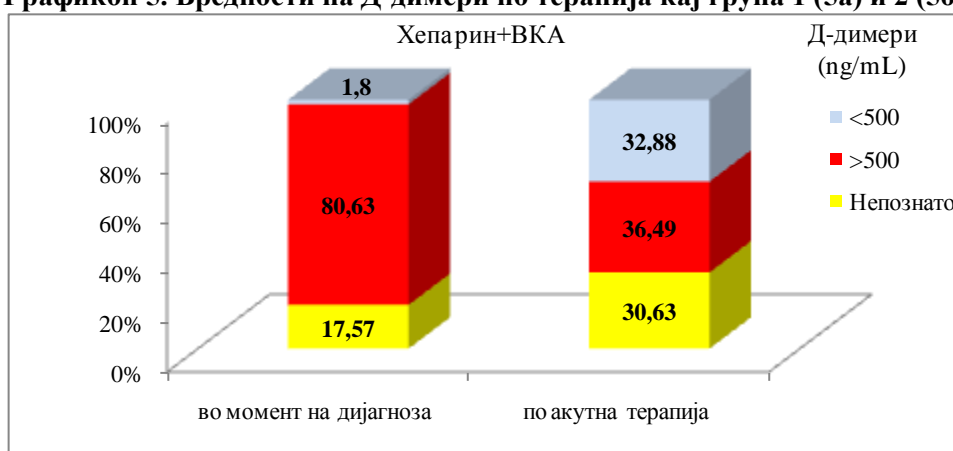
По завршување на акутната терапија, зголемени вредности на Д-димери беа измерени кај 36.49% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 57.14% пациенти на терапија со ДОАК. (табела 11, графикон 5) Статистички несигнификантна беше разликата меѓу двете групи, во зависност од дистрибуцијата на пациенти со вредности на Д-димери по спроведена акутна терапија, пониски и повисоки од 500 ng/mL (p=0.14). (табела 11, графикон 5)

Табела 11. Вредности на Д-димери по терапија кај група 1 и 2

Д-димери по акутна терапија (ng/mL)	Групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК N (%)	
<500	96 (32.88)	73 (32.88)	23 (32.86)	<500 vs >500 $X^2=2.15$ p=0.14
>500	121 (41.44)	81 (36.49)	40 (57.14)	
непознато	75 (25.68)	68 (30.63)	7 (10)	
вкупно	292	222	70	

X^2 (Pearson Chi-square)

Графикон 5. Вредности на Д-димери по терапија кај група 1 (5а) и 2 (5б)



Пациентите на терапија со хепарин+ВКА и на терапија со ДОАК не се разликуваа сигнификантно во однос на ЕКГ наодот во моментот на дијагностицирање на ПЕ ($p=0.59$). Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во однос на присуство на АФФ меѓу пациентите на терапија со хепарин+ВКА и на терапија со ДОАК ($p=0.82$), (табела 21), ниту во однос на срцевата фреквенција ($p=0.3$). (табела 12)

Табела 12. ЕКГ наод кај група 1 и 2

ЕКГ	Групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
Нормален наод	184 (63.01)	144 (64.86)	40 (57.14)	X ² =1.9 p=0.59
p-pulmonale	6 (2.05)	5 (2.25)	1 (1.43)	
Емболија (S1Q3T3)	57 (19.52)	40 (18.02)	17 (24.29)	
Останати нарушувања	45 (15.41)	33 (14.86)	12 (17.14)	
Вкупно	292	222	70	
АФФ	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
0	278 (95.21)	211 (95.05)	67 (95.71)	X ² =0.05 p=0.82 X ² =0.05 p=0.82
1	14 (4.79)	11 (4.95)	3 (4.29)	
вкупно	292	222	70	

X² (Pearson Chi-square) ***p<0.0001

Пациентите на терапија со хепарин+ВКА и ДОАК не се разликуваа сигнификантно во однос на срцевата фреквенција (p=0.3). Во просек 37.67% од болните имаа срцева фреквенција над 90 удари во минута. (табела 13).

Табела 13. Срцева фреквенција кај група 1 и 2

Срцева фреквенција	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
<60	6 (2.05)	3 (1.35)	3(4.29)	X ² =3.5 p=0.3
60 – 90	176 (60.27)	134 (60.36)	42(60.0)	
90 – 110	83 (28.43)	62 (27.93)	21 (30.0)	
>110	27 (9.24)	23 (10.36)	4 (5.71)	
вкупно	292	222	70	

X² (Pearson Chi-square)

Просечната сатурација со кислород беше слична во двете групи: 93.01 ± 5.7% во групата хепарин+ВКА, 93.83 ± 3.9% во групата ДОАК, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи (p=0.27). (табела 14)

Табела 14. Сатурација на кислород во крвта кај група 1 и 2

SaO2 *	вкупно	групи		p-level
		Хепарин+ВКА	ДОАК	
n	288	218	70	t=1.11 p=0.27
mean ± SD	93.21 ± 5.3	93.01 ± 5.7	93.83 ± 3.9	
min- max	63 – 99	63 – 99	78 – 99	

t(Student t-test)

Сатурација со кислород пониска од 90% почесто беше измерена кај пациентите на терапија со хепарин+ВКА (15.32% наспроти 11.43%). Сатурација од 90% до 96% беше измерена кај 59.91% и 60% пациенти, соодветно од групите 1 и 2, сатурација со кислород повисока од 96% почесто беше измерена кај пациентите на терапија со ДОАК (28.57% наспроти 22.97%). Овие опишани разлики меѓу двете групи, во однос на дистрибуција на пациенти со вредности на кислородна сатурација под 90%, од 90% до 96%, и повисока од 96% не се потврдија статистички како сигнификантни (p=0.47). (табела 15)

Табела 15. Вредности на сатурација на кислород во крвта кај група 1 и 2

SaO2 (%)	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
<90%	42 (14.38)	34 (15.32)	8 (11.43)	X ² =2.5 p=0.47
90 – 96%	175 (59.93)	133 (59.91)	42 (60)	
>96%	71 (24.31)	51 (22.97)	20 (28.57)	
непознато	4 (1.37)	4 (1.8)	0	
вкупно	292	222	70	

X² (Pearson Chi-square)

6.3. Регистрирана тромбофилија кај болните со ПЕ

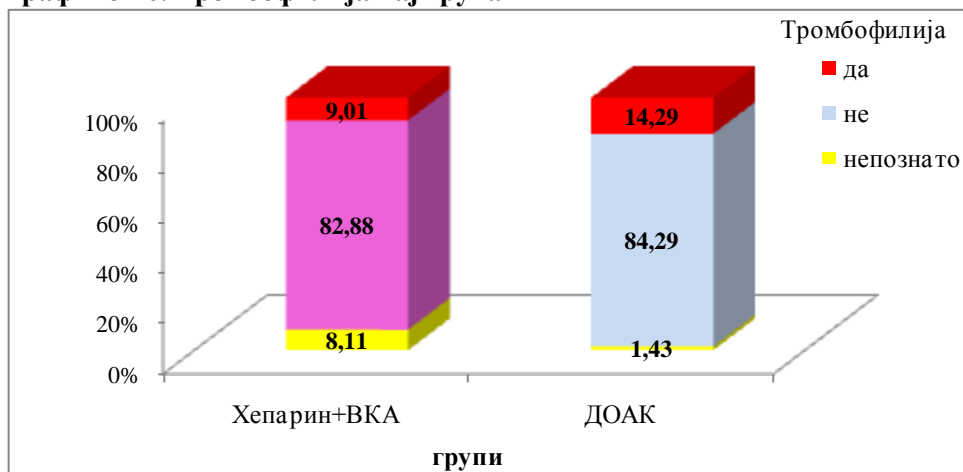
Тромбофилија имаа 9.01% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 14.29% пациенти на терапија со ДОАК. (табела 16, графикон 6) Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во зачестеноста на тромбофилија меѓу двата тераписки модалитети (p=0.28). (табела 16, графикон 6)

Табела 16. Тромбофилија кај група 1 и 2

Тромбофилија	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
да	30 (10.27)	20 (9.01)	10 (14.29)	X ² =5.1 p=0.078
не	243 (83.22)	184 (82.88)	59 (84.29)	
непознато	19 (6.51)	18 (8.11)	1 (1.43)	да vs не X ² =1.16 p=0.28
вкупно	292	222	70	

X² (Pearson Chi-square)

Графикон 6. Тромбофилија кај група 1 и 2



6.4. Процена на тежината на болеста и ризикот од несакан исход во моментот на поставување на дијагноза ПЕ

ПЕСИ скоровите се движеа во ранг од 12 до 143 во првата група и од 19 до 156 во втората група. Просечниот ПЕСИ скор во група 1 беше 75.84 ± 25.8 , а 73.84 ± 29.9 во група 2, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.59$). (табела 17)

Табела 17. ПЕСИ скор кај група 1 и 2

ПЕСИ-бодови	групи		p-level
	хепарин+ВКА	ДОАК	
n	219	70	t=0.54 p=0.59
mean \pm SD	75.84 ± 25.8	73.84 ± 29.9	
min- max	12 – 143	19 – 156	

t(Student t-test)

Во табела 18 прикажана е дистрибуцијата на ПЕСИ скоровите кај пациентите на терапија со хепарин+ВКА и ДОАК. Согласно прикажаната дистрибуција, во двете групи најчесто беше регистриран скор 1 (36.07% и 41.43%, соодветно во групите 1и2) а потоа скор 2 во групата 1 (30.14%) и скор 3 во групата 2 (25.71%).(табела 18, графикон 7)

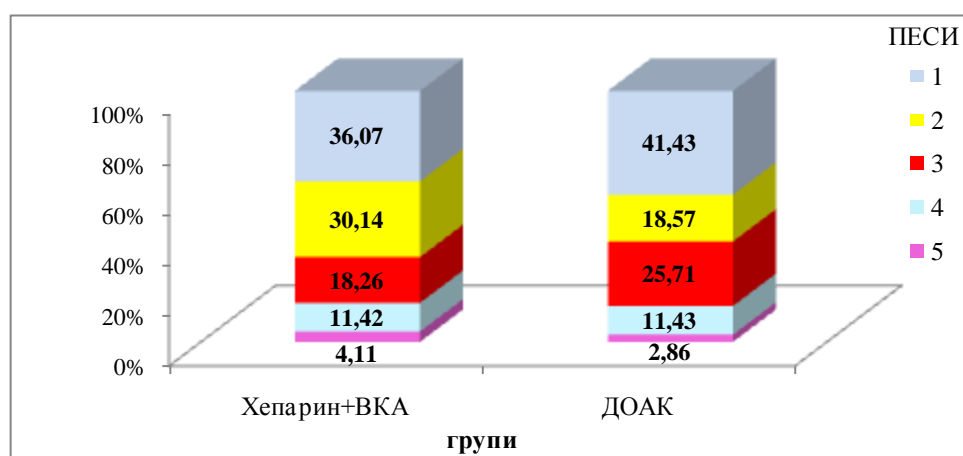
Тестираната разлика во дистрибуцијата на ПЕСИ скоровите, во зависност од модалитетот на терапија, статистички беше несигнификантна ($p=0.32$).

Табела 18. Дистрибуција на ПЕСИ скоровите кај група 1 и 2, во зависност од модалитетот на терапија

ПЕСИ	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
1	108 (36.99)	79 (36.07)	29 (41.43)	X ² =4.7 p=0.32
2	79 (27.05)	66 (30.14)	13 (18.57)	
3	58 (19.86)	40 (18.26)	18 (25.71)	
4	33 (11.3)	25 (11.42)	8 (11.43)	
5	11 (3.77)	9 (4.11)	2 (2.86)	
вкупно	289	219	70	

X² (Pearson Chi-square)

Графикон 7. Дистрибуција на ПЕСИ скоровите кај група 1 и 2, во зависност од модалитетот на терапија



Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи, и во однос на дистрибуцијата на ПЕСИ скоровите, анализирани како вредности 1.1 и 8.9 (p=0.93). (табела 19, графикон 8)

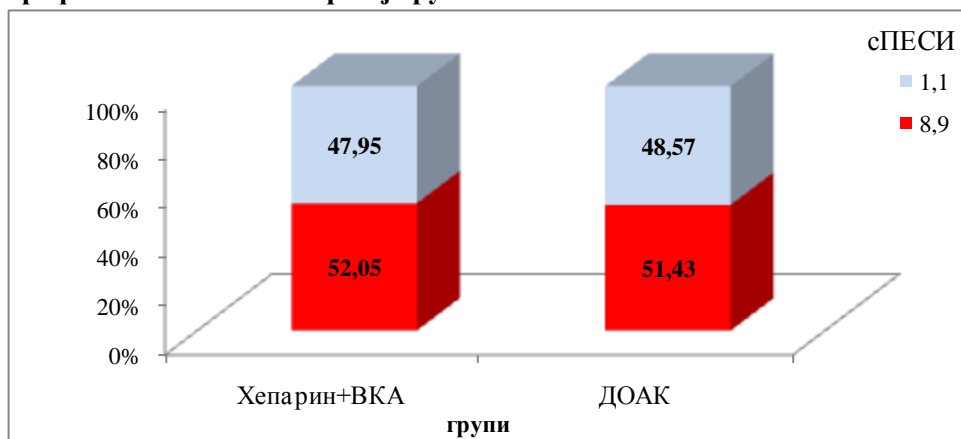
Двете групи имаа слична застапеност на сПЕСИ скорот: 47.95% и 48.57% пациенти, соодветно лекувани со хепарин+ВКА и ДОАК имаа скор 1.1; 52.05% и 51.43% пациенти, соодветно лекувани со хепарин+ВКА и ДОАК имаа скор 8.9. (табела 19, графикон 8)

Табела 19. сПЕСИ скор кај група 1 и 2

сПЕСИ	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
1.1	139 (48.1)	105 (47.95)	34 (48.57)	X ² =0.008 p=0.93
8.9	150 (51.9)	114 (52.05)	36 (51.43)	
вкупно	289	219	70	

X² (Pearson Chi-square)

Графикон 8. сПЕСИ скор кај група 1 и 2



6.5. Анализа на КТ наодот кај болните со ПЕ во момент на поставување на дијагноза

КТ наодот за опсегот на пулмоналната емболија не се разликуваше сигнификантно меѓу двата тераписки модалитети ($p=0.38$). (табела 20)

Табела 20. Наод од КТ ангиографија кај болните од група 1 и 2

КТ – зафаќање на пулмонални артерии (ПА)	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
Главни ПА	15 (5.14)	12 (5.41)	3 (4.29)	$X^2=5.3$ $p=0.38$
Големи ПА	42 (14.38)	36 (16.22)	6 (8.57)	
Лобарни ПА	73 (25)	52 (23.42)	21 (30)	
Сегментни ПА	66 (22.6)	53 (23.87)	13 (18.57)	
Субсегментни ПА	41 (14.04)	28 (12.61)	13 (18.57)	
Мултипна, масивна ПЕ	55 (18.84)	41 (18.47)	14 (20)	
Вкупно	292	222	70	

X^2 (Pearson Chi-square)

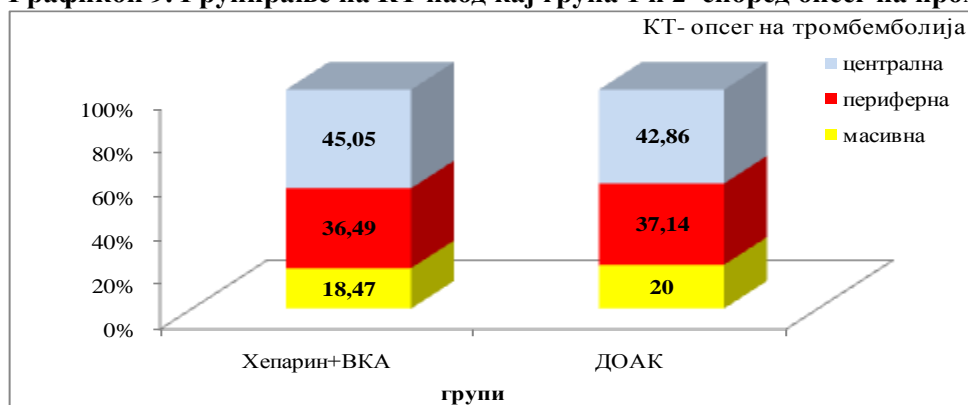
Централна тромбоемболија (главни + големи + лобарни ПА) беше најчест КТ наод кај пациентите од двете групи (45.05% и 42.86%, соодветно во групите хепарин+ВКА и ДОАК), следено од наод на периферна (сегментна + субсегментна) тромбоемболија (36.49% и 37.14%, соодветно во групите хепарин+ВКА и ДОАК) и масивна тромбоемболија (18.47% и 20%, соодветно во групите хепарин+ВКА и ДОАК). (табела 21, графикон 9) Дистрибуцијата на пациенти со КТ наод на централна, периферна и масивна тромбоемболија, а во зависност од терапискиот модалитет не беше статистички сигнификантно различна ($p=0.94$). (табела 21, графикон 9)

Табела 21. Групирање на КТ наод кај група 1 и 2 според опсег на промените

КТ- опсег на тромбемболија	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
централна	130 (44.52)	100 (45.05)	30 (42.86)	X ² =0.13 p=0.94
периферна	107 (36.64)	81 (36.49)	26 (37.14)	
масивна	55 (18.84)	41 (18.47)	14 (20)	
вкупно	292	222	70	

X² (Pearson Chi-square)

Графикон 9. Групирање на КТ наод кај група 1 и 2 според опсег на промените



Статистички несигнификантна беше разликата меѓу двете групи во однос на унилатерална и билатерална локализација на ПЕ (p=0.64). (табела 37) КТ наод за унилатерална ПЕ имаа 53.15% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 50% пациенти на терапија со ДОАК, наод за билатерална ПЕ имаа 46.85% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 50% пациенти на терапија со ДОАК. (табела 22)

Плеврален излив несигнификантно почесто беше детектиран кај пациентите на терапија со хепарин+ВКА (43.69% наспроти 31.43%), p=0.069.(табела 22)

Белодробен инфаркт несигнификантно почесто беше детектиран кај пациентите на терапија со ДОАК (41.43% наспроти 36.04%), p=0.42.(табела 22)

Табела 22. Останати КТ карактериститки на ПЕ кај група 1 и 2 (зафатена страна, присуство на плеврален излив и белодробен инфаркт)

	групи			p-level
	вкупно N=292	Хепарин+ВКА n=222 (%)	ДОАК n=70 (%)	
КТ страна				
унилатерално	153 (52.4)	118 (53.15)	35 (50)	X ² =0.2 p=0.64
билатерално	139 (47.6)	104 (46.85)	35 (50)	
Излив				
да	119 (40.75)	97 (43.69)	22 (31.43)	X ² =3.3 p=0.069
не	173 (59.25)	125 (56.31)	48 (68.57)	
Инфаркт				
да	109 (37.33)	80 (36.04)	29 (41.43)	X ² =0.66 p=0.42
не	183 (62.67)	142 (63.96)	41 (58.57)	

X² (Pearson Chi-square)

6.6. Динамика на направените КТ контроли и анализа на резултатите од компјутеризирана томографија кај болните со ПЕ, на контрола по терапија

Во тек на следењето на болните, КТ контролите се правени според процена на ординирачкиот пулмолог и тоа, на 3, 6 и 12 месеци по акутната ПЕ. Резултатите покажуваат дека кај 79 (25.57%) од болните не е направена ниту една КТ контрола во тек на целокупниот третман и тоа кај 55 (24.02) од болните од група 1 и 22 (31.43%) од група 2 и кај 2 (11.76%) од група 3. По една КТ контрола е направена кај 153 (49.51%) од болните, односно 106 (46.29%), 37 (52.86%) и 10 (58.82%) од група 1, 2 и 3, соодветно.

По две КТ контроли се направени кај 41 (13.37%) од болните, 33 (14.41%, 4 (5.71%) и 4 (23.53%) кај трите групи последователно ($p=0.02$). По три КТ контроли имале 3 болни (0.97%), по 1 од секоја група. (табела 23)

Статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на пациенти кај кои не е направен КТ, кај кои е направена една, две и три контроли беше потврдена меѓу групите третирани со Нерагин+ВКА и со промена на терапија ($p=0.0004$) и меѓу групите третирани со ДОАК и со промена на терапија ($p=0.049$). (табела 23)

Табела 23 . Број на контролни КТ анализи во тек на следениот период кај сите болни

КТ контроли	n (%)	Хепарин+ ВКА		Промени n (%)	p-level
		n (%)	n (%)		
0 – не е направен ниеднаш	79 (25.57%)	55 (24.78%)	22 (31.43%)	2 (11.76%)	1 vs 2 $X^2=6.0$ $p=0.2$
1 контрола	153 (49.51%)	106 (47.75%)	37 (52.87%)	10 (58.82%)	1 vs 3 Fisher's exact *** $p=0.0004$
2 контроли	41 (13.27%)	33 (14.87%)	4 (5.71%)	4 (23.53%)	
3 контроли	3 (0.97%)	1 (0.45%)	1 (1.42%)	1 (5.88%)	
НА	33 (10.68%)	27 (12.16%)	6 (5.71%)	0	2 vs 3 Fisher's exact $p=0.049^*$
Вкупно	309	222	70	17	

X^2 (Pearson Chi-square); * $p<0.05$, *** $p<0.001$, НА=неапликативно

Во табела 24 прикажана е дистрибуцијата на пациентите третирани со хепарин+ВКА и ДОАК, во однос на наодот од компјутерската томографија, направен по 3 месеци од почетокот на терапија, односно од моментот на поставена дијагноза.

Статистичката анализа потврди сигнификантно различен КТ наод по 3 месеци од почетокот на терапијата, во зависност од модалитетот на терапија ($p=0.04$). (табела 24)

Споредбата на двете групи во однос на контролниот КТ по 3 месеци од почетокот на терапија, покажа дека пациентите третирани со ДОАК сигнификантно почесто од

пациентите на терапија со хепарин+ВКА имаа нормален КТ наод (30% наспроти 16.22%, $p=0.0112$). Кај пациентите од оваа група несигнификантно поретко на КТ беа детектирани на перзистентни тромби (7.14% наспроти 9.01%, $p=0.63$).

(табела 24)

Табела 24. Приказ на резултатите од контролна КТ ангиографија по 3 месеци кај група 1 и 2

КТ по 3 месеци	групи			p-level X^2 (Pearson Chi-square)	p-level p (difference two proportions)
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)		
Уреден наод	57 (19.52)	36 (16.22)	21 (30)	$X^2=10.01$ $*p=0.04$	* $p=0.0112$
Перзистентни тромби	25 (8.56)	20 (9.01)	5 (7.14)		$p=0.63$
Влошување	1 (0.34)	0	1 (1.43)		
Не е направен	176 (60.27)	139 (62.61)	37 (52.86)		
Не може да се направи	33 (11.3)	27 (12.16)	6 (8.57)		
Вкупно	292	222	70		

X^2 (Pearson Chi-square); $*p<0.05$

Во табела 25 прикажана е дистрибуцијата на пациентите третирани со хепарин+ВКА и ДОАК, во однос на наодот од компјутерската томографија, направен по 6 месеци од почетокот на терапија. Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во КТ наодот направен по 6 месеци од почетокот на терапијата меѓу двете групи ($p=0.65$). (табела 25). Статистички несигнификантна беше разликата меѓу двете групи на контролниот КТ преглед по 6 месеци од почетокот на терапија, и во однос на процентуалната зачестеност на нормален КТ наод (27.03% наспроти 18.57%, $p=0.15$), и наод на перзистентни тромби (4.05% наспроти 4.29%, $p=0.93$). (табела 25)

Табела 25. Приказ на резултатите од контролна КТ ангиографија по 6 месеци кај група 1 и 2

КТ по 6 месеци	групи			p-level X^2 (Pearson Chi-square)	p-level p (difference two proportions)
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)		
Уреден наод	73 (25)	60 (27.03)	13 (18.57)	$X^2=2.46$ $p=0.65$	$p=0.15$
Перзистентни тромби	12 (4.11)	9 (4.05)	3 (4.29)		$p=0.93$
Влошување	1 (0.34)	1 (0.45)	0		
Не е направен	158 (54.11)	116 (52.25)	42 (60)		
Не може да се направи	48 (16.44)	36 (16.22)	12 (17.14)		
Вкупно	292	222	70		

X^2 (Pearson Chi-square)

Табела 26 ја прикажува е дистрибуцијата на пациентите третирани со хепарин+ВКА и ДОАК, во однос на наодот од компјутерската томографија, направен по 12 месеци од почетокот на терапија. За $p<0.0001$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на КТ наодот по една година терапија.

Процентуалната споредба на поединечните модалитети од КТ наодот по 12 месеци следење, презентираше сигнификантно почесто нормален наод кај пациентите на терапија со хепарин+ВКА (20.27% наспроти 5.71%, $p=0.0045$). Перзистентни тромби беа детектирани кај 1.35% пациентите на терапија со хепарин+ВКА и 1.43% пациенти на терапија со ДОАК ($p=0.96$). (табела 26)

Табела 26. Приказ на резултатите од контролна КТ ангиографија по 12 месеци кај група 1 и 2

КТ по 12 месеци	групи			p-level	p-level p (difference two proportions)
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)		
Уреден наод	49 (16.78)	45 (20.27)	4 (5.71)	Fisher's exact * $p=0.003$	* $p=0.0045$
Перзистентни тромби	4 (1.37)	3 (1.35)	1 (1.43)		$p=0.96$
Влошување	1 (0.34)	1 (0.45)	0		
Не е направен	172 (58.91)	132 (59.46)	40 (57.14)		
Не може да се направи	66 (22.6)	41 (18.47)	25 (35.71)		
Вкупно	292	222	70		

χ^2 (Pearson Chi-square)

6.7. Анализа на присутните коморбидитети во моментот на дијагностицирање на ПЕ

Историја на придружни хронични состојби имаа 73.33% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 74.82% пациенти на терапија со ДОАК, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.89$). (табела 42) Со еден коморбидитет беа регистрирани 33.33% и 27.14% пациенти, соодветно во групите 1 и 2, додека со два коморбидитети беа регистрирани 40% и 47.14% пациенти, соодветно во групите хепарин+ВКА и ДОАК. (табела 27)

Табела 27. Присутни коморбидитети кај болните од група 1 и 2

Коморбидитети	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
без	77 (26.37)	59 (26.58)	18 (25.71)	$\chi^2=1.3$ $p=0.525$ не vs да $\chi^2=0.02$ $p=0.89$
еден	93 (31.85)	74 (33.33)	19 (27.14)	
> од еден	122 (41.78)	89 (40)	33 (47.14)	
Вкупно	292	222	70	

χ^2 (Pearson Chi-square)

Најчесто застапени беа кардиолошките, респираторни болести и неоплазми (21.04%, 17.48% и 17.16%, соодветно), потоа ДВТ и дијабет со 11.65% и 10.36% и најретко психијатриски состојби, хронична бубрежна и хепатална инсуфициенција, ЦВИ и ПЕ асоцирана со КОВИД 19 (7.44%, 7.12%, 6.14% и 6.14%, соодветно). Други

коморбидитети вкупно биле присутни кај 20.06%). Не е регистрирана значителна разлика помеѓу испитуваните групи, освен за ПЕ асоцирана со КОВИД; каде најголем број на болните биле поставени на ДОАК. Статистичка анализа не е правена поради малиот апсолутен број на овие болни (вкупно 19). (табела 28)

Табела 28. Тип на коморбидитети кај болните од група 1 и 2

Коморбидитети	групи			Промени во терапија n (%)
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
ЦВИ	19 (6.14)	14 (6.31)	4 (5.71)	1 (5.88)
Психијатриски	23 (7.44)	17 (7.66)	6 (8.57)	0
ХБИ/хепатална инсуфициенција	22 (7.12)	18 (8.11)	4 (5.71)	0
Респираторни	54 (17.48)	40 (18.02)	14 (20.00)	0
Дијабет	32 (10.36)	23 (10.36)	8 (11.43)	1 (5.88)
Малигни болести	53 (17.16)	38 (17.11)	13 (18.57)	2 (11.76)
ДВТ	36 (11.65)	32 (14.41)	2 (2.86)	2 (11.76)
Кардиолошки	65 (21.04)	35 (15.77)	27 (38.57)	5 (29.41)
КОВИД 19	19 (6.14)	5 (2.25)	13 (18.57)	1 (5.88)
Друго	62 (20.06)	38 (17.12)	19 (27.14)	5 (29.41)

X² (Pearson Chi-square)

CCI - скорот имаше просечна вредност од 3.5 ± 2.5 во групата хепарин+ВКА, 3.6 ± 2.8 во групата ДОАК, и медијална вредност од 3 во групата хепарин+ВКА, 4 во групата ДОАК. (табела 43) Резултатите од статистичката анализа не потврдија сигнификантна разлика во вредноста на CCI - скорот, а во зависност од модалитетот на применета терапија ($p=0.92$). (табела 29)

Табела 29. Резултати од Charlson Comorbidity Index – CCI кај група 1 и 2

CCI	вкупно	групи		p-level
		Хепарин+ВКА	ДОАК	
n	217	165	52	Z=0.1
mean \pm SD	3.5 ± 2.6	3.5 ± 2.5	3.6 ± 2.8	p=0.92
min- max	0 – 11	0 – 11	0 – 9	
median (IQR)	3 (2 – 5)	3 (2 – 5)	4 (1 – 6)	

Z(Mann-Whitney U test)

6.8. Анализа на вредноста на ИНР кај болните од група 1, третирани со ВКА

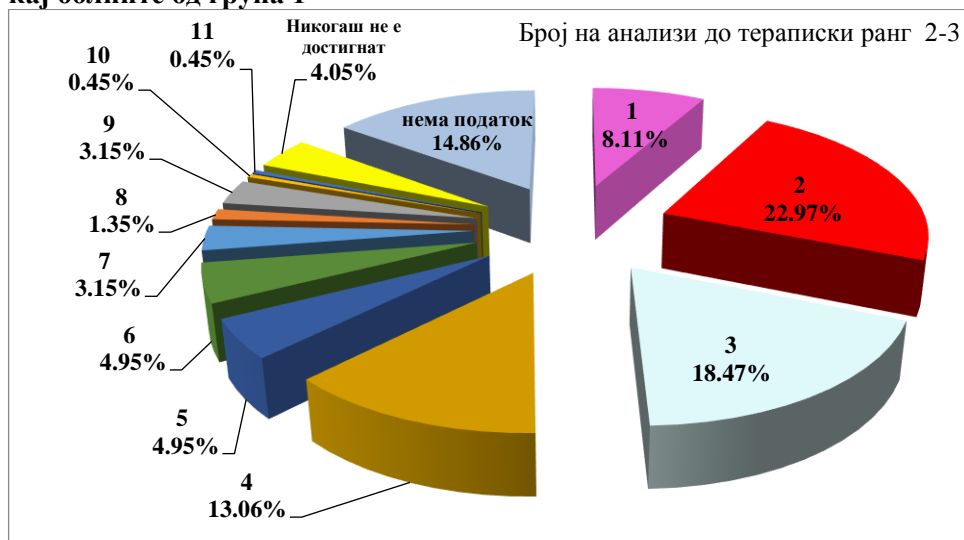
Во табела 30 и графикон 10 е даден приказ на бројот на обиди кои биле потребни за да се достигне тераписки ранг на ИНР од 2 до 3 кај болните третирани со ВКА. Кај најголем број од болните ИНР од 2-3 бил достигнат по 2- 4 обиди, но има болни кај кои

биле потребни и по 7- 11 обиди за влегување во терапевски ИНР, а 9 болни никогаш немале задоволителни вредности на ИНР.

Табела 30. Број на обиди (анализи) потребни за достигнување на ИНР од 2-3 кај болните од група 1

ИНР – Број на анализи до терапевски ранг 2-3	Хепарин+ВКА n (%)
1	18 (8.11)
2	51 (22.97)
3	41 (18.47)
4	29 (13.06)
5	11 (4.95)
6	11 (4.95)
7	7 (3.15)
8	3 (1.35)
9	7 (3.15)
10	1 (0.45)
11	1 (0.45)
Никогаш не е достигнат	9 (4.05)
Нема податок	33 (14.86)
Вкупно	222

Графикон 10. Број на обиди (анализи) потребни за достигнување на ИНР од 2-3 кај болните од група 1



Просечниот број на денови потребни за да се достигне ИНР 2-3 изнесува 48.76 ± 62.3 , со медијана 26.5 (11 – 58.5). 81 (36.48%) од болните не постигнале оптимален ИНР во тек на првиот месец од терапија, односно во текот на хоспитализаијата и терапијата со нискомолекуларен хепарин. (табела 31)

Во однос на процентуалната вредност на анализите кои биле во терапевски ранг во тек на првата година од терапијата со ВКА, анализата покажа дека истите биле во

2-3 во 58.69 ± 20.4 %, медијана 60 (44.44-72.7); кај 9 болни ниту една анализа на ИНР не била во оптимален ранг. (табела 31)

Табела 31. Број на денови потребни за да се достигне ИНР 2-3 и процент на анализи вон терапевски ранг кај група 1

Хепарин+ВКА	групи	
	ИНР Број на денови до терапевски ранг 2-3	ИНР % вон терапевски ранг 2-3
n	180	189
mean \pm SD	48.76 \pm 62.3	58.69 \pm 20.4
min- max	2 – 393	11.12 – 100
median (IQR)	26.5 (11 – 58.5)	60 (44.44 – 72.7)

6.9. Анализа на морталитетот на болните со ПЕ

Стапката на вкупната смртност изнесуваше 19.37% во групата пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 17.14% во групата пациенти на терапија со ДОАК, односно просечниот морталитет во тек на периодот на следење на болните изнесува 18.49%. (табела 32, графикон 11)

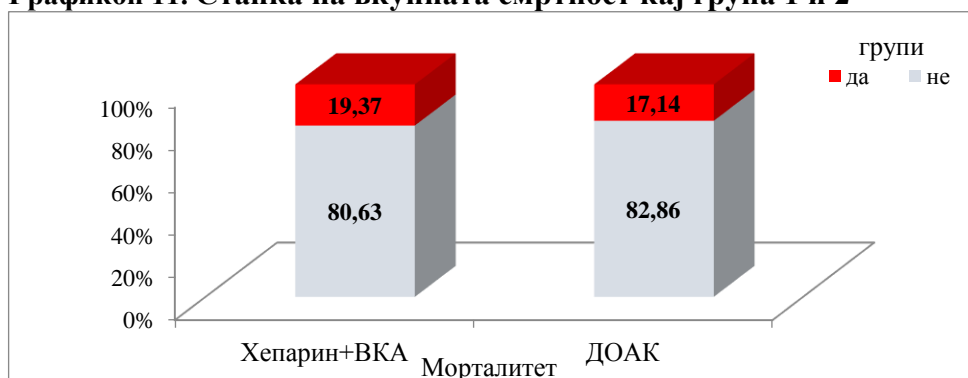
Тестираната разлика во дистрибуција на егзитирани и живи пациенти меѓу двете групи беше статистички несигнификантна ($p=0.68$), односно, модалитетот на терапија немаше сигнификантно влијание на смртноста на пациентите со ПЕ. (табела 32, графикон 11)

Табела 32. Стапка на вкупната смртност кај група 1 и 2

Морталитет	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
да	55 (18.49)	43 (19.37)	12 (17.14)	$X^2=0.17$ $p=0.68$
не	237 (81.16)	179 (80.63)	58 (82.86)	
вкупно	292	222	70	

X^2 (Pearson Chi-square)

Графикон 11. Стапка на вкупната смртност кај група 1 и 2



Просечното време од поставена дијагноза до настапување на егзитус изнесуваше 117.4 ± 164.9 денови во групата хепарин+ВКА, 127.5 ± 90.5 денови во групата ДОАК; медијаната на времето од поставена дијагноза до настапување на егзитус изнесуваше 69 денови, 43 во групата хепарин+ВКА, 126 денови во групата ДОАК. (табела 33)

Времето од поставена дијагноза до настапување на смрт беше подолго во групата пациенти на терапија со ДОАК споредено со групата пациенти на терапија со хепарин+ВКА, но статистички сигнификантна разлика е потврдена само за медијаната. (табела 33)

Табела 33. Просечно време од поставена дијагноза до летален исход кај група 1 и 2

Смрт (време од дијагноза -денови)	вкупно	групи		p-level
		Хепарин+ВКА	ДОАК	
N	55	43	12	Z=1.7 p=0.095
mean \pm SD	119.6 \pm 151.1	117.4 \pm 164.9	127.5 \pm 90.5	
min- max	1 – 681	1 – 681	22 – 318	p=0.012*
median (IQR)	69 (20 – 146)	43 (11 – 143)	126 (20 – 146)	

Z(Mann-Whitney U test)

Во табела 34 прикажана е дистрибуцијата на пациентите од двете групи во однос на времето од поставена дијагноза на ПЕ до настапување на смртта, анализирано како време до 7 дена, од 8 до 30 дена, од 31 до 120 дена и подолго од 121 дена.

