ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

«Ομάδα Εργασίας Φυσιολογίας, Παθοφυσιολογίας, Αποκατάστασης και Πνευμονικής Κυκλοφορίας ΕΠΕ»

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Λ. ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 152, Τ.Κ. 115 27, ΑΘΗΝΑ, ΤΗΛ / FAX: 210 74.87.723
Web site: www.hts.org.gr, E-mail: htsinfo@otenet.gr

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Η Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία (ΕΠΕ) με τη συμμετοχή και εκπροσώπηση των μεγαλύτερων πνευμονολογικών κλινικών της χώρας προχώρησε στην έκδοση συστάσεων που αφορούν στην κατά το δυνατόν καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση και αντιμετώπιση ασθενών με πιθανή ή επιβεβαιωμένη Οξεία Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ)

Η ΠΕ αποτελεί ένα ιδιαίτερα συχνό, οξύ, καρδιαγγειακό συμβάν, του οποίου η κλινική εικόνα παρουσιάζει μεγάλο εύρος. Μπορεί ο ασθενής να είναι τελείως ασυμπτωματικός (και η ΠΕ να είναι τυχαίο απεικονιστικό εύρημα) ή να εμφανισθεί με οξεία καταπληξία. Η ΠΕ είναι η τρίτη σε συχνότητα οξεία καρδιαγγειακή νόσος, μετά από το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την καρδιακή ανακοπή. Η ετήσια επίπτωση στην καυκάσια φυλή κυμαίνεται μεταξύ 40-115 περιστατικά/100.000 πληθυσμού. Η ετήσια συχνότητα, νοσηρότητα και θνησιμότητα αυξάνει εκθετικά με την ηλικία.

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες 2019/2020, που εκδόθηκαν με τη συνεργασία της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής και Πνευμονολογικής Εταιρείας (ESC/ERS) περιέχουν σημαντικές τροποποιήσεις που οφείλονται στη δημοσίευση μελετών-ορόσημο σε ό,τι αφορά στην αξιολόγηση των διαγνωστικών αλγορίθμων και την χρησιμότητά τους σε ειδικές ομάδες ασθενών με ΠΕ (π.χ γυναίκες σε εγκυμοσύνη, ασθενείς με θρομβοφιλία κλπ)

Στις συστάσεις της ΕΠΕ, σύμφωνα με τις διεθνείς πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, επιδοκιμάζεται και ενισχύεται η συνεργασία πολλών ειδικοτήτων για την άμεση αντιμετώπιση της οξείας ΠΕ υψηλού και πολλές φορές ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου. Η άμεση επαναιμάτωση (θρομβόλυση) συνιστάται στους ασθενείς που παρουσιάζονται με αιμοδυναμική αστάθεια. Για τους σταθερούς ασθενείς με οξεία ΠΕ, εκτός από την αξιολόγηση κινδύνου με τη χρήση των δεικτών βαρύτητας, συνιστάται, επιπλέον, η εκτίμηση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις έγκαιρης εξόδου από το νοσοκομείο.

Η από του στόματος χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής (εκτός των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ), που αφορά στα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOAK) αποτελεί σήμερα, τη συνιστώμενη αγωγή στους περισσότερους ασθενείς με οξεία ΠΕ τόσο στην οξεία όσο και στη μακροχρόνια αντιμετώπιση.

Τέλος, οι συστάσεις της ΕΠΕ περιλαμβάνουν οδηγίες για: 1) την αντιμετώπιση της οξείας ΠΕ σε ειδικές ομάδες (εγκυμονούσες, ογκολογικοί ασθενείς κλπ), 2) την παράταση της αντιπηκτικής αγωγής, μετά την αρχική και την αντιμετώπιση της οξείας φάσης (υπό το πρίσμα των πρόσφατων μελετών) και 3) τη συνολική αντιμετώπιση και μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών, που έχουν υποστεί ΠΕ με σκοπό την πρόληψη και αντιμετώπιση μακροχρόνιων επιπλοκών.

Η αντιμετώπιση της Οξείας Πνευμονικής Εμβολής και ιδιαίτερα αυτής που εμφανίζεται με αιμοδυναμική αστάθεια απαιτεί τη συνεργασία πολλών ιατρών,

διαφορετικών ειδικοτήτων. Για τον λόγο αυτό, στην έκδοση αυτών των συστάσεων συμμετείχαν συνάδελφοι όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων και τους ευχαριστούμε θερμά.

Θα θέλαμε, επίσης, να ευχαριστήσουμε ιδιαίτερα τους συναδέλφους πνευμονολόγους, που συμμετείχαν, τόσο για την προθυμία όσο και για την εξαιρετική προσπάθεια.

Βέβαια, η προσπάθεια αυτή δεν θα μπορούσε να υλοποιηθεί χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση του ΔΣ της ΕΠΕ, του προέδρου της, καθηγητή κ Λουκίδη, καθώς και της συντονίστριας της Ομάδας Εργασίας, καθηγήτριας κ. Ροβίνα.

Για την Ομάδα Εργασίας Φυσιολογίας, Παθοφυσιολογίας, Αποκατάστασης και Πνευμονικής Κυκλοφορίας της ΕΠΕ.

Οι Συντονίστριες:

Ιωάννα Μητρούσκα-Αφροδίτη Μπούτου

Συγγραφική Ομάδα

Άνθη Αναστασία, ΓΝΑ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Βρεκούσης Θωμάς, ΠΑΓΝΗ

Γιαννόπουλος Α, ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Γκιρτοβίτης Φώτης, ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Γόγαλη Αθηνά, ΠΓΝ Ιωαννίνων

Γρηγορόπουλος Βασίλειος, ΓΝΑ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Δήμα Ευφροσύνη, ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Καμπερίδης Βασίλειος, ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Καραγιάννης Κωνσταντίνος, ΠΑΓΝΗ

Καραθάνος Ευάγγελος, ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Λαμπίρη Ειρήνη, ΠΑΓΝΗ

Μπακίρη Κατερίνα, Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική, ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Μάλλη Φωτεινή Τμ. Νοσηλευτικής Παν. Θεσσαλίας

Μαρκοζάνες Ευάγγελος, ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Μητρούσκα Ιωάννα, ΠΑΓΝΗ

Μπακίρη Κατερίνα, ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Μπολάκη Μαρία, ΠΑΓΝΗ

Μπούτου Αφροδίτη, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Νικολαΐδου Όλγα, Γ.Ν. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

Παναγιωτίδου Ευαγγελία, Γ.Ν. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

Παπαθανασίου Μαρία ΓΝ Άγιος Δημήτριος, Θεσσαλονίκη

Πασχάλης Ντόλιος, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

Πασχάλης Στειρόπουλος, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

Πίτσιου Γεωργία, ΑΠΘ, Γ.Ν. Παπανικολάου

Ραπτάκης Θωμάς, ΓΝΑ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Ροβίνα Νικολέττα, ΕΚΠΑ, ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Τζουβελέκης Αργύρης, Πανεπιστήμιο Πατρών

Τσαγκάρη Βασιλική, ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Τσαγκάρης Ηρακλής, ΕΚΠΑ, ΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ

Σέρασλη Ευαγγελία, Γ.Ν. Παπανικολάου Θεσσαλονίκη

Σταγάκη Ελένη, ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Στρατινάκη Μαρία, Γ.Ν. ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ Ηράκλειο

Σταύρος Γαλάνης, Γ.Ν. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

Σφυριδάκη Αικατερίνη, ΓΝ ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ Ηράκλειο

Φαναρίδης Μιχαήλ, ΠΑΓΝΗ

Φραντζεσκάκη Φρατζέσκα, ΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ

1. Εισαγωγή

Επιδημιολογία

Παθοφυσιολογία

Καθορισμός παραγόντων κινδύνου

2. Αρχική Προσέγγιση

α. Διάγνωση

i. Κλινική εμφάνιση

ii. Κλινική εκτίμηση

iii. D-Dimers

iv. Έγχρωμο υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων

v. Υπερηχογράφημα καρδιάς (ECHO)

vi. CTPA/Πνευμονική Αγγειογραφία

vii. Το Σπινθηρογράφημα Πνευμόνων στη Διάγνωση της Πνευμονικής Εμβολής

viii. Μαγνητική αγγειογραφία των πνευμόνων-MRI

3. Αξιολόγηση Κινδύνου

α. Κλινικές παράμετροι βαρύτητατας Πνευμονικής Εμβολής

β. Απεικονιστικοί δείκτες

γ. Εργαστηριακοί Βιοδείκτες

δ. Συνδυασμός δεικτών αξιολόγησης

4. Θεραπεία Πνευμονικής Εμβολής

α. Αιμοδυναμική και αναπνευστική υποστήριξη

β. Αντιμετώπιση της οξείας φάσης ασθενών με ΠΕ υψηλού κινδύνου

γ. Φαρμακολογική αντιμετώπιση της οξείας Δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας

δ. Αντιμετώπιση της οξείας φάσης ασθενών με ΠΕ ενδιάμεσου ή χαμηλού κινδύνου

ε. Αντιμετώπιση οξείας ΠΕ που δεν χρειάζεται νοσηλεία

5. Αρχική Αντιπηκτική αγωγή

α. Αντιπηκτικά παρεντερικής χορήγησης

β. Κουμαρινικά Αντιπηκτικά-Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ

γ. Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά

δ. Συστηματική θρομβόλυση

ε.. Χειρουργική Αντιμετώπιση Πνευμονικής Εμβολής

6. Δευτερογενής Πρόληψη

α. Επιλογή διακοπής αντιπηκτικών/αντιπηκτικά εφ' όρου ζωής

β. Επιλογή αγωγής για δευτερογενή πρόληψη θρόμβωσης

7. Πνευμονική Εμβολή σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια

8. Θρόμβωση που σχετίζεται με εγκυμοσύνη

9. Αντιμετώπιση ΠΕ σε ασθενείς με παχυσαρκία (BMI>30)

1. εισαγωγή

2. Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη-UFH

3. Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη

4. Fondaparinux (Arixtra)

5. Αντιβιταμίνες Κ

6. από του στόματος άμεσης δράσης αντιπηκτικά

10. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές ΠΕ

11. Συνήθεις προβληματισμοί

α. Ακινητοποίηση ή γρήγορη κινητοποίηση ασθενή;

β. Αντιμετώπιση ασθενών με τυχαίο εύρημα θρόμβωσης ή υποτροπιάζουσας ΠΕ/Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης

γ. Χρήση καλτσών διαβαθμιζομένης συμπίεσης

δ. Συγχορήγηση αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

12. Έλεγχος θρομβοφιλίας σε ασθενείς με Πνευμονική Εμβολή

1. Εισαγωγή

Καραγιάννης Κωνσταντίνος, Φαναρίδης Μιχαήλ

Επιδημιολογία

Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΦΘΝ), η οποία περιλαμβάνει την Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση (ΕΦΘ) και την Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ) είναι η τρίτη, πιο συχνή καρδιαγγειακή διάγνωση, παγκοσμίως, μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Παγκοσμίως, καταγράφονται περίπου 10 εκατομμύρια περιστατικά ΦΘΝ, τα οποία σχετίζονται με σημαντική θνητότητα και νοσηρότητα[1]. Η ετήσια θνητότητα της ΠΕ στις ΗΠΑ ανέρχεται σε περισσότερους από 100.000 θανάτους κάθε χρόνο, με την ετήσια επίπτωση να υπολογίζεται σε 117/100.000 πληθυσμού, με την πραγματική, όμως, επίπτωση να είναι πιθανόν μεγαλύτερη, καθώς πολλοί ασθενείς παραμένουν αδιάγνωστοι[2,3]. Από ένα επιδημιολογικό μοντέλο σε έξι Ευρωπαϊκές χώρες παρατηρήθηκε ότι η ετήσια θνητότητα της ΦΘΝ ανήλθε σε 370.000 θανάτους/έτος (για το έτος 2004) εκ των οποίων 3 στους 4 αφορούν ενδονοσοκομειακή ΦΘΝ[4]. Από αυτούς τους ασθενείς, 34% κατέληξαν άμεσα, 59% διαγνώστηκαν μεταθανάτια και μόνο σε ποσοστό 7% έγινε προθανάτια διάγνωση[4].

Η ετήσια επίπτωση της ΠΕ στην Ελλάδα ήταν 30/100.000 πληθυσμού το 2012, η οποία είναι χαμηλότερη συγκριτικά με την επίπτωση σε άλλες χώρες[5]. Η επίπτωση της ΦΘΝ είναι υψηλότερη όσο αυξάνεται η ηλικία. Ειδικότερα, σε ασθενείς άνω των 70 ετών είναι 3 φορές μεγαλύτερη από ότι σε ασθενείς 45 έως 59 ετών, οι οποίοι, επίσης, έχουν 3 φορές περισσότερη από τους ασθενείς με ηλικία 20 έως 44 ετών [6]. Από τις έως τώρα μελέτες φαίνεται ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην επίπτωση μεταξύ των δύο φύλων, αν και υπάρχουν ορισμένες μελέτες, που δείχνουν ότι υπάρχει αυξημένη επίπτωση στους άνδρες. Από τα δεδομένα της Ελλάδας φαίνεται πως οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερη επίπτωση (16,48/100.00 πληθυσμού) συγκριτικά με τους άνδρες (13,69/100.00 πληθυσμού). Η διαφορά στην επίπτωση μεταξύ των δύο φύλων παρουσιάζεται κυρίως στις ηλικίες >70 ετών[5].

Παγκοσμίως, υπάρχει μία τάση αύξησης της επίπτωσης της ΠΕ τα τελευταία χρόνια και αυτό οφείλεται, πιθανόν, στη μεγαλύτερη διαθεσιμότητα και την εξέλιξη των διαγνωστικών μέσων, αλλά και στην υψηλή κλινική υποψία[3,7]. Παρόμοια είναι τα δεδομένα και στην Ελλάδα, όπου φαίνεται ότι υπάρχει αυξητική τάση στην επίπτωση

από 14/100.000 πληθυσμού το 1999 σε 30/100.000 πληθυσμού το 2012[5]. Παρόλο που υπάρχει αύξηση της επίπτωσης παγκοσμίως τα τελευταία χρόνια, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα μειώνεται[3,7,8]. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στις αποτελεσματικές θεραπείες και παρεμβάσεις, οι οποίες είναι πλέον διαθέσιμες συγκριτικά με παλαιότερα. Αξίζει να τονιστεί ότι πλέον υπάρχει μία τάση να γίνεται υπερδιάγνωση της ΠΕ, λόγω της υψηλότερης ευαισθησίας της αξονικής αγγειογραφίας (CT pulmonary angiogram). Οι ασθενείς, οι οποίοι διαγιγνώσκονται με ΠΕ έχουν περισσότερες συννοσηρότητες και μεγαλύτερη ηλικία, συγκριτικά με παλαιότερα, παρόλα αυτά όμως, η θνητότητα μειώνεται, γεγονός που πιθανόν να οφείλεται κυρίως στην υπερδιάγνωση που αναφέρθηκε παρά σε πραγματική μείωση της θνητότητας της ΠΕ[3,7,8]. Με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής παγκοσμίως και την ανοδική επίπτωση της ΦΘΝ θα υπάρξει ολοένα και μεγαλύτερη επιβάρυνση των συστημάτων υγείας τα προσεχή έτη. Το συνολικό ετήσιο κόστος της ΦΘΝ στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης ανέρχεται σε 8,5 δισεκατομμύρια ευρώ, το οποίο θα μπορούσε να μειωθεί σημαντικά αν εφαρμοστούν μέτρα πρόληψης της ΦΘΝ, εφόσον η πλειοψηφία των περιστατικών ΦΘΝ αφορούν ασθενείς εντός νοσηλείας στο νοσοκομείο[9].

Παθοφυσιολογία

Οι θρόμβοι, οι οποίοι προκαλούν την ΠΕ προέρχονται στην πλειοψηφία τους (>90%) από τις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων ή της πυέλου. Σπανιότερα, η προέλευση των θρόμβων είναι από τις φλέβες του άνω άκρου ή την υποκλείδιο φλέβα (συνήθως μετά από καθετηριασμό για τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα) ή τις νεφρικές φλέβες[10, 11]. Οι θρόμβοι αποκολλώνται από τις φλέβες, εμβολίζοντας τις πνευμονικές αρτηρίες με επακόλουθη απόφραξη της πνευμονικής αγγειακής κοίτης, καταλήγοντας σε διαταραχή της αιμοδυναμικής κυκλοφορίας και της ανταλλαγής των αερίων. Η βαρύτητα των παθοφυσιολογικών διαταραχών είναι ανάλογη του μεγέθους και της εντόπισης των θρόμβων, αλλά και τυχόν προϋπάρχουσας καρδιακής ή πνευμονικής νόσου.

Ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της οξείας ΠΕ και η κύρια αιτία της θνητότητας στις πρώτες 48 ώρες είναι η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, λόγω της οξείας αύξησης της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας. Η αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων οφείλεται σε μηχανικά αίτια (απόφραξη της πνευμονικής αγγειακής κοίτης από έμβολα), αλλά και σε αγγειοδραστικές ουσίες των αιμοπεταλίων

(θρομβοξάνη Α2, σεροτονίνη), του πλάσματος (θρομβίνη) και των ιστών (ισταμίνη, ενδοθηλίνη)[12,13]. Η λεπτοτοιχωματική δεξιά κοιλία, φυσιολογικά λειτουργεί σε χαμηλές πιέσεις και δεν είναι ικανή να ανταπεξέλθει σε μεγάλη αύξηση του μεταφορτίου[14]. Σε ασθενείς χωρίς συνυπάρχουσα καρδιακή ή πνευμονική νόσο, η μέγιστη μέση αρτηριακή πίεση της πνευμονικής αρτηρίας μπορεί να φτάσει μέχρι τα 40 mmHg, με απόφραξη της πνευμονικής αγγειακής κοίτης >50% πριν καταλήξει σε οξεία δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και αιμοδυναμική αστάθεια[15]. Η αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας προκαλεί διάταση και υποκινησία των τοιχωμάτων της, καταλήγοντας σε μείωση της συσταλτικότητάς της. Μέσω νευροχυμικών αντιρροπιστικών μηχανισμών προκαλείται παράταση του χρόνου της συστολής της δεξιάς κοιλίας, ώστε να ανταπεξέλθει στο αυξημένο έργο. Αυτό οδηγεί σε απώθηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς την αριστερή κοιλία (εικόνα D), μειώνοντας το προφορτίο και την καρδιακή παροχή της αριστερής κοιλίας, με τελικό αποτέλεσμα την αιμοδυναμική αστάθεια[16]. Η υπερφόρτωση της δεξιάς κοιλίας μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία, λόγω της διάτασης των τοιχωμάτων της, αλλά και της αναντιστοιχίας παροχής/ανάγκης οξυγόνου στα μυοκαρδιακά κύτταρα[17].

Η διαταραχή της ανταλλαγής αερίων αίματος οφείλεται κυρίως στις διαταραχές της αιμοδυναμικής κυκλοφορίας και στις διαταραχές αερισμού/αιμάτωσης (V/Q). Η υποξυγοναμία είναι το πιο συχνό εύρημα, παρόλο που μία φυσιολογική μερική πίεση οξυγόνου δεν αποκλείει την ΠΕ[18]. Ο πιο κοινός μηχανισμός υποξυγοναιμίας είναι οι διαταραχές αερισμού/αιμάτωσης, λόγω της ανακατανομής της καρδιακής παροχής από περιοχές με απόφραξη των πνευμονικών τριχοειδών (υψηλή σχέση V/Q) σε περιοχές με χαμηλή σχέση V/Q. Ο χαμηλός κορεσμός του μικτού φλεβικού αίματος (SvO2), λόγω της χαμηλής καρδιακής παροχής σε συνδυασμό με τις διαταραχές αερισμού/αιμάτωσης οδηγεί σε υποξυγοναμία[19]. Σημαντικό είναι, επίσης, ότι στο 1/3 των ασθενών με ΠΕ παρατηρείται μεσοκολπική επικοινωνία, μέσω διάνοιξης του ωοειδούς τρήματος, λόγω των αυξημένων πιέσεων στον δεξιό κόλπο, που επιδεινώνει περαιτέρω την ανταλλαγή αερίων, εξαιτάς της δεξιο-αριστερής παράκαμψης (right-to-left shunt)[20].

Συνοψίζοντας, ο κυριότερος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ΠΕ είναι η οξεία δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και είναι πολύ σημαντικό να εκτιμηθεί κατά την αρχική κλινική αξιολόγηση της βαρύτητας και της έκβασης της ΠΕ.

Καθορισμός παραγόντων κινδύνου

Στα μέσα του 19ου αιώνα διατυπώθηκε, για πρώτη φορά, η θεωρία ότι η θρόμβωση είναι αποτέλεσμα τριών αιτιολογικών παραγόντων, της γνωστής ως τριάδας του Virchow: της βλάβης του ενδοθηλίου των αγγείων, της στάσης της αιματικής ροής και της υπερπηκτικότητας του αίματος[21]. Πλέον, είναι ευρέως διαδεδομένο ότι οι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ σχετίζονται με έναν ή περισσότερους από τους ανωτέρω παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς[22]. Η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου για ΦΘΝ κατέχει σημαντικό ρόλο τόσο στην πρόληψη της νόσου όσο και σε θεραπευτικές αποφάσεις, σχετιζόμενες με τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής.

Οι παράγοντες κινδύνου για ΠΕ δύνανται να διαιρεθούν σε εκείνους που σχετίζονται με τον ασθενή, και είναι συνήθως μόνιμοι, και σε αυτούς που σχετίζονται με κάποια συγκυρία και είναι συνήθως προσωρινοί. Ανάλογα με το πόσο στενά συσχετίζονται με ΦΘΝ, διακρίνονται σε ισχυρούς, μέτριους και ασθενείς παράγοντες κινδύνου (Πίνακας 1)[23]. Η κατηγοριοποίηση των παραγόντων κινδύνου σε αυτές τις ομάδες έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο νέου θρομβωτικού επεισοδίου, μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής και για τον λόγο αυτό αποτελεί κριτήριο για τη συνολική διάρκεια της αγωγής[24,25].

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ [26]

Ισχυροί παράγοντες κινδύνου (OR> 10)
Κάταγμα κάτω άκρου
Πρόσφατη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή κολπικής μαρμαρυγής/πτερυγισμού (εντός των προηγούμενων 3 μηνών)
Αντικατάσταση ισχίου ή γόνατος
Μείζων τραυματισμός
Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (εντός των προηγούμενων 3 μηνών)
Προηγούμενη ΦΘΝ
Κάκωση νωτιαίου μυελού

Μέτριοι παράγοντες κινδύνου (OR 2 – 9)
Αρθροσκοπική επέμβαση γονάτος
Αυτοάνοσα νοσήματα
Μετάγγιση παραγώγων αίματος
Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες
Χημειοθεραπεία
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αναπνευστική ανεπάρκεια
Ερυθροποιητικοί παράγοντες
Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ανάλογα με τη δραστική ουσία)
Εξωσωματική γονιμοποίηση
Από του στόματος αντισυλληπτική αγωγή
Περίοδος λοχείας
Λοιμώξεις (ειδικότερα πνευμονία, ουρολοίμωξη και HIV)
Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου
Κακοήθειες (μέγιστος κίνδυνος σε μεταστατική νόσο)
Παραλυτικό εγκεφαλικό επεισόδιο
Επιπολής φλεβική θρόμβωση
Θρομβοφιλία
Ασθενείς παράγοντες κινδύνου (OR< 2)
Κατάκλιση για περισσότερες από 3 ημέρες
Σακχαρώδης διαβήτης
Αρτηριακή υπέρταση
Ακινησία λόγω πολύωρης παραμονής σε καθιστή θέση (πχ μεγάλο οδικό ή αεροπορικό ταξίδι)
Μεγάλη ηλικία
Λαπαροσκοπική επέμβαση (πχ χολοκυστεκτομή)
Παχυσαρκία
Εγκυμοσύνη
Φλεβικοί κιρσοί

ΦΘΝ = Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος, OR = Oddsratio, HIV = Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας

Οι μείζονες χειρουργικές[27] και ορθοπαιδικές[28] επεμβάσεις είναι γνωστό εδώ και δεκαετίες ότι αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ, όπως και τα κατάγματα των κάτω άκρων[23], καθώς και το σοβαρό τραύμα[29]. Η κάκωση του νωτιαίου μυελού αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για ΦΘΝ, ιδιαίτερα τους πρώτους μήνες μετά τον τραυματισμό, ενώ μετά τους 3 μήνες μειώνεται σημαντικά η συχνότητα εμφάνισης της ΠΕ σε αυτήν την ομάδα ασθενών[30]. Επίσης, ένα προηγούμενο επεισόδιο ΦΘΝ στο παρελθόν έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μελλοντικά επεισόδια[31].

Η συσχέτιση της θρόμβωσης με υποκείμενη κακοήθεια έχει μελετηθεί εκτενώς και τα θρομβωτικά επεισόδια αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου στους ασθενείς με καρκίνο[32]. Η ΦΘΝ στους ογκολογικούς ασθενείς έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία, αφού έχει σχετιστεί ισχυρότερα με συγκεκριμένους τύπους κακοήθειας (συχνότερη σε καρκίνο παγκρέατος, αιματολογικές κακοήθειες, καρκίνο πνεύμονα, στομάχου και εγκεφάλου)[33], το στάδιο του καρκίνου, τη χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων για χημειοθεραπεία και με συγκεκριμένες ογκολογικές θεραπείες[34].

Η συγγενής και επίκτητη θρομβοφιλία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΝ, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν επιπλέον παράγοντες που ευνοούν την πρόκληση της νόσου[35]. Η ύπαρξη του παράγοντα V Leiden είναι η πιο συχνή συγγενής θρομβοφιλία, ανευρίσκεται στο 3-8% των Καυκάσιων και μεταφέρεται με αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα[36]. Η ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S και η μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης αποτελούν τις υπόλοιπες, συχνότερες, συγγενείς θρομβοφιλίες, ενώ το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι η πιο κοινή, επίκτητη, θρομβοφιλική πάθηση[23,35].

Η χρήση φαρμακευτικών παραγόντων αντισύλληψης, που περιέχουν οιστρογόνα αποτελεί τον συχνότερο παράγοντα κινδύνου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας[37]. Τα από του στόματος αντισυλληπτικά, που περιέχουν οιστρογόνο σε συνδυασμό με προγεσταγόνο αυξάνουν τον κίνδυνο για ΦΘΝ δύο έως έξι φορές περισσότερο[38].

Άλλοι συχνοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ αποτελούν: η εγκυμοσύνη[39], οι λοιμώξεις[40], οι μεταγγίσεις[41], η παχυσαρκία[42], η καρδιακή και η αναπνευστική ανεπάρκεια[43] και η ηλικία[23]. Είναι αξιοσημείωτο, ότι παρά την ταυτοποίηση δεκάδων παραγόντων κινδύνου για ΦΘΝ, στο ένα τρίτο (1/3) με ένα δεύτερο (1/2) των επεισοδίων δεν ανευρίσκεται κάποιος εμφανής παράγοντας κινδύνου [44].

Στην παιδική ηλικία η ΦΘΝ σχετίζεται με χρόνια νοσήματα, συγγενείς καρδιοπάθειες και παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων[45].

Βιβλιογραφία

1. Raskob, G., et al, Thrombosis: A major contributor to global disease burden. *Thrombosis Research*, 134(5), pp.931-938.
2. Beckman, M., Hooper, et al, T., 2010. Venous Thromboembolism. *American Journal of Preventive Medicine*, 38(4), pp.S495-S501.
3. Smith, S., R., et al, 2016. Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism. *Chest*, 150(1), pp.35-45.
4. Agnelli, G., Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thrombosis and Haemostasis*, 98(10), pp.756-764.
5. Raptis, D., Gourgoulianis, K., Daniil, Z. and Malli, F., 2020. Time trends for pulmonary embolism incidence in Greece. *Thrombosis Journal*, 18(1).
6. NÆSS, I., J., 2007. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(4), pp.692-699.
7. Huang, W., F., 2014. Secular Trends in Occurrence of Acute Venous Thromboembolism: The Worcester VTE Study (1985-2009). *The American Journal of Medicine*, 127(9), pp.829-839.e5.
8. Wiener, R., 2011. Caution on Interpreting the Time Trends in Pulmonary Embolism as “Overdiagnosis”—Reply. *Archives of Internal Medicine*, 171(21), p.1963.
9. Barco, S., 2016. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*, 115(04), pp.800-808.
10. Tapson, V., 2008. Acute Pulmonary Embolism. New England Journal of Medicine, 358(10), pp.1037-1052.
11. Ouriel, K., 2000. The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. Journal of Vascular Surgery, 31(5), pp.895-900.
12. Tsang, J. and Lamm, W., 2012. Estimation of Endothelin-Mediated Vasoconstriction in Acute Pulmonary Thromboembolism. Pulmonary Circulation, 2(1), pp.67-74.
13. Smulders, Y., 2000. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. Cardiovascular Research, 48(1), pp.23-33.

14. Matthews, J. and McLaughlin, V., 2008. Acute Right Ventricular Failure in the Setting of Acute Pulmonary Embolism or Chronic Pulmonary Hypertension: A Detailed Review of the Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Current Cardiology Reviews, 4(1), pp.49-59.
15. Wood, K., 2002. Major Pulmonary Embolism. Chest, 121(3), pp.877-905.
16. Marcus, J., 2008. Interventricular Mechanical Asynchrony in Pulmonary Arterial Hypertension. Journal of the American College of Cardiology, 51(7), pp.750-757.
17. Piazza, G. and Goldhaber, S., 2006. Acute Pulmonary Embolism. Circulation, 114(2).
18. Stein, P., 1995. Alveolar-Arterial Oxygen Gradient in the Assessment of Acute Pulmonary Embolism. Chest, 107(1), pp.139-143.
19. Burrowes, K., 2011. Blood Flow Redistribution and Ventilation-Perfusion Mismatch During Embolic Pulmonary Arterial Occlusion. Pulmonary Circulation, 1(3), pp.365-376.
20. Konstantinides, S., 1998. Patent Foramen Ovale Is an Important Predictor of Adverse Outcome in Patients With Major Pulmonary Embolism. Circulation, 97(19), pp.1946-1951.
21. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol. 2008 Oct;143(2):180-90.doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x
22. Anderson FA, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: A community-wide survey. J Vasc Surg. 1992;16(5):707-714. doi:10.1016/0741-5214(92)90225-W
23. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(SUPPL. 23). doi:10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6
24. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet (London, England). 2003;362(9383):523-526. doi:10.1016/S0140-6736(03)14111-6
25. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. Arch Intern Med. 2010;170(19):1710-1716. doi:10.1001/ARCHINTERNMED.2010.367

26. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
27. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173. doi:10.1056/NEJM198805053181805
28. Paiement GD, Bell D, Wessinger SJ, Harris WH. The Otto Aufranc Award paper. New advances in the prevention, diagnosis, and cost effectiveness of venous thromboembolic disease in patients with total hip replacement. Hip. 1987:94-119. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3102409/. Accessed December 19, 2021.
29. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994;331(24):1601-1606. doi:10.1056/NEJM199412153312401
30. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest. 2001;119(1):132S-175S. doi:10.1378/CHEST.119.1_SUPPL.132S
31. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. Arch Intern Med. 2000;160(22):3415-3420. doi:10.1001/ARCHINTE.160.22.3415
32. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of Initial and Recurrent Thromboembolic Disease Among... : Medicine. Medicine (Baltimore). 1999;78(5):285-291.
33. Chew HK, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med. 2006;166(4):458-464. doi:10.1001/ARCHINTE.166.4.458
34. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 International Clinical Practice Guidelines for the Treatment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. Lancet Oncol. 2019;20(10):e566-e581. doi:10.1016/S1470-2045(19)30336-5

35. Stevens SM, Ansell JE. Thrombophilic Evaluation in Patients with Acute Pulmonary Embolism. Semin Respir Crit Care Med. 2017;38(1):107-120. doi:10.1055/s-0036-1597564
36. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to Activated Protein C as a Basis for Venous Thrombosis. http://dx.doi.org/101056/NEJM199402243300801. 2010;330(8):517-522. doi:10.1056/NEJM199402243300801
37. Van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? J Thromb Haemost. 2011;9(2):257-266. doi:10.1111/J.1538-7836.2010.04148.X
38. Lidegaard Ø, et al ,Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ. 2011;343. doi:10.1136/BMJ.D6423
39. Heit JA, et al, Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. Ann Intern Med. 2005;143(10). doi:10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006
40. Rogers MAM, et al, Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. Circulation. 2012;125(17):2092-2099. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467
41. Khorana A, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111(10):4902-4907. doi:10.1182/BLOOD-2007-10-116327
42. Kakkar V V., et al . Deep vein thrombosis of the leg: Is there a “high risk” group? Am J Surg. 1970;120(4):527-530. doi:10.1016/S0002-9610(70)80023-X
43. Kleber FX et al,. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. Am Heart J. 2003;145(4):614-621. doi:10.1067/MHJ.2003.189
44. Kearon C, et al, Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost. 2016;14(7):1480-1483. doi:10.1111/jth.13336
45. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary Embolism in Children. Paediatr Respir Rev. 2012;13(2):112-122. doi:10.1016/J.PRRV.2011.09.002

2. Αρχική Προσέγγιση

Μάλλη Φωτεινή

α. Διάγνωση

i. Κλινική εμφάνιση

Η Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ) μπορεί να εκδηλωθεί με μια ποικιλία κλινικών ευρημάτων. Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας μπορεί να εκτείνεται από την πλήρη απουσία συμπτωμάτων (ασυμπτωματική ΠΕ) έως την καρδιακή ανακοπή (αιφνίδιος θάνατος)[1,2]. Η πραγματική επίπτωση της ασυμπτωματικής ΠΕ δεν είναι γνωστή. Μελέτες υποδεικνύουν ότι 50% των ασθενών με ΦΘΕ, σχετιζόμενη με καρκίνο είναι ασυμπτωματικοί. Επίσης, 1/3 των ασυμπτωματικών ασθενών με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, αν υποβληθούν σε αξονική πνευμονική αγγειογραφία παρουσιάζουν πνευμονική εμβολή[3]. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από το μέγεθος της ΠΕ και την ανατομική θέση του θρόμβου μέσα στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο, καθώς και από την απουσία ή την παρουσία συννοσηρότητας από το καρδιαγγειακό και/ή το αναπνευστικό σύστημα. Δεν υπάρχουν παθογνωμονικά συμπτώματα ή σημεία (ή συνδυασμός τους), που θα μπορούσαν να επιβεβαιώσουν (ή να αποκλείσουν) τη διάγνωση της ΠΕ.

Πλήθος συμπτωμάτων σχετίζονται με την ΠΕ, χωρίς όμως να είναι ειδικά για αυτήν τη διάγνωση, αλλά μπορεί να συνοδεύουν και άλλες παθήσεις. Στις πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις της ΠΕ περιλαμβάνονται η δύσπνοια και το θωρακικό άλγος, το οποίο στους περισσότερους ασθενείς έχει πλευριτικούς χαρακτήρες[4]. Το πιο συχνό σύμπτωμα είναι η δύσπνοια, που εκδηλώνεται στην ηρεμία ή κατά την άσκηση και παρατηρείται στο 73-77,1% των ασθενών με ΠΕ[5-7]. Συνήθως, η έναρξη της δύσπνοιας είναι αιφνίδια, σε λίγα λεπτά ή ώρες, αλλά μπορεί να έχει και βαθμιαία εμφάνιση[2,7]. Οι ασθενείς εμφανίζουν πλευριτικού τυπου θωρακικό άλγος σε 39,2-66%. Η πλευρωδυνία είναι πιο συχνή σε ασθενείς με πνευμονικό έμφρακτο και ερεθισμό του υπεζωκότα. Ο βήχας (χωρίς αιμόπτυση), συνήθως σχετίζεται με την ύπαρξη συννοσηρότητας και ανευρίσκεται σε 37% των ασθενών με ΠΕ. Η αιφνίδια παροδική απώλεια συνείδησης (συγκοπή), συνήθως συνοδεύει ασθενείς με οξεία δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (μαζική ΠΕ) και μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα ΠΕ σε ποσοστό έως και 24% των ασθενών[7]. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ΠΕ σαν

αίτιο συγκοπής είναι σχετικά σπάνιο εύρημα[6]. Οι ασθενείς με ΠΕ μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα εν τω βαθει φλεβοθρόμβωσης (π.χ. ετερόπλευρο οίδημα ή άλγος στα κάτω άκρα) σε ποσοστό έως και 44%[5]. Στις πιο σπάνιες εκδηλώσεις περιλαμβάνονται: η ορθόπνοια, ο συριγμός, η αιμόπτυση, το αίσθημα ζάλης, η εφίδρωση, το κοιλιακό άλγος, ο πυρετός, η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και το οπισθοστερνικό άλγος/ στηθάγχη[6]. Οι ασθενείς με ΠΕ μπορεί να εμφανίσουν συνδυασμό των προαναφερθέντων συμπτωμάτων, π.χ. ασθενείς με πνευμονικό έμφρακτο μπορεί να παρουσιάσουν πυρετό, αιμόπτυση και πλευριτικού τύπου άλγος. Αξίζει να σημειωθεί ότι η κλινική εικόνα της ΠΕ μπορεί να εξελιχθεί με την πάροδο του χρόνου και ενώ οι ασθενείς παρουσιάζουν, αρχικά, ήπια συμπτώματα μπορεί σταδιακά να αναπτύξουν αιμοδυναμική αστάθεια[8]. Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι συμπτώματα, όπως η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης (είτε νεοεμφανιζόμενη είτε επιδείνωση προϋπάρχουσας άνοιας), το μεμονωμένο πλευριτικό άλγος και η αιμόπτυση, η ακτινολογική εικόνα εμφράκτου και το ιστορικό προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου σχετίζονται με καθυστερημένη διάγνωση ΠΕ[9,10].

Είναι αξιοσημείωτο ότι η διάγνωση της ΠΕ μπορεί να καθυστερήσει σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, καθώς τα συμπτώματα της ΠΕ μπορεί να αγνοηθούν ή να αποδοθούν στη συννοσηρότητα του ασθενή[4]. Τα πιο συνήθη σημεία της ΠΕ, που παρατηρούνται κατά την αντικειμενική εξέταση είναι: η ταχύπνοια (54%), και ακολουθούν το οίδημα ενός εκ των κάτω άκρων, η ταχυκαρδία, η παρουσία μη μουσικών ήχων στην ακρόαση θώρακα, σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας (πχ. διάταση των σφαγίτιδων, επίταση του δεύτερου τόνου κατά την ακρόαση της καρδιάς)[2,4,7,11]. Υπόταση και κυάνωση μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με δυσλειτουργία της δεξιάς καρδιάς (μαζική ΠΕ).

Στους περισσότερους ασθενείς τα αέρια του αρτηριακού αίματος είναι εκτός των φυσιολογικών ορίων. Τα πιο συχνά ευρήματα είναι η υποξυγοναιμία (μείωση της αρτηριακής PO2) και η αυξημένη κυψελιδοτριχοειδική διαφορά οξυγόνου[12]. Αναπνευστική αλκάλωση και υποκαπνία παρατηρούνται σε ποσοστό περίπου 40% των ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι η κυψελιδοτριχοειδική διαφορά οξυγόνου μπορεί να είναι εντός φυσιολογικών ορίων σε έως και 18% των ασθενών[5] Τα ευρήματα από τα αέρια αρτηριακού αίματος μπορεί να επηρεαστούν από την παρουσία προϋπάρχουσας νόσου εκ του αναπνευστικού και/η του καρδιαγγειακού συστήματος[13]. Ασθενείς με

αιμοδυναμική αστάθεια και επικείμενη καρδιακή ανακοπή μπορεί να εμφανίσουν υπερκαπνία και αναπνευστική οξέωση.

Τα παθολογικά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα στην ΠΕ είναι συχνά (>70%), αλλά είναι μη ειδικά. Η φλεβοκομβική ταχυκαρδία είναι το πιο συχνό εύρημα. Στα άλλα ευρήματα περιλαμβάνονται: ο νεοεμφανιζόμενος αποκλεισμός δεξιού σκέλους (πλήρης ή ατελής), μετατόπιση του άξονα προς τα δεξιά, ανάσπαση του ST στις V1 και aVR απαγωγές, κολπικές αρρυθμίες (π.χ. κολπική μαρμαρυγή), αναστροφή των T σε V1-V4[14]. Η παρουσία του σημείου McGinn-White (S1Q3T3) παρατηρείται σε 15-25% των ασθενών με ΠΕ, αλλά δεν είναι ειδικό, αφού συνοδεύει και άλλα νοσήματα με οξεία δυσλειτουργία της δεξιάς καρδιάς και την πνευμονική υπέρταση[15].

Βιβλιογραφία

1. Stein PD, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 1991; 68:1723
2. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. Am J Med 2007; 120:871)
3. Stein PD, et al. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. Am J Med 2010; 123:426.)
4. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. F1000Res 2020;9:F1000 Faculty Rev-44. doi: 10.12688/f1000research.21347.1
5. 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
6. Charles V Pollack , Donald Schreiber, Samuel Z Goldhaber, David Slattery, John Fanikos, Brian J O'Neil, James R Thompson, Brian Hiestand, Beau A Briese, Robert C Pendleton, Chadwick D Miller, Jeffrey A Kline. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). J Am Coll Cardiol. 2011;57(6):700-6. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.071.

7. Massimo Miniati , et al. Clinical presentation of acute pulmonary embolism: survey of 800 cases. PLoS One. 2012;7(2):e30891. doi: 10.1371/journal.pone.0030891.
8. den Exter PL, van Es J, Erkens PM, et al. Impact of delay in clinical presentation on the diagnostic management and prognosis of patients with suspected pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187:1369
9. Sean B Smith , et al. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. Chest . 2010 Jun;137(6):1382-90. doi: 10.1378/chest.09-0959.
10. Jeffrey A Kline, et al .Prospective study of the clinical features and outcomes of emergency department patients with delayed diagnosis of pulmonary embolism. Acad Emerg Med . 2007 Jul;14(7):592-8. doi: 10.1197/j.aem.2007.03.1356
11. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, et al. : Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. Thorax. 2015;70(4):333–8. 10.1136/thoraxjnl-2014-206300
12. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, et al. : Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. Thorax. 2015;70(4):333–8. 10.1136/thoraxjnl-2014-206300
13. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. Chest. 1996 Jan;109(1):78-81. doi: 10.1378/chest.109.1.78.
14. Levis JT.ECG Diagnosis: Pulmonary Embolism.Perm J. 2011 Fall;15(4):75. doi: 10.7812/tpp/11-112
15. Chan TC, Vilke GM, Pollack M, Brady WJ.Electrocardiographic manifestations: pulmonary embolism. J Emerg Med. 2001 Oct;21(3):263-70. doi: 10.1016/s0736-4679(01)00389-4.

ii. Κλινική εκτίμηση

Η κλινική υποψία ΠΕ θα πρέπει να εγείρεται σε ασθενείς με νέα συμπτώματα ή επιδείνωση προϋπαρχόντων συμπτωμάτων, όταν αυτά δεν μπορούν να αποδοθούν σε εναλλακτική διάγνωση. Γενικά, ασθενείς με συμπτώματα και σημεία που μπορούν παθοφυσιολογικά να αποδοθούν σε ΠΕ (π.χ. δύσπνοια, πλευριτικό άλγος, συγκοπή, ταχυκαρδία, κορεσμός αιμοσφαιρίνης<95% στον ατμοσφαιρικό άερα, κτλ) και δεν μπορούν να εξηγηθούν από άλλη αιτία χρήζουν περαιτέρω κλινικής αξιολόγησης για ΠΕ. Ασθενείς με ανεξήγητη υποξυγοναιμία και φυσιολογικά ευρήματα στην ακρόαση και (σχεδόν) φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα μπορεί να εμφανίζουν ΠΕ και θα πρέπει να υποβάλονται σε διερεύνηση. Η στρατηγική που θα ακολουθηθεί για την κλινική εκτίμηση του ασθενή διαφέρει, ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία αιμοδυναμικής αστάθειας[1].

Οι ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια διατρέχουν υψηλό κίνδυνο πρόωρου θανάτου[2] και θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα με διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς ή υπολογιστική τομογραφία πνευμονική αγγειογραφία (computed tomography pulmonary angiography, CTPA) (ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενούς, τα διαθέσιμα εργαλεία, κτλ). Η απουσία σημείων που συνάδουν με την οξεία δυσλειτουργία της δεξιάς καρδιάς αποκλείει την ΠΕ, ως αιτία αιμοδυναμικής αστάθειας, ενώ μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση εναλλακτικών αιτιών καταπληξίας (π.χ. οξεία βαλβιδοπάθεια, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καρδιακός επιπωματισμός, κτλ)[3,4]. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να πραγματοποιηθεί υπερηχογράφημα συμπίεσης φλεβών (compression ultrasonography, CUS), προκειμένου να επιτευχθεί μια πιθανή διάγνωση ΠΕ και να επιτραπεί η άμεση έναρξη θεραπείας[3].

Για την πλειοψηφία των ασθενών με κλινική υποψία ΠΕ, που δεν έχουν σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας κατά την αρχική τους κλινική αξιολόγηση, η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει την εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας για ΠΕ, κατά προτίμηση με μια αξιολογημένη κλίμακα κλινικής βαθμονόμησης[5-9]. Η αξιολόγηση της κλινικής πιθανότητας για ΠΕ μπορεί να πραγματοποιηθεί εμπειρικά, με βάση το ιστορικό του ασθενούς και την κλινική εικόνα, σύμφωνα με την υποκειμενική κρίση του ιατρού[10]. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να είναι ακριβής σε ορισμένες μελέτες (όπως στη μελέτη PIOPED)[11], ωστόσο επηρεάζεται και εξαρτάται από την εμπειρία του θεράποντα ιατρού, ενώ στερείται αναπαραγωγιμότητας[9]. Για τους προαναφερθέντες

λόγους, η αξιολόγηση της κλινικής πιθανότητας θα πρέπει να πραγματοποιείται στην πλειοψηφία των ασθενών με αξιόπιστες και αναπαραγώγιμες κλίμακες[8].

Η χρήση μιας βαθμονομημένης κλίμακας εκτίμησης της κλινικής πιθανότητας σχετίζεται με μειωμένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο σε 3 μήνες, σε σύγκριση με την εμπειρική αξιολόγηση[3, 12]. Μετααναλύσεις έχουν δείξει ότι οι επικυρωμένοι κανόνες εκτίμησης της κλινικής πιθανότητας σχετίζονται με αυξημένη ειδικότητα στη διάγνωση της ΠΕ[5,13]. Τα δύο εκτενέστερα επικυρωμένα εργαλεία είναι η αναθεωρημένη κλίμακα της Γενεύης (revised Geneva score)[14] και η κλίμακα Wells[15]. Και οι δύο κλίμακες βαθμολόγησης έχουν παρόμοια διαγνωστική απόδοση[16] και βαθμολογούν κλινικά συμπτώματα και σημεία συμβατά με ΠΕ και/ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, καθώς και την παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων για φλεβικη θρομβοεμβολική νόσο. Συγκεκριμένα, η αναθεωρημένη κλίμακα της Γενεύης περιλαμβάνει τα παρακάτω κριτηρια: ηλικία >65 έτη (+1), προηγούμενο ιστορικό VTE (+3), χειρουργείο που απαιτεί γενική αναισθησία ή κάταγμα κάτω άκρου τον τελευταίο μήνα (+2), ενεργή κακοήθεια (+2), ετερόπλευρο άλγος σε κάτω άκρο, (+3) αιμόπτυση (+2), ετερόπλευρο άλγος κατά την εν τω βάθει ψηλάφηση και οίδημα σε κάτω άκρο (+4), καρδιακή συχνότητα 75-94 σφύξεις/λεπτό (+3) και καρδιακή συχνότητα >95 σφύξεις/λεπτό (+5)[14]. Η κλίμακα Wells βαθμολογεί τα παρακάτω: ιστορικό προηγούμενης VTE (+1,5), πρόσφατο χειρουργείο ή ακινητοποίηση (+1,5), ενεργή κακοήθεια (+1), αιμόπτυση (+1), καρδιακός ρυθμός >100/λεπτό (+1,5), κλινικά σημεία DVT (+3), εναλλακτική διάγνωση λιγότερο πιθανή από την ΠΕ (+3)[1]. Οι δύο κλίμακες έχουν συγκρίσιμα αποτελέσματα σε αναδρομικές μελέτες[17]. Οι ασθενείς ταξινομούνται σε 3 κλιμακωτές κατηγορίες και στις δύο κλίμακες: χαμηλή κλινική πιθανότητα (κλίμακα Wells <2, αναθεωρημένη κλίμακα της Γενεύης ≤3), ενδιάμεση κλινική πιθανότητα (κλίμακα Wells 2-6, αναθεωρημένη κλίμακα της Γενεύης 4-10) και υψηλή κλινική πιθανότητα (κλίμακα Wells >6, αναθεωρημένη κλιμακα της Γενεύης ≥11) που αντιστοιχούν σε επιπολασμό ΠΕ 10%, 25% και >60%, αντίστοιχα[3]. Μετά την εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας, απαιτούνται επιπλέον εξετάσεις για να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί η διάγνωση της ΠΕ (δηλαδή, δ-διμερή, CTPA). Και οι δύο κλίμακες έχουν απλοποιημένες εκδόσεις με δύο κατηγορίες αποτελεσμάτων (ΠΕ πιθανή- ΠΕ απίθανη) με εξωτερική επικύρωση[18-21].

Παρά την αξιοπιστία των κριτηρίων Wells, οι κλινικοί ιατροί δεν τα χρησιμοποιούν ή τα χρησιμοποιούν λανθασμένα σε ποσοστό έως και 80% των

ασθενών[22,23]. Επιπλέον, τα κριτήρια μπορεί να μην είναι τόσο ακριβή σε ηλικιωμένους ή σε βαριά πάσχοντες ασθενείς[24,25]. Τα κριτήρια Wells έχουν επικυρωθεί σε εξωτερικούς ασθενείς που εμφανίζονται με κλινική εικόνα ύποπτη για ΠΕ. Ωστόσο, μια μελέτη νοσηλευόμενων ασθενών ανέφερε ευαισθησία και ειδικότητα 72 και 62%, αντίστοιχα[26].

Ορισμένα κέντρα εφαρμόζουν τα κριτήρια αποκλεισμού ΠΕ (Pulmonary Embolism Rule out criteria, PERC) σε ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα, προκειμένου να αποφευχθούν περαιτέρω εξετάσεις (πχ δ-διμερή) σε αυτόν τον πληθυσμό[10,27], ενώ άλλα κέντρα πραγματοποιούν μέτρηση δ-διμερών σε όλους τους ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα[4]. Τα κριτήρια PERC αξιολογούν τα παρακάτω: ηλικία ≥50 έτη, καρδιακή συχνότητα ≥100 σφύξεις/λεπτό κατά την παραμονή του ασθενή στο ΤΕΠ, κορεσμός αιμοσφαιρίνης <95% στον ατμοσφαιρικό αέρα, ετερόπλευρο οίδημα στο κατω άκρο, αιμόπτυση, πρόσφατο χειρουργείο ή τραύμα (≤4 εβδομάδες, με γενική αναισθησία), προηγούμενο ιστορικό VTE, οιστρογονοθεραπεία. Ασθενείς με εμπειρική εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας για ΠΕ <15% και κανένα από τα παραπάνω κριτήρια έχουν ΠΕ σε <2% [28,29].

Βιβλιογραφία

1. Harjola VP, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2016;18:226-241

2. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest. 1995 Oct;108(4):978-81. doi: 10.1378/chest.108.4.978.

3. Uresandi F, et al. National Consensus on Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients With Pulmonary Thromboembolism, Bellmunt S, Cuenca J, Fernández Á, Fernández F, Ibáñez V, Lozano F, March JR, Romera A, Almenar L, Castro A, Escribano P, Lázaro M, Luis Zamorano J, Alonso JR,

Ramón Casal J, Miguel Franco J, Jiménez S, Merlo M, Perales R, Piñera P, Ruiz-Artacho P, Suero C, Barba R, Fernández-Capitán C, García-Bragado F, Gómez V, Monreal M, Nieto JA, Riera-Mestre A, Suárez C, Trujillo-Santos J, Conget F, Jara L, Jiménez D, Lobo JL, de Miguel J, Nauffal D, Oribe M, Otero R, Uresandi F, Domenech P, González-Porras JR, Lecumberri R, Llamas P, Mingot E, Pina E, Rodríguez-Martorell J; : Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR); Society Española Internal Medicine (SEMI); Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH); Spanish Society of Cardiology (ESC); Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES); Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Española Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). Arch Bronconeumol. 2013 ;49(12):534-47. doi: 10.1016/j.arbres.2013.07.008

4. Konstantinides SV, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS).Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.

5. Lucassen W et al,. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. Ann Intern Med. 2011;155(7):448

6. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 2006; 295:172

7. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. Arch Intern Med 2008; 168:2131.

8. 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.

9. Righini M, Gal GL, Bounameaux H. Approach to Suspected Acute Pulmonary Embolism: Should We Use Scoring Systems? Semin Respir Crit Care Med. 2017;38(1):3-10. doi: 10.1055/s-0036-1597555

10. Kline JA Diagnosis and Exclusion of Pulmonary Embolism. Thromb Res. 2018 ;163:207-220. doi: 10.1016/j.thromres.2017.06.002.

11. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study.J Nucl Med. 1995;36(12):2380-7

12. Roy PM, et al; EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med. 2006 Feb 7;144(3):157-64. doi: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00003.

13. Hendriksen JM, Lucassen WA, Erkens PM, et al. Ruling Out Pulmonary Embolism in Primary Care: Comparison of the Diagnostic Performance of "Gestalt" and the Wells Rule. Ann Fam Med 2016; 14:227.

14. Le Gal G, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med. 2006;144(3):165-71. doi: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004.

15. Wells PS, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost. 2000;83(3):416-20

16. Douma RA et al; Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. Ann Intern Med 2011;154:709-718.

17. Klok FA, et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2008 Jan;6(1):40-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02820.x.

18. Klok FA, et al .Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. Arch Intern Med 2008;168:2131-2136.

19. Gibson NS et al; Christopher Study Investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. Thromb Haemost 2008;99:229-234.

20. Douma RA, et al; Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. Ann Intern Med 2011;154:709-718.

21. Douma RA, et al .Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. Thromb Haemost 2009;101:197-200.

22. Newnham M, et al .Performance of algorithms and pre-test probability scores is often overlooked in the diagnosis of pulmonary embolism. BMJ 2013; 346:f1557.

23. Hsu N, Soo Hoo GW. Underuse of Clinical Decision Rules and d-Dimer in Suspected Pulmonary Embolism: A Nationwide Survey of the Veterans Administration Healthcare System. J Am Coll Radiol 2020; 17:405.

24. Girardi AM, Bettiol RS, Garcia TS, et al. Wells and Geneva Scores Are Not Reliable Predictors of Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients: A Retrospective Study. J Intensive Care Med 2020; 35:1112.

25. Schouten HJ, Geersing GJ, Oudega R, et al. Accuracy of the Wells clinical prediction rule for pulmonary embolism in older ambulatory adults. J Am Geriatr Soc 2014; 62:2136.

26. Bass AR, Fields KG, Goto R, et al. Clinical Decision Rules for Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. Thromb Haemost 2017; 117:2176.

27. Ortel TL, et al .American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis

and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020 Oct 13;4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.

28. J A Kline , et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. J Thromb Haemost . 2004;2(8):1247-55. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00790.x.

29. J A Kline , et al .Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. J Thromb Haemost . 2008;6(5):772-80. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02944.x.

iii. D-dimers

Βασιλική Τσαγκάρη, Νικολέττα Ροβίνα

Εισαγωγή

Κατά τη διαδικασία της αιμόστασης, μετά από τραυματισμό των αγγείων μέσα από τη διαδικασία της πήξης, ο σχηματισμός των θρόμβων της ινικής αντιρροπείται από τη λύση των θρόμβων από το σύστημα της ινωδόλυσης[1,5]. Τα δ-διμερή είναι ένα από τα πολλά θραύσματα που παράγονται, όταν η πλασμίνη, ένα ένζυμο που ενεργοποιείται μέσω της ινωδολυτικής οδού, διασπά το ινώδες κατά τη διαδικασία της λύσης των θρόμβων[1,2]. Η δημιουργία δ-διμερών απαιτεί τη δραστηριότητα τριών ενζύμων: της θρομβίνης, του ενεργοποιημένου παράγοντα XIII (παράγοντας XIIIa) και της πλασμίνης. Το ινώδες ενισχύεται, αλληλεπιδρώντας με τον παράγοντα XIII, ο οποίος, μετά την ενεργοποίηση από τη θρομβίνη, διασυνδέει τις περιοχές D των παρακείμενων μονομερών ινώδους[4]. Η πέψη με πλασμίνη του θρόμβου του ινώδους έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή του μορίου δ-διμερούς.

Η εξέταση για την ανεύρεση των δ-διμερών είναι μια εργαστηριακή δοκιμασία που χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό της παρουσίας υψηλών επιπέδων δ-διμερών στο πλάσμα και κατά συνέπεια της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (VTE). Η εξέταση είναι γρήγορη, απλή και φθηνή και μπορεί να αποτρέψει το υψηλό κόστος που σχετίζεται με ακριβές διαγνωστικές εξετάσεις. Τα φυσιολογικά επίπεδα των δ-διμερών στο πλάσμα είναι συνήθως μικρότερα από 500 μικρογραμμάρια ανά λίτρο (μg/ml) (το ανώτερο όριο του φυσιολογικού μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τη μέθοδο μέτρησης) και μετρούμενα υψηλότερα επίπεδα μπορεί να οφείλονται στην παρουσία είτε εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (DVT) ή πνευμονικής εμβολής (PE).Τα δ-διμερή μπορούν να μετρηθούν με τη δοκιμασία ενζυμικής ανοσοπροσρόφησης (ELISA) ή με χρήση επικαλυμμένων σωματιδίων λάτεξ που συγκολλώνται, παρουσία πλάσματος που περιέχει δ-διμερή, με τον βαθμό συγκόλλησης να είναι ευθέως ανάλογος με τη συγκέντρωση των δ-διμερών στο πλάσμα[7-8]. Προτιμάται η μέθοδος μέτρησης των δ-διμερών, που χρησιμοποιεί ποσοτικούς ή ημιποσοτικούς τρόπους προσδιορισμού με τη μέθοδο ELISA, νεότερης γενιάς μεθόδους ανοσοθολωσιμετρίας ή με βάση τη συγκόλληση λάτεξ[7,17,21]. Ενώ η μέθοδος μέτρησης των δ-διμερών είναι εξαιρετικά

ευαίσθητη, η ειδικότητά τους είναι χαμηλή, με ποσοστά που κυμαίνονται, συνήθως, μεταξύ 40 και 60%[3,17]. Εικόνα 1. Επιπλέον, τα επίπεδα των δ-διμερών στο πλάσμα μπορεί να επηρεαστούν από διάφορους παράγοντες, όπως την ηλικία ενός ατόμου[22], την εγκυμοσύνη, την παρουσία ενεργού καρκίνου[10-11], από το αν είναι νοσηλευόμενος[9-12] ή έχει υποβληθεί σε πρόσφατη χειρουργική επέμβαση[13-14], οδηγώντας σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Αυξημένα επίπεδα δ-διμερών από μόνα τους είναι ανεπαρκή για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής, αλλά φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να αποκλειστεί η πνευμονική εμβολή σε ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα. Η χρήση τους στη διαγνωστική οδό, συνήθως ακολουθεί την εκτίμηση της πιθανότητας πριν τη δοκιμη (pre-testprobability), με έναν κανόνα κλινικής πρόβλεψης, όπως είναι η κλίμακα Wells ή η αναθεωρημένη κλίμακα Geneva.

Για ασθενείς, στους οποίους η πιθανότητα για ΠΕ θεωρείται χαμηλή, φυσιολογικές τιμές δ-διμερών (<500 ng/mL) αποκλείουν αποτελεσματικά την πνευμονική εμβολή και συνήθως δεν απαιτείται περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος[7,15-16]. Αντίθετα, αυξημένα επίπεδα δ-διμερών (>500 ng/mL) οφείλουν να διερευνηθούν περαιτέρω. Για τους ασθενείς, στους οποίους η πιθανότητα για ΠΕ θεωρείται ενδιάμεση, φυσιολογικές τιμές δ-διμερών (<500 ng/mL) αποκλείουν, επίσης, αποτελεσματικά την ΠΕ και συνήθως δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος. Ωστόσο, ορισμένοι ειδικοί πιστεύουν ότι μια υποκατηγορία ασθενών στην κατηγορία ενδιάμεσου κινδύνου (αυτοί που εμφανίζουν υψηλή βαθμολογία στις κλίμακες Wells και Geneva ή ασθενείς με περιορισμένες καρδιαγγειακές εφεδρείες) θα πρέπει να υποβάλονται σε απεικόνιση με βάση την υψηλότερη πιθανότητα για ΠΕ σε αυτούς, καθώς η ευαισθησία των δ-διμερών παραμένει χαμηλή.

Για ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος ΠΕ θεωρείται ότι είναι υψηλός, η εξέταση για δ-διμερή δεν είναι τόσο χρήσιμη. Ενώ ένα αρνητικό αποτέλεσμα, όντως μειώνει την πιθανότητα ΠΕ σε αυτόν τον πληθυσμό, δεν τη μειώνει επαρκώς για να αποκλείσει τη διάγνωση, με ορισμένα δεδομένα να υποδηλώνουν επίπτωση ΠΕ 5% ή περισσότερο σε άτομα με υψηλή πιθανότητα προ της δοκιμασίας και αρνητική τιμή δ-διμερών[17-20]. Οι ασθενείς με υψηλή πιθανότητα για ΠΕ συνήθως δεν υποβάλλονται σε εξέταση για δ-διμερή. Αντίθετα, υποβάλλονται σε αξονική πνευμονική αγγειογραφία (CTPA) ή σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης (V/Qscan)[3].

Επίπεδα δ-διμερών με προσαρμογή ως προς την ηλικία

Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι η ειδικότητα των δ-διμερών μειώνεται σταθερά όσο αυξάνεται η ηλικία, σε ποσοστό που αγγίζει το 10% για ασθενείς ηλικίας >80 ετών[23-30]. Η χρήση προσαρμοσμένων στην ηλικία ορίων μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια της εξέτασης στους ηλικιωμένους. Το καλύτερα προσαρμοσμένο στην ηλικία όριο ορίστηκε ως το γινόμενο της ηλικίας του ασθενούς πολλαπλασιαζόμενης επί 10, για τους ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω.

