

Kraujavimo rizikos vertinimas pagal PE-SARD, PEBSI ir RIETE skales ūminės plaučių embolijos metu ankstyvuoju antikoaguliantų skyrimo laikotarpiu

BLEEDING RISK ASSESSMENT WITH THE PE-SARD, PEBSI, AND RIETE SCORES IN PATIENTS WITH ACUTE PULMONARY EMBOLISM DURING THE EARLY ANTICOAGULATION PERIOD

AGNĖ KAUNIENĖ, DEIMANTĖ HOPPENOT
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pagrindinis ūminės plaučių embolijos (PE) gydymo būdas – antikoaguliantai, kurie žymiai sumažina sergančiųjų PE mirtingumą. Gydymo antikoaguliantais metu kai kuriems pacientams padidėja kraujavimo rizika, kuri lemia 1–2 proc. mirtingumą. Lietuvoje nėra standartizuotų metodikų PE sergančiųjų kraujavimo rizikai vertinti. Klinikinių tyrimų duomenimis, taikant validuotas kraujavimo rizikos skales kasdienėje praktikoje galima sumažinti hemoraginių komplikacijų dažnį. **Tikslas.** Įvertinti kraujavimo riziką pacientams, gydomiems dėl ūminės PE ankstyvuoju gydymo laikotarpiu. **Metodai.** Atliktas retrospektyvusis tyrimas, į kurį įtraukti pacientai nuo 2023 m. gruodžio 1 d. iki 2024 m. rugsėjo 1 d. gydyti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje dėl ūminės PE. Vertinti pacientų demografiniai duomenys, rizikos veiksniai, gretutinės ligos. Visų pacientų kraujavimo rizika vertinta kraujavimo skalėmis: RIETE (ispan. *Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica*), PEBSI (angl. *Pulmonary Embolism Bleeding Score Index*) ir PE-SARD (angl. *Syncope, Anemia, Renal Dysfunction*). Taip pat vertintos sąsajos tarp masyvaus kraujavimo (MK) klinikinių atvejų ir didelės kraujavimo rizikos. MK vertintas pagal organo pažeidimą – intracerebrinis, vidaus organų arba hemoglobino kiekio sumažėjimas 20 g/l arba daugiau. **Rezultatai.** Per tiriamąjį laikotarpį identifikuoti 124 ūminės PE atvejai, iš kurių 23 į tyrimą neįtraukti dėl neišsamios klinikinės dokumentacijos. Galutinę tiriamųjų grupę sudarė 101 pacientas, kuriam diagnozuota ūminė PE: 58 vyrai (57,4 proc.) ir 43 moterys (42,6 proc.). Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $66,8 \pm 15,9$ metų; reikšmingo amžiaus skirtumo tarp lyčių grupių nenustatyta ($p > 0,05$). Didelė kraujavimo rizika nustatyta 22 PEBSI (21,8 proc.), 18 RIETE (17,8 proc.) ir 6 PE-SARD skalėmis vertintų atvejų (5,9 proc.). Iš visų analizuotų pacientų MK stebėtas 14 pacientų (13,9 proc.). RIETE skalės jautrumas MK metu – 28 proc., o specifiškumas – 90,7 proc. Pacientams, kurių RIETE balas didesnis nei 3,5, kraujavimo tikimybė padidėja 3,77 [1,73–12,16] karto, $p = 0,02$ (plotas po kreive (AUC) – 61,6 proc.). PEBSI skalės jautrumas MK metu – 45,5 proc., o specifiškumas – 94,9 proc. Pacientams, kurių PEBSI balas didesnis nei 1,5, kraujavimo tikimybė padidėja 3,47 [0,99–12,14] karto, $p = 0,057$ (AUC – 64,5 proc.). PE-SARD skalės jautrumas MK metu – 33,3 proc., o specifiškumas – 93,2 proc. Pacientams, kurių PE-SARD skalės balas didesnis nei 2,25, kraujavimo tikimybė padidėja 6,9 [2,06–23,14] karto, $p = 0,002$ (AUC – 72 proc.). Nustatyta teigiama koreliacija tarp RIETE ir PE-SARD skalių balų ($r = 0,481$, $p = 0,001$). Kitų skalių tarpusavio koreliacijų nenustatyta. **Išvados.** Visos trys skalės pasižymėjo aukštu specifiškumu, tačiau nedideliu jautrumu. Šio tyrimo metu patvirtintas MK rizikos balo prognostinis tikslumas ir nustatytas didžiausias veiksmingumas vertinant MK.

Reikšminiai žodžiai: masyvus kraujavimas, RIETE, PEBSI, PE-SARD, kraujavimo rizika.

Summary. The primary treatment for acute pulmonary embolism (PE) is anticoagulants, which significantly reduces mortality in patients with PE. However, during anticoagulant treatment, some patients develop an increased risk of bleeding, which may result in 1–2% mortality. In Lithuania, there are no established standards for assessing bleeding risk in patients with PE. Evidence from clinical studies suggests that applying validated bleeding risk assessment scores in routine practice can help prevent or reduce hemorrhagic complications. **Aim of the study.** To assess bleeding risk in patients with acute PE receiving anticoagulant therapy. **Methods.** A retrospective study was conducted, including patients treated for acute PE at the Department of Pulmonology, Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, between December 1, 2023, and September 1, 2024. Demographic data, risk factors, and comorbidities were collected. Bleeding risk was assessed using the RIETE (sp. *Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica*), PEBSI (*Pulmonary Embolism Bleeding Score Index*), and PE-SARD (*Syncope, Anemia, Renal Dysfunction*) scores. Associations between major bleeding (MB) events and high bleeding risk were analyzed. MB was defined as bleeding causing organ damage (intracerebral or internal organ bleeding) or a hemoglobin drop ≥ 20 g/L. **Results.** During the study period, 124 cases of acute PE were identified, of which 23 were excluded due to incomplete data.

