

Πνευμονική εμβολή

Γ. ΚΟΝΤΟΠΥΡΓΙΑΣ¹, Γ. ΧΕΙΛΑΣ², Α. ΡΑΣΙΔΑΚΗΣ³

¹Πνευμονολόγος, Επιμελητής Νοσ. "Metropolitan",

²Ειδικευόμενος Πνευμονολογίας, Συνεργάτης ΚΑΑ-ΝΝΘΑ,

³Παθολόγος-Πνευμονολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας,

Δ/ντής Πνευμονολογικής Κλινικής Νοσ. "Metropolitan"

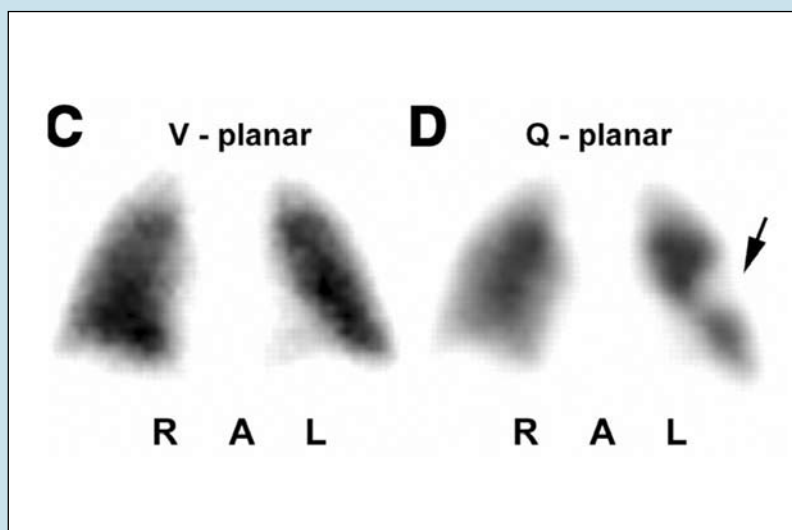


Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) είναι συχνή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή νόσος, η οποία υποδιαγιγνώσκεται. Αποτελεί σημαντικό θέμα για την κλινική ιατρική και έρευνα, όπως φαίνεται από τα 2000 και πλέον άρθρα που έχουν δημοσιευτεί παγκοσμίως από το 1994 έως και σήμερα. Το αυξημένο ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας οφείλεται στην υψηλή επίπτωση και θνητότητά της, καθώς και στη δυσκολία που παρουσιάζει η διαγνωστική της προσπέλαση. Η επίπτωσή της ΠΕ είναι περίπου 50–200 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού¹. Η θνητότητά της φτάνει στο 30% των περιπτώσεων που δεν έχουν λάβει θεραπεία. Ο κίνδυνος θανάτου στην περίπτωση της μαζικής εμβολής είναι άμεσος. Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία, ο κίνδυνος παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα, λόγω της πιθανότητας επέκτασης του θρόμβου ή και υποτροπής της νόσου.

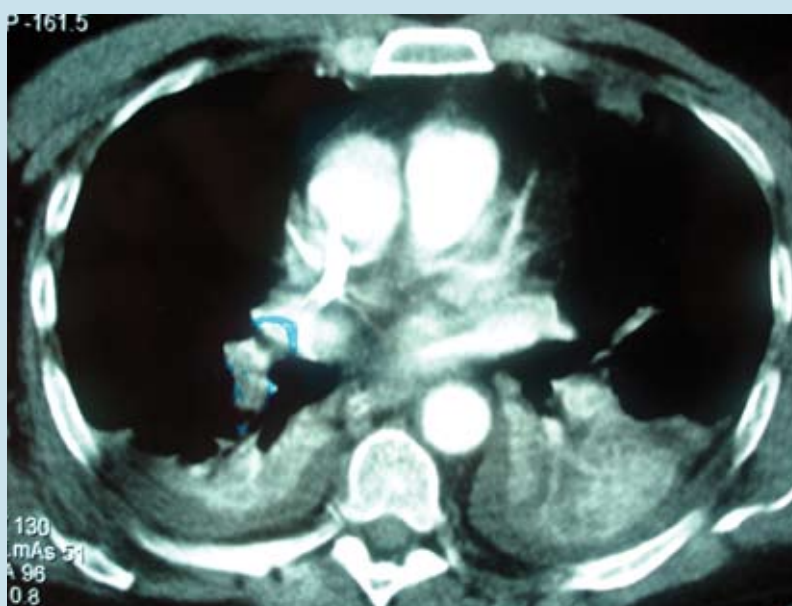
Παράγοντες κινδύνου

Στο 50–70 % των περιπτώσεων, η ΠΕ είναι αποτέλεσμα της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Αυτός είναι ο λόγος που στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται ως ξεχωριστή εκδήλωση μιας κλινικής οντότητας που ονομάζεται φλεβική θρομβοεμβολική νόσος². Έχουν αναγνωριστεί από το παρελθόν παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της νόσου. Επιπρόσθετα, η ανάπτυξη της μοριακής γενετικής έχει βοηθήσει στην ταυτοποίηση ολοένα και μεγαλύτερου αριθμού συγγενών θρομβοφιλικών καταστάσεων. Η παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου αυξάνει γεωμετρικά το συνολικό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται το σύνολο των παραγόντων αυτών^{2,3}.

Σε κάθε ασθενή με υποψία πνευμονικής εμβολής η αναζήτηση παραγόντων κινδύνου είναι σημαντική και βοηθά τον κλινικό γιατρό να αποφασίσει τη διενέργεια εξετάσεων για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Θα πρέπει, όμως, να τονιστεί ότι η απουσία παραγόντων κινδύνου δεν αποκλείει την πιθανότητα ο ασθενής να πάσχει από πνευμονική εμβολή (ιδιοπαθής ΠΕ). Στις περιπτώσεις ιδιοπαθούς ΠΕ, έλεγχος για πιθανή μη διαγνωσμένη κακοήθεια πρέπει να διενεργείται όταν αυτό υπαγορεύεται από ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος ή στις αιματολογικές εξετάσεις. Σε ό,τι αφορά τις θρομβοφιλικές



Εικόνα 1. Φυσιολογικό σπινθηρογράφημα αερισμού, τμηματικό έλλειμμα αιμάτωσης (μαύρο βελάκι) στον αριστερό πνεύμονα στο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης σε ασθενή με πνευμονική εμβολή⁴⁷.



Εικόνα 2. ΣΤΡΑ ασθενούς με μαζική πνευμονική εμβολή. Διακρίνεται έλλειμμα πλήρωσης εντός του αυλού του δεξιού κατιόντος κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας και απότομη διακοπή της ροής με διεύρυνση του πνευμονικού αγγείου. Συνυπάρχουν πικνοατελεκτασίες και πλευριτικές συλλογές αμφοτερόπλευρα (προσωπικό αρχείο).



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ

Α. Μείζονες παράγοντες (σχετικός κίνδυνος 5–20)	
1. Μείζονες επεμβάσεις της κοιλίας και της πυέλου 2. Χειρουργική επέμβαση στην άρθρωση του ισχίου ή του γόνατος, κατάγμα κάτω άκρου 3. Μετεχειρητική νοσηλεία σε ΜΕΘ 4. Περιγεννητική περίοδος	5. Παρατεταμένη ακινησία ή νοσηλεία σε νοσοκομείο 6. Ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου 7. Κακοήθης νόσος (κυρίως κοιλίας και πυέλου) 8. Κιρσοί κάτω άκρων
Β. Ελάσσονες παράγοντες (σχετικός κίνδυνος 2–4)	
1. Θεραπεία με οιστρογόνα 2. Παχυσαρκία 3. Ταξίδι μεγάλης διάρκειας 4. Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες 5. Επιπολής θρόμβωση 6. Χρόνια νοσήματα <ul style="list-style-type: none"> • Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου • Νεφρωσικό σύνδρομο • Μυελιοϋπερπλαστικές παθήσεις • Χρόνια αιμοκάθαρση • Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια • Σύνδρομο Eisenmenger • Νευρολογικές διαταραχές που προκαλούν αναπηρία • Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια • Συστηματική υπέρταση 7. Μη διαγνωσμένη κακοήθεια	8. Θρομβοφιλικές καταστάσεις <ul style="list-style-type: none"> • Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III • Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C • Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S • Μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης G20210A • Παράγοντας V Leiden • Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο • Αντιπηκτικό του ρύκου • Υπερομοκυστεϊναιμία • Αύξηση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου • Διαταραχές του πλάσμινογόνου • Ανεπάρκεια του παράγοντα XII 9. Άλλοι παράγοντες <ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία >40 έτη • Οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου

καταστάσεις, σύμφωνα με τις οδηγίες της Βρετανικής Θωρακικής Εταιρείας (British Thoracic Society, BTS), πρέπει να αναζητούνται σε περιπτώσεις ασθενών ηλικίας κάτω των 50 ετών με υποτροπιάζουσα πνευμονική εμβολή ή σε ασθενείς με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου². Η συχνότερη στο γενικό πληθυσμό κληρονομική αιτία υπερπηκτικότητας είναι η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden που, στην ετερόζυγη μορφή της, ανευρίσκεται στο 5% του γενικού πληθυσμού. Στους ασθενείς που πάσχουν από πνευμονική εμβολή ανευρίσκεται σε ποσοστό 20%, αλλά τις περισσότερες φορές συνυπάρχει με επιπρόσθετους παροδικούς ή μη παράγοντες κινδύνου (π.χ. αντισηληπτικά χάπια, ακινητοποίηση)⁴.

