

## Pljučna embolija–pregled bolnikov, spremljanih v ambulanti Centra za transfuzijsko medicino Maribor v letu 2011

Pulmonary embolism- monitoring of anticoagulation therapy at Transfusion Center Maribor in 2011

Božislava Majcen Vivod, Manja Vivod

Center za transfuzijsko medicino, UKC Maribor

### Korespondenca/ Correspondence:

Božislava Majcen Vivod,  
dr. med., spec. transf.  
Center za transfuzijsko  
medicino, UKC Maribor,  
Ljubljanska 5  
2000 Maribor  
e-mail: bm.vivod@ukc-  
mb.si

### KLjučne besede:

pljučna tromboembolija  
(PE), INR,  
antikoagulacijsko  
zdravljenje s kumarini,  
dejavniki tveganja

### Key words:

pulmonary  
thromboembolism  
(PE), INR (international  
normalised ratio),  
anticoagulation  
treatment with coumarin,  
risk factors

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;  
81 supl 2: II-299–306

Prispelo: 17. apr. 2012,  
Sprejeto: 15. okt. 2012

### Izveleček

**Izhodišča:** Pljučna embolija je pogost vzrok smrti. S pravočasno diagnozo in zdravljenjem lahko smrtnost zmanjšamo. Vzrok za nastanek PE je zapora pljučne arterije ali njenih vej zaradi strdka. Diagnoza se postavi na osnovi klinične slike in potrdi s preiskavo s spiralnim CT ali včasih s perfuzijsko scintigrafijo. V pomoč so lahko tudi laboratorijske preiskave, med njimi D-dimer, ki pa imajo majhno napovedno vrednost. Obstajajo številni dejavniki tveganja za nastanek PE, zlasti med hospitaliziranimi bolniki. Ocenjujejo, da imajo vsi hospitalizirani vsaj en dejavnik tveganja za nastanek venske tromboembolije (VTE), 40 % pa jih ima vsaj 3 dejavnike tveganja.

**Metode:** V našem centru spremljamo bolnike po odpustu iz bolnišnice.

Protrombinski čas oziroma INR določamo iz vzorca krvi, odvzete v epruvete s citratom. Vrednost merimo na napravi BCS Siemens. Od junija 2011 pa INR določamo tudi iz kapilarne krvi na trombotraku select 2 Axis-shield. Podatke o bolnikih smo pridobili iz bolnišničnega programa MEDIS.

**Rezultati:** V preteklem letu smo obravnavali 373 bolnikov s PE. V predstavitev smo vključili 284 bolnikov. Ostale smo izključili zaradi nepopolnih podatkov, prebolele PE pred več kot 15 leti, ali bolnikov, ki so zaščito s kumarini prejeli zaradi vstavitve umetnih zaklopov.

**Zaključki:** Med 284 bolniki je tromboprofilakso po preboleli PE prejelo 174 (61 %) žensk in 110

(39 %) moških. Večina, in sicer kar 269 (95 %) bolnikov je prejela marevan, 15 (5 %) bolnikov je prejelo sintrom. Pri 71 (25 %) bolnikih je bil v preteklosti že zabeležen podatek o tromboemboliji, pri 14 (5 %) bolnikih pa je bila zabeležena ponovitev PE.

### Abstract

**Background:** Pulmonary embolism is a common and often fatal disease. Mortality can be reduced with prompt diagnosis and therapy. PE is caused by obstruction of the pulmonary artery or its branches by thrombus. Diagnosis is based on clinical exam, CT scan, perfusion scintigraphy, and laboratory tests.

There are many risk factors for venous thromboembolism (VTE) and PE. Almost all hospitalized patients have one risk factor for VTE and about 40 % have three or more risk factors.

**Methods:** In our center, patients with previous PE are controlled after hospitalization.

INR is measured from venous citrate blood using Siemens BCS instrument.

Patients' data were obtained from hospital program Medis.

**Results:** In the past year, 373 patients were controlled because of PE. Patients taking coumarin in the last year because of other reasons, mechanical valves, atrial fibrillation, or who had PE more than 15 years ago were excluded from the

study. After this exclusion, we searched data for 284 patients.

**Summary/conclusion:** Among 284 patients controlled in our center there were 174 (61%)

women and 110 (39%) men. 269 (95%) were taking warfarin, only 15 (5%) were taking acenocoumarol. 71 (25%) of patients have already had TE (thromboembolism) in the past, 14 (5%) of them had a PE recurrence.

