

# Παθήσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας

Γ. Χαλικιάς - Γ. Σιταφίδης - Φ. Τρυποσκιάδης - Σ. Κωνσταντινίδης

## Πνευμονική υπέρταση

Οι φυσιολογικές τιμές της συστολικής, διαστολικής, και μέσης αρτηριακής πίεσης στην πνευμονική αρτηρία ανέρχονται σε 15–30 mmHg, 4–12 mmHg, και 9–18 mmHg αντίστοιχα. Ως πνευμονική υπέρταση (ΠΥ) ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO) η αύξηση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας περισσότερο από 25 mmHg και ταξινομείται σε πέντε κατηγορίες (Πίν. 1).<sup>1</sup> Η λογική της ταξινόμησης αυτής φαίνεται στην **Εικόνα 1**. Το συχνότερο αίτιο ΠΥ είναι οι παθήσεις της αριστερής καρδιάς (π.χ. παθήσεις της μιτροειδούς ή της αορτικής βαλβίδας, συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας), οι οποίες προκαλούν πνευμονική φλεβική υπέρταση που εκδηλώνεται ως αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας ή αύξηση της πίεσης ενσφύνωσης των πνευμονικών τριχοειδών. Η χρόνια υποξαιμική πνευμονοπάθεια, συχνότερη έκφραση της οποίας είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, δύναται να προκαλέσει ΠΥ λόγω καταστροφής του πνευμονικού παρεγχύματος και υποξαιμικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης. Οι πνευμονοπάθειες που συνοδεύονται από πνευμονική ίνωση (π.χ. ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, σαρκοείδωση), οι διάμεσες πνευμονοπάθειες που αναπτύσσονται στο έδαφος κολλαγονώσεων (π.χ. σκληρόδερμα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος) και η υπνική άπνοια είναι επίσης αίτια ΠΥ. Χρόνια θρομβοεμβολική ΠΥ εμφανίζεται στο 4% περίπου των ασθενών μετά από πνευμονική εμβολή.<sup>2</sup> Επί απουσίας πάθησης της αριστερής καρδιάς, χρόνιας υποξαιμικής πνευμονοπάθειας ή χρόνιας θρομβοεμβολικής νόσου, η ΠΥ συνήθως οφείλεται σε ενδογενή πνευμονική αγγειοπάθεια και χαρακτηρίζεται ως «πνευμονική αρτηριακή υπέρταση».

## Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (Κατηγορία I)

Πρόκειται για πάθηση άγνωστης αιτιολογίας που προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες και συνήθως οδηγεί σε θάνατο από δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια μέσα σε λίγα χρόνια από τη διάγνωση. Χαρακτηρίζεται από αύξηση της πίεσης στην πνευμονική κυκλοφορία (μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας >25 mmHg στην ηρεμία) που συνοδεύεται από αύξηση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (>3 μονάδες Wood) και, όπως προαναφέρθηκε, η διάγνωσή της τεκμηριώνεται, αφού προηγουμένως, αποκλειστούν όλα τα άλλα γνωστά αίτια που οδηγούν σε αύξηση της πίεσης στην πνευμονική κυκλοφορία (**Εικ. 2**).<sup>3</sup>

**1. Επιδημιολογικά δεδομένα.** Σύμφωνα με μια Γαλλική εθνική καταγραφή, η οποία περιέλαβε 674 ασθενείς, ο επιπολασμός και η ετήσια επίπτωση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) στον πληθυσμό ανέρχονται σε 15 και 2, 4 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο αντίστοιχα.<sup>4</sup> Η ιδιοπαθής είναι η συχνότερη μορφή της νόσου (39,2% των περιπτώσεων) και ακολουθούν η αναπτυσσόμενη στο έδαφος κολλαγονώσεων (15,3%), συγγενών καρδιοπαθειών (11,3%), πυλαίας υπέρτασης (10,4%), λήψης ανορεξιογόνων φαρμάκων (9,5%), HIV (6,2%) και η οικογενής (3,9%). Η μέση ηλικία εμφάνισης της ιδιοπαθούς ΠΑΥ στην εν λόγω καταγραφή ήταν τα 52 έτη (μεγαλύτερη από ό,τι σε προηγούμενες μελέτες), η πάθηση ήταν συχνότερη στις γυναίκες (λόγος γυναικών προς άνδρες 1,6), ενώ η θνητότητα στο σύνολο των ασθενών ανήρθε σε 87%, 76% και 67% στον πρώτο, δεύτερο και τρίτο χρόνο αντίστοιχα.<sup>5</sup>

**2. Παθοφυσιολογία.** Η ΠΑΥ θεωρείται πολυπαραγοντικό νόσημα, όπως η αθηροσκληρυνση (αθηρωμάτωση) και ο καρκίνος, και αποδίδεται στην παρουσία δύο ή περισσο-

**Πίνακας 1. Αίτια πνευμονικής υπέρτασης\***

- 1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)**
  - 1.1. Ιδιοπαθής ΠΑΥ
  - 1.2. Κληρονομική ΠΑΥ
    - 1.2.1. BMPR2
    - 1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
    - 1.2.3. Άγνωστη αιτιολογία
  - 1.3. Επαγόμενη από φάρμακα και τοξίνες
  - 1.4. Συνοδευόμενη από:
    - 1.4.1. Νόσο του συνδετικού ιστού
    - 1.4.2. Λοίμωξη HIV
    - 1.4.3. Πυλαία υπέρταση
    - 1.4.4. Συγγενή καρδιοπάθεια
    - 1.4.5. Σχιστοσωμίαση
- 1'. Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος και/ή πνευμονική τριχοειδική αιμαγγειώματωση
- 1''. Εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού
- 2. Πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε πάθηση της αριστερής καρδιάς**
  - 2.1. Συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας
  - 2.2. Διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας
  - 2.3. Βαλβιδοπάθεια
  - 2.4. Συγγενής/επίκτητη απόφραξη του χώρου εισροής/έκροής της αριστερής καρδιάς και συγγενείς μυοκαρδιοπάθειες
- 3. Πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε χρόνια πνευμονοπάθεια και/ή υποξία**
  - 3.1. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
  - 3.2. Διάμεση πνευμονοπάθεια (π.χ. ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, διάμεση πνευμονοπάθεια οφειλόμενη σε κολλαγόνοση)
  - 3.3. Άλλες πνευμονοπάθειες με μεικτό περιοριστικό και αποφρακτικό τύπο
  - 3.4. Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο
  - 3.5. Διαταραχές που προκαλούν κυψελιδικό υποαερισμό (π.χ. παχυσαρκία)
  - 3.6. Χρόνια έκθεση σε μεγάλο υψόμετρο
  - 3.7. Αναπτυξιακές διαταραχές των πνευμόνων
- 4. Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση**
- 5. Χρόνια πνευμονική υπέρταση ασαφούς πολυπαραγοντικής αιτιολογίας**
  - 5.1. Αιματολογικές διαταραχές (χρόνια αιμολυτική αναιμία, μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές, σπληνεκτομή)
  - 5.2. Συστηματικές διαταραχές (σαρκοείδωση, πνευμονική ιστιοκυττάρωση, λεμφαγγειολεϊομυομάτωση)
  - 5.3. Μεταβολικές διαταραχές (διαταραχές της εναποθήκευσης του γλυκογόνου, νόσος Gaucher, θυρεοειδοπάθειες)
  - 5.4. Διάφορα (απόφραξη από όγκο, ινώδης μεσοθωρακίτιδα, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, τμηματική ΠΥ)

\*: 5ο Παγκόσμιο Συμπόσιο Πνευμονικής Υπέρτασης (Νίκαια 2013)  
 BMPR2 = bone morphogenic protein receptor type II, ALK-1 = activin receptor-like kinase 1, CAV1 = caveolin-1, ENG = endoglin, HIV = human immunodeficiency virus

τέρων παραγόντων, στους οποίους περιλαμβάνονται η γενετική προδιάθεση, η έκθεση σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. λήψη ανορεξιογόνων ουσιών), οι επίκτητες μεταλλάξεις και τα συνοδά νοσήματα (π.χ. σκληροδερμία, HIV).<sup>6,7</sup> Στα αρχικά στάδια της πάθησης παρατηρείται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με αποτέλεσμα την επικράτηση της σύνθεσης αγγειοσυσπαστικών ουσιών, ενώ στα τελικά κυριαρχούν οι μορφολογικές αλλοιώσεις που είναι μη ειδικές και κοινές για ΠΑΥ σχετιζόμενη με σκληροδερμία, λοίμωξη από HIV, καθώς επίσης και μετά από τη λήψη ορισμένων ανορεξιογόνων φαρμάκων.

Ιστολογικά πρόκειται για παναγγειοπάθεια που προσβάλλει τις περιφερικές προτριχοειδικές αρτηρίες και τα αρτηριόλια (Εικ. 3). Στις μορφολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνονται η υπερτροφία του έσω χιτώνα, η αγγειοσύσπαση, η υπερπλασία του έξω χιτώνα με θρόμβωση in situ και η ίνωση. Με την πάροδο του χρόνου τα προαναφερθέντα προκαλούν απόφραξη στην αγγειακή ροή με αποτέλεσμα τη διαταραχή της αγγειογένεσης και την εμφάνιση *πλεγματομορφής αρτηριοπάθειας*. Η τελευταία παρατηρείται στο 30%-60% των ασθενών με ΠΑΥ, συνοδεύεται από βραχεία επιβίωση και χαρακτηρίζεται από την παρουσία *πλεγματομορφων βλαβών* δηλαδή ανευρυσματικών διατάσεων των προσβεβλημένων αγγείων που εμφανίζονται μετά από αποφράξεις (Εικ. 4).

Η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της ικανότητας για άσκηση και της πρόγνωσης. Οι μορφολογικές αλλοιώσεις στα πνευμονικά αγγεία προκαλούν αύξηση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης. Η δεξιά κοιλία για να αντιμετωπίσει το αυξημένο μεταφορτίο υπερτρέφεται. Ο βαθμός της υπερτροφίας ποικίλλει μεταξύ των ασθενών με αποτέλεσμα ορισμένοι να αντιρροπούν, ενώ άλλοι να εμφανίζουν επιδείνωση που στα αρχικά στάδια αναγνωρίζεται από τη διάταση και την ελάττωση του κλάσματος εξώθησης της δεξιάς κοιλίας και στα τελικά στάδια από την εμφάνιση συμπτωμάτων και σημείων δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας που οδηγεί στο θάνατο.

