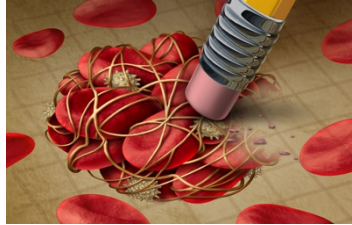




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



***Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία***  
***« Διεγχειρητική Πνευμονική Εμβολή »***

Υπό

**Ιωάννη Κ. Δαλακάκη**

Αναισθησιολόγου

Επιμελήτη Β' ΕΣΥ ΕΚΑΒ Θεσσαλονίκης

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

Λάρισα, 2022

### **Επιβλέπων:**

Γροσομανίδης Βασίλειος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανασθησιολογίας Α.Π.Θ.

Κλινική Ανασθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας Α.Π.Θ.

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

### **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια Ανασθησιολογίας Π.Θ.

Πανεπιστημιακή Ανασθησιολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Γροσομανίδης Βασίλειος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανασθησιολογίας Α.Π.Θ.

Κλινική Ανασθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας Α.Π.Θ.

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Μπαρέκα Μεταξία, Επίκουρη Καθηγήτρια Ανασθησιολογίας Π.Θ.

Πανεπιστημιακή Ανασθησιολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

### **Αναπληρωματικό μέλος:**

Νταλούκα Μαρία, Ανασθησιολόγος, Επιμελήτρια Β΄ ΕΣΥ

Πανεπιστημιακή Ανασθησιολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

### **Τίτλος στα Αγγλικά:**

“Intraoperative pulmonary embolism”

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Είναι κοινός τόπος πως οι αλλαγές που συντελούνται τα τελευταία χρόνια στο επίπεδο της περιεγχειρητικής ιατρικής είναι ριζικές. Η πεπαλαιωμένη αντίληψη περί αναισθησιολόγου «ναρκωτή» έχει μείνει στο παρελθόν και έχει οριστικά ανατραπεί καθώς ο σύγχρονος αναισθησιολόγος οφείλει να κατέχει μια σειρά από πολυδιάστατες γνώσεις. Αποτελεί από τους πλέον καταρτισμένους ιατρούς όχι μόνο στο επίπεδο της διεγχειρητικής διαχείρισης αλλά και στην προεγχειρητική προετοιμασία και στην μετεγχειρητική παρακολούθηση. Ειδικότερα, στο πεδίο της θρόμβωσης και της αντιθρομβωτικής αγωγής οι αναισθησιολόγοι πλέον αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της ομάδας ειδικών που διαχειρίζονται επιπλεγμένες καταστάσεις ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή υπολογίζοντας τον κίνδυνο με σύγχρονα σταθμισμένα μέσα. Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενούς με νεότερα αντιπηκτικά, με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, με μεταλλική βαλβίδα, με πρόσφατη πνευμονική εμβολή είναι μόνο μερικά από αυτά. Επιπρόσθετα, οι αναισθησιολόγοι διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην περιεγχειρητική φροντίδα της αιμόστασης σε χειρουργεία που σχετίζονται με μείζονες διαταραχές πήξης όπως στην καρδιοχειρουργική αναισθησία, στην μαιευτική αναισθησία αλλά και στις επεμβάσεις ήπατος. Δεν πρέπει να λησμονούμε και την μετεγχειρητική εντατική θεραπεία, στην οποία οι αιμοστατικές διαταραχές είναι έκδηλες σε πολλές περιπτώσεις. Ο βαρέως πάσχων γνωρίζουμε ότι βαδίζει παράλληλα με τις διαταραχές πήξης και πίσω από όλα αυτά βασικός ρυθμιστής των εξελίξεων φαίνεται να διαμορφώνεται ο σύγχρονος αναισθησιολόγος. Με όλα αυτά υπόψη και νιώθοντας από πολύ νωρίς την ανάγκη να εξελιχθώ στον τομέα της θρόμβωσης και αντιθρομβωτικής αγωγής, απόφασισα να συμμετάσχω στο παρόν πρόγραμμα σπουδών. Το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή αναμφίβολα αποτέλεσε ένα σπουδαίο εφαλτήριο γνώσης. Η πολυεπίπεδη γνώση σε γνωστικά αντικείμενα άγνωστα έως τώρα σε μένα, μου προσέδωσε νέους ορίζοντες στην προσέγγιση της ιατρικής και για αυτό το λόγο οφείλω να ευχαριστήσω θερμά τον Επιστημονικά Υπεύθυνο του Προγράμματος, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κύριο Μιλτιάδη Ματσάγκα για την άρτια οργάνωση, σύγχρονη και επίκαιρη θεματολογία. Παρά τις αντιξοότητες λόγω της πανδημίας Covid-19 δεν

αισθάνθηκα ούτε στιγμή πως υπολείπεται η εκπαίδευση και η κατάρτιση μας στους κύκλους σπουδών.

Θα ήθελα σε αυτό το σημείο να εκφράσω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου σε έναν σπουδαίο μέντορα που είχα την τύχη να εκπαιδευτώ στα χρόνια της ειδίκευσης μου, στον Αναπληρωτή Καθηγητή Αναισθησιολογίας του Ιατρικού Τμήματος Α.Π.Θ. τον κύριο Βασίλειο Γροσομανίδη. Είναι η δεύτερη φορά που μου εμπιστεύεται θέμα για εκπόνηση Διπλωματικής Εργασίας σε Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών και αναλαμβάνει την επίβλεψη της εκπόνησης της εργασίας. Αποτελεί για εμένα ένα μοναδικό παράδειγμα ακούραστου, επίμονου, σχολαστικού και πρωτοπόρου αναισθησιολόγου που εδώ και χρόνια έχει θέσει τα θεμέλια της ειδικότητας σε όλη την ιατρική κοινότητα και χαίρει καθολικής αποδοχής. Ελπίζω να σταθώ αντάξιος των προσδοκιών του και να προσεγγίσω κάποια μέρα την ευρύτητα της σκέψης, την ταχύτητα των πρακτικών του, την αποφασιστικότητα και την κουλτούρα του διαχειριζόμενος τον ασθενή.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και ιδιαίτερα την σύζυγο μου για την αμέριστη συμπαράσταση, στωική υπομονή, αγάπη και στήριξη σε κάθε μου βήμα έως τώρα.

*Στη σύζυγο μου Έλενα και στην κόρη μου Εβελίνα,  
Με ευγνωμοσύνη και αγάπη*

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	7
Εισαγωγή.....	9
1.1. Επιδημιολογία και Παράγοντες Κινδύνου .....	10
1.2. Ταξινόμηση και Διαστρωμάτωση Κινδύνων .....	14
1.3. Παθοφυσιολογία.....	17
1.4. Διάγνωση .....	17
1.4.1. Μοντέλα κλινικών πιθανοτήτων .....	20
1.4.2. Βιοδείκτες .....	24
1.5. Θρομβοπροφύλαξη.....	25
1.6. Θεραπευτική Προσέγγιση .....	26
1.6.1. Αντιπηκτική δράση.....	27
1.6.2. Συστηματική Θρομβόλυση.....	27
1.6.3. Κατευθυνόμενη με καθετήρα θεραπεία.....	28
1.6.4. Χειρουργική Πνευμονική Εμβολεκτομή.....	33
1.6.5. Εξωσωματική οξυγόνωση .....	34
1.6.6. Φίλτρα Inferior Vena Cava .....	34
1.7. Διεγχειρητικά μέτρα πρόληψης.....	35
2. Σκοπός.....	36
3. Μεθοδολογία.....	37
4. Αποτελέσματα.....	40
5. Συζήτηση .....	52
Συμπεράσματα.....	57
Βιβλιογραφία .....	59

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η διεγχειρητική οξεία πνευμονική εμβολή αντιπροσωπεύει μια δυνητικά θανατηφόρα νόσο σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις. Εκτιμάται ότι το ένα τρίτο των πνευμονικών εμβολών συμβαίνουν κατά τη διεγχειρητική περίοδο.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η αναζήτηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα νέα δεδομένα που αφορούν στη διαχείριση της διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής.

**Μεθοδολογία:** Η παρούσα εργασία είναι συστηματική ανασκόπηση. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έγινε μέσω της βάσης δεδομένων Pubmed. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες οι οποίες ήταν δημοσιευμένες την τελευταία δεκαετία, ήταν γραμμένες στην Αγγλική ή Ελληνική γλώσσα, είχαν διεξαχθεί σε ανθρώπους και ήταν πρωτογενείς ερευνητικές μελέτες.

**Αποτελέσματα:** Η επίπτωση της διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής κυμαίνεται από 1% έως 13,6% ανάλογα με το είδος του χειρουργείου στο οποίο θα υποβληθεί ο ασθενής και τους παράγοντες κινδύνου που εμφανίζει. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση συμπτωματικής φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής αποτελούν η στεφανιαία νόσος, η κακοήθεια και το μέγεθος του όγκου, η ανίχνευση προεγχειρητικά αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι αγγειακές παθήσεις του εγκεφάλου, η περιφερική αρτηριακή νόσος και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Για τον βαθμό πρόβλεψης και πρόληψης της διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής εκτιμήθηκαν η προεγχειρητική αξονική στεφανιογραφία, η στρες υπερηχοκαρδιογραφία, η τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας, η χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους προεγχειρητικά, η χορήγηση ασπιρίνης 2 έως 4 ώρες πριν από την επέμβαση και η χορήγηση ριβαροξαμπάνης.

**Συμπεράσματα:** Οι ιατροί που ασχολούνται με την περιεγχειρητική φροντίδα του ασθενούς θα πρέπει να συμμορφώνονται με τις κατευθυντήριες οδηγίες και να εξατομικεύουν την θρομβοπροφύλαξη κατά την περιεγχειρητική περίοδο, ώστε να μειωθούν αποτελεσματικά τα ποσοστά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

**Λέξεις κλειδιά:** διεγχειρητικά, πνευμονική εμβολή, παράγοντες κινδύνου, επίπτωση, πρόληψη.

## **Abstract**

**Introduction:** Intraoperative acute pulmonary embolism represents a potentially fatal disease in specific clinical scenarios. One-third of pulmonary embolisms are estimated to occur intraoperatively.

**Aim:** The aim of this study was to search the literature on new data related to the management of intraoperative pulmonary embolism.

**Methodology:** This paper is a systematic review. The literature review was done through the Pubmed database. Included were studies that were published in the last decade, were written in English or Greek, were conducted in humans, and were primary research studies.

**Results:** The incidence of intraoperative pulmonary embolism ranges from 1% to 13.6% depending on the type of surgery that the patient will perform and the risk factors he appears to have. Risk factors for symptomatic venous thrombophlebitis and embolism have been found to be ischemic heart disease, cancer disease and tumor size, increased preoperative platelet count, heart failure, diabetes, cerebrovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease and chronic vascular disease. To prevent and assess pulmonary embolism intraoperatively, coronary computer tomography was used preoperatively, inferior vena cava placement was placed, low molecular weight heparin preoperatively was applied, aspirin and rivaroxaban was administered.

**Conclusions:** Physicians should comply with international preoperative guidelines and personalize thrombosis and antithrombotic therapy in order to reduce rates in higher-risk populations.

**Keywords:** intraoperative, pulmonary embolism, risk factors, incidence, prevention.



## Εισαγωγή

Ο όρος φλεβική θρομβοεμβολική νόσος αναφέρεται σε μια ευρύτατα γνωστή παθολογική κατάσταση, κατά την οποία ένας θρόμβος σχηματίζεται στο περιφερικό φλεβικό δίκτυο συνηθέστερα των κάτω άκρων και της πυέλου και στη συνέχεια ο ίδιος ή θραύσματα αυτού κινούνται εντός της αιματικής κυκλοφορίας. Ο ορισμός της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και την πνευμονική εμβολή. Η μετανάστευση των σχηματισθέντων θρόμβων και η μετακίνησή τους στην πνευμονική κυκλοφορία είναι μια ιδιαίτερα επικίνδυνη και δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση γιατί, ως αποτέλεσμα της μετατόπισης και του κατακερματισμού του θρόμβου, τα έμβολα μπορεί να καταλήξουν στις πνευμονικές αρτηρίες και η αρχική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση τελικά να εξελιχθεί στην καταστροφική ή και συχνά θανατηφόρα πνευμονική εμβολή (Chibbaro et al., 2018).

Η πνευμονική εμβολή αποτελεί μια κύρια αιτία θανάτου ενδονοσοκομειακά που μπορεί να προληφθεί και να προβλεφθεί μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών, συμπεριλαμβανομένων αναμφίβολα και εκείνων που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση. Η διεγχειρητική οξεία πνευμονική εμβολή αντιπροσωπεύει μια δυνητικά θανατηφόρα νόσο σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις και ως εκ τούτου, αποτελεί μια μοναδική πρόκληση η αντιμετώπιση της για τους κλινικούς ιατρούς, δεδομένου του πολύπλοκου του διεγχειρητικού περιβάλλοντος (Konstantinides et al., 2020). Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια η διεγχειρητική διαχείριση της πνευμονικής εμβολής έχει απασχολήσει ιδιαίτερα την ιατρική κοινότητα και έχει συγκεντρώσει μεγάλο όγκο βιβλιογραφίας τόσο για τη διάγνωση όσο και για τη διαχείριση της θεραπείας της νόσου στους χειρουργικούς ασθενείς. Το ένα τρίτο των πνευμονικών εμβολών εκτιμάται ότι συμβαίνουν κατά τη διεγχειρητική περίοδο (Cox & Jablons, 2015).

Δεδομένων των σπάνιων στοιχείων με βέλτιστη τεκμηρίωση για την οριστική διάγνωση και θεραπεία της διεγχειρητικής οξείας πνευμονικής εμβολής, στην παρούσα εργασία γίνεται προσπάθεια παρουσίασης όλων των πρόσφατων δεδομένων που αφορούν στη διαχείριση της οξείας πνευμονικής εμβολής διεγχειρητικά, με στόχο τη βελτίωση των πρακτικών αλλά και της έκβασης ιδιαίτερα στο κομμάτι της νοσηρότητας και της θνησιμότητας των ασθενών.

# 1. Διεγχειρητική πνευμονική εμβολή

## 1.1. Επιδημιολογία και Παράγοντες Κινδύνου

Οι χειρουργικοί ασθενείς διατρέχουν πενταπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής, ειδικά κατά τη διεγχειρητική και την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, με συνολική επίπτωση μεταξύ 0,3 και 1,6% στον συνολικό πληθυσμό των επεμβάσεων (Desciak & Martin, 2011; Smeltz et al., 2017). Η συχνότητα εμφάνισης είναι υψηλότερη στις μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις, κυμαινόμενη από 0,7% έως 30% και συγκεκριμένα, σε χειρουργικές επεμβάσεις αποκατάστασης κατάγματος ισχίου, υφολική αρθροπλαστική ισχίου και αρθροπλαστική γόνατος, με συχνότητα εμφάνισης 5% έως 25%. Ένας από τους κύριους λόγους για αυτή την υψηλή συχνότητα στην ομάδα των ορθοπαιδικών ασθενών είναι πιθανότατα λόγω της φύσης τέτοιων επεμβάσεων, που εδράζονται σε ανατομικές περιοχές του σώματος στις οποίες οι αρθρώσεις βρίσκονται πιο κοντά σε περιοχές με πλούσιο φλεβικό αγγειακό δίκτυο, συμπεριλαμβανομένου και του μεγάλου διαμετρήματος του εν τω βάθει φλεβικού συστήματος. Αυτή η επίπτωση φαίνεται να μειώνεται στο 0,25% όταν χρησιμοποιείται συστηματικά επαρκής θρομβοπροφύλαξη. Παρόλα αυτά, έχει παρατηρηθεί πως εάν παρά τα επαρκή μέτρα θρομβοπροφύλαξης συμβεί επεισόδιο διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής τότε σχετίζεται με αυξημένη διεγχειρητική θνησιμότητα έως και 12,5% (Arcelus et al., 2006).

Η πνευμονική εμβολή, όπως προαναφέρθηκε, προκαλείται συνήθως από φλεβική θρομβοεμβολή που προέρχεται από το εν τω βάθει φλεβικό σύστημα. Ως εκ τούτου, οι παράγοντες κινδύνου για την πνευμονική εμβολή μιμούνται εκείνους της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και ερμηνεύονται από την κλασσική γνώση της τριάδας του Virchow, δηλαδή φλεβική στάση, ενδοθηλιακό τραύμα- βλάβη και διαταραχές πήκτικότητας. Οι πιο συνήθεις προδιαθεσικοί παράγοντες που αφορούν στους ασθενείς περιλαμβάνουν την πρόσφατη χειρουργική επέμβαση και συνοδή κατάκλιση, το φύλο, την ηλικία, την προγενέστερη φλεβική θρομβοεμβολή, τους συμπαγείς και αιματολογικούς καρκίνους, την παρατεταμένη ακινησία, την ύπαρξη ενδοφλέβιων κεντρικών καθετήρων, το κάπνισμα, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θεραπεία με αντισυλληπτικά-οιστρογονοθεραπεία, την εγκυμοσύνη, την παχυσαρκία, τις θρομβοφιλίες και τις φλεγμονώδεις καταστάσεις που θεωρείται ότι κινητοποιούν τον μηχανισμό πήξης και επάγουν υπερπηκτικές καταστάσεις. Αν λάβουμε υπόψη όλα τα

ανωτέρω, οι περισσότεροι χειρουργικοί ασθενείς αναμφίβολα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής καθώς δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις στις οποίες εμφανίζουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. (Desciak & Martin, 2011).

Υπάρχουν πολλές παράμετροι από το ιστορικό των ασθενών που μπορούν να επηρεάσουν μία ή περισσότερες πτυχές της τριάδας του Virchow, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής και περιπλέκοντας την εκτίμηση και αξιολόγηση του αναισθησιολόγου για τον περιεγχειρητικό κίνδυνο που διατρέχει ο ασθενής για εκδήλωση πνευμονικής εμβολής. Αυτοί οι παράγοντες συνήθως διακρίνονται σε εγγενείς, όπως γενετικές ανωμαλίες και εξωγενείς (ή επίκτητοι) παράγοντες (πίνακας 1). Για την αξιολόγηση των εγγενών παραγόντων πρέπει να λαμβάνεται από τον ασθενή ένα λεπτομερές ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης και αυτό επειδή αυτές οι καταστάσεις δεν έχουν πάντα ανιχνευθεί εκ των προτέρων. Αν και ορισμένοι από τους εξωγενείς παράγοντες είναι εμφανείς, ένα επιμελές ιστορικό παίζει και πάλι σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση αυτών (Bahl et al., 2010; Spencer et al., 2006). Οι σημαντικότεροι από αυτούς, που αναφέρονται και βιβλιογραφικά, φαίνεται να είναι το κάπνισμα, η κακοήθεια, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ιστορικό προηγούμενης φλεβικής θρομβοεμβολής. Προηγούμενο επεισόδιο φλεβικής θρομβοεμβολής ενέχει κίνδυνο 20% για υποτροπιάζουσα περιεγχειρητική φλεβική θρομβοεμβολή στον χειρουργικό ασθενή με μεγαλύτερη πιθανότητα επακόλουθης θνησιμότητας στις 30 ημέρες (Spencer et al., 2006). Οι παράγοντες κινδύνου μπορούν να διακριθούν σε χαμηλού, μέτριου και υψηλού κινδύνου, διάκριση που βοηθά στη λήψη αποφάσεων της περιεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης (Jenkins et al., 2016) (Πίνακας 2).

Πίνακας 1. Παράγοντες ασθενών που επηρεάζουν τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής

**Εγγενείς παράγοντες**

Έλλειψη παράγοντα V Leiden

Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C ή S

Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης

Δρεπανοκυτταρική νόσος

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Μεταλλάξεις του παράγοντα της προθρομβίνης

Οικογενειακό ιστορικό θρομβοφιλίας

**Εξωτερικοί παράγοντες**

Αυξημένη ηλικία

Αυξημένος δείκτης μάζας σώματος

Ακινησία- κατάκλιση

Κάπνισμα

Καρδιακή ανεπάρκεια

Κακοήθεια

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Τραύμα

Νοσηλεία

Χειρουργική επέμβαση

Κεντρικός φλεβικός καθετήρας

Από του στόματος αντισυλληπτική αγωγή, εγκυμοσύνη

Προηγούμενο ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης

Η μέθοδος της αναισθησίας έχει επίσης αποδειχθεί ότι έχει αντίκτυπο στην ανάπτυξη διεγχειρητικής οξείας πνευμονικής εμβολής. Από τις πρώτες μετα-αναλύσεις ,επί της επιλογής της αναισθητικής τεχνικής, που πραγματοποιήθηκε από τον Rodgers και συνεργάτες, κατέδειξε σημαντική μείωση στα ποσοστά διεγχειρητικής οξείας πνευμονικής εμβολής κατά 55%, όταν χρησιμοποιήθηκε κεντρικός νευρικός αποκλεισμός (επισκληρίδιος ή υπαραχνοειδής αναισθησία) σε σύγκριση με τη γενική αναισθησία (Rodgers, 2000).

