Procjena težine plućne embolije primjenom rutinskih laboratorijskih parametara u jedinici hitne medicinske pomoći

Šaler, Fran

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:446396

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Fran Šaler

Procjena težine plućne embolije primjenom rutinskih laboratorijskih parametara u jedinici hitne medicinske pomoći

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za unutarnje bolesti KBC Sestre Milosrdnice Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu uz mentorstvo dr. sc. Nikole Bulja, dr. med., specijalista interne medicine, subspecijaliste kardiologa, znanstvenog suradnika te je predan na ocjenjivanje u akademskoj godini 2015./2016.

Popis i obrazloženje kratica

KKS – kompletna krvna slika (eritrociti, leukociti, trombociti, hematokrit, hemoglobin)

CRP – C-reaktivni protein

CPK – kreatin fosfokinaza

LDH – laktat dehidrogenaza

GUK – glukoza u krvi

AST – aspartat aminotransferaza

ALT – alanin aminotransferaza

cTnT – *cardiac troponin T* (srčani troponin T)

ABS – acido-bazni status

pO_2 – parcijalni tlak kisika

pCO_2 – parcijalni tlak ugljikovog dioksida

BE – *base excess* (višak baze)

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

DVT - duboka venska tromboza

PE - plućna embolija

RBBB – *right bundle branch block* (blok desne grane)

RVD - *right ventricular disfunction* (disfunkcija desnog ventrikula)

HNL - hormonsko nadomjesno liječenje

MSCT – *multi-slice spiral computed tomography* (multi-detektorska spiralna CT)

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

Sadržaj rada

1. Sažetak 1
2. Summary 2
3. Uvod 3
4. Hipoteza 6
5. Ciljevi rada 7
6. Ispitanici i metode 8
7. Rezultati 13
8. Rasprava 23
9. Zaključci 27
10. Zahvale 28
11. Literatura 29
12. Životopis 32

1. Sažetak

Fran Šaler

"Procjena težine plućne embolije primjenom rutinskih laboratorijskih parametara u jedinici hitne medicinske pomoći"

Uvod: U kliničkoj obradi bolesnika s plućnom embolijom (PE), osim točne dijagnoze, presudno je i stupnjevanje bolesnika prema stupnju rizika za nepovoljan ishod na one s visokim, intermedijarnim i niskim rizikom.

Cilj: Odrediti može li se neki od rutinskih laboratorijskih parametara koristiti u stratifikaciji bolesnika s PE prema riziku.

Metode: Prospektivna, longitudinalna, kohortna, neintervencijska studija 104 bolesnika s PE dokazanom MSCT-om u razdoblju od 12 mjeseci te analiza kliničkih, laboratorijskih i elektrokardiografskih nalaza između rizičnih skupina i s obzirom na ishod bolesti.

Rezultati: Prema ehokardiografskom nalazu, 104 uključena bolesnika podijeljena su u skupinu s visokim (n=33; 31,7%), intermedijarnim (n=51, 49%) te niskim rizikom (n=20, 19,2%). Kod hemodinamski stabilnih bolesnika, učestalost dispneje (p=0,021), boli u prsima (p=0,028) i tahikardije (p=0,001) statistički je značajno korelirala s PE intermedijarnog rizika.

Uobičajena laboratorijska obrada nije se pokazala pouzdanom u stratifikaciji, KKS (p=0.318), CRP (p=0.080), AST (p=0.179), ALT (p=0.074), CPK (p=0.889), LDH (p=0.094) iako su postojale značajne korelacije za kreatinin (p=0.016), GUK (p=0.002), Na^+ (p=0.002) i pH (p=0.016). Vrijednosti su bile unutar referentnih. cTnT je jasno diferencirao skupine hemodinamski stabilnih bolesnika (p=0.037.) EKG analiza pokazala je korelaciju za sinusnu tahikardiju (p,p*<0,001) i RBBB (p=0,0005) za sve skupine.

Zaključak: Jedini pouzdani laboratorijski parametar koji jasno odvaja bolesnike s PE intermedijarnog od onih s niskim rizikom bio je srčani troponin T (cTnT).

Ključne riječi: plućna embolija, cTnT, stratifikacija rizika, hitna pomoć

2. Summary

Fran Šaler:

"Risk assessment of pulmonary embolism using laboratory tests in emergency setting"

Introduction: Clinical approach in patients with pulmonary embolism (PE), in addition to accurate diagnosis, requires a risk stratification depending on the probability of adverse outcome in groups with high-risk, intermediate-risk and low-risk PE.

Aim: To determine which of the routine laboratory test can be used in the risk stratification of patients with PE.

Methods: Prospective, longitudinal, non-intervention, cohort study of 104 patients with MSCT proven PE, in period of 12 months and analysis of clinical, laboratory and electrocardiographic signs between risk groups and patient outcome.

Results: According to echocardiography, the patients were divided in high-risk group (n=33, 31,7%), intermediate-risk group (n=51, 49%) and low-risk group (n=20, 19.2%). In hemodynamically stable patients, frequency of dyspnoea (p=0.021), chest pain (p=0.028) and tachycardia (p=0.001) were significantly correlated with intermediate-risk PE. Routine laboratory tests were not reliable in risk stratification, FBC (p=0.318), CRP (p=0.080), AST (p=0.179), ALT (p=0.074), CPK (p=0.889), LDH (p=0.094), although significant correlation was found for creatinine (p=0.016), glucose (p=0.002), sodium (p=0.002) and pH (p=0.016), values were within reference range. cTnT clearly distinguishes groups of hemodynamically stable patients (p=0.037). Analysis of electrocardiography shows significant correlation for sinus tachycardia (p,p*<0.001) and RBBB (p=0.0005) for all risk groups.

Conclusion: The only reliable laboratory test that clearly distinguishes patients with intermediate-risk PE from low-risk PE was cardiac troponin T (cTnT)

Key words: pulmonary embolism, cTnT, risk stratification, emergency department

3. Uvod

Venska tromboembolija klinički je entitet koji obuhvaća duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE). Plućna embolija hitno je stanje nastalo uslijed nagle opstrukcije plućne cirkulacije ugruškom krvi. Predstavlja zahtjevan dijagnostički i terapijski izazov u jedinicama hitne i intenzivne medicine. Treća je najčešća kardiovaskularna bolest sa procijenjenom incidencijom 100-200 : 100.000 stanovnika. (1,2) Oko 34% smrtnih slučajeva su iznenadne smrti, 59% preminulih nije dijagnosticirano na vrijeme, dok je kod 7% preminulih dijagnoza postavljena za života. (2) Visoka smrtnost bolesnika koji nisu liječeni, najčešće je posljedica ponavljanih tromboembolija unutar nekoliko sati od prve epizode, zbog čega rana i točna dijagnoza visokorizičnih bolesnika predstavlja najvažniji element u pravovremenom i adekvatnom liječenju bolesnika te u konačnici smanjenju smrtnosti u početnoj fazi bolesti.

Značajan korak u dijagnosticiranju bolesti predstavlja dijagnostički protokol koji kombinira multidetektorsku kompjutoriziranu tomografiju (MSCT) koja s kontrastom daje jasan prikaz embolijom zahvaćenih plućnih arterija i D-dimera, čije vrijednosti mogu isključiti postojanje embolijskog incidenta. Međutim, nespecifičnost kliničke slike te njeno preklapanje s drugim bolestima, varijabilnost simptoma i laboratorijskih znakova bolesti ostavljaju ovu bolest često neotkrivenu u nemalog broja bolesnika.

