



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ"**

υπό

ΣΤΕΡΤΣΟΥ Σπ. ΕΛΕΟΝΩΡΑΣ

Ειδικευμένης Αναισθησιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέπουσα:

Ελένη Αρναούτουγλου, Καθηγήτρια Αναιασθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ελένη Αρναούτουγλου, Καθηγήτρια Αναιασθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (επιβλέπουσα)
2. Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Φωτεινή Μάλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΤΕΙ
Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Ρούσας Νικόλαος, Επιμελητής Β΄, Αγγειοχειρουργικής Κλινικής,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Perioperative management of Pulmonary embolism”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα ολόψυχα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κα Αρναούτογλου Ελένη και τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κο Ματσάγκα Μιλτιάδη.

Στέρτσου Ελεονώρα

Περίληψη

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) περιεγχειρητικά συνεχίζει να αποτελεί πρόκληση τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά. Παρά τις εξελίξεις στις διαθέσιμες απεικονιστικές εξετάσεις και τα πρωτόκολλα κλινικής διαχείρισης, η συνολική θνησιμότητα συνεχίζει να παραμένει ιδιαίτερα υψηλή λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση εμφανίζουν πλειάδα παραγόντων κινδύνου (γενετικούς/κληρονομικούς και επίκτητους) που αυξάνουν τον κίνδυνο για ΠΕ. Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί μία προθρομβωτική κατάσταση, η οποία αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο για ΠΕ. Η παρατεταμένη μετεγχειρητική νοσηλεία, ο πιθανός κεντρικός φλεβικός καθετηριασμός και η κατάκλιση με τη συνοδό ακινητοποίηση εκθέτουν τους ασθενείς σε πενταπλάσια συχνότητα περιεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής.

Υποψία πνευμονικής εμβολής συχνά τίθεται μετά από την ανάπτυξη μη ειδικών σημείων όπως αιμοδυναμική αστάθεια, υποξαιμία, αυξημένος κυψελιδικός νεκρός χώρος και αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Ωστόσο, διεγχειρητικά αυτά τα ευρήματα μπορεί να μην είναι εμφανή και ως εκ τούτου το πρώτο κλινικό σημείο της ΠΕ μπορεί να είναι η αιφνίδια καρδιοαναπνευστική κατάρρευση. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι οι τυπικές διαγνωστικές μελέτες όπως η ακτινογραφία του θώρακα, (παρόλο που δεν παρουσιάζει ειδικά ευρήματα, αποκλείει άλλες αιτίες δύσπνοιας ή θωρακικού άλγους) εκτός χειρουργικής αίθουσας (π.χ. τμήμα επειγόντων περιστατικών) δεν είναι συνήθως διαθέσιμες ή πρακτικά εφαρμόσιμες στο περιβάλλον του χειρουργείου.

Εκτός χειρουργείου η υπολογιστική τομογραφία πνευμονικών αρτηριών (CTPA) εξακολουθεί να αποτελεί την προτιμώμενη διαγνωστική μελέτη. Ωστόσο διεγχειρητικά η διοισοφάγειος ηχοκαρδιογραφία (TEE) είναι το πολυτιμότερο εργαλείο για τη διάγνωση της ΠΕ.

Η θεραπεία της ΠΕ χωρίζεται σε οξεία φάση, σε μακροπρόθεσμη και εάν υπάρχουν ενδείξεις σε παρατεταμένη. Η πρώτη φάση περιλαμβάνει διάφορες θεραπευτικές επιλογές όπως παρεντερική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, θρομβόλυση και/η εμβολεκτομή. Στόχος η πρόληψη της αιμοδυναμική κατάρρευσης. Η δεύτερη φάση καθορίζεται από την έξοδο από το νοσοκομείο και διαρκεί από 3 έως 6 μήνες. Η

τελευταία φάση διαρκεί και αυτή από 3 έως 6 μήνες ανάλογα εάν ο ασθενής είναι υψηλού κινδύνου για επανεμφάνιση φλεβική θρομβοεμβολική νόσο(VTE).

Συμπερασματικά, η έγκαιρη διάγνωση της ΠΕ, η ενωρίς έναρξη της υποστηρικτικής θεραπείας και η χορήγηση αντιπηκτικού φαρμάκου, που σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να ξεκινήσει πριν το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, αποδεικνύονται πολύτιμοι σύμμαχοι διεγχειρητικά σε ασθενείς με ΠΕ.

Λέξεις- Κλειδιά: Οξεία πνευμονική εμβολή, περιεγχειρητική διαχείριση, διεγχειρητική διαχείριση, διάγνωση, monitoring στην διάγνωση, διοισοφάγειος ηχοκαρδιογραφία, αντιθρομβωτική θεραπεία.

Abstract

Pulmonary embolism (PE) continues to be a challenge both diagnostically and therapeutically. Despite advances in available imaging and clinical management protocols, overall mortality remains particularly high due to the limited treatment options available.

Patients undergoing surgery have a number of risk factors (genetic / inherited and acquired) that increase the risk of PE. Surgery is a pre-thrombotic condition, which further increases the risk for PE. Prolonged postoperative hospitalization, possible central venous catheterization, and bed rest with concomitant immobilization expose patients to five times the frequency of perioperative pulmonary embolism.

Pulmonary embolism is often suspected after the development of non-specific signs such as hemodynamic instability, hypoxemia, increased alveolar dead space, and changes in the electrocardiogram. However, intraoperatively these findings may not be obvious and therefore the first clinical sign of PE may be a sudden cardiorespiratory collapse. It is also worth noting that standard diagnostic studies such as chest X-ray, (although it does not show specific findings, rule out other causes of shortness of breath or chest pain) outside the operating room (eg emergency department) are not usually available or practically applicable in the operating room environment.

Out-of-surgery pulmonary artery computed tomography (CTPA) is still the preferred diagnostic study. However, intraoperatively, esophageal echocardiography (TEE) is the most valuable tool for the diagnosis of PE.

The treatment of PE is divided into acute phase, long-term and if there is evidence of prolonged. The first phase includes various treatment options such as parenteral anticoagulant therapy, thrombolysis and / or embolectomy. Aim to prevent hemodynamic collapse. The second phase is determined by the discharge from the hospital and lasts from 3 to 6 months. The last phase lasts from 3 to 6 months depending on whether the patient is at high risk for recurrence of venous thromboembolic disease (VTE).

In conclusion, early diagnosis of PE, early initiation of supportive therapy, and administration of anticoagulants, which in some cases may begin before the end of surgery, prove to be valuable intraoperative allies in patients with PE.

Key-words: Acute Pulmonary embolism, perioperative management, intraoperative management, diagnosis, monitoring in diagnosis, esophageal echocardiography, anticoagulant therapy.

Στους λατρεμένους μου γονείς
Σπυρίδωνα και Βασιλική

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1. Εισαγωγικά στοιχεία	13
1.1 Ορισμός Πνευμονικής Εμβολής	13
1.2 Επίπτωση στον γενικό πληθυσμό	15
1.3 Παράγοντες κινδύνου	15
1.4 Παθοφυσιολογία	18
1.4 α) Αλλαγές στην πνευμονική λειτουργία και ανταλλαγή αερίων	18
1.4 β) Κυκλοφοριακές αλλαγές	18
1.5 Διάγνωση	21
1.5.1 Κλινικά ευρήματα	21
1.5.2 ΗΚΓ, Ακτινογραφία Θώρακος και αέρια αίματος	25
1.5.3 Βαθμολογίες Κλινικής Πιθανότητας	25
1.5.4 Αξιολόγηση των Δ-διμερών	28
1.5.5 Απεικονιστικές διαγνωστικές εξετάσεις	29
1.6 Θεραπεία της οξείας Πνευμονικής Εμβολής	30
1.6.1 Μη επεμβατική θεραπεία της ΠΕ: Θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή	30
1.6.1 α) Ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους, fondaparinux και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη	30
1.6.1 β) Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKAs)	33
1.6.1 γ) Από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs)	33
1.6.2 Επεμβατική Θεραπεία-θεραπεία επαναιμάτωσης.	36
1.6.2 α) Συστηματική θρομβόλυση.	38
1.6.2 β) Διαδερμική θεραπεία με καθετήρα.	38
1.6.2 γ) Χειρουργική Εμβολεκτομή.	38

1.6.2 δ) Φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας	39
1. 7 Σκοπός της μελέτης.	40
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία	
2.1 Συλλογή υλικού.	41
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	
3.1 Επίπτωση στον χειρουργικό πληθυσμό	42
3.2 Διεγχειρητική διάγνωση Πνευμονικής Εμβολής	43
3.3 Τελο-εκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα	44
3.4 Περιεγχειρητική αξιολόγηση των Δ-διμερών	44
3.5 Διοισοφάγειος Ηχοκαρδιογραφία	44
3.6 Διεγχειρητική Θεραπεία Πνευμονικής Εμβολής	45
Κεφάλαιο 4 συζήτηση	
4.1 Συζήτηση	47
4.2 Συμπεράσματα	50
Βιβλιογραφία	50

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Η οξεία πνευμονική εμβολή (ΠΕ) συνοδεύεται από αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα ακόμη και αν διαγνωστεί έγκαιρα και αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν από ήπια συμπτώματα μέχρι και με καρδιοαναπνευστική ανακοπή.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση αντιμετωπίζουν πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΠΕ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός της αυξημένης επίπτωσης έχει περιγραφεί από τον Rudolf Virchow, εδώ και 100 περίπου χρόνια, και συνοψίζεται στη διάσημη «τριάδα του Virchow (υπερπηκτικότητα, ενδοθηλιακή βλάβη και στάση της ροής αίματος)».

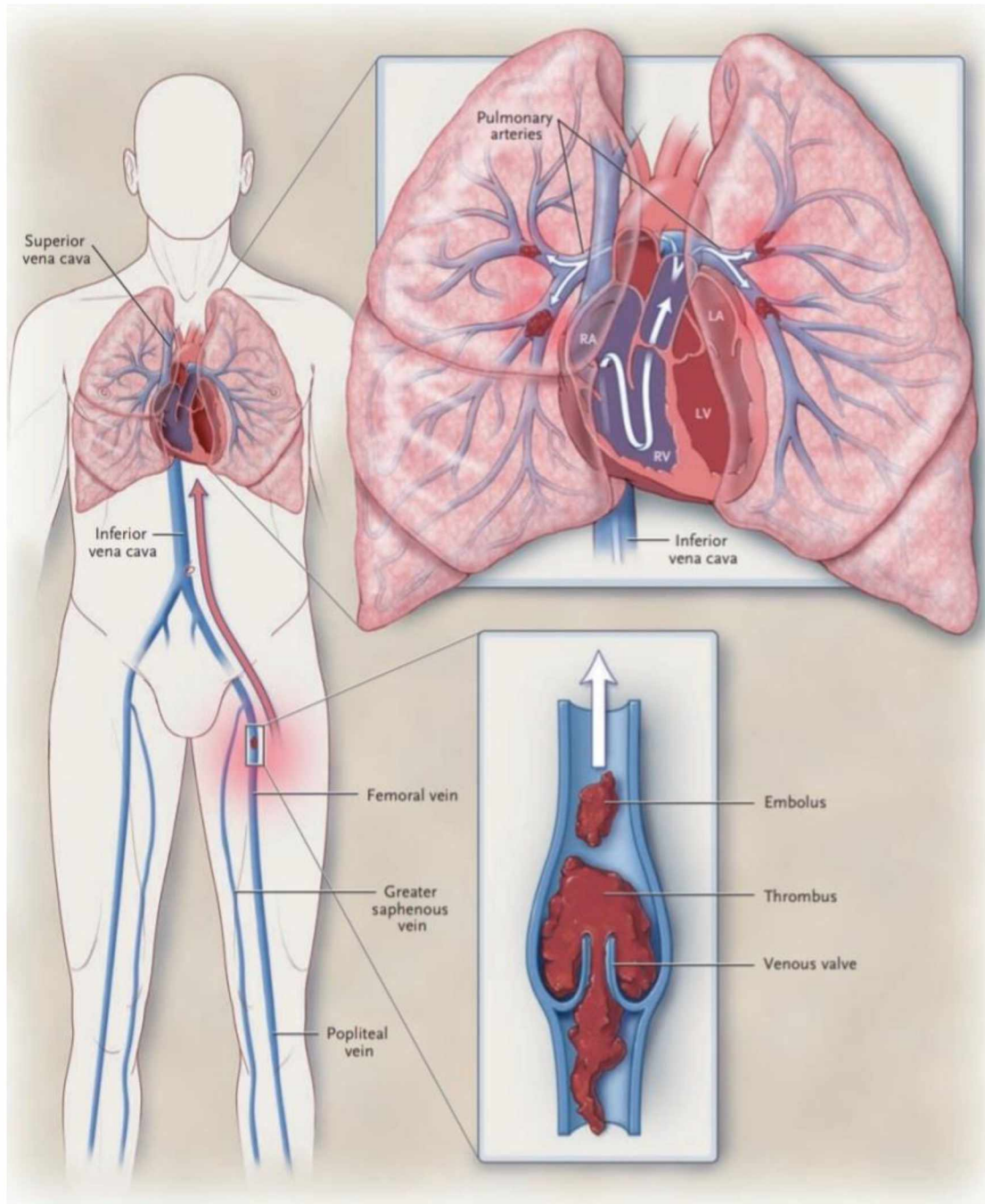
Πιεγχειρητικά και κυρίως διεγχειρητικά η διάγνωση και η αντιμετώπιση της ΠΕ αποτελεί μεγάλη πρόκληση για την ιατρική ομάδα. Ως εκ τούτου απαιτούνται εγρήγορση και υψηλός δείκτης υποψίας για την διάγνωση και τη θεραπεία της ΠΕ διεγχειρητικά.

1. Εισαγωγικά στοιχεία

1.1 Ορισμός Πνευμονικής Εμβολής

Η ΠΕ ορίζεται ως η απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας ή ενός από τους κλάδους της από θρόμβο, καρκινικά κύτταρα, αέρα ή λίπος που δημιουργήθηκε σε κάποιο άλλο σημείο στο ανθρώπινο σώμα και μετανάστευσε στη συνέχεια στο δίκτυο των πνευμονικών αγγείων.^[1]

Εικόνα 1, προσαρμογή από Victor F. Tapson, M.D. Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2008;358:1037-52. 2008 Massachusetts Medical Society.



Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και Πνευμονική Εμβολή

1.2 Επίπτωση στον γενικό πληθυσμό

Απότοκος της εν τω βάθη φλεβικής θρόμβωσης (DVT), σε ποσοστό περίπου 80%, είναι η εκδήλωση ΠΕ. Σε περίπτωση που δεν ανιχνεύεται η εν τω βάθη φλεβική θρόμβωση (DVT), πιθανή ερμηνεία είναι η αποκόλληση του θρόμβου και η εμβολή.^[2]

Η ΠΕ, παρουσιάζει ετήσια συχνότητα εμφάνισης, 1 ανά 1000 άτομα και αυξητική τάση με την πάροδο της ηλικίας. Σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 40 και 49 ετών είναι 1,4 ανά 1000 άτομα, ενώ σε ηλικίες 80 και άνω εκτοξεύεται σε 11,3 ανά 1000 άτομα, ^[3,4,5] ενώ η υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή παρουσιάζεται σε ποσοστό 30%, των ασθενών.^[5] Η φλεβική θρομβοεμβολή (VTE), εμφανίζεται συχνότερα στους λευκούς και στους αφροαμερικανούς, ενώ παρουσιάζει χαμηλότερη επίπτωση στους ασιάτες και στους αυτόχθονες Αμερικανούς. Επίσης, είναι υψηλότερη στους άντρες από ό, τι στις γυναίκες, αλλά αυτό αλλάζει ανάλογα με την ηλικία. Φαίνεται ότι σε γυναίκες μικρότερες των 45 ετών και μεγαλύτερες των 80 ετών, καταγράφεται υψηλότερη επίπτωση ΠΕ από ότι στους άνδρες. Αυτό πιθανόν σχετίζεται με ορμονικούς παράγοντες, όπως τα οιστρογόνα και η εγκυμοσύνη σε αναπαραγωγική ηλικία.^[5,6] Παρόλο αυτά η αληθής επίπτωση της ΠΕ δεν μπορεί να εκτιμηθεί, καθώς η κλινική εικόνα της ΠΕ ποικίλλει, και σε μεγάλο ποσοστό ασθενών διαλάθει της διάγνωσης.^[7,8]

Αν και η χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας πνευμονικών αρτηριών (CTPA), έχει συμβάλλει σημαντικά στη διάγνωση της δε φαίνεται να έχει βοηθήσει στη μείωση της θνητότητας.^[9]

1.3 Παράγοντες κινδύνου

Παροδικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η χειρουργική επέμβαση, αποτελούν το 50% της VTE, 20% σχετίζεται με τον καρκίνο και οι υπόλοιποι ταξινομούνται ως απρόκλητοι παράγοντες κινδύνου.^[12]

Οι παράγοντες κινδύνου αποτελούν μία εκτεταμένη συλλογή, τόσο από γενετικούς /κληρονομικούς(όπως έλλειψη αντιθρομβίνης, έλλειψη πρωτεΐνης C ή S, Factor V Leiden και έλλειψη γονιδίου προθρομβίνης) όσο και από επίκτητους παράγοντες, σε συνδυασμό με διάφορες καταστάσεις όπως παραδείγματος χάριν η εγκυμοσύνη. ^[12]

Μία λίστα με κάποιους από τους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου περιγράφονται στον πίνακα 1. ^[14]

Σύμφωνα με την Προοπτική Διερεύνηση της Διάγνωσης Πνευμονικής Εμβολής (PIOPED II) παράγοντες κινδύνου για ΠΕ αποτελούν η ηλικία, οι γυναίκες, το κάπνισμα, η ακινητοποίηση (≥ 3 ημέρες), το αεροπορικό ταξίδι (≥ 4 ώρες τον τελευταίο μήνα), η χειρουργική επέμβαση (≤ 3 μήνες πριν), το τραύμα, η θρομβοφλεβίτιδα, η επανεμφανιζόμενη ΠΕ, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η πάρεση ή παράλυση και τέλος η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα.^[15] Η κατάκλιση αποτελεί τον συχνότερο παράγοντα, ενώ η χειρουργική επέμβαση έχει αναγνωριστεί ως η κυριότερη αιτία, ^[16,17] αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής εμβολής ως και 5 φορές.^[13] Οι προγνωστικοί παράγοντες που συνδέονται με αυξημένη θνησιμότητα είναι η ηλικία άνω των 70 ετών, η συστολική αρτηριακή υπόταση, η

ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια , η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και ο καρκίνος.^[18]

Ιδιαίτερη ομάδα αυξημένου κινδύνου αποτελούν οι ασθενείς με κακοήθεια. Ο καρκίνος αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου διότι οι ασθενείς βρίσκονται σε μία υπερπηκτική κατάσταση λόγω των ορμονών που ελευθερώνονται από τον ίδιο τον όγκο αλλά και από την χρήση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Επιπρόσθετοι παράγοντες σε αυτή την κατάσταση είναι η ακινησία, οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες καθώς και η πιθανή φλεβική απόφραξη που προκαλεί ο ίδιος ο όγκος.^[10] Η επίπτωση της φλεβικής θρόμβωσης διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου. Τον μεγαλύτερο κίνδυνο αποτελούν ο καρκίνος του παγκρέατος, του πνεύμονα, του εγκεφάλου, του πεπτικού συστήματος καθώς και οι αιματολογικές κακοήθειες.^[14]

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά παρουσιάζουν περίπου 2 ως και 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με εκείνες που δεν λαμβάνουν, ενώ υψηλός κίνδυνος παρουσιάζεται και με την θεραπεία αποκατάστασης ορμονών.^[10,14] Άλλα φάρμακα που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα αποτελούν και τα αντιψυχωσικά, οδηγώντας σε 3,5 φορές αύξηση του κινδύνου.^[10]

Επιπλέον παράγοντες κινδύνου αποτελούν το κάπνισμα , η παχυσαρκία, η υπερχοληστεριναιμία, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η καρδιακή ανεπάρκεια. Τέλος οι λοιμώξεις, η μετάγγιση παραγών αίματος καθώς και η χορήγηση ερυθροποιητίνης αυξάνουν τον κίνδυνο για φλεβική θρόμβωση.^[14]

Αξίζει να σημειωθεί ότι στο 40% των ασθενών που εκδήλωσαν ΠΕ δεν αναδείχθηκαν προδιαθεσικοί παράγοντες.^[14]

Πίνακας: 1 Προδιαθεσικοί παράγοντες θρομβοεμβολικής νόσου^[14]

Μείζονες (OR>10)

Κάταγμα κάτω άκρου

Νοσηλεία, (εντός των προηγούμενων 3 μηνών), λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή κολπικής μαρμαρυγής / πτερυγισμού

Αντικατάσταση ισχύου

Μείζον Τραύμα

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (εντός των προηγούμενων 3 μηνών)

Προηγούμενη VTE (φλεβική θρομβοεμβολή)

Τραυματισμός σπονδυλικής στήλης

Ενδιάμεσης βαρύτητας (OR<0-9)

Αρθροσκοπική χειρουργική επέμβαση γόνατος

Αυτοάνοσα νόσημα

Μετάγγιση αίματος

Κεντρικές φλεβικές γραμμές

Ενδοφλέβιοι καθετήρες

Χημειοθεραπεία

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αναπνευστική ανεπάρκεια

Χορήγηση ερυθροποιητίνης

Θεραπεία αντικατάστασης ορμονών

Εξωσωματική γονιμοποίηση

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Λοχεία

Λοίμωξη(κυρίως πνευμονία, λοίμωξη του ουροποιητικού και HIV/ανθρώπινος ιός ανοσοανεπάρκειας)

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Καρκίνος(αυξημένος κίνδυνος σε μεταστατική νόσο)

Παραλυτικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Επιπολής φλεβική θρόμβωση

Θρομβοφιλία

Πίνακας: 1 (συνέχεια)

Προδιαθεσικοί παράγοντες θρομβοεμβολικής νόσου^[14]

Ελάσσονες (OR<2)

> 3 ημέρες κατάκλιση

Σακχαρώδης διαβήτης

Αρτηριακή υπέρταση

Ακινησία (μεγάλο σε διάρκεια ταξίδι με αυτοκίνητο ή αεροπλάνο)

Λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση (π.χ. χολοκυστεκτομή)

Παχυσαρκία

Εγκυμοσύνη

Κιρσοί κάτω άκρων

1.4 Παθοφυσιολογία

1.4 α) Αλλαγές στην πνευμονική λειτουργία και ανταλλαγή αερίων

Οι ανωμαλίες στην αναπνευστική λειτουργία καθώς και στην ανταλλαγή αερίων, αποδίδονται σε {αύξηση του κυψελιδικού νεκρού χώρου (δεξιά προς αριστερά) shunt (διαφυγή) και διαταραχές στην σχέση αερισμού/αιμάτωσης}, συνέπεια της απόφραξης στη ροή του αίματος που προκαλείται από τον θρόμβο. Το οίδημα, η απώλεια του επιφανειοδραστικού παράγοντα, η κυψελιδική αιμορραγία, η αιμόπτυση, η πλευρίτιδα καθώς και η υπεζωκοτική συλλογή είναι αποτέλεσμα της υπεράδρευσης του πνεύμονα, συνέπεια της απομάκρυνσης της ροής του αίματος από τις αποφραγμένες αρτηρίες. Η ατελεκτασία που εμφανίζεται είναι ιδιαίτερα έντονη και παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα ακόμα και μετά την λύση του θρόμβου και την επαναιμάτωση του πνεύμονα. Οι επιδράσεις του shunt ή οι διαταραχές στην σχέση αερισμού αιμάτωσης, επιδεινώνονται λόγω του χαμηλού pO₂ στο μικτό φλεβικό αίμα (αποτέλεσμα της χαμηλής καρδιακής παροχής). ^[11,14,19]

1.4 β) Κυκλοφοριακές αλλαγές

Αρχική αιμοδυναμική διαταραχή της πνευμονικής εμβολής είναι η παρεμπόδιση της ροής αίματος, προκαλώντας οξεία αύξηση της τοιχωματικής τάσης της δεξιάς κοιλίας. Όταν σημειώνεται απόφραξη μεγαλύτερη από 50%, αυξάνεται σημαντικά η

πνευμονική αρτηριακή πίεση. Η υποξική αγγειοσυστολή που δημιουργείται οφείλεται σε απελευθέρωση της θρομβοξάνης A₂, της σεροτονίνης, της διφωσφορικής αδενοσίνης, της ισταμίνης αλλά και στον παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων από αιμοπετάλια παγιδευμένα στον θρόμβο, οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο, στην αρχική αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Η απόφραξη μαζί με την υποξική αγγειοσύσπαση δεν οδηγούν μόνο στην αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων αλλά και στην μείωση της αρτηριακής ενδοτικότητας. Ο συνδυασμός της οξείας αύξησης των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων καθώς και του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας, οδηγούν σε αλλαγές οι οποίες πυροδοούν σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές.

Η δεξιά κοιλία, είναι πιο ευαίσθητη σε μεταβολές της πίεσης και όχι τόσο σε μεταβολές όγκου, επομένως αύξηση της πίεσης οδηγεί σε σημαντική μείωση του όγκου παλμού. Η έκκριση κατεχολαμινών, βοηθάει στην διατήρηση της καρδιακής παροχής προκαλώντας ταχυκαρδία αλλά και αύξηση της πίεσης της δεξιάς κοιλίας καθώς και του προφορτίου, σε μία προσπάθεια διατήρησης του όγκου παλμού σε επίπεδα φυσιολογικά. Αποτέλεσμα της αύξησης του προφορτίου είναι η διαστολή της δεξιάς κοιλίας με μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά, περιορίζοντας έτσι, την πλήρωση της αριστερής κοιλίας. Η δεξιά κοιλία αρχίζει να ανεπαρκεί και η καρδιακή παροχή αρχίζει να μειώνεται, λόγω της συνεχιζόμενης αύξησης του προφορτίου αλλά και της πίεσης της δεξιάς κοιλίας. Συνέπεια των αλλαγών αυτών, είναι η μείωση του προφορτίου της αριστερής κοιλίας.

Επιπλέον, οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις αυξάνονται λόγω της αγγειοσυστολής που προκαλείται από την αρχική έκκριση των κατεχολαμινών, διατηρώντας με αυτόν τον τρόπο τη συστηματική αρτηριακή πίεση, όμως η περεταίρω μείωση της καρδιακής παροχής θα οδηγήσει σε συστηματική υπόταση. Η διαστολή καθώς και η αύξηση του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας, θα προκαλέσουν αύξηση της τοιχωματικής τάσης της δεξιάς κοιλίας, η οποία αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την προσφορά και ζήτηση του οξυγόνου. Αύξησή της, σε συνδυασμό με τη συστηματική υπόταση και τη μειωμένη πίεση άδρευσης της στεφανιαία κυκλοφορίας, μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία της δεξιάς κοιλίας ως και έμφραγμα. Στον πίνακα 2 περιγράφονται οι αιμοδυναμικές αλλαγές της ΠΕ σε σύγκριση με άλλες γνωστές καταστάσεις που παρουσιάζουν επίσης αιμοδυναμικές αλλαγές.^[11,14,19]

Πίνακας: 2 Αιμοδυναμικές συνέπειες ΠΕ σε σύγκριση με άλλες κοινές διαγνώσεις.^[10]

Αιμοδυναμικές συνέπειες ΠΕ σε σύγκριση με άλλες κοινές διαγνώσεις.							
	BP	RAP	PAP	PVR	LAP	CO	SVR
Υποβολαιμία	↓	↓	↓	±	↓	↓	↑
Σήψη	↓	↓	↓	±	↓	↑	↓↓
Ανεπάρκεια Αριστερή κοιλίας	↓	↑	↑	±	↑↑	↓	↑
Πνευμονική Εμβολή	↓	↑	↑↑	↑↑	↓	↓	↑
BP: πίεση αίματος, RAP: πίεση δεξιού κόλπου, PAP: πίεση πνευμονικής αρτηρίας, PVR: πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, LAP: πίεση αριστερού κόλπου, CO: καρδιακή παροχή, SVR: αγγειακές συστηματικές αντιστάσεις.							
↑: αύξηση, ↑↑: μεγάλη αύξηση, ↓: μείωση, ↓↓: μεγάλη μείωση, ±: μικρή ή καμία αλλαγή							

1.5 Διάγνωση

1.5.1 Κλινικά ευρήματα

Καθώς δεν υπάρχουν ειδικά σημεία και συμπτώματα στην πνευμονική εμβολή, η διάγνωση της καθίσταται δύσκολη και απαιτητική. Η κλινική της εικόνα μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή μπορεί να εμφανιστεί μέχρι και με αιφνίδιο θάνατο. Αυτό οφείλεται όχι μόνο στους παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, αλλά και στο μέγεθος και την θέση του θρόμβου, την χρονική στιγμή της διάγνωσης και στην διαχείριση της.^[13,14,18]

Η ΠΕ συχνότερα εμφανίζεται με δύσπνοια, ανησυχία θωρακικό άλγος (πλευριτικού τύπου), αιμόπτυση και συγκοπή^[13,14,16]. Οιδήματα στα άκρα λόγω της συνυπάρχουσας εν τω βάθην φλεβικής θρόμβωσης, μπορεί να εμφανιστούν. Σημεία της ΠΕ αποτελούν η ταχυκαρδία, η ταχύπνοια, η ορθόπνοια, η υποκαπνία και η υποξία.^[18] Στους πίνακες 3 και 4 παρουσιάζεται μία σύνοψη των συχνότερων συμπτωμάτων και σημείων της Πνευμονικής εμβολής σύμφωνα με την Προοπτική Διερεύνηση της Διάγνωσης Πνευμονικής Εμβολής II (PIOPED II).