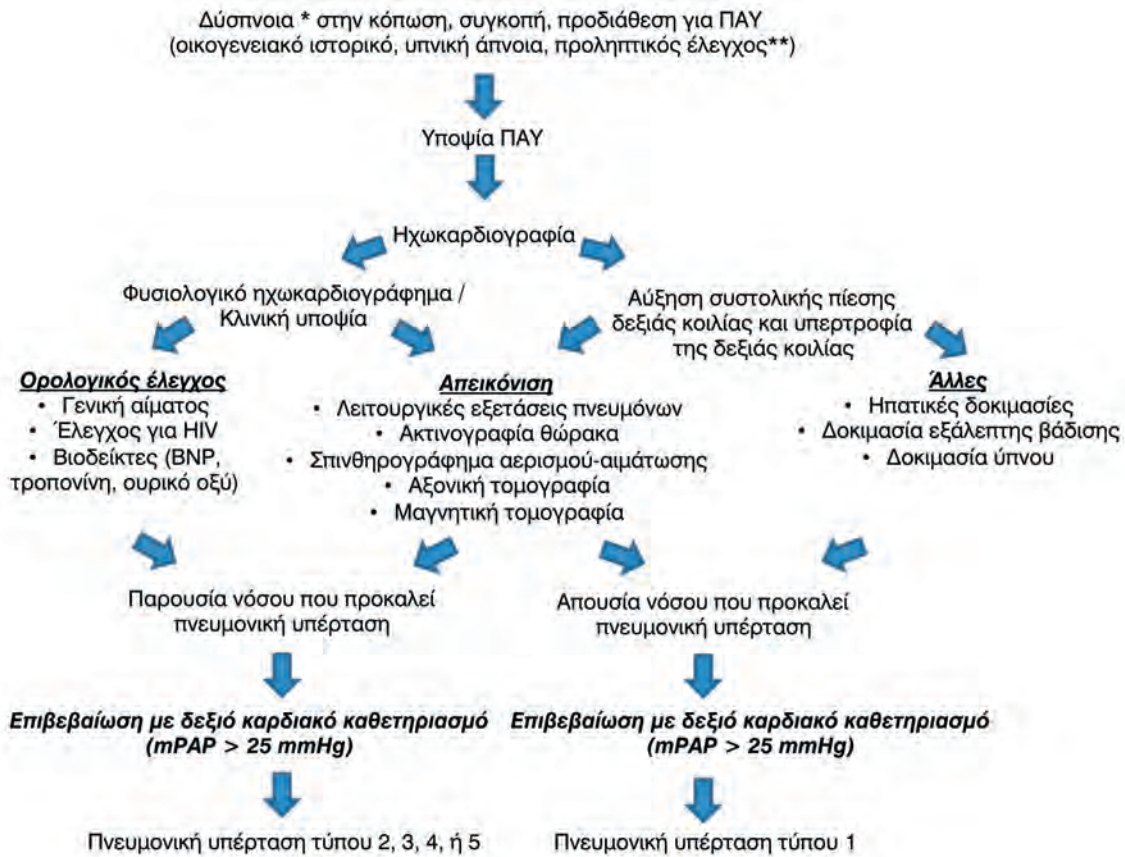
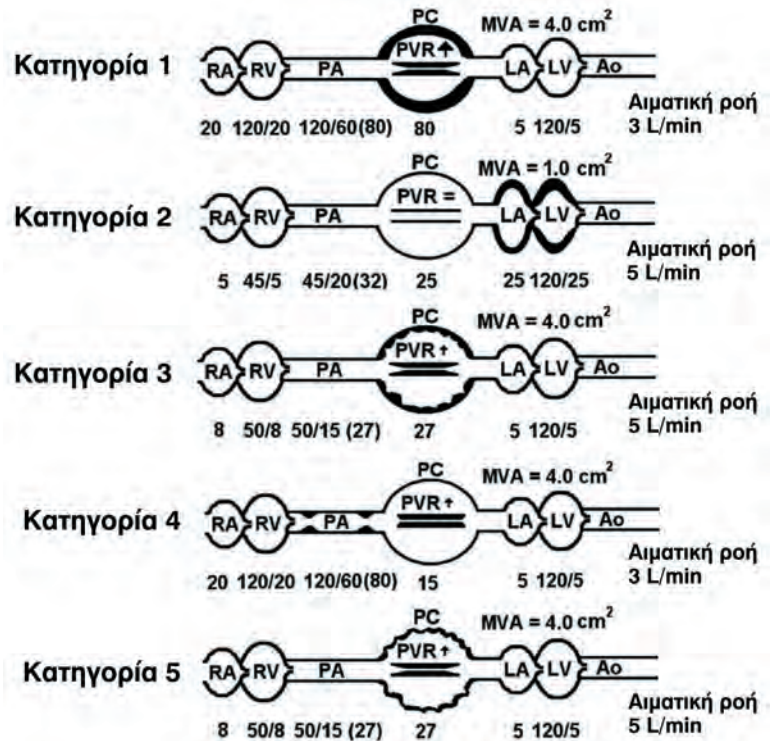
**3. Αιτιοπαθογένεια**

**3.1. Κληρονομικά αίτια.** Μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια συνδέονται με την ανάπτυξη ΠΑΥ.<sup>8</sup> Δύο από αυτά είναι το γονίδιο BMPR2 (Bone Morphogenetic Protein Receptor 2) και το γονίδιο της κινάσης 1 που μοιάζει με την ακτιβίνη (activin-like kinase 1).<sup>9,10</sup> Στην προκειμένη περίπτωση, οι μεταλλάξεις του γονιδίου BMPR2 προκαλούν αναποτελεσματική απόπτωση των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων, ενώ οι μεταλλάξεις του γονιδίου της κινάσης 1 που μοιάζει με την ακτιβίνη συνδέονται με την εμφάνιση ΠΑΥ σε ασθενείς με κληρονομική αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία.

**3.2. Αγγειοσύσπαση.** Στην ΠΑΥ οι αγγειοσυσπαστικές ουσίες επικρατούν των αγγειοδιασταλτικών. Έτσι, παρατηρείται αύξηση της θρομβοξάνης, της ενδοθηλίνης και της σεροτονίνης και ελάττωση της προστακυκλίνης. Επιπρόσθετα, ελαττώνεται και το μονοξειδίο του αζώτου (NO) που αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών, λόγω ελαττωμένης ενζυματικής δραστηριότητας της σύνθεσής του NO.<sup>6</sup>

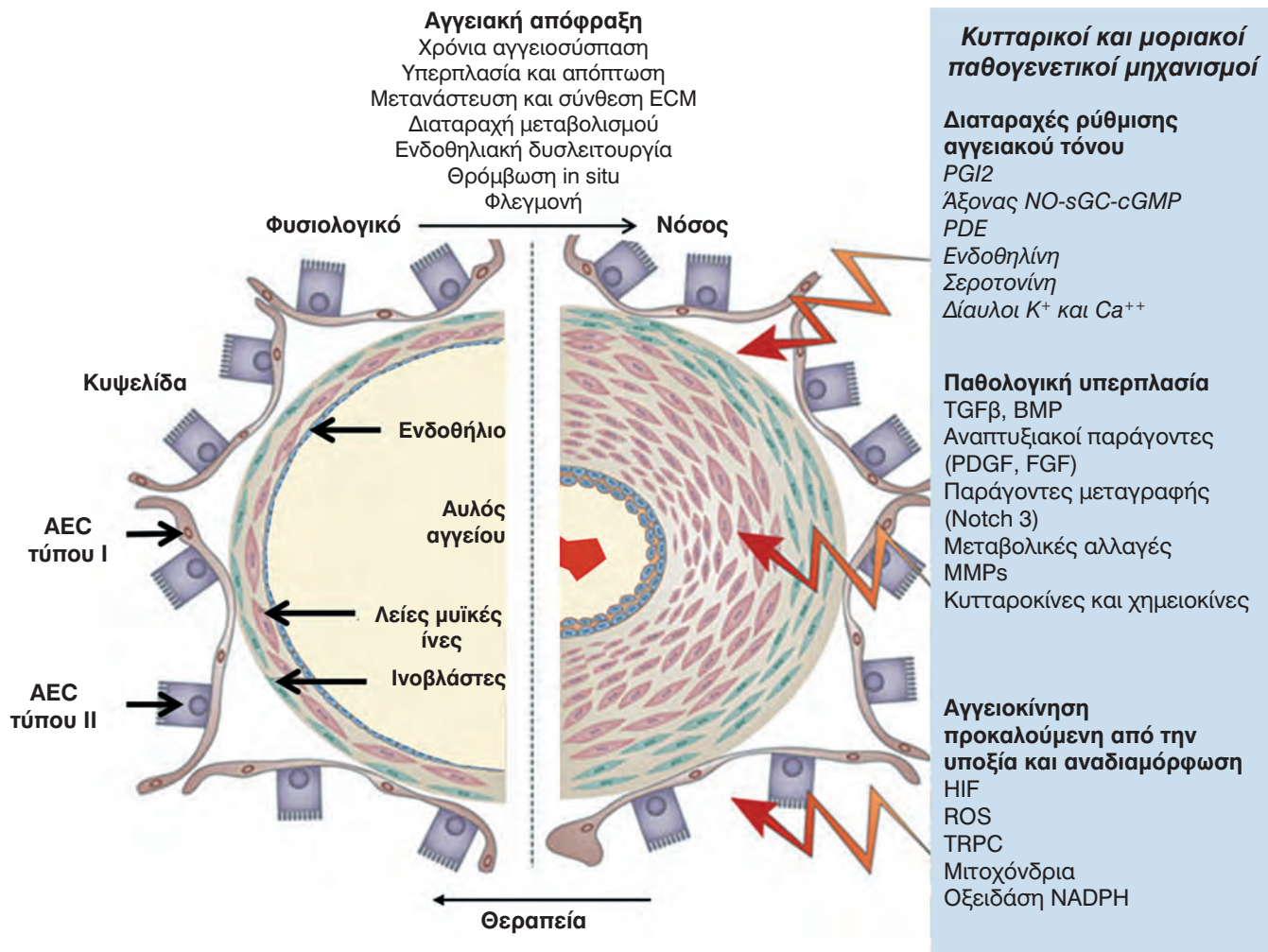
**3.3. Φλεγμονή.** Εκτός από τις προαναφερθείσες μεταβολές στις αγγειοδραστικές ουσίες, ενεργοποιούνται και φλεγ-

**Εικόνα 1.** Η λογική της ταξινόμησης της πνευμονικής υπέρτασης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας σε 5 κατηγορίες. Στην εικόνα φαίνεται η εντόπιση του προβλήματος στην πνευμονική κυκλοφορία που είναι υπεύθυνο για την αύξηση των πνευμονικών πιέσεων. Επιπρόσθετα, φαίνονται οι αναμενόμενες πιέσεις στο δεξιό κόλπο (RA), τη δεξιά κοιλία (RV), την πνευμονική αρτηρία (PA), την πνευμονική κυκλοφορία (PC), τον αριστερό κόλπο (LA), την αριστερή κοιλία (LV) και στην αορτή (Ao). Τέλος φαίνονται ενδεχόμενες αυξήσεις της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR) και η επιφάνεια της μιτροειδούς βαλβίδας (MVA). Από: *Haack MLA, Vliegen HW. Heart 2015;101:311–319, με άδεια.*



**Εικόνα 2.** Διερεύνηση ασθενούς επί υποψίας πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ).

\*: η εμμένουσα δύσπνοια ύστερα από πνευμονική εμβολή πιθανό να οφείλεται σε χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση.  
 \*\*: διενεργείται στους ασθενείς με κληρονομική επιβάρυνση, στα ρευματολογικά κέντρα σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση καθώς επίσης στους υποψήφιους για μεταμόσχευση ήπατος, οι οποίοι ελέγχονται για την ενδεχόμενη παρουσία πυλαιοσπληνικής υπέρτασης. HIV: Human Immunodeficiency Virus.