Among the included patients, 58 (57.4%) were men and 43 (42.6%) women; mean age was 66.8 ± 15.9 years, with no significant sex-related differences. High bleeding risk was identified in 22 (21.8%) patients by PEBSI, 18 (17.8%) by RIETE, and 6 (5.9%) by PE-SARD. MB occurred in 14 patients (13.9%). The sensitivity and specificity for predicting MB were: RIETE – 28% and 90.7%; PEBSI – 45.5% and 94.9%; PE-SARD – 33.3% and 93.2%. The odds of MB increased 3.77-fold for a RIETE score higher than 3.5 ($p=0.02$, AUC 61.6%), 3.47-fold for a PEBSI score higher than 1.5 ($p=0.057$, AUC 64.5%), and 6.9-fold for a PE-SARD score higher than 2.25 ($p=0.002$, AUC 72%). A positive correlation was observed only between RIETE and PE-SARD scores ($r = 0.481$, $p<0.001$). **Conclusions.** All three scoring systems demonstrated high specificity but low sensitivity. This study confirmed the predictive accuracy of the MB risk score and identified its highest effectiveness in assessing MB.

Keywords: major bleeding, RIETE, PEBSI, PE-SARD, bleeding risk.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1744>

IVADAS

Ūminė plaučių embolija (PE) – gyvybei pavojinga būklė, atsirandanti dėl ūminės plaučių arterijų arba jų šakų obstrukcijos trombu, kuris neretai susiformuoja giliųjų kojų venose [1]. PE yra trečia pagal dažnį ūminė širdies ir kraujagyslių sistemos liga pasaulyje po miokardo infarkto ir insulto [2]. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Europoje metinis PE dažnis svyruoja nuo 39 iki 115 atvejo 100 000 gyventojų [3]. Lietuvoje diagnozuojama 0,49–2,69 atvejo 1 000 gyventojų per metus [4].

Pagrindinis nedidelės rizikos ūminės PE gydymo būdas – antikoagulantai. Įrodyta, kad šis gydymas reikšmingai mažina mirties riziką. Pacientams, kuriems yra didelė arba vidutinė klinikinė PE tikimybė, gydymas antikoaguliantais (paprastai parenteriniais – mažos molekulinės masės heparinu arba nefrakcionuotu heparinu) turėtų būti pradėtas iškart įtarus šią patologiją, prieš siunčiant atlikti diagnostinius tyrimus [1]. Standartinė PE gydymo trukmė paprastai siekia ne mažiau kaip 3–6 mėn., tačiau individualiais atvejais gydymas gali būti tęsiamas ilgiau, priklausomai nuo PE pasikartojimo ir kraujavimo rizikos. Antikoagulantai veiksmingai saugo nuo naujų trombo susiformavimo ir leidžia vykti fiziologinei fibrinolizei, kurios metu organizmas palengva skaido fibriną – ūminio trombo pagrindinį komponentą – ir taip palaipsniui natūraliai atkuriamas kraujagyslių praeinamumas [5]. 2019 m. Europos kardiologų draugijos (angl. *European Society of Cardiology*, EKD) ir Amerikos krūtinės ląstos gydytojų koledžo (angl. *American College of Chest Physicians*, ACCP) 2021 m. šiuolaikinės PE diagnostikos ir gydymo gairėse nurodoma, kad tiesioginio veikimo geriamieji antikoagulantai (TVGA) turėtų būti laikomi pirmojo pasirinkimo vaistais nedidelės rizikos PE gydyti [6, 7].

Kraujavimas yra viena reikšmingiausių komplikacijų gydant PE [8]. Antikoagulantai yra gyvybiškai svarbūs tromboembolinių komplikacijų prevencijai, tačiau jų skyrimas susijęs su padidėjusia kraujavimo rizika. Masyvus kraujavimas (MK) pagal ISTH (angl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) apibrėžimą – simptominis kraujavimas kritinėje srityje

ar organe arba hemoglobino kiekio sumažėjimas 20 g/l arba daugiau [9]. MK gali daryti reikšmingą poveikį paciento prognozei – sąlygoti ilgalaikį nedarbingumą, pabloginti gyvenimo kokybę ar net lemti mirtį. Literatūros duomenimis, antikoaguliantais gydomų pacientų MK dažnis svyruoja nuo 5,3 iki 15 proc. Riziką didina anamnezėje dokumentuotos onkologinės ligos, aktyvi arba negydyta širdies ir kraujagyslių sistemos liga, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) vartojimas, cukrinis diabetas bei kiti veiksniai. Klinikinėje praktikoje itin svarbu individualiai įvertinti paciento kraujavimo riziką, ypač esant gretutinėms ligoms, tokioms kaip onkologinės ligos arba inkstų funkcijos nepakankamumas. Pacientų stebėseną, tinkamas antikoagulantų pasirinkimas ir kraujavimo rizikos vertinimas yra neatsiejama gydymo dalis [10–12]. Onkologinės ligos laikomos vienu svarbiausių kraujavimo rizikos veiksnių, nes vėžiu sergantiems pacientams dėl chemoterapijos sukeltos trombocitopenijos ir (arba) gleivinės pažeidimų padidėja tiek kliniškai nereikšmingo kraujavimo, tiek MK rizika [13]. Lėtinė inkstų liga, cukrinis diabetas dėl sukeliamų mikroangiopatijų lėtina antikoagulantų eliminaciją, todėl vaisto kiekis kraujyje gali padidėti, o kraujavimo rizika – išaugti [8]. Be to, kraujavimo riziką didina NVNU vartojimas, šie vaistai slopina trombocitų funkciją ir pažeidžia virškinimo trakto gleivinę, taip didindami kraujavimo iš virškinimo trakto tikimybę [8]. Pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis arba turintiems papildomų rizikos veiksnių, kraujavimo rizikos vertinimas bei individualizuoto gydymo plano sudarymas yra būtinas siekiant sumažinti komplikacijų dažnį ir užtikrinant kuo saugesnę tęstinę PE gydymą.

Atsitiktinių imčių tyrimai – RE-COVER, EINSTEIN-PE ir Hokusai-VTE – pateikia nuoseklius įrodymus, kad TVGA, gydant ūminę PE, sukelia mažesnę MK riziką nei tradicinis gydymas varfarinu. Šie tyrimai parodė, kad TVGA ne tik veiksmingai apsaugo nuo tromboembolinių įvykių pasikartojimo, bet ir yra susiję su retesniais, gyvybei pavojingais kraujavimais (ypač intracerebraliniais ir virškinimo trakto) [8, 14, 15].

