



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Игор М. Секулић

**Упоредна анализа ефикасности и
безбедности четири терапијска протокола у
лечењу болесника са интермедијарно
високим ризиком од плућне
тромбоемболије**

докторска дисертација

Крагујевац, 2021.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Igor M. Sekulić

**Comparative analysis of efficacy and safety of
four therapeutic protocols in the treatment of
patients with an intermediate-high risk of
pulmonary thromboembolism**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2021.

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Аутор
Име и презиме: Игор Секулић
Датум и место рођења: 18.07.1976. године, Крагујевац, Србија
Садашње запослење: начелник Одељења за интервентну васкуларну радиологију, Институт за радиологију, Војномедицинска академија, Београд
Докторска дисертација
Наслов: Упоредна анализа ефикасности и безбедности четири терапијска протокола у лечењу болесника са интермедијарно високим ризиком од плућне тромбоемболије
Број страница: 124
Број слика: слика, схема, графика, табели: 7 слика, 6 графикона, 11 табела
Број библиографских података: 149
Установа и место где је рад израђен: Клиника за ургентну интерну медицину и Институт за радиологију, Војномедицинска академија, Београд
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: др Слободан Обрадовић, редовни професор
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 09.01.2020. године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-473/16 од 15.07.2020. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none">1. Доц. др Радиша Војиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Радиологија, председник2. Доц. др Дејан Костић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Радиологија, члан3. Доц. др Немања Ранчић, доцент и научни сарадник Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Фармакологија, члан
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: <ol style="list-style-type: none">1. Доц. др Радиша Војиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Радиологија, председник2. Доц. др Дејан Костић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Радиологија, члан3. Доц. др Немања Ранчић, доцент и научни сарадник Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Фармакологија, члан
Датум одбране дисертације:

ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА

ПТЕ - плућна тромбоемболија

ДВ ДЕ - дубоке вене доњих екстремитета

ДП - десна преткомора

ДК - десна комора

ДВТ - дубока венска тромбоза

ВТЕ - венска тромбоемболија

СТРА - Computer Tomography's Pulmoangiography - скенерска пулмоангиографија

PIOPED - Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

РТГ П/С - *Röntgen* плућа и срца

BNP - Brain natriuric peptid

NT pro-BNP - прекурсор *Brain natriuric peptid-a*

pO_2 - парцијални притисак кисеоника

pCO_2 - парцијални притисак угљен диоксида

ESC - European Society of Cardiology – Европско удружење кардиолога

УЗ - ултразвук

АК терапија - антикоагулантна терапија

UFH - Unfrugmented Heparin - нефрагментисани хепарин

ОАК - орални антикоагуланси

ИЦХ - интрацеребрална хеморагија

FDA - Food and Drug Administration –Управа за храну и лекове САД

УЗОКТ - ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

тПА - ткивни Плазминогенски Активатор

ТТ - телесна тежина

aPTT - активирано парцијално тромбoplastинско време

PESI скор - *Pulmonary Embolism Severity Index* скор

СПДК – систолни притисак десне коморе

ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis

MSCT- Multislice Computed Tomography – мултислајсни скенер

MMS - Modified Miller's Score – модификовани Милеров скор

IDDC - Intelligent Drug Delivery Catheter

MSD - MicroSonic Device

CU - EkoSonic Control Unit (PT-3B Control Unit)

IEC - International Electrotechnical Commission

СИС - системска инфузија стрептокиназе

спори тПА СП - спори тПА системски протокол

TAPSE - Tricuspid annular plane systolic excursion

EF – ејекциона фракција

BMI – Body Mass Index – индекс телесне тежине

SO₂ - сатурација кисеоником

ULTIMA - Ultrasound Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism

LMFH - Low-molecular-weight heparin

GUSTO - Global Utilization of Streptocinase and Tissue Plasminogen Activation for Occluded Coronary Arteries

SEATTLE - A Prospective Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism

OPTALYSE PE - A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism

PEITHO - Pulmonary Embolism Thrombolysis

САЖЕТАК

Системска тромболитичка терапија, која је у садашњим препорукама, метода избора код пацијената са плућном тромбоемболијом (ПТЕ) интермедијарно високог ризика, носи са собом значајан ризик од појаве великих крварења.

Циљ овог истраживања је поређење резултата лечења ових пацијената ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом (УЗОКТ) у односу на системску тромболитичку терапију и антикоагулантну терапију.

Истраживање је реализовано као клиничка опсервациона студија по типу опсервационе ретроспективне серије случајева, које је обухватило 237 пацијената са ПТЕ интермедијарног ризика, који су лечени на један од четири начина, и то: 123 пацијента је лечено само антикоагулантном терапијом, односно без тромболизе, 44 пацијента је било на спорој инфузији стрептокиназом (системском применом споре инфузије стрептокиназе), 38 пацијената је лечено спорим тПА (ткивни Плазминогенски Активатор) системским протоколом (спором системском инфузијом редуковане дозе тПА), а 32 пацијента лечено је УЗОКТ.

Протоколи лечења спроведени су у складу са важећим препорукама, пре свега Европског удружења кардиолога (*European Society of Cardiology - ESC*).

Наше истраживање је показало, да је УЗОКТ једнако безбедан за примену као и остала три начина лечења, уз већу ефикасност у смислу смањења смртног исхода и хемодинамске декомпензације. Ови резултати нарочито добијају на значају, ако се има на уму, да је управо УЗОКТ група имала хемодинамски највеће оптерећење, (сistolни притисак десне коморе (СПДК) је код пацијената лечених УЗОКТ био највиши), и самим тим и највећи ризик за развијање декомпензације тј. смртни исход, а да су у овој групи, ако се има у виду преживљавање и појава декомпензације, постигнути најзначајнији резултати.

Резултати ове студије допринеће утврђивању значаја УЗОКТ у односу на антикоагулантну терапију, спору инфузију стрептокиназе и спори тПА системски протокол, код пацијената са акутном интермедијарном ризичном групом ПТЕ.

Кључне речи: плућна тромбоемболија, антикоагулантна терапија, спора инфузија стрептокиназе, спори тПА системски протокол, ултразвуком олакшана катетерска тромболиза, хемодинамска декомпензација;

ABSTRACT

Systemic thrombolytic therapy, which is currently, the method of choice in patients with intermediate-risk pulmonary thromboembolism (PTE), carries with it a significant risk of major bleeding.

The aim of this study was to compare the results of treatment of these patients with ultrasound assisted catheter thrombolysis (USACT) in relation to systemic thrombolytic therapy and anticoagulant therapy.

The study was conducted as a clinical observational study on the type of observational retrospective series of cases, that included 237 patients with intermediate-risk PTE, who were treated in one of four ways, namely: 123 patients were treated with anticoagulant therapy alone, ie without thrombolysis, 44 patients were treated with slow infusion of streptokinase (systemic administration of a slow infusion of streptokinase), 38 patients were treated with a slow tPA (tissue Plasminogen Activator) systemic protocol (slow systemic infusion of reduced dose tPA), and 32 patients were treated with USACT.

Treatment protocols were implemented in accordance with current recommendations, primarily European Society of Cardiology (ESC).

Our research has shown that USACT is just as safe to use as the other three treatments with greater efficiency in terms of reduced mortality and hemodynamic decompensation. These results are especially important, if we keep in mind that the USACT group had the highest hemodynamically load (right ventricular systolic pressure (RVSP) was the highest in patients treated with USACT), and thus the highest risk for the development of decompensation, ie death, and that in this group, if we take into account the survival and the occurrence of decompensation, the most significant results have been achieved.

The results of this study will contribute to the determination of the significance of USACT in relation to anticoagulant therapy, slow streptokinase infusion and slow tPA systemic protocol, in patients with acute intermediate-risk group PTE.

Key words: pulmonary thromboembolism, anticoagulant therapy, slow streptokinase infusion, slow tPA systemic protocol, ultrasound assisted catheter thrombolysis, hemodynamic decompensation;

*Захвалност Слоби, мом ментору на овој дисертацији,
Синиши и Миши, мојим учитељима интервентне
васкуларне радиологије, и свима онима који су своје знање и
искуство уложили у моје учење и темеље мога знања ...*

*Овај рад посвећујем онима, којима у ствари, дугујем
највећу захвалност, јер су са мном, јер ме воле,
и јер представљају разлог мог учења, борбе и битисања.
Онима који ме прате и који ме воде... Рељи и Јелени*

САДРЖАЈ

1. УВОД	2
1.1. ДЕФИНИЦИЈА	2
1.2. КЛИНИЧКА СЛИКА.....	2
1.3. ЕПИДЕМИЛОГИЈА.....	3
1.4. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА.....	3
1.5. ФАКТОРИ РИЗИКА	4
1.6. КЛИНИЧКИ ОБЛИЦИ ПТЕ.....	4
1.7. РАДИОЛОШКЕ ДИЈАГНОСТИЧКЕ МЕТОДЕ ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ.....	5
1.7.1. РТГ П/С (<i>Röntgen</i> плућа и срца).....	5
1.7.2. Скенерска пулмоангиографија - <i>СТПА (Computer Tomography's Pulmoangiography)</i>	5
1.7.3. Пулмоангиографија (ПА)	7
1.7.4. Магнетна резонанца (МР)	7
1.7.5. Вентилационо – перфузиона скинтиграфија плућа	8
1.7.6. <i>Color-Doppler</i> ултразвук и флебографија	8
1.8. ЛАБОРАТОРИЈСКЕ АНАЛИЗЕ	9
1.8.1. <i>D-dimer</i> (Плазма <i>D-dimer</i>)	9
1.8.2. <i>BNP (Brain natriuric peptid)</i> и <i>NT pro-BNP</i> (прекурсор <i>Brain natriuric peptid-a</i>)	9
1.8.3. Тропонин.....	10
1.8.4. Артеријски ниво гасова	10
1.8.5. Број леукоцита	11

1.9. ТЕРАПИЈА	13
1.9.1. Методе ендоваскуларне тромбектомије	14
1.9.1.1. Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза – (УЗОКТ) – (<i>UltraSound Catheter Accelerated Thrombolysis - USACT</i>) <i>EKOS®</i> системом ...	14
1.9.1.2. <i>Indigo®</i> систем (<i>Penumbra</i>)	14
1.9.1.3. <i>AngioJet® Rheolytic Thrombectomy</i> систем	14
1.9.2. <i>Vena Cava</i> филтер	15
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	17
2.1. ЦИЉЕВИ	17
2.2. ХИПОТЕЗЕ	17
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА	19
3.1. ВРСТА СТУДИЈЕ	19
3.2. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ	20
3.3. УЗОРКОВАЊЕ	21
3.4. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ	22
3.4.1. Независне варијабле	22
3.4.2. Зависне варијабле	24
3.5. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА	24
3.6. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА	25
3.7. МЕТОДОЛОГИЈА	25
3.7.1. <i>EkoSonic® MACH4 Endovascular Device</i>	27
3.7.1.1. <i>Intelligent Drug Delivery Catheter – (IDDC)</i>	28
3.7.1.2. <i>MicroSonic Device - (MSD)</i>	30
3.7.1.3. <i>EkoSonic Control Unit (PT-3B Control Unit) - (CU)</i>	31

4. РЕЗУЛТАТИ	34
4.1. СОЦИОДЕМОГРАФСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА	34
4.2. КЛИНИЧКЕ И БИОХЕМИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА НА ПРИЈЕМУ У БОЛНИЦУ	35
4.3. ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ ПТЕ	36
4.4. УКУПНО ПРЕЖИВЉАВАЊЕ ПАЦИЈЕНАТА	41
4.5. ПРЕЖИВЉАВАЊЕ ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ИСХОД ПТЕ	44
4.6. КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА <i>DE NOVO</i> КРВАРЕЊЕ НАКОН ИНТЕРВЕНЦИЈЕ	48
5. ДИСКУСИЈА	52
6. ЗАКЉУЧЦИ	69
7. ЛИТЕРАТУРА	72
8. ПРИЛОЗИ	88

I

УВОД

1. УВОД

1.1. ДЕФИНИЦИЈА

Плућна тромбоемболија (ПТЕ) представља потпуно или делимично зачепљење главног стабла плућне артерије, њених главних, сегментних и/или субсегментних грана тромбним масама, које најчешће потичу из дубоких вена доњих екстремитета (ДВ ДЕ), а ређе, могу потицати и из карличних вена, доње шупље вене, бубрежних вена, горње шупље вене или вена горњих екстремитета, као и десне преткоморе (ДП), односно десне коморе (ДК). Тиме се омета нормална хемодинамика на нивоу плућног крвотока (*Circulus sanguinis minor*), уз могућност да дође до развоја респираторне инсуфицијенције, као и *afterload* оптерећења десног срца [1].

Будући да су тромбни емболуси из дубоких вена доњих екстремитета, у преко 90% случајева, узрочник симптоматске ПТЕ [2], све чешће се у савременој литератури истиче да ПТЕ није изолован клинички ентитет, већ клиничка манифестација тромбозе ДВ ДЕ, тј. дубоке венске тромбозе (ДВТ) и користи синтагма венска тромбоемболија (ВТЕ), као обједињени ентитет ПТЕ настале на терену ДВТ [3].

1.2. КЛИНИЧКА СЛИКА

Плућна тромбоемболија (ПТЕ) се може манифестовати од изненадне клиничке смрти (други је по учесталости узрок изненадне клиничке смрти) преко типичне клиничке слике, нетипичних симптома, све до асимптоматске ПТЕ [4].

Одлагање у постављању одговарајуће дијагнозе и непостојање сумње да се ради о ПТЕ, су веома значајни проблеми у савременој дијагностици [5]. Ово су често пацијенти са непрепознатим патолошким стањем, које је у вези са ПТЕ, те отуда податак да је 40% пацијената, који изненада умру услед ПТЕ, у претходним недељама посећивало лекара због одређених, пре свега респираторних, тегоба и сметњи [6].

Класична манифестација ПТЕ је изненадно испољавање симптома попут – плеуралног бола у грудима, убрзаног дисања, кашља и осећаја недостатка ваздуха [7-10]. Међутим најчешће се ради о нетипичним знацима попут – синкопе, грознице, бола у трбуху, кашља, *wheezing*-а, поремећај стања свести, хемоптизија [11].

Једна обимна мета анализа, која је обухватила 28 студија, показала је, да је једна трећина особа са ДВТ имала несимптоматску ПТЕ [12]. Зато је препорука да се код свих новонасталих, на други начин необјашњених, респираторних тегоба посумња на ПТЕ.

Симптоми и знаци – Најчешћи симптоми и знаци су: *dyspnoe* (64%), *tachypnoea* (60%), кашаљ (60%), *hypoxia* (57%), *hydrothorax* (26%), оток доњих екстремитета (24%), грозница (телесна температура изнад 37,8°C) (22%), *synsopa* (13%), *haemoptysis* (12%), плеурални бол (8%) [13].

1.3. ЕПИДЕМИЛОГИЈА

ПТЕ је чешћа код мушкараца него код жена [14].

У Великој Британији и пет држава Европске Уније¹ ВТЕ је узрок смрти око 370.000 особа годишње [15], са отприлике истом смртношћу и у САД [16]. У САД узрок је 0,5-1 смрти на 1000 [14, 17].

Парадоксално јавља се пораст морталитета, што се објашњава напредовањем дијагностике, пре свега скенерске пулмоангиографије (СТРА), и тиме прецизнијим утврђивањем етиологије [18].

1.4. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Основни патофизиолошки механизам дубоке венске тромбозе, као главног узрока ПТЕ, је *Virchow*-љева тријада (венска стаза, хиперкоагубилност, повреда ендотела) [19].

Зависно од пацијента, покретач тријаде, тј. тријаса је обично вишеузрочан, са различитим степеном појединих чинилаца ове тријаде, али заједничко, свим случајевима, на крају, је интеракција тромбоцита са ендотелом, уз локалну стимулацију производње цитокина, узрокујући додатно и адхезију леукоцита на ендотел. Даље ширење тромбозе, зависи од односа коагулационих и тромболитичких механизма [20-23].

¹ Француска, Немачка, Шпанија, Италија и Шведска

1.5. ФАКТОРИ РИЗИКА

Имобилизација, обимна операција, повреда, малигнитет, хемотерапија, неуролошке болести са парезом, централни венски катетер или *pace-maker*, проширене вене и површна венска тромбоза су најзначајнији фактори ризика за настанак ДВТ [23, 24].

Најзначајнији фактори ризика за ПТЕ су: имобилизација, путовање у трајању 4 сата или више у последњих месец дана, хируршка интервенција у последња 3 месеца (посебно ортопедске и неурохируршке интервенције, као и интервенције због малигне болести), малигна болест, посебно карцином плућа, тренутни или ранији тромбофлебитис, повреда доњих екстремитета или карлице, пушење, мождани удар, пареза или парализа, ранија ПТЕ, хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) ... [25-30].

У *PIOPED II*² студији, 94% пацијената са ПТЕ, имали су један или више ових фактора ризика [31].

1.6. КЛИНИЧКИ ОБЛИЦИ ПТЕ

Постоји масивна ПТЕ, која доводи до хемодинамског колапса (акутно настала респираторна инсуфицијенција, са систолним притиском испод 90 mmHg и стопом смртности од 30-60% [32-34] у прва 2 сата, као и немасивна ПТЕ са инциденцом од 96% (са систолним притиском изнад 90 mmHg, хемодинамским компензованим стањем) и знатно мањом стопом смртности (испод 5%) која се манифестује, као акутни инфаркт плућа, акутни емболизам или мултипла, рекурентна ПТЕ са развојем плућне хипертензије и хроничним плућним срцем [35, 36].

² *PIOPED - Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*

1.7. РАДИОЛОШКЕ ДИЈАГНОСТИЧКЕ МЕТОДЕ ПЛУЋНЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ

1.7.1. РТГ П/С (*Röntgen pluћа u срца*)

Америчко удружење радиолога (*American College of Radiology - ACR*) препоручује РТГ П/С као прву дијагностичку методу, не у циљу дефинитивне потврде ПТЕ, већ да би се искључили остали узроци нагло настале *dyspnoe* [37].

Иницијално налаз је у физиолошким границама, да би се касније развили специфични, али ретки знаци – *Humpton*-ова грба (инфаркција представљена као троугласта опацификација паренхима, базом наслоњена на плеуру, а врхом ка хилусу) [38] и *Westermark*-ов знак (зона појачане транспаренције плућног паренхима, као последица редукције васкуларне мреже) или чешће, неспецифични знаци – плеурални излив, ателектаза, опацификација паренхима, елевација дијафрагме [39, 40].

1.7.2. Скенерска пулмоангиографија - СТПА (*Computer Tomography's Pulmoangiography*)

Скенерска пулмоангиографија (СТПА) је златни стандард за постављање дијагнозе код стабилних пацијената, са сумњом на ПТЕ [41-43] са просечно 8,3% позитивних налаза [44]. Сензитивност налаза је 83%, док је специфичност 96%, према *PIOPED II* студији [45]. Први пут је примењена 1998. године.

На основу СТПА налаза, ПТЕ се може карактерисати као акутна или хронична, централна или периферна, масивна или субмасивна.

Акутна – Карактерише је централно постављен тромб или оклузија крвног суда, са тзв. *cut-off vessels* знаком и дистензијом крвног суда пре оклузије. Најчешће се ради о тзв. јашућим тромбима, на рачви плућне артерије, лобарних и сегментних грана.

Хронична – Присутан је реканалисан, периферно постављен тромб, обично уз знаке плућне хипертензије – (присутну, али редуковану периферну мрежу, дилатирану плућну артерију (изнад 29 mm), као и њене главне гране, - десна изнад 23 mm, лева изнад 21 mm).

Централна- Тромбоза главног стабла плућне артерије и/или њених главних грана.

Периферна – Тромбоза лобарних, сегментних и/или субсегментних грана плућне артерије.

Масивна ПТЕ - ако захвата плућну артерију, обе главне гране и доводи до хемодинамског колапса (акутно настала респираторна инсуфицијенција).

Субмасивна ПТЕ – захвата периферне гране, без хемодинамског колапса.

Нормалан *СТРА* налаз ће приказати контрастом испуњене плућне крвне судове, као светло беле, без тзв. дефеката у пуњењу. Присутна је разграната плућна васкуларна мрежа, која допире до периферије. Крвни судови су релативно прави са карактеристичним гранањем.

Налаз који указује на ПТЕ може се карактерисати као директни уколико постоји присуство тромба у плућној артерији тј. њеним гранама, у виду дефеката у контрасту У случају присуства тромбних маса у лумену крвних судова, уместо светлог контраста имаћемо појаву тамних маса. Тромбне масе ће имати различит дензитет који се изражава у Хаунсфилдовим јединицама (*Hounsfield Units* - HU) у зависности од старости тромба. Свеже тромбне масе имају дензитет од око 55 HU, а старије у просеку око 30 HU [46].

Опструкција тромбом може бити делимична (реканалисан или призидни тромб) или потпуна, са *cut-off vessels* знаком, тј. одсуством опацификације крвног суда дистално од опструкције и порастом дијаметра крвног суда проксимално од места опструкције.

Пораст дијаметра ДК, са повећањем односа ДК/ЛК изнад 0,9 (неки аутори наводе као гранични однос 1,0) уз сензитивност до 92% [47], специфичност од 100%, и прогностички фактор од 100%. Мерење дијаметра ДК заснива се на патофизиолошким и патоанатомским променама у плућној циркулацији [48, 49] Однос ДК/ЛК изнад 1,5 има неповољан прогностички значај.

Мерење дијаметра комора врши се на нивоу трикуспидалне односно митралне валвуле, то јест на месту највећег дијаметра, односно, како се каже, на нивоу четири шупљине. Коморе не морају бити у истој равни. Мерење се врши од ендокарда до септума, управно у односу на уздужну осовину срца.

Потом се мере дијаметри плућне артерије тј. њених грана, и каже се да су дилатирани ако су: дијаметар плућне артерије изнад 29 mm (код мушкараца) односно 26 mm (код жена) [50], а дијаметар грана изнад 23 mm (десна) и 21 mm (лева).

Затим се лоцирају тромбне масе. Постоји неколико индекса који служе за квантификацију степена тромбозе. Најчешће помињани су *MMS* (Модификован *Miller*-ов скор) и *Qanadli* скор.

MMS се заснива на чињеници да постоји 16 сегментних грана и то десно 9 (3+2+4), а лево 7 (2+2+3). Максималан *MMS* је 16 [51].

Qanadli скор добија се формулом $n*d$, где је n број сегментних грана³, а d степен опструкције крвног суда⁴. Максималан *Qanadli* скор је 40 [52].

Неспецифични знаци су: плеурални излив, ателектаза, *ground glass* опацификација, развој инфаркта.

1.7.3. Пулмоангиографија (ПА)

Пулмоангиографија је, за извођење, сложенија и мање доступна радиолошка метода, која остаје у сенци *СТРА*, мада је сензитивна у 100% случајева [53], када говоримо о приказу изостанка васкуларизације одређеног дела плућа.

Сензитивнија је од *СТРА* за приказ малих, периферних крвних судова, али за разлику од *СТРА* не даје информације о плућном паренхиму, постојању мањих излива или односу ДК и ЛК.

1.7.4. Магнетна резонанца (МР)

У стандардним секвенцама магнетне резонанце појава хиперсигнала указује на ПТЕ.

МР ангиографија (МРА), са употребом гадолинијума, праћена је у обимној студији *RIOPED III*, која је показала сензитивност 78% и специфичност од 99%. Ово су међутим резултати који су добијени разматрањем само технички коректних МРА. Међутим студија, која је била мултицентрична, показала је да, зависно од медицинског центра, неадекватност МРА иде од 11-52%, што доводи до пада сензитивности на 57% [54].

МРА остаје алтернативна дијагностичка метода ПТЕ, само у случају контраиндикованости *СТРА* или контраиндикованости употребе јодних контрастних средстава [55].

³укупно 20 – десно 10 (3+2+5), лево 10 (3+7))

⁴0,1,2 (0-нема опструкције, 1-делимична опструкција и 2 –потпуна опструкција крвног суда))

1.7.5. Вентилационо – перфузиона сцинтиграфија плућа

Вентилационо – перфузиона сцинтиграфија плућа се примењује као дијагностичка процедура у случају када *СТРА* није доступна.

У „ери пре скенера“ била је то доминантна дијагностичка метода [56], док су данас индикације сведене на недоступност *СТРА* или стања која представљају контраиндикације за *СТРА*, као што су: бубрежна слабост, алергије на једна контрастна средства, те младе женске особе, будући да доза јонизујућег зрачења, коју приме дојке сцинтиграфским снимањем јесте 50 пута мања од дозе коју дојке приме приликом *СТРА* снимања [57-59].

Заснива се на утврђивању вентилације у регионима плућа, без перфузије, дакле дистално од, тромбоемболусима, оклудираних крвних судова. Ради се свакако, о сензитивној методи, те позитиван налаз са великом сигурношћу иде у прилог потврди дијагнозе ПТЕ.

Оно што је ограничавајући фактор за сцинтиграфију, је веома ниска специфичност, те се код већине пацијената само на основу сцинтиграфског налаза не може говорити о етиологији патофизиолошке промене [40].

Према *PIOPED* студији, искључиво на основу сцинтиграфије плућа, коначна дијагноза ПТЕ могла се поставити код само 24,4% пацијената [60].

1.7.6. Color-Doppler ултразвук и флебографија

Color-Doppler ултразвук и флебографија се примењују као допунске дијагностичке процедуре, у циљу дијагностиковања ДВТ код пацијената са сумњом на ПТЕ или код оних са верификованом ПТЕ [61-63].

Сензитивност и специфичност ултразвука (УЗ) умногоме зависе од оператора и техничких карактеристика самог апарата. Мета анализа из 2005. године показала је да је сензитивност УЗ 96% за проксималну ДВТ, 71% за дисталну ДВТ, а да је специфичност 94% [57, 64].

1.8. ЛАБОРАТОРИЈСКЕ АНАЛИЗЕ

Анализа лабораторијских вредности доступнија је у односу на радиолошке дијагностичке технике, те стога лабораторијска дијагностика има значајно место у тријажи пацијената, код којих се сумња на ПТЕ, поготово оних који су хемодинамски угрожени, те је стога брзо постављање тзв. радне дијагнозе од виталног интереса.

Трагало се и трага за лабораторијским тестовима, којима би се избегле радиолошке дијагностичке процедуре, и тиме добило на времену, али су, осим за *D-dimer*, резултати прилично разочаравајући [65].

Лабораторијски параметри који се најчешће одређују везано за ПТЕ су:

1.8.1. *D-dimer (Plazma D-dimer)*

D-dimer (Plazma D-dimer) један је од деградационих продуката фибрина, од стране ендогеног фибринолитичког система.

Ретко је повећан код здравих особа, али јесте у свим стањима повећаног стварања и деградације фибрина, као што су – венска тромбоза, инфекције, трудноћа, малигна обољења, хируршке интервенције, повреде, мождани удар, акутни инфаркт миокарда [65, 66].

D-dimer, иако неспецифичан, је високо сензитиван, те је у многим студијама доказано, да је одличан рани елиминациони параметар када је у питању ПТЕ [67]. При томе се у многим студијама, показало да је сензитивност *D-dimera* већа код сегментне ПТЕ, у поређењу са субсегментном ПТЕ [68-70].

1.8.2. *BNP (Brain natriuric peptid) и NT pro-BNP (прекурсор Brain natriuric peptid-a)*

BNP представља хормон секретован од стране миоцита комора, као одговор на њихово прекомерно истецање. Његов прекурсор је *pro-BNP*. Нормално је секретован од стране кардиомиоцита леве коморе у малој количини.

Делује на *natriuric peptid* рецепторе, што између осталог за последицу има натриурезу, као и смањење периферног васкуларног отпора, чиме се по принципу повратне спреге смањује *pre-load* оптерећење комора. Уз то делује и протективно на срце и крвне судове. *Brain* (мозак – енг.) у називу дугује томе, што је први пут изолован из мозданог ткива. Уз друге биомаркере оксидативног стреса, постоји посебна препорука за одређивање вредности *BNP* и у амбулантним условима, код пацијената са *dyspnoea*-ом [71-73].

Неспецифичан, али значајан као показатељ степена оптерећења десне коморе и тиме, као и тропонин, прогностички показатељ и детерминатор терапијске процедуре.

1.8.3. Тропонин

Тропонин је кардиогени ензим, који, показало се у студијама, нема дијагностички значај [74], али је погодан као прогностички показатељ, будући да је повезан са продуженом хипотензијом, кардиогеним шоком, потребом за хемодинамском подршком, реанимацијом и смртним исходом [75].

Ово је опет са друге стране потврђено повезаношћу повишених вредности кардио ензима са електрокардиографским (ЕКГ) налазом дисфункције десне коморе, већим морталитетом и интрахоспиталним компликацијама. Зато је и препоручен као обавезан лабораторијски параметар у циљу одређивања терапијске стратегије [76].

1.8.4. Артеријски ниво гасова

Гасне анализе спадају у рутинске лабораторијске анализе код свих пацијената са отежаним дисањем и акутно насталим болом у грудима.

Сензитивност и специфичност $pO_2 < 80$ mmHg, код пацијената са ПТЕ, је 57% односно 53%, а за $pCO_2 < 36$ mmHg 45%, односно 60% [77].

1.8.5. Број леукоцита

Код ПТЕ број леукоцита је изнад $20 \times 10^9/l$. Ниво броја леукоцита је у корелацији са нивоом фибриногена, фактора VII и VIII, те стога може послужити као показатељ хиперкоагубилности [78].

Показало се, у веома обимној студији, да је ниво леукоцита веома значајан прогностички фактор, када говоримо о 30-дневном преживљавању, односно болничкој реадмисији [79].

Анималне и студије аутопсија показале су да неутрофили нису укључени у развој венске тромбозе, али да може постојати утицај неутрофила и других врста леукоцита, те да може допринети дисфункцији десне коморе код ПТЕ [80-85].

Табела 1. ESC⁵ класификација плућне тромбоемболије

ESC класификација	клиничка слика	дијагностика	терапија
Високоризични (масивна ПТЕ)	шокно стање - систолни притисак мањи од 90 mmHg или пад систолног притиска за више од 40 mmHg у року од 15 минута	позитивни: <i>D-dimer</i> , биомаркери срчане инсуфицијенције (<i>BNP</i> и <i>pro-BNP</i>) и некрозе миокарда (тропонин), верификовно оптерећење ДК (трансторакалним УЗ или <i>СТРА</i>)	респираторна и хемодинамска подршка, реперфузија - тромболиза, у првом реду фармаколошка, а евентуално и ендоваскуларна или хируршка
Интермедијарни-високо ризични (субмасивна ПТЕ)	нормотензивни пацијенти са тенденцијом погоршања и уласка у шокно стање	позитивни биомаркери срчане инсуфицијенције и некрозе миокарда, верификовно оптерећење ДК (трансторакалним УЗ или <i>СТРА</i>)	мониторинг уз тренутну реперфузиону терапију и АК терапију [86]
Интермедијарни-ниско ризични	нормотензивни пацијенти	или позитивни биомаркери срчане инсуфицијенције и некрозе миокарда или верификовно оптерећење ДК	АК терапија уз мониторинг, током хоспитализације
Ниско ризични	нормотензивни пацијенти	биомаркери су нормални и нема знакова оптерећења ДК	АК терапија и рани отпуст

ПТЕ – плућна тромбоемболија; *BNP* - *Brain natriuric peptid*; *pro-BNP* - прекурсор *Brain natriuric peptid-a*; *ДК* – десна комора; *УЗ* – ултразвук; *СТРА* – скенерска пулмоангиографија; *АК терапија* – антикоагулантна терапија

⁵ ESC – *European Society of Cardiology*

1.9. ТЕРАПИЈА

Према препорукама *ESC* [87] пацијенти су подељени у 4 групе, уз одговарајуће препоруке лечења (табела 1.).

