

Άρθρο Ανασκόπησης

Πνευμονική εμβολή: Παθοφυσιολογία, Διάγνωση, Θεραπεία

ΕΛΕΝΗ ΚΩΣΤΑΔΗΜΑ, ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισα

Λέξεις ευρετηρίου:
Πνευμονική εμβολή,
παθοφυσιολογία,
παράγοντες κινδύνου,
D-dimers, αξονική
τομογραφία,
αντιπηκτική αγωγή,
θρομβόλυση,
εμβολεκτομή.

Η συνεκτίμηση κλασικών απλών εργαστηριακών εξετάσεων (ακτινογραφία θώρακος, ηλεκτροκαρδιογράφημα, αέρια αίματος) με πλέον πολύπλοκες (σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης, υπερηχογράφημα καρδιάς και κάτω άκρων, πνευμονική αγγειογραφία), καθώς και με τις νεότερες (παράγοντας V Leiden, D-dimers, ελικοειδής αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία), βοηθούν στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής. Ο βαθμός της κλινικής υποψίας συνεχίζει να προσφέρει σημαντική βοήθεια. Βάση της θεραπείας είναι η αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη και κουμαρινικά. Θρομβόλυση πρέπει να επιχειρείται σε αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή, ενώ φαίνεται να ωφελούνται και οι ασθενείς με σταθερή αρτηριακή πίεση αλλά σημεία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας στο υπερηχογράφημα καρδιάς. Επί αποτυχίας ή αντένδειξη διενέργειας θρομβόλυσης, μπορεί να επιχειρηθεί αφαίρεση του θρόμβου με διαφλέβια συσκευή ή χειρουργική εμβολεκτομή. Σε ασθενείς με σημαντική πνευμονική υπέρταση από θρομβοεμβολική νόσο, η πνευμονική ενδαρτηρεκτομή βελτιώνει την λειτουργική κατάσταση και την επιβίωση των ασθενών.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
9 Αυγούστου 2006
Ημερ. αποδοχής:
24 Νοεμβρίου 2006

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Επαμεινώνδας
Ζακυνθινός

Ταμπάρα 3, TK 41447
Λάρισα
e-mail:
ezakynth@yahoo.com

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) αποτελεί την 3η κατά σειρά θνητότητας καρδιαγγειακή νόσο, μετά το έμφραγμα μυοκαρδίου, και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Υπολογίζεται, από νοσοκομειακά επιδημιολογικά δεδομένα, ότι η επίπτωση της ΠΕ στις ΗΠΑ είναι 1 κάτοικος στους 1.000 ανά έτος.¹ Πιθανότατα ο αριθμός αυτός είναι μεγαλύτερος αφού σε πολλούς ασθενείς η κατάσταση αυτή δεν γίνεται αντιληπτή. Η θνητότητα της ΠΕ εκτιμάται ότι ξεπερνά το 15% τους 3 πρώτους μήνες μετά τη διάγνωσή της.¹

Η ΠΕ αποτελεί δραματική και επικίνδυνη για την ζωή επιπλοκή της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ). Ως εκ τούτου, δίνεται ιδιαίτερο βάρος στην προφύλαξη, διάγνωση και θεραπεία της ΕΒΦΘ, αφού συμπτωματική ΠΕ συμβαίνει σε 30% των πασχόντων, ενώ υπολογίζεται ότι αν συμπεριληφθούν και τα ασυμπτωματικά επεισόδια, 50-60% των ασθενών με ΕΒΦΘ παρουσιάζουν ΠΕ.² Εν τω

βάθει φλεβική θρόμβωση και ΠΕ αποτελούν εκδηλώσεις της ίδιας οντότητας, δηλαδή της θρομβοεμβολικής νόσου (ΘΕΝ).

Αν επεκτείνουμε τα επιδημιολογικά δεδομένα των ΗΠΑ για την Ελλάδα των 10.000.000 κατοίκων, φαίνεται ότι 20.000 νέες περιπτώσεις ΘΕΝ αναμένονται κατ'έτος στην χώρα μας. Από τους ασθενείς αυτούς οι 10.000 θα εμφανίσουν ΠΕ, εκ των οποίων 6.000 θα παρουσιάζουν συμπτώματα και 900 θα πεθάνουν στο 1ο τρίμηνο.

Παθοφυσιολογία της Πνευμονικής Εμβολής

Η παθοφυσιολογία και οι κλινικές εκδηλώσεις της ΠΕ εξαρτώνται από τέσσερις κυρίως παράγοντες: α) από την έκταση της απόφραξης του αγγειακού δέντρου και το μέγεθος των εμβόλων, β) από την προϋπάρχουσα καρδιοπνευμονική κατάσταση του ασθενούς, γ) από τη χημική αγγειοσύσπαση που οφείλεται στην απε-

λευθέρωση σεροτονίνης και θρομβοξάνης από τα αιμοπετάλια που προσκολλώνται στο έμβολο, καθώς και στο ινωδοπεπτιδίο Β που αποτελεί προϊόν διάσπασης του ινωδογόνου, και δ) από την αντανακλαστική αγγειοσύσπαση που πιθανόν να συμβεί ως συνέπεια διάτασης της πνευμονικής αρτηρίας.^{3,4}

Επίδραση της ΠΕ στην ανταλλαγή των αερίων

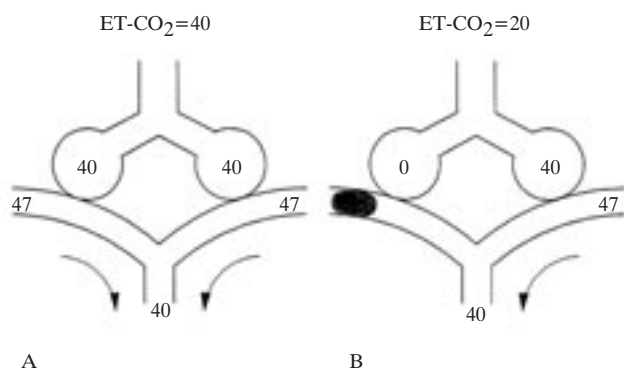
Η πίεση του αρτηριακού CO₂ (PCO₂) εξαρτάται από την παραγωγή CO₂ (VCO₂) στον οργανισμό και από τον κατά λεπτό κυψελιδικό αερισμό (V_C) (PCO₂=k VCO₂/ V_C). Το άθροισμα του V_C και του κατά λεπτό αερισμού νεκρού χώρου αποτελούν τον κατά λεπτό αναπνεόμενο όγκο αέρα (V_E).

Η απόφραξη της ροής στις προσβληθείσες από έμβολα αρτηρίες, έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία νεκρού χώρου στα αντίστοιχα τμήματα του πνεύμονος⁵ (Εικόνα 1). Η αύξηση του νεκρού χώρου, έχει άμεση επίδραση στην πίεση του αρτηριακού CO₂ (PCO₂) και στην τελοεκπνευστική πίεση του CO₂ (ET CO₂). Εάν ο V_E δεν μεταβληθεί - όπως συμβαίνει σε ασθενείς της Μονάδος Εντατικής Θεραπείας υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και φαρμακευτική παράλυση, όπου η αναπνοή είναι πλήρως ελεγχόμενη- η PCO₂ θα αυξηθεί (εφ' όσον δεν μεταβληθεί η παραγωγή CO₂). Εν τούτοις, οι περισσότεροι ασθενείς (με μη μηχανική

υποστήριξη της αναπνοής) αυξάνουν τον V_E, και μάλιστα περισσότερο απ'ό,τι χρειάζεται για την αφαίρεση του CO₂ (δηλαδή αυξάνουν και τον V_C), με αποτέλεσμα υποκαπνία. Σε μεγάλης όμως έκταση ΠΕ, ή σε ασθενείς επιβαρυσμένους αναπνευστικά, μπορεί να επέλθει ταχεία κόπωση των αναπνευστικών μυών και αύξηση της PCO₂ (υπερκαπνία).

Σε υγιείς, η ETCO₂ είναι περίπου ίση με την PCO₂. Εν τούτοις, μετά από ΠΕ - αφού ο τελοεκπνευστικός αέρας είναι μείγμα του κυψελιδικού (όπου η PCO₂ ισούται περίπου με την κυψελιδική-ΡαCO₂) και του αέρα από το δημιουργηθέντα νεκρό χώρο (όπου η πίεση του CO₂ στις κυψελίδες αυτές είναι ίση με την πίεση του εισπνεομένου αέρα, δηλαδή 0) - η ETCO₂ μειώνεται, σε βαθμό ανάλογο της έκτασης του νεκρού χώρου⁵ (Εικόνα 1).

Έστω και μικρού βαθμού υποξαιμία εμφανίζεται στους περισσότερους ασθενείς με ΠΕ. Έτσι 63% των ασθενών έχουν μερική πίεση O₂ αρτηριακού αίματος (PO₂) <70 mmHg. Οι υπόλοιποι παρουσιάζουν φυσιολογικό PO₂ σαν συνέπεια του υπεραερισμού, που είναι δυνατόν να φθάσει το διπλάσιο ή και το τριπλάσιο του φυσιολογικού V_E. Τέσσερις μηχανισμοί έχουν αποσαφηνισθεί ότι συμμετέχουν στην υποξαιμία της ΠΕ^{6,7,8}: α) Αρτηριοφλεβική επικοινωνία δημιουργείται τόσο σε επίπεδο πνευμόνων, όσο και σε επίπεδο καρδιάς. Στους πνεύμονες φαίνεται να «ανοίγουν» νέα αγγεία, παρακάμπτοντας τα τριχοειδή, στην προσπάθεια μείωσης της αρτηριακής πίεσης στην πνευμονική κυκλοφορία. Στην καρδιά, αρτηριοφλεβική επικοινωνία από δεξιά προς τα αριστερά δημιουργείται μέσω ανοικτού ωοειδούς τρήματος - που παρατηρείται στο 60-70% των υγιών ατόμων, όπως αυτό τεκμηριώνεται με το διοισοφάγιο υπερηχογράφημα - όταν η πίεση στον δεξιό κόλπο αυξάνει λόγω της ΠΕ. β) Οι διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης (διαταραχές V/Q) φαίνεται να είναι ο κυριώτερος μηχανισμός της υποξαιμίας. Η τοπική απελευθέρωση ισταμίνης προκαλεί βρογχόσπασμο, ενώ η απελευθέρωση σεροτονίνης αγγειόσπασμο, με αποτέλεσμα να υπάρχουν περιοχές με καλή αιμάτωση και ελαττωμένο αερισμό (λειτουργικό shunt) και περιοχές με καλό αερισμό και ελαττωμένη αιμάτωση. Εξ άλλου η ελαττωμένη παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα (surfactant) των προσβεβλημένων περιοχών, οδηγεί σε ατελεκτασία αυτών. γ) Η πτώση της καρδιακής παροχής που συνοδεύει σημαντικού βαθμού ΠΕ, οδηγεί σε πτώση του κορεσμού σε O₂ του μεικτού φλεβικού αίματος. Η πτώση αυτή του κορεσμού επιδεινώνει κάθε υποξαιμία που οφείλεται σε διαταραχές V/Q. δ) Σε μεγάλης έκτασης