Починатите пациенти на терапија со хепарин+ВКА најчесто егзитирале во период од 31 до 120 дена по поставената дијагноза на ПЕ (30.23%), а потоа во период подолг од 121 дена по поставената дијагноза (27.91%). Починатите пациенти на терапија со ДОАК најчесто егзитирале во период подолг од 121 дена по поставената дијагноза на ПЕ (58.33%), а потоа во период од 31 до 120 дена по поставената дијагноза (33.33%). (табела 48) Дистрибуцијата на егзитираните пациенти во однос на времето од поставена дијагноза на ПЕ до настапување на смртта, пократко од 7 дена, од 8 до 30 дена, од 31 до 120 дена и подолго од 121 дена, меѓу двете групи, беше несигнификантно различно (p=0.26). (табела 34, графикон 12)

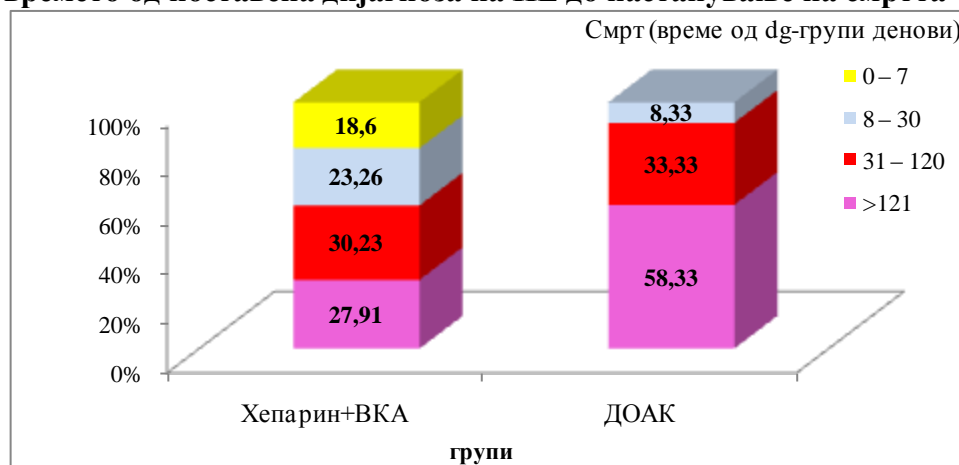
Процентуалната споредба на пациентите на терапија со хепарин+ВКА и ДОАК во однос на смртноста по групи ги даде следните резултати: пациентите на терапија со хепарин+ВКА несигнификантно почесто од пациентите на терапија со ДОАК егзитираа во првите 7 дена од поставената дијагноза (18.6% наспроти 0, p=0.11) и во периодот меѓу 8 и 30 дена од поставената дијагноза (23.26% наспроти 8.33%, p=0.08). Пациентите на терапија со ДОАК несигнификантно почесто од пациентите на терапија со хепарин+ВКА егзитираа во периодот меѓу 31 и 120 дена од поставената дијагноза (33.33% наспроти 30.23%, p=0.84) и со гранична сигнификантност почесто егзитираа по

121 ден од поставената дијагноза (58.33% наспроти 27.91%, $p=0.05$). (табела 34, графикон 12)

Табела 34. Дистрибуција на пациентите од група 1 и 2 во однос на времето од поставена дијагноза на ПЕ до настапување на смртта

Смрт (време од дијагноза - денови)	групи			p-level	p-level p (difference test)
	n (%)	Хепарин+ВКА	ДОАК		
0 – 7	8 (14.54)	8 (18.6)	0	Fisher's exact $p=0.26$	p=0.11
8 – 30	11 (20.0)	10 (23.26)	1 (8.33)		p=0.08
31 – 120	17 (30.91)	13 (30.23)	4 (33.33)		p=0.84
>121	19 (34.55)	12 (27.91)	7 (58.33)		p=0.05
вкупно	55	43	12		

Графикон 12. Дистрибуција на пациентите од група 1 и 2 во однос на времето од поставена дијагноза на ПЕ до настапување на смртта



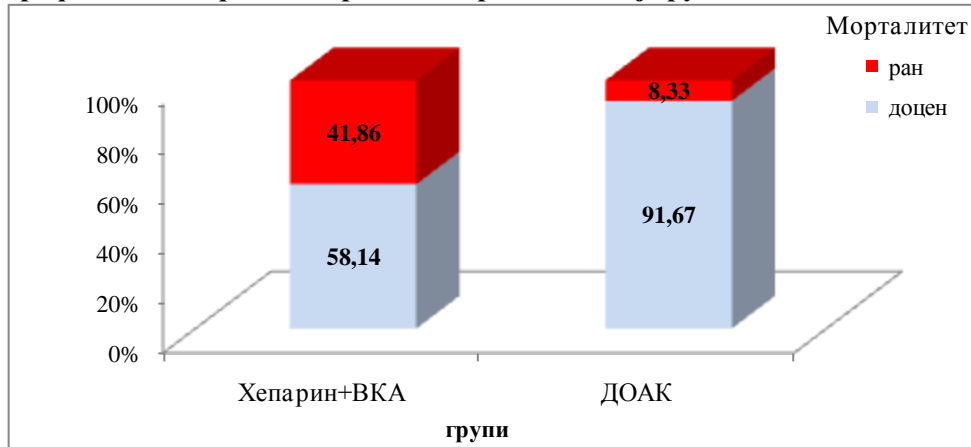
Стапката на ран морталитет (до 30 дена од поставување на дијагноза) беше сигнификантно повисока во групата пациенти на терапија со хепарин+ВКА (41.86% наспроти 8.33%); стапката на доцен морталитет беше сигнификантно повисока во групата пациенти на терапија со ДОАК (91.67% наспроти 58.14%), $p=0.031$. (табела 35, графикон 13)

Табела 35. Приказ на раниот морталитет кај група 1 и 2

Морталитет	групи			p-level p(difference test)
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
Ран	19 (34.54)	18 (41.86)	1 (8.33)	* $p=0.031$ ран
Доцен	36 (65.45)	25 (58.14)	11 (91.67)	* $p=0.031$ доцен
Вкупно	55	43	12	

p(difference test); * $p<0.05$

Графикон 13. Приказ на раниот морталитет кај група 1 и 2



Помеѓу болните кои егзистирале во тек на првите 30 дена, двојно поголем број беа застапени жени отколку мажи, односно 12 (63.16%) , наспроти 7 (36.84%), соодветно. Просечната возраст изнесуваше (65.37 ± 16.8) (24 – 84). На терапија со Хепарин + ВКА беа поставени 18 (94.74%), додека со ДОАК беше третиран 1 болен (5.26%). Просечниот број на денови од моментот на дијагностицирање на ПЕ до леталниот исход изнесува (13.26 ± 11.43) (1 – 43) денови. Само кај 2 (10.53%) болни, причина за смрт било масивно, односно умерено крварење.

Во однос на ПЕСИ скорот, 4 (21.05%) од болните имале ниска веројатност за летален исход (скор 1и 2), 3 (15.79%) имале ПЕСИ скор 3- умерена веројатност за летален исход, додека 12 (63.16 %) имале ПЕСИ 4 и 5, односно висока веројатност за летален исход (табела 36)

Анализата на сПЕСИ скорот покажа дека 18 (94.74%) од болните со ран морталитет имале висока веројатност за летален исход, додека само 1 болен(5.26%) имал сПЕСИ скор 1.1, односно сПЕСИ не го предвидел леталниот исход кај болниот. (табела 36)

Табела 36. Вредност на ПЕСИ и сПЕСИ скор кај болните со ран морталитет

рана смртност	
варијабла	n (%)
ПЕСИ- bodovi * (mean±SD) (min – max)	(104.89 ± 24.6) (36 – 141)
ПЕСИ	
1	1 (5.26)
2	3 (15.79)
3	3 (15.79)
4	7 (36.84)
5	5 (26.32)
сПЕСИ	
1.1	1 (5.26)
8.9	18 (94.74)

Кај 9 (47.37%) болни со рана смртност, регистрирана е масивна ПЕ, кај 6 (31.58%) централна, додека кај 4 (21.06%) периферен тип на ПЕ.

Видот на терапија немаше сигнификантно влијание на причината за смрт кај пациентите со ПЕ ($p=0.67$). Пациентите на терапија со хепарин+ВКА најчесто егзитуираа поради постоење на малигном (34.88%), пациентите на терапија со ДОАК исто така најчесто егзитуираа заради малигном, но и поради мултиоргански нарушувања (25%). (табела 51)

Споредбата на двете групи пациенти во однос на поединечните причини за смрт не покажа сигнификантна разлика за ниту една причина. (табела 37)

Кај пациентите на терапија со хепарин+ВКА незначајно почесто причина за смрт беа ВТЕ (23.26% наспроти 8.33%; $p=0.25$), малигном (34.88% наспроти 25%; $p=0.52$), ХБИ (6.98% наспроти 0; $p=0.35$). Кај пациентите на терапија со ДОАК незначајно почесто причина за смрт беше ЦВИ (16.67% наспроти 6.98%; $p=0.3$), мултиорганска етиологија (25% наспроти 13.95%; $p=0.36$) и срцеви проблеми (16.67% наспроти 4.65%; $p=0.16$). (табела 37)

Табела 37. Приказ на причините за летален исход кај анализираниот материјал

Причини за смрт	Групи			p-level	p-level (difference test)
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)		
ВТЕ	11 (20)	10 (23.26)	1 (8.33)	Fisher's exact $p=0.67$	$p=0.25$
Крварење	3 (5.45)	2 (4.65)	1 (8.33)		$p=0.62$
Малигном	18 (32.73)	15 (34.88)	3 (25)		$p=0.52$
ЦВИ	5 (9.1)	3 (6.98)	2 (16.67)		$p=0.3$
Мултиорганска	9 (16.36)	6 (13.95)	3 (25)		$p=0.36$
Срце	3 (5.45)	3 (6.98)	0		$p=0.16$
ХБИ	1 (1.8)	1 (2.33)	0		$p=0.35$
Труење	1 (1.8)	1 (2.33)	0		$p=0.59$
Непозната	4 (7.3)	2 (4.65)	2 (16.67)		$p=0.59$
Вкупно	55	43	12		

6.10. Анализа на стапката на крварење на болните со ПЕ

Статистички сигнификантна разлика се потврди меѓу двете групи во однос на дистрибуција на пациенти со и без крварење, и со повеќе епизоди на крварење ($p=0.037$).

Крварење беше регистрирано кај 14.86% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 25.72% пациенти на терапија со ДОАК. Повеќе хеморагични епизоди беа регистрирани кај 0.45% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 2.86% пациенти на терапија со ДОАК. (табела 38, графикон 14)

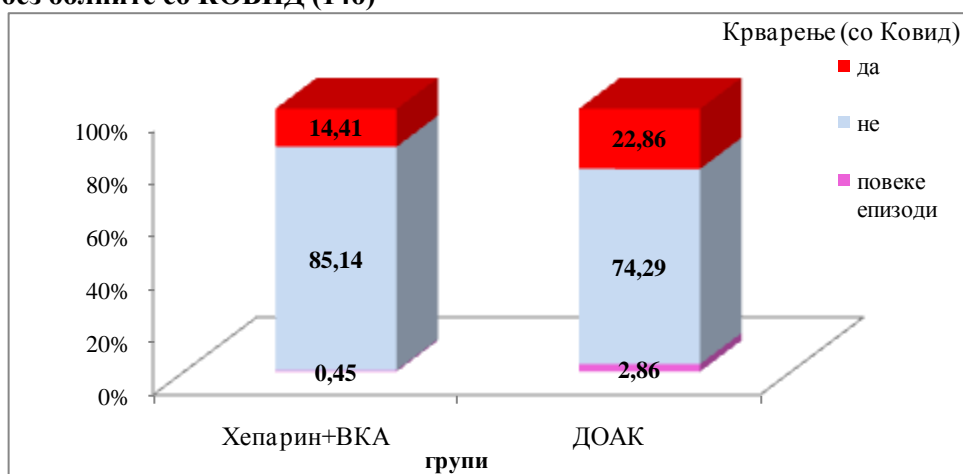
Беше направена анализа на стапката на крварење по исклучување во анализата на пациентите со КОВИД поради сомнението дека болеста би можела да има влијание врз резултатите. Сигнификантната разлика меѓу двете групи остана, односно, крварење сигнификантно почесто беше регистрирно кај пациентите на терапија со ДОАК (26.32% vs 15.27%, $p=0.041$). Во оваа анализа, хеморагични епизоди беа регистрирани кај 0.46% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 3.51% пациенти на терапија со ДОАК . (табела 38, графикон 14)

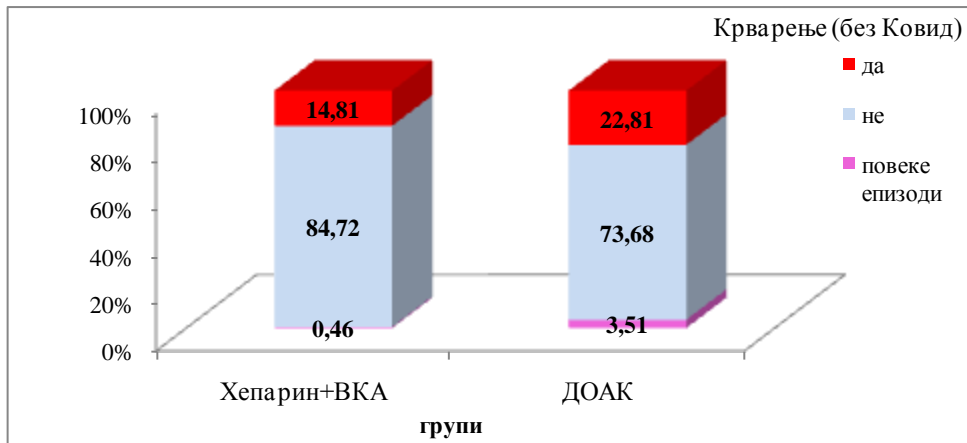
Табела 38. Инциденција на крварење кај болните од група 1 и 2

Крварење	групи			p-level	p-level
	n(%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)		
Со Ковид					
Да	48 (16.44)	32 (14.41)	16 (22.86)	Fisher's exact * $p=0.043$	да vs не $X^2=4.3$ * $p=0.037$
Не	241 (82.53)	189 (85.14)	52 (74.29)		
Повеќе епизоди	3 (1.03)	1 (0.45)	2 (2.86)		
Вкупно	292	222	70		
Без Ковид					
Да	45 (16.48)	32 (14.81)	13 (22.81)	Fisher's exact * $p=0.044$	да vs не $X^2=4.2$ * $p=0.041$
Не	225 (82.42)	183 (84.72)	42 (73.68)		
Повеќе епизоди	3 (1.1)	1 (0.46)	2 (3.51)		
Вкупно	273	216	57		

* $p<0.05$

Графикон 14. Инциденција на крварење кај болните од група 1 и 2, вкупно (14а) и без болните со КОВИД (14б)





Интензитетот на крварење не се разликуваше сигнификантно со вклучени пациенти со КОВИД ($p=0.24$) и нивно исклучување ($p=0.45$).

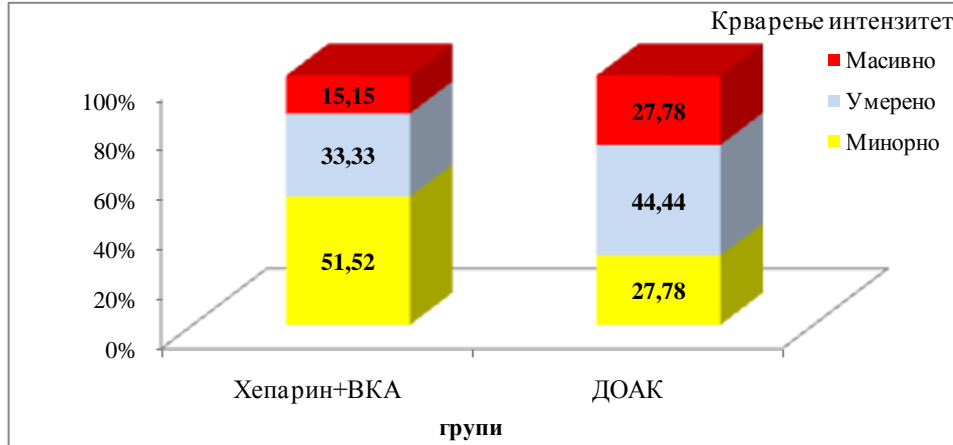
Споредбата на двете групи со и без пациенти со КОВИД, во однос на интензитот на крварење, ги покажа следните резултати: минорно крварење почесто беше регистрирано во групата хепарин+ВКА (51.52% наспроти 27.78%, $p=0.11$) и (51.52% наспроти 33.33%, $p=0.24$), соодветно кај пациентите со и без КОВИД; умерено крварење почесто беше регистрирано во групата ДОАК (44.44% наспроти 33.33%, $p=0.43$) и (40% наспроти 33.33%) соодветно кај пациентите со и без КОВИД; и масивно крварење почесто беше регистрирано во групата ДОАК (27.78% наспроти 15.15%, $p=0.28$) и (26.67% наспроти 15.15%) соодветно кај пациентите со и без КОВИД. Иако клинички релевантна, разликата не достигна статистичка сигнификантност. (табела 39 и 39а, графикон 15)

Табела 39. Интензитет на крварење кај сите болни од група 1 и 2

Крварење интензитет	групи			p-level	p-level difference test
	n(%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)		
Минорно	22 (7.53)	17 (51.52)	5 (27.78)	$X^2=2.85$ $p=0.24$	$p=0.11$
Умерено	19 (6.051)	11 (33.33)	8 (44.44)		$p=0.43$
Масивно	10 (3.42)	5 (15.15)	5 (27.78)		$p=0.28$
Вкупно	51	33	18		

X^2 (Pearson Chi-square)

Графикон 15. Интензитет на крварење кај сите болни од група 1 и 2



Табела 39а. Интензитет на крварење кај болните од група 1 и 2, без болните лекувани од КОВИД 19

Крварење интензитет	групи			p-level	p-level difference test
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)		
Минорно	22 (45.83)	17 (51.52)	5 (33.33)	X ² =1.6 p=0.45	p=0.24
Умерено	17 (35.42)	11 (33.33)	6 (40)		p=0.65
Масивно	9 (18.75)	5 (15.15)	4 (26.67)		p=0.34
Вкупно	48	33	15		

X² (Pearson Chi-square)

Просечното време на појава на крварење од моментот на поставена дијагноза изнесуваше 107.8 ± 104.8 и 98.6 ± 74.1 денови, соодветно во групите хепарин+ВКА и ДОАК. Медијаната на ова време беше 81 и 95 денови, соодветно во групите хепарин+ВКА и ДОАК. (табела 54) Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во времето на појава на крварење од моментот на поставена дијагноза, во зависност од терапискиот модалитет ($p=0.87$). (табела 40)

Табела 40. Просечното време на појава на крварење од моментот на поставена дијагноза кај група 1 и 2

Крварење време од дг.	вкупно	групи		p-level
		Хепарин+ВКА	ДОАК	
n	48	33	15	Z=0.17 p=0.87
mean \pm SD	104.9 ± 95.6	107.8 ± 104.8	98.6 ± 74.1	
min- max	3 – 373	6 – 373	3 – 248	
median (IQR)	86 (27 – 131)	81 (25 – 139)	95 (39 – 119)	

Z(Mann-Whitney U test)

Во табела 41 прикажана е дистрибуцијата на пациентите од двете групи во однос на времето на појава на крварење од моментот на поставена дијагноза на ПЕ,

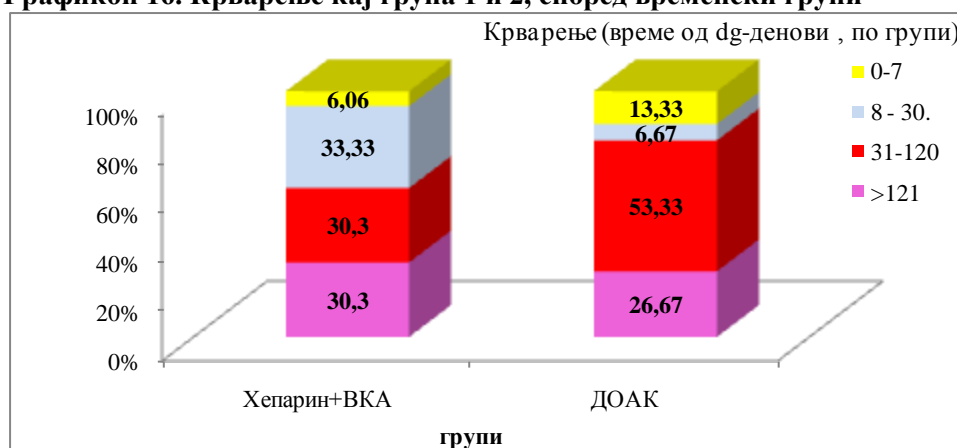
анализирано како време на појава до 7 дена, меѓу 8 и 30 дена, меѓу 31 и 120 дена, и подолго од 121 дена. Дистрибуцијата на пациентите меѓу двете групи, во однос на времето на појава на крварење од моментот на поставена дијагноза на ПЕ, статистички беше несигнификантно различна ($p=0.16$). (табела 41, графикон 16)

Споредбата на двете групи во однос на поединечните групи на денови на појава крварење ги покажа следните резултати: кај пациентите на терапија со хепарин+ВКА несигнификантно почесто од пациентите на терапија со ДОАК крварење беше регистрирано во периодот меѓу 8 и 30 дена од поставената дијагноза (33.33% наспроти 6.67%; $p=0.082$) и по 121 дена (30.3% наспроти 26.67%; $p=0.54$). Кај пациентите на терапија со ДОАК несигнификантно почесто од пациентите на терапија со хепарин+ВКА крварење беше регистрирано во првите 7 дена од поставената дијагноза (13.33% наспроти 6.06%; $p=0.52$) и во периодот меѓу 31 и 120 дена од поставената дијагноза (53.33% наспроти 30.3%; $p=0.077$). (табела 41, графикон 16)

Табела 41. Крварење кај група 1 и 2, според временски групи

Крварење време од дг-денови, по групи	групи			p-level	p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)		
0-7	4 (8.33)	2 (6.06)	2 (13.33)	Fisher's exact $p=0.16$	$p=0.52$
8-30	12 (25)	11 (33.33)	1 (6.67)		$p=0.082$
31-120	18 (37.5)	10 (30.30)	8 (53.33)		$p=0.077$
>121	14 (29.17)	10 (30.3)	4 (26.67)		$p=0.54$
вкупно	48	33	15		

Графикон 16. Крварење кај група 1 и 2, според временски групи



Терапија за крварење несигнификантно почесто примале пациентите на терапија со ДОАК (61.11% наспроти 36.36%; $p=0.09$). (табела 42)

Табела 42. Приказ на потреба од третман за крварење кај група 1 и 2

Терапија за крварење	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
да	23 (45.1)	12 (36.36)	11 (61.11)	$X^2=2.9$ $p=0.09$
не	28 (54.9)	21 (63.64)	7 (38.89)	
вкупно	51	33	18	

X^2 (Pearson Chi-square)

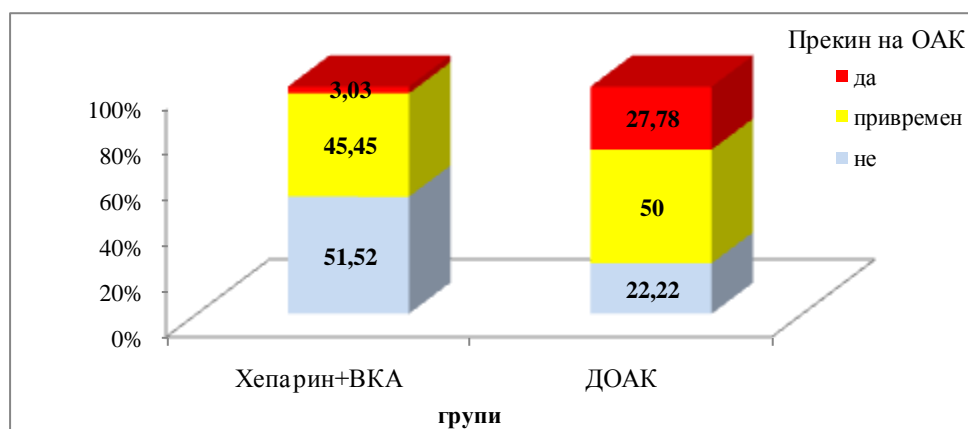
Регистрирана е статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на одлуката да се прекине антикоагулантната терапија поради крваречкиот инцидент. Истата била трајно прекината значително почесто кај пациентите на терапија со ДОАК, наспроти ВКА (22.22% наспроти 3.03%). Не е регистрирана значителна разлика во потребата за привремен прекин на терапија (50% наспроти 45.45%, $p=0.006$). (табела 43, графикон 17)

Табела 43. Прекин на антикоагулантната терапија поради крварење кај група 1 и 2

Прекин на ОАК	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
не	21 (41.18)	17 (51.52)	4 (22.22)	Fisher's exact * $p=0.006$
привремен	24 (47.06)	15 (45.45)	9 (50)	
да	6 (11.76)	1 (3.03)	5 (27.78)	
вкупно	51	33	18	

* $p<0.05$

Графикон 17. Прекин на антикоагулантната терапија поради крварење кај група 1 и 2



Анализата на болните третирани со ВКА покажа дека кај 6 болни (19.35%) од болните во моментот на појава на крварење ИНР бил под 2, кај 9 (29.037%) ИНР бил од 2-3, кај 9 (29.037%) ИНР бил над 3, додека 5 (16.13%) од болните имале ИНР над 5. Кај 3 болни (9.68%) ИНР не бил одреден во моментот на крварење (табела 44)

Табела 44. Вредност на ИНР во момент на крварење кај група 1

ИНР во момент на рецидивантна ВТЕ	Хепарин+ВКА n (%)
<2	6 (19.35)
2-3	9 (29.037)
3-5	9 (29.037)
>5	5 (16.13)
Непознато	2 (9.68)
Вкупно	33

X² (Pearson Chi-square)

6.11. Анализа на стапката на појава на рецидив на ВТЕ

Стапката на рецидивантна ВТЕ кај пациентите на терапија со хепарин+ВКА изнесува 12.61%, наспроти 4.29% кај болните на терапија со ДОАК (p=0.0375). (табела 45, графикон 18)

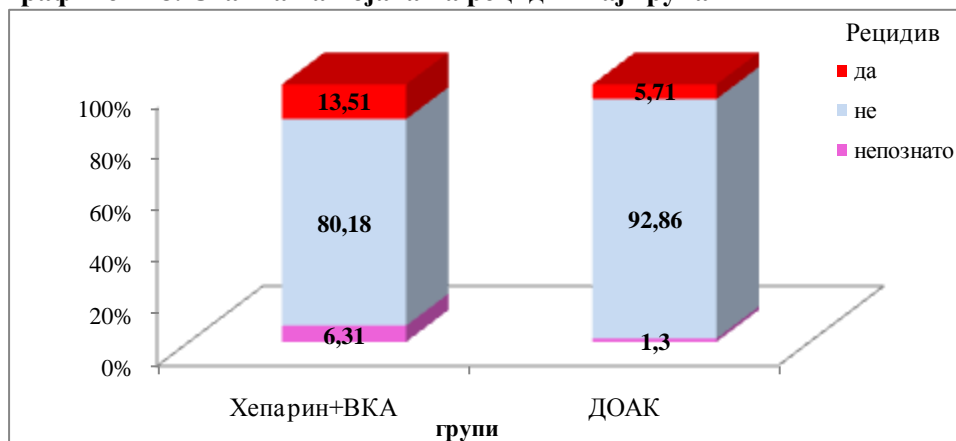
Во однос на типот на настанат рецидив, во групата хепарин+ВКА, 42.86% пациенти имаа пулмонална емболија, 39.29% пациенти имаа длабока венска тромбоза, а двата ентитети заедно беа регистрирани кај 17.86% пациенти. Сите 3 пациенти од групата ДОАК со рецидив имаа рецидив на пулмонална емболија. (табела 45, графикон 19)

Табела 45. Стапка на појава на рецидив кај група 1 и 2

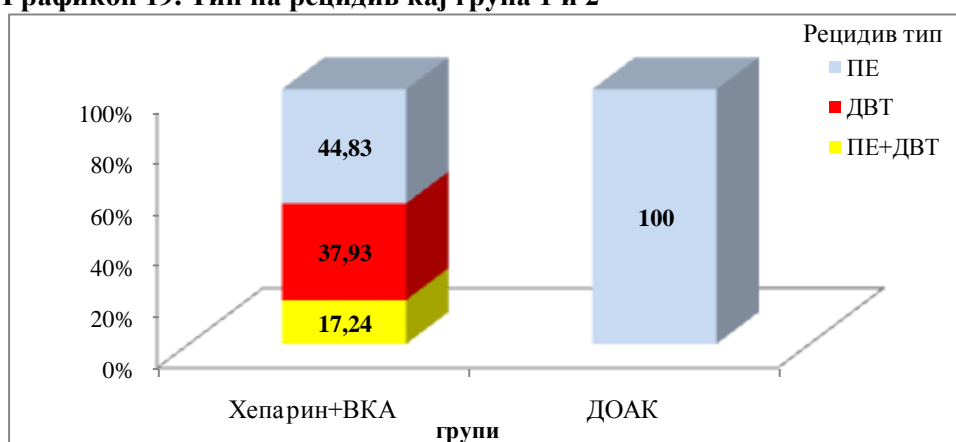
	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
Рецидив				
Да	31 (10.61)	28 (12.61)	3 (4.29)	X ² =7.04 *p=0.03
не	246 (84.25)	180 (81.08)	66 (94.29)	
непознато	15 (5.14)	14 (6.31)	1 (1.42)	да vs не X ² =4.3 *p=0.0375
вкупно	292	222	70	
Рецидив тип				
ПЕ	15(48.39)	12 (42.86)	3 (100)	
ДВТ	11(35.48)	11(39.29)	0	
ПЕ+ДВТ	5(16.13)	5 (17.86)	0	
вкупно	31	28	3	

X² (Pearson Chi-square)

Графикон 18. Стапка на појава на рецидив кај група 1 и 2



Графикон 19. Тип на рецидив кај група 1 и 2



Просечното време на појава на рецидив од моментот на поставена дијагноза изнесуваше 340.7 ± 506.1 и 138.7 ± 146.1 дена, соодветно во групите хепарин+ВКА и ДОАК; медијаната на ова време во двете групи беше 110 дена. (табела 46)

Согласно резултатите од статистичката анализа, статистички несигнификантна беше разликата во времето на појава на рецидив од моментот на поставена дијагноза на ПЕ, а во зависност од терапискиот модалитет ($p=0.59$). (табела 46)

Табела 46. Просечно време на појава на рецидив од моментот на поставена дијагноза кај група 1 и 2

Рецидив (време од дг – денови)	вкупно	групи		p-level
		Хепарин+ВКА	ДОАК	
n	31	28	3	Z=0.5 p=0.59
mean \pm SD	321.2 ± 485.4	340.7 ± 506.1	138.7 ± 146.1	
min- max	9 – 1746	10 – 1746	9 – 297	
median (IQR)	110 (42 – 304)	110 (54.5 – 339.5)	110 (9 – 297)	

Z(Mann-Whitney U test)

Во групата пациенти на терапија со хепарин+ВКА, рецидив најчесто беше регистриран во период по 121 дена од поставената дијагноза (39.29%) пациенти, а потоа

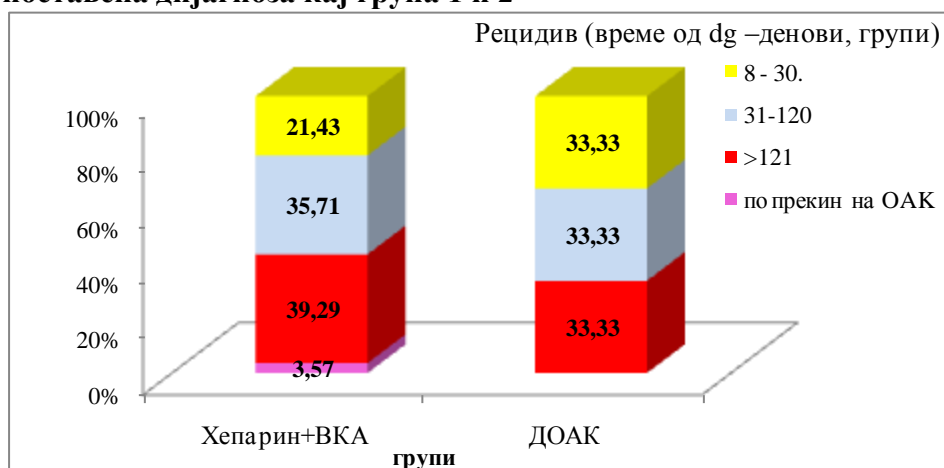
во период од 31 до 120 дена (35.71%) пациенти. Тројцата пациенти со рецидив од групата на терапија со ДОАК рамномерно добиле рецидив во трите временски групи од поставената дијагноза. (табела 47, графикон 20)

Табела 47. Дистрибуција на времето на појава на рецидив од моментот на поставена дијагноза кај група 1 и 2

Рецидив (време од дг – денови, групи)	групи			p-level
	n (%)	Хепарин+ВКА n (%)	ДОАК n (%)	
8-30	7 (22.58)	6 (21.43)	1 (33.33)	Fisher's exact p=0.5
31-120	11 (35.48)	10 (35.71)	1 (33.33)	
>121	12 (38.71)	11 (39.29)	1 (33.33)	
По прекин на ОАК	1 (3.22)	1 (3.57)	0	
Вкупно	31	28	3	

X² (Pearson Chi-square)

Графикон 20. Дистрибуција на времето на појава на рецидив од моментот на поставена дијагноза кај група 1 и 2



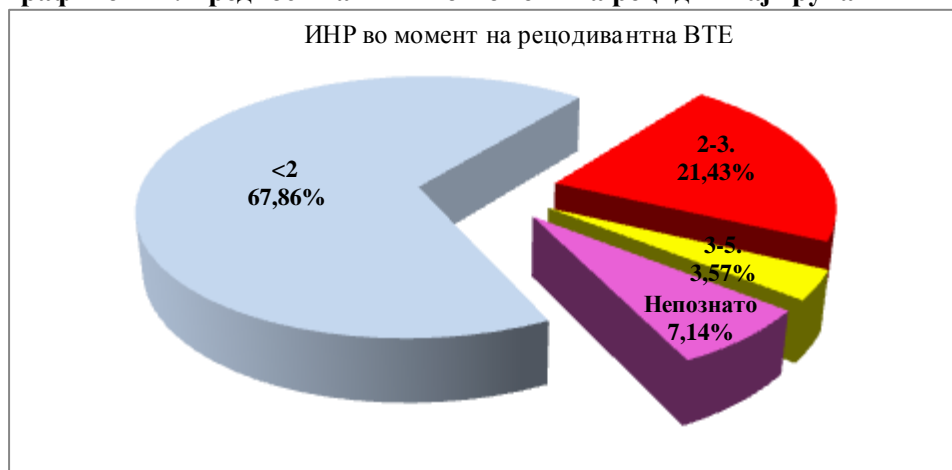
Анализата на болните третирани со ВКА покажа дека кај 67.86% од болните во моментот на појава на рецидив ИНР бил под 2, кај 3.57% бил над 3, додека 21.43% од болните имале ИНР од 2 до 3. (табела 48, графикон 21)

Табела 48. Вредност на ИНР во момент на рецидив кај група 1-

ИНР во момент на рецидивантна ВТЕ	Хепарин+ВКА n (%)
<2	19 (67.86)
2-3	6 (21.43)
3-5	1 (3.57)
Непознато	2 (7.14)
Вкупно	28

X² (Pearson Chi-square)

Графикон 21. Вредност на ИНР во момент на рецидив кај група 1-



6.12. Останати компликации од антикоагулантната терапија

Зачестеноста на ренална и хепатална инсуфициенција не беше сигнификантно различна кај двата терапевски модалитети ($p=0.58$ и $p=0.57$, соодветно). (табела 49)

По 3 месеци од поставената дијагноза, ренална инсуфициенција беше дијагностицирана кај 9.01% пациенти на терапија со хепарин+ВКА, 12.86% пациенти на терапија со ДОАК; во овој период хепатална инсуфициенција беше дијагностицирана кај 6.31% пациенти на терапија со хепарин+ВКА, 5.71% пациенти на терапија со ДОАК.