Код масивне и субмасивне ПТЕ, златни стандард је примена антикоагулантне (АК) терапије и то интравенска примена нефрагментисаног хепарина (*Unfractionated Heparin - UFH*) упоредо са увођењем пероралне терапије оралним антикоагулансима (ОАК) - антагониста витамина К и нових оралних антикоагуланата (НОАК). Показало се да рано увођење ових лекова, смањује морбидитет и морталитет [88].

Упоредо са увођењем АК терапије неопходно је код пацијената са оптерећењем десне коморе, постићи што је могуће раније, реперфузију, како би се смањило оптерећење десне коморе. [89] Стога је системска тромболиза метода избора код високоризичних пацијената, као и оних интермедијарних са високим ризиком, уколико не постоји контраиндикација [87] или не постоји високи ризик од крварења.

Ризик од значајног крварења је око 20% [33], уз 3-5% ризика од интрацеребралне хеморагије (ИЦХ) [90]. Овај је ризик изражен не толико код особа млађих од 65 година, колико код старијих, и то посебно важи за ИЦХ [91]. Зато је и даље контроверзна употреба тромболитичке терапије код пацијената интермедијалне групе [86, 92, 93]. *FDA (Food and Drug Administration)* одобрила је системску употребу 100 mg тромболитика током 2 сата. Показало се да смањење примењеног тромболитика на половину дозе значајно смањује ризик од крварења [94, 95].

Уколико је системска тромболиза контраиндикувана или су пацијенти нестабилни и поред примењене системске тромболизе, метода избора је емболектомија, било хируршка, било ендоваскуларним методама [87]. Индикувана је и код пацијената са субмасивном ПТЕ уколико постоје знаци погоршања. Субмасивна ПТЕ, без клиничког погоршања, са мањом дисфункцијом ДК и мањом некрозом миокарда није индикација за емболектомију [9].

1.9.1. Методе ендоваскуларне тромбектомије

1.9.1.1. Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза – (УЗОКТ) – (UltraSound Catheter Accelerated Thrombolysis - USACT) EKOS® системом

Ултразвучни (УЗ) таласи својим механичким деловањем растресају и доводе до промене структуре тромба, повећавајући активну површину деловања, локално апликованог, тромболитика чиме доприносе повећавању ефикасности, уз смањење апликоване дозе, уз последично смањење компликација.

Примењују се УЗ таласи фреквенце 2,2 МHz. Локално се апликује тПА (ткивни Плазминогенски Активатор) у дози 1-2,5 mg/h, са максималном дозом до 50 mg за 24h.

Метода и уређај су детаљније описани у одељку 3.7. Методологија

1.9.1.2. Indigo® систем (Penumbra)

Омогућава тромбектомију уз помоћ вакуум пумпе која обезбеђује сукцију, негативним притиском.

Уређај има 3 компоненте – аспирациони катетер (CAT 3, 5, 6 и 8), сепаратор, који служи да уситни тромб и вакуум пумпу (која прави негативни притисак од -29 mmHg, усисавајући на тај начин фрагменте тромба).

Предност Indigo® система (Penumbra) је што не захтева употребу тромболитичких средстава и са друге стране, омогућава тренутно успостављање протока. Користи се када је тромболиза контраиндикована или када није дала резултате [96, 97].

1.9.1.3. AngioJet® Rheolytic Thrombectomy систем

Систем се састоји од катетера и пумпе, који омогућавају тромбектомију уз помоћ салинизованог раствора под високим притиском, који ситни и разара тромб (Venturi-Bernoulli-евим ефектом), да би потом партикуле биле усисане у лумен катетера и уклоњене у резервоар пумпе [98].

1.9.2. Vena Cava филтер

Пласирање *Vena Cava* (VC) филтера није рутинска процедура [99]. То није терапијска, већ профилактичка метода, која има за циљ да спречи нове епизоде ПТЕ.

Индикације за пласирање VC филтера постоје код пацијената који су преживели масивну ПТЕ, али код којих би поновљена епизода ПТЕ била фатална, затим код пацијената са акутном венском тромбозом, код пацијената са контраиндикацијом за тромболизу (скорија хирургија, ИЦХ, значајно или скорије крварења) те код пацијената са рекурентном венском тромбозом упркос адекватној оралној антикоагулантној (ОАК) терапији.

II
ЦИЉЕВИ
И
ХИПОТЕЗЕ
СТУДИЈЕ

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

2.1. ЦИЉЕВИ

1. Упоредити учесталост укупног морталитета, морталитета узрокованог ПТЕ и хемодинамске декомпензације током 30 дана од отпочињања терапије, између четири групе пацијената, са верификованом акутном ПТЕ интермедијарног ризика - оних лечених ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом (УЗОКТ) у односу на антикоагулантну терапију, спору инфузију стрептокиназе и спори тПА системски протокол.
2. Упоредити стопу значајних крварења током првих 7 дана од отпочињања терапије, између четири групе пацијената са верификованом акутном ПТЕ интермедијарног ризика - оних лечених ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом (УЗОКТ) у односу на антикоагулантну терапију, спору инфузију стрептокиназе и спори тПА системски протокол.

2.2. ХИПОТЕЗЕ

1. Након примене УЗОКТ, у поређењу са остале три методе лечења, код пацијената са верификованом акутном ПТЕ интермедијарног ризика, јавља се мања стопа умирања и развоја хемодинамске нестабилности у периоду од 30 дана од постављања дијагнозе.
2. Након примене УЗОКТ, у поређењу са остале три методе лечења, код пацијената са верификованом акутном ПТЕ интермедијарног ризика, јавља се мања стопа крварења озбиљног карактера, тзв. великих крварења која се често завршавају леталним исходом.

III

МАТЕРИЈАЛ

И МЕТОДЕ

ИСТРАЖИВАЊА

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

3.1. ВРСТА СТУДИЈЕ

Истраживање је реализовано као клиничка опсервациона студија по типу опсервационе ретроспективне серије случајева, које је обухватило све пацијенте са ПТЕ интермедијарног ризика, који су испунили критеријуме укључења и искључења током периода од 2012-2019. године, лечених једном од 4 методе лечења:

1. без реперфузије (у даљем тексту „антикоагулантна терапија“),
2. системском применом споре инфузије стрептокиназе (у даљем тексту „спора инфузија стрептокиназе“),
3. спором системском инфузијом редуковане дозе тПА (у даљем тексту „спори тПА системски протокол“) и
4. ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом (УЗОКТ);

За спровођење истраживања добијена је сагласност Етичког одбора Војномедицинске академије у Београду. Комплетно истраживање је спроведено на Клиници за кардиологију и ургентну медицину и Институту за радиологију, Војномедицинске академије у Београду, за шта је добијено одобрење начелника ових јединица.

3.2. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

Истраживање је обухватило све пацијенте са доказаном акутном ПТЕ, класификоване у групу са интермедијарним ризиком, који ће бити лечени на један од четири начина:

1. Антикоагулантна терапија, уз евентуалну примену брзе системске инфузије тПА (100 mg интравенски (и.в.) за 2 сата или 0,6 mg/kg ТТ и.в. током 15 минута, максимално 50 mg и.в.) у случају хемодинамске декомпензације. Оба протокола су општеприхваћена и препоручена од стране званичних водича за лечење ПТЕ. Под антикоагулантном терапијом се подразумева, или примена нефракционисаног хепарина (*UHF*) у континуираној инфузији, уз праћење активираниог парцијалног тромбопластинског времена (*aPTT*), па прелазак на ниско-молекуларне хепарине и оралну антикоагулантну терапију, након 24 - 48 сати, или одмах примену ниско-молекуларних хепарина и/или оралне антикоагулантне терапије;
2. Спора инфузија стрептокиназе (100.000 јединица на сат до укупне дозе од 1.500.000 јединица) – такође протокол који је препоручен од стране водича;
3. Спори тПА системски протокол (2,5-5 mg тПА и.в. на сат до максималне дозе од 50 mg);
4. Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза (УЗОКТ) са применом тПА (преко катетера 1,5-2,5 mg на сат до максималне дозе од 50 mg);

3.3. УЗОРКОВАЊЕ

Пацијенти су регрутовани по типу „згодног узорка“, односно сви који су испунили критеријуме укључења и искључења, су укључени у формирање групе пацијената са ПТЕ, те су касније подељени у подгрупе на основу терапијског режима.

У студији су учествовали пацијенти који испуњавају следеће критеријуме за укључивање:

1. пацијенти са *СТРА*, на којој је доказана ПТЕ,
2. пунолетни пацијенти, оба пола;

Критеријуми за искључивање пацијената из клиничког испитивања су следећи:

1. озбиљни коморбидитети,
2. пацијенти са другим акутним кардиоваскуларним болестима;

3.4. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

3.4.1. Независне варијабле

У студији су анализирани социодемографске карактеристике, старост и пол. Такође смо анализирали најзначајније лабораторијске показатеље код ПТЕ: срчану фреквенцу и крвни притисак, систолни притисак у десној комори (СПДК)⁶, натриуретски пептид, гломеруларну филтрацију, хемоглобин и број леукоцита у крви.

Посматрали смо и факторе ризика за поновно крварење код ПТЕ: *PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)* скор⁷ (табела 2.) [100], пушачки статус, присуство малигнитета, висок индекс телесне масе, присуство дубоке венске тромбозе, периферна артеријска болест, коронарна болест, дијабетес, ранија крварења, мождани удар, анемија, хронична обструктивна болест плућа, хронична срчана инсуфицијенција и смањена сатурација кисеоником.

⁶ Систолни притисак у десној комори (СПДК) корелира са притиском у плућној артерији, уколико не постоји стеноза излазног тракта ДК или валвуле плућне артерије [101]. Код повећања плућног васкуларног отпора, а то је оно што се догађа у ПТЕ, услед *afterload* оптерећења, расте пропорционално и СПДК [102, 103]. Такође праћење СПДК одличан је метод праћења ефекта терапије [104]. Нормална вредност СПДК је до 40 mmHg, с тим што са старењем долази до пораста вредности [105].

СПДК се може мерити директно, катетеризацијом ДК и плућне артерије, што је донекле прецизнија метода [106], или индиректним путем, трансторакалним УЗ, мерећи степен трикуспидалне регургитације [107-109].

⁷ *Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)* скор представља 30-дневни прогностички фактор код пацијената са ПТЕ, на основу бодовања 11 критеријума (старост, пол, присуство малигнитета, срчана слабост, хроничне плућне болести, тахикардија (>110/мин), хипотензија (<100 mmHg), тахипнеја (>30/мин), хипотермија (<36 °C), хипосатурација (<90%) и агитираност пацијента).

Табела 2. *PESI* скор

параметар	скор		број поена	степен ризика
<i>социодемографске карактеристике</i>			≤65	I: веома низак
старост	број година			
мушки пол	+10		66–85	II: низак
<i>коморбидитети</i>				
малигне болести	+30		86–105	III: средњи
срчана слабост	+10			
хронична болест плућа	+10		106–125	IV: висок
<i>клинички налаз</i>				
пулс ≥110 /мин	+20		≥126	V: веома висок
систолини притисак <100 mmHg	+30			
број удисаја ≥ 30/мин	+20			
телесна температура <36°C	+20			
стање свести*	+60			
сатурација кисеоником <90%	+20			

*дезорјентација, летаргија, ступор или кома

СТРА прегледи су рађени на Институту за радиологију Војномедицинске академије на апаратима 128- и 160- slice MSCT Toshiba Aquilion™ PRIME по протоколу за СТРА.

3.4.2. Зависне варијабле

Праћено је укупно преживљавање пацијената и хемодинамска нестабилност током 30 дана након терапије и преживљавање пацијената и хемодинамска нестабилност 30 дана након терапије у односу на узрок смрти (ПТЕ или не).

Праћена је и појава новог великог крварења током 7 дана након терапије, као и анатомско место појаве крварења. Велико крварење према *ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)* критеријумима је летално крварење, симптоматско крварење у критичној зони или органу (интракранијално, интраспинално, интраокуларно, ретроперитонеално, интраартикуларно, перикардно или интрамускуларно са компартмент синдромом), односно крварење које доводи до пада хемоглобина од 2 g/dl или више, или за које је неопходна трансфузија две или више јединица крви или еритроцита [110].

3.5. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

На основу стандардних статистичких параметара (снага студије 80%, вероватноћа α грешке 0,05, двострано тестирање, једнаке величине група) да би се пронашла значајна разлика у стопи појаве крварења након терапије између група на ултразвуком олакшаној тромболизи и групи на системској тромболизи код пацијената са акутном ПТЕ (стопа великих крварења током првих 30 дана од терапије код ултразвуком олакшаном тромбололизом је 2% [111], док је код системске тромболизе 11% [112]) израчуната је потребна величина узорка хи квадрат тестом, користећи *G*Power* 3.1, од 31 пацијента по групи.

3.6. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Статистичка анализа података је урађена у статистичком програму *PASW Statistics*, верзија 18.

Атрибутивне варијабле су представљене у облику фреквенци, а статистичка значајност тестирана *Chi-square* тестом.

Континуалне варијабле су представљене у облику средње вредности \pm стандардне девијације, а статистичка значајност тестирана *Student t* тестом за независне или зависне узорке или *Mann-Whitney* тестом или *Wilcoxon* тестом, у зависности од нормалности расподеле проверене на основу *Kolmogorov-Smirnov* теста.

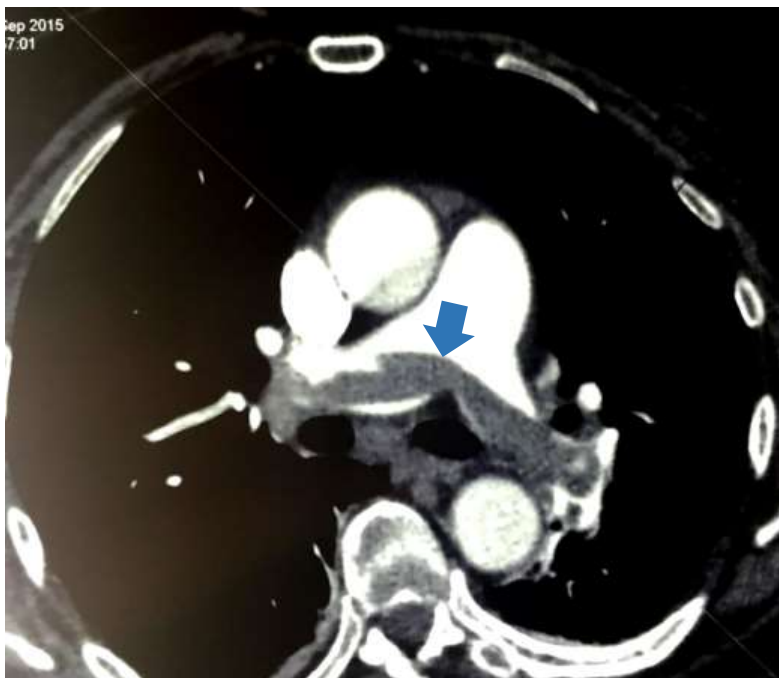
Коришћени су и *ANOVA* тестови и непараметарске алтернативе (*Kruskal-Wallis* или *Fridman* тест). Веза између потенцијалних фактора ризика и исхода је испитана униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом, и изражена као *odds ratio*.

Корелација између варијабли је испитана уз помоћ *Pearson*-ове или *Spirman*-ове корелације, а јачина процењивана као: веома јака $r > 0,5$; средње јака $r 0,3-0,49$; слаба $r < 0,29$. Анализа преживљавања ће бити рађена уз помоћ *Kaplan-Meier* анализе и *Log-Rank* теста.

3.7. МЕТОДОЛОГИЈА

Претпроцедурална верификација ПТЕ се заснивала на скенерској пулмоангиографији (СТРА) (слика 1.), рађеној на 128- и 160 *-slice Toshiba MSCT* (*field of view* (поље реконструкције): 35 cm, *section thickness* (дебљина пресека): 1 mm, *contrast material volume* (запремина апликованог контраста): 70 ml, и *contrast material injection rate* (брзина апликације контрастног средства): 4 ml/s).

Пацијент путем кубиталне вене прима интравенску ињекцију јодног контрастног средства под високим протоком, уз помоћ ињекционе пумпе. Користећи тзв. *trigger* тј. окидач постављен на плућној артерији, када присуство контраста достигне максимим у плућној артерији, почиње скенирање грудног коша.



Слика 1. *СТРА* : Масивни тромб на рачви плућне артерије (стрелица)

Интервенције су вршене у ангиосали Одељења за интервентну васкуларну радиологију, Института за Радиологију ВМА, на апарату *Siemens Zee*.

Коришћен је или трансфеморални или трансјугуларни приступ. Пункција је вршена тзв. Селдингеровом техником, уз пласирање уводника, дијаметра 6F (*Merit Medical*[®]). Потом се водич жицом дужине 150 mm, пречника 0,035 In, и дијагностичким тзв. *Pigtail* катетером дијаметра 5 F (*Cordis*[®]), као подршком жици, пролазило кроз десну преткомору, потом кроз десну комору, да би се ушло у главно стабло плућне артерије, односно у неку од њених грана.

Након тога је извођена пулмоангиографија, чиме је прецизније документован поремећај плућне васкуларне мреже. Затим је преко водич жице пласиран *IDDC* катетер (дужине терапијске зоне 12 или 30 cm) у жељену грану плућне артерије, а кроз *IDDC* пласиран је *MSD* (слике 3. и 4.)

После интервенције, пацијент је смештан на Клинику за ургентну и интерну медицину. Ту је вршено повезивање пласираних катетера и *EkoSonic Control Unit (PT-3B Control Unit)*, уз мониторинг пацијента.

3.7.1. EkoSonic® MACH4 Endovascular Device

EkoSonic® MACH4 Endovascular Device у основи представља уређај (слика 2.) који, користећи оригинални систем катетера, омогућава селективну транскатетерску тромболизу, уз коришћење УЗ таласа, чиме се повећава ефекат тромболитичког средства.

Састоји се од три дела – *Intelligent Drug Delivery Catheter (IDDC)*,

MicroSonic Device (MSD) и

EkoSonic Control Unit -PT-3B Control Unit (CU);



Слика 2. *EKOS®* уређај: *Intelligent Drug Delivery Catheter (IDDC)*-зелена стрелица, *MicroSonic Device (MSD)*-плава стрелица, *EkoSonic Control Unit -PT-3B Control Unit (CU)*-жута стрелица;

3.7.1.1. Intelligent Drug Delivery Catheter – (IDDC)

Intelligent Drug Delivery Catheter – (IDDC) представља катетер, кроз чији централни лумен пролази водич жица, у току пласирања катетера, а потом, *MicroSonic Device – (MSD)* (слика 5.). Кроз централни лумен, заједно са *MSD*, пролази и расхладна течност (физиолошки раствор), чиме се спречава прегревање *УЗ transducera MSD*. У зиду *IDDC*, радијално распоређена око централног лумена, су три мања лумена, којима се апликује тромболитичко средство. Ови лумени су, затворени на дисталном крају, док су перфорирани са спољне стране.

Дужина *IDDC* је 106 cm, са тзв. терапијском зоном од 6 cm, 12 cm, 18 cm, 24 cm, 30 cm, 40 cm и 50 cm; односно 135 cm, са терапијском зоном: 12 cm, 30 cm, 40 cm, 50 cm; Терапијска зона *IDDC* је обележена помоћу два радиоопалесцентна маркера, на проксималном и дисталном крају.

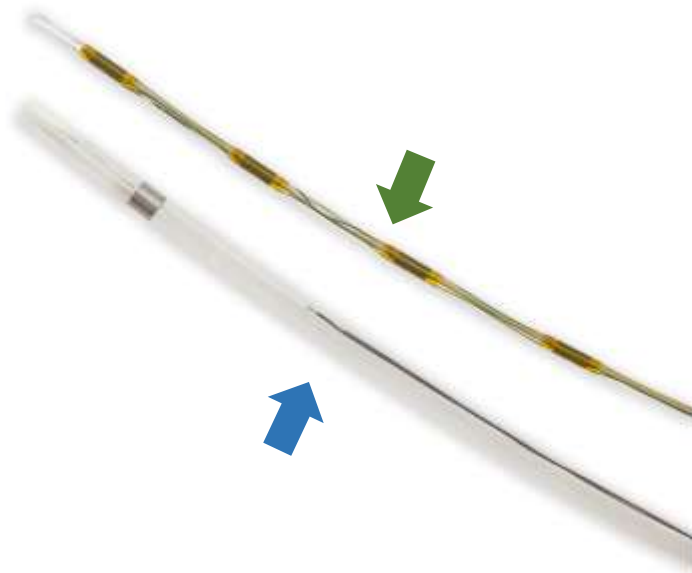
На проксималном крају *IDDC*-а уочава се отвор централног лумена, кроз који пролази *MSD*, два *port*-а, један за допремање тромболитика, други за допремање, расхладне течности, као и електрични конектор за *CU*.



Слика 3. СТПА, са пласираним *EKOS*[®] катетером у доњу десну лобарну грану (стрелица)



Слика 4. Скопија на *Siemens Zee* апарату: Исти пацијент (стрелицом је означен *EKOS*[®] катетер)



Слика 5. *Intelligent Drug Delivery Catheter (IDDC)* - плава стрелица, *MicroSonic Device (MSD)* - зелена стрелица

3.7.1.2. *MicroSonic Device - (MSD)*

MicroSonic Device - (MSD) пролази кроз централни лумен *IDDC*-а.

На проксималном крају повезује се са *CU*, док се на дисталном крају, на растојању од 1 cm налазе *transducer*-и од пиезоелектричних кристала, који захваљујући пиезоелектричном ефекту (пиезоелектрични кристали стављени у електрично поље емитују УЗ таласе одговарајуће енергије, тј. фреквенце, и обратно), емитују УЗ таласе.

Број *transducer*-а зависи од дужине терапијске зоне *IDDC*, а максимум је 30. Они су такође радиоопалесцентни.



Слика 6. Шематски приказ *EKOS*[®] уређаја; *IDDC*- *Intelligent Drug Delivery Catheter*,
MSD- *MicroSonic Device*,
CU- *EkoSonic Control Unit*;

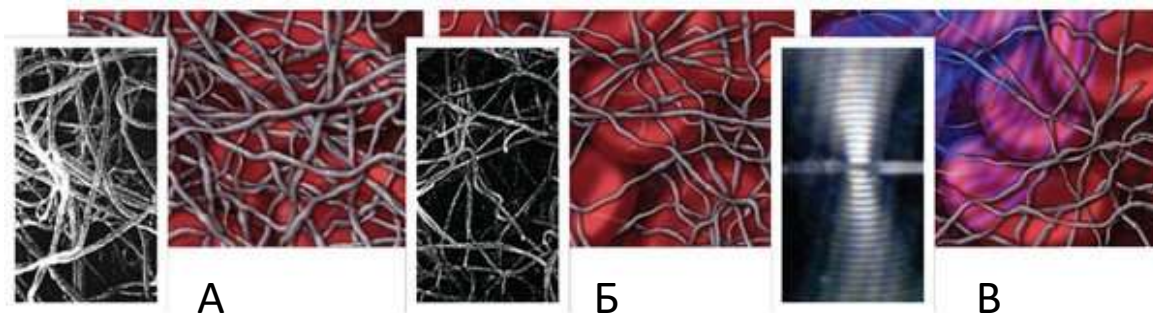
3.7.1.3. EkoSonic Control Unit (PT-3B Control Unit) - (CU)

EkoSonic Control Unit (PT-3B Control Unit) - (CU) тј. контролна јединица, (слика 6.) садржи *interface* (оперативни екран) и повезује се на системску електричну мрежу.

Адаптирајући електричну струју повезује се уз помоћ два конектора – једним са *IDDC*, а другим са *MSD*. *CU* прати температуру терапијске зоне преко терморептора на *IDDC*, контролишући да не пређе 43°C, према *IEC*⁸ стандарду за инвазивне УЗ апарате. У зависности од температуре мења се излазна снага уређаја (*output power*), максимално 50 W, чиме се мења фреквенца УЗ таласа који се емитују од стране УЗ *transducer*-а *MSD*. Њихов опсег је од 2,05 до 2,35 MHz.

Ова јединствена комбинација УЗ и транскатетерске тромболизе је значајна, будући да обим фибринолизе зависи од обима везивања фибринолитичког средства за плазминогенске рецепторе у тромбу [113], при чему је транскатетерска тромболиза релативно спор процес, ограничен промером катетера, ограничавајући притом количину тромболитичког средства и захтевајући високе концентрације [114], улази у њега дифузијом, при чему са порастом растојања од површине тромба експоненцијално опада концентрација тромболитика [115] што додатно смањује ефекат тромболизе.

УЗ таласи сами по себи не доводе до фрагментације тромба, али путем слабљења веза између фибринских нити омогућавају већу експозицију плазминогенских рецептора, чиме се постиже бољи ефекат тромболизе уз мање дозе тромболитичког средства (слика 7.) [116]. При томе УЗ таласи не доводе до оштећења зида крвног суда, тј. ендотела [117].



Слика 7. Ефекат ултразвучних таласа на тромб: А. густа фибринска влакна која блокирају рецепторска места, Б. ултразвучни таласи стањују влакна, ослобађајући тиме рецепторе, В. више лека долази до тромбне масе (<https://www.bostonscientific.eu/en-EU/products/thrombectomy-systems/ekosonic-endovascular-system/ultrasonic-technology.html>)

⁸ *IEC (International Electrotechnical Commission) дефинише међународне стандарде за све електричне, електронске и друге одговарајуће технологије*

На основу позитивних резултата у једној проспективној, *single-arm*, мултицентричној студији, *US Foods and Drugs Administration (FDA)* одобрила је употребу УЗОКТ (*EkoSonic Endovascular System [EKOS], Bothell, WA, USA*) код пацијената са ПТЕ (интермедијарног ризика), у мају 2014. године [111, 118].

IV

РЕЗУЛТАТИ

4. РЕЗУЛТАТИ

У студији је укупно анализирано 237 пацијената са ПТЕ интермедијарног ризика, при чему су 123 пацијента лечена антикоагулантном терапијом, 44 пацијента су била на спорој инфузији стрептокиназом, 38 пацијената је лечено спорим тПА системским протоколом, док су 32 пацијента лечена УЗОКТ.

4.1. СОЦИОДЕМОГРАФСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА

Пацијенти из свих терапијских група су били просечне старости од 61 до 65 година, а између група није нађена значајна разлика (Табела 1).

Што се тиче полне дистрибуције, такође није нађена значајна разлика у дистрибуцији мушкараца и жена у односу на терапијски протокол. Приближно у свим групама је била подједнака дистрибуција, односно у свим групама био је приближно једнак број мушкараца и жена.

Табела 1. Демографске карактеристике пацијената

терапијски протокол	старост (године)*	пол: мушкарци / жене**
АК терапија	61,34±14,83	62(50,4) / 61(49,6)
СИС	65,11±14,73	20(45,5) / 14(54,5)
Спори тПА СП	63,42±12,32	21(55,3) / 17(44,7)
УЗОКТ	62,50±12,25	18(56,2) / 14(43,8)
<i>p</i> вредност	0,477¹	0,756²

*средња вредност ± стандардна девијација; **-број пацијената (%); ¹-ANOVA; ²-Chi-square тест;

АК терапија - антикоагулантна терапија, СИС - системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП - спори тПА системски протокол, УЗОКТ - Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

4.2. КЛИНИЧКЕ И БИОХЕМИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА НА ПРИЈЕМУ У БОЛНИЦУ

У односу на већину клиничких и биохемијских параметара није нађена значајна разлика на пријему у болницу, између анализираних терапијских група пацијената (Табела 2).

Просечна срчана фреквенца је била око 102 откуцаја у минути, систолни притисак око 125 mmHg и pO_2 око 70.

Систолни притисак у десној комори (СПДК) је био у просеку у распону од 51 до 60 mmHg, односно највећи је био код пацијената лечених УЗОКТ $60,50 \pm 17,68$, док је најмањи био код пацијената лечених антикоагулантном терапијом $51,73 \pm 17,20$.

Значајна разлика је нађена и у односу на *TAPSE* (*Tricuspid annular plane systolic excursion*)⁹ ($p < 0,001$). Пацијенти лечени антикоагулантном терапијом су имали највећи *TAPSE* $1,96 \pm 0,44$, док су пацијенти лечени спором инфузијом стрептокиназе имали најмањи *TAPSE*, $1,40 \pm 0,0$.

Табела 2а. Клинички и биохемијски значајни параметри на пријему у болницу

терапијски протокол	срчана фреквенца*	систолни притисак*	pO_2 *
АК терапија	102,79±19,77	128,46±26,92	74,38±25,97
СИС	101,75±18,72	124,54±18,86	70,02±21,16
Спори тПА СП	104,03±17,08	126,26±20,13	69,11±25,22
УЗОКТ	102,81±23,72	126,41±22,48	67,47±20,51
<i>p</i> вредност¹	0,965	0,809	0,425

* средња вредност ± стандардна девијација; ¹-ANOVA

pO_2 - парцијални притисак кисеоника, АК терапија - антикоагулантна терапија, СИС - системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП - спори тПА системски протокол, УЗОКТ - Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

⁹ *TAPSE* (*Tricuspid annular plane systolic excursion*) је значајан и препознат параметар, који омогућава верификовање функције десне коморе, мерењем скраћења растојања врх-база. У корелацији је са ејекционом фракцијом (EF) десне коморе, при чему је утврђено да је са једне стране високо специфичан, а са друге стране једноставан за одређивање, тј. мерење [119-122]

Табела 26. Клинички и биохемијски значајни параметри на пријему у болницу

терапијски протокол	СПДК*	TAPSE*
АК терапија	51,73±17,20	1,96±0,44
СИС	55,95±15,65	1,40±0,0
Спори тПА СП	56,87±12,14	1,59±0,44
УЗОКТ	60,50±17,68	1,52±0,41
<i>p</i> вредност ¹	0,032	<0,001

* средња вредност ± стандардна девијација; ¹-ANOVA

СПДК - систолни притисак десне коморе, TAPSE - Tricuspid annular plane systolic excursion, АК терапија - антикоагулантна терапија, СИС - системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП - спори тПА системски протокол, УЗОКТ - Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

4.3. ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ ПТЕ

У односу на факторе ризика није нађена значајна разлика између пацијената у односу на терапијски протокол (Табела 3).