Osnovna patofiziološka zbivanja uslijed plućne tromboembolije su poremećaj u izmjeni plinova te naglo nastalo povećanje otpora u plućnoj cirkulaciji s akutnim opterećenjem desnog ventrikula. Takvo tlačno opterećenje može uzrokovati dekompenzaciju desne klijetke, što se smatra glavnim uzrokom smrti u bolesnika s teškom PE. (3)

Ovisno o stupnju zahvaćenosti plućne cirkulacije, razvija se klinička slika. Da bi se tlak u plućnoj arteriji povisio, mora biti okludirano 30-50% površine plućnog arterijskog stabla. (4) Kod dijela bolesnika razvit će se akutno zatajenje desnog srca što će se klinički prezentirati stanjem šoka, dok će dio bolesnika uspjeti zadržati hemodinamsku stabilnost. Zatajenje raspiratornog sustava, uglavnom je rezultat hemodinamske nestabilnosti, a ne poremećenog ventilacijsko-perfuzijskog omjera. (5) U nekoliko kliničkih studija pokazano je da je disfunkcija desne klijetke (RVD) u hemodinamski stabilnih i nestabilnih od izravnog utjecaja na ranu smrtnost. Metaanaliza Woldea i suradnika sugerira barem dvostruko veću smrtnost u

hemodinamski nestabilnih bolesnika i povećanu učestalost nepovoljnog ishoda u hemodinamski stabilnih bolesnika s disfunkcijom desnog ventrikula. (6)

Zbog toga je precizna procjena disfunkcije desne klijetke od iznimne važnosti u procjeni težine plućne embolije i predviđanja potencijalnog neželjenog ishoda. U praksi se ona dokazuje ili mjerenjem biokemijskih markera ili ehokardiografijom. Od laboratorijskih pokazatelja koriste se markeri koji ukazuju na opterećenje desnog ventrikula, BNP i NT-proBNP, te markeri koji ukazuju na akutnu nekrozu miokarda, cTnT i cTnI. Moždani natriuretski peptid (BNP) i njegova inačica N-terminalni pro-BNP (NT-proBNP) reflektiraju kompromitiranost hemodinamike i opterećenja desnog ventrikula uzrokovanih plućnom embolijom. (7) Srčani troponin T (cTnT) i srčani troponin I (cTnI) vrijedni su i osjetljivi markeri nekroze miokarda. U metaanalizi Becattini i sur. dokazan je porast srčanih troponina u 50% bolesnika s akutnom PE. (8) Povišeni troponini pokazali su se kao dobri prediktori mogućeg lošeg ishoda u akutnoj PE. (9)

Ehokardiografska analiza može otkriti znakove akutnog opterećenja desnog srca te zbog toga ima važnost u stratifikaciji bolesnika s PE. Zbog negativne prediktivne vrijednost od 40-50%, ehokardiografija nije pouzdana u isključivanju dijagnoze PE. (3) Točna procjena disfunkcije desne klijetke također može biti umanjena postojećim srčanim ili plućnim bolestima. (10) Međutim, zbog mogućnosti detekcije znakova opterećenja desne klijetke i porasta tlaka u plućnoj arteriji, ehokardiografska analiza može izdvojiti bolesnike s PE intermedijarnog rizika od onih s niskim rizikom te zbog toga ima značaj u stratifikaciji rizika bolesnika. (3)

Prijašnje klasifikacije težine plućne embolije za stupnjevanje uglavnom su koristile radiološki nalaz i opseg zahvaćenosti plućne arterije i njenih ogranaka, dijeleći je na masivnu, submasivnu i nemasivnu plućnu emboliju. Smjernice Europskog kardiološkog društva za dijagnostiku i liječenje plućne embolije predložile su napuštanje te klasifikacije te uvođenje stratifikacije s obzirom na rizik ranog mortaliteta, definiranog kao intrahospitalna smrt ili smrt unutar 30 dana od početnog događaja. (11)

Pokazatelji rizika dijele se u tri grupe:

1. **Klinički znakovi šoka i hipotenzije** - sistemski tlak niži od 90 mmHg ili pad tlaka za više od 40 mmHg tijekom 15 minuta, a koji nije uzrokovan novonastalom aritmijom, hipovolemijom ili sepsom.
2. **Disfunkcija desnog ventrikula** - dokazana ehokardiografijom ili CT-angiografijom te porastom BNP ili NT-proBNP.
3. **Biljezi nekroze miokarda** - srčani troponin T ili I.

Integrirajući faktore rizika, bolesnike svrstavamo u tri velike grupe s obzirom na rizik ranog mortaliteta: (3)

1. **PE visokog rizika** - 10- 24.5%
2. **PE intermedijarnog rizika** -
   a) visoki intermedijarni rizik - 4-11.4%
   b) niski intermedijarni rizik - 3.2-7.1%
3. **PE niskog rizika** - 0-3.5%.

Plućna embolija visokog rizika, gdje u kliničkoj slici dominiraju znakovi šoka, predstavlja hitno stanje koje zahtijeva neodgodivu dijagnostičku i terapijsku strategiju. Dijagnoza plućne embolije intermedijarnog rizika postavlja se temeljem dokaza disfunkcije i/ili nekroze desnog ventrikula (pri čemu visoki intermerdijarni rizik ima znakove disfunkcije i nekreoze miokarda, dok niski intermedijarni rizik barem jedan od navedenih). Kod embolije niskog rizika, pokazatelji disfunkcije i/ili nekroze miokarda su negativni.

4. Hipoteza

Brojni radovi opisuju akutnu dekompenzaciju desnog srca uslijed plućne embolije kao relevantan uzrok loše prognoze bolesti i potencijalnog smrtnog ishoda, osobito u ranoj intrahospitalnoj fazi. Zbog toga postoji velik značaj od promptne dijagnoze u ranoj fazi bolesti, kao i prepoznavanje znakova popuštanja desnog ventrikula, pri čemu markeri popuštanja srca i nekroze miokarda te ultrazvučna obrada imaju ključnu ulogu.

Međutim, s obzirom na praksu u Jedinicama hitne medicinske pomoći i nedovoljne dostupnosti navedenih metoda, formira se potreba za razvojem strategije za ranom i ispravnom metodom procjene rizika plućne embolije. Taj procjena mora uključivati hitni probir hemodinamski nestablilnih bolesnika, ali i hemodinamski stabilnih sa disfunkcijom desnog ventrikula zbog potrebe određivanja daljnjeg slijeda liječenja u Jedinicama intenzivne skrbi, bolničkim odjelima ili kod kuće.

Naše se istraživanje temelji na sljedećim pretpostavkama:

1. Anamneza, klinički status, rutinske laboratorijske pretrage i EKG u Jedinici hitne medicinske pomoći može razlučiti bolesnike s PE visokog, intermedijarnog i niskog rizika ranog mortaliteta
2. Anamneza, klinički status, rutinske laboratorijske pretrage i EKG u Jedinici hitne medicinske pomoći može razlučiti hemodinamski stabilne bolesnike s PE intermedijarnog i niskog rizika
3. Određeni anamnestički, fizikalni, laboratorijski ili elektrokardiografski nalazi koji se rutinski određuju u Jedinicama hitne medicinske pomoći učestaliji su u bolesnika koji umiru od ranih komplikacija PE.

5. Ciljevi rada

Opći cilj ovog znanstvenog rada bio je analizirati koji elementi anamneze, fizikalnog statusa, odnosno laboratorijskih i elektrokardiografskih parametara, a koji se rutinski koriste u hitnoj medicinskoj pomoći, mogu biti od koristi u procjeni težine bolesnika s akutnom plućnom embolijom dokazanom uz pomoć MSCT-a. Analizom tih kliničkih elemenata pomogli bismo preciznije odrediti pokazatelje rizika za loš ishod bolesti, a na temelju kojih bismo mogli lakše odlučiti o daljnjoj strategiji liječenja i prijema bilo na Jedinicu intenzivnog liječenja, bilo na bolničke odjele.

Specifični ciljevi ovog rada uključuju analizu rutinskih laboratorijskih i elektrokardiografskih parametara u Jedinici hitne medicinske pomoći, a koji mogu izdvojiti bolesnike s PE intermedijarnog rizika tj. hemodinamski stabilne bolesnike s postojećom disfunkcijom desnog ventrikula i povećanim rizikom od nepovoljnog ishoda u odnosu na bolesnike bez disfunkcije desnog ventrikula. Istraživali smo poveznicu rutinskih laboratorijskih i elektrokardiografskih parametara sa smrtnim ishodom.