## Uvod

### Pljučna tromboembolija (PE)

PE najpogosteje povzročijo krvni strdki, ki nastanejo v perifernih ali medeničnih venah. PE je zaplet venske tromboze.<sup>1</sup> V 70. in 80. letih prejšnjega stoletja so v ZDA s pomočjo obdukcij ocenili, da zbolijo zaradi PE 3 na 1000 prebivalcev letno.<sup>1-4</sup>

V večini primerov pljučne embolije in venske tromboembolije je prisoten eden od dejavnikov tveganja za nastanek. Dejavniki tveganja za nastanek tromboembolij so nepomičnost, poškodba, večja operacija, kronična srčna bolezen, rak, že prebolela pljučna tromboembolija ali venska tromboza, uporaba estrogenov. Tromb v pljučnih arterijah povzroči porast upora v pljučnem ožilju in neujemanje ventilacije in perfuzije pljuč. Nastopi lahko desnostransko in včasih tudi levostransko srčno popuščanje.

### Klinična slika:

Najpogostejši simptomi so nenadno težko dihanje, plevralna bolečina, kašelj, hemoptize in sinkopa. Med znaki lahko najdemo tudi hitro dihanje, nizek arterijski tlak, čezmerno polnjene vratne vene in sočasno vensko trombozo.<sup>5,6</sup>

Zanesljivost kliničnih znakov je majhna, saj predvsem manjše pljučne embolije potekajo povsem brez simptomov.

## Diagnostične preiskave

### EKG

Samo pri bolnikih s pomembno PE se EKG spremeni. Najdemo značilno obliko S, Q, T, lahko nepopolni desnokračni blok in negativne valove T v desnih prekordialnih odvodih.<sup>1</sup>

### Rentgenogram prsnih organov

Pomemben je pri izključevanju drugih vzrokov. Pri masivni PE bo rentgenogram ponavadi v mejah normale.<sup>1</sup>

### Plinska analiza arterijske krvi

Od laboratorijskih preiskav je najpomembnejša plinska analiza arterijske krvi, ki pri večji PE kaže hipoksemijo in hiperkapnijo.<sup>6</sup> Kljub temu pa normalen PO<sub>2</sub> ne izključuje PE. Pomaga nam ločiti hiperventilacijski sindrom, pri katerem najdemo majhen PCO<sub>2</sub> (hiperventilacija) in normalen PO<sub>2</sub>.

### Perfuzijska scintigrafija pljuč

Scintigrafske preiskave omogočajo prikaz področne perfuzije in področne ventilacije. Pri PE so prizadeta področja brez perfuzije, ventilacija pa je ohranjena. Normalen perfuzijski scintigram pljuč izključuje PE. Verjetnost PE je velika in sicer > 80%, če odkrijemo vsaj 2 področji z izpadom perfuzije in s še prisotno ventilacijo.

