

SIGNIFICANCE OF BLEEDING DURING ACUTE PULMONARY  
THROMBOEMBOLISM TREATMENTZNAČAJ KRVARENJA U TOKU LEČENJA AKUTNE  
TROMBOEMBOLIJE PLUĆABojana Subotić Atanasković<sup>1,2</sup>, Slobodan Obradović<sup>2,3</sup><sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija<sup>2</sup> Univerzitet odbrane, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Beograd, Srbija<sup>3</sup> Vojnomedicinska akademija, Klinika za kardiologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: bojana.su@gmail.com

## Abstract

Anticoagulant drugs are basic therapy for all the patients in whom pulmonary thromboembolism (PTE) is highly suspected or diagnosed. It must be initiated as soon as PTE diagnosis is established and its duration of at least three months is recommended. In hemodynamically unstable patients, concomitant thrombolytic therapy is recommended for immediate lung reperfusion and to reduce mortality. Both anticoagulant and thrombolytic therapy carry an increased risk for bleeding, which increases morbidity, contributes to treatment modification and also could be fatal. Therefore, individual bleeding risk assessment is necessary during PTE management, and risk minimization strategies should be employed whenever possible. Few predictive models for bleeding were formed. In PTE population treated with thrombolysis, a two-leveled PEBSI score has been derived, but external validation is needed. During stable, long-term oral anticoagulant therapy, the VTE-BLEED score showed a high predictive value for bleeding event, even in the external PTE population. In order to minimize bleeding risk, new-generation drugs are recommended. Dose adjustment according to renal function and drug activity biomarkers is also necessary. It is still unclear whether a reduced dose of thrombolytics has a safer profile than full therapeutic doses. In PTE patients with a high risk for hemorrhage who need aggressive treatment, surgical thrombectomy or percutaneous interventions should be considered.

## Keywords:

pulmonary  
thromboembolism,  
bleeding,  
score,  
minimize risk

## Sažetak

Antikoagulantna terapija čini osnov lečenja svih bolesnika sa tromboembolijom pluća (PTE), koja se primenjuje već pri sumnji da se radi o PTE, i traje najmanje tri meseca. Kod bolesnika sa najtežim stepenom hemodinamskog opterećenja indikovana je i istovremena primena trombolitičke terapije u inicijalnom lečenju u cilju brze reperfuzije pluća i smanjenja opterećenja desnog srca, što smanjuje mortalitet. Obe vrste terapije nose povišen rizik od krvarenja, koje povećava morbiditet, utiče na modifikaciju toka lečenja, a može biti i fatalno. Zbog toga je pre odluke o izboru terapije potrebno proceniti individualni rizik za ovu komplikaciju i primeniti mere kojima se taj rizik može smanjiti. Iz populacija bolesnika sa PTE izvedeni su i prediktivni modeli koji mogu pomoći u odlučivanju o načinu lečenja. U grupi bolesnika lečenih trombolizom formiran je PEBSI skor, koji razdvaja rizik od krvarenja u dve kategorije, ali skor još zahteva eksternu validaciju. Za procenu rizika od krvarenja na stabilnoj oralnoj antikoagulantnoj terapiji visoku prediktivnu vrednost i pri eksternoj validaciji pokazao je VTE-BLEED skor. U cilju smanjenja rizika od krvarenja prednost treba dati lekovima novije generacije. Takođe je potrebno prilagođavanje doze lekova prema bubrežnoj funkciji, kao i prema laboratorijskim parametrima koji su pokazatelji nivoa aktivnosti pojedinih lekova. Ostaje nedovoljno jasno da li smanjenje doze trombolitičkih lekova ima bolji bezbednosni profil u odnosu na pune terapijske doze. Kod bolesnika sa visokim rizikom od krvarenja, a istovremenom potrebom za agresivnim načinom lečenja, treba razmotriti i hiruršku trombektomiju ili perkutane kateterske intervencije.