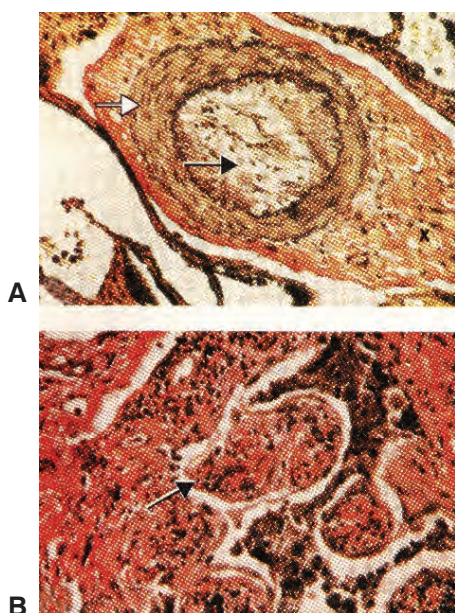


**Εικόνα 3.** Αγγειακή αναδιαμόρφωση στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. 5-HT: 5-υδροξυτρυπταμίνη, AEC: κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα, BMP: μορφογενετική πρωτεΐνη των οστών, cGMP: κυκλική μονοφωσφορική γουανουσίνη, ECM: εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, EGF: επιδερμικός αναπτυξιακός παράγοντας, EPC: ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα, HIF: παράγοντας επαγόμενος από την υποξία, MMPs: μεταλλοπρωτεϊνάσες θεμέλια ουσίας, NADPH: φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινουκλεοτίδιο, NO: οξείδιο του αζώτου, PDE: φωσφοδιεστεράση, PDGF: αιμοπεταλιακός αναπτυξιακός παράγοντας, PGI<sub>2</sub>: προσταγλανδίνη I<sub>2</sub>, Rho-Ki: κινάση Rho, ROS: ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, sGC: διαλυτή γουανυλοκυκλάση, TGF: αναπτυξιακός παράγοντας μετασχηματισμού-β, TK: τυροσινική κινάση, TKi: αναστολέας τυροσινικής κινάσης, TRPC: transient receptor potential cation channels, VEGF: αγγειακός ενδοθηλιακός αναπτυξιακός παράγοντας. Από: *Hossein RT, et al. Nature Reviews Cardiology 2011;8:443-455, με άδεια.*

μονώδεις οδοί που συμβάλλουν καθοριστικά στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της ΠΑΥ. Έτσι, παρατηρείται αύξηση των φλεγμονογόνων κυτταροκινών, όπως της ιντερλευκίνης (IL)-1 και της IL-6, και των αντιπυρηνικών αντισωμάτων καθώς επίσης συγκέντρωση φλεγμονωδών διηθήσεων που περιέχουν λεμφοκύτταρα T, λεμφοκύτταρα B και μακροφάγα στις πλεγματομορφες βλάβες.<sup>11</sup>

**4. Κλινικές εκδηλώσεις.** Εξαρτώνται από τη βαρύτητα της νόσου. Το κυριότερο σύμπτωμα είναι η προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια, η οποία συχνά συνοδεύεται από προκάρδιο άλγος οφειλόμενο σε ισχαιμία της δεξιάς κοιλίας, προσυγκοπτικά ή συγκοπτικά επεισόδια, εύκολη κόπωση και περιφερικό οίδημα. Στο 10% των ασθενών παρατηρείται φαινόμενο Raynaud, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις βράγχος φωνής οφειλόμενο σε συμπίεση του αριστερού παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου από τη διατεταμένη πνευμονική αρτηρία (σύνδρομο Ortner).

Συνήθη ευρήματα στην κλινική εξέταση είναι η αριστερή παραστερνική ανάπαυση οφειλόμενη στη διατεταμένη και υπερτροφική δεξιά κοιλία, η ανάπαυση στο δεύτερο αριστερό μεσοπλεύριο διάστημα δημιουργούμενη από διάταση της πνευμονικής αρτηρίας, η αύξηση της έντασης του δεύτερου καρδιακού τόνου στην εστία ακρόασης της πνευμονικής, ο τέταρτος καρδιακός τόνος οφειλόμενος σε έντονη συστολή του δεξιού κόλπου και έντονο κύμα a στο σφαγιτιδικό σφυγμό. Η παρουσία εντόνου κύματος v στο σφαγιτιδικό σφυγμό οφείλεται σε διάταση της δεξιάς κοιλίας με λειτουργική ανεπάρκεια της τριγλώχινας, ενώ η εμφάνιση διαστολικού φυσήματος στο αριστερό επάνω όριο του στέρνου (φύσημα Graham-Steel) σε διάταση της πνευμονικής αρτηρίας και λειτουργική ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας. Η εμφάνιση τρίτου καρδιακού τόνου προερχόμενου από τη δεξιά κοιλία υποδηλώνει προχωρημένη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.



**Εικόνα 4.** Χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ). Α) Μυϊκή πνευμονική αρτηρία ασθενούς με ΠΑΥ, η οποία εμφανίζει υπερτροφία του μέσου χιτώνα (άσπρο βέλος), στένωση του αυλού λόγω υπερτροφίας του έσω χιτώνα (μαύρο βέλος) και υπερπλασία του έξω χιτώνα (Χ). Β) Πλεγματομορφή βλάβη σε μία αποφραγμένη μυϊκή πνευμονική αρτηρία. Από: *Gaine SP, Rubin LJ. Lancet 1998;352:719-25, με άδεια.*

**5. Διάγνωση.** Για πρακτικούς λόγους, σε όλες τις περιπτώσεις που υπάρχει η υποψία ΠΥ, συνιστάται μια κλιμακωτή προσέγγιση, η οποία οδηγεί στη διάγνωση της πάθησης και του υποκείμενου αιτίου και καταλήγει στην αξιολόγηση της βαρύτητας (**Εικ. 2**). Πάντως, η οριστική διάγνωση της ΠΥ τίθεται με τη διενέργεια δεξιού καθετηριασμού (βλέπε συνέχεια).

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα υπάρχει συχνά δεξιός άξονας με υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας, ενώ στην ακτινογραφία θώρακα διάταση του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας και των κύριων κλάδων αυτής και «κλάδεμα» των περιφερικών κλάδων (**Εικ. 5**).

Στο ηχοκαρδιογράφημα M-mode και δύο διαστάσεων παρατηρείται διάταση των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας, επιπέδωση και παράδοξη κίνηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος καθώς επίσης συμπίεση της αριστερής κοιλίας (**Εικ. 6**). Με το ηχοκαρδιογράφημα Doppler διαπιστώνεται η παθολογική πλήρωση της δεξιάς κοιλίας και δύναται να υπολογιστεί η μέση και η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας από το φάκελο της ορθόδρομης ροής διαμέσου της πνευμονικής βαλβίδας και το φάκελο της παλίνδρομης ροής διαμέσου της τριγλώχινας αντίστοιχα. Πάντως, πρέπει να επισημανθεί, ότι το ηχοκαρδιογράφημα δεν θέτει από μόνο του τη διάγνωση της ΠΥ, αλλά συμβάλλει στον υπολογισμό της πιθανότητας της ύπαρξής της, ώστε να σχεδιαστεί η περαιτέρω διαγνωστική προσέγγιση. Έτσι, η παρουσία ΠΥ είναι: α) απίθανη όταν η προσδιοριζόμενη με το ηχοκαρδιογράφημα Doppler συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία (sPAP) είναι  $\leq 36$  mmHg (συμπεριλαμβανομένων και των 5 mmHg που αντιστοιχούν στην πίεση του δεξιού κόλ-



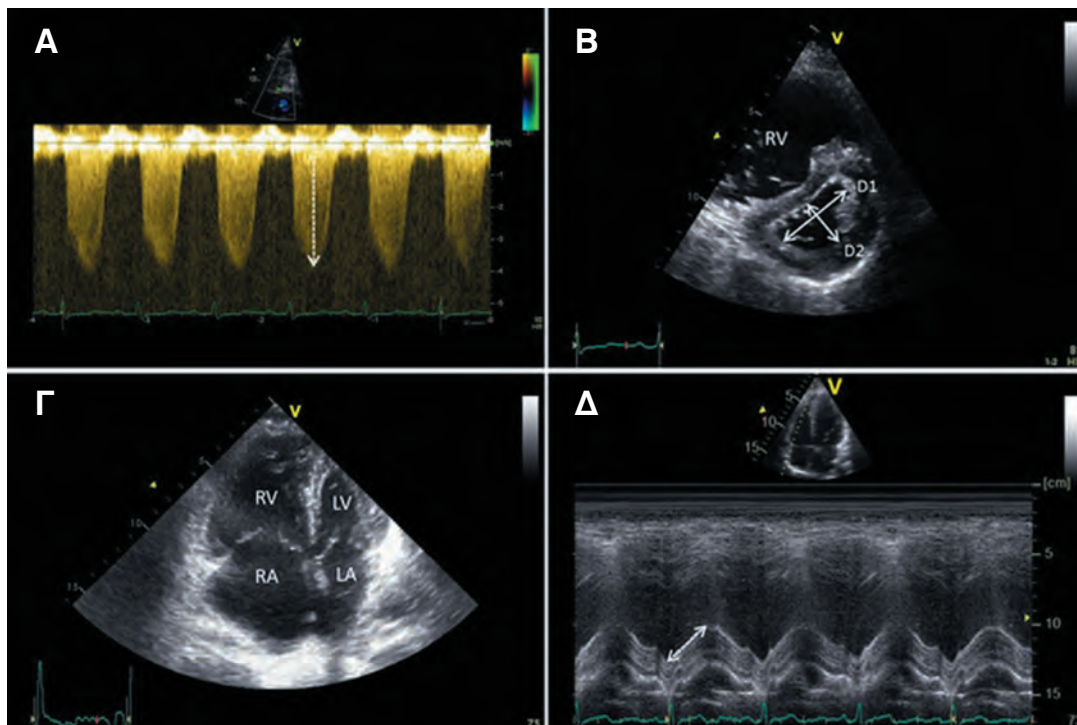
**Εικόνα 5.** Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα σε ασθενή με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση. Παρατηρείται διάταση της πνευμονικής αρτηρίας και των κεντρικών της κλάδων και μεγάλη ελάττωση της περιφερικής αγγείωσης. Ο καρδιοθωρακικός δείκτης είναι φυσιολογικός.