6. Ispitanici i metode

Istraživanje je bila prospektivna, longitudinalna, kohortna studija bolesnika s plućnom embolijom, provedena u razdoblju od 12 mjeseci u Jedinici hitne pomoći KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu. U studiju je uključeno 109 bolesnika. Protokol istraživanja sastojao se u uključivanju bolesnika kojima je kontrastnim MSCT-om dokazana plućna embolija unutar 3 sata od prijema u hitnu službu. Po prijemu u JIL, prikupljeni su anamnestički podatci, podatci o kliničkom i hemodinamskom statusu te osnovni laboratorijski parametri uz pomoć standardiziranog upitnika. (Slika 1) Svi bolesnici dobrovoljno su sudjelovali u istraživanju, što su i potvrdili potpisivanjem informiranog pristanka. Niti jedan bolesnik nije odbio dati pristanak niti ga naknadno povukao. Etičko povjerenstvo KBC Sestre milosrdnice odobrilo je studiju kao ne-intervencijsku studiju.

Kriteriji isključenja bili su:

1. odbijanje informiranog pristanka ili naknadno povlačenje pristanka za sudjelovanje u studiji
2. teška renalna insuficijencija ili zatajenje bubrega u trenutku prijema definirana glomerularnom filtracijom, eGFR< 30mL/min/1.73m^2
3. sistolička disfunkcija lijevog ventrikula (ejekcijska frakcija <40%) ili teška stenoza mitralne valvule kao potencijalni uzrok plućne hipertenzije i bolesti desnog srca.

Nakon prijema i inicijalne obrade, protokol studije zahtijevao je da je svim bolesnicima unutar 24 sata od postavljanja dijagnoze PE učini transtorakalni ehokardiogram kako bi se odredila eventualna disfunkcija desnog ventrikula.

Disfunkcija desnog ventrikula definirana je nalazom barem jednog od sljedećih ehokardiografskih parametara:

1. dilatacija desnog ventrikula (teledijastolički promjer ventrikula >30mm iz parasternalne projekcije ili promjera desnog i lijevog ventrikula >1.0 iz subkostalne ili apikalne projekcije)
2. paradoksalno sistoličko gibanje interventrikularnog septuma
3. hipokinezija slobodne stijenke desnog ventrikula
4. brzina trikuspidalne regurgitacije >2.7m/s.

Temeljem ehokardiografskog nalaza, prema Smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2008., (11) bolesnici su prema osnovnom riziku za smrtni ishod podijeljeni u tri skupine:

PE visokog rizika – hemodinamski nestabilni bolesnici - sistolički tlak <90 mmHg ili pad sistoličkog tlaka za >40 mmHg od njihovih osnovnih vrijednosti tlaka na duže od 15 min

PE intermedijarnog rizika – hemodinamski stabilni bolesnici - sistolički tlak >90 mmHg, ali s ehokardiografskim znakovima disfunkcije desnog ventrikula

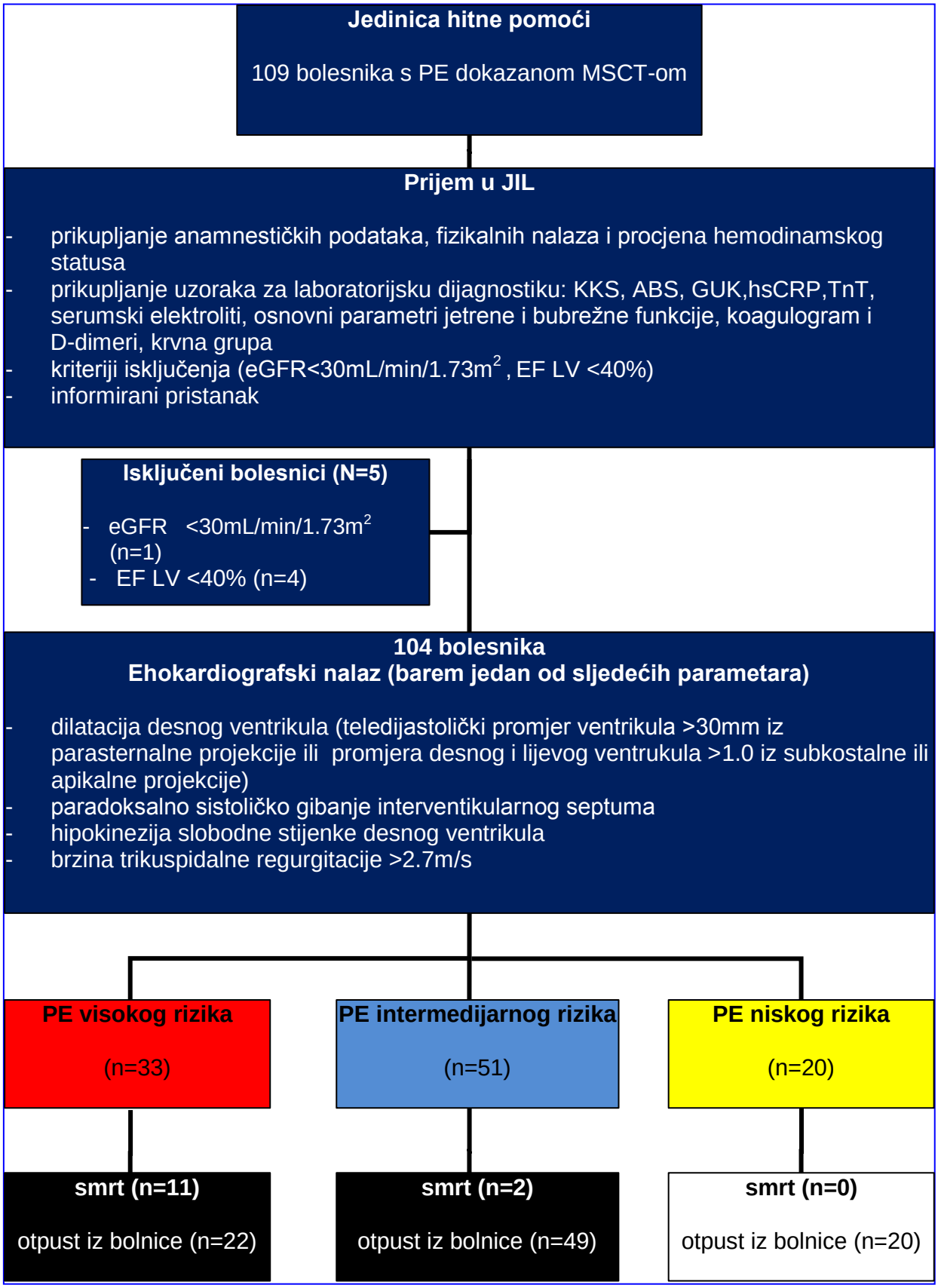
PE niskog rizika – hemodinamski stabilni bolesnici - sistolički tlak >90 mmHg bez znakova zatajenja desnog ventrikula.