Έχει αποδειχθεί επιπρόσθετα και αποτελεί κλασσική πλέον γνώση πως όλοι οι χειρουργικοί ασθενείς εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά που μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη οξείας πνευμονικής εμβολής, όπως το φλεγμονώδες περιβάλλον, ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης που προκαλείται από τραύμα ιστού, παρατεταμένη ακινητοποίηση, φλεβική στάση όπως και το συνολικό περιεγχειρητικό στρες που αποδεδειγμένα ενεργοποιεί τον καταρράκτη της πήξης (Desciak & Martin, 2011; Smeltz et al., 2017).

Έχουν αναπτυχθεί ποικίλα μοντέλα διαστρωμάτωσης και αξιολόγησης κινδύνου διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής. Το πλέον διαδομένο είναι το μοντέλο αξιολόγησης κινδύνου Caprini και είναι αναμφισβήτητα ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα εργαλεία παγκοσμίως. Έχει σταθμιστεί και εφαρμοστεί σε περισσότερους από 250.000 ασθενείς σε περισσότερες από 100 μελέτες, αποδεικνύοντας ότι είναι συνεπές και αποτελεσματικό (Caprini, 2010; Working Group for Audit about Perioperative Accident and Pulmonary Embolism of Japanese Society of Anesthesiologists, 2017).

Τέλος, αξίζει να σημειώσουμε πως έχει αποδειχθεί από μεγάλες καταγραφές και επικαιροποιημένα δεδομένα πως το ανδρικό φύλο, η ηλικία μεγαλύτερη των 80 ετών, η παρατεταμένη ακινητοποίηση και κατάκλιση, η καρδιακή ανεπάρκεια και η έλλειψη διεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για πρόωμη αυξημένη διεγχειρητική θνησιμότητα σχετιζόμενη με πνευμονική εμβολή (Working Group for Audit about Perioperative Accident and Pulmonary Embolism of Japanese Society of Anesthesiologists, 2017).

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής ανά βαρύτητα κινδύνου

<b>Υψηλού κινδύνου</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Κάταγμα μακρού οστού ή χειρουργική επέμβαση πυέλου</li><li>• Τραύμα</li><li>• Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο</li><li>• Χειρουργική επέμβαση Σπονδυλικής στήλης</li><li>• Νευροχειρουργική επέμβαση</li><li>• Κακοήθεια</li><li>• Μετεγχειρητική ανάγκη για διασωλήνωση και υποστήριξη της αναπνοής</li></ul>
<b>Μέτριου κινδύνου</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Θρομβοφιλία</li><li>• Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια</li><li>• Από του στόματος αντισυλληπτικά- οιστρογονοθεραπεία</li><li>• Ακινησία μεγαλύτερη από 3 ημέρες</li><li>• Εγκυμοσύνη</li></ul>

- Προηγούμενη μείζονα χειρουργική επέμβαση τις τελευταίες 7 ημέρες
- Επιπλεγμένη λοίμωξη που απαιτεί ενισχυμένη χημειοθεραπεία

#### **Χαμηλού κινδύνου**

- Λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση
- Χειρουργική επέμβαση λιγότερο από 30 λεπτά
- Παχυσαρκία
- Κάπνισμα
- Ακινησία λιγότερο από 3 ημέρες
- Κιρσοί- φλεβική ανεπάρκεια κάτω άκρων

## **1.2. Ταξινόμηση και Διαστρωμάτωση Κινδύνων**

Η ορθή ταξινόμηση της οξείας πνευμονικής εμβολής και η διαστρωμάτωση κινδύνου παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος για την κατάλληλη λήψη κλινικών αποφάσεων και τη θεραπευτική προσέγγιση αυτής. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) το 2019 ταξινομούν την πνευμονική εμβολή σε τρεις κατηγορίες: υψηλού, ενδιάμεσου και χαμηλού κινδύνου (Konstantinides et al., 2020; Teleg et al., 2016, 2017). Η πνευμονική εμβολή υψηλού κινδύνου ή μαζική πνευμονική εμβολή, που ορίζεται από αιμοδυναμική αστάθεια που εκδηλώνεται με εμμένουσα υπόταση και συστολική αρτηριακή πίεση <90 mm Hg ή καρδιογενή καταπληξία, φέρει το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας που υπερβαίνει το 50% (Teleg et al., 2016). Ασθενείς χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια αλλά παρουσία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (RV), είτε τεκμηριωμένη με υπερηχογράφημα είτε με αξονική στεφανιογραφία ή και αυξημένους βιοδείκτες μυοκαρδιακής βλάβης (τροπονίνη ή και νατριουρητικό πεπτίδιο εγκεφάλου), ταξινομούνται ως ενδιάμεσου κινδύνου ή υπομεγέθη πνευμονική εμβολή (Caprini, 2010; Teleg et al., 2016, 2017). Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC 2019) υποδιείχσαν περαιτέρω την ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου σε ενδιάμεσου-υψηλού και ενδιάμεσου-χαμηλού κινδύνου. Η πνευμονική εμβολή ενδιάμεσου-υψηλού κινδύνου έχει αντικειμενικές ενδείξεις δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας της καρδιάς μέσω απεικόνισης και θετικών βιοδεικτών, με θνησιμότητα έως και 25%, ενώ η πνευμονική εμβολή ενδιάμεσου-χαμηλού κινδύνου μπορεί να μην έχει κανένα ή μόνο έναν από αυτούς τους παράγοντες, με θνησιμότητα μεταξύ 2 και 8%. Τέλος, ασθενείς με

χαμηλού κινδύνου πνευμονική εμβολή είναι εκείνοι που είναι αιμοδυναμικά σταθεροί, με ήπια δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας ή αύξηση βιοδεικτών και έχουν θνησιμότητα <1% (Porres-Aguilar & Jiménez, 2019).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC/ESR (Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ακτινολογίας), καθώς και άλλων Διεθνών Οργανισμών, προτείνουν τη χρήση πολυπαραγοντικής προσέγγισης σε συνδυασμό με την κλινική κρίση των ιατρών. Συγκεκριμένα, προτείνουν τη χρήση ταυτόχρονα κλινικών προγνωστικών βαθμολογιών, όπως ο δείκτης βαρύτητας πνευμονικής εμβολής ή η απλοποιημένη έκδοσή του, τεχνικές καρδιαγγειακής απεικόνισης και καρδιακούς βιοδείκτες για την πρόβλεψη της έκβασης και θνησιμότητας στην οξεία πνευμονική εμβολή (Barrios et al., 2017; Caprini, 2010; Konstantinides et al., 2020).

Η προαναφερθείσα ταξινόμηση και εκτίμηση κινδύνου της οξείας πνευμονικής εμβολής ισχύει για όλους τους ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία οξείας πνευμονικής εμβολής, συμπεριλαμβανομένων και των διεγχειρητικών ασθενών, καθώς υπάρχει έλλειψη επαρκών προοπτικών μελετών που να έχουν επικυρώσει διαφορετικές ταξινομήσεις και εκτιμήσεις κινδύνου που αφορούν αποκλειστικά συγκεκριμένες ομάδες ασθενών (προεγχειρητικοί, διεγχειρητικοί και μετεγχειρητικοί ασθενείς).

Η διαστρωμάτωση ασθενών με πνευμονική εμβολή παραμένει σημαντική για την πρόβλεψη της θνησιμότητας και την ορθή δρομολόγηση της θεραπευτικής επιλογής. Οι μαζικές πνευμονικές εμβολές αντιμετωπίζονται επιθετικά (25–65% θνησιμότητα), ενώ οι πνευμονικές εμβολές χαμηλού κινδύνου αντιμετωπίζονται συντηρητικά (<1% θνησιμότητα). Δεν υπάρχει συναίνεση για τη θεραπεία της ενδιάμεσου κινδύνου πνευμονικής εμβολής (2-3% θνησιμότητα) καθώς συστήνεται οι κλινικοί ιατροί να εξισορροπούν τους κινδύνους και τα δυνητικά οφέλη από τη θεραπεία (Šimková & Gašpar, 2020). Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, σε μια μεγάλη μελέτη, παρουσίασε μια μικρή διαφορά στη θνησιμότητα υποδιαιρώντας τον ενδιάμεσο κίνδυνο σε ενδιάμεσο-υψηλό και ενδιάμεσο-χαμηλό χρησιμοποιώντας τα ευρήματα τόσο της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας όσο και της αύξησης της τροπονίνης και τις παρεμβάσεις στις επιμέρους ομάδες. Η αναγνώριση ασθενών με ενδιάμεσου κινδύνου πνευμονική εμβολή που θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία πέραν της αντιπηκτικής αγωγής παραμένει πρόκληση (Becattini & Agnelli, 2017).

Πριν τη χορήγηση προφύλαξης πρέπει να πραγματοποιηθεί λεπτομερής αξιολόγηση του ασθενή για κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής. Τόσο η φλεβική θρομβοεμβολή όσο και ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως μέρος της προεγχειρητικής εκτίμησης κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής (Nazarenko et al., 2016; Park et al., 2018). Όλοι οι χειρουργικοί ασθενείς διατρέχουν υπαρκτό κίνδυνο, επειδή οι προκύπτουσες φυσιολογικές αλλαγές και η φλεγμονώδης απάντηση στο επαγόμενο περιεγχειρητικό στρες μπορούν να επηρεάσουν κάθε πτυχή της τριάδας του Virchow. Έχουν προταθεί πολλά διεγχειρητικά προγνωστικά μοντέλα για την εκτίμηση του κινδύνου. Αυτά τα μοντέλα μπορούν να διακριθούν σε ποιοτικά και ποσοτικά μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου (RAM - Risk Assessment Models) (Agency for Healthcare Research and Quality, 2015).

Τα ποιοτικά μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου χρησιμοποιούν παράγοντες κινδύνου για να κατηγοριοποιήσουν τους ασθενείς σε ευρείες κατηγορίες, οι οποίες στη συνέχεια χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό των διεγχειρητικών προφυλακτικών σχημάτων (Jenkins et al., 2016). Τα ποσοτικά μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου καταχωρούν τιμές σε κάθε διαφορετικό παράγοντα κινδύνου για να δημιουργήσουν έναν ακριβές σύστημα βαθμολόγησης που προβλέπει τον κίνδυνο διεγχειρητικής φλεβικής θρόμβωσης σε κάθε ασθενή. Το μοντέλο Caprini είναι το πλέον διαδεδομένο και χρησιμοποιούμενο ποσοτικό μοντέλο στο χώρο του χειρουργείου, καταχωρώντας σταθμισμένες τιμές σε κάθε παράγοντα για κάθε ασθενή, προσδιορίζοντας και ποσοτικοποιώντας έτσι τον κίνδυνο θρόμβωσης (Bahl et al., 2010; Segon et al., 2020). Τα μοντέλα Rogers, Intermountain και International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) προέρχονται από εμπειρικές παρατηρήσεις και προς το παρόν δεν έχουν σταθμιστεί (validation). Τόσο τα ποσοτικά όσο και τα ποιοτικά μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου πρέπει να αξιολογούνται έναντι του κινδύνου εμφάνισης διεγχειρητικής αιμορραγίας του ασθενή, η οποία εκτιμάται από τον χειρουργό και τον αναισθησιολόγο με βάση την διεγχειρητική απώλεια αίματος, δυσχέρεια στην αιμόσταση σε συνδυασμό με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως πρόσφατη αιμορραγία ή αιματολογικές διαταραχές (αιμορραγική διάθεση, θρομβοπενία, κ.λπ.) (Nazarenko et al., 2016; Obi et al., 2016).



### 1.3. Παθοφυσιολογία

Η οξεία πνευμονική εμβολή προκαλεί μείζονες παθοφυσιολογικές διαταραχές εντός του πνευμονικού αγγειακού δικτύου αλλά και της καρδιάς. Αποτελεί κλασσική γνώση ότι η καρδιά και οι πνεύμονες βρίσκονται σε άμεση συσχέτιση και οποιαδήποτε παθολογία του ενός επιφέρει αναπόφευκτα αλλαγές και στο άλλο. Η αρχική προσβολή που προκαλείται από απόφραξη της ροής του αίματος στο πνευμονικό αγγείο, οδηγεί σε απότομη αύξηση του μεταφορτίου και των αντιστάσεων της δεξιάς κοιλίας της καρδιάς. Η επακόλουθη πνευμονική αγγειοσύσπαση προκαλείται βιοχημικά πιθανότατα λόγω υποξυγοναιμίας, ανοσολογικής αρχής ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, των παραγόντων συμπληρώματος 3 και 5 και χυμικής απελευθέρωσης σεροτονίνης, ισταμίνης και θρομβοξάνης-α<sub>2</sub>. Αυτό οδηγεί σε σημαντική αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (Desciak & Martin, 2011). Η απότομη αύξηση των πιέσεων της δεξιάς κοιλίας εκτοξεύει το έργο της δεξιάς καρδιάς, τις ανάγκες σε οξυγόνο και προκαλεί κατακόρυφη αύξηση των διαστάσεων των δεξιών κοιλοτήτων με καταστροφικά αποτελέσματα. Τελικά, η δεξιά κοιλία προοδευτικά ανεπαρκεί και το αποτέλεσμα μεταβιβάζεται και στην αριστερή καρδιά καθώς το προφορτίο της αριστεράς εξαρτάται όπως είναι εύκολα κατανοητό από αυτό που προωθεί η δεξιά. Προκαλείται ισχαιμία, συστηματική υπόταση, υποαιμάτωση, υποάρδευση και καρδιαγγειακή κατάρρευση (Essien et al., 2019). Αξίζει να σημειωθεί πως οι ασθενείς διεγχειρητικά που υποβάλλονται σε γενική ή περιοχική αναισθησία (κεντρικό νευρικό αποκλεισμό) έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν υπόταση που προκαλείται από περιεγχειρητική δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, κατάργηση του τόνου του συμπαθητικού και διεγχειρητική συστηματική αγγειοδιαστολή (Desciak & Martin, 2011; Rodgers, 2000; Smeltz et al., 2017).

### 1.4. Διάγνωση

Η πρώιμη ανίχνευση και η διάγνωση της διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής μπορεί να είναι δυσχερής γιατί τα σημεία που παρουσιάζουν οι ασθενείς είναι στις περισσότερες περιπτώσεις μη ειδικά. Τα πιο συχνά εμφανιζόμενα σημεία και συμπτώματα σε ασθενείς εκτός χειρουργείου περιλαμβάνουν δύσπνοια, πλευριτικό και θωρακικό άλγος, βήχα και εμπύρετο. Αναφορικά με την διεγχειρητική αναγνώριση της πνευμονικής εμβολής, τα πλέον ενδεικτικά σημεία αποτελούν η υποξυγοναιμία,

αιμοδυναμική αστάθεια με υπόταση και ταχυκαρδία, αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και αιφνίδια μείωση στο τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα ETCO<sub>2</sub>. Τα σημεία που προαναφέρθηκαν και ειδικά η πτώση του ETCO<sub>2</sub>, που είναι δείκτης της κυκλοφορίας και της καρδιακής παροχής, συνήθως συνυπάρχουν και σε κάθε περίπτωση θέτουν ισχυρή υποψία στη διεγχειρητική διαφορική διάγνωση της πτώσης της καρδιακής παροχής και αιμοδυναμικής αστάθειας. (Desciak & Martin, 2011; Hall, 2013). Στη διαφορική διάγνωση της διεγχειρητικής πτώσης καρδιακής παροχής αναμφίβολα τίθεται και ο αποκλεισμός της διεγχειρητικής αιμορραγίας καθώς η εικόνα της ταχυκαρδίας, υπότασης, με διαταραχές οξυγόνωσης και αερισμού αποτελούν ένα συχνό μοντέλο προς διερεύνηση για τον αναισθησιολόγο. Επιπλέον, ο μηχανικός αερισμός κατά τη γενική αναισθησία μπορεί να κρύψει τις κλασικές διαταραχές των αερίων αίματος στον ασθενή διεγχειρητικά, που είναι η υποξαιμία, η υποκαπνία και η αναπνευστική αλκάλωση. Αν και συνήθως προτιμάται η αξονική αγγειογραφία για τη διάγνωση, η διοισοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να προτιμηθεί διεγχειρητικά προς αποφυγή οριστικής διακοπής της χειρουργικής επέμβασης και άμεσης εκτίμησης της καρδιάς και των κοιλοτήτων της. (Cox & Jablons, 2015; Desciak & Martin, 2011).

Έτσι, η διάγνωση της διεγχειρητικής οξείας πνευμονικής εμβολής παραμένει μια μεγάλη πρόκληση λόγω της απουσίας τυπικών σημείων και συμπτωμάτων σε ασθενείς υπό γενική αναισθησία. Για την έγκαιρη διάγνωση απαιτείται συχνά υψηλός δείκτης κλινικής υποψίας. Η αιφνίδια και ανεξήγητη ταχυκαρδία, η υπόταση, η υποξυγοναιμία, τα μειωμένα επίπεδα ETCO<sub>2</sub>, μπορεί να είναι σημάδια οξείας πνευμονικής εμβολής και θα πρέπει να προτρέψουν τον αναισθησιολόγο να αναζητήσει άμεσα πιθανές διαγνώσεις και δυνητικές παρεμβάσεις (Barrios et al., 2017; Essien et al., 2019).

Μία μελέτη συνέκρινε τη χρησιμότητα τεσσάρων εργαλείων διεγχειρητικής παρακολούθησης σε 146 ασθενείς με υψηλό κίνδυνο πνευμονικής εμβολής: τα επίπεδα ETCO<sub>2</sub>, τη κεντρική φλεβική πίεση (CVP), την υπερηχοκαρδιογραφία και την τυπική παρακολούθηση ζωτικών σημείων. Οι αλλαγές στα ζωτικά σημεία ήταν το πιο κυρίαρχο εύρημα και συσχετίστηκαν με αυξημένη θνησιμότητα (72%). Η αύξηση του ETCO<sub>2</sub> ως εργαλείο εκτίμησης της απαντητικότητας στη θεραπεία (early warning system score) συσχετίστηκε με βελτιωμένη επιβίωση σε σύγκριση με τις αιμοδυναμικές αλλαγές ( $p < 0,0001$ ) και αντιστοιχεί σε μειωμένη θνησιμότητα (30,2%). Τα

υπερηχοκαρδιογραφικά σημεία της δυσπραγίας της δεξιάς κοιλίας (όπως διαταραχές κινητικότητας των τοιχωμάτων της δεξιάς κοιλίας, η διάταση της δεξιάς κοιλίας και αυξημένο τζετ παλινδρόμησης της τριγλώχινας βαλβίδας) συσχετίστηκαν με χειρότερα αποτελέσματα (Visnjevac et al., 2014).

Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (TTE) χρησιμοποιείται συχνά στη διάγνωση της οξείας πνευμονικής εμβολής, ειδικά όταν συνυπάρχει αιμοδυναμική αστάθεια και αδυναμία άμεσης μετάβασης στο ακτινολογικό εργαστήριο για αξονική πνευμονική αγγειογραφία. Παρουσία διάτασης της δεξιάς κοιλίας, αυξημένου λόγου διαμέτρου δεξιάς προς αριστερή κοιλία (RV/LV), συμπίεση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, παράδοξη κίνηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και υποκινησία τοιχώματος δεξιάς κοιλίας μπορεί να εντοπιστούν στην οξεία πνευμονική εμβολή και υποδηλώνουν δυσλειτουργία της δεξιάς καρδιάς. Το σημείο McConnell, το οποίο αναφέρεται σε ένα μοτίβο υποκινησίας της δεξιάς κοιλίας, έχει 77% ευαισθησία και 94% ειδικότητα (Fields et al., 2017; Rosenberger et al., 2004). Πρόσθετες παράμετροι της δεξιάς κοιλίας που πρέπει να ληφθούν υπόψη περιλαμβάνουν διαταραχές στον τελοδιαστολικό όγκο της δεξιάς κοιλίας, τη διάταση του δεξιού κόλπου και της κάτω κοίλης φλέβας και την εκτίμηση με τη μέθοδο Doppler των συστολικών πιέσεων της πνευμονικής αρτηρίας (Fields et al., 2017).

Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (TEE) μας δίνει τη δυνατότητα άμεσης απεικόνισης της πνευμονικής εμβολής στους μεγάλους κλάδους της πνευμονικής κυκλοφορίας, επιπλέον των παθοφυσιολογικών αλλαγών που παρατηρούνται στο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα. Το TEE μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στο περιβάλλον της χειρουργικής αίθουσας, καθώς ήδη η εμπειρία από την εκτεταμένη χρήση του στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι μεγάλη και οι αναισθησιολόγοι είναι πλέον εξοικειωμένοι σε ένα μεγάλο βαθμό. Επιπρόσθετα, διεγχειρητικά ο ασθενής είναι ήδη διασωληνωμένος υπό γενική αναισθησία διευκολύνοντας έτσι την εισαγωγή της συσκευής στον οισοφάγο. Ωστόσο, η ευαισθησία για άμεση απεικόνιση και ανίχνευση της στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα ήταν μόνο 26% σε μια μελέτη που διεξήχθη σε 46 ασθενείς αμέσως πριν από τη χειρουργική εμβολεκτομή (SPE). Στην ίδια μελέτη, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είχε ευαισθησία 96% για δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, 50% για μέτρια και σοβαρή ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας και 98% για παράδοξη κινητικότητα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (Rosenberger et al.,

2004). Στο TEE, το σημείο McConnell είχε ευαισθησία 77% και ειδικότητα 94% για οξεία πνευμονική εμβολή. Παρά το γεγονός ότι η αξονική πνευμονική αγγειογραφία είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση οξείας πνευμονικής εμβολής, κατά τη διεγχειρητική περίοδο, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να αποδειχθεί διαγνωστικό εργαλείο πρώτης επιλογής, ειδικά σε αυτούς τους ασθενείς με αιμοδυναμική κατάρρευση, για την αποφυγή διακοπής της χειρουργικής επέμβασης και μετακίνησης του ασθενούς εκτός περιβάλλοντος χειρουργείου (Fields et al., 2017).

Έτσι εύκολα γίνεται αντιληπτό ότι στη σύγχρονη διεγχειρητική προσέγγιση της πνευμονικής εμβολής, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα έχει αναδειχθεί ως το πλέον ισχυρό, ταχύτατο, μη επεμβατικό διαγνωστικό εργαλείο στην οξεία φάση. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στον βαρέως πάσχοντα στη χειρουργική αίθουσα καθώς πέρα από τις διαγνωστικές δοκιμασίες χρησιμοποιείται ευρύτατα και για την παρακολούθηση της απάντησης στις διεγχειρητικές θεραπευτικές παρεμβάσεις (υποστήριξη της συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας) (Squizzato et al., 2015).

#### **1.4.1. Μοντέλα κλινικών πιθανοτήτων**

Ο συνδυασμός σημείων, συμπτωμάτων και κλινικής υποψίας με την παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων για φλεβική θρόμβωση επιτρέπει την ταξινόμηση των ασθενών με υποψία πνευμονικής εμβολής σε διαφορετικές κατηγορίες, οι οποίες αντιστοιχούν σε αντίστοιχο επιπολασμό επιβεβαιωμένης νόσου. Αυτή η αξιολόγηση μπορεί να γίνει είτε κλινικά είτε με τη χρήση κανόνων – εργαλείων - μοντέλων πρόβλεψης. Υπάρχουν αρκετά μοντέλα πρόβλεψης για την αξιολόγηση και τη διαστρωμάτωση κινδύνου της πνευμονικής εμβολής. Οι πιο ευρέως μελετημένες κλίμακες περιλαμβάνουν το σκορ κατά Wells (Wells et al., 2001) και την κλίμακα της Γενεύης (series of Geneva scores) (Klok, Mos, Nijkeuter, et al., 2008; Robert-Ebadi et al., 2017), τα οποία αμφότερα στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση των επεμβατικών διαγνωστικών εξετάσεων. Η απλοποιημένη βαθμολογία της Γενεύης, που προσδίδει έναν βαθμό ανά μεταβλητή (εκτός από καρδιακούς παλμούς, όπου >95 παλμούς/λεπτό = 2 βαθμοί) επικυρώθηκε προοπτικά σε εξωτερικούς ασθενείς στη μελέτη ADJUST-PE, διευκολύνοντας την αποτελεσματική χρήση της στη διαχείριση ασθενών με υποψία πνευμονικής εμβολής (Robert-Ebadi et al., 2017).

Ο κανόνας των κριτηρίων αποκλεισμού πνευμονικής εμβολής (PERC - Pulmonary Embolism Rule-out Criteria) αναπτύχθηκε για να αποκλείσει την πνευμονική εμβολή και να ελαχιστοποιήσει τις περιττές διαγνωστικές εξετάσεις. Όταν ένας ασθενής θεωρείται ότι έχει χαμηλή κλινική υποψία για πνευμονική εμβολή και τα οκτώ κριτήρια απουσιάζουν (ηλικία <50 ετών, σφύξεις <100/λεπτό, SaO<sub>2</sub> >94%, χωρίς μονόπλευρο οίδημα κάτω άκρων, χωρίς αιμόπτυση, χωρίς πρόσφατο τραύμα ή χειρουργική επέμβαση, κανένα ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης, καμία χρήση οιστρογονοθεραπείας), προτείνεται ότι η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής δεν πρέπει να αναζητείται. Διαπιστώθηκε ότι από το 24% των ασθενών που αποκλείονται από τον κανόνα PERC, το 1,3% βρέθηκε να έχει πνευμονική εμβολή. Όμως, η «χαμηλή κλινική πιθανότητα» είναι υποκειμενική. Ο κανόνας PERC επικυρώθηκε στην ευρωπαϊκή μελέτη PROPER (Freund et al., 2018). Ωστόσο, ο χαμηλός συνολικός επιπολασμός της πνευμονικής εμβολής σε αυτές τις μελέτες απαιτεί προσοχή όσον αφορά στη γενίκευση των αποτελεσμάτων κάτι που μειώνει τελικά τη χρησιμότητά του (Freund et al., 2018; Penalzoza et al., 2017). Ο αλγόριθμος της κλινικής εκτίμησης με το σκορ YEARS (διαγνωσμένη εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αιμόπτυση, ο κλινικός ιατρός πιστεύει ότι η πνευμονική εμβολή είναι η πιο πιθανή διάγνωση) φαίνεται επίσης να είναι ένας πολλά υποσχόμενος και σχετικά εύκολος στην εφαρμογή. Μία μελέτη ανέφερε μείωση κατά 14% στις αξονικές αγγειογραφίες που απαιτούνται για να αποκλειστεί η υποψία πνευμονικής εμβολής όταν το YEARS συνδυάστηκε με έλεγχο D-dimers (van der Hulle et al., 2017). Επιπλέον, στη μελέτη ADJUST-PE, η χρήση εξετάσεων D-dimers προσαρμοσμένων στην ηλικία (αντί μιας σταθερής τιμής D-dimers 500 μg/L) σε συνδυασμό με αξιολόγηση κλινικών πιθανοτήτων συσχετίστηκε με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών στους οποίους η πνευμονική εμβολή θα μπορούσε να θεωρηθεί απίθανη. Αξίζει να σημειωθεί ότι πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν τη συνεχόμενη ανάγκη χρήσης κλινικών μοντέλων αξιολόγησης βαρύτητας σε συνδυασμό με τα D-dimers <1.000 και D-dimers <500 , για τον αποκλεισμό της πνευμονικής εμβολής και την αποφυγή περιττών απεικονίσεων θώρακα (Righini et al., 2014).

Τα μοντέλα κλινικών πιθανοτήτων με τα αντίστοιχα σκορς παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 (The Wells score), Πίνακα 4 (The simplified revised Geneva score), Πίνακα 5 (The PERC score), Πίνακα 6 (The YEARS score).

Πίνακας 3. The Wells score

Μεταβλητή	Θετική απάντηση
Η πνευμονική εμβολή είναι η πιο πιθανή διάγνωση	3 βαθμοί
Συμπτώματα και σημεία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης	3 βαθμοί
Καρδιακός ρυθμός >100 σφύξεις/λεπτό	1,5 βαθμοί
Ακινητοποίηση για τουλάχιστον 3 ημέρες ή χειρουργική επέμβαση τις προηγούμενες 4 εβδομάδες	1,5 βαθμοί
Προηγούμενη, αντικειμενική διάγνωση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής	1 βαθμός
Αιμόπτυση	1 βαθμός
Κακοήθεια με θεραπεία εντός 6 μηνών	1 βαθμός

Βαθμολογία <4,0 (απίθανη πνευμονική εμβολή) σε συνδυασμό με αρνητική δοκιμασία Simpli-Red D-dimers (όχι ανάλυση βασισμένη στην ELISA) αποκλείει με ακρίβεια τη διάγνωση οξείας πνευμονικής εμβολής στο 98% των ασθενών.

Πίνακας 4. The simplified revised Geneva score

Μεταβλητή	Βαθμός
Ηλικία $\geq 65$ ετών	1
Προηγούμενη εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή	1
Χειρουργική επέμβαση ή κάταγμα εντός 1 μηνός	1
Ενεργός κακοήθεια	1
Αιμόπτυση	1
Καρδιακός ρυθμός 75 έως 94 σφύξεις/λεπτό	1
Καρδιακός ρυθμός >95 σφύξεις/λεπτό	2
Μονόπλευρο άλγος στα κάτω άκρα	1
Πόνος σε βαθιά ψηλάφηση κάτω άκρου και μονόπλευρο οίδημα	1

Το σκορ της Γενεύης στον αρχικό σχεδιασμό του ήταν κατά ένα τρόπο περίπλοκος κανόνας κλινικής πρόβλεψης που απαιτούσε ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος. Όμως στην πορεία αναθεωρήθηκε και τελικά απλοποιήθηκε. Η απλοποιημένη

βαθμολογία της Γενεύης περιλαμβάνει τις ίδιες παραμέτρους με την αναθεωρημένη βαθμολογία, αλλά η βαθμολογία για κάθε παράμετρο είναι 1 βαθμός και εάν ο καρδιακός ρυθμός είναι >95 σφύξεις/λεπτό προστίθεται ένας επιπλέον βαθμός. Προτείνεται ότι η πιθανότητα ασθενών να έχουν πνευμονική εμβολή με απλοποιημένη βαθμολογία Geneva <2 και φυσιολογικό D-dimer είναι 3% (Klok, Mos, Nijkeuter, et al., 2008; Robert-Ebadi et al., 2017). Η απλοποιημένη βαθμολογία της Γενεύης επικυρώθηκε στη μελέτη ADJUST-PE (Robert-Ebadi et al., 2017).

Πίνακας 5. The PERC score

Ηλικία <50 ετών
Σφίξεις <100/λεπτό
Κορεσμός οξυγόνου >94%
Απουσία μονόπλευρου οιδήματος κάτω άκρων, αιμόπτυσης, πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης/τραύματος, προηγούμενης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης /πνευμονικής εμβολής και χρήσης από του στόματος αντισυλληπτικών-οιστρογονοθεραπείας

Ο κανόνας PERC σχεδιάστηκε για να αποκλείει την οξεία πνευμονική εμβολή σε ασθενείς που παρουσιάζονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Ως διαγνωστικό τεστ, η χαμηλή κλινική υποψία για πνευμονική εμβολή σε συνδυασμό με το αρνητικό PERC έχει αποδειχθεί ότι έχει ευαισθησία 97,4% (διάστημα εμπιστοσύνης 95,8% έως 98,5%) και ειδικότητα 21,9% (διάστημα εμπιστοσύνης 21,0% έως 22,9%) (Freund et al., 2018; Penaloza et al., 2017).

Πίνακας 6. The YEARS score.

Κλινικά σημεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης
Αιμόπτυση
Πιθανότερη διάγνωση η πνευμονική εμβολή
D-Dimers $\geq 500$ ng/mL ή $\geq 1.000$ ng/mL

Σε ασθενείς χωρίς στοιχεία από το σκορ YEARS και D-Dimers <1.000 ng/mL ή σε ασθενείς με  $\geq 1$  στοιχεία YEARS και D-Dimers <500 ng/mL, η πνευμονική εμβολή αποκλείεται (van der Hulle et al., 2017).

#### 1.4.2. Βιοδείκτες

Οι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για την πνευμονική εμβολή δεν είναι ειδικοί. Τα αυξημένα επίπεδα D-dimers συχνά συνδυάζονται, όπως προαναφέρθηκε, με μοντέλα πιθανοτήτων για να βοηθήσουν στην ανίχνευση της πνευμονικής εμβολής και έχουν συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα (Kabrhel et al., 2010; Wells et al., 2001). Ενώ η αρνητική προγνωστική αξία της εξέτασης D-Dimers είναι πολύ υψηλή και μία φυσιολογική εξέταση D-Dimers καθιστά την οξεία πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση απίθανη, η θετική προγνωστική αξία ενός αυξημένου επιπέδου D-dimers είναι χαμηλή. Επομένως, η εξέταση D-dimers δεν είναι χρήσιμη για την επιβεβαίωση της οξείας πνευμονικής εμβολής (Hargett & Tapson, 2008). Ως εκ τούτου, η ανάλυση D-Dimers χρησιμοποιείται και αξιοποιείται καλύτερα σε ασθενείς με χαμηλή ή μέτρια κλινική πιθανότητα καθώς όπως προαναφέρθηκε ένα αρνητικό τεστ είναι πολύ ευαίσθητο για τον αποκλεισμό της οξείας πνευμονικής εμβολής (Wells et al., 2001).

Αυξημένη τροπονίνη ορού εμφανίζεται σε τουλάχιστον 20% των ασθενών με οξεία πνευμονική εμβολή (Becattini et al., 2007; Jiménez et al., 2014). Τα επίπεδα του νατριουρητικού πεπτιδίου εγκεφάλου (BNP) είναι αυξημένα σε περίπου 45% των ασθενών με πνευμονική εμβολή, υποδεικνύοντας δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (Jiménez et al., 2014). Τα αυξημένα επίπεδα συνδυαστικά των D-Dimers, τροπονίνης και BNP έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερη θνησιμότητα αλλά παραμένουν μη ειδικά (Becattini et al., 2007; Jiménez et al., 2014). Τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος συνδέονται σαφώς με αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή (S. Vanni et al., 2015; Simone Vanni et al., 2011). Όλοι οι ανωτέρω βιοδείκτες είναι πολύτιμοι για την αναγνώριση και διάγνωση ασθενών με πνευμονική εμβολή, όμως δεν είναι διαγνωστικοί και παθογνωμονικοί.



## 1.5. Θρομβοπροφύλαξη

Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Αιματολογίας (ASH) , το 2019, επισημαίνουν ότι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής ή επεμβάσεις κοιλιακής-πυελικής χώρας όπου ο κίνδυνος εμφάνισης φλεβοθρόμβωσης (ασθενούς και επέμβασης) είναι πολύ χαμηλός (<0,5%), δεν συνιστάται ειδική θρομβοπροφύλαξη παρά μόνο η πρόωρη κινητοποίηση θέτοντας ερωτηματικά για τη χρησιμότητα της θρομβοπροφύλαξης σε αυτήν την ομάδα. Σε ασθενείς με μέτριο κίνδυνο για φλεβική θρόμβωση και χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ASH συστήνουν τη χορήγηση είτε ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους, είτε διαλείπουσα πνευματική συμπίεση (IPC). Για εκείνους με υψηλό κίνδυνο για φλεβική θρόμβωση (π.χ. πολύ πρόσφατη φλεβική θρόμβωση <3 μήνες) και χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η ASH συνιστά τη χρήση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους ή μη κλασματοποιημένης τιτλοποιημένης χαμηλής δόσης ηπαρίνης έναντι διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης (Anderson et al., 2019).

Υπάρχουν πλέον ισχυρές συστάσεις βασισμένες σε ενδείξεις για τη χορήγηση των από του στόματος άμεσων αντιπηκτικών (DOAC's) ( rivaroxaban 10 mg από το στόμα κάθε 24 ώρες ή apixaban 2,5 mg από το στόμα κάθε 12 ώρες) ή ασπιρίνης σε ορθοπαιδικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτικές μείζονες επεμβάσεις αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος. Ως εκ τούτου, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ASH 2019 συστήνουν επί του παρόντος ως επιλογή και τη χρήση άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών πέρα από τη διάρκεια παραμονής τους στο νοσοκομείο (Anderson et al., 2019). Το διάστημα περιεγχειρητικής χορήγησης τους παραμένει ακόμα υπό συζήτηση με πολλές μελέτες να ερευνούν την βέλτιστη για το αντιθρομβωτικό αποτέλεσμα διάρκεια. Σε μια μετα-ανάλυση 4.807 ασθενών που υποβλήθηκαν σε μείζονες ογκολογικές χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας-πυέλου, η εκτεταμένη φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη (4-6 εβδομάδες μετεγχειρητικά) μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής κατά περίπου 50% σε σύγκριση με τη συμβατική διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης (<2 εβδομάδες) (Fagarasanu et al., 2016).

## 1.6. Θεραπευτική Προσέγγιση

Η διεγχειρητική αντιμετώπιση της οξείας πνευμονικής εμβολής αποδεικνύεται ως μια μεγάλη πρόκληση εάν λάβουμε υπόψη ειδικά τον αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Οι κίνδυνοι, τα οφέλη και η βαρύτητα της πνευμονικής εμβολής πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από την έναρξη της στρατηγικής της αντιπηκτικής θεραπείας ή και της επαναιμάτωσης. Μια επιστημονική ομάδα διαχείρισης πνευμονικής εμβολής (PERT) μπορεί να είναι χρήσιμη στην αξιολόγηση κάθε ασθενή με υποψία διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής. Συστήνεται να αποτελείται από αναισθησιολόγους, καρδιολόγους και χειρουργούς ώστε να παρέχονται εξατομικευμένες συστάσεις (Guyatt et al., 2012; Konstantinides et al., 2020).

Η πνευμονική εμβολή αντιμετωπίζεται παραδοσιακά με αντιπηκτική αγωγή, συστηματική θρομβόλυση και χειρουργική εμβολεκτομή. Πρόσφατα εμφανίστηκαν και καταλαμβάνουν πλέον σημαντικό μέρος των θεραπειών οι στοχοκατευθυνόμενες με καθετήρα θεραπείες. Είναι κοινώς αποδεκτό ότι η μαζική πνευμονική εμβολή θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά, ενώ η πνευμονική εμβολή χαμηλού κινδύνου θα πρέπει αντιμετωπίζεται συντηρητικά με αντιπηκτική αγωγή. Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί και εξέτασαν την εφαρμογή συστηματικής θρομβόλυσης σε ενδιάμεσου κινδύνου πνευμονικές εμβολές. Η συστηματική θρομβόλυση περιλαμβάνει την έγχυση ενός ινωδολυτικού παράγοντα όπως του ενεργοποιητή ανασυνδυσμένου ιστικού πλασμινογόνου (rtPA) μέσω περιφερικής φλεβικής γραμμής. Μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι η συστηματική θρομβόλυση μειώνει τη συνολική θνησιμότητα και την περαιτέρω κλιμάκωση της θεραπείας σε βάρος της αύξησης της μείζονας και θανατηφόρας ενδοκράνιας αιμορραγίας (Martí et al., 2015). Προς το παρόν στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν υπάρχει όμως ομοφωνία σχετικά με το αποδεδειγμένο όφελος της θρομβόλυσης στη θνησιμότητα σε περιπτώσεις ενδιάμεσου κινδύνου πνευμονικών εμβολών. Η συστηματική θρομβόλυση ενδείκνεται σύμφωνα με την παρούσα βιβλιογραφία για οξεία μαζική πνευμονική εμβολή καθώς στις άλλες περιπτώσεις έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας έως και 20% και κίνδυνο αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ποσοστό 3–5% (Goldhaber et al., 1999).

### 1.6.1. Αντιπηκτική δράση

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση σε θεραπευτική δόση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους, αντί για μη κλασματοποιημένη κλασσική ηπαρίνη, ως αρχική θεραπεία για οξεία πνευμονική εμβολή, ιδιαίτερα για οξεία πνευμονική εμβολή μεσαίου-χαμηλού και χαμηλού κινδύνου. Ωστόσο, στους χειρουργικούς ασθενείς, η χρήση μη κλασματοποιημένης κλασσικής ηπαρίνης μπορεί να αποτελεί καλύτερη επιλογή λόγω μικρότερου χρόνου ημιζωής, δυνατότητας προσαρμογής της δόσης σε σύντομο χρονικό διάστημα και αναστροφής της με ενδοφλέβια χρήση πρωταμίνης, εάν παρουσιαστεί μεγάλη αιμορραγία. Η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να ξεκινά αμέσως μόλις υπάρξει υποψία πνευμονικής εμβολής, ακόμη και πριν από την επιβεβαίωσή της, εάν ο κίνδυνος αιμορραγίας θεωρείται χαμηλός (Guyatt et al., 2012).