που) και δεν υπάρχουν άλλα χαρακτηριστικά ΠΥ, β) πιθανή όταν η sPAP είναι  $\leq 36$  mmHg και υπάρχουν άλλα χαρακτηριστικά ΠΥ ή η sPAP είναι 37-50 mmHg, και γ) πολύ πιθανή όταν η sPAP είναι  $>50$  mmHg.<sup>12</sup>

Από την εξέταση των αερίων του αίματος συχνά διαπιστώνεται χρόνια αναπνευστική αλκάλωση και υποξυγοναιμία λόγω της δυσαρμονίας αερισμού-αιμάτωσης, ενώ στις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων διαπιστώνεται ήπιος περιοριστικό σύνδρομο και χαμηλή ικανότητα διάχυσης.

Το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης χρησιμεύει στη διαφορική διάγνωση της ΠΑΥ από τη χρόνια θρομβοεμβολική νόσο. Όταν η εξέταση εμφανίζει τμηματικές ή υποτμηματικές διαταραχές της αιμάτωσης, οι οποίες παρατηρούνται και στη χρόνια θρομβοεμβολική νόσο των μεγάλων αγγείων, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε αγγειογραφία της πνευμονικής αρτηρίας. Όταν πρόκειται για ΠΑΥ παρατηρείται στην κλασική (με δεξιό καθετηριασμό) αγγειογραφία της πνευμονικής το χαρακτηριστικό «κλάδεμα» των περιφερικών κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας, ενώ όταν πρόκειται για χρόνια θρομβοεμβολική νόσο παρατηρούνται γραμμικές διαυγάσεις των λοβαίων και τμηματικών κλάδων, ανωμαλίες του περιγράμματος του αυλού και απόφραξη των λοβαίων αρτηριών στην έκφυσή τους.<sup>13</sup>

Σήμερα, σημαντικές πληροφορίες λαμβάνονται αναίμακτα από την υπολογιστική αξονική τομογραφία και την υπολογιστική αξονική πνευμονική αγγειογραφία με τις οποίες καθίσταται δυνατή η απεικόνιση του πνευμονικού αρτηριακού δένδρου (**Εικ. 7, Εικ. 8, Εικ. 8α**). Στην προκειμένη περίπτωση, στα τυπικά ευρήματα στους ασθενείς με ΠΥ περιλαμβάνονται η διάταση των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων και η επιπέδωση/οπίσθια προβολή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Επιπρόσθετα, συχνά παρατηρούνται αύξηση



**Εικόνα 6.** Ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα στην πνευμονική υπέρταση. Α. Ρεύμα παλινδρόμησης διαμέσου της τριγλώχινας στο συνεχές Doppler. Η μέγιστη ταχύτητα ανέρχεται σε 4,0 m/sec. Β. Συστολική επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Ο δείκτης εκκεντρότητας (D1/D2) υπερβαίνει το 1 και αυτό είναι ενδεικτικό αύξησης της πίεσης στη δεξιά κοιλία. Γ. Κορυφαία προβολή 4 κοιλοτήτων, στην οποία φαίνεται η διατεταμένη δεξιά κοιλία (RV) που σχηματίζει την κορυφή και η μικρή αριστερή κοιλία (LV). Δ. Ηχοκαρδιογράφημα M-mode του τριγλωχινικού δακτυλίου. Η συστολική κίνηση προς την κορυφή (συστολική μετατόπιση του επιπέδου του τριγλωχινικού δακτυλίου, TAPSE) είναι 28 mm και είναι ενδεικτική φυσιολογικής λειτουργικότητας. LA: αριστερός κόλπος, RA: δεξιός κόλπος. Από: *Haeck MLA, Vliegen HW. Heart 2015;101:311–319, με άδεια.*

της διαμέτρου της πνευμονικής αρτηρίας, η οποία ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη από εκείνη της αορτής, υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας, υποκείμενη πνευμονοπάθεια, διάταση του αριστερού κόλπου με φυσιολογική δεξιά κοιλία σε περιπτώσεις που η ΠΥ οφείλεται σε πάθηση της αριστερής καρδιάς, παρεγχυματική αιμάτωση που μοιάζει με «μωσαϊκό» στις περιπτώσεις με χρόνια θρομβοεμβολική νόσο, συγγενείς καρδιοπάθειες, διατεταμένος οισοφάγος στη συστηματική σκλήρυνση και σπληνομεγαλία με πυλαιοσπληνική υπέρταση.<sup>14</sup>

Η πνευμονική αγγειογραφία με μαγνητικό συντονισμό συμπληρώνει σε ορισμένες περιπτώσεις την αξονική πνευμονική αγγειογραφία στην προεγχειρητική διερεύνηση των ασθενών με χρόνια θρομβοεμβολική νόσο (βλέπε συνέχεια), ενώ είναι τόσο ευαίσθητη όσο το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης στην ανίχνευση των διαταραχών της αιμάτωσης.<sup>14</sup>

**6. Αξιολόγηση της βαρύτητας της πάθησης.** Η βαρύτητα της πάθησης αξιολογείται από τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, τους βιοδείκτες, και τα αποτελέσματα του δεξιού καθετηριασμού.<sup>15</sup> Επίσης, πολύ χρήσιμες είναι και οι πληροφορίες αναφορικά με τη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας που λαμβάνονται με την ηχοκαρδιογραφία.

**6.1. Λειτουργική κατάσταση.** Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να προσδιοριστεί η λειτουργική κλάση με βάση τα κλινικά κριτήρια του Πίνακα 2. Όμως, αντικειμενικότερη αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης γίνεται με την καρδιοαναπνευστική κόπωση, το χαρακτηριστικό εύρημα

στην οποία είναι η ελάττωση του χρόνου κόπωσης συνοδευόμενη από ελάττωση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου και αύξηση του αερισμού. Επίσης, η δοκιμασία της εξάλεπτης βόδισης (six minute walk) είναι πολύ πρακτική για τον περιοδικό έλεγχο της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών και της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή.

**6.2. Βιοδείκτες.** Διάφοροι βιοδείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών με ΠΑΥ. Το ουρικό οξύ, η τροπονίνη T και κυρίως το BNP (>180 pg/mL) και το NT-proBNP (>1400 pg/mL) θεωρούνται ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες της θνητότητας, ενώ πολλές μελέτες, στις οποίες δοκιμάζονται νεότεροι βιοδείκτες βρίσκονται σε εξέλιξη.<sup>16</sup> Πάντως, επειδή στην πλειονότητα των περιπτώσεων η προγνωστική αξία των βιοδεικτών εξετάστηκε σε αναδρομικές μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών, η χρησιμοποίησή τους στην καθημερινή κλινική πράξη πρέπει να γίνεται με προσοχή.

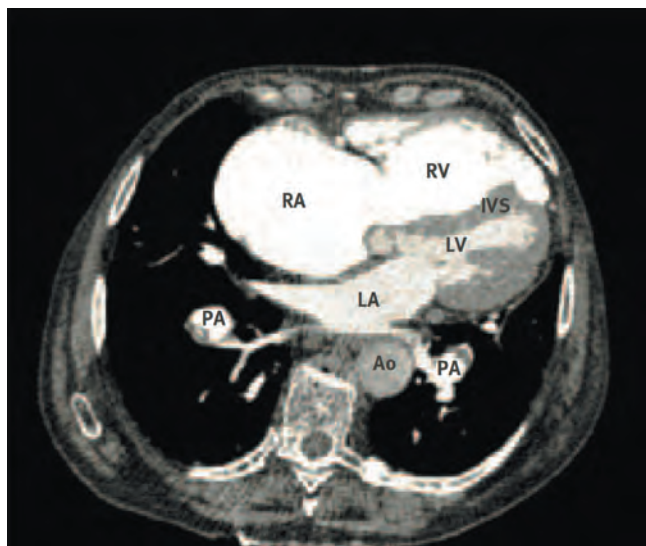
**6.3. Δεξιός καρδιακός καθετηριασμός.** Είναι μία από τις σημαντικότερες εξετάσεις. Επιβεβαιώνει οριστικά τη διάγνωση της ΠΥ (Εικ. 9), επιτρέπει τον ακριβή υπολογισμό των αιμοδυναμικών παραμέτρων στη δεξιά κοιλία και την πνευμονική κυκλοφορία, συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση των διάφορων κατηγοριών ΠΥ (Πίν. 3) και καθιστά δυνατή την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος από τις μεταβολές των αιμοδυναμικών παραμέτρων με την εφαρμοζόμενη θεραπεία.<sup>17</sup>

Κατά τη διάρκεια του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού



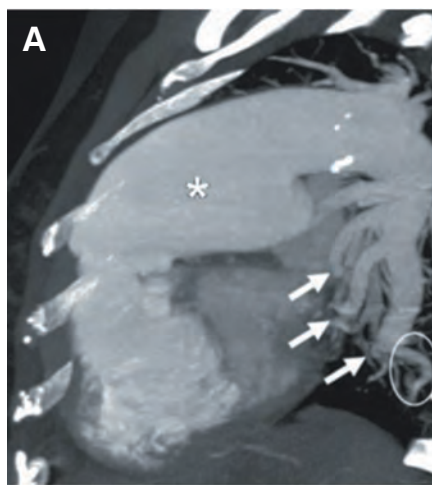
**Εικόνα 7.** Αγγειογραφικά χαρακτηριστικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ). Η δεξιά πνευμονική αρτηρία είναι ελαφρά διατεταμένη και οι κλάδοι της που αιματώνουν τον άνω και μέσο λοβό εμφανίζουν αραιή διακλάδωση. Αντίθετα, η αιμάτωση του κάτω λοβού είναι φυσιολογική. Ανομοιογενείς διαταραχές της αιμάτωσης δεν είναι σπάνιες στην ΠΑΥ. Από: *Soto B, Kassner EG, Baxley WA. Imaging of cardiac disorders (Vol 2). Gower Medical Publishing, New York, 1992.*

πρέπει να γίνει έλεγχος για την παρουσία ή όχι αριστερο-δεξιάς διαφυγής με υπολογισμό του κορεσμού οξυγόνου στις κεντρικές φλέβες, το δεξιό κόλπο, τη δεξιά κοιλία και την πνευμονική αρτηρία. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στη μέτρηση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών που γίνεται στο τέλος της συστολής. Τέλος, κα-