Svi bolesnici bili su praćeni do otpusta iz bolnice ili smrtnog ishoda. (Slika 1)

Procjena glomerularne filtracije (eGFR) izračunata je pomoću MDRD jednadžbe (Modification of Diet in Renal Disease). Renalna insuficijencija, tj. kronično zatajenje bubrega, definirano je kao eGFR 30-60 mL7min/ 1.73m^2, a teška renalna insuficijencija, tj. bubrežno zatajenje, definirano je kao eGFR<30 mL7min/m^2. Mjerenje serumskog kreatinina rađeno je Jaffeovom metodom (Modular P, Roche Diagnostic, Mannheim, Germany)[12]. Po postavljanju dijagnoze plućne embolije i prijema u JIL, bolesnicima je uzet uzorak krvi punkcijom kubitalne vene iz kojeg je određena krvna grupa i Rh Faktor klasičnim metodama, vrijednosti broja eritrocita, leukocita trombocita i hemoglobina (3ml krvi u EDTA-K_3 epruvetu, na automatskom brojaču Coulter-Counter S plus junior (Coulter Electronics Limited, Luton, Engleska)), fibrinogena, protrombinskog i aktiviranog tromboplastinskog vremena i D-dimera (iz 5 mL krvi u epruveti s 3,8% natrijevim citratom u omjeru 1:10, iz plazme odvojene centrifugiranjem brzinom od 3000 okretaja u minuti tijekom 10 minuta i analizirane automatski Behring Coagulation Timer uređajem (Dade Behring, Marburg, Njemačka)) te standardnih testova bubrežne i jetrene funkcije (5 ml krvi analizirane automatskim analizatorom Olympus AU 600 (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Njemačka)). Ove laboratorijske analize napravljene su u Hematološkom laboratoriju Klinike za unutarnje bolesti, tj. Biokemijskom laboratoriju Kliničkog zavoda za kemiju KBC Sestre milosrdnice. Razina troponina T određivana je iz uzorka krvi dobivenog pri prijemu u Biokemijskom laboratoriju Kliničkog zavoda za kemiju KB Sestre milosrdnice u Zagrebu. Srčani troponin T određivan je u serumu visokoosjetljivom i specifičnom elektrokemiluminescentnom imunoanalizom, s reagensom Troponin T hs

(kat. br. 05092728) na analizatoru Elecsys 2010. Reagens, kalibratori i kontrolni uzorci, kao i analizator, istog su proizvođača – F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Švicarska.

Kao vrijednost razgraničenja pozitivnog od negativnog nalaza, prema specifikaciji proizvođača, uzeta je vrijednost cTnT >0,1 µg/L.



Slika 1. Protokol istraživanja

U statističkoj analizi korišten je statistički softver IBM SPSS Statistics v. 20. Koristeći se Shapiro-Wilkovim testom testirala se normalnost distribucije. Normalno distribuirane kontinuirane varijable prikazale su se kao srednje vrijednosti s odgovarajućom standardnom devijacijom (SD), dok su kategoričke varijable prikazane kao apsolutne vrijednosti i kao postotak. Razlike između kategoričkih varijabli analizirale su se χ^2-testom i Fisherovim exact testom. Razlike između skupina testirale su se Kruskal-Wallisovim testom, Mann-Withney U testom, "one way-ANOVA" testom, uz *post hoc* analizu Tukey testom. Za razinu statističke značajnosti uzeta je p-vrijednost <0.05. U iznesenim rezultatima "p*" označava razinu statističke značajnosti između podgrupa hemodinamski stabilnih bolesnika (PE intermediajrnog i niskog rizika.)

7. Rezultati

Tijekom ispitivanog razdoblja u Jedinicu hitne pomoći zaprimljeno je 109 bolesnika s MSCT-om dokazanom akutnom plućnom embolijom. Pet bolesnika isključeno je iz studije jer su zadovoljavali kriterije isključenja. Ispitivana kohorta brojila je 104 bolesnika. Bolesnici su prema težini bolesti podijeljeni u tri skupine: 33 (31.7%) bolesnika s PE visokog rizika, 51 (49.1%) bolesnik s PE intermedijarnog rizika i 20 (19.2%) bolesnika s PE niskog rizika. Prema ishodu bolesti, bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: preživjeli i umrli.

Ukupna smrtnost iznosila je 18.26% (19 bolesnika). Srednja dob ispitanika iznosila je 68.7±13.4 (raspon 25-89) godina starosti bez statistički značajne razlike između rizičnih grupa (p=0.459), kao niti između preživjelih i umrlih bolesnika (p=0.333). Među bolesnicima dominirale su žene sa 63.5%, međutim bez značajnosti među ispitivanim grupama (p=0.380). Iako je u grupi preminulih bolesnika bilo 14 žena i 5 muškaraca, također nije nađena značajna razlika (p=0.607). U većine bolesnika nastup plućne embolije dogodio se kod kuće (n=77, 74%), bez značajne razlike između grupa. (Tablice 1. i 2.)

Tablica 1. Karakteristike bolesnika pri prijemu u Jedinicu hitne pomoći

Karakteristika	**Bolesnici**				*p*	*p**
	Ukupno (n=104)	PE visokog rizika (n=33)	PE Intermedijarnog rizika (n=51)	PE niskog rizika (n=20)		
dob	68.7±13.4	70.7±12.5	68.5±13.6	66±14.4	0.459	0.792
spol						
muškarci	38 (36.5)	11 (33.3)	17 (33.3)	10 (50.0)	0.380	0.193
žene	66 (63.5)	22 (66.7)	34 (66.7)	10 (50.0)		
BMI	28.1±5.7	28.2±6.3	28.3±5.9	27.6±3.1	0.930	0.898
nastup PE						
kod kuće	77 (74.0)	26 (78.8)	38 (74.5)	13 (65.0)		
bolnički odjel	12 (11.5)	4 (12.1)	5 (9.8)	3 (15.0)	0.770	0.710
druga ustanova	15 (14.4)	3 (9.1)	8 (15.7)	4 (20.0)		

Tablica 2. Razlike u karakteristikama između preživjelih i umrlih bolesnika

Karakteristika	Bolesnici			*p*
	ukupno (n=104)	preživjeli (n=85)	umrli (n=19)	
dob	68.7±13.4	67.9±14.6	72.5±9.65	0.333
spol				0.607
muškarci	38 (36.5)	33 (38.8)	5 (26.3)	
žene	66 (63.5)	52 (61.2)	14 (73.7)	
BMI	28.1±5.7	28.5±5.97	26.5±3.7	0.371
nastup PE				0.833
kod kuće	77 (74.0)	61 (71.8)	16 (84.2)	
bolnički odjel	12 (11.5)	10 (11.8)	2 (10.5)	
druga ustanova	15 (14.4)	14 (16.5)	1 (5.3)	
godišnje doba				0.988
proljeće	22 (21.2)	19 (22.4)	3 (15.8)	
ljeto	28 (26.9)	23 (27.1)	5 (26.3)	
jesen	29 (27.9)	22 (25.9)	7 (36.8)	
zima	25 (24.0)	21 (24.7)	4 (21.1)	

Analizom čimbenika rizika i pridruženih oboljenja, pronađen je značajno manji broj bolesnika s embolijom visokog rizika u kirurških bolesnika (p=0.007). U skupini preminulih bolesnika utvrđeno je da je imobilizacija bila značajno češći rizični čimbenik (p=0.002).

Zbog premalog uzorka drugih komorbiditeta (zatajenje srca, KOPB, ranija plućna embolija i obiteljska anamneza DVT-a i PE, NHL), analiza nije bila moguća. (Tablice 3. i 4.)

Tablica 3. Čimbenici rizika i pridružena oboljenja između rizičnih skupina

Karakteristika	**Bolesnici**				*p*	*p**
	ukupno (n=104)	PE visokog rizika (n=33)	PE intermedijarnog rizika (n=51)	PE niskog rizika (n=20)		
hipertenzija	65 (62.5)	25 (75.8)	30 (58.8)	10 (50.0)	0.128	0.500
koronarna bolest	17 (16.3)	9 (27.3)	5 (9.8)	3 (15.0)	0.105	0.533
zatajenje srca	6 (5.8)	-	-	-	-	-
KOPB	13 (12.5)	-	-	-	-	-
kirurgija	16 (15.4)	1 (3.0)	8 (15.7)	7 (35.0)	**0.007**	0.072
malignitet	32 (30.8)	8 (24.2)	18 (35.3)	6 (30.0)	0.561	0.671
ranija DVT	11(10.6)	4 (12.1)	4 (7.8)	3 (15.0)	0.367	0.362
ranija PE	5 (4.8)	-	-	-	-	-
HNL	1 (1.0)	-	-	-	-	-
imobilizacija	35 (33.7)	14 (42.4)	18 (35.3)	3 (15.0)	0.115	0.091
obiteljska anamneza DVT/PE	3 (2.9)	-	-	-	-	-
pretilost	31 (29.8)	8 (24.2)	17 (33.3)	6 (30.0)	0.730	0.870

Tablica 4. Čimbenici rizika i pridružena oboljenja između preživjelih i umrlih bolesnika