Η κυκλοφοριακή κατάρρευση, θεωρείται ασυνήθιστη ως πρώτη εκδήλωση της ΠΕ και παρουσιάζεται σε ποσοστό μόλις 8%. Σύμφωνα με την PIOPED II ισχύουν τα παρακάτω:

- Η δύσπνοια ή η ταχύπνοια παρουσιάζεται στο 92%, όταν η ΠΕ καταλαμβάνει τις κύριες ή λοβικές πνευμονικές αρτηρίες, ενώ η μεγαλύτερη πνευμονική εμβολή παρουσιάζεται στις τμηματικές πνευμονικές αρτηρίες αλλά μόνο στο 65%.
- Η εμβολή στους τμηματικούς βρόγχους παρουσιάζεται με ήπια ή χωρίς συμπτώματα. Συνηθέστερο είναι η απουσία των συμπτωμάτων, αυτό όμως μπορεί να συμβεί στην εγγύς ΠΕ.
- Η κλινική εμφάνιση της ΠΕ, τα σημεία και τα συμπτώματα, ήταν παρόμοια σε ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς, αλλά η δύσπνοια ή η ταχύπνοια, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη καρδιοαναπνευστική νόσο, ήταν λιγότερο συχνές στις μεγαλύτερες ηλικίες.
- Η δύσπνοια μπορεί να μην εμφανίζεται ακόμη και σε αιμοδυναμική κατάρρευση. Σε κλινική αξιολόγηση χαμηλής πιθανότητας (επόμενο κεφάλαιο) εμφανίστηκε πνευμονική εμβολή, ακόμη και στα εγγύς αγγεία.^[15]

Τονίζεται ότι η διατήρηση υψηλού επιπέδου υποψίας είναι ζωτικής σημασίας για τον εντοπισμό των σημείων και συμπτωμάτων σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή.

Με βάση την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή η ΠΕ ταξινομείται ως:

- Χαμηλού κινδύνου ΠΕ: αιμοδυναμικά σταθερός ασθενής, χωρίς επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας και υπόταση (καλή πρόγνωση)

- Ενδιάμεσου-υψηλού κινδύνου ΠΕ: αναφέρεται στην υπομαζική ΠΕ, κατάσταση, που σε αντίθεση με του χαμηλού κινδύνου, απαιτεί επευσμένα παρέμβαση και θεραπεία.
- Υψηλού κινδύνου ΠΕ: ασθενής με μαζική ΠΕ (χαρακτηρίζεται από αιμοδυναμική αστάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανακοπή, συστολική αρτηριακή πίεση <90 χιλιοστά στήλης υδραργύρου ή ανάγκη χορήγησης αγγειοσπαστικών φαρμάκων για να επιτευχθεί συστολική αρτηριακή πίεση >90 χιλιοστά στήλης υδραργύρου καθώς και υποάρδευση των τελικών οργάνων ή επίμονη υπόταση που εκδηλώνεται με πτώση συστολικής πίεσης ≥ 40 , χιλιοστά στήλης υδραργύρου περισσότερο από 15 λεπτά και δεν προκαλείται από αρρυθμία, υποογκαιμία ή σήψη).^[14]

Πίνακας: 3 Κλινικά συμπτώματα Πνευμονικής Εμβολής.¹⁵¹

Συμπτώματα Πνευμονικής Εμβολής.				
	ΠΕ Χωρίς προηγούμενη Καρδιοαναπνευστική νόσο N= 127-133 n(%)	ΠΕ Χωρίς προηγούμενη Καρδιοαναπνευστική νόσο N= 361-366 n(%)	ΠΕ Όλοι οι ασθενείς N= 184- 191 n(%)	Χωρίς ΠΕ Όλοι οι ασθενείς N= 622-632 n(%)
Δύσπνοια				
Δύσπνοια (σε ξεκούραση ή σε άσκηση)	97 (73)	248 (68)	151 (79)	459 (73)
Δύσπνοια (σε ηρεμία)	73 (55)	167 (46)	117 (61)	338 (54)
Δύσπνοια (μόνο άσκηση)	21 (16)	73 (20)	31 (16)	111 (18)
Ορθόπνοια (με ή χωρίς δύσπνοια)	37 (28)	88 (24)	69 (36)	220 (35)
Πλευριτικός πόνος	58 (44)	207 (57) ¹	89 (47)	376 (59) ¹
Πόνος στο στήθος (όχι πλευρίτιδα)	25 (19)	80 (22)	33 (17)	130 (21)
Βήχας	45 (34)*	103 (28)**	82 (43) ⁺	248 (39) ⁺⁺
Συριγμός	27 (21)	66 (18)	58 (31)	193 (31)
Οίδημα γαστροκνημίας	52 (41)	62 (17) ²	72 (39)	126 (20) ²
Πρήξιμο γαστροκνημίας	9 (7)	14 (4)	15 (8)	35 (6)
Πόνος γαστροκνημίας	56 (44)	83 (23) ²	78 (42)	156 (25) ³
Πόνος γαστροκνημίας	22 (17)	24 (7) ²	30 (16)	61 (10) ³

¹P <.01, ²P <.001, ³P <.025, *Αιμόπτυση, ΠΕ, χωρίς καρδιοπνευμονική νόσο, **Αιμόπτυση, ΠΕ, χωρίς καρδιοπνευμονική νόσο ⁺Αιμόπτυση, ΠΕ, όλοι οι ασθενείς, ⁺⁺Αιμόπτυση, χωρίς ΠΕ, όλοι οι ασθενείς

Πίνακας: 4 Κλινικά σημεία Πνευμονικής Εμβολής.^[15]

Σημεία Πνευμονικής Εμβολής.				
	ΠΕ Χωρίς προηγούμενη Καρδιοαναπνευστική νόσο N= 128-132 n(%)	ΠΕ Χωρίς προηγούμενη Καρδιοαναπνευστική νόσο N= 350-365 n(%)	ΠΕ Όλοι οι ασθενείς N= 184-191 n(%)	Χωρίς ΠΕ Όλοι οι ασθενείς N= 602-629 n(%)
1.Γενικά				
Ταχύπνοια (≥20 /λεπτό)	71 (54)	155 (43) ⁷	108 (57)	296 (47) ⁴
Ταχυκαρδία (> 100/λεπτό)	32 (24)	52 (14) ⁴	49 (26)	98 (16) ⁴
Εφίδρωση	3 (2)	27 (7) ⁸	8 (4)	40 (6)
Κυάνωση	0 (0)	1 (0,003)	1 (1)	1 (0)
Θερμοκρασία > 38,5 ° C	1 (1)	12 (3)	3 (2)	14 (2)
2.Καρδιακή εξέταση				
(μη φυσιολογική)	28 (21)	39 (11) ⁴	42 (22)	72 (12) ⁵
Αυξημένο P2 ⁺	15 (15)	14 (5)	22 (15)	27 (5) ⁵
Ανύψωση δεξιάς κοιλίας	4 (4)	6 (2)	8 (5)	9 (2) ⁷
Διάταση της σφαγίτιδας	18 (14)	27 (8) ⁸	25 (13)	50 (8) ⁸
3.Πνευμονική εξέταση				
(μη φυσιολογική)	38 (29)	94 (26)	70 (37)	227 (36)

Ρόγχος	23 (18)	52 (14)	40 (21)	112 (18)
Συριγμοί	2 (2)	12 (3)	6 (3)	54 (9) ⁷
Ροχαλητό	2 (2)	8 (2)	9 (5)	32 (5)
Μειωμένοι ήχοι αναπνοής	22 (17)	42 (12)	40 (21)	109 (17)
Τρίψιμο υπεζωκοτικής τριβής	0 (0)	3 (1)	2/ (1)	5 (1)
4. Σημάδια DVT				
Κνήμη ή μηρός	62 (47) ¹	77 (21) ⁵	90 (47)	146 (23) ⁵
Κνήμη και μηρός	18 (14)	16 (4) ⁵	23 (12)	30 (5) ⁵
DVT = εν τω βάθη φλεβική θρόμβωση, ¹ P2 = πνευμονική συνιστώσα δεύτερου ήχου, ¹ Αριθμός ασθενών με ΠΕ και χωρίς που είχαν 1 ή περισσότερα σημεία DVT: οίδημα = 55, ερύθημα = 5, ευαισθησία = 32, ² Δεδομένα σε 103 ασθενείς με ΠΕ και χωρίς καρδιοαναπνευστική νόσο, 293 με ΠΕ και χωρίς καρδιοαναπνευστική νόσο, 145 με ΠΕ σε όλους τους ασθενείς, 512 χωρίς ΠΕ σε όλους τους ασθενείς, ³ Δεδομένα σε 110 ασθενείς με ΠΕ και χωρίς καρδιοαναπνευστική νόσο, 301 με ΠΕ και χωρίς καρδιοαναπνευστική νόσο, 155 με ΠΕ όλους τους ασθενείς, 529 χωρίς ΠΕ σε όλους τους ασθενείς, ⁴ P <.01, ⁵ P <.001, ⁶ P <.0001, ⁷ P <.025, ⁸ P <.05, ⁹ Οίδημα, ερύθημα, ευαισθησία				

1.5.2 ΗΚΓ, Ακτινογραφία Θώρακος και αέρια αίματος

Η ακτινογραφία του θώρακα είναι συνήθως παθολογική, χωρίς ειδικά ευρήματα, αποτελεί όμως βοήθημα για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών δύσπνοιας ή θωρακικού άλγους και με αυτόν τον τρόπο κατευθύνει τη διάγνωση. Στις σοβαρές περιπτώσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα εμφανίζεται επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας, (όπως αρνητικά T στις προκάρδιες V₁-V₄, QR στην V₁, S₁Q₃T₃ και αποκλεισμός δεξιού σκέλους), ενώ σε πιο ήπιες μορφές, μπορεί να εμφανιστεί μόνο φλεβοκομβική ταχυκαρδία (40% των ασθενών). Μπορεί επίσης να εμφανιστούν κολπικές ταχυκαρδίες, με συχνότερη την κολπική μαρμαρυγή.^[14]

Οι πιο συνηθισμένες μεταβολές που παρατηρούνται σε ασθενή χωρίς γενική αναισθησία είναι η υποξαιμία, η αναπνευστική αλκάλωση και η υποκαπνία. Αντίθετα, στους ασθενείς που βρίσκονται υπό γενική αναισθησία, προκαλείται αύξηση του νεκρού χώρου με συνοδό υπερκαπνία.^[10]

1.5.3 Βαθμολογίες Κλινικής Πιθανότητας

Αυτές έχουν δημιουργηθεί με σκοπό τον προσδιορισμό μίας πιθανότητας εμφάνισης της ΠΕ (εξετάσεις απεικόνισης). Οι Βαθμολογίες Κλινικής Πιθανότητας εμφανίστηκαν για πρώτη φορά στην μελέτη PLOPED (Προοπτική Διερεύνηση της Διάγνωσης Πνευμονικής Εμβολής).^[20]

Οι πιο συχνές βαθμολογίες κλινικών πιθανοτήτων αποτελούν οι κανόνες της Geneva και του Wells.^[18] Στον πίνακα 6 συνοψίζονται οι πιο συχνές βαθμολογίες των κλινικών πιθανοτήτων για ΠΕ.^[18]

Τα κριτήρια Wells έχουν την δυνατότητα να επιβεβαιώσουν ΠΕ σε ποσοστό περίπου 10% σε χαμηλού κινδύνου, 30% σε ενδιάμεσου κινδύνου και 65% σε υψηλού κινδύνου^[14,18]. Μία συστηματική ανασκόπηση και μετά ανάλυση ανέδειξε τα εξής: αξιοπιστία για τα κριτήρια Wells σε χαμηλού κινδύνου 6%, σε ενδιάμεσου 23% και σε υψηλού 49% ενώ, για την αναθεωρημένη βαθμολογία Geneva, σε χαμηλού 9%, σε ενδιάμεσου 26% και σε υψηλού 76%.^[18]

Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι, παρόλη την χρήση τους, μόνο το 8% στις ΗΠΑ και το 27% στην Ευρώπη που διερευνώνται για ΠΕ, θα έχουν επιβεβαιωμένη διάγνωση, για τον λόγο αυτό δημιουργήθηκαν τα Κριτήρια Αποκλεισμού της Πνευμονικής Εμβολής (κανόνας PERC), για ασθενείς με ΠΕ χαμηλού κινδύνου.^[21]