**Εικόνα 8.** Αξιολόγηση της πνευμονικής υπέρτασης με αξονική τομογραφία. Παρατηρείται διάταση των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, επιπέδωση / οπίσθια προβολή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, χρόνια θρομβοεμβολική νόσος στις πνευμονικές αρτηρίες και των δύο κατώτερων λοβών και φυσιολογικό μέγεθος του αριστερού κόλπου. Αο: αορτή, ΡΑ: πνευμονική αρτηρία, ΛΑ: αριστερός κόλπος, ΡΑ: δεξιός κόλπος, ΡV: δεξιά κοιλία, ΛV: αριστερή κοιλία, ΙVΣ: μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Από: *Kiely DG, et al. BMJ 2013;346:31-5, με άδεια.*

**Εικόνα 8α.** Γυναίκα 45 ετών με ιδιοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Παρόμοια ευρήματα στην προβολή μέγιστης έντασης (maximum intensity projection, MIP) που ελήφθη με πολυεπίπεδη υπολογιστική αξονική τομογραφία (MDCTA) (Α), στην προβολή MIP που ελήφθη με μαγνητική αγγειογραφία (magnetic resonance angiography, MRA) (Β), στην πολυεπίπεδη ανακατασκευή (multiplanar reconstruction, MPR) την προερχόμενη από τη MDCTA (Γ) και τη MPR την προερχόμενη από τη MRA. Διακρίνονται διάταση του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας (άσπρος αστερίσκος) και της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας (μαύρος αστερίσκος), «κλάδεμα» των εγγύς αρτηριών (άσπρα βέλη στα Α και Β), αραιώση της περιφερικής αγγείωσης και οφιοειδής πορεία των αγγείων (άσπροι κύκλοι στα Α και Β). Από: *Junqueira FP, et al., Br J Radiol. 2012;85(1019): 1446-1456.*



**Πίνακας 2.** Προσδιορισμός λειτουργικής κλάσης των ασθενών με πνευμονική υπέρταση με βάση τα κριτήρια του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας

**Κλάση I**

Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση (ΠΥ), στους οποίους η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί την εμφάνιση συμπτωμάτων.

**Κλάση II**

Ασθενείς με ΠΥ και μικρό περιορισμό της συνήθους φυσικής δραστηριότητας. Στην ηρεμία δεν εμφανίζονται συμπτώματα αλλά η συνήθης φυσική δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση, προκάρδιο άλγος ή προλιποθυμία (προσυγκοπτικό επεισόδιο).

**Κλάση III**

Ασθενείς με ΠΥ και μεγάλο περιορισμό της συνήθους φυσικής δραστηριότητας. Στην ηρεμία δεν εμφανίζονται συμπτώματα αλλά μικρότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση, προκάρδιο άλγος ή προλιποθυμία (προσυγκοπτικό επεισόδιο).

**Κλάση IV**

Ασθενείς με ΠΥ που εμφανίζουν συμπτώματα σε κάθε δραστηριότητα. Οι ασθενείς αυτοί έχουν συμπτώματα και σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Δύσπνοια ή κόπωση ενδέχεται να υπάρχουν στην ηρεμία και επιδεινώνονται με κάθε δραστηριότητα.

τά τη διάρκεια του δεξιού καθετηριασμού γίνεται και η δοκιμασία αντιδραστικότητας, η οποία έχει μεγάλη σημασία για το σχεδιασμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης (βλέπε συνέχεια).

Στον **Πίνακα 4** συνοψίζεται η μεθοδολογία προσδιορισμού του κινδύνου που διατρέχει ένας ασθενής με ΠΑΥ με βάση τα προαναφερθέντα.

**7. Θεραπεία**

**7.1. Γενικά μέτρα.** Πρέπει να εφαρμόζονται σε όλους τους ασθενείς και περιλαμβάνουν τον περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας, την αποφυγή φαρμάκων που ενδέχεται να αυξήσουν την πίεση στην πνευμονική κυκλοφορία (π.χ. αγγειοδραστικά αποσυμφορητικά ή β-αναστολείς) και την αποφυγή της έκθεσης σε χαμηλή συγκέντρωση πε-

ριβαλλοντικού οξυγόνου (π.χ. μεγάλο υψόμετρο, αεροσκάφη χωρίς σύστημα ελέγχου της πίεσης του οξυγόνου). Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποφεύγεται, διότι η αναμενόμενη αμέσως μετά τον τοκετό αιμοδυναμική επιβάρυνση δεν γίνεται καλά ανεκτή. Ως εκ τούτου, όλες οι ευρισκόμενες σε αναπαραγωγική ηλικία γυναίκες πρέπει να υποβάλλονται σε κάποια μορφή αντισύλληψης, όχι όμως με αντισυλληπτικά δισκία, διότι αυτά αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης.

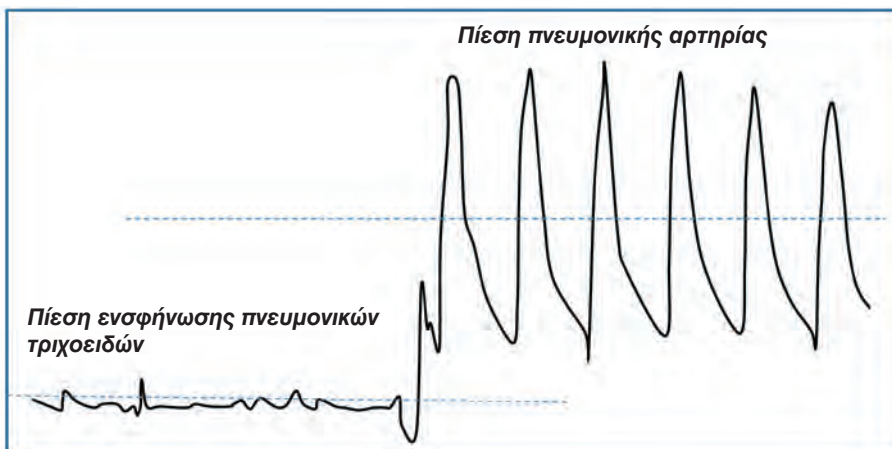
**7.2. Φαρμακευτική αγωγή.** Στους ασθενείς χορηγούνται διουρητικά για την ελάττωση της συμφόρησης στην πνευμονική κυκλοφορία και τις περιφερικές φλέβες, καθώς επίσης κουμαρινικά αντιπηκτικά (INR:1,5-2,5) για την πρόληψη των *in situ* θρομβώσεων στην πνευμονική κυκλοφορία και των εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεων. Οξυγόνο χορηγείται στις περιπτώσεις με υποξυγοναιμία.<sup>15</sup>

Το 10% περίπου των ασθενών με ΠΑΥ ωφελείται από τη χορήγηση μεγάλων δόσεων *ανταγωνιστών του ασβεστίου* (π.χ. διλτιαζέμη τιτλοποιούμενη μέχρι 480-720 mg την ημέρα ή νιφεδιπίνη τιτλοποιούμενη μέχρι 60-120 mg την ημέρα), οι οποίοι ελαττώνουν την πίεση στην πνευμονική κυκλοφορία προκαλώντας αγγειοδιαστολή και αυξάνουν την ανοχή στην κόπωση και την επιβίωση. *Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με ΠΑΥ πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασία αντιδραστικότητας κατά τη διάρκεια δεξιού καρδιακού καθετηριασμού, στην οποία διερευνώνται οι αιμοδυναμικές μεταβολές ύστερα από οξεία χορήγηση αγγειοδιασταλτικών (οξειδίου του αζώτου, εποπροστενόλης ή αδενοσίνης) και θεραπεία με ανταγωνιστές του ασβεστίου να επιχειρηθεί μόνο σε εκείνους που εμφανίζουν ελάττωση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας κατά 10 mmHg ή περισσότερο και σε επίπεδα κάτω από 40 mmHg χωρίς ελάττωση της καρδιακής παροχής (Εικ. 10).*<sup>18</sup>

Η χορήγηση ανταγωνιστών του ασβεστίου αντενδείκνυται στους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς καθώς και σε εκείνους με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.

Για τους συμπτωματικούς ασθενείς (κατηγορία NYHA III ή IV) που δεν εμφανίζουν ικανοποιητική ανταπόκριση στην οξεία χορήγηση αγγειοδιασταλτικών ή ικανοποιητική ανταπόκριση στους ανταγωνιστές του ασβεστίου χορηγούνται 3 κατηγορίες φαρμάκων που δρουν σε διαφορετικές παθογενετικές οδούς.

Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας και τον κίνδυνο που διατρέχει ο ασθε-



**Εικόνα 9.** Ευρήματα δεξιού καρδιακού καθετηριασμού σε ασθενή με ιδιοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η πίεση ενσφίνωσης των πνευμονικών τριχοειδών είναι φυσιολογική (12 mmHg), ενώ η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας πολύ αυξημένη (συστολική 100 mmHg, διαστολική 30 mmHg, μέση  $\approx$ 54 mmHg).

**Πίνακας 3.** Αιμοδυναμικός ορισμός της πνευμονικής υπέρτασης

Ορισμός	Χαρακτηριστικά	Κατηγορία
<b>Πνευμονική υπέρταση</b>	mPAP $\geq$ 25 mmHg	Όλες οι κατηγορίες
<b>Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση</b>	mPAP $\geq$ 25 mmHg PCWP $\leq$ 15 mmHg CI: φυσιολογικός ή ελαττωμένος	1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) 3. ΠΑΥ στο έδαφος πνευμονοπάθειας 4. Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση 5. ΠΑΥ ασαφούς αιτιολογίας
<b>Πνευμονική φλεβική υπέρταση</b>	mPAP $\geq$ 25 mmHg PCWP $>$ 15 mmHg CI: φυσιολογικός ή ελαττωμένος	2. Πνευμονική υπέρταση στο έδαφος πάθησης της αριστερής καρδιάς
<b>Παθητική Αντιδραστική</b>	TPG $\leq$ 15 mmHg TPG $>$ 15 mmHg	

mPAP: μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας, PCWP: πίεση ενσφίγωσης πνευμονικών τριχοειδών, CI: δείκτης καρδιακής παροχής, TPG: διαπνευμονική κλίση πίεσης (mPAP- PCWP)