PE sergantys pacientai yra labai nevienalytė grupė, todėl jų kraujavimo rizika reikšmingai skiriasi. Patirtis

gydant prieširdžių virpėjimą rodo, kad kraujavimo rizikos vertinimas yra itin svarbus, o tai ne mažiau aktualu pacientams, sergantiems PE. Pastaraisiais metais sukurta nemažai įrankių, padedančių prognozuoti kraujavimo riziką; šiuo tikslu vis plačiau taikomos RIETE, PEBSI, PE-SARD ir kitos specifinės skalės, pritaikytos sergantiesiems ūmine PE. Šios skalės paprastai grindžiamos anamnestiniais, klinikiniais ir laboratoriniais rodikliais, tokiais kaip paciento amžius, buvęs insultas, onkologinė liga, inkstų funkcija, hemoglobino kiekis, širdies nepakankamumas, trombocitų skaičius ir kt. Lietuvoje kraujavimo rizikos vertinimo skalės gydant PE klinikinėje praktikoje taikomos retai, o klinikinių tyrimų šia tema, autorių žiniomis, nėra. Deja, iki šiol pasaulyje nesukurta nė viena optimali skalė, kuri leistų tiksliai įvertinti kraujavimo riziką pacientams, gydomiems dėl ūminės PE [16–18]. Įrodyta, kad kraujavimo rizikos vertinimas sergantiesiems PE yra būtinas, nes tai leidžia koreguoti modifikuojamus rizikos veiksnius ir gali turėti įtakos sprendimams dėl antikoaguliacinio gydymo trukmės, schemos, dozės bei intensyvesnio stebėsenos režimo po ūminės PE. Tinkamas vaistų pasirinkimas ir dozavimas, reguliari laboratorinė bei klinikinė paciento būklės stebėseną ir rizikos vertinimo skalių taikymas gali padėti sumažinti kraujavimo tikimybę.

TYRIMO METODAI

Tyrimo tikslas – įvertinti kraujavimo riziką pacientams, gydomiems dėl ūminės PE ankstyvuojų gydymo laikotarpiu.

TYRIMO METODIKA

Atliktas retrospektyvusis tyrimas, į kurį įtraukti 18 metų ir vyresni pacientai nuo 2023 m. gruodžio 1 d. iki 2024 m. rugsėjo 1 d. gydyti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje dėl ūminės PE. Tyrimui atlikti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro pritarimas (Nr. 2024-BEC2-1270). Analizuoti demografiniai rodikliai (lytis, amžius), gretutinės ligos bei vartojami vaistai, galintys turėti įtakos kraujavimui (NVNU, trombocitų agregaciją veikiantys vaistai, TVGA). Medikamentinis ūminės PE gydymas apėmė mažos molekulinės masės arba nefrakcionuotą hepariną bei TVGA. MK vertintas pagal ISTH apibrėžimą. Įvertinti laboratoriniai rodikliai: hemoglobino, kreatinino, troponino kiekis. Taip pat rinkti anamnestiniai duomenys, reikalingi skalių balams apskaičiuoti: buvęs insultas (išeminis arba hemoraginis), sinkopė, operacija 7–21 d. prieš įvykstant PE, ūminės PE rizikos požymiai pagal dešiniojo skilvelio perkrovą ir troponino I kiekį bei kiti rodikliai. Visų PE pacientų kraujavimo rizika vertinta pagal RIETE, PE-SARD ir PEBSI skales (1–3 lentelės).

1 lentelė. RIETE skalė

Rizikos veiksniai	Balai
Anamnezėje – buvęs masyvus kraujavimas	2
Kreatininas – iki 106 μmol/l	1,5
Anemija (Hgb – iki 130 g/l (vyrams) ir 120 g/l (moterims))	1,5
Anamnezėje – onkologinė liga	1
Amžius – daugiau nei 75 metai	1
Klinikiniai plaučių embolijos požymiai	1

Maža rizika – 0 balų, vidutinė rizika – 1–4 balai, didelė rizika – daugiau nei 4 balai.

Hgb – hemoglobinas.

2 lentelė. PEBSI skalė

Rizikos veiksniai	Balai
Anamnezėje – buvęs masyvus kraujavimas	1
Operacija 7–21 d. prieš įvykstant PE	1
Cukrinis diabetas	1
Anamnezėje – vaistai, didinantys kraujavimo riziką	1
Anemija (Hgb – iki 125 g/l (vyrams) ir 115 g/l (moterims))	1

Maža rizika – 1 balas ir mažiau, didelė rizika – daugiau nei 1 balas.

Hgb – hemoglobinas; PE – plaučių embolija.

3 lentelė. PE-SARD skalė

Rizikos veiksniai	Balai
Sinkopė	1,5
Anemija (Hgb – iki 120 g/l)	2,5
Inkstų funkcijos nepakankamumas	1

Maža rizika – 0 balų, vidutinė rizika – 1–2,5 balų, didelė – nuo 2,5 balų.

Hgb – hemoglobinas.

Statistinė analizė atlikta naudojant „IBM SPSS Statistics 29.0“ („IBM Corp.“, Armonkas, JAV). Kiekybiniai kintamieji pateikti kaip vidurkis su standartiniu nuokrypiu bei nurodytos minimalios ir maksimalios reikšmės. Kokybiniai kintamieji analizuoti dažnių lentelėmis. Požymių tarpusavio ryšiui nustatyti sudarytos kryžminės lentelės, apskaičiuotas chi kvadrato (χ^2) kriterijus; kai tikėtinas stebėjimų skaičius nesiekė penkių, taikytas tikslusis Fišerio kriterijus. Kai kintamieji neatitiko normaliojo pasiskirstymo sąlygų, naudotas neparametrinis Mano-Vitnio U testas. Prognostinė reikšmė vertinta taikant ROC (angl. *receiver operating characteristic*) kreivę, nustatant slenkstines kiekybinių kintamųjų reikšmes, susijusias su MK rizikos padidėjimu. Rizikai vertinti taikytas šansų santykis (ŠS). Skirtumai tarp grupių laikyti statistiškai reikšmingais, kai p nesiekė 0,05.