Κλινική εικόνα

Η ΠΕ μπορεί να εμφανιστεί με ένα φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, που κυμαίνονται από ήπια μη ειδικά συμπτώματα έως κυκλοφορική καταπληξία. Η κλινική εικόνα του ασθενή που πάσχει από ΠΕ εξαρτάται από α) τη γενική κατάσταση της υγείας του και, κυρίως, τις αναπνευστικές και καρδιακές του εφεδρείες, β) το ποσοστό της πνευμονικής αγγειακής κοίτης που έχει αποφραχθεί, και γ) από το χρόνο που έχει μεσολαβήσει από την αρχική είσοδο των εμβόλων στην πνευμονική κυκλοφορία.

Τα συχνότερα συμπτώματα είναι το πλευρικό άλγος με ή χωρίς αιμόπτυση (60–66%), η ανεξήγητη υπέρπνοια και ταχυκαρδία (30%), η αιφνίδια εισβολή δύσπνοιας (25%), ο βήχας (37%) και το άλγος στα κάτω άκρα (20%). Έξι έως οκτώ ώρες μετά από την ΠΕ μπορεί να εμφανιστεί πυρετός και μέτρια λευκοκυττάρωση με ή χωρίς ευρήματα πύκνωσης στην ακτινογραφία θώρακα (πνευμονικό έμφρακτο). Η αιμοδυναμική αστάθεια αποτελεί μία ακόμα πιθανή εκδήλωση που συνοδεύει τη μαζική ΠΕ. Σε ηλικιωμένους ασθενείς παρατηρούνται συμπτώματα που υποδιούνται καρδιακή ανεπάρκεια ή παρόξυνση προϋπάρχουσας πνευμονικής νόσου.

Η ατυπία και η ετερογένεια των συμπτωμάτων και των σημείων της ΠΕ έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη αρκετών κλιμάκων βαθμολόγησης της κλινικής πιθανότητας ο ασθενής να πάσχει από τη νόσο. Οι κλίμακες αυτές στηρίζονται στη συνεκτίμηση στοιχείων από το ιστορικό και την κλινική εξέταση του ασθενή. Ανάμεσά τους, τα κριτήρια του Wells⁵, που παρουσιάζονται στον πίνακα 2, είναι αυτά που χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη λόγω της αξιοπιστίας και της ευκολίας στην εφαρμογή τους. Η χρήση των κριτηρίων αυτών επιτρέπει την ταξινόμηση των ασθενών σε τρεις ομάδες κλινικής πιθανότητας: α) χαμηλή (επίπτωση ΠΕ <10%), β) μέτρια (επίπτωση ΠΕ περίπου 30%), και γ) υψηλή (επίπτωση ΠΕ ≥70%)⁶. Η συνδυασμένη αξιολόγηση της κλινικής

πιθανότητας και των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών χειρισμών οδηγεί με περισσότερη ακρίβεια στην επιβεβαίωση ή στον αποκλεισμό της διάγνωσης της ΠΕ. Τα κριτήρια του Wells αποδίδουν σημασία στην παρουσία φλεβοθρόμβωσης, στην ακινητοποίηση ή στην χειρουργική επέμβαση, στην ανεξήγητη ταχυκαρδία και στην αιμόπτυση. Δεν αξιοποιούν ξεχωριστά ευρήματα, όπως π.χ. πλευρικός πόνος ή αιφνίδια εισβολή δύσπνοιας, τα οποία συνεκτιμώνται στο εδάφιο «άλλη διάγνωση λιγότερο πιθανή».

Εκτίμηση βαρύτητας

Η πνευμονική εμβολή, ανάλογα με το βαθμό επιβάρυνσης της δεξιάς κοιλίας (πίνακας 3), ταξινομείται σε: α) μη μαζική, β) υπομαζική, και γ) μαζική^{3,7,8}. Ο βαθμός επιβάρυνσης της δεξιάς κοιλίας εξαρτάται από το ποσοστό απόφραξης της πνευμονικής κυκλοφορίας, καθώς και το ρυθμό εγκατάστασής της. Η ταξινόμηση της ΠΕ είναι καθοριστική για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας.

Διάγνωση

Την εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας ακολουθεί η διενέργεια διαγνωστικών χειρισμών, η αλληλοσυμπλήρωση των οποίων έχει αποτελέσει αντικείμενο μεγάλου αριθμού διαγνωστικών αλγορίθμων, που κατά καιρούς δημοσιεύονται. Στο παρόν κεφάλαιο αρχικά θα

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ WELLS

	Βαθμοί
Κλινικά σημεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης	3
Άλλη διάγνωση λιγότερο πιθανή	3
Καρδιακή συχνότητα >100/min	1,5
Ακινητοποίηση ή χειρουργική επέμβαση τις προηγούμενες 4 εβδομάδες	1,5
Προηγούμενη ΠΕ ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση	1,5
Αιμόπτυση	1
Κακοήθεια (υπό θεραπεία ή θεραπευθείσα το προηγούμενο εξάμηνο ή υπό ανακουφιστική θεραπεία)	1

Κλινική πιθανότητα ανάλογα με τη βαθμολογία	
Χαμηλή - Πνευμονική εμβολή <10%	<2
Μέτρια - Πνευμονική εμβολή ~30%	2-6
Υψηλή - Πνευμονική εμβολή ≥70%	>6

περιγραφεί το σύνολο των χειρισμών και θα ακολουθήσει η παράθεση του αλγόριθμου της BTS (αλγόριθμος 1).

Γενικά (ΗΚΓ, Αέρια αρτηριακού αίματος, ακτινογραφία θώρακα)

Από το βασικό έλεγχο κάθε ασθενή που προσέρχεται με συμπτώματα συμβατά με πιθανή ΠΕ (ηλεκτροκαρδιογράφημα, αέρια αρτηριακού αίματος, ακτινογραφία θώρακα) δεν προκύπτουν στοιχεία που θα μπορούσαν να επιβεβαιώσουν ή να αποκλείσουν τη νόσο.

Στο 70% των περιπτώσεων ΠΕ, το ΗΚΓ δεν είναι φυσιολογικό, αλλά τα ευρήματα είναι μη ειδικά. Συχνότερα παρατηρούνται μη ειδικές διαταραχές του διαστήματος ST και του επάρματος T (49%)⁹. Οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες, ο πλήρης αποκλεισμός του δεξιού σκέλους, το κύμα Q στις κατώτερες απαγωγές, τα αρνητικά T και οι διαταραχές του ST στις προκάρδιες απαγωγές σχετίζονται με κακή πρόγνωση, αλλά η διαγνωστική αξία αυτών των ευρημάτων είναι περιορισμένη^{10,11}.

Στα αέρια του αρτηριακού αίματος παρατηρείται, συνήθως, υποξυγοναιμία, υποκαπνία και αναπνευστική αλκάλωση. Παρόλα αυτά, τα παραπάνω ευρήματα δεν ανευρίσκονται πάντα. Για παράδειγμα, στο 18% των ασθενών με ΠΕ η PaO₂ κυμαίνεται στα 85-105mmHg, ενώ στο 6% των ασθενών παρατηρείται φυσιολογική κυψελιδο-αρτηριακή διαφορά οξυγόνου¹². Έτσι φαίνεται ότι τα φυσιολογικά αέρια αίματος δεν μπορούν να αποκλείσουν τη διάγνωση. Αντίθετα, υποξυγοναιμία, αναπνευστική αλκάλωση και αυξημένα D-dimers επιβάλλουν έλεγχο προς αποκλεισμό εμβολής.

