

Ανασκόπηση της διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης της πνευμονικής εμβολής

Γ. Τσιλιμιδός¹, Α. Μαρίνης²

¹ Τμήμα Γενικής Ιατρικής και ² Α' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(2):88-91)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕ) ευθύνεται για τη νοσηλεία περισσότερων από 250.000 Αμερικανών ετησίως, αποτελώντας ένα σοβαρότατο παράγοντα που αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Παρά τη δημοσίευση βασισμένες σε ενδείξεις κατευθυντηρίων οδηγιών για την αντιμετώπιση της οξείας και χρόνιας ΦΘΕ, ο κλινικός ιατρός συχνά έρχεται αντιμέτωπος με εκδηλώσεις της νόσου που είναι ασυνήθεις και για τις οποίες η αντιμετώπισή τους δεν είναι ξεκαθαρισμένη. Πιο συγκεκριμένα, η ιδεώδης εφαρμογή προχωρημένων θεραπειών της οξείας ΦΘΕ, όπως η ινωδολυση και εκείνες που γίνονται με διαδερμικούς ενδαγγειακούς καθετήρες, δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη. Στη παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζεται μεταξύ των άλλων και η θεραπευτική προσέγγιση της μαζικής και υπομαζικής πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), της λαγονομηριαίας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της χρόνιας πνευμονικής υπέρτασης από ΦΘΕ. Ο σκοπός είναι να δοθούν πρακτικές οδηγίες για τη προσέγγιση των σοβαρών εκδηλώσεων της ΦΘΕ στον κλινικό ιατρό που είναι επιφορτισμένος με τη διαχείριση των ασθενών αυτών. Παρά τις οδηγίες που δίνονται η τελική κλινική απόφαση βασίζεται και σε άλλους παράγοντες, όπως η επιθυμία του ασθενή, τη ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο που καθορίζεται από την ηλικία και τη συννοσηρότητα.

Λέξεις Ευρητηρίου: πνευμονική εμβολή, φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος περιλαμβάνει την έννοια της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής.

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) αποτελεί μια κοινή και δυνητικά θανατηφόρο καρδιοπνευμονική διαταραχή. Η κλινική εικόνα της οξείας πνευμονικής εμβολής περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, που κυμαίνεται από μια ήπια δύσπνοια έως και την καρδιακή ανακοπή. Η βραχυπρόθεσμη θνητότητα από πνευμονική εμβολή ποικίλλει επίσης, από λιγότερο του 1% σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με μη μαζική ΠΕ και χωρίς σημεία υπερφόρτωσης δεξιάς καρδιάς έως και άνω του 90% σε ασθενείς που παρουσιάζουν καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Μόνο στις ΗΠΑ, αναφέρονται ετησίως περί τα 450.000 διαγνωσμένα επεισόδια ενώ γύρω στα 850.000 διαφεύγουν τη διάγνωση. Στην Ελλάδα, αναμένονται περί τα 15.000 νέα περιστατικά ετησίως, ενώ διπλάσια είναι τα αδιάγνωστα. Από αυτά, το 10% καταλήγουν στην πρώτη ώρα, ενώ από τα υπόλοιπα το 70% παραμένουν χωρίς διάγνωση και μόνο το 30% έχουν διάγνωση ΠΕ και προχωρούν στην κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

Η πνευμονική εμβολή αποτελεί την εκδήλωση απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας ή κλάδων

αυτής συνήθως από κάποιο έμβολο (θρόμβος), που προέρχεται από το φλεβικό σύστημα της πυέλου ή/και των κάτω άκρων. Επίσης, έμβολο μπορεί να είναι, αλλά σπανιότερα, αέρας, λίπος, φαρμακευτικό ελαιώδες υλικό ή ιστός.