Για τη καλύτερη πρακτική αυτών των βαθμολογιών, τα Κριτήρια Αποκλεισμού της Πνευμονικής Εμβολής (κανόνας PERC), μελετήθηκαν από ένα σύνολο διασταυρούμενων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών(RCT), όπου ερευνήθηκαν περίπου 1900 ασθενείς, με πιθανότητα ΠΕ μικρότερη από 15% (πίνακας 5). Με αυτή τη μελέτη, αποδείχτηκε ότι ο κανόνας PERC, σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο για ΠΕ, δεν ήταν κατώτερος από την καθιερωμένη κλινική αξιολόγηση. Ο κανόνας αυτός λοιπόν, πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με πιθανότητα ΠΕ χαμηλού κινδύνου.^[22]

Πίνακας:5 Βαθμολογίες Κλινικών Πιθανοτήτων^[18]

Βαθμολογίες Κλινικών Πιθανοτήτων	
Κριτήρια Wells	
Σε υποψία φλεβικής θρόμβωσης(όχι για όλους τους ασθενείς με πόνο στο στήθος ή οιδήματα στα άκρα).	
Βαθμολογία: <2 =χαμηλή πιθανότητα, 2-6 = ενδιάμεση πιθανότητα και > 6 =υψηλή πιθανότητα.	
1. Κλινικά συμπτώματα εν τω βάθη φλεβικής θρόμβωσης	3 βαθμοί
2. ΠΕ η πιο πιθανή διάγνωση	3points
3. Καρδιακός ρυθμός > 100 σφίξεις/min	1,5points
4. Ακινητοποίηση ή χειρουργική επέμβαση 4 εβδομάδων	1,5points
5. Προηγούμενη εν τω βάθη φλεβική θρόμβωση ή ΠΕ	1,5points
6. Αιμόπτυση	1point
7. Κακοήθεια	1point
Αναθεωρημένη βαθμολογία Geneva	
Μη επικυρωμένο σε νοσοκομειακούς ασθενείς με υποψία ΠΕ	
Βαθμολογία: 0-3=χαμηλή πιθανότητα, 4-10 = ενδιάμεση πιθανότητα και > 11=υψηλή πιθανότητα.	
1. Ηλικία \geq 65	1point
2. Προηγούμενη εν τω βάθη φλεβική θρόμβωση ή ΠΕ	3points
3. Χειρουργείο ή κάταγμα τον προηγούμενο μήνα	2points
4. Ενεργός κακοήθεια	2points
5. Άλγος κάτω άκρου	3points
6. Αιμόπτυση	2points
7. Καρδιακή συχνότητα 75-94σφύξεις/min	2points
8. Καρδιακή συχνότητα 95 ή περισσότερες σφίξεις/min	3points
9. Πόνος σε εν τω βάθει ψηλάφηση κάτω άκρου και οίδημα	4points
4 Οίδημα κάτω άκρου	1point
5.Αιμόπτυση	1point
6.Επαναλαμβανόμενο χειρουργείο ή τραύμα (σε 4 εβδομάδες) υπό γενική αναισθησία	1point

7.ΠΕ προηγηθείσα της εν τω βάθη φλεβικής θρόμβωσης	1point
8.Χρήση ορμονών	1point

Πίνακας:5 (συνέχεια) Βαθμολογίες Κλινικών Πιθανοτήτων^[18]

Κριτήρια του κανόνα πνευμονικού αποκλεισμού (PERC)

Για χαμηλού κινδύνου ΠΕ και για την απόφαση περαιτέρω διαγνωστικού ελέγχου

Βαθμολογία: 0=αποκλεισμός ΠΕ, 1ή μεγαλύτερη= αδυναμία αποκλεισμού μόνο με PERC.

1.Ηλικία \geq 50 ετών	1point
2.Καρδιακή συχνότητα $>$ 100σφίξεις/min	1point
3.Κορεσμός οξυγόνου $<$ 95% σε ατμοσφαιρικό αέρα	1point
4.Οίδημα κάτω άκρου	1point
5.Αιμόπτυση	1point
6.Επαναλαμβανόμενο χειρουργείο ή τραύμα (σε 4 εβδομάδες) υπό γενική αναισθησία	1point
7.ΠΕ προηγηθείσα της εν τω βάθη φλεβικής θρόμβωσης	1point
8.Χρήση ορμονών	1point

1.5.4 Αξιολόγηση των Δ-διμερών

Λόγω της ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης και της ινωδόλυσης, τα δ-διμερή παρουσιάζουν αύξηση σε οξεία θρόμβωση. Φυσιολογικά επίπεδα δ-διμερών, παρουσιάζουν 99% περίπου ευαισθησία για αποκλεισμό ΠΕ ^[10,19] διότι τα δ-διμερή έχουν υψηλή αρνητική προγνωστική αξία. Αντίθετα, τα αυξημένα δ-διμερή έχει χαμηλή προγνωστική αξία και δεν οδηγούν στην επιβεβαίωση της ΠΕ.^[14]

Τα δ-διμερή βρίσκονται συχνά αυξημένα στην οξεία θρόμβωση, στον καρκίνο, σε νοσηλευόμενους ασθενείς, στο τραύμα, στην μετεγχειρητική κατάσταση, σε σοβαρή μόλυνση, σε φλεγμονώδης παθήσεις και κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.^[13,14,18,19] Αξίζει να σημειωθεί όμως ότι όσο η ηλικία του ασθενούς αυξάνεται τόσο μειώνεται η ειδικότητα των δ- διμερών ^[18].

Μια μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε το 2017 έδειξε ότι μια τιμή 1000 μικρογραμμάρια / λίτρο σε ασθενείς με χαμηλή βαθμολογία κλινικής πιθανότητας (Wells) και μία 500 μικρογραμμάρια / λίτρο σε ασθενείς με μέτρια βαθμολογία κλινικής πιθανότητας θα μπορούσε να αποκλείσει με ασφάλεια την ΠΕ χωρίς να

χρειαστεί διαγνωστική απεικόνιση. Αντίθετα οι ασθενείς με υψηλού βαθμού κλινικής πιθανότητας υποβλήθηκαν σε διαγνωστική απεικόνιση. Κατά τους τρεις μήνες παρακολούθησης, δεν παρουσιάστηκε υποτροπιάζουσα φλεβοθρόμβωση (VTE), σε ασθενή με χαμηλού ή μέτρια βαθμολογία κλινικής πιθανότητας (0%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0, 00% έως 0, 29%). Με αυτό τον τρόπο, τα δ-διμερή μείωσαν τη χρήση διαγνωστικής απεικόνισης κατά 17,6% (15,9% έως 19,2%) σε σύγκριση με την ανάλυση από μία μόνο cut-off level (τιμή αποκοπής) των 500 μικρογραμμάρια / λίτρο.^[23]

Άλλη μία μελέτη με 3300 περίπου ασθενείς αξιολόγησε ένα cut-off level προσαρμοσμένο στην ηλικία (500 μικρογραμμάρια / λίτρο ένα cut-off level για ασθενείς ηλικίας ≤50 ετών ή ηλικία x 10 μικρογραμμάρια / λίτρο για ασθενείς >50 ετών), σύμφωνα με το οποίο, ασθενείς με αρνητικά δ-διμερή και απίθανη (Wells) ή μη υψηλή (αναθεωρημένη Geneva) κλινική πιθανότητα δεν υποβλήθηκαν σε διαγνωστική απεικόνιση. Ένα cut-off level προσαρμοσμένο στην ηλικία των δ-διμερή, μείωσε τον αριθμό των ασθενών που υποβάλλονται σε διαγνωστική απεικόνιση από 6% σε 30%, χωρίς ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Στους τρεις μήνες παρακολούθησης, το ποσοστό φλεβοθρόμβωσης, σε ασθενείς με δ-διμερή μεγαλύτερη από 500 μικρογραμμάρια / λίτρο και μικρότερο από ένα cut-off level προσαρμοσμένο στην ηλικία ήταν 1 στους 331 ασθενείς (0, 3%, 0, 1% έως 1, 7%).^[24]

1.5.5 Απεικονιστικές διαγνωστικές εξετάσεις.

Την ιδανική απεικόνιση για την διάγνωση της ΠΕ, αποτελούσε η πνευμονική αγγειογραφία, η οποία όμως στην σύγχρονη εποχή έχει εγκαταλειφθεί σε μεγάλο βαθμό. Επικυρωμένες και αξιόπιστες διαγνωστικές απεικονιστικές εξετάσεις αποτελούν πλέον η σάρωση πνεύμονα αερισμού/αιμάτωσης και η υπολογιστική τομογραφία πνευμονικών αρτηριών (CTPA). Και οι δύο απεικονίσεις πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τις βαθμολογίες κλινικής πιθανότητας και τα δ-διμερή για την βέλτιστη ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς και ψευδώς αρνητικά και ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορούν να παρατηρηθούν όταν τα ευρήματα από τις απεικονιστικές εξετάσεις δεν συμβαδίζουν με τα κλινικά αποτελέσματα πιθανότητας.^[25]

Σύμφωνα με τα ευρήματα μιας μέτα-ανάλυσης, μία φυσιολογική CTPA, συνδέεται με φλεβοθρόμβωση σε τρεις μήνες παρακολούθησης σε ποσοστό 1,2% και με ένα τεράστιο ποσοστό αρνητικής προγνωστικής αξίας 98,8%(98,2% ως 99,2%).^[26]

Η σάρωση πνεύμονα αερισμού/αιμάτωσης σε συνδυασμό με έναν κλινικό, διαγνωστικό αλγόριθμο με δ-διμερή, με υπερηχογράφημα καθώς και με τις κλινικές βαθμολογίες πιθανότητας, σχετίζεται με φλεβοθρόμβωση στους τρεις μήνες παρακολούθησης σε ποσοστό 0,1% (0,0% έως 0,7%) και με αρνητική προγνωστική αξία 99,5% (99,1% έως 100%). Άλλη μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, συνέκρινε τις δύο προαναφερθείσες απεικονιστικές εξετάσεις και διαπίστωσε ότι η CTPA ανίχνευσε 5% (1,1% έως 8,9%) περισσότερες πνευμονικές εμβολές, αναδεικνύοντας την υπεροχή της.^[27,28,29]

Η CTPA αποτελεί την πιο κοινή διαγνωστική μέθοδος της ΠΕ λόγω της διαθεσιμότητάς της, της παρουσίας ελάχιστων μη διαγνωστικών ευρημάτων και της ικανότητάς της να παρέχει εναλλακτική διάγνωση. Στα μειονεκτήματά της συμπεριλαμβάνονται η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία καθώς και ο κίνδυνος ανάπτυξης δευτερογενούς κακοήθειας, νεφροτοξικότητας σε συνδυασμό με τον κίνδυνο υπερδιάγνωσης και θεραπείας μίας ασήμαντης κλινικά ΠΕ.^[30]

Η χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας πνευμόνικων αρτηριών (CTPA), ανέδειξε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ΠΕ, αλλά με ελάχιστη, δυστυχώς αλλαγή στη θνησιμότητα.^[9]

1.6 Θεραπεία της οξείας Πνευμονικής Εμβολής.

Η θεραπεία της ΠΕ χωρίζεται σε δύο στάδια (ανάλογα με τις ενδείξεις): α) μη επεμβατική, β) επεμβατική διαχείριση της οξείας ΠΕ.

1.6.1 Μη επεμβατική θεραπεία της ΠΕ: Θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή

Σε τρεις φάσεις χωρίζεται η θεραπεία της ΠΕ: σε οξεία φάση, σε μακροπρόθεσμη και εάν υπάρχουν ενδείξεις σε παρατεταμένη αντιπηκτική θεραπεία. Η έναρξη της οξείας φάσης αρχίζει με την εμφάνιση του ασθενή στο νοσοκομείο μέχρι και το εξιτήριο και ενδιάμεσα περιλαμβάνει διάφορες θεραπευτικές επιλογές όπως παρεντερική αντιπηκτική αγωγή, θρόμβολυση, και/ή εμβολεκτομή. Στόχος η αποφυγή και πρόληψη της αιμοδυναμικής και αναπνευστικής κατάρρευσης. Η δεύτερη φάση καθορίζεται από την έξοδο από το νοσοκομείο και διαρκεί 3 έως 6 μήνες. Στον ασθενή χορηγούνται αντιπηκτικά από το στόμα. Για την τελευταία φάση δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες σχετικά με την αντιπηκτική θεραπεία. Και αυτή διαρκεί από 3 έως 6 μήνες, ανάλογα εάν ο ασθενής είναι υψηλού κινδύνου για επανεμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (VTE).^[11,14]

1.6.1 α) Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, fondaparinux και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν VTE, σύμφωνα με ACCP, συστήνεται άμεση έναρξη αντιπηκτικής θεραπείας (βαθμού 1B), με ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), με υποδόρια UFH, με μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH), ή με fondaparinux πίνακας 6 και 7.^[34,35]

Δεν πρέπει να καθυστερεί η έναρξη της θεραπείας από τον εργαστηριακό έλεγχο και τις διαγνωστικές απεικόνιση, διότι η γρήγορη έναρξη της κατάλληλης θεραπείας μειώνει την θνησιμότητα.^[14,34,35]

Η LMWH, χορηγείται ανάλογα με το βάρος του ασθενή από 1 mg/kg δύο φορές την ημέρα ή 1,5 mg/kg μία φορά την ημέρα.