Karakteristika	**Bolesnici**			*p*
	ukupno (n=104)	preživjeli (n=85)	umrli (n=19)	
hipertenzija	65 (62.5)	50 (58.8)	15 (78.9)	0.259
koronarna bolest	17 (16.3)	12 (14.1)	5 (26.3)	0.397
zatajenje srca	6 (5.8)	-	-	-
KOPB	13 (12.5)	-	-	-
kirurgija	16 (15.4)	15 (17.6)	1 (5.3)	0.448
malignitet	32 (30.8)	26 (30.6)	6 (31.6)	1.000
ranija DVT	11(10.6)	9 (10.6)	2 (10.5)	1.000
ranija PE	5 (4.8)	-	-	-
HNL	1 (1.0)	-	-	-
imobilizacija	35 (33.7)	22 (25.9)	13 (68.4)	0.002
obiteljska anamneza DVT/PE	3 (2.9)	-	-	-
debljina	31 (29.8)	28 (32.9)	3 (15.8)	0.357

Vodeći simptom u većine bolesnika bila je dispneja (91.3%), s najvećom učestalošću u grupi s PE visokog rizika (97%), dok je taj simptom postojao u značajno manjem broju bolesnika s PE niskog rizika (75%), (p=0.022). Trajanje simptoma bolesti prije prijema u Jedinicu hitne pomoći bilo je kraće u grupi bolesnika s plućnom embolijom visokog rizika (p=0.023).

U grupi bolesnika s PE visokog i intermedijarnog rizika pronađena je statistički značajna razlika u pojavi simptoma tahipneje (p=0.011), boli u prsima (p=0.030), tahikardije (p=0.002), hipotenzije (p<0.001), sinkope (p<0.001) te distenzije vratnih vena (p=0.002). Znakovi akutne srčane dekompenzacije značajno češće bili su prisutni u bolesnika sa smrtnim ishodom; hipotenzija (p<0.001), protodijastolički galop (p=0.009), distenzija vratnih vena (p=0.016) te sinkopa (p=0.045). (Tablice 5. i 6.)

Tablica 5. Razlike u simptomima i znakovima između rizičnih skupina

Karakteristika	**Bolesnici**				*p*	*p**
	ukupno (n=104)	PE visokog rizika (n=33)	PE intermedijarnog rizika (n=51)	PE niskog rizika (n=20)		
trajanje simptoma (<12h)	33 (31.7)	17 (51.5)	13 (25.5)	3 (15.0)	**0.009**	0.341
dispneja	95 (91.3)	32 (97.0)	48 (94.1)	15 (75.0)	**0.022**	**0.021**
sinkopa	21 (20.2)	19 (57.6)	2 (3.9)	0	**<0.001**	0.368
bol u prsima	58 (55.8)	22 (66.7)	30 (58.8)	6 (30.0)	**0.030**	**0.028**
pleuralna bol	23 (22.1)	4 (12.1)	13 (25.5)	6 (30.0)	0.226	0.699
hemoptiza	14 (13.5)	4 (12.1)	6 (11.8)	4 (20.0)	0.910	0.369
hipotenzija	17 (16.3)	13 (39.4)	3 (5.9)	1 (5.0)	**<0.001**	0.884
tahikardija	58 (55.8)	22 (66.7)	32 (62.7)	4 (20.0)	**0.002**	**0.001**
protodijastoliči galop	11 (10.6)	6 (18.2)	4 (7.8)	1 (5.0)	0.214	0.673
distendirane vratne vene	46 (44.2)	22 (66.7)	20 (39.2)	4 (20.0)	**0.002**	0.123
naglašeni P2	22 (21.2)	9 (27.3)	11 (21.6)	2 (10.0)	0.326	0.256
trikuspidalna regurgitacija	26 (25.0)	12 (36.4)	13 (25.5)	1 (5.0)	**0.030**	0.051

Tablica 6. Simptomi i znakovi bolesti u preživljelih i umrlih bolesnika

Karakteristika	**Bolesnici**			*p*
	ukupno (n=104)	preživjeli (n=85)	umrli (n=19)	
dispneja	95 (91.3)	77 (90.6)	18 (94.7)	1.000
sinkopa	21 (20.2)	13 (15.3)	8 (42.1)	**0.045**
bol u prsima	58 (55.8)	43 (50.6)	15 (78.9)	**0.078**
pleuritična bol	23 (22.1)	21 (24.7)	2 (10.5)	0.464
hemoptiza	14 (13.5)	12 (14.1)	2 (10.5)	1.000
hipotenzija	17 (16.3)	7 (8.2)	10 (52.6)	**<0.001**
tahikardija	58 (55.8)	43 (50.6)	15 (78.9)	0.078
protodjastolički galop	11 (10.6)	5 (5.9)	6 (31.6)	**0.009**
distendirane vratne vene	46 (44.2)	32 (37.6)	14 (73.7)	**0.016**
naglašeni P2	22 (21.2)	15 (17.6)	7 (36.8)	0.177
trikuspidna regurgitacija	26 (25.0)	22 (25.9)	4 (21.1)	0.972

Laboratorijski nalazi eritrocita, hematokrita i hemoglobina bili su unutar referentnih raspona bez statistički značajne razlike među rizičnim skupinama (p=0.318; p=0.280, p=0.335). Iako je srednja vrijednost leukocita u skupinama s PE visokog i intermedijarnog rizika iznad gornje granice referentnih raspona, analiza je pokazala graničnu statistički značajnu razliku između skupina (p=0.069). Premda u granicama referentnih raspona, u svim trima grupama, dokazana je statistički značajna razlika u broju trombocita između grupe bolesnika s PE visokog i intermedijarnog rizika (p=0.018) te između grupe s PE intermedijarnog i PE niskog rizika (p=0.002).

Vrijednosti CRP, AST, ALT, CPK i LDH nisu pokazali korelaciju s obzirom na rizične grupe kao niti vrijednost D-dimera (p=0.080, p=0.179, p=0.074, p=0.889 i p=0.094, p=0.788).

Serumske vrijednosti natrija pokazuju korelaciju (p=0.002), međutim samo između skupina s PE intermedijarnog i niskog rizika. Kreatinin (p=0.016) i glukoza u krvi (p=0.002) pokazuju značajnu korelaciju s težinom kliničke slike u svim ispitivanim grupama.

Plinska analiza arterijske krvi pokazala je značajnu razliku za vrijednosti pH između skupina s visokim i intermedijarnim rizikom (p=0.001). Parcijalni tlakovi kisika

i ugljikovog dioksida nisu pokazali značajnu razliku (p=0.368, p=0.269) kao ni saturacija eritrocita kisikom (p=0.231). Vrijednosti cTnT nisu pokazale statistički značajnu razliku između PE visokog i intermedijarnog stupnja (p=0.059), međutim nađena je značajna razlika između grupa s hemodinamski stabilnom PE (intermedijarnog i niskog rizika, p=0.037). (Tablica 7.)

U umrlih bolesnika nađena je statistički značajna razlika broja eritrocita i trombocita, ali unutar referentnog raspona. Natrij, kalij, CRP, kreatinin, CPK, cTnT nisu pokazali statistički značajnu razliku (p=0.447, p=0.382, p=0.270, p=0.064, p=0.737, p=0.392).

GUK, AST, ALT i LDH pokazali su korelaciju sa smrtnim ishodom, (p=0.003, p<0.001, p<0.001, p=0.001), kao i plinska analiza krvi, pH, pCO_2 i saturacija hemoglobina kisikom (p<0.001, p=0.017 p=0.003). Vrijednosti D-dimer testa nisu bile značajnije povišene u umrlih bolesnika (p=0.239). (Tablica 8.)