### Ključne reči:

plućna tromboembolija, krvarenje, skor, smanjenje rizika

## Uvod

Plućna tromboembolija (PTE) predstavlja prisustvo tromba u plućnim arterijama koji je porekla najčešće dubokih vena nogu, što dovodi do manjeg ili većeg stepena opstrukcije plućne cirkulacije. Na taj način se remete i plućna cirkulacija i razmena gasova. Prisustvo embolusa u plućnoj arteriji, odnosno njenim granama, može dovesti do akutnog opterećenja desne komore zbog povišenog plućnog arterijskog pritiska i njenog posledičnog popuštanja, što dovodi do kardiogeno-cirkulatornog šoka i ovu bolest čini potencijalno fatalnom.

Ova manifestacija venskog tromboembolizma (VTE), u koji se ubraja još i sama tromboza dubokih vena (DVT), nalazi se na trećem mestu po učestalosti među akutnim kardiovaskularnim oboljenjima, nakon infarkta miokarda i moždanog udara (1) i u svetu se dijagnostikuje kod 60 - 110 na 100.000 ljudi godišnje. Učestalost PTE značajno je veća kod starijih osoba, a ostali provokirajući faktori za njen nastanak su, pre svega, velike traume i operacije, prelomi ili druga stanja koje dovode do imobilizacije, teže bolesti koje zahtevaju hospitalizaciju (infarkt miokarda, srčana dekompenzacija, sepsa), ali i niz drugih stanja i bolesti (aktivna maligna i sistemska inflamatorna oboljenja, hemioterapija, trudnoća, upotreba pojedinih oralnih kontraceptivnih lekova i drugo) (2). Kod značajnog broja bolesnika ne može se identifikovati predisponirajući faktor (tzv. spontana PTE).

Plućna tromboembolija može imati različite manifestacije, od blage dispneje do stanja šoka, i u svakom slučaju zahteva neodložno lečenje koje treba da traje najmanje tri meseca. Današnje evropske preporuke za PTE dele bolesnike u tri veće grupe, prema riziku od 30-dnevnog mortaliteta (visok rizik - šok usled akutnog opterećenja desne komore, intermedijarni rizik

- morfološki i/ili biohemijski znaci opterećenja desne komore bez znakova šoka i nizak rizik - bez znakova opterećenja desne komore). Terapijsku osnovu sve tri grupe bolesnika čini antikoagulantna terapija, dok je za bolesnike sa najtežim stepenom hemodinamskog opterećenja odobrena i istovremena primena reperfuzione terapije, pre svega sistemskim trombolitičkim lekovima (3).

Svaki od navedenih vidova terapije ima visoku efikasnost u preporučenoj grupi težine bolesti, ali takođe nosi i rizik od pojave krvarenja. Krvarenje predstavlja najznačajniju komplikaciju lečenja PTE jer je samo po sebi jedna od kontraindikacija za dalju primenu antikoagulantne terapije, a u težim slučajevima krvarenje može da bude i fatalno. Zbog toga je pri odluci o lečenju akutne PTE veoma važno proceniti odnos koristi i štete od modaliteta lečenja. Pri donošenju takve odluke važno je individualno proceniti rizik od krvarenja, a posebno je važno identifikovati one faktore rizika čijom se modifikacijom taj rizik trenutno može smanjiti. Aktuelni vodiči za zbrinjavanje bolesnika sa PTE ne nude standardizovani model za predikciju krvarenja, kao ni postupke nakon utvrđivanja da je taj rizik povišen. Pojedina stanja i bolesti koji su predisponirajući za nastanak PTE ujedno povećavaju šansu i za hemoragijske komplikacije.

## Krvarenje i trombolitička terapija

Sistemska trombolitička terapija primenjuje se za razgradnju trombnih masa u PTE više od 50 godina. Ona nedvosmisleno ima veću efikasnost od primene same antikoagulantne terapije (4-7), njenom primenom dolazi do brze reperfuzije, hemodinamskog poboljšanja i smanjuje se rana ukupna smrtnost, ali ujedno nosi i najveći rizik od pojave krvarenja.