REZULTATAI

Tyrimo metu identifikuoti 124 ūminės PE atvejai, iš kurių 23 į tyrimą neįtraukti dėl nepakankamos dokumentacijos. Į galutinę analizę įtrauktas 101 pacientas: 58 vyrai (57,4 proc.) ir 43 moterys (42,6 proc.). Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $66,8 \pm 15,9$ metų;

Moksliniai darbai ir apžvalgos

reikšmingo skirtumo tarp lyčių nenustatyta. Pacientų, patyrusių MK, amžiaus vidurkis siekė $60,2 \pm 14,5$ metų, o nepatyrusių – $67,5 \pm 18,5$ metų; vis dėlto amžius neturėjo reikšmingos įtakos MK pasireiškimui. Straipsnyje aprašytame tyrime MK tarp lyčių pasiskirstė vienodai: po septynis tiek vyrams (50 proc.), tiek moterims (50 proc.).

Vertinant PE riziką, nustatyti trys (3,0 proc.) didelės rizikos, 64 (63,4 proc.) vidutinės rizikos ir 20 (19,8 proc.) mažos rizikos atvejų. 14 pacientų (13,9 proc.) rizikos įvertinti nepavyko dėl nepakankamų duomenų: neatliktas troponino I tyrimas, neaprašytas dešiniojo skilvelio kompiuterinės tomografijos tyrimas arba neatliktas širdies echokardiografija. Gretutinės ligos, galinčios didinti kraujavimo riziką ūminės PE metu, pateikiamos 4 lentelėje.

Onkologinių ligų dažnis buvo didesnis tarp pacientų, patyrusių MK – aštuoni iš 14 (57,1 proc., $p = 0,037$). Dažniausiai nustatyta gimdos kūno ir šlapimo takų onkologinė liga. Tyrimo imtyje 11 pacientų (10,9 proc.) chirurginė intervencija buvo atlikta 7–21 d. iki ūminio PE epizodo. Antitrombocitinius vaistus vartojo 13 pacientų: aspiriną – devyni (8,9 proc.), klopidoogrelį – keturi (4,0 proc.). Keturiems pacientams PE išsivystė nepaisant taikyto gydymo TVGA. NVNU vartojo 36 pacientai (36,5 proc.). Laboratoriniai rodikliai, padedantys identifikuoti embolijos riziką, apskaičiuoti rizikos skales – kreatinino, hemoglobino, troponino I kiekius – pateikiami 5 lentelėje.

Dešiniojo skilvelio perkrova pagal kompiuterinės tomografijos tyrimą nustatyta 46 pacientams (45,5 proc.). Kateterinė trombolizė hospitalizacijos metu taikyta 10 (9,9 proc.) pacientų; gydymo laikotarpiu pablogėjęs klinikinei būklei – sisteminė trombolizė dar dviem pacientams. Trims pacientams atlikta trombektomija. Pradinis gydymas, skirtas ūminės PE metu, pateikiamas 1 pav.

Pacientams, kuriems pasireiškė MK (14 iš 101; 13,9 proc.), gydymas antikoaguliantais koreguotas individualiai: mažinta vaisto dozė arba vaistas keistas į kitos grupės preparatą. 6 lentelėje pateikiamas pradinis PE gydymas, taikyta terapija prasidėjus kraujavimui, gydymo korekcija MK metu ir tolesnis ambulatorinis gydymas. Vaistų dozės skirtos pagal vaisto aprašą.

Bendroje analizėje MK nustatytas 14 iš 101 paciento (13,9 proc.). Kraujavimo vietos dažnis pateikiamas 2 pav.

Didelė kraujavimo rizika nustatyta įvertinus bendrus balus: PEBSI – 22 atvejai (21,8 proc.), RIETE – 18 atvejų (17,8 proc.), PE-SARD – 6 atvejai (5,9 proc.). MK pasireiškė pagal didelės rizikos balą: PEBSI – 11 iš 22 atvejų, RIETE – 9 iš 18 atvejų, PE-SARD – 6 iš 6 atvejų. RIETE skalės jautrumas MK metu – 28 proc., o specifiškumas – 90,7 proc. Pacientams, kurių RIETE balas didesnis nei 3,5, kraujavimo tikimybė

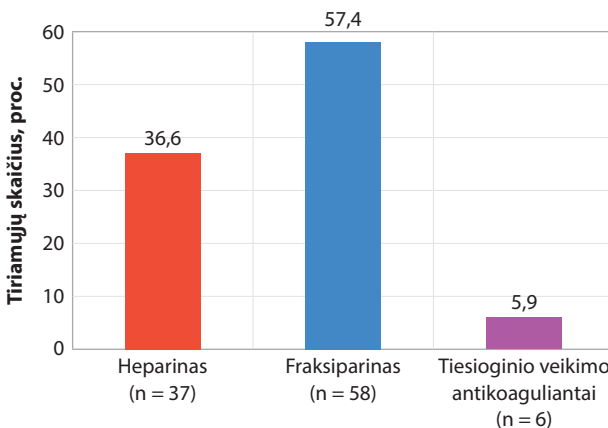
4 lentelė. Gretutinių ligų pasiskirstymas tarp tiriamųjų

Gretutinės ligos	Pacientų skaičius, n (proc.)
Lėtinė obstrukcinė plaučių liga	8 (7,9)
Onkologinė liga	30 (29,7)
Arterinė hipertenzija	74 (73,3)
Išeminė širdies liga	34 (33,7)
Širdies nepakankamumas	47 (46,5)
Buvęs insultas	14 (13,9)
Cukrinis diabetas	7 (6,9)

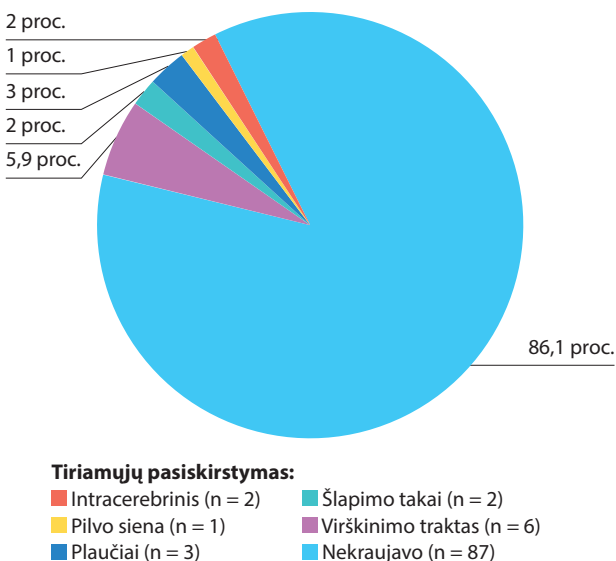
5 lentelė. Plaučių embolijos rizikai aktualių laboratorinių rodiklių pasiskirstymas

Rodiklis	Mediana [min.–maks.]
Kreatininas (μmol/l)	87 [44–331]
Hemoglobinas (g/l)	132 [63–165]
Troponinas I (mcg/l)	0,04 [0,02–86,9]
Didelio jautrumo troponinas I* (ng/l)	42 [6–2089]

* Pacientams nuo 2024 m. sausio 4 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose tiriama tik didelio jautrumo troponino I kiekis.