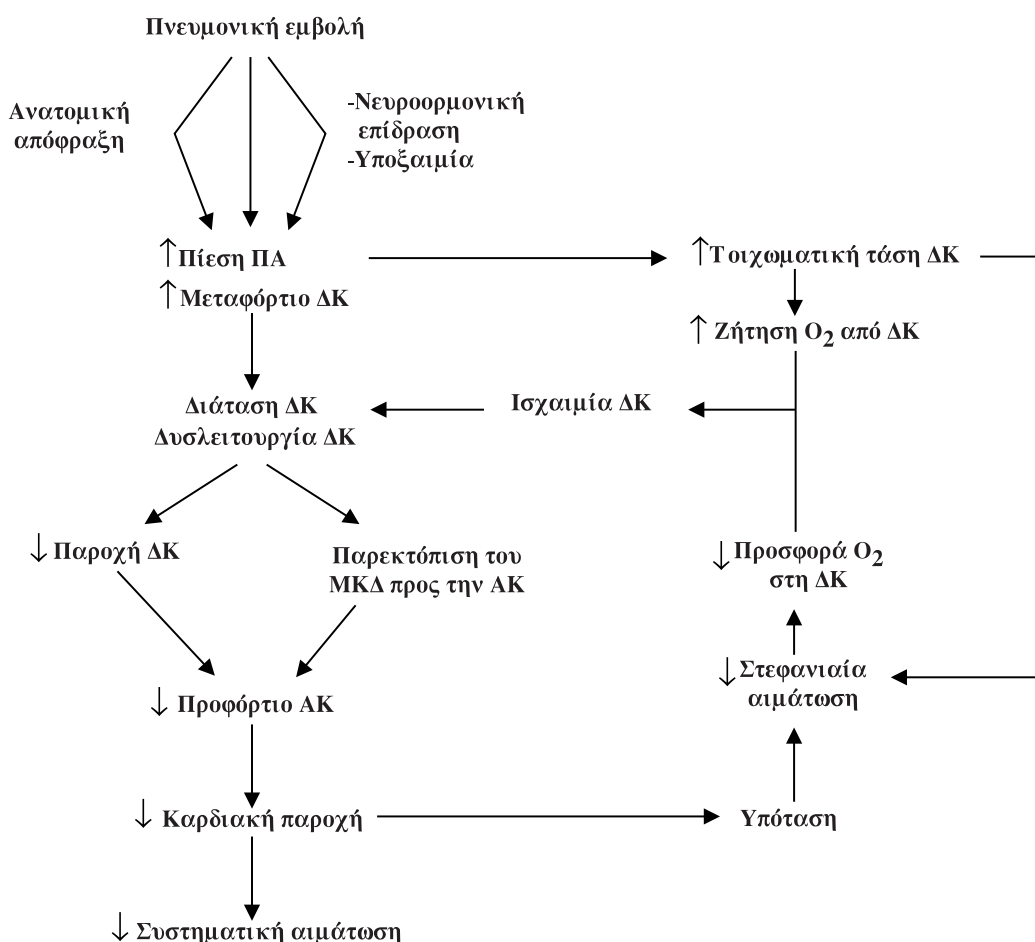
Εικόνα 1. Η αύξηση του νεκρού χώρου και η μείωση του τελοεκπνευστικού CO₂ (ET-CO₂) στην ΠΕ. Στο σχήμα Α οι κυψελίδες και τα τριχοειδή τους έχουν φυσιολογικό αερισμό και αιμάτωση αντίστοιχα. Το ET-CO₂ έχει φυσιολογική τιμή (40 mmHg) που ισούται με το αρτηριακό CO₂ (PCO₂) και το κυψελιδικό CO₂ (ΡαCO₂). Στο σχήμα Β φαίνεται η επίδραση της απόφραξης της αιματικής ροής του ήμισυ αριθμού των κυψελίδων. Ο νεκρός χώρος αυξάνει, ενώ το ET-CO₂ μειούται σε ποσοστό ανάλογο των διατηρούντων τον αερισμό τους αλλά όχι και την αιμάτωσή τους κυψελίδων (στην περίπτωση εδώ κατά το ήμισυ). Ο ολικός αερισμός (VE) έχει διπλασιασθεί ώστε να διατηρηθεί το PCO₂ σταθερό (40 mmHg).

ΠΕ, και ιδίως σε προσβολή της κυψελιδοαρθριακής μεμβράνης, η ελαττωμένη διάχυση του O₂ μπορεί να συμμετέχει στην υποξαιμία, αφού αυξημένη ποσότητα αίματος αναγκάζεται να περνά από τα μη προσβεβλημένα τμήματα του πνεύμονος, με αποτέλεσμα να μη προλαβαίνει να οξυγονωθεί.

Αν και οι διαταραχές των αερίων παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην παθοφυσιολογία της ΠΕ και μπορούν να προσφέρουν σημαντική βοήθεια στην διάγνωσή της, η υποξαιμία ανταποκρίνεται συνήθως εύκολα στον εμπλουτισμό του αναπνεόμενου αέρα με O₂. Η ιδιαίτερη βαρύτητα της ΠΕ εστιάζεται στην επίδρασή της στην πνευμονική αλλά και την συστηματική κυκλοφορία και όχι στην ανταλλαγή των αερίων. Παρά τις λίγες εξαιρέσεις (π.χ. ορισμένοι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), η νοσηρότητα και η θνητότητα από την ΠΕ οφείλονται στην καρδιοαγγειακή και όχι στην αναπνευστική ανεπάρκεια.

Επίδραση της ΠΕ στην πνευμονική κυκλοφορία

Τα έμβολα εμποδίζουν την πνευμονική κυκλοφορία τόσο μηχανικά, όσο και μέσω απελευθέρωσης ορμονικών ουσιών (σεροτονίνη), ή και άλλων μηχανισμών (π.χ. υποξαιμία) με τον αγγειόσπασμο που προκαλούν.⁷ Η αύξηση αυτή του μεταφορτίου, σε συνδυασμό με τη συνήθη ταχυκαρδία, αυξάνει την κατανάλωση O₂ από την δεξιά κοιλία. Η δεξιά κοιλία διατείνεται και λεπταίνει, η τοιχωματική τάση αυξάνει, και η στεφανιαία αιμάτωση μειώνεται. Συγχρόνως, η καρδιακή παροχή ελαττώνεται, επιδεινώνοντας περαιτέρω την υποξαιμία. Η αυξημένη ζήτηση O₂ από το μυοκάρδιο με την ταυτοχρόνως μειωμένη προσφορά, θέτουν την δεξιά κοιλία σε άμεσο κίνδυνο ισχαιμίας, που μπορεί να την οδηγήσει σε καρδιακή κάμψη⁹ (Εικόνα 2). Αιμοδυναμικά παρατηρείται αύξηση της πίεσης της δεξιάς κοιλίας και του δεξιού



Εικόνα 2. Παθοφυσιολογία της επίδρασης της πνευμονικής εμβολής στην πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία (Μικρή τροποποίηση βιβλιογραφικής αναφοράς 9).

ΠΑ= Πνευμονική αρτηρία, ΔΚ= Δεξιά κοιλία, ΑΚ= Αριστερή κοιλία, ΜΚΔ= Μεσοκοιλιακό διάφραγμα

κόλπου. Η αύξηση της πίεσης στον δεξιό κόλπο μπορεί να οδηγήσει σε παράδοση εμβολή στη συστηματική κυκλοφορία, μέσω ανοικτού ωοειδούς τρήματος. Επιπρόσθετα, η αύξηση της πίεσης και του όγκου της δεξιάς κοιλίας επηρεάζει την αριστερή κοιλία. Η παρατηρούμενη παρεκτόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος από τα δεξιά προς τα αριστερά, μεταβάλλει τα χαρακτηριστικά της καμπύλης πίεσης-όγκου της αριστερής κοιλίας, επιδεινώνοντας την διατασιμότητα και τη διαστολική της πλήρωση. Μειώνεται επομένως το προφόρτιο της αριστερής κοιλίας, επιδεινώνοντας περαιτέρω την καρδιακή παροχή (Εικόνα 2). Η απότομη τάση του περικαρδίου μπορεί να εξηγήσει τις υψηλές τιμές της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας και της πίεσης ενσφήνωσης, ενώ κατ' ουσία η πίεση πλήρωσης, που αντανάκλα το προφόρτιο, είναι ελαττωμένη.^{10,11}

Εάν η ΠΕ είναι αρκετά εκτεταμένη, ώστε η μέση πνευμονική πίεση να υπερβεί τα 40 mmHg, η δεξιά κοιλία θα εκδηλώσει οξεία ανεπάρκεια. Αυτή είναι η συνήθης αιτία θανάτου των ασθενών με ΠΕ.⁵ Τουναντίον, μικρής έκτασης ΠΕ είναι απίθανο να επηρεάσουν αιμοδυναμικά τον ασθενή. Τούτο είναι δυνατό να συμβεί μόνο σε ασθενείς με ήδη αυξημένες αγγειακές πνευμονικές αντιστάσεις πριν από την εκδήλωση εμβολής, λόγω προϋπάρχουσας καρδιακής ή πνευμονικής νόσου.

Παράγοντες κινδύνου

Η κλασική τριάδα των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση της ΘΕΝ που προτάθηκε το 1856 από τον Virchow- τοπικό τραύμα στο αγγειακό τοίχωμα, αυξημένη πηκτικότητα και στάση του αίματος- δύναται να εξηγήσει τις περισσότερες περιπτώσεις ΕΒΦΘ και ΠΕ. Η παρατεταμένη ακινησία, η προχωρημένη ηλικία, η μετεγχειρητική περίοδος, η περίοδος μετά από έμφραγμα, η καρδιακή ανεπάρκεια, η παχυσαρκία, η εγκυμοσύνη κλπ. προδιαθέτουν σε ΘΕΝ μέσω φλεβικής στάσης. Το τοπικό τραύμα, οι αγγειίτιδες, οι προηγούμενες θρομβώσεις κ.λπ. προκαλούν βλάβη στο ενδοθήλιο του φλεβικού τοιχώματος. Η πολυκυτταραιμία, τα αντισυλληπτικά χάπια, καθώς και οι κακοήθειες και ιδίως τα αδενοκαρκινώματα, συνδέονται με διαταραχές της πηκτικότητας και αυξημένο κίνδυνο ΕΒΦΘ και ΠΕ.¹² Αναλυτικότερα:

Ταξίδια

Η πιθανότητα μαζικής ΠΕ στη διάρκεια αεροπορικού ταξιδιού είναι σπάνια (0,4 σε 1 εκατομ. επιβά-

τες). Αφορά κατά κανόνα πτήσεις αποστάσεων μακρύτερες των 5000 Km και επιβάτες άνω των 50 ετών, καρκινοπαθείς, με ιστορικό θρομβοεμβολών, θρομβοφιλία ή κιρσούς φλεβών.¹³

Παχυσαρκία

Ο βαθμός συσχέτισης της παχυσαρκίας με την εμφάνιση ΠΕ εξαρτάται από το δείκτη μάζας σώματος. Ο σχετικός κίνδυνος για ΠΕ, προσδιορίζεται σε 1,7 για δείκτη μάζας σώματος 25-28.9 Kgr/m² και 3.2 για δείκτη μάζας σώματος 29 Kgr/m² και άνω.¹⁴