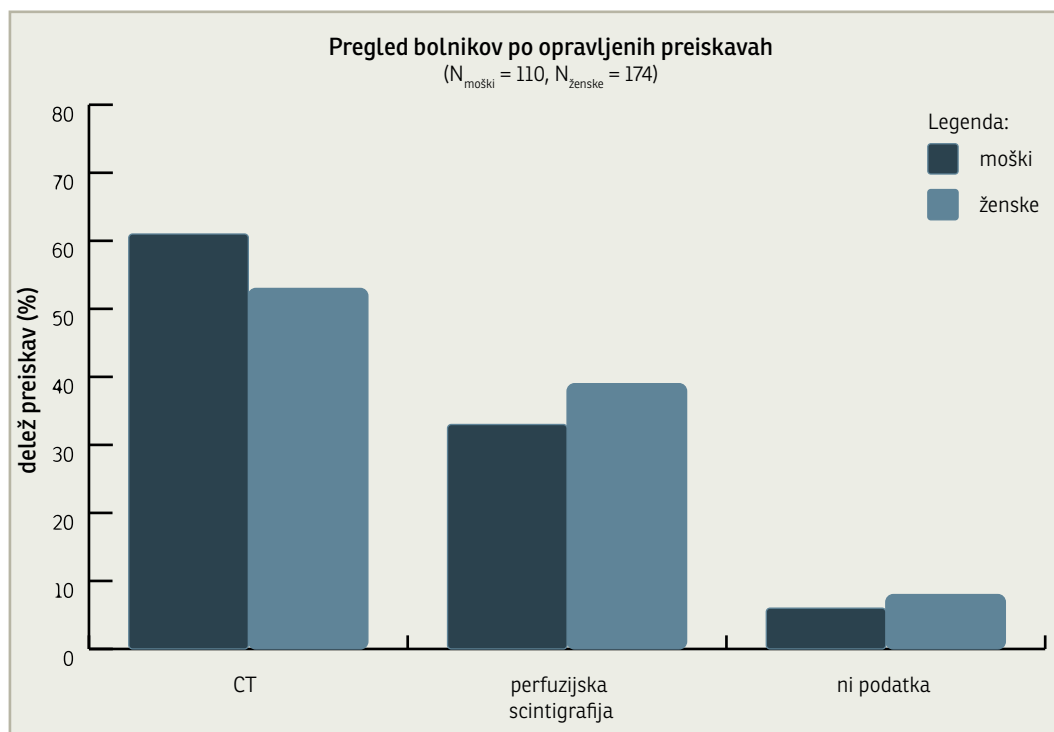
### Pljučna angiografija

Pri preiskavi se kontrast brizga v deblo pljučne arterije in selektivno v levo in v desno pljučno arterijo. Preiskava je pozitivna, ko vidimo prekinjeno pljučno arterijo (cutt off), ali pa polnitveno okvaro (kontrast oblika) tromb.<sup>1</sup>

### Računalniška tomografska angiografija

Ta preiskava prikaže strdke kot izpade v kontrastu. Ti so sredinski (kontrast oblika tromb), kar običajno kaže na svežo PE, ali pa obstenski, ki so lahko starejši, deloma organizirani ali rekanalizirani. Take spremembe najdemo pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi embolizmi.<sup>1</sup>

**Slika 1:** Pregled bolnikov glede na vrsto opravljene preiskave.



### Razgradni produkti fibrinogena: določitev D-dimera

Vzporedno s trombozo poteka tudi tromboliza. Tako nastajajo razgradni produkti fibrina in med njimi tudi D-dimer. Ta pa lahko nastaja tudi pri drugih boleznih, npr. pri poškodbah tkiv, okužbah, nosečnosti. Zato je D-dimer le pomemben negativni napovednik. Nizke vrednosti D-dimera predstavljajo majhno verjetnost za trombozo ali PE.

V glavnem obstajata 2 metodi za določanje D-dimera: ELISA (enzym-linked immunosorbent assay), katere občutljivost je skoraj 100-odstotna, pri kliničnem odločanju pa ni tako uporabna, saj preiskava traja 4 ure, in pa hitri testi koagulacije, ki so manj zanesljivi.

Druga metoda je imunoturbidimetrična.<sup>1,2</sup>

### Zdravljenje

Z vzročnim zdravljenjem PE vplivamo na zaviranje rasti strdka, na raztapljanje že prisotnih strdkov in preprečevanje novih embulov.<sup>1,6-8</sup>

Uvedemo zdravljenje s standardnim heparinom, najprej 5.000–10.000 enot intra-

vensko (i.v.) v bolusu ter pri huje prizadetih nadaljujemo z nefrakcioniranim heparinom 18–20 enot/kg telesne teže/uro. Hemodinamsko neprizadete bolnike zdravimo z nizkomolekularnimi heparini (NMH). S heparinskimi pripravki zdravimo najmanj 5–7 dni. Sočasno se uvede še zdravljenje s kumarini, tako se NMH opustijo, ko je INR > 2,0 vsaj 2 zaporedni meritvi oziroma najmanj 2 dni.<sup>7-11</sup>

Bolniki ponavadi ob odpustu iz bolnišnice že jemljejo zdravila peroralno.