**Πίνακας 4.** Παράγοντες που καθορίζουν την πρόγνωση στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.\*

Παράγοντες	Μικρός κίνδυνος (καλή πρόγνωση)	Μεγάλος κίνδυνος (κακή πρόγνωση)
Κλινικά ευρήματα δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας	Όχι	Ναι
Επιδείνωση συμπτωματολογίας	Προοδευτική	Ταχεία
Λειτουργική κλάση κατά ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας)	II, III	IV
Απόσταση που διανύθηκε στη δοκιμασία εξάλεπτης βάδισης	$>$ 400 m	$<$ 300 m
Καρδιοαναπνευστική κόπωση	Μέγιστη VO <sub>2</sub> $>$ 10,4 mL/kg/λεπτό	Μέγιστη VO <sub>2</sub> $<$ 10,4 mL/kg/λεπτό
Ηχωκαρδιογραφία	Ήπια δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας	Περικαρδιακό υγρό, σοβαρή διάταση/δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας, διάταση δεξιού κόλπου
Δεξιός καθετηριασμός	Πίεση δεξιού κόλπου $<$ 10 mmHg, καρδιακός δείκτης $>$ 2,5 L/λεπτό/m <sup>2</sup>	Πίεση δεξιού κόλπου $>$ 20 mmHg, καρδιακός δείκτης $<$ 2,0 L/λεπτό/m <sup>2</sup>
BNP	Μικρή αύξηση	Σημαντική αύξηση

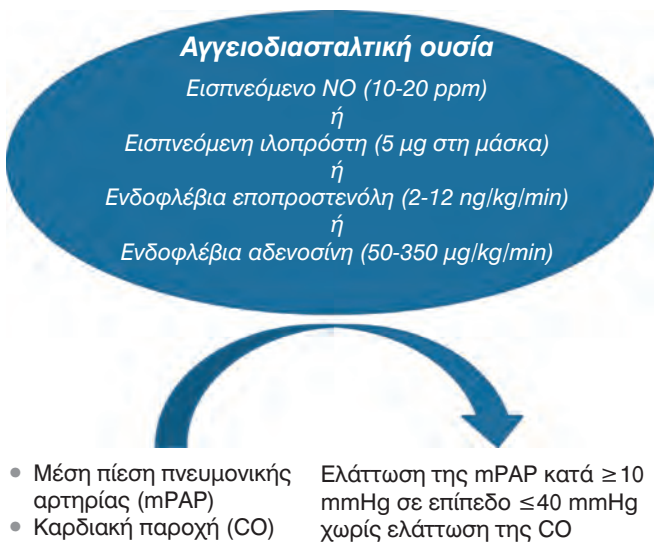
\*: στοιχεία υπάρχουν κυρίως για την ιδιοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, VO<sub>2</sub>: κατανάλωση οξυγόνου. Από: McLaughlin VV, et al. *Circulation* 2009;119:2250-94.

νης (Πίν. 5). Σε γενικές γραμμές ισχύει, ότι οι θεραπείες από το στόμα χορηγούνται στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου, ενώ οι θεραπείες με προστενοειδή στους βαριά συμπτωματικούς (κλάση III ή IV), υψηλού κινδύνου ασθενείς.<sup>19</sup> Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στη μονοθεραπεία απαιτείται η επιπρόσθετη χορήγηση ενός ή και δύο φαρμάκων από διαφορετικές κατηγορίες. Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθεί, ότι ολοένα και περισσότεροι ειδικοί υποστηρίζουν την εξαρχής χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων από δύο ή περισσότερες κατηγορίες.<sup>20</sup> Τέλος, στους ασθενείς που παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη βέλτιστη ενδοφλέβια φαρμακευτική αγωγή πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο κολπικής διαφραγματοστομίας ή μεταμόσχευσης πνευμόνων.<sup>1,3</sup>

**7.2.1. Προστακυκλίνες.** Έχουν ισχυρές αγγειοδιασταλτικές, αντιαιμοπεταλιακές και αντιυπερπλαστικές ιδιότητες και η ενδογενής σύνθεσή τους είναι ελαττωμένη στους ασθενείς με ΠΑΥ. Οι προστακυκλίνες χορηγούνται παρεντερικά (εν-

δοφλεβίως ή υποδορίως) και ως εισπνεόμενα, ενώ εξετάζονται σε τρέχουσες μελέτες ανάλογά τους από το στόμα.<sup>21</sup> Η εποπροστενόλη είναι το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία της ΠΑΥ. Έχει βραχεία ημιπερίοδο ζωής (3-5 λεπτά) και χορηγείται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. Η τρεπροστινίλη είναι ανάλογο της εποπροστενόλης με μακρύτερη ημιπερίοδο ζωής (4,5 ώρες) και χορηγείται ενδοφλεβίως ή υποδορίως.<sup>22</sup> Ως εισπνεόμενα χορηγούνται η τρεπροστινίλη και η ιλοπρόστη που απαιτούν επανειλημμένες λήψεις ημερησίως.

**7.2.2. Ανταγωνιστές της ενδοθηλίνης.** Η ενδοθηλίνη-1 είναι μία ισχυρή αγγειοσυσπαστική και μιτογόνο ουσία, της οποίας τα επίπεδα είναι αυξημένα και οι υποδοχείς υπερεκφράζονται στην ΠΑΥ.<sup>23</sup> Τα χορηγούμενα από το στόμα φάρμακα μποσεντάνη και αμπρισεντάνη βελτιώνουν την ικανότητα για άσκηση, τη λειτουργική ικανότητα και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και αυξάνουν το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση κλινικής επιδείνωσης. Αυξήσεις των



**Εικόνα 10.** Θετική δοκιμασία αντιδραστικότητας κατά τη διάρκεια δεξιού καρδιακού καθετηριασμού.

τρανσαμινασών είναι συχνές και για το λόγο αυτό απαιτείται η εξέτασή τους κάθε μήνα. Τόσο η μοπρεσεντάνη όσο και η αμπρισεντάνη προκαλούν ελάττωση της αιμοσφαιρίνης της τάξης του 1 g/dL. Και τα δύο φάρμακα είναι δυνητικά τερατογόνα και οι γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας που τα λαμβάνουν πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασία κύησης κάθε μήνα.

**7.2.3. Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5 (ΑΦ5).** Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής ενισχύουν τη δράση του cGMP εμποδίζοντας τη διάσπασή του.<sup>24</sup> Οι χορηγούμενοι από το στόμα ΑΦ5 σιλδεναφίλη και ταλαδαφίλη βελτιώνουν την ικανότητα για άσκηση και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους στους ασθενείς με ΠΑΥ. Επισημαίνεται, ότι η συγχορήγησή τους με νιτρώδη είναι δυνατό να προκαλέσει σοβαρή υπόταση και οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται γι' αυτό.

**7.2.4. Νεότερα φάρμακα.** Η *μασιτεντάνη* είναι ένας διπλός αναστολέας των υποδοχέων της ενδοθηλίνης, ο οποίος σε μία πρόσφατη κλινική μελέτη επί 250 συμπτωματικών ασθενών με ΠΑΥ ελάττωσε τη νοσηρότητα και τη θνητότητα.<sup>25,26</sup> Επίσης, η *ριοσιγουάτη*, ένας διεγέρτης της σύνθεσης της διαλυτής γουανυλικής κινάσης, βελτίωσε σημαντικά τη λειτουργική ικανότητα και τα συμβάματα σε μία κλινική μελέτη επί 443 ασθενών με ΠΑΥ χορηγούμενη τόσο ως μονοθεραπεία όσο και επιπρόσθετα των ανταγωνιστών της ενδοθηλίνης ή των προστακυκλινών.<sup>27</sup>

## Πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε πάθηση της αριστερής καρδιάς (Κατηγορία II)

Η πνευμονική υπέρταση (ΠΥ) η οφειλόμενη σε πάθηση της αριστερής καρδιάς (ΠΥακ) αποτελεί τη συχνότερη κατηγορία ΠΥ και οφείλεται στις παθήσεις που προκαλούν αύξηση της διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου (π.χ. διαστολική ή συστολική καρ-

διακή ανεπάρκεια) ή μόνο της πίεσης του αριστερού κόλπου (π.χ. στένωση της μιτροειδούς).

**1. Επιδημιολογικά δεδομένα.** Ο επιπολασμός της ΠΥακ στους ασθενείς με διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια (καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης) κυμαίνεται από 50% έως >80%,<sup>28,29</sup> ενώ στους ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης) από 16% έως 63%.<sup>30</sup> Η ευρεία διακύμανση του επιπολασμού της ΠΥακ στις διάφορες κλινικές μελέτες οφείλεται σε διαφορές ως προς τα χρησιμοποιηθέντα διαγνωστικά κριτήρια και τα χαρακτηριστικά του υπό εξέταση πληθυσμού. Ο επιπολασμός της ΠΥακ στους ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας ανέρχεται σε 73%,<sup>31</sup> ενώ στους ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι μικρότερος (30-50%).<sup>32</sup>

**2. Παθοφυσιολογία.** Η παθοφυσιολογία της ΠΥακ δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί και είναι πιθανότατα πολυπαραγοντική.<sup>33</sup> Αρχικά παρατηρείται αύξηση της πίεσης του αριστερού κόλπου, η οποία μεταδίδεται παθητικά στις πνευμονικές φλέβες. Η εμμένουσα αύξηση της πνευμονικής φλεβικής πίεσης προκαλεί κατακερματισμό των κυψελιδοτριχοειδικών τοιχωμάτων (*κυψελιδοτριχοειδική ανεπάρκεια φόρτισης*) που έχει ως αποτέλεσμα τη διαρροή υγρού από τα τριχοειδή και την πρόκληση οξέος κυψελιδικού οιδήματος. Όταν τα προαναφερθέντα εμφανίζονται οξέως η κατάσταση είναι αναστρέψιμη.<sup>33,34</sup> Όταν η αύξηση της πνευμονικής φλεβικής πίεσης εμμένει, η κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη υφίσταται αναδιαμόρφωση που χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη εναπόθεση κολλαγόνου τύπου IV. Οι εν λόγω δομικές διαταραχές αυξάνουν την εμπέδηση (impedance) στη μεταφορά αερίων, προκαλώντας ελάττωση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων.<sup>35</sup> Επιπρόσθετα, η χρόνια αύξηση της πνευμονικής φλεβικής πίεσης και ως εκ τούτου της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία προκαλεί την εμφάνιση μορφολογικών αλλοιώσεων στις πνευμονικές φλέβες και αρτηρίες, στις οποίες περιλαμβάνονται η υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών των αρτηριολίων καθώς επίσης η υπερτροφία του μέσου χιτώνα και ο σχηματισμός νέου έσω χιτώνα στις περιφερικές πνευμονικές αρτηρίες.<sup>36</sup> Τέλος, παρατηρείται επικράτηση των αγγειοσυσπαστικών (π.χ. ενδοθηλίνη) έναντι των αγγειοδιασταλτικών (π.χ. NO) παραγόντων. Οι προαναφερθείσες δομικές και λειτουργικές διαταραχές στις πνευμονικές αρτηρίες και τα αρτηριόλια έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης και αποτελούν την *προτριχοειδική συνιστώσα* που σε συνδυασμό με την *παθητική συνιστώσα*, η οποία δημιουργείται από την παθητική ανάδρομη μεταβίβαση της αυξημένης πίεσης των πνευμονικών φλεβών καθορίζουν τη βαρύτητα της ΠΥ. Οι προϊούσες μορφολογικές διαταραχές στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο αντανακλώνται στις αιμοδυναμικές διαταραχές της πνευμονικής κυκλοφορίας. Έτσι, στο αρχικό, αναστρέψιμο στάδιο, η αύξηση της πίεσης στην πνευμονική κυκλοφορία είναι παθητική, οφειλόμενη στην αύξηση της πίεσης του αριστερού κόλπου που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης ενσφύωσης των πνευμονικών τριχοειδών (Pulmonary Capillary Wedge Pressure, PCWP >15 mmHg) χωρίς όμως αύξηση της διαπνευμονικής κλίσης πίεσης (μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας [mPAP] – PCWP <15 mmHg). Όμως, σε προχωρη-