Έχει πολύ μεγάλη αξία η έγκαιρη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με ΠΕ, λόγω της υψηλής θνητότητας της νόσου τις πρώτες ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο (22%) και του γεγονότος ότι η τυπική τριάδα των συμπτωμάτων (δύσπνοια, πλευροδυνία και αιμόπτυση) απουσιάζει στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

Δεν έχουν όλοι οι ασθενείς την ίδια πιθανότητα προσβολής από ΠΕ. Υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες που επηρεάζουν την επίπτωση της νόσου. Αυτοί διακρίνονται σε συγγενείς (έλλειψη αντιθρομβίνης III, έλλειψη πρωτεΐνης S και C, υπερομοκυστεϊναιμία, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο κ.α) και επίκτητους (κακοήθεια, προηγούμενη πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, εγκυμοσύνη, λήψη αντισυλληπτικών, κατάκλιση, ορμονοθεραπεία, καρδιακή ανεπάρκεια, τραύματα, παχυσαρκία κ.α).

Η κλινική υποψία της ΠΕ βασίζεται σε συμπτώματα, όπως η δύσπνοια, η πλευροδυνία, η αιμόπτυση και ο βήχας καθώς και σε σημεία, όπως η ταχύπνοια, οι αναπνευστικοί ρόγχοι, η ταχυκαρδία, ο τέταρτος

τόνος και το έντονο πνευμονικό στοιχείο του δεύτερου τόνου.

Η κλίμακα Wells συνδυάζει τους παράγοντες κινδύνου για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση με την κλινική εξέταση και κάθε ένας από αυτούς αξιολογείται:

Τροποποιημένα Κριτήρια Wells

Κλινικά σημεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης 3.0
(ευαισθησία στη ψηλάφηση και οίδημα του άκρου)

Μια άλλη διάγνωση λιγότερο πιθανή 3.0
Καρδιακή συχνότητα > 100/min 1.5

Ακινητοποίηση ή επέμβαση ≤ 4 εβδομάδες 1.5

Προηγθείσα ΠΕ ή ΕΒΘ 1.5

Αιμόπτυση 1.0

Κακοήθεια 1.0

(υπό θεραπεία ή θεραπευθείσα το προηγούμενο 6μηνο ή υπό ανακουφιστική θεραπεία)

Χαμηλή κλινική πιθανότητα < 2 (2%-3.65%)*

Μέτρια κλινική πιθανότητα 2-6 (18.8%-20.5%)*

Υψηλή κλινική πιθανότητα >6 (50%-66.7%)*

***(Η επίπτωση της ΠΕ στις τρεις κατηγορίες).**

| Diagnostic criterion | Clinical probability of PE | | |
|---|----------------------------|--------------|------|
| | Low | Intermediate | High |
| Exclusion of pulmonary embolism | | | |
| Normal pulmonary angiogram | + | + | + |
| D-dimer | | | |
| Negative result, highly sensitive assay | + | + | - |
| Negative result, moderately sensitive assay | + | - | - |
| V/Q scan | | | |
| Normal lung scan | + | + | + |
| Non-diagnostic lung scan* | + | - | - |
| Non-diagnostic lung scan* and negative proximal CUS | + | + | ± |
| Chest CT angiography | | | |
| Normal SDCT and negative proximal CUS | + | + | ± |
| Normal multidetector CT alone | + | + | ± |

Torbicki et al. Eur Heart J 2008; 29: 2276-2315

ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ – PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Αποτελεί ένα επικυρωμένο και αξιόπιστο εργαλείο στη φαρέτρα της ACCP (American College of Chest Physicians) για την ταυτοποίηση ατόμων με ΠΕ χαμηλού κινδύνου. Η απλοποίηση του εργαλείου αυτού προσφέρει λιγότερα κριτήρια από το πρωτότυπο (όπως: ηλικία>80 ετών, ιστορικό καρκίνου, ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, καρδιακή συχνότητα > 110/λεπτό, συστολική αρτηριακή πίεση <100mmHg, SpO2<90%).

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

Σε υποψία πνευμονικής εμβολής και σε αναμονή των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών δοκιμασιών (CT-αγγειογραφία ή υπερηχογράφημα) η ACCP [1] προτείνει την έναρξη εμπειρικής αντιπηκτικής θεραπείας ως

ακολουθώντας:

~ Αν ο ασθενής έχει υψηλή κλινική υποψία για οξεία πνευμονική εμβολή, δίδεται αντιπηκτική θεραπεία (grade 2C)*.