По 6 месеци од поставената дијагноза 0.9% пациенти од групата хепарин+ВКА имаа хепатална инсуфициенција.(табела 49)

Фрактури беа регистрирани кај 1.8% пациенти, сите на терапија со хепарин+ВКА. (табела 49)

Табела 49. Поретки компликации од антикоагулантната терапија кај група 1 и 2

варијабла	групи			p-level
	вкупно N=292	Хепарин+ВКА n=222 (%)	ДОАК n=70 (%)	
Ренална инсуфициенција				
нема	244 (83.56)	184 (82.88)	60 (85.71)	$X^2=4.5$ $p=0.11$ не vs да по 3м $X^2=0.31$ $p=0.58$
има 3 мес.	29 (9.93)	20 (9.01)	9 (12.86)	
непознато	19 (6.51)	18 (8.11)	1 (1.43)	
Хепатална инсуфициенција				
нема	253 (86.64)	188 (84.68)	65 (92.86)	Fisher's exact $p=0.2$ не vs да $X^2=0.3$ $p=0.57$
има 3 мес.	18 (6.16)	14 (6.31)	4 (5.71)	
>6 мес.	2 (0.68)	2 (0.9)	0	
непознато	19 (6.51)	18 (8.11)	1 (1.43)	
Фрактури				
нема	268 (91.78)	199 (89.64)	69 (98.57)	има vs нема $X^2=1.72$ $p=0.19$
има 3 мес.	1 (0.34)	1 (0.45)	0	
има 6 мес.	1 (0.34)	1 (0.45)	0	
>6 мес.	3 (1.03)	3 (1.35)	0	
непознато	19 (6.51)	18 (8.11)	1 (1.43)	

X^2 (Pearson Chi-square)

6.13. Времетраење на хоспитализацијата и терапијата кај двете анализирани групи

Пациентите на терапија со хепарин+ВКА имаа сигнификантно подолга хоспитализација од пациентите на терапија со ДОАК ($p=0.022$). (табела 50, графикон 22)

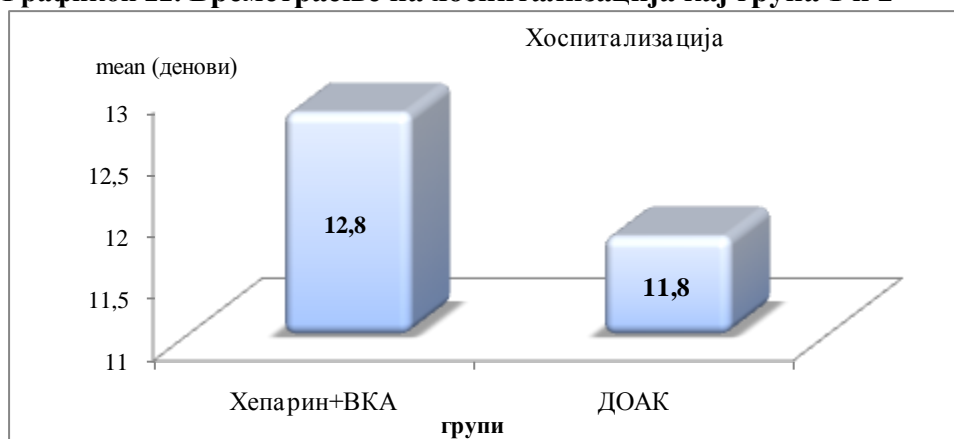
Просечната хоспитализација изнесуваше 12.8 ± 4.6 и 11.8 ± 4.6 денови, соодветно во групите хепарин+ВКА и ДОАК; медијаната на хоспитализацијата изнесуваше 13 и 11 денови, соодветно во групите хепарин+ВКА и ДОАК. (табела 50, графикон 22) Двајца болни беа третирани со ДОАК во домашни услови.

Табела 50. Времетраење на хоспитализација кај група 1 и 2

Хоспитализација- денови	вкупно	групи		p-level
		Хепарин+ВКА	ДОАК	
n	290	222	68	Z=2.3 *p=0.022
mean \pm SD	12.5 ± 4.2	12.8 ± 4.6	11.8 ± 4.6	
min- max	1 – 33	1 – 27	1 – 33	
median (IQR)	12 (10 – 15)	13 (10 – 15)	11 (9.5 -13.5)	

Z(Mann-Whitney U-test); *p<0.05

Графикон 22. Времетраење на хоспитализација кај група 1 и 2



Слично, и времетраењето на акутната терапија беше значително подолго во групата третирана со Хепарин + ВКА. (табела 51)

Табела 51. Времетраење на акутната терапија кај група 1 и 2

Времетраење на акутната терапија	Хепарин+ВКА	ДОАК	p-level
n	220	70	
mean ± SD	12.1 ± 6.1	8.99± 2.2	t=3.2 p=0.0015
min- max	1 – 78	0 – 21	
median (IQR)	11.5 (9 – 14)	3 (0.5 – 5.5)	

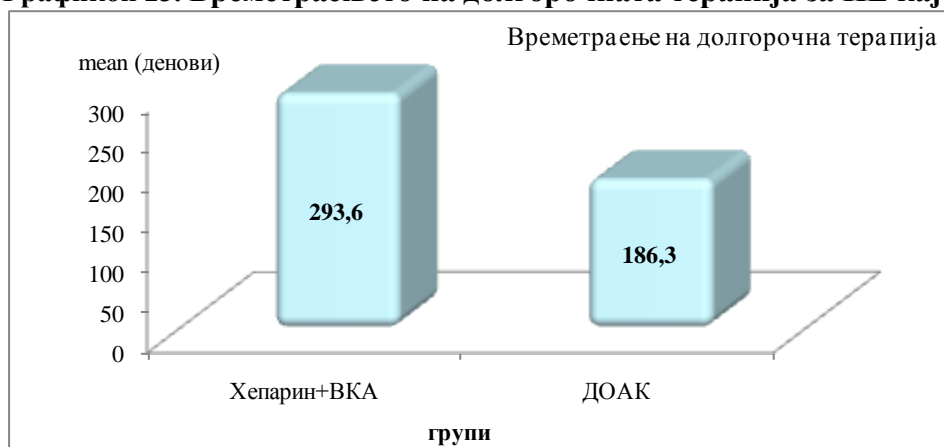
Двете групи сигнификантно се разликуваа и во однос на времетраењето на долгорочната терапија за ПЕ; 293.6 ± 249.8 денови кај група 1, наспроти 186.3 ± 166.1 денови кај група 2 (p=0.0075). Медијаната беше 234, наспроти 131 ден за двете групи соодветно. (табела 52, графикон 23)

Табела 52. Времетраењето на долгорочната терапија за ПЕ кај група 1 и 2

Времетраење на долгорочна терапија	вкупно	групи		p-level
		Хепарин+ВКА	ДОАК	
n	196	141	55	Z=2.67 *p=0.0075
mean ± SD	263.5 ± 234.0	293.6 ± 249.8	186.3 ± 166.1	
min- max	1 – 1460	1 – 1460	7 – 664	
median (IQR)	196 (103.5 – 369.5)	234 (124 – 391)	131 (89 – 237)	

Z(Mann-Whitney U test); *p<0.05

Графикон 23. Времетраењето на долгорочната терапија за ПЕ кај група 1 и 2



6.14. Дескриптивна статистика за група 3

Во третата група болни, кај кои биле индицирани промени на видот на терапијата, регистрирани се значително повеќе мажи од жени (70.59, наспроти 29.41%), со предилекција на средната возраст (од 40 до 59 години) и средна вредност на ВМІ 28.53 ± 4.1 . (табела 53) Присутни се подеднаков број на пушачи и непушачи, по 8 болни (47.06%) и еден поранешен пушач. И во оваа група доминантни симптоми се градна болна и диспнеа, застапени со 94.12%.(табела 53)

Табела 53. Општи карактеристики на група 3 (пол, возраст, ВМІ, пушачки статус, симптоми)

група 3	
варијабла	n (%)
Пол	
маж	12 (70.59)
жена	5 (29.41)
Возраст/години (mean±SD) (min – max)	(46.4± 9.2) (27 – 59)
ВМІ (mean±SD) (min – max)	(28.53 ± 4.1) (20.5 – 36.2)
Пушачки статус	
не	8 (47.06)
да	8 (47.06)
поранешен	1 (5.88)
Симптоми	
кашлица	9 (52.94)
хемоптизии	6 (35.29)
градна болка	16 (94.12)
диспнеа	16 (94.12)
фебрилност >38 С	4 (23.53)
ДВТ	5 (29.41)

Тромбоцитопенија е регистрирана само кај еден болен во момент на откривање на ПЕ. Нарушена ренална и хепатална функција е регистрирана кај 3 (17.65%) односно 2 (11.76%) од болните на прием. Д-димери над 500 перзистираат кај 8 (47.06%) од болните на контрола.. (табела 54)

Табела 54. Клинички и лабораториски параметри кај група 3

		група - промени	
варијабла	n (%)	варијабла	n (%)
ТА		Ekg	
<90	0	norm	12 (70.59)
90 – 130	14 (82.35)	ppulm	0
>130	3 (17.65)	emb	3 (17.65)
		cmp	2 (11.76)
KKS		AFF	
Нормален наод	11 (64.71)	0	17 (100)
Анемија	3 (17.65)	1	0
Тр-цитоза	0	2	0
Анемија+ тр-цитоза	2 (11.76)	3	0
Тр-пенија	1 (5.88)		
Уреа + креат		frekv *	
пораст	3 (17.65)	<60	1 (5.88)
Нормален наод	14 (82.35)	60 – 90	12 (70.59)
		90 – 110	4 (23.53)
		>110	0
Хепатални ензими		SaO2 *	(95.75 ± 1.9) (90 – 98)
Пораст	2 (11.76)	(mean±SD) (min – max)	
Нормален наод	8 (47.06)		
Нема податок	7 (41.18)		
D-dim	(2649.89±1603.3)	SaO2 gr	
(mean±SD) (min – max)	(406 – 6416)	<90%	0
		90 – 96%	10 (58.82)
		>96%	6 (35.29)
		непознато	1 (5.88)
D-dim		PaO2	(10.47 ± 1.3) (7.9 – 12.49)
<500	1 (5.88)	(mean±SD) (min – max)	
>500	14 (82.35)		
na	2 (11.76)		
d-dim po ak th		PaCO2*	(4.59 ± 0.35) (4.1 – 5.4)
<500	7 (41.18)	(mean±SD) (min – max)	
>500	8 (47.06)		
na	2 (11.76)		

Кај 16 болни (94.12%) ПЕСИ индексот укажувал на нискоризична ПЕ. (табела 55)
 5 болни (29.41%) немале ниту еден коморбидитет, 10 (58.82%) по еден, а 2 болни (11.76%) повеќе од една придружна состојба. Според CCI-скорот, сите болни имале над 90% веројатност за 10 годишно преживување. (табела 55)

Табела 55. ПЕСИ и сПЕСИ скор и коморбидитети кај група 3

група - промени			
варијабла	n (%)	варијабла	n (%)
ПЕСИ бодови * (mean±SD) (min – max)	(55.82 ± 13.3) (37 – 95)	Коморбидитети без еден > од еден	5 (29.41) 10 (58.82) 2 (11.76)
ПЕСИ		CCI	
1	14 (82.35)	0	5 (41.67)
2	2 (11.76)	1	4 (33.33)
3	1 (5.88)	2	1 (8.33)
4	0	3	2 (16.67)
5	0	4-11	0
сПЕСИ		CCI (mean±SD) (min – max)	(1.0 ± 1.13) (0 – 3)
1.1	16 (94.12)		
8.9	1 (5.88)		

Дистрибуцијата на КТ наодот е подеднаква, односно по 8 болни (47.06%) имале централна, односно периферна ПЕ, а само еден болен КТ наод за масивна ПЕ. (табела 56)

Табела 56. КТ карактеристики и коморбидитети кај група 3

група - промени					
варијабла	n (%)	варијабла	n (%)	варијабла	n (%)
КТ – зафаќање на пулмонални артерии	1 (5.88) 3 (17.65)	КТ страна		Коморбидитети	5 (29.41) 10 (58.82) 2 (11.76)
Главни ПА	4 (23.53)	унилатерална	8 (47.06)	без	
Големи ПА	6 (35.29)	билатерална	9 (52.94)	еден	
Лобарни ПА	2 (11.76)			> од еден	
Сегментни ПА	1 (5.88)				
Субсегментни ПА					
Мултипла, масивна ПЕ					
КТ- опсег на тромбемболија	8 (47.06)	Плеврален излив	7 (41.18) 10 (58.82)	CCI	5 (41.67) 4 (33.33) 1 (8.33) 2 (16.67) 0
Централна	8 (47.06)	да		0	
Периферна	1 (5.88)	не		1	
Масивна				2	
				3	
				4-11	
		Белодробен инфаркт	8 (47.06) 9 (52.94)	CCI (mean±SD) (min – max)	(1.0 ± 1.13) (0 – 3)
		да			
		не			

Ниту еден болен од третата група нема смртен исход.

Регистрирано е крварење кај 4 (23.53%) болни, од кои минорно кај 3 болни и умерено кај 1 болен; средно време на појава на крварењето било 104.50 ± 1.3 . (табела 57)

Стапката на рецидиви е исто 23.53%, при што кај 3 болни се јавила повторна ПЕ, а кај еден комбинација на ПЕ и ДВТ, и тоа по прекин на антикоагулантната терапија.

Во однос на КТ наодот на контрола, кај 6 болни (32.30%) се регистрирани перзистентни тромби, а кај еден и перзистентна ДВТ со доплер на длабоки вени.

Просечната хоспитализација во оваа група изнесувала 13.71 ± 4.03 дена, акутната терапија дена 12.11 ± 3.7 , додека долгорочната терапија 637.22 ± 483.3 , при што кај 10 (58.82%) болни е поставена индикација за доживотна ОАК. (табела 57)

Табела 57. Анализа на компликаците (морталитет, крварење, рецидив, тромбофилија), акутна и долгорочна терапија кај група 3

Промени			
варијабла	n (%)	варијабла	n (%)
Морталитет		Рецидив	
да	0	да	4 (23.53)
не	17 (100)	не	13 (76.47)
		непознато	0
Тромбофилија		Тип на рецидив	
да	5 (29.41)	ПЕ	3 (75)
не	12 (70.59)	ДВТ	0
непознато	0	ПЕ+ДВТ	1 (25)
Крварење		Време од дијагноза	(122.25 ± 40.5)
да	3 (17.65)	(mean±SD) (min – max)	(101 – 183)
не	13 (76.47)		
повеќе епизоди	1 (5.88)		
Интензитет на крварење		Време од дијагноза по групи	
Минорно	3 (75)	0-7 дена	0
Умерено	1 (25)	8-30 дена	2 (50)
Масовно	0	31-120 дена	1 (25)
		>121 ден	0
		По прекин на ОАК	1 (25)
Време од дијагноза	(104.50 ± 1.3)	Времетраење на хоспитализација - денови	(13.71 ± 4.03) (8 – 20)
(mean±SD)	(103 – 106)	(mean±SD) (min – max)	
(min – max)			
Време од дијагноза по групи		Времетраење на акутна терапија	12.11 ±3.7
0-7 дена	1 (25)		
8-30 дена	1 (25)		
31-120 дена	1 (25)		
>121 ден	1 (25)		
		Времетраење на долгорочна терапија	± 483.3) (177 – 1712)
		(mean±SD) (min – max)	

Во следните неколку параграфи дадена е анализа на факторите кои би имале потенцијално влијание врз морталитетот и компликациите од терапијата за ПЕ општо,

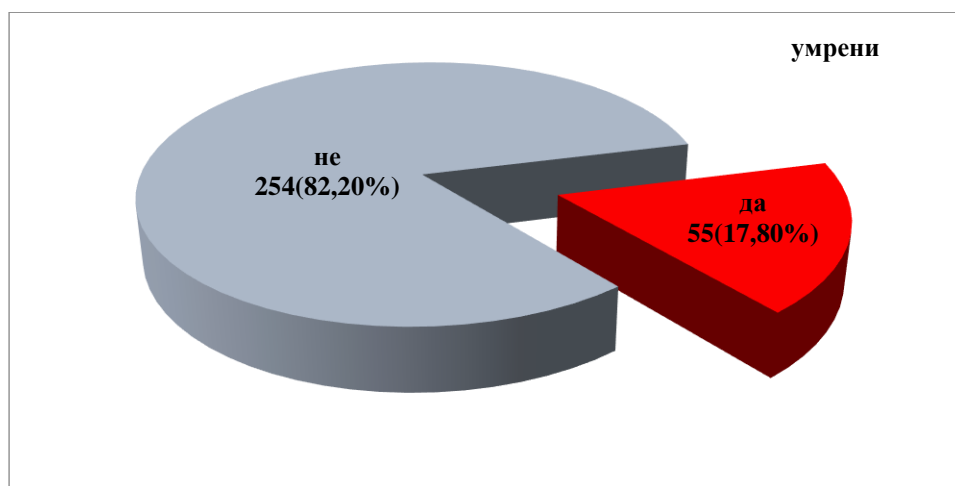
поради што истата е направена на целиот материјал од студијата, односно на сите 309 болни.

6.15. Анализа на фактори кои имале потенцијално влијание врз стапката на морталитет

Во овој материјал од 309 пациенти со пулмонална емболија, починаа 55 пациенти, односно стапката на леталитет изнесуваше 17.8%. (табела 58, слика 2)

Табела 58. Кумулативна стапка на морталитет кај целиот материјал

Категорија	Табела на фреквенции: Вкупен морталитет			
	Број	Кумулативен Број	Процент	Кумулативен процент
0	254	254	82.20065	82.2006
1	55	309	17.79935	100.0000
Недостасува	0	309	0.00000	100.0000



Слика 2. Кумулативна стапка на морталитет кај целиот материјал

Половата дистрибуција во групите пациенти преживеани и починати покажува дека жените несигнификантно почесто егзистираа од мажите (50.91% наспроти 44.09%; $p=0.36$).

Не беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на пациентите од трите групи, во однос на преживувањето ($p=0.13$). Со хепарин+ВКА беа третирани 78.18% починати и 70.47% живи пациенти, со ДОАК беа лекувани 21.82% починати и 22.83% живи пациенти. Сите 17 пациенти кај кои беше извршена промена на терапијата беа живи.

ПЕСИ скоровите се движеа во ранг од 36 до 141 во групата 1 и од 12 до 156 во групата 2, во кои имаше болни со летален исход. Просечниот ПЕСИ скор имаше

вредност од 99.06 ± 20.8 во групата 1 и 68.96 ± 24.7 во групата 2. Разликата од просечни 30.1 скорови меѓу групите живи и умрени беше статистички сигнификантна, за $p < 0.0001$. Починатите пациенти со ПЕИ имаа значајно повисоки ПЕСИ скорови од преживеаните. (табела 59) Дистрибуцијата на ПЕСИ скоровите кај починатите и преживеани пациенти беше сигнификантно различна ($p < 0.0001$). (табела 59)

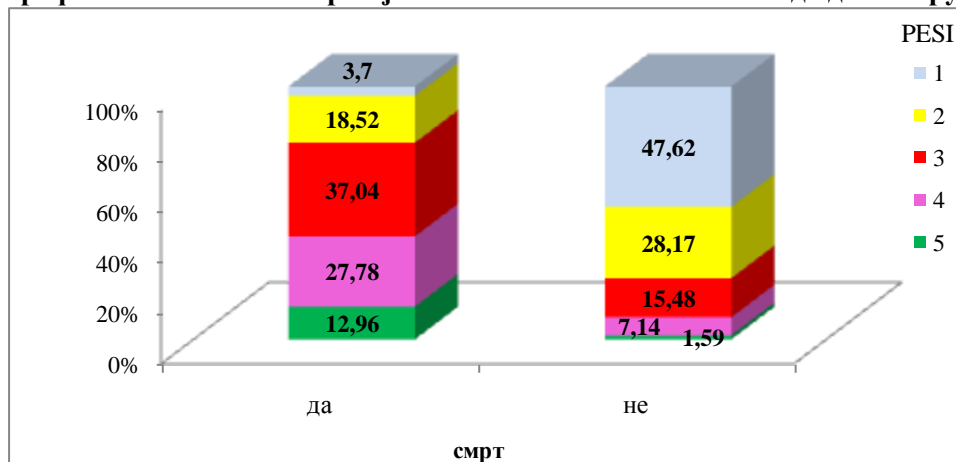
Согласно прикажаната дистрибуција, умрените пациенти најчесто имаа ПЕСИ скор 3 (37.04%), најретко скор 1 (3.70%); живите пациенти најчесто имаа скор 1 (47.62%), најретко имаа ПЕСИ скор 5 (1.59%).(табела 59, графикон 24)

Табела 59. ПЕСИ скор кај болните со и без летален исход од сите групи

ПЕСИ	Смрт		p-level
	да n (%)	не n (%)	
1	2 (3.70)	120 (47.62)	$X^2=67.37$ $p=0.00000$
2	10 (18.52)	71 (28.17)	
3	20 (37.04)	39 (15.48)	
4	15 (27.78)	18 (7.14)	
5	7 (12.96)	4 (1.59)	
вкупно	54	252	

X^2 (Pearson Chi-square)

Графикон 24. ПЕСИ скор кај болните со и без летален исход од сите групи



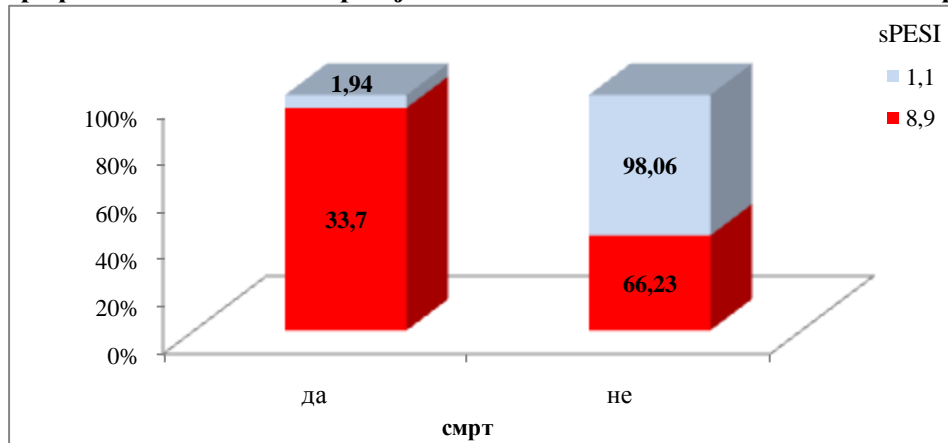
Статистички сигнификантна разлика меѓу групите умрени и живи пациенти беше потврдена и за сПЕСИ скоровите, анализирани како вредности 1.1 и 8.9 ($p=0.000$). (табела 60) Живите пациенти значајно почесто ПЕСИ скор 1.1 (60.32% наспроти 5.56%), умрените пациенти значајно почесто имаа скор 8.9 (94.44% наспроти 39.68%) (табела 60, графикон 25)

Табела 60. сПЕСИ скор кај болните со и без летален исход од сите групи

сПЕСИ	Смрт		p-level
	да n (%)	не n (%)	
1,1	3 (1.94)	152 (98.06)	X ² =53.35 **p=0.000000
8,9	51 (33.7)	100 (66.23)	
ВКУПНО	54	252	

X² (Pearson Chi-square); **p<0.0001

Графикон 25. сПЕСИ скор кај болните со и без летален исход од сите групи



Логистичка регресиона анализа беше направена за да се утврди предиктивната вредност на ПЕСИ и сПЕСИ за вкупен и ран морталитет од ПЕ.

Согласно добиените резултати, и двата скор се потврдија како сигнификантни предиктори за вкупниот морталитет (p=0.005, p=0.001), соодветно за придонесот на ПЕСИ и сПЕСИ. Wald вредноста од 1.171 за ПЕСИ и 2.345 за сПЕСИ покажува дека сПЕСИ скорот има поголем придонес, односно поголема значајност во предикција на вкупен морталитет од ПЕ компарирано со ПЕСИ скорот.

Табела 61. Логистичка регресиона анализа за предикција на вкупен морталитет

Variables in the Equation					
	Wald	sig	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
				Lower	Upper
ПЕСИ	7.989	0.005	3.225	1.432	7.263
сПЕСИ	11.891	0.001	10.436	2.752	39.577

Како сигнификантен предиктор за ран морталитет се потврди само сПЕСИ скорот (p=0.048).

Табела 62. Логистичка регресиона анализа за предикција на ран морталитет

Variables in the Equation					
	Wald	sig	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
сПЕСИ	3.91	0.048	4.415	1.014	19.223
ПЕСИ	2.31	0.129	1.212	0.588	5.601

Cohen's карра индексот беше користен за проценка на нивото на согласност меѓу ПЕСИ и сПЕСИ скорот. Вредноста од 0.64 сугерира на заклучок дека двата сора презентираат добра до умерена согласност во однос на класификацијата на пациентите со скор 1.1 и 8.9 (низок или висок ризик за несакан исход).

Табела 63. Проценка на нивото на согласност меѓу ПЕСИ и сПЕСИ скорот

ПЕСИ				
		1.1	8.9	Вкупно
сПЕСИ	1.1	137	2	139
	8.9	50	100	150
вкупно		187	102	289

Карра = 0.64

Умрените пациенти сигнификантно почесто од живите пациенти беа оптеретени со придружни хронични состојби (94.55% наспроти 68.89%; $p=0.0001$). (табела 61) Разликата во зачестеност на пациенти без коморбидитети, со 1 и повеќе коморбидитети, а во зависност од исходот беше статистички сигнификантна ($p<0.0001$). (табела 64) Во однос на бројот на коморбидитети, пациентите со повеќе од 1 коморбидитет починаа значајно почесто од пациентите со 1 коморбидитет (31.45% наспроти 12.62%; $p=0.0008$).

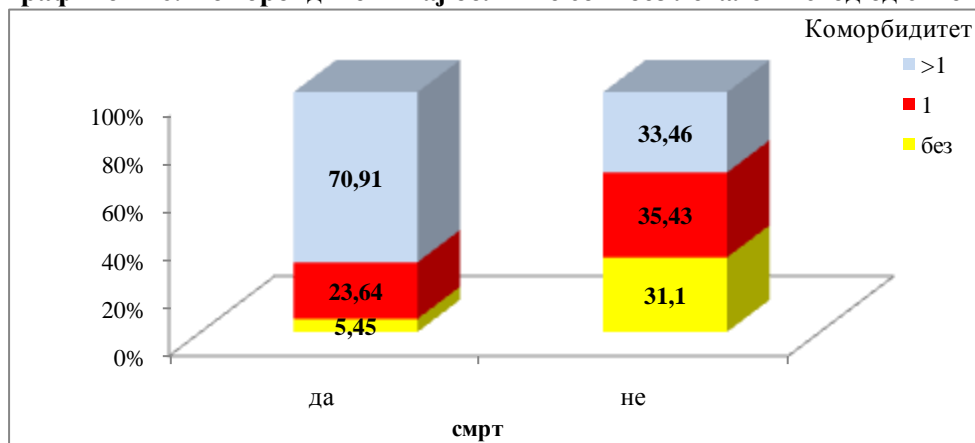
Согласно прикажаната дистрибуција, немаа хронични придружни болести само 5.45% починати и 31.10% живи пациенти, историја на 1 коморбидитет имаа 23.64% починати и 35.43% живи пациенти, повеќе од 1 коморбидитет 70.91% починати и 33.46% живи пациенти (табела 64, графикон 26)

Табела 64. Коморбидитети кај болните со и без летален исход од сите групи

Коморбидитет		Смрт		p-level
		да n (%)	не n (%)	
без		3 (5.45)	79 (31.10)	$X^2=28.9$ *** $p=0.000001$
1		13 (23.64)	90 (35.43)	
>1		39 (70.91)	85 (33.46)	
вкупно		55	254	без vs да $X^2=15.3$ *** $p=0.0001$ без vs не $X^2=11.3$ *** $p=0.0008$

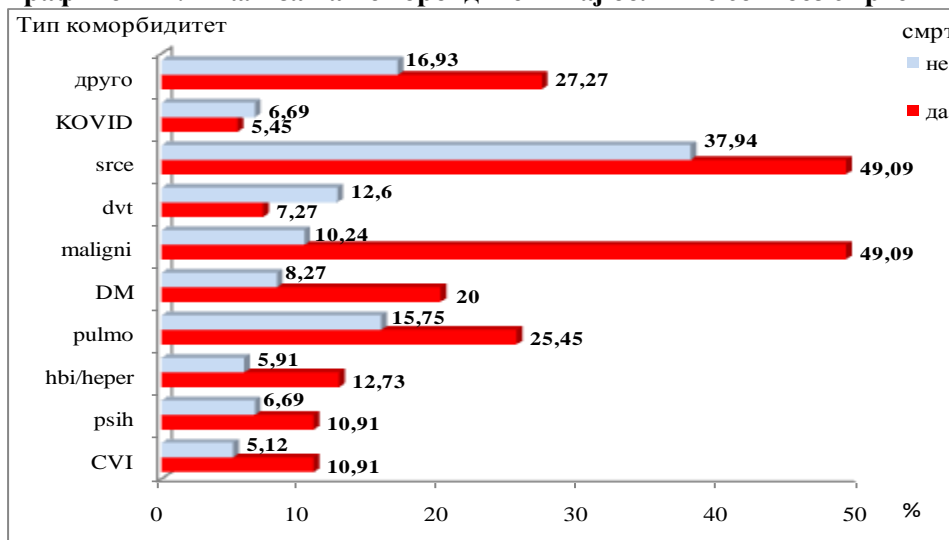
X^2 (Pearson Chi-square); * $p<0.05$

Графикон 26. Коморбидитети кај болните со и без летален исход од сите групи



Споредбата на умрените и живи пациенти во однос на типот на присутен коморбидитет се потврди како статистички сигнификантна за коморбидитетите: дијабетес мелитус ($p=0.0096$) и малигни заболувања ($p<0.0001$). Умрените пациенти сигнификантно почесто од живите имаа дијабетес (20% наспроти 8.27%) и малигни заболувања (49.09% наспроти 10.24%). (табела 65, графикон 27) Цереброваскуларни заболувања, психијатриски болести, хронична бубрежна и хепатална инсуфициенција, белодробни заболувања, срцеви заболувања како коморбидитети несигнификантно почесто беа регистрирани кај умрените пациенти, длабока венска тромбоза несигнификантно почесто беше регистрирана кај живите пациенти. (графикон 27, табела 65)

Графикон 27. Анализа на коморбидитети кај болните со и без смртен исход



Табела 65. Анализа на коморбидитети кај болните со и без смртен исход

Тип коморбидитет	смрт		p-level
	да n (%)	не n (%)	
ЦВИ			
да	6 (10.91)	13 (5.12)	X ² =2.63 p=0.105
не	49 (89.09)	241 (94.88)	
Психијатриски болести			
да	6 (10.91)	17 (6.69)	X ² =1.17 p=0.28
не	49 (89.09)	237 (93.31)	
ХБИ/Хепатална инсуф.			
да	7 (12.73)	15 (5.91)	X ² =3.18 p=0.074
не	48 (87.27)	239 (94.09)	
Белодробни болести			
да	14 (25.45)	40 (15.75)	X ² =2.95 p=0.086
не	41 (74.55)	214 (84.25)	
Дијабет			
да	11 (20)	21 (8.27)	X ² =6.7 *p=0.0096
не	44 (80)	223 (91.73)	
Малигни болести			
да	27 (49.09)	26 (10.24)	X ² =48.03 *p=0.0000000
не	28 (50.91)	228 (89.76)	
ДВТ			
да	4 (7.27)	32 (12.6)	X ² =1.25 p=0.264
не	51 (92.73)	222 (87.4)	
Кардиоваскуларни болести			
да	27 (49.09)	96 (37.94)	X ² =2.34 p=0.126
не	28 (50.91)	157 (62.06)	
Друго			
да	3 (5.45)	17 (6.69)	X ² =0.114 p=0.735
не	52 (94.55)	237 (93.31)	
ЦВИ			
да	15 (27.27)	43 (16.93)	X ² =3.17 p=0.075
не	40 (72.73)	211 (83.07)	

X² (Pearson Chi-square); *p<0.05

Кај 38.89% од умрените пациенти и 43.82% од живите пациенти беше добиен анамнестички податок дека се пушачи. Починатите и живи пациенти не се разликуваа сигнификантно во однос на пушачкиот статус, споредувани во однос на дистрибуција на пациенти непушачи, пушачи и поранешни пушачи (p=0.53). Направено е групирање на актуелните пушачи и поранешните пушачи, споредено со непушачи при што повторно не е добиено статистички сигнификантна разлика. (p=0.27).