Η UFH χορηγείται ως εφάπαξ δόση 80 U/kg (με μέγιστη τις 10.000 U) και στην συνέχεια ακολουθείται από 18 U/kg/h. Λόγω παρουσίας μειωμένων αιμορραγικών επεισοδίων, απουσίας παρακολούθησης εργαστηριακού ελέγχου (δεν απαιτείται παρακολούθηση των αντι-Χα επιπέδων), αλλά και απουσίας προκαλούμενης από ηπαρίνη θρομβοπενία (HIT), η LMWH και το Fondaparinux θεωρούνται ανώτερα από την ενδοφλέβια UFH.^[14]

Σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, δεν συστήνεται η χρήση UFH, λόγω της πιθανής θεραπείας επαναιμάτωσης. Συστήνεται όμως η χρήση της σε ασθενείς με σοβαρή μειωμένη νεφρική λειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) ≤ 30 ml/min] ή σε παθολόγο παχυσαρκία. Σε περίπτωση χορήγησης LMWH, σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) περίπου 30 ml/min, τότε χρησιμοποιείται προσαρμοσμένο σχήμα δοσολογίας. Ανάλογα με τον ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), γίνεται η χορήγηση της UFH. Στον πίνακα 6 φαίνονται οι δόσεις των LMWH και fondaparinux και στον πίνακα 7 οι δόσεις της UFH.^[14]

Πίνακας: 6 Ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους και fondaparinux (Φονταξοπαρίνη).^[14]

Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους και Φονταξοπαρίνη
Enoxaparin: 1.0 mg/kg κάθε 12 h ή 1.5 mg/kg μία φορά την ημέρα
Tinzaparin: 175 U/kg μία φορά την ημέρα
Dalteparin: 100 IU/kg κάθε 12 h ή 200 IU/kg μία φορά την ημέρα
Nadroparin: 86 IU/kg κάθε 12 h ή 171 IU/kg μία φορά την ημέρα.
<p>Fondaparinux: 5 mg (σωματικό βάρος <50kg), μία φορά την ημέρα</p> <p>7,5 mg(σωματικό βάρος 50-100 kg), μία φορά την ημέρα</p> <p>10 mg(σωματικό βάρος >100 kg), μία φορά την ημέρα</p>
<p>Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες και η Φονταξοπαρίνη έχουν εγκριθεί για την θεραπεία της ΠΕ. Όλα τα σχήματα χορηγούνται υποδόρια.</p> <p>Η Enoxaparin έχει πάρει έγκριση χορήγησης για τα νοσοκομεία της ΗΠΑ, αλλά όχι σε όλες τις Ευρωπαϊκές χώρες.</p> <p>Η Dalteparin, σε ασθενείς με καρκίνο, χορηγούνται 200 IU/kg μία φορά την ημέρα (μέγιστη δόση 18 000 IU), για ένα μήνα και στη συνέχεια 150 IU/kg μια φορά την ημέρα για 5 μήνες.</p> <p>Η Nadroparin έχει πάρει έγκριση σε κάποιες Ευρωπαϊκές χώρες αλλά όχι σε όλες.</p>

Πίνακας: 7 Προσαρμογή της UFH.^[14]

Προσαρμογή της μη κλασματοποιημένης δόσης ηπαρίνης	
Ενεργοποιημένος μερικός χρόνος θρομβοπλαστικής	Αλλαγή δοσολογίας
<35 s (<1,2 × aPTT)	80 U/kg bolus, αύξηση στο ρυθμό έγχυσης κατά 4 U/kg/h
35—45 s (1,2—1,5 × aPTT)	40 U/kg bolus, αύξηση στο ρυθμό έγχυσης κατά 2 U/kg/h
46—70 s (έλεγχος 1,5–2,3 x aPTT)	Χωρίς αλλαγή
71—90 s (2,3—3,0 x aPTT)	Μείωση στον ρυθμό έγχυσης κατά 2U/kg/h
> 90 s (>3,0 x aPTT)	Διακοπή της έγχυσης για 1 ώρα, στη συνέχεια μείωση στον ρυθμό έγχυσης κατά 3 U/kg/h
Προσαρμογή βάρους της δοσολογίας UFH με βάση τον ενεργοποιημένο μερικό χρόνο θρομβοπλαστικής U = μονάδες. UFH = μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη	

1.6.1 β) Ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKAs).

Η αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνες (UFH, LMWH), ή Fondaparinux, σε συγχρόνηση με VKA, θα πρέπει να συγχωρηγείται για ≥ 5 ημέρες και ως ότου η τιμή της διεθνούς κανονικοποιημένης αναλογίας (INR) είναι 2.0-3.0 για τουλάχιστον 48 ώρες. Σε νεότερους ασθενείς, ηλικίας <60 ετών, χωρίς άλλα προβλήματα υγείας, η δόση είναι 10 mg, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες η δόση είναι συνήθως ≤ 5 mg, δόση η οποία προσαρμόζεται σύμφωνα με τις τιμές του INR, για τις επόμενες 5-7 ημέρες ώστε το INR να είναι 2.0-3.0.^[14]

Την προηγούμενη δεκαετία, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, αποτελούσαν την παραδοσιακή θεραπεία έναρξης της ΠΕ. Λόγω της ανάγκης για συχνή εργαστηριακή παρακολούθηση, του αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία, των αλληλεπιδράσεων με συγκεκριμένα τρόφιμα και φάρμακα, οι VKAs τείνουν να εγκαταλειφθούν.

1.6.1 γ) Από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs)

Τα DOACs, πίνακας 8 χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη περίπου μία δεκαετία για την πρόληψη δημιουργίας θρόμβου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε κολπική μαρμαρυγή.^[36]

Τα DOACs, αποτελούν εναλλακτική λύση στη βαρφαρίνη-ανταγωνιστής βιταμίνης Κ (VKAs) για την προφύλαξη και θεραπεία της ΠΕ. Η apixaban, η edoxaban, και η rivanoxaban αναστέλλουν τον παράγοντα Χα, ενώ η dabigatran αναστέλλει άμεσα την θρομβίνη. Τα DOACs υπερέχουν σε σύγκριση με την βαρφαρίνη, για δύο κύριους λόγους. Μπορούν να χορηγηθούν σε συγκεκριμένες δόσεις χωρίς εργαστηριακό έλεγχο και οι αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φάρμακα είναι πολύ λιγότερες. Η dabigatran, η rivanoxaban καθώς και η apixaban, στις δοκιμές για την φλεβική θρόμβωση (φάση III), σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) μεταξύ 30-60 ml/min, οι δόσεις τους δεν μειώθηκαν, ενώ η δόση της edoxaban ήταν 30mg. Οι ερευνητές απέκλεισαν από την έρευνα τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) ≤ 25 ml/min.^[14]

Για την πρόληψη της συμπτωματικής ή θανατηφόρου υποτροπής της VTE, οι δοκιμές (φάσης III), ανέδειξαν τη μη κατωτερότητα των DOACs, σε σύγκριση με θεραπεία σε συνδυασμό με LMWH και VKA. Επίσης ανέδειξαν μειωμένα ποσοστά όσον αναφορά την μείζονα αιμορραγία.^[14]

Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση, το ποσοστό αποτελεσματικότητας για τους ασθενείς που λάμβαναν DOACs ήταν 2,0%, ενώ για τους ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε VKA ήταν 2,2%, [σχετικός κίνδυνος (RR) 0,88, 95% CI 0,74-1,05]. Η θεραπεία με DOACs παρουσίασε μείζονα αιμορραγία σε ποσοστό 1,1% και 1,7% η θεραπεία με VKA [RR 0,60 (95% CI 0,41-0,88)]. Σημαντική αιμορραγία παρουσιάστηκε σε μικρότερο ποσοστό στην θεραπεία με DOACs (RR 0,38, 95% CI 0,23– 0,62), σε σύγκριση με την θεραπεία με VKA, με σημαντική μείωση τόσο της ενδοκράνιας αιμορραγίας (RR 0,37, 95% CI 0,21-0,68) όσο και της θανατηφόρας αιμορραγίας (RR 0,36, 95% CI 0,15-0,87).^[37]

Πίνακας: 8 Από του στόματος αντιπηκτικά-DOACs.^[14]

Από του στόματος αντιπηκτικά-DOACs				
Χαρακτηριστικά	Αrixaban	Dadigratan	Edoxaban	Rivaroxaban
Στόχος	ΠαράγονταςΧα	ΠαράγονταςIIa	ΠαράγονταςΧα I	ΠαράγονταςΧα
Μέγιστο αποτέλεσμα	2 ώρες	3ώρες	2ώρες	4ώρες
Ημίσεια ζωή	8-14 ώρες	14-17ώρες	5-11ώρες	7-11ώρες
Νεφρική κάθαρση	27%	80%	50%	33%
Αλληλεπιδράσεις	<p>Δεν συστήνεται σε ταυτόχρονη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς και των δύο CYP3A4 και P-gp (αζόλη αντιμυκητιασικά, HIV) αναστολείς πρωτεάσης). Ταυτόχρονη χρήση με ισχυρό CYP3A4 και P-gp επαγωγείς (ριφαμπικίνη, φαιτυοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, ή St John's βότανο) μπορεί να οδηγήσει σε ένα 50% μείωση σε έκθεση με arixaban</p>	<p>Ισχυροί αναστολείς της P-gp (συστηματική κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, και δρονεδρόνη) αντενδείκνυται. Ταυτόχρονη θεραπεία με τακρόλιμους δεν συστήνεται. Ταυτόχρονη χορήγηση των επαγωγέων P-gp (ριφαμπικίνη, St John's βότανο, καρβαμαζεπίνη, και φαιτυοΐνη) αναμένεται να οδηγήσει σε μείωση της</p>	<p>Σε ταυτόχρονη λήψη με αναστολείς της P-gp κυκλοσπορίνη, δρονεδρόνη, ερυθρομυκίνη, ή κετοκοναζόλη, η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg edoxaban μία φορά την ημέρα</p>	<p>Δεν συστήνεται σε ταυτόχρονη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς και των δύο CYP3A4 και P-gp (αζόλη αντιμυκητιασικά, HIV) αναστολείς πρωτεάσης).</p>

		dabigatran στις συγκεντρώσεις πλάσματος		
Καταστάσεις στις οποίες τα DOACs αντενδείκνυνται ή δεν συστήνονται ¹	CrCl <15 mL/min. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child -Pugh C) ή ηπατική νόσος σχετίζεται με πήξη	CrCl <30 mL/min. Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς P-gr σε ασθενείς με CrCl <50 mL/min	CrCl <15 mL/min. Μέτρια ή σοβαρή ηπατική βλάβη. (Child -Pugh B and C) ή ηπατική νόσος που σχετίζεται με πήξη.	CrCl <30 mL/min (FDA); CrCl <15 mL/min (EMA). Μέτρια ή σοβαρή ηπατική βλάβη. (Child -Pugh B and C) ή ηπατική νόσος που σχετίζεται με πήξη.
Παράγοντας αναστροφής	Andexanet	Idarucizumab	Andexanet	Andexanet
<p>CrCl = κάθαρση κρεατινίνης, CYP3A4 = κυτόχρωμα 3A4, EMA=Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. FDA=Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων. HIV=ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας DOACs =από του στόματος αντιπηκτικά (i)μη ανταγωνιστές θρόμβωσης ή πνευμονική εμβολεκτομή, (ii) που απαιτούν αιμοκάθαρση, (iii) σε σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας, (iv) λήψη ταυτόχρονου αντιπηκτικού, (v) με γνωστή υπερευαισθησία στον παράγοντα, και (vi) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού.βιταμίνης K,P-gr=P-γλυκοπρωτεΐνη.</p> <p>¹ Όλα αυτά τα φάρμακα πρέπει επίσης να αποφεύγονται σε ασθενείς: (i) για τους οποίους μπορεί να απαιτείται</p>				

1.6.2 Επεμβατική Θεραπεία-Θεραπεία επαναιμάτωσης

1.6.2 α) Συστηματική θρομβόλυση

Αποτελεί την θεραπεία της ΠΕ σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Στον πίνακα 9 αναφέρεται η συστηματική θρομβόλυση μαζί με τις αντενδείξεις. Σημαντικά οφέλη παρατηρούνται όταν η θεραπεία ξεκινήσει εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, οφέλη όμως έχουν παρατηρηθεί και στους ασθενείς οι οποίοι είχαν συμπτώματα για περίπου 14 ημέρες

Πίνακας:9 Συστηματική θρομβόλυση ^[14]

Θρομβολυτικά φάρμακα, δόσεις και αντενδείξεις	
rtPA	10mg σε 2 h 0.6mg/kg σε 15min (μέγιστη δόση 50mg) ¹
Streptokinase	250000IU εφάπαξ σε 30min, ακολουθούμενη από 100000IU/h σε 12-24h Επιταχυνόμενο σχήμα: 1.5εκατομμύρια IU σε 2h
Urokinase	4400IU/kg εφάπαξ σε 10min, ακολουθούμενη από 4400IU/kg/h σε 12-24 h Επιταχυνόμενο σχήμα: 3 εκατομμύρια IU σε 2h
Αντενδείξεις	<p>Απόλυτες</p> <p>Ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου άγνωστης προέλευσης</p> <p>Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο τους προηγούμενους 6 μήνες</p> <p>Νεόπλασμα του κεντρικού νευρικού συστήματος</p> <p>Μείζον τραύμα, χειρουργική επέμβαση ή τραυματισμός στο κεφάλι τις προηγούμενες 3 εβδομάδες</p> <p>Αιμορραγική διάθεση</p> <p>Ενεργή αιμορραγία</p> <p>Σχετικές</p> <p>Παροδική ισχαιμική προσβολή τους προηγούμενους 6 μήνες</p> <p>Από του στόματος αντιπηκτική</p> <p>Κύηση ή πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό</p> <p>Μη συμπίεσιμα σημεία παρακέντησης</p> <p>Τραυματική ανάνηψη</p> <p>Ανθεκτική υπέρταση (Συστολική αρτηριακή πίεση > 180 mmHg)</p> <p>Προχωρημένη ηπατική νόσος</p> <p>Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα</p> <p>Ενεργό πεπτικό έλκος</p>

IU: διεθνείς μονάδες, rtPA: Ανασυνδιασμένος ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινιγόνου, ¹ Αυτό είναι το επιταχυνόμενο σχήμα για rtPA στην πνευμονική εμβολή. δεν είναι επίσημα εγκεκριμένο, αλλά μερικές φορές χρησιμοποιείται σε ακραία αιμοδυναμική αστάθεια, όπως καρδιακή ανακοπή	

1.6.2 β) Διαδερμική θεραπεία με καθετήρα

Συστήνεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, στους οποίους η συστηματική θρομβόλυση απέτυχε ή αντενδείκνυται. Η μηχανική επαναιμάτωση πραγματοποιείται με είσοδο καθετήρα στις πνευμονικές αρτηρίες από τις μηριαίες αρτηρίες. Το ποσοστό επιτυχίας, με αιμοδυναμική σταθεροποίηση και διόρθωση της υποξίας και επιβίωση με εξιτήριο από το νοσοκομείο, αγγίζει το 87%. Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, πραγματοποίησε έρευνα ανάμεσα στην θεραπεία με ηπαρίνη και στην θεραπεία με καθετήρα (κατακερματισμό θρόμβων με υπέρηχους με χαμηλής δόσης θρομβόλυση in situ), σε 59 ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου. Η θρομβόλυση με υπέρηχους ανέδειξε σημαντική μείωση της αναλογίας διαμέτρου δεξιάς/αριστερής κοιλίας σε 24 ώρες, χωρίς όμως να παρουσιάζει αύξηση στον κίνδυνο αιμορραγίας. Με αυτή την τεχνική, σύμφωνα με δύο προοπτικές μελέτες κοορτής και ένα μητρώο 352 ασθενών, διαπιστώθηκε βελτίωση στην δεξιά κοιλία, στην αιμάτωση των πνευμόνων και στην πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, σε ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου. Σπάνια ήταν η ενδοκράνια αιμορραγία, αν και σύμφωνα με GUSTO (Παγκόσμια Χρήση Στρεπτοκινάσης και Ιστικού ενεργοποιητή του Πλασμινιγόνου για αποφραγμένες Στεφανιαίες Αρτηρίες), σε μία από τις ομάδες παρουσιάστηκε σε ποσοστό 10%. Συστήνεται προσοχή στην ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων λόγω του μικρού αριθμού ασθενών, της έλλειψης μελετών σύγκρισης της θεραπείας ανάμεσα στον καθετήρα και στην θρομβολυτική θεραπεία, αλλά και τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που θα παραθέσει τις επιπτώσεις της κλινικής αποτελεσματικότητας. ^[14]

1.6.2 γ) Χειρουργική Εμβολεκτομή.

Συστήνεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, στους οποίους η συστηματική θρομβόλυση απέτυχε ή αντενδείκνυται. Συνήθως γίνεται με καρδιοαναπνευστική παράκαμψη και με καρδιοπληγία, σε συνδυασμό αναρρόφησης των θρόμβων μέσω των δύο κύριων πνευμονικών αρτηριών. Η μέθοδος μπορεί να γίνει σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, με ή χωρίς καρδιακή ανακοπή, καθώς και σε κάποιες περιπτώσεις ενδιάμεσου κινδύνου, με θετικά χειρουργικά αποτελέσματα, σύμφωνα με κάποιες πρόσφατες αναφορές. Μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης, μελέτησε από το 1999 ως και το 2013, 174.322 νοσηλευόμενους ασθενείς με ΠΕ, στην Νέα Υόρκη, συγκρίνοντας, τα ποσοστά επιβίωσης και υποτροπής, σε ασθενείς που έλαβαν ως θεραπεία πρώτης γραμμής, την θεραπεία με θρομβόλυση (n=1857) και χειρουργική εμβολεκτομή (n=257).

Όσον αφορά τη θνησιμότητα 30 ημερών, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά, ανάμεσα στις δύο ομάδες, με ποσοστό για την ομάδα της θρομβόλυσης 15% και για την ομάδα της χειρουργικής εμβολεκτομής 13%. Επίσης δεν βρέθηκε διαφορά στην συνολική επιβίωση 5 ετών. Σε ποσοστό 7.9% ,η ομάδα της θρομβόλυσης παρουσίασε υποτροπιάζουσα ΠΕ με εισαγωγή στο νοσοκομείο, έναντι του χαμηλού ποσοστού 2,8% της χειρουργικής εμβολεκτομής.

Μία ανάλυση, προερχόμενη από τη βάση δεδομένων της Θωρακικής Χειρουργικής Εταιρείας με πολυκεντρική συλλογή δεδομένων, καθώς και 214 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εμβολεκτομή για υψηλού(n=38) ή ενδιάμεσου (n=176) κινδύνου, ανέδειξε ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα 12% και 32% θνησιμότητα στην προεγχειρητική καρδιακή ανακοπή.

Φαίνεται λοιπόν, κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, με ή χωρίς ανάγκη για καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, να ενισχύεται ο συνδυασμός χειρουργικής εμβολεκτομής και εξωσωματικής μεμβράνης οξυγόνωσης (ECMO). Τα ποσοστά επιβίωσης ενός έτους για την ομάδα ενδιάμεσου (n=28) κινδύνου ήταν 93% και για την ομάδα υψηλού κινδύνου χωρίς καρδιακή ανακοπή (n=18), αλλά και με ανακοπή (n=9), παρουσίασε ποσοστό 91%.^[14]

1.6.2 δ) Φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας

Η τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβα, προκαλεί μηχανικό φραγμό στους φλεβικούς θρόμβους, ώστε να μην διέλθουν στην πνευμονική κυκλοφορία. Τοποθετούνται διαδερμικά και μπορούν να αφαιρεθούν, έως και μήνες μετά την τοποθέτησή τους. Ενδείξεις για την τοποθέτηση φίλτρου αποτελούν η φλεβική θρόμβοεμβολική νόσος (VTE), η απόλυτη αντένδειξη σε αντιπηκτική αγωγή, σε επαναλαμβανόμενη ΠΕ παρά την επαρκή αντιπηκτική αγωγή αλλά και σε πρωτογενή προφύλαξη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για VTE.

Η σύγκριση μεταξύ της θεραπείας με αντιπηκτική αγωγή με ή χωρίς φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας σε ασθενείς με εγγύς εν τω βάθι φλεβική θρόμβωση (DVT), με ή χωρίς σχετιζόμενη ΠΕ, πραγματοποιήθηκε μόνο από δύο τυχαιοποιημένες δοκιμές φάσης III.

Η εισαγωγή μόνιμου φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας παρουσίασε σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπιάζουσας PE και σημαντική αύξηση του κινδύνου DVT, χωρίς όμως να παρατηρείται σημαντική διαφορά στον κίνδυνο υποτροπιάζουσας VTE ή θανάτου, σύμφωνα με την μελέτη Πρόληψη της Επαναλαμβανόμενης Πνευμονικής Εμβολής από την Διακοπή της Κοίλης Φλέβας (PREPIC).

Η δεύτερη δοκιμή PREPIC-2, κατάφερε να τυχαιοποιήσει 399 ασθενείς με ΠΕ και φλεβική θρόμβωση ώστε να λάβουν αντιπηκτική θεραπεία, με ή χωρίς την τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας. Σύμφωνα με αυτή την μελέτη το ποσοστό υποτροπιάζουσας VTE ήταν χαμηλό και στις δύο ομάδες χωρίς να παρουσιάζουν διαφορές. Σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φίλτρων κάτω κοίλης φλέβας, μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, οι οποίες

περιελάμβαναν 11 μελέτες, με συνολικά 2055 ασθενείς με φίλτρο έναντι 2149 χωρίς φίλτρο, ανέδειξαν ότι η τοποθέτηση φίλτρου παρουσίασε 50% μείωση της επίπτωσης ΠΕ και αύξηση περίπου 70% στον κίνδυνο για DVT με την πάροδο του χρόνου, χωρίς όμως να παρατηρείται διαφορά στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, αλλά ούτε στη θνησιμότητα που σχετίζεται με την ΠΕ, με ή χωρίς την τοποθέτηση φίλτρου.

Οι επιπλοκές από την τοποθέτηση φίλτρου κοίλης φλέβας είναι συχνές και σοβαρές. Ωστόσο οι θανατηφόρες επιπλοκές είναι σπάνιες αν και σε ποσοστό 5% των ασθενών μπορεί να χρειαστούν χειρουργική αφαίρεση του φίλτρου, ενδοαγγειακή τοποθέτηση stent, ενδοαγγειακή αφαίρεση του μόνιμου φίλτρου, διαδερμική νεφροστομία και τοποθέτηση ενδοπρόθεσης ουρητήρα.^[14]

1.7 Σκοπός της μελέτης

Η εργασία αυτή προκύπτει από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με την περιεγχειρητική διαχείριση της Πνευμονικής Εμβολής, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στην εμφάνιση της διεγχειρητικής ΠΕ και του τρόπου αντιμετώπισης της.

Μελετάει την επίπτωση της ΠΕ στον χειρουργικό πληθυσμό με βάση τις χειρουργικές επεμβάσεις που υποβάλλονται. Ακολουθώς, αξιολογεί την ερμηνεία των κλινικών σημείων για την έγκαιρη διάγνωση και την επίτευξη αυτής. Τέλος, γίνεται προσπάθεια ανάδειξης της βέλτιστης διεγχειρητικής θεραπείας της ΠΕ.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2

Μεθοδολογία

2.1 Συλλογή υλικού

Η συλλογή υλικού, προέκυψε μετά από αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία των τελευταίων περίπου 20 χρόνων, λαμβάνοντας υπ' όψη ότι η περιεγχειρητική και ιδιαίτερα η διεγχειρητική ΠΕ αποτελεί σπάνιο εύρημα. Έμφαση δίνεται στις εργασίες από το 2010 και μετά.

Η ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε, αναζητώντας υλικό μέσω των PubMed, Scihub και Medscape. Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά: acute pulmonary embolism; perioperative management; intra-operative; diagnosis; monitoring in diagnosis; transesophageal echocardiography; antithrombotic therapy.

Μελετήθηκαν οι πιο πρόσφατες δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες.

Από την ανασκόπηση αυτή, αναβρέθηκαν 46 άρθρα, τα οποία μελετήθηκαν για την δημιουργία της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.

Κεφάλαιο 3

Αποτελέσματα

3 1 Επίπτωση στον χειρουργικό πληθυσμό

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση αντιμετωπίζουν πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΠΕ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός της αυξημένης επίπτωσης έχει περιγραφεί από τον Rudolf Virchow, εδώ και 100 περίπου χρόνια και συνοψίζεται στη διάσημη «τριάδα του Virchow (υπερπηκτικότητα, ενδοθηλιακή βλάβη και στάση της ροής αίματος)». ^[10] Ο πίνακας 10 συνοψίζει τη συχνότητα εμφάνισης ΠΕ ανάλογα με τον χειρουργικό πληθυσμό.

Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, η επίπτωση της διεγχειρητικής ΠΕ χαρακτηρίζεται από μεγάλη ανομοιογένεια, λόγω της δυσχερούς διάγνωσης. Οι ασθενείς με φλεβική θρόμβωση και με προδιαθεσικούς παράγοντες εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για διεγχειρητική ΠΕ ^[10,11].

Την μεγαλύτερη επίπτωση ΠΕ περιεγχειρητικά, όπως φαίνεται από τον παρακάτω πίνακα^[10], εμφανίζουν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος, κάταγμα ισχίου, χειρουργική επέμβαση λόγω τραύματος ή τραυματισμό νωτιαίου μυελού. ^[13], αλλά και ασθενείς που λαμβάνουν νευρομυϊκούς αποκλειστές ή υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό υπό γενική αναισθησία.^[19]

Πίνακας:10 Συχνότητα περιεγχειρητικής εμφάνισης ΠΕ^[10]

Επίπτωση περιεγχειρητικής Πνευμονικής Εμβολής ανάλογα με την χειρουργική επέμβαση		
Χειρουργικός πληθυσμός	Επίπτωση ΠΕ	Επίπτωση θανατηφόρου ΠΕ
Γενική Χειρουργική	1,6%(μέσος όρος)	0,9%(μέσος όρος)
Θωρακοχειρουργική	1,5%-2%	0,34%-1,2%
Χειρουργεία Κοιλιακής χώρας	0,32%-1,0%	0,03%-0,4%
Λαπαροσκοπικά Χειρουργεία	0,06%-0,9%	0-0,02%
Αγγειοχειρουργικά	0,45-0,7%	0,1%-0,2%
Χειρουργεία Κεφαλής / Τραχήλου	0,4-0,44%	0,06%
Γυναικολογικά Χειρουργεία	0,3%-4,1%	0,4%
Ορθοπεδικές επεμβάσεις:		
ΤΗΑ	0,7%-30%	0,1%-0,4%
ΤΚΑ	1,8%-7%	0,2%-0,7%
Κάταγμα Ισχίου	4,3%-24%	3,6%-12,9%
Ουρολογικά Χειρουργεία	0,9%-1,1%	<0,2%
Νευροχειρουργικές επεμβάσεις	0-4%	0,13%-1%
Τραύμα	2,3%-6,2%	0,4%-2%
Οξύς Τραυματισμός ΣΣ	2,3%-6,2%	0,4%-2%
Περιεγχειρητικοί ασθενείς με και χωρίς προφυλακτική αγωγή για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση		
ΤΗΑ: ολική αρθροπλαστική ισχίου, ΤΚΑ: ολική αρθροπλαστική γόνατος, ΣΣ: σπονδυλική στήλη		

3.2 Διεγχειρητική διάγνωση Πνευμονικής Εμβολής

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αποτελεί μεγάλη πρόκληση η διάγνωση της ΠΕ, διότι παρουσιάζει ευρύ φάσμα σημείων και συμπτωμάτων, που κυμαίνονται από "κλασσικά" μέχρι και μη "ειδικά", ως και αιφνίδιο θάνατο.^[18]

Τα κοινά συμπτώματα που συναντώνται σε ασθενή χωρίς γενική αναισθησία δεν είναι "εμφανή" σε ασθενή ο οποίος βρίσκεται υπό γενική αναισθησία ή υπό καταστολή. Η ταχυκαρδία, η υποξία ακόμη και το σοκ, παρουσιάζουν πολλές πιθανές αιτιολογίες κατά την διάρκεια μίας χειρουργικής επέμβασης. Ως εκ τούτου απαιτείται επαγρύπνηση για την σωστή και έγκαιρη διάγνωση, η οποία χαρακτηρίζεται

απαραίτητη για την ενωρίς αντιμετώπιση και τη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας.^[11,13,18,19]

Σε ασθενείς, που βρίσκονται υπό γενική αναισθησία, η ΠΕ εκδηλώνεται με πτώση στον κορεσμό του οξυγόνου, αιφνίδια μείωση στο τελο-εκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα, υπόταση, ταχυκαρδία ενώ στο ηλεκτροκαρδιογράφημα παρουσιάζεται μοτίβο δεξιάς καρδιακής καταπόνησης. Αξιοσημείωτη είναι, ειδικότερα σε παρουσία μαζικής εμβολής, η αιφνίδια και έντονη μείωση του τελο-εκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα.^[18,19]

3.3 Τελο-εκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα

Μία αναδρομική ανασκόπηση, προσπάθησε να προσδιορίσει τα βέλτιστα, διεγχειρητικά, προγνωστικά, διαγνωστικά εργαλεία για την έγκαιρη διάγνωση της διεγχειρητικής μαζικής ΠΕ. Μεταξύ αυτών μελετήθηκαν το τελο-εκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα, η κεντρική φλεβική πίεση, η χρήση της διοισοφάγειου ηχοκαρδιογραφίας και οι μεταβολές των ζωτικών σημείων.