Τα ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος είναι μη ειδικά για ΠΕ, αλλά συχνά

χρήσιμα στη συνολική εκτίμηση του ασθενούς. Φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος μπορεί να συνοδεύει ΠΕ κάθε βαρύτητας. Ουσιαστικά, μια φυσιολογική ακτινογραφία σε έναν ασθενή με έντονη δύσπνοια μας κατευθύνει προς τη διάγνωση της ΠΕ. Όταν η ακτινογραφία θώρακος έχει ευρήματα, τα συνθεστέρα είναι: ατελεκτασία, ανύψωση ημιδιαφράγματος, μικρή πλευριτική συλλογή, περιφερικά πνευμονικά διηθήματα παντός σχήματος τα οποία σπάνια εμφανίζονται ως περιφερικά πνευμονικά διηθήματα (ήβος του Hampton).

Πιο ειδικά ακτινολογικά ευρήματα, όπως η περιφερική ολιγαμία (σημείο Westermarck), η αύξηση της διαμέτρου ή η απότομη διακοπή της σκιάς της πνευμονικής αρτηρίας (σημείο Fleischner), είναι χρήσιμα, αλλά δεν παρατηρούνται συχνά^{3,4}.

Εργαστηριακά ευρήματα

D-Dimers

Η μέτρηση των D-Dimers (D-διμερών), προϊόντων διάσπασης της ινικής, είναι μία εξέταση που τα τελευταία χρόνια έχει θέση σε όλους τους διαγνωστικούς αλγόριθμους της ΠΕ. Ανιχνεύει με μεγάλη ευαισθησία την ενδογενή ινωδόλυση. Το πρόβλημα που παρουσιάζει ως μέθοδος είναι η χαμηλή της ειδικότητα, καθώς τα D-Dimers ανευρίσκονται θετικά σε μεγάλο αριθμό παθολογικών καταστάσεων (π.χ. διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, κακοήθη νοσήματα, χειρουργικές επεμβάσεις, χρόνιες φλεγμονές, τραύματα, λοιμώξεις, κύηση, μεγάλη ηλικία). Τα D-Dimers ακόμα αυξάνονται στις περιπτώσεις θρομβοφλεβίτιδας που μπορεί να μην έχει προκαλέσει ΠΕ.

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των D-Dimers εξαρτάται από: α) την αρχική κλινική πιθανότητα για ΠΕ, και β) τη μέθοδο που

χρησιμοποιείται για τη μέτρησή τους. Σε ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ και φυσιολογικές τιμές D-Dimers (δηλαδή τιμή μικρότερη από 250-400μg/L, ανάλογα με το εργαστήριο και τη μέθοδο που χρησιμοποιείται), δεν απαιτείται να προχωρήσουμε σε απεικονιστικές εξετάσεις, διότι δεν υπάρχει ΠΕ. Σε ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα, η μέτρηση των D-Dimers δεν είναι χρήσιμη, καθώς στην περίπτωση που είναι αρνητικά δεν αποκλείεται η διάγνωση. Έτσι, εάν αξιολογηθεί ο ασθενής με βάση μόνο τα D-Dimers, δεν θα υποστεί θεραπεία και ενδέχεται να καταλήξει από ΠΕ. Οι απεικονιστικές μέθοδοι θα πρέπει να αποτελούν τη μόνη διαγνωστική επιλογή σε αυτή την κατηγορία των ασθενών. Σε ασθενείς με ενδιάμεση κλινική πιθανότητα, η μέτρηση των D-Dimers είναι χρήσιμη. Όμως ο κλινικός γιατρός είναι σημαντικό να γνωρίζει τη μέθοδο που χρησιμοποιείται στο εργαστήριο, καθώς οι διαφορετικές μέθοδοι μέτρησής τους δεν έχουν την ίδια ευαισθησία και ειδικότητα. Όταν χρησιμοποιούνται μέθοδοι με γρήγορο αποτέλεσμα και ευαισθησία, που πλησιάζει αυτήν της μεθόδου αναφοράς Elisa, δηλαδή περίπου 100% (όπως Vidas ή MDA), τότε η φυσιολογική τιμή των D-Dimers αποκλείει με ασφάλεια τη διάγνωση της ΠΕ. Αν είναι αυξημένα, πρέπει να αναζητήσουμε την ΠΕ με απεικονιστικές εξετάσεις^{13,14,15}.

Τροπονίνη I και εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP)

Σε περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής που συνοδεύονται από μεγάλη αύξηση των πιέσεων της δεξιάς κοιλίας, συχνά ανευρίσκονται υψηλές τιμές τροπονίνης I και BNP 6-8 ώρες μετά από την εμβολή και υποδηλώνουν διάταση καρδιακών κοιλοτήτων και/ή μυοκαρδιακή βλάβη^{16,17}. Αν και η μέτρησή τους ⇨

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ⁴**

	Μη μαζική	Υπομαζική	Μαζική
Συμπτώματα	Δύσπνοια, θωρακικό άλγος	Δύσπνοια, θωρακικό άλγος, ζάλη, υπόταση	Καταπληξία, ανάγκη ανάνηψης
Τροπονίνη I / BNP	Φυσιολογικά	Αυξημένα	Αυξημένα
ΗΚΓ / US καρδιάς	Φυσιολογική δεξιά κοιλία	Δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας	Δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας - ανεπάρκεια
	Φυσιολογική πνευμονική αρτηριακή πίεση	↑ Πνευμονικής αρτηριακής πίεσης	↑↑ Πνευμονικής αρτηριακής πίεσης
Ποσοστό απόφραξης (%)	<20	>30	>50-75
Θεραπεία	Αντιπηκτικά	Αντιπηκτικά, Θρομβόλυση (;)	Θρομβόλυση, Αντιπηκτικά, Εμβολεκτομή (;)
Θνητότητα (%)	<4	5-10	30

δεν βοηθά τη διάγνωση της ΠΕ, τα αυξημένα επίπεδα της τροπονίνης I και του BNP υποδηλώνουν υπομαζική ή επαπειλούμενη μαζική εμβολή, αποτελούν δείκτες κακής πρόγνωσης και σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση επιπλοκών, παρατεταμένη νοσηλεία και αυξημένη θνητότητα^{18,19}.

Απεικονιστικές μέθοδοι

Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης των πνευμόνων

Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης των πνευμόνων αποτελούσε την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της ΠΕ μέχρι την εισαγωγή της CT πνευμονικής αγγειογραφίας. Όπως φάνηκε από την PIOPED²⁰, μελέτη αναφοράς στην εκτίμηση των ευρημάτων του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης, η συνεκτίμηση της κλινικής πιθανότητας και των ευρημάτων του σπινθηρογραφήματος βελτιώνει πολύ τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου. Έτσι, όταν το σπινθηρογράφημα είναι φυσιολογικό, η ΠΕ ως διάγνωση αποκλείεται και δεν χορηγείται αντιπηκτική θεραπεία. Το ίδιο συμβαίνει και σε ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ, που στο σπινθηρογράφημα εμφανίζουν ευρήματα χαμηλής πιθανότητας για τη νόσο. Αντίθετα, η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής είναι επιτακτική σε ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ, που στο σπινθηρογράφημα εμφανίζουν ευρήματα υψηλής πιθανότητας για τη νόσο (εικόνα 1) (το 96% αυτών των ασθενών πάσχει από ΠΕ). Όμως, το 72% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη PIOPED είχαν συνδυασμούς ευρημάτων σπινθηρογραφήματος και κλινικής πιθανότητας μη διαγνωστικούς.

Φαίνεται, λοιπόν, από τα παραπάνω πως για τα 3/4 των ασθενών απαιτούνται συμπληρωματικές εξετάσεις για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της ΠΕ, γεγονός που αποτελεί και το κυριότερο μειονέκτημα του σπιν-

θηρογραφήματος αιμάτωσης. Επίσης, στην περίπτωση που ο ασθενής πάσχει από χρόνια καρδιοαναπνευστική νόσο ή εμφανίζει παθολογική ακτινογραφία θώρακος, η ερμηνεία των ευρημάτων της εξέτασης γίνεται ακόμα δυσκολότερη και γι' αυτό προτείνεται ως αρχική απεικονιστική εξέταση η CT πνευμονική αγγειογραφία (Computed Tomographic Pulmonary Angiography, CTPA)².