**Πίνακας 5.** Φάρμακα που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης

Κατηγορία φαρμάκου	Παραδείγματα	Δοσολογία	Μηχανισμός δράσης	Σχόλια/Συνήθεις παρενέργειες
<b>Παράγωγα προστακυκλίνης</b>	Εποπροστενόλη	Έναρξη με 2 ng/kg/λεπτό IV και τιτλοποίηση ανάλογα με τα συμπτώματα.	Αυξάνει την ενδοκυττάρια σύνθεση cAMP	Πονοκέφαλος, ερυθρίαση προσώπου, πόνος στη γνάθο κατά τη μάζηση, ναυτία, διάρροια, ανορεξία, εξάνθημα, αρθραλγία. Κίνδυνος για λοιμώξεις οφειλόμενες στους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες που απαιτούνται για την έγχυση. Κίνδυνος κυτταρίτιδας και πόνου με υποδόριο έγχυση. Βήχας ενδέχεται να παρατηρηθεί με την εισπνεόμενη θεραπεία.
	Ιλοπρόστη	2,5-5 mcg εισπνεόμενα 6-9 φορές ημερησίως		
	Τρεπροστινίλη	SC ή IV: αρχικά έγχυση 1,25 ng/kg/λεπτό και τιτλοποίηση ανάλογα με τα συμπτώματα. Εισπνοή: έναρξη με 18 mcg 4 φορές ημερησίως και τιτλοποίηση μέχρι 54 mcg 4 φορές ημερησίως.		
<b>Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης</b>	Αμπρισεντάνη	5-10 mg ημερησίως PO	Αναστολή των υποδοχέων της ενδοθηλίνης 1 στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων.	Αντενδείκνυται στην κύηση. Ηπατοτοξικότητα, κατακράτηση υγρών, πονοκέφαλος, αναιμία.
	Μποσεντάνη	62,5 mg 2 φορές ημερησίως PO για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 125 mg 2 φορές ημερησίως PO, εφόσον οι ηπατικές δοκιμασίες είναι φυσιολογικές.		
<b>Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5</b>	Σιλδεναφίλη	20 mg 3 φορές ημερησίως PO	Αναστολή της διάσπασης του cGMP στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων.	Πονοκέφαλος, ερυθρίαση προσώπου, δυσπεψία, επίσταξη, υπόταση κυρίως επί συγχορήγησης με νιτρώδη. Στις κλινικές μελέτες η σιλδεναφίλη έχει χορηγηθεί σε δόση μέχρι 80 mg 3 φορές ημερησίως PO
	Ταλαδαφίλη	40 mg μια φορά ημερησίως PO		

IV: ενδοφλεβίως, SC: υποδορίως, PO: από το στόμα. Από: Mandel J, Poch D. *Ann Intern Med* 2013;158:ITC5-1-16.

μένο στάδιο, οι δομικές διαταραχές των περιφερικών αρτηριών και των αρτηριολίων έχουν ως αποτέλεσμα η αυξημένη PCWP (>15 mmHg) να συνοδεύεται από αύξηση της διαπνευμονικής κλίσης πίεσης (mPAP – PCWP >15 mmHg) και της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (αντιδραστική ΠΥ [αΠΥ]). Η αΠΥ είναι αναστρέψιμη στους περισσότερους, αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς (π.χ. ύστερα από αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς). Η υποστροφή, όπως άλλωστε και η ανάπτυξη, των αποφρακτικών μορφολογικών αλλοιώσεων που παρατηρούνται εξαρτάται από την ιδιοσυστασία του κάθε ασθενούς. Η αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία είναι σε γενικές γραμμές ανάλογη της βαρύτητας της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Πάντως, σε ορισμένους ασθενείς παρατηρείται δυσανάλογη αύξηση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας σε σχέση με τη βαρύτητα της διαστολικής δυσλειτουργίας. Πράγματι, στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η ΠΥ αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα ακόμη και μετά από διόρθωση ως προς τη βαρύτητα της διαστολικής δυσλειτουργίας.<sup>37</sup> Η εγκατάσταση αΠΥ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας, η οποία αρχικά

υπερτρέφεται και στη συνέχεια διατείνεται και ανεπαρκεί. Η κάμψη της δεξιάς κοιλίας θεωρείται ένας από τους δυσμενέστερους προγνωστικούς παράγοντες στους ασθενείς με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια.

**3. Διάγνωση.** Στα χαρακτηριστικά που πρέπει να εγείρουν την υποψία ΠΥ ακ περιλαμβάνονται η προχωρήμενη ηλικία (>65 ετών), η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος και η κολπική μαρμαρυγή.<sup>38</sup> Οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν συμπτώματα που δεν παρατηρούνται τόσο στις άλλες κατηγορίες ΠΥ, όπως η ορθόπνοια και η παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια. Η ακτινογραφία θώρακα δείχνει πνευμονική αγγειακή συμφόρηση, πλευριτική συλλογή, πνευμονικό οίδημα, ενώ το ηλεκτροκαρδιογράφημα υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αποκλεισμό του αριστερού σκέλους ή εμφραγμα του μυοκαρδίου. Το ηχοκαρδιογράφημα (δισδιάστατο ή τρισδιάστατο, Doppler) συμβάλλει στη διάγνωση και την αξιολόγηση της βαρύτητας της διαστολικής ή συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, αναδεικνύοντας τις μορφολογικές διαταραχές και καθιστώντας δυνατή τη διενέργεια «αναίμακτου δεξιού καθετηριασμού» (βλέπε σελίδα 128). Στις περιπτώσεις που παρά την κλινική εξέταση και τον αναίμακτο εργαστηριακό έλεγχο

εξακολουθούν να παραμένουν διαγνωστικές αμφιβολίες, απαιτείται δεξιά καρδιακός καθετηριασμός.

**4. Θεραπεία.** Η εμφάνιση ΠΥ στους ασθενείς με πάθηση της αριστερής καρδιάς θεωρείται επιπλοκή και ως εκ τούτου η θεραπεία έχει ως στόχο την υποκείμενη καρδιακή πάθηση και όχι την ελάττωση της πίεσης στην πνευμονική κυκλοφορία. Η βέλτιστη θεραπεία της συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας (καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης) περιλαμβάνει τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (εναλλακτικά αναστολέων των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης II), β-αναστολέων (κατά προτίμηση καρβεδιλόλη ή νεπιβολόλη), ανταγωνιστών της αλδοστερόνης, διουρητικών καθώς επίσης, σε επιλεγμένα περιστατικά, τον ανασυγχρονισμό και την εμφύτευση καρδιοανατάκτη-απινιδωτή. Η βέλτιστη θεραπεία της διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας (καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης) δεν έχει αποσαφηνιστεί. Πάντως, οι περισσότεροι συμφωνούν, ότι πρέπει κυρίως να στοχεύει στον αυστηρό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας, συνεπικουρούμενο από περιστασιακή χορήγηση διουρητικών.

Διάφορα φάρμακα που είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, όπως τα ανάλογα της προστακυκλίνης και οι ανταγωνιστές της ενδοθελίνης, δοκιμάστηκαν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και απογοήτευσαν λόγω της αύξησης της θνητότητας, των εισαγωγών στο νοσοκομείο και της κατακράτησης υγρών.<sup>39,40</sup> Αναφορικά με τους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5, αν και μία μικρή μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε σιλδεναφίλη, έδειξε βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και της λειτουργικής ικανότητας, τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε μια μεγαλύτερη μελέτη.<sup>41</sup> Η επίδραση της αιτιολογικής θεραπείας στην υποστροφή της ΠΥ έχει μελετηθεί στους ασθενείς με βαλβιδοπάθεια της αριστερής καρδιάς. Ειδικότερα, ύστερα από χειρουργική ή επεμβατική διόρθωση των μιτροειδοπαθειών, η πίεση στην πνευμονική αρτηρία συχνά επιστρέφει στο φυσιολογικό. Αυτό συμβαίνει αμέσως μετά την επέμβαση ή μέσα στους επόμενους 6 μήνες.

## Πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε χρόνια πνευμονοπάθεια και / ή υποξία (Κατηγορία III)

Πνευμονική υπέρταση (ΠΥ) αναπτύσσεται συχνά στο έδαφος παρεγχυματικών πνευμονοπαθειών ή χρόνιας υποξαιμίας. Παθήσεις, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η διάμεση πνευμονοπάθεια και ορισμένες αναπνευστικές διαταραχές μεικτού, περιοριστικού αποφρακτικού τύπου, συχνά συνοδεύονται από ΠΥ και συνιστούν ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πράξη.

**1. Επιδημιολογικά δεδομένα.** Η ΠΥ στις χρόνιες πνευμονοπάθειες είναι συχνή και συνήθως ήπια ή μέτρια σε βαρύτητα. Σοβαρή ΠΥ παρατηρείται στο 5%-13,5% των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το 10%-84% εκείνων με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και ο επιπολασμός της εξαρτάται από τη βαρύτητα της υποκείμενης

νόσου.<sup>42,43</sup> Σε μια μελέτη από τις ΗΠΑ με αντικείμενο τις εισαγωγές στο νοσοκομείο βρέθηκε, ότι το 26% της θνητότητας της οφειλόμενης σε ΠΥ παρατηρείται στο έδαφος χρόνιας αναπνευστικής νόσου.<sup>44</sup> Στο σημείο αυτό θα πρέπει να επισημανθεί, ότι στη μελέτη αυτή επρόκειτο για προτριχοειδική ΠΥ και συνεπώς υπήρχε αλληλοεπικάλυψη μεταξύ της κατηγορίας I και της κατηγορίας III σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, όπως για παράδειγμα στους ασθενείς με ΠΥ οφειλόμενη σε σκληρόδερμα που εμφανίζουν ποικίλλουσας βαρύτητας ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση.