Μια πολυεθνική προοπτική μελέτη αξιολόγησε τα προσαρμοσμένα στην ηλικία όρια των δ-διμερών σε μια ομάδα 3.346 ασθενών[24]. Οι ασθενείς με φυσιολογικές τιμές προσαρμοσμένες στην ηλικία δεν υποβλήθηκαν σε CTPA. Έμειναν χωρίς θεραπεία και επαναξιολογήθηκαν σε διάστημα 3 μηνών. Μεταξύ των 1.141 ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία, στους οποίους η ΠΕ αποκλείστηκε από την κλινική αξιολόγηση και τις τιμές των δ-διμερών, προσαρμοσμένων στην ηλικία, υπήρχαν μόνο δύο περιπτώσεις (0,2%) μη θανατηφόρου ΠΕ[24]. Σε σύγκριση με τη χρήση σταθερών τιμών δ-διμερών<500 ng/mL[32], η χρήση των προσαρμοσμένων τιμών οδήγησε σε αύξηση κατά 12% στον αριθμό των ασθενών, στους οποίους η διάγνωση ΠΕ μπορούσε να αποκλειστεί με ασφάλεια, χωρίς περαιτέρω απεικόνιση. Μεταξύ των 673 ασθενών ≥75 ετών που δεν έλαβαν θεραπεία, στους οποίους η ΠΕ αποκλείστηκε με κλινική αξιολόγηση και προσαρμοσμένα στην ηλικία όρια δ-διμερών, δεν παρατηρήθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Δ-διμερή και κλινική πιθανότητα

Στη βιβλιογραφία έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί διαφορετικά όρια δ-διμερών. Σε μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη, 3.465 ασθενείς με υποψία ΠΕ εξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία και υποβλήθηκαν σε εξέταση δ-διμερών σε συνδυασμό με την αξιολόγηση της πιθανότητας προ-δοκιμής (pre-testprobability), χρησιμοποιώντας τα κριτήρια YEARS[31]. Τα κριτήρια YEARS περιλαμβάνουν τρεις παραμέτρους από την κλίμακα Wells: κλινικά σημεία DVT, αιμόπτυση και ΠΕ ως την πιο πιθανή διάγνωση και όλα βαθμολογούνται ως ναι ή όχι. Η ΠΕ αποκλείστηκε σε ασθενείς με μηδέν κριτήρια YEARS και επίπεδα δ-διμερών<1000 ng/mL και σε ασθενείς με ≥1 κριτήρια YEARS και δ-διμερή<500 ng/mL. Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς υποβλήθηκαν σε CTPA. Χρησιμοποιώντας αυτόν τον αλγόριθμο, 13% των ασθενών διαγνώστηκαν με ΠΕ. Μεταξύ εκείνων στους οποίους αποκλείστηκε η ΠΕ, 0,6% είχαν συμπτωματική ΠΕ,

επιβεβαιωμένη σε τρίμηνη παρακολούθηση, ποσοστό παρόμοιο με αυτό που αναφέρθηκε σε μελέτες που χρησιμοποιούν σταθερό κατώτερο όριο δ-διμερών<500 ng/mL[32]. Υπολογίστηκε ότι αυτός ο αλγόριθμος θα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση στον αριθμό των αξονικών τομογραφιών που εκτελούνται κατά 14%, σε σύγκριση με τη χρήση του κανόνα Wells και του τυποποιημένου κατώτερου ορίου δ-διμερών<500 ng/mL.

Μια παρόμοια, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης 1.134 ασθενών με υποψία για ΠΕ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, που παραπέμφθηκαν για απεικόνιση κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού, ανέφερε πιθανή μείωση κατά 14% σε αυτούς που απεικονίστηκαν, χρησιμοποιώντας κριτήρια YEARS και αρνητική τιμή δ-διμερών (<1000 ng/mL - YEARS αρνητικοί ασθενείς και <500 ng/mL - YEARS θετικοί ασθενείς)[33]. Η ευαισθησία και η ειδικότητα αυτής της διαδικασίας ήταν 93% και 55%, αντίστοιχα. Αυτός ο αλγόριθμος έχει επικυρωθεί για την ασφάλεια αποκλεισμού της ΠΕ, αλλά συνιστάται προσοχή σε ασθενείς χωρίς κριτήρια YEARS και επίπεδα δ-διμερών<1000 ng/mL, προσαρμοσμένων στην ηλικία[34].

Μια μετανάλυση συνέκρινε διαγνωστικές στρατηγικές για τον αποκλεισμό της ΠΕ, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που χρησιμοποιούν κανόνες κλινικής πρόβλεψης, τυπικά κατώτερα όρια δ-διμερών (δηλ. 500 ng/mL) και προσαρμοσμένα στην ηλικία όρια δ-διμερών (π.χ. προσαρμοσμένο στην ηλικία ή προσαρμοσμένο στην κλινική πιθανότητα προ της δοκιμασίας (π.χ.YEARS)[35]. Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποίησαν μοντέλα κλινικής πιθανότητας προ της δοκιμασίας και προσαρμοσμένα δ-διμερή ήταν πιο αποτελεσματικά, καθώς μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων με πιθανή ΠΕ εξαιρέθηκαν, χωρίς απεικόνιση. Ωστόσο, εμφάνισαν υψηλότερο ποσοστό αποτυχίας, όσον αφορά στο ποσοστό εμφάνισης DVT σε επανεκτίμηση στο τρίμηνο μετά τον αποκλεισμό της ΠΕ, χωρίς απεικόνιση (δηλαδή, χάθηκαν περισσότερες περιπτώσεις DVT). Επιπλέον, τα πρωτόκολλα δεν είχαν ομοιόμορφη απόδοση σε όλες τις υποομάδες, με τη χαμηλότερη αποτελεσματικότητα να παρατηρείται σε άτομα ηλικίας 80 ετών και άνω και σε ασθενείς με καρκίνο.

Σε ασθενείς με υποψία ΠΕ, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται ένα συμβατικό πρωτόκολλο που συνδυάζει την κλινική πιθανότητα προ της δοκιμασίας και μη προσαρμοσμένα στην ηλικία, όρια των δ-διμερών για την άμεση απεικόνιση. Αν και

αυτή η προσέγγιση σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό απεικόνισης, χάνονται λιγότερες περιπτώσεις ΠΕ.

Σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη με περισσότερους από 1.200 ασθενείς[36]. που ήταν θετικοί για πνευμονική εμβολή με τα κριτήρια αποκλεισμού (PERC) και είχαν χαμηλή ή ενδιάμεση κλινική πιθανότητα για ΠΕ, περαιτέρω διαλογή χρησιμοποιώντας τα κριτήρια YEARS συν τα προσαρμοσμένα στην ηλικία δ-διμερή (ομάδα παρέμβασης) οδήγησε σε μείωση απεικόνισης του θώρακα κατά 10% και μείωση της παραμονής στο τμήμα επειγόντων περιστατικών κατά 1,6 ώρες, χωρίς να επηρεάσει σημαντικά το ποσοστό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (VTE) στο τρίμηνο, σε σύγκριση με τη χρήση των δ-διμερών, προσαρμοσμένων στην ηλικία μόνο (ομάδα μη παρέμβασης). Αν και ενθαρρυντική μελέτη, η πολυπλοκότητα αυτού του πρωτοκόλλου δεν καθιστά την πρακτική αυτή εφικτή για καθημερινή χρήση.

Μετρήσεις δ-διμερώνpoint-of-care

Σε ορισμένες περιπτώσεις, π.χ. στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, η «επιτόπια» μέτρηση των δ-διμερών μπορεί να έχει πλεονεκτήματα έναντι της παραπομπής ενός ασθενούς σε κεντρικό εργαστήριο για μέτρηση[43]

Η εξέταση προτείνεται ως επιλογή, εάν λειτουργεί σε συνεργασία με διαπιστευμένο εργαστήριο, για λόγους ποιοτικού ελέγχου[37] και για την ασφάλεια των ασθενών[38]. Ωστόσο, οι point-of-care μετρήσεις έχουν χαμηλότερη ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία σε σύγκριση με τις εργαστηριακές μετρήσεις δ-διμερών. Στις δύο προοπτικές μελέτες επικύρωσης[41,42,] που συμπεριέλαβαν μετρήσεις δ-διμερών point-of-care ή παρόμοιες μετρήσεις σε 1.600 συμμετέχοντες, η DVT αποκλείστηκε στο 49% των ασθενών[41], με ψευδώς αρνητικό ποσοστό 1,4%, ενώ η ΠΕ αποκλείστηκε στο 45% των ασθενών[42], με ψευδώς αρνητικό ποσοστό 1,5%. Αυτό υποδηλώνει ότι η point-of-care μέτρηση δ-διμερών στην πρωτοβάθμια περίθαλψη παρέχει τη δυνατότητα μείωσης του αριθμού παραπομπών στα νοσοκομεία, ειδικά όταν χρησιμοποιείται μέθοδος ποσοτικής ανάλυσης, με επακόλουθη εξοικονόμηση κόστους. Προτείνεται σε περιπτώσεις χαμηλής κλινικής υποψίας για ΠΕ και με τη χρήση κατώτερων ορίων δ-διμερών προσαρμοσμένων στην ηλικία[39,40].

Εικόνα 1. Ευαισθησία και ειδικότητα των δοκιμασιών μέτρησης δ-διμερών στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής.

			Latex agglutination			
	ELFA	ELISA	Immunoturbidometric	Semiquantified	Qualitative	Whole-blood assay
Sensitivity (95% CI)	97% (88–99)	95% (84–99)	95% (88–98)	88% (66–97)	75% (25–96)	87% (64–96)
Specificity (95% CI)	43% (23–65)	50% (29–71)	50% (36–64)	66% (43–83)	99% (94–100)	69% (48–84)

Abbreviations: ELFA, enzyme-linked fluorescent assay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay (microtiter format only); CI, confidence interval.

Βιβλιογραφία

1. Jeffrey I. Weitz, et al. Test in Context: D-Dimer. J Am Coll Cardiol2017;70:2411–20.
2. SoheirS.Adam, et al. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. Blood. 2009;113:2878-2887.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, ESC ScientificDocument Group, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J.2020;41:543–603.
4. Eric D. Johnson, John C. Schell,George M. Rodgers. The D-dimer assay. Am J Hematol. 2019;94:833–839.
5. L.-A. Linkins, S. TakachLapner. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. Int J Lab Hem. 2017;39(Suppl. 1):98–103.
6. den Exter PL, et al. Impact of delay in clinical presentation on the diagnostic management and prognosis of patients with suspected pulmonary embolism.Am J Respir Crit Care Med. 2013 Jun;187(12):1369-73.
7. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. Clin Chem 2011;57:1256–62.
8. Riley RS, et al. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. Lab Med 2016;47:90–102.
9. Douma RA, et al .Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. Ann Intern Med 2011;154:709-718.
10. Righini M, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. ThrombHaemost 2006;95:715-719.
11. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. J ThrombHaemost2005;3:1239-1242.
12. Miron MJ, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonaryembolism in hospitalized patients. Eur Respir J 1999;13:1365-1370.
13. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. Br J Haematol2001;115:150-152.

14. Francalanci I, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. Thromb Res 1995;78:399-405.
15. Le Gal G, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism.Arch Intern Med. 2006;166(2):176.
16. Bass AR, et al. Clinical Decision Rules for Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients: A Systematic Literature Review and Meta-analysis.Thromb Haemost. 2017;117(11):2176.
17. Stein PD, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review.Ann Intern Med. 2004;140(8):589.
18. Stein PD, et al, PIOPED II investigators .Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators.Am J Med. 2006;119(12):1048.
19. Kearon C, et al.An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006;144(11):812.
20. Crawford F, et al. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016;
21. Geersing GJ, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis.BMJ. 2009;339:b2990.
22. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. Am J Med. 2000;109(5):357.
23. Raja AS, et al , Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Evaluation of Patients with Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians.Ann Intern Med. 2015;163(9):701.
24. Righini M, et al .Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study.JAMA. 2014 Mar;311(11):1117-24.
25. Woller SC, et al. Assessment of the safety and efficiency of using an age-adjusted D-dimer threshold to exclude suspected pulmonary embolism.Chest. 2014;146(6):1444.

26. Douma RA, et al .Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts.BMJ. 2010;340:c1475.
27. Sharp AL, et al.An Age-Adjusted D-dimer Threshold for Emergency Department Patients With Suspected Pulmonary Embolus: Accuracy and Clinical Implications.AnnEmerg Med. 2016 Feb;67(2):249-57.
28. Fuchs E, Asakly S, Karban A, Tzoran I. Age-Adjusted Cutoff D-Dimer Level to Rule Out Acute Pulmonary Embolism: A Validation Cohort Study.Am J Med. 2016Aug;129(8):872-8.
29. van Es N, et al .Wells Rule and d-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. Ann Intern Med. 2016 Aug;165(4):253-61.
30. Farm M et al,. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays.J Thromb Haemost. 2018;16(5):866.
31. van der Hulle T, et al .Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study.Lancet. 2017;390(10091):289.
32. van Belle A, et al .Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography.JAMA. 2006;295(2):172.
33. Kabrhel C, et al .Evaluation of the YEARS Criteria in Emergency Department Patients Evaluated for Pulmonary Embolism. Acad Emerg Med. 2018;25(9):987.
34. Eddy M, et al .External validation of the YEARS diagnostic algorithm for suspected pulmonary embolism.J Thromb Haemost. 2020;18(12):3289.
35. Stals MAM, et al.Safety and Efficiency of Diagnostic Strategies for Ruling Out Pulmonary Embolism in Clinically Relevant Patient Subgroups : A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis.Ann Intern Med. 2022;175(2):244.
36. Freund Y, et al. Effect of a Diagnostic Strategy Using an Elevated and Age-Adjusted D-Dimer Threshold on Thromboembolic Events in Emergency Department Patients With Suspected Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial.JAMA. 2021;326(21):2141

37. Mooney C, Byrne M, Kapuya P, et al. Point of care testing in general haematology. Br J Haematol.2019;187:296–306.
38. de Jong J, Lucassen WA, Geersing GJ, et al. NHG guideline deep-vein thrombosis and pulmonaryembolus. Ned TijdschrGeneeskd. 2015;159:A8657
39. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE guideline[NG158]. https://www.nice.org.uk/guidance/ng158.
40. National Institute for Health and Care Excellence.Venous thromboembolic diseases: diagnosis, managementand thrombophilia testing [A] Evidence reviews for D-dimer testing in the diagnosis of deepvein thrombosis and pulmonary embolism. https://

www.nice.org.uk/guidance/ng158/evidence/a-ddimer-testing-in-the-diagnosis-of-deep-vein-thrombosis-and-pulmonary-embolism-pdf-8710588334.

41. Buller HR, Cate-Hoek AJT, Hoes AW, AMUSE (Amsterdam Maastricht Utrecht Study on thromboEmbolism)Investigators, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. Ann Intern Med. 2009; 150:229–35.
42. Geersing G-J, Erkens PMG, Lucassen WAM, et al.Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. BMJ.2012;345:e6564. https://doi.org/10.1136/bmj.e6564
43. Christopher P. Price, Matthew Fay, Rogier M. Hopstaken. Point-of-Care Testing for D-Dimer in the Diagnosis of Venous Thromboembolism in Primary Care: A Narrative Review.Cardiol Ther (2021) 10:27–40

iv. Έγχρωμο υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων

Βασιλική Τσαγκάρη, Νικολέττα Ροβίνα

Εισαγωγή

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η ΠΕ προέρχεται από την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ) στα κάτω άκρα και σπανιότερα από την ΕΒΦΘ στα άνω άκρα (η οποία σχετίζεται κυρίως με τον καθετηριασμό των φλεβών). Εικόνα 1. Η διάγνωση της ΕΒΦΘ στο πλαίσιο των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ΠΕ είναι κυρίως ενδεικτική, και όχι οριστικά διαγνωστική, της ΠΕ. Κατά τις προηγούμενες δεκαετίες, η φλεβογραφία με σκιαγραφικό ήταν η «Gold Standard» εξέταση για τη διάγνωση της οξείας ΕΒΦΘ[22]. Ωστόσο, η δυσφορία του ασθενούς, οι αιμορραγικές επιπλοκές και οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του σκιαγραφικού οδήγησαν στην αντικατάσταση της μεθόδου από το υπερηχογράφημα κάτω άκρων.

Έγχρωμο υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων

Το φλεβικό υπερηχογράφημα είναι πρώτης γραμμής και ευρέως αποδεκτή μέθοδος απεικόνισης για την αξιολόγηση της ΕΒΦΘ[4]. Το συμπιεστικό υπερηχογράφημα κάτω άκρων (Compression ultrasonography, CUS) αξιολογεί την ικανότητα συμπίεσης των εγγύς φλεβών των κάτω άκρων. Η αδυναμία συμπίεσης των φλεβών με εφαρμογή μέτριας πίεσης με την κεφαλή του υπερήχου είναι ενδεικτική διάγνωσης ΕΒΦΘ. Εικόνα 2. Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αδυναμία συμπίεσης μιας φλέβας με την κεφαλή υπερήχων είναι το πιο ευαίσθητο (>95%) και ειδικό (>95%) υπερηχογραφικό σημείο θρόμβωσης της εγγύς φλέβας[8-14]. Η ευαισθησία της μεθόδου ανέρχεται στο 93% για την ΕΒΦΘ στις εγγύς φλέβες και στο 63% για το περιφερικό δίκτυο[12]. Η ειδικότητα αγγίζει το 93% τόσο για την εγγύς όσο και για την περιφερική ΕΒΦΘ, αλλά μειώνεται με την εφαρμογή Doppler[4]. Η εξέταση έχει περιορισμένη χρησιμότητα και χαμηλότερη ευαισθησία σε ασθενείς με θρόμβους στις φλέβες της γαστροκνημίας και στην ιγνυακή φλέβα[6,7]. Στην πρώτη περίπτωση, το υπερηχογράφημα κατά μήκος όλου του άκρου είναι επιβεβλημένο, ενώ στη δεύτερη περίπτωση πιθανόν να χρειαστεί περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος με CT φλεβογραφία.

Η αναγνώριση της εγγύς ΕΒΦΘ είναι κλινικά σημαντική, καθώς είναι πιο πιθανόν να εξελιχθεί σε ΠΕ, συγκριτικά με την άπω μεμονωμένη περιφερική ΕΒΦΘ. Παλαιότερες μελέτες ανέφεραν ότι πάνω από το 90% της οξείας ΠΕ προέρχονται από τις εγγύς φλέβες. Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ΠΕ το συμπιεστικό υπερηχογράφημα κάτω άκρων αναδεικνύει ΕΒΦΘ σε ποσοστό 30-50%[4,17-18]. Ως εκ τούτου, το συμπιεστικό υπερηχογράφημα κάτω άκρων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αρχική εξέταση στην αξιολόγηση της ύποπτης ΠΕ, καθώς τα θετικά αποτελέσματα μπορούν να δικαιολογήσουν την έναρξη αντιπηκτικής θεραπείας[19]. Ωστόσο, λόγω της χαμηλής ευαισθησίας του υπερηχογραφήματος Doppler, δεν αρκεί για τον αποκλεισμό της ΠΕ και μπορεί να είναι πιο χρήσιμο για ασθενείς που είναι ύποπτοι για ΠΕ αλλά η απεικονιστική μέθοδος εκλογής (π.χ. CTPA, V/Q scan) αντενδείκνυται, είναι απροσδιόριστη ή πιθανόν να καθυστερήσει[1]. Στις περιπτώσεις ασθενών στους οποίους η ΠΕ επιβεβαιώνεται έμμεσα από την παρουσία θρόμβων στο εγγύς δίκτυο των κάτω άκρων είναι επιβεβλημένη η αξιολόγηση κινδύνου για τη σοβαρότητα της ΠΕ και τον κίνδυνο πρόωρου θανάτου.

Η επιλογή ανάμεσα στο συμπιεστικό υπερηχογράφημα (CUS) των εγγύς φλεβών (που ανιχνεύει ΕΒΦΘ του εγγύς φλεβικού δικτύου) και στο υπερηχογράφημα ολόκληρου του άκρου (που ανιχνεύει ΕΦΘΒ και στις φλέβες της γαστροκνημίας) δεν είναι ξεκαθαρισμένη από τη βιβλιογραφία. Για το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, συστήνεται το συμπιεστικό υπερηχογράφημα του εγγύς φλεβικού δικτύου με Doppler, με επέκταση σε ολόκληρο το άκρο, σε επιλεγμένες υποομάδες (π.χ. εκείνες με έντονα συμπτώματα και αρνητικό υπερηχογράφημα εγγύς φλεβών). Η επιλογή της μεθόδου συνήθως εξαρτάται από το εκάστοτε κέντρο.

Σε ασθενείς με υποψία ΠΕ, στους οποίους η απεικόνιση θώρακα είναι απροσδιόριστη ή αντενδείκνυται, με θετικό συμπιεστικό υπέρηχο κάτω άκρων προτείνεται η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής. Σε ασθενείς με χαμηλή ή μέτρια κλινική πιθανότητα για ΠΕ και αρνητικό συμπιεστικό υπέρηχο δεν ενδείκνυται η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής, αλλά η παρακολούθηση με σειρά υπερηχογραφημάτων, έως ότου καταστεί εφικτή η απεικόνιση θώρακα (π.χ. μετά από θεραπεία/προετοιμασία για αλλεργία στο σκιαγραφικό)[2,3]. Σε ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα για ΕΒΦΘ, το συμπιεστικό υπέρηχο αποκλείει τη διάγνωση, με τα ποσοστά φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) να μην

ξεπερνούν το 0.5% κατά τη διάρκεια παρακολούθησης τριών μηνών. [8] Η βέλτιστη συχνότητα επανάληψης του υπερηχογραφήματος είναι άγνωστη και κατά την κρίση του κλινικού ιατρού. Ωστόσο, σε ασθενείς με περιορισμένες καρδιακές και πνευμονικές εφεδρείες, το ενδεχόμενο έναρξης εμπειρικής αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να είναι προτιμότερο.

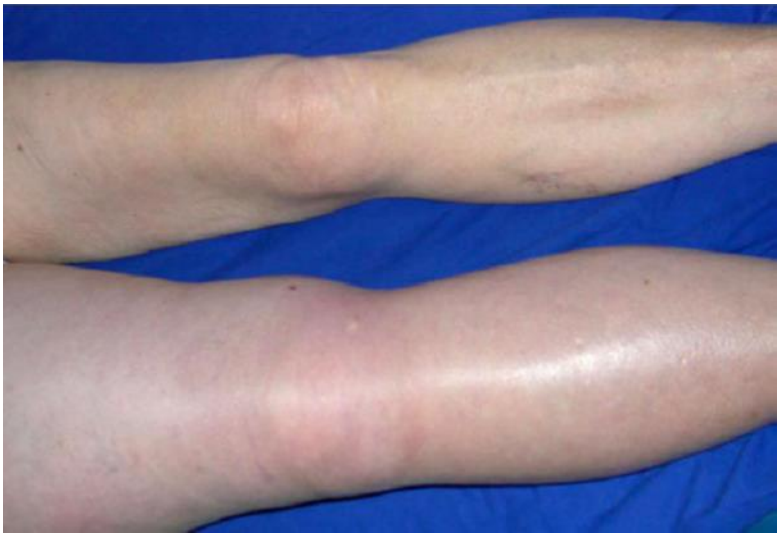
Η ασφάλεια των επαναλαμβανόμενων υπερηχογραφημάτων αξιολογήθηκε σε μια προοπτική μελέτη 874 ασθενών με υποψία ΠΕ, οι οποίοι είχαν επαρκή καρδιοπνευμονική εφεδρεία και V/Q scan χαμηλής ή μέσης πιθανότητας[3]. Έξι κατά σειρά υπερηχογραφήματα φλεβών κάτω άκρων πραγματοποιήθηκαν σε διάστημα δύο εβδομάδων και έγινε έναρξη αντιπηκτικής αγωγής όταν το υπερηχογράφημα ήταν θετικό. Στους τρεις μήνες, λιγότερο από το 3% των ασθενών εμφάνισαν ΠΕ.

Στις περιπτώσεις, όπου η κλινική υποψία για ΠΕ είναι υψηλή και το Doppler υπερηχογράφημα είναι αρνητικό, είναι επιβεβλημένος ο περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος ή/και η έναρξη αντιπηκτικής θεραπείας. Για ασθενείς με μέτρια έως υψηλή πιθανότητα για ΕΒΦΘ, που έχουν αρνητικό συμπιεστικό υπέρηχο στην πρώτη εξέταση, περίπου το 2% έχουν εγγύς ΕΒΦΒ όταν επανεξεταστούν σε διάστημα επτά ημερών[4]. Το υπερηχογράφημα, ενδεχομένως, να είναι αρνητικό στην περίπτωση της ΠΕ, είτε επειδή ο θρόμβος έχει μετακινηθεί προς τον πνεύμονα είτε επειδή οι θρόμβοι στη γαστροκνημία και/ή στις φλέβες της πυέλου δεν ανιχνεύονται εύκολα με υπερηχογράφημα[4,5].

Στην υποομάδα των ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια και ισχυρή κλινική υποψία για ΠΕ, που αντιμετωπίζονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, το συμπιεστικό υπέρηχο κάτω άκρων συνδυάζεται με τον υπέρηχο καρδιάς, αυξάνοντας έτσι την ειδικότητα της εξέτασης. Ένα υπερηχογράφημα καρδιάς χωρίς σημεία επιβάρυνσης της δεξιάς κοιλίας και ένα αρνητικό υπερηχογράφημα κάτω άκρων αποκλείουν την ΠΕ με υψηλή (96%) αρνητική προγνωστική αξία[21].

Εικόνα 1.

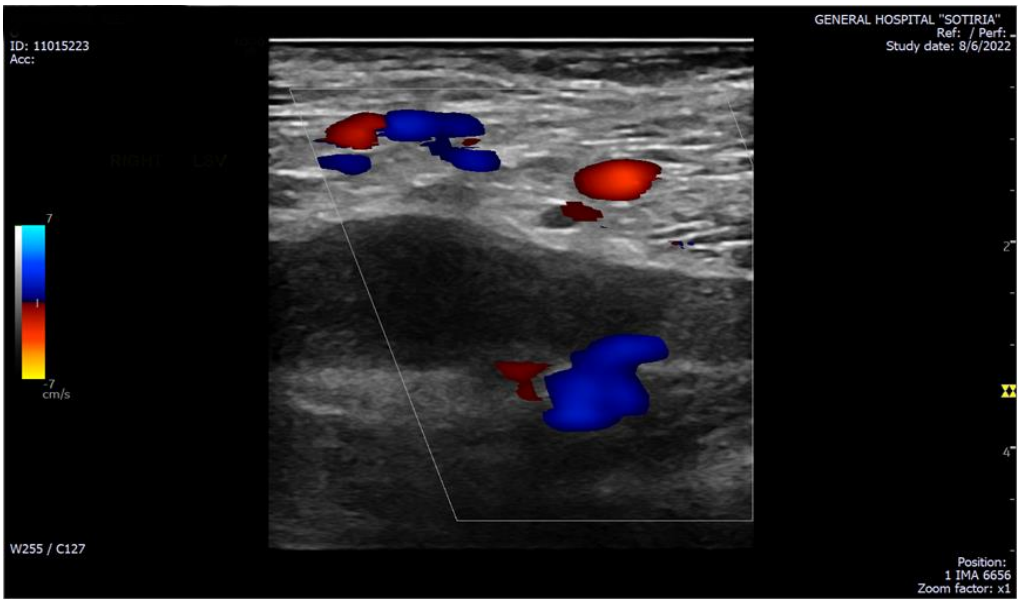
Εικόνα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης δεξιού κάτω άκρου



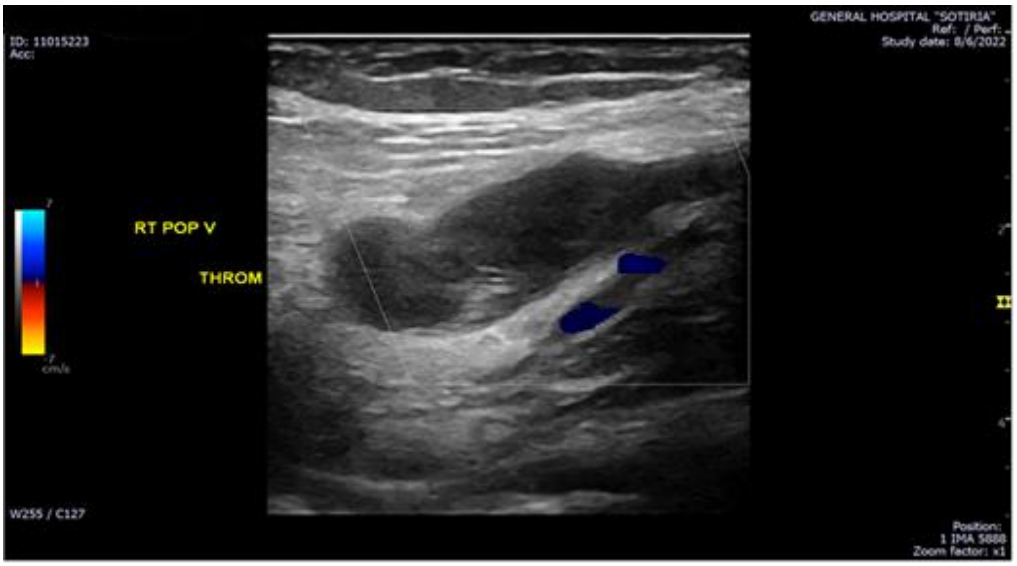
Εικόνα 2.

Έγχρωμο υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων-Εικόνα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στην ιγνυακή (Εικόνες Α και Β) και μείζονα σαφηνή (Εικόνα Γ) στον ίδιο ασθενή.

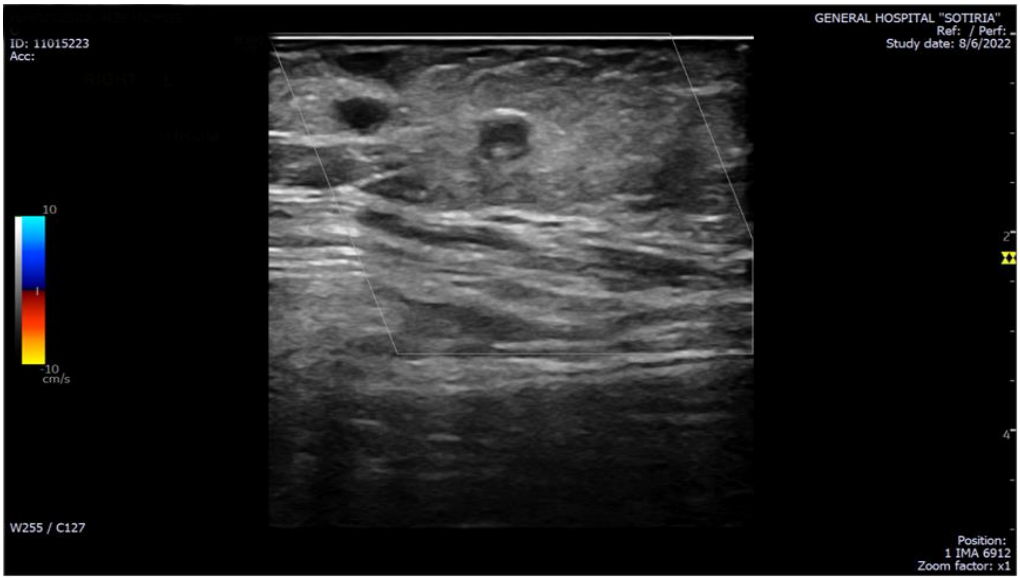
Α.



B


ID: 11015223
Acc:
GENERAL HOSPITAL "SOTIRIA"
Ref: / Perf:
Study date: 8/6/2022
RT POP V
THROM
cm/s
W255 / C127
Position:
1 IMA 5888
Zoom factor: x1

Γ


ID: 11015223
Acc:
GENERAL HOSPITAL "SOTIRIA"
Ref: / Perf:
Study date: 8/6/2022
10
-10
cm/s
W255 / C127
Position:
1 IMA 6912
Zoom factor: x1

Βιβλιογραφία

1. van Rossum AB, et al. Prevalence of deep vein thrombosis in suspected and proven pulmonary embolism: a meta-analysis.Br J Radiol. 1998;71(852):1260.

2.Kruip MJ, et al.Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies.Asystematic review.Ann Intern Med. 2003;138(12):941.

3. Hull RD, RaskobGE, Coates G, Panju AA, Gill GJ.A new noninvasive management strategy for patients with suspected pulmonary embolism.Arch Intern Med. 1989;149(11):2549.

4.Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J .The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism.AnnInternMed. 1998;129(12):1044.

5.Macklon NS, Greer IA, Bowman AW.An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy.Br J ObstetGynaecol. 1997;104(2):191.

6.Habscheid W, Höhmann M, Wilhelm T, Epping J.Real-time ultrasound in the diagnosis of acute deep venous thrombosis of the lower extremity.Angiology. 1990 Aug;41(8):599-608.

7.Rose SC et al,.Insensitivity of color Doppler flow imaging for detection of acute calf deep venous thrombosis in asymptomatic postoperative patients.J VascIntervRadiol. 1993 Jan-Feb;4(1):111-7.

8.Bates SM, et al.Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed:American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e351S-418S

9.KassaïB, et al.A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients.ThrombHaemost. 2004;91(4):655.

10.Cogo A et al,.Compressionultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study.BMJ. 1998;316(7124):17

11. Gibson NS, et al .Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study.J ThrombHaemost. 2009;7(12):2035. Epub 2009 Oct 8.

12.Goodacre S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis.BMC Med Imaging. 2005 Oct;5:6. Epub 2005 Oct 03

13.Lensing AW, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography.N Engl J Med. 1989;320(6):342.

14.Mattos MA, et al. Color-flow duplex scanning for the surveillance and diagnosis of acute deep venous thrombosis.J Vasc Surg. 1992;15(2):366.

15.Monreal M, et al. Real-time ultrasound for diagnosis of symptomatic venous thrombosis and for screening of patients at risk: correlation with ascending conventional venography.Angiology. 1989;40(6):527.

16. Hull RD, et al. Pulmonaryangiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. Ann Intern Med 1983;98:891-899.

17. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspectedof having pulmonary embolism. Ann Intern Med1998;128:243-243.

18. Righini M, et al .Diagnosis ofpulmonary embolism by multidetector CT alone orcombined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. Lancet2008;371:1343-13452.

19.Le Gal G, et al .A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. ThrombHaemost 2006;95:963-966.

20.Da Costa Rodrigues J, et al. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. J ThrombHaemost 2016;14:1765-1772.

21. Nazerian P, et al .Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. Intern Emerg Med 2018;13:567-574.

22.Hull, R.; et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. Circulation1981, 64, 622–625.

v. Υπερηχογράφημα Καρδιάς (ECHO)

Καμπερίδης Βασίλειος

1. Υπερηχοκαρδιογραφία για Διάγνωση

Η οξεία πνευμονική εμβολή μπορεί να επιβαρύνει την καρδιακή δομή και λειτουργία καθώς προκαλεί οξεία αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας. Η υπερηχοκαρδιογραφία είναι η πρώτης γραμμής τεχνική, που μπορεί να απεικονίσει όλες τις πιθανές αλυσιδωτές καρδιακές αλλαγές, που δυνητικά επιτελούνται από την υπερφόρτωση πίεσης της δεξιάς κοιλίας: διάταση δεξιάς κοιλίας, ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας, αύξηση της τοιχωματικής τάσης, φλεγμονή, υποξαιμία και ισχαιμία των τοιχωμάτων της δεξιάς κοιλίας, μείωση της συσταλτικότητάς της, μείωση του προφορτίου της αριστερής κοιλίας, πτώση της αρτηριακής πίεσης και καρδιογενής καταπληξία[1].

1.1 Σε αιμοδυναμικά σταθερό ασθενή

Η υπερηχοκαρδιογραφία δεν αποτελεί απαραίτητο διαγνωστικό μέσο στην προσέγγιση ασθενούς με υπόνοια πνευμονικής εμβολής, όταν είναι αιμοδυναμικά σταθερός[1]. Η κλινική πιθανότητα, το τεστ των D-dimer και η αξονική πνευμονική αγγειογραφία είναι αρκετά για να επιβεβαιώσουν ή να αποκλείσουν την πνευμονική εμβολή. Η υπερηχογραφία, βέβαια, είναι μία τεχνική που μπορεί να απεικονίσει τις συνέπειες της υπερφόρτωσης πίεσης της δεξιάς κοιλίας, εξαιτίας της πνευμονικής εμβολής, αλλά έχει χαμηλή αρνητική προγνωστική αξία (περίπου 40-50%) και επομένως ένα υπερηχογράφημα αρνητικό για υπερφόρτωση πίεσης της δεξιάς κοιλίας δεν μπορεί να αποκλείσει την πνευμονική εμβολή[1]. Από την άλλη μεριά, ακόμα και αν απεικονισθούν ευρήματα, ενδεικτικά υπερφόρτωσης πίεσης, όγκου ή δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, δεν συνεπάγεται απαραίτητα ύπαρξη πνευμονικής εμβολής, αλλά πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από άλλες παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε παρόμοια υπερηχογραφικά ευρήματα (η διαφορική διάγνωση θα περιγραφεί παρακάτω).

Τα υπερηχογραφικά ευρήματα που θα μπορούσαν να είναι απότοκα της πνευμονικής εμβολής έχουν ως εξής (Εικόνα 1): **Α**. Διάταση της δεξιάς κοιλίας απεικονίζεται σε >25% των ασθενών με πνευμονική εμβολή. Η διάταση της δεξιάς

κοιλίας καθορίζεται με βάση την τελοδιαστολική της διάμετρο στον παραστερνικό επιμήκη άξονα, όπου απεικονίζεται το εγγύς τμήμα του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας (RVOT prox με εύρος φυσιολογικό 20-30mm, μέσος όρος 25mm), από την εικόνα στον βραχύ παραστερνικό έξονα, στο ύψος της αορτικής βαλβίδας (RVOT prox 21-35mm, μέσος όρος 28mm και RVOT distal ύπερθεν της πνευμονικής βαλβίδας 17-27mm, μέσος όρος 22mm) και από την εικόνα των τεσσάρων κοιλοτήτων, εστιασμένη στη δεξιά κοιλία από την κορυφή της καρδιάς. Από τη λήψη αυτή μετράται η βασική διάμετρος 25-41mm, μέσος όρος 33mm, η διάμετρος στη μεσότητα της δεξιάς κοιλίας 19-35mm, μέσος όρος 27mm και η επιμήκης διάμετρος 59-83mm, μέσος όρος 71mm. **Β**. Δεξιά κοιλία μεγαλύτερη από την αριστερή στη βάση της, στην εικόνα των τεσσάρων κοιλοτήτων από την κορυφή της καρδιάς (διάμετρος δεξιάς / αριστερής κοιλίας >1) και σημείο McConnell, που αντιστοιχεί σε μειωμένη συσταλτικότητα του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας, με διατηρημένη τη συσταλτικότητα μόνο του κορυφαίου τμήματος (Video 1). Το εύρημα αυτό απαντάται στο 20% περίπου των περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής. **Γ**. Επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στο βραχύ άξονα, λόγω υπερφόρτωσης πίεσης της δεξιάς κοιλίας. **Δ**. Διάταση της κάτω κοίλης φλέβας, με μειωμένη αναπνευστική διακύμανση στη διάμετρό της από την υποξιφοειδική τομή, ενδεικτικό αυξημένων πιέσεων στον δεξιό κόλπο. **Ε**. Βραχύς χρόνος επιτάχυνσης της ροής του αίματος στον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας <60msec, όπως αυτή εκτιμάται με Pulse Wave Doppler στον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας από τον βραχύ άξονα και ταυτόχρονα ήπια αυξημένη κλίση πίεσης μεταξύ δεξιάς κοιλίας και κόλπου <60mmHg, όπως αυτή υπολογίζεται με Continuous Wave Doppler από το παλινδρομούν αίμα δια της τριγλώχινας βαλβίδας (σημείο 60/60). **ΣΤ**. Ανεύρεση θρόμβου εντός του δεξιού κόλπου ή της δεξιάς κοιλίας. **Ζ**. Μειωμένη συστολική λειτουργία του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας στη βάση της, όπως εκτιμάται από την κατακόρυφη κίνηση του τριγλωχινικού δακτυλίου με M-MODE από την κορυφαία λήψη της καρδιάς, εστιάζοντας στη δεξιά κοιλία, TAPSE <16mm, και **Η**. Εκτίμηση της μειωμένης συσταλτικότητας με ιστικό Doppler, S΄ <9.5m/s. Η εκτίμηση της συσταλτικότητας της δεξιάς κοιλίας μπορεί να γίνει και με πιο μοντέρνες υπερηχογραφικές τεχνικές, οι οποίες βέβαια δεν έχουν μελετηθεί τόσο εκτενώς. Από την τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να υπολογισθεί το πραγματικό κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας, το οποίο είναι παθολογικό <45% και από την υπερηχοκαρδιογραφία παραμόρφωσης μπορεί να υπολογισθεί η επιμήκης

παραμόρφωση του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας (free wall strain, RV FWS) που θεωρείται παθολογικό εαν >-20%.[1-4]

Σε ασθενείς που έχει τεθει η διάγνωση της οξείας πνευμονικής εμβολής και είναι αιμοδυναμικά σταθεροί, η υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να καθορίσει την πρόγνωσή τους, με συγκεκριμένους δείκτες που αποκαλύπτουν τη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, η οποία παρατηρείται στο 25% περίπου, των ασθενών και συσχετίζεται με αυξημένη βραχυχρόνια θνητότητα[1]. Η μειωμένη συσταλτικότητα του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας, όπως εκφράζεται από TAPSE <16mm ή από RV FWS >-20% (ειδικότερα >-12.5%), καθώς και το σημείο McConnell (ακινησία βάσης και μεσότητας ελευθέρου τοιχώματος δεξιάς κοιλίας με καλή συσταλτικότητα της κορυφής της) σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα[5, 6]. Επιπλέον, η διάταση της δεξιάς κοιλίας που αποκαλύπτεται από την κορυφαία λήψη ως η διάμετρος της δεξιάς προς την αριστερή κοιλία στη βάση τους ≥1 ή η τελοδιαστολική διάμετρος στον παραστερνικό άξονα ≥3cm, σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα[5, 6]. Επιπρόσθετα, η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση αυξημένων πνευμονικών συστολικών πιέσεων >30mmHg (που αντιστοιχεί σε κύμα ανεπάρκειας τριγλώχινας με TR Vmax >2.7-2.8m/s) καθορίζει την αυξημένη θνητότητα[5, 6]. Τέλος, η ανεύρεση θρόμβου εντός των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων έχει συσχετισθεί με δυσμενή πρόγνωση και εάν σε αυτόν τον ασθενή διαγνωσθεί και βατό ωοειδές τρήμα, τότε είναι υπαρκτός ο κίνδυνος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από παράδοξη εμβολή[1].

1.2 Σε αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή

Στον ασθενή με υπόνοια πνευμονικής εμβολής και αιμοδυναμική αστάθεια, η υπερηχοκαρδιογραφία είναι η πρώτη εξέταση που πρέπει να διενεργηθεί στον διαγνωστικό αλγόριθμο. Η προσέγγιση του ασθενούς ξεκινά με την υπερηχοκαρδιογραφία, γιατί η απεικόνιση της δεξιάς κοιλίας χωρίς υπερφόρτωση όγκου και πίεσης, όπως περιγράφηκε παραπάνω, θα αποκλείσει την οξεία πνευμονική εμβολή ως αιτία της αιμοδυναμικής αστάθειας. Αντιθέτως, αν απεικονίσει ευρήματα, ενδεικτικά οξείας πνευμονικής εμβολής, όπως θρόμβος εντός των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων (στο <4% των ασθενών με πνευμονική εμβολή, αλλά στο 18% όσων νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας) (Video 2) ή σημεία υπερφόρτωσης πίεσης της δεξιάς κοιλίας, με επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στην συστολή στον παραστερνικό βραχύ άξονα, και ιδίως τα πιο ενδεικτικά, όπως η

ανίχνευση του σημείου 60/60 (Εικόνα 1) και του McConnell sign (Video 1), η αιμοδυναμική αστάθεια αποδείδεται σε πνευμονική εμβολή και ο ασθενής υποβάλεται σε επείγουσα επαναιμάτωση. Στην εικόνα 2 περιγράφονται τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα με ιδιαίτερη διαγνωστική βαρύτητα. Στην περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμη άμεσα η διενέργεια αξονικής πνευμονικής αγγειογραφίας, τότε μπορεί να γίνει άμεσα επαναιμάτωση με βάση μόνο τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα[1,7]. Στην περίπτωση πνευμονικής εμβολής με αιμοδυναμική αστάθεια, κάποια υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα υποδεικνύουν ακόμη χειρότερη πρόγνωση. Η παρουσία θρόμβου στον δεξιό κόλπο ή στη δεξιά κοιλία ή στην πνευμονική αρτηρία είναι σημείο κακής πρόγνωσης. Οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένη θνητότητα στις 2 εβδομάδες και στους 3 μήνες, ανεξάρτητα από τη μορφή θεραπείας που θα ακολουθήσουν σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν θρόμβο[8].

Στην περίπτωση που δεν υπάρχει, τελικά, πνευμονική εμβολή, η υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να αποκαλύψει την πραγματική αιτία της αιμοδυναμικής αστάθειας. Εαν τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα δεν συνηγορούν υπέρ της υπερφόρτωσης όγκου και πίεσης της δεξιάς κοιλίας, τότε η μελέτη μπορεί να αποκαλύψει άλλα αίτια αιμοδυναμικής αστάθειας, όπως περικαρδιακό επιπωματισμό, αορτικό διαχωρισμό, οξεία βαλβιδική δυσλειτουργία, οξεία τμηματική ή γενικευμένη υποκινησία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας ή υπο-ογκαιμία που χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης[1].

2. Διαφορική διάγνωση Οξείας Πνευμονικής Εμβολής από Χρόνια Πνευμονική Υπέρταση με βάση την υπερηχοκαρδιογραφία

Τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα της συστολικής δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και της αυξημένης πνευμονικής πίεσης, που συνήθως απαντώνται στην οξεία πνευμονική εμβολή, συνάδουν και με τη χρόνια πνευμονική υπέρταση. Τίθεται λοιπόν, πολλές φορές, το διαφοροδιαγνωστικό ερώτημα, εαν τα υπερηχοκαρδιογραφηκά ευρήματα οφείλονται σε οξεία πνευμονική εμβολή ή σε χρόνια πνευμονική υπέρταση (Εικόνα 3)[1,9]. Η αυξημένη συστολική πνευμονική πίεση, υπερηχοκαρδιογραφικά, εκτιμάται από τη μέγιστη ταχύτητα του παλινδρομούντως αίματος δια της τριγλώχινας βαλβίδας. Και στις δύο περιπτώσεις είναι TR Vmax >2.8m/s, αλλά στη χρόνια πνευμονική υπέρταση, η τιμή είναι πιο αυξημένη και συχνά >3.5m/s. Από μια κλασική αιμοδυναμική μελέτη γνωρίζουμε ότι στην οξεία πνευμονική εμβολή, η μέση πνευμονική πίεση ποτέ δεν ξεπέρασε το 40mmHg και από υπερηχοκαρδογραφικές

μελέτες ότι η συστολική πίεση, συνήθως δεν ξεπερνάει το 60-65mmHg, ενώ στη χρόνια κατάσταση μπορεί να ξεπερνά το 80-85mmHg. Η επιτάχυνση της ροής αίματος στον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας ειναι βραχεία και στις δύο καταστάσεις <105ms, όμως στην οξεία πνευμονική εμβολή, ο χρόνος είναι συνήθως <60ms αφού και η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας είναι <60mmHg. Δημιουργείται το σημείο 60/60 που είναι ειδικό κατά 94% για τη διάγνωση της οξείας πνευμονικής εμβολής. Και στις δύο καταστάσεις, η δεξιά κοιλία είναι διατεταμένη, όμως στη χρόνια πνευμονική υπέρταση, η διάταση είναι πιο σημαντική, η δεξιά κοιλία μπορεί να έχει και σφαιροειδή αναδιαμόρφωση ή και να καταλαμβάνει την κορυφή της καρδιάς. Επιπλέον, η δεξιά κοιλία είναι υπερτροφική, ενδεικτική της χρόνιας έκθεσης σε αυξημένες πνευμονικές πιέσεις και παρατηρείται και διάταση του δεξιού κόλπου. Η συστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας είναι πιο επιβαρυμένη στην οξεία πνευμονική εμβολή, με το επίμηκες strain του ελεύθερου τοιχώματος να είναι και στις δύο περιπτώσεις >-20%, όμως στην οξεία κατάσταση συνήθως είναι >-15%. Το μεσοκοιλιακό διάφραγμα, που έχει παράδοξη κίνηση και επιπέδωση στη διάστολή και τη συστολή και στις δύο καταστάσεις, στη χρόνια πνευμονική υπέρταση είναι έντονα μετατοπισμένο προς τα αριστερά[1,3,5,9,10].

Η χρόνια πνευμονική υπερταση μπορεί να αναπτυχθεί μετά από οξεία πνευμονική εμβολή, στο πλαίσιο χρόνιας θρομβοεμβολικής νόσου (Group IV πνευμονική υπέρταση) και γι αυτό το λόγο πρέπει να διενεργείται echo σε 3-6 μήνες μετά από κάθε επεισόδιο οξείας πνευμονικής εμβολής, για να διαπιστώσουμε εαν ο ασθενής αναπτύσει πνευμονική υπέρταση. Δεν αποκλείεται, πάντως, ένας ασθενής με χρόνια πνευμονική υπέρταση να υποστεί οξεία πνευμονική εμβολή (acute on chronic)[1,9].

Βιβλιογραφία

1. Konstantinides SV, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*. 2020;41:543-603.

2. Rudski LG, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23:685-713; quiz 786-8.

3. Harjola VP, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2016;18:226-41.

4. Dutta T, Frishman WH and Aronow WS. Echocardiography in the Evaluation of Pulmonary Embolism. *Cardiology in review*. 2017;25:309-314.

5. Dabbouseh NM, Patel JJ and Bergl PA. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism. *Heart*. 2019;105:1785-1792.

6. Barco S, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*. 2019;40:902-910.

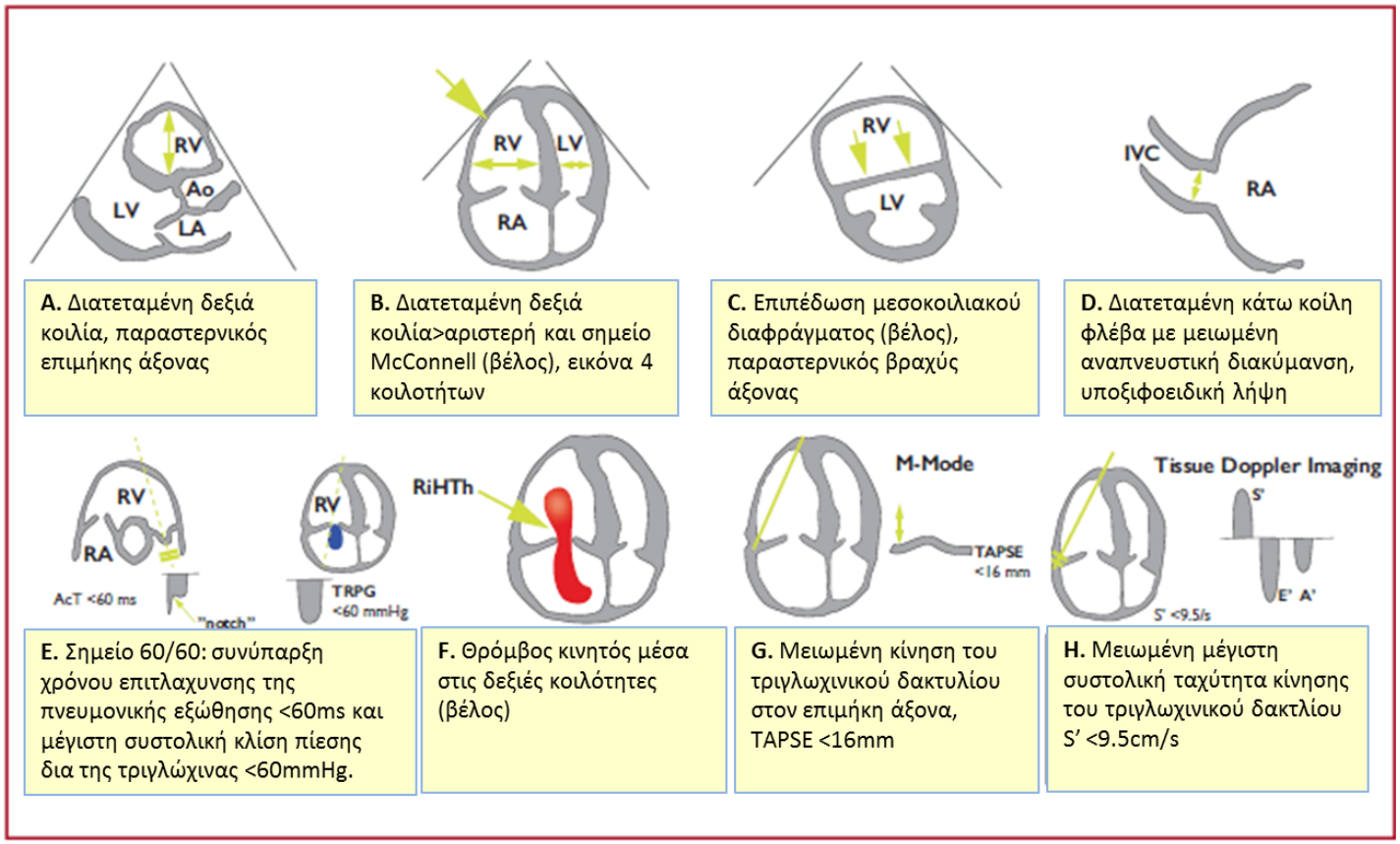
7. Dresden S, et al .Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine*. 2014;63:16-24.

8. Torbicki A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:2245-51.

9. Galie N, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2016;37:67-119.

10. Ichikawa K, et al .Ventricular function and dyssynchrony quantified by speckle-tracking echocardiography in patients with acute and chronic right ventricular pressure overload. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26:483-92.

Εικόνα 1. Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα σε οξεία πνευμονική εμβολή



A. Διατεταμένη δεξιά κοιλία, παραστερνικός επιμήκης άξονας

B. Διατεταμένη δεξιά κοιλία>αριστερή και σημείο McConnell (βέλος), εικόνα 4 κοιλοτήτων

C. Επιπέδωση μεσοκοιλιακού διαφράγματος (βέλος), παραστερνικός βραχύς άξονας

D. Διατεταμένη κάτω κοίλη φλέβα με μειωμένη αναπνευστική διακύμανση, υποξιφοειδική λήψη

E. Σημείο 60/60: συνύπαρξη χρόνου επιτλαχυνσης της πνευμονικής εξώθησης <60ms και μέγιστη συστολική κλίση πίεσης δια της τριγλώχινας <60mmHg.

F. Θρόμβος κινητός μέσα στις δεξιές κοιλότητες (βέλος)

G. Μειωμένη κίνηση του τριγλωχινικού δακτυλίου στον επιμήκη άξονα, TAPSE <16mm

H. Μειωμένη μέγιστη συστολική ταχύτητα κίνησης του τριγλωχινικού δακτλίου S' <9.5cm/s

Εικόνα 2. Διαγνωστική βαρύτητα υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων επί υπόνοιας οξείας πνευμονικής εμβολής

Υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια	Ειδικότητα
Θρόμβος στις δεξιές κοιλότητες	99% (96-100)
Σημείο McConnell	97% (95-99)
Παράδοξη κίνηση / επιπέδωση μεσοκοιλιακού διαφράγματος	95% (93-97)
Υποκινησία του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας	91% (88-94)
Διατεταμένη δεξιά κοιλία	80% (61-92)

Εικόνα 3. Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα σε οξεία πνευμονική εμβολή και χρόνια πνευμονική υπέρταση

Οξεία Πνευμονική Εμβολή	Αυξημένος λόγος τελοδιαστολικών διαμέτρων δεξιάς/αριστερής κοιλίας Τμηματική υποκινησία βάσης-μεσότητας ελεύθερου τοιχώματος δεξιάς κοιλίας (σημείο McConnell) Αριστερή κοιλία σχήματος D, επιπέδωση μεσοκοιλιακού διαφράγματος Μέγιστη ταχύτητα ανεπάρκειας τριγλώχινας TR Vmax 2.8 - 3.5m/s Απεικόνιση θρόμβου στο στέλεχος της πνευμνοικής αρτηρίας
Χρόνια Πνευμονική Υπέρταση	Υπερτροφία δεξιάς κοιλίας Διάταση δεξιάς κοιλίας και σφαιρική αναδιαμόρφωση Παράδοξη κίνηση μεσοκοιλιακού διαφράγματος Μέγιστη ταχύτητα ανεπάρκειας τριγλώχινας TR Vmax >3.5m/s Διάταση δεξιού κόλπου

vi. CTPA/Πνευμονική Αγγειογραφία

Νικολαΐδου Όλγα

1. Εισαγωγή

Η πολυτομική αξονική αγγειογραφία πνευμονικών αγγείων (CTPA) αποτελεί, πλέον, τη μέθοδο εκλογής στην απεικόνιση του πνευμονικού αρτηριακού δικτύου ασθενών με υποψία πνευμονικής εμβολής (ΠΕ)[1-3]. Η CTPA υπερτερεί έναντι των λοιπών διαγνωστικών μεθόδων, λόγω της ευρύτατης διαθεσιμότητας και των άμεσων αποτελεσμάτων, της μη επεμβατικής της φύσης και της ταχύτητας της εξέτασης, καθώς η εξέταση στους σύγχρονους πολυτομικούς αξονικούς τομογράφους επιτυγχάνεται σε διάστημα μικρότερο των 2 δευτερολέπτων[1].

Η CTPA έχει υψηλή ειδικότητα 96 % και ευαισθησία 83% στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής. Σε συνδυασμό με την κλινική πιθανότητα, η θετική της προγνωστική αξία κυμαίνεται μεταξύ 92- 96%[3], ενώ εμφανίζει και πολύ χαμηλά ποσοστά ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων[2]. Επίσης, παρέχει επιπλέον πληροφορίες και μπορεί να τεκμηριώσει μια εναλλακτική διάγνωση στο 30% των ασθενών, με υποψία πνευμονικής εμβολής[3]. Ωστόσο, θεωρείται μεγάλης σημασίας η κατάλληλη χρήση της, καθώς θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο κίνδυνος της έκθεσης του εξεταζόμενου στην ιονίζουσα ακτινοβολία. Η πιστή εφαρμογή αλγορίθμων που συνδυάζουν τους παράγοντες κινδύνου κλινικής υποψίας πνευμονικής εμβολής, σε συνδυασμό με έτερα εργαστηριακά ευρήματα, είναι πολύ σημαντική στην αποφυγή περιττών εξετάσεων[1-5].

2. Τεχνική

Με τη μέθοδο της CTPA επιτυγχάνεται η άμεση σκιαγράφηση του πνευμονικού αρτηριακού δικτύου, με ιωδιούχο, μη ιονικό σκιαγραφικό μέσο. Αλλεργικό υπόβαθρο του εξεταζόμενου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Η εξέταση πραγματοποιείται με τον ασθενή τοποθετημένο σε ύπτια θέση και τα άνω άκρα σε έκταση, άνωθεν της κεφαλής. Η ενδοφλέβια έγχυση του μη ιονικού σκιαγραφικού μέσου γίνεται βέλτιστα, μέσω περιφερικού φλεβοκαθετήρα, διαμέτρου 18 -20 G, που τοποθετείται στις επιπολής φλέβες του δεξιού άνω άκρου[6]. Η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων και κυρίως καθετήρων της εσω σφαγίτιδας φλέβας, αντενδείκνειται[7]. Η σάρωση γίνεται ουραίο- κεφαλικά, ώστε να βελτιστοποιείται η σκιαγράφηση των αγγειακών κλάδων

των κάτω λοβών, όπου και είναι πιο συχνό το σύμβαμα της πνευμονικής εμβολής και να αποφεύγονται τεχνικά σφάλματα σκληρής δέσμης, από την παραμονή του σκιαγραφικού μέσου στον αυλό της άνω κοίλης φλέβας. Η μελέτη των εικόνων πραγματοποιείται με τροποποιημένο αορτοπνευμονικό αλγόριθμο, ειδικό για τον έλεγχο ενδοαγγειακών εμβόλων[6].

3. Τεχνικά σφάλματα και διαγνωστικές πλάνες

Διαγνωστική ορίζεται η εξέταση, με επαρκή σκιαγράφηση των πνευμονικών αγγείων, έως την πέμπτη διαιρούμενη ανατομική ομάδα τους, ώστε να είναι δυνατή η διάκριση του θρόμβου[3,6,8]. Είανι θεμελιώδους σημασίας, η καταγραφή επάρκειας της εξέτασης, ως άριστη, επαρκής ή ανεπαρκής στη διάγνωση πιθανής πνευμονικής εμβολής[9]. Πλήθος τεχνικών σφαλμάτων και διαγνωστικών πλανών μπορούν να προκαλέσουν προβληματισμό και να έχουν σαν αποτέλεσμα ψευδώς θετικά ή αρνητικά ευρήματα[10-13]. Σε αυτά περιλαμβάνονται τεχνικά σφάλματα, οφειλόμενα στην τεχνική της εξέτασης, όπως ο χαμηλός ρυθμός έγχυσης, ο κακός χρονισμός χορήγησης, ή η χορήγηση μικρού όγκου σκιαγραφικού[10-12]. Συχνά, παρατηρούνται σφάλματα σκληρής δέσμης, είτε εκ της εμμένουσας σκιαγραφικής ουσίας στην άνω κοίλη φλέβα, είτε εκ της προβολής των άνω άκρων ή έτερων ξένων σωμάτων στο εξεταστικό πεδίο,. Επίσης, τεχνικά σφάλματα, οφειλόμενα στην κίνηση, εξαιτίας των καρδιακών ώσεων και των αναπνοών του ασθενούς δημιουργούν εικόνα διπλής παρυφής, μειωμένο εμπλουτισμό- που μιμείται ενδοαυλικό θρόμβο- ή κομβολογιοειδή απεικόνιση του αγγείου. Αυτά είναι ευκρινώς ορατά στην απεικόνιση με πνευμονικό αλγόριθμο. Επιπλέον, το φαινόμενο μερικού όγκου προκαλει ελάττωση της πυκνότητας του αγγείου, δίνοντας την εντύπωση ενδοαυλικού ελλείμματος πλήρωσης, καθώς αυτό μικραίνει προς την περιφέρεια, ιδιαίτερα στα αγγεία με οριζόντια πορεία. Άλλοι παράγοντες, υπεύθυνοι τεχνικών σφαλμάτων, αποτελούν: ο αυξημένος σωματότυπος του εξεταζόμενου, καθώς, επίσης, και διηθήσεις ή ατελεκτασίες εκ του πνευμονικού παρεγχύματος, που προκαλούν αυξημένη αγγειακή αντίσταση με αποτέλεσμα την πτωχή σκιαγράφηση του αγγειακού αυλού[10-12]. Τέλος, έχει περιγραφεί το φαινόμενο της παροδικής διακοπής της σκιαγραφικής ενίσχυσης (Transient Interruption of Contrast). Η βαθιά εισπνοή του ασθενή προκαλεί αύξηση της επιστροφής μη σκιαγραφούμενου αίματος από την κάτω κοίλη φλέβα στον δεξιό κόλπο, με αποτέλεσμα την άμεση αραίωση της σκιαγραφικής ουσίας εντός του πνευμονικού

αρτηριακού δικτύου[10,11] και γι αυτό προτείνεται η εκτέλεση της εξέτασης στο τέλος της εκπνοής.

4. Μορφολογία πνευμονικής εμβολής

Τα άμεσα σημεία της πνευμονικής εμβολής είναι η αναγνώριση ενδοαυλικών ελλειμμάτων πλήρωσης και η απουσία εμπλουτισμού της πνευμονικής αρτηρίας.

Τα οξέα έμβολα παγιδεύονται είτε στους διχασμούς των αρτηριακών κλάδων, κύριων ή περιφερικότερων, είτε στις περιφερικές αρτηρίες με μικρότερο αυλό[3,6,8,11-14].