Η χρήση της CT Πνευμονικής Αγγειογραφίας αποτελεί σημαντική πρόοδο στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής. Σε αντίθεση με το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης των πνευμόνων, όπου στην πραγματικότητα απεικονίζονται τα ελλείμματα αιμάτωσης που προκαλούν τα πνευμονικά έμβολα, η CTPA επιτρέπει την άμεση απεικόνιση των εμβόλων.

Σε πολλά κέντρα η CTPA έχει αντικαταστήσει επί της ουσίας το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης. Για λόγους διασποράς ακτινοβολίας στο περιβάλλον, χρησιμοποιείται ακόμα σπανιότερα το σπινθηρογράφημα αερισμού.

CT Πνευμονική αγγειογραφία (CTPA)

Η χρήση της CT Πνευμονικής Αγγειογραφίας αποτελεί σημαντική πρόοδο στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής. Σε αντίθεση με το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης των πνευμόνων, όπου στην πραγματικότητα

απεικονίζονται τα ελλείμματα αιμάτωσης που προκαλούν τα πνευμονικά έμβολα, η CTPA επιτρέπει την άμεση απεικόνιση των εμβόλων. Μπορεί, επιπρόσθετα, να απεικονίσει τη θέση και την έκταση των εμβόλων στις καρδιακές κοιλότητες και στις πνευμονικές αρτηρίες, την ηλικία τους ή την επανασπράγγωση του αυλού των αγγείων. Επίσης, ένα μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι επιτρέπει την ανίχνευση παρεγχυματικών βλαβών, που είτε είναι συμβατές με τη διάγνωση της ΠΕ, είτε παρέχουν μια εναλλακτική διάγνωση για τα συμπτώματα του ασθενή²¹. Το βασικό της, βέβαια, μειονέκτημα είναι ότι, λόγω της χορήγησης σκιαγραφικής ουσίας και της υψηλής δόσης ακτινοβολίας, δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, γνωστή αλλεργία στα σκιαγραφικά μέσα, καθώς και σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης.

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε η μελέτη PIOPED II²², η οποία αναδεικνύει την εξαιρετική ειδικότητα (96%) και τη σαφώς καλύτερη, σε σχέση με προηγούμενες αναφορές, ευαισθησία της CTPA (83%) στη διάγνωση της ΠΕ. Η βελτίωση της ευαισθησίας της εξέτασης οφείλεται στο γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά τομογράφοι πολλαπλών ανιχνευτών (συνήθως 4). Όμως, παραμένει ένα 17% ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, που οφείλονται πιθανότατα στην μικρότερη ικανότητα της CTPA 4 ανιχνευτών για αναγνώριση μικρών περιφερικών υποτμηματικών εμβόλων σε σχέση με το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης και την κλασική πνευμονική αγγειογραφία. Η κλινική σημασία αυτών των μικρών εμβόλων δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί, όπως και η αναγκαιότητα της θεραπείας με αντιπηκτικά σε αυτή την περίπτωση. Ωστόσο, σε ορισμένα νοσοκομεία χρησι-

μποποιούνται αξονικοί τομογράφοι με 16, 32 ή ακόμα και 64 ανιχνευτές, που ενδεχομένως αυξάνουν ακόμα περισσότερο την ευαισθησία της εξέτασης έως 98%. Η ΡΙΟΡΕD II, όπως και η πρώτη αντίστοιχη μελέτη, επισημαίνει τη σημαντικότητα της εκτίμησης της αρχικής κλινικής πιθανότητας. Η αρνητική προγνωστική αξία της CTPA ήταν, για τη χαμηλή, την ενδιάμεση και την υψηλή κλινική πιθανότητα, 96%, 89% και 60%, αντίστοιχα, ενώ η θετική προγνωστική αξία ήταν 58%, 92% και 96%, αντίστοιχα. Η BTS σε ασθενείς με τεχνικά καλή, αρνητική CTPA δεν προτείνει διενέργεια άλλης απεικονιστικής εξέτασης και θεωρεί ασφαλή την αποφυγή αντιπηκτικής αγωγής².

Υπερηχογράφημα καρδιάς

Στο υπερηχογράφημα καρδιάς, ευρήματα συμβατά με οξεία δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, όπως η διάταση και η υποκινησία της δεξιάς κοιλίας, η επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή η προβολή του στο χώρο της αριστερής κοιλίας, η πνευμονική υπέρταση, η διάταση της κάτω κοίλης φλέβας, βοηθούν τον κλινικό γιατρό στη διάγνωση της ΠΕ παρά την κλίση των ασθενών που εμφανίζουν υπόταση ή κυκλοφορική καταπληξία. Σε απόφραξη >20% του δικτύου της πνευμονικής ανευρίσκεται διάταση και υποκινησία της δεξιάς κοιλίας σε ποσοστό 50-100%, ενώ η διάταση της πνευμονικής ισοδυναμεί με απόφραξη >30% και πίεση στην πνευμονική αρτηρία >30mmHg. Δείκτης διαμέτρων των κοιλιών RV/LV >0,6 ισοδυναμεί με μαζική πνευμονική εμβολή²³. Επίσης, είναι πιθανόν σε δι-οισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς να απεικονιστούν θρόμβοι στις μείζονες πνευμονικές αρτηρίες ή και ενδοκαρδιακά. Παράλληλα, παρέχεται η δυνατότητα αποκλεισμού διαγνώσεων που είναι δυνατόν να παρουσιαστούν με shock όπως π.χ. ο καρδιακός επιπωματισμός και η ρήξη αορτικού ανευρύσματος.

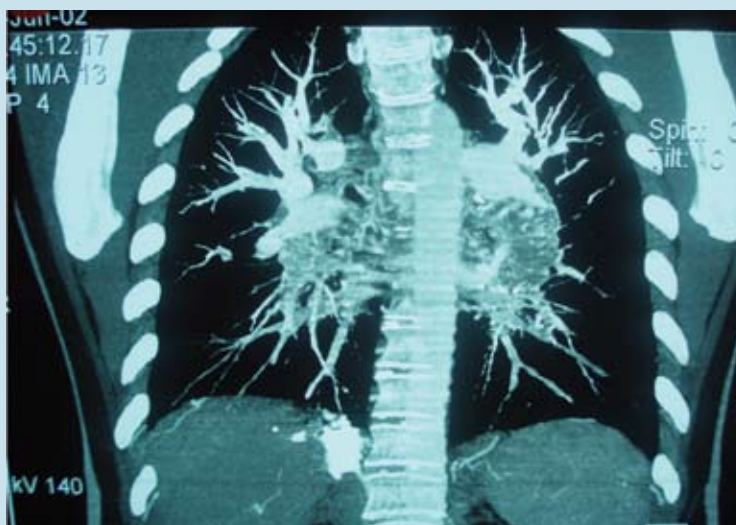
Σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν υπόταση, το υπερηχογράφημα καρδιάς βοηθάει στην εκτίμηση της βαρύτητας και της πρόγνωσης της ΠΕ. Οι ασθενείς με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας συνήθως παρουσιάζουν μεγαλύτερης έκτασης απόφραξη του πνευμονικού αγγειακού δικτύου και κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν αιμοδυναμική αστάθεια^{24,25}.

Έλεγχος φλεβικού αγγειακού δικτύου

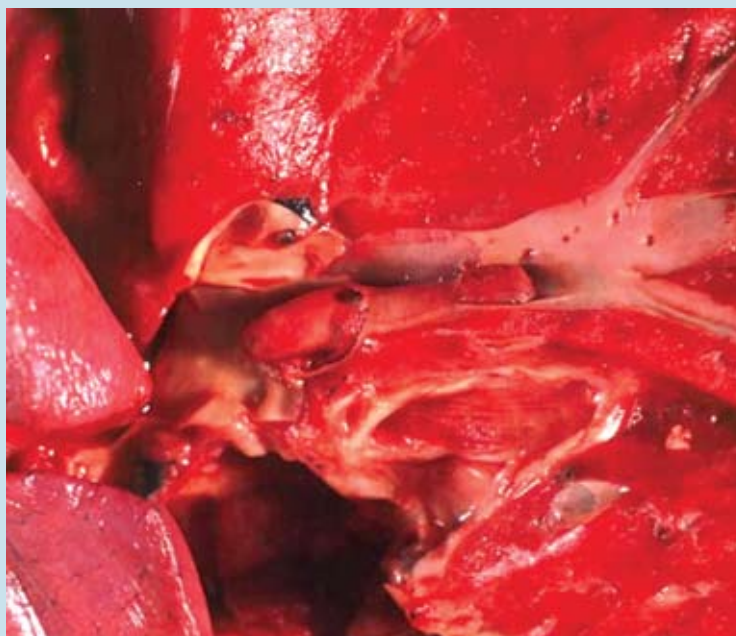
Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής, η προέλευση των