U meta-analizi se značajna krvarenja javljaju kod 9,9% bolesnika lečenih trombolizom, među kojima su najvažnija intrakranijalna, koja se javljaju u 1,7% slučajeva lečenih trombolizom, kao i fatalna krvarenja, koja se dese kod 1 - 2% bolesnika (8). Prema podacima iz najveće randomizovane studije, koja je ispitivala lečenje trombolitičkom terapijom (PEITHO), krvarenje se javlja kod 11,5% bolesnika u poređenju sa 2,4% bolesnika koji su lečeni samo antikoagulantnom terapijom (9). U ovoj studiji su ispitivane efikasnost i bezbednost lečenja sistemskom trombolizom kod bolesnika koji nemaju znake šoka, čak i ako je prisutna disfunkcija desne komore i povišeni su biomarkeri koji ukazuju na intermedijarno do visok rizik od PTE. Pokazano je da kod ovih bolesnika rizik od krvarenja značajno prevazilazi korist od takvog načina lečenja. Osim krvarenja iz raznih organa i sistema, najopasnije je intrakranijalno krvarenje, koje je zabeleženo u 2% bolesnika. Iz tog razloga, aktuelni vodič Evropskog udruženja kardiologa za lečenje akutne PTE preporučuje sistemsku trombolizu samo kod bolesnika u stanju šoka, tj. kod PTE visokog rizika (3), gde smrtnost od tromboembolije pluća prelazi 20%, a često je i mnogo veća. Pored bolesnika sa hemodinamskim kolapsom, sistemsku trombolizu se može razmotriti kod pojedinih pacijenata sa visokim rizikom od kardiopulmonalnog pogoršanja (3).

Poređenjem pojedinačnih trombolitičkih lekova došlo se do zaključka da najmanji rizik od značajnog krvarenja, kao i od fatalnog i intrakranijalnog krvarenja ima primena aktivatora tkivnog plazminogena (tPA ili alteplaza) u poređenju sa tenekteplazom (8) i tromboliticima starije generacije kao što su streptokinaza i urokinaza, mada je njihovo poređenje sprovedeno samo u studijama sa infarktom miokarda (10). Alternativa klasičnoj sistemskoj trombolizi je primena ovih lekova u redukovanoj dozi sistemski ili perkutanom transkateterskim putem lokalno na mestu trombnog opterećenja u plućima. Ima podataka da redukovane doze tPA nose manji rizik od hemoragije (11-14), međutim, protokoli za lokalnu primenu trombolitika u redukovanoj dozi nedovoljno su definisani, ali se zna da i jako male doze (manje od 20 mg tPA u odnosu na punu preporučenu dozu od 100 mg) transkateterskim putem mogu za 2 - 4 sata dovesti do hemodinamskog poboljšanja (15). Ovaj vid terapije je, međutim, dostupan manjem broju zdravstvenih centara.

Za procenu rizika od krvarenja od trombolize kliničari se uglavnom služe opštim faktorima rizika od krvarenja koji uključuju stariju životnu dob, istoriju krvarenja, bubrežnu i jetrenu insuficijenciju i upotrebu antitrombotične terapije, kao i definisanim apsolutnim kontraindikacijama za ovaj način lečenja koje su preuzete iz podataka o lečenju akutnog infarkta miokarda (aktivno krvarenje, prethodni hemoragijski moždani udar, tumori centralnog nervnog sistema, skorašnje velike traume ili operacije, poremećaji koagulacije). Neki od ovih faktora su veoma česti (npr. starost i bubrežna insuficijencija), a neki su prilično retki, kao npr. teži poremećaji koagulacije u cirozi jetre ili hemofilije. Mali broj studija se bavio identifikacijom faktora rizika od krvarenja, a jedini objavljeni skor formiran na