Tablica 7. Rutinski laboratorijski nalazi pri prijemu između rizičnih skupina

Parametar	**Bolesnici**				*p*	*p**
	Ukupno (n=104)	PE visokog rizika (n=33)	PE Intermedijarnog rizika (n=51)	PE niskog rizika (n=20)		
KKS						
Eritrociti	4.241±0.6	4.34±0.51	4.15±0.69	4.34±0.42	0.318	0.488
Hematokrit	0.37±0.05	0.38±0.06	0.36±0.06	0.37±0.03	0.335	0.602
Hemoglobin	126.68±18.9	131.44±15.4	124.02±21.9	127.2±13	0.280	0.801
Leukociti	11.29±5.19	13.25±7.84	10.83±3.76	9.90±3.14	0.069	0.775
Trombociti	248.22±78.6	206.56±50	257.57±75.3	278.9±97	**0.004**	0.542
CRP	73.49±61.91	52.28±47.46	86.00±63.26	69.1±69.6	0.080	0.563
K+	4.26±0.49	4.20±0.55	4.28±0.48	4.28±0.45	0.779	1.000
Na+	138.44±3.67	139.16±4.12	137.26±3.52	140.5±20	**0.002**	**0.002**
Kreatinin	107.09±32.0	115.32±37.5	109.90±31.1	89±16.71	**0.016**	**0.038**
GUK	8.24±3.34	9.81±3.88	8.19±3.24	6.3±1.2	**0.002**	0.072
AST	36.24±40.04	48.68±66.94	32.84±24.32	28.6±18.4	0.179	0.919
ALT	34.59±33.70	47.32±47.11	31.31±29.27	26.3±15.3	0.074	0.843
CPK	94.18±68.38	98.60±63.98	93.98±76.46	88.9±52.9	0.889	0.960
cTnT	26 (25%)	11(33.3%)	14 (27.5%)	1(5%)	0.059	**0.037**
LDH	289.1±141.4	325±183.72	292.9±133.5	232.4±66	0.094	0.248
ABS						
pH	7.43±0.07	7.40±0.11	7.44±0.04	7.44±0.02	**0.016**	0.920
pO2	7.53±1.43	7.55±1.74	7.37±1.39	7.91±1.01	0.368	0.353
pCO2	4.36±0.74	4.33±1.02	4.29±0.61	4.61±0.58	0.269	0.248
Saturacija O2	87.89±6.72	86.44±8.08	87.84±8.40	89.9±3.29	0.231	0.475
D-dimeri	5.9±6.8	6.0±7.5	6.1±6.7	5.1±6.2	0.788	0.793

Tablica 8. Rutinski laboratorijski nalazi u preživjelih i umrlih bolesnika

Karakteristika	**Bolesnici**			*p*
	Ukupno (n=104)	Preživjeli (n=85)	Umrli (n=19)	
KKS				
Eritrociti	4.24±0.61	4.29±0.56	3.82±0.75	**0.018**
Hematokrit	0.37±0.059	0.37±0.05	0.34±0.07	0.140
Hemoglobin	126.68±18.9	127.93±18.28	116.3±21.84	0.066
Leukociti	11.29±5.19	10.94±4.71	14.21±7.88	0.060
Trombociti	248.22±78.60	254.61±78.89	195.20±54.25	**0.023**
CRP	73.49±61.91	71.02±62.40	93.99±56.34	0.270
K+	4.26±0.49	4.24±0.48	4.39±0.54	0.382
Na+	138.44±3.67	138.54±3.56	137.60±4.62	0.447
Kreatinin	107.09±32.06	104.95±28.68	124.80±51.24	0.064
GUK	8.24±3.34	7.88±2.85	11.21±5.40	**0.003**
AST	36.24±40.04	31.19±21.23	78.10±100.52	**<0.001**
ALT	34.59±33.70	30.31±24.41	70.10±67.93	**<0.001**
CPK	94.18±68.38	38.35±67.39	101.10±79.75	0.737
cTnT	26(25.0)	24(26.4)	2(15.4)	0.392
LDH	289.15±141.41	273.19±113.11	421.60±256.92	**0.001**
ABS				
pH	7.43±0.07	7.44±0.04	7.35±0.15	**<0.001**
pO2	7.53±1.43	7.62±1.40	6.81±1.52	0.092
pCO2	4.36±0.74	4.43±0.67	3.84±1.09	**0.017**
Saturacija O2	87.89±6.72	88.60±5.60	82±3.63	**0.003**
D-dimeri	5.9±6.8	5.6±6.6	7.9±8.5	0.239

Elektrokardiografska analiza zaprimljenih bolesnika pokazala je sljedeće EKG znakove plućne embolije: sinusna tahikardija pojavljuje se u 48 (46.1%) bolesnika, S1Q3T3 znak u 58 (55.8%) bolesnika. Dok S1Q3T3 ne pokazuje korelaciju (p=0.078), značajna razlika postoji u pojavi sinusne tahikardija između grupa s PE intermedijarnog i niskog rizika (p<0.001), ali ne i između bolesnika s PE visokog i intermedijarnog rizika (p=0.676).

Blok desne grane (RBBB) pojavio se u 17 bolesnika (16.4%), od toga 12 (36.4%) u grupi bolesnika s PE visokog rizika, sa statistički značajnom razlikom među grupama s visokim i intermedijarnim rizikom (p= 0.003) te također u grupi umrlih bolesnika (p=0.0001). (Tablice 9. i 10.)

Tablica 9. EKG znakovi plućne embolije između rizičnih skupina

Karakteristika	**Bolesnici**				*p*	*p**
	ukupno (n=104)	PE visokog rizika (n=33)	PE Intermedijarnog rizika (n=51)	PE niskog rizika (n=20)		
sinusna tahikardija	48 (46.1)	19 (57.6)	27 (52.9)	2 (10.0)	**<0.001**	**<0.001**
S1Q3T3 znak	58 (55.8)	23 (69.7)	23 (45.1)	12 (60.0)	0.078	0.258
SV tahiaritmija	20 (19.2)	7 (21.2)	11 (21.6)	2 (10.0)	0.506	0.256
RBBB	17 (16.4)	12 (36.4)	5 (9.8)	0	**0.0005**	0.146
Rr' kompleks	8 (7.7)	5 (15.2)	2 (3.9)	1 (5.0)	0.148	0.838
obrnuti T valovi	18 (17.3)	6 (18.2)	11 (21.6)	1 (5.0)	0.061	0.093

Tablica 10. EKG znakovi u preživjelih i umrlih bolesnika

Karakteristika	**Bolesnici**			*p*
	ukupno (n=104)	preživjeli (n=85)	umrli (n=19)	
sinusna tahikardija	58 (55.8)	46 (54.1)	12 (63.2)	0.800
S1Q3T3 znak	58(55.8)	46 (54.1)	12(63.2)	0.473
SV tahiaritmija	20 (19.2)	15 (17.6)	5 (26.3)	0.657
RBBB	17 (16.3)	4 (4.7)	13 (68.4)	**<0.001**
Rr' kompleks	8 (7.7)	7 (8.2)	1 (5.3)	1.000
obrnuti T valovi	18 (17.3)	16 (18.8)	2 (10.5)	0.767

8. Rasprava

Osnovni pristup bolesniku s plućnom embolijom uključuje, osim ispravne dijagnoze, i točnu procjenu rizika koji su temelj za daljnje liječenje. Smjernice Europskog kardiološkog društva za dijagnozu i liječenje akutne plućne embolije iz 2014. godine bolesnike stratificiraju temeljem hemodinamske stabilnosti (odnosno prisutnosti znakova hipotenzije i šoka) i laboratorijskog ili slikovnog dokaza disfunkcije desnog ventrikula. S obzirom na to da se bolesnici s PE visokog rizika prezentiraju relativno jasnom i dramatičnom kliničkom slikom, nakon postavljenje sumnje na PE i potvrde uz pomoć MSCT-a postoji jasan protokol zbrinjavanja takvih bolesnika u JIL-u, primjenom antikoagulantne terapije ili fibrinolize te liječenje šoka.

Skupina hemodinamski stabilnih bolesnika koji nemaju znakova disfunkcije desnog ventrikula (PE niskog rizika) čine skupinu čiji ukupni rizik ranih komplikacija (smrti) bolesti iznosti manje od 3.5%. (3) Bolesnici s ovim karakteristikama bolesti mogu se liječiti na bolničkim odjelima uz primjenu antikoagulante terapije ili čak uz kraći bolničkim boravkom i kod kuće. (13, 14) Naše istraživanje ponovno potvrđuje kako bolesnici s PE niskog rizika imaju najbolje preživljenje, s obzirom na to da niti jedan bolesnik iz grupe niskog rizika nije preminuo. Suprotno tome, kod svih umrlih bolesnika dokazana je prisustnost disfunkcije desnog ventrikula.