Ευμεγέθη, επιμήκη έμβολα από τις περιφερικές φλέβες, προσβάλλουν περισσότερες από μία αρτηρίες και είτε συσσωρεύονται εντός του αγγείου, είτε διασπείρονται δίκην βροχής σε πολλαπλά πνευμονικά τμήματα[12].

Τα διαγνωστικά κριτήρια οξείας ΠΕ (Εικόνα 1.) περιλαμβάνουν:

α) Πλήρη απόφραξη του αγγείου και απουσία σκιαγράφησής του. Είναι συχνότερη σε περιφερικά αγγεία και απεικονίζεται ευκρινέστερα με την τεχνική προβολής μέγιστης έντασης ¨λεπτού κατατεμαχισμού¨. Το προσβεβλημένο αγγείο μπορεί να απεικονίζεται διατεταμένο, συγκριτικά με τις λοιπές αρτηριακές δομές, παρόμοιας ανατομικής ομάδας. (Εικόνα 2)

β) Κεντρικό ενδοαυλικό έλλειμμα πλήρωσης, με περιφερική σκιαγράφηση του αυλού του αγγείου. (Εικόνα 2).

γ) Έλλειμμα πλήρωσης στην περιφέρεια του αυλού του αγγείου, που δημιουργεί οξεία γωνία με τον αυλό[6,8, 12-14] (Εικόνα 3).

Αντίθετα, τα κριτήρια διάγνωσης της χρόνιας ΠΕ (Εικόνα 4), περιλαμβάνουν:

α) Πλήρη απόφραξη του αυλού ενός αγγείου, με συνοδό, όμως, ελάττωση της διαμέτρου του, συγκριτικά με αρτηριακές δομές παρόμοιας ανατομικής ομάδας.

β) Έλλειμμα πλήρωσης σε έκκεντρη ενδοαυλική θέση, που δημιουργεί αμβλεία γωνία με τον αυλό. Σε ευμεγέθεις χρόνιους θρόμβους, συχνή είναι και η παρουσία επασβεστώσεων.

γ) Λεπτές ινωδοθρομβωτικές ταινίες (ράκη) ή δίκτυο ρακών, προσκολλημένες στο τοίχωμα του αγγείου και προβάλλουν, ενδοαυλικά, με φορά αντίστοιχη της

κυκλοφορίας. Έχουν μήκος 0,3-2 εκ. και πάχος 0, 1- 0,2 εκ. Συχνότερη είναι η εμφάνισή τους σε χρόνια έμβολα των λοβαίων και τμηματικών κλάδων. (Εικόνα 5).

δ) Σκιαγράφηση εστενωμένων αρτηριακών κλάδων με πεπαχυμένο τοίχωμα, εικόνα που αντιστοιχεί σε επανασηραγγοποίηση του αποφραγμένου αυλού[12-13, 15].

Τα έμμεσα σημεία της πνευμονικής εμβολής περιλαμβάνουν την πλευριτική συλλογή και την εικόνα μωσαϊκής αιμάτωσης, που προκαλείται από την ελαττωμένη πυκνότητα του προσβεβλημένου πνευμονικού παρεγχύματος. Το φαινόμενο αυτό εκτιμάται στην παρεγχυματική φάση της σκιαγραφικής ενίσχυσης και είναι συχνότερο εύρημα στη χρόνια ΠΕ[6,12-13]. Επιπλέον, η ανάδειξη πνευμονικού εμφράκτου εμφανίζεται μετά την πάροδο ωρών, σε συνοδό ανεπάρκεια παράπλευρης παροχής εκ των βρογχικών αρτηριών. Προηγείται η δημιουργία σκίασης θολής υάλου σε περιφερική θέση και στη συνέχεια η τυπική τριγωνική τμηματική πύκνωση[12, 14].

5. Βαθμός σοβαρότητας Πνευμονικής εμβολής.

Η CTPA μπορεί να παρέχει άμεσες πληροφορίες και για τον βαθμό σοβαρότητας της πνευμονικής εμβολής και για την εμφάνιση αιμοδυναμικών διαταραχών. Ισχυρότερη προγνωστική αξία αποτελεί η δυσλειτουργία και η διάταση της δεξιάς κοιλίας (RV) έναντι της αριστερής (LV), καθώς, επίσης, και η επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η αξιολόγηση γίνεται με τη μέτρηση, κατά τον βραχύ άξονα, της διαμέτρου της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας. Η αναλογία RV/LV μεγαλύτερη του 1, καταδεικνύει αυξημένης επικινδυνότητας ασθενή με δυσμενή κλινική έκβαση (Εικόνα 6).

Επιπλέον ευρήματα αποτελούν: η διάταση του πνευμονικού στελέχους, η παλινδρόμηση αίματος στην κάτω κοίλη φλέβα, ενώ προτείνεται και η ποσοτικοποίηση της έκτασης της πνευμονικής εμβολής με τις μεθόδους Qanadli και Mastora, χωρίς όμως να έχουν υιοθετηθεί σε μεγάλο βαθμό στην κλινική πράξη[1-3,8,11,16-17].

Τέλος, οι υπολογισμοί διάχυσης του πνευμονικού παρεγχύματος με τη μέθοδο αξονικής τομογραφίας διπλής ενέργειας μπορούν να προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες για την έκταση της βλάβης στο πνευμονικό παρέγχυμα[18].

6. Αλγόριθμος Διαχείρισης

Η ευρεία διαθεσιμότητα της CTPA έχει αυξήσει κατά πολύ τον αριθμό των ζητούμενων εξετάσεων. Ο άμεσος αποκλεισμός μιας, δυνητικά, θανατηφόρας κατάστασης αποτελεί έλξη για τους κλινικούς ιατρούς, όμως, η υπερχρήση της έχει δυσμενή αποτελέσματα. Αποτελεί μια εξέταση με αυξημένη προσδίδουσα, ιονίζουσα ακτινοβολία, 3-10 mSv, γεγονός που δεν λαμβάνεται πάντα υπόψη[1,2,16]. Η διασφάλιση της κατάλληλης χρήσης βασίζεται στην αυστηρή επιλογή ασθενών. Για την αξιολόγηση της πιθανότητας ΠΕ, χρησιμοποιείται μια συνδυασμένη προσέγγιση που χρησιμοποιεί κλινικά σημεία και συμπτώματα μαζί με εργαστηριακούς δείκτες. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα κριτήρια είναι τα κριτήρια Wells και τα αναθεωρημένα κριτήρια της Γενεύης[1,2].

Ο συνδυασμός της κλινικής απόφασης, με την εξέταση των δ-διμερών και την αξονική τομογραφία είναι μια αποτελεσματική τεχνική για τη σωστή διαλογή ασθενών με κλινική υποψία ΠΕ[1,2,5 19]. Η μέθοδος θεωρείται αποτελεσματική, παρά τη μεταβλητή των δ-διμερών, ενός δείκτη με χαμηλή ειδικότητα. Ωστόσο, το πλεονέκτημα αυτού του δείκτη έγκειται στην υψηλή αρνητική προγνωστική του αξία[1-2,16], έτσι ώστε η οξεία ΠΕ να μπορεί να αποκλειστεί με ασφάλεια από ένα αρνητικό αποτέλεσμα δ-διμερούς σε ασθενείς με χαμηλή ή μέτρια πιθανότητα ΠΕ[1-2.] Η διενέργεια CTPA σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει διαγνωστική αξία[1] (πίνακας 1). Αντίθετα, σε κλινική υποψία και αυξημένες τιμές δ-διμερών, θα πρέπει να διενεργείται CTPA (πίνακας 2) [1]. Στα πολυάσχολα περιβάλλοντα επείγουσας ιατρικής αγνοούνται, συχνά, οι κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της πιθανής ΠΕ, γεγονός που εκθέτει τους ασθενείς σε περιττούς κινδύνους και πιθανές, ψευδώς θετικές διαγνώσεις ΠΕ[16]. Ιδιαίτερη κλινική πρόκληση αοτελεί η ανίχνευση μεμονωμένης περιφερικής ΠΕ, με τα σύγχρονα μηχανήματα αξονικών τομογράφων. Ωστόσο, η κλινική σημασία ανεύρεσης πνευμονικού εμβόλου σε υποτμηματικούς πνευμονικούς κλάδους παραμένει άγνωστη[1,16,20]. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες εξακολουθούν να τηρούν μια προσεκτική στάση και συνεχίζουν να συστήνουν τη θεραπεία της μεμονωμένης περιφερικής ΠΕ, εκτός από άτομα εξαιρετικά χαμηλού κινδύνου, παρά τις πιθανές επιπλοκές από την αντιπηκτική θεραπεία[1]. Περαιτέρω μελέτες, πιθανότατα, θα επιβεβαιώσουν την ιδέα ότι δεν δικαιολογούν όλες οι περιφερικές πνευμονικές εμβολές θεραπεία και ότι τα αντιπηκτικά μπορούν να απορριφθούν με ασφάλεια, σε ασθενείς

με επαρκή πνευμονική αναπνευστική εφεδρεία και χωρίς ένδειξη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης.

Τέλος, όσον αφορά στην πιθανότητα πνευμονικής εμβολής κατά την κύηση, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την αποφυγή διενέργειας απεικονιστικών εξετάσεων με ιονίζουσα ακτινοβολία και μόνο στην περίπτωση που αυτό δεν είναι εφικτό, προτείνεται η διενέργεια Σπινθηρογραφήματος Αερισμού/Αιμάτωσης πνευμόνων[1]. Η επικινδυνότητα αφορά λιγότερο στην έκθεση του εμβρύου στην ιονίζουσα ακτινοβολία και περισσότερο της εγκύου, καθώς η λαμβάνουσα δόση μπορεί να φτάσει έως τα 18 mSv[21,22].

Βιβλιογραφία

1. Expert Panels on Cardiac and Thoracic Imaging:, Kirsch J, Brown RKJ, et al. ACR Appropriateness Criteria® Acute Chest Pain-Suspected Pulmonary Embolism. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5S):S2-S12.

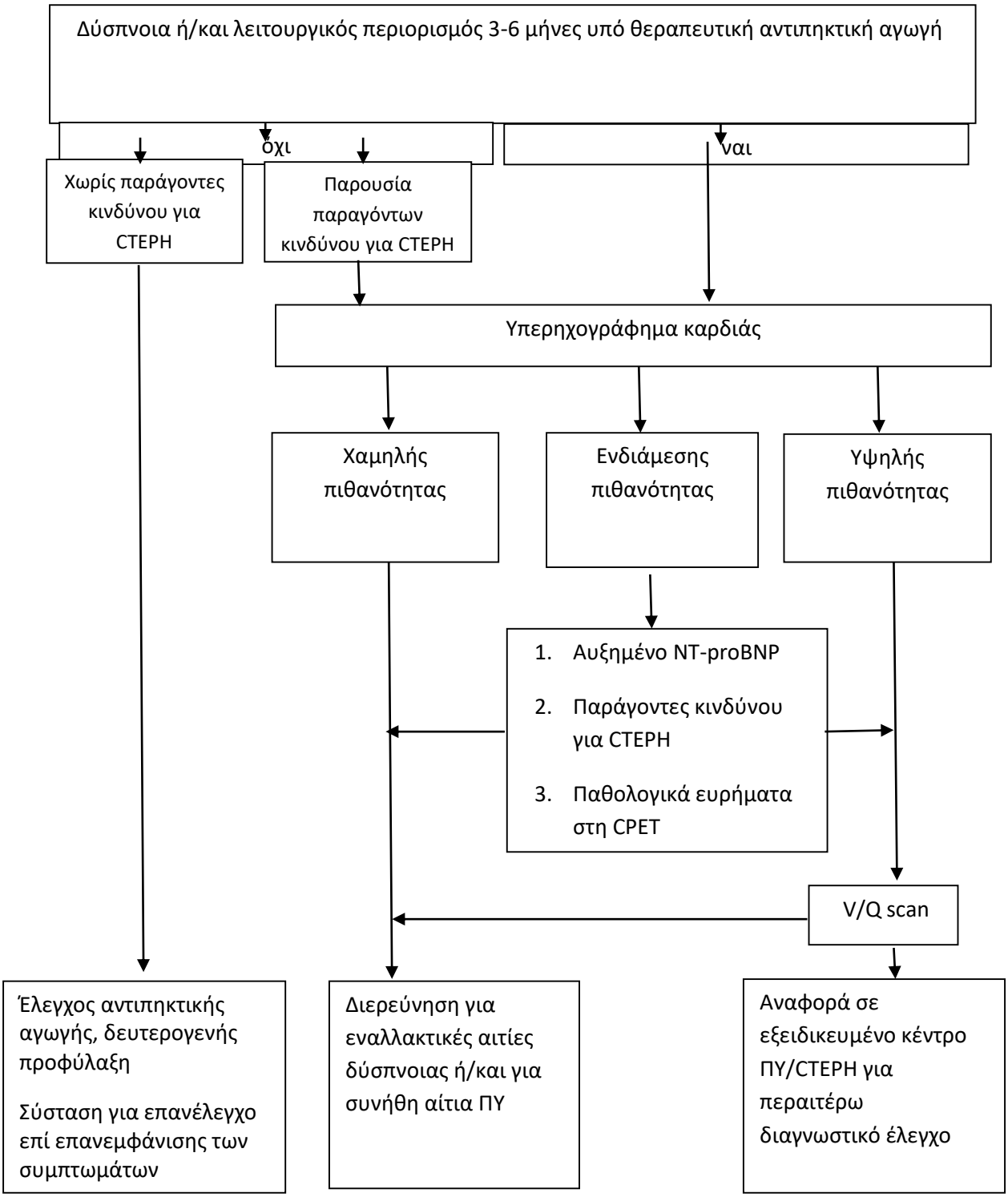
2. Stavros V Konstantinides, Guy Meyer, The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 42, 7 November 2019, Pages 3453–3455.

3. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 2006;354(22):2317-27.

4. Adams DM, Stevens SM, Woller SC et al (2013) Adherence to PIOPED II investigators' recommendations for computed tomography pulmonary angiography. Am J Med 126:36–42.
5. Mamlouk MD, van Sonnenberg E, Gosalia R et al Pulmonary embolism at CT angiography: implications for appropriateness, cost, and radiation exposure in 2003 patients. Radiology 2010, 256:625–632.
6. Wittram C. How I do it: CT pulmonary angiography. AJR Am J Roentgenol. 2007;188(5):1255-1261.

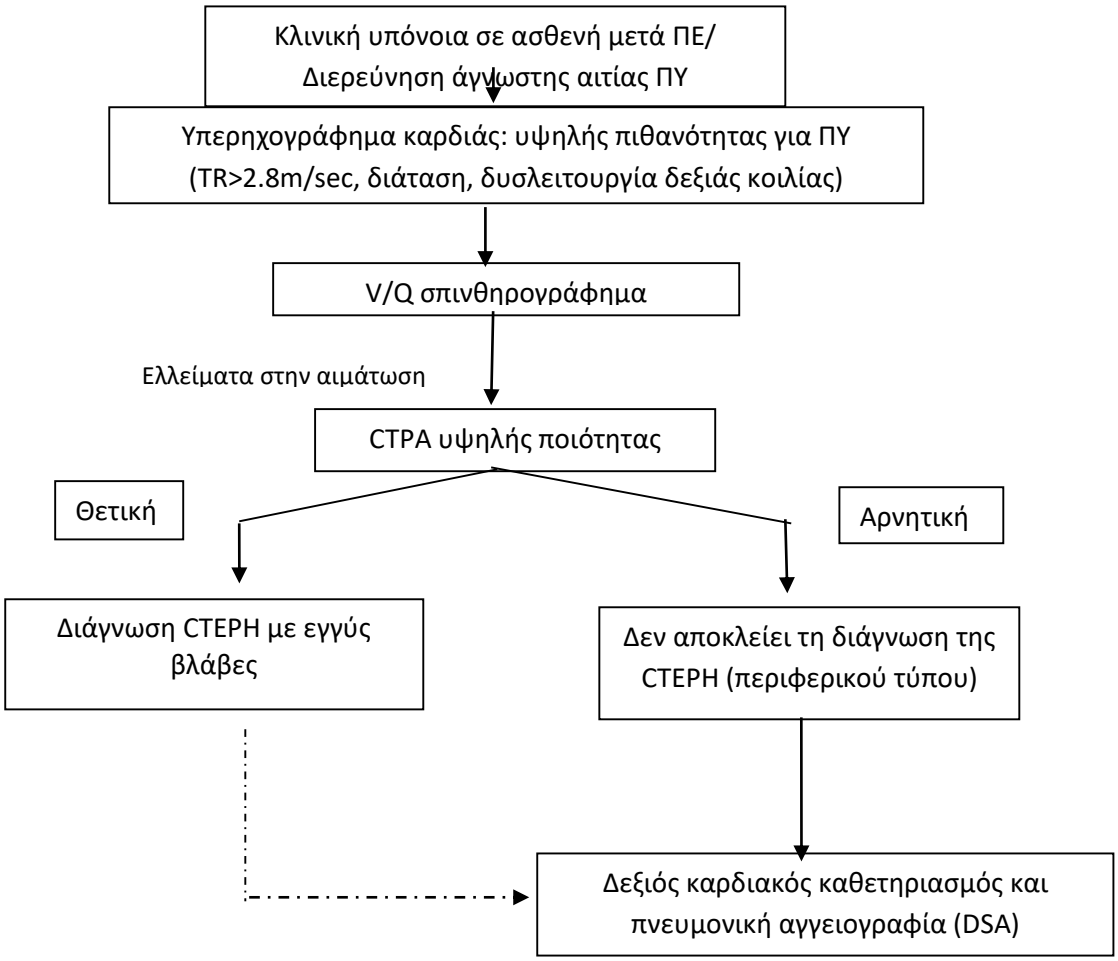
7. Marshall T, et al. Rethinking Intravenous Catheter Size and Location for Computed Tomography Pulmonary Angiography. *West J Emerg Med*. 2019;20(2):244-249.
8. Moore AJE, et al. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. Cardiovasc Diagn Ther. 2018 Jun;8(3):225-243.
9. Radiology Society of North America. Standardized reporting of CT pulmonary angiography for acute pulmonary embolism. https://radreport.org.2018.
10. Palacio D, Benveniste MF, Betancourt-Cuellar SL, Gladish GW. Multidetector computed tomography pulmonary angiography pitfalls in the evaluation of pulmonary embolism with emphasis in technique. *Semin Roentgenol*. 2015;50(3):217-225.
11. Yeo JH, Zhou L, Lim R. Indeterminate CT pulmonary angiogram: Why and does it matter? *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017;61(1):18-23.
12. Prokop M, Galanski M. Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body. 1st edition. New York, NY: Thieme, 2003.
13. Walker C, Chung J, Muller's Imaging of the Chest: Expert Radiology Series. 2nd Edition. Philadelphia: Elsevier, 2018.
14. Han D. et al: Thrombotic and Nonthrombotic Pulmonary Arterial Embolism: Spectrum of Imaging Findings. RadioGraphics 2003 23:6, 1521-1539
15. Castañer E. eta l. Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism RadioGraphics 2009 29:1, 31-50.
16. Albrecht MH. et al. State-of-the-Art Pulmonary CT Angiography for Acute Pulmonary Embolism. American Journal of Roentgenology 2017 208:3, 495-504
17. Shayganfar A., *et al.* The assessment of acute pulmonary embolism severity using CT angiography features. *Int J Emerg Med* **13,**15 (2020).
18. Thieme SF, Johnson TR, Lee C, et al. Dual-energy CT for the assessment of contrast material distribution in the pulmonary parenchyma. AJR 2009; 193:144–149.
19. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295:172–179 .

20. Stein PD, et al. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18:20–26
21. Brenner DJ. Radiation and chest CT scans: are there problems? What should we do? Chest. 2012;142:549-550.
22. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline—Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. Radiology 2012;262: 635-46.



Σχήμα 1. Αλγόριθμος για τον επανέλεγχο και τη διαγνωστική διερεύνηση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών της ΠΕ

NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, CPET: καρδιοπνευμονική δοκιμασία άσκησης, CTEPH: χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, V/Q scan: σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης



Σχήμα 2. Αλγόριθμος για τη διάγνωση της CTEPH

CTEPH: χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, TR: ταχύτητα ανεπάρκειας της τριγλώχινας, V/Q scan: σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης, DSA: ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία

vii. Το Σπινθηρογράφημα Πνευμόνων στη διάγνωση της Πνευμονικής Εμβολής

Καραθάνος Ευάγγελος, Γιαννακόπουλος Βασίλειος, Κασπίρη Αγαρίστη

Στηρίζεται στην προσωρινή απόφραξη λίγων πνευμονικών αρτηριολίων (1/3.000) από σύμπλεγμα ραδιοϊσοτόπου - οργανικών σωματιδίων μεγέθους 10-40μ. Τα οργανικά σωματίδια συνδέονται με 99mTc και αποτελούνται από ανθρώπινη λευκωματίνη (99mTc-MAA). Χορηγούνται 300.000-500.000, (μειωμένος αριθμός σε παιδιά, ασθενείς με διαφυγή προς τα αριστερά, σοβαρή πνευμονική υπέρταση, πνευμονεκτομή ή μεταμόσχευση πνεύμονα) και λαμβάνονται 6 επίπεδες λήψεις (planar views) ανά 45°, των 500Kcts (πρόσθια, οπίσθια, 2 πλάγιες και 2 λοξές). Οι λοξές είναι απαραίτητες γιατί 12% των εμβολών δεν απεικονίζεται διαφορετικά. (σε αδυναμία συνεργασίας λαμβάνουμε μόνο οπίσθια λήψη, γιατί η οπίσθια επιφάνεια των πνευμόνων εκτείνεται σε μεγαλύτερη έκταση). Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης (Perfusion) αναδεικνύει 80% των ελλειμμάτων από απόφραξη αγγείου 1mm, 90% από απόφραξη αγγείου 2mm και 100% από απόφραξη αγγείου ≥ 3mm. Σε παθολογικό σπινθηρογράφημα παρατηρούμε περιοχές ελαττωμένης αιμάτωσης σε περισσότερες από μία λήψεις [1,2].

Κι άλλες καταστάσεις προκαλούν ελλείμματα (πχ πλευριτική συλλογή, όγκοι, ακτινοθεραπεία, πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, ατελεκτασία, αγγειίτιδα) γι' αυτό το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης είναι ευαίσθητη αλλά μη ειδική μέθοδος. Για βελτίωση της ειδικότητας το συνδυάζουμε με σπινθηρογράφημα αερισμού (Ventilation), που στηρίζεται στη συγκέντρωση εισπνεόμενου ραδιοϊσοτόπου στις πνευμονικές κυψελίδες. Τα ραδιοφάρμακα αερισμού διακρίνονται σε αέρια (σπάνια χρησιμοποιούνται) και αεροζόλ, όπως το 99mTc-DTPA (εύκολα διαθέσιμο) και το 99mTc-Technegas (ακριβό), αλλά με μεγαλύτερη πνευμονική διείσδυση (5% στους βρόγχους, 37% στις κυψελίδες) γι' αυτό προτιμάται σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Βασικά χαρακτηριστικά των ραδιοφαρμάκων και η χορήγηση τους παρατίθενται στους Πίνακες 1,2,3

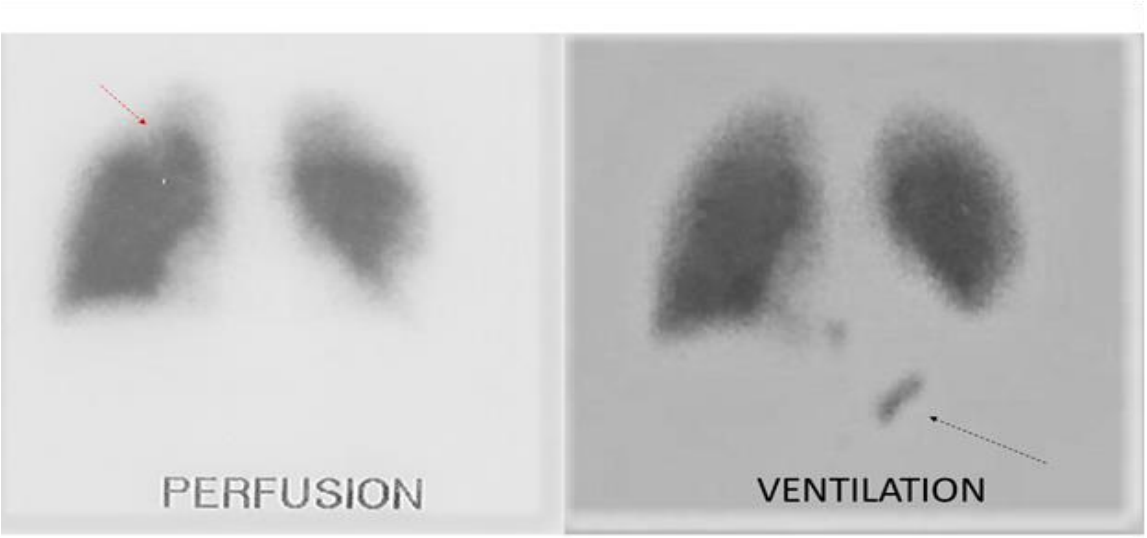
Πίνακας 1: Βασικά Χαρακτηριστικά ραδιοφαρμάκων για Ventilation/Perfusion (V/P) σπινθηρογράφημα

Ραδιοφάρμακο	**Χορηγούμενη Δόση (MBq)**	**Κριτικό όργανο** (mGy/MBq)	**Ενεργός Δόση** (mSv/MBq)
^{99m}Tc- MAA - αιμάτωση	40-120	76-85%	0,017
^{99m}Tc-DTPA - αερισμός	20-30	80-85%	0,007
^{99m}Tc- Technegas αερισμός	20-30	81%	0,015

Πίνακας 2: Χορήγηση ραδιοφαρμάκων για V/P σπινθηρογράφημα

	Αερισμός	**Αιμάτωση** (mGy/MBq)
Χορήγηση	Εισπνοή	Ενδοφλέβια
Δόση	^{99m}Tc- Technegas ή ^{99m}Tc-DTPA 25-30MBq	^{99m}Tc- MAA 120-160 MBq
Μέγεθος σωματιδίων	0,005μm ή 1,2-2μm	15-100 μm

Η τυπική ΠΕ χαρακτηρίζεται από ελλειμματικές περιοχές στο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης (σφηνοειδούς χαρακτήρα με την βάση στην περιφέρεια και την κορυφή προς την πύλη) (Εικ 1) με φυσιολογικό αερισμό.1



Εικόνα 1: Σπινθηρογραφική απεικόνιση πνεύμονα (οπίσθια στατική λήψη). Στο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης (αριστερά) διακρίνεται τυπικό σφηνοειδές τμηματικό έλλειμμα (κόκκινο βέλος) στον άνω λοβό του αριστερού πνεύμονα που δεν παρατηρείται στον αερισμό, ενδεικτικό ανάδειξης ΠΕ. Στην εικόνα του αερισμού, σημειώνεται μερική απεικόνιση του στομάχου (μαύρο βέλος) λόγω κατάποσης μικροποσότητας ραδιενεργού ιχνηθέτη (99mTc-DTPA)

Ο συνδυασμός των 2 σπινθηρογραφημάτων (V/P) και της ακτινογραφίας θώρακα (Chest X-Ray CXR) οδήγησε στην πιθανότητα παρουσίας ΠΕ, με συγκεκριμένα κριτήρια. Στις αρχές του 1990, τα κριτήρια ήταν του Biello και της μελέτης PIOPED I (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis I) και αργότερα της PIOPED II και της αναθεωρημένης PIOPED II (όπως ισχύουν μέχρι σήμερα). (Πίνακας 3) Η τελευταία επιτεύχθηκε με συνδυασμό απεικονιστικών τεχνικών (V/P, πνευμονική υπολογιστική αγγειογραφία, πνευμονική ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία) και η ερμηνεία βασίστηκε στη σύγκριση του μεγέθους των ελλειμμάτων αιμάτωσης στα βρογχοπνευμονικά τμήματα με την CXR. Έλλειμμα >75% θεωρήθηκε τμηματικό, 25-75% μέτρια υποτμηματικό (αντιστοιχεί στο μισό ενός τμηματικού – μεσαίου τύπου έλλειμμα), και <25% μικρό υποτμηματικό. [4,5,6,7]

Πιθανότητα ΠΕ	**Σπινθηρογραφικά (V/P) ευρήματα και CXR**
Φυσιολογικό σπινθηρογράφημα	• Φυσιολογική αιμάτωση
Σχεδόν Φυσιολογικό ή πολύ Χαμηλής Πιθανότητας	• Μονήρες τριπλό αντίστοιχο έλλειμμα: πιθανότατα από πνευμονικό έμφρακτο, ίδιο σε V, P, CXR, εντοπιζόμενο σε ένα τμήμα μεσαίου / άνω λοβού. Στα άνω / μέσα πεδία η πιθανότητα ΠΕ μικρή, ενώ στα κάτω ενδιάμεση. • stripe sign: εύρημα αρνητικής προγνωστικής αξίας (93%). • Μεγάλη πλευριτική συλλογή ≥ 1/3 της υπεζωκοτικής κοιλότητας χωρίς ελλείμματα αιμάτωσης
Χαμηλής πιθανότητας <19%	• Μη τμηματικά ελλείμματα V (πχ μεγαλοκαρδία, άνωση ημιδιαφράγματος) • Οποιοδήποτε έλλειμμα V με σημαντικά μεγαλύτερη ακτινολογική βλάβη • Εκτεταμένα αντίστοιχα ελλείμματα σε V και P με φυσιολογική CXR • Οποιοσδήποτε αριθμός μικρών ελλειμμάτων V με φυσιολογική CXR
Οριακά Χαμηλής Πιθανότητας	• Μονήρες αντίστοιχο έλλειμμα V/ P με φυσιολογική CXR
Ενδιάμεσης πιθανότητας: 20%-79%	• Ένα μεσαίου και ένα μεγάλου μεγέθους έλλειμμα V σε αναντιστοιχία με τον P, • Ένα έλλειμμα αντίστοιχο σε V/P με φυσιολογική CXR
Οριακά Υψηλής Πιθανότητας	• 2 μεγάλα ελλείμματα V σε αναντιστοιχία με την P
Υψηλής πιθανότητας ≥ 80%	• > 2 μεγάλα ελλείμματα αιμάτωσης σε αναντιστοιχία με τον αερισμό ή συνδυασμός μεγάλου και μεσαίων ελλειμμάτων αιμάτωσης.

viii. Μαγνητική αγγειογραφία των πνευμόνων (MRI)

Νικολαΐδου Όλγα, Γ.

Εισαγωγή

Η Μαγνητική αγγειογραφία των πνευμόνων (MRA) αποτελεί μια εναλλακτική λύση της αξονικής αγγειογραφίας πνευμονικών αγγείων (CTPA) για την ανίχνευση πιθανής πνευμονικής εμβολής[1]. Πρόσφατες τεχνολογικές βελτιώσεις του σαρωτή, αλλά και του χρόνου εξέτασης καθιστούν την MRA μία πολλά υποσχόμενη μέθοδο στην ανίχνευση της πνευμονικής εμβολής[1,2]. Επιπλέον, αποτελεί μία εξέταση χωρίς ιονίζουσα ακτινοβολία και δεν απαιτεί τη χρήση ιωδιούχου σκιαγραφικού. Υπάρχουν, ωστόσο, σημαντικά μειονεκτήματα της μαγνητικής αγγειογραφίας, που την εμποδίζουν να αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την αξιολόγηση πιθανής πνευμονικής εμβολής[1-4]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες από την Αμερικανική Εταιρεία Ακτινολογίας συστήνουν την εφαρμογή της εξέτασης, μόνο σε κέντρα, που είναι εξοικειωμένα και με ικανοποιητική εμπειρία[3].

Τεχνική-Εκτέλεση-Ενδείξεις

Η MR αγγειογραφία (MRA) μπορεί να παρέχει σχετικά ταχεία, μη επεμβατική αξιολόγηση των κεντρικών και τμηματικών πνευμονικών αρτηριών[3]. Η εξέταση επιδεικνύει υψηλή ειδικότητα και υψηλή ευαισθησία αναγνώρισης της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) σε κεντρικούς αγγειακούς κλάδους, αλλά σχετικά περιορισμένη ευαισθησία για την ανίχνευση πνευμονικών εμβόλων σε περιφερικότερους τμηματικούς κλάδους. Σε ένα ποσοστό 30%, η εξέταση εμφανίζει μη συμπερασματικά αποτελέσματα.[5].

Η πολυκεντρική μελέτη Προοπτικής Διερεύνησης Πνευμονικής Εμβολής, που εφαρμόσθηκε για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής και της φλεβικής θρομβοεμβολής, με τη χρήση της MRA (PIOPED III), μόνη ή σε συνδυασμό με τη Μαγνητική Φλεβογραφία των κάτω άκρων (MRV), έδειξε ότι η τεχνικά επαρκής MRA είχε ευαισθησία 78% και ειδικότητα 99%, ενώ ο συνδυασμός της με τεχνικά επαρκή MRV των κάτω άκρων είχαν ευαισθησία 92% και ειδικότητα 96% [6]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ότι η μελέτη PIOPED III είχε υψηλό αριθμό τεχνικά ανεπαρκών αποτελεσμάτων (έως και 52% των ασθενών) και ο αριθμός αυτός διέφερε σημαντικά στα κλινικά κέντρα που συμμετείχαν[6].

Συνιστάται να λαμβάνεται κλινικά υπόψη μόνο η MRA, που διενεργείται σε κέντρα με ικανοποιητική εμπειρία και αποτελέσματα και μόνο σε ασθενείς για τους οποίους οι τυπικές εξετάσεις αντενδείκνυνται, όπως νέες γυναίκες, ή ασθενείς με αλλεργικό υπόβαθρο στο ενδοφλέβιο ιωδιούχο σκιαγραφικό μέσο[3]. Έτερη μελέτη από τους Schiebler et al[7] απέδειξε ότι οι MRA μελέτες των πνευμονικών αγγείων φτάνουν σε αρνητική προγνωστική αξία έως και 97%, όταν συνοδεύονται από κλινικό εύρημα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των κάτω άκρων.

Οι συνεχείς μελέτες για τη βελτιστοποίηση της Μαγνητικής Αγγειογραφίας στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής έχουν ως απώτερο σκοπό τον περιορισμό της ιονίζουσας ακτινοβολίας, που αυτή επιδεικνύει[3], καθώς η ελάττωση της έκθεσης των ασθενών στην ιονίζουσα ακτινοβολία των απεικονιστικών εξετάσεων εμφανίζει συνεχώς αυξανόμενο κλινικό ενδιαφέρον[4,8]. Συγκεκριμένα, είναι η μόνη μη ιονίζουσα μέθοδος απεικόνισης με δεδομένα, που υποστηρίζουν την πρωτογενή διάγνωση της ΠΕ[3], καθώς θα μπορούσε να αποβεί χρήσιμη για τη διάγνωση της ΠΕ σε νεαρά άτομα, εγκύους και στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Την πλέον χρήσιμη ακολουθία μαγνητικού συντονισμού αποτελεί η T1 ακολουθία με την ενδοφλέβια χορήγηση γαδολινίου σκιαστικού μέσου (GBCA), σε αγγειογραφική φάση, με σκοπό τον εμπλουτισμό των πνευμονικών αγγείων και την ανίχνευση πιθανού ελλείμματος πλήρωσης, όπως ακριβώς και στην αξονική αγγειογραφία πνευμόνων (CTPA). Η εξέταση πραγματοποιείται στο τέλος της εκπνοής για την αποφυγή τεχνικών σφαλμάτων. Νέες μέθοδοι έχουν επιτύχει μικρότερο χρόνο εξέτασης, που κυμαίνεται στα 15-20 δευτερόλεπτα[1-2, 4].

Περα της αγγειογραφικής φάσης, μπορεί να περιληφθεί και μια ταχεία ογκομετρική ακολουθία, με σκοπό τη μελέτη αιμάτωσης πνευμόνων, όπου δύναται να απεικονισθεί ο περιορισμός της αιμάτωσης του προσβεβλημένου πνευμονικού παρεγχύματος[2,3]. Επιπλέον, όπως και στη CTPA, η MRA μπορεί να προσφέρει συνοδές, κλινικές πληροφορίες, εκ του πνευμονικού παρεγχύματος και του καρδιακού σχηματισμού, όπως η πιθανή συνύπαρξη ατελεκτασίας ή πνευμονικής διήθησης, πλευριτικής συλλογής, διάτασης του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας και στοιχεία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας[1- 2,4-5.]

Η μελέτη των πνευμονικών αγγείων με το μαγνητικό συντονισμό φέρει συχνά, τεχνικά σφάλματα, τα οποία προέρχονται κυρίως εκ της αδυναμίας συνεργασίας του

ασθενούς και σφαλμάτων τεχνικών παραμέτρων[1,4]. Παρά τη βελτίωση στο χρόνο εξέτασης, που έχει επιτευχθεί, εξακολουθεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερος από την CTPA, περιορίζοντας την καταλληλότητα της μεθόδου της MR αγγειογραφίας σε ασθενείς με σοβαρή δύσπνοια.

Επιπλέον, η μικρότερη χωρική ανάλυση της MRA σε σύγκριση με τη CTPA αποτελεί, πιθανότατα, αιτιολογικό παράγοντα χαμηλότερης ευαισθησίας στην ανίχνευση τμηματικού και υποτμηματικού πνευμονικού εμβόλου[1]. Τέλος, σημαντικά μειονεκτήματα αποτελούν, η περιορισμένη διάθεση της μεθόδου και η σχετική έλλειψη εξοικείωσης με την τεχνική της MR αγγειογραφίας[3].

Παρότι υπάρχουν αυτές οι προκλήσεις, θεωρείται ότι η πνευμονική MRA μπορεί να αναδειχθεί στο μέλλον, ως επαρκώς ώριμη τεχνολογία που θα χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική, πρώτης γραμμής, μέθοδος για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Ακτινολογίας[3], κατηγοριοποιούν τη διενέργεια μαγνητικής αγγειογραφίας με χρήση ενδοφλέβιου σκιαστικού μέσου ως πιθανώς κατάλληλη απεικονιστική εξέταση, μόνο σε ασθενείς με μέτρια πιθανότητα ΠΕ και θετικά δ-διμερή, ενώ δείχνει πολύ μικρή καταλληλότητα σε ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα πνευμονικής εμβολής και σε εγκύους.[1] Ιδιαίτερα, η χρήση της μαγνητικής αγγειογραφίας, με χορήγηση σκιαγραφικού μέσου, στις εγκύους είναι υπό αμφισβήτηση, καθώς η χρήση του γαδολινίου σκιαγραφικού μέσου δεν έχει αποδειχθεί ασφαλής για το έμβρυο [9].

Πρόσφατες μελέτες επικεντρώνονται στη θέσπιση πρωτοκόλλων μαγνητικής αγγειογραφίας χωρίς τη χορήγηση ενδοφλέβιας, παραμαγνητικής ουσίας[10,11].

Βιβλιογραφία

1. Nagle, SK et al. “Contrast enhanced pulmonary magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: Building a successful Program Eur J Radiol. 2016 Mar; 85(3): 553–563.

2. Benson DG, et al. “Contrast-enhanced pulmonary MRA for the primary diagnosis of pulmonary embolism: current state of the art and future directions.” *Br J Radiol*, vol. 90,1074 (2017): 20160901. doi:10.1259/bjr.20160901

3. Kirsch J, et al. Expert Panels on Cardiac and Thoracic Imaging: ACR Appropriateness Criteria: Acute Chest Pain-Suspected Pulmonary Embolism. J Am Coll Radiol. 2017;14(5S):S2-S12.

4. Tsuchiya N, et al. Magnetic resonance angiography for the primary diagnosis of pulmonary embolism: A review from the international workshop for pulmonary functional imaging. *World J Radiol*. 2018 10(6):52-64.

5. Huisman MV, Klok FA. Magnetic resonance imaging for diagnosis of acute pulmonary embolism: not yet a suitable alternative to CTPA. J Thromb Haemost 2012;10:741-2

6. Stein PD, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152(7):434-W143. doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00008

7. Schiebler ML, et al. Effectiveness of MR angiography for the primary diagnosis of acute pulmonary embolism: clinical outcomes at 3 months and 1 year. J Magn Reson Imaging 2013;38:914-25.

8. Brenner DJ. What we know and what we don't know about cancer risks associated with radiation doses from radiological imaging. *Br J Radiol* 2014;87:20130629

9. Ray JG, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA*. 2016;316(9):952-961. doi:10.1001/jama.2016.12126

10. Edelman. et al. Nonenhanced MR angiography of the pulmonary arteries using single-shot radial quiescent-interval slice-selective (QISS): a technical feasibility study. J Cardiovasc Magn Reson **19**, 48 (2017). https://doi.org/10.1186/s12968-017-0365-3

11. Ohno Y, Yoshikawa T, Kishida Y, Seki S, Karabulut N. Unenhanced and Contrast-Enhanced MR Angiography and Perfusion Imaging for Suspected Pulmonary Thromboembolism. AJR Am J Roentgenol. 2017 Mar;208(3):517-530. doi: 10.2214/AJR.16.17415. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28075625.

3. Αξιολόγηση Κινδύνου

Γρηγορόπουλος Βασίλης, Άνθη Αναστασία

Η διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών με οξεία Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ) είναι αναγκαία για τον καθορισμό της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης. Η αρχική διαστρωμάτωση του κινδύνου βασίζεται σε κλινικά συμπτώματα και σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας, τα οποία υποδεικνύουν υψηλό κίνδυνο πρώιμου θανάτου. Στην υπολειπόμενη, μεγάλη ομάδα ασθενών με ΠΕ, που παρουσιάζονται χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια, η περαιτέρω διαστρωμάτωση του κινδύνου απαιτεί την αξιολόγηση κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών παραμέτρων βαρύτητας της ΠΕ, αλλά και συννοσηροτήτων και άλλων επιβαρυντικών παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την πρώιμη πρόγνωση.

Α. Κλινικές παράμετροι βαρύτητας πνευμονικής εμβολής

Η οξεία ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας (RV), η οποία ορίζεται ως ταχέως επιδεινούμενο σύνδρομο με συστηματική συμφόρηση, λόγω μειωμένης πλήρωσης της δεξιάς κοιλίας ή/και μειωμένης ροής εξόδου της δεξιάς κοιλίας, είναι καθοριστικής σημασίας για την έκβαση της οξείας ΠΕ. Ταχυκαρδία, χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση, αναπνευστική ανεπάρκεια (ταχύπνοια ή/και χαμηλός SaO_2) και συγκοπή, μεμονομένα ή σε συνδυασμό, σχετίζονται με δυσμενή, βραχυπρόθεσμη πρόγνωση στην οξεία ΠΕ.

Β. Απεικονιστικοί δείκτες

Β.1 Υπερηχοκαρδιογραφία

Από τις υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση του πρώιμου κινδύνου στους ασθενείς με ΠΕ, η αναλογία διαμέτρου RV/LV ≥1.0 και TAPSE<16mm είναι ευρήματα για τα οποία έχει αναφερθεί συσχέτιση με δυσμενέστερη πρόγνωση. Ευρήματα δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας στο διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς (transthoracic echocardiogram/TTE) αναδεικνύουν ποσοστό ≥25% των μη επιλεγμένων ασθενών με οξεία ΠΕ. Συστηματικές αξιολογήσεις και μετα-αναλύσεις υποδεικνύουν ότι η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας υπερηχοκαρδιογραφικά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο βραχυπρόθεσμης θνησιμότητας σε ασθενείς που προσέρχονται αιμοδυναμικά

σταθεροί, όμως η συνολική, θετική, προγνωστική αξία για θάνατο σχετιζόμενο με ΠΕ ήταν χαμηλή (<10%). Αυτή η αδυναμία σχετίζεται, εν μέρει, και με τη δυσκολία τυποποίησης των υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων. Παρόλα αυτά, η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της μορφολογίας και της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας είναι ευρέως αναγνωρισμένη ως πολύτιμο εργαλείο για την προγνωστική αξιολόγηση αιμοδυναμικά σταθερών ασθενών με οξεία ΠΕ στην κλινική πράξη. Εκτός από τη δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας, η υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να αναγνωρίσει shunt, από δεξιά-προς-αριστερά, μέσω ανοιχτού ωοειδούς τρήματος και την παρουσία θρόμβου στις δεξιές κοιλότητες, τα οποία αμφότερα σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με οξεία ΠΕ. Το ανοιχτό ωοειδές τρήμα αυξάνει, επίσης, τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, λόγω παράδοξης εμβολής σε ασθενείς με οξεία ΠΕ και δεξιά καρδιακή δυσλειτουργία.

Β.2 Αξονική τομογραφία με πρωτόκολλο πνευμονικών αρτηριών

Η αξονική τομογραφία με πρωτόκολλο πνευμονικών αρτηριών (computed tomography pulmonary angiography / CTPA) μπορεί να ανιχνεύσει τη διάταση της δεξιάς κοιλίας, που αποτελεί ένδειξη δυσλειτουργίας της (μέτρηση τελοδιαστολικής διάμετρου RV και λόγουδεξιάς/αριστεράς κοιλίας RV/LV, στην εγκάρσια ή την προβολή τεσσάρων κοιλοτήτων). Η διάταση της δεξιάς κοιλίας (ως λόγος RV/LV ≥0.9) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης δυσμενούς ενδονοσοκομειακής έκβασης, τόσο στον συνολικό πληθυσμό όσο και στους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ΠΕ, σε προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης. Σε μετα-ανάλυση 49 μελετών που εξέτασαν >13000 ασθενείς με ΠΕ, επιβεβαιώθηκε ότι ο αυξημένος λόγος RV/LV ≥1.0 στην CT σχετιζόταν με 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας, ανεξαρτήτου αιτίας και με 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας, σχετιζόμενη με ΠΕ. Ήπια διάταση δεξιάς κοιλίας (RV/LV ελαφρώς πάνω από 0.9) στη CT είναι συχνό εύρημα (>50% των αιμοδυναμικά σταθερών ασθενών με ΠΕ), πιθανότατα όμως έχει μικρή προγνωστική αξία. Ωστόσο, αυξημένοι λόγοι διαμέτρων RV/LV σχετίζονται με υψηλή προγνωστική εξειδίκευση, ακόμα και σε ασθενείς που θεωρούνται «χαμηλού» κινδύνου με βάση τα κλινικά κριτήρια. Έτσι, λόγοι RV/LV ≥ 1.0 (αντί για 0,9) στη CT αγγειογραφία μπορεί να είναι πιο κατάλληλοι δείκτες πτωχής πρόγνωσης. Εκτός από το μέγεθος της δεξιάς κοιλίας και το λόγο RV/LV, η CT μπορεί να προσφέρει επιπρόσθετες προγνωστικές

πληροφορίες, με βάση την ογκομετρική ανάλυση των καρδιακών κοιλοτήτων και την αξιολόγηση της παλινδρόμησης του σκιαγραφικού στην κάτω κοίλη φλέβα.

Γ. Εργαστηριακοί βιοδείκτες

Γ.1 Δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης

Αυξημένη συγκέντρωση τροπονίνης πλάσματος κατά την οξεία φάση της ΠΕ μπορεί να σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση. Αύξηση των καρδιακών τροπονινών Ι ή Τ ορίζεται ως συγκεντρώση πάνω από τα φυσιολογικά όρια, με τα τελευταία να εξαρτώνται από τη χρησιμοποιούμενη εργαστηριακή μέθοδο. Απο τους ασθενείς με ΠΕ, το 30% (με χρήση συμβατικών μεθόδων) και το 60% (με χρήση μεθόδων υψηλής ευαισθησίας) έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις καρδιακής τροπονίνης Ι ή Τ. Μεμονωμένα, τα αυξημένα επίπεδα καρδιακών τροπονινών έχουν σχετικά χαμηλή ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία, σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με οξεία ΠΕ. Ωστόσο, όταν ερμηνεύονται σε συνδυασμό με κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα μπορούν να βελτιώσουν την αναγνώριση αυξημένου κινδύνου, σχετιζόμενου με την ΠΕ και την περαιτέρω προγνωστική διαστρωμάτωση αυτών των ασθενών. Απο την αλλη πλευρά, οι μετρήσεις τροπονίνης (με χρήση μεθόδων υψηλής ευαισθησίας) μπορεί να εχουν υψηλή αρνητική, προγνωστική αξία στο πλαίσιο της οξείας ΡΕ. Σε προοπτική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης αιμοδυναμικά σταθερών ασθενών, συγκέντρωση υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης Τ <14 pg/mL είχε αρνητική προγνωστική αξία, της τάξης του 98% για τον αποκλεισμό δυσμενούς ενδονοσοκομειακής έκβασης. Φαίνεται οτι τιμές τροπονίνης Τ, υψηλής ευαισθησίας, προσαρμοσμένες στην ηλικία (≥14 pg/mL για ασθενείς ηλικίας <75 ετών και ≥45 pg/mL για ≥75 ετών) μπορούν να βελτιώσουν, επιπρόσθετα, την αρνητική προγνωστική αξία αυτού του βιοδείκτη.

Η πρωτεΐνη H-FABP (Heart-typeFattyAcid-BindingProtein) αποτελεί ένα πρώιμο και ευαίσθητο δείκτη μυοκαρδιακής βλάβης και παρέχει επιπλέον προγνωστικές πληροφορίες στην οξεία ΠΕ, τόσο σε μη επιλεγμένους όσο και σε νορμοτενσικούς ασθενείς. Συγκεντρώσεις H-FABP ≥6 ng/mL εχουν συσχετιστεί με δυσμενή, βραχυπρόθεσμη έκβαση και θνησιμότητα, ανεξαρτήτου αιτιολογίας.

Γ.2 Δείκτες δεξιάς καρδιακής δυσλειτουργίας

Η υπερφόρτωση πίεσης της δεξιάς κοιλίας, λόγω οξείας ΠΕ σχετίζεται με αυξημένη διάταση του μυοκαρδίου, η οποία οδηγεί σε απελευθέρωση Β-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) και Ν-τελικού (NT)-proBNP. Έτσι, τα επίπεδα στο πλάσμα των νατριουρητικών πεπτιδίων αντανακλούν τη σοβαρότητα της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και την αιμοδυναμική αστάθεια στην οξεία ΠΕ. Όπως και με τις καρδιακές τροπονίνες, αυξημένες συγκεντρώσεις BNP ή NT-proBNP εχουν χαμηλή ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία (για πρώιμη θνησιμότητα) σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ΠΕ. Ωστόσο χαμηλά επίπεδα BNP ή NT-proBNP είναι ικανά να αποκλείσουν την πιθανότητα δυσμενούς, πρώιμης, κλινικής έκβασης, με υψηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία. Σε αυτό το πλαίσιο, τιμή NT-proBNP<500 pg/mL εχει χρησιμοποιηθεί για την επιλογή των ασθενών με κατ' οίκον θεραπεία σε πολυκεντρική μελέτη διαχείρισης. Πιθανόν, η επιλογή υψηλότερου ορίου τιμών ≥600 pg/mL να είναι καταλληλότερη για αύξηση της προγνωστικής ειδικότητας δυσμενούς πρώιμης έκβασης.

Γ.3 Αλλοι εργαστηριακοί βιοδείκτες

Το γαλακτικό οξύ, ως δείκτης διαταραχής της σχέσης παροχής/ ζήτησης οξυγόνου στους ιστούς ειναι και δείκτης σοβαρής ΠΕ, με έκδηλη ή επικείμενη αιμοδυναμική αστάθεια. Αυξημένα επίπεδα ≥2 mmol/L στο αρτηριακό πλάσμα προβλέπουν επιπλοκές, σχετιζόμενες με την ΠΕ, τόσο σε μη επιλεγμένους όσο και σε αρχικά σταθερούς αιμοδυναμικά ασθενείς με ΠΕ. Η κοπεπτίνη έχει, επίσης, αναφερθεί ως χρήσιμη για τη διαστρωμάτωση κινδύνου στους ασθενείς με οξεία ΠΕ. Επίπεδα κοπεπτίνης ≥24 pmol/L συσχετίστηκαν με 5,4 φορές αυξημένο κίνδυνο δυσμενούς έκβασης σε νορμοτενσικούς ασθενείς με ΠΕ.

Δ. Συνδυασμός δεικτών αξιολόγησης

Στους ασθενείς που παρουσιάζονται χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια, εξατομικευμένα αρχικά ευρήματα, όταν χρησιμοποιηθούν ως μεμονωμένες παράμετροι, μπορεί να μην επαρκούν για να καθορίσουν τη σοβαρότητα της ΠΕ και τον σχετιζόμενο με αυτήν πρώιμο κίνδυνο. Ως αποτέλεσμα, ποικίλλοι συνδυασμοί των κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών παραμέτρων, που περιγράφηκαν παραπάνω έχουν χρησιμοποιηθεί

για να δημιουργηθούν προγνωστικά σκορ, τα οποία επιτρέπουν μια (ημι)ποσοτική αξιολόγηση του πρώιμου, σχετιζόμενου με την ΠΕ, κινδύνου θανάτου. Επιπλέον, η συνεκτίμηση των επιβαρυντικών παραγόντων και των συννοσηροτήτων είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση του συνολικού κινδύνου θνητότητας και της πρώιμης έκβασης του ασθενούς.

Από τα κλινικά σκορ που ενσωματώνουν τη σοβαρότητα της ΠΕ και τις συννοσηρότητες, ο δείκτης PESI (Pulmonary Embolism SeverityI ndex) είναι αυτός που έχει εκτενέστερα χρησιμοποιηθεί ως σήμερα (Πίνακας 1). Το βασικό πλεονέκτημα του PESI είναι η αξιοπιστία του στην αναγνώριση των ασθενών με χαμηλό κίνδυνο θανάτου εντός 30 ημερών (PESI τάξης I και II). Το χαμηλό PESI σκορ εχει χρησιμοποιηθεί σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη ως το κύριο κριτήριο ένταξης για την κατ' οίκον θεραπεία της οξείας ΠΕ. Λόγω της πολυπλοκότητας του αρχικού PESI, το οποίο περιλαμβάνει 11 διαφορετικής βαρύτητας μεταβλητές, αναπτύχθηκε μια απλουστευμένη (simplified- sPESI) εκδοχή (Πίνακας1). Η προγνωστική ικανότητατου sPESI έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες παρατήρησης. Η διάγνωση συνυπάρχουσας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (Deep Vein Thrombosis/DVT) έχει αναγνωριστεί ως δυσμενής προγνωστικός παράγοντας, που συσχετίζεται, ανεξάρτητα με θάνατο, μέσα στους πρώτους 3 μήνες μετά την οξεία ΠΕ.

Στον Πίνακα 2. συνοψίζεται η κατηγοριοποίηση της σοβαρότητας της ΠΕ και ο κίνδυνος πρώιμου (ενδονοσοκομειακού ή εντός 30 ημερών) θανάτου. Η αξιολόγηση του κινδύνου στην οξεία ΠΕ ξεκινά με την υποψία της νόσου και την έναρξη του διαγνωστικού ελέγχου. Σε αυτήν την αρχική φάση, είναι εξαιρετικής σημασίας η αναγνώριση ασθενών με υποψία υψηλού κινδύνου ΠΕ, για πιθανή, άμεση παραπομπή για θεραπεία επαναιμάτωσης. Έλεγχος των εργαστηριακών βιοδεικτών, όπως οι καρδιακές τροπονίνες ή τα νατριουρητικά πεπτίδια δεν είναι απαραίτητος για τις άμεσες θεραπευτικές αποφάσεις, στους ασθενείς με ΠΕ υψηλού κινδύνου. Επί απουσίας αιμοδυναμικής αστάθειας, κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς, συνιστάται περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου της ΠΕ, καθώς έχει μεγάλη σημασία

στη μετέπειτα διαχείρηση του ασθενούς. Ο Πίνακας 2. παρέχει μια επισκόπηση των κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση της βαρύτητας της πνευμονικής εμβολής. Γενικά, ένα PESI της τάξης I–II ή ένα sPESI 0 είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης ΠΕ, χαμηλού κινδύνου. Εκτός από τις κλινικές παραμέτρους, οι ασθενείς στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου που εμφανίζουν ενδείξεις τόσο δυσλειτουργίας RV (σε υπερηχοκαρδιογραφία ή CTPA) όσο και αυξημένα επίπεδα καρδιακών βιοδεικτών (ιδιαίτερα θετική δοκιμασία καρδιακής τροπονίνης) ταξινομούνται στην ενδιάμεση-υψηλή κατηγορία κινδύνου. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται στενή παρακολούθηση για την έγκαιρη ανίχνευση αιμοδυναμικής επιδείνωσης ή κατάρρευσης και αμεση θεραπεία επαναιμάτωσης. Ασθενείς, στους οποίους η δεξιά κοιλία εμφανίζεται φυσιολογική στην υπερηχοκαρδιογραφία ή τη CTPA ή/και που έχουν φυσιολογικά επίπεδα καρδιακών βιοδεικτών, ανήκουν στην κατηγορία ενδιάμεσου-χαμηλού κινδύνου.

Πίνακας 1. Αρχικό και απλουστευμένο Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

Παράμετρος	**Αρχικήέκδοση (PESI)**	**Απλουστευμένηέκδοση (sPESI)**
Ηλικία	Ηλικία σε χρόνια	1 βαθμός (αν ηλικία>80 έτη)
Ανδρικό φύλο	+10 βαθμοί	–
Καρκίνος	+30 βαθμοί	1 βαθμός
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	+10 βαθμοί	1 βαθμός
Χρόνια πνευμονική νόσος	+10 βαθμοί	
Σφύξεις ≥110 b.p.m.	+20 βαθμοί	1 βαθμός
ΣυστολικήΑΠ<100 mmHg	+30 βαθμοί	1 βαθμός
Αναπνευστική συχνότητα>30 ανάσες ανά λεπτό	+20 βαθμοί	–
Θερμοκρασία<36°C	+20 βαθμοί	–
Διαταραχή επιπέδου συνείδησης	+60 βαθμοί	–
Κορεσμός Ο2αρτηριακού αίματος<90%	+20 βαθμοί	1 βαθμός

	Διαστρωμάτωση κινδύνου[a]	
	ΤάξηI: ≤65 βαθμοί Πολύ χαμηλός κίνδυνος θνητότητας 30 ημερών (0–1.6%) **Τάξη II: 66–85 βαθμοί** χαμηλός κίνδυνος θνητότητας (1.7–3.5%)	**0 βαθμοί**=κίνδυνος θνητότητας 30 ημερών 1.0%(95% CI 0.0–2.1%)
	Τάξη III: 86–105 βαθμοί μεσαίοςκίνδυνος θνητότητας (3.2–7.1%) **Τάξη IV: 106–125 βαθμοί** Υψηλός κίνδυνος θνητότητας (4.0–11.4%) **ΤάξηV: >125 βαθμοί** Πολύ υψηλός κίνδυνος θνητότητας (10.0–24.5%)	**≥1 βαθμοί =** κίνδυνος θνητότητας 30 ημερών 10.9% (95% CI 8.5–13.2%)

[a]Με βάση το άθροισμα των βαθμών, CI = confidenceinterval

Πίνακας 2. Ταξινόμηση της βαρύτητας της πνευμονικής εμβολής και του κινδύνου πρώιμου (ενδονοσοκομειακού ή εντός 30 ημερών) θανάτου.

Πρώιμος κίνδυνος θνητότητας		Παράγοντες κινδύνου			
		Αιμοδυναμική αστάθεια[a]	Κλινικές παράμετροι βαρύτητας ΠΕ ή και συννοσηρότητα : PESIIII-V ή sPESI≥1	Δυσλειτουργία RVσε ΤΤΕ ή CTPA[b]	Αυξημένα επίπεδα καρδιακής τροπονίνης[c]
Υψηλός		+	(+)[d]	+	(+)
Ενδιάμεσος	Ενδιάμεσος -υψηλός	-	+[e]	+	+
	Ενδιάμεσος -χαμηλός	-	+[e]	Ένα (ή κανένα) θετικό	
Χαμηλός		-	-	-	Προαιρετικός έλεγχος- αν ελεγχθεί, αρνητική

[a]Μία από τις ακόλουθες κλινικές εκδηλώσεις: καρδιακή ανακοπή, αποφρακτικό σοκ (συστολική αρτηριακή πίεση ΑΠ <90 mmHg ή χρήση αγγειοσυσπαστικών για διατήρηση της ΑΠ ≥90 mmHg παρά την ικανοποιητική πλήρωση, σε συνδυασμό με υποάρδευση τελικών οργάνων), ή επιμένουσα υπόταση (συστολική ΑΠ <90 mmHg ή πτώση της συστολικής ΑΠ ≥40 mmHg για >15 λεπτά, η οποία δεν προκλήθηκε από αρρυθμία πρόσφατης έναρξης, υπογκαιμία ή σήψη).

[b]Προγνωστικά απεικονιστικά ευρήματα (ΤΤΕήCTPA) σε ασθενείς με οξεία ΠΕ και τα σχετικά cut-off κριτήρια εχουν αναλυθεί προηγουμένως.

[c]Αύξηση επιπρόσθετων εργαστηριακών βιοδεικτών, όπως NT-proBNP ≥600 ng/L, H-FABP ≥6 ng/mL, ήκοπεπτίνη ≥24 pmol/L, μπορεί να παρέχει επιπρόσθετες προγνωστικές πληροφορίες.

[d]Αιμοδυναμική αστάθεια, σε συνδυασμό με επιβεβαίωση της ΠΕ στη CTPA ή/και στοιχεία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας στο ΤΤΕ είναι επαρκή στοιχεία για την κατάταξη του ασθενούς σε κατηγορία υψηλού κινδύνου. Σε αυτές τις περιπτώσεις ούτε υπολογισμός του PESI, ούτε μέτρηση τροπονινών ή άλλων καρδιακών δεικτών είναι απαραίτητα.

[e]Σημεία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας στο ΤΤΕ (ή τη CTPA) ή αυξημένοι καρδιακοί βιοδείκτες μπορεί να είναι παρόντα, σε υπολογιζόμενα PESI= I–IIήsPESI= 0. Μέχρι να γίνουν πλήρως κατανοητές οι επιπτώσεις τέτοιων διαφορών για τη διαχείριση της ΠΕ, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ταξινομηθούν στην κατηγορία ενδιάμεσου κινδύνου.

Βιβλιογραφία

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed incollaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal (2019) 00, 1-61

2. Lankeit M, Jime´nez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients withacute pulmonary embolism: a prospective validation study. Circulation 2011;124:2716-2724

3. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology.Eur J Heart Fail 2016; 18:226-241.

4. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. J Am Soc Echocardiogr 2016; 29:907-913.

5. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. JACC Cardiovasc Imaging 2014;7:553-560.

6. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med 2014; 370:1402-1411.

7. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. Multidetector computed tomography for acute Pulmonaryembolism: diagnosis and risk stratification in a single test. Eur Heart J 2011; 32:1657-1663.

8. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. Am J Med 2015; 128:747-759.

9. Cote´ B, Jimenez D, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. Eur Respir J 2017; 50:1701611

10. Aviram G, Soikher E, Bendet A, et al. Prediction of mortality in pulmonary embolism based on leftatrial volume measured on CT pulmonary angiography. Chest 2016; 149:667-675

11. Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, et al. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. Eur J Radiol 2015; 84:332-337

12. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, et al. Prognostic value of troponins in acute nonmassive Pulmonaryembolism: a meta-analysis. Heart Lung 2015; 44:327-334.

13. Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D, et al. Age-adjusted highsensitivity troponin T cut-off value for riskstratification of pulmonary embolism. Eur Respir J 2015; 45:1323-1331.