### 1.6.2. Συστηματική Θρομβόλυση

Η μελέτη PEITHO το 2014 (Θρομβόλυση Πνευμονικής Εμβολής) τυχαιοποίησε 1006 ασθενείς με επιβεβαιωμένη ενδιάμεσου κινδύνου πνευμονική εμβολή και αυξημένη τροπονίνη I ή τροπονίνη T σε τενεκτεπλάση με ηπαρίνη ή εικονικό φάρμακο με ηπαρίνη. Οι ερευνητές διαπίστωσαν μείωση του θανάτου και κατακερματισμό του θρόμβου εντός 7 ημερών από 5,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 2,6% στην ομάδα της τενεκτεπλάσης. Ωστόσο, δεν μπόρεσαν να δείξουν σημαντική μείωση της θνησιμότητας από κάθε αιτία στις 30 ημέρες (Meyer et al., 2014). Αναφορικά με την αύξηση της αιμορραγίας (6,3% τενεκτεπλάση, 1,2% εικονικό φάρμακο) και του αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (2,4 και 0,2%), το Αμερικάνικο Κολέγιο Καρδιολογίας προσδιόρισε ότι η συστηματική θρομβόλυση σε πλήρη δοσολογία έχει δυσμενή αναλογία κινδύνου-οφέλους στην πνευμονική εμβολή μεσαίου κινδύνου (Konstantinides et al., 2016).

Η χρήση της θρομβόλυσης κατά την διεγχειρητική περίοδο παραμένει αμφιλεγόμενη δεδομένου του γνωστού αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, ο οποίος είναι υψηλός στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Μεγάλο τραύμα ή μείζονα χειρουργική επέμβαση εντός 3 εβδομάδων θεωρείται απόλυτη αντένδειξη για τη χρήση συστηματικής θρομβόλυσης. Ωστόσο, η χρήση της μπορεί να εξεταστεί σε πνευμονική εμβολή υψηλού κινδύνου με αιμοδυναμική κατάρρευση ή και καρδιακή ανακοπή, όπου

άλλες στρατηγικές επαναιμάτωσης δεν είναι άμεσα διαθέσιμες (Konstantinides et al., 2020).

### **1.6.3. Κατευθυνόμενη με καθετήρα θεραπεία**

Η θρομβεκτομή με αναρρόφηση, ο κατακερματισμός του θρόμβου και η κατευθυνόμενη με καθετήρα θρομβόλυση είναι νέες θεραπευτικές επιλογές που μπορούν να ληφθούν υπόψη σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή ενδιάμεσου-υψηλού ή υψηλού κινδύνου, ειδικά σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Βέβαια όπως είναι αντιληπτό, πρόκειται για εξειδικευμένες τεχνικές που δεν είναι διαθέσιμες σε όλα τα νοσηλευτικά ιδρύματα. Τα κλινικά αποτελέσματα των θεραπειών με καθετήρα δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, αλλά αποτελούν μια σημαντική εναλλακτική λύση σε εκείνους τους ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για θρομβόλυση λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών (Xue & Sista, 2018).

Δεν υπάρχουν οριστικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της ενδιάμεσου κινδύνου πνευμονικής εμβολής και είναι ακόμη λιγότερο σαφείς στις περιπτώσεις ασθενών με διεγχειρητική πνευμονική εμβολή ενδιάμεσου κινδύνου. Η επιστημονική ομάδα που καλείται να διαχειριστεί τέτοιους ασθενείς οφείλει να λάβει εξατομικευμένα μείζονες αποφάσεις αναφορικά με τη συντηρητική ή επιθετική θεραπεία διεγχειρητικά. Έχει αποδειχθεί ωστόσο, ότι η επιθετική θεραπεία με συστηματική θρομβόλυση συνδέεται με μεγαλύτερο ποσοστό περιεγχειρητικών επιπλοκών στους χειρουργικούς ασθενείς καθώς η διεγχειρητική αιμορραγία μπορεί να είναι περισσότερο επικίνδυνη από τη διεγχειρητική πνευμονική εμβολή. Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε το 2013 κατέγραψε 25 αναφορές που συμπεριέλαβαν συνολικά 64 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συστηματική θρομβόλυση μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση. Αν και δεν αντιμετωπίστηκαν πλήρως όλοι για πνευμονική εμβολή, μείζονα αιμορραγία εμφανίστηκε σε περισσότερο από το 50% των ασθενών εντός μίας εβδομάδας και στο 20% των ασθενών 1–2 εβδομάδες μετεγχειρητικά (Condliffe et al., 2014). Άλλες ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας αναγνώρισαν αυτό τον κίνδυνο και πρότειναν την αποφυγή της συστηματικής θρομβόλυσης στους διεγχειρητικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς που υποβάλλονται σε χειρουργικές παρεμβάσεις με ενδεχόμενη μεγάλη αιμορραγία. Στις περιπτώσεις όπου αναμένεται να μην πετύχει η συστηματική θρομβόλυση ή η

χειρουργική εμβολεκτομή, εφαρμόζεται ως εναλλακτική θεραπεία η προσέγγιση με καθετήρα ,στο αιμοδυναμικό εργαστήριο, που στοχεύει άμεσα στο έμβολο-θρόμβο (Cox & Jablons, 2015; Hall, 2013).

Η κατευθυνόμενη με καθετήρα θεραπεία προτιμάται και έχει κερδίσει έδαφος στη διαχείριση της διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής γιατί επιτρέπει την άμεση διάλυση ή αφαίρεση του θρόμβου. Μπορεί να διακριθεί σε εμβολεκτομή με καθετήρα και κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση (CDT), αν και συνήθως χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα. Αυτές οι τεχνικές προτείνονται από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ιατρών Θώρακος ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για μαζικές πνευμονικές εμβολές εάν υπάρχει αντένδειξη συστηματικής θρομβόλυσης, αποτυχία θρομβόλυσης ή ανεπαρκής χρόνος για θρομβόλυση (Kearon et al., 2016).

Ταχεία αφαίρεση θρόμβου, απαραίτητη στη μαζική πνευμονική εμβολή, μπορεί να επιτευχθεί με καθοδηγούμενη από καθετήρα απομάκρυνση αυτού. Ο μηχανικός κατακερματισμός με χρήση περιστρεφόμενου καθετήρα πλεξίδα με ή χωρίς πρόσθετη λύση παραμένει η πιο κοινή προσέγγιση σε περιπτώσεις σοβαρής αιμοδυναμικής αστάθειας. Άλλες στρατηγικές για την αφαίρεση θρόμβων περιλαμβάνουν ρεολυτική θρομβεκτομή, αναρρόφηση και μπαλόνι διάλυσης (balloon maceration) (Jaber et al., 2016). Μια μετα-ανάλυση κατέγραψε ποσοστό επιτυχίας 86,5% χρησιμοποιώντας όλες τις κατευθυνόμενες από καθετήρα θεραπείες σε οξεία μαζική πνευμονική έμβολή, με 7,9% ελάσσονα και 2,4% μείζονα ποσοστά επιπλοκών (T. G. Walker, 2010).

Παρόλο που υπάρχει έλλειψη υψηλής τεκμηρίωσης, η κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση έχει πολλά θεωρητικά πλεονεκτήματα που την καθιστούν ελκυστική για τη διαχείριση της διεγχειρητικής πνευμονική εμβολή σε σχέση με τη συστηματική θρομβόλυση. Η κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση περιλαμβάνει την άμεση χορήγηση ενός ινωδολυτικού φαρμάκου μέσω ενός καθετήρα πολλαπλών οπών που βρίσκεται εντός του θρόμβου. Εγκεκριμένοι από τον FDA καθετήρες υποβοηθούμενοι με υπερήχους μπορεί να ενισχύσουν τη λύση του θρόμβου, αλλά τα πραγματικά πλεονεκτήματα σε σχέση με το κόστος παραμένουν ασαφή (Kuo et al., 2015). Θεωρητικά, η κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση επιτρέπει υψηλότερες συγκεντρώσεις του ινωδολυτικού φαρμάκου εντός του θρόμβου, ενώ μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας μέσω χαμηλότερων δόσεων tPA. Η συστηματική θρομβόλυση συνήθως περιλαμβάνει 100 mg/h rtPA για 2 ώρες. Στη κατευθυνόμενη

από καθετήρα θρομβόλυση, η rtPA εγχέεται γενικά σε δόση 1 mg/h για 12–24 ώρες (Bagla et al., 2015). Η συνολική μείωση στην έκθεση σε tPA είναι ιδιαίτερα σημαντική για τους ασθενείς διεγχειρητικά και ιδιαίτερα μετεγχειρητικά (Desciak & Martin, 2011). Ωστόσο, οι κατευθυνόμενες από καθετήρα θεραπείες έχουν επίσης συσχετιστεί με επιπλοκές, όπως διάτρηση του τοιχώματος του αγγείου, εμβολή θρόμβων στην περιφέρεια και αιμορραγία.

Υπάρχουν λίγες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που εξετάζουν την κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση για τη θεραπεία της διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής. Μέχρι σήμερα, τρεις κλινικές μελέτες έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της κατευθυνόμενης από καθετήρα θρομβόλυσης σε μαζικές ή ενδιάμεσου κινδύνου πνευμονικές εμβολές. Η μελέτη ULTIMA (Ultrasound Accelerated Thrombolysis of Pulmonary Embolism), η μελέτη SEATTLE II (EkoSonic Endovascular System and Activase for Treatment of Acute Pulmonary Embolism) και η μελέτη PERFECT (Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis), έδειξαν ότι η στοχοκατευθυνόμενη θρομβόλυση αποκαθιστά γρήγορα τη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, λύει τους πνευμονικούς θρόμβους και βελτιώνει την αιματική ροή στην πνευμονική κυκλοφορία στις 48 ώρες σε σχέση με την αντιπηκτική αγωγή μόνο (Kucher et al., 2014; Kuo et al., 2015; Piazza et al., 2015; Sista et al., 2017). Καμία από αυτές τις μελέτες δεν έδειξε μείωση της βραχυπρόθεσμης ή μακροπρόθεσμης θνησιμότητας ως πρωτεύον τελικό σημείο. Υπάρχουν αρκετοί σαφείς μεθοδολογικοί περιορισμοί και παραλλαγές σε αυτές τις μελέτες, αλλά το χαμηλό ποσοστό επιπλοκών δικαιολογεί περαιτέρω τη διερεύνηση της χρήσης της κατευθυνόμενης από καθετήρα θρομβόλυσης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου διεγχειρητικά.

Από τους 166 ασθενείς με μαζική ή υπομεγέθη πνευμονική εμβολή που αντιμετωπίστηκαν με κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση υποβοηθούμενη από υπερήχους, υπήρχε 100% τεχνική επιτυχία με μείωση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία (PAP) και αναλογία δεξιάς προς αριστερής κοιλίας (RV/LV) και ποσοστά επιπλοκών χαμηλότερα από αυτά που αναφέρθηκαν στη συστηματική θρομβόλυση (Bagla et al., 2015). Μία αναφορά εμπειρίας ενός κέντρου αναφορικά με τη σύγκριση συστηματικής θρομβόλυσης και κατευθυνόμενης από καθετήρα θρομβόλυσης, ανέφερε παρόμοια αποτελέσματα με μείωση των ποσοστών αιμορραγίας στους νοσηλευόμενους ασθενείς (Fowler et al., 2016). Όλες αυτές οι μελέτες υποστηρίζουν

τη χρήση της στοχοκατευθυνόμενης θρομβόλυσης ως πρώιμης παρέμβασης σε μαζικές και δυνητικά υπομεγέθεις πνευμονικές εμβολές.

Η θρομβόλυση μπορεί επίσης να βελτιώσει μακροπρόθεσμα τα αποτελέσματα σε ασθενείς με ενδιάμεσου κινδύνου πνευμονική εμβολή. Η θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή δεν διαλύει ενεργά τον θρόμβο, οδηγώντας σε υπολειμματικό θρόμβο που μπορεί δυνητικά να αυξήσει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR) και τις πιέσεις στη δεξιά κοιλία από μικροέμβολα που ενσφηνώνονται σε περιφερικούς μικρότερους κλάδους της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η αύξηση σε αυτές τις παραμέτρους μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο μετά από πνευμονική εμβολή (εύκολη κόπωση στην προσπάθεια, πτωχή δραστηριότητα, μείωση της ποιότητας ζωής) και σε σοβαρή πνευμονική υπέρταση. Μελέτες με αποτυχία ομαλοποίησης των πνευμονικών πιέσεων σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν μόνο με αντιπηκτική αγωγή κατέγραψαν στη συνέχεια 57% πνευμονική υπέρταση στους 28 μήνες και 27% εξέλιξη στους 6 μήνες (Sharifi et al., 2013). Η μελέτη TOPCOAT έδειξε ότι η συστηματική θρομβολυτική θεραπεία ήταν πιο πιθανό να βελτιώσει τη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, την ανοχή στην άσκηση και την ποιότητα ζωής στους 3 μήνες (Kline et al., 2014). Η κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση αποδείχθηκε ότι μειώνει τη συχνότητα συνδρόμου μετά από πνευμονική εμβολή σε σχέση με την αντιπηκτική αγωγή μετά από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (Haig et al., 2016). Έτσι, η ενεργή διάλυση του θρόμβου με τη χρήση κατευθυνόμενης από καθετήρα θρομβόλυσης μπορεί να παρέχει παρόμοια μακροπρόθεσμα οφέλη στους ασθενείς με πνευμονική εμβολή διεγχειρητικά.

### **Τεχνικές παρακολούθησης**

Η στενή παρακολούθηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση της πνευμονικής εμβολής που απαιτεί επιθετική θεραπεία. Υπάρχουν περιορισμοί στις τρεις πιο κοινές μεθόδους για την αξιολόγηση της σχετιζόμενης με πνευμονική εμβολή δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας: η υπερηχοκαρδιογραφία, αξονική τομογραφία και βιοχημικοί δείκτες (BNP και τροπονίνη). Το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι κυρίως ποιοτικό και υπόκειται σε μεταβλητότητα μεταξύ των εξεταστών, ενώ παρέχει πληροφορίες μόνο κατά τη στιγμή της εξέτασης (Koresna et al., 2014). Επιπλέον, τα συχνά υπερηχοκαρδιογραφήματα που γίνονται στη σειρά είναι μη πρακτικά. Η αξονική τομογραφία δίνει ένα στατικό

στιγμιότυπο χρησιμοποιώντας την αναλογία RV/LV, η οποία, όταν είναι παθολογική, συνδέεται με δυσμενή αποτελέσματα, αλλά αποτυγχάνει να αποτυπώσει το δυναμικό φυσιολογικό στρες της δεξιάς κοιλίας. Τέλος, η αύξηση των τιμών των βιοδεικτών έχει συσχετιστεί με χειρότερα αποτελέσματα σε ενδιάμεσου κινδύνου πνευμονική εμβολή, χωρίς να υπάρχει ακριβής συσχέτιση με το βαθμό της ανεπάρκειας της δεξιάς καρδιάς στην οξεία φάση (Klok, Mos, & Huisman, 2008).

Η γνώση του επιπέδου της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας μπορεί όχι μόνο να βοηθήσει στη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής, αλλά και στη βελτίωση της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης. Κάθε φορά που αντιμετωπίζεται μία ενδιάμεσου κινδύνου πνευμονική εμβολή, οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί εγχύουν εμπειρικά rtPA για ένα τυπικό χρονικό διάστημα, τόσο στη συστηματική όσο και στη κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση. Η παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας θα επιτρέψει η θεραπεία να βασίζεται σε δεδομένα σε πραγματικό χρόνο, πιθανώς μειώνοντας την απαιτούμενη δόση ινωδολυτικών φαρμάκων και επακόλουθα τον κίνδυνο αιμορραγίας.

### **Παρακολούθηση πίεσης**

Άμεση, συνεχής πρόσβαση στη δεξιά κοιλία και στην πνευμονική αρτηρία που παρέχεται μέσω του καθετηριασμού που χρησιμοποιείται για τη κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση μπορεί να διευκολύνει εναλλακτικές προσεγγίσεις για την αξιολόγηση της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, επιτρέποντας έτσι στους κλινικούς ιατρούς να συνδυάσουν παρακολούθηση και θεραπεία. Πριν από την κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση, μετριέται η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και γίνεται πνευμονική αγγειογραφία για την καθοδήγηση της θεραπείας, με τις αλλαγές στη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας να χρησιμοποιείται ως δείκτης θεραπευτικής αποτελεσματικότητας (Sista et al., 2017). Η κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση μείωσε σημαντικά τη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας στο 84,8% των ασθενών στη μελέτη PERFECT, ενώ και οι μελέτες SEATTLE II και ULTIMA έδειξαν επίσης σημαντική μείωση στην πίεση της πνευμονικής αρτηρίας μετά από κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση (Kucher et al., 2014; Kuo et al., 2015; Piazza et al., 2015). Η μείωση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας ως έμμεσος δείκτης για τη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας έχει αποδειχθεί σημαντικό κλινικό



μέτρο εκτίμησης της απαντητικότητας στη θεραπεία, πιθανότατα επειδή όταν η συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία μετρήθηκε μεγαλύτερη από 35 mmHg μετά από 1 μήνα βρέθηκε να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της θνησιμότητας 5 ετών, όταν εκτιμάται υπερηχογραφικά (Ribeiro et al., 1999).

Ωστόσο, καθώς ο θεραπευτικός στόχος της κατευθυνόμενης από καθετήρα θρομβόλυσης είναι να βελτιώσει τη μηχανική σύζευξη μεταξύ της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής κυκλοφορίας, δηλαδή την ισορροπία μεταξύ συσταλτικότητας και μεταφορτίου, η μέτρηση μόνο της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας μπορεί να παρέχει μια ελλιπή πληροφόρηση. Για παράδειγμα, η πνευμονική εμβολή στην αριστερή πνευμονική αρτηρία προκαλεί μικρότερες αλλαγές στη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, αλλά προκαλεί μια αξιοσημείωτη αλλαγή στη μορφολογία της κυματομορφής πίεσης της δεξιάς κοιλίας και μείωση του κλάσματος εξώθησης της δεξιάς κοιλίας. Αν και η υπερηχοκαρδιογραφία σε συνδυασμό με τη μέτρηση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας μπορεί να προσφέρει μία περισσότερο ολοκληρωμένη αξιολόγηση της μηχανικής σύζευξης δεξιάς κοιλίας-πνευμονικής αρτηρίας, αυτή η παρέμβαση είναι διαλείπουσα και σε μεγάλο βαθμό υποκειμενική καθώς εξαρτάται από τον εκάστοτε εξεταστή. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η συνεχής ανάλυση των κυματομορφών της δεξιάς κοιλίας (trending) και της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη συνεχή εκτίμηση της δυσπραγίας της δεξιάς καρδιάς (Grignola, 2011; Kjellström et al., 2015).

#### **1.6.4. Χειρουργική Πνευμονική Εμβολεκτομή**

Η χειρουργική εμβολεκτομή χρησιμοποιείται σπάνια για την ενδιάμεσου κινδύνου πνευμονική εμβολή, αν και πρόσφατες τροποποιήσεις στη χειρουργική τεχνική έχουν μειώσει σημαντικά τη θνησιμότητα, με τα αναφερόμενα ποσοστά να ποικίλλουν σημαντικά. Μία πολυκεντρική μελέτη, που διεξήχθη το 1998–2014 σε 214 ασθενείς, βρήκε 11,7% ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα με χρήση πνευμονικής εμβολεκτομής (Keeling et al., 2016).

Η χρήση της πνευμονικής εμβολεκτομής συστήνεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς στους οποίους υπάρχει αντένδειξη για θρομβόλυση, αποτυχία θρομβόλυσης ή και θρομβεκτομή με καθετήρα ή στους οποίους δεν υπάρχει επαρκής χρόνος για αποτελεσματική θρομβόλυση (Konstantinides et al., 2020). Μπορεί επίσης να ληφθεί

υπόψη σε περίπτωση ενδοκαρδιακών θρόμβων. Η θνησιμότητα που σχετίζεται με την χειρουργική πνευμονική εμβολεκτομή έχει υπολογισθεί σε 5% - 10% σε έμπειρα και μεγάλα κέντρα αναφοράς με μεγάλη σειρά ασθενών στο ενεργητικό τους (Dolmatova et al., 2017).