grupi bolesnika sa PTE lečenih trombolizom je indeks krvarenja u plućnoj emboliji (engl. *pulmonary embolism bleeding score index* - PEBSI) (16), kojim se bolesnici razdvajaju u dve kategorije rizika od pojave krvarenja. Izdvojeni faktori rizika od krvarenja prema ovom modelu su skorašnja operacija, istovremena hronična upotreba drugih lekova koji mogu doprineti krvarenju (nesteroidni antiinflamatorni lekovi, antitrombotična terapija, kortikosteroidi i hemioterapija), ranije krvarenje u istoriji bolesti, dijabetes i već prisutna anemija (tabela 1). Izgleda da bi skor najpre mogao biti primenljiv za identifikaciju niskorizičnih bolesnika iz grupe intermedijarnog rizika PTE koji pokazuju znake hemodinamske nestabilnosti, zbog čega su potencijalni kandidati za eskalaciju terapije. Potrebne su dodatne studije u cilju procene vrednosti skora u drugim PTE populacijama.

**Tabela 1.** PEBSI skor, modifikovano prema Obradović i sar. (16).

Elementi skora	Poeni
Skorašnja hirurgija (7 - 90 dana)	2
Upotreba drugih lekova*	1
Prethodno krvarenje	3
Dijabetes melitus	2
Anemija**	1
<b>Maksimalan broj poena</b>	<b>9</b>

\* odnosi se na lekove koje mogu doprineti pojavi krvarenja

\*\* hemoglobin za muškarce  $\leq 120$  g/L, za žene  $\leq 115$  g/L

< 2 poena - nizak rizik;  $\geq 2$  - visok rizik.

## Krvarenje i parenteralna antikoagulantna terapija

Kod većine bolesnika sa PTE lečenje treba da se započne parenteralnom antikoagulantnom terapijom odmah po postavljanju dijagnoze, a kod bolesnika sa visokom kliničkom verovatnoćom za PTE čak i u toku sprovođenja dijagnostike. Imajući u vidu farmakokinetička svojstva lekova, prednost se daje primeni niskomolekularnih heparina (LMWH) u odnosu na nefrakcionisani heparin. Lečenje nefrakcionisanim heparinom nosi povišen rizik od krvarenja i razvoja trombocitopenije indukovane heparinom (17, 18), ali je njegova primena neizostavna kod bolesnika sa klirensom kreatinina  $< 15$  ml/min i ekstremno gojaznih. Takođe, kod bolesnika u stanju šoka vrlo često se razvija akutna bubrežna insuficijencija sa naglim padom klirensa kreatinina, što se mora predvideti kod njihovog lečenja. Pošto klirens niskomolekularnih heparina gotovo u potpunosti zavisi od bubrežne funkcije, oni se moraju pažljivo primenjivati kod bolesnika sa PTE visokog rizika. Osim navedenog, kod ovakvih bolesnika se nivo antikoagulantnog dejstva nefrakcionisanog heparina u svakom trenutku može pratiti aktiviranim tromboplastinskim vremenom (aPTT), a ukoliko dođe do krvarenja, protamin je efikasan antidot. Stoga treba imati u vidu da i primena vrste heparina donekle zavisi od težine PTE.

Metaanaliza sa preko 7000 bolesnika pokazala je da se krvarenje javlja kod 1,2% lečenih niskomolekularnim heparinima, u poređenju sa 2,0% krvarenja kod primene nefrakcionisanog heparina (OR 0,57, 95% CI 0,39 - 0,83) u periodu inicijalnog lečenja, tj. u prvih 5 - 10 dana (19). Ovakve analize treba uzeti sa rezervom jer je vrlo moguće da su bolesnici koji su lečeni nefrakcionisanim heparinom bili sa većim stepenom insuficijencije organa i, samim tim, sa većim rizikom od krvarenja. S druge strane, važno je primetiti da je učestalost krvarenja mala u obe grupe ispitanika.