Већина пацијената није имала велику операцију, малигну болест, коронарну болест, дијабетес, мождани удар, ранија крварења, анемију, ХОБП, хроничну срчану инсуфицијенцију и креатинин мањи од 60 ml/min.

Дубоку венску тромбозу је имао значајан број ових пацијената, при чему је најчешће била присутна код пацијената лечених УЗОКТ (65,6%).

Исто тако, и лекове, који изазивају крварење, су најчешће узимали пацијенти из групе лечених УЗОКТ протоколом (53,1%).

Табела 3а. Дистрибуција пацијената у односу на факторе ризика

број (%)	велика операција: не / да	малигнитет: не / да	ДВТ: да / не
АК терапија	106(86,2) / 17(13,8)	99(80,5) / 24(19,5)	58(47,5) / 64(52,5)
СИС	39(88,6) / 5(11,4)	41(93,2) / 3(6,8)	28(63,6) / 16(36,4)
Спори тПА СП	33(86,8) / 5(13,2)	35(92,1) / 3(7,9)	17(45,9) / 20(54,1)
УЗОКТ	27(84,4) / 5(15,6)	26(81,2) / 6(18,8)	21(65,6) / 11(34,4)
<i>p</i> вредност ¹	0,958	0,109	0,101

¹- Chi-square тест

ДВТ - дубока венска тромбоза, АК терапија - антикоагулантна терапија, СИС - системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП - спори тПА системски протокол, УЗОКТ - Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

Табела 3б. Дистрибуција пацијената у односу на факторе ризика

број (%)	дијабетес тип II: не / да	коронарна болест: да / не	мождани удар: не / да
АК терапија	103(83,7) / 20(16,3)	14(11,4) / 109(88,6)	113(91,9) / 10(8,1)
СИС	35(79,5) / 9(20,5)	6(13,6) / 38(86,4)	44(100,0) / 0(0,0)
Спори тПА СП	30(78,9) / 8(21,1)	1(2,6) / 37(97,4)	35(92,1) / 3(7,9)
УЗОКТ	28(87,5) / 4(12,5)	3(9,4) / 29(90,6)	30(93,8) / 2(6,2)
<i>p</i> вредност ¹	0,732	0,366	0,283

¹- Chi-square тест

АК терапија - антикоагулантна терапија, СИС - системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП - спори тПА системски протокол, УЗОКТ - Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

Табела 3в. Дистрибуција пацијената у односу на факторе ризика

број (%)	ранија крварења: не / да / да у претходних месец дана или више пута	анемија* не / да
АК терапија	110(89,4) / 7(5,7) / 6(4,9)	80(65,0) / 43(35,0)
СИС	39(88,6) / 2(4,5) / 3(6,8)	30(68,2) / 14(31,8)
Спори тПА СП	33(86,8) / 5(13,2) / 0(0,0)	31(83,8) / 6(16,2)
УЗОКТ	29(90,6) / 2(6,2) / 1(3,1)	24(75,0) / 8(25,0)
<i>p</i> вредност ¹	0,493	0,156

*мушкарци 125 mg/ml, жене 115 mg/ml (доња граница); ¹- Chi-square тест;

АК терапија - антикоагулантна терапија, СИС - системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП - спори тПА системски протокол, УЗОКТ - Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

Табела 3г. Дистрибуција пацијената у односу на факторе ризика

број (%)	ХОБП: не / да	хронична срчана слабост: не / да
АК терапија	115(93,5) / 8(6,5)	98(79,7) / 25(20,3)
СИС	42(95,5) / 2(4,5)	38(86,4) / 6(13,6)
Спори тПА СП	34(89,5) / 4(10,5)	36(94,7) / 2(5,3)
УЗОКТ	30(93,8) / 2(6,2)	29(90,6) / 3(9,4)
<i>p</i> вредност ¹	0,747	0,096

¹- Chi-square test;

ХОБП – хронична опструктивна болест плућа; АК терапија - антикоагулантна терапија, СИС - системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП - спори тПА системски протокол, УЗОКТ - Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

Табела 3д. Дистрибуција пацијената у односу на факторе ризика

број (%)	аспирин или други лек који изазива крварење: не / да	Cr: <60 / Cr >60*
АК терапија	82(66,7) / 41(33,3)	29(24,0) / 92(76,0)
СИС	29(65,9) / 15(34,1)	14(31,8) / 30(68,2)
Спори тПА СП	27(71,1) / 11(28,9)	7(18,9) / 30(81,1)
УЗОКТ	15(46,9) / 17(53,1)	7(22,6) / 24(77,4)
<i>p</i> вредност ¹	0,148	0,577

*ml/min, ¹- Chi-square тест

Cr - креатинин, АК терапија - антикоагулантна терапија, СИС - системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП - спори тПА системски протокол, УЗОКТ - Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

Табела 4. PESI скор

терапијски протокол	PESI*: 0/>0
АК терапија	34(27,6) / 89(72,4)
СИС	16(36,4) / 28(63,6)
Спори тПА СП	12(31,6) / 26(68,4)
УЗОКТ	13(40,6) / 19(59,4)
<i>p</i> вредност ¹	0,467

*-Simplified PESI; ¹-Chi-square тест

PESI¹⁰ - Pulmonary Embolism Severity Index, АК терапија - антикоагулантна терапија, СИС - системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП - спори тПА системски протокол, УЗОКТ - Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

¹⁰ користили смо тзв. Simplified PESI (поједностављен PESI скор), који укључује шест параметара, од којих се сваки бодује једним бодом (Табела 5.)

Табела 5. *Simplified PESI* скор

параметар	
старост (>80 година)	+1
малигне болести	+1
кардиопулмонале болести	+1
пулс >110 /мин	+1
систолни притисак <90 mmHg	+1
сатурација кисеоником <90%	+1

Нема значајне разлике у дистрибуцији пацијената у *PESI* скору у односу на врсту протокола. *PESI* скор већи од нуле је највише имало пацијената у групи са антикоагулантном терапијом (72,4%), док је најмање пацијената са овим скором било у УЗОКТ групи (59,4%).

4.4. УКУПНО ПРЕЖИВЉАВАЊЕ ПАЦИЈЕНАТА

Упоредном анализом укупног преживљавања сва четири терапијска протокола, код пацијената са ПТЕ интермедијарног ризика, када се као главни исход посматра декомпензација или смртни исход током првих 30 дана од почетка терапије, уочава се да је *Kaplan-majer* анализа показала да између група постоји статистички значајна разлика у преживљавању, *Log Rank (Mantel-Cox)* тест, $p=0,001$ (Табела 6, Графикон 1).

У групи са антикоагулантном терапијом 24,4% пацијената (30/123) је имало декомпензацију или смртни исход. Нешто мање је било оваквих пацијената у групи лечених спором инфузијом стрептокиназе, 22,7% пацијената (10/44). У групи са спорим тПА системским протоколом број негативних исхода је знатно мањи, само 2,6% (1/38). У групи са УЗОКТ није било ниједног пацијента са декомпензацијом или смртним исходом у првих месец дана након започињања терапије.

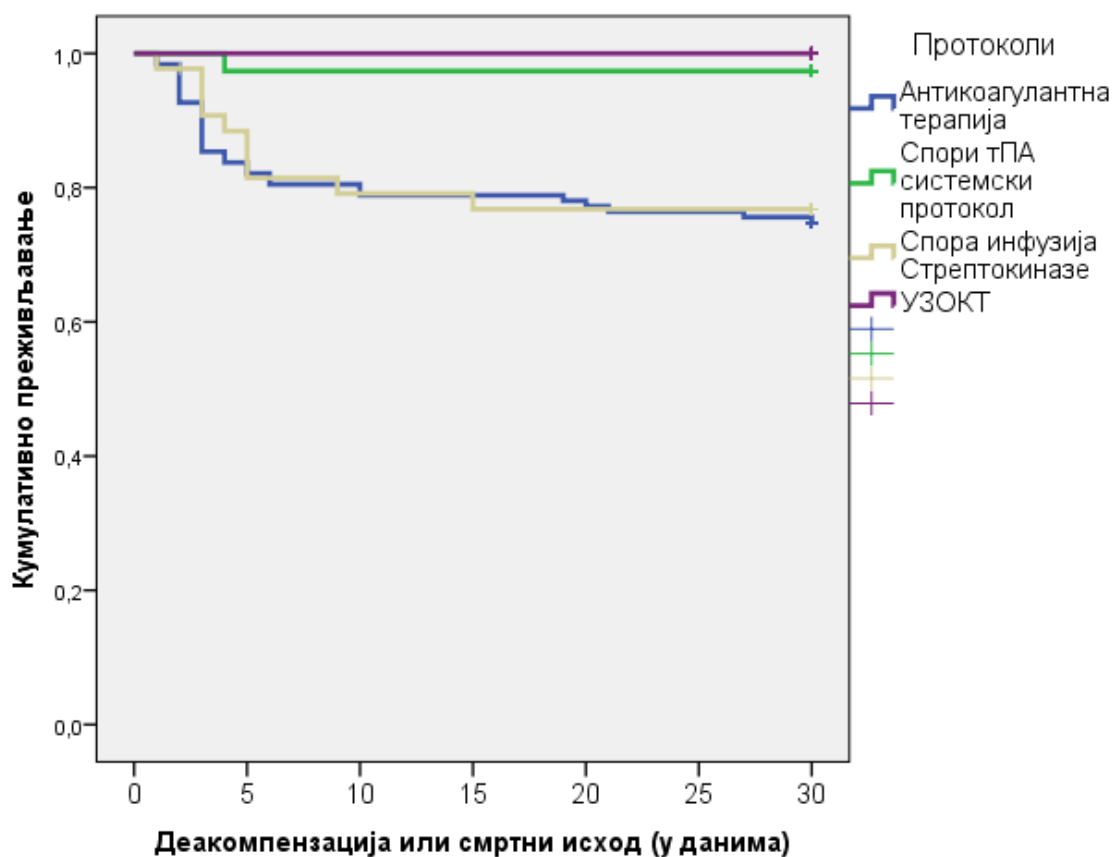
Табела 6. Укупно преживљавање пацијената у односу на смртни исход или декомпензацију током 30 дана од почетка терапије

терапијски протокол	укупан број пацијената	број пацијената са исходом	<i>censored</i>		<i>p</i> вредност*
			број	%	
АК терапија	123	30	93	75,6%	0,001
СИС	44	10	34	77,3%	
Спори тПА СП	38	1	37	97,4%	
УЗОКТ	32	0	32	100,0%	
укупно	237	41	196	82,7%	

**Log Rank (Mantel-Cox) тест*

АК терапија-антикоагулантна терапија, СИС-системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП-спори тПА системски протокол, УЗОКТ-Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

Графикон 1. Укупно преживљавање пацијената у односу на смртни исход или декомпензацију током 30 дана од почетка терапије



Ако се као главни исход посматра само смртни исход током првих 30 дана од почетка терапије, онда видимо да *Kaplan-majer* анализа није показала да између група постоји статистички значајна разлика у преживљавању, $p=0,136$ (Табела 7, Графикон 2).

Највише је смртних случајева било у групи са спором инфузијом стрептокиназе, 11,4% пацијената (5/44), док је у групи са антикоагулантном терапијом умрло 9,8% пацијената (12/123). У групи са спорим тПА системским протоколом летални исход је забележен код 2,6% пацијената (1/38). У групи са УЗОКТ протоколом није било ни једног пацијента са смртним исходом, у првих месец дана након започињања терапије.

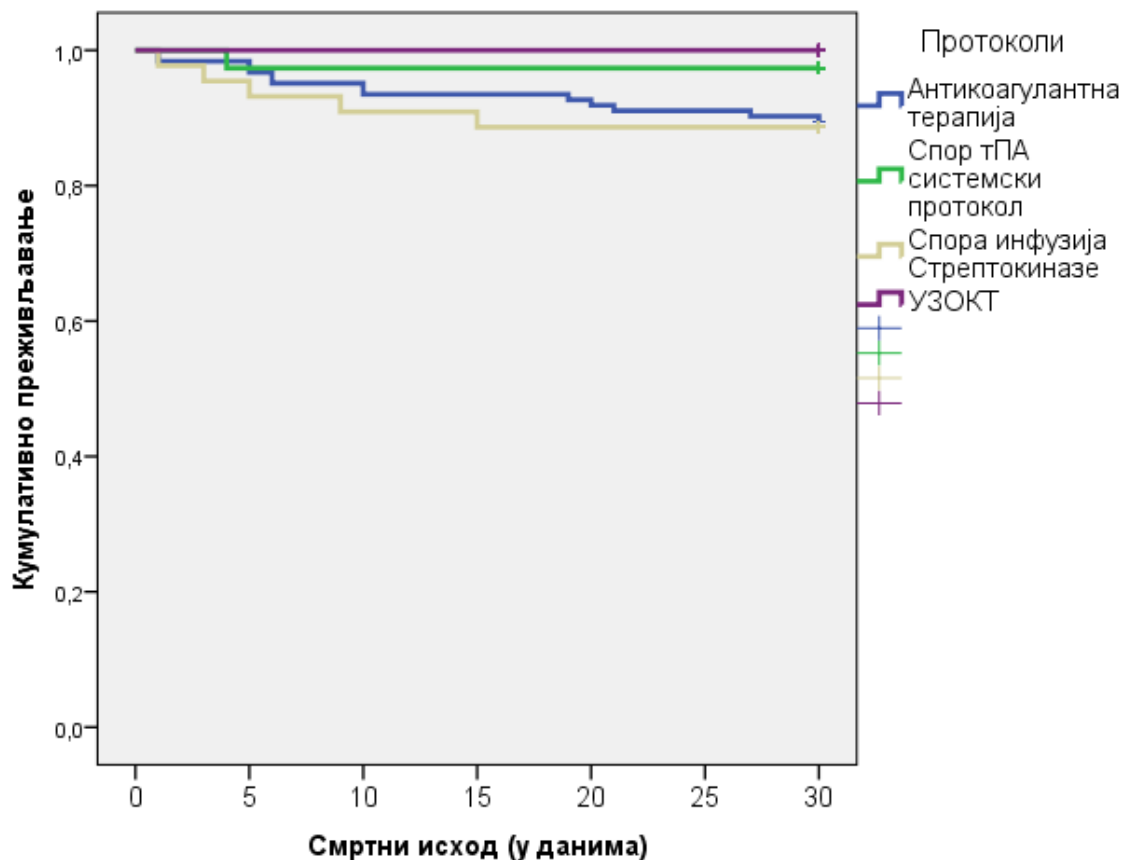
Табела 7. Укупно преживљавање пацијената у односу на смртни исход током 30 дана од почетка терапије

терапијски протокол	укупан број пацијената	број пацијената са исходом	censored		p вредност*
			број	%	
АК терапија	123	12	111	90,2%	0,136
СИС	44	5	39	88,6%	
Спори тПА СП	38	1	37	97,4%	
УЗОКТ	32	0	32	100,0%	
укупно	237	18	219	92,4%	

*Log Rank (Mantel-Cox) тест

АК терапија-антикоагулантна терапија, СИС-системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП-спори тПА системски протокол, УЗОКТ-Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

Графикон 2. Укупно преживљавање пацијената у односу на смртни исход током 30 дана од почетка терапије



4.5. ПРЕЖИВЉАВАЊЕ ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ИСХОД ПТЕ

Упоредном анализом преживљавања пацијената, сва четири терапијска протокола, када се као главни исход посматра декомпензација или смртни исход током првих 30 дана од почетка терапије, узрокованих само ПТЕ, онда видимо да је *Kaplan-majer* анализа показала да између група постоји статистички значајна разлика у преживљавању, $p=0,007$ (Табела 8, Графикон 3).

Највиши проценат смртних случајева или декомпензација, узрокованих ПТЕ, било је у групи са спором инфузијом стрептокиназе и у групи пацијената са антикоагулантном терапијом, и то скоро подједнако, 18,6% (21/114), односно 18,4% (8/43). У групи са спорим тПА системским протоколом, смртни случај је забележен код 2,6% пацијената (1/38). У групи са УЗОКТ није било ни једног пацијента са смртним исходом или декомпензацијом која је узрокована ПТЕ у првих месец дана након започињања терапије.

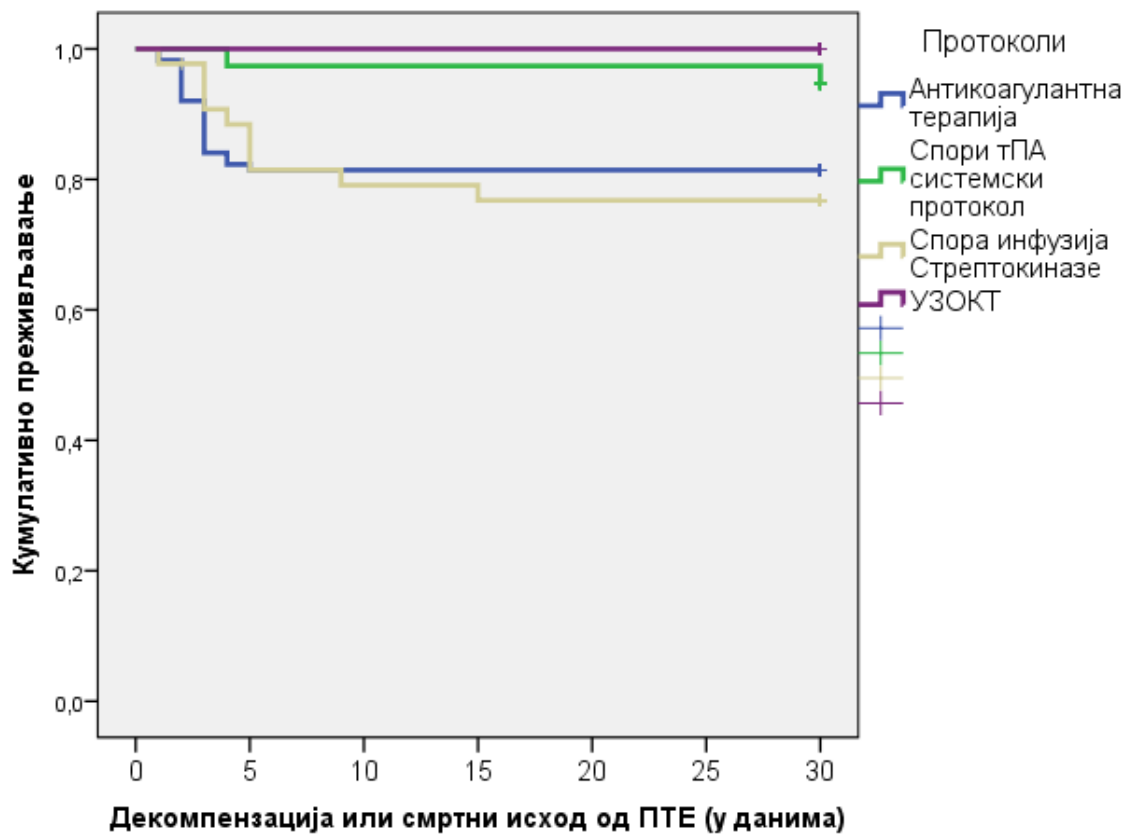
Табела 8. Преживљавање пацијената у односу на смртни исход или декомпензацију узрокованих само ПТЕ током 30 дана од почетка терапије

терапијски протокол	укупан број пацијената	број пацијената са исходом	<i>censored</i>		<i>p</i> вредност*
			број	%	
АК терапија	114	21	93	81,6%	0,007
СИС	43	8	35	81,4%	
Спори тПА СП	38	1	37	97,4%	
УЗОКТ	32	0	32	100,0%	
укупно	227	30	197	86,8%	

**Log Rank (Mantel-Cox) test*

АК терапија-антикоагулантна терапија, СИС-системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП-спори тПА системски протокол, УЗОКТ-Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

Графикон 3. Преживљавање пацијената у односу на смртни исход или декомпензацију узрокованих само ПТЕ током 30 дана од почетка терапије



Ако се као главни исход посматра само смртни исход узрокован ПТЕ током првих 30 дана од почетка терапије, онда видимо да је *Kaplan-majer* анализа показала да између група постоји статистички значајна разлика у преживљавању на граници значајности, $p=0,051$ (Табела 9, Графикон 4).

Највише је смртних случајева узрокованих ПТЕ било у групи са спором инфузијом стрептокиназе 9,3% (4/43) док их је у групи пацијената са антикоагулантом терапијом забележено код 2,6% (3/114). У групи са УЗОКТ и у групи са спорим тПА протоколом није било ниједног пацијента са смртним исходом, који је узрокован ПТЕ у првих месец дана након започињања терапије.

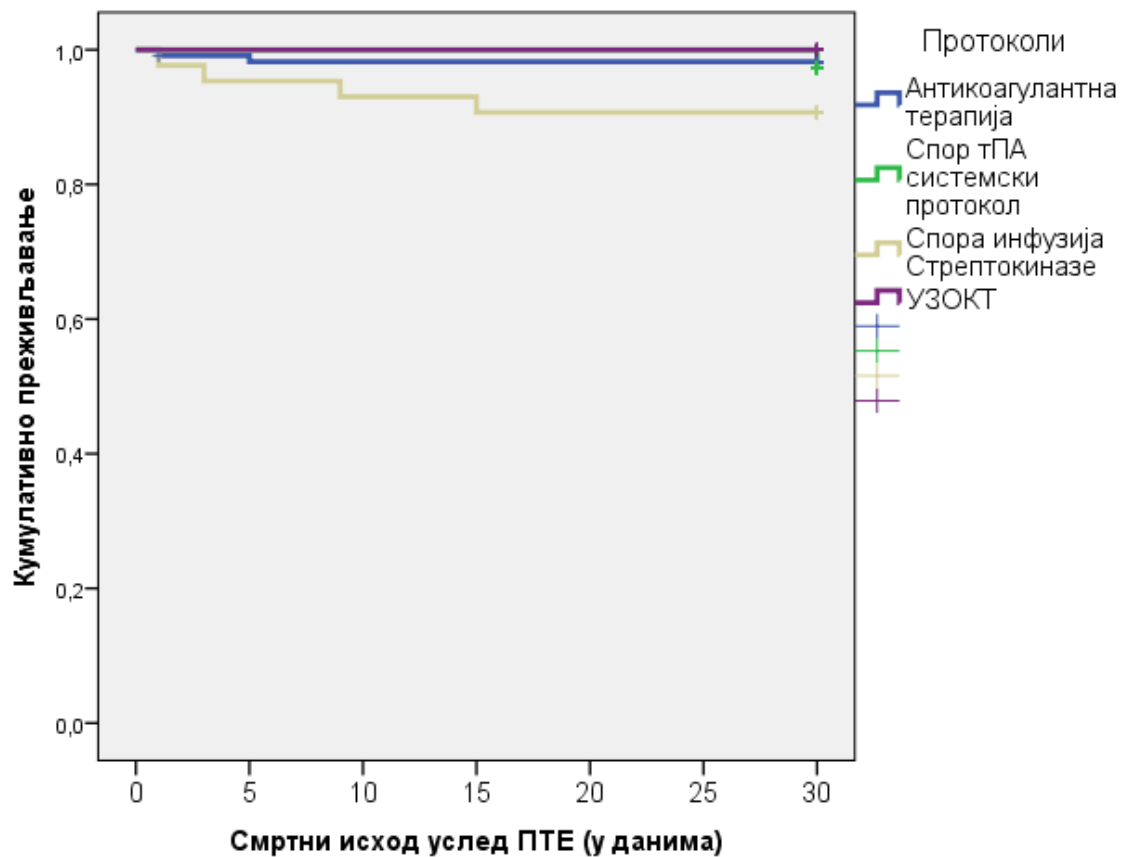
Табела 9. Преживљавање пацијената у односу на смртни исход узрокован само ПТЕ током 30 дана од почетка терапије

терапијски протокол	укупан број пацијената	број пацијената са исходом	censored		p вредност*
			број	%	
АК терапија	114	3	111	97,4%	0,051
СИС	43	4	39	90,7%	
Спори тПА СП	37	0	37	100,0%	
УЗОКТ	32	0	32	100,0%	
укупно	226	7	219	96,9%	

*Log Rank (Mantel-Cox) тест

АК терапија-антикоагулантна терапија, СИС-системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП-спори тПА системски протокол, УЗОКТ-Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

Графикон 4. Преживљавање пацијената у односу на смртни исход узрокован само ПТЕ током 30 дана од почетка терапије



4.6. КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА *DE NOVO* КРВАРЕЊЕ НАКОН ИНТЕРВЕНЦИЈЕ

Ако се пацијенти анализирају у односу на појаву новог крварења након саме интервенције, а као исход посматра само велико крварење (према *ISTH* критеријуму) током првих 7 дана од почетка терапије, онда видимо да је *Kaplan-majer* анализа показала да између група постоји статистички значајна разлика, *Log Rank (Mantel-Cox)* тест, $p=0,003$ (Табела 10, Графикон 5).

У УЗОКТ групи 21,9% пацијената (7/32) је имало овај исход. Скоро подједнако је било оваквих пацијената у групи са спором инфузијом стрептокиназе, 15,9% (7/44), и у групи са спорим тПА системским протоколом, 15,8% (6/38). У групи са антикоагулантном терапијом било је најмање пацијената са великим крварењем, 2,4% (3/123) у првих седам дана након отпочињања терапије.

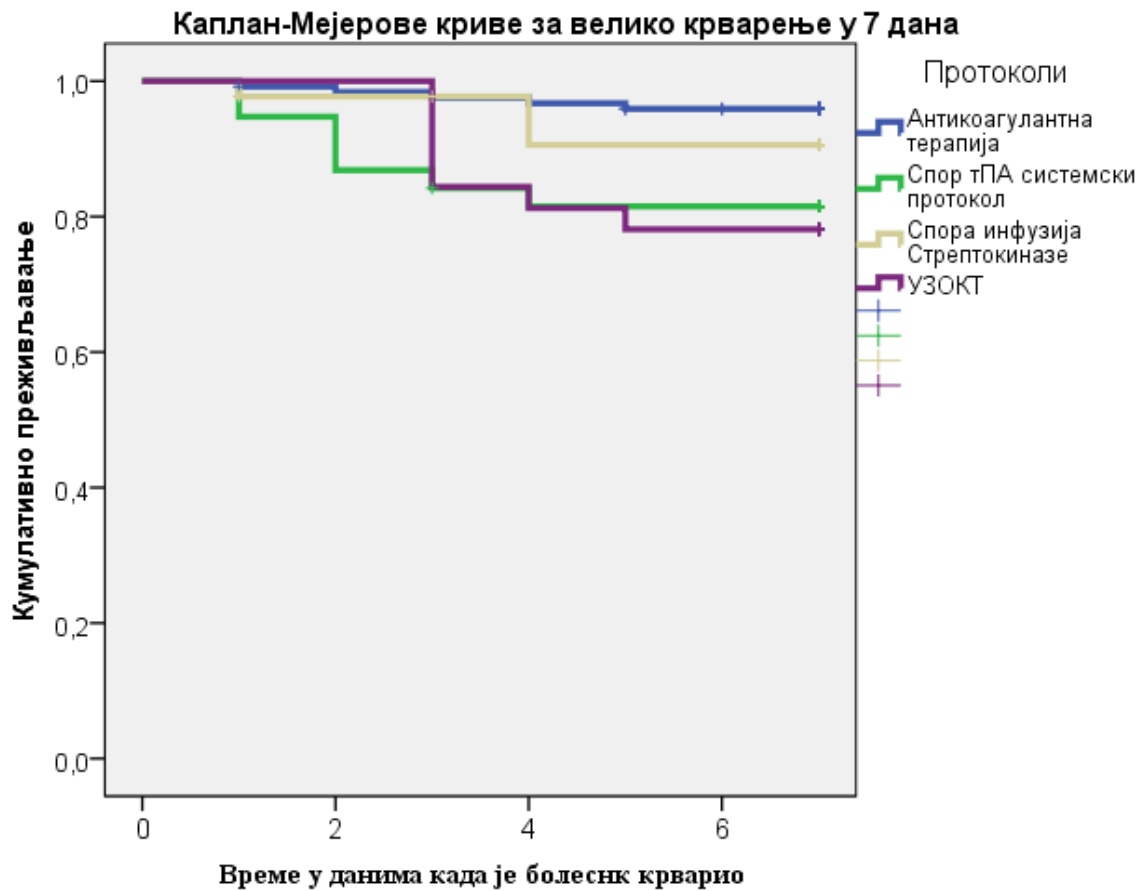
Табела 10. Анализа појаве великог крварења током 7 дана након започињања терапије

терапијски протокол	укупан број пацијената	број пацијената са исходом	censored		<i>p</i> вредност*
			број	%	
АК терапија	123	3	120	97,6%	0,003
СИС	44	7	37	84,1%	
Спори тПА СП	38	6	32	84,2%	
УЗОКТ	32	7	25	78,1%	
укупно	237	23	214	90,3%	

**Log Rank (Mantel-Cox)* тест

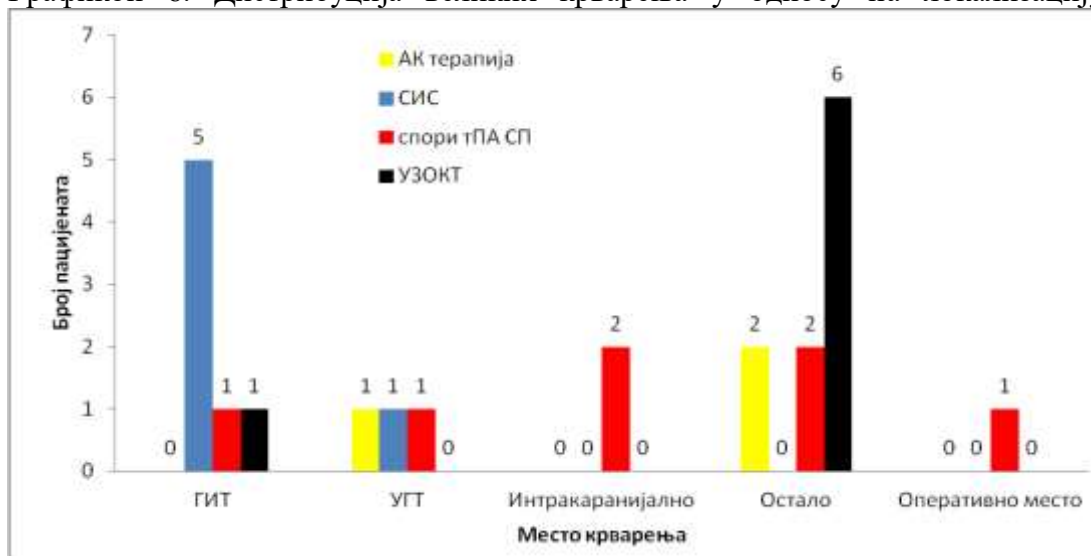
АК терапија-антикоагулантна терапија, СИС-системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП-спори тПА системски протокол, УЗОКТ-Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

Графикон 5. Анализа појаве великог крварења током 7 дана након започињања терапије



Ако се сагледа дистрибуција великих крварења у односу на локализацију, онда се може видети да је највише крварења било у гастроинтестиналном тракту и осталих крварења (Графикон 6). Остала крварења су она која су настала на месту интервенције, локална крварења, али због озбиљности, задовољавала су критеријуме за велика крварења, па су уврштена у анализу. Код УЗОКТ групе, од седам крварења, шест је било на месту интервенције, а само једно је било у гастроинтестиналном тракту (ГИТ-у).