Αντισυλληπτικά

Τα 3ης γενιάς αντισυλληπτικά, τα οποία και περιέχουν νεότερες προγεστερόνες, εμφανίζονται απαλλαγμένα από ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ακμή και τριχοφυΐα, ωστόσο ενοχοποιούνται για δράσεις αφορώσες τον πηκτικό μηχανισμό, όπως αντοχή στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, και ως εκ τούτου αυξημένη πιθανότητα θρομβοεμβολών, και μάλιστα υψηλότερη σε σχέση με τα 2ης γενιάς αντισυλληπτικά.¹⁵ Η αυξημένη ηλικία και η καπνιστική συνήθεια αυξάνουν τη πιθανότητα επιπλοκών ανάμεσα στις χρήστριες αντισυλληπτικών.¹⁶ Παρά τον αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολών η πιθανότητα θανατηφόρου επεισοδίου ΠΕ παραμένει χαμηλή.¹⁷

Εγκυμοσύνη

Κατά την εγκυμοσύνη ο κίνδυνος θρομβοεμβολής αυξάνει ανάλογα με την εβδομάδα κύησης, συμβαίνει δε συνήθως κατά τη περίοδο της κύησης, αλλά και σπανιότερα μετά τον τοκετό. Η αυξημένη ηλικία της εγκυμονούσας, καθώς και η διενέργεια καισαρικής τομής, αυξάνουν την πιθανότητα να εκδηλωθεί ΘΕΝ.¹⁸

Ορμονοθεραπεία

Σημαντική μετα-ανάλυση 12 μελετών προσδιορίζει το σχετικό κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου μεταξύ γυναικών που κάνουν χρήση ορμονοθεραπείας υποκατάστασης (γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου) σε 2,1, με τιμές υψηλότερες – 3,5 - κατά το πρώτο έτος θεραπείας.¹⁹ Ενδιαφέρουσα τυχαίοποιημένη placebo-controlled πρόδρομη μελέτη προσδιορίζει τον κίνδυνο ΠΕ σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου που έλαβαν συνδυασμό οιστρογόνων / προγεστερόνης περίπου 2 φορές υψηλότερο, σε σχέση με την ομάδα control.²⁰

Η επίπτωση όμως της ΠΕ έχει προσδιορισθεί και κατά την χρήση ραλοξιφένης και ταμοξιφένης για πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η συχνότητα εμφάνισης ΠΕ σε πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες προσδιορίστηκε ως 2,5 με 3 φορές υψηλότερη σε σχέση με τις ομάδες control.^{21,22}

Καρκίνος

Η πιθανότητα της αποκάλυψης κακοήθειας είναι αυξημένη για τα επόμενα 2 τουλάχιστον έτη μετά τη διάγνωση ΘΕΝ – θεωρούνται μάλιστα καρκίνοι προχωρημένου σταδίου με φτωχή ως εκ τούτου πρόγνωση.^{23,24} Ιδιαίτερα για ασθενείς με ιδιοπαθή ΘΕΝ, η ύπαρξη καρκίνου είναι πολύ πιθανή και θα πρέπει να ελέγχονται προς αυτή την κατεύθυνση ενδελεχώς.²⁵

Τραύμα / Επεμβάσεις

Το τοπικό τραύμα και οι ορθοπεδικές επεμβάσεις - ιδίως στην περιοχής της λεκάνης, των ισχίων, των μηριαίων και των γονάτων - προκαλούν βλάβη στο ενδοθήλιο του φλεβικού τοιχώματος. Θεωρείται ότι οι επεμβάσεις προδιαθέτουν σε ΠΕ, για διάστημα που ξεπερνά το μήνα μετεγχειρητικά. Έχει βρεθεί ότι 25% των περιπτώσεων ΠΕ συμβαίνει την 15η-30η ημέρα μετά το χειρουργείο, ενώ 15% των περιπτώσεων μετά την 30η. Η 18η μετεγχειρητική ημέρα θεωρείται αυτή με τον υψηλότερο βαθμό κινδύνου.²⁶

Θρομβοφιλία

Στο ένα πέμπτο των περιπτώσεων η γενετική προδιάθεση είναι η κύρια αιτία της ΠΕ, αν και κάποιος παράγοντας κινδύνου από την κλασική τριάδα του Virchow είναι δυνατόν να συνυπάρχει. Την γενετική προδιάθεση πρέπει να την υποψιάζεται ο ιατρός σε: α) ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ΘΕΝ, β) θρόμβωση σε ασυνήθεις ανατομικές θέσεις (άνω τμήμα του κορμού ή άνω άκρα, χωρίς να υπάρχει καθετήρας κεντρικής γραμμής), γ) επαναλαμβανόμενες θρομβώσεις χωρίς γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες, δ) θρόμβωση που γίνεται σε μικρή ηλικία, και ε) αντοχή στη συνήθη αντιπηκτική θεραπεία.

Από παλαιά ήταν γνωστό ότι η έλλειψη της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S και της αντιθρομβίνης III, συνδέονται με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ΘΕΝ. Εν τούτοις, οι γενετικές αυτές ανωμαλίες αναγνωρίζονται σε 5% μόνο των ασθενών με ΕΒΦΘ.²⁷ Σε πολύ μικρότερο ακόμη ποσοστό των ασθενών αυτών συναντάται ανεπάρκεια του ινωδολυτικού συστήματος

(υποπλασμινογοναιμία, μη φυσιολογικό πλασμινογόνο, ανεπάρκεια του ενεργοποιητού του πλασμινογόνου-tPA) και ανεπάρκεια του παράγοντα XII. Σχετικά πρόσφατα έχει βρεθεί μία μετάλλαξη στον παράγοντα V (αντικατάσταση της αργινίνης με γλουταμίνη στην θέση 506 του παράγοντα V), που είναι γνωστή ως παράγοντας V Leiden. Η κληρονομική αυτή ανωμαλία, συναντάται σε υψηλό ποσοστό στον γενικό πληθυσμό με ετερόζυγο επικρατούσα μορφή (3-4%) και είναι υπεύθυνη για 20% των ΕΒΦΘ.²⁷ Ο παράγοντας V Leiden αυξάνει τη πηκτικότητα, προκαλώντας αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C.^{28,29} Αν και μόνος του ο παράγοντας V Leiden ασκεί ήπια θρομβογόνο δράση, αυξάνοντας την πηκτικότητα κατά 2-3 φορές, η γνώση της ύπαρξής του έχει ιδιαίτερη βαρύτητα σε καταστάσεις που αυξάνουν την αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, όπως είναι η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων και η εγκυμοσύνη. Έτσι η χρήση αντισυλληπτικών σε συνδυασμό με τον παράγοντα V Leiden 35πλασιάζει την πιθανότητα ΘΕΝ.³⁰ Σε καταστάσεις αυξημένης πιθανότητας ΘΕΝ - παρατεταμένη ακινησία, μετεγχειρητική περίοδος κ.ά. - είναι απαραίτητο να εντείνεται η προφυλακτική αγωγή στους ασθενείς-φορείς του παράγοντα αυτού.^{31,32}

Αυξημένος τίτλος αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και ιδίως του αντιπηκτικού του λύκου (LA), συναντάται σε 8,5% των περιπτώσεων ΕΒΦΘ, ενώ πρακτικά δεν υπάρχει καθόλου στον γενικό πληθυσμό.³³ Ας σημειωθεί ότι αρκετοί ασθενείς με θετικό LA, δεν πάσχουν από συστηματικό ερυθθηματώδη λύκο.

Η υπέρ-ομοκυστεϊναιμία είναι συνήθως επίκτητη ανωμαλία, που αυξάνει τον κίνδυνο ΘΕΝ κατά 2-3 φορές και οφείλεται σε μη επαρκή πρόσληψη βιταμινών B₁ και B₆.³⁴

Η διερεύνηση των υπερπηκτικών καταστάσεων στην οξεία φάση ΘΕΝ είναι απαραίτητο να περιλαμβάνει έλεγχο³⁵ για: α) *Παράγοντα V Leiden*, γιατί είναι η συχνότερα απαντώμενη ανωμαλία - ο έλεγχος γίνεται με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), β) *Υπέρ-ομοκυστεϊναιμία*, γιατί η θεραπεία της είναι πλήρης και γρήγορα αναστρέψιμη με χορήγηση βιταμινών B₁ και B₆, και γ) *LA*, γιατί επί παρουσίας του χρειάζεται εντατική και άμεση θεραπεία. Στην οξεία φάση δεν χρειάζεται έλεγχος πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης III, γιατί αφ' ενός η έλλειψή τους είναι σπάνια, αφ' ετέρου τα επίπεδά τους στο αίμα ελαττώνονται στην οξεία θρόμβωση. Επιπρόσθετα, η ηπαρίνη ελαττώνει το επίπεδο της αντιθρομβίνης III, ενώ τα κουμαρινικά αντιπηκτικά ελαττώνουν το επίπεδο των πρωτεϊνών C και S.

Διάγνωση

Η κλινική διάγνωση της ΠΕ είναι ιδιαίτερα δύσκολη, αφού εύκολα συγχέεται με διάφορες παθήσεις, έτσι ώστε συχνά να μην γίνεται αντιληπτή (Πίνακας 1). Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος είναι συχνά ασυμπτωματική, γεγονός που επίσης δυσκολεύει τη διάγνωση της ΠΕ, ενώ όταν τα συμπτώματα της ΠΕ είναι παρόντα, συχνά είναι μη ειδικά. Η ταχυκαρδία, το θωρακικό άλγος, ο βήχας, η ανεξήγητη απώλεια αισθήσεων και/ή αιμόπτυση θέτουν την υποψία ΠΕ, ενώ η υποξαιμία, η αιμοδυναμική αστάθεια, το συγκοπτικό επεισόδιο και/ή κυάνωση χαρακτηρίζουν τη μαζική ΠΕ.^{36,37,38}

Μεγάλες σειρές ασθενών έχουν μελετηθεί προκειμένου να αξιολογηθεί ο ρόλος κλινικών σημείων, ευρημάτων και συμπτωμάτων στη διάγνωση ΠΕ^{36,39} (Πίνακας 2).