#### **1.6.5. Εξωσωματική οξυγόνωση**

Σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς η χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας έχει δείξει όφελος εν αναμονή της οριστικής παρέμβασης. Η εξωσωματική οξυγόνωση παρέχει τη δυνατότητα σταθεροποίησης ασθενών με σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια, πνευμονική εμβολή υψηλού κινδύνου και οξεία ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας, ανθεκτική υποξία και καρδιακή ανακοπή. Η τοποθέτηση αρτηριοφλεβικού ECMO (VA-ECMO), μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως γέφυρα για χειρουργική εμβολεκτομή, ενδαγγειακές προσεγγίσεις ή θρομβόλυση (Dolmatova et al., 2017).

#### **1.6.6. Φίλτρα Inferior Vena Cava**

Η επιλογή των φίλτρων κάτω κοίλης φλέβας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή και απόλυτες αντενδείξεις για συστηματική αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας φλεβικής θρόμβωσης παρά την αντιπηκτική αγωγή (Konstantinides et al., 2020). Επίσης, η τοποθέτηση προφυλακτικών προσωρινών φίλτρων κάτω κοίλης φλέβας (IVC) μπορεί να ληφθεί σοβαρά υπόψη σε ασθενείς με πολύ πρόσφατο επεισόδιο φλεβικής θρομβοεμβολής (για παράδειγμα εντός 3-4 εβδομάδων), στο οποίο μπορεί να χρειαστεί παρατεταμένη διακοπή της συστηματικής αντιπηκτικής αγωγής (>12 ώρες στη μετεγχειρητική περίοδο) λόγω μείζονας χειρουργικής επέμβασης ( μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις, βαριατρικές επεμβάσεις, μείζονες επεμβάσεις κοιλίας και μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις νωτιαίου μυελού). Μετά την προφυλακτική τοποθέτηση φίλτρων κάτω κοίλης φλέβας σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς, συνιστάται ιδιαίτερα η ενδεδειγμένη και προσεκτική παρακολούθησή τους σε εξειδικευμένα καρδιοχειρουργικά και αγγειοχειρουργικά κέντρα, για να αποφασιστεί το καταλληλότερο χρονικό διάστημα που θα αφαιρεθούν (Holly et al., 2018).

## 1.7. Περιεγχειρητικά μέτρα πρόληψης

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε μη φαρμακολογικά μέτρα προφύλαξης, όπως πρόωμη και άμεση κινητοποίηση, καθώς και μηχανική προφύλαξη. Αυτές οι παρεμβάσεις έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο μετεγχειρητικής φλεβικής θρομβοεμβολής κατά 50% σε νοσηλεύομενους ασθενείς μέσω της μείωσης της φλεβικής στάσης. Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, η φαρμακολογική πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρομβοεμβολής περιλαμβάνει θεραπεία με προφυλακτική δόση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους ή μη κλασματοποιημένης κλασσικής ηπαρίνης αν και περιστασιακά έχουν χρησιμοποιηθεί ασπιρίνη και πρόσφατα έμμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη), συνήθως στην προετοιμασία για εξιτήριο. Παραδοσιακά, στους περισσότερους ασθενείς χρησιμοποιείται ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους για λόγους εξοικείωσης με την αγωγή, μεγαλύτερης εμπειρίας και φαρμακευτικών επιλογών (Akl et al., 2014).

Η μη κλασματοποιημένη κλασσική ηπαρίνη προτείνεται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο λόγω της ταχείας αναστρεψιμότητάς της και της έλλειψης αθροιστικής δράσης, αν και η ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους έχει αποδειχθεί ότι έχει ελαφρώς μειωμένο κίνδυνο περιεγχειρητικής αιμορραγίας. Επιπλέον, η ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους χορηγείται κάθε 12 ώρες, ενώ η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη εγχέεται κάθε 8 ώρες, λόγος που μπορεί να αποδειχθεί προβληματικός για τη συμμόρφωση. Το χρονοδιάγραμμα της φαρμακολογικής προφύλαξης για φλεβική θρομβοεμβολή απαιτεί στάθμιση της φλεβικής θρομβοεμβολής έναντι του περιεγχειρητικού κινδύνου αιμορραγίας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της 10<sup>ης</sup> έκδοσης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρών Θώρακα (ACCP) προτείνουν ένα συνδυασμό αποφάσεων για την αξιολόγηση κινδύνου. Οι ενημερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας δεν σημείωσαν καμία διαφορά στη φλεβική θρομβοεμβολή, τη θνησιμότητα ή την αιμορραγία, αν και συστήθηκε επίσημα η ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους έναντι της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης για περιπατητικούς ασθενείς (Key et al., 2020). Επιπλέον, η σύσταση για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετεγχειρητικής προφύλαξης με χρήση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους, συμπεριλαμβανομένου του νοσοκομείου επιβεβαιώθηκε χωρίς συνοδό αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (Felder et al., 2019). Αναμφίβολα η φύση και το σημείο της χειρουργικής επέμβασης επηρεάζει τον κίνδυνο θρόμβωσης/αιμορραγίας. Για

παράδειγμα, η θρομβοπροφύλαξη δεν συστήνεται για χειρουργική επέμβαση μαστού, όπου ο κίνδυνος αιμορραγίας υπερτερεί του κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή.

## 2. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η αναζήτηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα νεότερα δεδομένα που αφορούν στη διαχείριση της διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής.

Επιμέρους στόχοι της εργασίας αποτέλεσαν η διερεύνηση:

- του επιπολασμού της διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής
- των παραγόντων που ευθύνονται για την ανάπτυξη διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής
- των διαφόρων μεθόδων που εφαρμόζονται για την πρόληψη εμφάνισης της διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής

### 3. Μεθοδολογία

Η παρούσα εργασία είναι συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έγινε μέσω της βάσης δεδομένων Pubmed. Η στρατηγική ανασκόπησης της βιβλιογραφίας παρουσιάζεται στον κάτωθι πίνακα.

Στοιχεία PIO	Λέξεις κλειδιά	Όροι αναζήτησης	Στρατηγικές αναζήτησης
P (ασθενείς ή πληθυσμός)	Ασθενείς με διεγχειρητική πνευμονική εμβολή	Perioperative pulmonary embolism	Perioperative AND pulmonary embolism
I (παρέμβαση)	Διαχείριση	Διαχείριση	Management OR Risk factors OR Prevent
O (έκβαση)	Επιβίωση	Επιβίωση	Therapy OR Respiratory function OR Hemorrhage

#### Κριτήρια Ένταξης

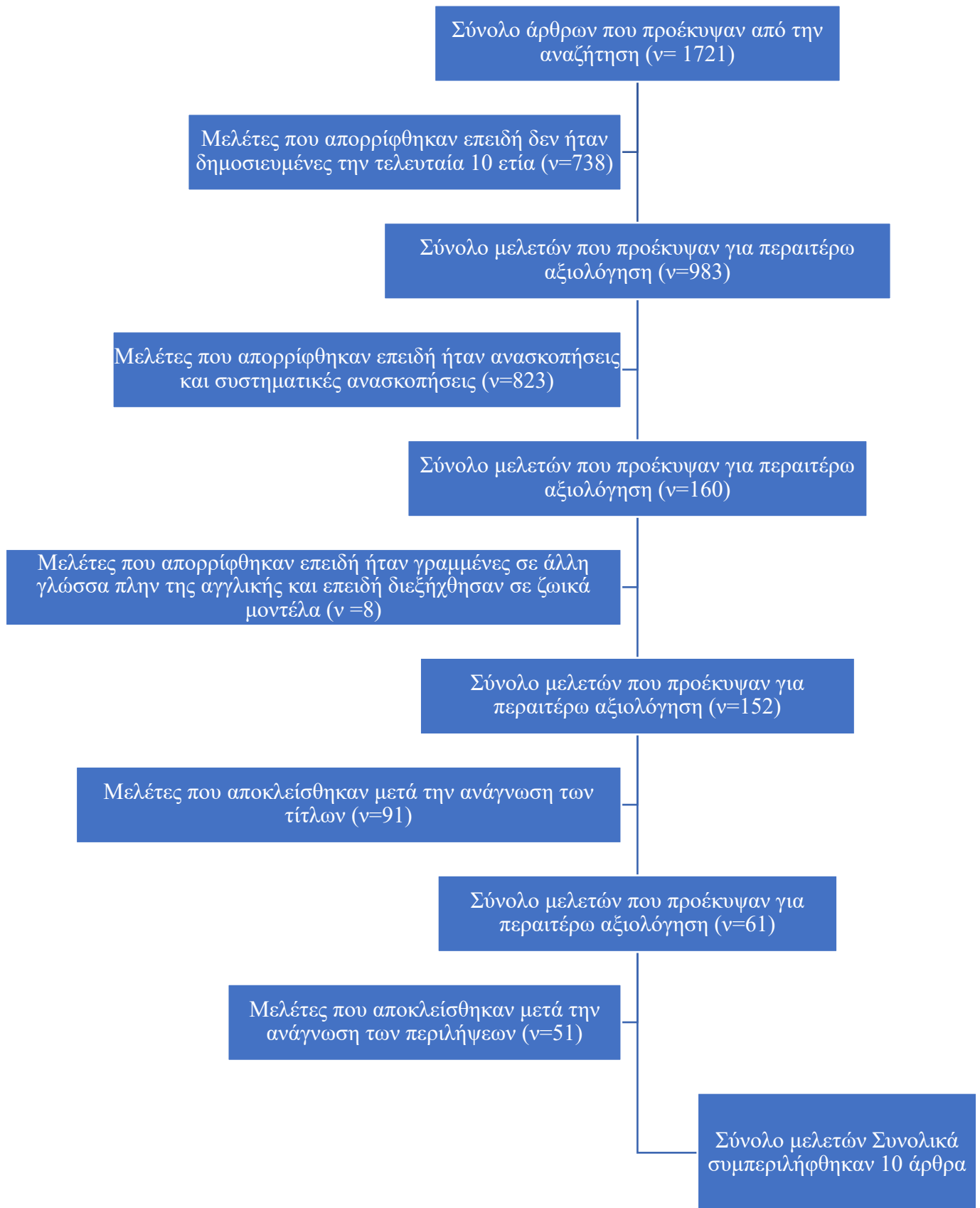
Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μελέτες οι οποίες:

- ήταν δημοσιευμένες την τελευταία δεκαετία, από το 2011 μέχρι σήμερα,
- ήταν γραμμένες στην Αγγλική ή Ελληνική γλώσσα,
- είχαν διεξαχθεί σε ανθρώπους και όχι σε ζώα,
- ήταν πρωτογενείς ερευνητικές μελέτες, όπως προοπτικές μελέτες, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, συγκριτικές μελέτες και πολυκεντρικές μελέτες.

#### Κριτήρια αποκλεισμού

Από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποκλείστηκαν μελέτες οι οποίες:

- ήταν δημοσιευμένες πριν το 2011,
- ήταν γραμμένες σε άλλη γλώσσα πλην της Αγγλικής ή Ελληνικής,
- είχαν διεξαχθεί σε ζώα,
- ήταν ανασκοπήσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις.



Διάγραμμα ροής

## 4. Αποτελέσματα

Η αναζήτηση βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων απέδωσε συνολικά 1721 τίτλους από τους οποίους οι 10 κρίθηκαν επιλέξιμοι για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η αναζήτηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα νέα δεδομένα που αφορούν τη διαχείριση της διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής. Έτσι, συμπεριλήφθηκαν 4 προοπτικές μελέτες (Acarbas, 2020; Ahn et al., 2020; Chibbaro et al., 2018; Iwata et al., 2021), 3 αναδρομικές μελέτες μητρώου (Pan et al., 2019; Wang et al., 2015; Ye et al., 2015), μία πολυκεντρική μελέτη (Jain et al., 2017), μία τυχαιοποιημένη (Eikelboom et al., 2016) και μία μελέτη παρατήρησης (Heckmann et al., 2015).

### *Επίπτωση*

Η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής διεγχειρητικά ερευνήθηκε σε αρκετές μελέτες. Μία προοπτική μελέτη κοόρτης σε 929 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντες πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκους για τους οποίους είχε προγραμματιστεί ριζική χειρουργική επέμβαση ανέφερε επίπτωση συμπτωματικής φλεβικής θρομβοεμβολής διεγχειρητικά 1% (9 ασθενείς), συμπεριλαμβανομένων 7 ασθενών με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, 2 με πνευμονική εμβολή και 1 ασθενή που είχε και τα δύο (Iwata et al., 2021). Άλλη προοπτική μελέτη σε 154 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για εκλεκτική χειρουργική επέμβαση σπονδυλικής στήλης βρήκε ότι σε 21 (13,6%) ασθενείς καταγράφηκαν 32 επεισόδια ανεπιθύμητων ενεργειών (φλεβική θρομβοεμβολή - εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή) (Acarbas, 2020).

Μία προοπτική συγκριτική μελέτη σε 206 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση και τους έγινε προεγχειρητικά υπερηχοκαρδιογράφημα στρες με δοβουταμίνη και αξονική στεφανιογραφία ανέφερε ότι 24 (12%) ασθενείς εμφάνισαν επιπλοκές από το καρδιαγγειακό (MACE) διεγχειρητικά, εκ των οποίων 1 καρδιακός θάνατος, 10 μη θανατηφόρο OEM, 8 τραυματισμό του μυοκαρδίου, 11 πνευμονικό οίδημα, 1 μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και 1 πνευμονική εμβολή (Ahn et al., 2020). Μία αναδρομική, συγκριτική μελέτη συμπεριέλαβε 3295 ασθενείς με κάταγμα πυέλου ή και κάτω άκρου που διαγνώστηκαν με εν των βάθει φλεβική θρόμβωση με υπερηχογράφημα. Η συχνότητα της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με τραύμα και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση



κάτωθεν του γονάτου ήταν 2,08% (24/1154) και στους ασθενείς με τραύμα και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση άνωθεν του γονάτου 3,17% (29/916) (Pan et al., 2019).

Μία προοπτική, συγκριτική μελέτη σε ασθενείς που εισήχθησαν για νευροχειρουργική επέμβαση υπολόγισε ότι το 2,3% των ασθενών εμφάνισαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και το 0,9% εμφάνισαν πνευμονική εμβολή παρόλο που είχαν εφαρμοστεί αντιθρομβωτικές κάλτσες και ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους, ενώ στους ασθενείς που εκτός των προηγούμενων παρεμβάσεων εφαρμόστηκαν και συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης κάτω άκρου περιεγχειρητικά, το 0,8% εμφάνισε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και το 0,18% πνευμονική εμβολή (Chibbaro et al., 2018).

Σε μία πολυκεντρική μελέτη με 3519 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση σπονδυλικής στήλης, το 4,1% των ασθενών διεγχειρητικά εμφάνισε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και το 3,2% πνευμονική εμβολή (Jain et al., 2017). Ακόμη, μία τυχαιοποιημένη μελέτη σε 10.010 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση ανέφερε ότι η επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολής (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή) ήταν 1,1% για τους ασθενείς που έλαβαν προφύλαξη με αντιπηκτική αγωγή και 1,2% για τους ασθενείς που δεν έλαβαν προφύλαξη (Eikelboom et al., 2016).

Μία μελέτη παρατήρησης σε 1302 μη επιλεγμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος ανέφερε ότι το 3,3% των ασθενών υπό ριβαροξαμπάνη και το 4,3% των ασθενών υπό ναδροπαρίνη εμφάνισε φλεβική θρομβοεμβολή – πνευμονική εμβολή (Heckmann et al., 2015). Τέλος, σε μία αναδρομική μελέτη σε 7562 ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο, φλεβική θρομβοεμβολή βρέθηκε σε 155 (2,05%) ασθενείς. Η επίπτωση ανά διάγνωση ήταν 2% στη κακοήθεια του τραχήλου της μήτρας, 3,7% στον καρκίνο του αιδοίου και 2,5% στον καρκίνο των ωοθηκών. Η επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολής διεγχειρητικά ήταν 35,1% και προεγχειρητικά 29,1%. Οι περισσότερες προεγχειρητικές περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής περιπλέκονταν από πνευμονική εμβολή συγκριτικά με αυτές στη διεγχειρητική περίοδο (39,5% έναντι 17,3%,  $P=0,02$ ) (Ye et al., 2015).

*Παράγοντες κινδύνου*

Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντες πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκους, η ισχαιμική καρδιακή νόσος ως συννοσηρότητα, η μέγιστη διάμετρος του όγκου που υπερβαίνει τα 8 cm και ο αυξημένος προεγχειρητικός αριθμός αιμοπεταλίων ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (Iwata et al., 2021). Ακόμη, σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για εκλεκτική χειρουργική επέμβαση σπονδυλικής στήλης, οι ηλικιωμένοι ασθενείς και εκείνοι με πιο βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό όπως καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, αγγειακή νόσος του εγκεφάλου, στεφανιαία νόσος και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια έτειναν να έχουν υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων συμβαμάτων και επιπλοκών. Οι ασθενείς με επιπλοκές από το καρδιαγγειακό είχαν υψηλότερα επίπεδα εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) και τροπονίνης κατά την εισαγωγή σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ανεπιθύμητα συμβαμάτα. Επίπεδα NT-proBNP > 242 pg/ml (OR: 2,374, p = 0,001) και η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη (OR: 2,16, p = 0,008) ήταν σημαντικοί και ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες των περιεγχειρητικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (Acarbas, 2020).

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις γενικής χειρουργικής μέτριας και χαμηλής βαρύτητας δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής μεταξύ των διάφορων κατηγοριών δείκτη μάζας σώματος. Σε ασθενείς που έκαναν χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης κήλης, η πνευμονική εμβολή ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία (P = 0,004) ενώ το ποσοστό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ήταν μη στατιστικά σημαντικό (P = 0,13) (Wang et al., 2015).

#### *Τρόποι πρόβλεψης/ προγνωστική αξία εξετάσεων*

Το υπερηχοκαρδιογράφημα στρες με δοβουταμίνη και η αξονική στεφανιογραφία προεγχειρητικά διερευνήθηκαν για την πρόβλεψη φλεβικής θρόμβωσης διεγχειρητικά. Η μελέτη έδειξε ότι το μη φυσιολογικό αποτέλεσμα στο υπερηχοκαρδιογράφημα (OR: 6,08, P < 0,001) και η αξονική στεφανιογραφία (OR: 18,79, P < 0,001) παρέμειναν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες των διεγχειρητικών επιπλοκών. Μεταξύ αυτών, η αξονική στεφανιογραφία έχει υψηλότερη

προγνωστική αξία σε σύγκριση με το υπερηχοκαρδιογράφημα πριν από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση (Ahn et al., 2020).

Σε μία μελέτη τοποθετήθηκε σε ασθενείς με τραύμα και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κάτω από το γόνατο φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας. Στους ασθενείς που τοποθετήθηκε φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας δεν εμφάνισε κανείς πνευμονική εμβολή. Η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής στην ομάδα φίλτρου ήταν χαμηλότερη από την ομάδα ελέγχου (Pan et al., 2019). Σε άλλη μελέτη η χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους προεγχειρητικά δεν συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο κίνδυνο μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι περιεγχειρητικές συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης αποτελούν μια μη αμελητέα υποστήριξη στην προφύλαξη από κλινικά συμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή (Chibbaro et al., 2018).

Μία μελέτη δοκίμασε τη δράση της προφύλαξης με ασπιρίνη (200 mg ασπιρίνη 2 έως 4 ώρες πριν από την επέμβαση και στη συνέχεια 100 mg ασπιρίνης ημερησίως για έως και 30 ημέρες μετά την επέμβαση). Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή έναντι εκείνων που δεν έλαβαν εμφάνισαν μείζονα ή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία σε μεγαλύτερο ποσοστό (6,3% έναντι 5,1%) και συμπτωματική φλεβική θρομβοεμβολή σε μικρότερο ποσοστό (1,3% έναντι 1,8%) (Eikelboom et al., 2016). Τέλος, μία μελέτη κατέληξε ότι η ριβαροξαμπάνη συσχετίστηκε με μειωμένη περιεγχειρητική μείωση της αιμοσφαιρίνης παρουσιάζοντας βελτιωμένο θρομβοπροφυλακτικό προφίλ σε σύγκριση με υψηλή δόση ναδροπαρίνης (Heckmann et al., 2015).