Графикон 6. Дистрибуција великих крварења у односу на локализацију



ГИТ – гастроинтестинални тракт, УГТ – урогенитални тракт, АК терапија -антикоагулантна терапија, СИС - системска инфузија стрептокиназе, спори тПА СП - спори тПА системски протокол, УЗОКТ - Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза

V

ДИСКУСИЈА

5. ДИСКУСИЈА

Плућна тромбоемболија (ПТЕ), представља потпуно или делимично зачепљење плућне артеријске мреже тромбним масама, које најчешће потичу из дубоких вена доњих екстремитета, ометајући тиме хемодинамику на нивоу плућног крвотока, уз могућност да дође до развоја респираторне инсуфицијенције, као и *afterload* оптерећења десног срца [1]. С обзиром на то да је у преко 90% случајева симптоматска ПТЕ изазвана тромбним емболусима из дубоких вена доњих екстремитета [2], све чешће се у актуелној литератури наводи да ПТЕ није самостални клинички ентитет, већ клиничка манифестација тромбозе дубоких вена доњих екстремитета, тј. дубоке венске тромбозе, те се све чешће користи синтагма венска тромбоемболија (ВТЕ), као обједињени ентитет ПТЕ настале на терену дубоке венске тромбозе [3].

ПТЕ се може манифестовати од изненадне клиничке смрти (други је по учесталости узрок изненадне клиничке смрти) преко типичне клиничке слике, нетипичних симптома, све до асимптоматске ПТЕ [4]. Одлагање у постављању одговарајуће дијагнозе и непостојање сумње да се ради о ПТЕ су веома значајни проблеми у савременој дијагностици [5]. Ово су често пацијенти са непрепознатим патолошким стањем, које је у вези са ПТЕ, те отуда податак да је 40% пацијената, који изненада умру услед ПТЕ, у претходним недељама посећивало лекара због одређених, пре свега респираторних, тегоба и сметњи [6]. Класична манифестација ПТЕ је изненадно испољавање симптома попут – плеуралног бола у грудима, убрзаног дисања, кашља и осећаја недостатка ваздуха [7-10]. Међутим најчешће се ради о нетипичним знацима попут – синкопе, грознице, бола у трбуху, кашља, *wheezing-a*, поремећаја стања свести, хемоптизија [11]. Једна обимна мета-анализа, која је обухватила 28 студија, показала је да је једна трећина особа са дубоком венском тромбозом имала несимптоматску ПТЕ [12]. Зато је препорука да се код свих новонасталих, на други начин необјашњених респираторних тегоба, посумња на ПТЕ.

Постоји масивна ПТЕ, која доводи до хемодинамског колапса (акутно настала респираторна инсуфицијенција, са систолним притиском испод 90 mmHg и стопом смртности од 30-60% [32-34] у прва 2 сата), као и немасивна ПТЕ са инциденцом од 96% (са систолним притиском изнад 90 mm Hg, хемодинамски компензованим стањем) и знатно мањом стопом смртности (испод 5%) која се манифестује, као акутни инфаркт плућа, акутни емболизам без плућног инфаркта или мултипла, рекурентна ПТЕ са развојем плућне хипертензије и хроничним плућним срце [35, 36].

ПТЕ је нешто чешћа код мушкараца него код жена [14]. Процењује се да је у само Великој Британији и пет држава Европске Уније, ВТЕ узрок смрти око 370.000 особа годишње [15], са отприлике истом смртношћу и у САД [16]. У САД узрок је

0,5-1 смрти у 1000 [14, 17]. Парадоксално јавља се пораст морталитета, што се објашњава напредовањем дијагностике, пре свега скенерске пулмоангиографије (СТРА), и тиме прецизнијим утврђивањем етиологије [18].

Основни патофизиолошки механизам, који је узрок дубоке венске тромбозе, је *Virchow*-љева тријада или тријас коју чине венска стаза, хиперкоагубилност и повреда ендотела [19]. Зависно од пацијента, покретач тријаде, тј. тријаса је обично мултифакторијалан, са различитим степеном појединих чинилаца ове тријаде, али заједничко свим случајевима, на крају, је интеракција тромбоцита са ендотелом, уз локалну стимулацију производње цитокина, узрокујући додатно и адхезију леукоцита на ендотел. Даље ширење тромбозе, зависи од односа коагулационих и тромболитичких механизма [3, 20-22].

Најзначајнији фактори ризика за ПТЕ су: имобилизација, путовање у трајању од 4 сата или више, у последњих месец дана, хируршка интервенција у последња 3 месеца (посебно ортопедске и неурохируршке интервенције, као и интервенције због малигне болести), малигна болест, посебно карцином плућа, тренутни или ранији тромбофлебитис, повреда доњих екстремитета или карлице, пушење, мождани удар, пареза или парализа, ранија ПТЕ, хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) ... [25-30]. У *PIOPED II* студији, 94% пацијената са ПТЕ, имали су један или више ових фактора ризика [31].

Према хемодинамском стању и ризику од смрти, ПТЕ се према Америчком удружењу кардиолога¹¹ [9] дели на масивну, субмасивну и нискоризичну, а према Европском удружењу кардиолога (*ESC*) на високоризичну ПТЕ, ПТЕ интермедијарног ризика и ПТЕ ниског ризика [87].

Пацијенти са ниским ризиком ПТЕ, коју карактерише стопа смртности 0.5-4%, [123] лече се само антикоагулантном терапијом, и тежи се брзом увођењу оралне терапије и раном отпусту из болнице или потпуном кућном лечењу.

Пацијенти са интермедијарним ризиком ПТЕ су нормотензивни, али имају дисфункцију десне срчане коморе и за њих се препоручује започињање лечења антикоагулантном терапијом уз хемодинамски мониторинг, а уколико дође до развоја шокног стања, примењује се реперфузиона терапија [89].

Пацијенти са масивном и високо-ризичном ПТЕ су болесници који су у шокном стању, са стопом смртности од 30-60% у прва 2 сата [34], и према препорукама, ови болесници се лече реперфузионом терапијом, системском тромболизом, односно хируршком или катетерском тромбектомијом уколико постоји висок ризик од крварења.

¹¹ *American Heart Association*

Што се тиче системске интравенске примене класичних тромболитичких протокола, 1970. године објављена је прва рандомизована студија, у којој је поређена примена урокиназе и хепарина [124], да би 7 година касније *FDA* одобрила примену стрептокиназе за третман високоризичних ПТЕ. Показано је да примена тромболитичких средстава убрзава дисоцијацију тромба и хемодинамско растерећење у односу на, искључиво, примену хепарина [47, 89, 125-127]. Међутим системска интравенска примена класичних тромболитичких протокола, код болесника са интермедијарним ризиком ПТЕ, у студијама није била повезана са значајним смањењем морталитета, али јесте са значајним смањењем хемодинамске декомпензације и рекурентне ПТЕ, међутим по цену значајног повећања великих крварења, укључујући и интракранијална крварења. Зато је и даље контроверзна употреба тромболитичке терапије код пацијената интермедијарне групе, где је висок ризик од крварења [92]. Тренутни водичи препоручују употребу тромболитичке терапије код пацијената са ПТЕ високог ризика, у одсуству контраиндикација [9, 88, 128].

Примена мањих доза тромболитика и спорих протокола, као и катетерска тромболиза, која подразумева коришћење значајно мањих доза тромболитика директно у тромбне масе, није довољно испитана код болесника са интермедијарним ризиком ПТЕ.

Дакле специфично лечење плућне тромбоемболије, зависи од ризика од смрти услед ПТЕ, при чему је ризик висок код пацијената у шокном стању, као и код оних са тешком дисфункцијом десне коморе, који су још увек нормотензивни, али близу хемодинамског колапса [87, 129]. Системска тромболиза је једноставна опција лечења, за ове ризичне пацијенте, међутим, равнотежа између користи од постизања реперфузије и ризика од крварења је на страни ризика, ако су пацијенти стабилни или ако пацијент има повећан ризик од крварења [91, 130]. Стога се мора проценити ризик од крварења, пре него што се одлучи какав третман треба применити. Иако не постоје стандардизоване методе за процену ризика од крварења, неки фактори који чине пацијента подложним крварењима су јасни, попут старије доби, недавне операције или трауме, претходног крварења, употребе неких лекова, тешке бубрежне и хепатичне инсуфицијенције и ранијег можданог удара [131]. Употреба тромболитичке терапије у пуној дози, код пацијената са овим факторима ризика, носи значајан ризик од већих, па чак и леталних крварења [91, 130, 131].

Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза (УЗОКТ) омогућава ефикасну разградњу тромба и реперфузију плућа, смањеном дозом тромболитика и самим тим нижим ризиком од крварења [132, 133]. Постоји низ студија које показују ефикасност и сигурност УЗОКТ, али недостају рандомизоване студије поређења између системске и локалне тромболизе, нарочито код пацијената високог ризика од крварења, у средњој или високоризичној групи ПТЕ [132-134]. Већина пацијената са високоризичним ПТЕ не може да дочека продужену УЗОКТ. За ове пацијенте, бржи системски протоколи високих доза (у недостатку повећаног ризика од крварења) или перкутана механичка тромбектомија или операција, код особа са високим ризиком крварења, су најбоље опције за постизање реперфузије [87, 129, 135]. Међутим,

пацијенти у средње-ризичној групи ПТЕ, који имају лоше прогностичке знакове, или који не реагују добро на антикоагулантну терапију, кандидати су за УЗОКТ, посебно ако имају факторе који су повезани са повећаним ризиком крварења [87, 129, 135]. Тромболиза олакшана ултразвуком резултира већим продором тромболитичког лека у тромб, а такође може омогућити додатно смањење времена за постизање реперфузије, као и смањење дозе тромболитичког лека [136].

Као што је приказано у неколико ретроспективних испитивања, једном проспективном *single arm* студијом, те једним рандомизованим испитивањем, нема сумње да је ултразвук потпомогао тромболизу код средњих и неких високо ризичних пацијената са ПТЕ ризиком, олакшао разградњу тромба и убрзао опоравак функције десне коморе [112, 132-134, 137]. Међутим, није јасно, да ли би ова терапија требало да буде прва опција, за све пацијенте са ПТЕ, из средње- и високо-ризичне групе, и тек треба утврдити његову улогу у лечењу ПТЕ.

Погодни кандидати, за ово лечење, су они са средње ризичним ПТЕ или високоризични ПТЕ са повећаним ризиком од крварења, као и пацијенти са старијим ПТЕ (субакутни ПТЕ симптом који траје 7-30 дана), који могу бити неприкладни за конвенционалну системску тромболизу.

Циљ ове студије био је да упореди ефикасност и безбедност терапије ултразвуком олакшане катетерске тромболизе (УЗОКТ), у односу на, са једне стране, терапију без реперфузије, а са друге стране, у односу на конвенционалне системске тромболитичке протоколе, код пацијената са ПТЕ средњег ризика из нашег регистра.

У нашој студији је укупно анализирано 237 пацијената са доказаном акутном ПТЕ, класификованих у групу са интермедијарним ризиком, који су лечени на један од четири начина, по важећим протоколима, и то: 123 пацијента је лечено, само антикоагулантном терапијом, односно без тромболизе, 44 пацијента је било на спорој инфузији стрептокиназом (системском применом споре инфузије стрептокиназе), 38 пацијената је лечено спорим тПА системским протоколом (спором системском инфузијом редуковане дозе тПА), а 32 пацијента лечено је УЗОКТ (ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом).

Протоколи лечења спроведени су у складу са важећим препорукама, пре свега ESC [89].

Пацијенти прве групе, укупно 123 пацијента, јесу они за које је на почетку утвђено да није потребна тромболитичка терапија, дакле они који су били сврстани у групу *Intermediate low risk*, тј. групу средње-ниског ризика, по класификацији ESC, уз евентуалну примену брзе системске инфузије тПА (100 mg интравенски (и.в.) за 2 сата или 0,6 mg/kg ТТ и.в. током 15 минута, максимално 50 mg и.в. у случају хемодинамске декомпензације. Оба протокола су опште прихваћена и препоручена од стране званичних водича за лечење ПТЕ. Под антикоагулантном терапијом се подразумева, или примена нефракционисаног хепарина у континуираној инфузији, уз праћење активираниог парцијалног тромбoplastинског времена (аРТТ), па прелазак на ниско-молекуларне хепарине и оралну антикоагулантну терапију, након

24-48 сати, или одмах примену ниско-молекуларних хепарина и/или оралне антикоагулантне терапије.

Остале три групе чине они пацијенти који су, у складу са *ESC* класификацијом, сврстани у категорију *Intermediate high risk*, тј. групе средње-високог ризика.

Друга група пацијената, њих 44, јесу они код којих је примењена спора инфузија стрептокиназе (100.000 јединица на сат, до дозе од 1.500.000 јединица) – такође протокол који је препоручен од стране водича.

Трећа група, 38 пацијената, јесу пацијенти код којих је примењен спори тПА системски протокол (2,5-5 mg тПА и.в. на сат, до максималне дозе од 50 mg);

И на крају, имамо четврту групу, 32 пацијента, код којих смо применили ултразвуком олакшану катетерску тромболизу (УЗОКТ) са применом ткивног плазминоген активатора (тПА), преко катера 1,5 - 2,5 mg на сат, до максималне дозе од 50 mg.

Када говоримо о социодемографским карактеристикама пацијената унутар група и њиховом међусобном поређењу, видимо да су пацијенти из свих група били просечне старости од 61 до 65 година, а између група није нађена значајна разлика. Што се тиче полне дистрибуције, није нађена значајна разлика између дистрибуције мушкараца и жена у односу на терапијски протокол, при чему је у свим групама био приближно једнак број мушкараца и жена.

Ако разматрамо клиничке и биохемијске карактеристике пацијената на пријему у болницу, видимо да за већину клиничких и биохемијских параметара није нађена значајна разлика, између анализираних терапијских група пацијената.

Просечна срчана фреквенца је била око 102 откуцаја у минути, систолни притисак око 125 mmHg и *pO2* око 70. Систолни притисак у десној комори (СПДК) је био у просеку у распону од 51 до 60 mmHg, при чему је најмањи био код пацијената лечених без тромболизе, $51,73 \pm 17,20$ mmHg, што је и разумљиво, јер се ради о хемодинамски најмање угроженим пацијентима, те су зато и подвргнути само антикоагулантној терапији. С друге стране највећи СПДК је био код пацијената лечених УЗОКТ $60,50 \pm 17,68$ mmHg, дакле радило се о хемодинамски најоптерећенијим пацијентима. Значајна разлика је нађена и у односу на *TAPSE* ($p < 0,001$). Пацијенти лечени антикоагулантном терапијом су имали највећи *TAPSE* $1,96 \pm 0,44$, што је лако објашњиво, ако знамо да је *TAPSE* обрнуто пропорционалан СПДК, тј. да што је мање оптерећење ДК, то је *TAPSE* већих вредности. Пацијенти са спором инфузијом стрептокиназе имали су најмањи *TAPSE*, $1,40 \pm 0,0$.

Разматрајући факторе ризика за развој ПТЕ, видимо да није нађена значајна разлика између пацијената са ПТЕ лечених неким од четири протокола. Већина пацијената није имала велику операцију, малигнитет, дијабетес, коронарну болест, мождани

удар, ранија крварења, анемију, ХОБП, хроничну срчану слабост, и креатинин мањи од 60. Са друге стране, дубоку венску тромбозу, су у већем проценту имали пацијенти из УЗОКТ групе (65,6%), и групе са спором инфузијом стрептокиназе (63,6%). Лекове, који изазивају крварење, су најчешће узимали пацијенти из групе лечених УЗОКТ протоколом (53,1%).

Коначно *PESI* скор, за који је већ речено да представља 30-дневни прогностички фактор код пацијената са ПТЕ, није показао значајне разлике у односу на врсту протокола. *PESI* скор, већи од нула, су највише имали пацијенти из групе са антикоагулантном терапијом (71,8%), а врло сличан проценат је био и у групи са спорим тПА протоколом (71,4%). У групи УЗОКТ таквих пацијената је било 66,2%, а у групи са спором инфузијом стрептокиназе 62,2%.

Имајући у виду, све ово наведено, социодемографске карактеристике пацијената, клиничке и биохемијске карактеристике пацијената на пријему у болницу, као и факторе ризика за настанак ПТЕ, и на крају *PESI* скор, као значајан прогностички фактор, можемо рећи да су наше четири групе веома сличне, тј. без статистички значајне разлике за највећи број чинилаца, те су стога веома упоредиве.

Најпре смо поредили укупно преживљавање између четири терапијска протокола, код пацијената са ПТЕ интермедијарног ризика, када се, као главни исход, посматра декомпензација или смртни исход током првих 30 дана од почетка терапије. Анализа је показала да између група постоји статистички значајна разлика у преживљавању ($p=0,001$). У групи са антикоагулантном терапијом, 24,4% пацијената је имало декомпензацију или смртни исход, а у групи лечених спором инфузијом стрептокиназе, сличан проценат пацијената 22,7%. У групи са спорим тПА системским протоколом, то је десетоструко мањи проценат (2,6%). У групи са УЗОКТ није било ни једног пацијента са декомпензацијом или смртним исходом у првих месец дана након започињања терапије.

Ако се пак, као главни исход, посматра само смртни исход током првих 30 дана од почетка терапије, онда видимо да између група не постоји статистички значајна разлика у преживљавању ($p=0,136$). Највише је смртних случајева било у групи са спором инфузијом стрептокиназе, (11,4% пацијената), док је у групи са антикоагулантном терапијом умрло 9,8%. У групи са спорим тПА системским протоколом преминуло је 2,6% пацијената. Са друге стране, у групи са УЗОКТ протоколом није било ни једног пацијента са смртним исходом, у првих месец дана након започињања терапије.

Упоредном анализом преживљавања пацијената сва четири терапијска протокола, када се као главни исход посматра декомпензација или смртни исход током првих 30 дана од почетка терапије, узрокованих само ПТЕ, видимо да између група постоји статистички значајна разлика у преживљавању, $p=0,007$. Највише је смртних случајева или декомпензација, узрокованих ПТЕ, било у групи са спором инфузијом стрептокиназе и у групи пацијената са антикоагулантном терапијом, по 18,5%. У групи са спорим тПА системским протоколом било је 2,6% пацијената. У групи са

УЗОКТ није било ни једног пацијента са смртним исходом или декомпензацијом, која је узрокована ПТЕ у првих месец дана након започињања терапије.

Ако се, као главни исход, посматра само смртни исход узрокован ПТЕ, током првих 30 дана од почетка терапије, онда видимо да између група постоји статистички значајна разлика у преживљавању на граници значајности ($p=0,051$). Највише је смртних случајева, узрокованих ПТЕ, било у групи са спором инфузијом стрептокиназе и у групи пацијената са антикоагулантном терапијом, 9,3% односно 2,6%. У групи са УЗОКТ и у групи са спорим тПА системским протоколом није било ни једног пацијента са смртним исходом, која је узрокована ПТЕ у првих месец дана након започињања терапије.

Дакле, посматрајући смртни исход и појаву декомпензације, унутар тридесет дана од отпочињања терапије, без обзира на узрок, или само као последица ПТЕ, видимо да су лошији и слични резултати у две групе: група са антикоагулантном терапијом и група са спором инфузијом стрептокиназе. С друге стране значајно бољи резултати су забележени у групи са спорим тПА системским протоколом, док је најбољи резултат (без смртог исхода и појаве декомпензације) забележен у УЗОКТ групи. Ови резултати нарочито добијају на значају, ако се има на уму, оно што смо раније већ навели, а то је да је управо УЗОКТ група имала хемодинамски највеће оптерећење, (СПДК је код пацијената лечених УЗОКТ био $60,50 \pm 17,68$ mmHg), а самим тим и највећи ризик за развијање декомпензације тј. смртни исход, а да су у овој групи, ако се има у виду преживљавање и појава декомпензације, постигнути најзначајнији резултати.

Ако се групе посматрају у односу на појаву новог крварења, након саме интервенције, а као исход посматра само велико крварење током првих 7 дана од почетка терапије, онда видимо да између група постоји статистички значајна разлика, $p=0,003$. У УЗОКТ групи 21,9% (7/32) пацијената је имало овај исход. Мање је било оваквих пацијената у групи са системском инфузијом стрептокиназе, 15,9% (7/44), и скоро идентично у групи са спорим тПА системским протоколом 15,8% (6/38). У групи са антикоагулантном терапијом, било је најмање пацијента са великим крварењем, 2,4% (3/123) у првих седам дана након отпочињања терапије. Међутим, ако се сагледа дистрибуција великих крварења у односу на локализацију, онда се може видети да је у УЗОКТ групи, од описаних седам крварења, једно било у гастроинтестиналном тракту (ГИТ-у). Осталих шест крварења су она која су настала на месту интервенције, локална крварења, али су због озбиљности, задовољавала критеријуме за велика крварења, па су уврштена у анализу. Појава крварења на месту пункције, се можда, може делимично приписати чињеници да је у овој групи била најчешћа употреба антикоагулантне терапије (53,1%), наспрам 28,9% у групи са спорим тПА системским протоколом, 33,3% у групи са антикоагулантном терапијом, и 34,1% у групи са системском инфузијом стрептокиназе. Стога условно можемо говорити о само једном великом крварењу у УЗОКТ групи, при чему се радило о гастроинтестиналном (ГИТ) крварењу, што представља 3,13%. Оно што се такође мора нагласити је појава интрацеребралне хеморагије (ИЦХ), као најопаснијег облика крварења. ИЦХ није забележена у групама са антикоагулантном терапијом,

са спором инфузијом стрептокиназе и УЗОКТ. У групи са спорим тПА системским протоколом забележене су две ИЦХ, што чини 5,2%.

Надаље, резултате нашег истраживања можемо поредити са, до сада, три најзначајније студије које су се бавиле УЗОКТ.

*ULTIMA*¹² студија спроведена је у периоду новембар 2010 - јануар 2013. године, у 8 немачких и швајцарских терцијалних здравствених установа.

Радило се о рандомизованој студији, у којој је учествовало 59 пацијената, од којих је код 30 примењена комбинација нефрагментисаног хепарина (*UFH*)¹³ и УЗОКТ, а 29 пацијената је примило само *UFH* (хепаринска група). *UFH* је је примењен одмах након рандомизације, као интравенски болус 80 IU/kg, а након тога 18 IU/kg на сат (максимално до 1800 IU/h). Минимално трајање *UFH* инфузије било је 24 сата, за све пацијенте. Постпроцедурална антикоагулантна терапија, препуштена је самим ординирајућим лекарима, било да се радило о увођењу витамин К антагониста, или преласку са *UFH* на нискомолекуларни хепарин (*LMWH*)¹⁴, и то 36 сати након рандомизације. Минимално време трајања антикоагулантне терапије било је три месеца. УЗОКТ је примењена континуирана инфузија 1 mg/kg тПА, 5 сати, да би доза била смањена на 0,5 mg/h током 10 сати. Максимална доза тПА била је 20±1 mg за пацијенте са обострано пласираним катетерима, и 10±0,5 mg за оне са једнострано пласираним катетером.

Ових 59 пацијената имало је просечну старост 63±14 година, а 53% биле су жене. Најчешћи коморбидитети били су повишен крвни притисак (59%), дијабетес (17%), бубрежна инсуфицијенција (15%) и малигне болести (12%), без значајних разлика између ове две групе.

Примарни исход који је праћен, била је промена ДК/ЛК односа, 24 сата након терапије у поређењу са почетним ДК/ЛК односом. У УЗОКТ групи ДК/ЛК однос редукован је са 1,28±0,19 на 0,99±0,17 након 24 сата, док је у хепаринској групи промена износила са 1,20±0,14 на 1,17±0,20 након 24 сата. Дакле просечно смањење односа ДК/ЛК у УЗОКТ групи било је 0,30±0,20, а у хепаринској групи 0,03±0,16, што показује да је УЗОКТ метода, комбинована са антикоагулантном терапијом, довела до значајнијег снижења оптерећења ДК, у односу на, само, антикоагулантну терапију, иако су пацијенти у овој групи на почетку, имали значајније оптерећење ДК.

Безбедносни исходи који су праћени били су смрт, велико и мало крварење, и рекурентна ВТЕ. Што се безбедносног исхода тиче, након 90 дана, није било појаве

¹² *Ultrasound Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism*

¹³ *Unfractionated heparin*

¹⁴ *Low-molecular-weight heparin*

хемодинамске декомпензације или поновљене ВТЕ, међу 59 пацијената. У УЗОКТ групи није било смртног исхода, док је у хепаринској групи био један смртни исход (карцином панкреаса). Није било компликација у виду великих крварења, док су се јавила четири мања крварења. У УЗОКТ групи мање крварење је забележено код три пацијента (10%), и то код два пацијента у виду пролазних хемоптизија, које нису захтевале медицинску интервенцију, а код једног пацијента препонски хематом (на месту пункције), што је решено мануелном компресијом. У хепаринској групи један пацијент (3%) је имао мање крварење, у виду хематома у мишићу на месту ињекције *LMWH*. Коришћени су *GUSTO*¹⁵ критеријуми крварења.

У закључку, можемо рећи, да је *ULTIMA* студија била прва рандомизована студија, која се бавила УЗОКТ, и да је показала значајну предност УЗОКТ у односу на, искључиво, антикоагулантну терапију, у побољшању функције ДК. Такође показала је да примена УЗОКТ не доводи до појаве значајних крварења, тј. да не постоји значајан ризик ове методе, када говоримо о крварењу [134].

Хронолошки, друга студија која се бавила УЗОКТ била је тзв. *SEATTLE II*¹⁶ студија која је спроведена у периоду јун 2012 - фебруар 2013. године, у 22 медицинска центра у САД [111].

Радило се о проспективној *single-arm* студији, која је обухватила 150 пацијената са акутном масивном (31 пацијент) и субмасивном (119 пацијената) ПТЕ, потврђеној *СТРА* налазом. Иницијално је примењена пуна доза *UFH*, уз *aPTT* између 60 и 80 s. Фиксна доза тПА, примењена УЗОКТ, била је 24 mg (1 mg/h). За време ове процедуре настављена је интравенска примена *UFH*, тако да је *aPTT* одржаван између 40 и 60 s.

Ових 150 пацијената имало је просечну старост 59±16 година, а 51,3% биле су жене. Најчешћи фактори ризика били су гојазност (55%), имобилизација током претходних 30 дана (30%), позитивна породична анамнеза, када је ВТЕ у питању (21%) и лична анамнеза са ДВТ (20%) или ПТЕ (10%).

Примарни исход који је праћен, била је промена ДК/ЛК односа, 48±6 сати након терапије у поређењу са почетним ДК/ЛК односом, и та је промена била са 1,55 на 1,13, што у просеку износи 0,42, односно 25%. Смањење, инвазивно мереног,

¹⁵ *GUSTO (Global Utilization of Streptocinase and Tissue Plasminogen Activation for Occluded Coronary Arteries) критеријуми крварења, дефинишу тешко или животно угрожавајуће крварење или као интракранијалну хеморагију, или као крварење које доводи до хемодинамског колапса, које захтева интервенцију. Средње крварење захтева надокнаду крви, али без хемодинамског колапса. Благо крварење је свако које не спада у ове две групе. [138]*

¹⁶ *A Prospective Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism*

средњег систолног притиска у плућној артерији, кретало се са 51,4 mmHg иницијално, на 37,5 mmHg након процедуре, тј. за око 30%. Уз то, смањење *Miller*-овог индекса износило је 6,6 (са 22,5 иницијално, на 15,8 постпроцедурално). Постојала су четири смртна исхода, што чини 2,7%.

Безбедносни исход који је праћен било је велико крварење унутар 72 сата од интервенције, према *GUSTO* критеријумима, при чему је под великим крварењем обухваћено или крварење које спада у групу тешких, животно угрожавајућих крварења, или крварење из групе средњих крварења. Није било пацијената са интрацеребралном хеморагијом. Било је 17 великих крварења, код 15 пацијената (10%), унутар 30 дана од интервенције. Сва, осим једног, десила су се унутар 72 сата, при чему је једно било тешко (нарастајући препонски хематом на месту пункције, који је довео до хипотензије, захтевајући примену вазопресора), а преостала крварења (94%) била су средња крварења, од којих 3 на месту пункције.

У закључку се може рећи, да је *SEATTLE II* студија показала, да је УЗОКТ довео до смањења ДК/ЛК односа 25%, смањења систолног притиска 30% и исто толико смањења *Miller*-овог индекса опструкције.

Трећа студија била је *OPTALYSE PE*¹⁷ студија спроведена у 17 медицинских центара у САД и Европи.

Радило се о мултицентричној студији, са паралелним групама [137]. Обухваћен је 101 пацијент, који је испуњавао следеће критеријуме: симптоматска, акутна ПТЕ интермедијарног ризика, са симптомима који трају краће од 14 дана, нормалног систолног притиска (изнад 90 mmHg), ДК/ЛК однос изнад 0,9 (*СТРА* налаз), и тромбоза једне од главних или лобарних грана. Примењена је терапија УЗОКТ, уз пласирање 1 или 2 катетера (обострано) у зависности од налаза *СТРА*. Пацијенти су насумично рапоредени у 4 групе, са различитим режимом УЗОКТ, које су се разликовале по дужини трајања и укупној дози тПА (I група: 2 сата по 2 mg/h тПА по катетеру (4-8 mg тПА), II група: 4 сата по 1 mg/h по катетеру (4-8 mg тПА), III група: 6 сати по 1 mg/h по катетеру (6-12 mg тПА), IV група: 6 сати по 2 mg/h по катетеру (12-24 mg тПА). Пацијенти су примали и антикоагулантну терапију, најпре редуковане дозе, 300 до 500 IU/h хепарина, за време трајања УЗОКТ, а након тога повећање до пуне терапијске дозе.

Просечна старост пацијената била је 60,0 година. 57,1% пацијената били су мушкарци, 68,3% је било гојазно, 45,5% имало је раније епизоде ДВТ, 38,6% били су пушачи, а 34,7% пацијената је боловало од дијабетеса.