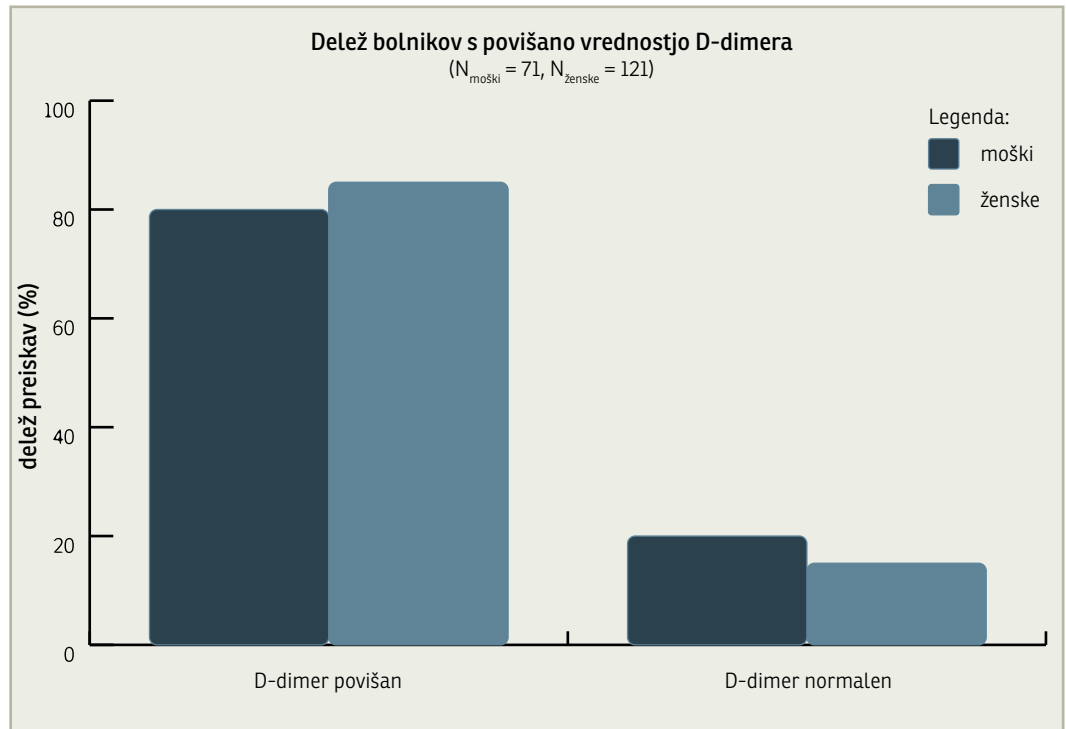
Pri bolnikih spremljamo parcialni tromboplastinski čas (aptč) med hospitalizacijo, če prejemajo standardni heparin, anti\_Xa pa določamo pri bolnikih z ledvično insuficienco, nosečnicah, ki prejemajo nizkomolekularni heparin.

Po uvedbi kumarinov spremljamo protrombinski čas (PČ) oziroma INR.

Terapevtsko območje pri bolnikih z uvedenim zdravljenjem znaša 2,0–3,0.

Kadar gre za PE s sprožilnim dejavnikom, traja zdravljenje s kumarini vsaj 6 mesecev, v primeru ponovitve pa trajno.<sup>9</sup> Bolnike po prvi idiopatski PE zdravimo s kumarini 12 mesecev.<sup>10,12,13</sup>

**Slika 2:** Delež bolnikov s povišano vrednostjo D-dimera.



## Spremljanje bolnikov na kumarinih v ambulanti

### Metode določanja INR

#### Protrombinski čas (PČ)

Meri aktivnost v ekstrinzični koagulacijski poti in zajema faktorje II, VII, IX, X. Leta 1935 ga je opisal Quick. Mislil je, da meri le faktor II, saj v tem času niso poznali faktorjev V, VII in X. Test se izvede tako, da citratni plazmi dodamo popolni tromboplastin in kalcij. Nato se meri čas, ki je potreben za nastanek strdka.

Zaradi različnih tromboplastinov, ki se uporabljajo po laboratorijih, je pri bolnikih na antikoagulacijski terapiji zaradi primerljivosti rezultatov uveden mednarodni normalizirani odnos INR (International Normalised Ratio). INR je razmerje protrombinskih časov, ki bi ga dobili, če bi uporabili referenčni tromboplastin.

$$\text{INR} = (\text{PČ vzorca} / \text{PČ normalne plazme})^C$$

Konstanta C predstavlja indeks občutljivosti uporabljenega tromboplastina. To je referenčni tromboplastin iz človeških možganov z vrednostjo 1,0. Tromboplastin z naraščajočo vrednostjo ima vse manjšo občutljivost.<sup>14</sup>

#### Parcialni (delni) tromboplastinski čas (aPTČ)

Meri aktivnost v intrinzični poti in zajema aktivnost faktorjev V, VIII, IX, X, XI, XII, prekalkreina. Test se izvede tako, da se parcialni (delni) tromboplastin doda citratni plazmi, nato, po dodatku kalcija, se meri čas nastanka strdka. Čas je podaljšan, kadar je zmanjšana aktivnost posameznega koagulacijskega faktorja ali so prisotni inhibitorji. Podaljšan je tudi pri zdravljenju s standardnim heparinom.<sup>14</sup>