КТ наодот за опсегот на тромбоемболијата беше сигнификантно различен кај пациентите со различен исход, односно кај умрените и живи пациенти (p=0.00065). (табела 66) Наод на централна тромбоемболија имаа сличен процент на умрени и живи

пациенти (49.09% и 43.70%, соодветно); живите пациенти почесто имаа КТ наод на периферна тромбоемболија (41.34% наспроти 18.18%), додека умерените пациенти почесто имаа наод на масивна тромбоемболија (32.73% наспроти 14.96%). (табела 66)

Табела 66. КТ карактеристики кај болните со и без летален исход од сите групи

КТ опсег тромбоемболија	смрт		p-level
	да n (%)	не n (%)	
централна	27 (49.09)	111 (43.70)	X ² =14.68 *p=0.00065
периферна	10 (18.18)	105 (41.34)	
масивна	18 (32.73)	38 (14.96)	
вкупно	55	254	

X² (Pearson Chi-square); *p<0.05

Тромбофилија беше регистрирана само кај живите пациенти (14%).

Умерените и живи пациенти несигнификантно се разликуваа во однос на зачестеноста на плеврален излив (41.82% наспроти 40.55%; p=0.86) и белодробен инфаркт (38.18% и 37.8%, соодветно; p=0.96).

Во студијата беше применета Логистичка регресиона анализа за да ги детерминираме параметрите кои се покажаа како предиктори за смрт. (табела 67)

Мултиваријантната логистичка регресиона анализа како сигнификантни предиктори за смртен исход ги детерминираше: возраста (p=0.02), сПЕСИ (p=0.008), коморбидитети (p=0.01), малигни заболувања (p=0.005) и опсегот на тромбоемболијата на КТ (p=0.036).

Зголемувањето на возраста за 1 година ја зголемува шансата за смрт за 3.3% (OR=1.033, 95% CI 1.005-1.061).

Пациентите со ПЕСИ 8.9 споредено со пациентите со сПЕСИ 1.1 имаат за околу 6.5 пати поголема шанса за смрт (OR=6.538, 95% CI 1.639 – 26.083).

Пациентите со коморбидитети споредено со пациентите без коморбидитети имаат за околу 4.4 пати поголема шанса за смрт (OR=4.436, 95% CI 1.296 – 15.183).

Пациентите со малигни заболувања споредено со пациентите без малигни заболувања имаат за околу 3.5 пати поголема шанса за смрт (OR=3.475, 95% CI 1.454 – 8.305).

Пациентите со КТ наод за масивна тромбоемболија споредено со пациентите со наод на централна тромбоемболија имаат за околу 2.6 пати поголема шанса за смрт (OR=2.647, 95% CI 1.065 – 6.579).

Табела 67. Логистичка регресиона анализа за смрт кај пациенти со тромбоемболија

	Униваријантна				Мултиваријантна			
	Ex(B)	P	95% CI for Exp (B)		Ex(B)	p	95% CI for Exp (B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
пол (реф.мажи)	1.260	0.441	0.700	2.267				
возраст	1.042	0.000	1.020	1.064	1.033	*0.02	1.005	1.061
терапија	1.161	0.678	0.574	2.350				
Бодови ПЕСИ	1.012	*0.042	1.000	1.023				
сПЕСИ	23.354	***0.000	7.085	76.983	6.538	**0.008	1.639	26.083
коморбидитети	7.869	**0.001	2.380	26.016	4.436	*0.01	1.296	15.183
ЦВИ	2.296	0.113	0.822	6.415				
Психијатриски болести	1.585	0.358	0.594	4.226				
ХБИ/хепатална инсуфициенција	2.158	0.112	0.835	5.580				
Белодробни болести	1.682	0.143	0.839	3.371				
Дијабет	2.712	*0.015	1.214	6.061				
Малигни болести	8.558	***0.000	4.351	16.832	3.475	**0.005	1.454	8.305
Друго	1.964	0.054	0.988	3.905				
ДВТ	0.541	0.268	0.182	1.605				
Кардиоваскуларни	1.483	0.190	0.822	2.674				
КОВИД-19	0.797	0.726	0.224	2.836				
Пушење	0.753	0.375	0.402	1.409				
КТ опсег- реф. централна тромбоембилија								
периферна	0.393	*0.019	0.181	0.855				
масивна	2.856	*0.046	1.817	3.755	2.647	*0.036	1.065	6.579

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Од вкупно 55 починати, рецидив на ПЕ имале 5 (9.09%), 4 до 90 дена, и 1 подоцна од 90 дена. Во табела 68 е прикажана анализа на причините за ран и доцен смртен исход на следениот материјал. ВТЕ статистички сигнификантно почесто се јавува како причина за смрт во периодот до 30 дена (p=0.0005), додека малигните болести се почеста причина за смртен исход во подоцниот период. (табела 68)

Табела 68 . Анализа на причините за ран и доцен смртен исход

Причина	Ран морталитет n (%)	Доцен морталитет n (%)	p-level
ВТЕ	9 (45%)	2(5.71%)	**p=0.0005
Крварење	2(10%)	1(2.86%)	p=0.26
Малигнитет	3(15%)	15(42.86%)	*p=0.034
ЦВИ	0	5(14.29%)	p=0.076
Мултиорганска инсуфициенција	3(15%)	6(17.14%)	p=0.84
Срцева слабост	2(10%)	1(2.86%)	p=0.26
ХБИ	0	1(2.86%)	p=0.44
Труење	0	1(2.86%)	p=0.44
Непознато	1(5%)	3(8.57%)	p=0.62
Вкупно	20	35	

Difference test; *p<0.05, **p<0.001

Анализата на вредностите на ИНР кај болните со летален исход од групата 1 (вкупно 42), третирана со хепарин и ВКА покажа дека 21 од 42 болни (50%) воопшто немале редовни контроли на ИНР, 2/ 42 никогаш не постигнале ИНР во тераписки ранг. 15 од 19 болни, достигнале вредности 2 - 3, во првите 3 контроли, додека на 4 од 19 им биле потребни повеќе од 4 контроли (4-6 контроли) за постигнување на ИНР во ранг 2-3. 6 од 19 болни постигнале ИНР 2-3 за 7 дена, а 13, за повеќе од 7 дена (13 до 164 дена). Просечно 54.6 % од контролите биле вон тераписки ранг. (табела 69)

Од 180 болни без летален исход само кај 13 (7.22%) нема подеток за редовни ИНР контроли ($p=0.0000$). (Табела). Кај 14 од останатите 167 никогаш не бил постигнат ИНР 2-3. Кај 101 /153 постигнат е тераписки ИНР по 1-3 обиди, додека кај 52 од 153 биле потребни повеќе од 4 обиди за тераписки ранг на ИНР (4-11 обиди). Истиот е достигнат во тек на првите 7 дена кај 26 од 153 болни и за повеќе од 7 дена кај 127/153 болни (7-393 дена). Просечно 58.14 % од контролите биле вон тераписки ранг. (табела 69)

Статистичката анализа покажа дека болните кај кои воопшто не бил испитан ИНР значително почесто завршиле со летален исход ($p=0.0000$). Не е регистрирана сигнификантна разлика во однос на просечното време на ИНР вон тераписки рамки ($p=0.49$) и бројот на анализи до ИНР 2-3 помеѓу преживеаните и болните со смртен исход ($p=0.115$ и $p=0.1$) (табела 69)

Табела 69. Анализа на параметрите за ИНР кај болните со и без летален исход

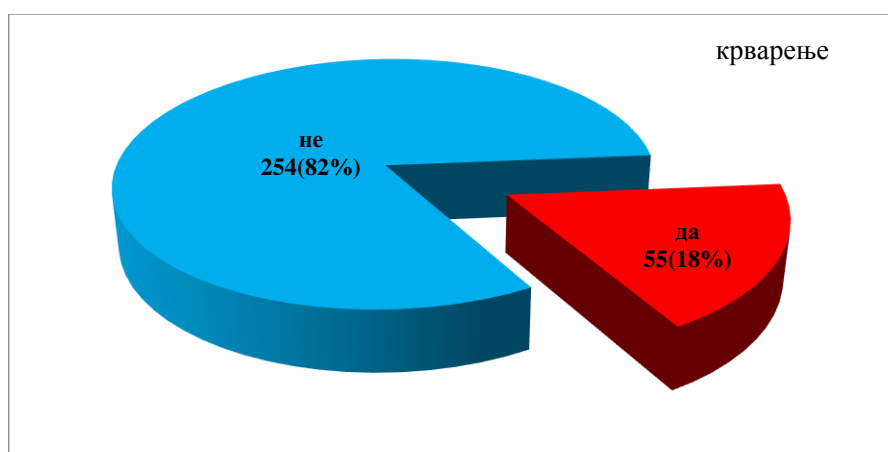
ИНР	Умрени n (%)	Живи n (%)	p-value
Нема подеток	21/42 (50%)	13/180 (7.22%)	$p=0.0000$
Никогаш не бил постигнат ИНР 2-3	2 /21 (9.52%)	14/167 (8.38%)	$p=0.75$
ИНР по 1-3 обиди	15/19 (78.95%)	101/153 (60.48%)	$p=0.115$
ИНР за повеќе од 4 (4-11 обиди)	4/19 (21.05%)	52/153 (33.98%)	$p=0.1$
на ИНР е достигнат за 7 дена	6/19 (31.58%)	26/153 (16.99%)	$p=0.02$
ИНР за повеќе од 7 дена (7-393 дена)	13/19 (68.42%)	127/153 (83.01%)	$p=0.033$
ИНР (mean±SD)	54.6±24.5	58.15±21.1	$t=0.68$ $p=0.49$
ИНР median (IQR)	57.14 (33.34 – 66.7)	60 (42.86 – 72.73)	$Z=0.73$ $p=0.46$
Вкупно	42 (19 со податок)	180 (153 со податок)	

6.16. Анализа на фактори кои имале потенцијално влијание врз стапката на крварење

Кај 55 (17.78%) пациенти од вкупниот број на болни како компликација беше регистрирана појава на крварење. (табела 70, слика 3)

Табела 70. Кумулативна стапка на крварење кај целиот материјал

Категорија	Табела на фреквенции : крварење			
	Број	Кумулативен број	Процент	Кумулативен Процент
0	254	254	82.20065	82.20065
1	55	309	17.79935	100.0000
Недостасува	0	309	0.00000	100.0000



Слика 3. Кумулативна стапка на крварење кај целиот материјал

Половата дистрибуција на пациентите со и без крварење не беше статистички сигнификантна ($p=0.93$). Пациенти од машки пол беа застапени со 53.85% во групата со крварење, 53.16% во групата без крварење. Пациенти од женски пол беа застапени со 46.15% во групата со крварење, 46.84% во групата без крварење.

Пациентите со крварење беа на просечна возраст од 54.5 ± 16.2 години, пациентите без крварење на просечна возраст од 54.8 ± 16.2 години. Просечната возраст на пациентите со и без крварење беше слична, односно статистички несигнификантна ($p=0.91$). Возрасните групи од 60 до 69 години, и од 50 до 59 години беа најчесто застапени кај пациентите со крварење (25% и 23.08%, соодветно). Возрасните групи од 50 до 59 години, и од 60 до 69 години беа најчесто застапени кај пациентите без крварење (21.94% и 19.83%, соодветно). Дистрибуцијата на возрасните групи меѓу пациентите со и без крварење не беше статистички сигнификантна ($p=0.81$).

На терапија со хепарин+ВКА беа ставени 63.46% пациенти со и 77.22% пациенти без крварење, на терапија со ДОАК беа 28.85% пациенти со и 17.72% пациенти без крварење, промена на терапијата беше ординирана кај 7.69% пациенти со и 5.06% пациенти без крварење. (табела 71)

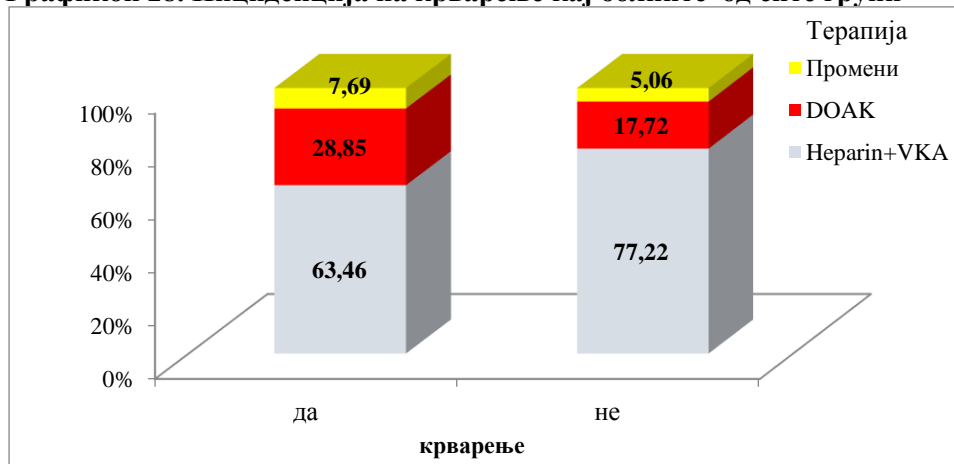
Опишаните разлики во видот на тераписки модалитет меѓу пациентите со и без крварење не беа статистички сигнификантни, односно значајни ($p=0.117$). (табела 71)

Табела 71. Инциденција на крварење кај болните од сите групи

Терапија	Крварење		p-level
	Да n (%)	не n (%)	
Нерапин+VKA	33 (63.46)	183 (77.22)	$X^2=4.3$ $p=0.117$
ДОАК	15 (28.85)	42 (17.72)	
Промени	4 (7.69)	12 (5.06)	
вкупно	52	237	

X^2 (Pearson Chi-square)

Графикон 28. Инциденција на крварење кај болните од сите групи



ПЕСИ скоровите се движеа во ранг од 3 до 136 во групата со крварење, од 12 до 156 во групата без крварење. Просечниот ПЕСИ скор беше 75.72 ± 24 . во групата со крварење, 73.37 ± 24.8 во групата без крварење, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.57$).

Дистрибуцијата на ПЕСИ скоровите кај пациентите со и без крварење покажа дека во двете групи најчесто беше регистриран скор 1 (38.46% и 41.03%, соодветно во групите со и без крварење) а потоа скор 2 (28.85%) и 25.64%, соодветно во групите со и без крварење. Тестираната разлика во дистрибуцијата на ПЕСИ скоровите, во зависност од присутно/отсутно крварење статистички беше несигнификантна ($p=0.99$).

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу групите со и без крварење, и во однос на дистрибуцијата на сПЕСИ скоровите, анализирани како

вредности 1.1 и 8.9 ($p=0.845$). Скор 1.1 беше застапен кај 51.92% и 50.43% соодветно, пациенти со и без крварење; скор 8.9 беше застапен кај 48.08% и 49.57% соодветно, пациенти со и без крварење.

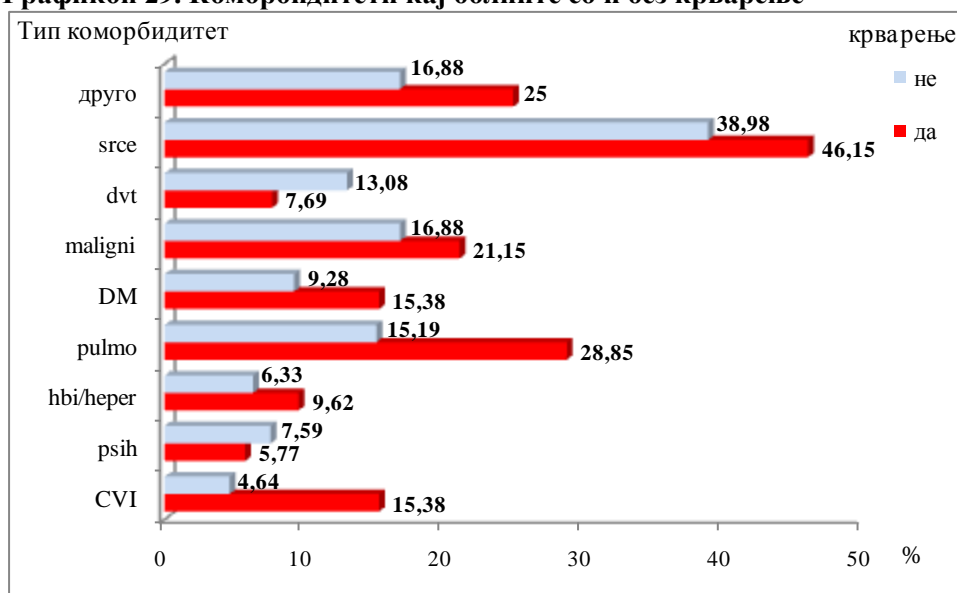
Пациентите со крварење несигнификантно почесто од пациентите без крварење имаа историја на коморбидитетни состојби (80.77% наспроти 69.62%; $p=0.106$).

Зачестеноста на еден коморбидитет беше слична во двете групи (32.69% и 32.91%, соодветно пациенти со и без крварење), додека зачестеноста на два коморбидитети беше несигнификантно почеста во групата со крварење (48.08 и 36.71%, соодветно пациенти со и без крварење).

Резултатите од статистичката анализа од споредбата на групите со и без крварење во однос на присутните коморбидитети презентираат статистичка сигнификантна разлика во зачестеноста на цереброваскуларни болести ($p=0.0046$) и респираторни заболувања ($p=0.019$), а несигнификантна разлика во однос на зачестеноста на психијатриски болести ($p=0.65$), хронична бубрежна и хепатална афекција ($p=0.39$), дијабетес мелитус ($p=0.19$), малигни заболувања ($p=0.46$), длабока венска тромбоза ($p=0.28$), срцеви заболувања ($p=0.34$), и останати хронични придружни болести ($p=0.17$). (табела 72, графикон 29)

Пациентите со крварење значајно почесто од пациентите без крварење имаа цереброваскуларни болести (15.38% наспроти 4.64%), и значајно почесто имаа респираторни заболувања (28.85% наспроти 15.19%). (графикон 29, табела 72)

Графикон 29. Коморбидитети кај болните со и без крварење



Табела 72. Коморбидитети кај болните со и без крварење

Тип коморбидитет	крварење		p-level
	да n (%)	не n (%)	
ЦВИ			
да	8 (15.38)	11 (4.64)	X ² =8.01 *p=0.0046
не	44 (84.62)	226 (95.36)	
Психијатриски болести			
да	3 (5.77)	18 (7.59)	X ² =0.21 p=0.65
не	49 (94.23)	219 (92.41)	
ХБИ/Хепатална инсуф.			
да	5 (9.62)	15 (6.33)	X ² =0.71 p=0.39
не	47 (90.38)	222 (93.67)	
Белодробни болести			
да	15 (28.85)	36 (15.19)	X ² =5.47 *p=0.019
не	37 (71.15)	201 (84.81)	
Дијабет			
да	8 (15.38)	22 (9.28)	X ² =1.71 p=0.19
не	44 (84.62)	215 (90.72)	
Малигни болести			
да	11 (21.15)	40 (16.88)	X ² =0.54 p=0.46
не	41 (78.85)	197 (83.12)	
ДВТ			
да	4 (7.69)	31 (13.08)	X ² =1.16 p=0.28
не	48 (92.31)	206 (86.92)	
Кардиоваскуларни болести			
да	24 (46.15)	92 (38.98)	X ² =0.91 p=0.34
не	28 (53.85)	144 (61.02)	
Друго			
да	13 (25)	40 (16.88)	X ² =1.88 p=0.17
не	39 (75)	197 (83.12)	

X² (Pearson Chi-square); *p<0.05

Пациентите со и без крварење не се разликуваа сигнификантно во однос на пушачкиот статус (p=0.92). Статистички несигнификантна беше разликата и во дистрибуција на пушачи (сегашни и поранешни) наспроти непушачи (p=0.91). Непушачи беа 44.23% и 43.35% пациенти, соодветно во групите со и без крварење, активни пушачи беа 40.38% и 42.92% пациенти, соодветно во групите со и без крварење, поранешни пушачи беа 15.38% и 13.73% пациенти, соодветно во групите со и без крварење.

Тромбофилија имаа 13.73% пациенти со крварење и 12.79% пациенти без крварење.

Дистрибуцијата на пациенти со и без тромбофилија во зависност од присутно/отсутно крварење статистички беше несигнификантна, односно незначајна ($p=0.86$).

КТ наодот презентираше централна тромбоемболија кај 50% пациенти со и 43.46% пациенти без крварење, периферна тромбоемболија кај 36.54% пациенти со и 38.4% пациенти без крварење, масивна тромбоемболија кај 13.46% пациенти со и 18.14% пациенти без крварење

Дистрибуцијата на пациенти со КТ наод на централна, периферна и масивна тромбоемболија, меѓу групите со и без крварење не беше статистички сигнификантно различна ($p=0.61$).

Не беше детектирана сигнификантна разлика во детекција на плеврален излив, ниту белодробен инфаркт кај пациентите со и без крварење (38.46% наспроти 41.77%), $p=0.66$, односно (36.54% наспроти 38.4%), $p=0.8$, соодветно.

Анализата на болните од група 1, покажа дека 33 (15%) болни третирани со хепарин и ВКА имале крваречки инцидент во тек на третманот. Кај 3 болни (9.09%), нема податок за редовни контроли на ИНР. 21 од 29 болни (72.41%) достигнале ИНР 2-3 по 1-3 обиди, а 8 болни (27.59%) по 4 и повеќе обиди (4-9). 1 болен (3.34%) никогаш не достигнал ИНР во терапевски ранг. Во првите 7 дена ИНР 2-3 бил регистриран кај 7 болни (24.34%), додека кај останатите 22 (75.86%) биле потребни 7-206 дена за терапевски ранг на ИНР. (табела 70)

Од 189 болни од група 1, кои не реферирале за крварење во тек на третманот со ОАК, 30 (15.87%) не правеле редовни контроли, а 8 (50.31%) никогаш не достигнале оптимален ИНР. Кај 89 болни (58.94%), ИНР 2-3 бил постигнат во првите 3 обиди, додека кај 62 (41.06%) биле потребни повеќе од 4 обиди (4-11). Оптимален ИНР бил достигнат кај 25 болни (16.56%) во тек на првите 7 дена, а 126 (83.44%) болни за повеќе од 8 дена (8-393). Статистичката анализа не покажа сигнификантно влијание на параметрите за ИНР врз инциденција на крварење. (табела 70)

Табела 73. Анализа на параметрите за ИНР кај болните со и без крварење

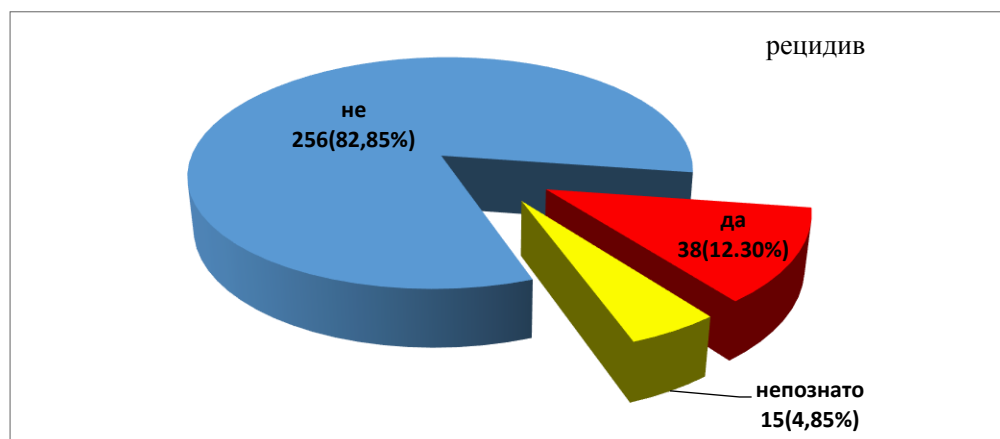
ИНР	Крвареле n (%)	Не крвареле n (%)	p-level
нема подеток	3/33 (9.09%)	30/189 (15.87%)	p=0.31
никогаш не бил постигнат ИНР 2-3	1/30 (3.33%)	8/159 (5.03%)	P=0.73
ИНР по 1-3 обиди	21/29 (70%)	89/151 (58.94%)	p=0.09
ИНР за повеќе од 4 (4-11 обиди)	8/29 (26.67%)	62/151 (41.06%)	p=0.27
на ИНР е достигнат за 7 дена	7/29 (23.33%)	25/151 (16.56%)	p=0.25
ИНР за повеќе од 7 дена (7-393 дена)	22/29 (73.33%)	126/151 (83.44%)	p=0.8
ИНР (mean±SD)	56.62 ±19.2	58.15±21.9	t=0.36 p=0.72
ИНР median (IQR)	57.25 (42.86 – 75.00)	60 (42.86 – 71.43)	Z=0.32 p=0.75
Вкупно	33 (30 со податок)	189 167 со податок)	

6.17. Анализа на фактори кои имале потенцијално влијание врз стапката на рецидив на ВТЕ

Кај 11.32% (35 пациенти) од сите три групи беше регистриран рецидив. (табела 73, слика 4)

Табела 73. Кумулативна стапка на рецидив на ВТЕ кај целиот материјал

Категорија	Табела на фреквенции : рецидив			
	Број	Кумулативен број	Процент	Кумулативен процент
0	259	259	83.81877	83.8188
1	35	294	11.32686	95.1456
Без податок	15	309	4.85437	100.0000
Недостасува	0	309	0.00000	100.0000



Слика 4. Кумулативна стапка на рецидив кај целиот материјал

Полот на пациентите немаше сигнификантно влијание на појавата на рецидив ($p=0.61$). Рецидив имаа 11.04% машки и 12.98% женски пациенти.(табела 74)

Табела 74. Дистрибуција по пол кај болните со и без рецидив

Пол	рецидив		p-level
	да n (%)	не n (%)	
мажи	18 (11.04)	145 (88.96)	$X^2=0.3$ $p=0.61$
жени	17 (12.98)	114 (87.02)	
вкупно	35	259	

X^2 (Pearson Chi-square)

Пациентите со и без рецидив имаа слична возраст, односно разликата во возраста на пациентите со и без рецидив беше статистички несигнификантна ($p=0.73$); 53.1 ± 15 години беше просечната возраст на пациентите со рецидив, 54.6 ± 15.9 години беше просечната возраст на пациентите без рецидив. Кумулативно, рецидив најчесто имаа пациентите на возраст од 70 до 79 години (16.67%) пациенти, следено од 13.64% пациенти на возраст од 30 до 39 години и 13.23% пациенти на возраст од 50 до 59 години. Тестираната разлика во дистрибуцијата на возрасните групи на пациентите со и без рецидив статистички беше несигнификантна ($p=0.98$).

Од 28 болни со рецидив третирани со ВКА најчесто беа застапени пациенти на возраст од 70 до 79 години (28.57%). 19 од 28 (67.86%) болни со рецидив биле на возраст над 50 години. Сите 3 болни со рецидив третирани со ДОАК биле помлади од 41 година. Болните со рецидив од третата група биле на возраст од 49 до 59 години. Тестираната разлика во дистрибуцијата на возрасните групи на пациентите со и без рецидив статистички беше несигнификантна ($p=0.98$).

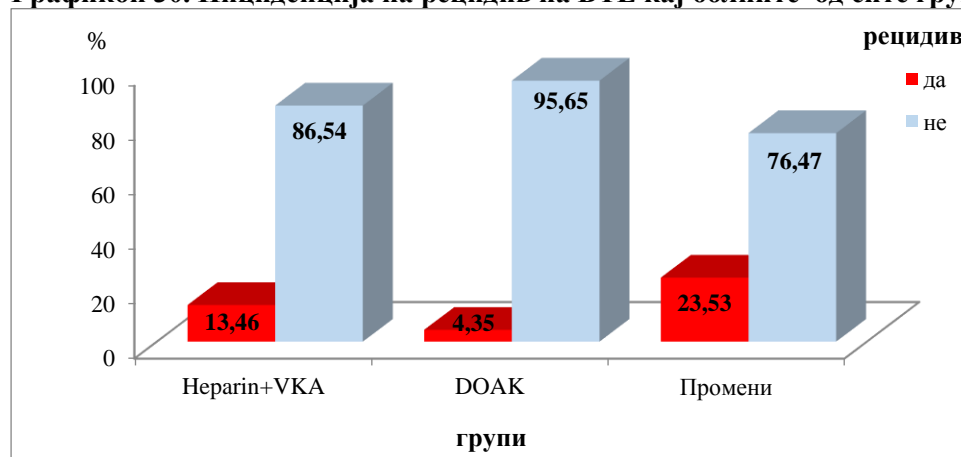
Пациентите од групата со промени во терапија најчесто имаа рецидив (23.53%), поретко рецидив имаа пациентите на терапија со хепарин+ВКА (13.46%), во групата пациенти на терапија со ДОАК рецидив беше најретко регистриран (4.35%).(табела 75)

Опишаните разлики меѓу пациентите со и без рецидив, во однос на терапискиот модалитет статистички беа сигнификантни, односно значајни ($p=0.04$). Пациентите на терапија со ДОАК имаа значајно поретко рецидив од пациентите на терапија хепарин+ВКА ($X^2=4.3$ $p=0.037$), и значајно поретко од пациентите со промена на терапијата ($X^2=6.7$ $p=0.0096$) (табела 75, графикон 30)

Табела 75. Инциденција на рецидив на ВТЕ кај болните од сите групи

групи	Рецидив		p-level
	да n (%)	не n (%)	
Нeparin+VKA	28 (13.46)	180 (86.54)	X ² =6.43 p=0.04 *
DOAK	3 (4.35)	66 (95.65)	
Промени	4 (23.53)	13 (76.47)	
вкупно	35	259	

Графикон 30. Инциденција на рецидив на ВТЕ кај болните од сите групи



ПЕСИ скорот имаше просечна вредност од 69.06 ± 20.0 во групата со рецидив, 73.39 ± 26.4 во групата без рецидив, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.35$). Во табела 76 прикажана е дистрибуцијата на ПЕСИ скоровите кај пациентите со и без рецидив. Согласно прикажаната дистрибуција, рецидив најчесто беше регистриран во групата со скор 2 (20%) а најретко во групата со скор 3 (5.26%) (табела 76). Тестираната разлика во дистрибуцијата на ПЕСИ скоровите, во зависност од присутен/отсутен рецидив, статистички беше несигнификантна ($p=0.073$).

Табела 76. ПЕСИ скор кај болните со рецидив

ПЕСИ	Рецидив		p-level
	да n (%)	не n (%)	
1	13 (10.83)	107 (89.17)	X ² =8.57 p=0.073
2	16 (20)	64 (80)	
3	3 (5.26)	54 (94.74)	
4	3 (11.11)	24 (88.89)	
5	0	8 (100)	
вкупно	35	257	

X² (Pearson Chi-square)

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи, и во однос на дистрибуцијата на сПЕСИ скоровите, анализирани како вредности 1.1 и 8.9 ($p=0.1$). Рецидив имаа 14.94% пациенти со ПЕСИ скор 1.1 и 8.7% пациенти со скор 8.9% . (табела 77)

Табела 77. ПЕСИ скор кај болните со рецидив

сПЕСИ	Рецидив		p-level
	да n (%)	не n (%)	
1.1	23 (14.94)	131 (85.06)	$X^2=2.7$ $p=0.1$
8.9	12 (8.7)	126 (91.3)	
вкупно	35	257	

X^2 (Pearson Chi-square)

Историја на придружни хронични состојби имаа 21/35 (60%) пациенти со рецидив, од кои 37.14% со еден и 22.86% со два или повеќе коморбидитети. Кај болните без рецидив, 75.23% од болните имале коморбидитети, односно со еден коморбидитет беа регистрирани 33.98%, а со два коморбидитети 41.31%, со статистичка сигнификантност на граница на значајноста ($p=0.064$). Дистрибуцијата по групи кај болните со рецидив покажа дека коморбидитети имале 17 (60.71%) од болните третирани со ВКА, 1 (33.34%) болен со ДОАК и 3 (75%) болни со промени во терапијата; од боите без рецидив, коморбидитети имале 136 (75.56%) болни на терапија со ВКА, 40 (60.61%) болни на ДОАК и 9 (69.23%) болни со промени во терапијата.

Вкупно, рецидив имаа 19.83% пациенти со коморбидитети и 17.95% пациенти без придружни хронични состојби, со статистичка сигнификантност на граница на значајноста ($p=0.053$). (табела 78) Во групата пациенти со еден коморбидитет 12.87% имаа рецидив, во групата со повеќе од еден коморбидитет 6.96% пациенти имаа рецидив. (табела 78)

Табела 78. Коморбидитети кај болните со и без рецидив од сите групи

Коморбидитет	Рецидив		p-level
	да n (%)	Не n (%)	
без	14 (17.95)	64 (82.05)	$X^2=5.5$ $p=0.064$ без vs со $X^2=3.75$ $p=0.053$ 1 vs >1 $X^2=2.1$ $p=0.14$
1	13 (12.87)	88 (87.13)	
>1	8 (6.96)	107 (93.04)	
вкупно	35	259	

X^2 (Pearson Chi-square)

Пациентите со и без рецидив не се разликуваа сигнификантно во однос на зачестеноста на сите регистрирани коморбидитети: цереброваскуларни болести ($p=0.47$), психијатриски болести ($p=0.1$), хронична бубрежна и хепатална инсуфициенција

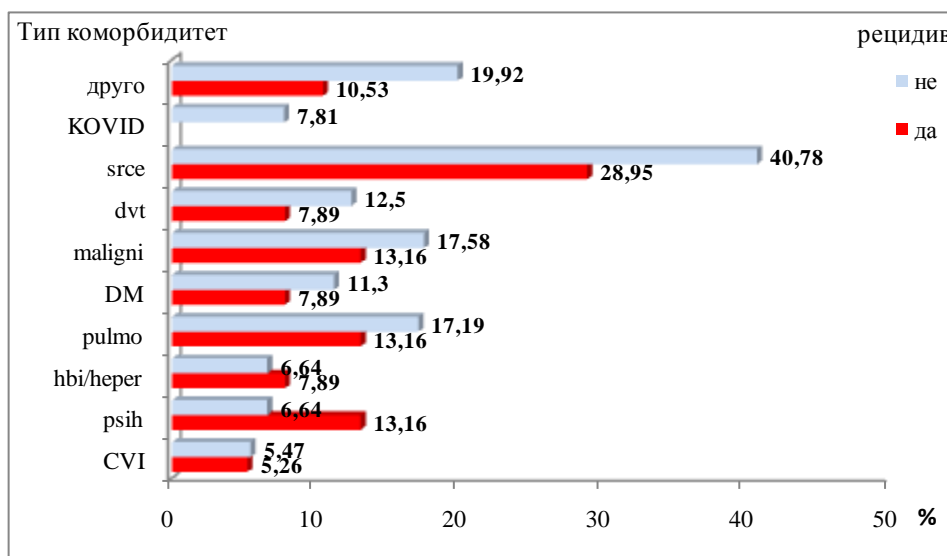
($p=0.66$), пулмонални болести ($p=0.69$), дијабетес мелитус ($p=0.64$), малигни блести ($p=0.65$), длабока венска тромбоза ($p=0.52$), срцеви зболувања ($p=0.17$). (табела 79, графикон 31)

Табела 79. Коморбидитети кај болните со и без рецидив

Тип коморбидитет			p-level
	да n (%)	не n (%)	
ЦВИ			
да	1 (6.25)	15 (93.75)	$X^2=0.52$ $p=0.47$
не	34 (12.23)	244 (87.77)	
Психијатриски болести			
да	5 (22.73)	17 (77.27)	$X^2=2.66$ $p=0.1$
не	30 (11.03)	242 (88.97)	
ХБИ/Хепатална инсуф.			
да	3 (15)	17 (85)	$X^2=0.19$ $p=0.66$
не	32 (11.68)	242 (88.32)	
Белодробни болести			
да	5 (10.2)	44 (89.79)	$X^2=0.16$ $p=0.69$
не	30 (12.24)	215 (87.76)	
Дијабет			
да	3 (9.37)	29 (90.63)	$X^2=0.22$ $p=0.64$
не	32 (12.21)	230 (87.79)	
Малигни болести			
да	5 (10)	45 (90)	$X^2=0.21$ $p=0.65$
не	30 (12.3)	214 (87.7)	
ДВТ			
да	3 (8.57)	32 (91.43)	$X^2=0.42$ $p=0.52$
не	32 (12.36)	227 (87.64)	
Кардиоваскуларни болести			
да	10 (8.7)	105 (91.3)	$X^2=1.9$ $p=0.17$
не	25 (14.04)	153 (85.96)	
Друго			
да	0	20 (100)	$X^2=2.89$ $p=0.088$
не	35 (12.77)	239 (87.23)	
ЦВИ			
да	2 (3.64)	53 (96.36)	$X^2=4.41$ $p=0.036$
не	33 (13.81)	206 (86.19)	

X^2 (Pearson Chi-square)

Графикон 31. Анализа на коморбидитети кај болните со и без рецидив



Рецидив имаа 18 (14.63%) непушачи, 12 (9.38%) пушачи и 5 (12.5%) поранешни пушачи.

Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти непушачи, пушачи и поранешни пушачи, меѓу групите со и без рецидив беше статистички несигнификантна ($p=0.44$). Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу пациентите со и без рецидив, и во однос на дистрибуцијата на непушачи наспроти актуелни и поранешни пушачи ($p=0.3$).

Тромбофилија несигнификантно почесто беше регистрирана кај пациентите со рецидив споредено со пациентите без рецидив (17.14% наспроти 11.37%; $p=0.32$).

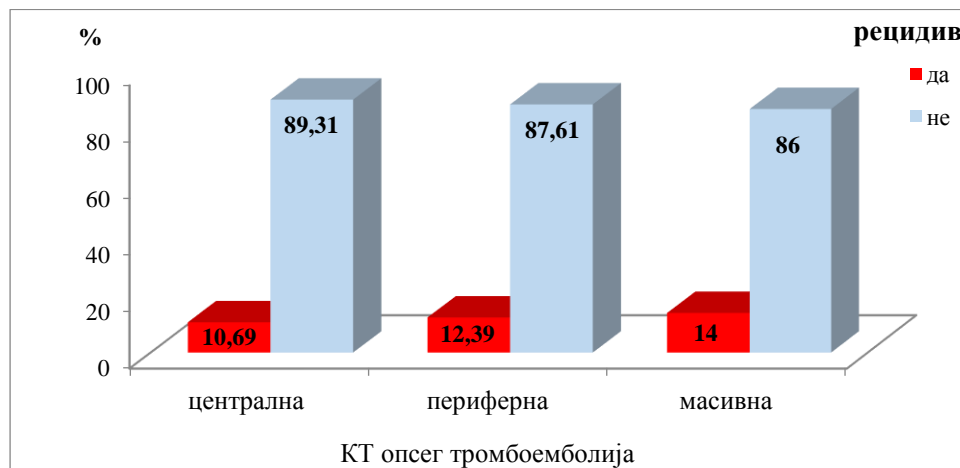
Пациентите со КТ наод за масивна тромбоемболија почесто од пациентите со наод за периферна и централна тромбоемболија имаа рецидив (14%, 12.39% и 10.69%, соодветно). Дистрибуцијата на пациенти со КТ наод на централна, периферна и масивна тромбоемболија, меѓу групите со и без рецидив статистички беше несигнификантна ($p=0.81$). (табела 80, графикон 32)

Табела 80. КТ карактеристики кај болните со и без рецидив од сите групи-

КТ опсег тромбоемболија	рецидив		p-level
	да n (%)	не n (%)	
централна	14 (10.69)	117 (89.31)	$X^2=0.42$ $p=0.81$
периферна	14 (12.39)	99 (87.61)	
масивна	7 (14)	43 (86)	
вкупно	35	259	

X^2 (Pearson Chi-square)

Графикон 32. КТ карактеристики кај болните со и без рецидив од сите групи



Пациентите со плеврален излив несигнификантно почесто од пациентите без плеурален излив имаа рецидив (14.17% наспроти 10.34%; $p=0.32$). Рецидив имаа несигнификантно почесто пациентите со инфаркт, споредено со пациентите без инфаркт (14.29% наспроти 10.44%, $p=0.1$).

Анализата на болните од група 1, третирани со хепарин и ВКА покажа дека за 14 од 222 болни воопшто нема податок дали имале рецидив. Рецидив во тек на следениот период е регистриран кај 28 од 208 болни (13.46%), додека 180 (86.54%) немале рецидив на ВТЕ.

Од 28 болни со рецидив, кај 1 болен нема податок за ИНР, а 1 болен никогаш не достигнал ИНР во тераписки ранг. 14 од 26 болни достигнале ИНР 2-3 во првите 3 обиди, а на 12 им биле потребни 4-11 обиди. 6 од 26 болни достигнале ИНР 2-3 во првите 7 дена, а останатите 20 болни во периодот од 8 до 216 дена. Просечно во 65.99% ИНР бил вон тераписки ранг кај болните со рецидив. (табела 81)

Од 180 болни без рецидив, кај 20 нема податок за вредност на ИНР. 8 од 160 никогаш не достигнале ИНР во ранг 2-3. Кај 94 од 154 болни, ИНР 2-3 бил достигнат во првите 7 дена, додека кај 60, во периодот од 8-393 дена. Кај 24 од 154 болни, биле потребни 1-3 обиди, а кај 130 болни од 4-10 обиди за влез во тераписки ранг на ИНР. Просечно болните без рецидив биле вон тераписки ИНР во 56.76%. Статистичката анализа покажа дека почесто рецидивираат болните кај кои ИНР 2-3 бил достигнат подоцна од 7 дена (76.92%, наспроти 23.08%), но разликата не достигна клиничка сигнификантност. Болните со рецидив имале повисок просек на ИНР анализи вон

терапевски ранг во однос на оние без рецидив (65.99±20.7, наспроти 56.69±21.0, *p=0.044) . (табела 81)

Табела 81. Анализа на параметрите за ИНР кај болните со и без рецидив

ИНР	Рецидив n (%)	Без рецидив n (%)	p-level
нема подеток	1/28 (3.57%)	20/180 (11.11%)	p=0.17
никогаш не бил постигнат ИНР 2-3	1/27 (3.7%)	8/160 (5.00%)	p=0.74
ИНР по 1-3 обиди	14/26 (53.84%)	94/154 (61.04%)	p=0.41
ИНР за повеќе од 4 (4-11 обиди)	12/26 (46.15%)	60/154 (38.96%)	p=0.41
на ИНР е достигнат за 7 дена	6/26 (23.08%)	24/154 (15.58%)	p=0.26
ИНР за повеќе од 7 дена (7-393 дена)	20/26 (76.92%)	130/154 (84.42%)	p=0.27
ИНР (mean±SD)	65.99±20.7	56.69±21.0	t=2.0 *p=0.044
ИНР median (IQR)	66.685 (52.275 – 81.67)	57.14 (42.86 – 71.42)	Z=2.0 *p=0.045
Вкупно	28 (27 со податок)	180 (160 со податок)	

6.18. Перзистентни тромби на контролен КТ кај испитуваните групи

Од вкупно 309 болни, кај 79 (25.57%), ниту еднаш не бил направен контролен КТ во тек на целиот период на лекувањето. Една КТ контрола во тек на следениот период е направена кај 153 (49.51 %) болни, по две кај 41 (13.27%) од болните, а 3 КТ контроли само кај 3 (0.97%) од болните. Кај 33 болни (10.68%), КТ контрола не било можно да се направи поради смртен исход или несоработка на болните. (табела 82)

Табела 82. Анализа на број на КТ контроли кај сите групи

КТ контроли	n (%)	Хепарин+В КА n (%)	ДОАК n (%)	Промени n (%)	p-level
1 контрола	153 (49.51%)	106 (47.75%)	37 (52.87%)	10 (58.82%)	
2 контроли	41 (13.27%)	33 (14.87%)	4 (5.71%)	4 (23.53%)	
3 контроли	3 (0.97%)	1 (0.45%)	1 (1.42%)	1 (5.88%)	
НА	33 (10.68%)	27 (12.16%)	6 (5.71%)	0	
Вкупно	309	222	70	17	

X² (Pearson Chi-square)

Во група 1, кај 13 од 106 болни (12.27%) детектирани се перзистентни тромби на првата КТ контрола, но контролен КТ за проверка дали настанала нивна резолуција не бил назначен. Од 33 болни кај кои се направени по 2 КТ контроли во тек на периодот на следење, кај 2 (6.06%) е регистрирано влошување на состојбата со појава на прогресија на болеста, а кај еден болен имало перзистентни тромби на двата направени КТ наоди, односно е регистрирана хронична перзистентна ПЕ.

Во група 2, кај 4 од 37 болни (10.81%) кај кои е направена КТ контрола само еднаш, истата покажала перзистентни тромби, но контролен КТ за проверка дали настанала нивна резолуција не бил назначен. Од 4 болни кај кои се направени по 2 КТ контроли во тек на периодот на следење, кај еден болен имало перзистентни тромби, на двата направени КТ наоди, односно е регистрирана хронична перзистентна ПЕ.

Во група 3, кај 1 од 10 болни кај кои е направена КТ контрола само еднаш, истата покажала перзистентни тромби и кај 1 болен е регистрирано влошување на КТ наодот на контрола по 3 месеци, но контролен КТ за проверка дали настанала нивна резолуција не бил назначен. Од 4 болни кај кои се направени по 2 КТ контроли во тек на периодот на следење, кај двајца болни имало перзистентни тромби, на двата направени КТ наоди, односно регистрирана е хронична перзистентна ПЕ.

Вкупно, хронични перзистентни тромботични маси и покрај применетата терапија се регистрирани кај 25 (8.09%) болни од анализираниот материјал, односно 16 од група 1, 5 од група 2 и 4 од група 3.

7. ДИСКУСИЈА

Навременото и прецизно дијагностицирање и лекување на белодробната емболија е континуиран проблем и покрај зголемениот фокус на професионалната јавност кон овој проблем, особено во тек на пандемијата со КОВИД. Во последната деценија се објавени две изданија на водичите на Европското здружение на Кардиолози (ЕСЦ), во 2014 и 2019 година,^{22,110} водич на Американското здружение на хематолози во 2018 и 2020 година.^{124,125} Во припрема е и новото, ревидирано издание на водичот на ЕСЦ, поради големиот број на нови сознанија, потребата за редефинирање на дијагностичките протоколи, како и позиционирање на новите анткоагулантни лекови, кои се појавуваат на пазарот, како на пример инхибиторите на F XI, F XII.¹²⁶

Оваа студија нуди ретроспективно-проспективна анализа на искуствата во дијагностицирањето, третманот и следењето на болните со пулмонална емболија, третирани на Клиниката за пулмологија и алергологија во периодот од 2011 до 2022 година. Ретроспективните кохортни студии, понекогаш наречени и „историски кохорти“, се користат за истражување на асоцијацијата на еден или повеќе фактори на ризик со дадена болест или состојба. Предноста на ретроспективните студии кои анализираат регистри за одредена болест (како што е на пример РИЕТЕ регистрот за ВТЕ) е во проспективното, сукцесивно регистрирање на податоците од болните, што обезбедува временска секвенца на факторите на ризик и нивните последици. Ретроспективниот приод има и негативни страни бидејќи дизајнот на студијата не може секогаш да се формира според идеалните методолошки потреби, отсуство на некои податоци во анализираните истории, голем дел од болните отпаѓаат поради неисполнување на критериумите на студијата или непотполен извор на податоци. Заклучоците извлечени од опсервациските студии можат да потврдат само асоцијација, но не и за каузална поврзаност на следените параметри.¹²⁷

Пулмоналната емболија има годишна инциденција од 29 до 78 случаи на 100 000 жители, со прогресивен пораст во последните две децении.¹²⁸ Jarman реферира дека жените на помлада возраст (20-40 години) заболуваат двојно почесто од ПЕ од мажите, додека овој однос се изедначува со возраста, така што на возраст од 60 до 80 години, мажите добиваат ПЕ за 20 % почесто.¹²⁹ Пулмоналната емболија е предоминантно болест на постарата возраст. Silverstein et al. реферираат дека инциденцијата се зголемува двојно за секоја измината декада, односно од 10 случаи годишно за 20 годишна возраст, до 246 на 80 годишна возраст.¹³⁰ Во оваа студијата се анализирани и

следени вкупно 309 болни со ПЕ, 169 (54.69%) мажи и 140 (45.31 %) жени, на просечна возраст од (46.4 ± 9.2) (27 – 59) години. Доминираа болните од 50 до 69 години, вкупно 131 болен (42.4%), односно 199 (64.41%) од болните биле на возраст над 50 години. Овие податоци се поблиски со оние од ретроспективната студија од Националниот примерок од хоспитализирани болни (National Inpatient Sample) на Marshall, во која реферира застапеност на женскиот пол од 53 %, со средна возраст од 65 години.¹³¹

Во однос на дистрибуцијата по пол на болните во трите иследувани групи од студијава, пациенти од женски пол сигнификантно почесто беа застапени во групата лекувани со хепарин+ВКА (49.55% наспроти 35.71%), додека машкиот пол почесто беше застапен во групите лекувани со ДОАК (64.3% наспроти 50.45%) ($p=0.043$) и во третата група (70% наспроти 29.41%). Причината за оваа разлика не може да се објасни со дизајнот на оваа студија и отвара простор за понатамошни анализи од психолошки или социо-економски карактер. Проблемот е адресиран и во студијата GLORIA-AF (Phase III), каде López-Sendón et al. опишуваат дека 32.1% жени и 22.3% мажи примале ДОАК, додека 63% жени и 67.1% мажи биле поставени на ВКА и разликата ја објаснуваат со достапноста на лековите во Шпанија.¹³²

Пушењето е еден од мајорните ризик фактори за кардиоваскуларни болести. Иако ПЕ претставува потенцијално летална кардиоваскуларна болест, улогата на пушењето во нејзиното настанување и прогноза не е јасно одредена. Некои студии, како оние на McNugh и Rosovsky реферираат дека има поголема веројатност мажите со ПЕ да бидат активни пушачи.^{133,134} Од друга страна, во рандомизирана студија, Klok et al. покажуваат дека процентот на активни пушачи, на примерок од 311 болни со ПЕ, бил 61%, (од кои 30% актуелни пушачи), а компарацијата со 117 100 здрави испитаници покажала дека нема сигнификантна разлика во фракцијата на пушачи и непушачи со ПЕ (odds ratio (OR) 1.05, 95% CI 0.82–1.34).¹³⁵ Во студијава, преваленцијата на активни пушачи е 131 (42.39%), како поранешни пушачи се изјасниле 42 (13.59%), а 132 (42.72%) болни се непушачи. Споредбата на групите според пушачкиот статус не покажа сигнификантна разлика во однос на активните, поранешните или непушачите во трите групи (активни пушачи 41.44% и 44.29 во групите 1 и 2, $p=0.18$, и 47.06% во групата 3). Не е добиена сигнификантна разлика ни со групирање на болните во група кои никогаш не пушеле и група на активни и поранешни пушачи ($p=0.44$).

Stein реферира дека ВМІ односно обезноста, е независен фактор на ризик за ПЕ; веројатноста за ПЕ се зголемува паралелно со пораст на ВМІ¹³⁶. Во студијата на Veepen 59% од болните со ПЕ имале ВМІ од 25 до 35.¹³⁷ Просечниот ВМІ на болните од оваа студија е (28.54 ± 4.2), со распон од 19.1 до 42.3, при што не е регистрирана сигнификантна разлика помеѓу трите испитувани групи (28.78 ± 4.2 kg/m^2 , 27.77 ± 4.1 kg/m^2 и 28.53 ± 4.1 kg/m^2 за група 1, 2 и 3, соодветно, $p=0.08$) што е согласно со податоците од литературата.

Најголем број од болните со ПЕ манифестираат барем еден од карактеристичните симптоми, како што е градна болка, диспнеа или стегање во градите, хемоптизии, синкопа, палпитации или фебрилност. Клиничката манифестација е неспецифична и диференцијално дијагностички слична со неколку акутни, животни загрозувачки состојби како акутен миокарден инфаркт, ЦВИ, пнеумоторакс и слично, поради што е често субдијагностицирана. Во студијата на Stein, во период од 1945 до 2002 година, кај 78% од случаите со масивна емболија детектирана на обдукција, не било поставено сомнение за ПЕ *ante mortem*.¹³⁸ На серија од 800 пациенти со ПЕ од два центри во Италија, опишано е дека 80% од болните се презентирале со акутна диспнеа, 49% со градна болка, 24% со синкопа и 6% со хемоптизии. Интересно е дека само 1% од болните биле асимптоматски. ДВТ била регистрирана кај 3% од болните со акутна ПЕ¹³⁹ Во ова истражување најголем процент на болни се презентираа со отежнато дишење (92.81%), градна болка (80.14%), кашлица (62.33%), крвав искашлок (27.4%), фебрилност (20.89%) и синкопа 8.22% од болните). Не е регистрирана сигнификантна разлика во симптомите меѓу следените групи на болни. На првиот контролен преглед, диспнеа перзистираше кај 31.16% од болните, градна болка кај 26.71%, кашлица перзистираше кај 18.15% од болните и хемоптизии кај 3.43%. Двете групи беа хомогени и по дистрибуција на симптомите на ПЕ.

ДВТ беше документирана со доплер на длабоки вени кај 18.84% од болните. Податоците од литературата за коегзистенција на ДВТ и акутна ПЕ се различни и варираат од 10 до 93%, зависно од испитуваната серија на пациенти. Во поновите студии се реферира за процент од 56-61%, но не е јасно дали овој наод има влијание врз прогнозата на болеста¹⁴⁰ На контрола по терапија, длабока венска тромбоза перзистираше кај 12.61% пациенти од група 1 и 7.14% пациенти од група 2. Разликата достигна статистичка сигнификантност од $p=0.034$, односно болните третирани со ДОАК имале значително помалку резидуална ДВТ. Lyon et al. реферираат дека

„ривароксабан е барем подеднакво или малку поефикасен“ од ВКА антагонисти во првите три месеци третман на ДВТ и ПЕ.¹⁴¹ Во студија од 2015 со мета-анализа од Cochrane, која директно го компарира ефектот на ривароксабан и варфарин во третман на ДВТ и ПЕ, добиен е сигнификантен тренд на предност на ДОАК. Кога третманот бил продолжен по 6 месеци, оваа предност се губи.¹⁴²

Најчести клинички знаци асцирани со акутна ПЕ се тахикардија, знаци за периферен васкуларен колапс и промени во крвниот притисок. Систолниот и дијастолниот притисок се одлични прогностички знаци кај болните со ПЕ. Систолен притисок под 120 mmHg и дијастолен под 65 mmHg се асцирани со покачен ризик за интрахоспитална смртност, поради што вредностите за систолен притисок се вклучени во скоровите за процена на ризик от несакан исход на ПЕ.¹⁴³ Шок и хипотензија се присутни кај 5-10% од болните со акутна ПЕ.¹⁴⁴ Во оваа студија, хипотензија беше регистрирана кај 2.74 % од болните, додека хипертензија кај 27.05%. Не беше регистрирана сигнификантна разлика помеѓу анализираните групи.

На серија од 248 испитаници, Celik et al. ја анализирале сензитивноста на хематолошките параметри како предиктори за ПЕ, кај болни со суспектна клиничка презентација. Потврдена е позитивна корелација на нивото на тропонини со ширината на дистрибуција на еритроцити (RDW), но не и со соодносот неутрофили, лимфоцити, тромбоцити.¹⁴⁵ Уште во 1991 година, во студија на 189 консекутивни пациенти Monreal реферира дека кај болните со ДВТ не се најдени промени во бројот на тромбоцити, додека ПЕ значително го редуира бројот на тромбоцити, па препорачува дека кај секој болен со ДВТ кој нема симптоми на ПЕ треба да се направи вентилационо/перфузионо скен за исклучување на асимптоматска ПЕ.¹⁴⁶ Сличен наод е потврден и во студијата на Varol од 2011 година, каде покрај тромбоцитопенија кај болните со ПЕ, се сугерира дека постои независна корелација на средниот волумен на тромбоцитите (MPV) со димензијата на десната комора и овој параметар се сугерира како независен индикатор за процена на тежината на ПЕ.¹⁴⁷ Во оваа студија, иницијална тромбоцитопенија е најдена само кај 5.82 % од болните со ПЕ, уредни параметри на крвната слика 59.93%, додека анемија е најдена кај 26.13% кај група 1 и 18.57, односно 17% кај болните од група 2 и 3. Тромбоцитоза е најдена кај 11.76% во група 3, и 4.42% кај група 1 и 2, но разликата не достигна статистичка сигнификантност. Предиктивната вредност на хематолошките параметри во дијагностика на ПЕ не беше во фокус на ова истражување. Во анализа на евентуалните рани компликации од антикоагулантната терапија следени

се промените на нивото на тромбоцити по третиот ден од почеток на терапијата, при што тромбоцитопенија е регистрирана кај 5.41% од болните од група 1, 2.86% кај група 2 и 0% од група 3, но кај ниту еден болен истата не била под 30% од иницијалната вредност. Не е регистрирано крварење асоцирано со тромбоцитопенијата, ниту била потребна промена во третманот. Специфични атитела против хепарин не се одредувани кај ниту еден од болните. Во литературата инциденцијата на хепарин индуцирана тромбоцитопенија се проценува на 0.8-5% од болните кои примаат хепарин, но само кај една третина од нив се развива клиничка слика за која е потребен прекин на терапијата.

148

Д-димерите претставуваат продукти на раскинување на фибринот; покаченото ниво на Д-димери во крвта корелира со веројатноста за акутна ВТЕ односно ПЕ.¹⁴⁹ Дијагностичката вредност на Д-димерите кај ВТЕ е во исклучување на постоење на суспектна ВТЕ, односно ПЕ кај болни со ниска веројатност на клиничките скорови. Вредностите на Д-димери се дихотомизирани како позитивни или негативни, при што граничната вредност е 500 (кај болните со возраст над 50 години, се додаваат 50 ng/ml за секои 10 години возраст),¹⁵⁰ иако некои студии сугерираат дека комбинирањето на клиничките скорови за ПЕ и Д-димери под 1000 ng/ml е доволно за исклучување на акутна ПЕ во 99.95% при што се постигнува заштеда на контрастна компјутеризирата томографија.¹⁵¹ Во оваа студија просечните вредности на Д-димери кај болните со ПЕ во момент на дијагностицирање беа 3847.71 ± 4026.7 ng/ml (213 – 34667), без значителна разлика меѓу испитуваните групи, $p=0.97$. Кај 6 (2.05%) болни со потврдена ПЕ, Д – димерите биле под 500 ng/ml во моментот на дијагностицирање. Во својата студија од 2009 година, Моон реферира дека од 1722 болни, кај 5 (1.1%) болни со негативни Д-димери и ниска клиничка веројатност, односно кај 8 (9.3%) болни со негативни Д-димери и висока клиничка веројатност, ПЕ била потврдена со КТ ангиографија. Авторот препорачува игнорирање на негативните Д-димери кај сите болни со висока клиничка веројатност за ПЕ и ја потенцира важноста од следење на болните и понатамошна дијагностика со „имиџинг“ методи.¹⁵² Pasha et al. прикажуваат мета-анализа за одредување на негативната предиктивна вредност на ниските Д-димери и скоровите за клиничка веројатност, при што инциденцијата на фатална ПЕ со негативни Д-димери и ниска клиничка веројатност е 0.34%, а ризикот од фатална ПЕ и асоцирана смрт 1/1660 болни (0.06%, 95% CI 0.0017-0.46%).¹⁵³ Во литературата сеуште постои дебата за ова

прашање, при што клиничката процена мора да се постави над лабораториските параметри.

Во оваа студија, по завршување на акутната терапија, зголемени вредности на Д-димери беа измерени кај 36.49% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 57.14% пациенти на терапија со ДОАК, но разликата не достигна статистичка сигнификантност ($p=0.14$). Слични резултати реферираат и Legnani et al на серија од 527 болни третирани со варфарин и ривароксабан, при што во сите точки во тек и по престанок на терапијата, болните со ДОАК имале несигнификантно повисоки вредности на Д-димери во крвта. Авторите коментираат дека фармакодинамиката на ДОАК е различна од онаа на ВКА, но сепак, потребни се понатамошни студии за анализа на оваа разлика, како и вредноста на Д-димерите за следење на болните со ПЕ и процена на ризикот од рекурентни тромбемболични инциденти.^{154,155,156} Кај 25.68% од група 1, 10 % од група 2 и 11.76% од група 3 во оваа студија, воопшто не биле земени контролни Д-димери.

Електрокардиографската анализа е еден од клучните елементи при иницијалната процена на ПЕ. Наодот на S1Q3T3 е патогномоничен за ПЕ, но се јавува само кај околу 10% од болните со акутна ПЕ.¹⁵⁷ Masić-Dzanković реферира дека кај 43% од болните со не-масивна емболија и 70% од болните со масивна ПЕ се најдени S1Q3T3 промени на ЕКГ. Во истата студија 88% болни со масивна и 69.5% се презентирале со синус тахикардија над 90/минута.¹⁵⁸ Во нашата студија S1Q3T3 е најден кај 57 (19.52%) од болните, додека тахикардија над 90/мин кај 114 (36.89%), без сигнификантна разлика меѓу испитуваните групи. Атријална фибрилација е регистрирана само кај 4.7% од болните, поради што истата не е земена во регресионата анализа како независен фактор за несакан исход.

Хипооксијата е еден од клучните параметри во сите скорови за процена на тежината и прогнозата на акутната ПЕ и е важен параметар за планирање на изборот на терапија и индикациите за болничко и/или интензивно лекување. Во студијата на Nordenholz пулсоксиметријата (гранична вредност на сатурација од 92%) покажала сензитивност од 83%, специфичност од 68% и негативна предиктивна вредност од 99% за идентифицирање на ПЕ.¹⁵⁹ Кај болните од оваа студија, просечната сатурација на крвта со кислород изнесува 93%, 15 (59.87%) имале умерена хипооксија (СаО₂ 90-96%), а 42 (13.59%) сигнификантна хипосатурација под 90%. Групите беа хомогени и според

овој параметар за тежина на болеста ($p=0.47$) што ја овозможува понатамошната споредба на нивната прогноза во однос на тераписките модалитети.

Тромбофилијата е уште еден независен фактор на ризик за појава на ПЕ и параметар за одредување на долгорочниот тек на терапијата и ризикот од рекурентни тромботични епизоди. Вродената тромбофилија честа причина за ВТЕ и се открива кај 30-40% од болните со ДВТ, односно кај 25-30% од болните со ВТЕ.^{160, 161} Најчесто детектирани нарушувања се дефицит на протеин Ц, С и антиромбин 3, поретко се детектираат мутации на факторите на коагулација како FV Leiden, FXII, FXIII. Болните со тромбофилија имаат зголемен ризик од акутна ПЕ особено во помлада возраст, често развиваат тромбоза на повеќе локации и имаат склоност кон рецидиви на ВТЕ.¹⁶² Од друга страна, според Stern, тестирањето за тромбофилија не го менува значително клиничкото менаџирање на болните со ПЕ, ниту го подобрува исходот на болеста.¹⁶³ Мета-анализа на осум студии за третман на болни со тромбофилија со ДОАК и варфарин, не покажале разлика во стапката на крварење, и вкупен морталитет кај болните со ВТЕ.^{58, 164} Во оваа студија, тромбофилија беше детектирана кај 10.27% од болните, што е низок процент во споредба со податоците од литературата. Преваленцијата на тромбофилијата во општата популација не е дефинирана и зависи од спецификите на анализираната популација.¹⁶⁵

Процена на тежината на болеста и ризикот од компликации на нашиот материјал беше направен со калкулација на ПЕСИ и сПЕСИ скоровите за сите болни со достапни податоци. Просечниот ПЕСИ скор кај група 1 беше 75.84 ± 25.8 , а 73.84 ± 29.9 во група 2, без статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.59$), односно болните од двете групи беа избалансирани по тежина и ризик од 30 дневен морталитет. 66.21% од болните од група 1 и 60% од група 2 биле со низок ризик (ПЕСИ 1 и 2), 18.26%, односно 25.71 % со умерен ризик (ПЕСИ скор 3), додека 15.53%, односно 14.23% со висок ризик ПЕСИ 4 и 5). Според сПЕСИ скорот, само 47.95% болните од група 1 и 48.57% од група 2 имале низок ризик (сПЕСИ 1.1). Во третата група, 94.12% од болните имале ПЕСИ скор во прилог на низок ризик. ПЕСИ скорот е валидизиран воведен во клиничката пракса од 2007 година, и се потврдил како суверена метода за предвидување на ризик и селектирање на болните за рано отпуштање од болница или домашно лекување.^{166,167} Поради неговата непогодност за употреба во ургентни услови (потребни се повеќе клинички параметри за калкулација) во 2010 година Jimenes et al. го предлагаат поедноставениот сПЕСИ скор, кој е со адекватна точност и сензитивност.¹⁶⁸

Nordenholz et al. реферираат дека ПЕСИ скор од 2 има сензитивност од 83% (95% CI 52-98%), специфичност од 57% (95% CI 49-65%) и негативна предиктивна вредност од 98% (95% CI 92-100%).¹⁵⁹

Дистрибуцијата на пулмоналните емболуси на КТ, опсежноста на зафатеното пулмонално стебло и присуството на плеврална ефузија и паренхимски промени е зависно од големината на мобилизираните тромби и бројот на дешаржи во циркулацијата. Во серија од 487 консекутивни болни со ПЕ, de Monyé et al. опишуваат дека централните и лобарните ПА биле зафатени кај 51%, сегментните кај 27% а изолирана субсегментна емболија била најдена кај 22% од болните.¹⁶⁹ Дистрибуцијата на КТ наодите на пациентите од оваа студија покажува дека масивна/мултипла емболија е дијагностицирана кај 18.84% од болните, главни, големи и лобарни крвни садови биле зафатени кај 5.14%, 14.38% и 25% соодветно, додека сегментна и субсегментна емболија е најдена кај 14.04% и 18.84% од испитаниците, без значителна разлика кај анализираниите групи ($p=0.38$). Групирање на наодите покажа дека централна тромбоемболија (главни + големи + лобарни ПА) беше најчест КТ наод кај пациентите од група 1 и 2 (45.05% и 42.86%), следено од наод на периферна (сегментна + субсегментна) тромбоемболија (36.49% и 37.14%) и масивна тромбоемболија (18.47% и 20%) соодветно. Помалиот процент на периферни, субсегментни емболии во нашиот материјал, укажува на можната субдијагностицираност на олигосимптоматските, немасивни ПЕ во нашата средина. Билатерална ПЕ имаа 46.85% пациенти од група 1, 50% од група 2 и 52.54% од група 3. Плеврален излив најчесто беше детектиран кај пациентите од група 3 (58.82%, потоа од група 1 (43.69%) наспроти група 2 (31.43%), но статистички, разликата не беше сигнификантна ($p=0.69$) Според Porcel et al., инциденцијата на плеврална ефузија кај акутна ПЕ е од 19-61%, зависно од анализираниата серија и методот на визуелизација 23% на радиографија на бели дробови и до 60% со КТ).¹⁷⁰ Во нашата студија белодробен инфаркт несигнификантно почесто беше детектиран кај пациентите на терапија со промени на терапијата (58.82%), со ДОАК (41.43%), наспроти (36.04%) со терапија со ВКА, што соодветствува со сличните наоди реферирани во литературата. Во студија на 1756 болни, Panjwani et al. регистрирале белодробен инфаркт кај 62 % болни со и 32% болни без плеврална ефузија.¹⁷¹

Актуелните водичи препорачуваат задолжително следење на болните по акутна епизода на ПЕ по 3-6 месеци, при што клучниот параметар претставува синдромот на

перзистентанта диспнеа.¹⁷² За процена на постоење на резидуални тромби, при сомневање за СТРЕН или при скрининг за неоплазма се препорачува контролна КТ ангиографија.¹⁷³ Во оваа студија КТ контролите кај болните се правени според процена на ординирачкиот пулмолог и тоа, на 3, 6 и 12 месеци по иницијалната ПЕ. Резултатите покажуваат дека кај 79 (25.57%) од болните не е направена ниту една КТ контрола во тек на целокупниот третман. По една КТ контрола е направена кај 153 (49.51%) од болните, без значителна разлика помеѓу групите. По две КТ контроли се направени кај 41 (13.37%) од болните, каде е регистрирана сигнификантна разлика помеѓу групата третирана со ДОАК и останатите две групи ($p=0.02$). Оваа разлика има и клиничка сигнификантност и укажува на заштедата на примената зрачна доза кај болните третирани со ДОАК.

Што се однесува до резултатите од направените КТ контроли на нашиот материјал, статистичката анализа потврди сигнификантно различен КТ наод по 3 месеци од почетокот на терапијата, во зависност од модалитетот на терапија ($p=0.04$), односно пациентите третирани со ДОАК сигнификантно почесто имаа нормален КТ наод од пациентите на терапија со хепарин+ВКА (30% наспроти 16.22%, $p=0.0112$). Stein et al. опишуваат дека по 7 дена од терапија настанува комплетна резолуција на тромбите кај 44% од болните со акутна ПЕ, додека по 28 дена 81% од болните имале нормален КТ.¹⁷⁴ Во студија на 264 болни van Es et al, реферираат за помал процент на комплетна рзолуција (31 до 44%), без сигнификантна разлика кај болните третирани со ВКА и ривароксабан.¹⁷⁵ Alonso Martinez et al. реферираат дека кај 28% од болните со акутна емболија во нивната студија не бил направен контролен КТ, додека од оние со контроли, резолуција на тромби била регистрирана кај 74%.¹⁷⁶ Низа на студии и мета-анализи реферираат дека во најмала рака, директните орални антикоагулантни лекови се не-инфериорни во смисол на ефикасност во однос на ВКА антагонистите,^{99, 177, 178} додека Brekelmans et al. реферираат за помал процент на рекурентна ПЕ кај болните третирани со едоксабан отколку со варфарин на нивниот материјал.¹⁷⁹ Интересно е да се нагласи дека разликата во ефикасноста на двата модалитети на терапија во нашата студија се изедначува на резултатите од КТ контролите по 6 месеци од акутната ПЕ (27.03% наспроти 18.57%, $p=0.15$ нормален КТ наод; перзистентни тромби 4.05% наспроти 4.29%, $p=0.93$). На контролите направени по 12 месеци добиен е нормален КТ наод кај значително поголем процент на болни од група 1 (20.27% наспроти 5.71%, $p=0.0045$), но оваа разлика мора да се земе со резерва бидејќи само кај 5 болни од групата третирана

со ДОАК воопшто е направен КТ по 12 месеци, од кои кај 4 наодот бил нормален. Перзистентни тромби по 12 месеци од терапија беа детектирани кај 1.35% пациентите на терапија со хепарин+ВКА и 1.43% пациенти на терапија со ДОАК ($p=0.96$), без предност на било кој од модалитетите на терапија.