Η πρώιμη κατάλληλη ερμηνεία της μείωσης του τελο-εκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα φαίνεται να συνοδεύεται με χαμηλότερη θνησιμότητα σε ποσοστό 30,2%, σε σχέση με τις αλλαγές στην κεντρική φλεβική πίεση που αγγίζει ποσοστό θνησιμότητας 53,5%, ενώ οι αλλαγές στα ζωτικά παρουσίασαν ποσοστό 72,2%.

Η διοισοφάγειος ηχοκαρδιογραφία, παρόλο που η επιβεβαίωση του θρόμβου παρουσίασε ποσοστό 86,8%, ενώ 92,1% ανέδειξε έμμεσα στοιχεία επιβάρυνσης της δεξιάς κοιλίας, καθιστώντας την χρήσιμη για την διάγνωση της μαζικής ΠΕ, δεν κατάφερε να δείξει ότι η χρήση της επηρεάζει σημαντικά στο αποτέλεσμα της θνησιμότητας όπως το τελο-εκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα.

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι η μείωση στο τελο-εκπνευστικό διοξείδιο, του άνθρακα στην μαζική ΠΕ, φαίνεται να παρουσιάζει καλύτερη πρόγνωση γιατί αποτελεί εργαλείο πρόωρης ανίχνευσης, εξασφαλίζοντας μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για παρέμβαση και θεραπεία.^[33]

3.4 Περιεγχειρητική αξιολόγηση των Δ-διμερών

Στην περιεγχειρητική περίοδο, τα δ-διμερή θα μπορούσαν να φανούν χρήσιμα, διότι φυσιολογικά επίπεδα δ-διμερή μπορεί να αποκλείσουν την διάγνωση της ΠΕ. Όμως τα δ-διμερή μπορεί να αυξηθούν στην περιεγχειρητική περίοδο και μπορεί να παραμείνουν αυξημένα ως και 25 ημέρες μετά την χειρουργική επέμβαση ακόμα και σε απουσία ΠΕ^[13]. Για τον λόγο αυτό και σε συνδυασμό με την καθυστέρηση της διαχείρισης, σε αναμονή των αποτελεσμάτων, υποστηρίζεται ότι έχουν περιορισμένη χρησιμότητα και αξία περιεγχειρητικά.^[18]

3.5 Διοισοφάγειος ηχοκαρδιογραφία(ΤΕΕ)

Η κλασσική μέθοδος εκλογής για την διάγνωση της ΠΕ, είναι η αξονική τομογραφία πνευμόνων με αγγειογραφία ή με σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης. Ωστόσο η εφαρμογή τους διεγχειρητικά είναι σχεδόν αδύνατη.

Ως εκ τούτου, η χρήση της διοισοφάγιας ηχοκαρδιογραφίας, για την διάγνωση και διεγχειρητικής διαχείρισης ΠΕ, γίνεται όλο και περισσότερο αναγκαία. ^[31] Όπου παρουσιάζεται αιφνίδια και εμμένουσα, πάρα την υποστηρικτική θεραπεία, αιμοδυναμική αστάθεια, η χρήση της ΤΕΕ έχει απόλυτη ένδειξη. ^[13,31]

Η άμεση απεικόνιση του θρόμβου με τη ΤΕΕ, στην μαζική ΠΕ, παρουσιάζει ειδικότητα σε ποσοστό 100% ενώ ευαισθησία σε ποσοστό 80%. ^[32] Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ σε θρόμβο εντοπισμένο κεντρικά στην πνευμονική κυκλοφορία έχει αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα ^[13], σε έναν περιφερικό θρόμβο, η απεικόνιση, αποδείχθηκε δύσκολη και έγινε εφικτή μόνο στο 26% των περιπτώσεων διεγχειρητικής εφαρμογής. ^[31]

Έμμεσες ενδείξεις πνευμονικής εμβολής, αποτελούν η δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας σε ποσοστό 96%, οξεία παλινδρόμηση της τριγλώχυνα, η οποία διαπιστώνεται πάνω από το 50% και 96% η κάμψη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, ^[31] τα οποία, σε συνδυασμό με άλλα κλινικά σημεία, μπορεί να βοηθήσουν στην διάγνωση της ΠΕ.

Επιπλέον, η ΤΕΕ είναι πιο ειδική στον αποκλεισμό θρόμβου για το αριστερό στέλεχος της πνευμονική αρτηρίας σε ποσοστό 100% και λιγότερο για το δεξί στέλεχος, ποσοστό που φθάνει 89%.

Γίνεται κατανοητό, ότι η ΤΕΕ αποτελεί ισχυρό προγνωστικό εργαλείο ΠΕ και είναι σε θέση να αποκλείσει άλλες διαγνωστικές τεχνικές αλλά και να καθοδηγήσει την θεραπεία. Η χρήση της όμως μπορεί να περιοριστεί λόγω της μειωμένης ευαισθησίας σε συγκεκριμένες περιπτώσεις. Ένα από τα μειονεκτήματά της είναι ότι η χρήση της απαιτεί εξειδικευμένο και άμεσα διαθέσιμο προσωπικό. ^[31] Τέλος τονίζεται ότι σε περίπτωση αποτυχίας διάγνωσης της ΠΕ με ΤΕΕ, αλλά υψηλής κλινικής υποψίας, ο περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος κρίνεται επιτακτικός. ^[31]

3.6 Διεγχειρητική Θεραπεία ΠΕ.

Για την θεραπεία της διεγχειρητικής ΠΕ, δεν έχουν δημοσιευθεί προς το παρόν κατευθυντήριες οδηγίες ή consensus ειδικών. Επομένως απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή αλλά και προσαρμογή των θεραπειών, που εφαρμόζονται στο γενικό πληθυσμό, διεγχειρητικά.

Θεμέλιο της διαχείρισης θα μπορούσαν να αποτελέσουν οι δημοσιευμένες επί του παρόντος περιγραφές περιπτώσεων (case reports) σχετικά με την αντιμετώπιση της ΠΕ. Σε όλες αυτές οι συγγραφείς τονίζουν ότι απαιτεί κοινή λήψη αποφάσεων, αναισθησιολόγου και χειρουργού και ανάλυση του κινδύνου και των οφελών από τη χορήγηση αντιπηκτικών και/ή θρομβολυτικής θεραπείας διεγχειρητικά.

Η έγκαιρη διάγνωση της ΠΕ, η ενωρίς έναρξη της υποστηρικτικής θεραπείας και η χορήγηση αντιπηκτικού φαρμάκου, που σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να ξεκινήσει πριν το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, αποδεικνύονται πολύτιμοι σύμμαχοι διεγχειρητικά σε ασθενείς με ΠΕ.^[10]

Οι επεμβατικές θεραπείες που περιγράφηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια (π.χ., διαδερμική μηχανική εμβολεκτομή), αν και στο γενικό πληθυσμό μπορεί να αποτελεί θεραπευτική επιλογή, διεγχειρητικά κρίνονται σχεδόν απαγορευτικές λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας από την ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικής ή θρομβολυτικής θεραπείας.^[17]

Κεφάλαιο 4

4.1 Συζήτηση

Η Πνευμονική εμβολή οφείλεται στην είσοδο θρόμβων αίματος στο φλεβικό σύστημα καθώς και στην είσοδο λίπους, καρκινικών κυττάρων, αέρα, αμνιακού υγρού και ξένων υλικών. Στον χειρουργικό πληθυσμό παρουσιάζει πενταπλάσια επίπτωση. Διεγχειρητικά μπορεί να εμφανιστεί και σε ασθενείς με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό. Στην αυξημένη επίπτωση της ΠΕ διεγχειρητικά συμβάλλουν επίκτητοι (αυξημένη ηλικία) και επιγενετικοί παράγοντες (ιστορικό DVT) καθώς επίσης και η φύση της επεμβατικής πράξης. Μεγαλύτερη επίπτωση εμφανίζουν οι ορθοπεδικές επεμβάσεις (ισχίου ή γόνατος και κάταγμα ισχίου), αλλά και η χειρουργική επέμβαση τραύματος ή τραυματισμός του νωτιαίου μυελού.

Η κλινική διάγνωση ΠΕ διεγχειρητικά αποτελεί πρόκληση λόγω της απουσίας των τυπικών και ειδικών σημείων και συμπτωμάτων, δύσκολη διότι παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα από σημεία και συμπτώματα, κυρίως σε ασθενείς υπό γενική αναισθησία και μηχανικό αερισμό. Διεγχειρητικά πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο αποτελεί η μείωση του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα σε συνδυασμό με την αύξηση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα, σημάδι που χαρακτηρίζεται ως φαινόμενο διαχωρισμού^[38]. Ειδικότερα στη μαζική ΠΕ η ενωρίς και κατάλληλη ερμηνεία των αλλαγών του έχει συνδεθεί με καλύτερη πρόγνωση.^[33]

Για την θεραπεία της ενδοεγχειρητικής ΠΕ, δεν έχουν δημοσιευθεί προς το παρόν κατευθυντήριες οδηγίες ή consensus ειδικών. Για αυτό η έγκαιρη διάγνωση της ΠΕ, η ενωρίς έναρξη της υποστηρικτικής θεραπείας και η χορήγηση αντιπηκτικού φαρμάκου, που σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να ξεκινήσει πριν το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, αποδεικνύονται πολύτιμο σύμμαχοι διεγχειρητικά σε ασθενείς με ΠΕ, καθώς οι περιγραφείσες επεμβατικές θεραπείες (π.χ., διαδερμική μηχανική εμβολεκτομή), που εφαρμόζονται στο γενικό πληθυσμό διεγχειρητικά κρίνονται σχεδόν απαγορευτικές λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας από την ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικής ή θρομβολυτικής θεραπείας.^[10, 17]

Σε 5/10 case reports^[38,40,43,44,45, 32,39,41,42,46] που συμπεριλήφθησαν στην παρούσα εργασία, 5 case reports αφορούσαν γυναίκες^[38,40,43,44,45]. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η μία ασθενής ήταν 39 ετών με ελεύθερο ιστορικό^[40] και η άλλη 43 ετών και χαρακτηρίστηκε ως ASA PS II^[43], ενώ οι άλλες πέντε περιπτώσεις ήταν άνδρες^[32,39,41,42,46]

Από τους πέντε άνδρες^[32,39,41,42,46] οι τρεις ήταν άνω των 50 ετών με μέγιστη ηλικία τα 73 έτη. Οι τρεις ασθενείς από αυτούς τους είχαν ελεύθερο ιστορικό^[32,38,42], ο ένας ήταν καπνιστής^[41] και δύο^[38,45] ήταν με ASA III.

Τέσσερις ασθενείς^[32,39,41,44], νοσηλεύονταν λόγω τραυματισμού ή τροχαίου ατυχήματος, επτά^[32,38,39,41,44,45,46] υποβλήθηκαν σε ορθοπεδικά χειρουργεία ένας ασθενής χειρουργήθηκε λόγω κακοήθειας εγκεφάλου^[40], ένας υποβλήθηκε σε

ρομποτική αποκατάσταση βουβωνοκήλης^[42] και τέλος ένας ασθενής σε κολεκτομή^[43].

Δύο ασθενείς δεν ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη με αντιπηκτικά προχειρητικά^[39,41]. Ο ένας ασθενής λόγω συνυπάρχοντος υποσκληρίδιου αιματώματος^[41], ενώ στο δεύτερο περιστατικό δεν αναφέρεται ο λόγος.^[39]

Έξι ασθενείς^[32,38,39,40,41,45] εμφάνισαν πτώση του τελο-εκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα. Στην περιγραφή του ενός περιστατικού δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στη διαγνωστική αξία του συνδυασμού του μειωμένου etCO₂ και της αυξημένης PaCO₂ (φαινόμενο διαχωρισμού)^[38] Αντίθετα, σε άλλον ασθενή παρουσιάστηκε μείωση του etCO₂ αλλά σε ασήμαντο βαθμό^[43]

Η παρουσία υπότασης που οδήγησε σε ανακοπή και εφαρμογή ΚΑΡΠΑ αναφέρεται σε ένα από τα cases report^[44], ενώ σε άλλον ασθενή περιγράφεται η δυσκολία ανίχνευσης σφύξεων περιφερικά και SpO₂^[46]. Σε τρεις ασθενείς εφαρμόστηκε ΚΑΡΠΑ στα πλαίσια αντιμετώπισης της αιμοδυναμικής κατάρρευσης^[39,44,45], ενώ μόνο σε μία από αυτές ο ασθενής δεν επιβιώνει.^[45]

Σε τρεις ασθενείς καταγράφηκε άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία^[38,41,46] σε έναν ασθενή κοιλιακή μαρμαρυγή^[44], και χορηγήθηκε αμιωδαρόνη και μαγνήσιο κι ένας με κοιλιακή μαρμαρυγή και χορηγήθηκε μόνον αμιωδαρόνη.^[45] Αξιοσημείωτη είναι η αναφορά ότι ένας ασθενής παρουσίασε εμμένουσα φλεβοκομβική βραδυκαρδία, όπου χορηγήθηκε γλυκοπυρολάτη. Στην περίπτωση αυτή διεγχειρητικά εμφανίστηκε στο ΗΚΓ 12 επαγωγών το μοτίβο S_IQ_{III}T_{III}^[42].