~ Για ενδιάμεση κλινική υποψία, δίδεται αντιπηκτική θεραπεία, αν τα αποτελέσματα των δοκιμασιών καθυστερούν > 4 ώρες (grade 2C).

~ Αν υπάρχει χαμηλή κλινική υποψία για ΠΕ, δεν δίδεται εμπειρική αντιπηκτική θεραπεία για διάστημα αναμονής των δοκιμασιών εντός των 24 ωρών (grade 2C).

Η σύσταση της ACCP περιλαμβάνει χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ΧΜΒΗ), φονταπαρινόξη και την ενδοφλέβια ή υποδόρια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (grade 2B-C).

- Με την επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΠΕ ξεκινά η χορήγηση παρεντερικών αντιπηκτικών (grade 1B, ισχυρή σύσταση).

- Χρήση βαρφαρίνης την ίδια ημέρα με αυτή των παρεντερικών αντιπηκτικών – Δεν συνιστάται καθυστέρηση (grade 1B).

- Συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής για τουλάχιστον 5 ημέρες, ακόμη κι αν το INR φτάσει στο 2.0 νωρίτερα. (grade 1B).

- Συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής μέχρι το INR να είναι τουλάχιστον 2.0 για 24 ώρες ή περισσότερο. (grade 1B).

Προσοχή πρέπει να δίδεται στους ασθενείς που η υποδόρια απορρόφηση δεν είναι επαρκής ή ασθενείς που εξετάζονται για θρομβολυτική θεραπεία – αυτοί πρέπει να λάβουν ενδοφλέβια κλασική ηπαρίνη.

Στους ασθενείς που έλαβαν ΧΜΒΗ η ACCP συνιστά, βάσει και της έγκρισης του FDA, την εφάπαξ δόση ημερησίως (τινζαπαρίνη 1.5mg/kg) αντί για δύο δόσεις (ενοξαπαρίνη 1mg/kg) (grade 2C).

* Ταξινόμηση συστάσεων κι ενδείξεων των οδηγιών της ACCP:

1=σύσταση

2=πρόταση

A= βάσει ισχυρών αποδεικτικών στοιχείων, από τυχαιοποιημένες μελέτες.

B= μέτρια στοιχεία που μπορεί να περιλαμβάνει τυχαιοποιημένες μελέτες ή μελέτες παρατήρησης.

C= αδύναμα αποδεικτικά στοιχεία, ως επί το πλείστον, γνώμη, συναίνεση

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ/ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕ.

Στόχος INR=2.5 (εύρος 2.0-3.0) για όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς, ακόμη και γι' αυτούς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο (πχ. αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αντισώματος με προηγούμενη παρουσία αρτηριακού ή φλεβικού θρόμβου). [2]

Έναρξη αγωγής με βαρφαρίνη 10mg ημερησίως για 2 ημέρες και μετά προσαρμογή ανάλογα με την

τιμή του INR. Ασφαλής χορήγηση της βαρφαρίνης την πρώτη ή/και δεύτερη ημέρα με ηπαρίνη (grade 2C). Ασθενείς που μπορούν να ελέγχονται μόνοι τους για το INR θα πρέπει να επανέρχονται για εξέταση κάθε 12 εβδομάδες (grade 2B). Τιμές INR έως και 0.5 κάτω και πάνω από το θεραπευτικό εύρος (1.5 – 3.5) δεν θα πρέπει να οδηγηθούν σε αλλαγή της αγωγής με βαρφαρίνη. Απλά ο έλεγχος θα πρέπει να επαναληφθεί σε 1-2 εβδομάδες.