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΑΝΑΓΝΩΣΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑΣ ΘΩΡΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ³⁹

<ul style="list-style-type: none"> • Περιορισμένη αξία για τη διάγνωση της ΠΕ • Χρήσιμη για να διαγνωσθούν άλλα νοσήματα που μιμούνται κλινικά ΠΕ • Ακτινογραφία απολύτως φυσιολογική στο 10-15% των αποδεδειγμένων εμβολών
Θετικά ευρήματα (ευαισθησία <60%, ειδικότητα ≈80%)
<ul style="list-style-type: none"> • Τμηματική περιφερική ολιγαμία (Westermarck's sign) • Διάταση πνευμονικής αρτηρίας (Fleischner's sign) • Σκίαση με βάση στον υπεζωκότα (Hampton's hump) • Ανύψωση ημιδιαφράγματος
Μη ειδικά ευρήματα
<ul style="list-style-type: none"> • Πνευμονική πύκνωση - ατελεκτασία • Πλευρική συλλογή • Γραμμοειδής ατελεκτασία



Εικόνα 3. CTPA: Ενδοαυλικά ελλείμματα πλήρωσης σε αμφοτέρους τους κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας (σε οβελία ανασύνθεση).



Εικόνα 4. Θρόμβος που αποφράσσει την πνευμονική αρτηρία.

θρόμβων είναι το εν τω βάθει φλεβικό αγγειακό δίκτυο των κάτω άκρων. Ο έλεγχός του είναι σημαντικός γιατί, αν και η παρουσία εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας δεν επιβεβαιώνει τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής, αποτελεί ένδειξη

έναρξης αντιπηκτικής αγωγής, λόγω του κινδύνου εμφάνισης ΠΕ στην πορεία της νόσου. Το έγχρωμο υπερηχογράφημα των φλεβών των κάτω άκρων είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος ελέγχου του φλεβικού δικτύου των κάτω ⇨



ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΑΝΑΓΝΩΣΗ ΣΤΡΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ⁴⁰

Ευρήματα από τα αγγεία

- Έλλειμμα πληρώσεως εντός αγγείου
- Κατάληξη αγγείου σε οξεία γωνία
- Πλήρης αποκοπή αγγείου
- Αυξημένη διάμετρος αποκοπέντος αγγείου

Ευρήματα από το παρέγχυμα επιβληθτικά

- Τριγωνικές πυκνώσεις με τη βάση προς την περιφέρεια
- Ταινιοειδείς ατελεκτασίες
- Γραμμοειδείς σκιάσεις

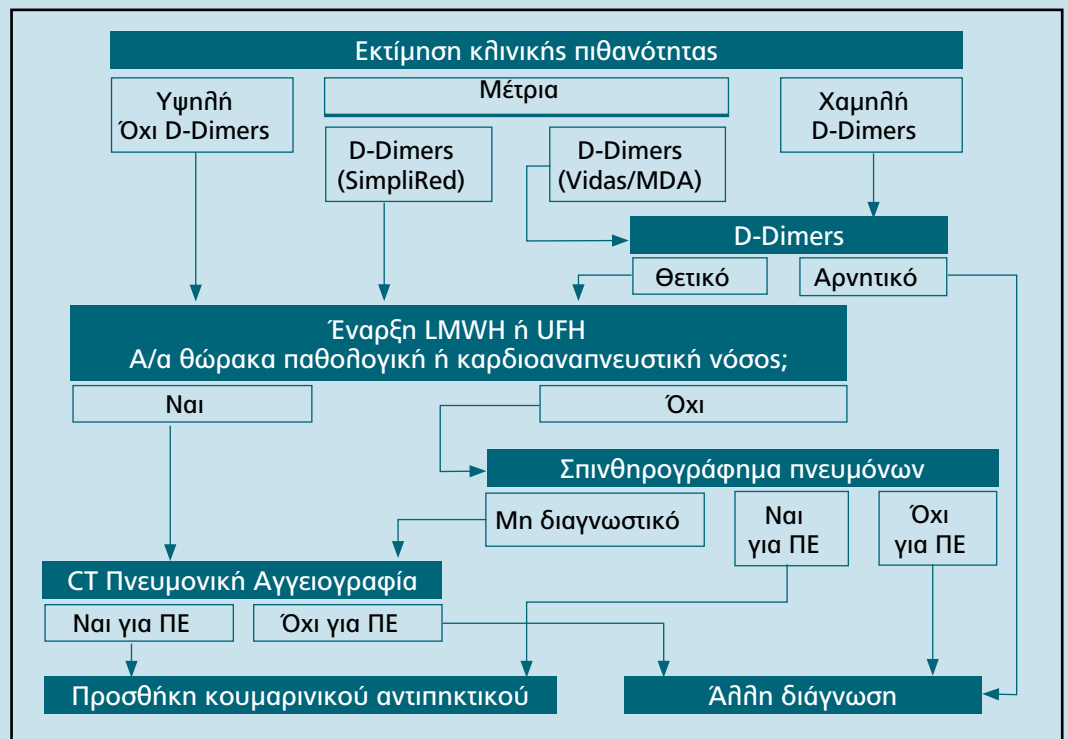
άρκων και έχει αντικαταστήσει την κλασική φλεβογραφία και την πληθυσμογραφία αντίστασης. Είναι θετικό στο 10–20% των ασθενών με υποψία πνευμονικής εμβολής και στο 50% των ασθενών με επιβεβαιωμένη πνευμονική εμβολή. Λόγω της χαμηλής ευαισθησίας του, κυρίως στις περιπτώσεις εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας στη γαστροκνημία, ένα αρνητικό υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΠΕ²⁶.

Η CT φλεβογραφία, δηλαδή η απεικόνιση στη φλεβική φάση του σκιαγραφικού που χορηγήθηκε για την CTPA, αποτελεί μια μέθοδο ελέγχου του φλεβικού δικτύου που βρίσκεται υπό αξιολόγηση. Από τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα, φαίνεται να έχει την ίδια ευαισθησία με το υπερηχογράφημα φλεβών των κάτω άκρων, με το πρόσθετο πλεονέκτημα της δυνατότητας ελέγχου του φλεβικού δικτύου της πύελου και της κοιλίας, καθώς και της κάτω κοιλίας φλέβας. Το κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι η μεγάλη ποσότητα της προσλαμβανόμενης ακτινοβολίας.

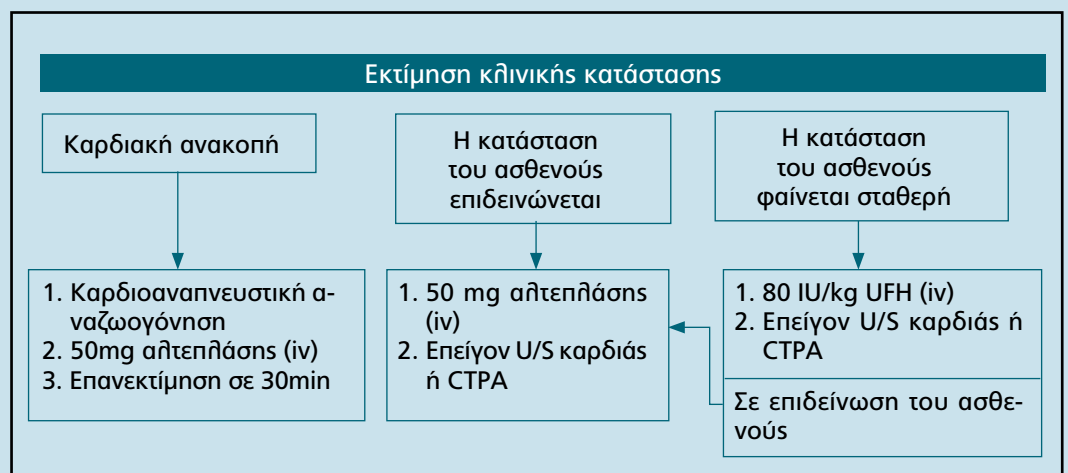
Μαγνητική αγγειογραφία και κλασική αγγειογραφία

Παρά την τεράστια εξέλιξη των απεικονιστικών μεθόδων, η κλασική πνευμονική αγγειογραφία εξακολουθεί να αποτελεί την εξέταση "gold standard" για τη διάγνωση της ΠΕ. Όμως, στην καθημερινή ιατρική πράξη, σπάνια χρησιμοποιείται, καθώς δεν είναι πάντα διαθέσιμη, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει η απαιτούμενη εμπειρία για την πραγματοποίησή της ή για την ερμηνεία των ευρημάτων της. Επίσης, δεν υπερτερεί στην ανίχνευση θρόμβων στις υποπηματικές πνευμονικές αρτηρίες σε σχέση με τις υπόλοιπες μεθόδους και παρουσιάζει σημαντικό ποσοστό θνητό-

Αλγόριθμος 1. Αλγόριθμος ΠΕ (βασισμένος στις οδηγίες BTS²).