Τα χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά μελετών

Μελέτη	Είδος	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
(Iwata et al., 2021)	Προοπτική μελέτη κοόρτης	929 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντες πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκους των οστών και των μαλακών μορίων για τους οποίους είχε προγραμματιστεί οριστική χειρουργική επέμβαση.	Επίπτωση συμπτωματικής φλεβικής θρομβοεμβολής διεγχειρητικά: 9 (1%) ασθενείς ανέπτυξαν sVTE, συμπεριλαμβανομένων 7 ασθενών με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, 2 με πνευμονική εμβολή και 1 και με τα δύο. Ο διάμεσος χρόνος από την εκτομή του όγκου μέχρι την ανάπτυξη φλεβικής θρομβοεμβολής ήταν 11 ημέρες, κυμαινόμενος από 7 έως 95 ημέρες. Η στεφανιαία νόσος ως συννοσηρότητα, η μέγιστη διάμετρος του όγκου που υπερβαίνει τα 8 cm και ο αυξημένος προεγχειρητικός αριθμός αιμοπεταλίων ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή.	Η συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με σαρκώματα οστών και μαλακών μορίων ήταν 1,18%. Οι παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή περιελάμβαναν τη στεφανιαία νόσο, το μέγεθος όγκου και την αύξηση του προεγχειρητικού αριθμού αιμοπεταλίων.

(Acarbas, 2020)	Προοπτική μελέτη	154 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για εκλεκτική χειρουργική επέμβαση σπονδυλικής στήλης.	<p>Σε 21 (13,6%) ασθενείς καταγράφηκαν 32 επεισόδια ανεπιθύμητων συμβαμάτων (φλεβική θρομβοεμβολή - εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή).</p> <p>Οι ηλικιωμένοι ασθενείς και εκείνοι με πιο σοβαρές συννοσηρότητες όπως καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, αγγειακές παθήσεις του εγκεφάλου, στεφανιαία νόσος και χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες έτειναν να έχουν υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών.</p> <p>Οι ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν υψηλότερα επίπεδα εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) και τροπονίνης κατά την εισαγωγή σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.</p> <p>Επίπεδα NT-proBNP &gt; 242 pg/ml (OR: 2,374, p = 0,001) και η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη (OR: 2,16, p = 0,008) ήταν</p>	<p>Η προεγχειρητική εκτίμηση των επιπέδων NTproBNP σε ασθενείς για χειρουργική επέμβαση σπονδυλικής στήλης θα μπορούσε να είναι μια πολύτιμη διαγνωστική μέθοδος για την πρόβλεψη εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή/και πνευμονική εμβολή) διεγχειρητικά και αρκετών μετεγχειρητικών επιπλοκών.</p>
-----------------	------------------	--	---	--

			σημαντικοί και ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες των περιεγχειρητικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων.	
(Ahn et al., 2020)	Προοπτική συγκριτική μελέτη	206 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση και τους έγινε προεγχειρητικά στρες υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη και αξονική στεφανιογραφία. Ο περιεγχειρητικός κλινικός κίνδυνος ταξινομήθηκε σύμφωνα με τον αναθεωρημένο δείκτη καρδιακού κινδύνου (RCRI).	24 (12%) ασθενείς εμφάνισαν μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα διεγχειρητικά (1 καρδιακός θάνατος, 10 μη θανατηφόρο OEM, 8 τραυματισμό του μυοκαρδίου, 11 πνευμονικό οίδημα, 1 μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και 1 πνευμονική εμβολή). Μετά από προσαρμογή για τη βασική βαθμολογία RCRI, το μη φυσιολογικό αποτέλεσμα στο υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη (OR: 6,08, P < 0,001) και η αξονική στεφανιογραφία (OR: 18,79, P < 0,001) παρέμειναν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες των διεγχειρητικών επιπλοκών.	Το στρες υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη και η αξονική στεφανιογραφία είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες συμβάντων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Μεταξύ αυτών, η αξονική στεφανιογραφία έχει υψηλότερη προγνωστική αξία σε σύγκριση με το υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη πριν από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση.

(Pan et al., 2019)	Αναδρομική, συγκριτική μελέτη	<p>3295 ασθενείς με κάταγμα πυέλου ή/και κάτω άκρου που διαγνώστηκαν με εν των βάθει φλεβική θρόμβωση με υπερηχογράφημα.</p> <p>Ομάδα Α: ασθενείς με τραύμα με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κάτω από το γόνατο</p> <p>Ομάδα φίλτρου: Ομάδα Α με φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας</p> <p>Ομάδα ελέγχου: Ομάδα Α χωρίς φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας</p> <p>Ομάδα Β: ασθενείς με τραύμα με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση πάνω από το γόνατο</p>	<p>Η συχνότητα της πνευμονικής εμβολής στην ομάδα Α ήταν 2,08% (24/1154) και στην ομάδα Β ήταν 3,17% (29/916).</p> <p>Στην ομάδα Α τοποθετήθηκε φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας σε 366 ασθενείς και δεν εμφάνισε κανείς πνευμονική εμβολή.</p> <p>Η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής στην ομάδα φίλτρου ήταν χαμηλότερη από την ομάδα ελέγχου.</p> <p>Επίπτωση πνευμονικής εμβολής Ομάδα φίλτρου έναντι ομάδα ελέγχου: 2,21% έναντι 1,94% (p&gt;0,05).</p>	<p>Δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής μεταξύ των ασθενών με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κάτω και πάνω από το γόνατο. Η μειωμένη δόση αντιπηκτικής θεραπείας δεν επηρεάζει τα ποσοστά πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κάτω από το γόνατο που απαιτούν συνεχείς ορθοπεδικές επεμβάσεις. Για αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να επιλεγεί η τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας.</p>
(Chibbaro et al., 2018)	Προοπτική, συγκριτική	<p>Ασθενείς που εισήχθησαν για νευροχειρουργική επέμβαση ταξινομήθηκαν ως χαμηλού, μέτριου και υψηλού κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής.</p> <p>Ομάδα Α: 3169 ασθενείς.</p>	<p>Ομάδα Α: 73 (2,3%) ασθενείς εμφάνισαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και 28 (0,9%) εμφάνισαν πνευμονική εμβολή, 9 (0,3%) εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα.</p>	<p>Οι περιεγχειρητικές συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης αποτελούν μια μη αμελητέα υποστήριξη στην προφύλαξη από κλινικά</p>

		<p>Ελαστικές κάλτσες και, ανάλογα με τη διαστρωμάτωση του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής, χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (Enoxaparin Sodium 40 mg/0,4 ml).</p> <p>Ομάδα Β: 3818 ασθενείς.</p> <p>Ομάδα Α συν εισαγωγή συσκευών διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης (μηρός και γάμπα) που εφαρμόζονταν περιεγχειρητικά σε όλους τους ασθενείς. Στην ομάδα υψηλού κινδύνου εφαρμόζονταν και μετεγχειρητικά.</p>	<p>Ομάδα Β: 32 (0,8%) εμφάνισαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και 7 (0,18%) εμφάνισαν πνευμονική εμβολή, 2 (0,05%) εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα.</p> <p>Η χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους προεγχειρητικά δεν συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο κίνδυνο μετεγχειρητικής αιμορραγίας.</p>	<p>συμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή.</p>
(Jain et al., 2017)	Πολυκεντρική μελέτη	<p>3519 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που υποβλήθηκαν σε επέμβαση χειρουργική αποκατάστασης παραμόρφωσης σπονδυλικής στήλης.</p>	<p>Κατά τη διεγχειρητική περίοδο, τα ποσοστά των πιο σημαντικών επιπλοκών ήταν 5,9% για πνευμονία, 4,1% για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, 3,2% για πνευμονική εμβολή, 2,1% για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, 1,8% για έμφραγμα του μυοκαρδίου και 1% για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.</p> <p>Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 0,9% στις 6 εβδομάδες και 1,8% στα 2 χρόνια.</p>	<p>Η συχνότητα εμφάνισης των πιο σημαντικών επιπλοκών στους ηλικιωμένους μετά από χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης της σπονδυλικής στήλης κυμαινόταν από 1% για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έως 5,9% για πνευμονία. Αυτά τα δεδομένα</p>



				επιπλοκών μπορεί να είναι πολύτιμα για την προεγχειρητική παροχή συμβουλών και την ενημερωμένη συναίνεση των ασθενών.
(Eikelboom et al., 2016)	Τυχαιοποιημένη	10.010 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση Ομάδα Α: 6548 ασθενείς που έλαβαν από του στόματος προφύλαξη (200 mg ασπιρίνη 2 έως 4 ώρες πριν από την επέμβαση και στη συνέχεια 100 mg ασπιρίνης ημερησίως για έως και 30 ημέρες μετά την επέμβαση). Ομάδα Β: 3462 ασθενείς που δεν έλαβαν προφύλαξη.	Ομάδα Α έναντι ομάδα Β Επίπτωση φλεβικής θρομβοεμβολής (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή): 53 (1,1%) έναντι 60 (1,2%) ασθενείς. Μείζονα ή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία: 312 (6,3%) έναντι 256 (5,1%) ασθενείς. Συμπτωματική φλεβική θρομβοεμβολή: 173 (1,3%) έναντι 246 (1,8%) ασθενείς. Η ταυτόχρονη χρήση προφύλαξης δεν τροποποίησε την επίδραση της ασπιρίνης στη φλεβική θρομβοεμβολή ή στην αιμορραγία.	Η ασπιρίνη στη δοκιμή POISE-2 δεν μείωσε την επίπτωση φλεβικής θρομβοεμβολής, αλλά στα δύο τρίτα των ασθενών που έλαβαν προφύλαξη, υπήρξαν λίγα συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής και τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με ένα ευρύ φάσμα επιδράσεων της ασπιρίνης.

(Heckmann et al., 2015)	Μελέτη παρατήρησης	1302 μη επιλεγμένοι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. Ομάδα Α: 838 ασθενείς υπό ριβαροξαμπάνη Ομάδα Β: 464 ασθενείς υπό ναδροπαρίνη	Ομάδα Α έναντι ομάδα Β Φλεβική θρομβοεμβολή – πνευμονική εμβολή: 3,3% έναντι 4,3% Μείωση απόλυτου κινδύνου: 1%.	Η ριβαροξαμπάνη συσχετίστηκε με μειωμένη περιεγχειρητική μείωση της αιμοσφαιρίνης παρουσιάζοντας βελτιωμένο προφίλ θρομβοπροφύλαξης σε σύγκριση με υψηλή δόση ναδροπαρίνης.
(Wang et al., 2015)	Αναδρομική μελέτη	33.325 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 4 κοινές επεμβάσεις γενικής χειρουργικής.	Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής σε όλες τις κατηγορίες δείκτη μάζας σώματος (P= 0,32 και P= 0,06, αντίστοιχα). Σε ασθενείς που έκαναν χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης κήλης, η πνευμονική εμβολή ήταν σημαντικά αυξημένη στους νοσηρούς παχύσαρκους (P = 0,004) ενώ το ποσοστό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ήταν μη σημαντικό (P =0,13).	Τα ποσοστά φλεβικής θρομβοεμβολής στους παχύσαρκους ασθενείς είναι παρόμοια με αυτά του γενικού πληθυσμού με εξαίρεση της πνευμονικής εμβολής σε όσους υποβάλλονται σε αποκατάσταση κήλης.

(Ye et al., 2015)	Αναδρομική μελέτη	7562 ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο	<p>Επίπτωση φλεβικής θρομβοεμβολής 155 (2,05%) ασθενείς.</p> <p>Επίπτωση ανά διάγνωση: 2% στην κακοήθεια του τραχήλου, 3,7% στον καρκίνο του αιδοίου και 2,5% στον καρκίνο των ωοθηκών.</p> <p>Επίπτωση διεγχειρητικά: 35,1%</p> <p>Επίπτωση προεγχειρητικά: 29,1%</p> <p>17 περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής εμφανίστηκαν πριν από το χειρουργείο.</p> <p>Περισσότερες προεγχειρητικές περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής περιπλέκονταν από πνευμονική εμβολή από αυτές στη διεγχειρητική περίοδο (39,5% έναντι 17,3%, P= 0,02).</p>	<p>Περίπου το 2% των ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο αναπτύσσουν κλινική φλεβική θρομβοεμβολή, κυρίως κατά την διεγχειρητική περίοδο και τη στιγμή της διάγνωσης.</p>
-------------------	-------------------	--	--	--

## 5. Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η αναζήτηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα νέα δεδομένα που αφορούν στη διαχείριση της διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής. Η επίπτωση της διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής κυμαίνεται από 1% έως 13,6% ανάλογα με το είδος του χειρουργείου που θα κάνει ο ασθενής και τους παράγοντες κινδύνου που εμφανίζει. Οι παράγοντες κινδύνου για συμπτωματική φλεβική θρόμβωση βρέθηκαν να είναι η ισχαιμική νόσος της καρδιάς, το μέγεθος του όγκου, η αύξηση του προεγχειρητικού αριθμού αιμοπεταλίων, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι αγγειακές παθήσεις του εγκεφάλου και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Για το βαθμό πρόβλεψης της πνευμονικής εμβολής διεγχειρητικά χρησιμοποιήθηκε η αξονική στεφανιογραφία προεγχειρητικά και το στρες υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη ενώ για την πρόληψη αξιοποιήθηκαν η τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας, η χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους προεγχειρητικά, η χορήγηση ασπιρίνης 2 έως 4 ώρες πριν από την επέμβαση και η χορήγηση ριβαροξαμπάνης.

Η φλεβική θρομβοεμβολή είναι πιο πιθανό να ξεκινήσει είτε πριν είτε κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και να επεκταθεί τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Για αυτό το λόγο είναι σκόπιμο στους ασθενείς ενδιαμέσου και υψηλού κινδύνου η προφύλαξη να ξεκινήσει λίγες ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Τα αποτελέσματα, όμως, στη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα. Μία μελέτη έδειξε ότι η έναρξη της προφύλαξης πριν από την χειρουργική επέμβαση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με την έναρξη άμεσα μετά τη χειρουργική επέμβαση (Raabe et al., 2001). Επιπλέον, μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, τυφλή μελέτη που συνέκρινε τη φαρμακολογική πρόληψη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης πριν από τη χειρουργική επέμβαση με μηχανική συσκευή συμπίεσης και ηπαρίνη και μηχανική συσκευή συμπίεσης μόνο, έδειξε υψηλό ποσοστό αιμορραγίας (11%), με αποτέλεσμα να διακοπεί η μελέτη (Dickinson et al., 1998). Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα που προέκυψαν με την υιοθέτηση προεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης είναι πολύ ενθαρρυντικά όσον αφορά στην πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η χορήγηση της χημειοπροφύλαξης πρέπει να γίνεται με προσοχή λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες του ασθενούς και της επέμβασης. Μία συστηματική ανασκόπηση έδειξε

ότι η φαρμακευτική χημειοπροφύλαξη αύξησε μόνο τον κίνδυνο δευτερευόντων μετεγχειρητικών αιμορραγιών, αλλά δεν σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μεγάλων αιμορραγιών (Alshehri et al., 2016). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν σε ασθενείς με οξεία τραυματική βλάβη του εγκεφάλου, όπου η πρόιμη έναρξη της προφύλαξης για φλεβική θρόμβωση σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, αλλά όχι με αύξηση του κινδύνου όψιμης -σε έδαφος αιμορραγίας- νευροχειρουργικής επέμβασης ή θανάτου. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πρόιμη προφύλαξη μπορεί να είναι ασφαλής και πρέπει να είναι ο στόχος για κάθε ασθενή στο πλαίσιο της κατάλληλης διαστρωμάτωσης κινδύνου (Hoefl et al., 2016).

Μία μελέτη που συμπεριλήφθηκε στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι η ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε μη καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Συγκεκριμένα, η ασπιρίνη σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο συμπτωματικής φλεβικής θρομβοεμβολής κατά περίπου 30%. Στη μελέτη διερευνήθηκαν χωριστά οι επιδράσεις της ασπιρίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη συμπτωματική σε σύγκριση με την ασυμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και στην εγγύς σε σύγκριση με την άπω εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η ασπιρίνη είναι πιο αποτελεσματική στην πρόληψη μεγάλων από ό,τι στην πρόληψη μικρών θρόμβων. Η ασπιρίνη μπορεί επίσης να έχει ευνοϊκότερη επίδραση στην πνευμονική εμβολή που σχετίζεται με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, αυξημένους βιοδείκτες και εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή με απαίτηση θρομβόλυσης παρά σε λιγότερο σοβαρά επεισόδια πνευμονικής εμβολής, αλλά αυτές οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ασπιρίνη μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική για την πρόληψη της έναρξης παρά για την εξέλιξη του θρόμβου, πιθανώς λόγω αντιαιμοπεταλιακής δράσης μιας και τα αιμοπετάλια παίζουν σημαντικότερο ρόλο σε μεταγενέστερα στάδια σχηματισμού φλεβικών θρόμβων. (Eikelboom et al., 2016).

Σύμφωνα με μελέτες, τα ποσοστά πνευμονικής εμβολής έχουν μειωθεί με την πάροδο του χρόνου, με πιο πρόσφατες (Falck-Ytter et al., 2012) να δείχνουν χαμηλότερα ποσοστά συμπτωματικής φλεβικής θρόμβωσης σε σύγκριση με παλαιότερες που διεξήχθησαν πριν από περισσότερες από δύο δεκαετίες (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994). Αυτό πιθανόν να οφείλεται στις βελτιώσεις στις χειρουργικές και αναισθητικές τεχνικές και στην ποιότητα της μετεγχειρητικής

φροντίδας (π.χ. πρόωμη κινητοποίηση, βελτίωση υπηρεσιών υγείας, αντιθρομβωτικοί παράγοντες και αύξηση κλινών εντατικής θεραπείας). Οι ασθενείς με κακοήθεια έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν πνευμονική εμβολή διεγχειρητικά, και τείνει να αποδειχθεί ,επιπρόσθετα, και πιθανή συσχέτιση της επιθετικότητας του όγκου (βαθμός διαφοροποίησης) με τα θρομβωτικά επεισόδια (Falanga, 2005).

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη και τα υψηλότερα προεγχειρητικά επίπεδα NT-proBNP ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολής (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή/και πνευμονική εμβολή) διεγχειρητικά σε ασθενείς που υποβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση στη σπονδυλική στήλη (Acarbas, 2020). Οι μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, όπως εκείνες της σπονδυλικής στήλης, σχετίζονται με σημαντικό περιεγχειρητικό στρες λόγω απώλειας αίματος, υγρών, μεγαλύτερης ηλικίας ασθενών και αυξημένης πολυπλοκότητας (Carabini et al., 2014; O'Lynnger et al., 2015). Ο συνδυασμός μέτρησης του νατριουρητικού πεπτιδίου με καθιερωμένες βαθμολογίες κινδύνου εμφάνισης πνευμονικής εμβολής πιστεύεται ότι θα βελτιώσει την πρόληψη πνευμονικής εμβολής διεγχειρητικά (Acarbas, 2020).

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι η συχνότητα της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής διεγχειρητικά δεν επηρεάζεται από το δείκτη μάζας σώματος των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην ευαισθητοποίηση και προφύλαξη στον τομέα της γενικής και βαριατρικής χειρουργικής. Είναι ευρέως γνωστό ότι η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη μειώνει ανεξάρτητα τα ποσοστά φλεβικής θρομβοεμβολής κατά 50% (Bozzato et al., 2012). Μελέτες έχουν δείξει σημαντική μείωση στα ποσοστά φλεβικής θρομβοεμβολής λόγω της αυξανόμενης χρήσης προφύλαξης μέσω της εφαρμογής νέων πρωτοκόλλων και οδηγιών (Cassidy et al., 2014; Schleyer et al., 2011). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η 8<sup>η</sup> έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρών Θώρακα (ACCP) προτείνουν προφύλαξη με βάση το βάρος και μάλιστα μία μελέτη έδειξε ότι δεν υπήρξαν αυξημένα ποσοστά πνευμονικών εμβολών όταν η χημειοπροφύλαξη αυξήθηκε σύμφωνα με το βάρος του ασθενή (Ludwig et al., 2011).