Dijagnostički zahtjevnu skupinu čine oni bolesnici s PE intermedijarnog rizika. Zbog hemodinamske stabilnost klinički se prezentiraju gotovo istovjetno kao i bolesnici s PE niskog rizika, s izuzetkom prisutne disfunkcije desnog ventrikula koja značajno podiže rizik od neželjenog ishoda i do u 11% bolesnika. Upravo je prepoznavanje i potvrda disfunkcije desnog ventrikula najveći izazov za liječnike u Jedinicama hitne medicinske pomoći, ali i specijaliste intenzivne medicine. Pri tome se liječnici oslanjaju na ehokardiografske ili laboratorijske parametre. Relativno mala dostupnosti ehokardiografije, koja za tu indikaciju ipak zahtijeva iskusne liječnike specijaliste uz otežana mjerenja koja zbog težine bolesnikova stanja i uvjeta u hitnoj pomoći nisu uvijek u potpunosti pouzdana, razumljivo je oslanjanje na laboratorijske parametre. Uz to, određivanje BNP ili NT-proBNP kao drugog pouzdanog markera miokardijalne disfunkcije, također nije dostupno 24 sata dnevno u većini jedinica hitne medicinske pomoći u Republici Hrvatskoj. Zbog toga smo odlučili fokus ovog istraživanja usmjeriti prema određivanju rutinskog kliničkog, laboratorijskog ili elektrokardiografskog parametra koji bi uspješno razlikovao bolesnike s plućnom embolijom visokog, intermedijarnog ili niskog rizika za smrtni ishod.

Rezultati našeg ispitivanja koji jasno izdvajaju visokorizične bolesnike s PE bili su trajanje simptoma manje od 12 h (p=0.009), dispneja (p=0.022), sinkopa (p<0.001), bol u prsima (p=0.03), tahikardija (p=0.002), distenzija vratnih vena (p=0.002), hipotenzija (p<0.001) i šum trikuspidne regurgitacije (p=0.03).
U grupi hemodinamski stabilnih bolesnika s PE, učestalost dispneje (p=0.021), boli u prsima (p=0.028) te tahikardije (p=0.001) statistički značajno je korelirala s PE intermedijarnog rizika.

U pokušaju preciznije stratifikacije rizika bolesnika s PE, koristi se i EKG. Prognostička vrijednost EKG-a pri primitku bolesnika s akutnom plućnom embolijom u Jedinicu hitne pomoći istraživana je i opisana u literaturi. (15) Elektrokardiografske promjene opisane su u 94% bolesnika s PE visokog rizika i u 77% bolesnika s PE intermedijarnog rizika. (16) Patofiziološki, nagli porast plućnog arterijskog tlaka uslijed embolizacije, uzrokuje povećanje tlaka i napetosti stjenke desnog ventrikula, što uzrokuje promjene u EKG zapisu. Najčešće opisane promjene su sinusna tahikardija, Q1S3T3 znak, blok desne grane, obrnute T valove u odvodima V1-V4. Ferrari i suradnici pokazali su da je najčešća i najznačajnija promjena u EKG-u prisutnost negativnih T valova u prva četiri prekordijalna odvoda. (17)
Usprkos velikom broju elektrokardiografskih promjena koje se javljaju u bolesnika s PE, ne mogu se izdvojiti promjene koje bi bile specifične i nedvosmislene za dijagnozu PE. Zbog niske senzitivnosti i specifičnosti tih promjena, Rodger i suradnici smatraju da je EKG u dijagnozi PE od malenog značaja. (18)

Analiza elektrokardiografskih znakova koju smo proveli pokazala je sinusnu tahikardiju kao jedini učestaliji znak u skupini bolesnika s PE intermedijarnog rizika u odnosu na bolesnike s PE niskog rizika (p<0.001). U hemodinamski nestabilnih bolesnika, kao i u preminulih, jedino se blok desne grane (RBBB) pojavljivao češće (p<0.001). Rezultati dobiveni u našoj studiji poklapaju se s pronalascima Vanni i suradnika, koji su opisali da elektrokardiografski znakovi povećane napetosti stjenke desnog ventrikula koreliraju s nepovoljnijim kratkoročnim ishodom i u hemodinamski stabilnih bolesnika. (19)

U analizi rutinskih laboratorijskih parametara među rizičnim grupama, trombociti, Na+, kreatinin, GUK i pH krvi bili su jedini parametri čije su razlike dosegle razinu statističke značajnosti, međutim, iako pojedinačno značajne, vrijednosti su ostale unutar referentnih vrijednosti zbog čega je njihova uporaba u kliničkoj praksi ograničena. Vrijednosti D-dimera, iako korisni u isključivanju dijagnoze bolesti, nisu pokazale značajne razlike između rizičnih skupina kao niti između preživjelih i umrlih bolesnika. Vrijednost eritrocita, GUK, AST, ALT, LDH, pH, pCO2 te saturacija O2 i statistički se značajno razlikovala u skupini umrlih bolesnika, međutim, sama vrijednost ili nije prelazila raspon referentnih vrijednosti ili je vrijednost bila blago otklonjena, ničime se ne ističući. Temeljem navedenog, mogli bismo zaključiti da bilo kakvo izraženije odstupanje laboratorijskih parametara, ne nužno izravno povezanih uz patofiziologiju plućne embolije, može biti prediktor lošijeg ishoda.

Patofiziološka zbivanja uslijed plućne embolije dovode do akutnog tlačnog opterećenja desnog ventrikula zbog čega dolazi do redukcije dijastoličkog i sistoličkog koronarnog protoka, a takva redukcija u protoku dovodi do ishemije stjenke desnog ventrikula te nekroze miocita. (20)

Daljnjom analizom prikupljenih podataka, vrijednost srčanog troponina T (cTnT) >0.1 µmol/L jedine su jasno razdvojile bolesnike s PE intermedijarnog rizika od bolesnika s PE niskog rizika (p=0.037). Dok se cTnT u dijagnostici akutnog koronarnog sindroma zbog svoje visoke specifičnosti i osjetljivosti nametnuo kao zlatni standard, elevacija vrijednost srčanog biljega uslijed plućne embolije nalazi se u oko 50% bolesnika. (21) S obzirom na nisku specifičnost, srčani troponini ne mogu se samostalno koristiti za dijagnozu PE (22), međutim njihova upotreba u kombinaciji s kliničkim, elektrokardiografskim i laboratorijskim parametrima povećava vjerojatnost točne dijagnoze i stratifikacije bolesnika, a služi i kao pouzdan prediktor negativnog ishoda bolesti. O važnosti troponina kao prediktivnog čimbenika u kliničkom pristupu plućnoj emboliji govori i meta-analiza koju su na 20 studija (1985 bolesnika) proveli Becattini i suradnici, gdje je u korelaciju postavljen povišeni rizik rane smrti uslijed plućne embolije u bolesnika s povišenom razinom srčanih troponina (OR=5.24; CI=95%, 3.28 to 8.38), odnosno da je u skupini hemodinamskih stabilnih bolesnika vjerojatnost nepovoljnog ishoda bio gotovo šest puta veći ukoliko su srčani troponini bili povećani iznad referentnih vrijednosti. (OR=5.9; 95% CI, 2.68-12.95). (23)

Služeći se troponinima u obradi bolesnika s plućnom embolijom, treba voditi računa o tome da je porast troponina najčešće umjereniji nego kod bolesnika koji su preboljeli akutni koronarni sindrom. (24)

Troponin T i u našoj studiji pokazao se kao dobar parametar disfunkcije lijevog ventrikula. Frakcija bolesnika s povišenim serumskim vrijednostima troponina T (33.3%, N=11) najviša je bila upravo u skupini sa kliničkom slikom visokog rizika, međutim bez statističke značajnost u odnosu na hemodinamski stabilne bolesnike (p=0.059). Moguće objašnjenje ovakve umjerenije razlike i izostanka statističke značajnosti vjerojatno se nalazi u činjenici da se kod hemodinamski nestabilnih bolesnika klinička slika razvija brže nego kod hemodinamski stabilnih, zbog čega je moguće da u trenutku prijema i inicijalnog mjerenja troponina prolazi nedovoljno vremena da bi porast serumskih vrijednost troponina bila iznad referentnih vrijednosti.