## Krvarenje i oralna antikoagulantna terapija

Najveći rizik od krvarenja na antikoagulantnoj terapiji je u prvih 7 dana od započinjanja lečenja (18-20). Zlatni standard u peroralnom lečenju PTE donedavno su bili antagonisti vitamina K (VKA), ali su u poslednjih deset godina prvenstvo dobili novi antikoagulantni lekovi (NOAK) koji direktno inhibiraju faktor Xa (apiksaban, rivaroksaban i edoksaban), odnosno trombin (dabigatran) jer podjednako utiču na smanjenje ponovne pojave PTE, ali su superiorniji u pogledu rizika za pojavu krvarenja od VKA (21,22). Za razliku od VKA, ovi lekovi se, zahvaljujući svojoj farmakokinetici i predvidivoj bioraspoloživosti, mogu davati u fiksnim dozama, bez potrebe za laboratorijskim praćenjem parametara aktivnosti.

U prvim randomizovanim studijama koje su poređile efekte primene NOAK i VKA u lečenju svih oblika VTE, dabigatran, edoksaban i rivaroksaban nisu pokazali značajne razlike u pojavi epizoda krvarenja u odnosu na standardnu terapiju (23-25).

U RE-COVER studiji, u kojoj je upoređivan efekat dabigatrana sa VKA, nešto veći broj pacijenata je imao epizodu velikog krvarenja ukoliko su lečeni varfarinom (1,6% velikih krvarenja na dabigatranu, 1,9% na varfarinu, HR 0,82; 95% CI, 0,45 - 1,48) (23). Slična učestalost velikih krvarenja uočena je i tokom Hokusai studije, u kojoj je 1,4% pacijenata lečenih edoksabanom imalo ovaj neželjeni događaj, u poređenju sa 1,6% pacijenata lečenih varfarinom (HR 0,84; 95% CI, 0,59 - 1,21) (24). Poređenjem bezbednosnog profila rivaroksabana u odnosu na VKA u okviru EINSTEIN studije, velike hemoragijske komplikacije imalo je 0,8% bolesnika ukoliko im je dat rivaroksaban, a 1,2% bolesnika koji su primili VKA (HR 0,65%, 95% CI 0,44 - 1,02, p = 0,06) (25). Pacijenti koji su tokom AMPLIFY studije lečeni apiksabanom značajno su ređe imali veliko krvarenje u poređenju sa grupom lečenom konvencionalnom terapijom (0,6% na apiksabanu, 1,8% na varfarinu, RR 0,31; 95% CI 0,17 - 0,55; p < 0,001) (26). U metaanalizi je pokazano da se krvarenje u grupi lečenih NOAK terapijom javlja kod 1,1% bolesnika u odnosu na 1,7% bolesnika lečenih VKA. Takođe je pokazano da je primenom novih lekova značajno redukovano rizik od pojave nefatalnih intrakranijalnih hemoragija (0,09% u NOAK grupi, 0,25% na VKA), uz relativni rizik (RR) od 0,39 (95% CI 0,16 - 0,94), kao i svih fatalnih krvarenja u odnosu na VKA (0,06% u odnosu na 0,17%), uz RR 0,36 (95% CI 0,15 - 0,87) (22).

U cilju procene rizika za krvarenje na oralnoj anti-koagulantnoj terapiji tokom lečenja PTE (i VTE uopšte) formirano je nekoliko prediktivnih modela (27-30). Jedini skor koji je izveden iz populacije PTE pacijenata na NOAK i koji je pokazao zadovoljavajuću prediktivnu vrednost za krvarenje prilikom njegove eksterne validacije jeste VTE-BLEED skor (**tabela 2**), koji se sastoji od 6 varijabli - aktivne maligne bolesti, nekontrolisane arterijske hipertenzije kod muškaraca, prisustva anemije, prethodnog krvarenja i bubrežne slabosti (30). Drugi testirani skorovi su originalno formirani na osnovu podataka bolesnika koji su uzimali oralne antikoagulantne lekove zbog drugih indikacija, pre svega zbog atrijalne fibrilacije, ali i drugih stanja (HAS BLED, ATRIA, HEMORR2HAGES, OBRI). Najbolju predikciju krvarenja pokazao je HAS BLED skor (27,31) ali rezultati u različitim studijama nisu konzistentni (20,31,32). Preostali modeli izvedeni su iz malih grupa bolesnika, za različite periode praćenja, sa niskim nivoom predikcije, kada su testirani u drugim PTE populacijama, te je njihova klinička upotreba ograničena. S obzirom na to da se radi o bolesnicima sa drugačijim demografskim karakteristikama i komorbiditetima, vrednost njihove primene kod PTE bolesnika je takođe limitirana (31-35).