Cohen et al. анализираат податоци од националниот регистер за ВТЕ на Шведска, при што од 3455 вклучени болни во периодот од 2013 до 2015 година, 40.5 проценти имале ПЕ. Најчестите коморбидитети во оваа серија болни биле кардиоваскуларни болести (со исклучок на хипертензија) - 45.5%, хипертензија кај 42.3% од болните и дислипидемија – 21.1%, бубрежна болест имале 6%, хепатална инсуфициенција 2.4%, додека податок за ЦВИ 2.2% од болните со ПЕ.¹⁸⁰ Во оваа студија историја на придружни хронични состојби имаа 73.33% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 74.82% пациенти на терапија со ДОАК, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.89$). Со еден коморбидитет беа регистрирани 33.33% и 27.14% пациенти, соодветно во групите 1 и 2, додека со два коморбидитети беа регистрирани 40% и 47.14% пациенти, соодветно во групите хепарин+ВКА и ДОАК. Најчесто регистрирани коморбидитети се кардиолошки и респираторни ентитети и неоплазми (21.04%, 17.48% и 17.16%, соодветно) потоа ДВТ и дијабет со 11.65% и 10.36% и најретко психијатриски состојби, хронична бубрежна и хепатална инсуфициенција, ЦВИ и ПЕ асоцирана со КОВИД-19 (7.44%, 7.12%, 6.14% и 6.14%, соодветно). Во ретроспективна анализа на Шведска популација од 1.48 милиони луѓе, опишана е застапеност на карциноми со 21.3 %, срцева слабост во 18.9%, ДВТ 18.6%, при што мултиваријантната анализа потврдила дека конкомитантното присуство на коморбидитети ја зголемува веројатноста за ВТЕ (ПЕ и ДВТ), и значително влијае за полоша прогноза на болеста.¹⁸¹

За процена на веројатноста за десет годишен морталитет кај болните со коморбидитети, во оваа студија е калкулиран Charlson Comorbidity Index, кој имаше просечна вредност од 3.5 ± 2.5 во групата со хепарин+ВКА, 3.6 ± 2.8 во групата ДОАК, и медијална вредност од 3 во групата хепарин+ВКА, 4 во групата ДОАК, без сигнификантна разлика ($p=0.92$) и 1.0 ± 1.13 (0 – 3) кај групата со промени на терапија, односно проценетото десет годишно преживување кај најголем број од болните било најмалку 77%.

Витамин К антагонистите се употребуваат повеќе од 6 децении како суверена и ефикасна антикоагулантна терапија, но нивната примена е поврзана со проблеми поради интеракцијата со храна и нестабилната фармакодинамика кај разни болни поради што е

неопходно индивидуално приспособување на дозата на лекот, врз основа на податоците од тромботестот, односно ИНР.^{182,183} Иако рутинско, одредувањето на ИНР кај големиот број на болни кај кои е индицирана антикоагулантна терапија претставува технички, организациски и финансиски предизвик за здравствените системи, траума и nelaгодност за болните и конзумира броен здравствен персонал. Воедно, дозирањето според индивидуални шеми, потребата од диететски прилагодувања и слично продонесуваат кон ниска комплијанса на болните, што резултира со потешкотии во одржувањето на вредноста на ИНР во терапевски рамки.¹⁸⁴ Во голем број студии се реферира дека само од 25 до над 65% од болните биле во терапевски ранг на ИНР при редовните контроли.¹⁸⁵ Во литературата е воведен терминот „Time to Treat Ratio (TTR)“, дефиниран како „процент на време во кое болниот на ВКА бил во терапевски ранг“, како обид за квантифицирање на стабилноста на третманот со ВКА.^{186, 187} Во студијата на Ng et al. со 300 болни третирани со варфарин, просечниот TTR изнесувал $47.0 \pm 17.3\%$, односно само една четвртина од болните имале добар ИНР.¹⁸⁸ Во оваа студија, ИНР е следен кај болните од првата група и делумно од третата група (во периодот кога биле на терапија со ВКА). Параметрите за вреднување на ИНР се претставени како денови до првиот постигнат ИНР од 2-3, број на семплирања потребни да се добие првиот ИНР 2-3 и процент на анализите вон терапевски ранг во однос на сите земени контроли во тек на првата година од третманот со ВКА. Кај најголем број од болните ИНР од 2-3 бил достигнат по 2-4 обиди, но има болни кај кои биле потребни и по 7-11 обиди за влегување во терапевски ИНР, а 9 болни никогаш немале задоволителни вредности на ИНР. Просечниот број на денови потребни за да се достигне ИНР 2-3 изнесува 48.76 ± 62.3 , со медијана 26.5 (11 – 58.5). 81 (36.48%) од болните не постигнале оптимален ИНР во тек на првиот месец од терапија, односно во текот на хоспитализацијата и терапијата со нискомолекуларен хепарин, поради што хоспитализацијата била непотребно пролонгирана или болните биле испишувани со неадекватен ИНР, за амбулантско регулирање на шемата за терапија. Анализата на процентуалната вредност на примероците кои биле вон терапевски ранг окажа дека $58.69 \pm 20.4\%$, биле со ИНР вон 2-3, медијана 60 (44.44-72.7); кај 9 од 222 (4.06%) болни ниту една анализа на ИНР во тек на 1 година не била во оптимален ранг.

Проценетиот морталитет од ПЕ е многу различен во различни студии од литературата и варира од 18-48% во првите 30 дена и 19-30% во тек на 6 до 12 месеци по акутната ПЕ,¹⁸⁹ зависно од карактеристиките на вклучените болни во дадената серија (просечната возраст, присутни коморбидитети, општа популација), од базата од која

потекнуваат болните (општи болници, ургентни центри, хируршки или оддели за интензивна нега), како и од тоа дали се вклучени обдукциони наоди и дали е рефериран “all-cause” морталитет или специфичен морталитет поради ВТЕ. Janata et al. реферираат за стапка на морталитет од 80%, 77% и 43% кај болни на механичка вентилација, по кардиопулмонална ресусцијација или тромболитична терапија, за разлика од 1 до 2% кај стабилни болни со низок ризик.¹⁹⁰ На нашиот материјал стапката на вкупната смртност изнесуваше 19.37% во групата пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 17.14% во групата пациенти на терапија со ДОАК, односно просечниот морталитет во тек на периодот на следење на болните изнесува 18.49%, при што не е регистрирана сигнификантна разлика ($p=0.68$), односно, модалитетот на терапија немаше сигнификантно влијание на смртноста на пациентите со ПЕ. Кумулативниот морталитет (калкулиран на целиот материјал) е 17.8%. Во третата група не е регистриран смртен случај и покрај промените во типот на антикоагулантна терапија. Болните од оваа група почесто се јавувале на контрола на Клиниката, имале значително почести КТ контроли (49.51%, наспроти 58.82% болни со барем една КТ контрола), подобар ПЕСИ скор (48.1%, наспроти 94.2% болни со низок ризик) и помал просечен скор на коморбидитети (3.5 наспроти 1), поради што разликата во морталитетот веројатно не би требало да се припише на видот на терапија. Не е регистрирана значителна разлика во половата застапеност кај болните со смртен исход (50.91% жени наспроти 44.09% мажи).

Просечното време од поставена дијагноза до настапување на егзитус изнесуваше 117.4 ± 164.9 денови во групата хепарин+ВКА, 127.5 ± 90.5 денови во групата ДОАК; медијаната на времето од поставена дијагноза до настапување на егзитус изнесуваше просечно 69 денови, 43 дена во групата хепарин+ВКА, 126 денови во групата ДОАК, односно рана смртност беше почеста во групата третирана со ВКА ($p=0.012$). Во нашата серија, 18.6% од болните третирани со хепарин+ВКА егзитирале во првите 7 дена од поставената дијагноза и 23.2% во периодот меѓу 8 и 30 дена. Наспроти ова, кај болните третирани со ДОАК, не е регистриран ниту еден смртен случај во првите 7 дена, додека 8.33% егзитирале во периодот од 8 до 30 дена, односно раниот морталитет бил значително поголем кај првата група, $p=0.031$. Доцната смртност, по 120 дена од дијагноза, која се смета дека не е директно асоцирана со акутниот инцидент на ПЕ, е регистрирана почесто кај болните од студијава кои беа третирани со ДОАК (гранична сигнификантност од $p=0.05$). Од 19 болни кои егзитирале во тек на првите 30 дена, двојно поголем број беа застапени жени 12 (63.16%), отколку мажи 7 (36.84%).

Просечната возраст изнесуваше (65.37 ± 16.8) (24 – 84), од кои на терапија со Хепарин + ВКА беа поставени 18 (94.74%), а со ДОАК беше третиран 1 болен (5.26%).

Најчести причини за ран морталитет асоциран со акутна ПЕ се акутна респираторна слабост, срцево попуштање, односно кардиопулмонален арест и крварење.¹⁹¹ Во оваа студија крварење било причина за ран смртен исход само кај 2 (10.53%) болни. Мултиваријантната логистичка регресиона анализа на нашата кохорта како сигнификантни предиктори за смртен исход ги детерминираше: возраста ($p=0.02$), СПЕСИ ($p=0.008$), постоењето на коморбидитети ($p=0.01$), малигни заболувања ($p=0.005$) и опсегот на тромбоемболијата на КТ ($p=0.036$). Зголемувањето на возраста за 1 година ја зголемува шансата за смрт за 3.3% (OR=1.033, 95%CI 1.005-1.061).

Blondon et al. реферираат дека кај серија од 38.995 пациенти од РИЕТЕ регистрот, раната смртност била двојно поголема кај болните со масивна отколку оние со не-масивна ПЕ.¹⁹² Слична состојба е регистрирана и во оваа студија, при што кај 9 (47.37%) болни со рана смртност, регистрирана е масивна ПЕ, кај 6 (31.58%) централна, а само кај 4 болни (21.06%), периферен тип на ПЕ. Опсегот на тромбоемболијата на КТ беше сигнификантно различен кај умрените и живи пациенти ($p=0.00065$) и се потврди како независен ризик фактор за смртен исход и во нашата студија; живите пациенти почесто имаа КТ наод на периферна тромбоемболија (41.34% наспроти 18.18%), додека умрените пациенти почесто имаа наод на масивна тромбоемболија (32.73% наспроти 14.96%). Alonso Martinez et al. покажале дека пациентите со централен тип на ПЕ имале 40% „all-cause“ морталитет, за разлика од 27% кај оние со сегментна и субсегментна ПЕ, со OR 1.81 [confidence interval (CI) 95% 1.16-1.9]. Болните со централна ПЕ имале пониско преживување дури и по исклучување на варијаблите кои влијаат на морталитетот ($p=0.018$).¹⁹³ Нашите резултати покажаа дека пациентите со КТ наод за масивна тромбоемболија имаат за околу 2.6 пати поголема шанса за смрт (OR=2.647, 95%CI 1.065 – 6.579) од пациентите со наод на централна тромбоемболија.

Плевралниот излив и белодробниот инфаркт не беа сигнификантно различни во популацијата на умрени и преживевани болни (41.82% наспроти 40.55%; $p=0.86$ и 38.18% наспроти 37.8%, соодветно; $p=0.96$).

Chen et al. покажуваат дека стапката на целокупниот морталитет (“all-cause mortality”) асоциран со ПЕ расте во периодот по 30 дена од иницијалниот инцидент на ПЕ, и двојно се зголемува до крајот на првата година. Зголемен ризик за морталитет имаат болните со претходни ВТЕ, хронични срцеви и белодробни болести, хипертензија, ЦВИ, а најчести причини за смрт се рецидивантни ВТЕ, мултиорганска слабост и

малигни болести.¹⁹⁴ Masotti et al.¹⁹⁵ прикажуваат стапка на рана смртност од 6.5% кај 2.288 пациенти, а во студијата на Vedovati et al. глобалниот морталитет достигнува до 18%.¹⁹⁶ Аналогно, во оваа студија раниот морталитет беше 6.15%, додека вкупниот изнесува 18.49%. Во целокупниот анализиран период, најчеста причина за смртен исход во нашата студија беше коегзистентна малигна болест кај 32.73% од болните, потоа рецидивантна ВТЕ кај 20%, и мултиорганска инсуфициенција кај 16.36%, без сигнификантна разлика помеѓу двата тераписки модалитети. ($p=0.67$) Во периодот до 30 дена, ВТЕ се јавува како причина за смрт значително почесто ($p=0.0005$), додека малигните болести се почеста причина за смртен исход во подоцниот период. Коморбидитетите се независен ризик фактор за поголема смртност кај болните со ВТЕ. На серија од 376.140 болни од САД хоспитализирани поради акутна ПЕ, Gupta et al. покажуваат дека најчести коморбидитети асоцирани со смртен исход покрај кардиоваскуларните болести, биле обезност, дијабет тип 2, малигни болести, и хронична бубрежна инсуфициенција.¹⁹⁷ Во нашата студија, придружни хронични состојби беа најдени сигнификантно почесто кај болните со смртен исход (94.55% наспроти 68.89%; $p=0.000$). Споредбата на умерените и живи пациенти во однос на типот на присутен коморбидитет се потврди како статистички сигнификантна за коморбидитетите: дијабетес мелитус ($p=0.0096$) и малигни заболувања ($p<0.0001$). Логистичката регресиона анализа покажа дека пациентите со коморбидитети имаат за околу 4.4 пати поголема шанса за смрт ($OR=4.436$, 95% CI 1.296 – 15.183) од оние без придружни болести, при што малигните заболувања даваат 3.5 пати поголема шанса за смрт ($OR=3.475$, 95% CI 1.454 – 8.305).

Цереброваскуларни заболувања, психијатриски болести, хронична бубрежна и хепатална инсуфициенција, белодробни заболувања, срцеви заболувања како коморбидитети несигнификантно почесто беа регистрирани кај умерените пациенти, додека длабока венска тромбоза несигнификантно почесто беше регистрирана кај пациентите без смртен исход во тек на следениот период. За разлика од студијата на Gupta, во нашата студија не е потврдено сигнификантно влијание на пушачкиот статус како фактор за морталитет. Починатите и живи пациенти не се разликуваа сигнификантно во однос на пушачкиот статус, споредувани во однос на дистрибуција на пациенти непушачи, пушачи и поранешни пушачи ($p=0.53$).

Vach et al. ја анализираат вредноста на поедини параметри од клиничката слика и најчесто употребуваните скорови за предикција на раниот морталитет кај болните со

ПЕ.¹⁹⁸ Високо сигнификантна моќ за предикција била регистрирана за срцевата фреквенција и притисок, фреквенцијата на дишење, потреба од механичка вентилација, вентрикуларна тахикардија, акутна бубрежна слабост. Поголема веројатност за смртен исход имале и болните кои се презентирале со акутна диспнеа, додека другите симптоми, како кашлица, хемоптизии и претходен третман со антикоагуланси, немале предиктивна вредност. Што се однесува до употребените скорови, студијата дава предност на оригиналниот ПЕСИ скор, APACHE II и Glasgow Coma Score, во однос на cПЕСИ, кој не се покажал доволно сензитивен кај болните со потешка клиничка слика. Од друга страна, во студијата за валидизирање на cПЕСИ скорот, Jimenez et al. покажуваат дека двата теста се не-инфериорни и препорачуваат дека cПЕСИ може да се користи за исклучување на висок ризик кај болни со акутна ПЕ, како и за селекција на болните за домашно лекување,¹⁹⁹ поради што овој скор е вклучен и препорачан скоро во сите нови водичи. Во нашиот материјал кај 4 (20.0%) од болните со смртен исход во првите 30 дена била пресметана ниска веројатност за летален исход (ПЕСИ скор 1 и 2), 3 болни (15.0%) имале ПЕСИ скор 3- умерена веројатност за летален исход, додека 12 (60,0 %) имале ПЕСИ 4 и 5, односно висока веројатност за летален исход. Анализата на cПЕСИ скорот покажа дека 19 (95.0%) од болните со ран морталитет имале висока веројатност за летален исход, додека само 1 болен (5,%) имал cПЕСИ скор 1.1, односно пациентите со ПЕСИ 8.9 споредено со пациентите со cПЕСИ 1.1 имале за околу 6.5 пати поголема шанса за смрт (OR=6.538, 95% CI 1.639 – 26.083).

Во оваа студија cПЕСИ не го предвидел леталниот исход кај 1 болен, додека 3 од болните биле стратифицирани како висок ризик, иако ПЕСИ скорот ги рангирал како 1 и 2. Во обид да ја утврдиме на ПЕСИ и cПЕСИ за вкупен и ран морталитет од ПЕ на нашиот материјал, направена е логистичка регресиона анализа со која се потврди дека и двата скор се сигнификантни предиктори за вкупниот морталитет ($p=0.005$, $p=0.001$) соодветно. Wald вредноста од 1.171 за ПЕСИ и 2.345 за cПЕСИ покажува дека во нашата кохорта cПЕСИ скорот има поголем придонес, односно поголема значајност во предикција на вкупен морталитет од ПЕ компарирано со ПЕСИ скорот. Како сигнификантен предиктор за ран морталитет се потврди само cПЕСИ скорот ($p=0.048$). Cohen's карра индексот од 0.64 сугерира дека двата скор презентираат добра до умерена согласност.

Просечниот ПЕСИ скор имаше вредност од 99.06 ± 20.8 во групата 1 и 68.96 ± 24.7 во групата 2, разликата од просечни 30.1 скорови меѓу групите живи и умрени беше статистички сигнификантна, за $p < 0.0001$. Статистички сигнификантна разликата меѓу

групите умрени и живи пациенти беше потврдена и за сПЕСИ скоровите, анализирани како вредности 1.1 и 8.9 ($p=0.000$). Починатите пациенти со ПЕ имаа значајно повисоки ПЕСИ скорови од преживеаните. Сепак, 12 болни кои починале, од кои 4 со ран морталитет имале ПЕСИ скор 1 или 2, односно скорот не го предвидел смртниот исход. Од овие 4 болни, кај 3 причина за смрт бил рецидив на ПЕ, додека кај 1 мултиорганска болест. Резултатите од оваа студија отвараат простор за дискусија и во однос на значењето на ПЕСИ скорот 3. Кај 20 болни со смртен исход, од кои 4 со ран морталитет, ПЕСИ скорот имал вредност 3. Од 4 болни со ран морталитет и скор 3, 2 починале поради рецидив од ПЕ, 1 поради мултиорганска болест и 1 поради придружна малигна болест. Овој наод сугерира дека и болните со умерен ризик е потребно да бидат следени барем во иницијалниот период на лекување, бидејќи се во ризик од несакан исход. Во студија на 526 болни со акутна ПЕ. Lankeit et al. покажуваат дека коминирањето на високосензитивен тропонин (гранична вредност од 14 pg/mL) и вредностите од сПЕСИ, имаат висока прогностичка осетливост и негативна предиктивна вредност за ран, 30-дневен, морталитет. Сепак нивната ефикасност опаѓа со зголемување на времето од иницијалниот инцидент, па авторите опишуваат дека 9.9% од болните егзистирале по 6 месечен период,²⁰⁰ што соодветствува со резултатите од нашата студија. Од 127 болни со низок ризик на почеток во серијата на Lankeit et al., 52 болни починале во 6-месечниот период, што покажува дека овие предиктори се валидни претежно за процена на раниот морталитет. Во мултицентрична кохортна студија изработена во 2016 и 10-17 година во САД, Barnes et al. сугерираат дека употребата на било која поединечна алатка за стратификација на ризик кај ПЕ не е адекватна за точна процена на исходот на болеста. Анализата на нивните податоци покажала дека разните алатки имаат умерена вредност да го проценат краткорочниот морталитет кај болните со акутна ПЕ и дека има недоволна асоцијација помеѓу различни скорови за индивидуални болни. Поради ова авторите препорачуваат комбинирање на скоровите и клиничките параметри и ја потенцираат потребата од развивање и валидизирање на подобри алатки за процена на ризик кои би понудиле бенефит во третманот на болните и во научните истражувања.

201

Логистичката регресиона анализа на морталитетот во зависност од анализираниите варијабли во нашата студија потврди дека возраста, скорот на ПЕСИ, сПЕСИ, присутните коморбитидитети, дијабетот, малигните болести и зафатеноста на пулмоналните артерии на КТ имаат улога на независни ризик фактори за смртен исход ($p=0.000$, $p=0.042$, $p=0.000$, $p=0.001$, $p=0.015$, $p=0.000$ и $p=0.019$, соодветно).

Според Ebner et al. најчестите причини за ран морталитет асоциран со акутна ПЕ се десно срцева слабост, кардиоваскуларно попуштање, крварење, ран рецидив на ВТЕ и интрахоспитални инфекции. Во периодот од 6 до 12 месеци по ПЕ, покрај рецидивантната ВТЕ, значајно место имаат и мултиорганската болест, кардиоваскуларните инциденти и активните малигни болести, додека по првата година, карциномот доминира како причина за „all-cause“ морталитет.²⁰² Слично, од вкупно 55 починати од болните во оваа студија, кај 11 причина за смрт бил рецидив на ВТЕ; рецидив на ПЕ имале 5 (9.09%), 4 до 90 дена и 1 подоцна од 90 дена. ВТЕ статистички сигнификантно почесто се јавува како причина за смрт во периодот до 30 дена ($p=0.0005$), додека малигните болести се почеста причина за смртен исход во подоцниот период. Останатите причини за смрт не биле значително различни во раниот и доцниот период.

На нашиот материјал направивме и анализа на влијанието на вредностите на ИНР врз морталитетот на болните третирани со ВКА. Дури 21 од 42 болни со летален исход (50%) воопшто немале редовни контроли на ИНР, а 2/ 42 никогаш не постигнале ИНР во тераписки ранг. Просечно 54.6 % од контролите биле вон тераписки ранг. Од друга страна, од 180 болни без летален исход само кај 13 (7.22%) нема подеаток за редовни ИНР контроли ($p=0.0000$); кај 14 од останатите 167 никогаш не бил постигнат ИНР 2-3. Статистичката анализа покажа дека болните кај кои воопшто не бил испитан ИНР значително почесто завршиле со летален исход ($p=0.0000$). Не е регистрирана сигнификантна разлика во однос на просечното време на ИНР вон тераписки рамки ($p=0.49$) и бројот на анализи до ИНР 2-3 помеѓу преживеаните и болните со смртен исход ($p=0.115$ и $p=0.1$). Gallagher et al. реферираат дека ризикот од рекурентна ВТЕ и смртен исход по акутна ПЕ е помал колку што е поголемо времето во тек на кое болниот бил во тераписки ранг на ИНР. Просечниот ТТР во нивната студија бил 57%, а најдобар исход имале болните со ТТР над 70%.²⁰³

Крварењето е најважната и најочекуваната компликација при третманот со антикоагулантни лекови. Впрочем, целта на антикоагулантната терапија е да се индуцира контролирано намалување на коагулабилноста на крвта, заради превенција на рекурентни формирања на тромби во венската циркулација. Годишната инциденција на крварење во тек на терапија со орални антикоагулантни лекови изнесува 10-17% за сите реферирани крваречки инциденти, 2-5% за мајорно крварење, 0.5-1% за фатално крварење и 0.2-0.4 % за интракранијално крварење,²⁰⁴ но податоците во литературата во голем дел зависат и од дизајнот на студиите кои го регистрирале крварењето и од

начинот на градација на неговиот интензитет.²⁰⁵ Бројни фактори влијаат на ризикот од крварење во тек на ОАК, меѓу кои индивидуалните карактеристики на болниот (старост, женски пол), интензитетот (ИНР > 4.5), дозирањето и квалитетот на ординираниот лек, употребата на храна и конкомитантни болести и терапија.²⁰⁶

Изборот на типот на антикоагулантна терапија, особено безбедносниот профил на новите директни ОАК, континуирано е предмет на интерес на бројни студии. Во студиите EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-Extension следена е ефикасноста и безбедноста на ривароксабанот во споредна со варфарин кај 3449 болни. Во тек на првата година со ОАК терапија, стапката на крварење била иста кај двата терапевски модалитетити (8.1%). Со пролонгирање на терапијата ефикасноста на ДОАК пораснала за сметка на поголема инциденција на крварење.²⁰⁷ Во ROCKET-AF студијата (patel 2011) ривароксабанот покажал поголема ефикасност без значителна разлика во стапката на крварење (3.60%, наспроти 3.45%). Компарацијата на повеќе студии покажала дека ризикот од крварење е поголем со ДОАК само кај болни со бубрежна инсуфициенција и гастроинтестинални неоплазми.²⁰⁸

За разлика од горенавените податоци, нашите резултати покажаа статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на дистрибуција на пациенти со и без крварење, и со повеќе епизоди на крварење ($p=0.037$). Крварење беше регистрирано кај 14.86% од пациентите на терапија со хепарин+ВКА, 25.72% од пациентите на терапија со ДОАК и 23.53% од пациентите кои имале промени од еден во друг модалитет на терапија. Вкупната стапка на крварење на целиот материјал изнесува 17.78%, без разлика во однос на полот. Несигнификантно почесто беше регистрирано крварење кај болните од повисоките возрасни групи, што е во согласност со податоците од литературата.

Анализата на можните фактори кои би влијањеле на стапката на крварење кај нашиот материјал, покажа дека ни ПЕСИ, сПЕСИ скорот, присутните коморбидитети, ССИ скорот немале сигнификантно влијание ($p=0.117$, $p=0.845$, $p=0.106$ соодветно). Анализата на посебните придружни состојби покажа дека значително поголема склоност кон крварење имале само болните со придружна белодробна болест и ЦВИ ($p=0.019$ односно $p=0.0046$). Пушачкиот статус, тромбофилијата и КТ наодот неаа значително влијание врз стапката на крварење на нашиот материјал ($p=0.91$, $p=0.86$ и $p=0.61$ соодветно).

Повеќе од една хеморагична епизода беше регистрирана кај 0.45% пациенти на терапија со хепарин+ВКА, 2.86% пациенти на терапија со ДОАК и 5.88% болни со

промени на терапија.. Поради нехомогената дистрибуција на болните со КОВИД-асоцирана ПЕ (поголем број во групата со ДОАК) и познатиот факт дека болните со КОВИД имаат поголема склоност кон крварење поради васкулитичните промени на крвните садови и специфични нарушувања на коагулацијата^{209,210}, ја анализиравме и стапката на крварење по исклучување на болните со КОВИД. Разликата остана статистички значајна и без болните со КОВИД. (26.32% кај болните на ДОАК vs 15.27% со ВКА, $p=0.041$). Во оваа анализа, хеморагични епизоди беа регистрирани кај 0.46% пациенти на терапија со хепарин+ВКА и 3.51% пациенти на терапија со ДОАК. Несогласувањето на нашите резултати со оние од литературата може да се должи и на фактот дека ДОАК се релативно нови на нашиот пазар, често се потенцира достапноста на специфични антидоти за крварење, поради што болните и докторите имаат зголемена алертност во тек на третманот со ДОАК. Дополнителна причина може да е и податокот дека голем процент од болните (32.34%) третирани со ВКА не правеле редовни контроли (регистраани се и паузи од 6 месеци помеѓу две ИНР контроли), односно воопшто не направиле контрола (дополнителни 14.46%) поради што е можно да не биле евидентирани сите минорни и умерени крваречки инциденти. Терапија за крварење несигнификантно почесто примале пациентите на терапија со ДОАК (61.11% наспроти 36.36% ($p=0.09$), што е согласно со горенаведените резултати.

Анализата на интензитот на крварење покажа дека минорно крварење почесто беше регистрирано во групата хепарин+ВКА (51.52% наспроти 27.78%, $p=0.11$) и (51.52% наспроти 33.33%, $p=0.24$; умерено и масивно крварење почесто беше регистрирано во групата ДОАК (44.44% наспроти 33.33%, $p=0.43$ и 27.78% наспроти 15.15%, $p=0.28$). Иако клинички релевантна, разликата не достигна статистичка сигнификантност. Слично, наод на поинтензивно крварење кај група на повозрасни болни третирани со дабигатран 2x150 мг е опишан во студијата на Sharma et al.²¹¹ На серија од 562 болни од РИЕТЕ регистрот третирани со едоксабан, Camporese et al. опишуваат инциденција на мајорно крварење кај 1.42%, при што процентот бил помал кај болните третирани со помала доза (30 наспроти 60 мг), за сметка на зголемување на стапката на смртност од рекурентни инциденти на ВТЕ.²¹²

Просечното време на појава на крварење од моментот на поставена дијагноза во оваа студија изнесуваше 107.8 ± 104.8 , 98.6 ± 74.1 и 104.5 ± 1 денови, соодветно во трите групи, со медијаната на ова време беше 81, 95 и 105 денови, без значителна разлика ($p=0.87$), односно најголем број крваречки инциденти се случиле во тек на првите 3 месеци од терапија, што е во согласност со податоците од литературата. Palareti et al.

реферираат дека најголем дел од крварењата кај болните од нивната студија биле во првите 3 месеци (RR 1.75, $p < 0.001$). Инциденцијата на крварење била 7.6%, а една петина од инцидентите биле кај болни со ИНР < 2 .²¹³ Во нашата студија, ИНР под два е измерен кај 19.35% од болните во момент на крварење, 29.03% имале ИНР во тераписки ранг, исто толку имале ИНР од 3-5, додека 16.13% од болните имале ИНР > 5 . White et al. покажуваат дека најголемите стапки на морталитет и крварење се регистрирани кај болни со ТТР под 60% наспроти оние со ТТР над 75%.²¹⁴ Во оваа студија, процентот на ИНР вон тераписки ранг на болните кои крвареле бил 56.62 ± 19.2 , во однос на 58.15 ± 21.9 кај оние кои не крвареле без значителна разлика ($p=0.72$).

Регистрирана е статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи и во однос на одлуката да се прекине антикоагулантната терапија поради крваречкиот инцидент (22.22% кај болните третирани со ДОАК наспроти 3.03% од оние третирани со ВКА). Немаше значителна разлика во потребата од привремен прекин на ОАК кај двете групи. (50% наспроти 45.45%).

Крварењето неминовно е асоцирано со антокоагулантниот третман, поради што се предложени повеќе скорови (како HAS-BLED, HEMORR₂-HAGES, Shireman)^{215,216,217} Gómez-Cuervo et al. предлагаат вклучување на Charlson Comorbidity Index за предвидување на ризикот од мајорно крварење кај болни на возраст над 75 години.²¹⁸ Rubolli et al. препорачуваат дека стратификацијата на ризикот од крварење мора да биде составен дел на менаџирањето на ОАК терапија. Апликацијата на горенаведените скорови е од помош за донесување на одлуки во секојдневната пракса за избор на видот и времетраењето на антикоагулантната терапија.²¹⁹

Покрај зголемениот ризик од крварење, постојат спорадични реферирања во литературата за хепатална и ренална токсичност, фрактури на коски и гастроинтестинални тегоби асоцирани со орална антикоагулантна терапија.^{220,221,222} Во оваа студија инциденцијата на ренална инсуфициенција беше 9.93%, хепатална инсуфициенција е детектирана кај 6.16% од болните, без значителна разлика помеѓу двата типа на терапија ($p=0.58$ и $p=0.57$). Фрактури на коски се регистрирани кај 1.8% болни третирани со ВКА.

Пролонгирањето на третманот со антикоагулантната терапија по акутната фаза на ПЕ има за цел резолуција на тромботичните маси и спречување на рецидивирање на дешарџи на нови тромби од венската циркулација. Дури и најмалите пулмоналните емболуси предизвикуваат деструкција на белодробниот паренхим, а рекурентните

тромбемболии го зголемуваат опсегот на нефункционално, деструирано ткиво и водат до инвалидизирачка респираторна инсуфициенција, па дури и летален исход.²²³ Според Aleidan et al. болните кај кои се јавила рекурентна ВТЕ имале 5.2 пати поголем ризик за летален исход од оние без рецидиви.²²⁴ Преваленцијата на рекурентната ПЕ е различна зависно од консултираната литература и се движи од 9 до над 20%, при што е двојно поголема по акутна ПЕ отколку кај болните кај кои иницијалниот инцидент бил ДВТ.²²⁵ Според Le Gal et al. дури и болните со субсегментна ПЕ имаат поголем ризик за рецидив на ПЕ во тек на првите 90 дена (од 2.1% до 5.7%, кај солитарна и мултипна ПЕ)²²⁶ Aleidan реферира за кумулативната инциденција од 14% кај болни со акутна ВТЕ, во тек првите 3 месеци, при што конкомитантна малигна болест, хирургија и имобилност се детерминираат како независни фактори на ризик (HR 2.78 и 2.87).²²⁷

Во оваа студија, кумулативната стапка на рецидивантна ВТЕ од сите три групи изнесуваше 12.3%. Пациентите на терапија со ВКА имале значително поголема стапка на рецидив на ВТЕ, 12.61%, наспроти 4.29% од болните на терапија со ДОАК ($p=0.0375$).

Од пациентите со рецидив третирани со ВКА, 42.86% имале пулмонална емболија, 39.29% имале длабока венска тромбоза, а двата ентитети заедно биле регистрирани кај 17.86%. Сите 3 пациенти од групата ДОАК и три од четирите болни со рецидив во групата со промени во терапија имале рецидив на пулмонална емболија. Просечното време на појава на рецидив од моментот на поставена дијагноза изнесувала 340.7 ± 506.1 и 138.7 ± 146.1 дена, соодветно во групите со ВКА и ДОАК; медијаната на ова време во двете групи била 110 дена. Кај болните со промени во терапија инцидентите на ВТЕ се јавиле несигнификантно порано, во просек по 122.25 ± 40.5 дена, без сигнификантна разлика помеѓу следените групи. Кај 58.06% од болните рецидив се јавил во тек на првите 6 месеци од третманот без сигнификантна разлика помеѓу двата тераписки модалитети. По престанок на терапија регистриран е рецидив само кај 1 болен третиран со ВКА и 1 болен од третата анализирана група. Полот и возраста на пациентите немаше сигнификантно влијание на појавата на рецидив ($p=0.61$, $p=0.73$). Не е забележана разлика врз основа на старосните групи. Рецидивантна ВТЕ најчесто беше застапена кај пациенти на возраст од 70 до 79 години (16.67%). Вкупно 22 (62.86%) од болни со рецидив (19 од група 1 и 3 од група 3) биле на возраст над 50 години. Сите 3 болни со рецидив третирани со ДОАК биле помлади од 41 година. Разликата меѓу групите не достигна статистичка сигнификантност ($p=0.98$). Слично, Eischer yet al. не ја потврдуваат возраста во моментот на првиот тромботичен инцидент како фактор на ризик за

рекурентна тромбоза.²²⁸ За разлика од ова, Aleidan et al.²²⁷ реферираат дека ризикот за рецидив е за 4-5 пати поголем кај болни над 70 годишна возраст. Во литературата нема студии во кои се споредува ризикот од рецидиви во зависност од видот на терапија (ВКА наспроти ДОАК), со кои би се коментирала разликата забележана во оваа студија. Потребна е анализа на поголеми групи на болни третирани со ДОАК и поголема временска перспектива, за обид за објаснување на резултатите од нашиот материјал.