Примарни исход који је праћен, била је промена ДК/ЛК односа, 48 ± 6 сати након терапије у поређењу са почетним ДК/ЛК односом., и та је промена била у просеку

¹⁷ *A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism*

25%, у свакој од IV групе. Уз то, смањење *Miller*-овог индекса је било статистички значајно.

Безбедносни исход, који је праћен, било је велико и мало крварење унутар 72 сата од интервенције, према *ISTH* критеријумима. Била су четири велика крварења (4%), од којих су два била интрацеребралне хеморагије, при чему је једна директно повезана са УЗОКТ, док је друга последица накнадно примењене системске тромболитичке терапије (50 mg тПА), услед рекурентне масивне ПТЕ. Као други безбедносни исход, праћена је појава симптоматске рекурентне ПТЕ и морталитет. Наводи се једна рекурентна ПТЕ, унутар 30 дана.

Ова студија је показала да ниже дозе тПА примењене УЗОКТ, доводе до значајног смањења ДК/ЛК односа, уз ниску стопу великих крварења, што је у складу са ранијим наводима да ниже дозе системске тромболитичке терапије тПА постижу значајне резултате уз мању стопу крварења [95]. Док је у претходним студијама, које су се бавиле УЗОКТ, примењиван протокол у трајању 12-24 сата, са укупном дозом тПА 20-24 mg, *OPTALYSE PE* студија применила је протокол у трајању 2-6 сати, са укупно дозом 4 до 12 mg по „плућном крилу“.

Табела 11. Преглед објављених студија у којима су пацијенти са ПТЕ лечени *EKOS* методом

студија	<i>N</i>	методе кориштене у студији (<i>N</i>)		закључак
ULTIMA (2014)	59	УЗОКТ са UFH (30)	UFH (29)	УЗОКТ код пацијената са субмасивном ПТЕ показао је смањење односа ДК/ЛК унутар 24h . Уз то дошло је до значајног опоравка систолне функције ДК у групи УЗОКТ у поређењу са хепарин групом
SEATTLE II (2015)	150	УЗОКТ М ПТЕ (31)	УЗОКТ СМ ПТЕ (119)	УЗОКТ смањује дилатацију ДК, смањује плућну хипертензију, смањује анатомско оптерећење тромбом, и минимизира интракранијално крварење код пацијената са масивном и субмасивном ПТЕ
OPTALYSE (2018)	101	Пацијенти су подвргнути једном од 4 режима †		УЗОКТ са ниском дозом тПА и краћим периодом примене код пацијената са субмасивном ПТЕ побољшала је функцију ДК и смањила оптерећење тромбом. Забележено је једно интракранијално крварење

[139]

УЗОКТ – Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза; UFH: Unfractionated heparin; М ПТЕ: Масивна плућна тромбоемболија; СМ ПТЕ: субмасивна плућна тромбоемболија; тПА: ткивни Плазминоген Активатор;

†Четири групе: Група I (4 mg/плућном крилу/2 h); Група II (4 mg/плућном крилу /4h); Група III (6 mg/плућном крилу /6h); Група IV (12 mg/плућном крилу/6h);

Ако би ове три студије, посматрали обједињено, без обзира што се донекле разликују по протоколима, тј. примењеним дозама тПА, видимо да је просечно смањење оптерећења ДК, тј односа ДК/ЛК износило око 25% (*SEATTLE II* и *OPTALYSE PE*), тј. 23% (*ULTIMA*). *ULTIMA* студија показала је статистички значајније смањење оптерећења ДК уз помоћ УЗОКТ, у односу на, искључиво, антикоагулантну терапију. У *ULTIMA* студији није било смртних исхода, у *SEATTLE II* студији била су четири смртна исхода, тј. 2,7%, а у *OPTALYSE PE* студији, један смртни исход тј.1%.

Процент тешких крварења у студијама је: у *ULTIMA* студији није било појаве великих крварења, у *SEATTLE II* студији било је 10%, а у *OPTALYSE PE* студији 4%, са појавом једне ИЦХ (1%). Обједињено посматрано укупан број пацијената у ове три студије био је 277. Код 19 пацијената (6,86%) јавило се велико крварење, при чему се код пет пацијената радило о тешком крварењу (1,44%), а преостала су била средње тешка. Јавила су се два интрацеребрална крварења (0,72%), али је само једно директно везано за УЗОКТ (0,36%).

Ако сада, обједињене резултате ове три студије, упоредимо са резултатима нашег истраживања, а тичу се УЗОКТ групе, можемо констатовати следеће: када говоримо о ефикасности методе, у нашој студији, од 32 пацијента УЗОКТ групе, није било ниједног пацијента са декомпензацијом или смртним исходом током 30 дана од почетка терапије. С друге стране, у три велике студије, ефикасност методе исказана је кроз проценат редукције оптерећења ДК, односно смањења ДК/ЛК односа, и оно је 25% у две од три студије, тј. 23% у трећој. У нашој и *ULTIMA* студији није било појаве декомпензације и смртних исхода, док је у *SEATTLE II* студији проценат смртних исхода био 2,7%, а у *OPTALYSE PE* студији 1%.

Када говоримо о великим крварењима, у нашој УЗОКТ групи имали смо седам епизода крварења, које се по *ISTH* критеријумима могу сврстати у велика, што чини високих 21,9%. Али ако имамо у виду, да је шест крварења из ове групе, крварење на месту пункције, и да се то можда може делимично приписати томе да је у овој групи била најчешћа употреба антикоагулантне терапије (53,1%), онда условно можемо говорити о само једном великом крварењу у УЗОКТ групи, при чему се радило о гастроинтестиналном крварењу, што представља 3,13% упоредиво са 6,86% великих крварења, ако обједињено посматрамо три велике студије. Такође, у нашој групи није било ниједног интрацеребралног крварења, што је у складу са само једним интрацеребралним крварењем (0,36%), које је забележено у три студије.

Оно што се намеће као закључак, посматрајући нашу студију (говорећи само о УЗОКТ групи) и три најзначајније досадашње студије, које су се бавиле УЗОКТ, то је да смо и ми доказали да се ради о методи, која је на првом месту ефикасна. Иако се радило о хемодинамски најоптерећенијим пацијентима (највећи СПДК је био код пацијената лечених УЗОКТ ($60,50 \pm 17,68$ mmHg)), није било ниједног пацијента са

декомпензацијом или смртним исходом током 30 дана од почетка терапије, што је статистички значајно у односу на резултат осталих група.

Друго, показали смо безбедност методе, ако се има у виду појава великих крварења (1 ГИТ крварење, без појаве нарочито опасних, интрацеребралних крварења).

Два, наша, терапијска протокола, спори тПА системски протокол и системска инфузија стрептокиназе, припадају системској тромболитичкој терапији. Што се тиче системске тромболитичке терапије, њена је примена и даље контроверзна, и поред препорука *ESC* за третман пацијената сврстаних у *Intermediate High risk* групу. У ретроспективној студији *Kanter* и сарадници, која је обухватила 312 пацијената из пет студија, које су се бавиле тромболитичком терапијом у ПТЕ, при чему се радило о пацијентима, леченим у клиничким центрима у САД, Канади и Италији, код којих је на перфузионом скену или ангиографски потврђен ПТЕ, проценат ИЦХ унутар 14 дана од тромболитичке терапије био је 1,9% (6/312), при чему су две ИЦХ од описаних шест, завршиле фатално. 47 пацијената је добијало тПА 50-90 mg 2-6 сати, 142 пацијента су добијала тПА 100 mg 2 сата, 60 пацијената добило је тПА 0,6 mg/kg у болусу, 23 пацијента добијало је *Urokinase* 4400 U/kg, као болус праћено истом дозом до 24 сата, и на крају 46 пацијената, добијало је *Urokinase* 3 милиона јединица 2 сата [140].

Овим питањем се бави и обимна *PEITHO*¹⁸ студија, која је имала за циљ поређење ефекта системске тромболитичке терапије, комбиноване са антикоагулантном терапијом, у односу на, искључиво, антикоагулантну терапију. Спроведена је као рандомизована, двоструко слепа студија, у периоду новембар 2007 - јул 2012. године, у 76 градова, у 13 држава. Обухватила је 1005 пацијената, од којих је 506 подвргнуто терапији теноктеплазом и *UFH*, а 499 је примило плацебо и *UFH*. Радило се о пацијентима са потврђеном акутном ПТЕ, на основу позитивних симптома уназад 15 дана и оптерећењем ДК потврђене ехокардиографски или *MSCT* налазом.

Пацијенти који су примали теноктеплазу примили су један и.в. болус теноктеплазе (у трајању од 5 до 10 секунди), дозе у распону 30 до 50 mg, прилагођено телесној маси. Доза хепарина је прилагођена, тако да *aPTT* буде 2 до 2,5 пута веће у односу на нормалан ниво.

Примарни исход, који је праћен, јесте смрт или хемодинамска декомпензација унутар 7 дана. Безбедносни исход, који је праћен, био је исхемијски или хеморагијски моздани удар, те екстракранијално крварење (тешко или средње тешко) унутар 7 дана, према *ISTH* критеријумима.

Просечна старост пацијената била је 66,5 година, у групи са тромболизмом, и 65,8 година у плацебо групи. 47,8% били су мушкарци, у групи са тромболизмом, а 46,3% у плацебо групи.

¹⁸ *Pulmonary Embolism Thrombolysis*

Примарни исход (смрт или појава хемодинамске декомпензације) појавила се код 2,6% пацијената (13) у тенектеплаза групи, у поређењу са 5,6% пацијената (28), у плацебо групи, што представља статистички значајну разлику ($p=0,02$). Безбедносни исход, велико крварење унутар седам дана, према *ISTH* критеријумима, регистровано је код 11,5% пацијената (58) у тенектеплаза групи и код 2,4% пацијената (12) у плацебо групи. Од тога, велико екстракранијално крварење, јавило се код 6,3% пацијента (32) у тенектеплаза групи, и код 1,2% (6) у плацебо групи. Укупно 12 пацијената, у тенектеплаза групи, имало је мождани удар, од чега 10 пацијената хеморагијски, што чини статистички значајну разлику ($p=0,003$). Са друге стране регистрован је само један мождани удар, код једног пацијента у плацебо групи, и то хеморагијски [87].

Дакле, *PEITHO* студија је показала да употреба тромболитичке терапије доводи до значајног смањења смртог исхода, односно појаве хемодинамске декомпензације (2,6%), у поређењу са искључиво антикоагулантном терапијом (5,6%), али да у исто време употреба тромболитичке терапије доводи до значајне појаве интрацеребралне хеморагије (2,0%, наспрам 0,2% у плацебо групи), и великих екстракранијалних крварења (6,3%, наспрам 1,2% у плацебо групи). Овај проценат *ICH* од 2,0%, скоро је идентичан са процентом 1,9%, из студије *Kanter* и сарадници [140].

Обимна мета анализа која се бави системском тромболитичком терапијом у акутној ПТЕ, објављена је у *European Heart Journal*, под називом *Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis* од стране *C Marti* и сарадника [130]. Она је обухватила 15 студија, са укупно 2057 пацијената.

У свих 15 студија бележена је 30-дневна укупна смртност (*all-cause mortality*). У групи са тромболизмом морталитет је износио 2,3% (24/1033), а у контролној групи 3,9% (40/1024), тако да је тромболитичка терапија повезана са значајним смањењем 30-дневне укупне смртности (*all-cause mortality*) ($p=0,03$). При томе анализа подгрупа тромболитичког режима (између алтеплазе, тенектеплазе или старијих тромболитика) није показала статистички значајну разлику.

ПТЕ морталитет је бележен у 13 студија [47, 86, 89, 124, 126, 127, 141-147] које су обухватиле 1776 пацијената, и износио је 0,65% (6/890), у групи са тромболизмом, односно 3,0% (27/886) у контролној групи, тако да је тромболитичка терапија повезана са значајним смањењем смртности, узроковане плућном тромбоемболијом (*Pulmonary Embolism cause mortality*) ($p<0,001$). Анализа подгрупа тромболитичког режима, није показала статистички значајну разлику.

Велико крварење (према *ISTH* критеријумима) као компликација, праћено је у 12 студија (1935 пацијента), и забележено је у 9,9% случајева (96/974) у групи са тромболизмом и 3,6% (35/961) у контролној групи. Тромболитичка терапија је повезана са значајним повећањем ризика од великог крварења ($p<0,0001$), а анализа подгрупа тромболитичког режима, показала је мањи ризик од великог крварења код терапије алтеплазом у поређењу са тенектеплазом. Интрацеребрално или фатално крварење пријављено је у 12 студија са 1864 пацијента, и инциденца је била 1,7%

(16/933) у тромболитичкој групи и 0,3% (3/931) у контролној групи. Видимо да је тромболитичка терапија повезана са значајним повећањем ризика од великог крварења ($p=0,008$). Анализа подгрупа тромболитичког режима, показала је мањи ризик од интрацеребралног или фаталног крварења у студијама са алтеплазом у поређењу са тенектеплазом.

Према томе, докази и чињенице из до сада најзначајнијих рандомизованих студија указују на то да тромболитичка терапија значајно смањује морталитет пацијената са ПТЕ. Иако је процена да примена тромболизе редукује укупни морталитет за 41%, бенефит терапије се мора посматрати у светлу ризика од крварења. Процент великих крварења из ове обимне мета анализе (9,9%) је веома сличан проценту из студија *Wan* и сарадници (9,1%) [148] и *Dong* и сарадници (10,4%) [149]. Дакле може се закључити да тромболитичка терапија значајно смањује ПТЕ морталитет, али је повезана са значајним повећањем процента фаталних, интракранијалних и великих крварења.

Резултате ових студија, које се баве системском тромболитичком терапијом, можемо упоредили са резултатима нашег истраживања. Велико крварење (дефинисано према *ISTH* критеријумима) забележили смо у 15,8% случајева, у групи са спорим тПА системским протоколом, односно 15,9% случајева у групи са системском инфузијом стрептокиназе. У *РЕИТНО* студији тај проценат је нешто мањи (11,5%), док је у великој мета анализи о којој смо говорили 9,9%. ИЦХ као најтежи облик крварења, забележили смо у 5,2% случајева у групи са спорим тПА системским протоколом, док није било ИЦХ у групи са системском инфузијом стрептокиназе. У *РЕИТНО* студији проценат ИЦХ је 2,0%, док је у великој мета анализи 1,7%. Сличан је и проценат у студији *Kanter* и сарадници. 1,9%. Смртни исход и декомпензација, као неповољни исход, у *РЕИТНО* студији је 2,6%, а приближан је и у великој мета анализи 2,3%. Скоро идентичан проценат је забележен и у нашој студији, у групи са спорим тПА системским протоколом 2,6%, док је у групи са системском инфузијом стрептокиназе, тај проценат већи, и износи 18,6%.

VI

ЗАКЉУЧЦИ

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу резултата који су добијени у нашој студији, као и до сада објављених података из литературе, изведени су следећи закључци:

- Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза (УЗОКТ) је безбедна за примену, код пацијената са плућном тромбоемболијом (ПТЕ) интермедијарно високог ризика.
- Посматрајући резултате укупног преживљавања и појаве хемодинамске декомпензације, код пацијената третираних УЗОКТ и код пацијената код којих је примењен Спори тПА системски протокол, постигнути су најбољи резултати, при чему су пацијенти третирани УЗОКТ, били хемодинамски најоптерећенији.
- Посматрајући резултате преживљавања и појаве хемодинамске декомпензације узрокованих само ПТЕ, поново су код пацијената третираних УЗОКТ и Спорим тПА системским протоколом постигнути најбољи резултати.
- Захваљујући чињеници да се ради о ендоваскуларној методи, УЗОКТ омогућава примену мањих доза тромболитичких средстава (25 mg у поређењу са 50 mg спорим тПА системским протоколом) с обзиром да се тромболитик апликује локално, а не системски.
- Комбинацијом локалне примене тромболитика и мање апликоване дозе смањује се проценат компликација тромболитичке терапије, пре свега тежа крварења, а посебно најтежи облик тешких крварења, интрацеребрална хеморагија (ИЦХ). Крварења која су забележена у нашем раду су пре свега локалног карактера (на месту пункције).
- Ово истраживање пружа допринос разматрању УЗОКТ, као ендоваскуларног третмана пацијената са ПТЕ, интермедијарног ризика, уз даља неопходна

поређења са осталим методама директне транскатетерске тромболизе и механичке тромбектомије

VII

ЛИТЕРАТУРА

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Núñez BC, Treviño EFP, Frutos RT, Bortoni AD, de León EP, Sepúlveda RG, Villa MNG. Acute pulmonary thromboembolism: risk stratification, treatment modalities, mortality and adherence to clinical guidelines. *Rev Mex Cardiol* 2016;27(3):116-22.
2. Jun Sung Lee, Tong Moon, Tae Hoon Kim, Se Young Kim, Jun Young Choi, Kyung Bok Lee, Yu Jin Kwon, Suk Hee Song, Su Hyun Kim, Hae Ok Kim, Ho Kyeong Hwang, Min Ji Kim and Young Kyoung Lee³. Deep Vein Thrombosis in Patients with Pulmonary Embolism: Prevalence, Clinical Significance and Outcome. *Vasc Specialist Int*. 2016; 32(4): 166–174
3. Waheed SM, Kudaravalli P, Hotwagner DT. Deep Vein Thrombosis (DVT) [Updated 2020 Jan 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507708/>
4. Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, Heffner AC, Hoyte CO, Orkin AM, Sawyer KN, Donnino MW. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):S501-18.
5. Ozsu S, Oztuna F, Bulbul Y, Topbas M, Ozlu T, Kosucu P, Ozsu A. The role of risk factors in delayed diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2011; 29(1):26-32.
6. Kline JA, Runyon MS. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis. In: Marx JA, Hockenberger RS, Walls RM, editors. *Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice*. Volume Set 2. 6th Edition. Saunders; 2016: 1368-82.
7. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA*. 1977; 238(23):2509-11.
8. Islam M, Filopei J, Frank M, Ramesh N, Verzosa S, Ehrlich M, Bondarsky E, Miller A, Steiger D. Pulmonary infarction secondary to pulmonary embolism: An evolving paradigm. *Respirology*. 2018 Mar 25.
9. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic

- thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(16):1788-830.
10. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS 3rd, Howe JP, Ockene IS, Paraskos JA. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med*. 1977; 296(25):1431-5.
 11. Peiman S, Abbasi M, Allameh SF, Asadi Gharabaghi M, Abtahi H, Safavi E. Subsegmental pulmonary embolism: A narrative review. *Thromb Res*. 2016; 138:55-60.
 12. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med*. 2010; 123(5):426-31.
 13. Ji QY, Wang MF, Su CM, Yang QF, Feng LF, Zhao LY, Fang SY, Zhao FH, Li WM. Clinical symptoms and related risk factors in pulmonary embolism patients and cluster analysis based on these symptoms. *Sci Rep*. 2017; 7(1):14887.
 14. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003; 163(14):1711-7.
 15. 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(4):756-64.
 16. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008; 358(10):1037-52.
 17. Laack TA, Goyal DG. Pulmonary embolism: an unsuspected killer. *Emerg Med Clin North Am*. 2004; 22(4):961-83.
 18. Burge AJ, Freeman KD, Klapper PJ, Haramati LB. Increased diagnosis of pulmonary embolism without a corresponding decline in mortality during the CT era. *Clin Radiol*. 2008; 63(4):381-6.
 19. Carroll BJ, Piazza G. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? *Vasc Med*. 2018; 23(4):388-399.
 20. Malone PC, Agutter PS. *The Aetiology of Deep Venous Thrombosis: A Critical, Historical and Epistemological Survey*. Paris: Springer; 2008.
 21. Sun ML, Wang XH, Huang J, Wang J, Wang Y. [Comparative study on deep venous thrombosis onset in hospitalized patients with different underlying diseases]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2018; 57(6):429-434.

22. Budnik I, Brill A. Immune Factors in Deep Vein Thrombosis Initiation. *Trends Immunol.* 2018; 39(8):610-623.
23. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(6):809-15.
24. Douketis JD. Deep Venous Thrombosis (DVT). Merck Manuals Professional Version. July 2016. Доступно на: <https://www.merckmanuals.com/professional/cardiovascular-disorders/peripheral-venous-disorders/deep-venous-thrombosis-dvt>
25. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(3):864-71.
26. Cohn DM, Roshani S, Middeldorp S. Thrombophilia and venous thromboembolism: implications for testing. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33(6):573-81.
27. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, Becker RC, Goldberg RJ. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med.* 2006; 21(7):722-7.
28. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005; 293(6):715-22.
29. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003; 90(3):446-55..
30. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133(6 Suppl):381S-453S.
31. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Sostman HD, Tapson VF, Buckley JD, Gottschalk A, Goodman LR, Wakefield TW, Woodard PK. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007; 120(10):871-9.
32. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med.* 1989; 82(4):203-5.
33. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999; 353(9162):1386-9.

34. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002; 121(3):877-905.
35. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006; 113(4):577-82.
36. Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Long-term outcome of pulmonary embolism. *Curr Opin Hematol*. 2008; 15(5):499-503.
37. Bettmann MA, Baginski SG, White RD, Woodard PK, Abbara S, Atalay MK, Dorbala S, Haramati LB, Hendel RC, Martin ET 3rd, Ryan T, Steiner RM. ACR Appropriateness Criteria® acute chest pain--suspected pulmonary embolism. *J Thorac Imaging*. 2012; 27(2):W28-31.
38. Hampton AO, Castleman B. Correlation of post-mortem chest teleroentgenograms with autopsy findings with special reference to pulmonary embolism and infarction. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1940;40:305-26.
39. Pipavath SN, Godwin JD. Acute pulmonary thromboembolism: a historical perspective. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191(3):639-41.
40. Noschang J, Guimarães MD, Teixeira DFD, Braga JCD, Hochegger B, Santana PRP, Marchiori E. Pulmonary thromboembolism: new diagnostic imaging techniques. *Radiol Bras*. 2018; 51(3):178-186.
41. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, Gefter WB, Gottschalk A, Mayo JR, Sostman HD. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2007; 245(2):315-29.
42. Patel S, Kazerooni EA. Helical CT for the evaluation of acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185(1):135-49.
43. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, Sos TA, Quinn DA, Leeper KV Jr, Hull RD, Hales CA, Gottschalk A, Goodman LR, Fowler SE, Buckley JD; PIOPED II Investigators. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology*. 2007; 242(1):15-21.
44. Drescher FS, Chandrika S, Weir ID, Weintraub JT, Berman L, Lee R, Van Buskirk PD, Wang Y, Adewunmi A, Fine JM. Effectiveness and acceptability of a computerized decision support system using modified Wells criteria for evaluation of suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2011; 57(6):613-21.
45. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW,

- Weg JG, Woodard PK; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006; 354(22):2317-27.
46. De Luca F, Modolon C, Buia F, Attinà D, Fughelli P, Bacchi Reggiani ML, Galiè N, Zompatori M. Densitometric CT evaluation of acute and chronic thromboembolic filling defects of the pulmonary arteries before and after contrast injection. *Radiol Med*. 2012; 117(6):979-91.
 47. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, Lankeit M, Duranti M. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J*. 2011; 32(13):1657-63.
 48. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J*. 1995; 130(6):1276-82.
 49. Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol*. 1998; 53(9):694-8.
 50. Truong QA, Massaro JM, Rogers IS, Mahabadi AA, Kriegel MF, Fox CS, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Reference values for normal pulmonary artery dimensions by noncontrast cardiac computed tomography: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(1):147-54.
 51. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J*. 1971; 2(5763):681-4.
 52. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurole B, Oliva VL, Barré O, Bruckert F, Dubourg O, Lacombe P. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176(6):1415-20.
 53. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW, Charagundla SR, Shlansky-Goldberg RD, Freiman DB, Chittams J, Pyeritz RE, Trerotola SO. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 2008; 19(11):1582-8.
 54. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr, Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK; PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis III) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010; 152(7):434-43, W142-3.

55. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, Morris IT, Drury PJ, Cala LA. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology*. 1999; 210(2):353-9.
56. Anderson DR, Barnes DC. Computerized tomographic pulmonary angiography versus ventilation perfusion lung scanning for the diagnosis of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2009; 15(5):425-9.
57. Moore AJE, Wachsmann J, Chamrathy MR, Panjikanan L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018; 8(3):225-243.
58. Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, Liniecki J, Noßke D, Riklund KÅ, Stabin M, Taylor D, Bolch W, Carlsson S, Eckerman K, Giussani A, Söderberg L, Valind S; ICRP. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann ICRP*. 2015; 44(2 Suppl):7-321.
59. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA*. 2007; 298(3):317-23.
60. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990; 263(20):2753-9.
61. Bawa H, Weick JW, Dirschl DR, Luu HH. Trends in Deep Vein Thrombosis Prophylaxis and Deep Vein Thrombosis Rates After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018; 26(19):698-705.
62. Denny N, Musale S, Edlin H, Serracino-Inglott F, Thachil J. Chronic deep vein thrombosis. *Acute Med*. 2018; 17(3):144-147.
63. Rahaghi FN, Minhas JK, Heresi GA. Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: New Imaging Tools and Modalities. *Clin Chest Med*. 2018; 39(3):493-504.
64. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*. 2005;5:6.
65. Meyer G, Roy PM, Sors H, Sanchez O. Laboratory tests in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respiration*. 2003; 70(2):125-32.
66. van Beek EJ, Schenk BE, Michel BC, van den Ende B, Brandjes DP, van der Heide YT, Bossuyt PM, Büller H R. The role of plasma D-dimers concentration in the exclusion of pulmonary embolism. *Br J Haematol*. 1996; 92(3):725-32.

67. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet*. 1991; 337(8735):196-200.
68. Meyer G, Fischer AM, Collignon MA, Benazzouz A, Monge F, Sors H, de Raucourt E. Diagnostic value of two rapid and individual D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism: comparison with microplate enzyme-linked immunosorbent assay. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998; 9(7):603-8.
69. Sijens PE, van Ingen HE, van Beek EJ, Berghout A, Oudkerk M. Rapid ELISA assay for plasma D-dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism. A comparison with pulmonary angiography. *Thromb Haemost*. 2000; 84(2):156-9.
70. De Monyé W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, Pattynama PM, Büller HR, van den Berg-Huysmans AA, Huisman MV; ANTELOPE-Study Group. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(3):345-8.
71. Kastin AJ. *Handbook of Biologically Active Peptides*. Second Edition. Elsevier Inc; 2013.
72. Nakano SJ, Everitt MD. Neurohormonal Axis and Natriuretic Peptides. In: *Heart Failure in the Child and Young Adult*. Jefferies JL, Chang AC, Rossano JW, Shaddy RE, Towbin JA, editors. Academic Press; 2018: 75-86.
73. Felker MG, Mann D. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 4th Edition. Elsevier; 2019.
74. Dieter RS, Ernst E, Ende DJ, Stein JH. Diagnostic utility of cardiac troponin-I levels in patients with suspected pulmonary embolism. *Angiology*. 2002; 53(5):583-5.
75. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000; 102(2):211-7.
76. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, Binder L. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002; 106(10):1263-8.
77. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(6):2105-8.
78. Bovill EG, Bild DE, Heiss G, Kuller LH, Lee MH, Rock R, Wahl PW. White blood cell counts in persons aged 65 years or more from the Cardiovascular Health Study.

- Correlations with baseline clinical and demographic characteristics. *Am J Epidemiol.* 1996; 143(11):1107-15.
79. Venetz C, Labarère J, Jiménez D, Aujesky D. White blood cell count and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Hematol.* 2013; 88(8):677-81.
 80. Watts JA, Gellar MA, Obraztsova M, Kline JA, Zagorski J. Role of inflammation in right ventricular damage and repair following experimental pulmonary embolism in rats. *Int J Exp Pathol.* 2008; 89(5):389-99.
 81. Watts JA, Zagorski J, Gellar MA, Stevinson BG, Kline JA. Cardiac inflammation contributes to right ventricular dysfunction following experimental pulmonary embolism in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 2006; 41(2):296-307.
 82. Iwadate K, Doi M, Tanno K, Katsumura S, Ito H, Sato K, Yonemura I, Ito Y. Right ventricular damage due to pulmonary embolism: examination of the number of infiltrating macrophages. *Forensic Sci Int.* 2003; 134(2-3):147-53.
 83. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart.* 2008; 94(4):450-6.
 84. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, Khandoga A, Tirniceriu A, Coletti R, Köllnberger M, Byrne RA, Laitinen I, Walch A, Brill A, Pfeiler S, Manukyan D, Braun S, Lange P, Riegger J, Ware J, Eckart A, Haidari S, Rudelius M, Schulz C, Echtler K, Brinkmann V, Schwaiger M, Preissner KT, Wagner DD, Mackman N, Engelmann B, Massberg S. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med.* 2012; 209(4):819-35.
 85. Iwadate K, Tanno K, Doi M, Takatori T, Ito Y. Two cases of right ventricular ischemic injury due to massive pulmonary embolism. *Forensic Sci Int.* 2001; 116(2-3):189-95.
 86. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galiè N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014; 370(15):1402-11.
 87. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; 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; 35(43):3033-69, 3069a-3069k.
88. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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). *Eur Heart J*. 2008; 29(18):2276-315.
 89. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993; 341(8844):507-11.
 90. Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2006; 97(1):127-9.
 91. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014; 311(23):2414-21.
 92. Elliott CG. Fibrinolysis of pulmonary emboli--steer closer to Scylla. *N Engl J Med*. 2014; 370(15):1457-8.
 93. Barclay L. Fibrinolysis for Pulmonary embolism Effective but Risky. Доступно на: <https://www.medscape.com/viewarticle/823427>
 94. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; "MOPETT" Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol*. 2013; 111(2):273-7.
 95. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH; China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010; 137(2):254-62.
 96. de Donato G, Pasqui E, Giannace G, Setacci F, Benevento D, Palasciano G, Setacci C; INDIAN Registry Collaborators. The Indigo System in Acute Lower-Limb Malperfusion (INDIAN) Registry: Protocol. *JMIR Res Protoc*. 2019; 8(3):e9972.
 97. Yamada R, Adams J, Guimaraes M, Schönholz C. Advantages to Indigo mechanical thrombectomy for ALI: device and technique. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015; 56(3):393-400.