1 pav. Pradinis medikamentinis plaučių embolijos gydymas nuo 2023 m. gruodžio 1 d. iki 2024 m. rugsėjo 1 d.



2 pav. Kraujavimo vieta pacientams, gydytiems dėl plaučių embolijos antikoaguliantais, kuriems pasireiškė masyvus kraujavimas

padidėja 3,77 [1,73–12,16] karto ($p = 0,02$, plotas po kreive (AUC) – 61,6 proc.). PEBSI skalės jautrumas MK metu – 45,5 proc., o specifiškumas – 94,9 proc. Pacientams, kurių PEBSI balas didesnis nei 1,5, kraujavimo tikimybė padidėja 3,47 [0,99–12,14] karto ($p = 0,057$, AUC – 64,5 proc.). PE-SARD skalės jautrumas MK metu – 33,3 proc., o specifiškumas – 93,2 proc. Pacientams, kurių PE-SARD skalės balas didesnis nei 2,25, kraujavimo tikimybė padidėja 6,9 [2,06–23,14] karto ($p = 0,002$, AUC – 72 proc.). 3 pav. pateikiamas tyrimų jautrumas ir specifiškumas pagal ROC kreivę.

Nustatyta teigiama koreliacija tik tarp RIETE ir PE-SARD skalių balų ($r = 0,481$; $p < 0,001$), kitų skalių tarpusavio koreliacija nenustatyta.

REZULTATŲ APTARIMAS

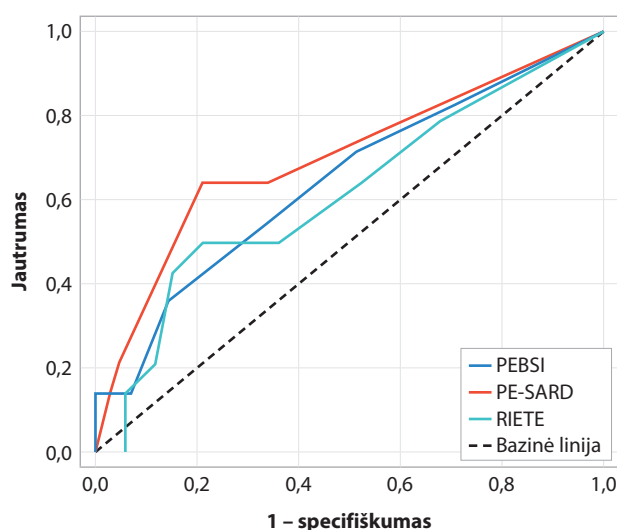
Daugumai pacientų nustatoma nedidelės rizikos ūminė PE (mažos, vidutinės mažesnės, vidutinės didesnės rizikos). Lietuvos higienos instituto duomenimis, 2022 m. diagnozuoti 2 667 PE atvejai, iš jų 2 064 priskirti nedidelės rizikos grupei [4]. EKD gairėse nurodoma, kad apie 30–60 proc. hospitalizuotų ūminės PE pacientų priskiriami nedidelės rizikos grupei, o tai Europoje atitinka apytiksliai 15–30 naujų ūminės PE atvejų 100 000 gyventojų per metus (atsižvelgiant į bendrą PE dažnį – 39–115 iš 100 000 ir nedidelės rizikos dalį) [1]. Kraujavimas ūminės PE metu nėra dažnas, tačiau tai kliniškai reikšminga komplikacija, galinti lemti paciento mirtį. Literatūros duomenimis, kliniškai reikšmingo kraujavimo dažnis gydant antikoagulantais siekia apie 2–5 proc. visų PE atvejų, o MK dažnis svyruoja tarp 1–3 proc. [18]. Vis dėlto kasdienėje klinikinėje praktikoje kraujavimo rizika vertinama retai. Tarptautinėse PE gydymo gairėse rekomenduojama taikyti validuotas kraujavimo rizikos skales (pvz., RIETE, PE-SARD, PEBSI), siekiant anksti identifikuoti didesnės rizikos pacientus ir pritaikyti individualizuotą gydymą [1]. Viena seniausių ir plačiausiai naudojamų prognostinių skalių – RIETE – vertina buvusį kraujavimą, inkstų funkcijos rodiklius, anemiją ir onkologinę anamnezę. Ji sukurta remiantis tarptautiniu registru, apimančiu daugiau kaip 100 000 pacientų [18, 19]. RIETE leidžia įvertinti reikšmingo kraujavimo tikimybę gydymo pradžioje, tačiau, nors ši skalė naudojama plačiai, jos prognostinis tikslumas nėra aukštas (c indeksas – apie 0,70), ką patvirtino ir atlikto tyrimo rezultatai [19].

PEBSI skalė vertina kraujavimo riziką pagal šiuos kriterijus: operacija per pastarąsias 7–21 d., vartojami kiti (ne PE gydyti skirti) vaistai, didinantys kraujavimo riziką, buvę kraujavimai anamnezėje, cukrinis diabetas ir anemija. PEBSI pasižymi aukštu prognozavimo tikslumu: c indeksas – 0,794 (95 proc. pasikliautinas intervalas – 0,698–0,889). Mažos kraujavimo rizikos grupėje reikšmingas kraujavimas nustatytas 2,8 proc.