Анализата на рецидивите на ВТЕ во зависност од примената терапија покажа дека истите беа најчести во групата со промени на терапија (23.53%), потоа кај пациентите на терапија со хепарин+ВКА (13.46%), додека кај болните третирани со ДОАК рецидив беше најретко регистриран (4.35%), при што е потврдена сигнификантност од $p=0.04$. Споредбата помеѓу групите потврди дека пациентите на терапија со ДОАК имале рецидив значајно поретко од пациентите на терапија хепарин+ВКА ($X^2=4.3$ $p=0.037$), како и од пациентите со промена на терапијата ($X^2=6.7$ $p=0.0096$). Rosel et al. во метаанализа на 14 студии покажуваат дека болните на ДОАК имале несигнификантно понизок ризик за рецидив од оние на нискомолекуларен хепарин (HR 0.74; 95% CI 0.54–1.01).²²⁹ Од друга страна, Hueberbein et al. не наоѓаат разлика во склоноста кон рецидиви и крварење помеѓу болните со миелопролиферативни болести третирани со ДОАК и ВКА во нивната студија.²³⁰ Се забележува можно влијание на структурата и придружните коморбидитети врз потенцијалната ефикасност и компликации асоцирани со антикоагулантната терапија. Во нашата студија, рецидив имаа 19.83% пациенти со коморбидитети и 12.87% пациенти без придружни хронични состојби, со статистичка сигнификантност на граница на значајноста ($p=0.053$). Не е потврдено дека бројот и видот на коморбидитети претставуваат независни фактори на ризик за рекурентна ВТЕ.

Во оваа студија не е најдена значителна поврзаност помеѓу пушачкиот статус на болните и тромбофилијата со ризикот за рецидив на ВТЕ ($p=0.44$, односно $p=0.32$). Eichinger и Franco Moreno (во студиите Vienna и DAMOVES) ја поврзуваат тромбофилијата со повисок ризик за рекурентна ВТЕ, особено хомозиготната мутација на FV Leiden.^{231, 232} Повеќе студии не ја потврдуваат асоцијацијата помеѓу пушењето и ризикот од ВТЕ^{233, 234}, но постојат и неколку обсервациски студии кои реферираат за поврзаност на активното пушење со ВТЕ.^{235, 236} Според Enga et al. недостатокот на асоцијација помеѓу пушењето и ризикот за ВТЕ во голем број студии веројатно сугерира дека практично болестите поврзани со пушење (како миокарден инфаркт или карцином) а не самиот пушачки статус се фактори на ризик за ВТЕ.²³⁷

На нашата кохорта не е докажана ниту асоцијација помеѓу вредностите на ПЕСИ и сПЕСИ скоровите со појава на рецидив. ($p=0.081$ и $p=0.084$). Овој наод е очекуван бидејќи вредноста на ПЕСИ скоровите се гледа повеќе во процена на ризикот од 30-дневен морталитет и тешки акутни несакани инциденти асоцирани со акутна ПЕ.²³⁸

На нашиот материјал не потврдиме ниту асоцијација помеѓу анатомската дистрибуција на ПЕ на КТ ангиографскиот наод со ризикот за рецидив на ВТЕ ($p=0.81$). Спорадични студии реферираат за зголемен ризик за рецидив кај болни кои прележале не-масивна централна ПЕ, но со низок степен на асоцијација, поради што самите автори ја оспоруваат клиничката релевантност на овој наод.²³⁹

Еден од клучните параметри за процена на ризикот од рекурентна ВТЕ е квалитетот на антикоагулантната терапија, кој кај болните на ВКА се изразува преку вредностите на ИНР односно процентот на ТТР. Според Palareti должината на времето во тек на кое болните со акутна непровоцирана ВТЕ имале со субнормални вредности на ИНР (<1.5) во тек на првите 3 месеци по инцидентот е сигнификантен ризик фактор за рекурентна ВТЕ.²⁴⁰ Анализата на болните од оваа студија третирани со ВКА покажа дека кај 67.86% од болните во моментот на појава на рецидив ИНР бил под 2, кај 3.57% бил над 3, додека 21.43% од болните имале ИНР од 2 до 3. Просечно во 65.99% од времето ИНР бил вон тераписки ранг кај болните со рецидив, наспроти 56.76% кај оние без рецидив ($p=0.044$). И времето кога е постигнат ИНР во тераписки ранг се потврди како значителен параметар при процена на ризикот од рецидив. Статистичката анализа на нашиот материјал покажа дека сигнификантно почесто рецидивираат болните кај кои ИНР 2-3 бил достигнат подоцна од 7 дена (76.92%, наспроти 23.08%), но разликата не достигна клиничка сигнификантност. Овие наоди ја потврдуваат потребата од минуциозно следење на ИНР и калкулирање на ТТР при долгорочна терапија со ВКА, едукација на болните за можните интерреакции на ВКА со храна богата со витамин К и некои медикаменти, како и за подобрување на достапноста на редовното тестирање на болните за одредување на препорачаната шема за терапија.²⁴¹ Според Mearns, имплементацијата на структурирани „антикоагулантни амбуланти“ се асоцирани со зголемен ТТР и подобра клиничка прогноза.²⁴² Студиите со примена на метод на self-management” кај болните покажуваат дека е постигнат подобар ТТР, поврзан со зголемување на веројатноста за преживување на болните и намалување на тромбемболичните компликации и инциденцијата на сигнификантна хеморагија.²⁴³ Подобрата комплијанса на болните и преферирањето на поедноставениот третман со ДОАК може да претставува решение кај најголем број на болните кај кои е потребна

долготрајна антикоагулантна терапија, секако со запазување на препораките за индикации и несакани ефекти и интеракции при нивната примена.^{244,245}

Оптимално, третманот на акутната епизода на ПЕ треба да заврши со комплетна резолуција на тромбите во рамите на 3 до 6 месеци од антикоагулантна терапија, но кај 0.56% од болните²⁴⁶, или 3-5 на 100.000 индивидуи²⁴⁷, тромботични маси перзистираат и по завршување на периодот на примарна превентивна терапија. Перзистентната тромбемболија често е поврзана со хронична тромемболична пулмонална хипертензија, која е една од најсериозните компликации на ПЕ.²⁴⁸ Во нашата студија, процентот на перзистентни тромби е сразмерно низок и компарабилен со податоците од литературата. За процена на точниот процент на перзистентна ПЕ битен е фактот дека од вкупно 309 болни, кај 79 (25.57%), ниту еднаш не бил направен контролен КТ во тек на целиот период на лекувањето, поради што е можен превид и неадекватно регистрирање на компликацијата. Лимитирачки момент е опсервацискиот дизајн на студијата, при што авторите немале влијание врз индицирањето на контролни методи на визуелизација. Актуелните водичи даваат детални препораки за планирањето и времетраењето на акутната терапија, примарната и секундарната превенција со антикоагулантни лекови, но за жал не даваат стриктни насоки за контролите со методи на визуелизација, па планирањето на контролните КТ ангиографии, вентилациско/перфузиски скенови и Доплер на длабоки вени е оставено на процена на ординирачкиот доктор.²²

Анализираните резултати од студијата покажуваат дека на 3 месеци по иницијалната ПЕ, кај болните третирани со ВКА перзистирале тромби кај 13 од 106 болни (12.27%). Кај 1.20% е регистрирано влошување на состојбата со појава на прогресија на болеста, а кај еден болен (0.59%) имало перзистентни тромби и по 12 месеци, односно е регистрирана хронична перзистентна ПЕ. Кај болните третирани со ДОАК, на 3 месеци од ПЕ перзистирале тромботични промени кај 10.81% од болните. На контролите направени по 6 месеци, перзистентни тромби се најдени кај 4.16% од болните. Терапијата со ДОАК траела повеќе од 6 месеци само кај 28 болни, од кои само кај 1 (1.8%) се најдени перзистентни тромби на КТ контролата. Во групата со промени на терапија 10% имале перзистентна ПЕ по 3 месеци, а кај 1 болен е регистрирано влошување. Кај 2 од болните со контролен КТ по 1 година, перзистирале тромботски промени, но поради малата апсолутна бројка на групата, приказ на процентот и статистичка анализа не би покажале реални резултати. Вкупно, хронични перзистентни

тромботични маси и покрај применетата терапија се регистрирани кај 13 (4.21%) болни од анализираниот материјал, односно 7 од група 1, 4 од група 2 и 2 од група 3.

Времетраењето на хоспитализацијата на болните со ПЕ зависи од специфичните услови на здравствениот систем, но и од придржувањето кон актуелните водичи. Генералните препораки подразбираат хоспитален третман за болните со умерен и висок ризик, односно само во тек на акутниот третман на ПЕ. Во студија на 766 болни со ПЕ, од кои 44% со висок ПЕСИ скор над 85, Dentali et al. реферираат за просечно времетраење на хоспитализација помалку од 5 дена.²⁴⁹ Badreldin реферира дека просечното времетраење на хоспитализацијата на 441 болни во неговата студија, било околу 5.5 дена, при што болните третирани со ДОАК имале сигнификантно пократок престој во болница (3 наспроти 8 дена, [IQR 0-5] vs. 8 days [IQR 5-11], $P < 0.05$)²⁵⁰, Во резултатите од студијата EINSTEIN, Bookhart et al. опишуваат дека третманот со ривароксабан допринело за просечно скратување на хоспитализацијата од 1.6 дена (медијана = 1 ден), во споредба со третманот со еноксапарин/ВКА и проценуваат дека вкупната заштеда изнесува 3419 УСД.²⁵¹ Просечната хоспитализација на болните следени во оваа студија изнесува 12.5 ± 4.2 дена; кај болните третирани со хепарин+ВКА 12.8 ± 4.6 дена, а кај оние на ДОАК 11.8 ± 4.6 . Разликата, иако не изгледа клинички релевантна, достигнува статистичка сигнификантност од $p=0.022$. Болните со промени во терапија биле хоспитализирани во просек 13.71 ± 4.03 дена. Акутниот третман со хепарин (нефракциониран или нискомолекуларен) траел во просек 12.1 ± 6.1 дена кај болните од група 1, 8.99 ± 2.2 дена кај болните на ДОАК (од $p=0.0015$), а кај пациентите од третата група 12.11 ± 3.7 дена. Видот на терапијата значително влијаеше и на времетраењето на долгорочната терапија кај болните со ПЕ (293.6 ± 249.8 денови за ВКА, наспроти 186.3 ± 166.1 денови кај ОАК) ($p=0.0075$). Медијаната беше 234, наспроти 131 ден за двете групи соодветно. Само 7 (10%) од болните на ДОАК примале терапија повеќе од 6 месеци, за разлика од 164 (73.87%) од болните третирани со ВКА. Претпоставуваме дека ова се должи на почестите контроли на овие болни и предострожноста поради примање на „недоволно познат“ медикамент. Дополнително, најголем дел од овие болни контролите ги правеле кај ординирачкиот пулмолог, додека болните на ВКА покрај кај пулмолог, се контролирани и кај трансфузиолог и кардиолог. Кај 10 од 17 (58.82%) болни од третата група била поставена индикација за долгорочна/доживотна секундарна превенција поради рецидивантни инциденти на ПЕ и ДВТ и активен карцином; двајца од нив самоволно ја прекинале терапијата спротивно

од медицинската препорака. Кај останатите 7 болни терапијата е менувана од ДОАК на ВКА и обратно, зависно од достапноста на лекот и преферирањето на болниот и ординирачкиот доктор. Кај еден болен терапијата е започната со ривароксабан, но поради неадекватен одговор истиот е заменет со апиксабан, при што е постигната одлична ремисија на болеста, а кај двајца болни кои немале адекватен одговор на ДОАК по 3 месеци, истиот е заменет со ВКА. Овој наод, иако изолиран, насочува дека постои можност за индивидуален одговор кон терапијата со ДОАК, како и одреден број на „non-responder-и“. Потребни се поопсежни „real life“ студии (опсервациски и проспективни) за процена на ефикасноста на ДОАК и одредување на влијанието на индивидуалните карактеристики на болните, кои би требало да се земат во предвид при креирање на индивидуализирана терапија. Ваквиот и слични наоди ја доведуваат во прашање и леснотијата (лагодноста) и преголемото симплифицирање на третманот со ДОАК, при што можеби се превзема неоправдан ризик. Вигилноста на докторите мора да биде висока со почести контроли на болните, барем во тек на периодот на примарна превенција на ВТЕ.²⁵²

Во литературата постојат спорадични реферирања на прикази на случаи со пулмонална емболија кои обработуваат фактори на ризик, компликации и асоцијација со КОВИД во Македонија.^{253,254} Buklioska Ilievska et al. ја анализираат инциденцијата на ПЕ и ДВТ кај болни со акутна егзацербација на хронична опструктивна белодробна болест на 100 хоспитализирани болни, при што ПЕ е најдена кај 26% а ДВТ кај 5%.²⁵⁵ Bosevski et al. ги анализираат предикторите на прогнозата на болните со не-фатална ПЕ, при што го издвојуваат значењето на Д-димерите за предвидување на должината на хоспитализација и димензиите на десната комора како предиктор за времетраењето на антикоагулантната терапија.²⁵⁶ Сепак, според сознанијата на авторот, не е пронајдена ниту една студија од реалниот живот, која ја опишува дескриптивната статистика, епидемиолошките карактеристики и ефектите од третманот кај болните со пулмонална емболија третирани од страна на пулмолошките служби во Македонија.

Предноста на нашата студија е во тоа што се работи за не-интервентна, обсервациска „real-life“ анализа базирана на проспективно собирана кохорта. Болните се регистрирани консекутивно, во тек на десет годишен период, по објективна потврда на пулмонална емболија со КТ-ангиографија, според препораките на актуелните ЕСЦ водичи. Обработката на податоците дава увид во структурата, епидемиолошките и клиничките карактеристики на болните со ПЕ во Македонија, третирани на терциерно

ниво, во пулмолошки сетинг. Авторот немал влијание врз одлуките за третман на болните, поради што резултатите ја прикажуваат реалната слика на менаџирањето на ПЕ, ефектот и компликациите од терапијата, а дава увид и во некои здравствено-економски аспекти, како времетраењето на хоспитализацијата и долгорочниот третман на болните. Резултатите обезбедуваат и првична информација за стапката на морталитет и преваленцијата на перзистентна тромбоемболичка болест кај нашиот материјал. Дополнителна предност на студијата е тоа што базата на податоци за болните е компјутеризирана, интернационална, податоците за болните се достапни на сите активни РИЕТЕ истражувачи, што овозможува репродукцибилност на истражувањето, као и споредба на резултатите помеѓу различни центри, со цел учество во интернационални и мултицентрични истражувања.

Опсервацискиот пристап може да се прифати и како лимитираност на студијата бидејќи, поради не-интервенцискиот пристап, не беше можна 1:1 рандомизација на групите според видот/модалитетот на терапијата. Дополнителен проблем претставува и ограничената примената на ДОАК во Македонија поради високата цена и фактот дека лековите не се на позитивна листа. Нееднаквата достапност на ВКА и ДОАК е една од причините за неизедначената големина на групите анализирани во оваа теза.

Севкупно, студијата овозможи анализа на некои предиктивни фактори за исходот на белодробната емболија и увид во ефектите на антикоагулантните лекови. Слично како и светските водичи, нашите резултати од повеќе аспекти ја потврдуваат предноста на примената на ДОАК во третманот на ПЕ и даваат основа за изведување на препораки со кои би се потпомогнал изборот на најсоодветна антикоагулантна терапија во амбулантски и хоспитален сетинг.

8. ЗАКЛУЧОК

Студијата обработува 309 болни со акутна ПЕ, поделени во 3 групи според видот на антикоагулантна терапија (хепарин со ВКА, ДОАК и група со промени во антикоагулантниот лек). Резултатите покажаа лесна преминација на машкиот пол, 54.69% наспроти 45.31% жени. Просечната возраст е 46.4 ± 9.2 (27 – 59) години, а 64.41% од болните биле на возраст над 50 години. Групите беа хомогени по, возраст, ВМІ, пушачки статус и клинички карактеристики. Просечниот ВМІ изнесува 28.54 ± 4.2 , односно биле умерено дебели.

Процентот на активни *пушачи* изнесува 42.39%, како поранешни пушачи се изјасниле 13.59%, а 42.72% болни биле непушачи. Резултатите не ја потврдија хипотезата дека пушењето е независен ризик фактор за одговорот на терапијата, ниту се докажа како ризик фактор за mortalitet, крварење и рецидив на ВТЕ.

Најголем процент на болни се презентирале со отежнато дишење (92.81%), градна болка (80.14%), кашлица (62.33%), додека крвав искашлок имале 27.4%, фебрилност 20.89% и синкопа 8.22% од болните. Не е регистрирана сигнификантна разлика во симптомите меѓу трите групи.

ДВТ во моментот на дијагноза имале 18.84% од болните. Болните на ДОАК имале значително подобра резолуција на длабоката венска тромбоза од оние третирани со хепарин +ВКА (12.61% наспроти 7.14% пациенти, $p=0.034$).

Не е регистрирана хепарин индуцирана тромбоцитопенија кај ниту еден од модалитетите на терапија; 5.41% од болните на хепарин и ВКА и 2.86% на ДОАК имаа тромбоцитопенија по 3-тиот ден од акутната терапија, но кај ниту еден болен истата не била под 30% од иницијалната вредност.

Во оваа студија просечните вредности на *Д-димери* во момент на дијагностицирање биле 3847.71 ± 4026.7 ng/ml (213 – 34667), без значителна разлика меѓу испитуваните групи, $p=0.97$. Кај 6 (2.05%) болни со потврдена ПЕ, *Д-димерите* биле под 500 ng/ml во моментот на дијагностицирање. ЕКГ наод на S1Q3T3 е најден кај 57 (19.52%) од болните, додека тахикардија над 90/мин кај 114 (36.89%), без сигнификантна разлика меѓу испитуваните групи и не се потврдија како независен фактор на ризик.

Тромбофилија беше детектирана кај 10.27% од болните и не се потврди како фактор на ризик за смртен исход, рецидивантна ВТЕ или крварење.

Болните од двете групи беа избалансирани по тежина и ризик од 30-дневен морталитет (ПЕСИ скор 75.84 ± 25.8 и 73.84 ± 29.9 , кај група 1 и 2, $p=0.59$; сПЕСИ 47.95% и 48.57% ,соодветно). Во третата група 94.12% од болните имале ПЕСИ скор во прилог на низок ризик.

Според *КТ наодите*, централно зафаќање имаа 44.52%, периферна ПЕ 36.64%, а масивна/мултипла ПЕ 18.84%. Билатерална ПЕ, плеврален излив и белодробен инфаркт најчесто беше детектиран кај пациентите од група 3 (52.54%, 58.82% и 58.82%), но истите не покажаа значајна предиктивна вредност за несакан исход. Кај 79 (25.57%) од болните не била направена ниту една КТ контрола за следење на ефектот од терапијата, а 153 (49.51%) имале една КТ контрола. Статистичката анализа покажа дека пациентите третирани со ДОАК сигнификантно почесто имаа нормален КТ наод по првите 3 месеци од терапија, во споредба со оние на терапија со хепарин+ВКА (30% наспроти 16.22%, $p=0.0112$). Разликата во ефикасноста на двата модалитети на терапија во нашата студија се изедначува на резултатите од КТ контролите по 6 месеци (27.03% наспроти 18.57% , $p=0.15$ нормален КТ наод и перзистентни тромби 4.05% наспроти 4.29% , $p=0.93$).

Историја на *придружни хронични состојби* имаа 72.91% од пациентите, без статистичка сигнификантна разлика меѓу групите ($p=0.89$). Најчесто регистрирани коморбидитети беа кардиолошки и респираторни ентитети и неоплазми (21.04%, 17.48% и 17.16%, соодветно). Процентото десет годишно преживување со Charlson Comorbidity Index, било најмалку 77% .

Квалитетот на антикоагулантната терапија со ВКА кај група 1 беше следен преку вредностите на ИНР и тоа како денови до првиот постигнат ИНР од 2-3, број на семплирања потребни да се добие првиот ИНР 2-3 и процент на анализите вон тераписки ранг во однос на сите земени контроли во тек на првата година од третманот со ВКА. Просечниот број на денови потребни за да се достигне ИНР 2-3 изнесува 48.76 ± 62.3 , со медијана 26.5 (11 – 58.5). 81 (36.48%) од болните не постигнале оптимален ИНР во тек на првиот месец од терапија, односно во текот на хоспитализацијата и терапијата со нискомолекуларен хепарин, поради што хоспитализацијата била непотребно пролонгирана. Процентуалната вредност на ИНР вон тераписки ранг била $58.69 \pm 20.4\%$, медијана 60 (44.44-72.7); кај 9 од 222 (4.06%) болни ниту една анализа на ИНР во тек на 1 година не била во оптимален ранг. Болните кај кои воопшто не бил испитан ИНР значително почесто завршиле со летален исход ($p=0.0000$).

Кумулативниот *морталитет* во нашата студија изнесува 17.8% (19.37% со ВКА и 17.14% со ДОАК, $p=0.68$; во третата група немаше болни со летален исход), Раниот морталитет беше 6.15%, додека вкупниот изнесува 18.49%. Потврдена е хипотезата дека модалитетот на терапија немаше сигнификантно влијание на смртноста на пациентите со ПЕ. 30-дневниот морталитет беше значително почест во групата третирана со ВКА ($p=0.012$), додека доцниот (>120 дена) кај групата третирана ДОАК (гранична сигнификантност од $0=0.05$). ВТЕ се јавува како причина за смрт значително почесто во периодот до 30 дена ($p=0.0005$), а малигните болести се почеста причина за смртен исход во подоцниот период. Мултиваријантната логистичка регресиона анализа како сигнификантни предиктори за смртен исход ги детерминираше: возраста ($p=0.02$), сПЕСИ ($p=0.008$), постоењето на коморбидитети ($p=0.01$), малигни заболувања ($p=0.005$) и опсегот на тромбоемболијата на КТ ($p=0.036$). Пациентите со КТ наод за масивна тромбоемболија имале за околу 2.6 пати поголема веројатност за смрт ($OR=2.647$, 95% CI 1.065 – 6.579) од пациентите со наод на централна тромбоемболија. Зголемувањето на возраста за 1 година ја зголемува шансата за смрт за 3.3% ($OR=1.033$, 95% CI 1.005-1.061). Коегзистенцијата на дијабетес мелитус ($p=0.0096$) и малигни заболувања ($p<0.0001$) се јавува како независен фактор на ризик за морталитет. Логистичката регресиона анализа покажа дека пациентите со коморбидитети имаат за околу 4.4 пати поголема шанса за смрт ($OR=4.436$, 95% CI 1.296 – 15.183) од оние без придружни болести, при што малигните заболувања даваат 3.5 пати поголема веројатност за смрт ($OR=3.475$, 95% CI 1.454 – 8.305).

Резултатите потврдија и дека ПЕСИ и сПЕСИ скоровите се сигнификантни предиктори за вкупниот морталитет ($p=0.005$, $p=0.001$) соодветно. Wald вредноста од 1.171 за ПЕСИ и 2.345 за сПЕСИ покажува дека во нашата кохорта сПЕСИ скорот има поголем придонес, односно поголема значајност во предикција на вкупен морталитет од ПЕ компарирано со ПЕСИ скорот.

Корелацијата на вредностите на ИНР покажаа дека болните кај кои воопшто не бил испитан ИНР значително почесто завршиле со летален исход ($p=0.0000$). Не е регистрирана сигнификантна разлика во однос на просечното време на ИНР вон терапевски рамки ($p=0.49$) и бројот на анализи до ИНР 2-3 помеѓу преживеаните и болните со смртен исход ($p=0.115$ и $p=0.1$). 50% болни со летален исход воопшто немале редовни контроли на ИНР, а 2/42 никогаш не постигнале ИНР во терапевски ранг. Просечно 54.6 % од контролите на болните со смртен исход биле вон терапевски ранг.

Вкупната стапка на *крварење* на целиот материјал изнесува 17.78%. Резултатите покажаа статистички сигнификантна разлика меѓу групите во однос на дистрибуција на пациенти со и без крварење, и со повеќе епизоди на крварење ($p=0.037$). Крварење беше регистрирано кај 14.86% од пациентите на терапија со хепарин+ВКА, 25.72% од пациентите на терапија со ДОАК и 23.53% од пациентите кои имале промени од еден во друг модалитет на терапија. Анализата на можните фактори кои би влијаеле на стапката на крварење на нашиот материјал, покажа дека ни ПЕСИ, сПЕСИ скорот, ССИ скорот немале сигнификантно влијание ($p=0.117$, $p=0.845$, $p=0.106$ соодветно). Значително поголема склоност кон крварење имале само болните со придружна белодробна болест и ЦВИ ($p=0.019$ односно $p=0.0046$). 45.16% од болните на ВКА кои крвареле имале ИНР над 3 во моментот на инцидентот.

Во оваа студија, кумулативната стапка на *рецидивантна ВТЕ* од сите три групи изнесува 12.3%. Пациентите на терапија со ВКА имале значително поголема стапка на рецидив на ВТЕ, 12.61%, наспроти 4.29% од болните на терапија со ДОАК ($p=0.0375$). Од пациентите со рецидив третирани со ВКА, 42.86% имаа пулмонална емболија, 39.29% имаа длабока венска тромбоза, а двата ентитети заедно беа регистрирани кај 17.86%. Сите 3 пациенти од групата ДОАК и три од четирите болни со рецидив во групата со промени во терапија имаа рецидив на пулмонална емболија. Рецидивите на ВТЕ беа најчести во групата со промени на терапија (23.53%), потоа кај пациентите на терапија со хепарин+ВКА (13.46%), додека кај болните третирани со ДОАК рецидив беше најретко регистриран (4.35%), при што е потврдена сигнификантност од $p=0.04$. Не е потврдено дека бројот и видот на коморбидитети претставуваат независни фактори на ризик за рекурентна ВТЕ. Во ова студија не е докажана асоцијација помеѓу вредностите на ПЕСИ и сПЕСИ скоровите со појава на рецидив. ($p=0.081$ и $p=0.084$), ниту опсежноста и дистрибуцијата на КТ наодот ($p=0.81$). Квалитетот на антикоагулантната терапија е еден од клучните параметри за процена на ризикот од рекурентна ВТЕ. Кај 67.86% од болните третирани со ВКА ИНР бил под 2 во моментот на појава на рецидив, 21.43% од болните имале ИНР од 2 до 3, а само кај 3.57% бил над 3. Просечно во 65.99% од времето ИНР бил вон терапевски ранг кај болните со рецидив, наспроти 56.76% кај оние без рецидив ($p=0.044$).

Перзистентната тромбемболија е една од најсериозните компликации на ПЕ. Во нашата студија, процентот на перзистентни тромби е сразмерно низок, веројатно затоа што од вкупно 309 болни, кај 79 (25.57%), ниту еднаш не бил направен контролен КТ

во тек на целиот период на лекувањето, поради што е можен превид и неадекватно регистрирање на перзистирачки тромби. Нашите резултати покажуваат дека на 3 месеци по иницијалната ПЕ, кај болните третирани со ВКА перзистирале тромби кај 13 од 106 болни (12.27%) споредено со 10.81% кај оние лекувани со ДОАК. Терапијата со ДОАК траела повеќе од 6 месеци само кај 28 болни, од кои само кај 1(1.8%) се најдени перзистентни тромби на КТ контролата. Во групата со промени на терапија 10% имале перзистентна ПЕ по 3 месеци, а кај 1 болен е регистрирано влошување. Вкупно, хронични перзистентни тромботични маси и покрај применетата терапија се регистрирани кај 13 (4.21%) болни од анализираниот материјал.

Просечната хоспитализација на болните следени во оваа студија изнесува 12.5 ± 4.2 дена; кај болните третирани со хепарин+ ВКА 12.8 ± 4.6 дена, а кај оние на ДОАК 11.8 ± 4.6 . ($p=0.022$). Во третата група хоспитализацијата траела во просек 13.71 ± 4.03 дена.

Акутниот третман со хепарин (нефракциониран или нискомолекуларен) кај болните од група 1 траел во просек 12.1 ± 6.1 дена, 8.99 ± 2.2 дена кај болните на ДОАК (од $p=0.0015$), а кај пациентите од третата група 12.11 ± 3.7 дена.

Видот на терапијата значително влијаеше и на времетраењето на *долгорочната терапија* кај болните со ПЕ (293.6 ± 249.8 денови за ВКА, наспроти 186.3 ± 166.1 денови кај ОАК) ($p=0.0075$). Медијаната беше 234, наспроти 131 ден за двете групи соодветно. Само 7 (10%) од болните на ДОАК примале терапија повеќе од 6 месеци, за разлика од 164 (73.87%) од болните третирани со ВКА.

Оваа студија е не-интервентна, обсервациска „real-life“ анализа базирана на проспективно собирања кохорта. Болните се регистрирани консекутивно, во тек на десет годишен период, по објективна потврда на пулмонална емболија со КТ-ангиографија, според препораките на актуелните ЕСЦ водичи и дава придонес за зголемување на сознанијата за структурата, епидемиолошките и клиничките карактеристики на болните со ПЕ во Македонија, третирани на терциерно ниво, во пулмолошки сетинг.

Севкупно, студијата овозможи анализа на предиктивните фактори за исходот на белодробната емболија и процена на ефектите на антикоагулантните лекови. Согласно со актуелните водичи, нашите резултати од повеќе аспекти ја потврдуваат предноста на примената на ДОАК во третманот на ПЕ и даваат основа за изведување на национални препораки со кои би се потпомогнал изборот на најсоодветна антикоагулантна терапија во амбулантски и хоспитален сетинг.

9. ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Bartholomew JR, Venous Thromboembolism(Deep Venous Thrombosis & Pulmonary Embolism)le at <https://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/venous-thromboembolism/>, accessed on 5.11.2022
- ² Thoracic key. The pulmonary circulation, Available at <https://thoracickey.com/the-pulmonary-circulation-3/#:~:text=The%20pulmonary%20capillaries%20have%20diameters,pass%20through%20the%20pulmonary%20capillaries>, accessed on April 11, 2022
- ³ Horsfield K, Morphometry of small pulmonary arteries in man. *Circ. Res.* 1978; 42:593-597
- ⁴ Butler BD, Hills BA, The lung as a filter for microbubbles, *J. Appl. Physiol.* 1979; 47:537-543
- ⁵ Coosling H, Pelligrini V, Fat embolism syndrome, *Clin. Orthop.*, 1982; 165:68-92
- ⁶ Moser KM, Pulmonary Embolism in Murray JF, Nadel JA, *Textbook of Respiratory Medicine* – 2nd ed, W.B. Saunders Company 1988; 1652-1653
- ⁷ Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol* 2013; 18:129-138.
- ⁸ Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 370-372..
- ⁹ Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363_2371.
- ¹⁰ Widimský J, Malý J, Eliáš P, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie. *Vnitř. Lék.* 2008;54:1S25–1S72.
- ¹¹ Oger E. Incidence of venous thromboembolism in a community-based study in western France. *Thromb Haemost.* 2000;83:657–60.
- ¹² Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2008;29:2276–315
- ¹³ Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151:933–938. Crossref. PubMed.
- ¹⁴ Yusuf HR, Tsai J, Atrash HK, Boulet S, Grosse SD. Venous thromboembolism in adult hospitalizations—United States, 2007–2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:401–404.
- ¹⁵ Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2000;160:159–64
- ¹⁶ Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756–764.
- ¹⁷ Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol.* 2011;86:217–220.
- ¹⁸ Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med.* 2010 Apr;38(4 Suppl):S495-501.

-
- ¹⁹ Angchaisuksiri P. Venous thromboembolism in Asia--an unrecognised and under-treated problem? *Thromb Haemost.* 2011 Oct;106(4):585-90.
- ²⁰ Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest.* 2001;120:791
- ²¹ Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) *Lancet.* 1999;353:1386–9
- ²² Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal.* 2020;41(4): 21-22, table 8, 5.7
- ²³ Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000;101:2817–22.
- ²⁴ Král A, Bělohávek J, Dytrych V, et al. Současná léčba pacientů s akutní a subakutní plicní embolií s ohledem na nově publikovaná doporučení diagnostiky a léčby tohoto onemocnění *Cor Vasa.* 2009;51:11–12 (abstract)
- ²⁵ Janata K, Holzer M, Domanovits H, Müllner M, Bankier A, Kurtaran A, Bankl HC, Laggner AN. Mortality of patients with pulmonary embolism. *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Sep 30;114(17-18):766-72. Erratum in: *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Dec 19;114(23-24):1026. PMID: 12416281.
- ²⁶ Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, and the RIETE Investigators Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism. Findings From the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry, Volume 117, Issue 13, 1 April 2008; Pages 1711-1716
- ²⁷ Martin KA, Molsberry R, Cuttica MJ, Desai KR, Schimmel DR, Sadiya S. Khan SS, MD, MS, Time Trends in Pulmonary Embolism Mortality Rates in the United States, 1999 to 2018, *Journal of the American Heart Association,* Vol 9, No 17 , 2020;9:e016784
- ²⁸ Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e195S–e226S
- ²⁹ Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism—International Consensus Statement. *Int Angiol.* 2013;32:111–260.
- ³⁰ Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e278S–e325S
- ³¹ Kunisawa S, Ikai H, Imanaka Y. Incidence and prevention of postoperative venous thromboembolism: are they meaningful quality indicators in Japanese health care settings? *World J Surg.* 2012 Feb;36(2):280-6. Erratum in: *World J Surg.* 2012 Feb;36(2):278-9. PMID: 21879424.
- ³² Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, Prasopa-Plaizier N, Waters H, Bates DW. The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies. *BMJ Qual Saf.* 2013;22:809–815.