98. Lee MS, Singh V, Wilentz JR, Makkar RR. AngioJet thrombectomy. *J Invasive Cardiol.* 2004; 16(10):587-91.
99. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):7S-47S.
100. Reschen ME, Raby J, Bowen J, Singh S, Lasserson D, O'Callaghan CA. A retrospective analysis of outcomes in low- and intermediate-high-risk pulmonary embolism patients managed on an ambulatory medical unit in the UK. *ERJ Open Res.* 2019; 5(2):00184-2018.
101. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23(7):687-8, 691-2, 698-9
102. Guyton AC, Lindsey AW, Gilluly JJ. The limits of right ventricular compensation following acute increase in pulmonary circulatory resistance. *Circ Res.* 1954; 2(4):326-32.
103. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23(7):685-713; quiz 786-8.
104. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2014; 23(134):476-87.
105. Armstrong DW, Tsimiklis G, Matangi MF. Factors influencing the echocardiographic estimate of right ventricular systolic pressure in normal patients and clinically relevant ranges according to age. *Can J Cardiol.* 2010; 26(2):e35-9.
106. Held M, Linke M, Jany B. Echokardiographie und Rechtsherzkatheterisierung bei pulmonaler Hypertonie [Echocardiography and right heart catheterization in pulmonal hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014; 139(30):1511-7.
107. Chan KL, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Tajik AJ. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 9(3):549-54.

108. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol.* 1990; 66(4):493-6.
109. Ahmed SN, Syed FM, Porembka DT. Echocardiographic evaluation of hemodynamic parameters. *Crit Care Med.* 2007; 35(8 Suppl):S323-9.
110. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(4):692-4.
111. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, Jones NJ, Gurley JC, Bhatheja R, Kennedy RJ, Goswami N, Natarajan K, Rundback J, Sadiq IR, Liu SK, Bhalla N, Raja ML, Weinstock BS, Cynamon J, Elmasri FF, Garcia MJ, Kumar M, Ayerdi J, Soukas P, Kuo W, Liu PY, Goldhaber SZ; SEATTLE II Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(10):1382-92.
112. Rothschild DP, Goldstein JA, Bowers TR. Low-dose systemic thrombolytic therapy for treatment of submassive pulmonary embolism: Clinical efficacy but attendant hemorrhagic risks. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019; 93(3):506-510.
113. Diamond SL, Anand S. Inner clot diffusion and permeation during fibrinolysis. *Biophys J.* 1993; 65(6):2622-43.
114. Francis CW. Ultrasound-enhanced thrombolysis. *Echocardiography.* 2001; 18(3):239-46
- 115.** Zidansek A, Blinc A. The influence of transport parameters and enzyme kinetics of the fibrinolytic system on thrombolysis: mathematical modelling of two idealised cases. *Thromb Haemost.* 1991; 65(5):553-9.
116. Blinc A, Francis CW, Trudnowski JL, Carstensen EL. Characterization of ultrasound-potentiated fibrinolysis in vitro. *Blood.* 1993; 81(10):2636-43.
117. Soltani A, Singhal R, Garcia JL, Raju NR. Absence of biological damage from prolonged exposure to intravascular ultrasound: a swine model. *Ultrasonics.* 2007; 46(1):60-7.
118. Owings K. FDA clears EKOS EkoSonic Endovascular System. Доступно на: <https://www.fdanews.com/articles/164759-fda-clears-ekos-ekosonic-endovascular-system>

119. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999; 12(8):618-28.
120. Ueti OM, Camargo EE, Ueti Ade A, de Lima-Filho EC, Nogueira EA. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart.* 2002; 88(3):244-8.
121. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* 1984; 107(3):526-31.
122. Lee S, Kamdar F, Madlon-Kay R, Boyle A, Colvin-Adams M, Pritzker M, John R. Effects of the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device on right ventricular function. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29(2):209-15.
123. Bova C, Pesavento R, Marchiori A, Palla A, Enea I, Pengo V, Visonà A, Noto A, Prandoni P; TELESIO Study Group. Risk stratification and outcomes in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective, multicentre, cohort study with three months of follow-up. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(6):938-44.
124. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA.* 1970 Dec 21;214(12):2163-72.
125. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1998; 82(8):966-70.
126. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20(3):520-6.
127. Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, Ganci F, Cannizzaro S, Basile I, Cangemi D, Terrazzino G, Parrinello G, Sarullo FM, Baglini R, Paterna S, Di Pasquale P. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci.* 2011; 341(1):33-9.
128. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e419S-e496S.
129. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC,

- Moore L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149(2):315-352.
130. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015; 36(10):605-14.
131. Abraham P, Arroyo DA, Giraud R, Bounameaux H, Bendjelid K. Understanding haemorrhagic risk following thrombolytic therapy in patients with intermediate-risk and high-risk pulmonary embolism: a hypothesis paper. *Open Heart*. 2018; 5(1):e000735.
132. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Modern Literature. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23(7):821-829.
133. Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, Fish L, Toma C, Chaer M, Rivera-Lebron BN, Chaer RA. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018; 6(4):530-540.
134. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Müller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Härtel D, Grünwald H, Empen K, Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014; 129(4):479-86.
135. Hepburn-Brown M, Darvall J, Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management. *Intern Med J*. 2019; 49(1):15-27.
136. Mangi MA, Rehman H, Bansal V, Zuberi O. Ultrasound Assisted Catheter-Directed Thrombolysis of Acute Pulmonary Embolism: A Review of Current Literature. *Cureus*. 2017; 9(7):e1492.
137. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, Maholic RL, Ross CB, Natarajan K, Fong P, Greenspon L, Tamaddon H, Piracha AR, Engelhardt T, Katopodis J, Marques V, Sharp ASP, Piazza G, Goldhaber SZ. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11(14):1401-1410.
138. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus

- report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011; 123(23):2736-47.
139. Khan K, Yamamura D, Vargas C, Alexander T, Surani S. The Role of EkoSonic Endovascular System or EKOS® in Pulmonary Embolism. *Cureus*. 2019; 11(12):e6380.
 140. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest*. 1997; 111(5):1241-5.
 141. Kline J, Hernandez J, Kabrehl C, Courtney D, Jones A, Nordenholtz K, Diercks D, Klinger J. Randomized Trial of Tenecteplase or Placebo with Low Molecular Weight Heparin for Acute Submassive Pulmonary Embolism: Assessment of Patient-Oriented Cardiopulmonary Outcomes at Three Months. 62nd Annual Scientific Sessions & Expe, ACC.13. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(10):P932-8.
 142. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Lourdes Garcia M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, Pierzo JA, Rosas E. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227–229.
 143. Dotter CT, Seaman AJ, Rosch J, Porter JM. Streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism: a randomised comparison. *Vascu Surg* 1979; 13:42–52.
 144. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand*. 1978; 203(6):465-70.
 145. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration*. 1988; 54(3):162-73.
 146. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002; 347(15):1143-50.
 147. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG, Gent M. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1990; 98(6):1473-9.
 148. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004; 110(6):744-9.

149. Dong BR, Hao Q, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (3):CD004437.

VIII

ПРИЛОЗИ

8. ПРИЛОЗИ

БИОГРАФИЈА

1. ЛИЧНИ ПОДАЦИ

Име и презиме: Игор Секулић

Датум и место рођења: 18.07.1976. године, Крагујевац, Република Србија

Адреса: Немањина 1/3, Крагујевац

Телефон: +38169660980

2. ОБРАЗОВАЊЕ

Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, 1995 – 2004.

Специјализација из области Радиологија, 2011 – 2015.

3. ПОЗНАВАЊЕ СТРАНИХ ЈЕЗИКА

Енглески језик

4. РАДНО ИСКУСТВО

Лекар опште праксе у Гарнизону амбуланти Крагујевац, 2006 – 2011.

Лекар на специјализацији из радиологије, Институт за радиологију, Војномедицинска академија, Београд, 2011 – 2015.

Лекар специјалиста на Институту за радиологију, Војномедицинска академија, Београд, 2015 – данас

Начелник Одељења за интервентну васкуларну радиологију, Институт за радиологију, Војномедицинска академија, Београд, 2019 – данас

5. РАЗНО

Члан је удружења:

Кардиоваскуларно и интервентно радиолошко удружење Европе - **CIRSE**

Друштво интервентних радиолога Србије – **ДИРС / SIRS**

Српско лекарско друштво – Радиолошка секција - **СЛД**

Европско удружење радиолога - **ESR**

Удружење радиолога Србије – **УРС**

6. УСАВРШАВАЊА

ЦТ школа - Нови Сад, 2013;

Процедуре Интервентне неурорадиологије - Ерланген, Немачка, 2017.

Процедуре Интервентне неурорадиологије - Есен, Немачка, 2018.

Емболизација простате – Милано, Италија, 2018.

Реваскуларизација интракранијалних крвних судова - Рига, Летонија, 2018.

7. БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Sekulic I**, Dzudovic B, Matijasevic J, Batranovic U, Rusovic S, Mihajlovic M, Miladinovic U, Rancic N, Subotic B, Novicic N, Gavrilovic S, Boskovic-Sekulic J, Obradovic S. Ultrasound assisted thrombolysis in intermediate-risk patients with pulmonary thromboembolism. *Acta Cardiologica* 2019, DOI: 10.1080/00015385.2019.1646850. **M23 IF 0,951**
2. **Sekulić I**, Jovanovski A, Kostić D, Stošić S, Bošković-Sekulić J, Stevanović J, Rančić N. Therapeutic role of selective preoperative embolization in patients with paragangliomas of head and neck. *Vojnosanit Pregl* 2019; Online First October, 2019. doi: 10.2298/VSP190809121S. **M23 IF 0,272**
3. **Sekulić I**, Sagić D, Rusović S, Dulović D, Pasovski V, Bošković-Sekulić J, Rančić N, Stevanović J, Ranko Raičević R. Pulmonary arteriovenous malformation: Case report. *Vojnosanit Pregl* 2020; Online First March, 2020. doi: DOI: 10.2298/VSP190819029S. **M23 IF 0,272**
4. **Sekulić I**, Jovanovski A, Stevanović J, Bošković-Sekulić J, Dulović D, Rančić N. Preoperative endovascular embolisation of the symptomatic hemangioma in 7th thoracic vertebrae: case report. *Ser J Exp Clin Res* 2018; 1-1. doi: 10.2478/sJECr-2018-0065. **M51**
5. **Sekulić I**, Stevanović J, Prodanović S, Bošković-Sekulić J, Vekić B, Rančić N. Application of nonvascular interventional radiology procedures in the treatment of iatrogenic ureteral injuries. *SJECR* 2019; doi: 10.2478/sjecr-2019-0033. **M51**
6. Mišović M, Golubović J, **Sekulić I**, Dragović S, Rančić N. Possibility of radiological diagnostics of splenic artery pseudoaneurysm - a case report and review of literature. *Acta Medica Medianae* 2019;58(3):177-183. **M51**
7. Rančić N, Jovanovski A, Stevanović J, Stamatović R, Kostić D, **Sekulić I**, Vekić B, Vasić-Vilić J. Radiological characteristics of periosteal reactions. *Acta Medica Medianae* 2020;59(1):xx-xx. In press. doi: 10.5633/amm.2020.0117. **M51**
8. Jeremić D, Vulović M, Mačužić I, Ivošević A, Grbović V, **Sekulić I**, Djordjević D. Anatomical parameters of the acetabulum in heavy vehicle operators, *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2017; 18 (3), 221-225 **M51**
9. **Sekulić I**, Jović B, Bošković-Sekulić J, Mišović M, Vekić B, Rančić N. Primary aorto-enteric fistula: Case report. *MD- Medical Data* 2019; 11(1): 055-057. **M52**

10. Dulović D, Rusović S, Mihajlović M, **Sekulić I**, Prodanović S. Application of Color Doppler ultrasound in monitoring the effect of reducing the transjugular portosystem shunt due to hepatic encephalopathy: Case report. Medicinski časopis 2017; 51 (3), 98-100 **M52**

11. **Sekulic I**, Jovanovski A, Miladinovic U. Digital Substraction Angiography Left ACI. Adv Clin Pharmacol Toxicol Ther, 1(1); 1-4 <https://scienceworldpublishing.org/science-world/articlepdf/acptt-1-106.pdf> **M53**



Ultrasound assisted thrombolysis in intermediate-risk patients with pulmonary thromboembolism

Igor Sekulic, Boris Dzudovic, Jovan Matijasevic, Uros Batranovic, Sinisa Rusovic, Miodrag Mihajlovic, Uros Miladinovic, Nemanja Rancic, Bojana Subotic, Natasa Novicic, Srdjan Gavrilovic, Jelena Boskovic-Sekulic & Slobodan Obradovic

To cite this article: Igor Sekulic, Boris Dzudovic, Jovan Matijasevic, Uros Batranovic, Sinisa Rusovic, Miodrag Mihajlovic, Uros Miladinovic, Nemanja Rancic, Bojana Subotic, Natasa Novicic, Srdjan Gavrilovic, Jelena Boskovic-Sekulic & Slobodan Obradovic (2019): Ultrasound assisted thrombolysis in intermediate-risk patients with pulmonary thromboembolism, Acta Cardiologica, DOI: [10.1080/00015385.2019.1646850](https://doi.org/10.1080/00015385.2019.1646850)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/00015385.2019.1646850>



Published online: 01 Aug 2019.



Submit your article to this journal [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=tacd20>

Ultrasound assisted thrombolysis in intermediate-risk patients with pulmonary thromboembolism

Igor Sekulic^a, Boris Dzudovic^b, Jovan Matijasevic^c, Uros Batranovic^d, Sinisa Rusovic^a, Miodrag Mihajlovic^a, Uros Miladinovic^a, Nemanja Rancic^{a,e}, Bojana Subotic^b, Natasa Novicic^b, Srdjan Gavrilovic^c, Jelena Boskovic-Sekulic^d and Slobodan Obradovic^{b,e}

^aInstitute for Radiology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia; ^bClinic of Cardiology and Emergency Internal Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia; ^cInstitute of Pulmonary Diseases Vojvodina, Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia; ^dClinic of Emergency Medicine, Clinical Centre Kragujevac, Kragujevac, Serbia; ^eMedical Faculty Military Medical Academy, University of Defense, Belgrade, Serbia

ABSTRACT

Background: Systemic thrombolytic therapy is not recommended for patients with intermediate-risk pulmonary embolism (PE) because of major bleeding and intracranial bleeding overcomes the benefit of reperfusion.

Patients and methods: A total of 342 PE patients with intermediate-risk PE from the multicenter Serbian PE registry were involved in the study. Of this group, 227 were not treated with reperfusion therapy (anticoagulation only), 91 were treated with conventional thrombolysis protocols at the discretion of their physicians and 24 patients were treated with ultrasound assisted catheter thrombolysis (USACT) with the EKOS® system. All patients treated with USACT had at least one factor which is associated with an increased risk of bleeding. Other patient characteristics were similar across the treatment groups. All-cause and PE-related mortality at 30 days and rate of major bleeding at 7 days were the main efficacy and safety outcomes of the study.

Results: The 30-day all-cause mortality were 11.5% versus 17.6% versus 0.0% for no reperfusion, conventional thrombolysis protocols and USACT groups ($p = 0.056$), respectively. The difference between the rate of 30-day PE-related mortality was in a favour of EKOS and no reperfusion compare to conventional protocols (0.0% vs. 3.5% vs. 11.0%, $p = 0.013$, respectively). Major bleeding at 7 days, was presented in 1.8% versus 7.7% versus 8.0% ($p = 0.021$) in no reperfusion, conventional thrombolysis and USACT groups with no intracranial bleeding.

Conclusion: In the patients with intermediate-risk PE and at least one bleeding factor, USACT could be an alternative treatment to anticoagulant therapy only and conventional thrombolytic protocols.

ARTICLE HISTORY

Received 21 February 2019
Revised 4 July 2019
Accepted 16 July 2019



KEYWORDS

Pulmonary embolism;
ultrasound assisted
thrombolysis; mortal-
ity; bleeding

Introduction

The specific treatment of pulmonary embolism (PE) depends on the risk of death due to PE and the risk is high in patients who present with shock and also those with severe right ventricular dysfunction who are still normotensive but near to hemodynamic collapse [1,2]. Systemic thrombolysis is a straightforward treatment option for these high-risk patients, however, the balance between the benefit of achieving reperfusion and risk of bleeding is on the side of harm if patients are stable or if the patient has an increased bleeding risk [3,4]. The bleeding risk must therefore be estimated in advance of the decision of what kind of treatment should be applied. Although there are no standardized methods for estimating bleeding risk,

some factors which make patient susceptible for haemorrhage are clear, such as advanced age, recent surgery or trauma, previous bleeding, use of some drugs, severe renal and liver failure and previous stroke [5]. The use of full-dose thrombolytic therapy in patients with these risk factors carries a substantial risk of major and even fatal bleeding [3–5]. Catheter-based thrombolysis enables efficient thrombus lysis and lung reperfusion with a reduced dose of thrombolytic and therefore a lower risk of bleeding [6,7]. There are a number of studies showing efficacy and safety of catheter based thrombolysis, but randomized comparisons between systemic and local lysis, especially in patients with high bleeding risk, in intermediate or high-risk PE are lacking [6–8]. The majority of patients

CONTACT Slobodan Obradovic  sloba.d.obradovic@gmail.com  Clinic of Cardiology and Emergency Internal Medicine, Military Medical Academy, Medical faculty Military Medical Academy, University of Defense, Belgrade, Serbia

© 2019 Belgian Society of Cardiology

with high-risk PE unfortunately cannot wait for prolonged catheter lysis. For those patients, faster, high-dose systemic protocols (in the absence of increased bleeding risk) or percutaneous mechanical thrombectomy or surgery in those with high-bleeding risk, are the best options to achieve reperfusion [1,2,9]. However, patients with intermediate-high risk PE who are presented with poor predictive signs, or who do not respond well to anticoagulation alone, are candidates to catheter-based thrombolysis, especially if they have factors which are associated with increased bleeding risk [1,2,9]. Ultrasound facilitated thrombolysis results in greater penetration of thrombolytic drug into the thrombus and may also allow further decrease of the time to achieve reperfusion and lessen the dose of thrombolytic drug [10].

As shown in several retrospective trials, one prospective single arm trial and one randomised trial, there is no doubt that ultrasound assisted thrombolysis in intermediate and some high-risk PE patients facilitated the lysis of thrombus and accelerated the recovery of right ventricular function [6–8,11,12]. However, it is not clear if this therapy should be the first option for all intermediate-high and some high-risk PE patients and its role in the treatment of PE is yet to be determined. Suitable candidates for this treatment are those with intermediate-high risk PE or high-risk PE with increased risk of bleeding and also patients with older PE (subacute PE with symptom lasting from 7–30 days) who may therefore be unsuitable for conventional systemic thrombolysis.

The aim of this study was to compare the efficacy and safety of ultrasound-assisted thrombolysis to no reperfusion and conventional systemic thrombolysis in intermediate-risk PE patients from the multicenter Serbian PE registry.

Patients and methods

This study is a multi-center, observational, retrospective study including a total of 342 intermediate-risk PE patients out of 653 patients from the Serbian PE registry. Patients were treated during the period from January 2012 to March 2018. The EKOS (USACT) programme started in November 2013. The study includes patients from six medical centres from the territory of Serbia and Bosnia and Herzegovina—Military Medical Academy Belgrade, Serbia; CBC Zvezdara Belgrade, Serbia; Clinic for Lung Diseases, UCC Vojvodina, Sremska Kamenica, Srbija; UCC Nis, Serbia; UCC Kragujevac, Serbia; and KCC Banja Luka, Bosnia and Herzegovina. The Review Boards of each institution

gave their approval for using data and publishing the results of the investigations from the registry.

The patients cohort was identified as intermediate-risk PE due to the presence of right ventricular dysfunction at presentation diagnosed either by trans-thoracic echocardiography (right ventricle diameter at diastole just beneath the tricuspid annulus >3 cm or right ventricle systolic pressure (RVSP) >40 mmHg or the presence of McConnell sign) or multi-detector computed tomography pulmonary angiography (right ventricle/left ventricle diameter in diastole beneath the tricuspid annulus >1.0) at admission.

Twenty-four patients were treated with ultrasound-assisted thrombolysis using the EKOS system (EKOS Corporation, BTG International group company) in two institutions (Military medical academy, Institute of Pulmonary Diseases Vojvodina) using 1–2 mg of alteplase per hour with a dose range of 12–50 mg. The higher doses were used in patients with longer duration of PE symptoms, higher thrombus burden and younger age. The main indication for the use of USACT in patients with intermediate-high risk PE was the presence of at least one factor which can be associated to bleeding. The factors considered to be associated with increased bleeding were recent surgery (less than three weeks), previous spontaneous, clinically significant major bleeding, chronic use of drugs which can cause bleeding (antiplatelet drugs, oral anticoagulants, non-steroid anti-inflammatory drugs and cytotoxic drugs), anaemia, age above 75 years and severe renal failure (glomerular filtration rate <30 mL/min). A cohort of 91 patients were treated either by conventional thrombolysis therapy (alteplase 100 mg intravenously for two hours, or alteplase 0.6 mg/kg intravenously for 15 minutes or with streptokinase 100,000 U/hour for 12–24 hours) and the remaining 227 patients were not treated with reperfusion therapy. The decision of applying systemic thrombolysis was at the discretion of physicians in charge.

All subgroups received a bolus of unfractionated heparin at admission and further therapy was either 24 hours of continuous unfractionated heparin infusion with activated partial thromboplastin time monitoring or the use of low-molecular weight heparin at therapeutic doses. Almost 40% of patients were on novel oral anticoagulant drugs (e.g. Factor Xa inhibitors) at discharge, 45.5% were discharged with vitamin K antagonist and 9.3% of patients discharged on low-molecular heparins for home treatment. Intra-hospital all-cause mortality rate was 12.3%, PE-related mortality was 5.3% and the incidence of major bleeding at 6 days was 5.3% for the entire cohort.

The main efficacy end-points within the study were 90-day all-cause and PE-related mortality and the safety endpoint was major bleeding at 7 days according to International Society of Thrombosis and Hemostasis criteria [13].

Pre-procedure PE verification was based on MDCT PA (Image 1A) that was performed on 64-slice Toshiba MDCT (field of view: 35 cm, section thickness: 1 mm, contrast material volume: 70 mL, and contrast material injection rate: 4 mL/s).

Interventions were performed in the angio-lab. Transfemoral or transjugular approaches were used and placement of a 6F sheath (Merit Medical) was carried out with a Seldinger technique. Then with the 150 mm, 0.035 in guide wire and 5F pigtail catheter (Cordis) as a support wire, we passed through right atrium and the right ventricle to enter the pulmonary trunk and its primary branches. Subsequently, with the help of a diagnostic pigtail catheter, pulmonary angiography was performed where the reduction of pulmonary vascular function could be determined. Then over the guidewire we placed the EKOS Intelligent Drug Delivery Catheter (IDDC), in the desired branch of the pulmonary artery. The guidewire was removed and replaced with the EKOS microsonic device (MSD), an array of piezo-electric ultrasound transducers. The patient was then transferred to the Department of Emergency Medicine to be monitored whilst the treatment continued.

Statistics

The complete statistical analysis of data was performed using the statistical software package IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Categorical variables were presented as frequencies. Chi-square test was used for analysing the significance of differences of categorical variables. Continuous variables were presented as means and standard deviation or median with inter quartile range (IQR) according to variable distribution. Three groups were compared using Kruskal-Wallis test (nonparametric test for independent samples because of big difference between the numbers of subjects in the three groups). Distribution of normality was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Overall survival estimates were calculated using the Kaplan-Meier method, and log-rank (Mantel-Cox) test was used to assess differences between the three therapeutic groups. All analyses were estimated at the $p < 0.05$ level of statistical significance.

Results

The study involved a total number of 342 patients with intermediate-risk PE, divided into three groups based on the therapeutic protocol: no reperfusion group—227 (66.4%), conventional thrombolysis protocols—91 (26.6%) and USACT—24 (7.0%) patients.

The basic characteristics of the patients are presented in Table 1. Patients in the *no reperfusion* group were older by 4–7 years compared to the other two groups of patients. No significant difference was found in relation to gender of patients among these three therapeutic groups. The group that received no reperfusion had the lowest number of obese patients and active smokers. However, the majority of the patient characteristics were similar between groups.

Systolic blood pressure at admission was on average 7–10 mmHg higher in the USACT and no reperfusion group compared to the group treated with conventional thrombolysis protocols (Table 1). Cardiac troponin blood concentrations were lowest in no reperfusion group and significantly higher in both groups treated with thrombolysis. Glomerular filtration rate was also significantly higher in USACT group compare to other two groups but the number of patients with severely depressed renal function (lower than 30 mL/min) was very low in all three groups. There was no statistically significant difference between the three analyzed groups for plasma BNP concentration, arterial oxygen partial pressure, haemoglobin blood level and leukocyte count.

Patients treated with EKOS had an average 6 mmHg and 10 mmHg higher RVSP on admission compared to the no reperfusion and conventional thrombolysis therapy groups, respectively.

Most patients in the group receiving no reperfusion had a PESI score above zero (82.9%), while that proportion was statistically significantly lower in patients in USACT group (58.3%) (Table 1).

The distribution of factors associated with bleeding across all three groups is presented in Table 2. Patients in the no reperfusion group had significantly higher frequency of patients older than 75 years compared to other two groups. Patients treated with USACT had the significantly higher frequency of patients with prior bleeding and with the chronic use of drugs which can be associated to bleeding. There were no patients with severe renal dysfunction in the USACT group.

All cause and PE-related mortality at 30 days

The difference in 30-day all-cause mortality almost achieved a statistically significant difference of 17.5% versus 11.5% versus 0.0% (log rank $p = 0.056$) when

Table 1. Clinical characteristics of the patients according to thromboembolic therapy.

	No reperfusion (n = 227)	Classic thrombolysis (n = 91)	EKOS (n = 24)	p
Age (years) ^a	66.3 ± 13.9	62.3 ± 15.3	59.2 ± 10.0	0.0111
Gender: male/female ^b	117 (52)/110 (48)	45 (49)/46 (51)	16 (67)/8 (33)	0.3132
PESI: >0/0 ^b	179 (83)/37 (17)	62 (78)/18 (22)	14 (58)/10 (42)	0.0152
Smoking: no/yes/ex ^b	138 (66)/45 (22)/25 (12)	72 (85)/10 (12)/3 (3)	15 (68)/6 (27)/1 (5)	0.0182
Malignancy: yes/no ^b	193 (85)/34 (15)	82 (90)/9 (10)	22 (92)/2 (8)	0.3682
Deep vein thrombosis: yes/no ^b	84 (37)/141 (63)	43 (48)/47 (52)	14 (58)/10 (42)	0.0532
BMI: <25/25–29.99/>30 ^b	100 (52)/53 (27)/41 (21)	26 (32)/30 (38)/24 (30)	6 (27)/10 (46)/6 (27)	0.0212
Peripheral artery disease: no/yes ^b	195 (86)/32 (14)	79 (87)/12 (13)	19 (79)/5 (21)	0.6272
Type 2 diabetes: no/yes ^b	174 (77)/52 (23)	73 (80)/18 (20)	22 (92)/2 (8)	0.2302
Coronary disease: yes/no ^b	34 (15)/193 (85)	11 (12)/80 (88)	2 (8)/22 (92)	0.5782
Stroke: no/yes ^b	208 (92)/19 (8)	87 (96)/4 (4)	21 (88)/3 (12)	0.3102
Bleeding: no/yes/yes in the last month ^b	212 (95)/5 (2)/7 (3)	81 (90)/3 (3)/6 (7)	20 (83)/3 (13)/1 (4)	0.0532
Anaemia: no/yes ^b	154 (76)/48 (24)	51 (65)/28 (35)	17 (71)/7 (29)	0.1382
COPD: no/yes ^b	194 (85)/33 (15)	83 (91)/8 (9)	23 (96)/1 (4)	0.1682
Chronic heart failure: no/yes ^b	178 (78)/49 (22)	82 (90)/9 (10)	22 (92)/2 (8)	0.0222
Duration of PE symptoms more than 7 days before hospitalisation no/yes	148 (70)/65 (30)	64 (80)/16 (20)	14 (58)/10 (42)	0.196
SO ₂ <90% or PaO ₂ <55 mmHg: no/yes ^b	104 (69)/47 (31)	48 (64)/27 (36)	16 (67)/8 (33)	0.7622
Heart rate ^a	102.3 ± 22.3	103.0 ± 18.4	98.3 ± 21.3	0.6261
Systolic blood pressure ^a	128.4 ± 25.0	121.0 ± 18.1	131.9 ± 24.3	0.0211
RVSP ^a	50.5 ± 16.8	54.6 ± 16.8	60.8 ± 19.5	0.0081
BNP pg/mL ^c	162.3 (77.2–387.8)	184.8 (108.0–500.0)	176.0 (109.6–232.0)	0.8823
BNP >100: no/yes ^b	32 (32)/68 (68)	14 (21)/54 (79)	4 (17)/19 (83)	0.1522
cTnl ng/mL	0.1 (0.0–0.2)	0.2 (0.0–0.6)	0.2 (0.0–0.6)	0.021
GFR ^d	66.0 (46.7–92.0)	66.0 (45.0–96.0)	93.0 (82.2–107.7)	0.0023
GFR: <60/>60 mL/min ^b	92 (40)/135 (60)	32 (35)/59 (65)	3 (12)/21 (88)	0.0232
GFR: <30/>30 mL/min	204 (90)/23 (10)	84 (92)/7 (8)	24 (100)/0 (0)	0.227
Leukocyte count × 10 ^e	10.3 (8.0–13.3)	10.9 (8.9–13.5)	8.6 (6.8–12.4)	0.0593
Haemoglobin ^c	132.0 (119.7–147.0)	130.0 (111.0–144.0)	140.5 (117.0–158.2)	0.1383

RVSP: right ventricular systolic pressure; GFR: glomerular filtration rate – creatinine clearance (mL/min); BNP: B-type natriuretic peptide; BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; SO₂: oxygen saturation; PaO₂: partial pressure of oxygen.

^aMean ± standard deviation.

^bNumber (%).

^cMedian (IQR).

Table 2. Factors associated with bleeding across the three treatment groups.

Risk factors for bleeding	No thrombolysis, n = 227	Classic protocols, n = 71	USACT, n = 24	p
Age more than 75	70 (31)	21 (23)	2 (8)	0.037
Surgery less than 3 weeks	36 (16)	15 (16)	7 (29)	0.253
History of clinically significant haemorrhagic events	14 (6)	10 (11)	5 (21)	0.032
Aspirin or any other medicine that can lead to bleeding	59 (26)	29 (32)	17 (71)	<0.001
Anaemia	54 (24)	31 (34)	7 (29)	0.169
GFR <30 mL/min	23 (10)	7 (8)	0 (0)	0.227

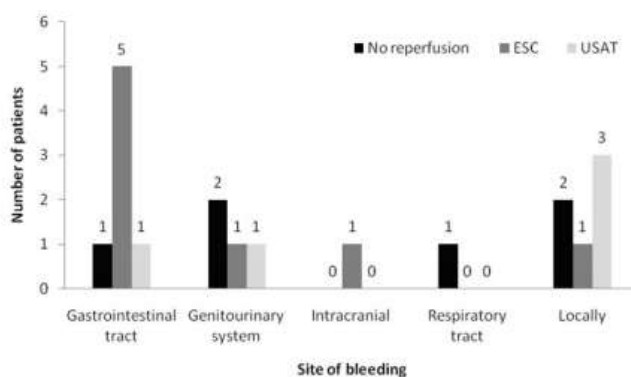
Number (%).

comparing conventional thrombolysis to no reperfusion and USACT group, respectively (Table 3). The 30-day pulmonary-related death was significantly lower in patients receiving no reperfusion and the USACT group when compared to conventional thrombolysis (3.5% vs. 0.0% vs. 11.0%; $p = 0.013$, respectively).