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα όπως η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη αυξάνουν σημαντικά το κίνδυνο για μείζονα αιμορραγία όταν λαμβάνονται με αντιπηκτικά. Μόνο όταν υπάρχει σαφές όφελος πρέπει να προστίθενται, όπως σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μηχανικές βαλβίδες, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση παράκαμψης, ενδοπροθέσεις της στεφανιαίας αρτηρίας. Επίσης η χρήση ΜΣΑΦ με κουμαρινικά αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο για αιμορραγία και θα πρέπει να αποφεύγονται (grade 2C).

Σε υψηλές τιμές INR έως και 10.0, χωρίς ένδειξη αιμορραγίας, δε χορηγείται βιταμίνη K ή προϊόντα πλάσματος. Συνεχίζεται η χρήση βαρφαρίνης και γίνεται επανέλεγχος του INR πιο συχνά (grade 2B). Για τιμές INR > 10.0, χωρίς ενδείξεις αιμορραγίας, δίνεται βιταμίνη K από του στόματος (grade 2C).

Σε ασθενείς με μείζονα αιμορραγία, ενώ λαμβάνουν βαρφαρίνη σε οποιαδήποτε δόση, γρήγορα αντιστροφή της πήξης με χρήση του παράγοντα IV συμπλόκου προθρομβίνης και έγχυση βιταμίνης K (5-10mg iv βραδέως). (grade 2C).

ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΤΟΥΣ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Σύμφωνα με τις συστάσεις της ACCP [1, 3]:

A. Ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο για ΠΕ δεν χρήζουν προφύλαξης. Για πρόσφατη νοσηλεία, ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο θρόμβωσης δεν απαιτούν χρήση φαρμακευτικής ή μηχανικής προφύλαξης (grade 1B). Ο κίνδυνος καθορίζεται με τη χρήση του PPS (Padua Predictor Score=Προγνωστικός Δείκτης Padua), που αν και όχι τέλειος, είναι ο πιο αξιόπιστος διαθέσιμος δείκτης για κίνδυνο ΠΕ. Βαθμολογημένοι ασθενείς ως χαμηλού κινδύνου από το PPS, έχουν ποσοστό 0.3% συμπτωματικής ΠΕ στις 90 ημέρες και δεν απαιτούν προφύλαξης. Ασθενείς υψηλού κινδύνου από το PPS που δεν λαμβάνουν προφύλαξη έχουν 11% ποσοστό συμπτωματικής ΠΕ στις 90 ημέρες. Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ΠΕ, που θα πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη, δεν χρησιμοποιείται το PPS.

B. Ασθενείς με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο για ΠΕ σύμφωνα με το PPS και οι οποίοι δεν αιμορραγούν ή δεν έχουν υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία, θα πρέπει να δίνεται αντιπηκτική θεραπεία είτε με ΧΜΒΗ (πχ ενοξαπαρίνη), είτε κλασική ηπαρίνη ή φονταναπαρινόξη (grade 1B). Η σύσταση αυτή περιλαμβάνει όλους τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, που δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Γ. Σε ασθενείς που αιμορραγούν ή έχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης ή κάλτσες διαβαθμισμένης πίεσης (grade 2C). Αλλαγή σε αντιπηκτική αγωγή, όταν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μειωμένος (grade 2B).

Ασθενείς με υψηλό βαθμό κινδύνου θεωρούνται αυτοί που πληρούν ένα από τα παρακάτω κριτήρια, τα οποία αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες για αιμορραγία (odds ratios > 3):

- Ενεργό γαστρο-δωδεκαδακτυλικό έλκος
- Αιμορραγία εντός 3 μηνών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο
- Αιμοπετάλια < 50.000/mm³.

ή αν έχουν πολλαπλούς άλλους παράγοντες κινδύνου όπως ηλικία > 84 έτη, ηπατική ανεπάρκεια με INR > 1.5, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, εισαγωγή σε ΜΑΦ/ΜΕΘ, μόνιμος κεντρικός φλεβικός καθετήρας, αυτοάνοσα νοσήματα, πρόσφατη κακοήθεια, άρρεν φύλο.