6 lentelė. Pradinis gydymas ūminės plaučių embolijos metu, prasidėjus masyviam kraujavimui ir jo metu, bei tolesnis ambulatorinis gydymas

Pradinis plaučių embolijos gydymas	Gydymas kraujavimo metu	Gydymo korekcija įvykus masyviam kraujavimui	Ambulatorinis gydymas
Apiksabanas 5 mg	Nadroporinas 0,6 ml	Bemiparinas 3 500 TV	Bemiparinas 3 500 TV
Nadroparinas 0,9 ml	Nadroporinas 0,9 ml	Nadroparinas 0,6 ml	Bemiparinas 3 500 TV
Nefrakcionuotas heparinas	Nadroporinas 0,6 ml	Bemiparinas 2 500 TV	Apiksabanas 5 mg
Apiksabanas 5 mg	Apiksabanas 5 mg	Praleista dozė	Apiksabanas 5 mg
Nadroparinas 0,3 ml	Nadroparinas 0,3 ml	Nadroparinas 0,3 ml	Mirtis
Nadroparinas 0,8 ml	Nadroparinas 0,8 ml	Nadroparinas 0,8 ml	Bemiparinas 3 500 TV
Nadroporinas 0,9 ml	Nadroparinas 0,9 ml	Nadroparinas 0,9 ml	Apiksabanas 5 mg
Nefrakcionuotas heparinas	Nadroparinas 0,6 ml	Bemiparinas 2 500 TV	Mirtis
Nefrakcionuotas heparinas	Nadroparinas 0,6 ml	Nadroparinas 0,3 ml	Apiksabanas 2,5 mg
Nefrakcionuotas heparinas	Apiksabanas 10 mg	Apiksabanas 5 mg	Apiksabanas 5 mg
Nefrakcionuotas heparinas	Bemiparinas 2 500 TV	Bemiparinas 2 500 TV	Apiksabanas 5 mg
Nadroparinas 0,8 ml	Nadroparinas 0,8 ml	Nadroporinas 0,8 ml	Apiksabanas 5 mg
Nadroparinas 0,8 ml	Nadroparinas 0,8 ml	Nadroparinas 0,8 ml	Mirtis
Nadroparinas 0,9 ml	Nadroparinas 0,9 ml	Bemiparinas 3 500 TV	Apiksabanas 2,5 mg

TV – tarptautinis vienetas.



3 pav. PEBSI, PESARD ir RIETE skalių tikslumas prognozuojant didelį kraujavimą

Moksliniai darbai ir apžvalgos

atvejų, palyginti su 18,6 proc. didelės kraujavimo rizikos grupėje [17]. Atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad PEBSI skalė nepadėjo identifikuoti visų pacientų, kuriems pasireiškė masyvus kraujavimas.

PE-SARD vertina kraujavimo riziką pagal buvusią sinkopę, esamą anemiją ir inkstų funkcijos sutrikimą, taip pat ji pasirodė esanti pranašesnė už ankstesnius modelius: reikšmingas ankstyvas kraujavimas pasireiškė 0,97 proc. mažos, 4,15 proc. vidutinės ir 8,93 proc. didelės rizikos grupėse [16]. Dvejuose atskiruose tyrimuose, kuriuos atliko Obrodovich bei Chopard ir kt., PE-SARD skalė išlieka viena paprasčiausių bei viena tiksliausių, ypač pacientų, kurių klinikinė eiga sudėtinga dėl kelių gretutinių ligų, lemiančių organų pažeidimą, grupėse. Tinkamas kraujavimo riziką vertinančių skalių taikymas gali padėti sumažinti MK riziką ir pagerinti pacientų, kurie serga PE, prognozę [16, 17]. Atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad visiems pacientams, kuriems pagal PE-SARD nustatyta didelė kraujavimo rizika, pasireiškė MK, tačiau šis modelis neidentifikavo daugiau nei pusės pacientų, kurie turėjo mažesnę riziką, tačiau jiems taip pat pasireiškė MK. Vis dėlto šis modelis neužfiksavo daugiau nei pusės atvejų žemesnės rizikos grupėse. Pacientams, kurių rizika mažesnė, taip pat pasireiškė MK. Dėl šios priežasties atliktame tyrime nė viena skalė nebuvo pranašesnė už kitas.

Prieširdžių virpėjimui gydyti skyrus antikoagulantus, kraujavimo rizika dažniausiai vertinama naudojant HAS-BLED skalę. Gydamas ūminę PE, Lietuvoje kraujavimo rizika paprastai nėra vertinama. Šio straipsnio autoriai atliko nedidelės imties inovatyvų pilotinį retrospektyvų tyrimą, kurio metu vertintos ir tarpusavyje lygintos visos trys skalės. Atlikus duomenų analizę, nustatyta, kad visos trys skalės pasižymėjo dideliu specifiškumu, bet mažu jautrumu. Šiame tyrime patvirtinta jų prognostinė vertė vertinant MK riziką, vis tik bendras tikslumas išliko ribotas. Deja, nė viena skalė tiksliai neidentifikavo individualios kraujavimo tikimybės: RIETE ir PEBSI ją pervertino, o PE-SARD – įvertino nepakankamai.

Kraujavimo komplikacijos išlieka reikšminga problema gydamas ūminę PE antikoaguliantais netgi TVGA eroje. Su antikoaguliantais susijęs MK daro didelę įtaką pacientų mirtingumui bei darbingumo praradimui [20]. Išsami PEITHO tyrimo analizė, kurioje tirti vidutinės rizikos PE pacientai, parodė, kad 7 d. laikotarpiu MK dažnis tarp antikoagulantų vartotojų siekė apie 11,5 proc. [21]. Straipsnyje aprašytame tyrime nustatytas didesnis MK dažnis (13,9 proc.). Nedidelį rezultatų skirtumą gali lemti skirtingas tyrimo dizainas bei mažesnė tiriamųjų imtis. Žinoma, kad dauguma MK įvykių pasireiškia per pirmąjį mėnesį nuo gydymo pradžios, kai skiriamos didesnės pradinės antikoagulantų dozės [18]. Kraujavimo rizikos

vertinimas klinikinėje praktikoje padeda tiksliau parinkti gydymo strategiją, sumažinti komplikacijų riziką, padidinti pacientų saugumą bei išsaugoti jų savarankiškumą. Vis dėlto Lietuvos autorių publikacijų duomenų bazėse nepavyko rasti informacijos apie kraujavimo rizikos vertinimą sergant PE ir su kraujavimu susijusias komplikacijas.