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής φλεβικής θρόμβωσης διεγχειρητικά σε ασθενείς με σάρκωμα οστών

και μαλακών μορίων ήταν 1,18%. Η ισχαιμική καρδιοπάθεια, το μέγεθος του όγκου και ο αυξημένος προεγχειρητικός αριθμός αιμοπεταλίων ήταν ειδικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη συμπτωματικής φλεβικής θρομβοφλεβίτιδας (Iwata et al., 2021). Αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία έχουν δείξει ότι ασθενείς με κακοήθεια στο μυοσκελετικό σύστημα είχαν αναπτύξει πνευμονική εμβολή σε ποσοστό που κυμαίνεται από 0,1% έως 1,7% (Fu et al., 2016; Yamaguchi et al., 2013). Τα χαμηλά ποσοστά πνευμονικής εμβολής υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με κακοήθειες μυοσκελετικούς όγκους δεν αντιπροσωπεύουν απαραίτητα μια ομάδα υψηλού κινδύνου για συμπτωματική φλεβική θρομβοεμβολή.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου πνευμονικής εμβολής διεγχειρητικά που έχουν μελετηθεί στη βιβλιογραφία είναι η σταδιοποίηση του καρκίνου όταν επρόκειτο για ογκολογικούς ασθενείς (Walker et al., 2013), η ηλικία (Walker et al., 2013), τα επίπεδα D-dimers (Ay et al., 2009), η χημειοθεραπεία (Khorana et al., 2013), η συννοσηρότητα (Khorana et al., 2013) και η εθνικότητα (Geerts et al., 2008). Ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων αναφέρθηκε στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (Iwata et al., 2021). Ο μηχανισμός που έχει προταθεί για αυτό πιθανότατα έγκειται στην P-σελεκτίνη, η οποία απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και μπορεί να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στο σχηματισμό θρόμβων (Sylman et al., 2017).

Η βιβλιογραφία τονίζει πως η έγκαιρη διάγνωση της διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής απαιτεί υψηλό δείκτη κλινικής υποψίας και συνδυασμό σημείων που δεν είναι πάντα ειδικά όπως υπόταση, ταχυκαρδία, υποξυγοναιμία, πτώση του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (Barrios et al., 2017; Essien et al., 2019). Η οριστική διάγνωση της πνευμονικής εμβολής τίθεται με αξονική πνευμονική αγγειογραφία όμως σπουδαία θέση κατά τη διεγχειρητική περίοδο διαδραματίζει το διαθωρακικό αλλά και κυρίως το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα καθώς επιτρέπει την άμεση λήψη εικόνων, την εκτίμηση της απαντητικότητας στη θεραπεία και τη μη μετακίνηση του ασθενούς εκτός χειρουργικής αίθουσας (Fields et al., 2017).

Οι θεραπευτικές επιλογές της πνευμονικής εμβολής περιλαμβάνουν την αντιπηκτική αγωγή, τη συστηματική θρομβόλυση και τη χειρουργική εμβολεκτομή. Τα τελευταία χρόνια σημαντικό κομμάτι της θεραπείας διαδραματίζουν και οι

στοχοκατευθυνόμενες με καθετήρα θεραπείες που εφαρμόζονται όμως σε περιορισμένα κέντρα. Είναι κοινώς αποδεκτό ότι η μαζική πνευμονική εμβολή θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά με συστηματική θρομβόλυση, ενώ η πνευμονική εμβολή χαμηλού κινδύνου θα πρέπει αντιμετωπίζεται συντηρητικά με αντιπηκτική αγωγή. Για τη θεραπεία ενδιάμεσου κινδύνου διεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής δεν υπάρχει ομοφωνία αναφορικά με την καθολική εφαρμογή θρομβόλυσης και σε κάθε περίπτωση πρέπει να εξετασθεί η παρέμβαση λαμβάνοντας υπόψη τη χειρουργική επέμβαση και τους παράγοντες κινδύνου του ασθενή (Konstantinides et al., 2016).

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι η αξονική στεφανιογραφία υπερτερούσε του υπερηχοκαρδιογραφήματος στρες με δοβουταμίνη για την πρόβλεψη εμφάνισης πνευμονικής εμβολής διεγχειρητικά (Ahn et al., 2020). Η αξονική στεφανιογραφία είναι ένας αξιόπιστος και μη επεμβατικός τρόπος αξιολόγησης στενώσεων του αγγειακού δικτύου της καρδιάς με αρκετές μελέτες να έχουν εξετάσει τη διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης. Η αξονική στεφανιογραφία είναι πέρα από ένα ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο για ασθενείς με υποψία στένωσης των στεφανιαίων αγγείων και ένα σημαντικό μέσο για την πρόβλεψη της πρόγνωσης και την ταξινόμηση της βαρύτητας των ασθενών. (Pontone et al., 2013). Όσον αφορά στην προεγχειρητική διαστρωμάτωση κινδύνου πριν από καρδιοχειρουργικές (Buffa et al., 2010) ή μη καρδιοχειρουργικές (Hwang et al., 2015; Sheth et al., 2015) επεμβάσεις, η αξονική στεφανιογραφία βελτιώνει επίσης την εκτίμηση κινδύνου μεταξύ των ασθενών που θα εμφανίσουν διεγχειρητικά μείζονα καρδιολογικά συμβλήματα, όπως η πνευμονική εμβολή. Το CACS (βαθμολογία ασβεστίου στεφανιαίας αρτηρίας) είχε μικρότερη προγνωστική αξία σε σύγκριση την αξονική στεφανιογραφία. Όμως, το CACS δεν χρησιμοποιεί σκιαγραφική ουσία και έτσι μπορεί να είναι μια καλή επιλογή σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων ή σε εκείνους με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο (Ahn et al., 2020).



## Συμπεράσματα

Αν και το συνολικό ποσοστό φλεβικής θρομβοεμβολής, δηλαδή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής είναι χαμηλό, παραμένει η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στους χειρουργικούς ασθενείς. Έτσι, οι ιατροί θα πρέπει να συμμορφώνονται με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες χημειοπροφύλαξης πριν τη χειρουργική επέμβαση, ώστε να μειώσουν αποτελεσματικά τα ποσοστά σε πληθυσμούς υψηλότερου κινδύνου.

Οι παράγοντες κινδύνου για συμπτωματική φλεβική θρόμβωση βρέθηκαν η ισχαιμική νόσος της καρδιάς, το μέγεθος του όγκου, η αύξηση του προεγχειρητικού αριθμού αιμοπεταλίων, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι αγγειακές παθήσεις του εγκεφάλου και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Επειδή δεν υπάρχει απόλυτη συναίνεση στις κατευθυντήριες οδηγίες σε διεθνές επίπεδο, η προφύλαξη με αντιπηκτική αγωγή για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή θα πρέπει να προσαρμόζεται στους ασθενείς μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους και του κινδύνου. Είναι θεμελιώδες να εξατομικεύεται η θεραπεία όταν σταθμίζονται προσεκτικά οι παράγοντες κινδύνου του ασθενούς και το είδος της επέμβασης. Υπό αυτό το πλαίσιο, οι μηχανικές συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης που εφαρμόζονται στο μηρό και στη γαστροκνημία των ασθενών διεγχειρητικά φαίνεται να παρέχουν αποτελεσματική υποστήριξη στην προφύλαξη από κλινικά συμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Για θρομβοπροφύλαξη χρησιμοποιείται η ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους και η μη κλασματοποιημένη κλασική ηπαρίνη ενώ η ασπιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως απλή, οικονομική θεραπεία για την πρόληψη της φλεβικής θρόμβωσης σε συγκεκριμένους νοσηλεύομενους χειρουργικούς ασθενείς όταν η αντιπηκτική θεραπεία δεν είναι διαθέσιμη ή αντενδείκνυται. Η ριβαροξαμπάνη τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι κερδίζει έδαφος στην αντιπηξία για την περιεγχειρητική διαχείριση της πνευμονικής εμβολής.

Η αξονική στεφανιογραφία και το στρες υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες συμβάντων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Μεταξύ αυτών, η αξονική στεφανιογραφία υπερτερεί του υπερηχοκαρδιογραφήματος διότι έχει υψηλότερη προγνωστική αξία. Σε περιπτώσεις, όμως, που οι ασθενείς έχουν αλλεργία στη

σκιαγραφική ουσία ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η βαθμολογία CACS (βαθμολογία ασβεστίου στεφανιαίας αρτηρίας).

## Βιβλιογραφία

- Acarbaş, A. (2020). Value of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Predicting Perioperative Complications Following Spine Surgery. *World Neurosurgery*, *133*, e784–e788. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.012>
- Agency for Healthcare Research and Quality. (2015). Choose the Model to Assess VTE and Bleeding Risk. *Preventing Hospital-Associated Venous Thromboembolism: A Guide for Effective Quality Improvement*. <https://www.ahrq.gov/professionals/quality-patient-safety/patient-safety-resources/resources/vtguide/vtguide4.html>
- Ahn, J. H., Jeong, Y. H., Park, Y., Kwak, C. H., Jang, J. Y., Hwang, J. Y., Hwang, S. J., Koh, J. S., Kim, K. H., Kang, M. G., & Park, J. R. (2020). Head-to-head comparison of prognostic accuracy in patients undergoing noncardiac surgery of dobutamine stress echocardiography versus computed tomography coronary angiography (PANDA trial): A prospective observational study. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, *14*(6), 471–477. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.02.001>
- Akl, E. A., Kahale, L. A., Sperati, F., Neumann, I., Labedi, N., Terrenato, I., Barba, M., Sempos, E. V., Muti, P., Cook, D., & Schünemann, H. (2014). Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2014*(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009447.pub2>
- Alshehri, N., Cote, D. J., Hulou, M. M., Alghamdi, A., Alshahrani, A., Mekary, R. A., & Smith, T. R. (2016). Venous thromboembolism prophylaxis in brain tumor patients undergoing craniotomy: a meta-analysis. *Journal of Neuro-Oncology*, *130*(3), 561–570. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2259-x>
- Anderson, D. R., Morgano, G. P., Bennett, C., Dentali, F., Francis, C. W., Garcia, D. A., Kahn, S. R., Rahman, M., Rajasekhar, A., Rogers, F. B., Smythe, M. A., Tikkinen, K. A. O., Yates, A. J., Baldeh, T., Balduzzi, S., Brožek, J. L., Ikobaltzeta, I. E., Johal, H., Neumann, I., ... Dahm, P. (2019). American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical

hospitalized patients. *Blood Advances*, 3(23), 3898–3944.

<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000975>

Antiplatelet Trialists' Collaboration. (1994). Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Bmj*, 308(6923), 235. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6923.235>

Arcelus, J. I., Kudrna, J. C., & Caprini, J. A. (2006). Venous thromboembolism following major orthopedic surgery: What is the risk after discharge? *Orthopedics*, 29(6), 506–516. <https://doi.org/10.3928/01477447-20060601-16>

Ay, C., Vormittag, R., Dunkler, D., Simanek, R., Chiriac, A. L., Drach, J., Quehenberger, P., Wagner, O., Zielinski, C., & Pabinger, I. (2009). D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(25), 4124–4129. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.7752>

Bagla, S., Smirniotopoulos, J. B., Van Breda, A., Sheridan, M. J., & Sterling, K. M. (2015). Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis for acute submassive pulmonary embolism. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 26(7), 1001–1006. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.12.017>

Bahl, V., Hu, H. M., Henke, P. K., Wakefield, T. W., Campbell, D. A., & Caprini, J. A. (2010). A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Annals of Surgery*, 251(2), 344–350. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b7fca6>

Barrios, D., Yusen, R., & Jiménez, D. (2017). Risk Stratification for Proven Acute Pulmonary Embolism: What Information Is Needed? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 38(01), 011–017. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597556>

Becattini, C., & Agnelli, G. (2017). Acute pulmonary embolism: Mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *European Respiratory Journal*, 49(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01732-2016>

- Becattini, C., Vedovati, M. C., & Agnelli, G. (2007). Prognostic Value of Troponins in Acute Pulmonary Embolism. *Circulation*, *116*(4), 427–433.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421>
- Bozzato, S., Galli, L., & Ageno, W. (2012). Thromboprophylaxis in surgical and medical patients. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, *33*(2), 163–175. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1311795>
- Buffa, V., De Cecco, C. N., Cossu, L., Fedeli, S., Vallone, A., Ruopoli, R., Luzietti, M., Angelica, G., David, V., & Musumeci, F. (2010). Preoperative coronary risk assessment with dual-source CT in patients undergoing noncoronary cardiac surgery. *La Radiologia Medica*, *115*(7), 1028–1037.  
<https://doi.org/10.1007/s11547-010-0543-y>
- Caprini, J. A. (2010). Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *The American Journal of Surgery*, *199*(1), S3–S10.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.10.006>
- Carabini, L. M., Zeeni, C., Moreland, N. C., Gould, R. W., Avram, M. J., Hemmer, L. B., Bebawy, J. F., Sugrue, P. A., Koski, T. R., Koht, A., & Gupta, D. K. (2014). Development and Validation of a Generalizable Model for Predicting Major Transfusion During Spine Fusion Surgery. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, *26*(3), 205–215.  
<https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000014>
- Cassidy, M. R., Rosenkranz, P., & McAneny, D. (2014). Reducing postoperative venous thromboembolism complications with a standardized risk-stratified prophylaxis protocol and mobilization program. *Journal of the American College of Surgeons*, *218*(6), 1095–1104.  
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.061>
- Chibbaro, S., Cebula, H., Todeschi, J., Fricia, M., Vigouroux, D., Abid, H., Kourbanhousen, H., Pop, R., Nannavecchia, B., Gubian, A., Prisco, L., Ligarotti, G. K. I., Proust, F., & Ganau, M. (2018). Evolution of Prophylaxis Protocols for Venous Thromboembolism in Neurosurgery: Results from a Prospective Comparative Study on Low-Molecular-Weight Heparin, Elastic Stockings, and Intermittent Pneumatic Compression Devices. *World*

- Neurosurgery*, 109, e510–e516. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.012>
- Condliffe, R., Elliot, C. A., Hughes, R. J., Hurdman, J., MacLean, R. M., Sabroe, I., Van Veen, J. J., & Kiely, D. G. (2014). Management dilemmas in acute pulmonary embolism. *Thorax*, 69(2), 174–180. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204667>
- Cox, J. C., & Jablons, D. M. (2015). Operative and Perioperative Pulmonary Emboli. *Thoracic Surgery Clinics*, 25(3), 289–299. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2015.04.010>
- Desciak, M. C., & Martin, D. E. (2011). Perioperative pulmonary embolism: diagnosis and anesthetic management. *Journal of Clinical Anesthesia*, 23(2), 153–165. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2010.06.011>
- Dickinson, L. D., Miller, L. D., Patel, C. P., & Gupta, S. K. (1998). Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery*, 43(5), 1074–1079. <https://doi.org/10.1097/00006123-199811000-00039>
- Dolmatova, E. V., Moazzami, K., Cocke, T. P., Elmann, E., Vaidya, P., Ng, A. F., Satya, K., & Narayan, R. L. (2017). Extracorporeal Membrane Oxygenation in Massive Pulmonary Embolism. *Heart & Lung*, 46(2), 106–109. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2016.11.005>
- Eikelboom, J. W., Kearon, C., Guyatt, G., Sessler, D. I., Yusuf, S., Cook, D., Douketis, J., Patel, A., Kurz, A., Allard, R., Jones, P. M., Dennis, R. J., Painter, T. W., Bergese, S. D., Leslie, K., Wijeyesundera, D. N., Balasubramanian, K., Duceppe, E., Miller, S., ... Devereaux, P. J. (2016). Perioperative Aspirin for Prevention of Venous Thromboembolism. *Anesthesiology*, 125(6), 1121–1129. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001352>
- Essien, E.-O., Rali, P., & Mathai, S. C. (2019). Pulmonary Embolism. *Medical Clinics of North America*, 103(3), 549–564. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.013>
- Fagarasanu, A., Alotaibi, G. S., Hrimiuc, R., Lee, A. Y. Y., & Wu, C. (2016). Role of

- Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgical Oncology*, 23(5), 1422–1430. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5127-1>
- Falanga, A. (2005). Thrombophilia in Cancer. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 31(01), 104–110. <https://doi.org/10.1055/s-2005-863812>
- Falck-Ytter, Y., Francis, C. W., Johanson, N. A., Curley, C., Dahl, O. E., Schulman, S., Ortel, T. L., Pauker, S. G., & Colwell, C. W. (2012). Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients. *Chest*, 141(2), e278S-e325S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2404>
- Felder, S., Rasmussen, M. S., King, R., Sklow, B., Kwaan, M., Madoff, R., & Jensen, C. (2019). Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004318.pub5>
- Fields, J. M., Davis, J., Girson, L., Au, A., Potts, J., Morgan, C. J., Vetter, I., & Riesenbergl, L. A. (2017). Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 30(7), 714-723.e4. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.03.004>
- Fowler, J., D’Auria, S., Althouse, A., McKibben, J., Rivera-Lebron, B., Avgerinos, E., & Toma, C. (2016). TCT-779 Catheter-directed Thrombolysis vs. Systemic Thrombolysis in Acute PE: A Single Center Experience. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(18), B315. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.810>
- Freund, Y., Cachanado, M., Aubry, A., Orsini, C., Raynal, P.-A., Féral-Pierssens, A.-L., Charpentier, S., Dumas, F., Baarir, N., Truchot, J., Desmettre, T., Tazarourte, K., Beaune, S., Leleu, A., Khellaf, M., Wargon, M., Bloom, B., Rousseau, A., Simon, T., & Riou, B. (2018). Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients. *JAMA*, 319(6), 559. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21904>
- Fu, D., Zhao, Y., Shen, J., Cai, Z., & Hua, Y. (2016). Comparison of venous thromboembolism after total artificial joint replacement between musculoskeletal

- tumors and osteoarthritis of the knee by a single surgeon. *PLoS ONE*, *11*(6).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158215>
- Geerts, W. H., Bergqvist, D., Pineo, G. F., Heit, J. A., Samama, C. M., Lassen, M. R., & Colwell, C. W. (2008). Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*, *133*(6 SUPPL. 6), 381S-453S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0656>
- Goldhaber, S. Z., Visani, L., & De Rosa, M. (1999). Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*, *353*(9162), 1386–1389.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07534-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07534-5)
- Grignola, J. C. (2011). Assessment of right ventricular afterload by pressure waveform analysis in acute pulmonary hypertension. *World Journal of Cardiology*, *3*(10), 322. <https://doi.org/10.4330/wjc.v3.i10.322>
- Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther, M., Gutterman, D. D., & Schünemann, H. J. (2012). Executive Summary. *Chest*, *141*(2), 7S-47S.  
<https://doi.org/10.1378/chest.1412S3>
- Haig, Y., Enden, T., Grøtta, O., Kløw, N. E., Slagsvold, C. E., Ghanima, W., Sandvik, L., Hafsahl, G., Holme, P. A., Holmen, L. O., Njaaastad, A. M., Sandbæk, G., & Sandset, P. M. (2016). Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Haematology*, *3*(2), e64–e71.  
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00248-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00248-3)
- Hall, D. (2013). Perioperative pulmonary embolism: Detection, treatment, and outcomes. *American Journal of Therapeutics*, *20*(1), 67–72.  
<https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31824d61a4>
- Hargett, C., & Tapson, V. (2008). Clinical Probability and D-dimer Testing: How Should We Use Them in Clinical Practice? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, *29*(1), 015–024. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1047559>
- Heckmann, M., Thermann, H., & Heckmann, F. (2015). Rivaroxaban versus high



dose nadroparin for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty.

*Hamostaseologie*, 35(4), 358–363. <https://doi.org/10.5482/HAMO-14-12-0078>

Hoelt, C., Nathens, A. B., Gomez, D., Pirouzmand, F., Xiong, W., Byrne, J. P., Neal, M., Subacius, H., & Mason, S. A. (2016). Timing of Pharmacologic Venous Thromboembolism Prophylaxis in Severe Traumatic Brain Injury: A Propensity-Matched Cohort Study. *Journal of the American College of Surgeons*, 223(4), 621-631.e5.

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751516306512%5Cnfile:///Files/A1/A1B73A47-2267-4A18-98D5->

[B0D988B986B5.pdf%5Cnpapers3://publication/doi/10.1016/j.jamcollsurg.2016.06.382](http://B0D988B986B5.pdf%5Cnpapers3://publication/doi/10.1016/j.jamcollsurg.2016.06.382)

Holly, B. P., Funaki, B., & Lessne, M. L. (2018). Inferior Vena Cava Filters: Why, Who, and for How Long? *Clinics in Chest Medicine*, 39(3), 645–650.