Δ. Περιπατητικοί ασθενείς με κακοήθεια και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου (πχ ορμονοθεραπεία, αναστολείς της αγγειογένεσης, ακινητοποίηση κ.α) θα πρέπει να λαμβάνουν καθημερινά ΧΜΒΗ ή μικρή δόση κλασικής ηπαρίνης για προφύλαξη για ΠΕ. (grade 2B). Αν οι παράγοντες αυτοί απουσιάζουν δεν συνιστάται ηπαρίνη (grade 2B), ούτε βαρφαρίνη (grade 1B), ακόμη κι αν έχουν μόνιμο κεντρικό καθετήρα (grade 2B κατά της ηπαρίνης – 2C κατά της βαρφαρίνης).

Ε. Ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΠΕ (πχ προηγούμενο ιστορικό ΠΕ, νοσογόνο παχυσαρκία, λήψη οιστρογόνων, κακοήθεια κ.α) , σε αεροπορικά ταξίδια μεγάλης διάρκειας, θα πρέπει:

- να κάθονται σε κάθισμα από την πλευρά του διαδρόμου,
- να σηκώνονται ανά 20-30 λεπτά
- να εξετάζουν τη χρήση καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης έως κάτω από το γόνατο (15-30mmHg)
- δε θα πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη ή ηπαρίνη ως προφύλαξη για ΠΕ.

ΣΤ. Άτομα με θρομβοφιλία , αλλά χωρίς ιστορικό ΠΕ δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.

| Padua Risk Assessment Model* | | | |
|--|--|-------------------|--------------|
| RAM Score ≥ 4 = high risk of VTE | | | |
| Points | Condition | | |
| 3 | CA, past VTE, mobility, thrombophilic condition | | |
| 2 | Trauma or surgery in past month | | |
| 1 | ≥70, CHF, AMI, ischemic CVA, BMI ≥30, hormones, other* | | |
| * acute infectious or rheumatologic disorder | | | |
| Prospective Cohort Study | | | |
| | Group A | Group B | Group C |
| Patient Groups | High-Risk AC | High-Risk no AC | Low-Risk |
| Padua Score | RAM ≥ 4 | RAM ≥ 4 | RAM < 4 |
| VTE Frequency | 4/186 (2.2%) | 31/283 (11.0%) | 2/711 (0.3%) |
| Hazard Ratio | 0.13 | 32.0 | |
| | 95% CI, 0.04-0.40 | 95% CI, 4.1-251.0 | |
| | Group A vs. C | Group B vs. C | |
| Bleeding Risk | - | 3/186 (1.6%) | - |

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, 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 (suppl 2): e419-494S
2. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Executive Summary. CHEST 2012;141 (suppl 2): e7S-47S.
3. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients. From Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;(suppl 2):e195S-e226S.

Review**Review of current diagnostic and therapeutic approach of pulmonary embolism****G. Tsilimidos¹, A. Marinis²**¹Department of Family Medicine,²First Department of General Surgery, «Tzaneio» General Hospital, Piraeus, Greece**(Scientific Chronicles 2013;18(2):88-91)****ABSTRACT**

Venous thromboembolism (VTE) is responsible for the hospitalization of over 250 000 Americans annually and represents a significant risk for morbidity and mortality. Despite the publication of evidence-based clinical practice guidelines to aid in the management of VTE in its acute and chronic forms,^{2,3} the clinician is frequently confronted with manifestations of VTE for which data are sparse and optimal management is unclear. In particular, the optimal use of advanced therapies for acute VTE, including thrombolysis and catheter-based therapies, remains uncertain. This report addresses the management of massive and submassive pulmonary embolism (PE), iliofemoral deep vein thrombosis (IFDVT), and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). The goal is to provide practical advice to enable the busy clinician to optimize the management of patients with these severe manifestations of VTE. Although this document makes recommendations for management, optimal medical decisions must incorporate other factors, including patient wishes, quality of life, and life expectancy based on age and comorbidities. The appropriateness of these recommendations for a specific patient may vary depending on these factors and will be best judged by the bedside clinician.

Key words: pulmonary embolism, venous thromboembolic disease