Analyzing the rate of all bleeding events in the first week after starting therapy, the highest bleeding event rate was in the USACT group (20.8% from 24 patients), while in the group receiving no reperfusion the rate was the lowest 2.3% (Table 3). However, three out of five bleeding events in the USACT group were the consequence of local, vascular access bleeding and additionally the absolute number of bleeding events was low which made meaningful comparison difficult. Without these 'local bleeds' there was no difference between the incidence of major bleeding in USACT group and conventional thrombolysis treatment group (Table 3). The distribution of sites of bleeding is presented on Figure 1. Gastrointestinal bleeding was the predominant site for bleeding in the group treated with conventional thrombolysis protocols. All other sites were rare. Only one patient in the no reperfusion group had fatal gastrointestinal bleeding.

Table 3. All-cause and PE-related mortality at 30-day and major bleeding at 7-day with and without vascular access site bleeding according the used treatment.

	Total N	NO N (%)	YES N (%)	p
All-cause mortality				
No reperfusion	227	201 (89)	26 (11)	0.056
Classic thrombolytic protocols	91	75 (82)	16 (18)	
EKOS	24	24 (100)	0 (0)	
Overall	342	300 (88)	42 (12)	
Pulmonary embolism as a cause of death				
No reperfusion	227	219 (97)	8 (3)	0.013
Classic thrombolytic protocols	91	81 (89)	10 (11)	
EKOS	24	24 (100)	0 (0)	
Overall	342	324 (95)	18 (5)	
All bleedings				
No reperfusion	227	221 (98)	5 (2)	<0.001
Classic thrombolytic protocols	91	83 (91)	8 (9)	
EKOS	24	19 (79)	5 (21)	
Overall	342	312 (95)	18 (5)	
Major bleeding without vascular access bleeding				
No reperfusion	227	221 (98)	4 (2)	0.021
Classic thrombolytic protocols	91	83 (91)	7 (8)	
EKOS	24	22 (92)	2 (8)	
Overall	342	326 (95)	16 (5)	

**Figure 1.** Distribution of patients within 30 days of initiating thrombolytic therapy in relation to the bleeding site.

Discussion

The treatment of patient with intermediate-risk PE with risk factors for bleeding is a common and challenging task. This study has shown that there was no death among the 24 patients with at least one bleeding risk factor treated with USACT therapy. However, PE related mortality was 3.5% in the group receiving no reperfusion and 11.0% in the group of patients treated with conventional thrombolysis therapy. Although all patients were normotensive and had RV dysfunction at admission which made them classified as intermediate risk, many other factors can influence the outcome. All three groups had some high-risk

features. Patients in no reperfusion group were older, had more patients with the history of severe renal failure and chronic heart failure, patients treated with conventional thrombolysis had lowest systolic blood pressure and patients treated with USACT had highest RV systolic pressure. The same happened with haemorrhagic risk factors. Patients older than 80 years unfortunately did not treated with USACT because of comorbidities, dementia, multiorgan dysfunction and too high bleeding risk. All these facts aggravate interpretation of results, but no mortality in 24 consecutive patients with intermediate-risk PE and with high proportion of patients with elevated BNP (82.6%) and



Image 1A and B. MDCT: massive thrombus (white arrow) in the right PA bifurcation (at least 7 days old according to symptom duration) before and after 20 h of EKOS therapy (2 mg tPA/h) (EKOS catheter on image 1B, white arrow). Image 1B. EKOS catheter placed in the right, lower lobar pulmonary artery. Image 1C. MDCT with EKOS catheter placed in lower right lobar branch 24 h after with significant reduction of thrombus mass around the catheter.

relatively high RV systolic pressure make this therapy an alternative option compared to only anticoagulation therapy and conventional thrombolysis.

If we exclude benign vascular access bleeding events, USACT therapy in patients with an identified increased risk of bleeding had similar rate of major bleeding associated to thrombolytic therapy according to ISTH criteria as conventional thrombolysis protocols (7.7% and 8.0%, respectively), though as the absolute number of bleeding events in the USACT group was low and it makes comparison challenging. The USACT therapy allowed the use of lowest dose of alteplase directly into the thrombus and enabled the best balance between lysis of thrombus and 'systemic lytic

state' which can cause haemorrhage [14]. Given this, a suitable indication for USACT might be patients with intermediate-risk PE with some features for higher mortality risk or higher bleeding risk. The majority of patients with a massive PE should not be treated with this method because they are likely to need faster reperfusion for hemodynamic stabilisation. However, combination of mechanical percutaneous thrombectomy with subsequent use of catheter based thrombolysis, especially USACT maybe the solution for high-risk PE patients with concomitant high-risk for bleeding. Also patients with intermediate and low-risk PE without other mortality risk factors should be treated with anticoagulant therapy because it is likely

to be sufficient for the prevention of recurrences of PE and possible fatal PE-related outcome.

The current guidelines do not recommend routine use of reperfusion therapy for patients with intermediate-risk PE mainly due to results of Pulmonary Embolism Thrombolysis Trial (PEITHO), the only large, randomized trial which compared the use of tenecteplase versus anticoagulant therapy in this cohort of patients [15]. The study showed unfavourable balance between benefit and harm. Although the primary end-point of efficacy was reached (death and decompensation significantly decreased with tenecteplase compared to anticoagulation alone, 2.6% vs. 5.6%), extracranial major bleeding (6.3% vs. 1.2%) and haemorrhagic stroke (2.4% vs. 0.2%) was also increased. However, soft echocardiographic inclusion criteria for RV dysfunction and use of troponin for the risk stratification of patients in this study resulted in the enrolment of patients who had lower risk or death from PE and older patients who were prone to bleeding. Moreover, tenecteplase has a higher rate of intracranial bleeding than other thrombolytic drugs in use. The Ultrasound Accelerated Thrombolysis of Pulmonary Embolism (ULTIMA) trial is the only randomised, controlled USACT trial for the treatment of intermediate-risk PE, where fixed, low dose tPA (10 or 20 mg) was infused via an EKOS catheter for 15 hours and was compared to anticoagulation alone [8]. The study randomized 59 patients and the primary end-point of decreasing RV/LV ratio at 24 hours was significantly better in USACT group versus heparin group without major bleeding in both groups. Only one access site groin haematoma was reported. Our results in a way support the results of both of these studies, because conventional protocols did not decrease the death rate but did increase bleeding whereas USACT therapy decreased PE-related mortality with no fatal or intracranial bleeding. The rate of bleeding was about 10% in the largest Single-arm, Multi-center Trial of EkoSonic Endovascular System and Activase for Treatment of Acute Pulmonary Embolism (SEATTLE II) study with 150 patients with massive and submassive PE without intracranial bleeding is similar to our data and groin haematoma was detected in three (2.0%) of patients and one was life threatening [11]. We described three clinically significant groin haematomas which required additional Doppler imaging and this finding potentiates the role of careful technique of EKOS catheter insertion with use of Doppler guidance to avoid the puncture of femoral artery.

Do we need ultrasound facilitation? There have been two key developments of EKOS treatment, one is

that a dose as low as 4–8 mg of tPA during 2 hours of EKOS therapy may be enough to achieve measurable hemodynamic decrease of RV overload in the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism (OPTALYSE PE) Trial [12]. The second development is that in older, massive thrombus that is resistant to systemic or catheter thrombolysis without ultrasound, it could be the case that ultrasound enables the penetration of thrombolytic drugs in older thrombus to permit subsequent reperfusion [16]. These two advantages suggest two ideal groups for EKOS therapy, high bleeding-risk intermediate-risk PE and subacute PE patients who are not hemodynamically stabilized. In our study all patients had at least one factor associated with higher bleeding risk and 10 out of 24 patients had symptoms of PE between 7 and 14 days. The results of the OPTALYSE trial were published after the majority of our patients were treated and we now think that for patients with acute PE lower dosages of tPA through the EKOS system should be used. Additionally, for the patients with subacute PE with symptoms lasting for more than 7 days a larger dose and longer infusion of tPA should be used, perhaps in keeping with the ULTIMA protocol, but further investigation about the thrombus burden, duration of PE symptoms and the technique of EKOS use are needed. To date there is only one published meta-analysis comparing catheter directed treatment with USACT for PE and yet there is no data to confirm that either one or another methods are more efficient and safer [17].

The appropriate selection of patients, considering the PE-related mortality risk, bleeding risk, comorbidities and the duration of PE is the key for optimal individualized treatment.

Study limitations

This is a retrospective, small, non-randomised study which is in fact hypothesis generated. Three treatment options for the intermediate risk PE patients was compared regarding 30-day all-cause, PE-related mortality and 7-day major bleeding. The possibility of bias was huge considering retrospective nature of the study. The bleeding risk was also difficult to compare. The patients in USACT were younger and without severe renal failure, but with more frequently history of previous bleeding, use of drugs which can be associated to bleeding and recent surgery compared to other two groups. We prespecified some important and common risk factors for bleeding. Nevertheless, there are

several other risk factors for bleeding which are not included in this study and the results could not be generalized. For instance, patients with severe renal or liver failure and patients older than 80 years were not presented in the USACT group. Unfortunately, patients who were maybe good candidate for USACT in hospitals without USACT facility could not be transferred to two hospitals with this and this "institution related treatment bias" was also presented in the study.

Conclusion

The current study has shown that USACT therapy might be effective in decreasing early mortality in patients with intermediate-risk PE and some additional risk factors (BNP elevation and high RVSP) who had one or more risk factors for bleeding.

Future investigations should be performed to identify for the best place of USACT therapy and according to our experience and results, patients with intermediate-risk PE and some higher risk features with positive factors for bleeding and patients diagnosed in the subacute phase of PE with severe symptoms represent the best candidates for this type of therapy.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

References

- [1] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 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) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014;35:3033–3069.
- [2] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149:315–352.
- [3] Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:2414–2421.
- [4] Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36:605–614.
- [5] Abraham P, Arroyo DA, Giraud R, et al. Understanding haemorrhagic risk following thrombolytic therapy in patients with intermediate-risk and high-risk pulmonary embolism: a hypothesis paper. *Open Heart*. 2018;5:e000735.
- [6] Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, et al. Catheter-directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of modern literature. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23:821–829.
- [7] Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, et al. A meta-analysis of outcome of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6:530–540.
- [8] Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129:479–486.
- [9] Hepburn-Brown M, Darvall J, Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management. *Intern Med J*. 2018;49:15–27.
- [10] Mangi MA, Rehman H, Bansal V, et al. Ultrasound assisted catheter-directed thrombolysis of acute pulmonary embolism: a review of current literature. *Cureus*. 2017;9:e1492.
- [11] Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al., SEATTLE II Investigators. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: The SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1382–1392.
- [12] Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1401–1410.
- [13] Schulman S, Kearon C. Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations and antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005; 3:692–694.
- [14] Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2014;35:758–764.
- [15] Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014; 370:1402–1411.
- [16] Edla S, Rosman H, Neupane S, et al. Early versus delayed use of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in patients with acute submassive pulmonary embolism. *J Invasive Cardiol*. 2018;30: 157–162.
- [17] Czaplicki C, Albadawi H, Partovi S, et al. Can thrombus age guide thrombolytic therapy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7:S186–S196.



VOJNOSANITETSKI PREGLED
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
Crnotravska 17, 11 000 **Beograd, Srbija**
Tel/faks: +381 11 2669689
vsp@vma.mod.gov.rs

ACCEPTED MANUSCRIPT

Accepted manuscripts are the articles in press that have been peer reviewed and accepted for publication by the Editorial Board of the *Vojnosanitetski Pregled*. They have not yet been copy edited and/or formatted in the publication house style, and the text could still be changed before final publication.

Although accepted manuscripts do not yet have all bibliographic details available, they can already be cited using the year of online publication and the DOI, as follows: article title, the author(s), publication (year), the DOI.

Please cite this article **THERAPEUTIC ROLE OF SELECTIVE PREOPERATIVE EMBOLIZATION IN PATIENTS WITH PARAGANGLOMAS OF HEAD AND NECK**

TERAPIJSKA ULOGA SELEKTIVNE PREOPERATIVNE EMBOLIZACIJE U PACIJENATA SA PARAGANGLIOMIMA GLAVE I VRATA

Authors Igor Sekulić*, Aleksandar Jovanovski*, Dejan Kostić*, Srboľjub Stošić†, Jelena Bošković-Sekulić‡, Jelena Stevanović*, Nemanja Rančić*, *Vojnosanitetski pregled* (2019); Online First October, 2019.

UDC:

DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP1908091215>

When the final article is assigned to volumes/issues of the Journal, the Article in Press version will be removed and the final version appear in the associated published volumes/issues of the Journal. The date the article was made available online first will be carried over.

THERAPEUTIC ROLE OF SELECTIVE PREOPERATIVE EMBOLIZATION IN PATIENTS WITH PARAGANGLOMAS OF HEAD AND NECK

TERAPIJSKA ULOGA SELEKTIVNE PREOPERATIVNE EMBOLIZACIJE U PACIJENATA SA PARAGANGLIOMIMA GLAVE I VRATA

Igor Sekulić, Aleksandar Jovanovski*, Dejan Kostić*, Srboľjub Stošić†, Jelena Bošković-Sekulić‡, Jelena Stevanović*, Nemanja Rančić*

(Igor Sekulić and Aleksandar Jovanovski: both authors contributed equally to this manuscript and share the first authorship)

Institute of Radiology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

†Clinic for Maxillofacial Surgery, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

‡Center for Urgent medicine, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Corresponding author: Dejan Kostić, MD, PhD, Military Medical Academy, Crnotravska 17, Belgrade, Serbia, drdkostic@gmail.com

Short title: Embolization of paraganglomas

Abstract

Background/Aim. are rare hypervascular neoplasms. The aim of this study was to present experience in treatment of paragangliomas with preoperative embolization. **Methods.** This is a retrospective cross-sectional study of 10 patients (7 women and 3 men; median age 55 years) with paragangliomas who were embolized before surgery. **Results.** Three had tympanicum paragangliomas, two carotid body, three jugulare and two jugulare-tympanicum paragangliomas. During the operation, 9 out of 10 patients didn't have bleeding which would require blood transfusion. One patient received 1130 ml of blood transfusion due to surgical complication. **Conclusion.** Adequate preoperative selective embolization of paragangliomas is essential in the preoperative preparation of these patients, because this strategy is feasible with low complications rates.

Key words: paragangliomas; embolization; blood transfusion; intraoperative blood replacement; imaging methods

Abstrakt

Uvod/Cilj. Paragangliomi su retke hipervaskularne neoplazme. Cilj rada je bio da se prikaže iskustvo u lečenju paraganglioma preoperativnom embolizacijom. **Metode.** Ovo je retrospektivna studija preseka 10 pacijenata (7 žena i 3 muškaraca; medijana godina starosti je 55) sa paragangliomima koji su bili embolisani pre operacije. **Rezultati.** Tri pacijenta su imala timpanične paragangliome, dva karotidne, tri jugulare i dva jugularno-timpanične paragangliome. Tokom operacije, 9 od 10 pacijenata nije imalo krvarenje koje je zahtevalo nadoknadu krvi. Jedan pacijent je dobio 1130 ml krvi zbog hirurške komplikacije. **Zaključak.** Adekvatna preoperativna selektivna embolizacija paraganglioma je osnovna tehnika u preoperativnoj pripremi ovih pacijenata, jer je ova procedura izvodljiva sa niskom stopom komplikacija.

Ključne reči: paragangliom; embolizacija; transfuzija krvi; intraoperativna nadoknada krvi; metode vizualizacije

Introduction

Paragangliomas (glomus tumors or chemodectoma) are rare hypervascular neoplasms. They arise from paraganglionic cells located in the walls of blood vessels or in specific nerves . They can be located in the carotid body (glomus caroticum) as the most common site , tympanic plexus (glomus tympanicum), located within the adventitia layer of the jugular bulb wall (glomus jugulare) and vagal nerve typically near the jugular foramen. The rare locations are trachea, larynx and nose cavity . In most cases these tumors are benign, slow-growing and locally desctrutive neoplasms, and a small percentage of tumors produce catecholamines . The incidence of the paragangliomas is one per million people , where head and neck paragangliomas comprise three per cent of all paragangliomas . The majority of these tumors manifest in the fifth and sixth decade of life, predominantly in women .

Symptoms depend on the localization and type of paraganglioma. Glomus tympanicum causes conductive hearing loss, pulsatile tinnitus which is synchronized with the heart beat, and on the rare occasion otorrhea hemorrhage. Glomus jugulare tumors can cause jugulare foramen syndrome (paresis of cranial nerve IX and X), which is pathognomonic for this type of tumor. Paragangliomas may also present as hypertension and tachycardia if they are functional catecholamine-producing tumors (dopamine, norepinephrine, somatostatin), and rarely producing vasoactive intestinal polypeptide, calcitonin .

Otoscopic examination shows characteristic reddish-blue pulsatile mass, localized behind the tympanic membrane . Classical radiography (X-ray) of the skull base can show widening of the foramen jugulare. Clinical diagnosis is confirmed by imaging methods - Ultrasound (US), computed tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI). Images with bone window are used for better visualization of the bone resorption caused by the glomus tympanicum. MRI is important for assessing the soft tissue involvement. T1 and T2 sequencies after gadolinium enhancement are mainly used, and sometimes fat-suppression sequences . Combination of CT and MRI is the gold standard for diagnoses of these tumors . Digital subtraction angiography (DSA) is very important and is used for the identification of tumor feeding arteries during embolization planning .

Therapy for the paragangliomas is total surgical resection, but because of its rich vascularization and high risk of hemorrhage, preoperative embolization is beneficial for reducing blood loss in the surgical field .

The aim of this study was to present experience in treatment of paragangliomas with preoperative embolization.

Methods

This is a retrospective cross-sectional study of 10 patients with paragangliomas who were embolized before surgery. We included all patients who were embolized before surgery of paragangliomas during the seven-year period, from 2012-2018. Patients with paragangliomas were treated with preoperative embolization using sclerosing agent (smaller particles from 100-300 microns) in the Institute of Radiology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia, and total surgical resection with a function preserving intent in Surgical Clinics Group in Military Medical Academy. We retrospectively analyzed the patient's medical and imaging records.

After clinical examination as part of the diagnostics, a Multi Slice Computed Tomography (MSCT) examination was performed (64- and 128-slices MSCT, Aquilion system, Toshiba®; field of view 20 cm, section thickness 1 mm, contrast material volume 80 mL (joheksol), contrast material injection rate 3 mL/s). The MSCT examination was used to assess tumor size, relationship to surrounding anatomical structures and tumor vascularization.

After clinical diagnosis, patients were underwent imaging diagnosis with US (Figures 1A and 1B) and CT (Figures 2A, 2B and 2C) and preoperative endovascular embolization. Preoperative embolization started with a diagnostic digital subtraction angiography (DSA) via a transfemoral Seldinger approach. Right transfemoral access was obtained using a 6 Fr sheath-guiding catheter (Merit Medical). A guide wire (length 150 mm and 0.035 In) and 5 Fr diagnostic angiographic catheter (SIM II or JB Terumo® or Optitorque®) was then advanced into the common carotid artery on the side the tumor resided. After that, injection of radiocontrast joheksol (Omnipaque®, GE Healthcare Ireland limited, Ireland) by Avanti avast® pump (rate flow 6 mL/s) was used to visualize vascularization of tumor-digital subtraction angiography (DSA) (Figure 3A). Angiography was performed via the diagnostic catheter, placed into common carotid artery and other blood vessels, to determine the arterial feeders of the tumor.

After completion of the diagnostic angiogram, a 2.7 Fr microcatheter (Progreat®, Terumo interventional systems) was placed through the diagnostic catheter and advanced into selective branches of arteries where selective arteriograms could be performed for improved tumor visualization (Figure 3B). Smaller particles (100-300 microns, Bead Block-, BTG International

Ltd, UK) was used for embolization. Beads were placed in one ml syringes which were attached to the microcatheter and injected in pulses that were synchronized with systolic heartbeat monitored by radioscopy (Figure 3C). If flow to the tumor was not diminished, larger bead sizes were incrementally selected until there was cessation of flow or reflux of contrast along the microcatheter. This technique was repeated for all branches that were large enough to accommodate the microcatheter. A final angiogram from the common carotid artery was performed to evaluate the degree of embolization and ensure patency of the internal carotid artery circulation (Figure 3D).

After embolization, paragangliomas were resected . A retro-auricular tympanic access route with canaloplasty was used for paragangliomas in the middle ear. Depending on the location and size of the paragangliomas, an endaural approach to the middle ear with additional mastoidectomy and myringoplasty was performed. Ossicular reconstruction was performed if required.

The surgical technique for carotid body paragangliomas included precise anatomic dissection and vascular control prior to attempted tumor excision . The dissection to remove the carotid body paraganglioma was carried out along the arterial subadventitial plane to allow for complete local tumor excision, as well as preservation of critical vascular structures (Image 1). Postoperative care included close pharmacologic control of systolic blood pressure and postoperative clinical neurologic evaluation.

Complete statistical analysis of data was performed using the statistical software package, PASW Statistics 18 [SPSS (Hong Kong) Ltd., Hong Kong]. All variables were presented as frequency of certain categories. Chi-square test was used for analyzing the significance of differences of categorical variables. Continuous variables were presented as median and interquartile range (IQR) and were compared using nonparametric Mann-Whitney U test. Distribution normality was tested using the Shapiro-Wilk Normality Test (number of subjects was < 50). All analyses were estimated at $p < 0.05$ level of statistical significance.

Ethical Statement: All procedures performed in our study with human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the Helsinki declaration or comparable ethical standards.

Results

We analyzed data from 10 patients with paragangliomas (7 women and 3 men), median age 55.0 years, with IQR from 49.75 to 61.25 years who were treated with embolization before surgery (Table 1). Female patients were statistically significantly older in comparison to males (Mann-Whitney test; $p=0.017$) (median age of males and females was 49.0 and 59.0 years, respectively).

Three patients had glomus tympanicum, two with carotid body, three with jugulare and two with jugulare-tympanicum glomus tumor (Table 1). Seven patients had right side paraganglioma, while two patients had left side tumor and one patient had tumors on both side. Largest tumor diameter median was 29.0 mm with IQR from 24.0-32.5 mm. During the operation 9 out of 10 patients didn't have bleeding which would require blood transfusion. One patient who had jugulare-tympanicum glomus tumor received 1130 ml of blood transfusion because of the hemorrhage from carotid sinus during the surgical intervention.

Table 2 shows the clinical characteristics of patients treated in this study. Most patients with paragangliomas had arterial hypertension (six patients) and hearing impaired (also six patients). Five patients had tinnitus, and six patients had pulsations in the ears. Only three patients had ear pain. On MSCT examination, five patients had osteolysis.

Median number of tumor feeder branches was 1.5 (Table 2). Five tumors had one feeder branch, and five tumors had two or three feeder branches. In our patients we showed that is embolization had the extent of devascularization of the paragangliomas 100% in all patients.

Discussion

Paragangliomas are rare hypervascular neoplasms, whose surgical resection is at great risk for intraoperative bleeding. Therefore, preoperative reduction of perfusion of these tumors with embolization is very important for reducing the risk of bleeding, both for the patient and for the operation performed by surgeon .

Our results show that preoperative embolization using small sized beads (100-300 microns) with superselective access to arterial feeders, results in almost complete tumor devascularization by 100% patients.

The results from our study in 10 patients showed that devascularization eliminated the need for intraoperative blood transfusion. An exception was one patient who required significant blood transfusion during surgery (1130 ml) due to the hemorrhage from carotid sinus.

Surgical resection of paragangliomas can be complicated due to massive bleeding because of their high vascularity . With the evolution of preoperative planning, surgical techniques, and diagnostic evaluations, the risk of artery injury are minimal . The risk of injury to the carotid artery following treatment of carotid body tumors is size specific: tumors larger than 5 cm are likely to require carotid reconstruction. Unlike jugulo-tympanic paragangliomas and carotid body tumors, vagal paragangliomas are not closely associated with the carotid artery, although the internal carotid artery may be involved in its petrous portion in advanced disease. Rarely, injury may occur, even with adequate surgical exposure and microsurgical technique. If the patient is at high risk for vessel injury within the petrous carotid portion and balloon occlusion testing has been safely and satisfactorily performed, then the surgeon may consider permanent preoperative occlusion of the carotid distal to the tumor.

Preoperative embolization of paragangliomas is a very safe adjuvant therapy before surgical resection . Bead embolization dramatically reduced tumor vascularity. The classic angiographic appearance of a paraganglioma is that of a hypervascular mass with robust feeding arteries and intense tumor blush . Successful embolization hinges upon occlusion of all feeding vessels, based upon DSA . A delay of 1-2 days between embolization and total surgical resection allows time for local edema or inflammation to resolve with minimal time for revascularization or recruitment of feeding arteries . The effectiveness of embolization hinges upon occlusion of the feeding tumoral vessels of paragangliomas. The catheterization technique should be superselective, aiming only for feeding vessel of the paraganglioma .

Other studies show reduction of 60% to 68% intraoperative blood loss in patients who underwent preoperative embolization when compared with those who did not . In the study by White et al. it was shown that post-embolization angiography revealed an average decrease in blood flow to tumor of 75% . An 80-90% reduction in tumor vascularity is often obtained . The intraoperative blood loss for each tumor type was 289 ml for carotid body, 243 ml for glomus vagale, and 1018 ml for glomus jugulare. Larouere et al. showed that the average blood loss for the embolized patients was 650 ml (range from 500-1000 ml). In the nonembolized patients, the average blood loss was 1375 ml (range from 1200-1725 ml) .

Jackson et al. suggested that preoperative embolization in the patients with paragangliomas leads to a decrease in intraoperative blood loss and operative time. The mean estimated blood loss among the patients with embolization was 0.52 standard deviations lower (0.77 to 0.28 lower) than that of patients without embolization.

Therapy for paragangliomas is total surgical resection, but because of its rich vascularization and high risk of hemorrhage, preoperative embolization is beneficial for reducing blood loss in the surgical field. On the other hand, for small localized glomus tympanicum tumors, transcanal endoscopic ear surgery is a favorable surgical method. These tumors present high bleeding risk during resection. Embolization can be curative with surgical resection, palliative or supportive, but the main reason for this procedure is to detect and obliterate the abnormal vascular structures of the tumor. This way it is possible to decrease the vascularity and volume of the tumor, and make it safer for the surgery.

Limitations of this study: Unlike other reported studies, there is no control group of non-embolized tumors to compare embolization efficacy as manifest by operative blood loss. We also had a small number of these patients.

Conclusion

Adequate preoperative selective embolization of paragangliomas is essential in the preoperative preparation of these patients, because this strategy is feasible with low complications rates.

REFERENCES

1. Devuyt L, Defreyne L, Praet M, Geukens S, Dhooge I. Treatment of glomus tympanicum tumors by preoperative embolization and total surgical resection. *Am J Otolaryngol.* 2016;37(6):544-51.
2. Blackburn W, Leung G, Morash C. Brain Tumour Foundation Award 2007. Glomus jugulare tumours: are they really so benign? *Can J Neurosci Nurs.* 2007;29(2):21-8.
3. Kocur D, Ślusarczyk W, Przybylko N, Hofman M, Jamróz T, Suszyński K, et al. Endovascular Approach to Glomus Jugulare Tumors. *Pol J Radiol.* 2017;82:322-6.

4. *Tasar M, Yetiser S.* Glomus tumors: therapeutic role of selective embolization. *J Craniofac Surg.* 2004;15(3):497-505.
5. *Larouere MJ, Zappia JJ, Wilner HI, Graham MD, Lundy LB.* Selective embolization of glomus jugulare tumors. *Skull Base Surg.* 1994;4(1):21-5.
6. *Persky M, Tran T.* Acquired Vascular Tumors of the Head and Neck. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(1):255-74.
7. *Wax MK, Briant TD.* Carotid body tumors: a review. *J Otolaryngol.* 1992;21(4):277-85.
8. *Gardner P, Dalsing M, Weisberger E, Sawchuk A, Miyamoto R.* Carotid body tumors, inheritance, and a high incidence of associated cervical paragangliomas. *Am J Surg.* 1996;172(2):196-9.
9. *Moscote-Salazar LR, Dolachee AA, Narvaez-Rojas A, AlSaadi HA, Najim AA, Khudhair jassam A, et al.* Preoperative embolization of skull-base tumors: Indications, utility, and concerns. *J Acute Dis.* 2019;8(3):89-94.
10. *Tokgöz SA, Saylam G, Bayır Ö, Keseroğlu K, Toptaş G, Çadallı Tatar E, et al.* Glomus tumors of the head and neck: thirteen years' institutional experience and management. *Acta Otolaryngol.* 2019;139(10):930-3.
11. *Hu K, Persky MS.* Treatment of Head and Neck Paragangliomas. *Cancer Control* 2016;23(3):228-41.
12. *Wasserman PG, Savargaonkar P.* Paragangliomas: classification, pathology, and differential diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34(5):845-62, v-vi.
13. *White JB, Link MJ, Cloft HJ.* Endovascular embolization of paragangliomas: A safe adjuvant to treatment. *J Vasc Interv Neurol.* 2008;1(2):37-41.
14. *Persky MS, Setton A, Niimi Y, Hartman J, Frank D, Berenstein A.* Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas--a team approach. *Head Neck.* 2002;24(5):423-31.
15. *Antonelli AR, Cappiello J, Di Lorenzo D, Donajo CA, Nicolai P, Orlandini A.* Diagnosis, staging, and treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA). *Laryngoscope.* 1987;97(11):1319-25.
16. *Pryor SG, Moore EJ, Kasperbauer JL.* Endoscopic versus traditional approaches for excision of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope.* 2005;115(7):1201-7.
17. *Tasar M, Yetiser S.* Glomus tumors: therapeutic role of selective embolization. *J Craniofac Surg.* 2004;15(3):497-505.

18. Jackson RS, Myhill JA, Padhya TA, McCaffrey JC, McCaffrey TV, Mhaskar RS. The Effects of Preoperative Embolization on Carotid Body Paraganglioma Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153(6):943-50.
19. Ohki M, Kikuchi S. A Small Glomus Tympanicum Tumor Resected by Minimally Invasive Transcanal Endoscopic Approach. *Case Rep Otolaryngol.* 2019;2019:5780161. doi: 10.1155/2019/5780161.
20. Mourad M, Saman M, Stroman D, Brown R, Ducic Y. Evaluating the role of embolization and carotid artery sacrifice and reconstruction in the management of carotid body tumors. *Laryngoscope.* 2016;126(10):2282-7.