Άλγος πλευριτικού τύπου αφορά συνήθως περιφερική εμβολή, που προκαλεί ερεθισμό του υπεζωκότα και συνοδεύεται με πνευμονική διήθηση στην ακτινολογική εικόνα. Ιστοπαθολογικά σχετίζεται με κυψελιδική αιμορραγία, με συχνό σύμπτωμα την αιμόπτυση.^{39,40}

Η δύσπνοια αφορά κυρίως σε κεντρική ΠΕ, που δεν επηρεάζει τον υπεζωκότα, ενώ οι αιμοδυναμικές επιπτώσεις είναι σοβαρότερες. Αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα ενώ η ταχύπνοια (>20 αναπνοές/λεπτό) το συχνότερο σημείο της οξείας ΠΕ (70-80% των ασθενών με αποδεδειγμένη αγγειογραφικά ΠΕ εμφανίζουν δύσπνοια).³⁶

Στη φυσική εξέταση παρατηρείται συνήθως ταχυκαρδία, ενώ είναι δυνατόν να βρεθούν σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας όπως: διάταση των σφαγιτιδων με κύματα V, καρδιακή ανάπαυση αριστερά παραστερνικά, έντονα αυξημένο πνευμονικό στοιχείο του 2ου τόνου, καθώς και συστολικό φύσημα χαμηλά

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση πνευμονικής εμβολής

Πνευμονία ή βρογχίτις
Άσθμα
Παρόξυνση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας
Έμφραγμα μυοκαρδίου
Πνευμονικό οίδημα
Άγχος-Υστερία
Διαχωρισμός της αορτής
Περικαρδιακός επιπωματισμός
Καρκίνος πνεύμονος
Πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση
Κατάγματα πλευρών
Πνευμοθώρακας
Μυοσκελετικός πόνος

αριστερά παραστερνικά, αυξανόμενο με την εισπνοή στην ακρόαση, και πιθανόν 3ο τόνο στην ίδια περιοχή. Τα σημεία αυτά βέβαια, πολλές φορές καλύπτονται από την ταχύπνοια, συνυπάρχουσα παχυσαρκία, πιθοειδή θώρακα κ.λπ.³⁵

Στα αέρια αρτηριακού αίματος η συνύπαρξη υποξαιμίας και υποκαπνίας βοηθούν στην διάγνωση της ΠΕ, αν και τα σημεία αυτά δεν είναι ειδικά, αφού το PO₂ και το PCO₂ είναι δυνατόν να είναι φυσιολογικά, ιδίως σε νέα άτομα χωρίς προϋπάρχουσα νόσο. Εξάλλου, η PCO₂ είναι δυνατόν να είναι αυξημένη σε ασθενείς με μαζική πνευμονική εμβολή. Το ETCO₂ βρίσκεται πάντα μειωμένο αλλά στερείται ειδικότητας.^{4,5,6,38}

Η παρουσία ή όχι παραγόντων κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο είναι γνώση απολύτως απαραίτητη στην εκτίμηση της πιθανότητας ΠΕ. Θα πρέπει να δεχθούμε ότι ο κίνδυνος για ΠΕ αυξάνει όσο περισσότεροι παράγοντες κινδύνου είναι παρόντες, όπως επίσης ότι ΠΕ δεν εμφανίζεται συχνά απουσία κάποιου παράγοντα κινδύνου.⁴¹ Μεμονομέ-

Πίνακας 2. Συμπτώματα, κλινικά σημεία και συνήθη εργαστηριακά ευρήματα επί υποψίας ΠΕ (πνευμονικής εμβολής), στο τμήμα επειγόντων περιστατικών^{37,40}. (ΕΒΦΘ= Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)

	ΠΕ (n=219)	όχι ΠΕ (n=546)
Συμπτώματα		
δύσπνοια	80%	59%
πλευριτικός πόνος	52%	3%
οπισθοστερνικός πόνος	12%	8%
βήχας	20%	25%
αιμόπτυση	11%	7%
συγκοπτικό επεισόδιο	19%	11%
Κλινικά σημεία		
ταχύπνοια (>20/min)	70%	68%
ταχυκαρδία (>100/min)	26%	23%
σημεία ΕΒΦΘ	15%	10%
πυρετός (>38.5 0C)	7%	17%
κυάνωση	11%	9%
Ακτινολογικά ευρήματα		
ατελεκτασία	49%	45%
πλευριτική συλλογή	46%	33%
περιφερική σκίαση (έμφρακτο)	23%	10%
άνωση ημιδιαφράγματος	36%	25%
μείωση πνευμονικής αγγείωσης	36%	6%
Αέρια αίματος		
υποξαιμία	75%	81%
ΗΚΓ		
υπερφόρτωση δεξιάς κοιλίας	50%	12%

να κλινικά σημεία και συμπτώματα δεν είναι χρήσιμα αφού δεν έχουν καλή ευαισθησία και κυρίως δεν διαθέτουν ικανοποιητική ειδικότητα (Πίνακας 2). Για το λόγο αυτό οι Wells και συνεργάτες⁴² προτείνουν ένα προγνωστικό κανόνα (pretest probability) 7 βαθμολογούμενων μεταβλητών για την διάγνωση της ΠΕ: ύπαρξη κλινικών σημείων και συμπτωμάτων θρομβοεμβολικής νόσου (3 βαθμοί), απουσία εναλλακτικής διάγνωσης (3 βαθμοί), καρδιακή συχνότητα μεγαλύτερη του 100 (1,5 βαθμοί), ακινητοποίηση ή χειρουργείο κατά τις προηγούμενες 4 εβδομάδες (1,5 βαθμοί), προηγηθείσα θρομβοεμβολική νόσος ή ΠΕ (1,5 βαθμοί), αιμόπτυση (1 βαθμός) και τέλος κακοήθεια (1 βαθμός). Συνολικό score μικρότερο του 2 υποδηλώνει χαμηλή πιθανότητα, 2-6 μέτρια πιθανότητα, ενώ μεγαλύτερο του 6 υψηλή πιθανότητα για ΠΕ.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα και η ακτινογραφία θώρακα, αν και έχουν περιορισμένη αξία λόγω του ότι συχνά είναι φυσιολογικά σε ασθενείς με ΠΕ, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.³⁵ Τα συχνότερα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα είναι η ταχυκαρδία και η αναστροφή του τμήματος T στις προκάρδιες απαγωγές.⁴³ Δεξιά στροφή του άξονα με μορφή S₁-Q_{III}-T_{III}, πρωτοεμφανιζόμενος ατελής ή και πλήρης αποκλεισμός του δεξιού σκέλους, καθώς και πνευμονικά P ή κολπική μαρμαρυγή, εμφανίζονται αρκετά σπανιότερα (< του 12% το καθένα).⁴⁴

Η ακτινογραφία θώρακα, βοηθάει κυρίως στον αποκλεισμό άλλων παθήσεων (π.χ. πνευμοθώρακα, πνευμονικού οιδήματος, πνευμονίας κ.λπ.) με σαφή ακτινολογικά ευρήματα και λιγότερο στην διάγνωση της ΠΕ. Τα ακτινολογικά σημεία στην ΠΕ είναι μη ειδικά (μικρού βαθμού πλευριτική συλλογή, ανύψωση διαφράγματος, ατελεκτασία), ή και ιδιαίτερα δύσκολα να εκτιμηθούν (προεξέχουσα πνευμονική αρτηρία - σημείο Knuckle, σφηνοειδής πύκνωση πάνω από το διάφραγμα - σημείο Hampton's hump, τοπική ολιγαμία - σημείο Westermarck, διάταση δεξιάς κάτω πνευμονικής αρτηρίας - σημείο Palla). Σε 25% των περιπτώσεων ΠΕ η ακτινογραφία θώρακα είναι φυσιολογική. Στην περίπτωση αυτή η βοήθεια είναι πολύ σημαντική, αφού η συνύπαρξη έντονης δύσπνοιας, με ακόμη και ενδιάμεσης πιθανότητας σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης, σχεδόν θέτουν τη διάγνωση ΠΕ.^{4,8,45}

Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι συνήθως φυσιολογικός ή ελαφρά αυξημένος, μη βοηθώντας στην διάγνωση. Επίσης, η κλασική τριάδα της αυξημένης γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) και της αυξημένης χολερυθρίνης, σε συνδυασμό με φυσιολογικές τιμές τρανσαμινασών, παρατηρείται σε

ποσοστό μόνο 4%, ενώ ο συνδυασμός υψηλών τιμών LDH και φυσιολογικής SGOT σε ποσοστό μόνο 20%. Σε σχετική μελέτη ο Goldhaber και συν⁴⁶ βρήκαν χολερυθρίνη >2,0 mg/dl σε ποσοστό 20% και LDH >400 M/L σε 20% των περιπτώσεων. Η μόνη αιματολογική εξέταση που βοηθά στην διάγνωση της ΠΕ, είναι η μέτρηση των προϊόντων αποδόμησης του ινωδογόνου (D-dimers), με μέθοδο ELISA. Αν και η μέθοδος είναι πολύ ευαίσθητη (άνω του 90%), εν τούτοις είναι μη ειδική, αφού αυξημένα επίπεδα D-dimers (>500 ng/ml) βρίσκονται σε πολλές, κλινικά παραπλήσιες της ΠΕ νοσηρές καταστάσεις, όπως στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, στην πνευμονία, στην καρδιακή ανεπάρκεια, στον καρκίνο, μετά από χειρουργική επέμβαση, στο τραύμα κ.λπ. Ως εκ τούτου, η σημαντικότερη προσφορά των D-dimers οφείλεται στην βοήθεια αποκλεισμού της ΠΕ, όταν τα επίπεδά τους είναι φυσιολογικά (υψηλή αρνητική προγνωστική αξία).^{47,48}

Ο ρόλος των καρδιακών βιολογικών δεικτών, ως προγνωστικών δεικτών επί ΠΕ, έχει αποκτήσει ήδη ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Έτσι τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης σχετίζονται με υψηλή θνητότητα,⁴⁹ όπως επίσης και τα υψηλά επίπεδα pro-BNP (pro-brain natriuretic peptide), σε αντίθεση με τη χαμηλή συγκέντρωση pro-BNP, που σχετίζεται κατά κανόνα με καλή κλινική έκβαση.^{50,51,52}

Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης αποτελεί βασική μη αιματηρή εξέταση στη διάγνωση ΠΕ. Στηρίζεται στον εμβολισμό ραδιοσημασμένων σφαιριδίων στα τμήματα του πνεύμονος που διατηρούν την αιμάτωσή τους. Έτσι, τα φυσιολογικά τμήματα σκιαγραφούνται, ενώ τα τμήματα που έχουν υποστεί ΠΕ δε σκιαγραφούνται.^{46,53} Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό, η εξέταση αυτή δεν κατάφερε να αντικαταστήσει την αγγειογραφία, αφού η ειδικότητά της δεν είναι ικανοποιητική στη διάγνωση της ΠΕ. Κάθε αιτία περιορισμένης αιμάτωσης σε κάποια περιοχή του πνεύμονα, όπως ο υποξικός αγγειόσπασμος, ή η παρουσία ζώνης κατά West I, οδηγεί σε έλλειμμα αιμάτωσης που είναι δυσδιάκριτο, σε σχέση με εκείνο της ΠΕ. Ψευδώς θετικά σπινθηρογραφήματα αιμάτωσης παρατηρούνται σε ασθενείς που πάσχουν από άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ατελεκτασία, πνευμονία, υποογκαιμία κλπ., καθώς και σε ασθενείς που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό και θετική τελοεκπνευστική πίεση.³ Σε αντίθεση με ένα παθολογικό σπινθηρογράφημα (που είναι μη ειδικό), το φυσιολογικό σπινθηρογράφημα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο, αποκλείοντας κατ' ουσία την ΠΕ, αφού για το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης η ευαισθησία είναι υψηλή.⁴⁶ Η ειδικότητα του σπινθηρογραφήματος αι-