Αλγόριθμος 2. Αλγόριθμος πιθανής μαζικής ΠΕ (BTS²).



Σχόλια στον αλγόριθμο (από BTS)

- 1) Η ΜΠΕ είναι πολύ πιθανή σε κυκλοφορική κατάρριψη / υπόταση, ανεξήγητη υποξυγοναιμία, διάταση τραχηλικών φλεβών και κατάρριψη δεξιάς κοιλίας (συχνά).
- 2) Σε ασθενείς με ΜΠΕ σε σταθερή κατάσταση, αν επιβεβαιωθεί η ΜΠΕ χορηγείται αλτεπλάση (iv) σε δόση 100mg σε 90-120min.
- 3) Τη θρομβόλυση ακολουθεί έγχυση UFH που ξεκινά μετά από 3 ώρες.
- 4) Αν δεν υπάρχει δυνατότητα μηχανικής λύσης του θρόμβου με καθετήρα μέσω της πνευμονικής αρτηρίας, τότε χορηγείται θρομβόλυση ακόμα και σε περιπτώσεις που αντενδείκνυται.

τητας, που σε μερικές μελέτες ανέρχεται έως και στο 2%^{27,28}.

Η μαγνητική αγγειογραφία έχει χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για τη διάγνωση της ΠΕ, χωρίς όμως ικανοποιητικά αποτελέσματα λόγω τεχνικών προβλημάτων. Η τεχνολογική εξέλιξη έχει βελτιώσει αισθητά την ποιότητα των απεικονίσεων της μαγνητικής αγγειογραφίας. Έτσι, σήμερα θεωρείται μια μέθοδος που στο μέλλον θα έχει σημαντική θέση στους αλγόριθμους διάγνωσης της ΠΕ και της εν τω βάθει φλε-

βοθρόμβωσης, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που είναι απαραίτητη η αποφυγή μεγάλων δόσεων ακτινοβολίας (π.χ. εγκυμοσύνη) και ιωδιούχων σκιαγραφικών (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια)^{29,30}.

Θεραπεία

Άμεσος στόχος της θεραπείας της ΠΕ είναι η πρόληψη της επέκτασης του θρόμβου και των πρώιμων υποτροπών. Τα μείζονα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ (ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ)

Πρώτο επεισόδιο ΠΕ λόγω παροδικής αιτιολογίας	3 μήνες
Πρώτο επεισόδιο ΠΕ αγνώστου αιτιολογίας	6-12 μήνες
ΠΕ και καρκίνος	Αρχικά 3-6 μήνες LMWH Αντιπηκτικά συνεχώς ή έως την πλήρη αντιμετώπιση του καρκίνου
Πρώτο επεισόδιο ΠΕ και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή δύο θρομβοφιλικό παράγοντες*	12 μήνες τουλάχιστον (Αντιπηκτικά χωρίς διακοπή;)
Πρώτο επεισόδιο ΠΕ και ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, παράγοντας V Leiden, μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης 20210, υπερομοκυστεΐναιμία, αυξημένος παράγοντα VIII*	6-12 μήνες τουλάχιστον Διαχρονική παρακολούθηση (Αντιπηκτικά χωρίς διακοπή;)
Δύο ή περισσότερα επεισόδια ΠΕ	Αντιπηκτικά χωρίς διακοπή Διαχρονική παρακολούθηση

*Η χορήγηση αντιπηκτικών χωρίς διακοπή στις περιπτώσεις αυτές εξετασθεί και συνεκτιμάται με τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών, καθώς τα δεδομένα στα οποία βασίζονται οι συστάσεις δε θεωρούνται επαρκή. Επί αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου δίδεται και ασπιρίνη.

αντιμετώπιση της μη μαζικής ΠΕ είναι η κλασική ηπαρίνη ή μη κλασματοποιημένη (unfractionated heparin, UFH), οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (low molecular weight heparins, LMWH) και τα κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Ηπαρίνη

Η αντιπηκτική δράση της UFH οφείλεται στη σύνδεσή της με την αντιθρομβίνη III (AT III) και εξασκείται από την ειδική πεντασακχαριδική αλληλοουχία της ηπαρίνης, η οποία δεσμευόμενη με την AT III επιταχύνει την αναστολή του ενεργοποιημένου παράγοντα X (FXa), του ενεργοποιημένου παράγοντα IX (FIXa) και της θρομβίνης. Προτιμώμενοι τρόποι χορήγησης της UFH είναι η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση (IV) ή η υποδόρια (SC). Στην κυκλοφορία συνδέεται με διάφορες πρωτεΐνες του πλάσματος με αποτέλεσμα διαφορετική αντιθρομβωτική απάντηση μεταξύ των ασθενών. Η δράση της μετά από IV χορήγηση είναι άμεση, ενώ σε SC η μέγιστη διάρκεια δράσης επιτυγχάνεται 3 ώρες μετά και διαρκεί 12 ώρες ή και περισσότερες^{31,32}. Όταν χορηγείται UFH, ως δόση εφόδου δίδονται 80IU/kg. Ακολουθεί έγχυση, που συνήθως ξεκινά από 18 U/kg και τιτλοποιείται ανά 6 ώρες με βάση το aPTT.

Οι LMWH παρασκευάζονται από την UFH με ενζυμικό ή χημικό αποπολυμερισμό. Συνδέονται λιγότερο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και το αγγειακό ενδοθήλιο, με αποτέλεσμα καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα σε SC χορήγηση, πιο προβλέψιμη απάντηση και μακρύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Η μικρότερου βαθμού σύνδεση των LMWH σε σχέση με την UFH με τις πρωτεΐνες του

πλάσματος, τα μακροφάγα, τα αιμοπετάλια και τους οστεοβλάστες έχει ως συνέπεια: α) περισσότερο προβλέψιμη απάντηση, ώστε να μην απαιτείται εργαστηριακή ρύθμιση της αντιπηκτικής τους δράσης, β) κάθαρση δια μέσου της νεφρικής οδού με αποτέλεσμα μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας

Γενικά, σε ό,τι αφορά τη θεραπεία της ΠΕ με ηπαρίνη, θα πρέπει να ξεκινά άμεσα σε ασθενείς με ενδιάμεση ή μεγάλη κλινική πιθανότητα για ΠΕ πριν την εκτέλεση των απεικονιστικών εξετάσεων. Η UFH επιβάλλεται ως πρώτη δόση bolus, στη μαζική πνευμονική εμβολή, στις περιπτώσεις που απαιτείται ταχεία δράση και δυνατότητα ταχείας αναστροφής του θεραπευτικού αποτελέσματος και στις περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας.

ζωής που επιτρέπει την εφ' άπαξ SC χορήγηση, γ) μειωμένη ενεργοποίηση των οστεοβλαστών με αποτέλεσμα χαμηλότερη συχνότητα οστεοπενίας, και δ) χαμηλότερη συχνότητα ανάπτυξης αντιπηκτικών αντισωμάτων, με αποτέλεσμα χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας οφειλόμενη στην ηπαρίνη τύπου II (Heparin

Induced Thrombocytopenia II - HIT-II). Τα πλεονεκτήματα αυτά, σε συνδυασμό με τη μικρότερη παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο, εξισορροπούν το μεγαλύτερο κόστος που έχουν σε σχέση με την UFH και τις καθιστούν θεραπεία εκλογής στις μέρες μας. Ειδικότερα, στην αρχική φάση της θεραπείας της ΠΕ, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι LMWH είναι εξ' ίσου αποτελεσματικές και ασφαλείς με την UFH^{31,32,33,34}.

Γενικά, σε ό,τι αφορά τη θεραπεία της ΠΕ με ηπαρίνη, θα πρέπει να ξεκινά άμεσα σε ασθενείς με ενδιάμεση ή μεγάλη κλινική πιθανότητα για ΠΕ πριν την εκτέλεση των απεικονιστικών εξετάσεων. Η UFH επιβάλλεται ως πρώτη δόση bolus, στη μαζική πνευμονική εμβολή, στις περιπτώσεις που απαιτείται ταχεία δράση και δυνατότητα ταχείας αναστροφής του θεραπευτικού αποτελέσματος και στις περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας.