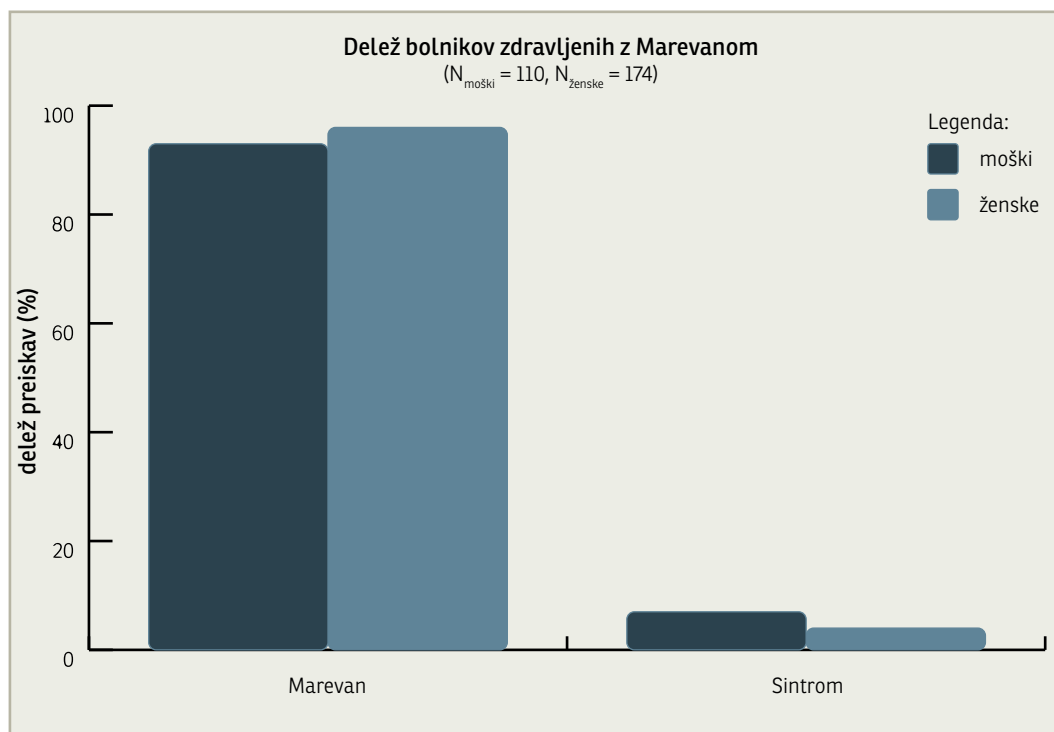
### Metode dela v Centru za tranfuzijsko medicino Maribor

Protrombinaki čas določamo na napravi Siemens (BCS Dade Behring). Za določitev potrebujemo vzorec krvi, odvzet s citratom. Postopek koagulacije sproži inkubacija plazme z ustrežno količino tromboplastina in kalcija. Tromboplastin je pripravljen iz človeške posteljice. Protrombinski čas se pretvori nato v INR, upošteva konstanto C.

Protrombinski čas od 1. julija 2011 določamo tudi iz kapilarne krvi na trombotestu.

Vse vrednosti INR bolnikov na kumarinih od 1. julija vnašamo v računalniški sistem TROMBO, katerega avtorja sta Alenka Mavri in Robert Primožič. Program je povezan z Medisom zaradi obračuna storitev.

**Slika 3:** Delež bolnikov, zdravljenih z marevanom in sintromom.



Vsi podatki o diagnostični obdelavi bolnikov so bili pridobljeni iz MEDISA. Namen pregleda našega dela je primerjati podatke o zdravljenju bolnikov po preboleli pljučni emboliji s podatki o zdravljenju v literaturi, zlasti pa še ugotoviti uporabnost D-dimera pri diagnostiki pljučne embolije.

## Rezultati

V letu 2011 smo spremljali 373 bolnikov zaradi pljučne embolije. Izključili smo bolnike, ki so zdravljeni že več kot 15 let ali se sedaj zdravijo zaradi atrijske fibrilacije, stanja po vstavitvi srčnih zaklopk in bolnike, pri katerih ni bilo podatkov o diagnostičnih postopkih, ali pa je bila diagnoza postavljena v drugih ustanovah. Po pregledu dokumentacije iz Medisa smo vključili 284 bolnikov, ki so bili zdravljeni zaradi PE in med njimi ugotovili, da je bilo zdravljenih 110 (38 %) moških in 174 (61 %) žensk. Na sliki 1 prikazujemo podatke o PE po spolu in starosti.