Gretutinės ligos taip pat reikšmingai prisideda prie padidėjusios kraujavimo rizikos pacientams, gydomiems dėl ūminės PE, didėjimo. Tyrimai rodo, kad onkologinė liga, širdies nepakankamumas, arterinė hipertenzija arba anemija yra nepriklausomi rizikos veiksniai, didinantys antikoagulantų sukeltų kraujavimų riziką [7, 22]. Apskaičiuojant PEBSI ir PE-SARD skalių balus, renkami duomenys apie anksčiau minėtas gretutines ligas, kurios reikšmingai didina kliniškai reikšmingų kraujavimų ir MK dažnį [23]. Atliktame tyrime tirti pacientai sirgo įvairiomis ligomis, tačiau MK statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė onkologine liga sergantiems pacientams. Literatūros duomenimis, onkologinės ligos yra vienas svarbiausių rizikos veiksnių, lemiančių tiek veninės tromboembolijos atsiradimą, tiek padidėjusią kraujavimo riziką gydymo laikotarpiu. Onkologinės ligos sukelia kompleksinius hemostazės pokyčius – navikinės ląstelės išskiria prokoaguliacinius veiksnius, tokius kaip audinių veiksnys ir citokinai, kurie aktyvina krešėjimo kaskadą bei didina trombozės riziką [24]. Dėl šių navikų sukeltų sisteminių pokyčių tromboembolijos dažnis minėtai pacientų grupei yra kelis kartus didesnis, palyginti su bendrąja populiacija. Be to, onkologine liga sergantiems pacientams dažniau taikomi intensyvūs gydymo režimai (pvz., chemoterapija), jie dažniau hospitalizuojami bei yra labiau linkę į trombocitopeniją arba kepenų disfunkciją, o tai didina trombozės ir hemoraginių komplikacijų riziką [13].

Retrospektyviajame tyrime taip pat nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp onkologinių ligų ir MK: tarp pacientų, patyrusių MK, net 8 iš 14 (57,1 proc.) sirgo onkologine liga, palyginti su pacientais, kuriems nepasireiškė kraujavimas ($p = 0,037$). Dažniausiai nustatytos piktybinės ligos – gimdos kūno karcinoma ir šlapimo takų onkologinės ligos. Nakano ir kt. tyrime taip pat nustatyta, kad onkologine liga sergantis pacientai, gydomi dėl PE arba giliųjų kojų venų trombozės (GVT), dažniau patiria tiek PE, tiek GVT pasikartojimus ir MK, palyginti su pacientais, kurie neserga onkologinėmis ligomis [25]. Žinoma, kad onkologine liga sergantiems pacientams gresia didesnė tromboembolinių įvykių, su gydymu susijusių kraujavimų rizika, todėl tinkamas antikoagulianto parinkimas ir individualios dozės nustatymas šiai grupei yra itin svarbūs. ISTH ir ASCO (angl. *American Society of Clinical Oncology*) gairėse rekomenduojama gydymą antikoaguliantais taikyti ilgiau nei 6 mėn., jei

onkologinė liga išlieka aktyvi, nes tai reikšmingai sumažina pasikartojančių tromboembolinių įvykių riziką ir pagerina išgyvenamumą [26, 27].

Remiantis tyrimų duomenimis, moterims, gydymoms dėl PE, gresia padidėjusi kraujavimo rizika, palyginti su vyrais. Italų autorių atliktas tyrimas parodė, kad moterys hospitalizacijos metu dukart dažniau patyrė MK nei vyrai ($\text{SS} - 2,05$) [28]. START (angl. *Register on Anticoagulation with Focus on Atrial Fibrillation*) tyrimo metu nustatyta, kad įtraukus tik moterims būdingus kraujavimus (pvz., iš lytinių takų), bendras kraujavimo dažnis moterims buvo reikšmingai didesnis nei vyrams (3,5 proc., palyginti su 2,1 proc., $p = 0,0141$) [29]. Šie rezultatai pabrėžia, kad lytis yra svarbus nepriklausomas kraujavimo rizikos veiksnys, kurį reikėtų įtraukti į klinikinius sprendimus dėl antikoaguliacijos intensyvumo ir trukmės. Be to, moterims dažniau pasireiškia procedūriniai arba trombolizės metu kilę kraujavimai, kaip rodo analizės apie intervencinių metodų taikymą skirtingoms lyčių grupėms [30]. Atliktame tyrime MK dažnio skirtumų tarp lyčių nestebėta, o tai, tikėtina, galėjo lemti nedidelę tiriamųjų imtis. Vis dėlto šie duomenys neprieštaruja mokslinės literatūros analizei ir patvirtina tendenciją, kad didesnės imties tyrimuose lytis išlieka svarbiu nepriklausomu kraujavimo rizikos veiksnium.

Nors antikoagulantų skyrimas ūminės PE metu yra pagrindinis gydymo metodas, kraujavimo komplikacijos išlieka viena reikšmingiausių šio gydymo problemų. Nors nuolat kuriamos įvairios rizikos vertinimo skalės, tokios kaip RIETE arba PE-SARD, paremtos didelėmis pacientų imtimis ir padedančios identifikuoti didesnės kraujavimo rizikos pacientus, šiuo metu vis dar nėra vieningų tarptautinių gairių, kaip optimizuoti gydymą pacientams, kuriems kraujavimas jau yra įvykęs arba gali įvykti. Europos kardiologų ir pulmonologų draugijų gairių bei skalių autoriai (Obradovic, Chopard ir kt.) pažymi, kad tokiose situacijose sprendimai dėl gydymo dažniausiai priimami individualiai, remiantis klinicine patirtimi ir bendrosiomis rekomendacijomis, tačiau vis tik stinga aiškių, įrodymais pagrįstų algoritmų [1, 16, 17]. Naujausi tyrimai taip pat rodo, kad antikoagulantų nutraukimas dėl kraujavimo rizikos gali padidinti tromboembolijos pasikartojimo tikimybę, todėl būtina rasti pusiausvyrą tarp gydymo saugumo ir veiksmingumo [18]. Ši spraga gairėse pabrėžia tolesnių tyrimų ir aiškesnių rekomendacijų būtinybę.