μάτωσης αυξάνεται, όταν μπορεί να συνδυασθεί με σπινθηρογράφημα αερισμού. Το πνευμονικό έμβολο παρουσιάζει έλλειμμα αιμάτωσης, που δεν συνοδεύεται από έλλειμμα αερισμού, ή αν συνυπάρχει, το έλλειμμα του αερισμού είναι μικρό. Αντιθέτως, το έλλειμμα αιμάτωσης που οφείλεται σε υποξικό αγγειόσπασμο, είναι συνήθως μικρότερης έκτασης του αντίστοιχου ελλείματος αερισμού.^{4,46,53} Για λόγους ευκολίας στην αξιολόγηση, το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης (V/Q) ταξινομείται ως υψηλής πιθανότητας, ως ενδιάμεσης πιθανότητας και ως φυσιολογικό. Προκειμένου να χαρακτηριστεί υψηλής πιθανότητας για πνευμονική εμβολή ένα σπινθηρογράφημα V/Q θα πρέπει να έχει 2 ή περισσότερα τμηματικά ελλείμματα αιμάτωσης ή ισοδύναμου όγκου υποτμηματικά ελλείμματα, χωρίς αντίστοιχες ή με πολύ μικρότερες αλλοιώσεις στο σπινθηρογράφημα αερισμού και στην ακτινογραφία θώρακος. Υψηλής πιθανότητας σπινθηρογράφημα V/Q παρουσιάζει ειδικότητα 85% στην διάγνωση της ΠΕ, ενώ για το ενδιάμεσης πιθανότητας η ειδικότητα είναι χαμηλή. Δυστυχώς όμως, τα υψηλής πιθανότητας σπινθηρογραφήματα παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία. Στην μελέτη PIOPED βρέθηκε ότι μόνο 41% των ασθενών με αποδεδειγμένη αγγειογραφικά ΠΕ, είχαν σπινθηρογράφημα V/Q υψηλής πιθανότητας.⁵³ Αυτό σημαίνει ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΠΕ παρουσιάζουν ενδιάμεσου πιθανότητας, ή φυσιολογικό (ελάχιστοι) σπινθηρογράφημα. Έτσι, το σπινθηρογράφημα V/Q θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμο: α) όταν διαγνώσκεται ως φυσιολογικό, αποκλείοντας σχεδόν την ΠΕ (ιδιαίτερα αν συνδιάζεται και με D-dimers αρνητικά), και β) όταν διαγνώσκεται ως υψηλής πιθανότητας, οπότε συνιστάται πλήρης θεραπεία, χωρίς να είναι απαραίτητη η εκτέλεση αγγειογραφίας. Η παρουσία βέβαια και άλλων θετικών εξετάσεων, ή η υψηλή κλινική υποψία ΠΕ, ενισχύουν το διαγνωστικό αποτέλεσμα. Στην περίπτωση ενδιάμεσης πιθανότητας σπινθηρογραφήματος, θεωρείται απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση.⁵⁴

Η ελικοειδής (spiral) αξονική τομογραφία του πνεύμονος, με ενδοφλέβιο έγχυση σκιαγραφικού, χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια για την διάγνωση της ΠΕ. Μέχρι προσφάτως είχε καλή ευαισθησία και ειδικότητα στη εξακρίβωση εμβόλων στις μεγάλες πνευμονικές αρτηρίες (80% και 90% αντίστοιχα), υπολειπόταν όμως στο περιφερικό αγγειακό δέντρο – πέραν της τρίτης τάξης διακλάδωσης του δικτύου της πνευμονικής.⁵⁵ Οι νέες τεχνολογίες πολυτομικοί αξονικοί τομογράφοι φαίνεται να βελτιώνουν σημαντικά αυτό το πρόβλημα. Σε πρόσφατη πολυκεντρική

μελέτη που χρησιμοποιήθηκαν πολυτομικοί αξονικοί τομογράφοι, η ευαισθησία και ειδικότητα ήταν σημαντικά καλύτερες (83% και 96% αντίστοιχα). Μάλιστα, αν η αξονική τομογραφία συνδυαζόταν με απεικόνιση φλεβικής φάσης, η ευαισθησία αυξανόταν σημαντικά (90%), χωρίς να μειώνεται η ειδικότητα. Η θετική προγνωστική αξία εκτιμήθηκε > του 90% αν υπήρχε κλινική υποψία ΠΕ (96% επι υψηλής κλινικής υποψίας, 92% επί ενδιάμεσης κλινικής υποψίας).⁵⁶ Συνδυασμός πολυτομικής αξονικής τομογραφίας και αρνητικών D-dimers, αποκλείουν ουσιαστικά την ΠΕ.⁵⁷

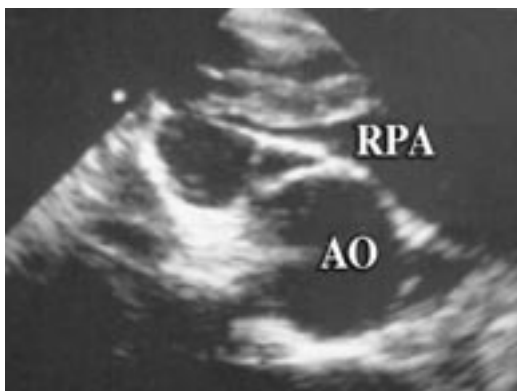
Η μαγνητική πνευμονική αγγειογραφία με γαδολίνιο, μπορεί να φανεί ιδιαίτερα ασφαλής και χρήσιμη στο μέλλον,⁵⁸ αφού εκτός των ανατομικών χαρακτηριστικών, δίνει πληροφορίες και για την κίνηση του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας.⁵⁹

Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα θεωρείται χρήσιμο στην διάγνωση της υπερφόρτωσης πίεσης των δεξιών κοιλοτήτων. Έτσι, είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην εξακρίβωση ασθενών με μεγάλη ΠΕ, στους οποίους έχει αυξηθεί η πίεση στην πνευμονική κυκλοφορία (90% ευαισθησία).⁶⁰ Στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται διάταση της δεξιάς κοιλίας και υποκινησία του ελεύθερου τοιχώματός της, ενώ συγχρόνως μεταβάλλεται το σχήμα της αριστερής κοιλίας, λόγω της παρεκτόπισης - επιπέδωσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, παίρνοντας μορφή D στον βραχύ άξονα, τόσο στην συστολή όσο και στην διαστολή.⁶¹ Χαρακτηριστικό σημείο αποτελεί η διατήρηση της κινητικότητας του κορυφαίου τμήματος της δεξιάς κοιλίας-σημείο McConnell,⁶² - σε αντίθεση με την υποκινησία όλου του ελεύθερου τοιχώματος που παρατηρείται σε χρόνια πνευμονική υπέρταση.⁶³ Η μέτρηση της συστολικής πνευμονικής πίεσης είναι εφικτή σε 80-90% των περιπτώσεων με σημαντική ΠΕ, μέσω της συνοδού ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας, ενώ η διαστολική πίεση μπορεί να μετρηθεί αν συνυπάρχει ανεπάρκεια της πνευμονικής (μετρήσεις Doppler).⁶³ Ωστόσο σε πρόσφατα δημοσιευμένη προοπτική μελέτη,⁶⁴ το υπερηχογράφημα καρδιάς ήταν φυσιολογικό και απέτυχε να πιστοποιήσει τη διάγνωση στο 50% των ασθενών με αγγειογραφικά διαπιστωμένη ΠΕ. Το διοισοφάγιο υπερηχογράφημα, που γίνεται παρά την κλίνη του ασθενούς, θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμο σε ασθενείς ΜΕΘ με αιμοδυναμική αστάθεια όπου η μετακίνησή τους θεωρείται δύσκολη. Εκτός των ανωτέρω ευρημάτων από το διαθωρακικό υπερηχογράφημα, είναι δυνατόν να αποκαλύψει την ύπαρξη θρόμβου στο στέλεχος ή στις πνευμονικές αρτηρίες σε 80% των περι-

πτώσεων επί μαζικής πνευμονικής εμβολής^{65,66} (Εικόνα 3).

Η πνευμονική αγγειογραφία εξακολουθεί και σήμερα να αποτελεί την εξέταση αναφοράς (gold standard) για την διάγνωση της ΠΕ, και πρέπει να εκτελείται όταν οι υπόλοιπες εξετάσεις δεν έχουν κατορθώσει να δώσουν λύση στο πρόβλημα. Αν η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, πρέπει να διενεργείται εντός της πρώτης εβδομάδας από την έναρξη των επεισοδίων της ΠΕ, αφού μετά το διάστημα αυτό έχει παρατηρηθεί αυτόματη επαναγγείωση σε αρκετές περιπτώσεις. Η αγγειογραφία αποτελεί αρκετά ασφαλή εξέταση, με θνητότητα που περιορίζεται στο 0,2%.⁶⁷ Η τελευταία αυξάνει όταν γίνεται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού πνευμονική υπέρταση (συστολική πνευμονική πίεση >70 mmHg και διαστολική πίεση δεξιάς κοιλίας >20 mmHg), αλλά ακόμη και στις περιπτώσεις αυτές δεν ξεπερνά το 2%.⁶⁸

Το υπερηχογράφημα των κάτω άκρων, εφόσον συμπεριλαμβάνει και τη δοκιμασία περιφερικής συμπίεσης (compression ultrasonography - CUS), είναι η εξέταση εκλογής στην προσέγγιση ασθενών με συμπτώματα ΕΒΦΘ,⁶⁹ με ευαισθησία και ειδικότητα που προσδιορίζεται σε 73% και 90%-100% αντίστοιχα.^{70,71} Τόσο η πληθυσμογραφία αντίστασης, όσο και η φλεβογραφία (παρά το ότι θεωρείται ακόμη gold standard), αρχίζουν να μπαίνουν στο περιθώριο.⁷² Το υπερηχογράφημα είναι ακριβές όταν γίνεται σε συμπτωματικούς ασθενείς με υποψία ΕΒΦΘ, αλλά η ευαισθησία του είναι πολύ μικρότερη όταν δεν υπάρχουν σημεία φλεβοθρόμβωσης.⁷³ Τούτο φαίνεται να συμβαίνει γιατί η ευαισθησία του είναι υψηλή στην εκτίμηση των φλεβών του μηρού, όχι όμως και στις