Od ključne važnost za ovo istraživanje, ali i kliničku praksu, bio je podatak da postoji statistički značajna razlika u razinama cTnT između podgrupa hemodinamski stabilnih bolesnika (p=0.037), pri čemu je već kod inicijalnog mjerenja ona bila povišena kod bolesnika s PE intermedijarnog rizika (27.5%, N=14) u odnosu na bolesnike s PE niskog rizika (5%, N=1).

U uvjetima nedostupne hitne ehokardiografije u svrhu procjene akutne disfunkcije desnog ventrikula, rezultati našeg istraživanja upućuju na zaključak da po radiološkom dokazu embolije, a tijekom obrade bolesnika, potrebno odrediti plazmatsku razinu srčanog troponina T. Eventualno povišena razina cTnT>0.1 μg/L identificira bolesnike s PE intermedijarnog rizika, koja zbog patofiziološkog razvoja bolesti i moguće dekompenzacije desnog ventrikula zahtijeva da se takvi bolesnici prime na JIL gdje se mogu intenzivno nadzirati i biti podvrgnuti agresivnijoj terapiji (uključujući trombolizu). Suprotno tomu, bolesnici bez porasta cTnT kandidati su za terapiju antikoagulantnim lijekovima na bolničkim odjelima ili čak i u kućnim uvjetima. (3)

9. Zaključci

1. Klinički nalaz hipotenzije, tahikardije, dispneje, sinkope, boli u prsima i distendiranih vratnih vena ukazuju na hemodinamsku nestabilnost te svrstava bolesnike s PE u grupu visokog rizika.

2. Rutinski laboratorijski parametri, koji se uobičajeno određuju u jedinicama hitne medicinske pomoći, najčešće nisu pouzdani u stupnjevanju rizika bolesnika s dokazanom PE.

3. U hemodinamski stabilnih bolesnika, jedino je nalaz sinusne tahikardije elektrokardiografski parametar koji ukazuje na PE intermedijarnog rizika u usporedbi s PE niskog rizika.

4. U bolesnka s PE visokog rizika, elektrokardiografski znakovi sinusne tahikardije i bloka desne grane statistički su učestaliji nego u hemodinamski stabilnih bolesnika.

5. Vrijednosti D-dimera nisu korelirale s težinom bolesti, kao niti smrtnim ishodom.

6. Jedino su vrijednosti cTnT-a veće od 0.1 µg/L u hemodinamski stabilnih bolesnika učinkovite u diferenciranju bolesnika sa PE intermedijarnog od onih s niskim rizikom.

7. Hemodinamski stabilne bolesnike s pozitivnim vrijednostima cTnt-a trebalo bi zaprimiti u JIL radi daljnjeg praćenja i liječenja, dok se cTnT negativne pacijente može liječiti na bolničkim odjelima.

10. Zahvale

Zahvaljujem se svom mentoru, dr.sc. Nikoli Bulju, dr. med. na pomoći, strpljenju, podršci i uloženom trudu pri izradi ovog diplomskog rada.

Također se posebno zahvaljujem voditeljici istraživanja prof.dr.sc. Vesni Degoriciji, koja je omogućila izradu ovog rada te na pomoći pri prikupljanju podataka.

I na kraju zahvaljujem cijelom timu liječnika Jedinice intezivnog liječenja i Odjela za intezivnu kardijalnu skrb, Klinike za unutarnje bolesti, KBC ''Sestre milosrdnice'', na pomoći pri prikupljanju kliničkih, radioloških i ehokardiografskih podataka.

11. Literatura

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28** (3):370–372.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG i sur. Venous thromboembolism (VTE) in Europe.The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; **98** (4):756–764.
3. Stavros VK, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, i sur. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism - The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2014; **35**, 3033–3080
4. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *AmJCardiol* 1971; **28**(3): 288–294
5. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilationperfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011; **1**(3):365–376.
6. Marije ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine*. 2004; 164
7. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr., Haghi D i sur. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012; **39**(4):919–926.
8. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; **116**(4):427- 433.
9. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, Loboj L, Monreal M, Martı D i sur. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009*,* **136**(4):974–982
10. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A i sur. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003; **21**(3):180–183.
11. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P i sur. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism - the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

of the European society of cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2008; 29

12. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine – current status and future goals. Clin Biochem Rev. 2006; 27:173-84
13. Craveiro Barra SN, Paiva L, Providencia R. Early discharge and outpatient treatment of patients admitted for acute pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2013; 41:486-487
14. McCabe A, Hassan T, Doyle M, McCann B. Identification of patients with low-risk pulmonary embolism suitable for outpatient treatment using the pulmonary embolism severity index (PESI). *Irish journal of medical science*. 2013; 182:291-295
15. Kostrubiec M, Hrynkiewicz A, Pedowska-Włoszek J, Pacho S, Ciurzyński M, Jankowski K i sur. Is it possible to use standard electrocardiography for risk assessment of patients with pulmonary embolism? *Kardiol Pol*. 2009; 67(**7**):744-750.
16. Marchick MR, Courtney DM, Kabrhel C, Nordenholz KE, Plewa MC, Richman PB, i sur. 12-lead ECG findings of pulmonary hypertension occur more frequently in emergency department patients with pulmonary embolism than in patients without pulmonary embolism. Ann *Emerg Med*. 2010; 55(**4**):331-335.
17. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads--80 case reports. *Chest*. 1997; 111(**3**):537-543.
18. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P i sur. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol*. 2000; 86(**7**):807-809, A10.
19. Vanni S, Polidori G, Vergara R, Pepe G, Nazerian P, Moroni F i sur. Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure. Am. J. Med. 2009; 122(3):257-264
20. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I - anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008; 117:1436-1448
21. Becattini C,Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116(**4**):427–433
22. Hogg K, Haslam S, Hinchliffe E, Sellar L, Lecky F, Cruickshank K. Does high-

sensitivity troponin measurement aid in the diagnosis of pulmonary embolism? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:411-412

23. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism - a meta-analysis. *Circulation*. 2007; 116:427-433

24. Mikulewicz M, Lewczuk J. Importance of cardiac biomarkers in risk stratification in acute pulmonary embolism. *Cardiology journal*. 2008; 15:17-20

12. Životopis

Fran Šaler rođen je 18. listopada 1991. godine u Zagrebu. Maturirao je s odličnim uspjehom 2010. godine u XV. prirodoslovno-matematičkoj gimnaziji (MIOC) te upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

U razdoblju od 2011. do 2013. godine radio je kao demonstrator na Katedri za fiziku na hrvatskom i na engleskom jeziku, a od 2014. do 2016. kao demonstrator na predmetu Klinička propedeutika, na odjelu JIL-a u KBC Sestre Milosrdnice.

Od 2011. godine član je studentske organizacije CroMSIC u sklopu koje je sudjelovao na raznim projektima te kao kontakt osoba stranim studentima na razmjeni.

U kolovozu 2014. godine u sklopu IFMSA-ove razmjene studenata medicine boravio je i sudjelovao u radu kliničke bolnice "Hospital Regional de Temuco" u Čileu, na Odjelu za unutarnje bolesti.

Dobitnik je Dekanove nagrade za postignuti uspjeh u akademskoj godini 2014./2015.

Od listopada 2015. volontira u Hrvatskom savezu za rijetke bolest.

Bio je i sudionik *4. Hrvatskog simpozija o rijetkim bolestima* te *7th national meeting on interventional cardiology - Crointervent*.