-
- ³³ Access Economics Pty Limited. The Burden of Venous Thromboembolism in Australia. The Australia and New Zealand Working Party on the Management and Prevention of Venous Thromboembolism. Sydney: Health Education and Management;2008.
- ³⁴ Aaron M. Wendelboe and Gary E. Raskob, *Circulation Research Global Burden of Thrombosis Epidemiologic Aspects*, Volume 118, Issue 9, 29 April 2016; Pages 1340-1347
- ³⁵ Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126 (suppl): 401S–428S.
- ³⁶ Wan S, Quinlan D, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004; 110: 744–749.
- ³⁷ Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M, for ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999; 353: 1386–1389.
- ³⁸ Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*. 1998; 279: 458–462
- ³⁹ Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 3431–3436
- ⁴⁰ Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 761–768.
- ⁴¹ Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schönauer V, Schneider B, Kyrle PA. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 92–96.
- ⁴² Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A; EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 7;144(3):157-64.
- ⁴³ Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksyte G, Cecconi M, Choi DJ, Cohen Solal A, Christ M, Masip J, Arrigo M, Nouira S, Ojji D, Peacock F, Richards M, Sato N, Sliwa K, Spinar J, Thiele H, Yilmaz MB, Januzzi J. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med*. 2016 Feb;42(2):147-63.
- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ Becattini C, Vedovati MC, and Agnelli G, Prognostic Value of Troponins in Acute Pulmonary Embolism A Meta-Analysis, *Circulation*, Volume 116, Issue 4, 24 July 2007; Pages 427-433
- ⁴⁶ Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008 Nov;100(5):943-8.
- ⁴⁷ Chan C.M., Woods C., Shorr A. F. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010 Apr 16;8(7)
- ⁴⁸ Chung, H. C., Lee, C. C., & Lin, Y. H. (2019). Clinical Manifestations and Prognostic Factors of Pulmonary Embolism in Adult Patients Visiting the Emergency Department: A Single Institute Experience. *Journal of acute medicine*, 9(1), 16–23.
- ⁴⁹ Kreit JW. The Impact of Right Ventricular Dysfunction on the Prognosis and Therapy of Normotensive Patients With Pulmonary Embolism *Chest*. 2004 Apr;125(4)

-
- ⁵⁰ Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic Role of Echocardiography Among Patients With Acute Pulmonary Embolism and a Systolic Arterial Pressure of 90 mm Hg or Higher *Archives of Internal Medicine*. 2005 Aug 08;165(15)
- ⁵¹ Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*. 2020;41(4): 31
- ⁵² Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Jan;141(1):235-49.
- ⁵³ Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011 Jul-Sep;1(3):365-76
- ⁵⁴ Nakos G, Kitsioui EI, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1504-10.
- ⁵⁵ Morrone D, Morrone V. Acute Pulmonary Embolism: Focus on the Clinical Picture. *Korean Circ J*. 2018 May;48(5):365-381.
- ⁵⁶ Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:19-116.
- ⁵⁷ van Hylekama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost* 2011;9:257-266.
- ⁵⁸ Obaid M, El-Menyar A, Asim M, Al-Thani H. Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:75-85.
- ⁵⁹ van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016;14:1393-1403
- ⁶⁰ Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results of the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:54-59.
- ⁶¹ Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: the Study of Men Born in 1913. *Arch Intern Med* 1999;159:1886-1890
- ⁶² Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997;277:642-645.
- ⁶³ Jespersen J. Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. Experimental and clinical studies with special reference to women on oral contraceptives and selected groups of thrombosis prone patients. *Dan Med Bull*. 1988 Feb;35(1):1-33.
- ⁶⁴ Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):71-7.
- ⁶⁵ Le Moigne E, Timsit S, Ben Salem D, Didier R, Jobic Y, Paleiron N, Le Mao R, Joseph T, Hoffmann C, Dion A, Rousset J, Le Gal G, Lacut K, Leroyer C, Mottier D, Couturaud F. Patent Foramen Ovale and Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019 Jun 4;170(11):756-763.
- ⁶⁶ Remy-Jardin M, Louvegny S, Remy J. et al Acute central thromboembolic disease: post therapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology* 1997;203:173-180
- ⁶⁷ Wartski M, Collignon M A. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. *J Nucl Med* 2000;41:1043-1048
- ⁶⁸ McNeil K, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart*. 2007;93(9):1152-1158.

-
- ⁶⁹ Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130:172_175.
- ⁷⁰ Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H. et al Pulmonary embolism. One-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1280–1283
- ⁷¹ Pengo V, Lensing A W, Prins M H. et al Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–2264
- ⁷² Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2014 Nov;28(6):221-226.
- ⁷³ Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, Wrabec K. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119:818_823.
- ⁷⁴ Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151_158.
- ⁷⁵ Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973 1981.
- ⁷⁶ Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, Torbicki A, Mellekjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A casecontrol study. *Thromb Haemost* 2013;110:83 91
- ⁷⁷ Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischinig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:325 331.
- ⁷⁸ Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010;376:2032–9
- ⁷⁹ Golemi I, Cote L, Iftikhar O, Brenner B, Tafur A, Bikelid B et al. (RIETE investigators), Incidence of major adverse cardiovascular events among patients with provoked and unprovoked venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica Registry, *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2020, Volume 8, Issue 3:353-359.
- ⁸⁰ Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, Eichinger S, Tositto A, Baglin T, Cushman M, Palareti G, Poli D, Tait RC, Kyrle PA. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data. *J Thromb Haemost* 2015;13:775–781.
- ⁸¹ Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, Righini M, Mismetti P, Kearon C, Meyer G, Elias A, Ramsay T, Ortel TL, Huisman MV, Kovacs MJ; REVERSE II Study Investigators. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ* 2017;356:j1065
- ⁸² Tositto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, Ageno W, De Stefano V, Falanga A, Nichele I, Paoletti O, Bucciarelli P, Antonucci E, Legnani C, Banfi E, Dentali F, Bartolomei F, Barcella L,

Palareti G. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost*, 2017;15:1963–1970.

⁸³ Franco Moreno AI, Garcia Navarro MJ, Ortiz Sanchez J, Ruiz Giardin JM. Predicting recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: retrospective validation of the DAMOVES score. *Eur J Intern Med* 2017;41:e15–e16.

⁸⁴ Astruc N, Ianotto JC, Metges JP, Lacut K, Delluc A. External validation of the modified Ottawa score for risk stratification of recurrent cancer-associated thrombosis. *Eur J Intern Med* 2016;36:e11–e12.

⁸⁵ Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open*. 2016 May 6;6(5):e011190.

⁸⁶ 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;117:1164_1170.

⁸⁷ 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; 139:893_900.

⁸⁸ Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:565-575.

⁸⁹ Baglin T, Chapter 29 - Drugs and haemostasis,, Editor(s): Peter N. Bennett, Morris J. Brown, Pankaj Sharma, *Clinical Pharmacology* (Eleventh Edition), Churchill Livingstone, 2012,Pages 482-495

⁹⁰ Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al, Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. 2015 Jul;170(1):141-8, 148.e1

⁹¹ Verhoef, T., Redekop, W., Langenskiold, S. et al. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided dosing of warfarin in the United Kingdom and Sweden. *Pharmacogenomics J* 16, 478–484 (2016).

⁹² Garcia DA, Witt DM, Hylek E, Wittkowsky AK, Nutescu EA, Jacobson A, Moll S, Merli GJ, Crowther M, Earl L, Becker RC, Oertel L, Jaffer A, Ansell JE; Anticoagulation Forum. Delivery of optimized anticoagulant therapy: consensus statement from the Anticoagulation Forum. *Ann Pharmacother* 2008;42:979988

⁹³ Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V, Mechanism of Action and Pharmacology of Unfractionated Heparin, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1094-1096.

⁹⁴ Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD001100

⁹⁵ Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010;44:994-1002

⁹⁶ Samama MM, The mechanism of action of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor-compared with other anticoagulants. *Thromb Res*, 2011, June. 127(6): 497-504

⁹⁷ DeHaas KA, The Direct Oral Anticoagulants Apixaban, Rivaroxaban, and Edoxaban, American Society for Clinical Laboratory Science, January 2017, 30 (1) 2-6

-
- ⁹⁸ Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism TA 287| Guidance | NICE". www.nice.org.uk. Published 26 June 2013, Retrieved 1 October 2021.
- ⁹⁹ The EINSTEIN –PE investigators, Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism, *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
- ¹⁰⁰ Houghton D, Key NS, Direct Oral Anticoagulants, *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*, 2017; 330-336.
- ¹⁰¹ Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al., Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation, *The New England Journal of Medicine*, 2011; 365 (10):883-891.
- ¹⁰² Patel MR, Hellkamp AS, Fox KA., Point-of-Care Warfarin Monitoring in the ROCKET AF Trial. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 374 (8):785-788.
- ¹⁰³ Abdulsattar Y, Bhambri R, Nogid A. Rivaroxaban (xarelto) for the prevention of thromboembolic disease: an inside look at the oral direct factor xa inhibitor. *P T*. 2009 May;34(5):238-244.
- ¹⁰⁴ Mo Y, Yam FK. Recent Advances in the Development of Specific Antidotes for Target - Specific Oral Anticoagulants. *Pharmacotherapy*, 2015;35:198-207.
- ¹⁰⁵ Thomas K. "Document Claims Drug Makers Deceived a Top Medical Journal". *The New York Times*. Published 1 March 2016. Retrieved 30 September 2021.
- ¹⁰⁶ Sikri N, Bardia A, A history of streptokinase use in acute myocardial infarction, *Texas Heart Institute Journal* 2007, 34 (3): 318-27
- ¹⁰⁷ Ouriel K, A history of thrombolytic therapy, *Journal of Endovascular Therapy* 2004, 11 Suppl 2: II128-133
- ¹⁰⁸ Meyer G, Planquette B, Sanchez O, Fibrinolysis for Acute Care of Pulmonary Embolism in the Intermediate Risk Patient, *Current Atherosclerosis Reports* 2015, 17 (12): 68
- ¹⁰⁹ Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M, Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial), *American Journal of Cardiology* 2013 January 15, 111 (2): 273-7
- ¹¹⁰ Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283. Epub 2014 Aug 29. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015 Oct 14;36(39):2666. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015 Oct 14;36(39):2642.
- ¹¹¹ Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*. 2020;41(4): 543–603.
- ¹¹² Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 419S-494S.
- ¹¹³ Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1301–36.
- ¹¹⁴ Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* (2019) 00, 1_61

-
- ¹¹⁵ Egermayer P, Town GI. Compliance with guidelines for the investigation and management of patients with suspected pulmonary embolism at Christchurch Hospital. *N Z Med J* 1998; 111; 70-73.
- ¹¹⁶ Levine GN, *Cardiology Secrets*, Fifth Edition, Elsevier, 2018; 522-533.
- ¹¹⁷ Lobo JL, Jiménez D, Teresa Orue M, Grau E, Naufall D, Madridano O et al. Recurrent venous thromboembolism during coumarin therapy. Data from the computerised registry of patients with venous thromboembolism. *British Journal of Haematology*, 2007;138: 400-403.
- ¹¹⁸ Borjas Howard J, Ruiz-Sada P, de Leeuw K, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with autoimmune diseases: data from the Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) registry. *British Journal of Haematology*. 2021 Jul;194(1):195-199.
- ¹¹⁹ Tafur A, Bikdeli B, Weinberg I, et al. Real-Time Dissemination of Aggregate Data on Presentation and Outcomes of Patients With Venous Thromboembolism: The RIETE Infographics Project. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. January 2020.
- ¹²⁰ Monreal M, Falga C, Valdes M, Suarez C, Gabriel F, Tolosa C et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006;4: 1950-1956.
- ¹²¹ Pérez-Burkhardt JL, González-Fajardo JA, Suárez-Fernández C, Monreal M y Grupo de Trabajo RIETE. Registro informatizado de la enfermedad tromboembólica en España (RIETE). Objetivos, métodos y resultados preliminares de 2074 observaciones. *Angiología* 2003; 55(3): 228-237
- ¹²² Bikdeli B, Jimenez D, Hawkins M, Ortíz S, Prandoni P, Brenner B et al; RIETE Investigators. Rationale, Design and Methodology of the Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost*. 2018 Jan;118(1):214-224.
- ¹²³ Trujillo-Santos J, Herrera S, Page MA, Soto MJ, Raventós A, Sánchez R et al. RIETE Investigators. Predicting adverse outcome in outpatients with acute deep vein thrombosis. findings from the RIETE Registry. *J Vasc Surg*. 2006 Oct;44(4):789-793.
- ¹²⁴ Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, Chan AK, Hanson S, Male C, Meerpohl J, Newall F. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood advances*. 2018 Nov 27;2(22):3292-316.
- ¹²⁵ Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, Hutten BA, Jaff MR, Manja V, Schulman S, Thurston C. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood advances*. 2020 Oct 13;4(19):4693-738.
- ¹²⁶ Fredenburgh, JC, Weitz, JI. New anticoagulants: Moving beyond the direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2021; 19: 20– 29.
- ¹²⁷ Sedgwick P, Retrospective cohort studies: advantages and disadvantages, *BMJ* 2014; 348
- ¹²⁸ Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464-474
- ¹²⁹ Jarman, AF, Mumma, BE, Singh, KS, Nowadly, CD, Maughan, BC. Crucial Considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary embolism in non-pregnant adult patients. *JACEP Open*. 2021;1-9
- ¹³⁰ Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and plmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
- ¹³¹ Marshall AL, Bartley AC, Ashrani AA, Pruthi RK, Durani U, Gonsalves WI, Kapoor P, Hashmi SK, Siddiqui MA, Go RS. Sex-based disparities in venous thromboembolism outcomes: A National Inpatient Sample (NIS)-based analysis. *Vasc Med*. 2017 Apr;22(2):121-127

-
- ¹³² López-Sendón J L, Alonso-Rodríguez D , Barón-Esquivias G, Cosin-Sales J, Marín F, Galera-Llorca J, et al, Gender differences in antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation from Spain versus the rest of Western Europe. *GLORIA-AF Program, Medicina Clínica*, Volume 159, Issue 4, 2022; 177-182
- ¹³³ McHugh KB, Visani L, DeRosa M, Covezzoli A, Rossi E, Goldhaber SZ. Gender comparisons in pulmonary embolism (results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry [ICOPER]). *Am J Cardiol* 2002;89:616-9.
- ¹³⁴ Rosovsky RP, Elgendy, Islam H, Cannegeiter, SC, et al. Sex Differences in Risk Factors, Clinical Presentation, Treatment and Outcomes of Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism. *Blood* 2019;134
- ¹³⁵ Klok FA., Mos ICM, Tamsma JT. van Kralingen KW, Huisman M.V, Smoking patterns in patients following a pulmonary embolism *European Respiratory Journal* Apr 2009, 33 (4) 942-943
- ¹³⁶ Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978–980
- ¹³⁷ Beenen L FM, Scheres LJJ, Stoker J, Middeldorp S, Prognostic characteristics and body mass index in patients with pulmonary embolism: does size matter? *ERJ Open Research* Jan 2020, 6 (1) 00163-2019
- ¹³⁸ Stein PD, Stein PD. *Pulmonary Embolism*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. Prevalence, risks, and prognosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. pp. 3–15.
- ¹³⁹ Miniati M, Cenci C, Monti S, Poli D. Clinical presentation of acute pulmonary embolism: survey of 800 cases. *PLoS One*. 2012; 7(2):e30891
- ¹⁴⁰ Becattini C., Cohen A.T., Agnelli G., Howard L., Castejón B., Trujillo-Santos J., Monreal M., Perrier A., Yusen R.D., Jiménez D. Risk Stratification of Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism Based on Presence or Absence of Lower Extremity DVT: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2016;149:192–200.
- ¹⁴¹ Lyon C, Mathern S, Devitt J, Rivaroxaban vs. Warfarin for Treatment of DVT and PE, *Am Fam Physician*. 2017;96(8):532-533
- ¹⁴² Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD010956
- ¹⁴³ Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Blood pressure for outcome prediction and risk stratification in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2015 Nov;33(11):1617-21.
- ¹⁴⁴ McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1971;28:288–294.
- ¹⁴⁵ Celik A, Ozcan IT, Gündes A, Topuz M, Pektas I, Yesil E, Ayhan S, Kose A, Camsari A, Cin VG. Usefulness of admission hematologic parameters as diagnostic tools in acute pulmonary embolism. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015 Mar;31(3):145-9.
- ¹⁴⁶ Monreal M, Lafoz E, Casals A, Ruíz J, Arias A. Platelet count and venous thromboembolism. A useful test for suspected pulmonary embolism. *Chest*. 1991 Dec;100(6):1493-6
- ¹⁴⁷ Varol E, Icli A, Uysal BA, Ozaydin M. Platelet indices in patients with acute pulmonary embolism. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011 Apr;71(2):163-7
- ¹⁴⁸ Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J*. 2007 Sep;83(983):575-82
- ¹⁴⁹ Kohn MA, Klok FA, van Es N. D-dimer interval likelihood ratios for pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 2017;24:832-837
- ¹⁵⁰ NICE. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE Guideline 158. NICE, 2020. Available at: www.nice.org.uk/ng158

-
- ¹⁵¹ Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Spencer F, et al, for the PEGeD Study Investigators, Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability *N Engl J Med* 2019; 381:2125-2134
- ¹⁵² Moon KT, d-Dimer Test: A Normal Result Does Not Always Rule Out Pulmonary Embolism, *Am Fam Physician*. 2009;80(7):742
- ¹⁵³ Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, Mos IC, Goekoop RJ, Rodger MA, Huisman MV. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010 Apr;125(4):e123-7.
- ¹⁵⁴ Legnani C, Martinelli I, Palareti G, Ciavarella A, Poli D, Ageno W, Testa S, Mastroiacovo D, Ciammaichella M, Bucherini E, Mumoli N, Cosmi B. D-dimer levels during and after anticoagulation withdrawal in patients with venous thromboembolism treated with non-vitamin K anticoagulants. *PLoS One*. 2019 Jul 16;14(7):e0219751.
- ¹⁵⁵ Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780–9.
- ¹⁵⁶ Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;153:523–31
- ¹⁵⁷ Eagle K, Baliga R, et al. *Practical Cardiology*. Vol. 34. Lipincott Williams and Wilkins; 2003. pp. 510–521
- ¹⁵⁸ Macić-Dzanković A, Pozderac-Memija M. Specificity of electrocardiography and echocardiography changes at the patients with the pulmonary embolism. *Bosn J Basic Med Sci*. 2006 Nov;6(4):72-5
- ¹⁵⁹ Nordenholz K, Ryan J, Atwood B, Heard K. Pulmonary embolism risk stratification: pulse oximetry and pulmonary embolism severity index. *J Emerg Med*. 2011 Jan;40(1):95-102
- ¹⁶⁰ Konecny F. Inherited thrombophilic states and pulmonary embolism. *J Res Med Sci*. 2009 Jan;14(1):43-56
- ¹⁶¹ Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344: 1222-31
- ¹⁶² Obaid M, El-Menyar A, Asim M, Al-Thani H. Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Vasc Health Risk Manag*. 2020 Mar 9;16:75-85
- ¹⁶³ Stern RM, Al-Samkari H, Connors JM. Thrombophilia evaluation in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol*. 2019 Nov;34(6):603-609.
- ¹⁶⁴ Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019 Apr;17(4):645-656
- ¹⁶⁵ Rodeghiero F, Tosetto A, The Epidemiology of Inherited Thrombophilia: the VITA Project, *Thromb Haemost* 1997; 78(01): 636-640
- ¹⁶⁶ Aujesky D, Perrier A, Roy PM, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med*. 2007;261(6):597–604
- ¹⁶⁷ Kilic T, Gunen H, Gulbas G, Hacievliyagil SS, Ozer A. Prognostic role of simplified Pulmonary Embolism Severity Index and the European Society of Cardiology Prognostic Model in short- and long-term risk stratification in pulmonary embolism. *Pak J Med Sci*. 2014 Nov-Dec;30(6):1259-64
- ¹⁶⁸ 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

-
- ¹⁶⁹ de Monyé W, van Strijen MJL, Huisman MV, Kieft GJ, Pattynama PMT, Suspected Pulmonary Embolism: Prevalence and Anatomic Distribution in 487 Consecutive Patients, *Radiology* 2000 215:1, 184-188
- ¹⁷⁰ Porcel JM, Madroñero AB, Pardina M, Vives M, Esquerda A, Light RW, et al. Analysis of pleural effusions in acute pulmonary embolism: Radiological and pleural fluid data from 230 patients. *Respirology*. 2007;12:234–9
- ¹⁷¹ Panjwani A, Zaid T, Alawi S, Al Shehabi D, Abdulkarim ES. Pleural effusion in acute pulmonary embolism in Bahrain: Radiological and pleural fluid characteristics. *Lung India*. 2019 Mar-Apr;36(2):112-117
- ¹⁷² Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med* 2010;104:1744-1749
- ¹⁷³ Klok FA, Ageno W, Ay C, Bäck M, Barco S, Bertolotti L et al, Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society, *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 3, 14 January 2022, Pages 183–189
- ¹⁷⁴ Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, Janjua M, Patel RM, Goodman LR, Gross ML, Denier JE, Resolution of Pulmonary Embolism on CT Pulmonary Angiography, *AJR* 2010; 194:1263–1268
- ¹⁷⁵ van Es, J, Douma, RA, Kamphuisen, PW, Gerdes, VEA, Verhamme, P, Wells, PS, Bounameaux, H, Lensing, AWA, Büller, HR. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 679– 85
- ¹⁷⁶ Alonso-Martínez JL, Annicchero-Sánchez FJ, Urbieto-Echezarreta MA, García-Sanchotena JL, Herrero HG. Residual pulmonary thromboemboli after acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med*. 2012 Jun;23(4):379-83
- ¹⁷⁷ Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014 Feb 18;129(7):764-72
- ¹⁷⁸ Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1406-15
- ¹⁷⁹ Brekelmans MPA, Büller HR, Mercuri MF, Ageno W, Chen CZ, Cohen AT, van Es N, Grosso MA, Medina AP, Raskob G, Segers A, Vanassche T, Verhamme P, Wells PS, Zhang G, Weitz JI. Direct Oral Anticoagulants for Pulmonary Embolism: Importance of Anatomical Extent. *TH Open*. 2018 Jan 8;2(1):e1-e7
- ¹⁸⁰ Cohen AT, Gitt AK, Bauersachs R, Fronk EM, Laeis P, Mismetti P, Monreal M, Willich SN, Bramlage P, Agnelli G, Prefer In Vte Scientific Steering Committee And The Prefer In Vte Investigators OBOT. The management of acute venous thromboembolism in clinical practice. Results from the European PREFER in VTE Registry. *Thromb Haemost*. 2017 Jun 27;117(7):1326-1337
- ¹⁸¹ Glise Sandblad K, Rosengren A, Sörbo J, Jern S, Hansson PO. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis-comorbidities and temporary provoking factors in a register-based study of 1.48 million people. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Jun 3;6(4):e12714
- ¹⁸² Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1095–106

-
- ¹⁸³ Wadelius M, Chen LY, Eriksson N, Bumpstead S, Ghorri J, Wadelius C, et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Hum Genet.* 2007;121(1):23–34
- ¹⁸⁴ Wang Y, Kong MC, Lee LH, Ng HJ, Ko Y. Knowledge, satisfaction, and concerns regarding warfarin therapy and their association with warfarin adherence and anticoagulation control. *Thromb Res.* 2014;133(4):550–4
- ¹⁸⁵ Reiffel JA. Time in the therapeutic range (TTR): an overly simplified conundrum. *J Innov Cardiac Rhythm Manage.* 2017;8(3):2643–2646
- ¹⁸⁶ Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69(3):236–9.
- ¹⁸⁷ Siddiqui S, DeRemer CE, Waller JL, Gujral JS. Variability in the Calculation of Time in Therapeutic Range for the Quality Control Measurement of Warfarin. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2018 Dec 15;9(12):3428-3434
- ¹⁸⁸ Ng, DLC., Malik, N.M.B.A., Chai, CS. et al. Time in therapeutic range, quality of life and treatment satisfaction of patients on long-term warfarin for non-valvular atrial fibrillation: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes.* 2020; 18: 347
- ¹⁸⁹ Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;159:445–53
- ¹⁹⁰ Janata K, Holzer M, Domanovits H, Müllner M, Bankier A, Kurtaran A, Bankl HC, Laggner AN. Mortality of patients with pulmonary embolism. *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Sep 30;114(17-18):766-72. Erratum in: *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Dec 19;114(23-24):1026
- ¹⁹¹ Konstantinov IE, Saxena P, Koniuszko MD, Alvarez J, Newman MA. Acute massive pulmonary embolism with cardiopulmonary resuscitation: management and results. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(1):41-5
- ¹⁹² Blondon, M, Jimenez, D, Robert-Ebadi, H, et al; for the RIETE investigators. Comparative clinical prognosis of massive and non-massive pulmonary embolism: A registry-based cohort study. *J Thromb Haemost.* 2021; 19: 408– 416
- ¹⁹³ Alonso Martinez JL, Annicchero Sánchez FJ, Urbietta Echezarreta MA, García IV, Álvaro JR. Central versus peripheral pulmonary embolism: Analysis of the impact on the physiological parameters and long-term survival. *N Am J Med Sci.* 2016;8:134–42
- ¹⁹⁴ Chen Q, van Rein N, Cannegieter S. Patient characteristics associated with all-cause mortality of incident hospitalized pulmonary embolism patients: a nationwide cohort study, ISTH Congress [abstractPB1318]. <https://abstracts.isth.org/abstract/patient-characteristics-associated-with-all-cause-mortality-of-incident-hospitalized-pulmonary-embolism-patients-a-nationwide-cohort-study/>. Accessed October 22, 2022.
- ¹⁹⁵ Masotti L, Righini M, Vuilleumier N, Antonelli F, Landini G, Cappelli R, et al. (2009) Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: focus on clinical aspects, imaging, and biomarkers. *Vasc Health Risk Manag* 5: 567–575
- ¹⁹⁶ Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C (2013) Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 11: 2092–2102
- ¹⁹⁷ Gupta A, Day JR, Streiff MB, Takemoto T, Jung K, Abro C, Gehrie E, Bloch E, Tobian A, Goel R, Mortality and Associated Comorbidities Among Patients Hospitalized for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the United States: Results from a Nationally Representative Database, *Blood* 2020; Volume 136, Supplement 1: 39-40
- ¹⁹⁸ Bach AG, Taute BM, Baasai N, Wienke A, Meyer HJ, Schramm D, Surov A. 30-Day Mortality in Acute Pulmonary Embolism: Prognostic Value of Clinical Scores and Anamnestic Features. *PLoS One.* 2016 Feb 11;11(2):e0148728

-
- ¹⁹⁹ Jimenez 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. Aug 9;170(15):1383-9.
- ²⁰⁰ Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011, 13;124:2716
- ²⁰¹ Barnes GD, Muzikansky A, Cameron S, et al. Comparison of 4 Acute Pulmonary Embolism Mortality Risk Scores in Patients Evaluated by Pulmonary Embolism Response Teams. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2010779
- ²⁰² Ebner M, Eckelt J, Hobohm L, Merten M C, Pagel C F, Fischer A S, Lerchbaumer M H, Stangl K, Hasenfuss G, Konstantinides S V, Schmidtman I, Lankeit M, Causes of death and predictors of long-term mortality after pulmonary embolism, *European Heart Journal* 2022, Volume 43, Issue Supplement 2, eha544.1896
- ²⁰³ Gallagher AM, de Vries F, Plumb JM, Haß B, Clemens A, van Staa TP, Quality of INR Control and Outcomes Following Venous Thromboembolism, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 18(4) 370-378
- ²⁰⁴ Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol*. 2011 Nov 26;3(11):351-8
- ²⁰⁵ Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, Kucher N, Goldhaber SZ. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *Am J Cardiol*. 2005;96:595–598
- ²⁰⁶ Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102:268–278
- ²⁰⁷ Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499–2510
- ²⁰⁸ Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. 2017 Aug 23;13:325-342
- ²⁰⁹ Conti CB, Henchi S, Coppeta GP, Testa S, Grassia R, Bleeding in COVID-19 severe pneumonia: the other side of abnormal coagulation pattern? *Eur J Intern Med*, 77 (2020), pp. 147-149
- ²¹⁰ Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020;127
- ²¹¹ Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2015;132(3):194–204.
- ²¹² Camporese G, Simioni P, Di Micco P, Fernández-Capitán C, Rivas A, Font C, Sahuquillo JC, Villares P, Prandoni P, Monreal M and the RIETE Investigators. Edoxaban for the Long-Term Therapy of Venous Thromboembolism: Should the Criteria for Dose Reduction be Revised? *Clin Transl Sci* . 2021 Jan;14(1):335-342
- ²¹³ Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996;348:423–428
- ²¹⁴ White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167:239–245

-
- ²¹⁵ Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–110
- ²¹⁶ Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) *Am Heart J*. 2006;151:713–719
- ²¹⁷ Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest*. 2006;130:1390–1396.
- ²¹⁸ 1. Gómez-Cuervo C, Rivas A, Visonà A, Ruiz-Giménez N, Blanco-Molina Á, Cañas I, Portillo J, López-Miguel P, Flores K, Monreal M and the RIETE investigators. Predicting the risk for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism using the Charlson index. Findings from the RIETE. *J Thromb Thrombolysis* 2021 May; 51(4): 1017-1025
- ²¹⁹ Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol*. 2011 Nov 26;3(11):351-8
- ²²⁰ Liakoni E, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs). *Drug Saf*. 2015 Aug;38(8):711-20
- ²²¹ 14. Catella J, Bertolotti L, Mismetti P, Ollier E, Samperiz A, Soler S, Suriñach JM, Mahé I, Lorente MA, Braester A, Monreal M and the RIETE Investigators. Severe renal impairment and risk of bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1728-1737
- ²²² Fiordellisi W, White K, Schweizer M. A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Vitamin K Antagonist Use and Fracture. *J Gen Intern Med*. 2019 Feb;34(2):304-311.
- ²²³ Block P, Schandevyl W, Cham B, Welch W, Dewilde P, Demoor D, Taeymans Y, Huyghens L, Corne L, Bossuyt A, et al. Recurrent pulmonary embolism: importance, diagnosis, management and prevention. *Acta Chir Belg*. 1986 Mar-Apr;86(2):109-17.
- ²²⁴ AlEidan FAS, AlManea RK, AlMoneef AT, Shalash NA, AlRajhi NA, AlMousa SF, Al Raizah A, Abuelgasim KA. Incidence and Predictors of Recurrence and Mortality Following First Venous Thromboembolism Among the Saudi Population: Single-Center Cohort Study. *Int J Gen Med*. 2022;15:7559-7568
- ²²⁵ Eichinger S, Weltermann A, Minar E, et al. Symptomatic Pulmonary Embolism and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):92–96
- ²²⁶ Le Gal G, Kovacs MJ, Bertolotti L, Couturaud F, Dennie C, Hirsch AM, Huisman MV, Klok FA, Kraaijpoel N, Mallick R, Pecarskie A, Pena E, Phillips P, Pichon I, Ramsay T, Righini M, Rodger MA, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Schulman S, Shivakumar S, Trinh-Duc A, Verdet R, Vinsonneau U, Wells P, Wu C, Yeo E, Carrier M; SSPE Investigators. Risk for Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Subsegmental Pulmonary Embolism Managed Without Anticoagulation : A Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2022 Jan;175(1):29-35.
- ²²⁷ Aleidan FAS. The Cumulative Incidence and Risk Factors of Recurrent Venous Thromboembolism in the Elderly. *Vasc Health Risk Manag*. 2020 Oct 19;16:437-443
- ²²⁸ Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Nov;88(6):366-370
- ²²⁹ Rossel A, Robert-Ebadi H, Combescure C, Groscurin O, Stirnemann J, Addeo A, et al. (2019) Anticoagulant therapy for acute venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE* 14(3): e0213940
- ²³⁰ Huenerbein K, Sadjadian P, Becker T, Kolatzki V, Deventer E, Engelhardt C, Griesshammer M, Wille K. Direct oral anticoagulants (DOAC) for prevention of recurrent arterial or venous

thromboembolic events (ATE/VTE) in myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol.* 2021 Aug;100(8):2015-2022

²³¹ Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010;121(14):1630–6

²³² Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J, Martín Díaz RM, Madroñal Cerezo E, de Ancos Aracil CL, et al. A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *Eur J Intern Med.* 2016;29:59–64

²³³ Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 975–82.

²³⁴ Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Stormer J, Hansen JB. Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism: the Tromso study. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1851–7

²³⁵ Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1297–303.

²³⁶ Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008; 83: 97–102.

²³⁷ Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost.* 2012 Oct;10(10):2068-74

²³⁸ Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res.* 2012 Dec 4;13(1):111

²³⁹ Gouin B, Blondon M, Jiménez D, Fernández-Capitán C, Bounameaux H, Soler S, et al., Clinical Prognosis of Nonmassive Central and Noncentral Pulmonary Embolism: A Registry-Based Cohort Study, *Chest*, Volume 151, Issue 4, 2017, Pages 829-837,

²⁴⁰ Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Cini M, Mattarozzi S. Poor anticoagulation quality in the first 3 months after unprovoked venous thromboembolism is a risk factor for long-term recurrence. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 955–61

²⁴¹ Corrochano M, Jiménez B, Millón J, Gich I, Rambla M, Gil E, Caparrós P, Macho R, Souto JC. Patient self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in everyday practice: clinical outcomes in a single centre cohort after long-term follow-up. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020 Apr 10;20(1):166.

²⁴² Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J, Schein JR, Raut MK, Coleman CI. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J* 2014;12:14.

²⁴³ Menéndez-Jándula B, García-Erce JA, Zazo C, Larrad-Mur L. Long-term effectiveness and safety of self-management of oral anticoagulants in real-world settings. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Aug 2;19(1):186

²⁴⁴ Rivaroxaban- drug summary, available at <https://www.pdr.net/drug-summary/?druglabelid=278>, last seen on Nov 2, 2022

²⁴⁵ Apixaban, National Library of Medicine, available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507910/>, accessed on Nov 2, 2022

²⁴⁶ Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49

²⁴⁷ Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, *Eur Respir Rev* 2017;26

²⁴⁸ Nishiyama KH, Saboo SS, Tanabe Y, Jasinowodolinski D, Landay MJ, Kay FU. Chronic pulmonary embolism: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Jun;8(3):253-271

-
- ²⁴⁹ Dentali F, Di Micco G, Giorgi Pierfranceschi M, Gussoni G, Barillari G, Amitrano M, Fontanella A, Lodigiani C, Guida A, Visonà A, Monreal M, Di Micco P. Rate and duration of hospitalization for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in real-world clinical practice. *Ann Med.* 2015;47(7):546-54
- ²⁵⁰ Badreldin H. Hospital length of stay in patients initiated on direct oral anticoagulants versus warfarin for venous thromboembolism: a real-world single-center study. *J Thromb Thrombolysis.* 2018 Jul;46(1):16-21
- ²⁵¹ Bookhart BK, Haskell L, Bamber L, Wang M, Schein J, Mody SH. Length of stay and economic consequences with rivaroxaban vs enoxaparin/vitamin K antagonist in patients with DVT and PE: findings from the North American EINSTEIN clinical trial program. *J Med Econ.* 2014 Oct;17(10):691-5
- ²⁵² Testa S, Paoletti O, Zimmermann A, Bassi L, Zambelli S, Cancellieri E. The role of anticoagulation clinics in the era of new oral anticoagulants. *Thrombosis.* 2012;2012:835356.
- ²⁵³ Mitevska I, Busletikj O, Grueva E, Kotlar I, Kandic E, Cardiovascular complications in COVID -19 infected patients: massive pulmonary embolism and myocardial infarction with acute hearth failure- case series report, *Mac Med Prewiev,* 2021; 75(1): 23-27
- ²⁵⁴ Baloski M, Ilievska Buklioska D, Brishkoska-Boshkoska V, taner H, Minova Nedeska N, Prgova Veljanova B, Nanceva Bogoevska A, Nanceva J, Bosevski M, Panov S, Duboka venska tromboza i rekurentna plućna embolija kod pacijenta sa trombofiličnim mutacijama i generalizovanom psorijazom - prikaz slučaja, *Sanamed,* 2020, vol. 15, br. 2, str. 183-188
- ²⁵⁵ Daniela Buklioska Ilievska¹, Ivana Trajkovska¹, Melina Kuzmanovska Dimitrovska, Prevalence and risk factors for Pulmonary Embolism (PE) and Deep Vein Thrombosis (DVT) during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD), *Medical Research Journal* 2020;5(2):79-85
- ²⁵⁶ Bosevski M, Krstevski G, Gjorgievski A, Mitevska I, Srbinovska Kostovska E, Predictors for short and long term prognosis of nonfatal pulmonary embolism, *Clinical and applied Thrombosis /Hemostasis,* 2018:1-5