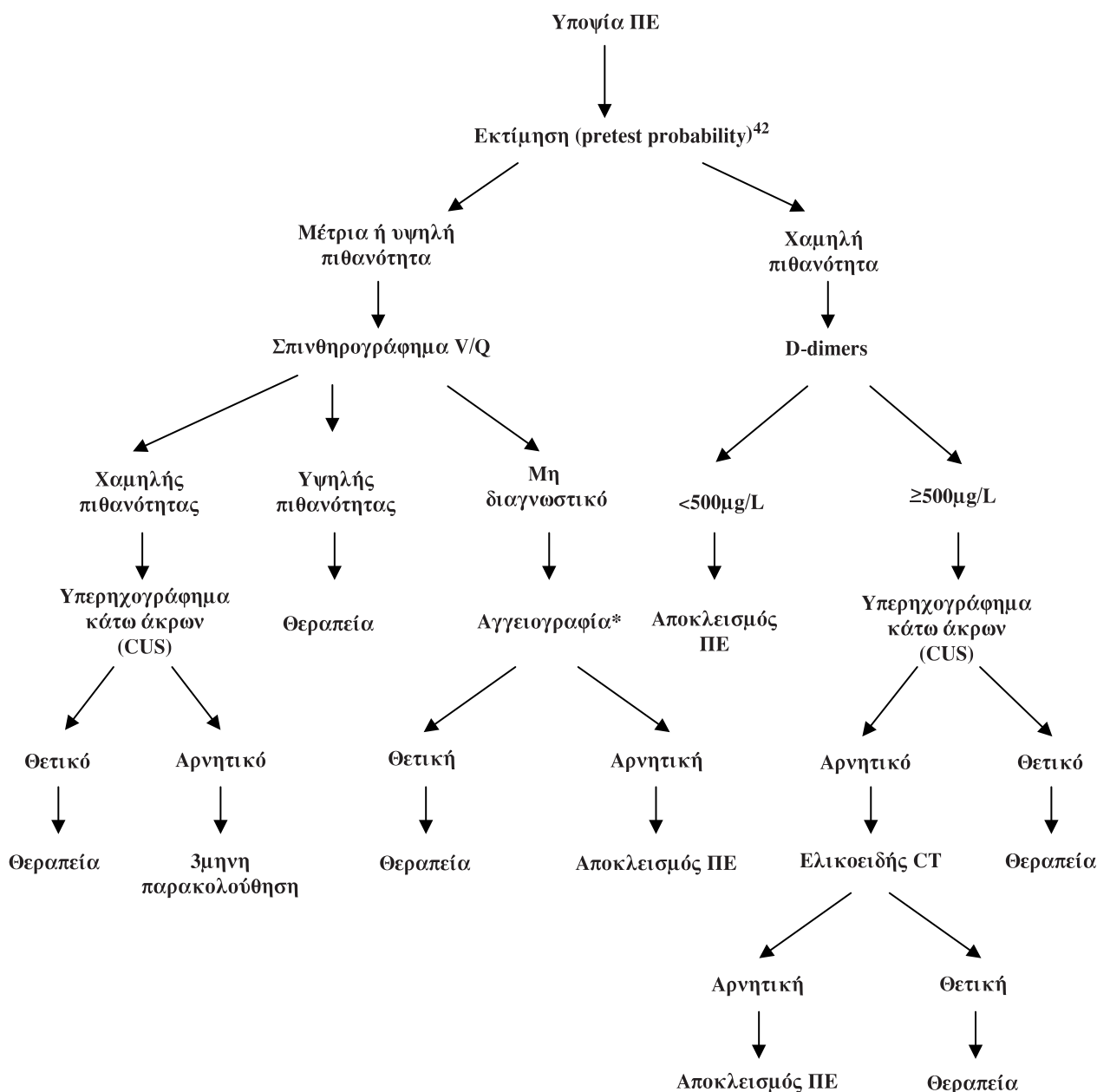
Εικόνα 3. Διοισοφάγιο υπερηχογράφημα: Μεγάλος θρόμβος στην δεξιά κύρια πνευμονική αρτηρία (RPA) που επιβεβαίωσε την διάγνωση της μαζικής πνευμονικής εμβολής.⁶⁶ (Ανατυπώνεται με τη συγκατάθεση του εκδότη).

μικρότερες και διακλαδούμενες φλέβες των κνημών και στις μη ευπίεστες φλέβες της πυέλου.^{74,75} Στις περιπτώσεις αυτές η μαγνητική αγγειογραφία έχει καλά αποτελέσματα, ενώ υπόσχεται περισσότερα στο μέλλον.⁷⁶

Για την επιτυχή εκτίμηση των ύποπτων για ΠΕ ασθενών, θα πρέπει να συνδυαστούν κλινικά σημεία και συμπτώματα με εργαστηριακές διαγνωστικές εξετάσεις. Έτσι, για παράδειγμα, ασθενείς με υψηλής πιθανότητας σπινθηρογράφημα V/Q ή θετική ελικοειδή CT θα πρέπει να θεραπεύονται για ΠΕ. Για ασθενείς με παθολογικό σπινθηρογράφημα V/Q -όχι υψηλής πιθανότητας- ακόμη και επί αρνητικής ελικοειδούς CT, υπάρχει η πιθανότητα ΠΕ. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να διενεργείται CUS. Αν είναι θετικό ακολουθεί θεραπεία, ενώ επί αρνητικού CUS η πιθανότητα της νόσου περιορίζεται σοβαρά. Κλινικές μελέτες έχουν προσδιορίσει ότι επί υποψίας ΠΕ ο συνδιασμός αρνητικής ελικοειδούς CT με αρνητικό CUS αποκλείει με ασφάλεια τη διάγνωση^{77,78,79}. Για ασθενείς με όχι υψηλής πιθανότητας σπινθηρογράφημα V/Q και αρνητική ελικοειδή CT η νόσος μπορεί να αποκλειστεί όταν η pretest probability⁴² είναι χαμηλή, ή τα D-dimers αρνητικά. Στους υπόλοιπους ασθενείς θα πρέπει να διενεργείται αγγειογραφία ή να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 1 εβδομάδα με CUS, κυρίως αν η pretest probability είναι υψηλή. Η ύπαρξη διαγνωστικών αλγόριθμων, εκτός του ότι κατευθύνουν για την επιλογή της καταλληλότερης για κάθε διαγνωστικό στάδιο εξέτασης, βοηθούν στον έγκαιρο αποκλεισμό της νόσου και ως εκ τούτου την αποφυγή άσκοπων εργαστηριακών δοκιμών. Έχουν προταθεί διάφοροι αλγόριθμοι, που εξαρτώνται κυρίως από τις διαγνωστικές μεθόδους που διαθέτουν και την εμπειρία του εκάστοτε κέντρου. Στην Εικόνα 4 προτείνεται διαγνωστικός αλγόριθμος που θα μπορούσε να υιοθετηθεί από τα περισσότερα κέντρα.

Θεραπεία

Ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της ΠΕ αποτελεί η αναχαίτιση νέων εμβολικών επεισοδίων με αντιπηκτική αγωγή ή φίλτρο στην κάτω κοίλη φλέβα, καθώς έχει βρεθεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών δεν πεθαίνουν από το έμβολο που οδηγεί στην διάγνωση, αλλά από την συνεχή επιβάρυνση της κατάστασής τους από νέα έμβολα.^{80,81,82} Εν τούτοις όταν ο ασθενής είναι σε shock, ή η αιμοδυναμική του κατάσταση είναι ιδιαίτερα επιβαρυνμένη, χρειάζεται προσπάθεια πρωτογενούς λύσης του θρόμβου-εμβόλου, με θρομβόλυση ή κάποια αιματηρή επεμβατική μέθοδο εμβολεκτομής.



Εικόνα 4. Διαγνωστικός αλγόριθμος επί υποψίας πνευμονικής εμβολής (ΠΕ).

*Εναλλακτικά, και ανάλογα με τις δυνατότητες του εκάστοτε διαγνωστικού κέντρου, θα μπορούσε να παρεμβληθεί διενέργεια ελικοειδούς CT ή επαναλαμβανόμενων υπερηχογραφήματων των κάτω άκρων με δοκιμασία περιφερικής συμπίεσης (CUS), την 1η, 3η, 7η και 14η ημέρα).

Υποστηρικτική θεραπεία

Οι ασθενείς παρουσιάζουν συνήθως υποξαιμία που ανταποκρίνεται στην χορήγηση O₂, καθώς ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι οι διαταραχές V/Q. Η κατάκλιση φαίνεται να βοηθά μέσω δύο μηχανισμών. Αφ' ενός ο περιορισμός της δραστηριότητας ελαττώνει την πιθανότητα αποκοπής του θρόμβου από την περιφέρεια όπου βρίσκεται, αφ' ετέρου μειώνει την κατανάλωση O₂ (VO₂) και επομένως την

ανάγκη αυξημένης καρδιακής παροχής. Σε ακραία περίπτωση ασθενούς σε shock, είναι δυνατόν να χρειασθεί φαρμακευτική μυϊκή παράλυση και μηχανικός αερισμός σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ώστε να μειωθεί η VO₂ στο ελάχιστο.¹⁰

Η νοραδρεναλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον επιβαρυσμένο ασθενή, αφού μέσω της περιφερικής αγγειοσυσπάσης που προκαλεί, μπορεί να αυξήσει την πίεση στην αορτή και τη ροή στα στεφανιαία αγγεία (βελτιώνοντας την ισχαιμία της δεξιάς καρδιάς), χω-

ρίς να μεταβάλει το μεταφόρτιο της δεξιάς κοιλίας.⁸³ Τα υπόλοιπα ινότεροφα φάρμακα (ντοπαμίνη, ντομπουταμίνη, ισοπροτερενόλη και αδρεναλίνη) δεν φαίνεται να έχουν θέση στην ΠΕ, καθώς αυξάνουν την κατανάλωση O₂, χωρίς αντίστοιχη βελτίωση της καρδιακής παροχής.¹⁰

Η χορήγηση υγρών αντενδείκνυται, καθώς η περαιτέρω διάταση της δεξιάς κοιλίας θα οδηγήσει σε αύξηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης O₂ και μεγαλύτερο περιορισμό της αριστερής κοιλίας, λόγω της παρεκτόπισης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και επομένως μείωση της καρδιακής παροχής.⁸⁴

Αντιπηκτική θεραπεία

Η ηπαρίνη αποτελεί την βασική θεραπεία της ΠΕ, εμποδίζοντας τον σχηματισμό νέων θρόμβων και δίνοντας χρόνο στην ενδογενή ινωδόλυση να δράσει, διαλύοντας παλαιότερους θρόμβους.^{80,85} Η χορήγηση ηπαρίνης πρέπει να ξεκινά αμέσως, ακόμη και πριν τεκμηριωθεί η ύπαρξη ΠΕ, εφ' όσον δεν αντενδείκνυται η αντιπηκτική αγωγή. Η θεραπεία συνίσταται σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση 5.000-10.000 UI (80 UI/kg), ακολουθούμενη από συνεχή στάγδην έγχυση 1.000-1.200 UI (18 UI/kg) ανά ώρα. Η δόση συντήρησης καθορίζεται από τον χρόνο ενεργού μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT) που πρέπει να βρίσκεται μεταξύ 60-80 sec (aPTT=1,5-2,5 φορές της τιμής προ της χορήγησης της ηπαρίνης). Εάν το aPTT έχει μικρότερη τιμή από την ανωτέρω ζητούμενη, αυξάνεται η δόση συντήρησης κατά 200 UI, ενώ δίνεται και ταχεία bolus έγχυση (αν το aPTT είναι μικρότερο των 35 sec δίνονται 80 UI/kg, ενώ αν το aPTT είναι μεταξύ 35-45 sec δίνονται 40 UI/kg UI).^{86,87} Σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στην ηπαρίνη - καθοριζόμενη ως αδυναμία επίτευξης επιθυμητού aPTT σε στάγδην έγχυση άνω των 50.000 UI/24 ώρες - όπως και σε ασθενείς που παρουσιάζουν ΘΕΝ με υψηλή τιμή aPTT πριν την έναρξη της ηπαρίνης (ασθενείς με αντιπηκτικό του λύκου ή άλλα αντισώματα έναντι αντικαρδιολιπίνης), η δόση καθορίζεται βάση των επιπέδων της ηπαρίνης στον ορό (0,3-0,4 UI/ml).⁸⁸ Μόλις έχει επιτευχθεί ο ζητούμενος χρόνος aPTT, είναι δυνατόν να αρχίσει η χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών από το στόμα. Απαιτείται συγχορήγηση με ηπαρίνη για 5 ημέρες, αφού το πλήρες αντιπηκτικό αποτέλεσμα των κουμαρινικών επιτυγχάνεται μετά το διάστημα αυτό.⁸⁹ Ζητούμενο INR στην περίπτωση αυτή είναι η τιμή 3, αφού η χορήγηση ηπαρίνης το επιμηκύνει κατά τι. INR περίπου 2,5 είναι η ιδανική τιμή μετά την διακοπή της ηπαρίνης. Η διάρ-