**Tabela 2.** VTE-BLEED skor, modifikovano prema Klok i sar. (30).

Elementi skora	Poeni
Aktivna maligna bolest	2
Muškarac sa sistolnim pritiskom $\geq$ 140 mmHg	1
Anemija*	1,5
Ranije krvarenje	1,5
Bzbrežna disfunkcija	1,5
$\geq$ 60 godina	1,5
<b>Maksimalan broj poena</b>	<b>9</b>

\* hemoglobin < 130 g/L za muškarce i < 120 g/L za žene  
< 2 poena - nizak rizik;  $\geq$  2 - visok rizik.

## Strategije za smanjenje rizika od krvarenja

Po aktuelnim vodičima, jasno su definisani oblici lečenja kod pojedinih kategorija težine bolesti, ali se u kliničkom radu neretko susrećemo sa bolesnicima čija stanja ili komorbiditeti doprinose kompleksnosti takvih odluka. Pre započinjanja lečenja važno je proceniti i aktuelne i trajne faktore koji su predisponirajući za pojavu krvarenja, kao i uticati na smanjenje tog rizika kad god je moguće.

Kada je u pitanju sama trombolitička terapija, koja nosi najveći rizik od neželjenih događaja, važno je, pre svega, napraviti dobru selekciju bolesnika koji će se tom terapijom lečiti. Jedan od načina smanjenja rizika od krvarenja potencijalno je i smanjenje doze trombolitičkog leka, mada to zahteva dodatna ispitivanja (13). Po svoj prilici, tenekteplaza u punoj dozi (koja je izvedena za mlađe pacijente za akutnim infarktomiokarda) češće izaziva intrakranijalnu hemoragiju, pa je ne treba primenjivati kod bolesnika koji su stariji (65 - 70 god), imaju istoriju loše regulisane arterijske hipertenzije ili ishemijsku bolest mozga

(36). Primena adekvatne doze heparina uz trombolitičku terapiju jako je važna, za šta, nažalost, ne postoje dobri vodiči u kliničkoj praksi.

U centrima u kojima je dostupno, reperfuzija se može sprovesti i nefarmakološkim načinima lečenja - kateterskom mehaničkom reperfuzijom ili hirurškom trombektomijom (3). U slučaju da se ne može primeniti nikakva antitrombotična terapija (aktuelno krvarenje, teža trauma ili veoma skora velika operacija) mora se postaviti kava filter u donju šuplju venu ispod renalnih vena i na taj način sprečiti dalje embolizacije. Prilikom primene nefrakcionisanog heparina u kontinuiranoj infuziji neophodno je redovno praćenje aPTT-a i usklađivanje brzine infuzije u skladu sa tim nalazima. Ukoliko je lečenje započeto niskomolekularnim heparinima, rutinsko praćenje aktivnosti anti-Xa nije preporučeno, ali je pogodno za bolesnike sa visokom verovatnoćom za neadekvatan odgovor na lečenje (vrlo gojazni bolesnici sa telesnom težinom preko 120 kg, trudnice, bubrežna insuficijencija težeg stepena). U cilju smanjenja rizika od krvarenja bolesnike je potrebno što ranije prevesti na oralnu antikoagulantnu terapiju (3). Danas se prednost daje lekovima iz grupe NOAK u odnosu na VKA, zbog većeg nivoa sigurnosti pri njihovoj primeni kada je u pitanju krvarenje, dok podjednako efikasno utiču na smanjenje rekurentnih PTE. Za razliku od prevencije moždanog udara kod atrijalne fibrilacije, niže doze NOAK nisu testirane u sekundarnoj prevenciji VTE/PTE i ne preporučuje se smanjenje doze NOAK u odnosu na bubrežnu funkciju, barem ne u početku lečenja.