Η διεγχειρητική αντιμετώπιση στην πλειονότητα των περιπτώσεων, έγινε με αύξηση του εισπνεόμενου οξυγόνου με 100%, χορήγηση αγγειοσπαστικών και υγρών. Σε εμμένουσα αιμοδυναμική αστάθεια χορηγήθηκαν στάγδην κατεχολαμίνες, σε τέσσερις (σε δύο επινεφρίνη μαζί με νοραδρεναλίνη^[39,41], σε μία επινεφρίνη, δοβουταμίνη και νοραδρεναλίνη^[44] και στην τελευταία ντοπαμίνη^[46]) από τις δέκα περιπτώσεις.^[39,41,44,11]

Άξιο αναφοράς είναι ότι μόνο σε μία περίπτωση, μετά από συμβούλιο της ιατρικής ομάδας, πραγματοποιήθηκε εμβολεκτομή με ταυτόχρονη χορήγηση ηπαρίνης (κολεκτομή) και στη συνέχεια ολοκληρώθηκε η χειρουργική επέμβαση^[43]. Σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις το χειρουργείο διακόπηκε πριν την ολοκλήρωση της επέμβασης.

Στους πέντε ασθενείς χρησιμοποιείται διοισοφάγειος ηχοκαρδιογραφία^[32,38,39,41,44], σε τρεις από αυτούς αναδείχθηκε η παρουσία θρόμβου^[32,38,41] και σε δύο η ανεπάρκεια των δεξιών κοιλοτήτων.^[38,44]

Μετεγχειρητικά, αξονική τομογραφία έγινε σε πέντε ασθενείς^[32,38,39,40,43], παρόλο που θα αναμενόταν να είναι περισσότερες. Πιθανολογείται ότι ίσως να διενεργήθηκαν αλλά να μην αναφέρονται. Επίσης, μόνο σε τέσσερις ασθενείς έγινε triplex αγγείων κάτω άκρων^[41,42,44,46], όπου μόνο σε δύο ασθενείς αναδείχθηκε ο θρόμβος^[41,46].

Σε ένα μόνο ασθενή, δεν πραγματοποιήθηκε επιπλέον διαγνωστικές εξετάσεις για την επιβεβαίωση της ΠΕ, λόγω της σοβαρής αιμοδυναμικής αστάθειας αλλά και της αναφερόμενης ένδειας επιπλέον διαγνωστικών μέσων. Η διάγνωση τέθηκε λόγω της εκσεσημασμένης και εμμένουσας υπερκαπνίας και της υψηλής κλινικής υποψίας.^[46]

Οι αποφάσεις για τη θεραπευτική αντιμετώπιση βασίστηκαν στην βαρύτητα της κλινικής εικόνας και η θεραπεία εφαρμόστηκε μετά από δι-επιστημονική προσέγγιση της χειρουργικής ομάδας (αναισθησιολόγος, χειρουργός και σε ορισμένες περιπτώσεις καρδιολόγος και ιατρός μονάδας εντατικής θεραπείας).

Σε τρεις ασθενείς τέθηκε ECMO. Σε έναν από αυτούς τους ασθενείς έγινε ταυτόχρονα καθετηριασμός και εμβολεκτομή^[39] ενώ στον δεύτερο εφαρμόστηκε συνεχής αιμοδιαδιήθηση.^[44] Ο τρίτος ασθενής απεβίωσε.^[45] Ωστόσο, οι άλλοι δύο ασθενείς βελτιώθηκαν και εξήλθαν του νοσοκομείου.

Σε πέντε από αυτές τις περιπτώσεις έγινε προσπάθεια τοποθέτησης φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας. Σε μία περίπτωση, χορηγήθηκε LMWH και έγινε τοποθέτηση φίλτρου κατά την διάρκεια του χειρουργείου μετά από επιβεβαίωση θρόμβου στα κάτω άκρα.^[38] Σε άλλη περίπτωση, αποδιασωληνωμένος ασθενής μεταφέρεται στην ΜΕΘ όπου του χορηγείτε ενοξαπαρίνη και τοποθέτηση φίλτρου.^[40] Στην τρίτη περίπτωση, μετά την βελτίωση και αποδιασωλήνωση του ασθενούς συστήνεται τοποθέτηση φίλτρου, με άρνηση του ίδιου και των συγγενών του.^[41] Στην τέταρτη περίπτωση, αφού ο ασθενής σταθεροποιείται διεγχειρητικά, μεταφέρεται στον αξονικό όπου διαπιστώνεται ΠΕ αλλά και θρόμβωση στην κάτω κοίλη φλέβα και στις λαγόνιες. Γίνεται εμβολεκτομή υπό ηπαρίνη και ακολούθως μεταφέρεται στο χειρουργείο για την συνέχιση της επέμβασης.^[43] Στο τελευταίο περιστατικό, μετά από χορήγηση ΚΑΡΠΑ και με βελτίωση αιμοδυναμική υπό ECMO, τοποθετείτε φίλτρο μετά την αφαίρεση ECMO.^[44] Όλοι οι ασθενείς βελτιώθηκαν και εξήλθαν του νοσοκομείου.

Επαναιμάτωση με καθετήρα υπό καθοδήγηση με υπέρηχο, στο αιμοδυναμικό εργαστήρι έγινε σε μία περίπτωση και στην συνέχεια στην ΜΕΘ χορηγείτε έγχυση tPΤΑ^[32]. Σε μία περίπτωση, λόγω σοβαρής αιμοδυναμικής κατάρρευσης και υψηλής κλινικής υποψίας, χωρίς άλλες διαγνωστικές εξετάσεις, μεταφέρθηκε στην ΜΕΘ, όπου χορηγείτε έγχυση tPΤΑ μαζί με μία δόση LMWH. Μία ώρα μετά διαπιστώνεται αιμορραγία και η έγχυση διακόπτεται. Το triplex κάτω άκρων δείχνει εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μηριαίας φλέβας δεξιά. Η LMWH χορηγήθηκε για πέντε ημέρες μαζί με βαρφαρίνη.^[11] Και οι δύο οι ασθενείς βελτιώθηκαν και εξήλθαν του νοσοκομείου

Από του δέκα αυτούς ασθενείς, μόνο σε ένα χορηγήθηκε απιξαμπάνη και εξήλθε από το νοσοκομείο.

4.2 Συμπεράσματα.

Η διεγχειρητική πνευμονική εμβολή είναι μια σπάνια και απειλητική για τη ζωή επιπλοκή για το χειρουργικό πληθυσμό. Καθώς δεν έχουν δημοσιευθεί προς το παρόν κατευθυντήριες οδηγίες ή consensus ειδικών, η επιτυχής διαχείριση της περιεγχειρητικής και κυρίως της διεγχειρητικής ΠΕ απαιτεί εγρήγορση και υψηλό δείκτη υποψίας για την έγκαιρη διάγνωση και την ενωρίς έναρξη θεραπείας. Με βάση τα παραπάνω επισημαίνεται η ανάγκη για την θεμελίωση οδηγιών που θα βοηθήσουν στην καλύτερη κατανόηση των πρώιμων σημείων διεγχειρητικά αλλά και θα κατευθύνουν την κατάλληλη θεραπεία.

Βιβλιογραφία.

1. Definition of Pulmonary embolism, <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults>, accessed, 29/08/2021
2. Victor F. Tapson, M.D. Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2008;358:1037-52. 2008 Massachusetts Medical Society.
3. Stein PD, Matta F. Epidemiology and incidence: the scope of the problem and risk factors for development of venous thromboembolism. Clin Chest Med 2010;31:611-28. doi:10.1016/j.ccm.2010.07.00.
4. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. Arch Intern Med 2004;164:2260-5. doi:10.1001/archinte.164.20.2260.
5. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol 2015;12:464-74. doi:10.1038/nrcardio.2015.83.
6. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. Lancet Respir Med 2020;8:277-87. doi:10.1016/S2213-2600(19)30354-6.
7. Meignan M, et al. systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patient with proximal deep venous thrombosis Arch internal Med 2000;160:159-66.
8. Pineda La, et al. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. Chest 2001 ;120:791-5.
9. Wiener SR, Schwartz LM et al. Time trends in pulmonary embolism in the United States: Evidence of over diagnosis. Arch Intern Med 2011;171:831-7.
10. Matthew C. Desciak MD, et al. Perioperative pulmonary embolism: diagnosis and anesthetic management. Journal of Clinical Anesthesia (2011) 23, 153–165. doi:10.1016/j.jclinane.2010.06.011.
11. Daniel Cormican, MD et al. Acute Perioperative Pulmonary Embolism—Management Strategies and Outcomes. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.11.018> 1053-0770/ 2019 / Elsevier Inc.

12. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* 2016;118:13407. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
13. Alan M. Smeltz MD, et al. Update on Perioperative Pulmonary Embolism Management A Decision Support Tool to Aid in Diagnosis and Treatment <http://dx.doi.org/10.1016/j.aan.2017.08.001> 0737-6146/17/2017 Elsevier Inc.
14. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, 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;41:543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
15. Stein PD, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. Data from PIOPED II *Am J Med* 2007;120:871-9.
16. Van Langevelde L, et al. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica* 2013;98:309-15.
17. Mostbeck A. Incidence of pulmonary embolism in venous thrombosis. *Wien Wochenshr* 1999;149:72-5.
18. Goldhaber SZ, et al. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the international Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
19. Jordy C. Cox, M, et al. Operative and Perioperative Pulmonary Emboli. *Thorac Surg Clin* 25 (2015) 289–299 <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2015.04.010> 1547-4127/15/\$ – see front matter 2015 Elsevier Inc.
20. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9. doi:10.1001/jama.1990.03440200057023.
21. Kline JA. Utility of a Clinical Prediction Rule to Exclude Pulmonary Embolism Among Low-Risk Emergency Department Patients: Reason to PERC Up. *JAMA* 2018;319:551-3. doi:10.1001/jama.2017.21901.
22. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, et al, PROPER Investigator Group. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients: The PROPER Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:559-66. doi:10.1001/jama.2017.21904.
23. Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al, PEGeD Study Investigators. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med* 2019;381:2125-34. doi: 10.1056/NEJMoa1909159.
24. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-24. doi:10.1001/jama.2014.2135.

25. Wells PS, et al. Diagnosis of Venous Thromboembolism: 20 Years of Progress. *Ann Intern Med* 2018;168:131-40. doi:10.7326/M17-0291.
26. Mos IC, Klok FA, et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1491-8. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03518.x.
27. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743-53. doi:10.1001/jama.298.23.2743.
28. Hayashino Y, Goto M, Noguchi Y, Fukui T. Ventilation-perfusion scanning and helical CT in suspected pulmonary embolism: metaanalysis of diagnostic performance. *Radiology* 2005;234:740-8. doi:10.1148/radiol.2343031009.
29. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107. doi:10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010.
30. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography-an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84. doi:10.1056/NEJMra072149.
31. Rosenberger, Peter MD, et al. Utility of Intraoperative Transesophageal Echocardiography for Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Anesthesia & Analgesia: July 2004-Volume 99-Issue-p 12-16*. Doi:10.1213/01.ANE.0000117284.25696.64
32. Roman Dudaryk, et al. Diagnosis and Thrombolytic Management of Massive Intraoperative Pulmonary Embolism Guided by Point of Care Transthoracic. *Hindawi Case Reports in Anesthesiology Volume 2018, Article ID 8709026*, <https://doi.org/10.1155/2018/8709026>
33. Ognjen Visnjevac¹, Leili Pourafkari², Nader D Nader¹. Role of Perioperative Monitoring in Diagnosis of Massive Intraoperative Cardiopulmonary Embolism. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2014, 6(3), 141-145 doi: 10.15171/jcvtr.2014.002
34. Keaton C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, ninth ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* 2012;141(2 Suppl): e419S-96S.
35. Keaton C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
36. Ruff CT, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized trials, *Lancet* 2014;383:955-62.

37. Van der Hulle T, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 320–328.
38. Yuanyuan Mao et al. Case Report, Open Access Management of intra-operative acute pulmonary embolism during general anesthesia: a case report. *BMC Anesthesiology* (2017) 17:67 DOI 10.1186/s12871-017-0360-0
39. Okoronkwo et al. Case Report Early Detection and Management of Massive Intraoperative Pulmonary Embolism in a Patient Undergoing Repair of a Traumatic Acetabular Fracture Case Reports in Anesthesiology Volume 2018, Article ID 7485789, 5 pages <https://doi.org/10.1155/2018/7485789>
40. Wail N. Khraise et al. Successful Management of Intraoperative Acute Bilateral Pulmonary Embolism in a High Grade Astrocytoma Patient. ISSN 1941-5923 © Am J Case Rep, 2016; 17: 632-636 DOI: 10.12659/AJCR.898912
41. Yang Aiping et al. Case Report. Management of intraoperative acute pulmonary embolism in a patient with subarachnoid haemorrhage undergoing femoral fracture repair. *Journal of International Medical Research* 2019, Vol. 47(10) 5307–5311 ! The Author(s) 2019 Article reuse guidelines: sagepub.com/journals-permissions DOI: 10.1177/0300060519874158 journals.sagepub.com/home/imr
42. Josef Pleticha, et al. Intraoperative Pulmonary Embolism: A Case Report Emphasizing the Utility of Electrocardiogram Copyright © 2017 International Anesthesia Research Society DOI: 10.1213/XAA.0000000000000613
43. Arindam Ghosh et al. Case Report Successful management of massive intra-operative pulmonary embolism. Copyright^a 2013, Indraprastha Medical Corporation Ltd. All rights reserved. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apme.2013.11.004>
44. G. Pavlovic et al. Case report, Peri-operative massive pulmonary embolism management: is veno-arterial ECMO a therapeutic option? © 2014 The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA doi: 10.1111/aas.12411
45. Marcus Örgel et al. Perioperative mortality secondary to a pulmonary embolism during a surgical implantation of the Endo-Exo-Prosthesis: a case report. *ESC Heart Failure* (2019) Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ehf2.12489
46. Q Zhou, et al. Successful Therapeutic Intervention for Massive Pulmonary Embolism Under General Anesthesia with Severe Hypercapnia: A Case Report *ISPUB.COM The Internet Journal of Anesthesiology* 2008 Volume 19 Number 1