14. Dellas C, Lobo JL, Rivas A, et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. Int J Cardiol 2018;265:223-228.

15. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178:425-430.

16. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. Eur Respir J 2014;43:1669-1677.

17. Vanni S, Viviani G, Baioni M, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study.Ann Emerg Med 2013; 61:330-338.

18. Wyzgal A, Koc M, Pacho S, et al. Plasma copeptin for short term risk stratification in acute Pulmonaryembolism. J Thromb Thrombolysis 2016; 41:563-568.

19. Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jimenez D, et al. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. Eur Respir J 2018; 51:1702037

20. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Eur Respir J 2014; 44:694-703.

21. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model forpulmonary embolism.Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1041-1046.

22. Jime´nez D, Aujesky D, Moores L, et al; RIETE Investigators. Simplification of the Pulmonaryembolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Arch Intern Med 2010; 170:1383-1389.

23. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic reviewand meta-analysis. Eur Heart J 2019; 40:902-910.

4. Θεραπεία Πνευμονικής Εμβολής

α. Αιμοδυναμική και αναπνευστική υποστήριξη

Ραπτάκης Θωμάς, Λαμπίρη Ειρήνη

Η απόφραξη ενός μέρους του δικτύου της πνευμονικής αρτηρίας μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να διαδράμει κλινικά ήπια, μπορεί ωστόσο και να επιβαρύνει, σημαντικά, αιμοδυναμικά και αναπνευστικά τον ασθενή. Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας εξαρτάται από την έκταση της εμβολής, αλλά και από τις καρδιο-αναπνευστικές εφεδρείες του ασθενούς. Η βασική αιτία της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης είναι η απότομη αύξηση στο μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας, που προκαλείται τόσο από την απόφραξη μέρους της αγγειακής κοίτης της πνευμονικής αρτηρίας, όσο και από νευροχημικά επαγόμενη αγγειοσύσπαση[1].

Η αιμοδυναμική αστάθεια κατατάσσει τον ασθενή στην κατηγορία του υψηλού κινδύνου για θνητότητα και επιβάλλει άμεσες διαγνωστικές και θεραπευτικές ενέργειες από τον ιατρό. Ορίζεται ως σοκ με στοιχεία υποάρδευσης οργάνων (διαταραχή επιπέδου συνείδησης, ολιγουρία/ανουρία, ψυχρό-κολλώδες δέρμα, αύξηση γαλακτικού) ή συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) <90mmHg ή πτώση ΣΑΠ >40mmHg για περισσότερο από 15 λεπτά, που δεν οφείλεται σε άλλα αίτια όπως σήψη, νέο-εμφανιζόμενη αρρυθμία και υπογκαιμία. Για τον αποκλεισμό της τελευταίας, αν δεν είναι εφικτή η άμεση εκτίμηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης ή της κάτω κοίλης φλέβας, χορηγούμε 500ml φυσιολογικού ορού και επαναλαμβάνουμε τη μέτρηση της ΑΠ. Η χορήγηση υγρών, ωστόσο, πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή και δε συστήνεται χορήγηση περισσότερου όγκου, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιάταση της ήδη διατεταμένης δεξιάς κοιλίας με επιδείνωση της ισχαιμίας αυτής, περαιτέρω μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά, συμπίεση της αριστερής κοιλίας και αιμοδυναμική επιδείνωση του ασθενούς [2].

Η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών είναι κεφαλαιώδους σημασίας για την αιμοδυναμική υποστήριξη του ασθενούς, εν αναμονή της θρομβόλυσης και θα πρέπει να ξεκινά έγκαιρα ακόμα και από περιφερική φλέβα (η απουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα δε θα πρέπει να είναι αιτία καθυστέρησης έναρξης αγγειοσυσπαστικών). Κυρίαρχη θέση έχει η νορεπινεφρίνη, η οποία έχει ευνοϊκό προφίλ συστηματικής αγγειοσύσπασης σε σχέση με την πνευμονική κυκλοφορία[3,4]. Ινότροπα φάρμακα, όπως η δοβουταμίνη, ασκούν θετική ινότροπη δράση και βελτιώνουν τη συσταλτικότητα της

δεξιάς κοιλίας. Ωστόσο, μπορεί να προκαλέσουν περαιτέρω πτώση της αρτηριακής πίεσης, λόγω περιφερικής αγγειοδιαστολής. Επομένως, αν αποφασισθεί η χορήγησή τους θα πρέπει να ακολουθούν τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών. Η τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα είναι προτιμότερο να γίνεται υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση για να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα τραυματισμού αγγείων και ιδίως αρτηριών και να προηγείται της θρομβόλυσης, αν φυσικά αυτό το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς[5].

Η πνευμονική εμβολή συχνά προκαλεί υποξυγοναιμία, μέσω διαταραχών στη σχέση αερισμού-αιμάτωσης. Σοβαρή υποξυγοναιμία, ανθιστάμεση στη χορήγηση οξυγόνου μπορεί να οφείλεται σε ανοικτό ωοειδές τρήμα και διαφυγή (shunt) από δεξιά προς αριστερά, λόγω των αυξημένων πιέσεων στη δεξιά κοιλία. Επίσης, η ελάττωση της καρδιακής παροχής, που συνοδεύει την πνευμονική εμβολή υψηλού κινδύνου οδηγεί σε χαμηλό κορεσμό, μεικτού φλεβικού αίματος και περαιτέρω υποξυγοναιμία. Η χορήγηση οξυγόνου, επομένως, είναι σημαντική για την αρχική αντιμετώπιση και σταθεροποίηση του ασθενούς. Χορηγούμε οξυγόνο, συνήθως με ρινικό καθετήρα ή μάσκα Venturi και τιτλοποιούμε, ώστε SatO2 > 92%. Σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, η χορήγηση ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής (high flow nasal cannula - HFNC) προτιμάται από το μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, καθώς προκαλεί μικρότερες θετικές ενδοθωρακικές πιέσεις και κατά συνέπεια, μικρότερο κίνδυνο μείωσης του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας και αιμοδυναμικής επιδείνωσης[6]. Σε αναδρομική μελέτη 17 ασθενών με πνευμονική εμβολή και σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, η χορήγηση HFNC οδήγησε σε άμεση βελτίωση της οξυγόνωσης και ελάττωση της αναπνευστικής συχνότητας, χωρίς δυσμενή αποτελέσματα στην αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών[7]. Η διασωλήνωση και ο μηχανικός αερισμός του ασθενούς αποτελούν την έσχατη επιλογή για τους εξαιρετικά ασταθείς ασθενείς, καθώς η δράση των αναισθητικών φαρμάκων και η εφαρμογή θετικών ενδοθωρακικών πιέσεων μπορεί να οδηγήσουν στην αιμοδυναμική κατάρρευση του ασθενούς. Για το λόγο αυτό, κατά τη διασωλήνωση, πρέπει να χρησιμοποιούνται φάρμακα που δεν προκαλούν υπόταση (πχ ετομιδάτη) και να ελαχιστοποιείται η εφαρμογή θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) κατά το μηχανικό αερισμό.

Σε εξαιρετικά ασταθείς ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η εφαρμογή εξωσωματικής οξυγόνωσης (Extracorporeal Membrane Oxygenation – ECMO). Η εφαρμογή Αρτηριο-Φλεβικού (VA)-ECMO μπορεί να υποστηρίξει εξ ολοκλήρου την

κυκλοφορία και την οξυγόνωση του ασθενούς και να λειτουργήσει σαν γέφυρα μέχρι τη θρομβόλυση ή επί αντένδειξης αυτής, την ενδαγγειακή ή χειρουργική εμβολεκτομή, αλλά ακόμα και να αποτελέσει τη μοναδική, προωθημένη, θεραπευτική αντιμετώπιση (stand-alone treatment) με τους θρόμβους να λύονται, σύμφωνα με μελέτες, μέσα σε μερικές ημέρες μόνο με ηπαρίνη και να επανέρχεται η λειτουργία της δεξιάς κοιλίας[8, 9].

β. Αντιμετώπιση της οξείας φάσης ασθενών με πνευμονική εμβολή υψηλού κινδύνου

Λαμπίρη Ειρήνη, Ραπτάκης Θωμάς

Η υψηλού κινδύνου πνευμονική εμβολή είναι μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Αφορά περίπου 8% όλων των ασθενών με πνευμονική εμβολή. Έχει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας που κυμαίνεται από 25-65%[10,11].

Ως υψηλού κινδύνου χαρακτηρίζεται η πνευμονική εμβολή, εφόσον διαπιστώνεται παρατεταμένη υπόταση, αιμοδυναμική κατάρρευση και αν δεν αντιμετωπιστεί, καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Απαιτεί γρήγορη διάγνωση και διαφοροδιαγνωση από άλλες αιτίες αιμοδυναμικής αστάθειας, προκειμένου να αποφευχθεί η κακή έκβαση. Οι περισσότεροι θάνατοι ασθενών, που εμφανίζονται με σοβαρή πνευμονική εμβολή, σημειώνονται τις πρώτες ώρες.

Η σοβαρότητα της νόσου εξαρτάται από την έκταση της αγγειακής κοίτης που έχει καταληφθεί από θρομβοεμβολικό υλικό και από την ύπαρξη συνοσηροτήτων, που καθορίζουν την καρδιοαναπνευστική κατάσταση του ασθενούς.

Κύρια αιτία αιμοδυναμικής κατάρρευσης του ασθενούς με πνευμονική εμβολή αποτελεί η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, με συνέπεια τη μείωση της συσταλτικότητας της αριστεράς[10, 12-15].

Η σοβαρή πνευμονική εμβολή εκδηλώνεται με υποξυγοναιμία, αιμοδυναμική αστάθεια και δυσλειτουργία οργάνων.

Οφείλει να αναγνωριστεί το συντομότερο δυνατό. Βοηθητικά, εκτός από την κλινική εικόνα, χρησιμοποιείται η υπερηχοτομογραφία καρδίας και η υπολογιστική τομογραφία με πνευμονική αγγειογραφία, με εκτίμηση των καρδιακών κοιλοτήτων, εφόσον το επιτρέπει χρονικά η κατάσταση του ασθενούς. Ο εργαστηριακός έλεγχος

μπορεί να αναδείξει δείκτες δυσλειτουργίας δεξιάς καρδίας και οργάνων (νεφρών, ήπατος).

Θεραπευτικά, απαιτείται άμεσα η χορήγηση οξυγόνου και αιμοδυναμική σταθεροποίηση με λελογισμένη χορήγηση υγρών και ενδεχομένως ινότροπη υποστήριξη.

Η επαναιμάτωση είναι πρωταρχικός στόχος, όταν αυτό είναι δυνατόν. Συνήθως, γίνεται με θρομβόλυση, όπου δεν αντενδείκνυται.

Επί αντένδειξης χορήγησης θρομβολυτικών φαρμάκων και εφόσον υπάρχει διαθεσιμότητα, μπορεί να διενεργηθεί διαδερμική με καθετήρα θρομβεκτομή ή χειρουργική εμβολεκτομή[12-14].

Μετά την αναπνευστική και αιμοδυναμική σταθεροποίηση, συνεχίζεται το αναπνευστικό και αιμοδυναμικό monitoring για τουλάχιστον 48 ώρες.Η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να αρχίσει με ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Για την έναρξη ή συνέχιση θεραπείας του σταθεροποιημένου ασθενούς ενδείκνυται να χορηγηθεί χαμηλού ΜΒ ηπαρίνη. Ασφαλή για θεραπεία έχουν φανεί και τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά. Ενώ τα κουμαρινικά αντιπηκτικά έχουν πλέον θέση μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, όπως το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο[13,14].

γ. Φαρμακολογική αντιμετώπιση της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας

Λαμπίρη Ειρήνη, Ραπτάκης Θωμάς

Κύρια αιτία αιμοδυναμικής κατάρρευσης και θνησιμότητάς του ασθενούς με σοβαρή πνευμονική εμβολή αποτελέι η ανεπάρκεια της δεξιάς καρδίας. Η κατανόηση της ανατομίας, της φυσιολογίας και της παθοφυσιολογίας της δεξιάς καρδιάς, είναι βασική προϋπόθεση για την αντιμετώπιση της οξείας, δεξιάς, καρδιακής ανεπάρκειας.

Η κατάρριψη της δεξιάς κοιλίας οφείλεται στο αυξημένο μεταφόρτιο της δεξιάς, λόγω των αυξημένων πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, εξαιτίας της απόφραξης των πνευμονικών αγγείων από θρομβωτικό υλικό και της αγγειοσύσπασης στην πνευμονική κυκλοφορία. Η αδυναμία της δεξιάς κοιλίας να ανταπεξέλθει σε απότομη αύξηση των πιέσεων, οδηγεί σε διάτασή της, με μείωση της συσταλτικότητας και του κλάσματος εξώθησής της, με συνέπειες και στην αριστερή κοιλία (λόγω μειωμένου

προφορτίου και της αλληλεπίδρασης των κοιλιών), με επακόλουθη υπόταση και αιμοδυναμική κατάρρευση. Πρωταρχικό μέλημα είναι η άρση του αιτίου, όταν αυτό κρίνεται αναγκαίο και δυνατό με θρομβόλυση ή επί αντένδειξης, όταν είναι διαθέσιμες, με επεμβατικές τεχνικές[15-17].

Υποστηρικτικά στον ασθενή με ενδείξεις σοβαρής δυσλειτουργίας της δεξιάς και υπόταση, μπορεί να χορηγηθούν με προσοχή υγρά (πχ 500-1000 ml R-L) με σκοπό την αύξηση του προφορτίου. Καλό θα ήταν να γίνεται υπό έλεγχο της κεντρικής φλεβικής πίεσης, υπερηχοτομογραφικά, υπολογίζοντας τη διάμετρο και την εισπνευστική συμπίεση της κάτω κοίλης φλέβας. Εναλλακτικά, μπορεί η χορήγηση υγρών να γίνει αιμοδυναμικά, με μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, προκειμένου να επιτευχτεί ο κατάλληλος ενδαγγειακός όγκος. Να σημειωθούν, ωστόσο, τα προβλήματα της μεθόδου, όταν υπάρχει αύξηση των πιέσεων της δεξιάς. Ενώ πρέπει να συνυπολογιστεί το ρίσκο της τοποθέτησης κεντρικών καθετήρων, σε επακόλουθη χρήση αντιπηκτικών και ενδεχομένως, θρομβολυτικών.

Προσοχή απαιτείται, καθώς υπερβολική χορήγηση υγρών, μπορεί να έχει αρνητικά αποτελέσματα, λόγω υπερφόρτωσης. Ενδεχομένως, σε αυτήν την περίπτωση τα διουρητικά να κριθούν αναγκαία και αποτελεσματικά.

Σε παρατεινόμενη υπόταση, με ενδείξεις δυσλειτουργίας οργάνων, μπορεί να καταστούν αναγκαία αγγειοσυσπαστικά ή ινότροπα φάρμακα. Αρχικά, η νοραδρεναλίνη είναι φάρμακο εκλογής, καθώς καταφέρνει να βελτιώσει τη συσταλτικότητα, χωρίς να επηρεάζει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις [16,17]. Εκλεκτικοί αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης, όπως η μιλρινόνη και η λεβοσιμεντάνη έχουν δοκιμαστεί, λόγω της ιδιότητάς τους να βελτιώνουν τη συσταλτικότητα της δεξιας κοιλιάς, μέσω μείωσης του μεταφορτίου της. Αν και σε πειραματικά μοντέλα, φαίνεται να επιτυγχάνεται βελτίωση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας, δεν έχει αποδεχθεί σε μεγάλες κλινικές μελέτες(18,19).

Παρότι δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να στηρίζουν τη χρήση εισπνεόμενου NO, το φυσιολογικό υπόβαθρο υπάρχει, καθώς η εκλεκτική αγγειοδιαστολή στα πνευμονικά αγγεία μπορεί να βελτιώσει V/Q διαταραχές και αγγειακές αντιστάσεις[20]. Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες που αναμένεται να απαντήσουν, ποια φάρμακα έχουν θέση και καλύτερα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.

Βιβλιογραφία

1. Dieuwertje Ruigrok and Anton Vonk Noordegraaf. Pathophysiology of acute pulmonary embolism. ESC Cardio Med (3rd edition) 2018
2. AMercat , JLDiehl, GMeyer et al. Crit Care Med. 1999 Mar; 27(3):540-4
3. D T Layish [1], V F Tapson,. Chest 1997 Jan;111(1):218-24 Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism
4. M. Ghignone, M.D., L. Girling, B. Sc., R. M. Prewitt, M.D. *Anesthesiology* 1984; 60: 132–135
   Volume Expansion versus Norepinephrine in Treatment of a Low Cardiac Output Complicating an Acute Increase in Right Ventricular Afterload in Dogs.
5. Friedman O, Horowitz JM, Ramzy D Tech Vasc Interv Radiol. 2017; 20(3):179-184
   Advanced Cardiopulmonary Support for Pulmonary Embolism.
6. Guillaume Lacroix MD, Frédéric Pons MD, Ervan D' Aranda et al. The American Journal of Emergency Medicine 2013; 31: 463 High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism?
7. Jonathan Messika , Philippe Goutorbe, David Hajage et al. Eur J Emerg Med. 2017; 24: 230-232.
8. Nicolas Meneveau , Benoit Guillon , Benjamin Planquette et al. Eur Heart J 2018; 38:4196-4204 Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases
9. Maggio P, Hemmila M, Haft J, et al . J Trauma Acute Care Surg 62:570-576, 2007 Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism
10. Zhao S and Friedman O. Crit Care Clin 2020; 36: 505-515
11. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. JACC 1997; 30(5): 1165-71
12. Bryce YC, Rocio PJ, Bryce EP, et al. Insight into imaging 2019: 10 (18)
13. Yamamoto T. J Intensive Care 2018; 6:16, 1-9
14. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. Eur Heart Journal 2020; 41: 543-603
15. Greyson CR. Crit Care med 2008; 36: 57-65
16. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al. Eur J Heart Failure 2016; 18:226-241

17. Groeneveldt JA , de Man F, Westerhof BE, et al. Curr Opinion 2019; 25:410-417
18. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, et al. Crit Care Med 2007;35(8): 1948-54
19. Lyhne MD Dragsbaek SJ, Hansen JV, et al. Pulmonary Circulation 2021; 11(3): 1-11
20. Kline JA, Puskarich MA, Jones AE, et al. NO 2019; 84:60-68

δ. Αντιμετώπιση της οξείας φάσης ασθενών με πνευμονική εμβολή ενδιάμεσου ή χαμηλού κινδύνου

Βασιλίνα Σωτηροπούλου, Θεόδωρος Καραμπιτσάκος, Ματθαίος Κατσαράς, Ηλέκτρα Κουλουσούσα, Ευαγγελία Θεοχάρη, Παναγιώτα Τσίρη, Φώτιος Σαμψώνας, Αργύρης Τζουβελέκης

Εισαγωγή

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση αποτελούν τις εκδηλώσεις της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, η οποία καθίσταται το τρίτο σε συχνότητα οξύ καρδιαγγειακό σύνδρομο, μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο[1]. Η παθοφυσιολογία της οξείας ΠΕ εμπλέκει τόσο την αιματική κυκλοφορία, μέσω αιφνίδιας αύξησης του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας και διαταραχής της συσταλτικότητάς της[2], όσο και την ανταλλαγή αερίων, κυρίως μέσω επαγόμενης ενδοπνευμονικής αγγειοσύσπασης και διαταραχής της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης[3]. Η διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με οξεία ΠΕ είναι απαραίτητη για τον καθορισμό της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης[4]. Η αρχική προσέγγιση του ασθενούς βασίζεται στην αξιολόγηση ύπαρξης αιμοδυναμικής αστάθειας, η οποία σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο πρώιμης θνητότητας[4]. Η περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου, στους ασθενείς χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια, βασίζεται στην αξιολόγηση προγνωστικών παραγόντων, στους οποίους περιλαμβάνονται κλινικά, απεικονιστικά και εργαστηριακά ευρήματα ενδεικτικά δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και συννοσηροτήτες ή άλλοι καθοριστικοί για τον ασθενή παράγοντες, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν πρώιμα την έκβαση[4]. Πιο συγκεκριμένα, η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας αξιολογείται απεικονιστικά με το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς (TTE)[5], ή με έμμεσα ευρήματα στην αξονική τομογραφία θώρακος, με πρωτόκολλο πνευμονικών αρτηριών (CTPA)[6] και εργαστηριακά, κυρίως με τις τιμές της τροπονίνης[7] και του νατριουρητικού πεπτιδίου στον ορό[8]. Ο πιο ευρέως διαδεδομένος και επικυρωμένος κλινικός δείκτης εκτίμησης της βαρύτητας της ΠΕ είναι το Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), καθώς συνδυάζει κλινικές παραμέτρους, ενδεικτικές της σοβαρότητας του επεισοδίου της ΠΕ με επιβαρυντικούς παράγοντες και συννοσηρότητες από το ιστορικό του ασθενούς[9,10]. Δεδομένης της πολυπλοκότητας του PESI, που περιλαμβάνει συνολικά 11 παραμέτρους, αναπτύχθηκε μία απλοποιημένη μορφή του, το simplified PESI (sPESI), το οποίο παρουσιάζει παρόμοια προγνωστική αξία, αναφορικά με τη διαστρωμάτωση κινδύνου[11]. Βάσει της

βαρύτητας και της πιθανότητας πρώιμης θνητότητας, ενδονοσοκομειακά ή εντός 30 ημερών, οι ασθενείς με οξεία ΠΕ ταξινομούνται σε χαμηλού, ενδιάμεσου-χαμηλού, ενδιάμεσου-υψηλού και υψηλού κινδύνου[4].

Πνευμονική Εμβολή Χαμηλού Κινδύνου

Ως χαμηλού κινδύνου θεωρούνται οι ασθενείς με οξεία ΠΕ, χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια, με PESI τάξης I-II ή sPESI τάξης 0 και χωρίς απεικονιστική ή εργαστηριακή ένδειξη δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας[4]. Οι ασθενείς της κατηγορίας αυτής μπορούν να αντιμετωπιστούν, εξ' αρχής, με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε εξωνοσοκομειακή βάση, εφόσον πληρούνται όλες οι επακόλουθες προϋποθέσεις: α) δεν απαιτείται νοσηλεία για άλλο αίτιο, β) μπορεί να εξασφαλιστεί καλή συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία ή επαρκής οικογενειακή/κοινωνική υποστήριξη που θα συμβάλει σε αυτό, γ) υπάρχει εύκολη πρόσβαση σε δομές υγείας[4]. Παρόλο που το PESI και το sPESI χρησιμοποιούνται ως δείκτες εκτίμησης της βαρύτητας της ΠΕ, μπορούν να αποτελέσουν κριτήρια επιλογής των ασθενών που δύνανται να λάβουν πρώιμα εξιτήριο με ασφάλεια, λαμβάνοντας υπόψη επιπλέον προϋποθέσεις[12]. Εναλλακτικά, τα κριτήρια Hestia *(Πίνακας 1)* αποτελούν ένα ακόμη αξιόπιστο μέσο εκτίμησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς και κατ' επέκταση της δυνατότητας εξωνοσοκομειακής αντιμετώπισης, χωρίς να απαιτείται η αξιολόγηση επιπλέον παραμέτρων[13]. Στις περιπτώσεις που δεν πληροίται κανένα κριτήριο Hestia, ο ασθενής δύναται να λάβει εξιτήριο και αγωγή κατ' οίκον, ενώ αν η απάντηση είναι θετική σε μία ή περισσότερες εκ των ερωτήσεων, κρίνεται απαραίτητη η νοσηλεία του ασθενούς[13]. Η προγνωστική ευαισθησία μεγιστοποιείται όταν τα κλινικά κριτήρια αξιολογούνται συνδυαστικά με απεικονιστικά και εργαστηριακά ευρήματα[14] και για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητος ο αποκλεισμός πιθανής μυοκαρδιακής βλάβης, πριν το εξιτήριο του ασθενούς, προκειμένου να εξασφαλιστεί η μέγιστη ασφάλειά του.

Σύσταση 1: Οι ασθενείς με οξεία ΠΕ, χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια, με PESI τάξης I-II ή sPESI τάξης 0 ή κριτήρια Hestia 0, χωρίς ευρήματα δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας στο TTE ή στην CTPA θεωρούνται χαμηλού κινδύνου και μπορούν να αντιμετωπιστούν με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε εξωνοσοκομειακή βάση, εφόσον δεν χρήζουν νοσηλείας για άλλο ιατρικό ή κοινωνικό αίτιο.

Πνευμονική Εμβολή Ενδιάμεσου Κινδύνου

Οι ασθενείς με οξεία ΠΕ χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια που έχουν PESI τάξης III-IV ή sPESI τάξης ≥I, οι οποίοι παρουσιάζουν α) απεικονιστικά ευρήματα δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (TTE, CTPA) και β) αυξημένες τιμές καρδιακών βιοδεικτών (τροπονίνη, BNP) ταξινομούνται ως ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου, ενώ αν παρουσιάζουν ένα ή ακόμα και κανένα εκ των παραπάνω, ταξινομούνται ως ενδιαμέσου-χαμηλού κινδύνου[4]. Οι ασθενείς ενδιαμέσου κινδύνου χρήζουν ενδονοσοκομειακής αντιμετώπισης με παρεντερική ή από του στόματος αντιπηκτική αγωγή[4]. Οι ασθενείς ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου χρήζουν περαιτέρω υψηλής εποπτείας και στενής παρακολούθησης τις πρώτες ώρες ή και ημέρες μετά το επεισόδιο της οξείας ΠΕ, καθώς ο κίνδυνος ανεπαρκούς αιμοδυναμικής αντιρρόπησης και κυκλοφορικής κατάρρευσης είναι αυξημένος[15]. Στις περιπτώσεις αυτές, ωστόσο, δεν συνιστάται πρωτογενής θεραπεία επαναιμάτωσης, και ιδίως συστηματική θρομβόλυση, καθώς ο κίνδυνος πιθανών, απειλητικών για τη ζωή, αιμορραγικών επιπλοκών υπερβαίνει τα αναμενόμενα οφέλη[15]. Θρομβολυτική θεραπεία διάσωσης ή εναλλακτικά, χειρουργική εμβολεκτομή ή διαδερμική, τοπική θρομβολυτική θεραπεία, μέσω καθετήρα συνιστάται σε ασθενείς που εμφανίζουν σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας υπό αντιπηκτική αγωγή[15]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης PEITHO, μιας διπλά-τυφλής μελέτης, στην οποία αναλύθηκαν συγκριτικά 1.006 ασθενείς με ΠΕ ενδιαμέσου-κινδύνου, έπειτα από χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής ή εικονικού φαρμάκου, ο μέσος χρόνος εμφάνισης αιμοδυναμικής αστάθειας ή θανάτου ήταν 1,79 ± 1,60 ημέρες από την τυχαιοποίηση[15]. Επομένως, στους ασθενείς ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου συνιστάται η χορήγηση παρεντερικής αντιπηκτικής αγωγής, κατά προτίμηση με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους, για τις πρώτες 2-3 ημέρες, έως ότου εξασφαλιστεί η κλινική σταθεροποίησή τους, και έπειτα αλλαγή σε αντιπηκτικά από του στόματος[15].

Σύσταση 2: Οι ασθενείς με οξεία ΠΕ, χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια, με PESI τάξης III-IV ή sPESI τάξης ≥I θεωρούνται ενδιαμέσου κινδύνου και χρήζουν ενδονοσοκομειακής αντιμετώπισης, με παρεντερική ή από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Επιπλέον, στους ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου ασθενείς, συνιστάται αρχική παρεντερική χορήγηση αντιπηκτικών, λόγω πιθανής χορήγησης θρομβολυτικής θεραπείας, σε περίπτωση που εμφανίσουν σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας.

Αντιπηκτική Αγωγή

Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί τη βάση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών χαμηλού και ενδιαμέσου κινδύνου. Στις περιπτώσεις που υπάρχει υψηλή ή ενδιάμεση κλινική υποψία για ΠΕ (Wells score, Geneva score)[16],[17], συνιστάται η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής πριν τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων, εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη αυτής[4]. Οι δοσολογίες των αντιπηκτικών παραγόντων φαίνονται στον Πίνακα 2.

Οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (LMWH) και το fondaparinux, προτιμώνται έναντι της κλασικής ηπαρίνης, ως αρχική, παρεντερική, αντιπηκτική θεραπεία στην οξεία ΠΕ χαμηλού και ενδιαμέσου κινδύνου, λόγω του καλύτερου προφίλ ασφάλειας, όσον αφορά στα σοβαρά αιμορραγικά συμβάματα[18] και στην επαγόμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία[19] και λόγω του ότι η χορήγησή τους δεν απαιτεί τακτικές μετρήσεις των επιπέδων anti-Xa ή του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)[20]. Με εξαίρεση τις περιπτώσεις αιμοδυναμικής αστάθειας και επικείμενης, πρωτογενούς θρομβόλυσης, η χορήγηση κλασικής ηπαρίνης προτιμάται μόνο σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min [21] ή σοβαρή παχυσαρκία με BMI>40 kg/m[2,22].

Κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ για την αντιμετώπιση της οξείας φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, καθώς και άλλες για την παρατεταμένη θεραπεία μετά τους πρώτους 6 μήνες κατέδειξαν τη μη-κατωτερότητα των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (NOACs), συγκριτικά με το συνδυασμό LMWH/ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, ως προς την πρόληψη συμπτωματικής ή θανατηφόρου υποτροπής της θρομβοεμβολής και συσχετίστηκαν με μικρότερη συχνότητα σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών[23]. Η μελέτη EINSTEIN για το rivaroxaban[24] και η μελέτη AMPLIFY για το apixaban[25] κατέδειξαν ότι η χορήγησή τους ως μοναδικός αντιπηκτικός παράγοντας σε αρχικά υψηλότερες δόσεις, για 3 εβδομάδες και 7 ημέρες αντίστοιχα, έχει παρόμοια αποτελέσματα με τη χορήγηση συμβατικής αγωγής στη θεραπεία της οξείας πνευμονικής εμβολής. Ωστόσο, λόγω του σχεδιασμού των υπαρχόντων μελετών, μόνο οι παράγοντες rivaroxaban και apixaban έχουν ένδειξη χορήγησης ως μοναδική αρχική θεραπευτική αγωγή, χωρίς να προηγείται η χορήγηση αντιπηκτικών παραγόντων παρεντερικά[26], με περισσότερα δεδομένα να αναμένονται στο μέλλον με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Συγκριτικά με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, τα NOACs δεν

απαιτούν τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση και παρουσιάζουν μικρότερη συχνότητα σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών και λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα[27,28]. Στις κυριότερες αντενδείξεις χορήγησης NOACs περιλαμβάνονται: η σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, με κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min για το rivaroxaban και <15ml/min για το apixaban, η σοβαρή ηπατοπάθεια (Child Pugh B/C) ή η σχετιζόμενη με διαταραχή της πηκτικότητας και η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του κυτοχρώματος CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης (αντιμυκητιασικά-αζόλες, αναστολείς πρωτεάσης HIV)[27]. Γενικότερα, τα NOACs αντενδείκνυνται κατά την κύηση και γαλουχία και σε ασθενείς με μεταλλική προσθετική βαλβίδα ή μετρίου/σοβαρού βαθμού στένωση μιτροειδούς βαλβίδας[29].

Σύσταση 3: Δεδομένης της αποτελεσματικότητας, του καλού προφίλ ασφάλειας και του εύκολου τρόπου χορήγησης, τα NOACs θεωρούνται αντιπηκτικοί παράγοντες πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση της οξείας φάσης ΠΕ, σε ασθενείς χαμηλού και ενδιαμέσου κινδύνου, αν δεν υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης αιμοδυναμικής αστάθειας ή αντένδειξη στη χορήγησή τους.

Ειδικές Κλινικές Περιπτώσεις

Σε ασθενείς με απόλυτη αντένδειξη λήψης αντιπηκτικής αγωγής, λόγω ενεργού αιμορραγίας, συνιστάται η διαδερμική τοποθέτηση φίλτρων κάτω κοίλης φλέβας, που συγκρατούν μηχανικά τους φλεβικούς θρόμβους από το να φτάσουν στην πνευμονική κυκλοφορία, έως ότου η χορήγηση αντιπηκτικών είναι δυνατή[30,4]. Σε επεισόδιο οξείας ΠΕ, κατά τη διάρκεια της κύησης, συνιστάται χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης και για 6 μήνες μετά τον τοκετό[31,4]. Η χορήγηση NOACs ή αναστολέων βιταμίνης Κ αντενδείκνυται κατά την κύηση ή τη γαλουχία[32]. Σε ασθενείς με ΠΕ και υποκείμενη ενεργό κακοήθεια, συνιστάται αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους[33,34] ή εναλλακτικά, rivaroxaban ή edoxaban σε περιπτώσεις που δεν πρόκειται για κακοήθεια γαστρεντερικού[35,36]. Η αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς αυτούς χορηγείται επ' αορίστον ή έως ότου ο ασθενής καταστεί ελεύθερος νόσου[37].

Βιβλιογραφία

1. Raskob, G.E., et al., *Thrombosis: a major contributor to global disease burden.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. **34**(11): p. 2363-71.
2. McIntyre, K.M. and A.A. Sasahara, *The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease.* Am J Cardiol, 1971. **28**(3): p. 288-94.
3. Smulders, Y.M., *Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction.* Cardiovasc Res, 2000. **48**(1): p. 23-33.
4. Konstantinides, S.V., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS).* Eur Heart J, 2020. **41**(4): p. 543-603.
5. Pruszczyk, P., et al., *Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism.* JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(6): p. 553-60.
6. Kang, D.K., et al., *CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism.* JACC Cardiovasc Imaging, 2011. **4**(8): p. 841-9.
7. Kaeberich, A., et al., *Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism.* Eur Respir J, 2015. **45**(5): p. 1323-31.
8. Lankeit, M., et al., *Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism.* Eur Respir J, 2014. **43**(6): p. 1669-77.
9. Donze, J., et al., *Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism.* Thromb Haemost, 2008. **100**(5): p. 943-8.
10. Elias, A., et al., *Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis.* BMJ Open, 2016. **6**(4): p. e010324.
11. Jimenez, D., et al., *Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism.* Arch Intern Med, 2010. **170**(15): p. 1383-9.

12. Aujesky, D., et al., *Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial.* Lancet, 2011. **378**(9785): p. 41-8.
13. Zondag, W., et al., *Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study.* J Thromb Haemost, 2011. **9**(8): p. 1500-7.
14. Barco, S., et al., *Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis.* Eur Heart J, 2019. **40**(11): p. 902-910.
15. Meyer, G., et al., *Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism.* N Engl J Med, 2014. **370**(15): p. 1402-11.
16. Le Gal, G., et al., *Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score.* Ann Intern Med, 2006. **144**(3): p. 165-71.
17. Gibson, N.S., et al., *Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism.* Thromb Haemost, 2008. **99**(1): p. 229-34.
18. Cossette, B., et al., *Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative.* Ann Pharmacother, 2010. **44**(6): p. 994-1002.
19. Prandoni, P., et al., *The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study.* Blood, 2005. **106**(9): p. 3049-54.
20. Babin, J.L., K.L. Traylor, and D.M. Witt, *Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin and Fondaparinux.* Semin Thromb Hemost, 2017. **43**(3): p. 261-269.
21. Garcia, D.A., et al., *Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e24S-e43S.
22. Patel, J.P., L.N. Roberts, and R. Arya, *Anticoagulating obese patients in the modern era.* Br J Haematol, 2011. **155**(2): p. 137-49.

23. van Es, N., et al., *Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials.* Blood, 2014. **124**(12): p. 1968-75.
24. Investigators, E.-P., et al., *Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism.* N Engl J Med, 2012. **366**(14): p. 1287-97.
25. Agnelli, G., et al., *Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism.* N Engl J Med, 2013. **369**(9): p. 799-808.
26. Leentjens, J., et al., *Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs?* Br J Clin Pharmacol, 2017. **83**(11): p. 2356-2366.
27. Steffel, J., et al., *The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.* Eur Heart J, 2018. **39**(16): p. 1330-1393.
28. Kearon, C., et al., *Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report.* Chest, 2016. **149**(2): p. 315-352.
29. Ryan, J., *Pulmonary embolism: new treatments for an old problem.* Open Access Emerg Med, 2016. **8**: p. 87-95.
30. Angel, L.F., et al., *Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters.* J Vasc Interv Radiol, 2011. **22**(11): p. 1522-1530 e3.
31. Regitz-Zagrosek, V., et al., *2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy.* Eur Heart J, 2018. **39**(34): p. 3165-3241.
32. Romualdi, E., et al., *Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature: a reply to a rebuttal.* J Thromb Haemost, 2013. **11**(4): p. 788-9.
33. Lee, A.Y., et al., *Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer.* N Engl J Med, 2003. **349**(2): p. 146-53.
34. Posch, F., et al., *Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants.* Thromb Res, 2015. **136**(3): p. 582-9.
35. Raskob, G.E., et al., *Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism.* N Engl J Med, 2018. **378**(7): p. 615-624.

36. Young, A.M., et al., *Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D).* J Clin Oncol, 2018. **36**(20): p. 2017-2023.
37. Napolitano, M., et al., *Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study.* J Clin Oncol, 2014. **32**(32): p. 3607-12.
38. Buller, H.R., et al., *Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism.* N Engl J Med, 2003. **349**(18): p. 1695-702.
39. Raschke, R.A., et al., *The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial.* Ann Intern Med, 1993. **119**(9): p. 874-81.
40. Witt, D.M., et al., *Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism.* J Thromb Thrombolysis, 2016. **41**(1): p. 187-205.

Πίνακας 1: Κριτήρια αποκλεισμού **Hestia** *[13] για την εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση ασθενών με πνευμονική εμβολή*

Είναι ο ασθενής αιμοδυναμικά ασταθής;
Είναι απαραίτητη θρομβόλυση ή εμβολεκτομή;
Υπάρχει ενεργός αιμορραγία ή κίνδυνος αιμορραγίας;
Απαιτείται συμπληρωματική παροχή οξυγόνου για διατήρηση κορεσμού αιμοσφαιρίνης >90% για περισσότερες από 24 ώρες;
Τέθηκε η διάγνωση ΠΕ υπό αντιπηκτική αγωγή;
Απαιτείται χορήγηση ενδοφλέβιας αναλγητικής αγωγής για περισσότερες από 24 ώρες;
Υπάρχει άλλο ιατρικό ή κοινωνικό αίτιο που καθιστά απαραίτητη τη νοσηλεία του ασθενούς;
Έχει ο ασθενής κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) <30ml/min;
Έχει ο ασθενής σοβαρή διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας;
Πρόκειται για έγκυο ασθενή;
Έχει ο ασθενής καταγεγραμμένο ιστορικό θρομβοπενίας επαγόμενης από ηπαρίνη;

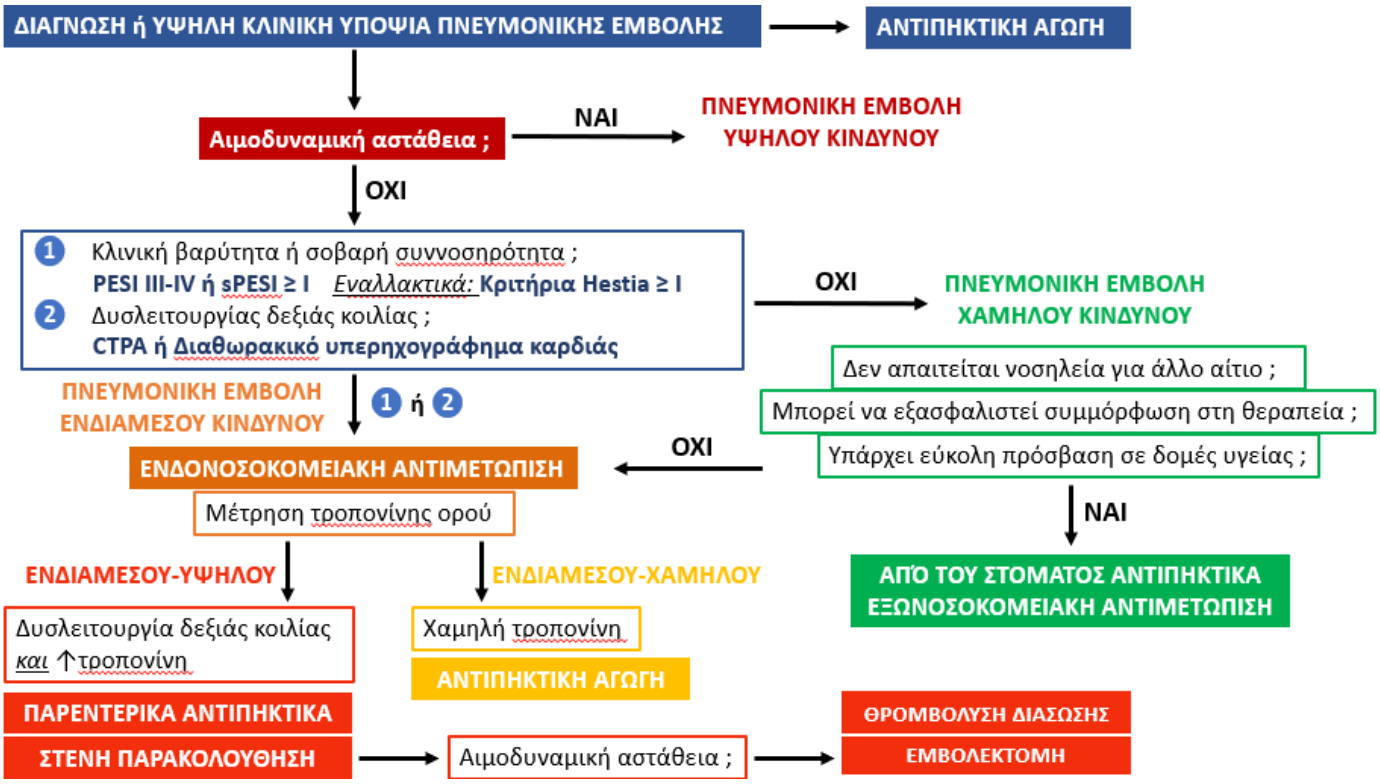
Πίνακας 2: Δοσολογίες αντιπηκτικών παραγόντων στην αντιμετώπιση της οξείας φάσης πνευμονικής εμβολής

Ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους [21] (Υποδόρια χορήγηση)	
Ενοξαπαρίνη	**1 mg/kg ανά 12 ώρες** ***Εναλλακτικά:*** **1,5 mg/kg ανά 24 ώρες***
Τινζαπαρίνη	**175 U/kg ανά 24 ώρες**
Δαλτεπαρίνη	**100 IU/kg ανά 12 ώρες** ***Εναλλακτικά:*** **200 IU/kg ανά 24 ώρες**
Ναδροπαρίνη*	**86 IU/kg ανά 12 ώρες** ***Εναλλακτικά:*** **171 IU/kg ανά 24 ώρες**
Fondaparinux [38] (Υποδόρια χορήγηση)	**5mg/kg ανά 24 ώρες (Βάρος σώματος <50kg)** **7,5mg/kg ανά 24 ώρες (Βάρος σώματος 50-100kg)** **10mg/kg ανά 24 ώρες (Βάρος σώματος >100kg)**
Κλασική ηπαρίνη [39] (Ενδοφλέβια έγχυση)	***Προσαρμογή δοσολογίας βάσει των τιμών του APTT*** **aPTT <35sec: 80 U/kg bolus, αύξηση ρυθμού έγχυσης κατά 4 U/kg/h** **aPTT 35-45sec: 40 U/kg bolus, αύξηση ρυθμού έγχυσης κατά 2 U/kg/h** **aPTT 36-70sec: καμία τροποποίηση** **aPTT 71-90sec: μείωση ρυθμού έγχυσης κατά 2 U/kg/h** **aPTT >90sec: παύση έγχυσης για 1 ώρα, μείωση ρυθμού έγχυσης κατά 4 U/kg/h**
Νεότερα αντιπηκτικά (NOACS) (Από του στόματος χορήγηση)	
Rivaroxaban [24]	**15mg/kg ανά 12 ώρες για 21 ημέρες και έπειτα 20mg/kg ανά 24 ώρες**
Apixaban [25]	**10mg/kg ανά 12 ώρες για 7 ημέρες και έπειτα 5mg/kg ανά 24 ώρες**
Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (Από του στόματος χορήγηση)	
Warfarin [40]	***Προσαρμογή δοσολογίας βάσει των τιμών του INR (Στόχος τιμών INR 2.0-3.0)*** **<u>Ταυτόχρονη</u> χορήγηση με παρεντερική αντιπηκτική αγωγή για ≥ 5 ημέρες έως οι τιμές του INR να είναι μεταξύ 2.0 – 3.0 για δύο διαδοχικές ημέρες** **Προτεινόμενη αρχική δόση σε υγιείς, ενήλικες <60 ετών: 10mg ανά 24ωρο** **Προτεινόμενη αρχική δόση σε ενήλικες >60 ετών: 5mg ανά 24ωρο**

**= Ενδείκνυται σε ορισμένες χώρες της ΕΕ*

INR: International normalized ratio, APTT: activated partial thromboplastin time, U: Units

Εικόνα 1: Αλγόριθμος διαχείρισης και θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με ΠΕ ενδιαμέσου ή χαμηλού κινδύνου



ε. Αντιμετώπιση οξείας ΠΕ που δεν χρειάζεται νοσηλεία

Πασχάλης Στειρόπουλος-Πασχάλης Ντόλιος

Η αντιμετώπιση της οξείας Πνευμονικής Εμβολής (ΠΕ) γίνεται συνήθως σε νοσοκομειακό περιβάλλον, λόγω της υψηλής επικινδυνότητας της νόσου. Ωστόσο, με την κυκλοφορία των από του στόματος νεότερων αντιπηκτικών σκευασμάτων και τη δυνατότητα διαστρωμάτωσης του κινδύνου, η συνέχιση της αγωγής κατ' οίκον, μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης στη δομή υγείας, όπου τέθηκε η διάγνωση, είναι πλέον δυνατή για αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς. Η αντιμετώπιση κατ' οίκον είναι ασφαλής, μειώνει το κόστος θεραπείας και προτιμάται από τους περισσότερους ασθενείς, όταν τους προτείνεται[1-8].

Για να είναι ένας ασθενής με ΠΕ υποψήφιος να λάβει αγωγή εκτός νοσοκομείου, πρέπει να πληροί προϋποθέσεις που αφορούν στην κλινική του εικόνα, τη γενική του κατάσταση, τις συννοσηρότητές του και να έχει χαμηλό κίνδυνο θανάτου, όπως αυτός εκτιμάται με τις κλίμακες HESTIA[8] και PESI/ sPESI (Pulmonary Embolism Severity Index)[9,10]. Θα πρέπει, επίσης, ο ασθενής να είναι πρόθυμος και να μπορεί να ακολουθήσει την αγωγή χωρίς άμεση ιατρική παρακολούθηση.

Το PESI score, όπως και το sPESI score, αναπτύχθηκαν για να προβλέπουν τον κίνδυνο θανάτου εντός 30 ημερών και να κατηγοριοποιούν τους ασθενείς βάσει αυτού του κινδύνου. Ωστόσο, κάποιες μελέτες χρησιμοποίησαν αυτούς τους δείκτες για να συγκρίνουν την ασφάλεια της θεραπείας κατ' οίκον με τη νοσηλεία ασθενών με ΠΕ και χαμηλό κίνδυνο θανάτου[1]. Αντίθετα, τα κριτήρια HESTIA αναπτύχθηκαν ώστε να απαντούν συγκεκριμένα στο ερώτημα της δυνατότητας κατ' οίκον θεραπείας και συμπεριλαμβάνουν, εκτός της σοβαρότητας της ΠΕ και της κλινικής εικόνας του ασθενή, ερωτήσεις που στοχεύουν στη δυνατότητα του ασθενή να λάβει την αγωγή κατ' οίκον[8].

Οι δύο κλίμακες είναι σε μεγάλο βαθμό αλληλοσυμπληρούμενες. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες που δεν περιλαμβάνονται, όπως το υπερηχογράφημα καρδιάς ή εργαστηριακά ευρήματα καρδιακού stress. Οι αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς με ΠΕ και υψηλή τροπονίνη έχουν υψηλότερη πιθανότητα θανάτου σε σχέση με τους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με φυσιολογική τροπονίνη[11], ενώ

αντίστοιχα ευρήματα υπάρχουν για το νατριουρητικό πεπτίδιο (Brain Natriuretic Peptide–BNP)[12]. Παρομοίως, αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας στο υπερηχογράφημα έχουν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου[13,14] ενώ μπορεί να εντοπισθούν ασθενείς με ενδοκαρδιακή διαφυγή, λόγω ανοιχτού βοτάλειου πόρου ή παρουσία θρόμβου στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες, καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου[15,16].

Με βάση τα παραπάνω, η θεραπεία κατ' οίκον συστήνεται για ασθενείς με οξεία ΠΕ όταν πληρούνται τα παρακάτω κριτήρια:

- καλή γενική κατάσταση
- αιμοδυναμική σταθερότητα
- καλή κλινική εικόνα (σφύξεις< 110/λεπτό, αναπνευστική συχνότητα <30/λεπτό, φυσιολογική θερμοκρασία σώματος, φυσιολογική νοητική λειτουργία)
- απουσία συννοσηροτήτων (πχ ηπατική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, υποκείμενα αναπνευστικά νοσήματα, οξεία λοίμωξη, υποκείμενη κακοήθεια, νεφρική ανεπάρκεια – κάθαρση κρεατινίνης< 30 mL/h)
- απουσία ανάγκης για οξυγονοθεραπεία (SaO_2> 90%)
- απουσία ανάγκης για ισχυρή αναλγητική αγωγή
- απουσία ανάγκης για νοσηλεία λόγω κοινωνικών λόγων (πχ αδυναμία λήψης αγωγής κατ' οίκον, απουσία οικείου περιβάλλοντος)
- απουσία εγκυμοσύνης
- απουσία λήψης αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάγνωση της ΠΕ
- απουσία αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας

Όλα τα παραπάνω κριτήρια περιλαμβάνονται στον συνδυασμό του PESI ή sPESIscore με τα κριτήρια HESTIA. Οι κλίμακες αυτές θα πρέπει ιδανικά να χρησιμοποιούνται παράλληλα σε όλους τους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για κατ' οίκον θεραπεία. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης και νατριουρητικού πεπτιδίου ορού αίματος, καθώς και απουσία ευρημάτων σοβαρής νόσου στο υπερηχογράφημα καρδιάς.

Όσον αφορά στην επιλογή του θεραπευτικού παράγοντα, αυτή βασίζεται κυρίως σε μελέτες που υπάρχουν για την κατ' οίκον θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής

θρόμβωσης. Τα σχήματα που έχουν χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια περιλαμβάνουν: είτε την ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (ΗΜΜΒ), καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας είτε ΗΜΜΒ και στη συνέχεια βαρφαρίνη (17-19), ΗΜΜΒ για 5 έως 10 ημέρες, ακολουθούμενη από δαμπιγκατράνη ή εδοξαμπάνη[20,21] ή απευθείας μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη[22,23]. Τα παραπάνω δοσολογικά σχήματα θεωρούνται εξίσου αποτελεσματικά και ασφαλή και ο θεράπων ιατρός μπορεί να επιλέξει όποιο προτιμά με βάση την εμπειρία του αλλά και τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενή.

Βιβλιογραφία

1. Aujesky D, , et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet (London, England). 2011;378(9785):41-8.
2. Barco S, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. European heart journal. 2020;41(4):509-18.
3. Bledsoe JR, , et al. Management of Low-Risk Pulmonary Embolism Patients Without Hospitalization: The Low-Risk Pulmonary Embolism Prospective Management Study. Chest. 2018;154(2):249-56.
4. Bledsoe JR, et al. Cost-effectiveness of managing low-risk pulmonary embolism patients without hospitalization. The low-risk pulmonary embolism prospective management study. The American journal of emergency medicine. 2021;41:80-3.
5. den Exter PL, et al. Efficacy and Safety of Outpatient Treatment Based on the Hestia Clinical Decision Rule with or without N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Testing in Patients with Acute Pulmonary Embolism. A Randomized Clinical Trial. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016;194(8):998-1006.
6. Vinson DR, et al. Increasing Safe Outpatient Management of Emergency Department Patients With Pulmonary Embolism: A Controlled Pragmatic Trial. Annals of internal medicine. 2018;169(12):855-65.
7. Zondag W, et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. The European respiratory journal. 2013;42(1):134-44.

8. Zondag W, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2011;9(8):1500-7.

9. Aujesky D, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;172(8):1041-6.

10. Jiménez D, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Archives of internal medicine. 2010;170(15):1383-9.

11. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation. 2007;116(4):427-33.

12. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008;178(4):425-30.

13. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. Critical care (London, England). 2011;15(2):R103.

14. Sanchez O, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. European heart journal. 2008;29(12):1569-77.

15. Barrios D, et al. Prognostic Significance of Right Heart Thrombi in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2017;151(2):409-16.

16. Konstantinides S, et al .Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. Circulation. 1998;97(19):1946-51.

17. Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e419S-e96S.

18. Othieno R, Okpo E, Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;1(1):Cd003076.

19. Segal JB, et al. Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: a review of efficacy, safety, and costs. The American journal of medicine. 2003;115(4):298-308.
20. Büller HR, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2013;369(15):1406-15.
21. Schulman S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2009;361(24):2342-52.
22. Agnelli G, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2013;369(9):799-808.
23. Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2010;363(26):2499-510.

5. Αρχική Αντιπηκτική αγωγή

α. Αντιπηκτικά παρεντερικής χορήγησης

Παναγιωτίδου Ευαγγελία

Τα παρεντερικά αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία της ΠΕ είναι τα εξής[1]:

- **Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ)**: αναστέλλουν τον παράγοντα Χa μέσω ενίσχυσης της δράσης της αντιθρομβίνης ΙΙΙ [2].
- **Φονταπαρινούξη (fondaparinux)**: είναι ένας συνθετικός πεντασακχαρίτης, ο οποίος συνδέεται μόνο με την αντιθρομβίνη και καταλύει την αναστολή του παράγοντα Χa, χωρίς να αναστέλλει τη θρομβίνη[2].
- **Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη**: είναι ένα ετερογενές μείγμα γλυκοζαμινογλυκάνων, το οποίο συνδέεται με την αντιθρομβίνη ΙΙΙ, δημιουργώντας σύμπλεγμα που αναστέλλει τον παράγοντα Χa και άλλους ενεργοποιημένους παραγόντες, κυρίως τον ΙΙa (θρομβίνη) και τους ΧΙΙa, ΧΙa και ΙΧa [2].

Οι ΗΧΜΒ και η φονταπαρινούξη προτιμώνται έναντι της κλασσικής ηπαρίνης για την αρχική αντιπηκτική αγωγή, καθώς έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και παρουσιάζουν μικρότερο ρίσκο μείζονος αιμορραγίας και θρομβοπενίας από την ηπαρίνη[2-4]. Χορηγούνται υποδορίως και η εξέταση των επιπέδων anti-Χa δεν είναι απαραίτητη για τη χρήση τους. Στον πίνακα 1, παρουσιάζονται οι διαφορετικές ΗΧΜΒ και οι δοσολογίες τους[1]. Η ανασταλτική δράση των ΗΧΜΒ έναντι του παράγοντα Χa είναι μεγαλύτερη από αυτήν που παρουσιάζουν έναντι της θρομβίνης και συνδέονται σε μικρότερο βαθμό από την ηπαρίνη με κύτταρα και πρωτεΐνες του πλάσματος[2]. Συνεπώς, διαθέτουν καλύτερες φαρμακολογικές ιδιότητες από την ηπαρίνη και μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, οδηγώντας σε μεγαλύτερη άνεση στη διαχείρισή τους[2-4]. Διαθέτουν αντίδοτο, τη θειική πρωταμίνη, η οποία χορηγείται σε δόση 1 mg ανά 100 anti-Χa μονάδες των ΗΧΜΒ[2]. Τέλος, οι ΗΧΜΒ είναι η ενδεικνυόμενη επιλογή για τη θεραπεία της ΠΕ στην εγκυμοσύνη[5].

Η φονταπαρινούξη έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής από τις ΗΧΜΒ, παρουσιάζει άριστη βιοδιαθεσιμότητα κατά την υποδόρια χορήγηση και τον μικρότερο

κίνδυνο πρόκλησης θρομβοπενίας από ηπαρίνη, ή οστεοπόρωσης[2]. Η χρήση της δεν ενδείκνυται σε νεφρική νόσο με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min [2].

Η χρήση της κλασσικής ηπαρίνης περιορίζεται σε ασθενείς με εκσεσημασμένη αιμοδυναμική αστάθεια ή σε ασθενείς με επικείμενη αιμοδυναμική απορρύθμιση, στους οποίους μπορεί να απαιτηθεί θρομβόλυση[1]. Επιπλέον, προτείνεται για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης ≤30 mL/min) ή σοβαρή παχυσαρκία[1]. Η χρήση της απαιτεί τακτική μέτρηση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) για τη ρύθμιση της δόσης, με στόχο το aPTT να είναι 1,5-2,5 φορές μεγαλύτερο από την αρχική τιμή ή στα ανώτερα όρια των φυσιολογικών τιμών, προσαρμόζοντας το στόχο με βάση τα αντιδραστήρια του εκάστοτε εργαστηρίου[2]. Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται παράδειγμα ρύθμισης της δοσολογίας της ηπαρίνης [6].

Πίνακας 1— Δοσολογικά σχήματα ΗΧΜΒ και φονταπαρινούξης*

Ενοξαπαρίνη	1 mg/kg κάθε 12 h ή 1.5 mg/kg ημερησίως
Τινζαπαρίνη	175 U/kg ημερησίως
Δαλτεπαρίνη**	100 IU/kg κάθε 12 h ή 200 IU/kg ημερησίως
Ναδροπαρίνη	86 IU/kg κάθε 12 h ή 171 IU/kg ημερησίως
Φονταπαρινούξη	5 mg (βάρος σώματος <50 kg) 7.5 mg (βάρος σώματος 50-100 kg) 10 mg (βάρος σώματος >100 kg)

U = μονάδες, IU = διεθνείς μονάδες

*όλα τα σχήματα αφορούν υποδόρια χορήγηση

*σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15-30 mL/min απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

** σε ασθενείς με καρκίνο, η δόση της δαλτεπαρίνης είναι 200 IU/kg (μέγιστη 18 000 IU) άπαξ ημερησίως για 1 μήνα και έπειτα 150 IU/kg για τους επόμενους 5 μήνες.

Πίνακας 2— Παράδειγμα προσαρμογής δόσης της κλασσικής ηπαρίνης [6]

Αρχική δόση	80 IU/kg εφάπαξ, έπειτα 18 IU/kg/h
aPTT <35 s	80 IU/kg εφάπαξ, έπειτα αύξηση ροής κατά 4 IU/kg/h
aPTT: 35-45 s	40 IU/kg εφάπαξ, έπειτα αύξηση ροής κατά 2 IU/kg/h
aPTT: 46-70 s	Καμία αλλαγή
aPTT:71-90 s	Μείωση ροής έγχυσης κατά 2 IU/kg/h
aPTT > 90 s	Διακοπή χορήγησης για 1 h, έπειτα μείωση ροής κατά 3 units/kg/h

aPTT; χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης

Βιβλιογραφία

1. Stavros V Konstantinides, et al ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 41, Issue 4, 21 January 2020, Pages 543–603, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405
2. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S. doi:10.1378/chest.11-2291
3. Kearon C, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016 Feb. 149 (2):315-52.
4. Witt DM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. Blood Adv. 2018 Nov 27. 2 (22):3257-3291.
5. Bates SM. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3317-3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802. PMID: 30482767; PMCID: PMC6258928.
6. Raschke RA , Gollihare B , Peirce JC . The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline . Arch Intern Med . 1996 ; 156 (15): 1645 - 1649 .

β. Κουμαρινικά αντιπηκτικά - Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ

Ελβίρα-Μαρκέλα Αντωνογιαννάκη

Για περισσότερα από 60 χρόνια, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ήταν τα μόνα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα, διαθέσιμα στην κλινική πράξη. Ωστόσο, έχουν ακόμα ρόλο στη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής και συγκεκριμένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, σε ασθενείς που φέρουν επιπρόσθετα μεταλλική βαλβίδα και σε αυτούς που δεν μπορούν να ανεχτούν τη λήψη των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων (DOACs).

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι υδατοδιαλυτά φάρμακα, απορροφώνται ταχέως από το έντερο και το 90% συνδέεται στην κυκλοφορία με την αλβουμίνη. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ περιλαμβάνουν ουσίες με βραχύ (ασενοκουμαρόλη), ενδιάμεσο (βαρφαρίνη, φλουινδιόνη) ή μακρύ (φαινπροκουμόνη) χρόνο ημίσειας ζωής. Μεταβολίζονται από το ήπαρ και ο μεταβολισμός από τα μικροσωμιακά ένζυμα, συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών του κυτοχρώματος P450, εξηγεί εν μέρει την έντονη διακύμανση μεταξύ των ατόμων ως προς τις δόσεις που απαιτούνται για θεραπευτικούς χρόνους.

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά έχουν έμμεσο, αντιπηκτικό μηχανισμό δράσης, εμποδίζοντας ένα καθυστερημένο βήμα στη βιοσύνθεση τεσσάρων παραγόντων πήξης (προθρομβίνη ή παράγοντας ΙΙ και παράγοντες VII, IX και X) από το ήπαρ (Εικόνα 1). Λόγω των διαφορετικών χρόνων ημίσειας ζωής των κυκλοφορούντων παραγόντων, η αντιπηκτική δράση σε σταθερή κατάσταση δεν μπορεί να επιτευχθεί νωρύτερα από 4-7 ημέρες. Επιπρόσθετα, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, αρχικά προκαλούν μία παράδοξη προθρομβωτική κατάσταση (ένα γεγονός που συχνά παραβλέπεται από τους γιατρούς), επειδή αναστέλλουν τις φυσικές αντιπηκτικές πρωτεΐνες C και S, οι οποίες είναι επίσης βιταμίνη Κ-εξαρτώμενες, πιο γρήγορα από τους παράγοντες πήξης X, IX, VII και ΙΙ, δημιουργώντας προσωρινά μία ανισορροπία. Για τους παραπάνω αυτούς λόγους, απαιτείται αρχικά η συγχορήγηση, για τουλάχιστον 5 ημέρες, αντιπηκτικής αγωγής παρεντερικά (χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή fondaparinux) και, βέβαια, η διακοπή της συγχορήγησης προϋποθέτει ότι η δόση του ληφθέντος κουμαρινικού αντιπηκτικού οδηγεί σε θεραπευτικούς χρόνους για τουλάχιστον 2 ημέρες.

Ένα σύνολο παραγόντων επηρεάζει τη βιολογική δραστικότητα των κουμαρινικών αντιπηκτικών, συμπεριλαμβανομένων: της ηλικίας του ασθενούς, του επιπέδου δραστηριότητας, της διατροφής, της απορρόφησης των φαρμάκων, των επιπέδων λευκωματίνης και της χρήσης διαφόρων φαρμάκων. Η ποικίλλη και μεταβαλλόμενη δραστικότητα των φαρμάκων αντικατοπτρίζεται στη μεταβολή του INR (international normalized ratio, διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο- σύγκριση του χρησιμοποιούμενου υποστρώματος προθρομβίνης με ένα διεθνές πρότυπο), το οποίο χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για τον καθορισμό της θεραπευτικής δόσης των κουμαρινικών αντιπηκτικών.