MK išlieka reikšminga komplikacija gydant ūminę PE, o jo rizikos vertinimas yra būtinas siekiant užtikrinti pacientų saugumą. Nors TVGA lemia mažesnę MK dažnį nei varfarinas, kraujavimo rizika išlieka pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis arba turintiems specifinių rizikos veiksnių. Straipsnio autorių analizė parodė, kad PE-SARD skalė pasižymi

didžiausiu tikslumu prognozuojant MK, todėl ji galėtų būti laikoma veiksmingiausiu įrankiu klinikinėje praktikoje. Deja, sukurtos skalės tinkamos vertinti kraujavimo riziką ūmiuoju PE gydymo laikotarpiu, tačiau ilgalaikėje perspektyvoje, tęsiant PE gydymą antikoaguliantais, tokios rizikos vertinimo skalių nėra. Tinkamas kraujavimo rizikos įvertinimas, derinamas su individualizuotu gydymo ir stebėsenos planu, leistų geriau valdyti kraujavimo riziką bei pasirinkti optimalų antikoaguliacinį gydymą.

Šis pilotinis tyrimas turi keletą ribotumų. Tyrimo trukmė buvo trumpa, o tiriamųjų imtis – nedidelė, todėl galėjo sumažėti rezultatų tikslumas ir padidėti atsitiktinės paklaidos tikimybė. Buvo prieinami ne visų pacientų klinikiniai ir laboratoriniai duomenys, todėl galėjo atsirasti trūkstamų duomenų šališkumas. Galiausiai, kraujavimo rizika vertinta tik trimis skalėmis (RIETE, PE-SARD, PEBSI), kurių tiesioginių tarpusavio palyginimų kituose tyrimuose nėra.

IŠVADOS

Atlikto tyrimo metu analizuotos trys kraujavimo rizikos skalės pasižymėjo aukštu specifiškumu, tačiau nedideliu jautrumu. Nustatyta, kad MK rizikos balai yra pakankamai tikslūs, o didžiausias veiksmingumas prognozuojant MK pasiektas taikant PE-SARD skalę. Kraujavimo rizikos vertinimas yra svarbus planuojant intensyvesnę pacientų, sergančių ūmine PE stebėseną, siekiant išvengti MK.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, klinikinėje praktikoje rekomenduojama remtis ne vien kraujavimo rizikos kategorija, bet ir pačia balo reikšme: netgi vidutinės kraujavimo rizikos grupės pacientams didesnė balo reikšmė susijusi su didesne MK tikimybe. Kai balo reikšmė yra arti kategorijų ribos, pacientą tikslinga priskirti aukštesnės rizikos grupei ir atitinkamai sustiprinti stebėseną bei koreguoti modifikuojamus veiksnius (pvz., antitrombocitiniai vaistai, NVNU, anemija, inkstų funkcija).

Gauta 2025 08 21

Priimta 2025 08 28

LITERATŪRA

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *J Eur Heart.* 2020;41(4):543–603.
2. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012;379(9828):1835–46.
3. Van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, Meyer G, Wells PS, Roy PM, et al. Pulmonary embolism prevalence among emergency department cohorts: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2021;19(1):173–85.
4. Higienos institutas. Sergančių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes (prisirašę gyventojai). Sveikatos statistika. 2022. Internetinė prieiga: <https://stat.hi.lt>

5. Becattini C, Agnelli G. Acute treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2020;135(5):305–16.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. Task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European society of cardiology. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603.
7. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021;160(6):2247–59.
8. 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.
9. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the ISTH. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692–4.
10. Nakano Y, Aoyama S, Ishikawa R, Yoshida M, Shimokata S, Murohara T, et al. Mortality, recurrent thromboembolism and major bleeding in cancer-associated and non-cancer pulmonary embolism patients treated with direct oral anticoagulants. *Circ J*. 2024;88(2):243–50.
11. Zumbun B, Studer O, Marti M, Limacher A, Tritschler T, Rodondi N, et al. Association between insurance status, anticoagulation quality, and clinical outcomes in patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2019;173:124–30.
12. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1500–7.
13. Falanga A, Cattaneo C, Douxfils J, Gerotziakas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical practice guideline. *Ann Oncol*. 2023;34(5):452–67.
14. 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.
15. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Décousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–97.
16. Chopard R, Piazza G, Falvo N, Ecarnot F, Besutti M, Capellier G, et al. An original risk score to predict early major bleeding in acute pulmonary embolism: the PE-SARD bleeding score. *Chest*. 2021;160(5):1832–43.
17. Obradovic 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.
18. Nieto JA, Solano R, Trapero Iglesias N, Ruiz-Giménez N, Fernández-Capitán C, Valero B, et al. Validation of a score for predicting fatal bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2013;132(2):175–9.
19. Guijarro R, Montes J, Sanromán C, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *Intern Med J*. 2008;19(6):443–6.
20. Vedovati MC, Mancuso A, Pierpaoli L, Paliani U, Conti S, Ascani A, et al. Prediction of major bleeding in patients receiving DOACs for venous thromboembolism: a prospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2020;301:167–72.
21. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, Ni Ainle F, Jaff MR, Chauhan N, et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: Rationale and design of the HI-PEITHO study. *Am Heart J*. 2022;251:43–53.
22. Mora D, Mateo J, Nieto JA, Bikdeli B, Yamashita Y, Barco S, et al. Machine learning to predict major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism: possibilities and limitations. *Br J Haematol*. 2023;201(5):971–981.
23. Obradovic S, Dzudovic B, Subotic B, Matijasevic J, Dzudovic J, Salinger S, et al. Risk scores for bleeding in acute pulmonary embolism patients undergoing reperfusion therapy: where does the PEBSI score stand? *Thromb Res*. 2023;225:72–5.
24. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4839–47.
25. Nakano Y, Adachi S, Imai R, Yoshida M, Shimokata S, Murohara T, et al. Mortality, recurrent thromboembolism and major bleeding in cancer-associated and non-cancer pulmonary embolism patients treated with direct oral anticoagulants. *Circ J*. 2024;88(2):243–50.
26. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell K, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1891–4.
27. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496–520.
28. Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, Barbero E, Escobar-Morreale H, Cohen AT, et al. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *PLoS One*. 2017;11:e0187648.
29. Palareti G, Antonucci E, Legnani C, Mastroiaco D, Poli D, Prandoni P, et al. Do women with venous thromboembolism bleed more than men during anticoagulation? Data from the real-life prospective START-Register. *Ther Adv Drug Saf*. 2021;12:1–10.
30. Pribish AM, Beyer SE, Krawisz AK, Weinberg I, Carroll BJ, Secemsky EA, et al. Sex differences in presentation, management, and outcomes among patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2020;25(6):541–8.