Σε κάθε άλλη περίπτωση, θα πρέπει να επιλέγονται οι LMWH έναντι της UFH, καθώς έχουν ισότιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια και παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευκολία στη χρήση τους². Επί σημαντικών ή επίμονων αιμορραγικών επιπλοκών κατά τη χορήγηση ηπαρίνης, γίνεται διακοπή της χορήγησής της, που συνοδεύεται από χορήγηση νωπού πλάσματος και πρωταμίνης.

Κουμαρινικά αντιπηκτικά (ανταγωνιστές της βιταμίνης K)

Από τη βιταμίνη K εξαρτώνται οι παράγοντες πήξης II, VII, IX και X, καθώς και οι φυσικοί αναστολείς της πήξης, πρωτεΐνη C και πρωτεΐνη S. Η βιταμίνη K επιτρέπει ⇨

⇒ τη γ-καρβοξυλίωση των ανενεργών πρόδρομων μορφών τους και τις μετατρέπει σε λειτουργικούς παράγοντες πήξης. Κατά τη διαδικασία αυτή, η βιταμίνη K υφίσταται αναγωγή ώστε να διατηρείται ο κύκλος της. Το βήμα αυτό διακόπτεται από τα κουμαρινικά φάρμακα που παρεμβαίνουν στο ένζυμο αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης K.

Η απάντηση κάθε ατόμου είναι ιδιοσυστασιακή και, επιπρόσθετα, επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες (όπως λοιμώδη νοσήματα, λήψη άλλων φαρμάκων, περιεκτικότητα βιταμίνης K στις τροφές), με αποτέλεσμα σημαντικές διακυμάνσεις της αντιπηκτικής απάντησης, τόσο στην αρχική φάση της θεραπείας όσο και στη μακροχρόνια. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι η ουαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη.

Η από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά θα πρέπει να ξεκινά μόνο στις περιπτώσεις που επιβεβαιώνεται η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (πνευμονική εμβολή ή/και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση). Αντενδείξεις στη χορήγησή τους αποτελούν η κίνηση και ο θηλασμός. Ο στόχος θα πρέπει να είναι χρόνος προθρομβίνης που αντιστοιχεί σε INR (International Normalized Ratio, διεθνής δείκτης ομαλοποίησης) μεταξύ 2,0 και 3,0.

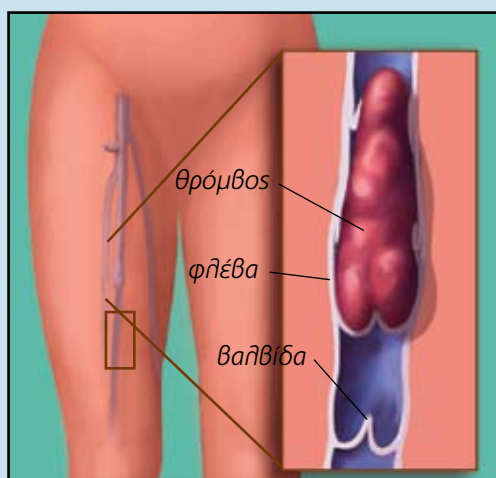
Όταν ο επιθυμητός χρόνος επιτυγχάνεται για 48 ώρες, τότε πρέπει να διακόπτεται η αγωγή με ηπαρίνη, αν έχουν συμπληρωθεί τουλάχιστον 5 ημέρες συχορήγησης. Ο συνολικός χρόνος αντιπηκτικής αγωγής εξατομικεύεται ανάλογα με την αιτία που προκάλεσε την ΠΕ. Στον πίνακα 6 φαίνεται ο προτεινόμενος από την ACCP (American College of Chest Physicians) χρόνος αντιπηκτικής αγωγής στις διάφορες καταστάσεις³⁵. Η άμεση αντιμετώπιση του ασθενή που εμφανίζει παρατεταμένο INR και αιμορραγία περιλαμβάνει τη διακοπή του φαρμάκου, τη χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και βιταμίνης K.

Νεότερα αντιπηκτικά

Οι δύο μεγάλες κατηγορίες των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων που αυτή τη στιγμή βρίσκονται υπό μελέτη είναι οι αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα X (FXa) και οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης. Στην πρώτη κατηγορία ανήκει ο πεντασακχαρίτης fondaparinux και στη δεύτερη το ximelagatran, που φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη κυρίως, αλλά και στη θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου.

Διαφέρουν από τα παλιότερα αντιπηκτικά

επειδή είναι εξ' ολοκλήρου συνθετικά, χωρίς συστατικά ζωικής προέλευσης, αλλά και επειδή αναστέλλουν ένα μόνο παράγοντα πήξης με αποτέλεσμα περισσότερο προβλέψιμη δράση. Μαζί με τους γνωστούς αναστολείς της θρομβίνης λεπιρουδίνη και argatroban και τον αναστολέα του ενεργ-



γοποιημένου παράγοντα X daparanoid, η ουσία fondaparinux έχει επιτυχώς χρησιμοποιηθεί και στις περιπτώσεις HIT II³⁶.

Φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας

Η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα ενδείκνυται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για υποτροπή της ΠΕ που έχουν αντένδειξη στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής ή έχουν επιπλοκές από την αντιπηκτική αγωγή. Η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να γίνεται άμεσα, όταν αυτό καταστεί δυνατόν, παρά την τοποθέτηση του φίλτρου, καθώς το φίλτρο από μόνο του δεν αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου. Το φίλτρο ενδείκνυται, επίσης, στις περιπτώσεις υποτροπής της ΠΕ παρά τη χορήγηση επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής. Οι ανατομικές ανωμαλίες του φλεβικού αγγειακού δικτύου, η εγκυμοσύνη και η ύπαρξη θρόμβου στην περιοχή που σκοπεύουμε να τοποθετήσουμε το φίλτρο αποτελούν τις κυριότερες αντενδείξεις³⁵.

Αντιμέτωση ασθενούς με πιθανή μαζική πνευμονική εμβολή (ΜΠΕ)

Η διαγνωστική προσέγγιση και η αντιμετώπιση ασθενών με πιθανή μαζική πνευμονική εμβολή είναι πρόκληση για τον κλινικό γιατρό λόγω της υψηλής θνητότητας της επειγούσας αυτής κατάστασης (εικόνα 3). Οι περισσότεροι θάνατοι από ΜΠΕ συμβαίνουν την πρώτη ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα που αναφέρεται και ως «χρυσή ώρα» στην

αντιμέτωση της ΜΠΕ, πρέπει να γίνει αδρή λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση και βασικός εργαστηριακός έλεγχος. Επίσης, θα πρέπει να προσεγγιστεί ο ασθενής διαγνωστικά, με εξέταση εκκλογής το U/S καρδιάς, μια παρά την κλινική εξέταση που, όπως έχει ήδη αναφερθεί, παρέχει τη δυνατότητα αναγνώρισης των βασικών χαρακτηριστικών της ΜΠΕ και διαφοροδιάγνωσής της από άλλες καταστάσεις που προκαλούν shock. Αν η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, η CTPA χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (εικόνα 2). Θεραπεία εκκλογής για τη ΜΠΕ είναι η θρομβόλυση. Η αλτεπλάση είναι η φαρμακευτική ουσία που συνήθως χρησιμοποιείται λόγω των πλεονεκτημάτων της (χορήγηση από περιφερική φλέβα, μικρός συνολικός χρόνος έγχυσης) σε δοσολογία που περιγράφεται στον αλγόριθμο 2²³. Η θρομβόλυση μπορεί να συνοδεύεται από προσπάθεια διαδερμικής κατάτμησης του θρόμβου με ειδικούς καθετήρες, η οποία, όμως, γίνεται σε λίγα κέντρα. Όταν η θρομβόλυση αντενδείκνυται, προτείνεται η εμβολεκτομή. Η εμβολεκτομή προϋποθέτει ακριβή διάγνωση της θέσης και του αριθμού των εμβόλων, καθώς και διαθέσιμο κέντρο σε ετοιμότητα.