V starosti pod 20 let sta bili zdravljeni 2 bolnici zaradi PE, pri 1 je bil dejavnik tveganja carski rez in kasneje ugotovljen SLE (sistemski lupus eritematosus). Porast obolevnosti žensk v primerjavi z moškimi opazamo po sedemdesetem letu starosti.

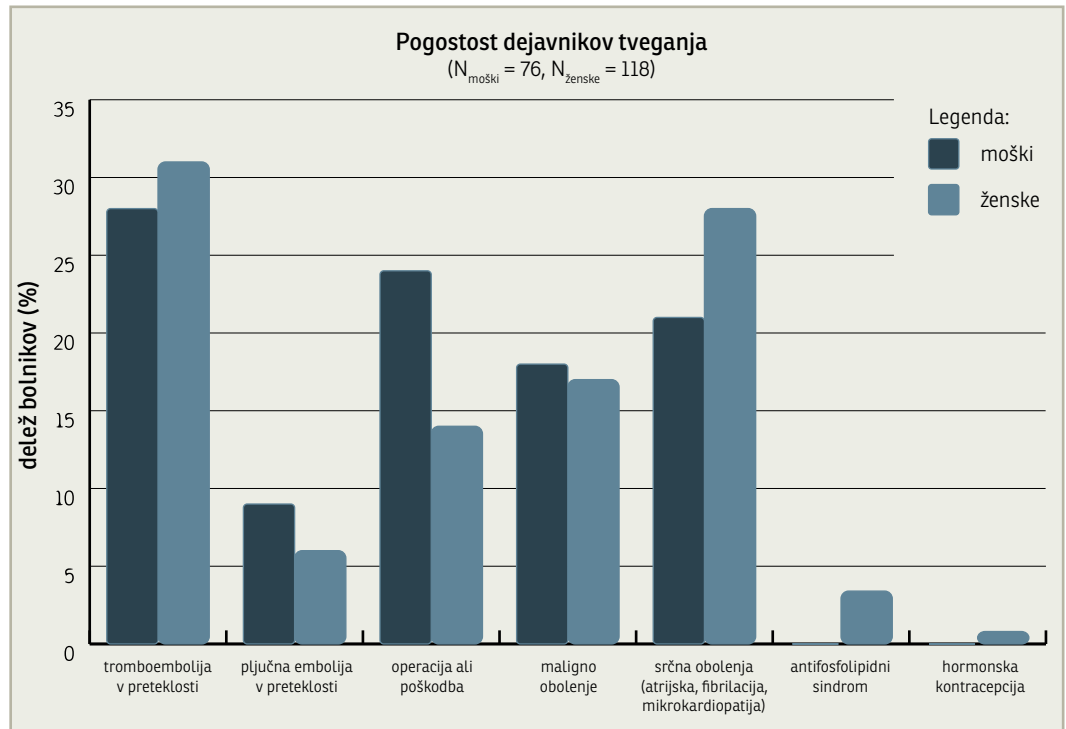
Po pregledu dokumentacije ugotavljamo, da je bila računalniško-tomografska angiografija (angio-CT) opravljena pri 160 (56 %) bolnikih, pri 100 (35 %) bolnikih je bila diagnoza postavljena s perfuzijsko scintigrafijo in pri 24 (8 %) bolnikih ni bilo podatka o nobeni od omenjenih preiskav. Med moškimi je bila CT preiskava opravljena pri 67 (60 %) moških in perfuzijska scintigrafija pri 36 (33 %), med ženskami je bil CT opravljen pri 93 (53 %) in perfuzijska scintigrafija pri 67 (38 %) (Slika 1).

D-dimer je bil določen pri 192 (67 %) bolnikih, ostali niso imeli tega podatka. Med 192 preiskavami D-dimera je bil D-dimer povišan pri 160 (83 %) bolnikih, pri 32 (17 %) osebah pa je bil normalen. Med ženskami je bil povišan pri 103 (85 %), pri 18 (15 %) je bil normalen, med moškimi je bil povišan pri 57 (80 %) in v 14 (20 %) primerih je bil normalen (Slika 2).

Med 284 bolniki je 269 (95 %) bolnikov zdravljenih z marevanom, 15 (5 %) oseb pa je prejelo sintrom. Če pogledamo po spolu, sta marevan prejela 102 (93 %) moška, 167 (96 %) ženska, s sintromom je bilo zdravljenih pa 8 (7 %) moških in 7 (4 %) žensk (Slika 3).