Η έναρξη θεραπείας με μικρές δόσεις κουμαρινικών αντιπηκτικών και η σταδιακή αύξηση, βασιζόμενη στο INR, είναι η πιο επικρατούσα τακτική. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά έχουν μικρό θεραπευτικό εύρος (στόχος INR 2-3) και, επομένως, απαιτείται τακτική παρακολούθηση της πήξης και προσαρμογή της δόσης σε ορισμένους ασθενείς για να διατηρηθεί η αντιπηκτική δράση. Τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη Κ, όπως έλαια, λίπη, ξηροί καρποί και πράσινα λαχανικά μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Η λήψη φαρμάκων, που είναι επαγωγείς ή αναστολείς των μικροσωμιακών ενζύμων CYP2C9, 2C19, 1A2 και 3A4 απαιτεί συχνά προσαρμογή της δόσης ή/και πιο συχνή παρακολούθηση του INR. Για αυτούς τους λόγους, οι ασθενείς εκπαιδεύονται σχετικά με τη διατήρηση της συνέπειας με την πρόσληψη βιταμίνης Κ και ενθαρρύνονται να συζητούν τυχόν αλλαγές στη διατροφή ή τη φαρμακευτική αγωγή με τον θεράποντα ιατρό. Η μέση από του στόματος δόση βαρφαρίνης είναι 5 mg/ημέρα και για ασθενείς άνω των 70 ετών είναι 4 mg/ημέρα.

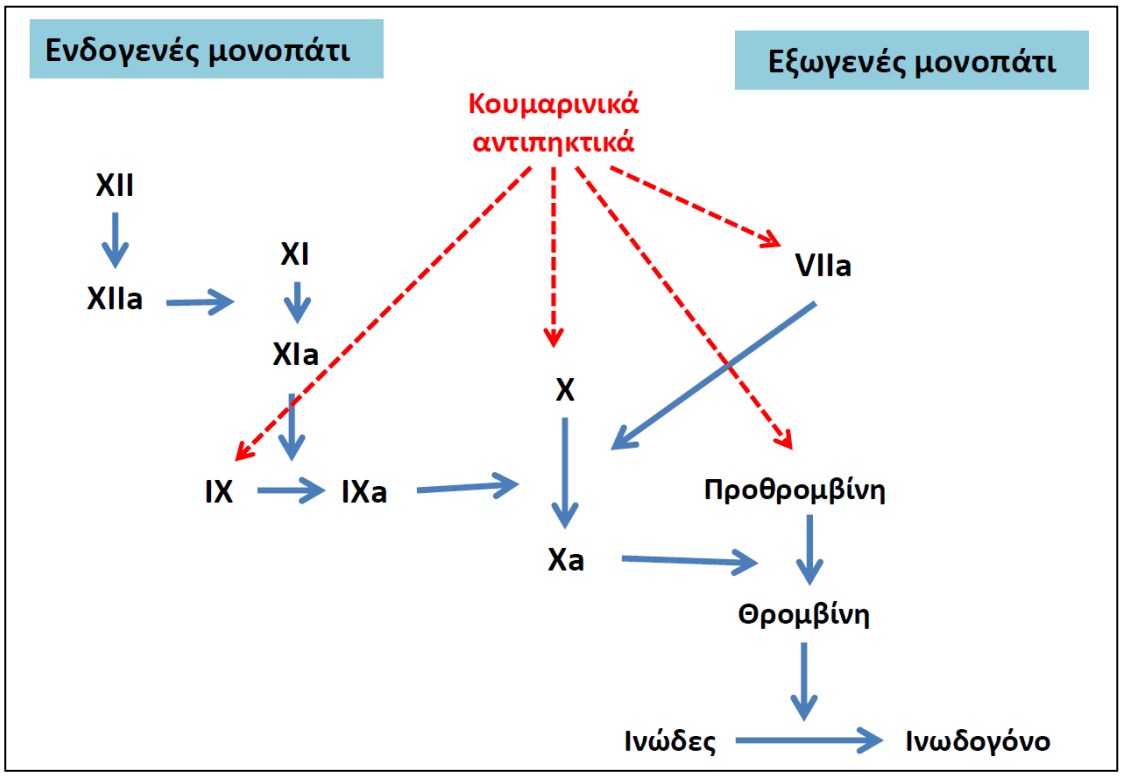
Ένας αριθμός μελετών έχει δείξει ότι συχνά οι μετρήσεις του INR αναδεικνύουν μη θεραπευτικές δόσεις φαρμάκων και, γενικά, οι ασθενείς ξοδεύουν περίπου το 40% του χρόνου τους εκτός του συνιστώμενου εύρους INR. Ο πλημμελής έλεγχος του INR σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων (INR <2,0) και αιμορραγία (INR >3,0).

Το προφίλ ασφάλειας των κουμαρινικών αντιπηκτικών αποτελεί λόγο επιλογής των DOACs στη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής. Μετα-ανάλυση μελετών φάσης ΙΙΙ που αφορούσαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των DOACs ανέδειξε ότι αυτοί οι παράγοντες δεν είναι κατώτεροι από το τυπικό σχήμα ηπαρίνης/ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, σχετικά με την πρόληψη και υποτροπή της φλεβοθρόμβωσης (σχετικός

κίνδυνος [RR]: 0,90, 95%, διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,77 έως 1,06), και ότι είναι πιθανώς ασφαλέστεροι από την άποψη της μείζονος αιμορραγίας (RR: 0,61; 95% CI: 0,45έως 0,83), ιδιαίτερα της ενδοκράνιας (RR: 0,37, 95% CI: 0,21 έως 0,68) και της θανατηφόρας αιμορραγίας (RR: 0,36; 95% CI: 0,15 έως 0,84).

Η βιταμίνη Κ συνιστάται για την αναστροφή των κουμαρικικών αντιπηκτικών, όταν το INR είναι >5, χωρίς σημαντική αιμορραγία ή και σε χαμηλότερες τιμές INR όταν συνδυάζονται με αιμορραγικές εκδηλώσεις. Επαναλαμβανόμενες δόσεις βιταμίνης Κ μπορεί να χορηγηθούν κάθε 6–24 ώρες, ανάλογα με τις ανάγκες. Η βιταμίνη Κ μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή από του στόματος με προτίμηση τη χορήγηση από του στόματος, δεδομένου ότι υπάρχει σχετικός κίνδυνος αναφυλακτικών αντιδράσεων (3 στους 10.000 ασθενείς) όταν χορηγούνται ενδοφλέβια σκευάσματα. Η υποδόριος χορήγηση δεν συνιστάται, λόγω καθυστερημένης και απρόβλεπτης επίδρασης. Η διαθεσιμότητα του συμπλέγματος των 4 παραγόντων της προθρομβίνης (4F-PCC) (σκεύασμα με ανθρώπινους παράγοντες πήξης II, VII, IX and X μαζί με τους ενδογενείς αναστολείς, πρωτείνη C και S) κατά την τελευταία δεκαετία είχε ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της χρήσης του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP, fresh frozen plasma) για την αναστροφή αιμορραγικών επιπλοκών που σχετίζονται με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Το σύμπλεγμα 4F-PCC έχει αποδειχθεί ότι έχει 25 φορές μεγαλύτερη ισχύ στην αντικατάσταση της πήξης που εξαρτάται από τη βιταμίνη Κ, σε σχέση με το FFP και έχει ένδειξη σε απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες. Οι περιορισμοί του FFP σε σύγκριση με το 4F-PCC περιλαμβάνουν την πιο αργή έναρξή του, τους κίνδυνους αλλεργικής αντίδρασης και μετάδοσης λοίμωξης, την ανάγκη της συμβατότητας του αίματος, το μεγαλύτερο χρόνο προετοιμασίας και το μεγαλύτερο ληφθέντα όγκο. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα του 4F-PCC είναι η δυνατότητα αποθήκευσης σε θερμοκρασία δωματίου και η γρήγορη ανασύσταση και χορήγησή του. Σε απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, η προσθήκη βιταμίνης Κ 5 έως 10 mg με αργή ενδοφλέβια έγχυση, επίσης, προτείνεται.

Εν κατακλείδι, οι συχνοί έλεγχοι INR, οι διακυμάνσεις του INR και ο κίνδυνος θρόμβωσης/αιμορραγίας έχουν περιορίσει τη χρήση των κουμαρικικών αντιπηκτικών έναντι των DOACs, εκτός από συγκεκριμένες περιπτώσεις, που έχουν ήδη αναφερθεί (αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, παρουσία μηχανικών βαλβίδων, σημαντικά μειωμένη νεφρική λειτουργία, μη ανοχή των DOACs).



Εικόνα 1. Μηχανισμός δράσης των κουμαρινικών αντιπηκτικών

Βιβλιογραφία

1. Lasica R, Asanin M, Djukanovic L et al, Dilemmas in the Choice of Adequate Therapeutic Treatment in Patients with Acute Pulmonary Embolism—From Modern Recommendations to Clinical Application., Pharmaceuticals (Basel). (2022) 14;15(9):1146
2. Panahi L, George G, Horseman M et al, Anticoagulants in the Management of Pulmonary Embolism. IntechOpen, 2021.
3. Konstantinides S, Meyer G. Management of acute pulmonary embolism 2019: what is new in the updated European guidelines? Internal and Emergency Medicine (2020) 15:957–966.

γ. Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά

Χρήστος Κυριακόπουλος-Αθηνά Γόγαλη

Εισαγωγή

Η χρήση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ξεκίνησε το 1935, ενώ η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους αναπτύχθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1980. Για περισσότερα από 60 χρόνια, η κατ'οίκον θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου (ΘΕΝ) στηριζόταν στη χορήγηση από του στόματος αναστολέων της βιταμίνης Κ (βαρφαρίνη). Η θεραπεία με βαρφαρίνη είναι αποτελεσματική και ασφαλής, εάν επιτυγχάνεται INR εντός συγκεκριμένου θεραπευτικού εύρους (2-2,5). Η επίτευξή του είναι αρκετά δύσκολη, έως αδύνατη, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών στην καθ' ημέρα πράξη. Αυτό οδήγησε στη δημιουργία των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (Direct Oral Anticoagulants-DOACs), τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της θρομβοεμβολικής νόσου και της μη-βαλβιδικής αιτιολογίας, κολπικής μαρμαρυγής. Το 2010 ο FDA ενέκρινε τη χρήση του dabigatran (Pradaxa) και σταδιακά ακολούθησε η ανάπτυξη και των επομένων DOACs: rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Savaysa, Lixiana) (το edoxaban δεν διατίθεται στην Ελλάδα). Αποτελούν, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας[1] και του Αμερικάνικου Κολλεγίου Πνευμονολόγων[2], τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο.

Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (Direct Oral Anticoagulants-DOACs)

Πλεονεκτήματα των DOACs έναντι της βαρφαρίνης

- Μικρότερος αιμορραγικός κίνδυνος
- Μικρότερος κίνδυνος καταγμάτων
- Δεν απαιτείται εργαστηριακή παρακολούθηση
- Προτιμητέες φαρμακοκινητικές ιδιότητες
- Μικρότερος χρόνος ημιζωής
- Ταχύτερος χρόνος δράσης

Περιπτώσεις που προτιμάται η χορήγηση βαρφαρίνης ή ΗΧΜΒ έναντι των DOACs

- Μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες (προτιμάται βαρφαρίνη)
- Εγκυμοσύνη (προτιμάται ΗΧΜΒ)
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Σοβαρή χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) (GFR <30 mL/min/1.73m^2) (προτιμάται βαρφαρίνη ή ΗΧΜΒ σε προσαρμοσμένη δοσολογία)
- Σοβαρή ηπατική νόσος
- Ελλιπής συμμόρφωση στη θεραπεία
- Γαστρεντερικές διαταραχές ή αιμορραγία πεπτικού
- Γαστρεκτομή ή γαστρικό bypass (βαριατρική παρέμβαση)
- Ελλιποβαρείς ασθενείς ή ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία
- Υποτροπιάζουσες θρομβώσεις παρά τη λήψη DOACs
- Κόστος θεραπείας

Ταξινόμηση DOACs

Τα DOACs ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους διαχωρίζονται σε 2 κατηγορίες: 1) άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χa και 2) άμεσοι αναστολείς θρομβίνης.

Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης

Ασκούν την αντιπηκτική δράση τους αναστέλλοντας τη θρομβίνη και αποτρέποντας τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική. Συνδέονται απευθείας στη θρομβίνη και δεν αυξάνουν τη δράση της αντιθρομβίνης, όπως λειτουργεί η ηπαρίνη.

- Ο μοναδικός από του στόματος, άμεσος αναστολέας θρομβίνης είναι το dabigatran (Pradaxa).

Άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χa

Ασκούν την αντιπηκτική δράση τους, αναστέλλοντας τον παράγοντα Χa και αποτρέποντας, με αυτόν τον τρόπο τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη.

- Οι από του στόματος άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χa περιλαμβάνουν το rivaroxaban (Xarelto), το apixaban (Eliquis), το edoxaban (Lixiana, Savayasa) και το betrixaban (Bevyxxa) που έχει λάβει έγκριση από τον FDA μόνο για την πρόληψη της ΕΒΦΘ.

Rivaroxaban

Πρόκειται για άμεσο αναστολέα του παράγοντα Χα. Οι ενδείξεις του περιλαμβάνουν: την αντιμετώπιση και τη δευτερογενή πρόληψη της ΘΕΝ, την παρατεταμένη αντιμετώπιση, μετά από αρχικό επεισόδιο ΘΕΝ, την πρόληψη ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΙΑΕΕ) σε ασθενείς με ΚΜ και την ισχαιμική καρδιακή νόσο. Ο χρόνος ημιζωής είναι 5-9 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και 11-13 ώρες σε ηλικιωμένους, ενώ το φάρμακο εμφανίζει νεφρική απέκκριση σε ποσοστό 36% και απέκκριση στα κόπρανα κατά 7%. Τα δισκία των 15 και 20 mg θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή. Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου για τα δισκία των 20 mg είναι 66% χωρίς τροφή και περισσότερο από 66% με τη λήψη τροφής, ενώ για τα δισκία των 10 mg είναι 80-100%, χωρίς να επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Η δοσολογία του φαρμάκου σε αρχικό επεισόδιο ΘΕΝ είναι 15 mg δις ημερησίως για 21 ημέρες και ακολούθως 20 mg άπαξ ημερησίως, ενώ η δοσολογία για παρατεταμένη θεραπεία, μετά από αρχικό επεισόδιο ΘΕΝ είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Το rivaroxaban μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα 3Α4 και τη Ρ-γλυκοπρωτεΐνη. Το φάρμακο θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ΧΝΝ (GFR <30 mL/min/1.73m^2), ασθενείς με BMI >40 kg/m^2 ή βάρος >120 κιλά [3] και σε σοβαρή ηπατική νόσο (Child-Pugh B και C). Θα πρέπει να λαμβάνεται ειδική μέριμνα κατά τη συγχορήγηση επαγωγέων ή αναστολέων του κυτοχρώματος 3Α4 και της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης.

Η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, εξαιτίας της λήψης rivaroxaban, αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση του Adexanet-a, το οποίο αποτελεί ειδικό, έναντι των αναστολέων του παράγοντα Χα, ανασυνδυασμένο παράγοντα Χα, που δεσμεύει και αδρανοποιεί τους αναστολείς του παράγοντα Χα ή προθρομβίνης 4 παραγόντων (4-factor prothrombincomplex concentrate-4F-PCC), που περιέχει τους εξαρτώμενους από τη βιταμίνη-Κ παράγοντες πήξης (παράγοντες ΙΙ, VII, IX και Χ), καθώς και τους φυσικούς αναστολείς πήξης (πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, αντιθρομβίνη και ηπαρίνη).

Apixaban

Πρόκειται για άμεσο αναστολέα του παράγοντα Χα. Οι ενδείξεις του περιλαμβάνουν: την αντιμετώπιση και τη δευτερογενή πρόληψη της ΘΕΝ, την παρατεταμένη αντιμετώπιση, μετά από αρχικό επεισόδιο ΘΕΝ, την πρόληψη ΙΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ και την ισχαιμική καρδιακή νόσο. Ο χρόνος ημιζωής είναι 12 ώρες, ενώ το φάρμακο εμφανίζει νεφρική απέκκριση σε ποσοστό 27% και απέκκριση στα κόπρανα κατά 56%. Η βιοδιαθεσιμότητα του apixaban είναι μεγαλύτερη από 50% και δεν

επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Η δοσολογία του φαρμάκου, σε αρχικό επεισόδιο ΘΕΝ είναι 10 mg δις ημερησίως για 7 ημέρες και ακολούθως 5 mg δις ημερησίως, ενώ η δοσολογία για παρατεταμένη θεραπεία, μετά από αρχικό επεισόδιο ΘΕΝ είναι 2,5 mg δις ημερησίως. Το rivaroxaban μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα 3Α4 και τη Ρ-γλυκοπρωτεΐνη. Το φάρμακο θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ΧΝΝ (GFR <15 mL/min/1.73m^2), στους ασθενείς με BMI >40 kg/m^2 ή βάρος >120 κιλά^3 και σε σοβαρή ηπατική νόσο (Child-Pugh B και C). Θα πρέπει να λαμβάνεται ειδική μέριμνα κατά τη συγχορήγηση επαγωγέων ή αναστολέων του κυτοχρώματος 3Α4 και της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης.

Η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, λόγω της λήψης apixaban, αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση του Adexanet-a ή συμπλέγματος προθρομβίνης 4 παραγόντων.

Edoxaban

Πρόκειται για άμεσο αναστολέα του παράγοντα Χa. Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση και τη δευτερογενή πρόληψη της ΘΕΝ και την πρόληψη ΙΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ. Ο χρόνος ημιζωής είναι 10-14 ώρες, σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ενώ το φάρμακο εμφανίζει νεφρική απέκκριση σε ποσοστό 50% και ηπατική απέκκριση ή μέσω κοπράνων κατά 50%. Η βιοδιαθεσιμότητα του edoxaban είναι 62% και δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Η δοσολογία του φαρμάκου για αρχικό επεισόδιο ΘΕΝ είναι 60 mg άπαξ ημερησίως, μετά από αρχική λήψη για 5-10 ημέρες κλασικής ηπαρίνης ή ΗΧΜΒ και 30 mg άπαξ ημερησίως στους ασθενείς με CrCL 15-50 mL/λεπτό, βάρος <60 κιλά ή λήψη αναστολέα Ρ-γλυκοπρωτεΐνης, ενώ δεν έχει μελετηθεί για παρατεταμένη θεραπεία, μετά από αρχικό επεισόδιο ΘΕΝ. Το edoxaban μεταβολίζεται από τη Ρ-γλυκοπρωτεΐνη. Το φάρμακο θα πρέπει να αποφεύγεται τόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ (GFR <15 mL/min/1.73m^2) όσο και στους ασθενείς με GFR >95mL/min/1.73m^2, στους ασθενείς με BMI >40 kg/m^2 ή βάρος >120 κιλά ^{3} και σε σοβαρή ηπατική νόσο (Child-Pugh B και C). Θα πρέπει να λαμβάνεται ειδική μέριμνα κατά τη συγχορήγηση επαγωγέων ή αναστολέων της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης.

Η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, λόγω της λήψης edoxaban, αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση συμπλέγματος προθρομβίνης 4 παραγόντων.

Dabigatran

Είναι το πρώτο DOAC που αναπτύχθηκε το 2010. Πρόκειται για άμεσο αναστολέα θρομβίνης. Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν: την αντιμετώπιση και τη δευτερογενή πρόληψη της ΘΕΝ, την παρατεταμένη αντιμετώπιση, μετά από αρχικό επεισόδιο ΘΕΝ, την πρόληψη ΙΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ και την ισχαιμική καρδιακή νόσο. Ο χρόνος ημιζωής είναι 12-17 ώρες, σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ενώ το φάρμακο εμφανίζει νεφρική απέκκριση σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80%. Οι κάψουλες θα πρέπει να λαμβάνονται ακέραιες, καθώς, όταν λαμβάνονται θρυματισμένες αυξάνεται δραματικά η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, η οποία φυσιολογικά είναι 3-7%. Η δοσολογία του φαρμάκου για αρχικό επεισόδιο ΘΕΝ είναι 150 mg δις ημερησίως, μετά από αρχική λήψη για 5-10 ημέρες κλασικής ηπαρίνης ή ΗΧΜΒ, ενώ η ίδια δοσολογία χορηγείται και για παρατεταμένη θεραπεία μετά από αρχικό επεισόδιο ΘΕΝ. Το dabigatran μεταβολίζεται από τη P-γλυκοπρωτεΐνη. Το φάρμακο θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ΧΝΝ (GFR <30 mL/min/1.73m^2), στους ασθενείς με BMI >40 kg/m^2 ή βάρος >120 κιλά^3, σε σοβαρή ηπατική νόσο (Child-Pugh B και C), δυσπεψία ή συμπτώματα ανώτερου ΓΕΣ. Θα πρέπει να λαμβάνεται ειδική μέριμνα σε συγχορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων, επαγωγέων ή αναστολέων της P-γλυκοπρωτεΐνης.

Η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, λόγω της λήψης dabigatran αντιμετωπίζεται με το Idarucizumab, το οποίο αποτελεί ειδικό αντίσωμα έναντι του φαρμάκου.

Τα βασικά χαρακτηριστικά, ο μηχανισμός δράσης, η δοσολογία, η φαρμακοκινητική και αλληλεπιδράσεις των DOACs συνοψίζονται στον **πίνακα 1**.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Παρότι οι αλληλεπιδράσεις των DOACs με άλλα φάρμακα είναι σπανιότερες από αυτές της βαρφαρίνης είναι σημαντικό για τους ιατρούς να γνωρίζουν ποια φάρμακα επηρεάζουν το μεταβολισμό των DOACs. Το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό του rivaroxaban και τουapixaban, ενώ όλα τα DOACs αποτελούν υπόστρωμα του συστήματος της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των DOACs συνοψίζονται στον **πίνακα 1**. Οι αναστολείς και οι επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) απεικονίζονται στον **πίνακα 2**, ενώ οι αναστολείς και οι επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A (συμπεριλαμβανομένου του 3A4) απεικονίζονται στον **πίνακα 3**.

Χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ)

Οι ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο τόσο για ΘΕΝ όσο και για αιμορραγικά επεισόδια. Για δεκαετίες, τα παράγωγα κουμαρίνης προτιμούνταν σε ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ, ταυτόχρονα όμως υπήρχαν επιφυλάξεις, επειδή προκαλούν αποτιτανώσεις αγγείων που επιτείνουν τη νεφρική βλάβη. Όλα τα DOACs εμφανίζουν νεφρική απέκκριση. Το dabigatran είναι το DOAC με το μεγαλύτερο βαθμό νεφρικής απέκκρισης (80%), ακολουθούμενο από τα edoxaban, rivaroxaban και apixaban με 50%, 36% και 27%, αντίστοιχα. Στις μελέτες φάσης ΙΙΙ που διενεργήθηκαν για την έγκριση των DOACs στη ΘΕΝ, η δοσολογία των dabigatran, rivaroxaban και apixaban δεν μειώθηκε στους ασθενείς με ήπια-μέτρια ΧΝΝ (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) μεταξύ 30–60 mL/λεπτό), ενώ το edoxaban χορηγήθηκε σε δόση 30 mg ημερησίως, σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ασθενείς με CrCl<25 mL/λεπτό αποκλείσθηκαν από τη μελέτη του apixaban[4] ενώ οι ασθενείς με CrCl<30 mL/λεπτό αποκλείσθηκαν από τις μελέτες του rivaroxaban[5,6], του edoxaban[7] και του dabigatran[8,9]. Σε μία μετα-ανάλυση 45 μελετών του 2019, η οποία συμπεριέλαβε 34.000 ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ΧΝΝ, τα DOACs ελάττωσαν τον κίνδυνο ΙΑΕΕ έναντι της βαρφαρίνης (RR 0.79, 95% CI 0.66-0.93), με μικρότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (RR 0.80, 95% CI 0.61-1.04) και υπαραχνοειδούς αιμορραγίας (RR 0.49, 95% CI 0.30-0.80), ενώ βελτίωσαν την επιβίωση (RR 0.88, 95% CI 0.78-0.99)[10]. Σε μία άλλη συστηματική ανασκόπηση του 2020 ασθενών με ΚΜ ή ΘΕΝ και ΧΝΝ ή/και υπό αιμοκάθαρση, τα DOACs εμφάνισαν παρόμοια αποτελεσματικότητα και κίνδυνο αιμορραγίας με τη βαρφαρίνη[11]. Για τη θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας των DOACs σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, εκτός από το edoxaban.

Μετάβαση από ένα αντιπηκτικό σε άλλο

- Μετάβαση από dabigatran σε βαρφαρίνη
  - ✓ CrCl>50 mL/λεπτό: Έναρξη βαρφαρίνης 3 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran
  - ✓ CrCl 30-50 mL/λεπτό: Έναρξη βαρφαρίνης 2 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran
  - ✓ CrCl 15-30 mL/λεπτό: Έναρξη βαρφαρίνης 1 ημέρα πριν τη διακοπή του dabigatran
- Μετάβαση από rivaroxaban σε βαρφαρίνη: Διακοπή rivaroxaban και χορήγηση ΗΧΜΒ μαζί με βαρφαρίνη μέχρι να επιτευχθεί INR>2

- Μετάβαση από apixaban σε βαρφαρίνη: Διακοπή apixaban και χορήγηση ΗΧΜΒ μαζί με βαρφαρίνη μέχρι να επιτευχθεί INR>2
- Μετάβαση από edoxaban σε βαρφαρίνη
  - ✓ Για ασθενείς που λαμβάνουν 60 mg edoxaban, μείωση δόσης σε 30 mg και έναρξη βαρφαρίνης. Διακοπή edoxaban όταν το INR>2, τουλάχιστον για 2 ημέρες.
  - ✓ Για ασθενείς που λαμβάνουν 30 mg edoxaban, μείωση δόσης σε 15 mg και έναρξη βαρφαρίνης. Διακοπή edoxaban όταν το INR>2, τουλάχιστον για 2 ημέρες.
- Μετάβαση από βαρφαρίνη σε dabigatran: Διακοπή βαρφαρίνης και έναρξη dabigatran όταν το INR<2.
- Μετάβαση από βαρφαρίνη σε rivaroxaban: Διακοπή βαρφαρίνης και έναρξη rivaroxaban όταν το INR<3.
- Μετάβαση από βαρφαρίνη σε apixaban: Διακοπή βαρφαρίνης και έναρξη apixaban όταν το INR<2.
- Μετάβαση από βαρφαρίνη σε edoxaban: Διακοπή βαρφαρίνης και έναρξη edoxaban όταν το INR<2,5.

Doacs υπό ανάπτυξη

Τα από του στόματος αντιπηκτικά, που βρίσκονται την παρούσα στιγμή υπό ανάπτυξη είναι:

- Milvexian: άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xia.
- Abelacimab (MAA868): μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται στον παράγοντα XI.
- Osocimab (BAY 1213790): μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται στον παράγοντα Xia.
- ABO 23: μονοκλωνικό αντίσωμα που εμποδίζει την ενεργοποίηση του παράγοντα XI από τον παράγοντα XIIa.
- Antisense: ολιγονουκλεοτίδιο που αδρανοποιεί τον παράγοντα XI.

Πίνακας 1 Βασικά χαρακτηριστικά, φαρμακοκινητική και αλληλεπιδράσεις των από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs)

Χαρακτηριστικά	**Rivaroxaban**	**Apixaban**	**Edoxaban**	**Dabigatran**
Μηχανισμός δράσης	Αναστολέας Xa	Αναστολέας Xa	Αναστολέας Xa	Άμεσος αναστολέας θρομβίνης
Μέγιστη δράση	2-4 ώρες	3-4 ώρες	1-2 ώρες	1,5 ώρα
Χρόνος ημιζωής	• 5-9 ώρες • 11-13 ώρες σε ηλικιωμένους	12 ώρες Παρατεταμένος σε ηλικιωμένους	10-14 ώρες Παρατεταμένος σε νεφρική νόσο	12-17 ώρες Παρατεταμένος σε νεφρική νόσο και σε ηλικιωμένους
Βιοδιαθεσιμότητα	• 10 mg: 80-100%, δεν επηρεάζεται από τροφή • 20 mg: 66% χωρίς τροφή, > 66% με τροφή	> 50%, δεν επηρεάζεται από τροφή	62%, δεν επηρεάζεται από τροφή	3-7%, δεν επηρεάζεται από τροφή, απαιτείται ύπαρξη γαστρικού οξέος για απορρόφηση
Μεταβολισμός	Κυρίως CYP3A4, υπόστρωμα P-gp	ΚυρίωςCYP3A4, υπόστρωμα P-gp	ΕλάχισταCYP3A4, υπόστρωμα P-gp	Υπόστρωμα P-gp
Απέκκριση	36% νεφρική, 7% κόπρανα	27% νεφρική, 56% κόπρανα	50% νεφρική, 50% ηπατική/κόπρανα	80% νεφρική
Σύνδεση με πρωτεΐνες πλάσματος	92-95%	90%	55%	35%
Απορρόφηση	Κυρίως λεπτό έντερο, ελάχιστα γαστρική	Κυρίως λεπτό έντερο, ελάχιστα γαστρική	Κυρίως λεπτό έντερο	Κατώτερος στόμαχος και δωδεκαδάκτυλο
Δόση για ΘΕΝ	15 mg δις ημερησίως για 21 ημέρες και μετά 20 mg άπαξ ημερησίως	10 mg δις ημερησίως για 7 ημέρες και μετά 5 mg δις ημερησίως	ΗΧΜΒ για 5-10 ημέρες και μετά 60 mg άπαξ ημερησίως ή 30 mg εάν: CrCL 15-50 mL/min, βάρος<60 kg ή λήψη αναστολέα P-gp	ΗΧΜΒ για 5-10 ημέρες και μετά 150 mg δις ημερησίως
Δόση για προφύλαξη ΘΕΝ ή εκτεταμένη χορήγηση	10 mg/ημέρα	2,5 mg δις ημερησίως	Δεν έχει μελετηθεί	150 mg δις ημερησίως
Ειδικές καταστάσεις	Να αποφεύγεται εάν CrCL< 30 mL/min ή Child-PughB και C. Πρέπει να λαμβάνεται με τροφή	Να αποφεύγεται εάν CrCL< 15 mL/min ή Child-PughB και C	Να αποφεύγεται εάν CrCL< 15 mL/min, CrCL> 95 mL/min ή Child-PughB και C	Να αποφεύγεται εάν CrCL< 30 mL/min, Child-PughB και C, δυσπεψία ή συμπτώματα ανώτερου ΓΕΣ
Ρύθμιση δόσης για ΘΕΝ	Καμία	Καμία	30mg/ημέραεάνCrCL 15-50mL/min, βάρος<60 kg ή λήψη αναστολέα P-gp	Καμία
Αλληλεπιδράσεις	Αναστολείς P-gp, CYP3A4/5↑, επαγωγείςP-gp, CYP3A4/5↓	Αναστολείς P-gp, CYP3A4/5↑, επαγωγείςP-gp, CYP3A4/5↓	Αναστολείς P-gp↑, επαγωγείςP-gp↓	Αναστολείς P-gp↑, επαγωγείςP-gp↓, PPIs↓
Εργαστηριακή παρακολούθηση	Αντί-Xa	Αντί-Xa	Αντί-Xa	Χρόνος θρομβίνης διαλυτού πλάσματος
Αναστολή δράσης	Adexanet-a (ειδικό) ή 4F-PCC (μη ειδικό)	Adexanet-a (ειδικό) ή 4F-PCC (μη ειδικό)	4F-PCC (μη ειδικό)	Idarucizumab (ειδικό)

Συντομογραφίες: 4F-PCC: σύμπλεγμαπροθρομβίνης 4 παραγόντων,ΓΕΣ: γαστρεντερικού, ΗΧΜΒ: ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, ΘΕΝ: θρομβοεμβολική νόσος, CYP3A4/4: κυτόχρωμα P450 3A4/5, CrCL: κάθαρση κρεατινίνης, P-gp: P-γλυκοπρωτεΐνη, PPIs: α ναστολείς αντλίας πρωτονίων

Πίνακας 1 Αναστολείς και επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Αναστολείς			**Επαγωγείς**
Amiodarone	Erythromycin (συστηματικά)	Ranolazine	Apalutamide
Azithromycin	Flibanserin	Ritonavir	Barbiturates
Cannabidiol	Fostamatinib	Rolapitant	Dexamethasone
Capmatinib	Glecaprevir-pibrentasvir (συνδυασμός)	Simeprevir	Carbamazepine
Carvedilol	Itraconazole	Tamoxifen¶	Fosphenytoin
Claritromycin	Lapatinib	Tepotinib	Lorlatinib
Cobicistat	Ivacaftor	Tezacaftor-ivacaftor (συνδυασμός)	Phenytoin
Cyclosporine(συστηματικά)	Ketoconazole (συστηματικά)	Ticagrelor	Rifampicin
Daclatasvir	Ledipasvir	Tucatinib	Saint John's wort
Diosmin (φλαβονοειδές φυτό-διαιτητικό προϊόν)	Neratinib	Velpatasvir	
Dronedarone	Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir (Technivie-συνδυασμός)*	Vemurafenib	
Elagoxil	Osimertinib	Verapamil	
Elagoxil-estradiol-norethindrone(συνδυασμός)	Propafenone	Voclosporin	
Eliglustat	Quinidine		
Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (συνδυασμός)	Quinine		

*Ο συνδυασμός Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir-dasabuvir (ViekiraPak) δεν είναι ισχυρός αναστολέας P-γλυκοπρωτεΐνης

¶Μικρή κλινική επίδραση

Πίνακας 2 Αναστολείς και επαγωγείς κυτοχρώματος (CYP)P450 3A (συμπεριλαμβανομένου του 3A4)

Ισχυροί αναστολείς	**Μέτριοι αναστολείς**	**Ισχυροί επαγωγείς**	**Μέτριοι επαγωγείς**
Azatazanavir	Amiodarone*	Apalutamide	Bexarotene
Ceritinib	Aprepitant	Carbamazepine	Bosentan
Clarithromycin	Berotralstat	Enzalutamide	Cenobatame
Cobisistat	Cimetidine*	Fosphenytoin	Dabrafenib
Darunavir	Conivaptan	Lumacaftor	Dexamethasone¶
Idelalisib	Crizotinib	Lumacaftor-Ivacaftor	Dipyrone
Indinavir	Cyclosporine*	Mitotane	Efavirenz
Itraconazole	Diltiazem	Phenobarbital	Elagolix, estradiol and norethindrone
Ketoconazole	Duvelisib	Phenytoin	Eslicarbazepine
Lonafarnib	Dronedarone	Primidone	Etravirine
Lopinavir	Erythromycin	Rifampicin	Lorlatinib
Mifepristone	Fedratinib		Modafinil
Nefazodone	Fluconazole		Nafcillin
Nelfinavir	Fosamprenavir		Pexidartinib
Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir	Fosaprepitant*		Rifabutin
Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir-dasabuvir	Fosnetupitant-palonosetron		Rifampetine
Posaconazole	Imatinib		Sotorasib
Ritonavir	Isavuconazole		Saint John’s wort
Saquinavir	Lefamulin		
Telithromycin	Letermovir		
Tucatinib	Netupitant		
Voriconazole	Nilotinib		
	Ribociclib		
	Schisandra (φυτικό προϊόν)		
	Tacrolimus		
	Verapamil		

*Ήπιος αναστολέας του CYP3A4 ¶ Ήπιος επαγωγέας του CYP3A

Βιβλιογραφία

1. Konstantinides SV, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41. doi:10.1093/eurheartj/ehz405

2. Stevens SM, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021 [cited 25 Nov 2021]. doi:10.1016/j.chest.2021.07.056

3. Martin K, et al .Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. J ThrombHaemost. 2016;14. doi:10.1111/jth.13323

4. Agnelli G, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369: 799–808.

5. EINSTEIN Investigators, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363: 2499–2510.

6. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012;366: 1287–1297.

7. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369: 1406–1415.

8. Schulman S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361. doi:10.1056/NEJMoa0906598

9. Schulman S, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation. 2014;129. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450

10. Ha JT, et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2019;171. doi:10.7326/M19-0087

11. Cheung CYS, et al .Direct Oral Anticoagulant Use in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients With Venous Thromboembolism: A Systematic Review of Thrombosis and Bleeding Outcomes. AnnPharmacother. 2021;55. doi:10.1177/1060028020967635

δ. Συστηματική θρομβόλυση

Φραντζέσκα Φραντζεσκάκη, Ηρακλής Τσαγκάρης

Τα τελευταία 50 χρόνια έχουν δημοσιευθεί πάνω από 20 τυχαιοποιημένες μελέτες που αφορούν στη χορήγηση θρομβόλυσης σε ασθενείς με οξεία ΠΕ. Η μείζων αιμορραγία αποτελεί την κύρια παρενέργεια της θρομβολυτικής αγωγής, με αναφερόμενη συχνότητα που ποικίλλει μεταξύ 0-33%, ανάλογα με τον τύπο και τη δοσολογία του χορηγούμενου παράγοντα. Η θρομβόλυση, ως αγωγή επαναιμάτωσης, οδηγεί σε ταχύτερη βελτίωση της απόφραξης της πνευμονικής κυκλοφορίας, συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση ηπαρίνης, με επακόλουθη τη μείωση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας (PAP), καθώς και των περιφερικών πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (PVR)[1,2]. Η βελτίωση αυτή συνδυάζεται και με μείωση της διάτασης της δεξιάς κοιλίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα. Το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται, εφόσον η θρομβόλυση χορηγηθεί μέσα σε 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Ωστόσο, μπορεί να αποβεί ωφέλιμη σε ασθενείς που έχουν συμπτώματα για 6-14 ημέρες[3]. Μη αποτελεσματική θρομβόλυση, που συνοδεύεται από εμμένουσα αιμοδυναμική αστάθεια και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα έχει αναφερθεί σε 8% των ασθενών με υψηλού κινδύνου ΠΕ (4).

Στους ασθενείς με ΠΕ υψηλού κινδύνου, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία καρδιογενούς shock, μία μετα-ανάλυση των μελετών που αφορούν στη θρομβόλυση ανέδειξε σημαντική μείωση της θνητότητας και της πιθανότητας υποτροπής της ΠΕ. Η χορήγηση θρομβόλυσης συνοδευόταν από σοβαρή αιμορραγία σε ποσοστό 9.9% και από ενδοκράνια αιμορραγία σε ποσοστό 1.7%[5]. Έτσι, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC) 2019, η θεραπεία επαναιμάτωσης, που στις περισσότερες περιπτώσεις είναι η συστηματική θρομβόλυση, αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ΠΕ υψηλού κινδύνου (σύσταση IB)[6]. Ωστόσο, ο ρόλος της θρομβόλυσης σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ΠΕ (ενδιαμέσου κινδύνου) παραμένει ασαφής.

Η χορήγηση θρομβόλυσης σε ασθενείς με ενδιαμέσου κινδύνου ΠΕ, που καθορίζεται από την παρουσία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και αυξημένης τροπονίνης, μελετήθηκε στη μελέτη PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis)[7].

Η μελέτη αυτή συνέκρινε τη θνητότητα και την πιθανότητα αιμοδυναμικής κατάρριψης σε ασθενείς με ΠΕ ενδιαμέσου κινδύνου, που έλαβαν τενεκτεπλάση ή placebo. Η χορήγηση τενεκτεπλάσης συνοδευόταν από σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης αιμοδυναμικής αστάθειας ή κατάρριψης, αλλά και από αυξημένο κίνδυνο σοβαρής εξωκρανιακής ή ενδοκράνιας αιμορραγίας. Παράλληλα, στη μελέτη PEITHO, η θνητότητα σε 30 ημέρες, δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Παρόλα αυτά, υπάρχουν μέτα-αναλύσεις που ανέδειξαν μείωση της συσχετιζόμενης με ΠΕ θνητότητας, καθώς και της συνολικής θνητότητας, σε ποσοστό 50-60% μετά τη χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής σε ασθενείς με ΠΕ ενδιαμέσου κινδύνου[5,8]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC 2019, η θρομβολυτική θεραπεία διάσωσης συνιστάται σε ασθενείς με ΠΕ χαμηλού ή ενδιαμέσου κινδύνου, που παρουσιάζουν αιμοδυναμική επιβάρυνση (σύσταση IB). Πιο συγκεκριμένα, για τους ασθενείς ενδιαμέσου κινδύνου που παρουσιάζουν επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα και αυξημένη τροπονίνη (intermediate high risk) συνιστάται στενή παρακολούθηση τις πρώτες ώρες ή ημέρες, λόγω του κινδύνου αιμοδυναμικής αποσταθεροποίησης. Δε συνιστάται συστηματική θρομβόλυση, δεδομένου ότι ο κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών υπερτερεί του πιθανού οφέλους. Θεραπεία επαναιμάτωσης με συστηματική θρομβόλυση ή χειρουργική εμβολεκτομή ή κατευθυνόμενη από διαδερμικό καθετήρα, θεραπεία συνιστάται σε περίπτωση αιμοδυναμικής αποσταθεροποίησης των ασθενών αυτών.

Τα εγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα και οι αντίστοιχες δόσεις των θρομβολυτικών παραγόντων, φαίνονται στον Πίνακα 1. Η χορήγηση του ανασυνδυασμένου ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (recombinanttissue-type plasminogenactivator–rTPA) προτιμάται συγκριτικά με την παρατεταμένη έγχυση των θρομβολυτικών παραγόντων πρώτης γενεάς (στρεπτοκινάση και ουροκινάση). Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη μπορεί να χορηγείται κατά τη διάρκεια της συνεχούς έγχυσης αλτεπλάσης, αλλά θα πρέπει να διακόπτεται κατά την έγχυση στρεπτοκινάσης ή ουροκινάσης. Η ρετεπλάση, η δεσμοτεπλάση και η τενεκτεπλάση έχουν επίσης διερευνηθεί, αλλά δεν έχουν εγκριθεί για χορήγηση σε οξεία πνευμονική εμβολή. Οι σχετικές και απόλυτες αντενδείξεις της θρομβόλυσης, φαίνονται στον Πίνακα 2.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη μακροχρόνια επίδραση της θρομβολυτικής αγωγής στα κλινικά συμπτώματα, στη λειτουργική ικανότητα και στην πιθανότητα εμφάνισης χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης (CTEPH),

σε ασθενείς με οξεία ΠΕ. Στη μελέτη PEITHO, η μακροχρόνια παρακολούθηση 358 ασθενών με ενδιάμεσου κινδύνου ΠΕ, ανέδειξε ήπια εμμένοντα συμπτώματα, κυρίως δύσπνοια, σε ποσοστό 33%. Ωστόσο, στην πλειοψηφία των ασθενών (85% στην ομάδα της τενεκτεπλάσης και 95% στην ομάδα placebo) η πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικής υπέρτασης ήταν μικρή ή ενδιάμεση και ο περιορισμός στην ικανότητα άσκησης ήταν ήπιος. Με βάση λοιπόν τα δεδομένα της PEITHO, όσον αφορά στην πρόληψη των μακροχρόνιων επιπλοκών, η θρομβόλυση δε συνιστάται στους ασθενείς με ΠΕ ενδιαμέσου κινδύνου, παρότι η κλινική παρακολούθηση αφορούσε στο 62% του πληθυσμού της μελέτης.

Υπάρχουν αναφορές σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χορήγησης μειωμένης δόσης rTPA, που όμως χρήζουν περαιτέρω τεκμηρίωσης. Η μελέτη MOPETT (Moderate Pulmonary Embolism Treated with Thrombolysis) διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χορήγησης μισής δόσης rTPA (0,5 mg/kg, με μέγιστη δόση 50mg) και αντιπηκτικής αγωγής, συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, σε ασθενείς με ΠΕ ενδιαμέσου κινδύνου[9]. Η μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης, που οριζόταν ως συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία (PASP) >40 mmHg στο υπερηχοκαρδιογράφημα στην ομάδα που έλαβε rTPA. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα, ούτε στην πιθανότητα αιμορραγίας, ενώ η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν μικρότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία. Η αποτελεσματικότητα της θρομβόλυσης με χαμηλή δόση των αντίστοιχων παραγόντων, συγκριτικά με τη χορήγηση πλήρους δόσης, μελετήθηκε από τους Wang και συνεργάτες, που ανέδειξαν παρόμοια βελτίωση της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και ακτινολογική βελτίωση σε ασθενείς που έλαβαν μισή δόση rTPA (50mg/2 ώρες), συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν πλήρη δόση (100mg/2 ώρες)[10]. Η πιθανότητα αιμορραγίας ήταν μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν μικρότερη δόση, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

Δεδομένου ότι η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση αποτελεί σχετική αντένδειξη για θρομβόλυση, η χορήγηση χαμηλής δόσης θρομβολυτικών παραγόντων έχει μελετηθεί και σε μετεγχειρητικούς ασθενείς. Οι Shen και συνεργάτες περιέγραψαν την επιτυχή χορήγηση χαμηλής δόσης θρομβόλυσης με 25 mgrTPA σε ασθενή υψηλού κινδύνου που υπέστη καρδιακή ανακοπή μετά από πνευμονεκτομή[11]. Θρομβόλυση με χαμηλή δόση παραγόντων έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενή με υπομαζική ΠΕ και

θρόμβο στη δεξιά κοιλία μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση[11]. Όλα αυτά τα δεδομένα χρήζουν περαιτέρω τεκμηρίωσης, προκειμένου να οδηγήσουν στη διαμόρφωση αντίστοιχων συστάσεων.

Πίνακας 1. Θρομβολυτικοί παράγοντες και δοσολογικά σχήματα

ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ
rTPA	100mg σε 2 ώρες
	0,6 mg/kgσε 15 λεπτά (μέγιστη δόση 50mg)[1]
Στρεπτοκινάση	Δόση φόρτισης: 250000IUσε 30 λεπτά και μετά 100000 IU/ώρα σε 12-24 ώρες
	Επιταχυνόμενο σχήμα:1,5 IUσε δύο ώρες
Ουροκινάση	Δόση φόρτισης: 4400 IU/Kgσε 10 λεπτά και μετά 4400 IU/Kg/hσε 12-24 ώρες
	Επιταχυνόμενο σχήμα: 3 εκατομIUσε 2 ώρες

IU: Διεθνείς μονάδες

rTPA: ανασυνδυασμένος ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου

1. Επιταχυνόμενο δοσολογικό σχήμα χορήγησης του rTPA. Μολονότι δεν έχει λάβει επίσημη έγκριση, χρησιμοποιείται σε καταστάσεις έντονης αιμοδυναμικής αστάθειας, όπως πχ σε καρδιακή ανακοπή.

Πίνακας 2. Απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις θρομβόλυσης

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗΣ
Απόλυτες
Ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή άγνωστης προέλευσης εγκεφαλικό
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο τους προηγούμενους 6 μήνες
Νεοπλάσματα κεντρικού νευρικού συστήματος
Μείζον τραύμα, χειρουργείο, ή τραύμα κεφαλής τις τελευταίες 3 εβδομάδες
Αιμορραγική διάθεση
Ενεργός αιμορραγία
Σχετικές
Παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο τους τελευταίους 3 μήνες
Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή
Εγκυμοσύνη ή πρώτη εβδομάδα λοχείας
Τραύματα στα οποία δεν δύναται να ασκηθεί άμεση πίεση
Τραυματική αναζωογόνηση
Ανθεκτική υπέρταση
Προχωρημένη ηπατική νόσος
Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
Ενεργό πεπτικό έλκος

Βιβλιογραφία

1. Goldhaber, S. Z., et al. (1993). Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet (London, England)*, *341*(8844), 507–511.

2. Kline, J. A., et al (2014). Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, *12*(4), 459–468

3. Daniels, L. B., et al (1997). Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*, *80*(2), 184–188.

4. Meyer, G., et al (2014). Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*, *370*(15), 1402–1411.

5. Marti, C., John, G., et al (2015). Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*, *36*(10), 605–614.

6. Konstantinides, S. V., et al (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*, *41*(4), 543–603.

7. Meyer, G., et al (2014). Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*, *370*(15), 1402–1411.

8. Chatterjee, S., et al (2014). Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*, *311*(23), 2414–2421

9. Sharifi, M., et al (2013). Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *The American journal of cardiology*, *111*(2), 273–277.

10. Wang, C., et al (2010). Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*, *137*(2), 254–262.

11. Bhamani, A., Pepke-Zaba, J., &Sheares, K. (2019). Lifting the fog in intermediate-risk (submassive) PE: full dose, low dose, or no thrombolysis?. *F1000Research*, *8*, F1000 Faculty Rev-330.

ε. Χειρουργική Αντιμετώπιση Πνευμονικής Εμβολής

Λουκία Αλεξοπούλου-Προυνιά, Αργύρης Τζουβελέκης

<u>Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης Πνευμονικής Εμβολής</u>

Σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες ESC 2019, η πνευμονική εμβολεκτομή συνιστάται για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, στους οποίους η θρομβόλυση έχει αντενδείξεις ή έχει αποτύχει[1]. Σύσταση Τάξης Ι, με βαθμό αποδεικτικών στοιχείων Γ. *class I level of evidence C*

Ως εναλλακτική της θρομβολυτικής θεραπείας διάσωσης, η χειρουργική εμβολεκτομή ή η διαδερμική διακαθετηριακή θεραπεία θα πρέπει να εκτιμάται για τους ασθενείς που παρουσιάζουν αιμοδυναμική επιδείνωση ενώ βρίσκονται υπό αντιπηκτική φαρμακευτική θεραπεία[1]. Σύσταση Τάξης ΙΙΑ, βαθμός αποδεικτικών στοιχείων Γ. *Class IIA level C*

Ο λόγος κινδύνου-οφέλους της χειρουργικής ή διακαθετηριακής θεραπείας δεν έχει ακόμα αποδειχθεί πλήρως όσον αφορά στους μετρίου ή χαμηλού κινδύνου ασθενείς[1]. Η χρήση συσκευής ECMO* (σύστημα εξωτερικής οξυγόνωσης δια μεμβράνης) μπορεί να γίνει σε συνδυασμό με χειρουργική εμβολεκτομή ή διακαθετηριακή θεραπεία σε ασθενείς με ΠΕ και αποφρακτική αγγειακή κατάρρευση (refractory circulatory collapse) ή καρδιακή καταπληξία (cardiac arrest)[1]. Σύσταση τάξης ΙΙΒ και Βαθμού αποδεικτικών στοιχείων Γ. *class 2B Level C*

*****συσκευή ECMO: το σύστημα εξωσωματικής οξυγόνωσης δια μεμβράνης υποκαθιστά τόσο την καρδιακή όσο και την αναπνευστική λειτουργία του ασθενούς. Αρτηριακή κάνουλα, φλεβική κάνουλα, περιστροφική αντλία που προωθεί το φλεβικό αίμα στον οξυγονωτή μεμβράνης και από εκεί στον ασθενή. Βελτίωση πρόσληψης οξυγόνου από τους ιστούς.*

Ενδείξεις:

Μαζική ή υπομαζική πνευμονική εμβολή με οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- Αντένδειξη σε χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής
- Ιστορικό ενδοκράνιας αιμορραγίας
- Κακοήθεια, μάζα ή ανεύρυσμα εγκεφάλου

- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τους τελευταίους 3 μήνες

- Μείζον χειρουργείο τον τελευταίο μήνα

- Χειρουργείο εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης τους τελευταίους 2 μήνες

-Αποτυχία αποτελεσματικότητας χορηγηθείσας θρομβολυτικής αγωγής

-Αποτυχία διακαθετηριακής μεθόδου αντιμετώπισης[2]

-Ανοικτό ωοειδές τρήμα

-Εγκυμοσύνη

-Καρδιογενές σοκ ή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια

- Ελεύθεροι θρόμβοι στις δεξιές κοιλότητες της καρδιάς[1,2].

Εκτός από τις ενδείξεις από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ομάδας μελέτης της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας, έχουν αναφερθεί και άλλες ενδείξεις εμβολεκτομής. Σύμφωνα με μελέτες, σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, στους οποίους δεν επαρκεί ο χρόνος για τη διενέργεια θρομβολυτικής θεραπείας, η χειρουργική μέθοδος συνιστάται λόγω της αμεσότερης αποτελεσματικότητάς της [3].

Η παρουσία ΑΕΕ αποτελεί, επίσης, ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση, σύμφωνα με μελέτες, καθώς λόγω της συνυπάρχουσας παθολογίας του εγκεφαλικού αγγειακού δικτύου οι ασθενείς αυτοί δε δύναται να υποβληθούν σε φαρμακευτική θεραπεία με θρομβολυτικούς παράγοντες[4,5].

<u>Διαδικασία</u>

Η χειρουργική εμβολεκτομή στην οξεία Πνευμονική Εμβολή, συνήθως πραγματοποιείται με καρδιοαναπνευστική παράκαμψη, χωρίς την περίσφιξη-σύγκλειση της αορτής (aortic clamp) και τη χρήση καρδιοπληγίας και καρδιακής παύσης. Συνήθως, πραγματοποιείται επιμήκης μέση στερνοτομή και επιμήκης διάνοιξη του περικαρδίου στη μέση γραμμή και στήριξη αυτού. Κυκλοτερείς ραφές τοποθετούνται στην ανιούσα αορτή και στον δεξιό κόλπο δια μέσου των οποίων εισάγονται οι ειδικοί καθετήρες εξωσωματικής κυκλοφορίας. Τοποθεττείται αρτηριακός καθετήρας στην ανιούσα αορτή και φλεβικός, διπλού επιπέδου, στον δεξιό κόλπο με κατεύθυνση την κάτω κοίλη φλέβα, όπου εισάγεται και το άκρο του. Ο φλεβικός καθετήρας διπλού επιπέδου (bicaval annulation) αναρροφά αίμα τόσο από τον δεξιό κόλπο – αναρροφώντας το αίμα που φτάνει από την άνω κοίλη φλέβα και

από τον στεφανιαίο κόλπο – όσο και από την κάτω κοίλη φλέβα. Στις περιπτώσεις όπου πρόκειται να διανοιχθεί ο δεξιός κόλπος, όπως σε περίπτωση ταυτόχρονης σύγκλεισης της μεσοκολπικής επικοινωνίας, χρησιμοποιούνται δυο, ξεχωριστοί, φλεβικοί καθετήρες, ένας για κάθε κοίλη φλέβα. Καθένας από τους προαναφερθέντες καθετήρες συνδέεται με τις αντίστοιχες γραμμές του κυκλώματος. Με την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας, η αρτηριακή παροχή αυξάνεται μέχρι να εξισωθεί με την καρδιακή παροχή (ΚΛΟΑ) του ασθενούς. Προκαλείται ελεγχόμενη υποθερμία. Ο χρόνος ενεργού πήξεως (ACT) ελέγχεται τακτικά και θα πρέπει να είναι περί τα 480 δευτερόλεπτα. Καρδιοπληγία και καρδιακή παύση και περίσφυξη της αορτής πραγματοποιούνται μόνο αν πρόκειται να διενεργηθούν και άλλες καρδιακές επεμβάσεις, όπως εκτομή θρόμβου από ενδοκάρδια κοιλότητα, υπό διεγχειρητική διοισοφαγική καθοδήγηση[1,2,6].

Καθώς ο ασθενής έχει τεθεί επιτυχώς υπό ολική καρδιοαναπνευστική παράκαμψη, διενεργείται επιμήκης τομή στο στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας, με επέκταση προς τα αριστερά, εγγύτερα της πνευμονικής αρτηρίας. Η επέκταση μπορεί να γίνει και προς τη δεξιά πνευμονική αρτηρία, ανάλογα με την εντόπιση του θρόμβου. Ο θρόμβος είναι συνήθως αμέσως ορατός και μπορεί να αφαιρεθεί με τη χρήση ειδικής χειρουργικής λαβίδας (forceps) ή/και αναρρόφησης. Ειδικός καθετήρας εμβολεκτομής Fogarty χρησιμοποιείται για πιο περιφερικά αγγεία, πάντα με προσοχή – αποφυγή διάσχισης των λεπτοτοιχωματικών αγγείων. Προκειμένου να βεβαιωθούμε για το βέλτιστο αποτέλεσμα εκτομής του θρόμβου, ειδικό εύκαμπτο ενδοαυλικό βιντεοσκόπιο/αγγειοσκόπιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί, ώστε να έχουμε εικόνα του αυλού και των περιφερικότερων αρτηριών[1,2,6]. Σε σύνθετες περιπτώσεις, επιπρόσθετες τεχνικές, όπως ανάδρομη διάχυση -retrograde perfusion- μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Σύμφωνα με την τεχνική αυτή, γίνεται έγχυση οξυγονωμένου αίματος ή ορού από τον αριστερό κόλπο προς τις πνευμονικές φλέβες με στόχο να παρασυρθούν οι θρόμβοι και να εξωθηθούν, μέσω της τομής, στην πνευμονική αρτηρία. Η τεχνική αυτή απαιτεί καρδιοπληγία και καρδιακή παύση[7,8].

Εναλλακτική τεχνική που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία είναι η διάνοιξη του υπεζωκοτικού χώρου -σε κάθε πλευρά- και στη συνέχεια ήπια πίεση του πνευμονικού παρεγχύματος, με ταυτόχρονη άρδευση του πνευμονικού αρτηριακού δέντρου με φυσιολογικό ορό, με σκοπό να μετατοπιστούν οι θρόμβοι από τα μικρότερης διαμέτρου αγγεία στα μεγαλύτερης διαμέτρου, και τελικά να αναρροφηθούν από τα τελευταία.

Αυτή η τεχνική δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θρομβολυτική αγωγή, λόγω της πιθανής πρόκλησης ενδοβρογχικής αιμορραγίας[4].

Όταν όλοι οι ορατοί θρόμβοι έχουν αφαιρεθεί, η πνευμονική αρτηριοτομή συγκλείνεται και ο ασθενής εξέρχεται από την εξωσωματική κυκλοφορία. Στις περιπτώσεις δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η συσκευή ECMO ή προσωρινή συσκευή υποβοήθησης της δεξιάς κοιλίας RVAD. Επίσης, η τοποθέτηση φίλτρου στην Κάτω Κοίλη Φλέβα (IVC filter) δύναται να χρησιμοποιηθεί ως προληπτικό μέτρο για την αποφυγή υποτροπής ΠΕ είτε διεγχειρητικά είτε σε δεύτερο χρόνο, χωρίς ενδείξεις ακόμη για τη βέλτιστη χρονική περίοδο τοποθέτησης[1,2,7,8].

Πρόσφατες έρευνες έχουν αναδείξει τη χειρουργική αντιμετώπιση ως τη βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς υψηλού κινδύνου, με ή χωρίς καρδιογενή καταπληξία, ενώ υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν τον ρόλο της χειρουργικής θεραπείας και για τους ασθενείς μετρίου κινδύνου[9,10,11,12].

Σε μελέτη που διεξήχθη στη Ν.Υόρκη (ΗΠΑ) το 2018, η οποία σύγκρινε τις δύο μεθόδους θεραπείας, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα ποσοστά θνητότητας (θρομβόλυση 15% και εμβολεκτομή 13%) σε διάστημα 30 ημερών από την επέμβαση. Παρομοίως, στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της μελέτης, δεν σημειώθηκε σημαντικά στατιστική διαφορά στην πενταετή επιβίωση μεταξύ των δύο θεραπευτικών τεχνικών. Μάλιστα, η θρομβολυτική θεραπεία σχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό υποτροπής και επανείσοδο στο Νοσοκομείο σε ποσοστό 7,9%, σε σύγκριση με την εμβολεκτομή με ποσοστό μόλις 2,8%[9].

Ωστόσο, όπως και στην πλειονότητα των μελετών για την αντιμετώπιση της ΠΕ, πρόκειται για μελέτες παρατήρησης, μη τυχαιοποιημένες, στις οποίες η θεραπευτική προσέγγιση για κάθε ασθενή γίνεται από την ιατρική ομάδα, βάσει των χαρακτηριστικών κάθε ασθενούς, και επομένως δεν μπορούμε να παραβλέψουμε το ποσοστό μεροληψίας.

Στην πολυκεντρική μελέτη SPEAR, μελετήθηκαν 214 ασθενείς υψηλού και μετρίου κινδύνου, από τη βάση δεδομένων της Εταιρείας Χειρουργικής Θώρακος, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εμβολεκτομή μετά από οξύ επεισόδιο ΠΕ. Το ποσοστό ενδονοσοκομειακής μετεγχειρητικής θνητότητας ήταν μόλις 11,7%. Οι ασθενείς που παρουσίασαν επεισόδιο καρδιακής ανακοπής προ του χειρουργείου είχαν στατιστικά

σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας σε σύγκριση με εκείνους που δεν εμφάνισαν αντίστοιχο επεισόδιο[11].

Σε πρόσφατη μελέτη έχει υποστηριχθεί ως βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση για ασθενείς υψηλού κινδύνου, με ή χωρίς την ανάγκη καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, ο συνδυασμός χρήσης της συσκευής ECMO με χειρουργική εμβολεκτομή. Το αξιοσημείωτο στην έρευνα αυτή ήταν ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου, χωρίς καρδιακή ανακοπή και οι ασθενείς μετρίου κινδύνου εμφάνισαν παρόμοιο ποσοστό ενδονοσοκομειακής επιβίωσης ακόμα και ενός έτους[12].

Όπως αναφέρθηκε, οι ασθενείς που υπόκεινται σε μη επιτυχή θρομβόλυση έχουν ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση. Ωστόσο, το ποσοστό θνητότητας των ασθενών στους οποίους έχει προηγηθεί θρομβολυτική θεραπεία είναι υψηλότερο σε σύγκριση με τους ασθενείς που εξαρχής αντιμετωπίστηκαν χειρουργικώς. Βέβαια, η χειρουργική θεραπεία «διάσωσης» έχει σαφώς καλύτερα αποτελέσματα, συγκριτικά με την επανάληψη της θρομβολυτικής φαρμακευτικής προσέγγισης[13,14].

<u>Βέλτιστη απεικόνιση χειρουργικής αντιμετώπισης</u>

Η καλύτερη απεικονιστική μέθοδος για ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική εμβολεκτομή είναι η Αξονική Πνευμονική Αγγειογραφία (Computed Tomography Pulmonary Angiography - CTPA). Η μέθοδος αυτή προσφέρει τις απαραίτητες πληροφορίες για τη σχετική θέση και το μήκος – επέκταση του θρόμβου, καθώς και για την ανατομία της περιοχής, γενικότερα. Η παρουσία μεγάλου μεγέθους θρόμβου σε σημείο κεντρικά, δηλαδή πλησίον των κεντρικών αγγειακών κλάδων, δίνει την πληροφορία στον χειρουργό ότι πρόκειται για έναν θρόμβο προσπελάσιμο και τον βοηθά να προχωρήσει στη βέλτιστη, ανατομική προσέγγιση. Αντίστοιχα, η παρουσία θρόμβου σε πιο περιφερικούς κλάδους, δύσκολα προσπελάσιμους είναι μια πληροφορία που, επίσης, πρέπει να έχει ο χειρουργός, ώστε να αξιολογήσει τη δυσκολία προσέγγισης και εν τέλει την αποτελεσματικότητα μιας χειρουργικής αντιμετώπισης. Σε ασθενείς που δεν είναι δυνατή η διενέργεια CTPA (πχ λόγω αλλεργίας στο σκιαγραφικό), το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα είναι εξαιρετικά χρήσιμο για την ανάδειξη καρδιακής παθολογίας, που σχετίζεται με την ΠΕ, όπως μεσοκολπική επικοινωνία, clot-in-transit, ελεύθερος θρόμβος στην καρδιακή κοιλότητα, καθώς και θρόμβων που βρίσκονται εγγύς των πνευμονικών αρτηριών. Η ταυτόχρονη, καρδιακή, χειρουργική επέμβαση – επιδιόρθωση, συχνά συνίσταται στην

ανεύρεση των προαναφερθέντων παθολογιών[4,15]. Πολυτομικές ανασυνθέσεις μπορούν, επίσης, να χρησιμοποιηθούν για να βοηθήσουν στην προσπέλαση και βέλτιστη προσέγγιση του θρόμβου από τον χειρουργό, ανάλογα και με τον ακτινολογικό εξοπλισμό και τον χειριστή.