Υπομαζική πνευμονική εμβολή

Η υπομαζική ΠΕ είναι μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, καθώς στο 10% των περιπτώσεων οδηγεί σε σύντομο χρονικό διάστημα σε shock, αυξάνοντας το ποσοστό θνητότητας σε 50%. Η χρησιμότητα της θρομβόλυσης στην αντιμετώπιση της υπομαζικής ΠΕ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Σε διάφορες μελέτες, η χορήγηση θρομβόλυσης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της θνητότητας και των υποτροπών, αλλά και την αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων. Από τα παραπάνω προκύπτει πως σε ασθενείς με υπομαζική ΠΕ η παρακολούθηση πρέπει να είναι στενή και η χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων να εξατομικεύεται^{36,37}.

Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση

Η χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, CTEPH) αποτελεί μία σοβαρή επιπλοκή της ΠΕ με κακή πρόγνωση αν παραμείνει χωρίς θεραπεία. Είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από σταδιακά επιδεινούμενη πνευμονική υπέρταση και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Η αύξηση της πίεσης της πνευμονικής κυκλοφορίας εμφανίζεται όταν η απόφραξη του αγγειακού δικτύου υπερβεί το 40%²³. Εμφανίζεται είτε στα πλαίσια επέκτασης

του θρόμβου μετά από διαγνωσμένο και, συχνά, επαρκώς θεραπευμένο επεισόδιο ΠΕ, είτε μετά από επαναλαμβανόμενα υποκλινικά επεισόδια ΠΕ που παρέμειναν χωρίς διάγνωση, είτε στα πλαίσια σταδιακά επιδεινούμενης in situ θρόμβωσης των πνευμονικών αγγείων. Δεν έχει διευκρινιστεί ποιοι ασθενείς αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης CTEPH μετά από ένα επεισόδιο ΠΕ. Υπάρχουν αναφορές ότι εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με θρομβοφιλία (10% των ασθενών με χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση έχουν θετικά αντισώματα κατά της καρδιο-ολιπίνης)⁴¹, ενώ σε αρκετούς ασθενείς θεωρείται ότι πάσχει ο ενδογενής μηχανισμός λύσης των εμβόλων από την πνευμονική κυκλοφορία.

Οι πάσχοντες εμφανίζουν συμπτώματα πνευμονικής υπέρτασης (δύσπνοια και λιποθυμικά επεισόδια στην κόπωση, περιφερικά οιδήματα). Για τον αρχικό έλεγχο ασθενούς με υποψία CTEPH, εξέταση εκκλογής αποτελεί το U/S καρδιάς στο οποίο αναδεικνύονται ευρήματα πνευμονικής υπέρτασης και χρόνιας δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Η CTPA βοηθά στον εντοπισμό των ενδαγγειακών εμβόλων (εικόνα 4), σημαντικό στοιχείο για τη στρατηγική αντιμετώπισης της νόσου, ενώ το πρότυπο της κατά τόπους εμφάνισης περιοχών θολής υάλου, που αντιπροσωπεύει περιοχές του πνευμονικού παρεγχύματος με διαφορές στην αιμάτωσή τους (mosaic perfusion), παρουσία πνευμονικής υπερτάσεως, αποτελεί χαρακτηριστικό πρότυπο της CTEPH.

Στο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης εμφανίζονται χρόνια ελλείμματα πλήρωσης, ενώ η πνευμονική αγγειογραφία εξακολουθεί να αποτελεί εξέταση "gold standard" στις περιπτώσεις που σχεδιάζεται χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου. Ο δεξιός καθετηριασμός υπερτερεί του υπερηχογραφήματος για την καλύτερη εκτίμηση της πνευμονικής κυκλοφορίας και της δεξιάς κοιλίας. Η μαγνητική αγγειογραφία και η αγγειοσκόπηση αποτελούν, επίσης, μεθόδους προεγχειρητικού, κυρίως, ελέγχου των ασθενών με CTEPH.

Η θεραπεία των ασθενών με CTEPH περιλαμβάνει: α) γενικά μέτρα (αντιπηκτικά με στόχο INR 2,5–3,5, οξυγονοθεραπεία και διουρητικά όπου είναι απαραίτητα), β) φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης, όπως εισπνεόμενα ανάλογα της προστακυκλίνης (iloprost)^{42,43}, αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης⁵ (sildenafil)⁴⁴, ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (bosentan)⁴⁵, και γ) την πνευμονική θρομβοendarτηρεκτομή, δηλαδή χειρουργική αφαίρεση των

θρόμβων από τους μείζονες κλάδους της πνευμονικής κυκλοφορίας (τεχνική που εφαρμόζεται σε πολύ εξειδικευμένα κέντρα και επί αυστηρά επιλεγμένων ασθενών λόγω της μεγάλης (5–10%) περιεχειρητικής θνητότητας ακόμα και στα κέντρα αυτά⁴⁶).

Βιβλιογραφία

1. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162:1182–1189.
2. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58:470–483.
3. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21:1301–1336.
4. Reichenberger F, Nachtmann et al. Pulmonary embolism and the consequences for the right heart. *Eur Respir Mon* 2006; 36:136–164.
5. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:997–1005.
6. Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:864–871.
7. Stein PD, Terrin ML, Hales CA et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:598–603.
8. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part II. Risk stratification, treatment and prevention. *Circulation* 2003; 108:2834–2838.
9. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: Relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210:689.
10. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology* 1999; 212:615.
11. Quiroz R, Kucher N, Zou KH et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA* 2005; 293:2012.
12. Davey NC, Smith TP, Hanson MW et al. Ventilation-perfusion lung scintigraphy as a guide for pulmonary angiography in the localization of pulmonary emboli. *Radiology* 1999; 213:51.
13. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:1006–1011.
14. De Monye W, Sanson BJ, MacGillivray MR et al. 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; 165:345–348.
15. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353:190–195.
16. Resten A, Mausoleo F, Valero M, Musset D. Comparison of doses for pulmonary embolism detection with helical CT and pulmonary angiography. *Eur Radiol* 2003; 13:1515.
17. Kuiper JW, Geleijns J, Matheijssen NA et al. Radiation exposure of multi-row detector spiral computed tomography of the pulmonary arteries: comparison with digital subtraction pulmonary angiography. *Eur Radiol* 2003; 13:1496.
18. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109:2160.
19. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:293.
20. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263:2753.
21. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1247–56.
22. Stein P, Fowler S, Goodman L, Gottschalk A, Hales C, Hull R, Leeper K, Popovich J, Quinn D, Sos T, Sostman H, Tapson V, Wakefield T, Weg J, Woodard P for the Prospective

Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II (PIOPED II) investigators. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2006 Jun; 354:22.

23. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiological approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002 Mar; 121(3):877–905.
24. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2002 Sep; 88(3):407–14.
25. Van den Belt AG, Hutten BA, Prins MH, Bossuy PM. Duration of oral anticoagulant treatment in patients with venous thromboembolism and a deficiency of antithrombin, protein C or protein S—a decision analysis. *Thromb Haemost* 2000 Nov; 84(5):758–63.
26. Turkstra F, Kuijter PM, van Beek EJ, Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997 May 15; 126(10):775–81.
27. Hofmann LV, Lee DS, Gupta A et al. Safety and hemodynamic effects of pulmonary angiography in patients with pulmonary hypertension: 10-year single-center experience. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:779.
28. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21:1301.
29. Ohno Y, Higashino T, Takenaka D et al. MR Angiography with sensitivity encoding (SENSE) for suspected pulmonary embolism: comparison with mdct and ventilation-perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:91.
30. Haage P, Piroth W, Krombach G et al. Pulmonary embolism: comparison of angiography with spiral computed tomography, magnetic resonance angiography and real-time magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:729.
31. Morris TA. Heparin and Low Molecular Weight Heparin: background and pharmacology. *Clin Chest Med* 2003; 24:39–47.
32. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic Therapy for venous Thromboembolic Disease. *Chest* 2001; 119:1765–1935.
33. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. Heparin and Low Molecular Weight Heparin. *Chest* 2001; 119:645–945.
34. Weitz JI. Low Molecular Weight Heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688–698.
35. Harry R, Buller et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:4015–4285.
36. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment and Prevention. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:3115–3375.
37. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997; 96:882–8.
38. Konstantinides S, Geibel A et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347:1143–50.
39. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clinics Chest Med* 2003; 24(1):13–28.
40. Tapson VF. The evolution and impact of the American College of Chest Physicians consensus statement on antithrombotic therapy. *Clinics Chest Med* 2003; 24(1):139–151.
41. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350:2236–2238.
42. Galie N, Manes A, Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20:1037–1049.
43. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al for the Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322–329.
44. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1139–1141.
45. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28:138–142.
46. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1.500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1457–1462.
47. Reinartz P, Wildberger JE et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med*. 2004 Sep; 45(9):1501–8.