Dejavnike tveganja ugotavljamo pri naslednjih deležih bolnikov: 71 (25 %) jih je

**Slika 4:** Pogostost dejavnikov tveganja pri bolnikih s pljučno embolijo.



imelo podatek o že preboleli emboliji v preteklosti, med njimi 14 (5 %) o preboleli PE, 35 (12 %) jih je imelo operacijo ali poškodbo, 34 (12 %) se jih je zdravilo zaradi malignoma ali je bil ta ugotovljen po postavitvi diagnoze.

Po pregledu dejavnikov tveganja po spolu je 28 (25 %) moških imelo podatek o že preboleli tromboemboliji, od tega 7 (6 %) o preboleli PE. Med ženskami je podatek o preboleli tromboemboliji imelo 43 (25 %), 7 (4 %) pa podatek o preboleli PE.

Podatek o poškodbi ali operaciji pred PE je imelo 18 (16 %) moških in 17 (10 %) žensk. Maligno bolezen opazujemo pri 14 (12 %) moških in pri 20 (11 %) ženskah. Srčne bolezni kot dilatativna miokardiopatija, atrijska fibrilacija, so bile prisotne pri 16 (14 %) moških in pri 33 (19 %) žensk. Seveda so posamezniki lahko imeli več dejavnikov tveganja za PE.

Med bolniki so bile 4 (2 %) ženske zdravljene zaradi PE in dokazanega antifosfolipidnega

dnega sindroma, 1 (0,5 %) je bila zdravljena zaradi PE zaradi jemanja hormonske kontracepcije (Slika 4).

## Razpravljanje

Med 284 bolniki, ki smo jih v letu 2011 spremljali ambulantno je bilo obravnavanih 61 % žensk in 38 % moških. Delež obravnavanih žensk je višji zlasti po 70. letu starosti zaradi daljše življenske dobe žensk. Pri mlajših od 20 let smo obravnavali le 2 bolnici, pri 1 je bil dejavnik tveganja carski rez in kasneje ugotovljen SLE (sistemski lupus eritematosus).

Diagnoza pljučne embolije je bila v 56 % postavljena s CT preiskavo in v 35 % s perfuzijsko scintigrafijo.

D-dimer se lahko uporabi kot pomoč pri diagnozi PE.<sup>2,15,16</sup> Osnova za ta pristop je negativna napovedna vrednost za pljučno embolijo, kar so dokazale številne študije.<sup>17</sup>

**Tabela 1:** Bolniki z diagnozo PE po starostnih skupinah

	> 20 let	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	> 80	
Moški	0	6	5	12	25	25	27	10	110
Ženske	2	3	2	18	22	29	62	36	174
Skupaj	2	9	7	30	47	54	89	46	284

Podatek o opravljenem d-dimeru je imelo le 67 % bolnikov. Med temi je bil povišan pri 83 % bolnikov.

Bolniki so kar v 95 % prejeli marevan, le 5 % bolnikov je bilo zdravljenih s sintromom. Razlogi za uvedbo terapije s sintromom so bili največkrat neodzivnost na marevan.

Pri bolnikih ugotavljamo številne dejavnike tveganja za pljučno embolijo. 25 % bolnikov je imelo že tromboembolijo v preteklosti, med njimi je v 5 % šlo za recidiv pljučne embolije. Miokardiopatije, atrijske fibrilacije so bile sočasno prisotne pri 14 % moških ter 19 % žensk, zdravljenih zaradi pljučne embolije. Po podatkih iz literature so zaradi pljučne embolije in embolizmov ogroženi starejši bolniki in med njimi kar 50 % hospitaliziranih bolnikov. Incidenca je kar 60–70 % primerov/100.000 prebivalcev. Visoka starost je že sama po sebi dejavnik tveganja in to kar 20-krat večji pri 80 letih kot pri 40 letih.<sup>5</sup> Vse navedeno tudi potrjuje naše ugotovitve, da število zdravljenih bolnikov poraste po 60. letu in še zlasti po 70. letu, ko je zdravljenih 2-krat več žensk kot moških.