Χρήση του ECMO

Φορητά συστήματα εξωσωματικής υποβοήθησης με μηριαίο καθετηριασμό (percutaneous femoral cannulation), όπως η συσκευή ECMO, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε κρίσιμες καταστάσεις, εξασφαλίζοντας την επαρκή αιματική κυκλοφορία και οξυγόνωση των ιστών, ως «γέφυρα» μέχρι την τελική διάγνωση και θεραπεία[16]. Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση ECMO σε ασθενείς αιμοδυναμικά ασταθείς με μαζική ΠΕ[17,18,19].

Αντενδείξεις χειρουργικής εμβολεκτομής

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2019, δεν έχουν διευκρινιστεί οι αντενδείξεις της χειρουργικής αντιμετώπισης της ΠΕ. Ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι η χειρουργική αντιμετώπιση αντενδείκνυται σε περιπτώσεις οξείας επί χρονίας ΠΕ, ενεργού αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα (λόγω ηπαρινισμού κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας), και έλλειψης εξειδικευμένου ιατρικού προσωπικού και εξοπλισμού[4]. Επίσης, ως σχετική αντενδείξη αναφέρεται και η παρουσία ΑΕΕ (είτε ισχαιμικού είτε αιμορραγικού)[4].

Στην περίπτωση οξείας επί χρονίας ΠΕ, υπάρχει σημαντικός κίνδυνος να συνυπάρχει πνευμονική υπέρταση, δυσλειτουργία της δεξιάς καρδιάς και σημαντική πνευμονική αιμορραγία. Στην περίπτωση αυτή ενδείκνυται η χειρουργική ενδαρτηρεκτομή. [20]

Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη προσπάθεια πνευμονικής εμβολεκτομής έγινε το 1908 από τον Trendelenburg, η οποία κατέληξε στον θάνατο του ασθενούς. Η πρώτη επιτυχημένη χειρουργική εμβολεκτομή έγινε αργότερα από τον Martin Kirschner στη Γερμανία το 1924, ενώ το 1962, ο Sharp ήταν ο πρώτος χειρουργός που διενήργησε επιτυχώς χειρουργική εμβολεκτομή, χρησιμοποιώντας εξωσωματική κυκλοφορία[21,22,23].

Ειδικές περιπτώσεις

Ασθενείς με ανοιχτό ωοειδές τρήμα

Η παρουσία ανοιχτού ωοειδούς τρήματος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ασθενείς με μεγάλο, ανοιχτό, ωοειδές τρήμα έχουν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση συγκρτικά με τους ασθενείς χωρίς αυτήν την παθολογία. Μάλιστα, φαίνεται ότι έχουν σχετικό κίνδυνο θανάτου 2.4 και ΑΕΕ 5.9. Η επιλογή της χειρουργικής αντιμετώπισης έναντι της θρομβόλυσης φαίνεται να υπερτερεί καθώς συνδυάζει τη θεραπεία της ΠΕ με τη σύγκλειση του ωοειδούς τρήματος, προλαμβάνοντας έτσι πιθανό παράδοξο εμβολισμό στο μέλλον[24]. Για το λόγο αυτό, σε περίπτωση ενδοκαρδιακής επικοινωνίας – shunt προτιμάται μια πιο επιθετική προσέγγιση, συμπεριλαμβανομένων διακαθετηριακών τεχνικών και χειρουργικών τεχνικών – ειδικά αν ο θρόμβος έχει εντοπιστεί. Παρότι οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν έχουν ακόμη καταλήξει στη βέλτιστη θεραπεία – θεραπεία εκλογής, για τους ασθενείς με ανοικτό ωοειδές τρήμα, η χειρουργική θρομβεκτομή φαίνεται να καταλήγει στο μικρότερο ποσοστό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), ενώ η θρομβόλυση σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά θνητότητας συγκρινόμενη με τη χειρουργική αντιμετώπίση ή τη φαρμακευτική αντιμετώπιση με ηπαρίνη[25,26].

Εγκυμοσύνη και περίοδος μετά τον τοκετό

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2019, τόσο η θρομβόλυση όσο και η χειρουργική εμβολεκτομή θα πρέπει να εξετάζονται ως θεραπευτικές προσεγγίσεις για κυοφορούσες, υψηλού κινδύνου, ασθενείς με ΠΕ[1]. Σύσταση Τάξης ΙΙΑ, βαθμός αποδεικτικών στοιχείων Γ.

Οι γυναίκες ασθενείς με ΠΕ κατά την εγκυμοσύνη, καθώς και κατά το διάστημα μετά τον τοκετό, λόγω των αυξημένων επιπέδων οιστρογόνων στον ορό, εμφανίζουν διαταραχές πηκτικότητας του ορού, και συγκεκριμένα, υπερπηκτικότητα και κατά συνέπεια βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και οξεία ΠΕ, σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Η χρήση θρομβολυτικής φαρμακευτικής αγωγής σε αυτήν την ειδική κατηγορία ασθενών αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας από το ουροποιητικό. Για το λόγο αυτό, σύσταση για αντιμετώπιση της ΠΕ σε κυοφορούσες αποτελεί τόσο η φαρμακευτική όσο και η χειρουργική μέθοδος. Στην βιβλιογραφία,

έχουν δημοσιευτεί περιστατικά με χειρουργική αντιμετώπιση ΠΕ σε ασθενείς κατά την κύηση με επιβίωση της εγκύου-μητέρας σε ποσοστό 100% και νεογνικής θνητότητας 25%[2,27]. Σε μια μετα-ανάλυση 127 περιπτώσεων ασθενών που παρουσίασαν επεισόδιο οξείας ΠΕ κατά την περίοδο της κύησης ή σε διάστημα 6 εβδομάδων μετά τον τοκετό, μελετήθηκαν τα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με την θεραπευτική μέθοδο που επιλέχθηκε στην κάθε ασθενή. Τόσο η φαρμακευτική όσο και η χειρουργική αντιμετώπιση σημείωσαν υψηλό ποσοστό επιβίωσης, 94% και 86% αντίστοιχα. Μάλιστα, στις ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με θρομβόλυση, μαζική αιμορραγία εμφανίστηκε σε σημαντικά υψηλό ποσοστό (58%) στο διάστημα μετά τον τοκετό[28]. Στη βιβλιογραφία, πληθώρα μελετών υποστηρίζει ότι η θρομβολυτική αγωγή δεν πρέπει χρησιμοποιείται κατά την περιγεννητική περίοδο[2,28].

Μετεγχειρητική αντιπηκτική αγωγή

Μετεγχειρητικά, η αντιπηκτική αγωγή θα μπορούσε να ξεκινήσει ξανά, άμεσα, ώστε να αποφευχθεί η επέκταση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή της ΠΕ. Η αντιπηξία θα βασισεί στα νεότερα από του στόματος αντιπητκικά ή στους ανταγωνιστές της βιταμίνςη Κ, ξεκινώντας τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα και για τουλάχιστον ένα έτος με στόχο INR (International Normalized Ratio) μεταξύ 2 και 3.

Φίλτρο κάτω κοίλης

Σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες ESC 2019, η χρήση τους συνιστάται μόνο σε οξύ επεισόδιο ΠΕ και απόλυτη αντένδειξη αντιπηκτικής αγωγής με μέτριας ισχύος σύσταση. Σύσταση Τάξης ΙΙΑ και βαθμό αποδεικτικών στοιχείων Γ[1].

Φίλτρο κάτω κοίλης τοποθετείται:

– Όταν υπάρχει ενεργός αιμορραγία.

– Όταν παρά την αντιπηκτική αγωγή υποτροπιάσει η Π.Ε.

– Σε σοβαρή αιμορραγία από αντιπηκτική αγωγή.

– Σε σοβαρή αιμοδυναμική επιβάρυνση, η οποία καθιστά μια νέα Π.Ε. θανατηφόρο[2].

Στη μελέτη ICOPER, η τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας σε ασθενείς με μαζική ΠΕ αποδείχθηκε ότι μειώνει σημαντικά την υποτροπή ΠΕ και τη θνητότητα σε διάστημα 90 ημερών[29]. Αντίθετα, άλλες μελέτες δεν συνιστούν τη χρήση φίλτρου, καθώς δεν αποδίδουν τη μείωση υποτροπών στην τοποθέτησή του, αφού και χωρίς φίλτρο σημειώνουν μηδενικά ποσοστά υποτροπής[30].

Βιβλιογραφία

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Martinez Licha CR, et al. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;26(2):65-71. doi:10.5761/atcs.ra.19-00158.
3. Kearon C, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e419S–94S.
4. He C et al,. Acute pulmonary embolectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(6):1087-1095. doi:10.1093/ejcts/ezs605.
5. Fukuda I, et al. Rescue surgical embolectomy for fatal pulmonary embolism in patient with intracranial hemorrhage. Ann Thorac Surg 2006;81:735–7.
6. Pankaj Saxena, et al .Surgical Techniques of Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolism. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2016; 21(2):80-88. doi.org/10.1053/j.optechstcvs.2017.02.001.
7. Zarrabi K, et al. Short-term results of retrograde pulmonary embolectomy in massive and submassive 1094 C. He et al. / European Journal of Cardio-Thoracic Surgery Downloaded from https://academic.oup.com/ejcts/article/43/6/1087/348625 by guest on 25 January 2022 pulmonary embolism: a single-center study of 30 patients. Eur J Cardiothorac Surg 2011;40:890–3.
8. Spagnolo S, Grasso MA, Tesler UF. Retrograde pulmonary perfusion improves results in pulmonary embolectomy for massive pulmonary embolism. Tex Heart Inst J 2006;33:473–6.
9. Lee T, et al. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. J Thorac Cardiovasc Surg 2018;155:1084 1090.e12.
10. Wu MY et al,. Pulmonary embolectomy in high-risk acute pulmonary embolism: the effectiveness of a comprehensive therapeutic algorithm including extracorporeal life support. Resuscitation 2013;84:1365 1370.

11. Keeling WB et al,. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus: a multi-institutional study. Ann Thorac Surg 2016;102:1498 1502.
12. Pasrija C, et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: a single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2018;155:1095 1106.e2.
13. Aymard T, Kadner A, Widmer A, et al. Massive pulmo¬nary embolism: surgical embolectomy versus thrombo-lytic therapy--should surgical indications be revisited? Eur J Cardiothorac Surg 2013; 43: 90-4; discussion 94.
14. Meneveau N, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. Chest 2006;129:1043–50.
15. Stein PD, Hull RD. Multidetector computed tomography for the diagnosis of acute pulmonary embolism. Curr Opin Pulm Med 2007;13: 384–8.
16. Malekan R et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for highrisk massive pulmonary embolism. Ann Thorac Surg 2012;94(1):104–108.
17. Sharma V, Goldberg HD, Zubkus D, et al. Successful management of cardiac arrest due to pulmonary embolus using extracorporeal membrane oxygenation and ultrasoundaccelerated catheter-directed thrombolysis. Ann Thorac Surg 2016;101:e107–9.
18. Hsieh YK, et al. Massive pulmonary embolism mimicking acute myocardial infarction: successful use of extracorporeal membrane oxygenation support as bridge to diagnosis. Heart Lung Circ 2016 Feb 8;
19. Chowdhury MA et al. Emergent echocardiography and extracorporeal membrane oxygenation: lifesaving in massive pulmonary embolism. Heart Lung 2015;44:344–6.
20. Fukuda I, Taniguchi S. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: from Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. Surg Today 2011;41:1–6.
21. Poterucha TJ, et al. Surgical Pulmonary Embolectomy. Circulation. 2015;132(12):1146-1151. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015916
22. McFadden PM, Ochsner JL. Aggressive approach to pulmonary embolectomy for massive acute pulmonary embolism: a historical and contemporary perspective. Mayo Clin Proc. 2010;85:782–784. doi: 10.4065/ mcp.2010.0481.

23. Sharp EH. Pulmonary embolectomy: successful removal of a massive pulmonary embolus with the support of cardiopulmonary bypass. Case report. Ann Surg 1962;156:1–4.
24. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, et al. Acute pulmo¬nary embolectomy: a contemporary approach. Circu¬lation 2002; 105: 1416-9.
25. Fauveau E, et al. Surgical or medical treatment for thrombus straddling the patent foramen ovale: impending paradoxical embolism? Report of four clinical cases and literature review. Arch Cardiovasc Dis. 2008; 101: 637–644.
26. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association [published correction appears in Circulation. 2012 Aug 14;126(7):e104] [published correction appears in Circulation. 2012 Mar 20;125(11):e495]. Circulation. 2011;123(16):1788-1830. doi:10.1161/CIR.0b013e318214914f.
27. Fukuda I, Daitoku K. Surgical embolectomy for acute pulmonary thromboembolism. Ann Vasc Dis 2017; 10: 107-14.
28. Martillotti G, et al .Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. J Thromb Haemost. 2017;15(10):1942-1950. doi:10.1111/jth.13802.
29. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999;353:1386–9.
30. Vohra HA, et al.Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. Ann Thorac Surg 2010;90:1747–52.

6. Δευτερογενής Πρόληψη

Σταγάκη Ελένη, Σωτηροπούλου Ζωή

α. Επιλογή διακοπής αντιπηκτικών/αντιπηκτικά δια βίου

Η πιο σημαντική απόφαση σχετικά με τη μακροπρόθεσμη αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ), που αναγνωρίζεται στις μέρες μας ως μια χρόνια υποτροπιάζουσα νόσος, αφορά στη διάρκεια χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής.

Μέχρι τώρα, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν πλήρη δόση αντιπηκτικής θεραπείας για **«τουλάχιστον 3 μήνες»** σε όλες τις περιπτώσεις**.**

Με ασφάλεια μπορούν να διακόψουν τα αντιπηκτικά οι ασθενείς μετά από ένα οξύ επεισόδιο που προκλήθηκε από ισχυρούς αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου όπως

- μεγάλες εγχειρήσεις, κυρίως ορθοπεδικές με διάρκεια αναισθησίας >30 λεπτά
- σοβαρούς τραυματισμούς με ή χωρίς χειρουργική αντιμετώπιση
- ακινητοποίηση στο κρεβάτι λόγω οξείας πάθησης.

Η σύγχυση και η αβεβαιότητα για τις υπόλοιπες κατηγορίες ασθενών ξεκινά μετά από αυτό το σχετικά βραχύ διάστημα, όπου όλοι οι ασθενείς πρέπει να εκτιμώνται για τη δυνατότητα λήψης αντιπηκτικής αγωγής για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Ο λόγος είναι ότι η μεν συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής, είτε με κουμαρινικά (VKAs) είτε με τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs) προλαμβάνει, όντως, άκρως αποτελεσματικά (κατά 80-90%) τις όψιμες υποτροπές θρομβοεμβολής, το όφελος αυτό συχνά αντισταθμίζεται από τις αιμορραγικές επιπλοκές των αντιπηκτικών, που αναφέρεται να έχουν θνητότητα διπλάσια από αυτή ενός υποτροπιάζοντος θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Η δύσκολη απόφαση για τον κλινικό ιατρό δυσχεραίνεται ακόμη περισσότερο από το γεγονός ότι δεν έχει στα χέρια του αξιόπιστα, αξιολογημένα εργαλεία (scores) για να εκτιμήσει ποσοτικά και να ζυγίσει τον θρομβωτικό έναντι του αιμορραγικού κινδύνου. Συνήθως, ο φόβος του τελευταίου υπερτερεί και η θεραπεία διακόπτεται σε πολλούς ασθενείς που θα την είχαν ανάγκη επ‘ αόριστόν.

Η διακοπή όμως της αντιπηκτικής αγωγής στους 3-6 μήνες παρουσιάζει παρόμοιο κίνδυνο υποτροπής με τη διακοπή σε μεγαλύτερο διάστημα, όπως στους 12-24 μήνες.

Η επίπτωση της υποτροπής της θρομβοεμβολικής νόσου δεν παρουσιάζει εξάρτηση από την κλινική της εκδήλωση (είναι δηλαδή παρόμοια μετά από πνευμονική εμβολή και μετά από επεισόδιο εν τω βάζει φλεβοθρόμβωσης). Παρόλα αυτά, σε ασθενείς οι

οποίοι είχαν πνευμονική εμβολή, η θρομβοεμβολική νόσος, συνήθως επανεμφανίζεται ως πνευμονική εμβολή, ενώ σε ασθενείς με ΕΒΦΘ, συνήθως επανεμφανίζεται με δεύτερο επεισόδιο ΕΒΦΘ. Επομένως, το ποσοστό θνητότητας από υποτροπή της θρομβοεμβολικής νόσου, μετά από πνευμονική εμβολή είναι διπλάσιο του ποσοστού θνητότητας μετά από ΕΒΦΘ.

Πρέπει, επίσης, να τονιστεί ότι είναι απαραίτητο να λαμβάνεται υπόψη η επιθυμία του ασθενή, σχετικά με τη διακοπή ή συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής, γεγονός που θα έχει αντίκτυπο και στη συμμόρφωσή του στη θεραπεία. Πρέπει να γίνεται επαναξιολόγησή του, τουλάχιστον ετησίως, και σε οποιαδήποτε στιγμή εμφανίζεται κάποια σημαντική αλλαγή στην κλινική κατάσταση του.

Τέσσερα προγνωστικά σκορ έχουν προταθεί για εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής, μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, σε ασθενείς με Πνευμονική Εμβολή που δεν προκλήθηκε από σαφές αίτιο (απρόκλητη ΠΕ).

Πίνακας 1. Το HERDOO2 είναι το μοναδικό που ορίζει με σαφήνεια τα κριτήρια που δείχνουν ποιος ασθενής πρέπει να διακόψει την αντιπηκτική αγωγή («χαμηλού κινδύνου» γυναίκες) και ποιοι ασθενείς πρέπει να συνεχίσουν, χωρίς χρονικό περιορισμό (άνδρες και «υψηλού κινδύνου» γυναίκες)

Πίνακας 1
Μεταβλητές που συμπεριελήφθησαν σε 4 προγνωστικά σκορ για την εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής μετά από ΠΕ που δεν αναγνωρίστηκε σαφές αίτιο

Προγνωστικός παράγοντας	HERDOO2*	Vienna†	DASH‡	PIT-STOP	Προτεινόμενη προσέγγιση
D-dimers ng/ml	>250	αυξανόμενα	>500	>500	>500
Μέτρηση υπό/χωρίς αντιπηκτικά	Υπό αντιπηκτικά	Χωρίς αντιπηκτικά	Χωρίς αντιπηκτικά	Χωρίς αντιπηκτικά	Χωρίς αντιπηκτικά
Μεμονωμένος απομακρυσμένος θρόμβος	εξαιρέθηκαν	Χαμηλότερος κίνδυνος	Χαμηλότερος κίνδυνος	Χαμηλότερος κίνδυνος	Χαμηλότερος κίνδυνος
ΠΕ vs εγγύς ΕΒΦΘ	ΠΕ= ΕΒΦΘ	ΠΕ >ΕΒΦΘ	ΠΕ= ΕΒΦΘ	ΠΕ= ΕΒΦΘ	ΠΕ= ΕΒΦΘ
Άρρεν vs Θηλή	Υψηλότερος κίνδυνος	Υψηλότερος κίνδυνος	Υψηλότερος κίνδυνος	Υψηλότερος κίνδυνος	Υψηλότερος κίνδυνος
Σχετιζόμενη με λήψη οιστρογόνων	Δεν έγινε διάκριση	Χαμηλότερος κίνδυνος	Χαμηλότερος κίνδυνος	Αποκλείστηκαν	Χαμηλότερος κίνδυνος
Μεγάλη ηλικία	Υψηλότερος κίνδυνος σε γυναίκες >65	Δεν τους συμπεριέλαβαν	Χαμηλότερος κίνδυνος σε όλους >50	Χαμηλότερος κίνδυνος	Δεν τους συμπεριέλαβαν
Υπέρχρωση/ οίδημα/ερυθρότητα	Υψηλότερος κίνδυνος	Δεν τους συμπεριέλαβαν	Δεν τους συμπεριέλαβαν	Δεν τους συμπεριέλαβαν	Δεν τους συμπεριέλαβαν
Παχυσαρκία	Υψηλότερος κίνδυνος	Δεν τους συμπεριέλαβαν	Δεν τους συμπεριέλαβαν	Δεν τους συμπεριέλαβαν	Δεν τους συμπεριέλαβαν

Πίνακας 2
Κατηγορίες κινδύνου για όψιμη υποτροπή ΘΕΝ- παράγοντες κινδύνου

Εκτιμώμενος κίνδυνος για όψιμη υποτροπή	Παράγοντες κινδύνου	Παραδείγματα
Χαμηλός (<3% ανά έτος)	Μείζων παροδικός ή αναστρέψιμος παράγοντας σχετιζόμενος με >10πλάσια αύξηση κινδύνου ΘΕΝ (συγκρινόμενος με ασθενείς χωρίς το συγκεκριμένο κίνδυνο)	Χειρουργεία με γενική αναισθησία διάρκειας >30λεπτά Εισαγωγή στο νοσοκομείο με κλινοστατισμό λόγω οξείας πάθησης ή παρόξυνσης χρόνιας πάθησης για ≥3 μέρες Τραυματισμός με κατάγματα
Ενδιάμεσος (3-8% ανά έτος)	Παροδικός ή αναστρέψιμος παράγοντας σχετιζόμενος με ≤10πλάσια αύξηση κινδύνου για ΘΕΝ	Μικρά χειρουργεία (γενική αναισθησία <30 λεπτά) Εισαγωγή στο νοσοκομείο <3μέρες για οξεία πάθηση Θεραπεία με οιστρογόνα /αντισυλληπτικά Κύηση/λοχεία Τραυματισμός άκρου (όχι κάταγμα) με μειωμένη κινητικότητα για ≥3 μέρες Πτήση μεγάλης απόστασης
	Εμμένων παράγοντας κινδύνου-όχι κακοήθεια	Φλεγμονώδης νόσος εντέρου Ενεργό αυτοάνοσο νόσημα
	Μη αναγνωρίσιμος παράγοντας κινδύνου	
Υψηλός (>8% ανά έτος)		Ενεργός κακοήθεια Ένα ή περισσότερα επεισόδια ΘΕΝ απουσία μείζονος παροδικού ή αναστρέψιμου παράγοντα Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

β. Επιλογή αγωγής για δευτερογενή πρόληψη θρόμβωσης:

Η επιλογή της κατάλληλης αγωγής για την παρατεταμένη χορήγηση αντιπηκτικών, μετά το πρώτο επεισόδιο δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη από τις διεθνείς οδηγίες. Συγκεκριμένα, πριν την επιλογή της παρατεταμένης αγωγής για τον κάθε ασθενή θα πρέπει να εκτιμάται ξεχωριστά ο αιμορραγικός κίνδυνος. Η εκτίμηση της επίπτωσης από μελέτες κοόρτης (cohort studies), που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία 15 έτη, αναφέρουν 3% ετήσια επίπτωση μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς, που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς της βιταμίνης Κ.

Μεταναλύσεις της φάσης ΙΙΙ, που εστιάζουν στο διάστημα των πρώτων 3 με 12 μηνών αντιπηκτικής αγωγής, φανερώνουν 40% μείωση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας με NOACs σε σύγκριση με VKAs. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας είναι υψηλότερος τον πρώτο μήνα της αντιπηκτικής αγωγής και μετά σταδιακά μειώνεται και παραμένει σταθερός στον χρόνο.

Παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας αποτελούν: η ηλικία άνω των 75 ετών, το ιστορικό αιμορραγίας, η αναιμία, η θρομβοπενία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική και ηπατική νόσος, η λήψη αντιαιμοπεταλιακών ή ΜΣΑΦ, ο ενεργός καρκίνος, το ιστορικό ΑΕΕ (αιμορραγικό ή ισχαιμικό), η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, οι συχνές πτώσεις, η κατάχρηση του αλκοόλ και ο πτωχός έλεγχος των χρόνων πήξης (αντένδειξη χορήγησης ανταγωνιστών βιταμίνης Κ).

Ο κίνδυνος αιμορραγίας του ασθενούς θα πρέπει να καθορίζεται είτε από την έμμεση εκτίμηση των μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου είτε από τη χρήση του bleedingriskscore, τη στιγμή της έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής και θα πρέπει να επαναπροσδιορίζεται περιοδικά (πχ. μία φορά ανά έτος στους ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο, ανά 3-6 μήνες στους ασθενείς υψηλού κινδύνου), έτσι ώστε να αναγνωρίζονται και θεραπεύονται οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου.Πίνακας 3

Πίνακας 3
Προγνωστικά μοντέλα εκτίμησης του αιμορραγικού κινδύνου

Προγνωστικό μοντέλο	Παράμετροι	Πόντοι	Κατηγορίες αιμορραγικού κινδύνου	Βαθμός τεκμηρίωσης
OBRI	Ηλικία ≥65ετών Ιστορικό ΑΕΕ Ιστορικό αιμορραγίας ΓΕΣ Πρόσφατο ΟΕΜ, ΧΝΑ, ΣΔ, Αναιμία	1 1 1 1	0: χαμηλός 1-2: ενδιάμεσος 3-4: υψηλός	Μέτρια ακρίβεια στις μελέτες κοορτής με κουμαρινικά (VKAs) (ανασκόπηση από Klock et.al) Δεν υπάρχουν στοιχεία για τους ασθενείς που έλαβαν NOACs
Kuijer et al.	Ηλικία ≥60ετών Θηλή Κακοήθεια	1.6 1.3 2.2	0: χαμηλός 1-3: ενδιάμεσος >3: υψηλός	
RIETE	Ηλικία >75ετών Πρόσφατη αιμορραγία Κακοήθεια Κρεατινίνη >1.2 mg/dL Αναιμία PE (έναντι DVT)	1 2 1 1.5 1.5 1	0: χαμηλός 1-4: ενδιάμεσος >4: υψηλός	
HAS-BLED	Αρρύθμιστη υπέρταση Επηρεασμένη ηπατική/νεφρική λειτουργία Προηγούμενο ΑΕΕ Ιστορικό ή προδιάθεση αιμορραγίας Ασταθές INR (χρόνος σε θεραπευτικά όρια <60%) Ηλικία> 65ετών Λήψη φαρμάκων ή αλκοόλ	1 1 1 1 1 1 1	0-2: χαμηλός ≥3: υψηλός	
VTE-BLEED	Ενεργός κακοήθεια Άρρεν Αναιμία Ιστορικό αιμορραγίας Ηλικία> 60ετών Νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30-60 mL/min)	1.5 2 1 1.5 1.5 1.5	0-1: χαμηλός ≥2: υψηλός	Τεκμηρίωση με τυχαιοποιημένες μελέτες με κοντρολ (RCTs), όπου συγκρίνονται τα NOACs έναντι των VKAs, μετά από την αρχικό διάστημα θεραπείας με ΗΧΜΒ

Συνολικά, οι ενδείξεις παρατεταμένης χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής μετά το πρώτο επεισόδιο είναι οι εξής:

- Απουσία κινδύνου για αιμορραγία >3% (προϋπόθεση για όλους)
- Απουσία ισχυρού παροδικού παράγοντα (προϋπόθεση για όλους)
- Άνδρες
- Γυναίκες με HERDOO2 ≥2
- Ασθενείς με διπλό παράγοντα θρομβοφιλίας ή αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

- Ενεργός καρκίνος (υπό θεραπεία, <6 μήνες από το πέρας της θεραπείας, υπό ανακουφιστική αγωγή)
- Δια βίου αντιπηκτικά δίνονται και σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει 2ο επεισόδιο θρομβοεμβολής.

Παρότι ο κίνδυνος αιμορραγίας από NOACs είναι σημαντικά μικρότερος από τον αντίστοιχο των ανταγωνιστών της Βιταμίνης Κ, η αγωγή με NOACs δεν θεωρείται απόλυτα ασφαλής. Οι κλινικές μελέτες της φάσης ΙΙΙ στην παρατεταμένη χορήγηση φανερώνουν το ποσοστό μείζονος αιμορραγίας στο 1%, και το ποσοστό της κλινικά σχετιζόμενης, μη μείζονας αιμορραγίας 6%. Τα ποσοστά αιμορραγίας πιθανόν να είναι μεγαλύτερα στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι από την εκάστοτε μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς, οι οποίοι θεωρήθηκαν υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.

Οπότε, οι επιλογές που έχουμε για την παρατεταμένη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής είναι οι εξής:

- Βαρφαρίνη (INR= 2,5)
- Ριβαροξαβάνη (20mg ή 10mgx1)
- Απιξαμπάνη 5mgx2 ή 2,5 mgx2
- Εδοξαμπάνη (60 mgx1 εάν η ClCr 30-50ml/min ή το Σωματικό Βάρος 60 kg),
- Νταβιγκατράνη (20mg 1x2)
- ΗΧΜΒ σε θεραπευτική δόση

Οι Network και Pairwis μεταναλύσεις βοηθούν στην εκτίμηση της σχετικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των διαφόρων μακροπρόθεσμων αντιπηκτικών αγωγών. Τα ευρήματα των ανωτέρω μελετών και αναλύσεων μπορούν να συνοψιστούν ως κάτωθι:

1) Όλες οι αγωγές ελαττώνουν τον κίνδυνο υποτροπής της ΘΕΑ, τουλάχιστον κατά 80%, χωρίς σαφή διαφορά στην αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών αγωγών μεταξύ τους,

2) Ο κίνδυνος της μείζονος αιμορραγίας με τη χρήση Ριβαροξαμπάνης, Απιξαμπάνης, Εδοξαμπάνης και Δαβιγκατράνης είναι περίπου 33% χαμηλότερος σε σχέση με τη Βαρφαρίνη (περίπου 50% μικρότερος κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας, μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας γαστρεντερικού με χρήση Ριβαροξαμπάνης και Δαβιγκατράνης),

3) Η LMWH είναι περισσότερο αποτελεσματική από την Βαρφαρίνη στη θρόμβωση που σχετίζεται με κακοήθεια.
4) Η Εδοξαμπάνη είναι περισσότερο αποτελεσματική από την ΗΧΜΒ στη σχετιζόμενη με κακοήθεια θρόμβωση, όπως και η Ριβαροξαμπάνη και Απιξαμπάνη πιθανότατα να είναι πιο αποτελεσματικές από τη LMWH.
5) Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μεγαλύτερος με τη χρήση Απιξαμπάνης και Ριβαροξαμπάνης συγκριτικά με τη χρήση LMWH στη σχετιζόμενη με κακοήθεια θρόμβωση, με την υπόδειξη, ωστόσο, πως η διαφορά αυτή περιορίζεται στους ασθενείς με σύγχρονες βλάβες του γαστρεντερικού
6) Μετά την 6μηνη χρήση πλήρους αντιπηκτικής αγωγής, υπάρχει πολύ μικρή διαφορά στην αποτελεσματικότητα ή στην ασφάλεια των χαμηλής δόσης και πλήρους δόσης αγωγών με Ριβαροξαμπάνη και Απιξαμπάνη.

Ασπιρίνη

Αξίζει να αναφερθεί ότι και η χορήγηση ασπιρίνης έχει συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο υποτροπής πνευμονικής εμβολής, αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματική από τα NOACs. Μετά την απρόκλητη ΘΕΑ, η ασπιρίνη επιφέρει μία σχετικά μικρή μείωση της υποτροπής (33%), σε σύγκριση με τα υπόλοιπα αντιπηκτικά και φαίνεται να ενέχει παρόμοιο αιμορραγικό κίνδυνο με τους χαμηλής δόσης αναστολείς του Χa, που χορηγούνται από το στόμα. Ως εκ τούτου, φαίνεται πως ο ρόλος της ασπιρίνης δεν είναι σημαντικός για τη δευτερογενή πρόληψη της ΘΕΝ. Ωστόσο, στους ασθενείς με ένδειξη αρτηριακής νόσου, εάν η ασπιρίνη διακοπεί όταν ξεκινήσουν τα αντιπηκτικά (γενικά συστήνεται) είναι σημαντικό να γίνει επανέναρξή της με τη διακοπή των αντιπηκτικών.

Όσον αφορά στην επιλογή της αντιπηκτικής αγωγής, συνήθως χρησιμοποιούμε το ίδιο είδος αντιπηκτικού που χρησιμοποιήσαμε και στην οξεία φάση της θεραπείας. Προκειμένου να οδηγηθούμε στην καταλληλότερη για τον ασθενή αγωγή, υπάρχουν οι ακόλουθες συστάσεις:

- Για τους ασθενείς χωρίς ταυτόχρονη κακοήθεια που έχουν ClCr≥ 30ml/min, συνήθως χρησιμοποιείται Ριβαροξαμπάνη, Απιξαμπάνη ή Εδοξαμπάνη.
- Σε μη τυχαιοποιημένες συγκρίσεις, στις οποίες υποδεικνύεται μικρότερος αιμορραγικός κίνδυνος με τη χρήση Απιξαμπάνης σε σύγκριση με τα υπόλοιπα αντιπηκτικά, ευνοείται η χρήση της.

- Οι ασθενείς, οι οποίοι επιθυμούν αγωγή μία φορά την ημέρα**,** ίσως προτιμήσουν ως επιλογή τη χρήση Ριβαροξαμπάνης ή Εδοξαμπάνης.
- Εφόσον δεν επηρεάζεται από το CYP 3A4, η Εδοξαμπάνη προτιμάται στους ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν φάρμακα, τα οποία μπορούν ισχυρά να το αναστείλουν (π.χ. Κλαριθρομυκίνη, Κετοκοναζόλη, Κυκλοσπορίνη) ή να το επάγουν (π.χ. Καρβαμαζεπίνη, Φαινυντοϊνη, Ριφαμπικίνη).
- Βασιζόμενοι στη θεωρία ότι υπάρχει ελάττωση του αιμορραγικού κινδύνου με τη χρήση χαμηλής δόσης, σε σχέση με την υψηλή, Ριβαροξαμπάνης ή Απιξαμπάνης, χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής της ΘΕΝ με τη χρήση των χαμηλών δόσεων NOACs, προτιμούμε να χρησιμοποιούμε χαμηλής δόσης Ριβαροξαμπάνη ή Απιξαμπάνη, μετά τους πρώτους 6 μήνες σε ασθενείς χωρίς κακοήθεια (η πλήρης δόση της Απιξαμπάνης δεν εγκρίνεται ως εκτεταμένη θεραπεία).
- Εάν χρησιμοποιούμε τη Ριβαροξαμπάνη, γενικά συνεχίζουμε την πλήρη δοσολογία σε ασθενείς που είναι συγχρόνως υπέρβαροι (>90κιλά) και νέοι (<50 ετών).
- Γενικότερα, αποφεύγουμε τη χρήση Εδοξαμπάνης και Ριβαροξαμπάνης στους ασθενείς με γαστρεντερικές βλάβες. Σε αυτούς τους ασθενείς χρησιμοποιούμε ΗΧΜΒ ή Απιξαμπάνη, εάν αρνούνται τη χρήση υποδόριων ενέσεων.
- Σε μία τυχαιοποιημένη open-label μελέτη, σε αυξημένου κινδύνου ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (εξέταση θετική για το αντιπηκτικό του λύκου, αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης και της β2 γλυκοπρωτεϊνης Ι), η Ριμπαροξαμπάνη συσχετίσθηκε με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και μείζονας αιμορραγίας συγκριτικά με τη Βαρφαρίνη. Προς το παρόν, τα NOACs δεν αποτελούν εναλλακτική των **VKAs** για τους ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

Πίνακας 4
Συνοπτικός πίνακας- Συστάσεις για αντιπηκτική αγωγή μετά από ΠΕ/ΕΒΦΘ σε ασθενείς χωρίς κακοήθεια

Συστάσεις	Τάξη Σύστασης	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Πλήρης δόση αντιπηκτικής θεραπεία για τουλάχιστον 3 μήνες σε όλες τις περιπτώσεις	I	A
Διακοπή της θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής στους 3 μήνες όταν		
Η ΘΕΝ προκλήθηκε από ισχυρούς παροδικούς/ αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου.	I	B
Συνέχιση της θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής πέραν των 3 μηνών		
Δια βίου αντιπηκτικά δίνονται και σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει 2ο επεισόδιο θρομβοεμβολής απούσια ισχυρού παροδικού ή αναστρέψιμου παράγοντα.	I	B
Δια βίου θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά σε ασθενείς με διπλό παράγοντα θρομβοφιλίας ή αντιφωσφολιπιδικό (στη δεύτερη περίπτωση θεραπεία με VKAs).	I	B
Σκέψου τη συνέχιση της θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής πέραν των 3 μηνών		
Σκέψου μακροχρόνια χορήγηση αντιπηκτικών σε κάθε ασθενή μετά από το 1ο επεισόδιο θρομβοεμβολής απουσία παράγοντα κινδύνου.	IIa	A
Σκέψου μακροχρόνια χορήγηση αντιπηκτικών σε κάθε ασθενή μετά από το 1ο επεισόδιο θρομβοεμβολής παρουσία εμμένοντος παράγοντα κινδύνου, με εξαίρεση το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.	IIa	C
Σκέψου μακροχρόνια χορήγηση αντιπηκτικών σε κάθε ασθενή μετά από το 1ο επεισόδιο θρομβοεμβολής όταν υπάρχει ασθενής παροδικός ή εμμένον παράγοντας κινδύνου.	IIa	C
Δόση NOAC στην παρατεταμένη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής Προτιμάται η χαμηλής δόσης Ριβαροξαμπάνη(10mg o.d.) ή Απιξαμπάνη(2.5mg b.i.d.) μετά τους πρώτους 6 μήνες σε ασθενείς χωρίς κακοήθεια.	IIa	A
Παρατεταμένη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με εναλλακτικά φάρμακα		
Στους οι ασθενείς που αρνούνται να λάβουν ή δεν ανέχονται τα από του στόματος αντιπηκτικά μπορούμε να σκεφτούμε τη χορήγηση ασπιρίνης ή σουλοδεξίδης για μακροχρόνια προφύλαξη υποτροπής της ΘΕΝ.	IIb	B
Παρακολούθηση ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή		
Οι ασθενείς με μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικών πρέπει να εξετάζονται περιοδικά και να ελέγχεται η ανοχή και η συμμόρφωση στα φάρμακα, να εκτιμάται η ηπατική και νεφρική λειτουργία και ο αιμορραγικός κίνδυνος.	I	C

Συντομογραφίες
VKA:(VitaminKantagonists)- Ανταγωνιστές της βιταμίνης K
NOAC(s):(Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants)- Από του στόματος νεότερα αντιπηκτικά
LMWH: ΗΧΜΒ-Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
PE: (Pulmonary embolism)- Πνευμονική εμβολή

Βιβλιογραφία

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)
2. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis andmanagement of acute pulmonary embolismdeveloped in collaboration with the EuropeanRespiratory Society (ERS): supplementary data
3. Blood. 2020 Jan 30;135(5):317-325, Long-term treatment of venous thromboembolism.Kearon C, Kahn SR.
4. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149:315-52.
5. Duration of Anticoagulation Post-PE: Things to Consider - American College of CardiologyMar 22, 2019 Grant Senyei, MD; Timothy Fernandes, MDExpert Analysis
6. RESEARCH ARTICLE, Extended anticoagulation for the secondaryprevention of venous thromboembolicevents: An updated network meta-analysisPLoS One. 2019 Apr 1;14(4):e0214134.

7. Πνευμονική εμβολή σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια

Μπακίρη Κατερίνα-Μαρκοζάνες Ευάγγελος

Οι ασθενείς με ενεργό κακοήθεια αντιμετωπίζονται ως ξεχωριστή ομάδα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, ο όρος της ενεργού κακοήθειας περιλαμβάνει: 1) κακοήθεια σε εξέλιξη, 2) διάγνωση εντός 6 μηνών, 3) συστηματική θεραπεία το τελευταίο εξάμηνο, 4) υποτροπή ή μετάσταση.

Οι ασθενείς με καρκίνο διατρέχουν 4 με 7 φορές υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (ΕΦΘ), συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό[1]. Επιπρόσθετα, αυτοί οι ασθενείς που έχουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο ΕΦΘ εμφανίζουν υψηλότερο ρίσκο για επαναλαμβανόμενα επεισόδια, επιπλοκές που σχετίζονται με αιμορραγία και πρόωρο θάνατο[2-4]. Η ΕΦΘ είναι η δεύτερη κατά σειρά -μετά την πρόοδο νόσου- αιτία θανάτου σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο[5].

Η ομάδα των ασθενών αυτών είναι εξαιρετικά ανομοιογενής. Περιλαμβάνει, αφενός ασθενείς με διαφορετικούς τύπους κακοήθειας, αφετέρου με εντελώς διαφορετικό προφίλ θεραπειών, όπως μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, χημειοθεραπευτικά και ακτινοθεραπευτικά σχήματα, στοχευμένες θεραπείες, ανοσοθεραπεία, υποστηρικτική θεραπεία[6,7]. Τόσο οι προαναφερθείσες όσο και η υποστηρικτική θεραπεία (πολλαπλές μεταγγίσεις, χορήγηση ερυθροποιητίνης και αυξητικών παραγόντων) αυξάνουν τον κίνδυνο ΕΦΘ. Συνεπώς, η επιρρέπεια στις θρομβώσεις είναι μεν υψηλότερη σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, διαφέρει όμως αρκετά από ασθενή σε ασθενή[2,8].

Λόγω της ετερογένειας και της πολυπλοκότητας της διαχείρισης των ασθενών, η θεραπεία διακρίνεται συχνότερα σε 3 φάσεις, στην αρχική (την πρώτη εβδομάδα), στη βραχύχρονη (πρώτοι 3-6 μήνες) και στη μακρόχρονη (> 6 μήνες)[4].

Οι φαρμακευτικές επιλογές που έχουμε στη φαρέτρα μας δε διαφέρουν σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται συχνότερα οι ΗΧΜΒ και τα από του στόματος αντιπηκτικά. Σε μια ανάλυση σε πραγματικές συνθήκες, από τον Σεπτέμβριο του 2018 έως τον Ιανουάριο του 2020, οι ΗΧΜΒ ήταν η συχνότερα χρησιμοποιούμενη αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς με ΕΦΘ και καρκίνο. Ωστόσο, τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά είχαν μικρότερο ρίσκο υποτροπιαζόντων

επεισοδίων ΕΦΘ, σε σχέση με τις ΗΧΜΒ ή τη βαρφαρίνη[9]. Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη, τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά ήταν η θεραπεία που τελικά έλαβε η πλειοψηφία των ασθενών (71.4%) με την έξοδό τους από το νοσοκομείο[10].

Αρχική θεραπεία (πρώτες 10 ημέρες)

Ήδη από την πρώτη εβδομάδα της διάγνωσης μπορούν εξίσου να χρησιμοποιηθούν τα από του στόματος αντιπηκτικά ή οι ΗΧΜΒ[11,12]. Μόνο 2 από του στόματος αντιπηκτικά έχουν λάβει έγκριση για τη χρήση τους σε αυτό το στάδιο, η απιξαμπάνη και η ριβαροξαμπάνη. Δεδομένα από 3 τυχαιοποιημένες μελέτες, που συγκρίνουν τη χρήση της δελταπαρίνης με τη ριβαροξαμπάνη ή την απιξαμπάνη δε δείχνουν ξεκάθαρο όφελος υπέρ της μιας ή της άλλης ομάδας[13,15].

Συχνά, βέβαια ανακύπτει το ερώτημα εάν προτιμώνται οι ΗΧΜΒ σε σχέση με τη φονταπαρινόξη. Μια αναδρομική ανάλυση της ομάδας των καρκινοπαθών από δύο τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξε αύξηση στη θνητότητα και στα υποτροπιάζοντα επεισόδια με τη χρήση της φονταπαρινόξης έναντι των ΗΧΜΒ[16,17,18].

Βραχύχρονη θεραπεία (πρώτοι 3-6 μήνες)

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά ή οι ΗΧΜΒ προτιμώνται σε σχέση με τους αναστολείς της βιταμίνης Κ για τη βραχύχρονη θεραπεία[19-21]. Δεδομένα από τυχαιοπημένες μελέτες δείχνουν ότι οι ΗΧΜΒ συγκριτικά με τους αναστολείς βιταμίνης Κ έχουν μικρότερα ποσοστά υποτροπιαζόντων επεισοδίων, χωρίς να αυξάνουν τα επεισόδια μαζικής αιμορραγίας. Το ίδιο προκύπτει και από την αναδρομική ανάλυση 3 τυχαιοποιημένων μελετών για τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά σε σχέση με τους αναστολείς βιταμίνης Κ[22-24].

Από την άλλη, η χρήση των από του στόματος νεότερων αντιπηκτικών (απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, ενδοξαμπάνη) σε σχέση με τις ΗΧΜΒ μπορεί να μειώσει τα υποτροπιάζοντα επεισόδια, αυξάνοντας σε μικρό βαθμό τον κίνδυνο μαζικής αιμορραγίας, όπως έδειξαν αποτελέσματα από 4 τυχαιοποιημένες μελέτες[13,15,22,24].

Αξίζει να σημειωθεί ότι η απιξαμπάνη, η ριβαροξαμπάνη και η ενδοξαμπάνη από τα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν μελετηθεί για τη βραχύχρονη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής.

Μακρόχρονη θεραπεία (>6 μήνες)

Σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια και επεισόδια ΕΦΘ προτείνεται η μακρόχρονη θεραπεία (>6 μηνών). Δεδομένα από 2 μόνο μελέτες συνηγορούν υπέρ της ασφαλούς μακροχρόνιας χρήσης (<12 μήνες) των ΗΧΜΒ (τινζαπαρίνη/δελταπαρίνη) σε ασθενείς με κακοήθεια και ΠΕ[25,26]. Από την άλλη, πρόσφατα έγινε μια δεύτερη τυχαιοποίηση σε ασθενείς με κακοήθεια και ΠΕ ή υπολειπόμενη φλεβοαπόφραξη, που δεν κατάφερε να δείξει μείωση των υποτροπιαζόντων επεισοδίων με τη λήψη ριβαροξαμπάνης[27]. Λόγω έλλειψης επαρκούς βιβλιογραφίας, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες τείνουν να βασίζονται, κυρίως, στην πληθώρα μελετών στον γενικό πληθυσμό, όπου η μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία (>6 μηνών) δεν μειώνει τη θνητότητα αλλά μπορεί να ελαττώσει τα υποτροπιάζοντα επεισόδια ΕΦΘ, με μικρού βαθμού αύξηση στο ρίσκο της μαζικής αιμορραγίας[24,28,31].

Αμφιλεγόμενος, ωστόσο, παραμένει ο ενδεδειγμένος χρόνος διακοπής των αντιπηκτικών, πέρα των 6 μηνών. Η επέκταση της αντιπηκτικής θεραπείας πέρα των 6 μηνών σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια και ένα επεισόδιο ΕΦΘ έχει απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα.

Η επέκταση της μακρόχρονης χορήγησης αντιπηκτικής θεραπείας τείνει να προτείνεται υπό προυποθέσεις. Είναι απόφαση που έγκειται στο κριτήριο του θεράποντος ιατρού και αφορά στον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Εξαρτάται από το είδος της κακοήθειας, τις θεραπείες που λαμβάνει ο ασθενής, την πρόγνωση αλλά και τη διαρκή επαναξιολόγηση του ρίσκου της θρόμβωσης, σε σχέση με το ρίσκο της αιμορραγίας. Η αντιπηκτική θεραπεία μπορεί να σταματήσει όταν ο ασθενής δεν βρίσκεται πια σε υψηλό κίνδυνο για υποτροπιάζοντα επεισόδια.

Τα από του στόματος αντιπηκτικά ή οι ΗΧΜΒ μπορούν εξίσου να χρησιμοποιηθούν. Μια πρόσφατη posthoc ανάλυση έδειξε ότι η μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία (>6 μήνες) με δελταπαρίνη ή ενδοξαμπάνη εμφανίζει χαμηλά ποσοστά υποτροπών και μαζικής αιμορραγίας, με παρόμοιο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας[32.]

Ως εκ τούτου, η επιλογή των αντιπηκτικών στηρίζεται, κυρίως, στο κλινικό κριτήριο αλλά και στην προτίμηση του ασθενούς, καθώς η συμμόρφωση με την αγωγή στις μακροχρόνιες θεραπείες είναι μείζονος σημασίας.

Τυχαία ανεύρεση πνευμονικής εμβολής σε κεντρικούς ή υποτμηματικούς κλάδους

Στην κλινική πράξη συχνά ανακύπτει το ερώτημα εάν πρέπει να θεραπεύσουμε μια πνευμονική εμβολή που ανευρέθηκε τυχαία στην αξονική θώρακος. Παρότι πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το 50% των πνευμονικών εμβολών σε καρκινοπαθείς ανευρίσκονται τυχαία, σε αξονική που γίνεται για κάποιον άλλο λόγο, τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι φτωχά σχετικά με την αντιμετώπισή τους[20]. Υπάρχουν μόνο 2 μελέτες σειράς, μια αναδρομική[33] και μια προοπτική[34], που και οι δύο έδειξαν μειωμένη θνητότητα και μειωμένο κίνδυνο για υποτροπιάζοντα επεισόδια σε ασθενείς που έλαβαν αντιπηκτική θεραπεία.

Επιπρόσθετα, ενδιαφέρον κλινικό ερώτημα αποτελεί η θεραπεία της πνευμονικής εμβολής (συμπτωματικής ή τυχαίας) σε υποτμηματικούς κλάδους, έναν ή και περισσότερους της πνευμονικής αρτηρίας, σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια. Ανάλυση της υποομάδας των καρκινοπαθών ασθενών από μελέτες στον γενικό πληθυσμό έδειξαν ότι η πρόγνωση είναι πανομοιότυπη σε πνευμονικές εμβολές, σε υποτμηματικούς και κεντρικότερους κλάδους και με παρόμοια ποσοστά υποτροπής. Προς ενίσχυση αυτού, αξίζει να σημειωθεί ότι ασθενείς με ενεργό κακοήθεια και ΕΦΘ που λαμβάνουν θεραπεία με ΗΧΜΒ έως και 6 μήνες, έχουν ρίσκο μαζικής αιμορραγίας 7.7%[25], ενώ στον γενικό πληθυσμό το ρίσκο υπολογίζεται στο 1.8%[35].

Λόγω απουσίας ισχυρών δεδομένων, στην τυχαία ανεύρεση πνευμονικής εμβολής, τόσο σε κεντρικούς όσο και σε υποτμηματικούς κλάδους (έναν ή και περισσότερους) και δεδομένου του υψηλού ρίσκου των καρκινοπαθών ασθενών για υποτροπιάζοντα επεισόδια, προτείνεται η θεραπεία, όπως ακριβώς ισχύει και για τη συμπτωματική πνευμονική εμβολή.

Ειδικές συνθήκες σε περίπτωση κακοήθειας και ΠΕ

Η ετερογένεια της ομάδας των καρκινοπαθών ασθενών, όσον αφορά στο είδος της κακοήθειας, στο στάδιο νόσου, στην τρέχουσα θεραπευτική ή άλλου είδους αγωγή που λαμβάνουν, δημιουργεί προβλήματα στη διαχείρισή τους, απαιτώντας αυξημένη επαγρύπνηση και προσοχή.

Πρέπει πάντα να λαμβάνουμε υπόψη τις πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, όπως χημειοθεραπευτικά ή ανοσοθεραπευτικά σχήματα. Επαγωγείς ή αναστολείς της p-γλυκοπρωτείνης είναι δυνατόν να αλληλεπιδράσουν με την ενδοξαμπάνη ή την

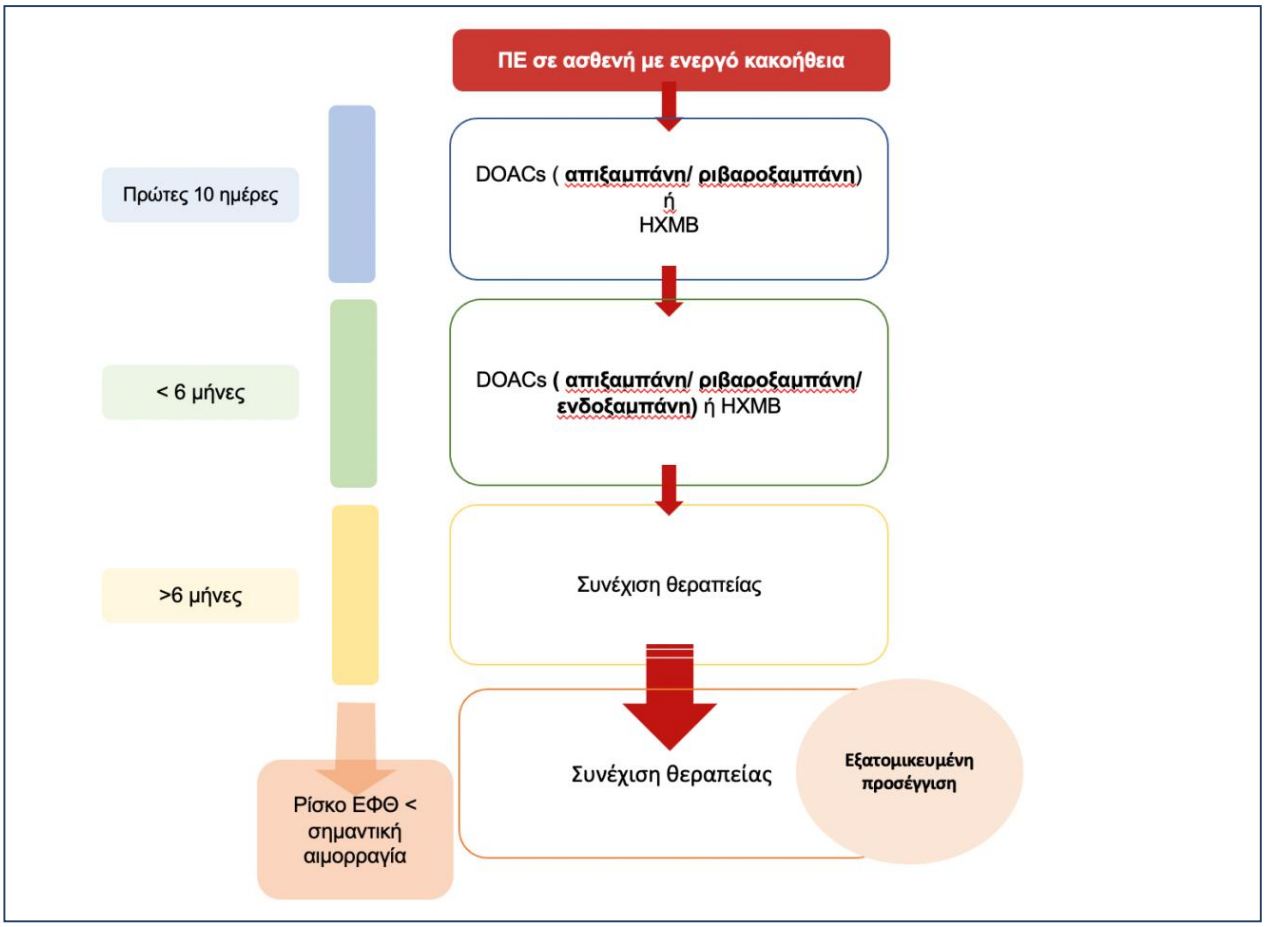
ριβαροξαμπάνη, όπως επίσης και οι αναστολείς/επαγωγείς του κυτοχρώματος p450 με την ριβαροξαμπάνη[36,37].

Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με κακοήθεια, συχνά, εμφανίζουν κυτταροπενίες, συνεπεία της ίδιας της νόσου ή/και της χημειοθεραπείας. Σε περίπτωση θρομβοπενίας, τα από του στόματος αντιπηκτικά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή[4,38]. Παράλληλα, οι ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία συχνά εμφανίζουν γαστρεντερολογικές διαταραχές, όπως ναυτία, εμέτους ή/ και διάρροιες, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η απορρόφηση των από του στόματος αντιπηκτικών.

Γαστρεντερολογική κακοήθεια. Ειδικά για αυτήν την κατηγορία των ασθενών, η χορήγηση των από του στόματος αντιπηκτικών απαιτεί μεγαλύτερη προσοχή, λόγω πιθανής δυσαπορρόφησης, αλλά και αυξημένου κίνδυνου αιμορραγίας, κυρίως σε περίπτωση ενεργών βλαβών στον βλεννογόνο.

Ενδοκράνια κακοήθεια. Οι ασθενείς με ενδοκράνια κακοήθεια εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο τόσο για θρομβωτικά επεισόδια όσο και για ενδοκράνια αιμορραγία. Γενικά, τείνουν να λαμβάνουν κανονικά αντιπηκτική θεραπεία σε περίπτωση θρομβωτικού επεισοδίου[38].

Κάποια μεμονωμένα στοιχεία καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας κατά τη χρήση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής, σε περιπτώσεις πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου και κάποιων γλοιωμάτων, αλλά όχι σε δευτεροπαθείς εστίες[39-42]. Επιπλέον, δεδομένα από μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη υποστηρίζουν ότι τα από του στόματος αντιπηκτικά σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας σε σχέση με τις ΗΧΜΒ[39] .



Εικόνα 1 Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με ενεργό κακοήθεια και Πνευμονική Εμβολή

Βιβλιογραφία

1. Farge, D., et al., *2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer.* Lancet Oncol, 2019. **20**(10): p. e566-e581.

2. Khorana, A.A., et al., *Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy.* J Thromb Haemost, 2007. **5**(3): p. 632-4.

3. Kuderer, N.M., et al., *A Validated Risk Score for Venous Thromboembolism Is Predictive of Cancer Progression and Mortality.* Oncologist, 2016. **21**(7): p. 861-7.

4. Lyman, G.H., et al., *American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer.* Blood Adv, 2021. **5**(4): p. 927-974.

5. Shimabukuro-Vornhagen, A., et al., *Critical care of patients with cancer.* CA Cancer J Clin, 2016. **66**(6): p. 496-517.

6. Khorana, A.A., et al., *Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study.* Cancer, 2005. **104**(12): p. 2822-9.

7. Lyman, G.H., et al., *Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis.* Oncologist, 2013. **18**(12): p. 1321-9.

8. Donnellan, E. and A.A. Khorana, *Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review.* Oncologist, 2017. **22**(2): p. 199-207.

9. Atkins, D., et al., *Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group.* BMC Health Serv Res, 2004. **4**(1): p. 38.

10. Guyatt, G., et al., *GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables.* J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 383-94.

11. Erkens, P.M. and M.H. Prins, *Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. CD001100.

12. Hakoum, M.B., et al., *Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2018. **1**: p. CD006649.

13. Young, A.M., et al., *Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D).* J Clin Oncol, 2018. **36**(20): p. 2017-2023.

14. Agnelli, G., et al., *Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer.* N Engl J Med, 2020. **382**(17): p. 1599-1607.

15. McBane Ii, R., et al., *Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. The ADAM VTE Trial.* Thromb Haemost, 2017. **117**(10): p. 1952-1961.

16. Buller, H.R., et al., *Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism.* N Engl J Med, 2003. **349**(18): p. 1695-702.

17. Buller, H.R., et al., *Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial.* Ann Intern Med, 2004. **140**(11): p. 867-73.

18. van Doormaal, F.F., et al., *Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: subgroup analysis of the Matisse clinical trials.* Thromb Haemost, 2009. **101**(4): p. 762-9.

19. Hull, R.D., et al., *Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer.* Am J Med, 2006. **119**(12): p. 1062-72.

20. Lee, A.Y.Y., et al., *Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2015. **314**(7): p. 677-686.

21. Lee, A.Y., et al., *Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer.* N Engl J Med, 2003. **349**(2): p. 146-53.

22. Agnelli, G., et al., *Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial.* J Thromb Haemost, 2015. **13**(12): p. 2187-91.

23. Prins, M.H., et al., *Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials.* Lancet Haematol, 2014. **1**(1): p. e37-46.

24. Raskob, G.E., et al., *Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism.* N Engl J Med, 2018. **378**(7): p. 615-624.

25. Francis, C.W., et al., *Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study.* J Thromb Haemost, 2015. **13**(6): p. 1028-35.

26. Jara-Palomares, L., et al., *Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TiCAT study.* Thromb Res, 2017. **157**: p. 90-96.

27. Marshall, A., et al., *Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m).* J Thromb Haemost, 2020. **18**(4): p. 905-915.

28. Agnelli, G., et al., *Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism.* N Engl J Med, 2013. **368**(8): p. 699-708.

29. Couturaud, F., et al., *Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2015. **314**(1): p. 31-40.

30. Kearon, C., et al., *A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism.* N Engl J Med, 1999. **340**(12): p. 901-7.

31. Schulman, S., et al., *Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism.* N Engl J Med, 2013. **368**(8): p. 709-18.

32. Di Nisio, M., et al., *Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study.* J Thromb Haemost, 2019. **17**(11): p. 1866-1874.

33. Peris, M., et al., *Outcome during and after anticoagulant therapy in cancer patients with incidentally found pulmonary embolism.* Eur Respir J, 2016. **48**(5): p. 1360-1368.

34. Kraaijpoel, N., et al., *Treatment and Long-Term Clinical Outcomes of Incidental Pulmonary Embolism in Patients With Cancer: An International Prospective Cohort Study.* J Clin Oncol, 2019. **37**(20): p. 1713-1720.

35. Carrier, M., et al., *Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism.* Ann Intern Med, 2010. **152**(9): p. 578-89.

36. Bellesoeur, A., et al., *Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: Clinical consequences.* Crit Rev Oncol Hematol, 2018. **129**: p. 102-112.

37. Li, A., et al., *Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants associated with adverse events in the real world: A systematic review.* Thromb Res, 2020. **194**: p. 240-245.

38. Key, N.S., et al., *Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update.* J Clin Oncol, 2020. **38**(5): p. 496-520.

39. Carney, B.J., et al., *Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors.* J Thromb Haemost, 2019. **17**(1): p. 72-76.

40. Donato, J., et al., *Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study.* Blood, 2015. **126**(4): p. 494-9.

41. Zwicker, J.I., R. Karp Leaf, and M. Carrier, *A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation.* J Thromb Haemost, 2016. **14**(9): p. 1736-40.

42. Al Megren, M., et al., *Management of venous thromboembolism in patients with glioma.* Thromb Res, 2017. **156**: p. 105-108.