κεια της αντιπηκτικής αγωγής μετά την ΠΕ δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Φαίνεται ότι το ελάχιστο διάστημα είναι 6 μήνες.⁹⁰ Σε ασθενείς με επανειλημμένα επεισόδια ΠΕ ίσως χρειάζεται θεραπεία καθ' όλη την διάρκεια της υπόλοιπης ζωής,⁹¹ ενώ ασθενείς με έλλειψη αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C, ή πρωτεΐνης S, καθώς και ασθενείς με παράγοντα V Leiden και ΠΕ, μάλλον χρειάζονται θεραπεία για πολλά χρόνια, αλλά όχι εφ' όρου ζωής.^{92,93}

Σχετικά πρόσφατα έχει χρησιμοποιηθεί χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη στη θεραπεία της αιμοδυναμικά σταθερής ΠΕ, με ανάλογη δραστηριότητα και μεγαλύτερη ασφάλεια σε σχέση με την κλασική ηπαρίνη.^{81,94,95} Να σημειωθεί όμως ότι θεραπεία με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη δεν έχει χρησιμοποιηθεί στην μαζική ΠΕ, και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μέχρι να ανακοινωθούν σχετικές μελέτες.

Τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα

Η χρήση του ενδείκνυται σε περιπτώσεις ΠΕ όταν συνυπάρχει αντένδειξη χορήγησης αντιπηκτικών (ενεργός αιμορραγία, επαιελούμενη αιμορραγία μετά σοβαρό τραύμα στον εγκέφαλο, ή κρανιοτομή), ή όταν συμβαίνουν επανειλημμένα επεισόδια ΠΕ παρά την πλήρη αντιπηκτική αγωγή.⁸⁵ Δεν φαίνεται να βοηθά στην περίπτωση εγγύς ΕΒΦΘ με ελεύθερα κινούμενο το άκρο του θρόμβου εντός της φλέβας,⁹⁶ ενώ ο συνδυασμός του με αντιπηκτική αγωγή δεν βελτιώνει την επιβίωση, σε σύγκριση με αντιπηκτική αγωγή μόνο.⁹⁷

Θρομβόλυση

Η θρομβόλυση πρέπει να εκτελείται άμεσα σε ασθενείς με κυκλοφορική καταπληξία, ή εμφανή αιμοδυναμική αστάθεια (μαζική πνευμονική εμβολή). Η έκβαση των ασθενών αυτών είναι σαφώς καλύτερη σε σχέση με τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής μόνο.⁹⁸⁻¹⁰¹ Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στους θανάτους ή στην επανεμφάνιση ΠΕ, στις μελέτες που συμπεριέλαβαν αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς (9,4% vs 19%).⁹⁸

Σε ασθενείς με σταθερή αρτηριακή πίεση, αλλά σημεία δεξιάς καρδιακής δυσλειτουργίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα (υπομαζική πνευμονική εμβολή), δεν υπάρχει ομοφωνία αν πρέπει να χορηγείται θρομβόλυση.¹⁰²⁻¹¹⁰ Οι Konstantinides και συν,¹⁰⁸ στην πλέον πρόσφατη μεγάλη τυχαίοποιημένη, τυφλή μελέτη που χορηγήθηκε ηπαρίνη με αλτεπλάση ή ηπαρίνη με εικονικό φάρμακο, παρατήρησαν καλύτερη κλινική πορεία στους ασθενείς που χορηγήθηκε αλτεπλάση.

Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι στην ομάδα της αλτεπλάσης (rt-PA), λιγότεροι ασθενείς χρειάστηκαν κλιμάκωση της θεραπείας, δηλ. ανάγκη για χορήγηση ινωτρόπων, δευτερογενή θρομβόλυση λόγω αιμοδυναμικής καταπληξίας, διασωλήνωση και μηχανική αναπνοή, επείγουσα χειρουργική εμβολεκτομή, ή καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση (24,6% vs. 10,2%, $P=0,004$).¹⁰⁸ Εν τούτοις, η θνητότητα δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.¹⁰⁸

Οι υποστηρικτές της χορήγησης θρομβόλυσης στους ασθενείς με υπομαζική ΠΕ, υποστηρίζουν ότι βελτιώνεται άμεσα η καρδιακή λειτουργία, ενώ συγχρόνως ελαττώνονται τα επεισόδια επανεισβολής στους ασθενείς αυτούς.^{104-105,108-110} Οι υποστηρικτές της άποψης περί χορήγησης μόνο ηπαρίνης στους ασθενείς με υπομαζική ΠΕ, στηρίζονται στον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών από την θρομβόλυση.^{105,106} Στην πρόσφατη μετα-ανάλυση που αναφέρεται ανωτέρω,⁹⁸ παρατηρήθηκε μη σημαντική άξηση των μειζόνων αιμορραγιών (9,1% vs 6,1%; OR 1,42, 95% CI 0,81-2,46), αλλά σημαντική άξηση των ελασσόνων αιμορραγιών (22,7% vs 10,0%; OR 2,63, 95% CI 1,53-4,54).

Εκ των ανωτέρω φαίνεται ότι το όφελος της θρομβόλυσης στην ομάδα αυτή των ασθενών με υπομαζική ΠΕ πρέπει να εκτιμηθεί σε σχέση με τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, που αυξάνει ανάλογα με την ηλικία.^{105,106} Σε πρόσφατη βιβλιογραφική διαφωνία μεταξύ των Konstantinides S¹⁰⁹ και Dallen JE¹⁰⁶ περί του ρόλου της θρομβόλυσης στην υπομαζική ΠΕ, ο Goldhaber¹⁰⁷ θεωρεί ότι πιθανότατα η θρομβόλυση να έχει θέση σε υποομάδα ασθενών σταθερούς αιμοδυναμικά, αλλά υψηλού κινδύνου. Οι υψηλού κινδύνου ασθενείς θα μπορούσαν να καθορίζονται με βάση υπερηχογραφικά κριτήρια και καρδιακούς βιολογικούς δείκτες (τροπονίνη, BNP). Για να εκτιμηθεί βέβαια αυτό χρειάζεται τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη.

Σε περίπτωση θρομβόλυσης η χρήση rt-PA σε δόση 100 mg σε συνεχή στάγδην έγχυση εντός δύο ωρών, φαίνεται να υπερέχει της ουροκινάσης και στρεπτοκινάσης, που επίσης χρησιμοποιούνται. Η θρομβόλυση έχει αποτέλεσμα (παράθυρο χορήγησης), ακόμη και 14 ημέρες μετά την ΠΕ¹¹¹. Νεότερα θρομβολυτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε περίπτωση εμφράγματος (reteplase, tenecteplase, lanoteplase), δεν έχουν δοκιμασθεί σε τυχαίοποιημένες μελέτες για την ΠΕ, και δεν πρέπει να χορηγούνται. Για τους ασθενείς τους οποίους η επιθετική παρέμβαση είναι αναγκαία, αλλά ο κίνδυνος αιμορραγίας μεγάλος, η απόφαση της εμβολεκτομής θεωρείται επιβεβλημένη.^{112,113}

Εμβολεκτομή

Σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια που έχει αποτύχει, ή αντενδείκνυται η θρομβόλυση (ενδοκράνιος αιμορραγία, πρόσφατη εγχείρηση ή τραύμα), επιχειρείται μηχανική διαφλέβια αφαίρεση του θρόμβου¹¹². Έχουν επινοηθεί διάφορες συσκευές αναρρόφησης, ή κωνοποίησης του υπάρχοντος θρόμβου στην πνευμονική κυκλοφορία.¹¹⁴ Εάν τέτοια συσκευή δεν είναι διαθέσιμη, ή έχει αποτύχει η επιχείρηση, ενδείκνυται η χειρουργική αφαίρεση του θρόμβου, με ανοικτή θωρακοτομή και εξωσωματική κυκλοφορία.^{115,116}

Παρόλο που η επείγουσα εμβολεκτομή τυγχάνει ευρείας αποδοχής, τα αποτελέσματα δεν είναι ικανοποιητικά, αφού η κατάσταση των ασθενών που οδηγούνται στο χειρουργείο είναι ιδιαίτερα επιβαρυνμένη. Οι Meyer και συν¹¹² προσδιορίζουν τη θνητότητα της επείγουσας εμβολεκτομής για ασθενείς που υπέστησαν καρδιακή ανακοπή σε 58%. Η καρδιακή ανακοπή και το καρδιογενές shock αποτελούν ανεξάρτητους ενισχυτικούς παράγοντες κινδύνου.^{117,118} Η γρήγορη διάγνωση και η αιμοδυναμική σταθεροποίηση παίζουν καθοριστικό ρόλο στη βελτίωση των αποτελεσμάτων.^{117,118}

Η διενέργεια πνευμονικής ενδαρτηρεκτομής σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και στοιχεία θρομβοεμβολικής νόσου στην πνευμονική αγγειογραφία, έχει απασχολήσει τη βιβλιογραφία.¹¹⁹⁻¹²³ Αν και η συχνότητα εμφάνισης της νόσου μετά από οξύ επεισόδιο ΠΕ είναι δύσκολο να προσδιοριστεί - πολλές περιπτώσεις μένουν αδιάγνωστες - εκτιμάται ότι είναι περί το 3,8% τα 2 πρώτα χρόνια μετά την ΠΕ.¹²⁴ Οι ασθενείς αυτοί, εφόσον μείνουν χωρίς χειρουργική θεραπεία, έχουν εξαιρετικά φτωχή πρόγνωση. Τα αποτελέσματα εξειδικευμένων στις επεμβάσεις κέντρων, παρουσιάζουν εξαιρετικό ενδιαφέρον. Αναφέρουν σημαντική μείωση της μέσης πνευμονικής πίεσης και των πνευμονικών αντιστάσεων, και κυρίως σημαντική βελτίωση της κατά WHO (World Health Organization) λειτουργικής τάξης των ασθενών, με υψηλή 5ετή επιβίωση (74-86%).^{122,123} Η περιεγχειρητική θνητότητα εξαρτάται απόλυτα από την εμπειρία του κέντρου. Φαίνεται πως όσο αυξάνει η εμπειρία, η θνητότητα περιορίζεται σε ποσοστά 4,4%-9%.¹²¹⁻¹²³ Ανεξάρτητοι παράγοντες ενδονοσοκομειακής θνητότητας αποτελούν η αυξημένη ηλικία (> 60 ετών), και η ύπαρξη κυρίως περιφερικών-και όχι κεντρικών-θρόμβων στην πνευμονική κυκλοφορία.¹²³ Η επιμένουσα πνευμονική υπέρταση και η αιμορραγία αποτελούν τις συνήθεις αιτίες περιεγχειρητικής θνητότητας.^{122,123}