Če upoštevamo ugotovljene dejavnike tveganja za VTE pri hospitaliziranih bolnikih, se podatki ujemajo z ugotovitvami, da ima skoraj vsak hospitalizirani prisoten vsaj en dejavnik tveganja za VTE, kar 40 % pa ima prisotnih več dejavnikov.<sup>7</sup>

## Zaključek

Bolniki po preboleli PE potrebujejo nadaljnje zdravljenje vsaj še 6 mesecev. Po pregledu dokumentacije ugotavljamo, da diagnostika ni bila vedno optimalna in da je del bolnikov prejel zdravljenje po nepotrebnem ali jih morda še jemlje.<sup>18–21</sup> Opazujemo pa, da bolniki po postavljeni diagnozi PE mnogokrat občutijo strah pred ponovitvijo bolezni in ne želijo prekiniti zdravljenja.

Zaradi velike ogroženosti hospitaliziranih bolnikov za nastanek VTE in PE pa so smiselni pravočasni preventivni ukrepi, s katerimi bi pri hospitaliziranih bolnikih zmanjšali število obolelih za PE.

## Literatura

1. Andreja Kocijančič, Franc Mrevlje, Dušan Štajer. Interna Medicina. Dušan Štajer, Mirta Koželj. Bolezni srca in žilja. Interna medicina. 3.izdaja . Ljubljana 2005. p. 276–286.
2. Šturm D. Pathophysiology and diagnosis of venous thromboembolism. In: Hemostatske motnje. Strokovno srečanje ob 30-letnici hemostaziološke dejavnosti v Splošni bolnišnici Maribor. Maribor; 2006. p. 167–75.
3. Kline JA, Wels PS. Methodology for rapid protocol to rule out pulmonary embolism in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 266–76.
4. British Thoracic society, standards of Care Committee: Campbell I, Fennerty T, Miller A, Baglin T, Gibbs S, Gray H, Hansell D, et al. Guidelines for management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470–8.
5. Mušič E. Starostniki in pljučne bolezni. *Zdrav vestn* 2008; 77: 811–7.
6. Možina H, Kozak M. Pljučna tromboembolija. Nujna stanja v interni medicini-doktrina centra za intenzivno interno medicino in interne klinike Trnovo v letu 1993. p. 14–31.
7. Hirsh J. Guidelines for Antithrombotic Therapy. Long-term treatment of acute Pulmonary Embolism. 8th ed.. 2008. p. 65–80.
8. Azarija J, Peernel P. Ambulantno zdravljenje venske tromboze. *Zdrav vestn* 2009; 78: 123–8.
9. Vižintin Cuderman T. Venski tromboembolizmi. V: Smernice za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja. Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni. 2. izd. 2009. p. 27–35.
10. Krajnc I, Kanič V. Zdravljenje globoke venske tromboze in pljučne embolije In: Koagulacija za vsak dan. Zbornik prispevkov. Izšlo ob simpoziju koagulacija za vsak dan Maribor 2007. p. 57–7.
11. Šabovič M, Vene-Klun N, Mavri A, Kozak M, Stegnar M, Veidečnik V, Salobir-Pajnič B, Peternel P. Navodila za obravnavo bolnikov z vensko trombozo. *Zdrav Vest* 1998; 67: 219–23
12. Peternel P. Uvodno in nadaljevalno zdravljenje venske tromboze. V: Hemostatske motnje. Strokovno srečanje ob 30-letnici hemostaziološke dejavnosti v Splošni bolnišnici Maribor; Maribor 2006; 167–175.
13. Samo Granda, Igor Krajnc. Zdravljenje globoke venske tromboze in pljučne embolije. V: Koagulacija za vsak dan . zbornik prispevkov. Maribor; 2012. p. 59–74.
14. Andoljšek, D., Hemostaza. V: Dušan Kocijančič A., Mrevlje F. Interna medicina. Ljubljana; 1993. p. 1009–1014.
15. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Perrier A, Bounameaux H. Value of D-Dimer Testing for the Exclusion of Pulmonary Embolism in Patients With Previous Venous Thromboembolism. *Archives of Internal Medicine* 2006; 166: 176–80.
16. De Moerloose P, Bounameaux H, Wells PS. D dimer testing and venous thromboembolism: four viewpoints. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 380–2.
17. Wells PS. Advances in Hematology: overview and comparison of D-dimer assay kits for DVT and PE. *Clin Adv Hematol Oncol* 2004; 2: 1660–78.
18. Tapson, V.F. Treatment of acute pulmonary embolism. *UpToDate* 19.3. januar 2012. Dosegljivo na: <http://www.update.com>.
19. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454S.
20. Thompson BT et al. Overview of acute Pulmonary embolism. *Up to date* 19.3.2012. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com>.
21. Thompson BT et al. Diagnosis of acute Pulmonary embolism. *Up to date* 19.3.2012. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com>.