8. Θρόμβωση που σχετίζεται με εγκυμοσύνη

Μαρία Μπολάκη, Θωμάς Βρεκούσης, Ιωάννα Μητρούσκα

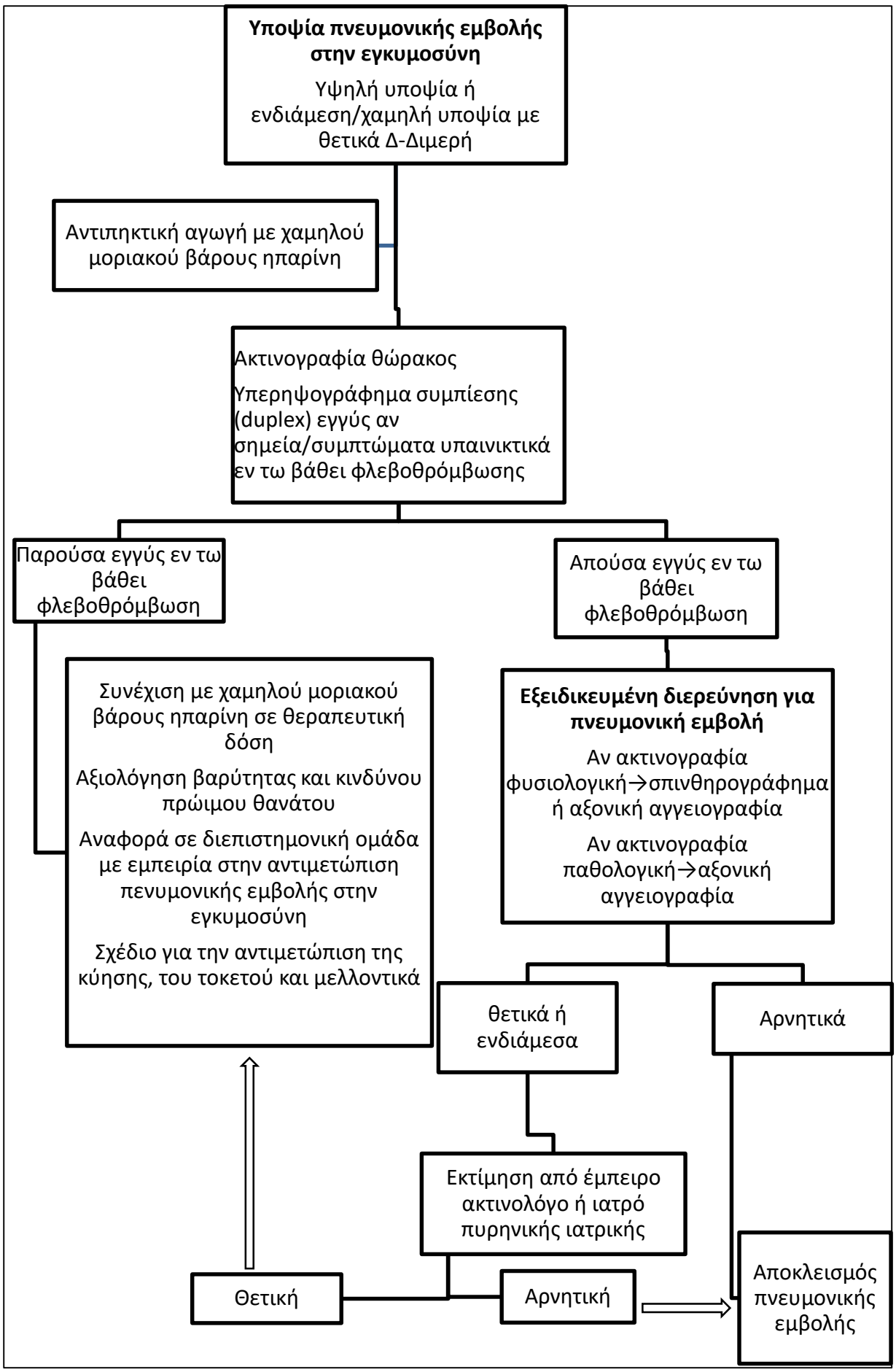
Επιδημιολογία-Παράγοντες Κινδύνου

Σύμφωνα με μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη διάρκειας 30 ετών, ο σχετικός κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής σε έγκυες γυναίκες ή μετά τον τοκετό ήταν 4.29 και η συνολική επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολής ήταν 199.7 ανά 100.000 γυναίκες-έτη. Η πνευμονική εμβολή ήταν σχετικά ασυνήθης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έναντι της περιόδου μετά τον τοκετό[1]. Παρομοίως, μια άλλη μελέτη κατέδειξε υψηλότερο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και τις τρεις πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό [2]. Η πνευμονική εμβολή συνιστά το 10% των αιτίων θανάτου στις έγκυες γυναίκες σύμφωνα με μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες[3]. Το ίδιο καταδεικνύει και μια πιο πρόσφατη μελέτη, όπου σε πνευμονική εμβολή οφείλεται το 9,2% όλων των θανάτων, σχετιζόμενων με την εγκυμοσύνη ή 1,5 θάνατοι ανά 100.000 ζωντανές γεννήσεις[4]. Σύμφωνα με ένα μοντέλο πολλών μεταβλητών, οι πιο ισχυροί παράγοντες κινδύνου για πνευμονική εμβολή κατά την εγκυμοσύνη ήταν η επείγουσα καισαρική τομή, η γέννηση νεκρών εμβρύων, οι συννοσηρότητες, οι κιρσοί, η προεκλαμψία/εκλαμψία και η λοίμωξη μετά τον τοκετό[5]. Η Κίνα πρόκειται να εγκαθιδρύσει ένα εργαλείο αξιολόγησης του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής κατά την εγκυμοσύνη, μέσω μελέτης που περιλαμβάνει τη συμμετοχή 13.000 εγκύων[6]. Επιπρόσθετα μια Σουηδική μελέτη κατέδειξε ότι ο κίνδυνος πνευμονικής εμβολής είναι αυξημένος σε περιπτώσεις εξωσωματικής γονιμοποιήσης κατά το πρώτο τρίμηνο. Αν και ο κίνδυνος σε απόλυτες τιμές είναι χαμηλός, με δεδομένο ότι σχετίζεται με υψηλή θνητότητα θα πρέπει να υπάρχει επαγρύπνηση και έγκαιρη αντιμετώπιση[7].

Διάγνωση

Η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι δύσκολη υπόθεση, καθώς τα συμπτώματα συχνά προσομοιάζουν με αυτά της φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Τα διαστήματα αναφοράς για τα Δ-Διμερή για κάθε τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι διαφορετικά από αυτά που χρησιμοποιούνται για τον κοινό πληθυσμό[8]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής προοπτικής μελέτης, η πνευμονική εμβολή στις εγκυμονούσες μπορεί να αποκλειστεί με ασφάλεια,

χρησιμοποιώντας μια στρατηγική που βασίζεται στην κλινική πιθανότητα, τα Δ-Διμερή, το υπερηχογράφημα συμπίεσης των κάτω άκρων και την αξονική αγγειογραφία πνεύμονα[9]. Μια μεταγενέστερη μελέτη έδειξε ότι ο προσαρμοσμένος στην εγκυμοσύνη YEARS διαγνωστικός αλγόριθμός για όλα τα τρίμηνα κύησης μπορεί να αποκλείσει την πνευμονική εμβολή, αποφεύγοντας τη διενέργεια αξονικής αγγειογραφίας πνεύμονα σε 32-65% των ασθενών[10]. Η δευτερογενής ανάλυση της DiPEP (Diagnosis of Pulmonary Embolism in Pregnancy) έδειξε ότι οι στρατηγικές που χρησιμοποιούν την κλινική πιθανότητα και τα Δ-Διμερή έχουν περιορισμένη διαγνωστική ακρίβεια για να αποκλείσουν την πνευμονική εμβολή στην εγκυμοσύνη, με άγνωστες κλινικές συνέπειες[11]. Όσον αφορά στις απεικονιστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης χαμηλής δόσης και η αξονική πνευμονική αγγειογραφία έχουν καλή απόδοση[12]. Τόσο το φυσιολογικό σπινθηρογράφημα όσο και η αρνητική αξονική πνευμονική αγγειογραφία μπορούν να αποκλείσουν με ασφάλεια την πνευμονική εμβολή στην εγκυμοσύνη[13–17]. Το σπινθηρογράφημα σχετίζεται με χαμηλότερη έκθεση σε ακτινοβολία για τη μητέρα και το βρέφος και επί αρνητικής ακτινογραφίας θώρακος αποτελεί την πρώτη επιλογή[12]. Με τις νεότερες τεχνικές που έχουν εφαρμοστεί στον τομέα της αξονικής αγγειογραφίας πνεύμονα, η δόση της ακτινοβολίας που χορηγείται, συνολικά, στο μαστό της μητέρας έχει μειωθεί σημαντικά[18–20]. Σε μια περίοδο 17 ετών η χρήση της αξονικής αγγειογραφίας έχει αυξηθεί ενώ η δόση της ακτινοβολίας έχει μειωθεί κατά 1/3[21]. Το ventilation/perfusion single photon emission computed tomography έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής και σχετίζεται με χαμηλή δόση ακτινοβολίας[22]. Αντίθετα, η μαγνητική πνευμονική αγγειογραφία δεν έχει θέση στην καθημερινή διάγνωση της πνευμονικής εμβολής[23]. Ένας διαγνωστικός αλγόριθμός, όταν υπάρχει υποψία πνευμονικής εμβολής σε εγκυμονούσες ή σε γυναίκες ≤ 6 εβδομάδες από τον τοκετό παρέχεται στον πίνακα 1[24].


Υποψία πνευμονικής εμβολής στην εγκυμοσύνη
Υψηλή υποψία ή ενδιάμεση/χαμηλή υποψία με θετικά Δ-Διμερή
Αντιπηκτική αγωγή με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη
Ακτινογραφία θώρακος
Υπερηψογράφημα συμπίεσης (duplex) εγγύς αν σημεία/συμπτώματα υπαινικτικά εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης
Παρούσα εγγύς εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
Απούσα εγγύς εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
Συνέχιση με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη σε θεραπευτική δόση
Αξιολόγηση βαρύτητας και κινδύνου πρώιμου θανάτου
Αναφορά σε διεπιστημονική ομάδα με εμπειρία στην αντιμετώπιση πενυμονικής εμβολής στην εγκυμοσύνη
Σχέδιο για την αντιμετώπιση της κύησης, του τοκετού και μελλοντικά
Εξειδικευμένη διερεύνηση για πνευμονική εμβολή
Αν ακτινογραφία φυσιολογική→σπινθηρογράφημα ή αξονική αγγειογραφία
Αν ακτινογραφία παθολογική→αξονική αγγειογραφία
θετικά ή ενδιάμεσα
Αρνητικά
Εκτίμηση από έμπειρο ακτινολόγο ή ιατρό πυρηνικής ιατρικής
Θετική
Αρνητική
Αποκλεισμός πνευμονικής εμβολής

Θεραπεία

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας συστηματικής ανασκόπησης και μετά-ανάλυσης, η αντιπηκτική θεραπεία κατά την εγκυμοσύνη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της υποτροπής επεισοδίων φλεβοθρόμβωσης και έχει ένα αποδεκτό προφίλ ασφαλείας, όσον αφορά στην εμφάνιση αιμορραγιών[25]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, ως θεραπεία εκλογής για την πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής στην εγκυμοσύνη[26,27]. Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες δεν διασχίζουν τον πλακούντα και λόγω διαταραγμένης φαρμακοκινητικής κατά την εγκυμοσύνη συστήνεται να δίνονται δύο φορές ημερησίως. Ενώ δε συστήνεται η συχνή μέτρηση του anti-Xa παράγοντα, ίσως χρειαστεί για τιτλοποίηση της δόσης, ενώ ο έλεγχος των αιμοπεταλίων, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια, χρειάζεται για τη διάγνωση πιθανής θρομβοπενίας, επαγόμενης από ηπαρίνη[28]. Σε αντίθεση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, η παρατεταμένη χρήση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης κατά την εγκυμοσύνη δε σχετίζεται με μείωση της οστικής πυκνότητας, οστεοπόρωση ή οστεοπορωτικά κατάγματα[29]. Η χρήση της φονταπαρινόξης, επειδή είναι δυνατόν να διαπεράσει τον πλακούντα invivo στην εγκυμοσύνη, θα πρέπει να περιοριστεί στις γυναίκες που δεν έχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές, όπως σε περίπτωση θρομβοπενίας, επαγόμενης από την ηπαρίνη τύπου 2 και στη σοβαρή αλλεργική αντίδραση στην ηπαρίνη[30]. Οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ διασχίζουν τον πλακούντα και η χρήση τους συνδέεται με ανωμαλίες στο έμβρυο, ανάλογα με το τρίμηνο της κύησης [26]. Τα νεότερα από τους στόματος αντιπηκτικά, γενικά, δεν ενδείκνυνται στην εγκυμοσύνη και κάθε έκθεση σε οποιαδήποτε κατηγορία νεότερου από του στόματος αντιπηκτικού, κατά την εγκυμοσύνη, θα πρέπει να αναφέρεται και να καταγράφεται[31]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι έχουν διατυπωθεί οδηγίες και αλγόριθμοι για τη διαχείριση εγκύων που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή προγεννητικά, περιγγενητικά και μετά τον τοκετό[32]. Ο κίνδυνος επισκληριδίου αιματώματος, κατά τη διάρκεια νευροαξονικής αναισθησίας σε έγκυες που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή είναι υπαρκτός και χρειάζεται η συμβολή διαφόρων ειδικοτήτων για την τελική απόφαση, λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη και τους κινδύνους[33,34]. Η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό και η ελάχιστη διάρκεια θεραπείας

είναι οι τρεις μήνες[27]. Η μαζική πνευμονική εμβολή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή την περίοδο μετά τον τοκετό είναι σπάνιο αλλά δραματικό γεγονός. Η θρομβόλυση συστήνεται μόνο σε περιπτώσεις σοβαρής υπότασης ή σοκ[26]. Περιπτώσεις θρομβόλυσης κατά την εγκυμοσύνη έχουν σχετιστεί με υψηλή επιβίωση για τη μητέρα και το έμβρυο, ωστόσο συνυπάρχει υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας, με αποτέλεσμα να εφαρμόζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές, αν είναι διαθέσιμες (ECMO, θρομβεκτομή)[35]. Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχει μεγάλη ανομοιογένεια στην ποιότητα των κατευθυντήριων οδηγιών για την πρόληψη και θεραπεία της πνευμονικής εμβολής κατά την εγκυμοσύνη, όπως προέκυψε από τη σύγκριση 15 οδηγιών από 13 οργανισμούς[36].

Βιβλιογραφία

1. Heit J, Kobbervig C, James A, et al. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during. *Ann Intern Med* 2005; 143: 697–706.

2. Sultan AA, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: A population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012; 156: 366–373.

3. Berg CJ, Callaghan WM, Henderson Z, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1230.

4. Abe K, Kuklina E V., Hooper WC, et al. Venous thromboembolism as a cause of severe maternal morbidity and mortality in the United States. *Semin Perinatol* 2019; 43: 200–204.

5. Sultan AA, West J, Grainge MJ, et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: Multinational cohort study. *BMJ*; 355. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1136/bmj.i6253.

6. Chen Y, Dai Y, Song J, et al. Establishment of a risk assessment tool for pregnancy-associated venous thromboembolism and its clinical application: Protocol for a prospective observational study in Beijing. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19: 1–8.

7. Henriksson P, Westerlund E, Wallen H et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. BMJ 2013;346e8632

8. Ercan Ş, Özkan S, Yücel N, et al. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Neonatal Med* 2015; 28: 983–987.

9. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 2018; 169: 766–773.

10. Roth CK. Pregnancy-Adapted years algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *MCN Am J Matern Nurs* 2019; 44: 302A.

11. Goodacre S, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, et al. Accuracy of PE rule-out strategies in pregnancy: Secondary analysis of the DiPEP study prospective cohort. *Emerg Med J* 2020; 37: 423–428.

12. Sheen JJ, Haramati LB, Natenzon A, et al. Performance of Low-Dose Perfusion Scintigraphy and CT Pulmonary Angiography for Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Chest* 2018; 153: 152–160.

13. T.E. VM, L.J.J. S, P.G. DJ, et al. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy-a Cochrane Systematic Review of diagnostic test accuracy. *Thromb Res* 2017; 151: S107.

14. Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1170.

15. Ramsay R, Byrd L, Tower C et al. The problem of pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. *BJH* 2015;170-727-736

16. Bourjeily G, Khalil H, Raker C, et al. Outcomes of negative multidetector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung* 2012; 190: 105–111.

17. Tromeur C, van der Pol LM, Le Roux PY, et al. Computed tomography pulmonary angiography versus ventilation-perfusion lung scanning for diagnosing pulmonary embolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2019; 104: 176–188.

18. Mitchell DP, Rowan M, Loughman E, et al. Contrast monitoring techniques in CT pulmonary angiography: An important and underappreciated contributor to breast dose. *Eur J Radiol* 2017; 86: 184–189.

19. Shahir K, McCrea JM, Losano LA et al. Reduced z-axis technique for CT pulmonary angiography in pregnancy-validation for practical use and dose reduction. *Emerg Radiol* 2015;22:651-656

20. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, et al. Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: Comparison of radiation risks. *J Nucl Med* 2014; 55: 1273–1280.

21. Rotzinger DC, Dunet V, Ilic V, et al. Pulmonary embolism during pregnancy: a 17-year single-center retrospective MDCT pulmonary angiography study. *Eur Radiol* 2020; 30: 1780–1789.

22. Bajc M, Neilly JB, Miniati M et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1356-1370

23. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: A multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010; 152: 434–443.

24. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543–603.

25. Romualdi E, Dentali F, Rancan E et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012;11:270-281

26. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. *2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy*. 2018. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340.

27. Bates SM, Greer A, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e691S-e736S.

218. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A et al. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *BJH* 2006;133:19-34

29. Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM, et al. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res* 2016; 143: 122–126.

30. Dempfle C-EH. Minor Transplacental Passage of Fondaparinux in Vivo. *N Engl J Med* 2004; 350: 1914–1915.

31. Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S et al. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis;*14:1673-1676

32. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg* 2018; 126: 928–944.

33. Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ, et al. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving thromboprophylaxis with unfractionated or low-molecular-weight heparin: A systematic review of spinal epidural hematoma. *Anesth Analg* 2017; 125: 223–231.

34. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: Recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 999–1015.

35. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H et al. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2017;15:1942-1950

36. Zheng J, Chen Q, Fu J, et al. Critical appraisal of international guidelines for the prevention and treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19: 1–10.

9. Αντιμετώπιση ΠΕ σε ασθενείς με παχυσαρκία (BMI>30 kg/m^2)

Γκιρτοβίτης Φώτης

1. Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι το αυξημένο σωματικό βάρος (BMI >30 kg/m^2) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, και καθώς το ποσοστό των παχύσαρκων ατόμων αυξάνεται παγκοσμίως, είναι δεδομένο πως όλο και συχνότερα θα βρισκόμαστε μπροστά σε υπέρβαρους ασθενείς με πνευμονική εμβολή, που θα χρήζουν αντιμετώπισης με αντιπηκτική αγωγή.

Η έλλειψη επαρκών κλινικών δεδομένων στους παχύσαρκους ασθενείς, καθώς αυτοί συνήθως εξαιρούνται από τις κλινικές μελέτες ή υποεκπροσωπούνται, αλλά και το γεγονός της μεταβολής των φαρμακοκινητικών παραμέτρων σ' αυτούς, όπως π.χ. του χρόνου ημίσειας ζωής, του όγκου κατανομής ή της κάθαρσης των φαρμάκων, καθιστούν την εφαρμογή της αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς, μια ιδιαίτερη πρόκληση.

Τα κλασικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, όπως είναι η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και οι αντιβιταμίνες Κ, ελέγχονται με το INR και τον ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης, αντίστοιχα, η χορήγηση των ΧΜΒΗ και του Fondaparinux χορηγούνται σε δόση, η οποία προσαρμόζεται σύμφωνα με το βάρος του ασθενή, ενώ τα DOACs χορηγούνται, συνήθως, σε σταθερή δόση. Στους παχύσαρκους ασθενείς υπάρχει προβληματισμός σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, κυρίως των DOACs, καθώς αυτά δίνονται σε συγκεκριμένη δόση, ανεξάρτητα από το βάρος του ασθενή και ο έλεγχός των επιπέδων τους στο πλάσμα δεν αποτελεί συνήθη καθημερινή πρακτική.

Στη συνέχεια, αναφέρονται τα καθιερωμένα για την αντιμετώπιση της πνευμονικής εμβολής και στους παχύσαρκους ασθενείς αντιπηκτικά φάρμακα, δίδοντας έμφαση στη δοσολογία, τον τρόπο χορήγησής τους, καθώς και στις ιδιαιτερότητες του καθενός.

2. Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (Unfractionated Heparin - UFH)

Το συνηθισμένο σχήμα χορήγησης της κλασικής ηπαρίνης για την αντιμετώπιση της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με κανονικό σωματικό βάρος, αποτελείται από μία

αρχική ενδοφλέβια bolus δόση των 80 U/Kg βάρους σώματος, ακολουθούμενη από μία στάγδην ενδοφλέβια συνεχή έγχυση των 18 U/Kg/h. Στη συνέχεια, η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με τα αποτελέσματα του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), ώστε αυτός να είναι 1,5 με 2,5 φορές μεγαλύτερος του μάρτυρα.

Στους παχύσαρκους ασθενείς, ενώ αυξάνεται το συνολικό βάρος σώματος, η περιεκτικότητα του λιπώδους ιστού σε αίμα ανά χιλιόγραμμο βάρος σώματος, είναι σημαντικά μικρότερη από την περιεκτικότητα του υπόλοιπου ιστού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, εάν για τον υπολογισμό της δόσης της ηπαρίνης χρησιμοποιηθεί το συνολικό βάρος σώματος, να χορηγηθεί μεγαλύτερη από την πραγματικά απαιτούμενη δόση ηπαρίνης, κάτι το οποίο όχι σπάνια, μπορεί να οδηγήσει σε υπερθεραπευτικές τιμές του aPTT και σε εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών.

Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψη τα παραπάνω, συνιστάται στους παχύσαρκους ασθενείς για την επίτευξη θεραπευτικού aPTT, μετά την αρχική bolus ενδοφλέβια δόση των 80 U/Kg, η χορήγηση τροποποιημένων δόσεων ηπαρίνης, ανάλογα με το σωματικό βάρος, σύμφωνα με το παρακάτω σχήμα[1,2].

Βάρος σώματος (Kg)	**Δόση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (U/Kg/h)**
100 – 125	14,6 ± 2,7
125 – 150	13,0 ± 2,5
> 150	11,3 ± 2,7

Κι ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις αντιμετώπισης της πνευμονικής εμβολής, η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη έχει αντικατασταθεί από τις ΧΜΒΗ, η κλασσική ηπαρίνη παραμένει η θεραπεία εκλογής και στους παχύσαρκους ασθενείς, στις περιπτώσεις βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας, σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, στις περιπτώσεις όπου μπορεί να απαιτηθεί άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης, καθώς και σε ασθενείς με ενδιάμεσου-υψηλού κινδύνου πνευμονική εμβολή, οι οποίοι ενδέχεται να χρειαστούν θρομβόλυση ή θρομβεκτομή[1,2].

3. Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη (ΧΜΒΗ)

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, για την αντιμετώπιση της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με BMI πάνω από 30 kg/m^2, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι ΧΜΒΗ σε θεραπευτική δόση, η οποία θα πρέπει να προσαρμόζεται στο σωματικό βάρος του ασθενούς.

Έτσι, σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η δόση για την ενοξαπαρίνη (Clexane) είναι 1 mg/kg δύο φορές την ημέρα ή 1,5 mg/kg, όταν χορηγείται μία φορά την ημέρα. Συνιστάται η χορήγηση της ενοξαπαρίνης να γίνεται δύο φορές την ημέρα, έτσι ώστε αφενός μεν να μοιράζεται η πολύ υψηλή δόση που απαιτείται στους παχύσαρκους ασθενείς, με σκοπό αυτή να μπορεί να χορηγηθεί ευχερέστερα και αφετέρου να αποφεύγεται η πρόκληση ενός υψηλού ημερήσιου peak του αντιπηκτικού στην κυκλοφορία, κάτι που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται, όταν η ενοξαπαρίνη χορηγείται σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή και ακραίο σωματικό βάρος με BMI >40 kg/m^2. Τότε η ημερήσια δόση της θα πρέπει να ελαττωθεί στα 0,8 mg/kg ανά ημέρα. Αυτή η ανάγκη προκύπτει από την παρατήρηση ότι, όταν η ενοξαπαρίνη χορηγηθεί στη δόση του 1 mg/kg, σε ασθενείς με BMI πάνω από 40 kg/m^2 , σχετίζεται με συχνότερη εμφάνιση αιμορραγικών επεισοδίων και υπερθεραπευτικών επιπέδων της anti-Xa δραστικότητας.

Η δόση για τη δαλτεπαρίνη (Fragmin) είναι 200 IU/Kg, χορηγούμενη μία φορά την ημέρα ή 100 IU/Kg, χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα. Προτείνεται η χορήγησή της να γίνεται δύο φορές την ημέρα, κυρίως σε ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Πάντως, η ημερήσια δόση της δαλτεπαρίνης, σύμφωνα με τις οδηγίες του φαρμάκου, δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 18.000 IU την ημέρα.

Η τινζαπαρίνη (Innohep) χορηγείται στη δόση των 175 IU/Kg αποκλειστικά μία φορά την ημέρα.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των ΧΜΒΗ, που υπολογίζονται με τον παραπάνω τρόπο, έχει επιβεβαιωθεί στις διάφορες μελέτες, για την ενοξαπαρίνη σε ασθενείς μέχρι ολικό βάρους σώματος τα 144 Kg ή BMI έως 48 kg/m^2, για την δαλτεπαρίνη μέχρι τα 190 Kg ή BMI έως 58 kg/m^2 και για την τινζαπαρίνη μέχρι τα 165 Kg ή BMI έως 61 kg/m^2.

Η μπεμιπαρίνη (Ivormax) δεν έχει ως ένδειξη την αντιμετώπιση της πνευμονικής εμβολής και για τον λόγο αυτό δεν μπορεί να προταθεί κάποιο δοσολογικό σχήμα.

Σε όλους τους παχύσαρκους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική δόση ΧΜΒΗ, θα πρέπει να γίνεται μέτρηση της anti-Xa δραστικότητας, με αιμοληψία που θα πραγματοποιείται τέσσερις ώρες μετά την τελευταία υποδόρια χορήγηση της ηπαρίνης.

Τα θεραπευτικά επίπεδα της anti-Xa δραστικότητας, όταν η ΧΜΒΗ χορηγείται δύο φορές την ημέρα, θα πρέπει να κυμαίνονται μεταξύ 0,6 και 1 anti-Xa U/ml, ενώ όταν η ηπαρίνη χορηγείται μία φορά την ημέρα τα επίπεδα της anti-Xa δραστικότητας θα πρέπει να κυμαίνονται μεταξύ 1 και 2 anti-Xa U/ml[3,4].

4. Fondaparinux (Arixtra)

Ο συνθετικός πεντασακχαρίτης Fondaparinux έχει λάβει έγκριση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με βάρος σώματος πάνω από 100 Kg στη σταθερή δόση των 10 mg μία φορά την ημέρα, καθώς, όπως έδειξε η μελέτη Matisse, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δόσης των 10 mg σε ασθενείς >100 Kg ήταν εφάμιλλη αυτής των 7,5 mg σε ασθενείς με βάρος σώματος <100 Kg.

Από την ανάλυση υποπληθυσμού της μελέτης με BMI >30 kg/m^2, διαπιστώθηκε ότι η υποδόρια χορήγηση του Fondaparinux μια φορά την ημέρα, σε δόση 10 mg, κατά την αρχική φάση της θεραπείας της πνευμονικής εμβολής, για τουλάχιστον 5 ημέρες και μέχρι η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνη Κ, φτάσει σε θεραπευτικά επίπεδα, ήταν τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματική και ασφαλής, όπως και στους ασθενείς με πνευμονική εμβολή και BMI <30 kg/m^2.

Το μέσο βάρος των ασθενών της μελέτης Matisse, στην ομάδα των ατόμων άνω των 100kg, ήταν 110 Kg, με τον βαρύτερο ασθενή να ζυγίζει 175 Kg, ενώ το μέσο BMI στην ομάδα των ασθενών με BMI πάνω από 30, ήταν 33 kg/m^2, με το υψηλότερο να ξεπερνά το 80. Βάσει των στοιχείων αυτών, δεν προτείνεται η αντιμετώπιση των βαρύτερων ή ιδιαίτερα παχύσαρκων ασθενών με δόσεις μεγαλύτερες των 10mg, από τη στιγμή, μάλιστα, που πρόκειται για ένα φάρμακο με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής χωρίς διαθέσιμο αντίδοτο[5,6,7].

5. Αντιβιταμίνες Κ

Οι αντιβιταμίνες Κ αποτελούν μια καλά δοκιμασμένη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της πνευμονικής εμβολής και στους παχύσαρκους ασθενείς. Η έναρξη των αντιβιταμινών Κ γίνεται ταυτόχρονα με μη κλασματοποιημένη ή ΧΜΒ ηπαρίνη ή fondaparinux. Η ηπαρίνη ή το fondaparinux συνεχίζονται μέχρι να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα INR και για διάστημα όχι μικρότερο των 5 ημερών.

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την επίτευξη θεραπευτικού INR μπορεί να απαιτηθεί σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στους ασθενείς αυτούς, όπως και ότι για τη διατήρηση του επιθυμητού INR, συνήθως είναι απαραίτητες υψηλότερες ημερήσιες δόσεις, από ότι στους ασθενείς κανονικού βάρους.

6. Από του στόματος άμεσης δράσης αντιπηκτικά - Direct Oral Anticoagulants (DOACs)

Σύμφωνα με τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της διεθνούς εταιρείας θρόμβωσης και αιμόστασης (International Society of Thrombosis and Hemostasis - ISTH) του 2021 για τη χρήση των DOACs σε παχύσαρκους ασθενείς με πνευμονική εμβολή, ορισμένα από τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά θεωρούνται μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή[10].

Σύμφωνα με τις οδηγίες, το Apixaban και το Rivaroxaban μπορούν να χορηγηθούν σε παχύσαρκους ασθενείς με BMI πάνω από 30 kg/m^2 ή βάρος σώματος πάνω από 120kg, στις συνηθισμένες δόσεις, όπως και στους υπόλοιπους ασθενείς, χωρίς να απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης, ανεξάρτητα από το BMI και το βάρος σώματός τους.

Η συστηματική παρακολούθηση των επιπέδων των φαρμάκων αυτών στον ορό, όπως είχε προταθεί σε παλαιότερες οδηγίες, δεν συνιστάται, καθώς θεωρείται πως δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το πως τα ανευρισκόμενα επίπεδα δύνανται να επηρεάσουν τις θεραπευτικές αποφάσεις για τη συνέχιση της αγωγής.

Για τη μακροχρόνια, μετά την αρχική εξάμηνη, αντιπηκτική αγωγή, όσον αφορά το Rivaroxaban, σύμφωνα με τη μελέτη των Weitz και συν. θα μπορούσε η δόση να ελαττωθεί, όπως και στους ασθενείς κανονικού βάρους, από τα 20mg στα 10mg, για ασθενείς με BMI >30 kg/m^2, αφού διαπιστώθηκε ότι οι δύο αυτές δόσεις είχαν την ίδια

αποτελεσματικότητα και την ίδια ασφάλεια και στους ασθενείς αυτούς. Για ασθενείς όμως με BMI >40 kg/m^2 δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, καθώς οι ασθενείς αυτοί υποεκπροσωπούνται στη συγκεκριμένη μελέτη και για τον λόγο αυτό δεν συνιστάται μείωση της δόσης μετά το εξάμηνο[11,12].

Όσον αφορά στο Apixaban, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή δεδομένα, βάσει των οποίων θα μπορούσε να στηριχθεί η σύσταση για μείωση της δόσης από τα 5 mg στα 2,5 mg δύο φορές την ημέρα, μετά την αρχική εξαμηνιαία αγωγή, σε ασθενείς με BMI πάνω από 30 kg/m^2[2,13].

Η χρήση των άλλων DOACs, όπως του Dabigatran και του Edoxaban, μπορεί να γίνει σε παχύσαρκους ασθενείς με πνευμονική εμβολή και BMI μέχρι 40 kg/m^2 ή βάρος σώματος μέχρι 120 kg, ενώ δεν συνιστάται, τουλάχιστον επί του παρόντος, για τη θεραπεία των παχύσαρκων ασθενών με BMI πάνω από 40 kg/m^2, λόγω ανεπαρκών κλινικών, φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών δεδομένων[10].

Βιβλιογραφία

1. Riney J., Hollands J., et al. Identifying Optimal Initial Infusion Rates for Unfractionated Heparin in Morbidly Obese Patients. Ann Pharma 2010; 44:1141-51

2. Christopher G., Barras M., et al. Unfractionated heparin dosing in obese patients. Int J Clin Pharm 2020; 42:462-473

3. Abildgaard A., Madsen S., et al. Dosage of Anticoagulants in Obesity: Recommendations Based on a Systematic Review. Semin Thromb Hemost 2020; 46:932-969

4. Debbie Thomson. What factors should be considered when using LMWH to treat venous thromboembolism in patients with high body weight? NHS Greater Glasgow and Clyde Guidelines, Published 14 Sep 2020

5. Davidson L, Büller R, et al. Matisse Investigators. Effect of obesity on outcomes after fondaparinux, enoxaparin, or heparin treatment for acute venous thromboembolism in the Matisse trials. J Thromb Haemost 2007; 5:1191-1194

6. Harry R. Buller, the MATISSE Investigators. Efficacy and Safety of Fondaparinux (Arixtra®) in the Initial Treatment of Venous Thromboembolism in Obese Patients. Blood 2004; 10411:706

7. Smythe A., Priziola J., et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016; 41:165-186

8. Alshammari A., Altuwayjiri A., et al. Warfarin Dosing Requirement According to Body Mass Index. Cureus 2020; 12:11047

9. Self H., Wallace J., et al. Effect of body weight on dose of vitamin K antagonists. South Med J 2015; 108:637-643

10. Karlyn M., Beyer-Westendorf J., et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. Thromb Haemost 2021; 19:1874-1882

11. Costa OS, Beyer-Westendorf J., et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in obese patients with acute venous thromboembolism: analysis of electronic health record data. J Thromb Thrombolysis 2021; 51:349-358

12. Weitz J., Lensing A., et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2017; 376:1211-1222

13. Cohen A., Sah J., et al. Effectiveness and safety of apixaban vs. warfarin in venous thromboembolism patients with obesity and morbid obesity. J Clin Med 2021; 10:200-211

10. Μακροπρόθεσμες Επιπλοκές της Πνευμονικής Εμβολής

Γεωργία Πίτσιου

Η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση μετά από οξεία πνευμονική εμβολή (ΠΕ) αποδεικνύει ότι σχεδόν το ήμισυ των ασθενών εξακολουθούν να παρουσιάζουν χρόνια δύσπνοια, λειτουργικό περιορισμό ή/και επηρεασμένη ποιότητα ζωής, ακόμη και πολλά έτη μετά το οξύ επεισόδιο. Ατελής λύση του θρόμβου παρατηρείται στο ένα τέταρτο έως και το ένα τρίτο των ασθενών σε απεικονιστικές μεθόδους. Επιπρόσθετα, οι πιέσεις στην πνευμονική κυκλοφορία και η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας παραμένουν επηρεασμένες, παρά την επαρκή αντιπηκτική αγωγή, σε ποσοστό 10-30% των ασθενών, ενώ το 2-3%, τελικά, διαγιγνώσκεται με χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, που αποτελεί την πλέον σοβαρή εκδήλωση στο φάσμα των μακροπρόθεσμων επιπλοκών της οξείας ΠΕ.

Λύση του θρόμβου μετά από οξεία ΠΕ

Διαδοχικές αγγειογραφίες πνεύμονα και σπινθηρογραφήματα αιμάτωσης, μετά από οξεία ΠΕ δείχνουν ότι, ενώ η λύση του θρόμβου είναι αμελητέα μέσα στις 2 πρώτες ώρες από την έναρξη της θεραπευτικής ηπαρίνης, φτάνει το 10% μετά 24 ώρες, 40% μετά 7 ημέρες και 50% μετά 2-4 εβδομάδες. Εντούτοις, ο ρυθμός της μακροπρόθεσμης λύσης του θρόμβου παραμένει αμφιλεγόμενο θέμα στα αποτελέσματα των μελετών. Πλήρης λύση του θρόμβου αναφέρεται σε ποσοστό 70-85% όλων των ασθενών, 6-12 μήνες μετά την αρχική διάγνωση της οξείας ΠΕ. Ειδικότερα, όμως, μελέτες που βασίζονται στα αποτελέσματα της απεικόνισης με σπινθηρογράφημα αιμάτωσης δείχνουν ότι μέχρι και 50% των ασθενών παρουσιάζουν εμμένοντα ελλείμματα της αιμάτωσης, μέχρι και 6 μήνες μετά την αρχική ΠΕ. Η κλινική επίπτωση της υπολειμματικής θρομβωτικής απόφραξης ποικίλλει και κυμαίνεται από απολύτως ασυμπτωματικούς ασθενείς μέχρι τη διάγνωση της εγκατεστημένης χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης. Επιπλέον, κάποια από τα εμμένοντα ελλείμματα αιμάτωσης μπορεί να προϋπάρχουν του οξέος επεισοδίου, δυσχεραίνοντας περαιτέρω την κλινική τους αξιολόγηση. Να σημειωθεί ότι η λύση του θρόμβου φτάνει σε μία φάση επιπέδωσης (plateau) 3 μήνες μετά την έναρξη θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής, καθώς πολύ μικρή βελτίωση μπορεί να σημειωθεί μετά από αυτό το χρονικό στιγμιότυπο, υποδηλώνοντας έτσι ότι τυχόν υπολειμματικοί θρόμβοι έχουν οργανωθεί σε ουλώδες υλικό που δε λύεται περαιτέρω και προσκολλάται στο τοίχωμα του αγγείου.

Σύνδρομο μετά ΠΕ (Post-PE syndrome)

Ασθενείς που προσέρχονται για επανεκτίμηση 6 μήνες έως και 3 έτη μετά από οξεία ΠΕ παραπονούνται συχνά για δύσπνοια ή και κακή φυσική κατάσταση, παρά το γεγονός ότι έχουν λάβει επαρκή αντιπηκτική αγωγή. Η ικανότητα για άσκηση προοδευτικά βελτιώνεται, κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την αρχική διάγνωση της οξείας ΠΕ, αν και η μεγαλύτερη πρόοδος παρατηρείται το πρώτο τρίμηνο. Ακόμη και ένα έτος μετά το οξύ επεισόδιο, σημαντικό ποσοστό των ασθενών παρουσιάζουν επηρεασμένη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO_2peak <80%), που σχετίζεται με ελάττωση της απόδοσης στην εξάλεπτη δοκιμασία άσκησης και επιδείνωση της ποιότητας ζωής. Νέα εμφάνιση ή επιδείνωση της χρόνιας δύσπνοιας, μετά από οξεία ΠΕ αποδίδεται συχνά σε συνήθη αίτια, όπως η προχωρημένη ηλικία, το υψηλό σωματικό βάρος, η καπνισματική συνήθεια και το ιστορικό συννοσηροτήτων, όπως οι καρδιαγγειακές και αναπνευστικές παθήσεις ή η κακοήθεια. Αξιοσημείωτο είναι ότι το πλέον συχνό εύρημα στην καρδιοπνευμονική δοκιμασία άσκησης, σε ασθενείς που προσέρχονται για διερεύνηση δύσπνοιας μετά από ΠΕ είναι ο λειτουργικός περιορισμός, λόγω κακής φυσικής κατάστασης (deconditioning).

Το μετά ΠΕ σύνδρομο (post PE syndrome, PPES) ορίζεται, πλέον, ως η παρουσία εμμένουσας ή επιδεινούμενης καρδιακής ή αναπνευστικής δυσλειτουργίας (όπως εκτιμάται από τις παραμέτρους του υπερηχογραφήματος καρδιάς ή της καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας άσκησης), η οποία ακολουθεί ένα αρχικό επεισόδιο ΠΕ, και εκδηλώνεται με δύσπνοια, επιδείνωση της ικανότητας για άσκηση ή και της ποιότητας ζωής του ασθενούς, απουσία προφανούς εναλλακτικής διάγνωσης. Τα διαγνωστικά κριτήρια για τον ορισμό του συνδρόμου δεν είναι σαφή και η διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού. Τα εμμένοντα ελλείμματα στην αιμάτωση και η παρουσία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας στο υπερηχογράφημα καρδιάς αποτελούν βασικές συνιστώσες στο χαρακτηρισμό του συνδρόμου. Αν λάβουμε υπόψη την υψηλή επίπτωση της οξείας ΠΕ στον γενικό πληθυσμό, είναι φανερό ότι το μετά ΠΕ σύνδρομο αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και συχνό αίτιο αναζήτησης ιατρικής βοήθειας στα πνευμονολογικά ιατρεία.

Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική νόσος/Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση

Ασθενείς, των οποίων τα συμπτώματα μπορεί να αποδοθούν σε υπολειμματικό θρομβωτικό υλικό μέσα στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο θεωρείται ότι πάσχουν από χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική νόσο (chronic thromboembolic pulmonary disease, CTEPD), με ή χωρίς πνευμονική υπέρταση. Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) χαρακτηρίζει ασθενείς με πνευμονική υπέρταση (ΠΥ) στην ηρεμία. Η καρδιοπνευμονική δοκιμασία άσκησης καθώς και ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός στη διάρκεια της άσκησης είναι βασικά εργαλεία για τη διαφορική διάγνωση του λειτουργικού περιορισμού και τον χαρακτηρισμό των ασθενών [Πίνακας 1]. Η οριστική διάγνωση του χρόνιου συνδρόμου απαιτεί τρίμηνη θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή μετά το αρχικό επεισόδιο της ΠΕ.

Η CTEPH, συνήθως, θεωρείται επιπλοκή της οξείας ΠΕ με το 50-75% των ασθενών με διαγνωσμένη CTEPH να παρουσιάζουν ιστορικό τεκμηριωμένης ΠΕ. Η επίπτωση της CTEPH μετά την οξεία ΠΕ δεν είναι ακριβώς γνωστή και κυμαίνεται στις μελέτες από 0.1% ως 11.8% τα δύο πρώτα χρόνια, μετά από συμπτωματική ΠΕ. Πρόσφατη μετα-ανάλυση δείχνει ότι ποσοστό 2-3% είναι το πιο αντιπροσωπευτικό για την κλινική πράξη. Επιπρόσθετα, είναι πλέον αποδεκτό ότι η αναφερόμενη σε κάποιες μελέτες υψηλότερη επίπτωση της CTEPH, μετά από επεισόδιο οξείας ΠΕ αποδίδεται σε λανθασμένη διάγνωση, καθώς η πρώτη κλινική εκδήλωση της CTEPH μπορεί συχνά να μιμείται την οξεία ΠΕ.

Ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη CTEPH έχουν αναγνωριστεί οι παρακάτω: μαζική ΠΕ, ιδιοπαθής ή και υποτροπιάζουσα ΠΕ, σπληνεκτομή, κοιλιο-κολπικό shunt για τη θεραπεία υδροκέφαλου, παρουσία βηματοδότη, θεραπεία υποκατάστασης με θυρεοειδικές ορμόνες, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, επίπεδα του παράγοντα VIII> 230IU/ml, χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι, κακοήθεια και γενετικοί παράγοντες (ομάδα αίματος εκτός της Ο).

Η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη CTEPH μπορεί να γίνει: i. με την ακριβή εκτίμηση της αρχικής CTPA για τον εντοπισμό σημείων χρονιότητας (όπως έκκεντρος θρόμβος που σχηματίζει αμβλεία γωνία με το τοίχωμα του αγγείου, διάταση πνευμονικής αρτηρίας, στενώσεις αρτηριών, παρουσία ιστού ή ταινιών (webs) ενδοαυλικά, εικόνα μωσαϊκού, υπερτροφία βρογχικών αρτηριών), ii. τη γνώση

των παραγόντων κινδύνου για CTEPH και, iii. την αξιολόγηση των συμπτωμάτων του λειτουργικού περιορισμού ή και της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας που εμμένει μετά από οξεία ΠΕ. Ο ιδανικός χρόνος για την αξιολόγηση για CTEPH σε ασθενή με ιστορικό ΠΕ είναι 3 μήνες μετά το οξύ επεισόδιο, αν και η διαγνωστική διερεύνηση πρέπει να εκτελείται νωρίτερα, εφόσον ο ασθενής είναι βαριά συμπτωματικός ή ταχέως επιδεινούμενος. [Σχήμα 1]

Το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης (V/Q scan) αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διαλογή (screening) των ασθενών. Μία φυσιολογική αιμάτωση ουσιαστικά αποκλείει τη χρόνια θρομβοεμβολική νόσο, ενώ επί παρουσίας πολλαπλών τμηματικών ελλειμμάτων στην αιμάτωση, με αντίστοιχα φυσιολογικό αερισμό πρέπει να γίνει περαιτέρω απεικόνιση του πνευμονικού αγγειακού δικτύου [Σχήμα 2]. Η τομογραφική λήψη SPECT (single photon emission CT) δίνει τρισδιάστατη απεικόνιση και υπερτερεί σε διαγνωστική ευαισθησία του στατικού σπινθηρογραφήματος, ειδικά για ελλείμματα αιμάτωσης στο μέσο λοβό και τη γλωσσίδα. Υψηλής ποιότητας αξονική αγγειογραφία της πνευμονικής (CTPA) είναι επαρκής για τη διάγνωση της CTEPH, όταν οι βλάβες είναι κεντρικές, αλλά ένα αρνητικό αποτέλεσμα στη CTPA δεν αποκλείει την περιφερική, χρόνια, θρομβοεμβολική νόσο. Εναλλακτικές, σύγχρονες μέθοδοι απεικόνισης, όπως η αξονική τομογραφία διπλής ενέργειας (dual energy computed tomography) υπερτερεί του σπινθηρογραφήματος, αφού προσφέρει πληροφορίες για τη βατότητα των αγγείων, παράλληλα με το χάρτη της αιμάτωσης των πνευμόνων. Εντούτοις, η συμβολή τους στη διάγνωση επί του παρόντος είναι περιορισμένη εξαιτίας του κόστους και της περιορισμένης διαθεσιμότητας της τεχνικής.

Ασθενείς με διαγνωσμένη CTEPH πρέπει να αναφέρονται σε εξειδικευμένο κέντρο, ώστε να αξιολογούνται από πολυδύναμη ομάδα (χειρουργό, επεμβατικό καρδιολόγο, ακτινολόγο). Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση είναι υβριδική, με συνδυασμό επεμβατικών και φαρμακολογικών θεραπειών. Αρχική θεραπεία εκλογής είναι η πνευμονική ενδαρτηριεκτομή. Η επιλογή των ασθενών για το χειρουργείο είναι συνάρτηση πολλών παραγόντων, όπως η εντόπιση του θρομβωτικού υλικού στην απεικόνιση, η αιμοδυναμική επιβάρυνση, οι συννοσηρότητες και η εμπειρία της χειρουργικής ομάδας. Σε μεγάλα χειρουργικά κέντρα, η θνητότητα είναι <5% και η τριετής επιβίωση 90%, με σημαντική βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Τα τελευταία χρόνια ολοένα κερδίζει έδαφος η αγγειοπλαστική της πνευμονικής με μπαλόνι (balloon pulmonary angioplasty, BPA), που

στοχεύει αποφράξεις σε περιφερικούς (τμηματικούς, υποτμηματικούς) κλάδους σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργείο ή και σε υπολειμματικές βλάβες μετά την ενδαρτηριεκτομή. Τέλος, εκτός από τη δια βίου αντιπηκτική αγωγή, ειδική φαρμακολογική θεραπεία (ο διεγέρτης της γουανυλικής κυκλάσης, riociguat) ενδείκνυται σε μη χειρουργήσιμους ασθενείς και σε εμμένουσα/υποτροπιάζουσα ΠΥ μετά την ενδαρτηριεκτομή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2020;41 (4):543-603.

2. Klok FA, Couturaud F, Delcroix M, Humbert M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2020 Jun 25;55(6):2000189.

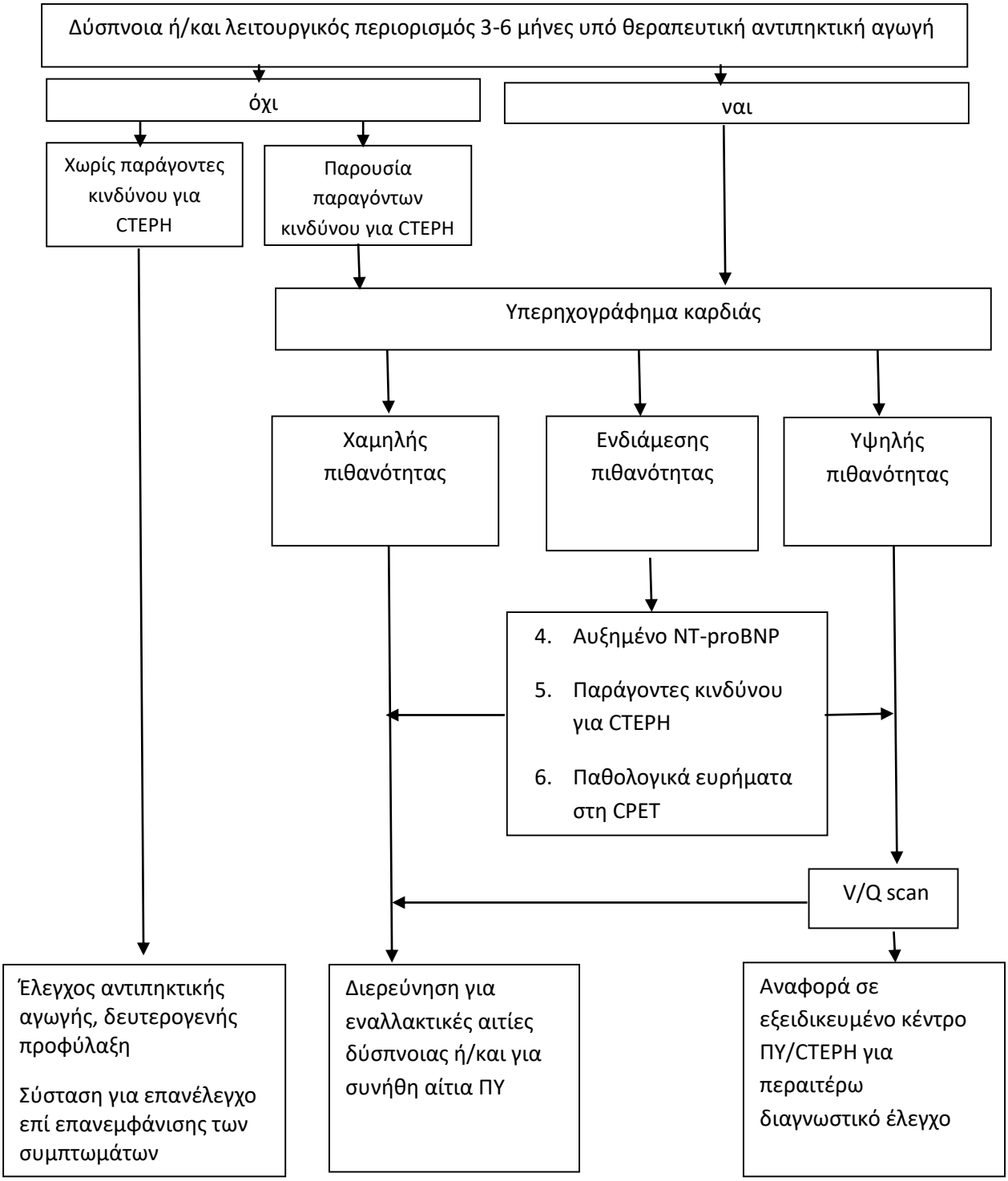
3. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021 Jun 17;57(6):2002828.

4. Kim NH, Delcroix M, Jais X et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019 Jan 24;53(1):1801915.

Διαγνωστικά κριτήρια	CTEPH	CTEPD
Συμπτώματα	Δύσπνοια στην άσκηση	Δύσπνοια στην άσκηση
Πνευμονική υπέρταση	Σε ηρεμία	Επαγόμενη από άσκηση
RHC στην άσκηση	κλίση mPAP/CO >3mmHg/L/min	
V/Q σπινθηρογράφημα αιμάτωση	Ελλείμματα στην αιμάτωση με φυσιολογικό αερισμό	Ελλείμματα στην αιμάτωση με φυσιολογικό αερισμό
Αγγειογραφία (CTPA ή DSA)	Τυπικά ευρήματα CTEPH	Τυπικά ευρήματα CTEPH
Καρδιοπνευμονική δοκιμασία άσκησης	Αποκλεισμός αναπνευστικού περιορισμού, κακή φυσική κατάσταση (deconditioning)	
ECHO καρδιάς	Αποκλεισμός παθήσεων αριστερής καρδιάς, βαλβιδοπάθειας	
Αντιπηκτική αγωγή	Τουλάχιστον για 3 μήνες	Τουλάχιστον για 3 μήνες

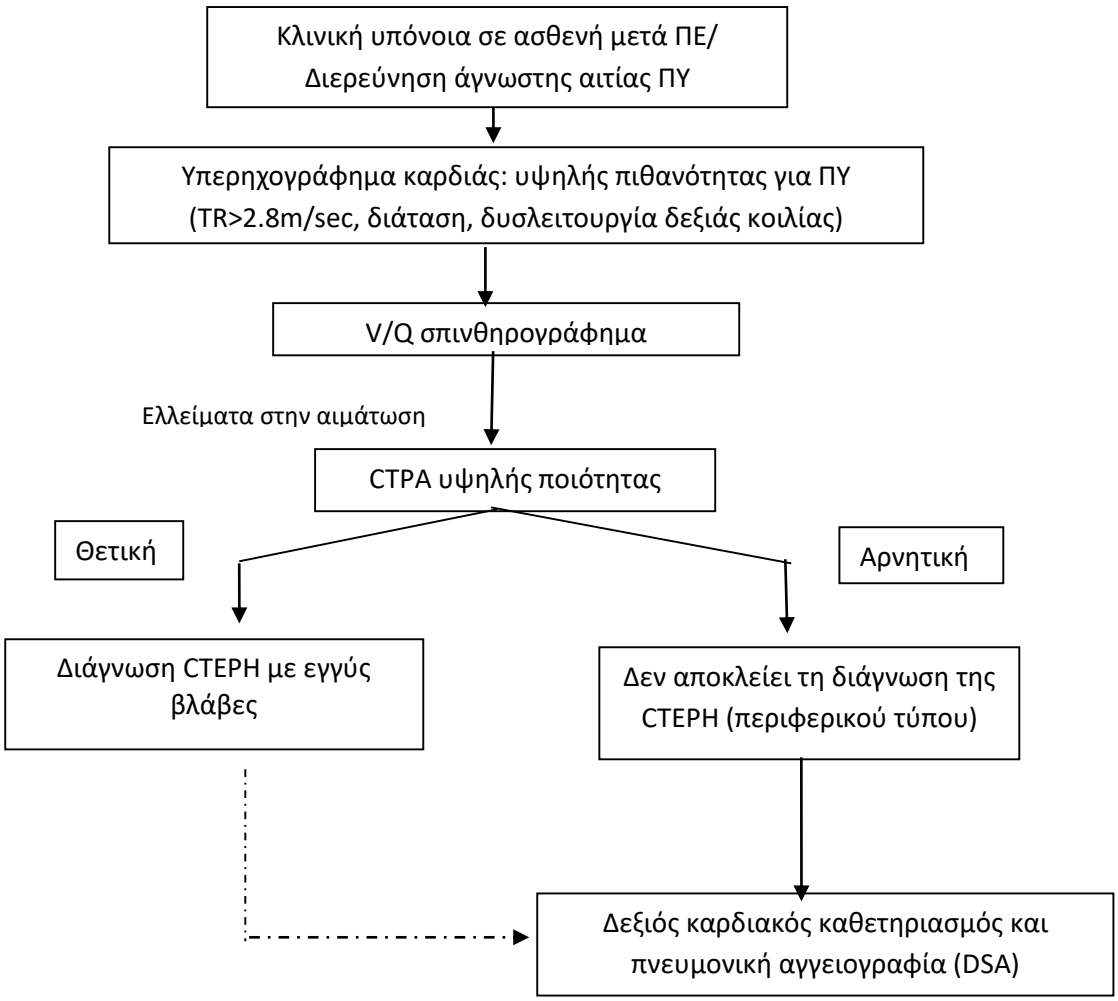
Πίνακας 1.
Διαγνωστικά κριτήρια χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής νόσου (CTEPD) έναντι χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης (CTEPH)

RHC: δεξιός καρδιακός καθετηριασμός, mPAP/CO: μέση πνευμονική πίεση/καρδιακή παροχή, CTPA: αξονική αγγειογραφία πνευμονικής, DSA: ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία, ECHO: υπερηχογράφημα



Σχήμα 1. Αλγόριθμος για τον επανέλεγχο και τη διαγνωστική διερεύνηση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών της ΠΕ

NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, CPET: καρδιοπνευμονική δοκιμασία άσκησης, CTEPH: χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, V/Q scan: σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης



Σχήμα 2. Αλγόριθμος για τη διάγνωση της CTEPH

CTEPH: χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, TR: ταχύτητα ανεπάρκειας της τριγλώχινας, V/Q scan: σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης, DSA: ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία

11. Συνήθεις προβληματισμοί

α. Ακινητοποίηση ή γρήγορη κινητοποίηση ασθενούς

Παπαθανασίου Μαρία – Μπούτου Αφροδίτη

Ο παρατεταμένος κλινοστατισμός βαρέως πασχόντων ασθενών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής. Στο παρελθόν συστήνονταν οι ασθενείς που είχαν υποστεί πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση να παραμείνουν κατακεκλιμένοι, προκειμένου να αποφευχθεί ένα νέο επεισόδιο εμβολής από ασταθή θρόμβο, αποσπώμενο από τα κάτω άκρα. Παρόλα αυτά, η ακινητοποίηση, μετά από πνευμονική εμβολή θεωρείται πλέον παράγοντας κινδύνου για νέο επεισόδιο εμβολής, καθώς προδιαθέτει το σχηματισμό θρόμβου, λόγω στάσης του αίματος (τριάδα του Virchow). Επιπλέον, η παρατεταμένη ακινητοποίηση μπορεί να οδηγήσει, δευτερογενώς, σε μυϊκή αδυναμία και ατροφία, πόνο και αναπνευστικά προβλήματα[1].

Στις παλαιότερες κατευθυντήριες οδηγίες, δεν είχε πλήρως αποσαφηνιστεί εάν η πρώιμη κινητοποίηση ασθενών με πνευμονική εμβολή είναι εξίσου ασφαλής με την παρατεταμένη κατάκλισή τους. Ωστόσο, στη διεθνή βιβλιογραφία παρουσιάζονται ορισμένες πρωτότυπες μελέτες και μετα-αναλυσεις που συγκρίνουν τις δύο αυτές μεθόδους αντιμετώπισης σε ασθενείς που έχουν υποστεί εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.

Σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2001, 129 ασθενείς με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση τυχαιοποιηθηκαν είτε σε αυστηρή ακινητοποίηση για 4 ημέρες είτε σε κινητοποίηση για πάνω από 4 ώρες την ημέρα. Οι ασθενείς ελέγχθηκαν για πνευμονική εμβολή στην αρχή της μελέτης και την τέταρτη ημέρα, με σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης. Η συχνότητα της πνευμονικής εμβολής ήταν 53% στην ομάδα των ασθενών που δεν κινητοποιήθηκαν και 44,9% σε αυτούς που κινητοποιήθηκαν. Κατά τη διάρκεια της τετραήμερης παρακολούθησής τους, παρατηρήθηκε νέα πνευμονική εμβολή στο 10% των κατακεκλιμένων και στο 14,4% των περιπατητικών ασθενών και η μεταξύ τους διαφορά ήταν μη σημαντική (95% CI - 0.5, 13.8, p = 0.44). Κανένας ασθενής δεν κατέληξε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής του. Σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη, η πρώιμη κινητοποίηση των ασθενών με πνευμονική εμβολή δεν κρίνεται επισφαλής συγκριτικά με τη μη κινητοποίηση τους[1].

Σε μία μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2004 και περιλάμβανε 293 ασθενείς, παρατηρήθηκε ότι η πρώιμη κινητοποίηση των ασθενών δεν αύξησε την πιθανότητα νέας πνευμονικής εμβολής, ούτε το ποσοστό των επιπλοκών, συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών που παρέμειναν κατακεκλιμένοι[3]. Αντίστοιχα, σε συστηματική ανασκόπηση, στην οποία εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της πρώιμης κινητοποίησης νοσηλευόμενων ασθενών με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, διαπιστώθηκε ότι η άμεση κινητοποίηση των ασθενών αυτών, με ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και συμπιεστικών καλτσών συντελεί στη μείωση του πόνου και του οιδήματος των κάτω άκρων, καθώς και στη μυϊκή ενδυνάμωση. Επιπλέον, δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης νεου επεισοδίου εμβολής ή θρόμβωσης[4].

Αντίστοιχα, σε μία μετα-ανάλυση που περιελάμβανε τα αποτελέσματα από 4 μελέτες, παρατηρήθηκε ότι τόσο η άμεση κινητοποίηση των ασθενών με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση όσο και η μη κινητοποίησή τους, σχετίστηκε με παρόμοιο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής εμβολής, βραχυπρόθεσμα (10 ημέρες)[5]. Οι Anderson CM και συν εξέτασαν, σε συστηματική ανασκόπηση, τις επιπτώσεις της άμεσης κινητοποίησης στην εμφάνιση πνευμονικής εμβολής και στη δημιουργία νέου θρόμβου σε ασθενείς με οξεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκε η άμεση κινητοποίηση με τη σύγχρονη χρήση συμπιεστικών καλτσών, με την κατάκλιση και τη χρήση συμπιεστικών καλτσών. Ο σχετικός κίνδυνος για την εκδήλωση πνευμονικής εμβολής ήταν παρόμοιος στις 2 ομάδες (Relative Risk=0.63 (95% CI: 0.34-1.19) και 1.36 (95% CI: 0.57-3.29). Ίδια ήταν τα αποτελέσματα, όταν συγκρίθηκαν οι δύο ομάδες ως προς την εξέλιξη του ήδη υπάρχοντος θρόμβου ή τη δημιουργία νέου. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης αποδεικνύουν και πάλι ότι η άμεση κινητοποίηση δεν είναι επικίνδυνη για τους ασθενείς με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση[6].

Το 2018 δημοσιεύτηκε μια ακόμα συστηματική ανασκόπηση με πρωτεύον καταληκτικό σημείο την εμφάνιση νέου επεισοδίου πνευμονικής εμβολής και την εξέλιξη της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και δευτερεύον καταληκτικό σημείο, συμπτώματα, όπως το άλγος και το οίδημα σε ασθενείς νοσούντες από θρομβοεμβολική νόσο που κινητοποιήθηκαν πρώιμα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης, η άμεση κινητοποίηση των ασθενών αποδείχτηκε ευνοϊκότερη ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, με στατιστικά σημαντική

διαφορά, και μεγάλη, ωστόσο, ετερογένεια στις μελέτες. Ως προς το δευτερεύον καταληκτικό σημείο, η κινητοποίηση φάνηκε να βοηθάει τους ασθενείς που είχαν αρχικά μέτριο ή σοβαρό άλγος. Ως προς το οίδημα και την ανακούφιση των ασθενών, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο παρεμβάσεων[7].