PAPER ACCEPTED

Table 1

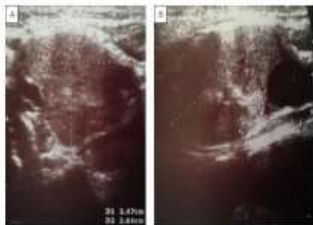
Demographic and clinical characteristics of patients with paragangliomas

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10
Gender	Male	Female	Female	Male	Female	Female	Female	Female	Male	Female
Age (year)	50	61	65	46	59	52	53	62	49	57
Glomus	tympanicum	carotid body	jugulare	tympanicum	tympanicum	carotid body	jugulare	jugulare-tympanicum	jugulare	jugulare-tympanicum
Side	left	right	both	left	right	right	right	right	right	right
Tumor diameter (mm)	26	30	39	32	12	24	24	28	30	34
Blood transfusion (ml)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1130

Table 2**Clinical symptoms and signs of patients with paragangliomas**

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10
Arterial hypertension	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No
Heart arrhythmia	No	No	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No
Hearing impaired	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
Types of Hearing Loss	Conductive	-	-	Conductive	Mixed	-	Sensorineural	Sensorineural	-	Mixed
Tinnitus	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes
Pulsation in the ears	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
Bleeding from ear	Yes	No	No	No	Yes	No	No	Yes	No	No
Ear pain	No	No	No	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes
Visualization of tympanic membrane	No	No	No	No	Yes	No	Yes	No	No	No
Color of tympanic membrane	-	-	-	bluish	-	-	-	bluish	-	-
Dizziness	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes
Vomiting	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes
Nistagmus	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Osteolysis	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
Number of feeder branches	1	1	2	1	3	1	2	1	2	3

Fig. 1- Ultrasonic finding- heteroechoic, dominant hyperechoic change, relatively clearly limited: A- Anteroposterior x craniocaudal diameter about 25 x 27 mm; B- lateral-lateral diameter about 19 mm



PAPER ACCEPTED

Fig. 2- MSCT findings of the neck- hypervascular expansive lesions at the level of bifurcation of common carotid artery which moves the external and internal carotid arteries: carotid glomus: A- coronal; B- sagittal; C- axial slices

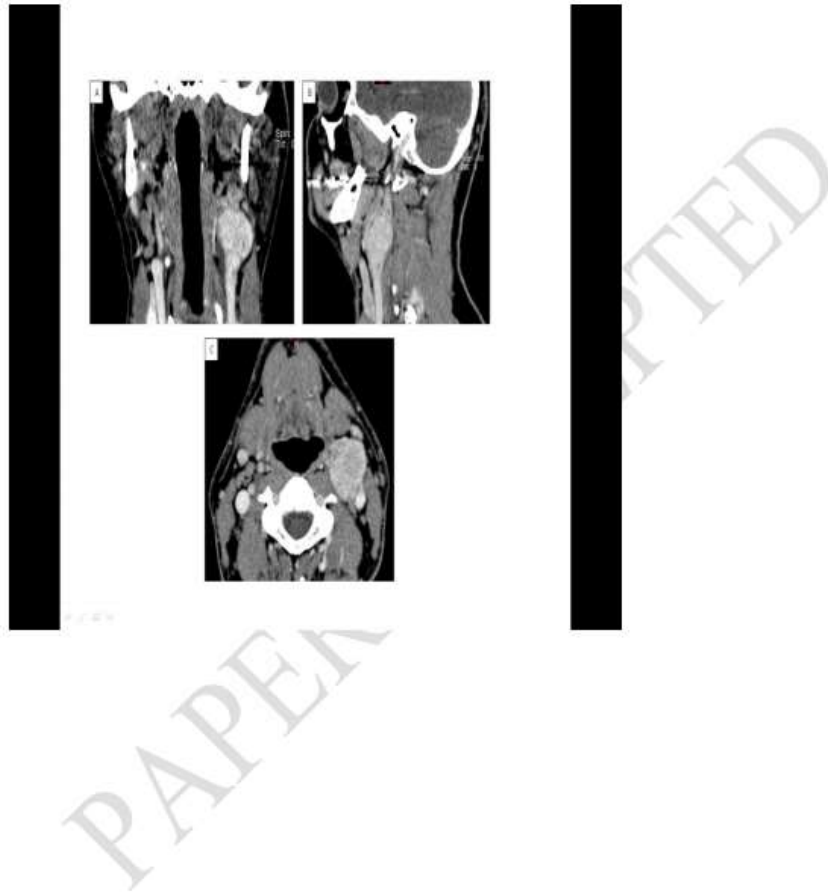


Fig. 3- A: Angiography at the level of bifurcation of common carotid artery by 5 Fr diagnostic angiographic catheter (Terumo®) showed hypervascular tumor change, which moves the external and internal carotid arteries: carotid glomus; The tumor is dominantly vascularized from the pronounced, tortuous ascending pharyngeal artery; B: Selective catheterization of external carotid arteries through the diagnostic catheter and supraselective catheterization of ascending pharyngeal artery by Progreat (Terumo®) microcatheter; C: Control angiography through microcatheter after the application of embolization agent (Bead Block-) size 100-300µm; D: Control angiography through the diagnostic catheter in the common carotid artery after embolization with complete tumor devascularization

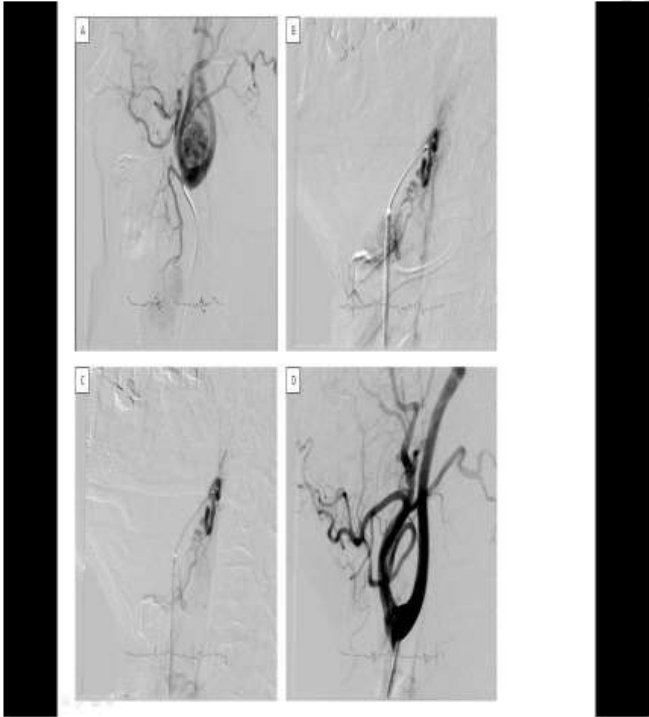
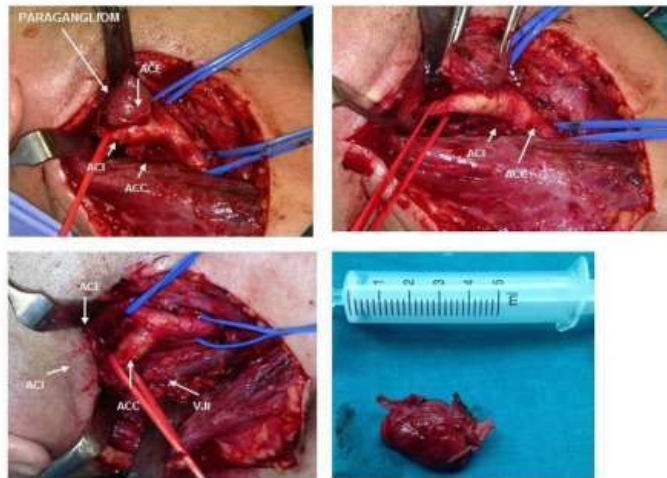


Image 1. Surgical resection of carotid body tumor; ACI, internal carotid artery; ACE, external carotid artery, ACC, common carotid artery



PAPER

Received on August 9, 2019.

Revised on October 11, 2019.

Accepted October 24, 2019.

Online First October, 2019.

PREOPERATIVE ENDOVASCULAR EMBOLISATION OF THE SYMPTOMATIC HEMANGIOMA IN 7TH THORACIC VERTEBRAE: CASE REPORT

Igor Sekulić¹, Aleksandar Jovanovski¹, Jelena Stevanović¹, Jelena Bosković-Sekulić², Dragan Dulović², Nemanja Rancić³

¹Institute of Radiology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

²Center for Urgent medicine, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PREOPERATIVNA ENDOVASKULARNA EMBOLIZACIJA SIMPTOMATSKOG HEMANGIOMA SEDMOG TORAKALNOG PRŠLJENA: PRIKAZ SLUČAJA

Igor Sekulić¹, Aleksandar Jovanovski¹, Jelena Stevanović¹, Jelena Bosković-Sekulić², Dragan Dulović², Nemanja Rancić³

¹Institut za radiologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

³Urgentni centar, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac, Srbija

Received / Prilijen: 03.10.2018

Accepted / Prihvaćen: 30.11.2018

ABSTRACT

Although, as asymptomatic, they appear in about 10-12% of the worldwide population, vertebral hemangiomas are symptomatic in about 0.9-1.2% of all the cases.

We showed the case of the symptomatic hemangioma in the 7th thoracic vertebrae in 67 year old patient, that was successfully preoperative embolised. Magnetic resonance imaging (MRI) detected the tumor in the body of 7th vertebrae with mass effect on the anterior aspect of the spinal cord. Multidetector computed tomography (MDCT) imaging describes this tumor as hemangioma that is in the body of the Th7 vertebrae and in the both pedicles. We performed selective and supraseductive spinal angiography which showed pathological vascularisation of the tumor, and then the tumor was embolised. The control angiography detected the reduction of the tumor blood vessels, as a sign of the successful embolisation. Ten days after embolisation, the patient went through corporectomia of the Th7 and the stabilization of the thoracic spine was performed. Intraoperative blood transfusion in our patient was 930 mL, while expected blood transfusion during the surgical intervention without preoperative embolisation is about 1600 mL.

Method of choice in conditions with neurological compressive symptoms caused by vertebral hemangioma is surgery for the decompression of the nerve structures. Embolisation of aggressive vertebral hemangioma is recommended and preoperatively performed for the intraoperative hemorrhage reduction and decreasing of intraoperative complications.

Keywords: hemangioma; spine; spinal cord compression; angiography; embolisation, therapeutic; hemorrhage

SAŽETAK

Iako se, kao asimptomatski, sreću u oko 10-12% opšte populacije, hemangiomi kičmenih pršljenova su simptomatski u oko 0,9-1,2% od svih slučajeva.

Prikazali smo slučaj simptomatskog hemangioma sedmog torakalnog (Th7) pršljena kod bolesnice stare 67 godina, koji je preoperativno uspešno embolisan. Pregled magnetskom rezonancom je pokazao tumorsku promenu u telu Th7 pršljena sa "mass" efektom na prednji aspekt kičmene moždine. Na pregledu skenerom promena je okarakterisana kao hemangiom koji zahvata telo Th7 pršljena i oba pedikla. Učinjena je selektivna i supraseduktivna spinalna angiografija na kojoj je prikazana patološka vaskularna mreža tumora, a nakon toga izvršena je embolizacija. Na kontrolnoj angiografiji uočena je redukcija vaskularne mreže tumora, kao znak uspešne embolizacije. Nakon 10 dana od embolizacije pacijentkinji je učinjena korporektomija Th7 i izvršena stabilizacija grudne kičme. Intraoperativna nadohnada krvi kod našeg pacijenta iznosila je 930 ml, dok je očekivana količina krvi za nadohnadu bez preoperativne embolizacije oko 1600 ml.

U stanjima sa neurološkim kompresivnim simptomima, metoda izbora u terapiji vertebralnih hemangioma je hirurška intervencija u cilju dekompresije nervnih struktura. Embolizacija agresivnih vertebralnih hemangioma se preporučuje i izvodi preoperativno u cilju smanjenja intraoperativnog krvarenja i time mogućih intraoperativnih komplikacija.

Ključne reči: hemangiom; kičma; kompresija kičmene moždine, angiografija, embolizacija, terapijska; hemoragija

ABBREVIATIONS

Th7- 7th thoracic vertebrae

MRI- Magnetic resonance imaging

MDCT- Multidetector computed tomography

sciendo

Ser J Exp Clin Res 2017; 1-1
DOI: 10.2478/SJECR-2018-0065

Corresponding author: Nemanja Rancić, MD, PhD,
Institute for Radiology Military Medical Academy, Belgrade, Tel +381638524443, E-mail: nccc84@hotmail.com



INTRODUCTION

Aggressive vertebral hemangiomas are benign vascular tumours that don't give metastases, instead they go through posterior cortex of the involving vertebrae, spread in epidural space and cause compression on the spinal cord with destabilisation of the spine (1). In cases like this surgery is necessary for the decompression of spinal cord and stabilisation of the spine (2). Most vertebral hemangiomas are asymptomatic and are detected in about 10-12% of the worldwide population (3-6). Symptomatic vertebral hemangiomas occur in about 0.9-1.2% of all the cases (7, 8).

Percutaneous embolisation with alcohol in the combination with percutaneous vertebroplastic didn't give satisfying results in motoric deficit elimination (9). Because of the rich vascularisation of hemangioma, hemorrhage is common surgical complication, that sometimes may endanger the life of the patient (1, 10). Spinal hemangioma embolisation with endovascular approach under the control of fluoroscopy can reduce intraoperative hemorrhage (11). Embolic agents such as embolisation fluid, sclerozation fluid, embolisation particles and mechanical occlusion devices are used for the embolisation (11-14).

The purpose of our case report is to present the case of the patient with hemangioma in the Th7 vertebrae that has undergone the surgery after embolisation and corporectomia with spinal stabilization.

CASE REPORT

The sixty-seven year old patient was hospitalised due to the progressive weakness of the lower extremities with the urgent urination, positive Babinski reflex on the right side and an increased sensitivity level at Th7 on both sides. The MRI imaging of thoracic spine with the intravenous application of paramagnetic contrast showed changed signal intensity of Th7 vertebrae, with symmetrical epidural extension, foraminal and paravertebral to the right, which with its MRI characteristics (the increased signal intensity in T2W/STIR sequence, decreased in T1W with significant postcontrast increase of signal intensity) can relate to a wider differential diagnosis including aggressive hemangioma. Circular changes with similar MRI characteristics described in vertebral bodies of C7, Th2, Th6 and Th9, can be atypical hemangiomas (Figures 1 and 2).



Figure 1. Left and middle: MRI axial and sagittal cross-section in the T2W sequence show an inhomogeneously elevated signal intensity with the capture of the posterior elements to the right and the epidural spreading on both sides and compression of the anterior aspect of the spinal cord. Right: The lesion shows a significant increase in the intensity of the signal postcontrast. Oval changes in similar MRI characteristics in Th2 and Th6 vertebral bodies are also visible.



Figure 2. The MDCT examination of the thoracic spine shows rough vertical bone trabecules in the Th7 vertebral bodies.

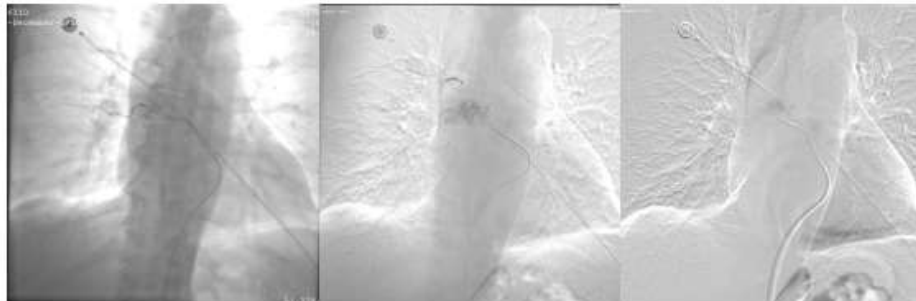


Figure 3. Left - Selective angiography of the VII intercostal artery (a pathological network in the body Th7- hemangioma); Middle - Supraselective angiography with more distinctive presentation of the pathological vascular network in the Th7 vertebral bodies; Right - Supraselective angiography after embolisation- significantly reduced pathological network of hemangioma is detected

The MDCT imaging with and without intravenously applied contrast describes changes in Th7 vertebrae as a highly suspected of hemangioma that occupies vertebral body and both of the pedicles.

Transcatheteric spinal angiography and embolisation are preoperatively carried out. Catheter was selectively placed via right transfemoral approach in the intercostal artery on the level inferior part of Th7 vertebral body that goes under inferior part of the seventh rib on the right side. The contrast was applied and angiography was performed showing pathological vascularisation inside the right aspect of Th7 vertebral body. Then, embolisation particles of Embosphere 250 μ m and 500 μ m were selectively and supraselectively applied in tumour feeding artery. Control angiography showed a reduction of tumour vascularisation, no sign of blush and retention of contrast in tumour and feeding artery, as a sign of successful embolisation (Figure 3).

Six days after embolisation in our hospital, the surgery was performed for decompression and stabilisation of the spinal cord. Left thoracotomy and corpectomy of Th7 vertebrae was performed as the stabilisation of thoracic spine with the expanding titanium graft (Figure 4). Patient received 930 ml of blood transfusion during the surgical intervention.

Pathohistological analyses after resection of the Th7 vertebrae confirmed that it is cavernous hemangioma.

DISCUSSION

Vertebral hemangiomas are benign lesions made out of venous structures and capillaries (15). About 1% of vertebral hemangioma give certain clinical symptoms and signs, while the most are asymptomatic (16-18). In 55% patients the symptom is pain, while in 45% there is a neurological deficit due to the compression on neurological structures - spinal cord, spinal nerves, or because of the vertebral collapse. In pain conditions without neurological compression, preoperative procedures such as embolisation, vertebroplastic, radiotherapy or ethanol injection are performed, while in cases of progressive neurological deficit caused by spreading vertebral hemangioma that makes spinal cord compression, surgical decompression must be performed (2, 16, 19-21). However, since these hemangiomas are highly vascular tumours, significant blood loss can occur in resection. Because of that, in order to reduce complications such as preoperative hemorrhage, many surgeons are for preoperative transcatheteric embolisation of hemangioma, followed by resection and stabilisation of the spine. Because of the high rates of recidivism after partial resection and reconstruction or enlargement of cement mass (2.9-30%), some centers are for total aggressive spondilectomy with wide margins for the recidivism reduction (20).

The therapy procedure has not been determined so far, as well as the ideal surgical operation for the patients with symptomatic vertebral hemangiomas (9, 22, 23).

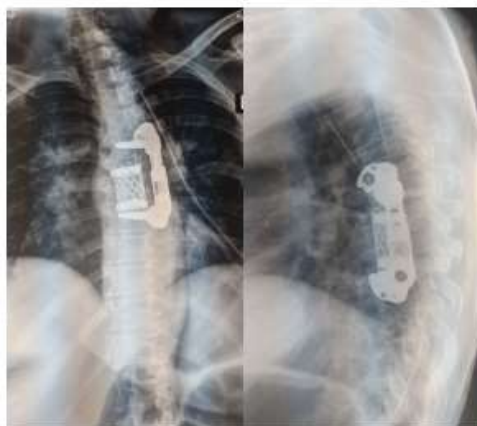


Figure 4. Medical condition after corpectomy Th7 and stabilisation of the thoracic spine by expanding titanium graft and lateral instrumentation



Therefore, the surgical treatment is required in cases with progressive neurological deficit, for the decompression of the spinal cord (22). Embolisation prior to symptomatic vertebral hemangioma surgery is recommended by most of the authors as relatively safe procedure with rare complications (11, 18, 24). Postoperative radiotherapy should be performed in the patients with subtotal tumour resection to prevent recurrence (25). However, some authors recommended surgical procedure, embolisation and radiotherapy as the gold standard for the treatment of symptomatic vertebral hemangiomas (15, 26, 27).

Conventional radiography of vertebral hemangiomas can show parallel linear lines or honeycomb appearance of the vertebrae. The MDCT is also used as an alternative for the MRI for the diagnoses and assessment of the grade and aggressivity of the tumour and its contact with anatomical structures around with typical "Polka-dot-sign" due to trabecular aspect of the involved vertebra (15, 18, 26, 28, 29).

Hemangiomas in more than one vertebrae are rare (30, 31). Five hemangiomas in cervical and thoracic vertebrae were detected in our patient, one of which was symptomatic and embolised, being operated and stabilised afterwards.

Blood loss of about 930 ml during the surgery in our patient was compensated with blood transfusion, and this blood loss is common in treatment of aggressive vertebral hemangioma, with preoperatively performed embolisation, which is similar to Robins et al. where the compensation of blood after the tumour embolisation was 981 ml (range of 143-1048 ml), while in patients without embolisation was on an average level was 1629 ml (32). Significant hemorrhage from feeding artery during the surgery and later in epidural space has caused more surgeons to perform preoperative embolisation (15).

In cases with neurological compressive symptoms, the method of choice for the vertebral hemangiomas therapy is surgery for decompression of nerve structures. Aggressive vertebral hemangioma embolisation is recommended and preoperatively performed for the hemorrhage risk reduction (32), but significant factor in intraoperative hemorrhage grading is invasivity of surgical treatment (33, 34). Embolisation is relatively low-risk procedure, and the adverse effects are rare (embolus with cardiovascular problems, stroke, periphery arterial occlusion and ischemia of the spinal cord, allergic reactions and hemorrhage) (9, 15, 35). Permat et al. showed that combined percutaneous embolisation and vertebroplastic are safe and effective procedures, analysing 26 patients through 19 years with follow-up period of 22-217 months (9).

CONCLUSION

Preoperative embolisation of vertebral hemangiomas significantly reduces intraoperative hemorrhage, typical for operatively treated tumours, which reduces possible complications of surgical treatment.

REFERENCE

- Jiang, L., Liu, X.G., Yuan, H.S., Yang, S.M., Li, J., Wei, F., Liu, C., Dang, L. & Liu, Z.J. (2014). Diagnosis and treatment of vertebral hemangiomas with neurologic deficit: a report of 29 cases and literature review. *Spine J*, 14(6): 944-954.
- Vasudeva, V.S., Chi, J.H. & Groff, M.W. (2016). Surgical treatment of aggressive vertebral hemangiomas. *Neurosurg Focus*. 41(2): E7. doi: 10.3171/2016.5.FOCUS16169.
- Blankstein, A., Spiegelmann, R., Shacked, I., Schinder, E. & Chechick, A. (1988). Hemangioma of the thoracic spine involving multiple adjacent levels: case report. *Paraplegia*, 26(3): 186-191.
- Dagi, T.F. & Schmidek, H.H. (1990). Vascular tumors of the spine. In: N. Sundaresan, H.H. Schmidek & A.L. Schiller, (Eds.), *Tumors of the Spine: Diagnosis and Clinical Management*. (pp. 181-191). Philadelphia: WB Saunders.
- Lang, E.F. Jr. & Peserico, L. (1960). Neurologic and surgical aspects of vertebral hemangiomas. *Surg Clin North Am*, 40: 817-823.
- Reizine, D., Laredo, J.D., Riche, M.C., Merland, J.J. & Bard, M. (1986). Vertebral hemangiomas. *Radiology of the Spine, Tumors*. Berlin: Springer-Verlag.
- Healy, M., Herz, D.A. & Pearl, L. (1983). Spinal hemangiomas. *Neurosurgery*, 13(6): 689-691.
- Nguyen, J.P., Djindjian, M., Gaston, A., Gherardi, R., Benhaïem, N., Caron, J.P. & Poirier, J. (1987). Vertebral hemangiomas presenting with neurologic symptoms. *Surg Neurol*, 27(4): 391-397.
- Premat, K., Clarençon, F., Cormier, É., Mahtout, J., Bonaccorsi, R., Degos, V. & Chiras, J. (2017). Long-term outcome of percutaneous alcohol embolization combined with percutaneous vertebroplasty in aggressive vertebral hemangiomas with epidural extension. *Eur Radiol*. 27(7): 2860-2867.
- Qiao, Z., Jia, N. & He, Q. (2015). Does preoperative transarterial embolization decrease blood loss during spine tumor surgery? *Interv Neuroradiol*, 21(1): 129-135.
- Ozkan, E. & Gupta, S. (2011). Embolization of spinal tumors: vascular anatomy, indications, and technique. *Tech Vasc Interv Radiol*, 14(3): 129-140.
- Hurley, M.C., Gross, B.A., Surdell, D., Shaibani, A., Muro, K., Mitchell, C.M., Doppenberg, E.M. & Bendok, B.R. (2008). Preoperative Onyx embolization of aggressive vertebral hemangiomas. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(6): 1095-1097.
- Singh, P., Mishra, N.K., Dash, H.H., Thyalling, R.K., Sharma, B.S., Sarkar, C. & Chandra, P.S. (2011). Treatment of vertebral hemangiomas with absolute alcohol (ethanol) embolization, cord decompression, and single level instrumentation: a pilot study. *Neurosurgery*, 68(1): 78-84.
- Gnanalingham, K.K., Afridi, M.B., Abou-Zeid, A. & Herwadkar, A. (2010). Minimally invasive decompression and stabilisation for extensive haemangiomas of lumbar spine. *Minim Invasive Neurosurg*, 53(5-6): 275-278.



15. Eichberg, D.G., Starke, R.M. & Levi, A.D. (2018). Combined surgical and endovascular approach for treatment of aggressive vertebral haemangiomas. *Br J Neurosurg*, 32(4): 381-388.
16. Hu, W., Kan, S.L., Xu, H.B., Cao, Z.G., Zhang, X.L. & Zhu, R.S. (2018). Thoracic aggressive vertebral hemangioma with neurologic deficit: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 97(41): e12775. doi: 10.1097/MD.00000000000012775.
17. Wang, B., Jiang, L., Wei, F., Liu, X.G. & Liu, Z.J. (2018). Progression of aggressive vertebral hemangiomas during pregnancy: Three case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 97(40): e12724. doi: 10.1097/MD.00000000000012724.
18. Rai, P.P., Shah, C., Deogaonkar, K. & Dalvie, S. (2018). Aggressive Vertebral Hemangioma Causing Spinal Cord Compression: Presenting a Study of Two Cases and Review of Literature. *J Orthop Case Rep*, 8(2): 33-37.
19. Acosta, F.L. Jr., Sanai, N., Chi, J.H., Dowd, C.F., Chin, C., Tihan, T., Chou, D., Weinstein, P.R. & Ames, C.P. (2008). Comprehensive management of symptomatic and aggressive vertebral hemangiomas. *Neurosurg Clin N Am*, 19(1): 17-29.
20. Acosta, F.L. Jr., Sanai, N., Cloyd, J., Deviren, V., Chou, D. & Ames, C.P. (2011). Treatment of Enneking stage 3 aggressive vertebral hemangiomas with intralesional spondylectomy: report of 10 cases and review of the literature. *J Spinal Disord Tech*, 24(4): 268-275.
21. Kato, S., Kawahara, N., Murakami, H., Demura, S., Yoshioka, K., Okayama, T., Fujita, T. & Tomita, K. (2010). Surgical management of aggressive vertebral hemangiomas causing spinal cord compression: long-term clinical follow-up of five cases. *J Orthop Sci*, 15(3): 350-356.
22. Jankowski, R., Nowak, S., Zukiel, R., Szymaś, J. & Sokół, B. (2011). Surgical treatment of symptomatic vertebral haemangiomas. *Neurol Neurochir Pol*, 45(6): 577-582.
23. Zhang, H.L., Hu, Y.C., Aryal, R., He, X., Lun, D.X. & Zhao, L.M. (2016). Thoracic Vertebral Hemangioma with Spinal Cord Compression: Multidisciplinary Surgical Treatment and Follow-up of Six Patients. *Orthop Surg*, 8(4): 462-467.
24. Andrews, J.C., Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Potte, K., Meerpohl, J.J., Coello, P.A., Rind, D., Montori, V.M., Brito, J.P., Norris, S., Elbarbary, M., Post, P., Nass-er, M., Shukla, V., Jaeschke, R., Brozek, J., Djulbegovic, B. & Guyatt, G. (2013). GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*, 66(7): 726-735.
25. Shah, K.C. & Chacko, A.G. (2004). Extensive vertebral haemangioma with cord compression in two patients: review of the literature. *Br J Neurosurg*, 18(3): 250-252.
26. Dobran, M., Mancini, F., Nasi, D., Gladi, M., Sisti, S. & Scerrati, M. (2017). Surgical treatment of aggressive vertebral hemangioma causing progressive paraparesis. *Ann Med Surg (Lond)*. 25: 17-20.
27. Rickert, M. & Meurer, A. (2017). Skeletal hemangiomas. *Orthopade*, 46(5): 457-470.
28. Templin, C.R., Stambough, J.B. & Stambough, J.L. (2004). Acute spinal cord compression caused by vertebral hemangioma. *Spine J*, 4(5): 595-600.
29. Sari, H., Uludag, M., Akarirmak, U., Ornek, N.I., Gun, K. & Gulsen, F. (2014). Aggressive vertebral hemangioma as a rare cause of myelopathy. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 27(2): 125-129.
30. Bell, R.L. (1955). Hemangioma of a dorsal vertebra with collapse and compression myelopathy. *J Neurosurg*, 12(6): 570-576.
31. Doppman, J.L., Oldfield, E.H. & Heiss, J.D. (2000). Symptomatic vertebral hemangiomas: treatment by means of direct intralesional injection of ethanol. *Radiology*, 214(2): 341-348.
32. Robinson, Y., Sheta, R., Salci, K. & Willander, J. (2015). Blood Loss in Surgery for Aggressive Vertebral Haemangioma with and without Embolisation. *Asian Spine J*, 9(3): 483-491.
33. Kobayashi, K., Ozkan, E., Tam, A., Ensor, J., Wallace, M.J. & Gupta, S. (2012). Preoperative embolization of spinal tumors: variables affecting intraoperative blood loss after embolization. *Acta Radiol*, 53: 935-942.
34. Berkefeld, J., Scale, D., Kirchner, J., Heinrich, T. & Kolath, J. (1999). Hypervascular spinal tumors: influence of the embolization technique on perioperative hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20: 757-763.
35. Ozkan, E. & Gupta, S. (2011). Embolization of spinal tumors: vascular anatomy, indications, and technique. *Tech Vasc Interv Radiol*, 14(3): 129-140.

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, мајор др Игор Секулић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

"Упоредна анализа ефикасности и безбедности четири терапијска протокола у лечењу болесника са интермедијарно високим ризиком од плућне тромбоемболије"

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 15.9.2020. године,


потпис аутора

Образац 2

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, мајор др Игор СЕКУЛИЋ _____,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

“Упоредна анализа ефикасности и безбедности четири терапијска протокола у лечењу болесника са интермедијарно високим ризиком од плућне тромбоемболије

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу _____, 15.9.2020. године.



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од поменутих лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org/rs/>