<https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.04.015>

Hwang, J. W., Kim, E. K., Yang, J. H., Chang, S. A., Song, Y. Bin, Hahn, J. Y., Choi, S. H., Gwon, H. C., Lee, S. H., Kim, S. M., Choe, Y. H., Oh, J. K., & Choi, J. H. (2015). Assessment of Perioperative Cardiac Risk of Patients Undergoing Noncardiac Surgery Using Coronary Computed Tomographic Angiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 8(3).

<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002582>

Iwata, S., Kawai, A., Ueda, T., Ishii, T., Yonemoto, T., Kamoda, H., Suzuki, Y., Kikuta, K., Imanishi, J., Okubo, T., Yazawa, Y., Sotobori, T., Murata, H., Ozaki, T., Kunisada, T., Fujiwara, T., Kakunaga, S., Hiraoka, K., Hamada, T., ... Sawada, R. (2021). Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients with Malignant Bone and Soft Tissue Tumors: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Annals of Surgical Oncology*, 28(7), 3919–3927.

<https://doi.org/10.1245/s10434-020-09308-6>

Jaber, W. A., Fong, P. P., Weisz, G., Lattouf, O., Jenkins, J., Rosenfield, K., Rab, T., & Ramee, S. (2016). Acute Pulmonary Embolism: with an Emphasis on an Interventional Approach. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(8), 991–1002. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.024>

- Jain, A., Hassanzadeh, H., Puvanesarajah, V., Klineberg, E. O., Sciubba, D. M., Kelly, M. P., Hamilton, D. K., Lafage, V., Buckland, A. J., Passias, P. G., Protopsaltis, T. S., Lafage, R., Smith, J. S., Shaffrey, C. I., Kebaish, K. M., & \_\_\_. (2017). Incidence of perioperative medical complications and mortality among elderly patients undergoing surgery for spinal deformity: analysis of 3519 patients. *Journal of Neurosurgery: Spine*, *27*(5), 534–539. <https://doi.org/10.3171/2017.3.SPINE161011>
- Jenkins, I. H., White, R. H., Amin, A. N., Afsarmanesh, N., Auerbach, A. D., Khanna, R., & Maynard, G. A. (2016). Reducing the incidence of hospital-associated venous thromboembolism within a network of academic hospitals: Findings from five University of California medical centers. *Journal of Hospital Medicine*, *11*, S22–S28. <https://doi.org/10.1002/jhm.2658>
- Jiménez, D., Kopecna, D., Tapson, V., Briese, B., Schreiber, D., Lobo, J. L., Monreal, M., Aujesky, D., Sanchez, O., Meyer, G., Konstantinides, S., Yusen, R. D., & on behalf of the PROTECT Investigat. (2014). Derivation and Validation of Multimarker Prognostication for Normotensive Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *189*(6), 718–726. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-2040OC>
- Kabrhel, C., Mark Courtney, D., Camargo, C. A., Plewa, M. C., Nordenholz, K. E., Moore, C. L., Richman, P. B., Smithline, H. A., Beam, D. M., & Kline, J. A. (2010). Factors Associated With Positive D-dimer Results in Patients Evaluated for Pulmonary Embolism. *Academic Emergency Medicine*, *17*(6), 589–597. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2010.00765.x>
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J. R. E., Wells, P., Woller, S. C., & Moores, L. (2016). Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, *149*(2), 315–352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Keeling, W. B., Sundt, T., Leacche, M., Okita, Y., Binongo, J., Lasajanak, Y., Aklog, L., & Lattouf, O. M. (2016). Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study. *Annals of Thoracic Surgery*, *102*(5), 1498–1502. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.05.004>

- Key, N. S., Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Bohlke, K., Lee, A. Y. Y., Arcelus, J. I., Wong, S. L., Balaban, E. P., Flowers, C. R., Francis, C. W., Gates, L. E., Kakkar, A. K., Levine, M. N., Liebman, H. A., Tempero, M. A., Lyman, G. H., & Falanga, A. (2020). Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(5), 496–520. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>
- Khorana, A. A., Dalal, M., Lin, J., & Connolly, G. C. (2013). Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*, *119*(3), 648–655. <https://doi.org/10.1002/cncr.27772>
- Kjellström, B., Manouras, A., & Wikström, G. (2015). Right ventricular wave reflection relate to clinical measures in pulmonary arterial hypertension. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, *49*(4), 235–239. <https://doi.org/10.3109/14017431.2015.1043746>
- Kline, J. A., Nordenholz, K. E., Courtney, D. M., Kabrhel, C., Jones, A. E., Rondina, M. T., Diercks, D. B., Klinger, J. R., & Hernandez, J. (2014). Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: Cardiopulmonary outcomes at 3 months: Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *12*(4), 459–468. <https://doi.org/10.1111/jth.12521>
- Klok, F. A., Mos, I. C. M., & Huisman, M. V. (2008). Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *178*(4), 425–430. <https://doi.org/10.1164/rccm.200803-459OC>
- Klok, F. A., Mos, I. C. M., Nijkeuter, M., Righini, M., Perrier, A., Le Gal, G., & Huisman, M. V. (2008). Simplification of the Revised Geneva Score for Assessing Clinical Probability of Pulmonary Embolism. *Archives of Internal Medicine*, *168*(19), 2131. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2131>
- Konstantinides, S. V., Barco, S., Lankeit, M., & Meyer, G. (2016). Management of Pulmonary Embolism: An Update. *Journal of the American College of*

*Cardiology*, 67(8), 976–990. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.061>

Konstantinides, S. V, Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G.-J., Harjola, V.-P., Huisman, M. V, Humbert, M., Jennings, C. S., Jiménez, D., Kucher, N., Lang, I. M., Lankeit, M., Lorusso, R., Mazzolai, L., Meneveau, N., Ní Áinle, F., Prandoni, P., Pruszczyk, P., ... Pepke-Zaba, J. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*, 41(4), 543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

Kopecna, D., Briongos, S., Castillo, H., Moreno, C., Recio, M., Navas, P., Lobo, J. L., Alonso-Gomez, A., Obieta-Fresnedo, I., Fernández-Golfin, C., Zamorano, J. L., & Jiménez, D. (2014). Interobserver reliability of echocardiography for prognostication of normotensive patients with pulmonary embolism. *Cardiovascular Ultrasound*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1476-7120-12-29>

Kucher, N., Boekstegers, P., Müller, O. J., Kupatt, C., Beyer-Westendorf, J., Heitzer, T., Tebbe, U., Horstkotte, J., Müller, R., Blessing, E., Greif, M., Lange, P., Hoffmann, R. T., Werth, S., Barmeyer, A., Härtel, D., Grünwald, H., Empen, K., & Baumgartner, I. (2014). Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*, 129(4), 479–486. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544>

Kuo, W. T., Banerjee, A., Kim, P. S., De Marco, F. J., Levy, J. R., Facchini, F. R., Unver, K., Bertini, M. J., Sista, A. K., Hall, M. J., Rosenberg, J. K., & De Gregorio, M. A. (2015). Pulmonary embolism response to fragmentation, embolectomy, and catheter thrombolysis (PERFECT): Initial results from a prospective multicenter registry. *Chest*, 148(3), 667–673. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0119>

Ludwig, K. P., Simons, H. J., Mone, M., Barton, R. G., & Kimball, E. J. (2011). Implementation of an Enoxaparin Protocol for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Obese Surgical Intensive Care Unit Patients. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(11), 1356–1362. <https://doi.org/10.1345/aph.1q313>

Marti, C., John, G., Konstantinides, S., Combescur, C., Sanchez, O., Lankeit, M.,

- Meyer, G., & Perrier, A. (2015). Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*, 36(10), 605–614. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu218>
- Meyer, G., Vicaut, E., Danays, T., Agnelli, G., Becattini, C., Beyer-Westendorf, J., Bluhmki, E., Bouvaist, H., Brenner, B., Couturaud, F., Dellas, C., Empen, K., Franca, A., Galiè, N., Geibel, A., Goldhaber, S. Z., Jimenez, D., Kozak, M., Kupatt, C., ... Konstantinides, S. V. (2014). Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*, 370(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1302097>
- Nazarenko, G. I., Kleymenova, E. B., Payushik, S. A., Otdelenov, V. A., Sychev, D. A., & Yashina, L. P. (2016). Decision support systems in clinical practice: The case of venous thromboembolism prevention. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 27(s1), S104–S105. <https://doi.org/10.3233/jrs-150709>
- O'Lynnger, T. M., Zuckerman, S. L., Morone, P. J., Dewan, M. C., Vasquez-Castellanos, R. A., & Cheng, J. S. (2015). Trends for Spine Surgery for the Elderly. *Neurosurgery*, 77(Supplement 1), S136–S141. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000945>
- Obi, A. T., Pannucci, C. J., & Nackashi, A. (2016). Validation of the Caprini Venous Thromboembolism Risk Assessment Model in Critically Ill Surgical Patients. *Journal of Vascular Surgery*, 63(5), 1405. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.03.402>
- Pan, Y., Mei, J., Wang, L., Shao, M., Zhang, J., Wu, H., & Zhao, J. (2019). Investigation of the Incidence of Perioperative Pulmonary Embolism in Patients with Below-Knee Deep Vein Thrombosis after Lower Extremity Fracture and Evaluation of Retrievable Inferior Vena Cava Filter Deployment in These Patients. *Annals of Vascular Surgery*, 60, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.02.027>
- Park, M. Y., Fletcher, J. P., Hoffmann, C., Lance, A., Gavegan, F., & Hitos, K. (2018). Prevention of venous thromboembolism through the implementation of a risk assessment tool: A comparative study in medical and surgical patients. *International Angiology*, 37(5), 411–418. <https://doi.org/10.23736/S0392->

9590.18.03969-X

- Penaloza, A., Soulié, C., Moumneh, T., Delmez, Q., Ghuysen, A., El Kouri, D., Brice, C., Marjanovic, N. S., Bouget, J., Moustafa, F., Trinh-Duc, A., Le Gall, C., Insaad, L., Chrétien, J.-M., Gable, B., Girard, P., Sanchez, O., Schmidt, J., Le Gal, G., ... Roy, P.-M. (2017). Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet Haematology*, *4*(12), e615–e621. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30210-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30210-7)
- Piazza, G., Hohlfelder, B., Jaff, M. R., Ouriel, K., Engelhardt, T. C., Sterling, K. M., Jones, N. J., Gurley, J. C., Bhatheja, R., Kennedy, R. J., Goswami, N., Natarajan, K., Rundback, J., Sadiq, I. R., Liu, S. K., Bhalla, N., Raja, M. L., Weinstock, B. S., Cynamon, J., ... Goldhaber, S. Z. (2015). A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, *8*(10), 1382–1392. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.020>
- Pontone, G., Andreini, D., Bartorelli, A. L., Bertella, E., Cortinovis, S., Mushtaq, S., Foti, C., Annoni, A., Formenti, A., Baggiano, A., Conte, E., Bovis, F., Veglia, F., Ballerini, G., Fiorentini, C., Agostoni, P., & Pepi, M. (2013). A long-term prognostic value of CT angiography and exercise ECG in patients with suspected CAD. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *6*(6), 641–650. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.01.015>
- Porres-Aguilar, M., & Jiménez, D. (2019). Risk adapted management of acute pulmonary embolism in women. *Thrombosis Research*, *181*, S29–S32. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30363-9](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30363-9)
- Raabe, A., Gerlach, R., Zimmermann, M., & Seifert, V. (2001). The risk of haemorrhage associated with early postoperative heparin administration after intracranial surgery. *Acta Neurochirurgica*, *143*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s007010170131>
- Ribeiro, A., Lindmarker, P., Johnsson, H., Juhlin-Dannfelt, A., & Jorfeldt, L. (1999). Pulmonary embolism: One-year follow-up with echocardiography Doppler and

- five-year survival analysis. *Circulation*, *99*(10), 1325–1330.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.10.1325>
- Righini, M., Van Es, J., Den Exter, P. L., Roy, P.-M., Verschuren, F., Ghuyssen, A., Rutschmann, O. T., Sanchez, O., Jaffrelot, M., Trinh-Duc, A., Le Gall, C., Moustafa, F., Principe, A., Van Houten, A. A., Ten Wolde, M., Douma, R. A., Hazelaar, G., Erkens, P. M. G., Van Kralingen, K. W., ... Le Gal, G. (2014). Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism. *JAMA*, *311*(11), 1117. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2135>
- Robert-Ebadi, H., Mostaguir, K., Hovens, M. M., Kare, M., Verschuren, F., Girard, P., Huisman, M. V., Moustafa, F., Kamphuisen, P. W., Buller, H. R., Righini, M., & Le Gal, G. (2017). Assessing clinical probability of pulmonary embolism: prospective validation of the simplified Geneva score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *15*(9), 1764–1769. <https://doi.org/10.1111/jth.13770>
- Rodgers, A. (2000). Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised. *BMJ*, *321*(7275), 1493–1493. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7275.1493>
- Rosenberger, P., Shernan, S. K., Body, S. C., & Eltzschig, H. K. (2004). Utility of Intraoperative Transesophageal Echocardiography for Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Anesthesia & Analgesia*, *99*(1), 12–16.  
<https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000117284.25696.64>
- Schleyer, A. M., Schreuder, A. B., Jarman, K. M., LoGerfo, J. P., & Goss, J. R. (2011). Adherence to guideline-directed venous thromboembolism prophylaxis among medical and surgical inpatients at 33 academic medical centers in the United States. *American Journal of Medical Quality*, *26*(3), 174–180.  
<https://doi.org/10.1177/1062860610382289>
- Segon, Y. S., Summey, R. D., Slawski, B., & Kaatz, S. (2020). Surgical venous thromboembolism prophylaxis: clinical practice update. *Hospital Practice (1995)*, *48*(5), 248–257. <https://doi.org/10.1080/21548331.2020.1788893>
- Sharifi, M., Bay, C., Skrocki, L., Rahimi, F., & Mehdipour, M. (2013). Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “mOPETT” Trial). *American Journal of Cardiology*, *111*(2), 273–277.

<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.027>

- Sheth, T., Chan, M., Butler, C., Chow, B., Tandon, V., Nagele, P., Mitha, A., Mrkobrada, M., Szczeklik, W., Faridah, Y., Biccard, B., Stewart, L. K., Heels-Ansdell, D., & Devereaux, P. J. (2015). Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: Prospective cohort study. *BMJ (Online)*, *350*. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1907>
- Šimková, I., & Gašpar. (2020). Comment on 2019 esc guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Cardiology Letters*, *29*(5–6), 279–283. [https://doi.org/10.4149/Cardiol\\_2020\\_5\\_6\\_2](https://doi.org/10.4149/Cardiol_2020_5_6_2)
- Sista, A. K., Horowitz, J. M., & Goldhaber, S. Z. (2016). Four key questions surrounding thrombolytic therapy for submassive pulmonary embolism. *Vascular Medicine (United Kingdom)*, *21*(1), 47–52. <https://doi.org/10.1177/1358863X15614388>
- Sista, A. K., Kuo, W. T., Schiebler, M., & Madoff, D. C. (2017). Stratification, imaging, and management of acute massive and submassive pulmonary embolism. *Radiology*, *284*(1), 5–24. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017151978>
- Smeltz, A. M., Kolarczyk, L. M., & Isaak, R. S. (2017). Update on Perioperative Pulmonary Embolism Management. *Advances in Anesthesia*, *35*(1), 213–228. <https://doi.org/10.1016/j.aan.2017.08.001>
- Spencer, F. A., Emery, C., Lessard, D., Anderson, F., Emani, S., Aragam, J., Becker, R. C., & Goldberg, R. J. (2006). The Worcester Venous Thromboembolism study: A population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of General Internal Medicine*, *21*(7), 722–727. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00458.x>
- Squizzato, A., Galli, L., & Gerdes, V. E. A. (2015). Point-of-care ultrasound in the diagnosis of pulmonary embolism. *Critical Ultrasound Journal*, *7*(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13089-015-0025-5>
- Sylman, J. L., Mitrugno, A., Tormoen, G. W., Wagner, T. H., Mallick, P., & McCarty, O. J. T. (2017). Platelet count as a predictor of metastasis and venous thromboembolism in patients with cancer. *Convergent Science Physical*



*Oncology*, 3(2), 023001. <https://doi.org/10.1088/2057-1739/aa6c05>

Teleb, M., Porres-Aguilar, M., Anaya-Ayala, J. E., Rodriguez-Castro, C., Porres-Muñoz, M., & Mukherjee, D. (2016). Potential role of systemic thrombolysis in acute submassive intermediate risk pulmonary embolism: review and future perspectives. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 10(2), 103–110. <https://doi.org/10.1177/1753944716630694>

Teleb, M., Porres-Aguilar, M., Rivera-Lebron, B., Ngamdu, K. S., Botrus, G., Anaya-Ayala, J. E., & Mukherjee, D. (2017). Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis: A Novel and Promising Endovascular Therapeutic Modality for Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Angiology*, 68(6), 494–501. <https://doi.org/10.1177/0003319716665718>

van der Hulle, T., Cheung, W. Y., Kooij, S., Beenen, L. F. M., van Bommel, T., van Es, J., Faber, L. M., Hazelaar, G. M., Heringhaus, C., Hofstee, H., Hovens, M. M. C., Kaasjager, K. A. H., van Klink, R. C. J., Kruip, M. J. H. A., Loeffen, R. F., Mairuhu, A. T. A., Middeldorp, S., Nijkeuter, M., van der Pol, L. M., ... del Sol, A. I. (2017). Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet*, 390(10091), 289–297. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30885-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30885-1)

Vanni, S., Jimenez, D., Nazerian, P., Morello, F., Parisi, M., Daghini, E., Pratesi, M., Lopez, R., Bedate, P., Lobo, J. L., Jara-Palomares, L., Portillo, A. K., & Grifoni, S. (2015). Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*, 70(4), 333–338. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206300>

Vanni, Simone, Soggi, F., Pepe, G., Nazerian, P., Viviani, G., Baioni, M., Conti, A., & Grifoni, S. (2011). High Plasma Lactate Levels Are Associated With Increased Risk of In-hospital Mortality in Patients With Pulmonary Embolism. *Academic Emergency Medicine*, 18(8), 830–835. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01128.x>

Visnjevac, O., Pourafkari, L., & Nader, N. D. (2014). Role of Perioperative Monitoring in Diagnosis of Massive Intraoperative Cardiopulmonary Embolism. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 6(3), 141–145.

<https://doi.org/10.15171/jevtr.2014.002>

Walker, A. J., Card, T. R., West, J., Crooks, C., & Grainge, M. J. (2013). Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer-A cohort study using linked United Kingdom databases. *European Journal of Cancer*, *49*(6), 1404–1413.

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.021>

Walker, T. G. (2010). Catheter-directed Therapy for the Treatment of Massive Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis of Modern Techniques. *Yearbook of Diagnostic Radiology*, *2010*, 279–280.

[https://doi.org/10.1016/s0098-1672\(10\)79116-5](https://doi.org/10.1016/s0098-1672(10)79116-5)

Wang, L., Pryor, A. D., Altieri, M. S., Romeiser, J. L., Talamini, M. A., Shroyer, L., & Telem, D. A. (2015). Perioperative rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in normal weight vs obese and morbidly obese surgical patients in the era post venous thromboembolism prophylaxis guidelines. *The American Journal of Surgery*, *210*(5), 859–863.

<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.01.021>

Wells, P. S., Anderson, D. R., Rodger, M., Stiell, I., Dreyer, J. F., Barnes, D., Forgie, M., Kovacs, G., Ward, J., & Kovacs, M. J. (2001). 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 <scp>d</scp>-dimer. *Annals of Internal Medicine*, *135*(2), 98. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010>

Working Group for Audit about Perioperative Accident and Pulmonary Embolism of Japanese Society of Anesthesiologists. (2017). Perioperative risk factors for death among patients with symptomatic pulmonary thromboembolism. *Journal of Anesthesia*, *31*(3), 478–482. <https://doi.org/10.1007/s00540-017-2324-4>

Xue, X., & Sista, A. K. (2018). Catheter-Directed Thrombolysis for Pulmonary Embolism: The State of Practice. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, *21*(2), 78–84. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2018.03.003>

Yamaguchi, T., Matsumine, A., Niimi, R., Nakamura, T., Matsubara, T., Asanuma, K., Hasegawa, M., & Sudo, A. (2013). Deep-vein thrombosis after resection of

musculoskeletal tumours of the lower limb. *Bone and Joint Journal*, 95 B(9), 1280–1284. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B9.30905>

Ye, S., Zhang, W., Yang, J., Cao, D., Huang, H., Wu, M., Lang, J., & Shen, K. (2015). Pattern of Venous Thromboembolism Occurrence in Gynecologic Malignancy. *Medicine*, 94(50), e2316. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002316>