Τέλος, στις κατευθυντήριες οδηγίες της American College of Chest Physicians (ACCP) που δημοσιεύθηκαν το 2012, συστήνεται η κινητοποίηση αντι του κλινοστατισμού, καθώς και η χρήση συμπιεστικών καλτσών σε ασθενείς με άλγος και οίδημα. Ωστόσο, οι οδηγίες αυτές βασίζονται μόνο σε δύο μετα-αναλύσεις, οπότε πρόκειται για αδύναμη σύσταση (weak recommendation), που βασίζεται σε χαμηλής ποιότητας στοιχεία (low-quality evidence)[8]. Επίσης, σύμφωνα με τις οδηγίες της American Physical Therapy Association (APTA) που απευθύνονται ειδικά σε φυσικοθεραπευτές, συστήνεται (strong recommendation, high-quality evidence) η κινητοποίηση των ασθενών με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των κάτω άκρων που λαμβάνουν ήδη θεραπευτική αντιπηκτική θεραπεία. Ο κίνδυνος πνευμονικής εμβολής δεν είναι μεγαλύτερος όταν κινητοποιούνται άμεσα, συγκριτικά με τον κλινοστατισμό τους[9].

Συνοψίζοντας, από τις παραπάνω μελέτες και κατευθυντήριες οδηγίες συνιστάται η άμεση κινητοποίηση των ασθενών με φλεβική θρομβοεμβολή, εφόσον έχει γίνει έναρξη αντιπηκτικής θεραπείας. Ο κίνδυνος εμφάνισης ενός νέου επεισοδίου θρομβοεμβολικής νόσου είναι παρόμοιος και στις δύο περιπτώσεις (κινητοποίηση και μη κινητοποίηση). Σε κάθε περίπτωση, ωστόσο, είναι σημαντικό να βρίσκονται οι ασθενείς υπό συνεχή έλεγχο της κλινικής τους κατάστασης κατά την αρχική οξεία φάση.

Βιβλιογραφία

1. Bauer KA, Lip GYH. Overview of the causes of venous thrombosis. In: Post TW, editor. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017 Aug 22 [cited 2018 Jan 12]

2. M Aschwanden , K H Labs, et al. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. Thromb Haemost 2001 Jan;85(1):42-6.

3. A Javier Trujillo-Santos, et al. Bed rest or early mobilization as treatment of deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Med Clin (Barc). 2004 May 8;122(17):641-7. doi:10.1016/s0025-7753(04)74340-7.

4. Anna Christakou, PT, MSc, PhD, Spyros Zakynthinos, MD. The Effectiveness of Early Mobilization in Hospitalized Patients with Deep Venous Thrombosis. HOSPITAL CHRONICLES 2014, 9(1): 1–6

5. Kahn SR, et al. Physical activity in patients with deep venous thrombosis: A systematic review. Thrombosis Res 2008; 122:763–773

6. Anderson CM, Overend TJ, Godwin J, Sealy C, Sunderji A. Ambulation after deep vein thrombosis: a systematic review. Physiother Can 2009; 61:133-140

7.Verla Chatsis and Sarah Visintini. Early Mobilization for Patients with Venous Thromboembolism: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Jan 17.

8. Clive Kearon et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2 Suppl): e419S–e494S.

9. Ellen Hillegass, et al. Role of Physical Therapists in the Management of Individuals at Risk for or Diagnosed With Venous Thromboembolism: Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Phys Ther 2016 Feb;96(2):143-66

β. Αντιμετώπιση ασθενών με τυχαίο εύρημα θρόμβωσης ή υποτροπιάζουσας ΠΕ/Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης

Σέρασλη Ευαγγελία

Αντιμετώπιση ασθενών με τυχαίο εύρημα πνευμονικής εμβολής

Η διάγνωση της Πνευμονικής Εμβολής (ΠΕ), ως τυχαίο εύρημα, σε έλεγχο ρουτίνας με αξονική τομογραφία, που πραγματοποιείται με ενδείξεις διαφορετικές από τη διερεύνηση θρομβοεμβολικής νόσου, παρατηρείται συχνότερα τα τελευταία χρόνια, λόγω της τεχνολογικής εξέλιξης στην αναβάθμιση των αξονικών τομογράφων[1]. Η συχνότητα της νόσου είναι 1,1% σε αξονικές στεφανιογραφίες και 3,3-5,5% σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με καρκίνο, οι οποίοι υποβάλλονται σε διαγνωστικό έλεγχο στο πλαίσιο σταδιοποίησης ή παρακολούθησης της νόσου[2].

Η απουσία συμπτωμάτων ΠΕ χαρακτηρίζει τους ασθενείς αυτούς, αν και η λήψη ενδελεχούς ιστορικού αποκαλύπτει, πολλές φορές, συμπτώματα ή κλινικά ευρήματα που είχαν υποτιμηθεί. Η συνεκτίμηση της ακτινολογικής εικόνας από συμβούλιο ακτινολόγων συνιστάται για την αποφυγή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, λόγω τεχνικών αδυναμιών στην απεικόνιση ελλειμμάτων πλήρωσης σε μικρά αγγεία στην περιφέρεια του πνεύμονα[3,4].

Το εμβολικό φορτίο στις περιπτώσεις ασυμπτωματικής νόσου είναι συνήθως χαμηλότερο και εντοπίζεται στο 50% των περιπτώσεων σε υποτμηματικούς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας, πέρα από την 5η διακλάδωση των αγγείων (segmental pulmonary embolism) και μπορεί να περιλαμβάνει και μόνο έναν υποτμηματικό κλάδο (single segmental)[3.] Ωστόσο, η φυσική πορεία της νόσου δεν διαφέρει από την συμπτωματική, κλινικά έκδηλη μορφή της πνευμονικής εμβολής, όσον αφορά στον κίνδυνο υποτροπής και στη θνητότητα[5]. Στην πολυκεντρική μελέτη EPIPHANY, ασυμπτωματικοί ασθενείς με πνευμονική εμβολή και καρκίνο παρουσίασαν μεγαλύτερη θνητότητα σε 3 μήνες, συγκριτικά με συμπτωματικούς ασθενείς[6] . Όμοια, πρόσφατη προοπτική μελέτη σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με καρκίνο, που τέθηκαν σε αντιπηκτική αγωγή, κυρίως με ΧΜΒΗ, απέδειξε υψηλά ποσοστά υποτροπής και αιμορραγίας στους 12 μήνες, μετα το πρώτο επεισόδιο (6% και 5,7%, αντίστοιχα).[7] Εξάλλου, η πνευμονική εμβολή ακόμα και σε κλινικά «σιωπηλή» εκδήλωση φαίνεται

να αποτελεί στάδιο της φυσικής ιστορίας του καρκίνου και σηματοδοτεί την ενεργή κατάσταση της νόσου σε υποκλινικό επίπεδο[8].

Πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ECS) συνιστούν τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου σε ασθενείς με καρκίνο, όμοια με την κλινικά συμπτωματική πνευμονική εμβολή[9]. Προοπτικές μελέτες επιβεβαιώνουν την ανάγκη χορήγησης πλήρους αντιπηκτικής αγωγής στην ομάδα αυτή των ασθενών, που έχουν βαρύτερη πρόγνωση. Το θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει τη χρήση ρο αντιπηκτικών, συμπεριλαμβανομένων των νεώτερων αντιπηκτικών (NOACS)[10]. Ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας, ως παρενέργεια της αγωγής, συνεκτιμάται με βάση συγκεκριμένα πρωτόκολλα εκτίμησης και αντίστοιχα ρυθμίζονται τα θεραπευτικά σχήματα και η μακροχρόνια παρακολούθηση[11].

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση ασυμπτωματικής, μονήρους, υποτμηματικής, πνευμονικής εμβολής σε μη νοσηλευόμενο ασθενή, όταν δεν συνυπάρχει εγγύς εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή καρκίνος, συνιστάται κλινική, μακροχρόνια παρακολούθηση, συγκριτικά με τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Η σύσταση στηρίζεται σε αναδρομικές μελέτες κοόρτης και δεν υπάρχει ισχυρή τεκμηρίωση.[12]

Βιβλιογραφία

1. FA Klok, MV Huisman. Management of incidental pulmonary embolism. Eur Respir J 2017; 49: 1700275
2. M Mo Y Yamashita. Incidental Pulmonary Embolism - How Should We Treat It? Circ J 2021 Apr 20
3. G. Meyer, B. Planquette. Incidental venous thromboembolism, detected by chance, but still venous thromboembolism. Eur Respir J 2020 Feb 6;55(2):2000028
4. V Chiu, C O'Connell. Management of the Incidental Pulmonary Embolism. AJR Am J Roentgenol 2017 Mar; 208(3):485-488
5. O'Connell C. How I treat incidental pulmonary embolism. Blood 2015; 125: 1877–1882
6. C Font, A Carmona-Bayonas, C Beato, Ò Reig, A Sáez, P Jiménez-Fonseca, J M. Plasencia, D Calvo-Temprano, M Sanchez, M Benegas et al. Clinical features and short-term outcomes of cancer patients with suspected and unsuspected pulmonary embolism: the EPIPHANY study. Eur Respir J 2017; 49: 1600282
7. N Kraaijpoel , SM Bleker, G Meyer, I Mahé , A Muñoz , et al. UPE investigators Treatment and Long-Term Clinical Outcomes of Incidental Pulmonary Embolism in Patients With Cancer: An International Prospective Cohort Study. J Clin Oncol 2019 Jul 10;37(20):1713-1720.
8. Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Incidental pulmonary embolism in oncologic patients-a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2021 Mar;29(3):1293-1302
9. SV Konstantinides, G Meyer, C Becattini, H Bueno et al , ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020 Jan 21;41(4):543-603
10. Mulder FI, Di Nisio M, Ay C, Carrier M, Bosch FTM et al Clinical implications of incidental venous thromboembolism in cancer patients. Eur Respir J. 2020 Feb 6;55(2):1901697.

11. Giustozzi M, Connors JM, Ruperez Blanco AB, Szmit S et al. Clinical characteristics and outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer patients: Insights from the Caravaggio study. J Thromb Haemost. 2021 Nov;19(11):2751-2759
12. SM Stevens, SC Woller, LB Kreuziger, H Bounameaux, K Doerschug et al Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report Chest 2021 Aug 2; S0012-3692(21)01507-5.

Αντιμετώπιση ασθενών με υποτροπιάζουσα ΠΕ/Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση

Σέρασλη Ευαγγελία

Η υποτροπή της θρομβοεμβολικής νόσου (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και/ή πνευμονική εμβολή) συνοδεύεται από σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα και μπορεί να συμβεί άμεσα μετά την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής ή μετα την ολοκλήρωση του προβλεπόμενου χρόνου αγωγής. Με βάση δεδομένα της μελέτης RIETE, η πρώιμη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής συνοδεύτηκε με υποτροπή της νόσου σε ποσοστό 1.8 % των ασθενών στις πρώτες 30 ημέρες[1].

Στην περίπτωση που η υποτροπή συμβαίνει άμεσα, ενώ ο ασθενής είναι ήδη σε θεραπευτική δόση, θεωρείται αποτυχία της αγωγής και έχει ιδιαίτερη σημασία η αναγνώριση της αιτιολογίας της. Συνήθως, αποδίδεται σε ανεπαρκή δοσολογία, κακή συμμόρφωση, δυσαπορρόφηση ή συνύπαρξη νοσημάτων που αυξάνουν σημαντικά τον θρομβωτικό κίνδυνο, όπως η συννοσηρότητα με ενεργό κακοήθεια, συγγενή θρομβοφιλία, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Τα υποθεραπευτικά επίπεδα του χορηγούμενου αντιπηκτικού μπορεί να οφείλονται σε προσωρινή διακοπή αγωγής για επεμβάσεις ή σε αλληλεπιδράσεις με άλλα σκευάσματα ή διατροφή που επιδρούν στη φαρμακοκινητική του φαρμάκου. Συνιστάται η αύξηση της δόσης της κλασσικής ηπαρίνης ή της ΧΜΒΗ ή της βαρφαρίνης, με σωστή εργαστηριακή παρακολούθηση, ενώ αποτελεί πρόβλημα η απουσία κατάλληλου εργαστηριακού δείκτη της αντιπηκτικής τους δράσης για τα νεώτερα αντιπηκτικά (αναστολείς του παράγοντα Χ και άμεσους αναστολείς της θρομβίνης). Όταν η αποτυχία αποδίδεται σε συστηματική προθρομβωτική παθηση, όπως νεοπλασία, προτιμάται η χρήση ΧΜΒΗ έναντι της βαρφαρίνης ή/και αύξηση της δόσης της. Η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλεβα σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας πνευμονικής εμβολής με αντένδειξη αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί συχνή θεραπευτική επιλογή και συνοδεύεται από βελτίωση της θνησιμότητας, αν και παρουσιάζει συχνές μακροχρόνιες επιπλοκές, όπως θρόμβωση ή διάτρηση του αγγείου και δεν προτείνεται ως επιλογή ρουτίνας[2].

Ο κίνδυνος υποτροπής της θρομβοεμβολικής νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας σχετίζεται με τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του αρχικού επεισοδίου. Προοπτική μελέτη που παρακολούθησε ασθενείς μετά το πρώτο επεισόδιο πνευμονικής εμβολής διαπίστωσε ότι το ποσοστό υποτροπής μετά τη διακοπή της θεραπείας ήταν περίπου 2,5% ανά έτος, όταν η πνευμονική εμβολή σχετίζονταν με παροδικό παράγοντα κινδύνου και 4,5% ανά έτος όταν το αρχικό επεισόδιο ΠΕ δεν σχετίζονταν με γνωστή νεοπλασία,

θρομβοφιλία ή παροδικό παράγοντα κινδύνου[3]. Εξάλλου, σε ασθενείς με μη αναγνωρίσιμο προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου, όπως συμβαίνει στο 50% των περιπτώσεων, ο κίνδυνος υποτροπής υπολογίζεται σε 10%, 25% και 36% σε ένα, πέντε και 10 χρόνια, αντίστοιχα[4].

Με βάση τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες αναφέρονται στη δευτερογενή πρόληψη της νόσου, οι ασθενείς ταξινομούνται σε 5 κατηγορίες, ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής[5].

1. Ασθενείς με μείζονα προσωρινό ή αναστρέψιμο παράγοντα κινδύνου (χειρουργείο ή τραύμα) κατά το πρώτο επεισόδιο ΠΕ.
2. Ασθενείς με ελάσσονα προσωρινό ή αναστρέψιμο παράγοντα κινδύνου κατά το πρώτο επεισόδιο ΠΕ ή ασθενείς με εμμένοντα παράγοντα κινδύνου θρόμβωσης, εκτός κακοήθειας.
3. Ασθενείς με απουσία αναγνωρίσιμου παράγοντα κινδύνου στο πρώτο επεισόδιο.
4. Ασθενείς με ένα ή περισσότερα προηγούμενα επεισόδια ΠΕ και ασθενείς με μείζονα εμμένοντα προθρομβοτικό παράγοντα κινδύνου, όπως η παρουσία συνδρόμου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.
5. Ασθενείς με ενεργό καρκίνο.

Ασθενείς που είναι φορείς κληρονομικής θρομβοφιλίας, όπως επιβεβαιωμένη ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης C ή S και ασθενείς με ομοζυγωτία, παράγοντα V Leiden ή ομοζυγωτία μετάλλαξης προθρομβίνης G20210A είναι υποψήφιοι για επ' αόριστον συνέχιση αντιπηκτικής αγωγής, μετά το πρώτο επεισόδιο πνευμονικής εμβολής. Έλεγχος για θρομβοφιλία (αντιπηκτικό του λύκου και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα) συνιστάται σε ασθενείς με επεισόδια ΠΕ σε ηλικίες κάτω των 50 και σε απουσία αναγνωρίσιμου παράγοντα κινδύνου, ιδιαίτερα όταν διαπιστώνεται οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου[6].

Μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου, που έχουν αναπτυχθεί με σκοπό την εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής της νόσου, μετά την ολοκλήρωση της αντιπηκτικής αγωγής για το πρώτο επεισόδιο δίνουν τη δυνατότητα εξατομικευμένης εκτίμησης κινδύνου και έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία σε σχέση με τις θεραπευτικές επιλογές[7,8]. Τα HERDOO2 score, DASH score και το VIENNA PREDICTION model εκτιμούν συγκεκριμένες παραμέτρους, όπως ηλικία, φύλο, τιμές δ-διμερών, ενώ το OTTAWA score εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς με καρκίνο και αναφέρεται στον κίνδυνο υποτροπής, κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής. Εξάλλου, είναι γνωστό, ότι ασθενείς με νεοπλασία έχουν διπλάσιο έως εννεαπλάσιο κίνδυνο υποτροπής συγκριτικά με μη καρκινοπαθείς ασθενείς.

Όσον αφορά στην κλινική εκτίμηση του τίτλου των δ-διμερών, υπολογίστηκε ότι η μείωση της συγκέντρωσής τους μετά τον πρώτο μήνα αντιπηκτικής αγωγής θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προβλεπτικός παράγοντας, χαμηλότερου ρίσκου, υποτροπιάζουσας θρόμβωσης και σχετίζεται με επανασηραγγοποίηση θρομβωμένων αγγείων, και λιγότερο, υπολειπόμενης πνευμονικής απόφραξης[9]. Πρόσφατη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση απέδειξε ότι υψηλά επίπεδα δ-διμερών, μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (z-score: -0,31, p<0,001)10. Επιπλέον, ο ακτινολογικός δείκτης πνευμονικής αγγειακής απόφραξης σε τιμές >40% αποδείχτηκε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου υποτροπής της νόσου, 6 μήνες μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής[11]. Ο δείκτης αυτός έχει μεγαλύτερη αξιοπιστία, όταν υπολογίζεται σε σπινθηρογράφημα αιμάτωσης, ενώ τα ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα εμμένουσας διαταραχής της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας δεν συσχετίσθηκαν με υποτροπή της νόσου[12].

Εκτιμώμενος κίνδυνος μακροχρόνιας υποτροπής	Κατηγορίες παραγόντων κινδύνου	Παράδειγμα
Χαμηλός κίνδυνος (<3% /έτος)	Μείζων παροδικός ή αναστρέψιμος παράγοντας σχετιζόμενος με δεκαπλάσια αύξηση κινδύνου ΠΕ (σύγκριση με ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου)	1. Χειρουργείο με γενική νάρκωση >30 λεπτά. 2. Κλινοστατισμός σε Νοσοκομείο >3 μέρες λόγω παρόξυνσης χρόνιας νόσου. 3. Τραύμα με κατάγματα
Ενδιάμεσος κίνδυνος (3-8% /έτος)	Παροδικοί ή αναστρέψιμοι παράγοντες σχετιζόμενοι με μικρότερη από δεκαπλάσιο κίνδυνο για πρώτο επεισόδιο ΠΕ	Κύηση, Λοχεία, θεραπεία με οιστρογόνα/ αντισύλληψη, πολύωρη πτήση
	Εμμένοντες παράγοντες κινδύνου μη σχετιζόμενοι με κακοήθεια	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
	Άγνωστοι παράγοντες κινδύνου	
Υψηλού κινδύνου (>8% /έτος)		Ενεργός καρκίνος, ένα ή περισσότερα προηγούμενα επεισόδια θρομβοεμβολικής νόσου με απουσία μείζονος παροδικού ή αναστρέψιμου παράγοντα

Πίνακας 1. Ταξινόμηση κινδύνου μακροχρόνιας υποτροπής με παραδείγματα παροδικών/αναστρέψιμων και εμμενόντων παραγόντων κινδύνου[6, .13]

Παρακάτω συνοψίζονται οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ISTH για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και/ή Πνευμονικής Εμβολής [14].

1. Σε ασθενείς με επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και/ή ΠΕ κατά τη διάρκεια θεραπευτικής αγωγής με κουμαρινικά αντιπηκτικά συνιστάται αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ), παρά η μετάβαση σε νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά. Στην περίπτωση αυτή, θα πρέπει να διερευνηθεί η αιτιολογία της αποτυχίας της αντιπηκτικής αγωγής. Η σύσταση δεν εφαρμόζεται στην περίπτωση που το επεισόδιο συμβαίνει εξαιτίας μη καλής ρύθμισης του INR, οπότε προτείνεται η μετάβαση σε DOACs.
2. Σε ασθενείς με επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και/ή ΠΕ, που οφείλεται σε παροδικό παράγοντα κινδύνου και έχουν ιστορικό προηγούμενης θρομβοεμβολής, αγνώστου αιτιολογίας ή θρομβοεμβολικής νόσου, που οφείλεται σε χρόνιο παράγοντα κινδύνου, συνιστάται επ' αόριστον αντιπηκτική αγωγή παρά διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, μετά τη συμπλήρωση της πρωτογενούς θεραπείας
3. Σε ασθενείς με επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και/ή ΠΕ, που οφείλεται σε παροδικό παράγοντα κινδύνου και έχουν ιστορικό προηγούμενης θρομβοεμβολής, που επίσης οφείλεται σε παροδικό παράγοντα κινδύνου, συνιστάται διακοπή αντιπηκτικής αγωγής παρά η επ' αόριστον συνέχισή της
4. Σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και/ή ΠΕ συνιστάται επ' αόριστον αντιπηκτική αγωγή παρά η διακοπή της, μετά τη συμπλήρωση της πρωτογενούς θεραπείας

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, η αθροιστική επίπτωση υποτροπιάζουσας θρομβοεμβολικής νόσου στα 5 έτη ήταν 7,1% σε ασθενείς, που έλαβαν παρατεταμένη pos αντιπηκτική αγωγή με DOACs ή βαρφαρίνη, μετά το πρώτο επεισόδιο φλεβικής θρομβοεμβολής, εύρημα που υποδηλώνει τη σημασία της μακροχρόνιας παρακολούθησης σε όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από το θεραπευτικό σχήμα της αγωγής[15].

Βιβλιογραφία

1. D Mora , JA Nieto, et al. Machine Learning to Predict Outcomes in Patients with Acute Pulmonary Embolism Who Prematurely Discontinued Anticoagulant Therapy Thromb Haemost**.** 2021 Jun 9 (on line)

2..PD Stein, F Matta , F Lawrence, M J Hughes Inferior Vena Cava Filters in Patients with Recurrent Pulmonary Embolism. Am J Med. 2019 Jan;132(1):88-92

3. Agnelli G, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. Ann Intern Med 2003;139:1925.

4. Khan F, et al .Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event systematic review and meta-analysis. BMJ 2019 :336:4363

5. Kearon C, et al; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost 2016;14:14801483

6. Konstantinides SV, Meyer G, Beccatini C, et al. ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603.

7 Rodger MA, et al; REVERSE II Study Investigators. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous τhrombosis:multinational prospective cohort management study. BMJ 2017;356:j1065.

8. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) posttreatment of first unprovoked VTE. BMJ Open 2016;6:e011190.

9. C Aranda, et al. A significant decrease in D-dimer concentration within one month of anticoagulation therapy as a predictor of both complete recanalization and risk of recurrence after initial pulmonary embolism. Thromb Res. 2021 Jun;202:31-35

10. M Nicola, DDi Minno , et al. Diagnostic accuracy of D-Dimer testing for recurrent venous thromboembolism: A systematic review with meta-analysis.:VTE recurrence and D-dimer. Eur J Intern Med. 2021 Jul;89:39-47

11. C Orione, C Tromeur , et al. The Impact of Pulmonary Vascular Obstruction on the Risk of Recurrence of Pulmonary Embolism: A French Prospective Cohort Thromb Haemost. 2021 Jul;121(7):955-963

12. C Becattini , et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after acute pulmonary embolism: Role of residual pulmonary obstruction and persistent right ventricular dysfunction. A meta-analysis. J Thromb Haemost. 2019 Aug;17(8):1217-1228

13. Kearon C, et al;Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and DiagnosticVariables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost 2016;14:14801483

14. TL Ortel , et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv . 2020 Oct 13;4(19):4693-4738.

15.F Khan , et al .Long-term risk of recurrent venous thromboembolism among patients receiving extended oral anticoagulant therapy for first unprovoked venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2021 Nov;19(11):2801-2813

γ. Χρήση καλτσών διαβαθμιζομένης συμπίεσης

Παπαθανασίου Μαρία – Μπούτου Αφροδίτη

Η χρήση καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης, μετά από την εκδήλωση επεισοδίου εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, αποτέλεσε μια ευρέως εφαρμοζόμενη τεχνική, ιδιαίτερα τις προηγούμενες δεκαετίες. Ενώ τα περισσότερα δεδομένα υποστήριζαν αυτήν την πρακτική, τα δημοσιευμένα στοιχεία, αναφορικά με τη χρήση καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης για την πρόληψη της εν τω βάθει θρομβοεμβολής ή/και της πνευμονικής εμβολής είναι αντικρουόμενα.

Ειδικότερα, στην πλέον πρόσφατη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, κλινική δοκιμή μη κατωτερότητας, η οποία περιλάμβανε χειρουργημένους ασθενείς με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολής, εξετάστηκε η πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε διάστημα έως 90 μέρες μετά την επέμβαση, συγκρίνοντας 1:1 τη χορήγηση μόνο ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ), σε σχέση με τη χρήση συμπιεστικών καλτσών σε συνδυασμό με ΗΧΜΒ.. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η χορήγηση μόνο ΗΧΜΒ σχετίστηκε με παρόμοιο κίνδυνο εμφάνισης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή/και πνευμονικής εμβολής, συγκριτικά με τον συνδυασμό ΗΧΜΒ και καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης. Επομένως, η κλινική δοκιμή κατέδιεξε ότι η χρήση ΗΧΜΒ δεν ήταν κατώτερη του συνδυασμού, στην πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίωνσε χειρουργημένους ασθενείς[1].

Ομοίως, σε παλαιότερη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, κλινική δοκιμή που δημοσιεύτηκε το 2009, συγκρίθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν, λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, οι οποίοι έλαβαν τη συνήθη θεραπεία με ή χωρίς τη χρήση καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (10% στους ασθενείς που φόρεσαν κάλτσες έναντι 10,5% σε αυτούς που δε φόρεσαν), ενώ η πρώτη ομάδα είχε σημαντικά συχνότερες παρενέργειες, που σχετίζονταν με την εφαρμογή των συμπιεστικών καλτσών. Συμπερασματικά, σύμφωνα με τη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, δεν κρίνεται χρήσιμη η εφαρμογή καλτσών συμπίεσης σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο[2].

Το 2018 δημοσιεύτηκε μια συστηματική ανασκόπηση 20 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, σχετικά με την αποτελεσματικότητα στην εφαρμογή καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης για την πρόληψη θρομβοεμβολικής νόσου σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Οι μελέτες αυτές αφορούσαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κάποια μείζονα χειρουργική

επέμβαση (χειρουργική, ορθοπαιδική, νευροχειρουργική, γυναικολογική, καρδιολογική) και στους οποίους έγινε εφαρμογή καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης, πριν ή αμέσως μετά το χειρουργείο και μέχρι την πλήρη κινητοποίησή τους. Σύμφωνα με την παραπάνω ανασκόπηση, η χρήση καλτσών κρίθηκε αποτελεσματική (high-quality evidence) στη μείωση του κινδύνου εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδική ή επέμβαση γενικής χειρουργικής (μόνο 9% των ασθενών, που φόρεσαν κάλτσες εμφάνισαν επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης έναντι 21% που δεν φόρεσαν). Επίσης, υπάρχει πιθανότητα μείωσης του κινδύνου εμφανισης πνευμονικής εμβολής (low-quality evidence)[3].

Σύμφωνα με τις οδηγίες της APTA (American Physical Therapy Association), που απευθύνονται σε φυσικοθεραπευτές, συστήνεται η χρήση καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (moderate recommendation), αλλά και σε ασθενείς που παρουσιάζουν μέτριο ή υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης ή όταν η αντιπηκτική αγωγή αντενδείκνυται (strong recommendation, high-quality evidence). Σε ασθενείς με οξεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, η χρήση των καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης συστήνεται να συνεχιστεί για δύο έτη ή και περισσότερο, αν έχει αναπτυχθεί μετα-θρομβωτικό σύνδρομο και ο ασθενείς ανέχεται τις κάλτσες[4].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ACCP που δημοσιεύθηκαν το 2012, συστήνεται η χρήση καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης σε ασθενείς με οξεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και μάλιστα για διάστημα 2 ετών ή και μεγαλύτερο, αν οι ασθενείς εμφανίσουν μετα-θρομβωτικό σύνδρομο[5].

Σε αντίθεση με τις παραπάνω θέσεις ομοφωνίας, οι κατευθυντήριες οδηγίες του CHEST, που δημοσιεύτηκαν το 2016, δε συστήνουν τη χρήση καλτσών σε ασθενείς με οξεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ως μέτρο ρουτίνας για την πρόληψη του μεταθρομβωτικού συνδρόμου (grade 2B)[6].

Με βάση τα παραπάνω, αν και δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών, η χρήση καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης μπορεί να συστηθεί σε ασθενείς με οξεία φλεβοθρόμβωση και για διάστημα μεγαλύτερο των δύο ετών, αν εκδηλώσουν μετα-θρομβωτικό σύνδρομο, ενώ είναι πιθανό να φανούν χρήσιμες για την πρόληψη κυρίως εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και λιγότερο πνευμονικής εμβολής, σε ασθενείς με μέτριο-υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο. Ωστόσο, κρίνεται αναγκαίο να πραγματοποιηθούν περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

Βιβλιογραφία

1. Joseph Shalhoub, et al .Compression stockings in addition to low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in surgical inpatients requiring pharmacoprophylaxis: the GAPS non-inferiority RCT. Health Technol Assess. 2020 Dec;24(69):1-80. doi: 10.3310/hta24690
2. The CLOTS Trials Collaboration‡Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet Volume 373, Issue 9679, 6–12 June 2009, Pages 1958-1965
3. Sachdeva A, Dalton M, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 3;11(11):CD001484. doi: 10.1002/14651858.CD001484.pub4
4. M Aschwanden , et al. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. Thromb Haemost 2001 Jan; 85(1):42-6.
5. Clive Kearon, MD, PhD, Antithrombotic Therapy for VTE Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2 Suppl): e419S–e494S.
6. Clive Kearon, MD, PhD; Elie A. Akl, MD, MPH, PhD; Joseph Ornelas, PhD; Allen Blaivas, DO, FCCP; David Jimenez, MD, PhD, FCCP; Henri Bounameaux, MD; Menno Huisman, MD, PhD; Christopher S. King, MD, FCCP; Timothy A. Morris, MD, FCCP; Namita Sood, MD, FCCP; Scott M. Stevens, MD; Janine R. E. Vintch, MD, FCCP; Philip Wells, MD; Scott C. Woller, MD; and COL Lisa Moores, MD, FCCP. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016 Feb;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. Epub 2016 Jan 7.

Συγχορήγηση αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Δήμα Ευφροσύνη

Η επιλογή της βέλτιστης αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονα αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αποτελεί μια πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς. Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (AF) ή φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (VTE) οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική (PCI), είναι αυτοί που κλασικά θεραπεύονται με αντιπηκτική και διπλή αντιαιμοπεταλιακή (ασπιρίνη και αναστολέα P2Y12) αγωγή. Η αναγκαιότητα της τριπλής θεραπείας έχει υποστηριχτεί από παλαιότερες μελέτες που έχουν δείξει ότι τα από του στόματος αντιπηκτικά (OAC) δεν αποτελούν τη βέλτιστη αγωγή για όσους έχουν υποβληθεί σε PCI και ομοίως η διπλή αντιαιμοπεταλική αγωγή δεν αποτελεί τη βέλτιστη θεραπεία για τους ασθενείς με AF ή VTE [1-3].

Η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, όμως, αυξάνει σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο. Εκτιμάται ότι η προσθήκη ενός αντιαιμοπεταλιακού στα OAC αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε 20%-60% και η προσθήκη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στα OAC αυξάνει τον κίνδυνο κατά 2-3 φορές [4–10] . Σε απόλυτους αριθμούς, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή φτάνει έως και 2,2% στον 1 μήνα και κυμαίνεται από 4% έως 12% στον 1 χρόνο [11–13]. Το πρόβλημα της συγχορήγησης αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων αφορά κυρίως ασθενείς με αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο και συνυπάρχουσα AF ή VTE. Η αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος ορίζεται ως εγκεφαλικό επεισόδιο (CVA), παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (TIA), τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο με σταθερή στηθάγχη, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στεφανιαία ή άλλη αρτηριακή επαναιμάτωση, περιφερική αγγειακή νόσο με ή χωρίς χωλότητα, και ανεύρυσμα αορτής [14]. Ανεξάρτητα από το υποκείμενο αίτιο της αντιθρομβωτικής αγωγής, ο στόχος είναι πάντα ό ίδιος – να υπάρχει αποτελεσματική πρόληψη της θρόμβωσης με το μικρότερο δυνατό κίνδυνο αιμορραγίας.

Με σκοπό να υπάρχουν κατευθύνσεις και συστάσεις σχετικά με τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, ανακοινώθηκαν το 2020 οι θέσεις ομοφωνίας του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας.

Βέβαια, όταν εφαρμόζονται οι ακόλουθες συστάσεις, πρέπει να έχουμε κατά νου ότι βασίστηκαν σε κάποιες υποθέσεις και θεωρήσεις.

Κλινικές υποθέσεις

1. Οι ασθενείς με VTE ΄υποεκπροσωπούνται’ στις κλινικές μελέτες που εξετάζουν την ταυτόχρονη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακού και αντιπηκτικού φαρμάκου. Η πλειοψηφία της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αφορά σε ασθενείς με AF που υπο-βάλλονται σε PCI και αυτά τα αποτελέσματα έχουν ΄προεκταθεί’ στον πληθυσμό των ασθενών με VTE.
2. Ορισμένες συστάσεις ίσως να μην έχουν εφαρμογή σε όλους τους ασθενείς με VTE, όπως οι ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.
3. Οι συστάσεις πιθανά να μην έχουν εφαρμογή σε πληθυσμούς που δεν συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες, όπως οι ασθενείς με προσθετική βαλβίδα καρδιάς (με-ταλλική ή βιοπροσθετική), πρόσφατη ή συνεχιζόμενη αιμορραγία, γνωστή αι-μορραγική διάθεση και σοβαρή νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min; ειδικά για τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs)).
4. Σχετικά με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, οι συστάσεις αφορούν κυρίως σε ασθενείς που έχουν λάβει στεντ έκλουσης φαρμάκου (DES). Τα απλά μεταλλικά στεντ δεν αποτελούν πλέον επιλογή, ακόμα και σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.
5. Τα σκορ κινδύνου είναι χρήσιμα στην κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με τον θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο, συχνά όμως οι κίνδυνοι αυτοί επι-καλύπτονται και επίσης μεταβάλλονται με τον χρόνο, αναδεικνύοντας τους πε-ριορισμούς μια γενικευμένης προσέγγισης της θεραπείας.

Οι συστάσεις θα περιγραφούν μέσω δύο κλινικών σεναρίων.

Κλινικό σενάριο 1: Ασθενείς με προηγούμενο επεισόδιο VTE υποψήφιοι για PCI.

Σύμφωνα με τις οδηγίες προτείνεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής διάρκειας 3 μη-νών όταν υπάρχει κάποιος γνωστός, παροδικός, προκλητικός παράγοντας, ενώ στις υ-πόλοιπες περιπτώσεις συστήνεται αντιπηκτική αγωγή αόριστα. [15].Οι οδηγίες προτεί-νουν τη χορήγηση DOACs έναντι ανταγωνιστών βιταμίνης K (VKAs) σε μη καρκινο-παθείς ασθενείς και τη χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης (LMWH) ή DOACs έναντι VKAs σε ασθενείς με κακοήθεια. [15]. Η απιξαμπάνη και η ριβαροξα-μπάνη σε μειωμένες δόσεις (2,5mg x 2 και 5mg x 1 αντίστοιχα) μπορεί να χορηγηθούν σε ασθενείς που χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή πέραν των 6 μηνών [16].

Οι μελέτες που εκτίμησαν την χρήση OAC (DOACs ή VKAs) μαζί με αντιαμοπετα-λιακό, σε ασθενείς με VTE αναφέρουν μικρότερα ποσοστά μειζόνων αιμορραγιών συγκριτικά με αυτά που παρατηρήθηκαν στην AF, οδηγώντας στην υπόθεση ότι οι α-σθενείς με VTE εμφανίζουν μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο όταν λαμβάνουν ταυτό-χρονα αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες [17].

Για τους ασθενείς με προηγούμενο επεισόδιο VTE, που χρειάζονται PCI, οι παράγο-ντες κλειδιά που θα καθορίσουν το θεραπευτικό πλάνο είναι: η επιθυμητή διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής, η αναγκαιότητα της αγγειοπλαστικής κι όταν είναι απαραίτητο, να συνδυαστούν με τον καλύτερο τρόπο η αντιπηκτική αγωγή με τα αντιαιμοπεταλικά ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος.

1. Διάρκεια αντιπηκτικής θεραπείας για τη VTE

Είναι χρήσιμο σε αυτούς τους ασθενείς να επανεξετάζεται η συνιστώμενη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας. Οι οδηγίες των καρδιολογικών εταιρειών έχουν σκοπό να προσφέρουν καθοδήγηση στους ιατρούς και στους ασθενείς, δεν υποκαθιστούν όμως την κλινική κρίση και την εξατομικευμένη λήψη αποφάσεων.

2. Αναγκαιότητα PCI

Οι παρεμβάσεις αγγειοπλαστικής ταξινομούνται σε προγραμματισμένες, επείγουσες και υπερεπείγουσες. Μια προγραμματισμένη παρέμβαση μπορεί να αναβληθεί για κάποιες εβδομάδες ή μήνες (πχ σταθερή ισχαιμική καρδιακή νόσος) χωρίς να θέτει τον ασθενή σε σημαντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

1. Οι ασθενείς που συμπληρώνουν 3 μήνες προγραμματισμένης τρίμηνης θερα-πείας και έχουν ανάγκης προγραμματισμένου PCI συστήνεται να αναβάλλουν τη διαδικασία μέχρι να συμπληρωθούν οι 3 μήνες, ώστε να διακοπούν τα αντι-πηκτικά.

2. Οι ασθενείς που πρέπει να λάβουν αντιπηκτικά αόριστα ή όσοι δεν έχουν ολο-κληρώσει την προγραμματισμένη θεραπεία τους και χρειάζονται επειγόντως PCI δεν μπορούν να διακόψουν την αντιπηκτική αγωγή πριν το PCI. Χρειάζε-ται προσεκτική επιλογή των αντιθρομβωτικών παραγόντων και της δόσης ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος [18].

4. Συνδυασμός αντιπηκτικής θεραπείας και αντιαιμοπεταλιακού

Η επιλογή της αντιπηκτικής αγωγής, του αντιαιμοπεταλιακού και της δόσης τους είναι ουσιώδους σημασίας, γιατί μπορεί να ελαχιστοποιήσουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

1. Προτιμώνται τα DOACs έναντι των VKAs για την πλειοψηφία των ασθενών, γιατί έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης μείζονος, ενδοκράνιας ή θανατηφό-ρας αιμορραγίας [19]. Ακόμα και οι ασθενείς που λάμβαναν VKAs πριν το PCI, προτιμάται να αλλάξουν την αγωγή σε DOACs, πριν λάβουν εξιτήριο από το νοσοκομείο. Η δόση των DOACs πρέπει να είναι αυτή που συστήνεται για την VTE.

2. Ασύνηθες σενάριο είναι ο ασθενής που λαμβάνει DOACs λόγω VTE πριν το PCI να εμφανίσει σημαντική νεφρική βλάβη, όποτε θα πρέπει να συνεχίσει την αντιπηκτική αγωγή με VKA.

3. Στους ασθενείς που πρέπει να λαμβάνουν VKA, η γεφύρωση με LMWH σχε-τίζεται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και θα πρέπει να επιχειρείται μόνο σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής της VTE (πχ σε όσους δεν έχουν συμπληρώσει 3 μήνες θεραπείας ή σε άλλες θρομβοφιλικές καταστάσεις) [20]. Για όλους τους άλλους ασθενείς, το να αρχίσουν ή να ξαναρχίσουν τα VKA μετά το PCI μπορεί να γίνει χωρίς αλληλοεπικάλυψη.

4. Για τους ασθενείς με VTE που σχετίζεται με κακοήθεια προτιμώνται τα DO-ACs έναντι των LMWH και των VKAs κυρίως λόγω της καλύτερης συμμόρ-φωσης των ασθενών και της ευκολότερης χρήσης τους [21–26]. Ας σημειωθεί ότι οι ασθενείς με κακοήθεια γαστρεντερικού και ουροποιογεννητικού συστήμα-τος έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας με τα DOACs συγκριτικά με την LMWH [15,21]. Η από του στόματος χορήγηση των DOAC είναι μια πρόκληση για όσους έχουν δυσαπορρόφηση, όπως επίσης και για τους ασθενείς που λαμ-βάνουν πολλά φάρμακα λόγω των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων [21]. Οι παραπάνω συστάσεις θα πρέπει να προσαρμόζονται στον εκάστοτε ασθενή. Τέλος, σε αυτούς τους ασθενείς συστήνεται η χορήγηση μειωμένων δόσεων ριβαροξαμπάνης ή απιξαμπάνης μετά τους 6 μήνες λόγω της μείωσης του αι-μορραγικού κινδύνου [16,27].

Κλινικό σενάριο 2. Ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και εμφανίζουν νέο ή υποτροπιάζον επεισόδιο VTE.

Σε αυτούς τους ασθενείς η επιλογή της θεραπείας και η διάρκεια της εξαρτώνται από τις ενδείξεις της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Διαχείριση της αντιθρομβωτικής θεραπείας με βάση τις ενδείξεις της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

1. **Πρωτοπαθής πρόληψη αθηροσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου**

• Μικρή δόση ασπιρίνης (75-100mg ημερησίως) μπορεί να χορηγηθεί ως πρω-τοπαθή πρόληψη της αθηροσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου, σε επιλεγμέ-νους ασθενείς 40-70 ετών, οι οποίοι έχουν χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο 28. Αν αυτοί οι ασθενείς εμφανίσουν VTE η σωστότερη διαχείριση είναι σχεδόν πά-ντα, η διακοπή του αντιαιμοπεταλιακού και η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής 29. Στη μελέτη Thrombosis Prevention η χορήγηση χαμηλής δόσης βαρφαρίνης (INR 1.5 - 1.8) ήταν εξίσου αποτελεσματική με την ασπιρίνη (75 mg ημερησί-ως) στη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων, αλλά σημειώθηκε αύξηση των αιμορραγίων. Ο συνδυασμός ασπιρίνης-βαρφαρίνης είχε το μεγαλύτερο αι-μορραγικό κίνδυνο [30].

2. **Σταθερή ισχαιμική καρδιακή νόσος**

• Για τους ασθενείς με μονή ανταιμοπεταλιακή αγωγή, χωρίς ιστορικό οξέος στεφανιαίου επεισοδίου και χωρίς θεραπεία επαναιμάτωσης, που εμφανίζουν VTE, η κατάλληλη διαχείριση είναι σχεδόν πάντα η διακοπή του αντιαιμοπετα-λιακού και η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής.

• Για τους ασθενείς υπό ανταιμοπεταλιακή αγωγή, χωρίς ιστορικό οξέος στεφα-νιαίου επεισοδίου αλλά με προηγούμενη PCI, θα πρέπει να αξιολογηθεί ο χρό-νος από τη διενέργεια PCI.

ο Αν έχουν παρέλθει ≤ 6 μήνες, συστήνεται για τους περισσότερους α-σθενείς να διακόψουν την ασπιρίνη, να συνεχίσουν την κλοπιδογρέλη και να ξεκινήσουν αντιπηκτική αγωγή (κατά προτίμηση DOAC).

ο Αν έχουν παρέλθει 6-12 μήνες, συστήνεται η συνέχιση ενός αντιαιμο-πεταλικού είτε ασπιρίνης, είτε κλοπιδογρέλης, έως ότου συμπληρωθεί 1 έτος από τη PCI, μαζί με αντιπηκτικά από του στόματος.

ο Αν έχουν παρέλθει ≥ 12 μήνες, μπορεί να χορηγηθεί μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή.

• Για τους ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω σταθερής ισχαιμικής καρδιακής νόσου, χωρίς ιστορικό οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, αλλά με προηγούμενο χειρουργείο αορτοστεφανιαιας παράκαμψης, θα πρέπει να αξιο-λογηθεί ο χρόνος από το χειρουργείο. Συστήνεται η συνέχιση ασπιρίνης (<100 mg/ημέρα) αν έχει παρέλθει <1 έτος από το χειρουργείο και η διακοπή της α-σπιρίνης αν έχει παρέλθει >1 έτος [31]

3. Ιστορικό οξέος στεφανιαίου επεισοδίου

• Οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο (ACS) (ασταθής στηθάγχη, NSTE-MI,STEMI) θεραπεύονται συνήθως με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 12 μήνες μετά το επεισόδιο. Αν αυτοί οι ασθενείς λαμβάνουν πρασουγρέλη ή τι-καγρελόρη, συστήνεται αλλαγή σε κλοπιδογρέλη.

• Αν έχουν παρέλθει < 12 μήνες από το οξύ επεισόδιο, συστήνεται για τους περισσότερους ασθενείς να διακόψουν την ασπιρίνη, να συνεχίσουν να λαμβά-νουν P2Y12i (κατά προτίμηση κλοπιδογρέλη) και να αρχίσουν αντιπηκτική αγωγή (κατά προτίμηση DOAC).

• Αν έχουν παρέλθει > 12 μήνες από το οξύ επεισόδιο, μπορεί να σταματήσουν τα αντιαιμοπεταλιακά και να λάβουν μόνο αντιπηκτική αγωγή.

• Θα πρέπει να λάβουν τριπλή αγωγή για 1 εβδομάδα οι ασθενείς με NSTEMI και για 1 μήνα οι ασθενείς με STEMI.

• Οι ασθενείς που εμφανίζουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο και μικρό ισχαιμικό κίνδυνο θα μπορούσαν να λάβουν τα αντιαιμοπεταλιακά για μικρότερη διάρ-κεια.

• Επιλεγμένοι ασθενείς που εκτιμάται ότι έχουν αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο λόγω α) της φύσης της στεφανιαίας βλάβης, β) τον τύπο, τη θέση, τον αριθμό, την έκταση των στεφανιαίων στεντ, γ) άλλα κλινικά χαρακτηριστικά και χαμη-λό αιμορραγικό κίνδυνο μπορεί να συνεχίσουν τη μονή αντιαιμοπεταλιακή α-γωγή (ασπιρίνη 81mg ή κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως) για περισσότερο από 12 μήνες, ενώ λαμβάνεται η αντιπηκτική αγωγή.

4. Ιστορικό αγγειακής εγκεφαλικής νόσου

• Ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω CVA/TIA που εκδηλώνουν VTE συστήνεται να διακόψουν τα αντιαιμοπεταλιακά και να συνεχίσουν μόνο με αντιπηκτική αγωγή (κατά προτίμηση DOAC) όταν δεν υπάρχει κίνδυνος αι-μορραγικής υποτροπής. Συνήθως ο κίνδυνος είναι αυξημένος τη 2η -14η ημέρα από το οξύ επεισόδιο 32-34. Δεδομένου ότι η διάγνωση του TIA σημαίνει μη απεικόνιση εμφράκτου ή αιμορραγίας, σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να αρ-χίσει άμεσα. η αντιπηκτική αγωγή.

• Ασθενείς οι οποίοι έχουν υπεβλήθη πρόσφατα σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή συστήνεται να διακόψουν τα αντιαιμοπεταλιακά και να λάβουν θεραπεία μόνο με αντιπηκτική αγωγή (κατά προτίμηση DOAC) όταν θεωρείται ο κίνδυνος με-τεγχειρητικής αιμορραγίας μικρός. Συνήθως ο κίνδυνος είναι αυξημένος 3η -14η ημέρα από το χειρουργείο.

• Ασθενείς που έλαβαν καρωτιδικό στεντ τους προηγούμενους 1-3 μήνες συ-στήνεται να διακόψουν την ασπιρίνη, να συνεχίσουν το P2Y12i (κατά προτί-μηση κλοπιδογρέλη) και να αρχίσουν αντιπηκτική αγωγή (κατά προτίμηση DOAC). Αν η περίοδος της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά την τοπο-θέτηση του καρωτιδικού στεντ έχει ολοκληρωθεί (συνήθως 1-3 μήνες), μπο-ρούν να διακοπούν όλα τα αντιαιμοπεταλιακά και ο ασθενής να λάβει θεραπεία μόνο με αντιπηκτική αγωγή [35,36].

5. Ιστορικό περιφερικής αγγειακής νόσου

• Ασθενείς χωρίς προηγούμενη παρέμβαση ή με χειρουργική διόρθωση της βλάβης λαμβάνουν συνήθως θεραπεία με ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο (συνήθως ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη), με σκοπό την πρωτοπαθή και δευτερο-παθή πρόληψή ισχαιμικών επεισοδίων (έμφραγμα, εγκεφαλικό). Αν αυτοί εμ-φανίσουν VTE συστήνεται να διακόψουν τα αντιαιμοπεταλιακά και να λάβουν μόνο αντιπηκτική αγωγή (κατά προτίμηση DOAC).

• Ασθενείς με ενδοαγγειακή πρόθεση/ στεντ λαμβάνουν συνήθως θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά για 1-3 μήνες. Η διάρκεια και το είδος της αντιαιμοπεταλια-κής αγωγής είναι λιγότερο καλά καθορισμένα συγκριτικά με τις στεφανιαίες παρεμβάσεις. Οι ασθενείς αυτοί που εκδηλώνουν VTE συστήνεται να συνεχί-ζουν ή να αλλάζουν σε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη ή κλοπιδο-γρέλη, προτιμάται η κλοπιδογρέλη). Αν έχει ολοκληρωθεί η διάρκεια της δι-πλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (συνήθως 1-3 μήνες), μπορεί να διακοπούν τα αντιαιμοπεταλιακα και να λάβει μόνο αντιπηκτική αγωγή.

Βιβλιογραφία

1. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 364:806–17.

2.ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:1903–12.

3. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al., Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. N Engl J Med. 1998;339:1665–71.

4. Dentali F, Douketis JD, Lim W, et al. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med. 2007;167:117–24.

5. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2010;170:1433–41.

6. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2019;380:509–24.

7. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2013;381:1107–15.

8. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med. 2016;375:2423–4.

9. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2017;377:1513–24.

10. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in

patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet. 2019;394:1335–43.

11. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2013;127:634–40.

12. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Antithrombotic therapy in with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summa–ry. Circ Cardiovasc Interv. 2011;4:522–34.

13. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, et al. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. Circulation. 2010;121:2067–70.

14 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al.2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73:e285–350.

15 Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2016;149:315–52.

16. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017;376:1211–22.

17. Riva L, Ageno W, Di Pasquale G, et al. Antithrombotic therapy for patients with an indication for oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention with stent: the case of venous thromboembolism. Int J Cardiol. 2018;269:75–9.

18. DJ Kumbhani , CP. Cannon, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A J Am Coll Cardiol.2021 Feb 9;77(5):629-658.

19. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, et al.The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematicreview and meta-analysis. Blood. 2014;124:2450–8.

20. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs Warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;314:677–86.
21. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients
with cancer. Lancet Oncol. 2019;20:e566–81.
22. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med. 2018;378:615–24.
23. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018;36:2017–23.
24. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le- Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The
ADAM VTE trial. J Thromb Haemost. 2020;18:411–21.
25. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349:146–53.
26. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs Warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;314:677–86.
27. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban forextended treatment of venous thromboembolism.N Engl J Med. 2013;368:699–708.
28. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College
of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;74:e177–232.
29. Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA, et al. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. Eur Heart J. 2014;35:1949–56.

30. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation
with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. Lancet. 1998;351:233–41.
31. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease.N Engl J Med. 2019;381:1103–13.
32. Hindricks G, Potpara TS, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European
Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology
(ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2020. https://doi.org/10.1093/ eurheartj/ehaa612.
33. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2018;154:1121–201.
34. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45:2160–236.
35. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37:1–19.
36. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, et al. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. J Vasc Surg. 2011;
54:e1–31.

12. Έλεγχος θρομβοφιλίας σε ασθενείς με Πνευμονική Εμβολή

Σφυριδάκη Αικατερίνη-Στρατινάκη Μαρία

<u>Εισαγωγή</u>

Χάρη στην εξέλιξη των διαγνωστικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών μεθόδων, η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής την τελευταία εικοσαετία έχει γίνει πιο εύκολη, με αποτέλεσμα η επίπτωσή της να έχει σχεδόν διπλασιαστεί, με τη θνητότητα να παραμένει ακόμη σε υψηλά επίπεδα[1,2]. Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης της πνευμονικής εμβολής στην οξεία φάση και είναι ανεξάρτητη από την ύπαρξη ή όχι προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου. Όμως, η διάρκεια της θεραπείας με αντιπηκτική αγωγή εξαρτάται από την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου, που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε νέο επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Ο έλεγχος για υποκείμενη θρομβοφιλία αποτελεί συχνά μέρος της διαστρωμάτωσης κινδύνου για επαναλαμβανόμενα επεισόδια εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, με στόχο να εντοπιστούν οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για νέα ισχαιμικά επεισόδια. Ελλείψει κατευθυντήριων οδηγιών, για τον έλεγχο θρομβοφιλίας σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή, οι αποφάσεις καθοδηγούνται από τις υπάρχουσες οδηγίες για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Στην κλινική πράξη, ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει τον έλεγχο για συγγενή θρομβοφιλία (ανεπάρκεια πρωτεϊνης C ή S, ή της αντιθρομβίνης, μετάλλαξη στον παράγοντα V Leiden ή το γονίδιο της προθρομβίνης-G20210A) ή για επίκτητη (αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο).

Η αντιθρομβίνη αποτελεί ένα φυσικό αναστολέα με διπλό ρόλο στην αιμόσταση, αναστέλλοντας τις σερινοπρωτεάσες, τη θρομβίνη, τον ενεργοποιημένο παράγοντα X, και λιγότερο τους ενεργοποιημένους παράγοντες IX και XI.Η και την πρωτείνη C (είναι μια βιταμινο- K σερινοπρωτεάση με MW 62kDa). Αποτελείται από δυο αλυσίδες, μια ελαφριά (155 αμινοξέ) και μια βαριά (262 αμινοξέα) που συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικό δεσμό. Η πρωτεΐνη C μετατρέπεται από τη θρομβίνη (IIa) στην ενεργό της μορφή (Activated Protein C ή APC), η οποία με συμπαράγοντα την πρωτείνη S, υδρολύει τους παράγοντες Va και VIIIa. Επιπρόσθετα, η ενεργοποιημένη πρωτείνη C έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιαποπτωτικές ιδιότητες.

Η μετάλλαξη στον παράγοντα V Leiden αποτελεί την πιο συχνή γενετική θρομβοφιλική διαταραχή. Κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Αφορά μια σημειακή μετάλλαξη στη θέση G1691A, που οδηγεί σε αδυναμία δράσης της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C στον παράγοντα V με αποτέλεσμα αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου.

Η μετάλλαξη G20210A του μορίου της προθρομβίνης προκύπτει από μια απλή missense μετάλλαξη [G→A] στη θέση 20210 του γονιδίου της προθρομβίνης (*F2*). Αυτή η μετάλλαξη οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης στο πλάσμα. Άτομα που είναι ετεροζυγώτες ως προς τη συγκεκριμένη μετάλλαξη έχουν περίπου 30% περισσότερα επίπεδα, ενώ οι ομοζυγώτες περίπου 70%. Αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης οδηγούν σε αυξημένη γένεση θρομβίνης και ως εκ τούτου αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιου θρομβοεμβολικού επεισοδίου.

Ενώ η συγγενής θρομβοφιλία παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου θρόμβωσης, δε φαίνεται να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια. Το αντίθετο έχει παρατηρηθεί για το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Στον πίνακα 1 φαίνεται η επίπτωση της συγγενούς θρομβοφιλίας στην αρχική και την επαναλαμβανόμενη θρόμβωση (3)

Πίνακας 1.

Διαταρραχή	**Γονίδιο**	**Επιπολασμός**	**Σχετικός κίνδυνος για πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης**	**Σχετικός κίνδυνος για επαναλαμβανόμενη θρόμβωση**
Ετεροζυγωτία FV Leiden	F5	1/20	x3-4	x1.5
Ομοζυγωτία FV Leiden		1/400	x11	Αβέβαιο
Ετεροζυγωτία G20210A	F2	1/50	x3-4	Χωρίς σημαντική επίδραση
Ομοζυγωτία G20210A		1/2500	x7	Αβέβαιο
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C	PROC	1/200-1/500	x7-30	Αβέβαιο
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S	PROS	Αβέβαιο	x5-30	Αβέβαιο
Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης	SERPINC1	1/600-1/5000	x15-30	Αβέβαιο

Οι ειδικοί που ασχολούνται με την αιμόσταση και την πήξη, πολύ συχνά μπορούν να ταυτοποιήσουν τους ασθενείς υψηλού κινδύνου από πληροφορίες από το ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό, ακόμη και χωρίς τον έλεγχο θρομβοφιλίας. Παράγοντες που δυνητικά σχετίζονται με συγγενή θρομβοφιλία αποτελούν: η εμφάνιση θρόμβωσης σε νεαρή ηλικία (νεότερη των 40 ετών), το οικογενειακό ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, η έλλειψη προδιαθεσικού παράγοντα για θρόμβωση (μείζον τραύμα, μείζονα χειρουργική επέμβαση, παρατεταμένη ακινησία, νεοπλασματική νόσος), επαναλαμβανόμενα επεισόδια θρομβώσεων και θρόμβωση σε ασυνήθιστες θέσεις. Ο ρόλος του ελέγχου θρομβοφιλίας παραμένει αμφιλεγόμενος, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να τεκμηριώνουν τη χρησιμότητά του στην κλινική πράξη. Το American college of chest physicians, στην 9η αναθεωρημένη έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση δε συστήνει τον έλεγχο θρομβοφιλίας[4], ενώ και η Αμερικανική Αιματολογική Εταιρεία στην καμπάνια Choosing wisely συστήνει την αποφυγή ελέγχου θρομβοφιλίας σε ασθενείς που έχουν άλλο ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για θρόμβωση[5]. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Βρετανικής επιτροπής ποιότητας στην αιματολογία, σχετικά με τον έλεγχο της συγγενούς θρομβοφιλίας αναφέρεται πως «δεν είναι εφικτό να δοθεί σαφής σύσταση για το πώς αυτοί οι ασθενείς και οι οικογένειές τους θα πρέπει να επιλεγούν για έλεγχο»[6]. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι είναι πολύ σημαντική η ερμηνεία των αποτελεσμάτων του ελέγχου θρομβοφιλίας. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα, εάν δεν ερμηνευθεί στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο, μπορεί να οδηγήσει σε ψευδή καθησυχασμό, ενώ ένα θετικό αποτέλεσμα σε υπερθεραπεία..Στην κλινική πράξη, η γνώση υποκείμενης συγγενούς θρομβοφιλίας θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη σε ενδεχόμενη, πιο εντατική θρομβοπροφύλαξη, σε καταστάσεις υψηλού ισχαιμικού κινδύνου (π.χ μια μείζονα χειρουργική παρέμβαση). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη διαφορετική αντιμετώπιση των ασθενών με θρομβοφιλική διαταρραχή έναντι αυτών χωρίς, σε καταστάσεις υψηλού θρομβωτικού κινδύνου και για τον λόγο αυτό, ένα αρνητικό αποτέλεσμα δε θα έπρεπε να παρερμηνευθεί ως καθησυχαστικό.

Το κεντρικό μήνυμα από το σύνολο των κατευθυντήριων οδηγιών είναι πως ο έλεγχος θρομβοφιλίας θα πρέπει να γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη ειδικού αιματολόγου και πάντα κατόπιν προσεκτικής και εξατομικευμένης αξιολόγησης του ασθενούς. Τα περισσότερα κέντρα εφαρμόζουν το παρακάτω πρωτόκολλο για την επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε έλεγχο θρομβοφιλίας :

Πλήρης έλεγχος θρομβοφιλίας

Ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβιλική νόσο και 2 από τα 3 κριτήρια ¨

1.<45 ετών

2.Οικογενειακό ιστορικό (τουλάχιστον 2 συγγενείς) με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο

3.Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος εν αιθρία ή σχετιζόμενη με ελάσσονες παράγοντες κινδύνου (πχ. Ορμονοεξαρτώμενη, έλασσον τραύμα, μακρινό ταξίδι)

Έλεγχος για επίκτητη θρομβοφιλία

1.Ασθενείς <55 ετών με αρτηριακή θρόμβωση, χωρίς μείζονα εκλυτικό παράγοντα

2.Ασθενείς με ιστορικό σημαντικής περιγεννητικής θνησιμότητας

- > 3 αποβολές στο πρώτο τρίμηνο (<10 εβδομάδες)
- 1 απώλεια εμβρύου >10 εβδομάδες

Έλεγχος για συγγενή θρομβοφιλία

Έγκυες γυναίκες με πρώτου βαθμού συγγενή με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο εν αιθρία ή σχετιζόμενη με ελάσσονες παράγοντες κινδύνου

Ασθενείς με εν αιθρία φλεβική θρομβοεμβολική νόσο με συγγενή πρώτου βαθμού με ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου[7,9].

Κατάλληλος χρόνος για τον έλεγχο θρομβοφιλίας

Ο έλεγχος θρομβοφιλίας θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια του οξέος συμβάντος, καθώς και κατά τη διάρκεια λήψης αντιπηκτικής αγωγής.

Συνίσταται η διενέργεια του ελέγχου 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή των κουμαρινικών, τουλάχιστον 2 ημέρες μετά τη διακοπή των νεότερων αντιπηκτικών ή της ηπαρίνης, καθώς και τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά από αποβολή.

Βιβλιογραφία

1. Martin KA et al. Time Trends in Pulmonary Embolism Mortality Rates in the United States, 1999 to 2018. J Am Heart Assoc. 2020 Sep;9(17):e016784. doi: 10.1161/JAHA.120.016784. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32809909; PMCID: PMC7660782.
2. Raptis DG et al. Time trends for pulmonary embolism incidence in Greece. Thromb J. 2020 Jan 23;18:1. doi: 10.1186/s12959-020-0215-7. PMID: 31997942; PMCID: PMC6979064.
3. Stern RM, Al-Samkari H, Connors JM. Thrombophilia evaluation in pulmonary embolism. Curr Opin Cardiol. 2019 Nov;34(6):603-609. doi: 10.1097/HCO.0000000000000668. PMID: 31389825.
4. Bates SM et al,. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300. PMID: 22315276; PMCID: PMC3278054.
5. Hicks LK, et al. The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. Blood. 2013 Dec 5;122(24):3879-83. doi: 10.1182/blood-2013-07-518423. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24307720.
6. Baglin T, et al; British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. Br J Haematol. 2010 Apr;149(2):209-20. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x. Epub 2010 Jan 28. PMID: 20128794.
7. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Mar 26. PMID: 32374563.
8. Ortel TL, et al .American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020 Oct 13;4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830. PMID: 33007077; PMCID: PMC7556153.
9. Tran HA, et al. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. Med J Aust. 2019 Mar;210(5):227-235. doi: 10.5694/mja2.50004. Epub 2019 Feb 10. Erratum in: Med J Aust. 2019 Jul;211(2):94. Erratum in: Med J Aust. 2020 Feb;212(3):108. PMID: 30739331.