Βιβλιογραφία

- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M: Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
- Moser KM, Fedullo PF, LitteJohn JK, et al: Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994; 271: 223-225.
- Smulders YM: Contribution of pulmonary vasoconstriction to hemodynamic instability after acute pulmonary embolism. Implications for treatment? *Neth J Med* 2001; 58: 241-247.
- Bobadilla RA, Garcia-Juarez JA, Hong E, et al: Serotonergic receptors involved in the hemodynamic changes observed during pulmonary embolism. *Proc West Pharmacol Soc* 1991; 34: 439-442.
- Schmidt GA: Pulmonic embolic disorders: Thrombus, Air and Fat, in Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (eds): *Principles of Critical Care*. McGraw-Hill 1992; pp 1476-1492.
- Crapo RO, Jensen RL, Wanger JS: Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med* 2001; 22: 637-649.
- Elliott CG: Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101(Suppl): 163S-171S.
- Itti E, Nguyen S, Robin F, et al: Distribution of ventilation/perfusion ratios in pulmonary embolism: an adjunct to the interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *J Nucl Med* 2002; 43: 1596-1602.
- Wood KE: Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877-905.
- Belenkie I, Dani R, Smith ER, et al: Ventricular interaction during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 78: 761-768.
- Goldhaber SZ: Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.
- Anderson FA Jr, Spencer FA: Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 109-116.
- Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al: Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345: 779-783.
- Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al: A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-645.
- Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, et al: Low dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet* 1999; 354: 2036-2040.
- Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al: Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527-1535.
- Parkin L, Skegg DC, Wilson M, et al: Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet* 2000; 355: 2133-2134.
- Greer IA: Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258-1265.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al: Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 872-881.
- Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-2197.
- Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al: First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. *Lancet* 2003; 360: 817-824.
- Schulman S, Lindmarker P: Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism: Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med* 2000; 342: 1953-1958.
- Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al: Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-1850.
- Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al: Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-1133.
- Huber O, Bounameaux H, Borst F, et al: Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. *Arch Surg* 1992; 127: 310-313.
- Hyers TH: Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1-14.
- Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-67.
- Price DT, Ridker PM: Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127: 895-903.
- Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al: Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593-1596.
- Ryan DH, Crowther MA, Ginsberg JS, et al: Relation of factor V Leiden genotype to risk for acute deep venous thrombosis after joint replacement therapy. *Ann Intern Med* 1998; 128: 270-276.
- Zakynthinos E, Pantazopoulos K: Acute mechanical mitral valve thrombosis early after neurosurgery: is factor V Leiden mutation contributing? *Int J Cardiol* 2004; 96: 487-488.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J: The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-763.
- Hankey GJ, Eikelboom JW: Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 752-763.
- Goldhaber SZ: Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339: 93-104.
- 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.
- Hirsh J, Hoak J: Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 2212-2245.
- Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, et al: Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109: 78-81.
- 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.
- Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, et al: The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 21-24.
- Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, et al: Clinical epidemiology of venous thrombo-embolic disease. Results of a French multicentre registry. *Eur Heart J* 1997; 18: 685-691.

42. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al: Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 83: 416-420.
43. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al: The ECG in pulmonary embolism: predictive value of negative T waves in precordial leads—80 case reports. *Chest* 1997; 111: 537-543.
44. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA: Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 2001; 120: 474-481.
45. Pistolesi M, Miniati M: Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002; 19: 28-39.
46. Goldhaber SZ, Dricker E, Buring JE, et al: Clinical suspicion of autopsy-proven thrombotic and tumor pulmonary embolism in cancer patients. *Am Heart J* 1987; 114: 1432-1435.
47. Kelly J, Hunt BJ: Role of D-dimers in diagnosis of venous thromboembolism. *Lancet* 2002; 359: 456-458.
48. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al: Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98-107.
49. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al: Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-1268.
50. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al: Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576-1578.
51. Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al: Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082-2084.
52. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ: Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-2556.
53. A Collaborative Study by the PIOPED Investigators: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism—results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
54. Bone RC: The low-probability lung scan: a potentially lethal reading. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2621-2622.
55. Perrier A, Howarth N, Didier D, et al: Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001; 135: 88-97.
56. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al: PIOPED II Investigators: Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-2327.
57. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al: Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352: 1760-1768.
58. Oudkerk M, van Beek EJ, Wielopolski P, et al: Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1643-1647.
59. Meaney JFM, Weg JG, Chenevert TL, et al: Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997; 336: 1422-1427.
60. Kasper W, Geibel A, Tiede N, et al: Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993; 70: 352.
61. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP: Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 219-1217.
62. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, et al: Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 469-473.
63. Zakynthinos E, Zakynthinos S: Contemporary diagnosis and therapy of pulmonary hypertension. *Hellenic J Cardiol* 1991; 32: 111-123.
64. Miniati M, Monti S, Pratali L, et al: Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001; 110: 528-535.
65. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, et al: Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism. *Transesophageal echocardiography vs spiral CT*. *Chest* 1997; 112: 722-728.
66. Zakynthinos E, Douka E, Daniil Z, Konstantinidis K, Markaki V, Zakynthinos S: Anuria due to acute bilateral renal vein occlusion after thrombolysis for pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2005; 101: 163-166.
67. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al: Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468.
68. Permlutt LM, Braun SD, Newman GE, et al: Pulmonary angiography in the high-risk patient. *Radiology* 1987; 162: 187.
69. Fraser J, Anderson R: Venous protocols, techniques, and interpretation of the upper and lower extremities. *Radiol Clin N Am* 2004; 42: 279-296.
70. Kearon C, Julian JA, Newman TE, et al: Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis: McMaster diagnostic imaging practice guidelines initiative. *Ann Intern Med* 1998; 128: 663-671.
71. Rose SC, Zwiebel WJ, Nelson BD, et al: Symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: accuracy limitations and role of color duplex flow imaging in diagnosis. *Radiology* 1990; 175: 639-644.
72. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al: Comparison of the accuracy of impedance plethysmography and compression ultrasonography in outpatients with clinically suspected deep venous thrombosis: a two centre paired-design clinical trial. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1423-1427.
73. Heijboer H, Buller HR, Lensing AWA, et al: A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993; 329: 1365-1369.
74. Pedersen OM, Aslaksen MA, Vik-Mo A, et al: Compression ultrasonography in hospitalized patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2217-2220.
75. Davidson BL, Elliott CG, Lensing AWA, for the RD Heparin Arthroplasty Group: Low accuracy of color Doppler ultrasound in the detection of proximal leg thrombosis in asymptomatic high-risk patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 735-738.
76. Carpenter JP, Holland GA, Baum RA, et al: Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg* 1993; 18: 734-744.
77. Kearon C: Excluding pulmonary embolism with helical (spiral) computed tomography: evidence is catching up with enthusiasm. *CMAJ* 2003; 168: 1430-1431.
78. van Strijen MJ, de Monye W, Schiereck J, et al: Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical

- management study of 510 patients. *Ann Intern Med* 2003; 138: 307-714.
79. Musset D, Parent F, Meyer G, et al: Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360: 1914-1920.
 80. Samama MM: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Archives of Hellenic Medicine* 2000; 17: 75-77.
 81. Mirianthefs M, Zampartas K: Pulmonary embolism – Case report. *Advances in treatment. Cyprus Medicine* 1994; 12: 24-29.
 82. Kouraklis G: Pulmonary embolism as a clinical problem; its treatment. *Iatriki* 1987; 52: 395-404.
 83. Molloy WD, Lee KY, Girling L, et al: Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 870.
 84. Belenkie I, Dani R, Smith ER, et al: Effects of volume loading during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* 1989; 80: 178.
 85. Tsapogas M: Contemporary aspects in vein thrombosis. *Hellenic Surgery* 1987; 59: 411-418.
 86. Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, et al: A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 333.
 87. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al: The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-881.
 88. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al: A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994; 154: 49-56.
 89. Pearson SD, Lee TH, McCabe-Hassan S, et al: A critical pathway to treat proximal lower extremity deep vein thrombosis. *Am J Med* 1996; 100: 283.
 90. Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P, et al: A comparison of 6 weeks with 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-1665.
 91. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al: The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-398.
 92. Van den Belt AGM, Sanson B-J, Simioni P, et al: Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2227-2232.
 93. Hirsh J, Kearon C, Ginsberg J: Duration of oral anticoagulant therapy after first episode of venous thromboembolism in patients with inherited thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2174-2177.
 94. The Columbus Investigators: Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657-662.
 95. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-669.
 96. Pacouret G, Alison D, Pottier J-M, et al: Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis: a prospective study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 305-308.
 97. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al: A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-415.
 98. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al: Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110: 744-749.
 99. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Garcia ML, et al: Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227-229.
 100. Arcasoy SM, Kreit JW: Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999; 115: 1695-1707.
 101. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al: Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-511.
 102. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(Suppl 3): 401-428.
 103. Goldhaber SZ: Thrombolysis for pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1131-1132.
 104. Konstantinides S: Should thrombolytic therapy be used in patients with pulmonary embolism? *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 69-74.
 105. Dong B, Jirong Y, Liu G, et al: Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD004437.
 106. Dalen JE: Thrombolysis in submassive pulmonary embolism? No. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1130-1132.
 107. Goldhaber SZ: Thrombolysis in submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1473-1474.
 108. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators: Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-1150.
 109. Konstantinides S: Thrombolysis in submassive pulmonary embolism? Yes. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1127-1129.
 110. Konstantinides S: Diagnosis and therapy of pulmonary embolism. *Vasa* 2006; 35: 135-146.
 111. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, et al: Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184-188.
 112. Meyer G, Koning R, Sors H: Transvenous catheter embolectomy. *Semin Vasc Med* 2001; 1: 247-252.
 113. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, et al: Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002; 105: 1416-1419.
 114. Koning R, Cribier A, Gerber L, et al: A new treatment for severe pulmonary embolism: percutaneous rheolytic thrombectomy. *Circulation* 1997; 96: 2498-2500.
 115. Gulba DC, Schmid C, Borst H-G, et al: Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. *Lancet* 1994; 343: 576-577.
 116. Meyer G, Tamisier D, Sors H, et al: Pulmonary embolectomy: a 20 year experience at one center. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 232-236.
 117. Stulz P, Schlapfer R, Feer R, et al: Decision making in the surgical treatment of massive pulmonary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 188-193.
 118. Hartz RS: Surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *World J Surg* 1999; 23: 1137-1147.
 119. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al: Long-term out-

- come after pulmonary thromboendartectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-528.
120. Jamieson S, Kapelanski D, Sakakibara N, et al: Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-1464.
 121. Mellemkjaer S, Ilkjaer LB, Klaaborg KE, et al: Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ten years experience in Denmark. *Scand Cardiovasc J* 2006; 40: 49-53.
 122. Ogino H, Ando M, Matsuda H, et al: Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 630-636.
 123. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.