## Zaključak

Plućna tromboembolija, kao potencijalno fatalna bolest, zahteva neodložno lečenje antikoagulantnom terapijom, a u stanju šoka primenjuje se i još agresivnija terapija trombolizom. Svaki vid terapije povećava i rizik od krvarenja, koje povećava morbiditet, a može biti i fatalno. Zbog toga je uvek važno proceniti da li benefiti terapije prevazilaze taj rizik. Osim identifikacije opštih faktora rizika od krvarenja, kod bolesnika sa PTE kliničarima može biti od pomoći i primena prediktivnih modela, mada još uvek nisu uvedeni u aktuelne vodiče. Procena rizika za krvarenje ima za cilj precizniji odabir vrste i dužine trajanja terapije za svakog bolesnika individualno, a ujedno i uticaj na smanjenje tog rizika kad god je moguće.

## Literatura

- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2014; 34(11):2363-71.
- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107(23 Suppl 1):I9-16.
- Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J.* 2019; 40(42):3453-5.
- 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.
- Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010; 125(3):e82-6.
- Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993; 341(8844):507-11.
- Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, Ganci F, Cannizzaro S, Basile I, et al. 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.
- Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta analysis. *Eur Heart J.* 2015; 36(10):605-14.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014; 370(15):1402-11.
- GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 329(10):673-82.
- 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.
- Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. 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.
- Murguia AR, Mukherjee D, Ojha C, Rajachandran M, Siddiqui TS, Nickel NP. Reduced-Dose Thrombolysis in Acute Pulmonary Embolism A Systematic Review. *Angiology.* 2024; 75(3):208-18.
- Sekulic I, Dzudovic B, Matijasevic J, Batranovic U, Rusovic S, Mihajlovic M, et al. Ultrasound assisted thrombolysis in intermediate-risk patients with pulmonary thromboembolism. *Acta Cardiol.* 2020; 75(7):623-30.
- Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, 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(14):1401-10.
- Oradovic S, Subotic B, Dzudovic B, Matijasevic J, Dzudovic J, Salinger-Martinovic S, et al. Pulmonary embolism bleeding score index (PEBSI): A new tool for the detection of patients with low risk for major bleeding on thrombolytic therapy. *Thromb Res.* 2022; 214:138-43.
- Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (9):CD001100.
- Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med.* 2009; 122(10):919-30.
- Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139(11):893-900.
- Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: a clinically oriented review. *Eur Respir J.* 2015; 45(1):201-10.
- Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014; 124(12):1968-75.
- Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic

- review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(3): 320-8.
23. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361(24):2342-52.
  24. Hokusai-VTE Investigators; Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(15):1406-15.
  25. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363(26):2499-510.
  26. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(9):799-808.
  27. Kooiman J, van Hagen N, Iglesias Del Sol A, Planken EV, Lip GY, van der Meer FJ, et al. The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment. *PLoS One.* 2015; 10(4):e0122520.
  28. Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1999; 159(5):457-60.
  29. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008; 100(1):26-31.
  30. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J.* 2016; 48(5):1369-76.
  31. Klok FA, Niemann C, Dellas C, Hasenfuß G, Konstantinides S, Lankeit M. Performance of five different bleeding-prediction scores in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41(2):312-20.
  32. Brown JD, Goodin AJ, Lip GYH, Adams VR. Risk Stratification for Bleeding Complications in Patients With Venous Thromboembolism: Application of the HAS-BLED Bleeding Score During the First 6 Months of Anticoagulant Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(6):e007901.
  33. Scherz N, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, et al. Prospective, multicenter validation of prediction scores for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(3):435-43.
  34. Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2003; 163(8):917-20.
  35. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med.* 2012; 125(8):773-8.
  36. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013; 368(15):1379-87.