**2. Παθοφυσιολογία.** Ανεξάρτητα από το υποκείμενο αίτιο, η αναπτυσσόμενη στο έδαφος χρόνιας πνευμονοπάθειας ΠΥ οφείλεται στην αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και των πιέσεων στην πνευμονική αρτηριακή κυκλοφορία, η οποία αποτελεί αγγειακό σύστημα υψηλής ροής, χαμηλών αντιστάσεων και μικρών πιέσεων για τρεις λόγους:

- Οι πνευμονικές αρτηρίες έχουν λεπτό τοίχωμα και μειωμένο μυϊκό τόνο.
- Η αγγειοκινητική επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι αμελητέα.
- Τα πνευμονικά αρτηριόλια και τα κυψελιδικά τριχοειδή δημιουργούν μεγάλη επιφάνεια διατομής και η κινητοποίησή τους, όταν απαιτηθεί, ενδέχεται να οδηγήσει στη μείωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων.

Η *κυψελιδική υποξία* αποτελεί το βασικότερο παθοφυσιολογικό υπόστρωμα για την ανάπτυξη πνευμονικής αγγειοσύσπασης και σημαντικό προσαρμοστικό μηχανισμό. Η εστιακή υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση μεγιστοποιεί την οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος, εκτρέποντας το αίμα από τις υποξικές προς τις καλύτερα αεριζόμενες ζώνες του πνευμονικού παρεγχύματος. Όμως, η διάχυτη κυψελιδική υποξία (π.χ. μερική τάση του O<sub>2</sub> στον κυψελιδικό αέρα <55 mmHg) οδηγεί σε εκτεταμένη πνευμονική αρτηριακή αγγειοσύσπαση και ΠΥ.<sup>45</sup> Η προκαλούμενη από την υποξία αγγειοσύσπαση αποδίδεται σε αναστολή των διαύλων K<sup>+</sup>, ελάττωση της σύνθεσης NO και αύξηση της σύνθεσης ενδοθελίνης-1.<sup>46,47,48</sup> Επίσης, η χρόνια υποξία προκαλεί αύξηση του πυρηνικού παράγοντα HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor-1),<sup>49</sup> ο οποίος αυξάνει την έκφραση του γονιδίου της ερυθροποιητίνης με αποτέλεσμα την εμφάνιση πολυερυθραιμίας και ως εκ τούτου την αύξηση της γλοιότητας του αίματος και την περαιτέρω αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία. Σε αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία οφειλόμενη σε αγγειοσύσπαση οδηγούν επίσης η υπερκαπνία και η οξέωση. Τέλος, υποστηρίζεται, ότι τα μιτοχόνδρια των λείων μυϊκών ινών της πνευμονικής αρτηρίας δρουν ως αισθητήρας οξυγόνου και προκαλούν την έναρξη υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης.<sup>50,51</sup>

Η ΠΥ από τη στιγμή που θα εγκατασταθεί αποτελεί μια αυτοανατροφοδοτούμενη κατάσταση, λόγω αναδιαμόρφωσης (remodeling) των πνευμονικών αρτηριών μεσολαβούμενη από αυξητικούς παράγοντες (PDGF-A, PDGF-B και VEGF).<sup>52,53</sup>

Οι τελευταίοι προκαλούν υπερτροφία του μέσου ιτόνα και μείωση της επιφάνειας διατομής των αγγείων.<sup>54</sup> Λόγω της ΠΥ, η δεξιά κοιλία παρουσιάζει αρχικά μια αργά εξελισσόμενη υπερτροφία και σε μεταγενέστερο στάδιο διάταση και συστολική δυσλειτουργία.

Το συχνά εμφανιζόμενο *περιφερικό οίδημα* οφείλεται σε: α) Διέγερση από την υπερκαπνία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης - αντιδιουρητικής ορμόνης με αποτέλεσμα την κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και νερού, και β) Μείωση της νεφρικής ροής του αίματος, της σπειραματικής διήθησης και της απέκκρισης  $\text{Na}^+$  στα ούρα. Τα προαναφερθέντα προκαλούν αύξηση της συστηματικής φλεβικής πίεσης και του όγκου του πλάσματος, αύξηση της συστηματικής τριχοειδικής πίεσης και διύδρωση υγρού στο διάμεσο χώρο.

**3. Κλινικές εκδηλώσεις.** Περιλαμβάνουν δύσπνοια στην προσπάθεια και στα προχωρημένα στάδια δύσπνοια στην ηρεμία, κυάνωση, άτυπα θωρακικά άλγη μυοσκελετικής αιτιολογίας λόγω κόπωσης των αναπνευστικών μυών και τυπική στηθάγχη, οφειλόμενη σε ισχαιμία της δεξιάς κοιλίας. Βήχας και εύκολη κόπωση αναφέρονται συχνά. Ορισμένοι ασθενείς με νυχτερινό κυψελιδικό υποαερισμό αναπτύσσονται στα πλαίσια του συνδρόμου της υπνικής άπνοιας παρουσιάζουν υπέρταση, πρωινή κεφαλαλγία και υπνηλία καθώς επίσης εύκολη κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Τέλος, πολλοί ασθενείς παραπονούνται για κοιλιακά άλγη, τα οποία οφείλονται σε συμφορητική ηπατομεγαλία και εντερική συμφόρηση.

Στη φυσική εξέταση συνήθως υπάρχουν, διάταση των σφαγίτιδων τόσο στην εισπνοή όσο και στην εκπνοή, θετική δοκιμασία ηπατοσφαγίτιδικής παλινδρόμησης, ψηλαφητή ώση της δεξιάς κοιλίας αριστερά παραστερνικά, αύξηση της έντασης του πνευμονικού στοιχείου του 2ου καρδιακού τόνου, ολοσυστολικό φύσημα ανεπάρκειας της τριγλώχινας στην εστία ακρόασης της τριγλώχινας ή υποξιοειδικά, διαστολικό φύσημα λειτουργικής ανεπάρκειας της πνευμονικής (φύσημα Graham-Steel), τρίτος καρδιακός τόνος προερχόμενος από τη δεξιά κοιλία και ηπατομεγαλία με ευαίσθητο, αποστρογγυλωμένο χείλος του ήπατος και συστολική έκπτυξη αυτού, οφειλόμενη σε βαριά ανεπάρκεια της τριγλώχινας. Τέλος, ασκίτης και περιφερικά οίδημα ανευρίσκονται στην πλειονότητα των ασθενών.

#### 4. Εργαστηριακά ευρήματα

**4.1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα.** Υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας, πνευμονικά P, άξονας  $\text{S}_1\text{Q}_3\text{T}_3$ , Κολπικές αρρυθμίες και ιδιαίτερα πολυεστιακή κολπική ταχυκαρδία.

**4.2. Ακτινογραφία θώρακα.** Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΠΥ στο έδαφος χρόνιας πνευμονοπάθειας έχουν παθολογική ακτινογραφία θώρακα. Η διάταση της δεξιάς κοιλίας αναγνωρίζεται από την εξάλειψη του οπισθοστερνικού πνευμονικού πεδίου στην πλάγια ακτινογραφία θώρακα. Η ΠΥ αναγνωρίζεται στην οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα από την παρουσία μεγαλοκαρδίας, προβολής του τόξου της πνευμονικής αρτηρίας στην αριστερή παρυφή της καρδιαγγειακής σκιάς, «κλαδέματος» των περιφερικών κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας και αυξημένης διαμέτρου της δεξιάς (>16 mm) και της αριστερής (>18 mm) πνευμονικής αρτηρίας.

**4.3. Ηχοκαρδιογράφημα.** Είναι σημαντική εξέταση για τη διάγνωση και την εκτίμηση της βαρύτητας της ΠΥ (βλέπε σελίδα 128). Πάντως, στους ασθενείς με χρόνια πνευμονοπάθεια υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες, καθώς ικανοποιητικό σήμα με Doppler από την τριγλώχινα βαλβίδα λαμβάνεται μόνο στο 38%-70% των περιπτώσεων.<sup>55,56,57</sup> Επιπρόσθετα,

κλινικές μελέτες, στις οποίες η υπολογιζόμενη με Doppler συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας συγκρίθηκε με την προσδιοριζόμενη με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό έδειξαν απόκλιση μεταξύ των δύο μεθόδων >10 mmHg στο 50% των περιπτώσεων.<sup>58,59</sup> Τέλος, στις μελέτες, στις οποίες ως ανώτατη τιμή μέγιστης διατριγλωχινικής ταχύτητας είχαν οριστεί τα 2,5-2,8 m/sec παρατηρήθηκαν 45-72% ψευδώς θετικά αποτελέσματα.<sup>58,60</sup>

#### 4.4. Λειτουργικές πνευμονικές εξετάσεις-αέρια αίματος.

Τα ευρήματα της σπειρομέτρησης και της πληθυσμογραφίας ολικού σώματος καθορίζονται από το είδος της υποκείμενης πνευμονοπάθειας και δεν επηρεάζονται ουσιαστικά από την παρουσία ΠΥ.<sup>61</sup> Ως πιθανές ενδείξεις ΠΥ θεωρούνται η ελάττωση της πνευμονικής διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) και η παρουσία σοβαρής υποξαιμίας. Τέλος, οι ασθενείς με χρόνια υποκαπνία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ΠΥ και η παρουσία έντονου υπεραερισμού δύναται να είναι ένδειξη σοβαρής ΠΥ.

**4.5. Υπολογιστική αξονική τομογραφία.** Είναι πολύ χρήσιμη για τη διάγνωση των διάμεσων πνευμονοπαθειών και του πνευμονικού εμφυσήματος.<sup>61</sup> Επιπρόσθετα, στην αξονική τομογραφία υπάρχουν ενδείξεις ΠΥ, όπως η αύξηση της διαμέτρου των κεντρικών πνευμονικών αρτηριών (>25 mmHg) και η παρουσία μορφολογικών διαταραχών της δεξιάς κοιλίας.

**4.6. Δεξιός καρδιακός καθετηριασμός.** Αποτελεί τη μοναδική εξέταση για την άμεση μέτρηση των πιέσεων στην πνευμονική αρτηρία, των ολικών και αρτηριακών πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών και της καρδιακής παροχής. Επίσης, συμβάλλει αποφασιστικά στη διαφορική διάγνωση της ΠΥ της οφειλόμενης σε χρόνια πνευμονοπάθεια από τη δευτεροπαθή ΠΥ την αναπτυσσόμενη στο έδαφος αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Στην προκειμένη περίπτωση, στην ΠΥ την οφειλόμενη σε χρόνια πνευμονοπάθεια η διαστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας κατά κανόνα είναι πολύ μεγαλύτερη από την πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, ενώ στην αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια η διαστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας είναι συνήθως παρόμοια με την πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών. Τέλος, ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός συμβάλλει στη διάκριση μεταξύ αγγειακών παθήσεων του πνευμονικού αρτηριακού δένδρου και διάμεσων πνευμονοπαθειών (στις πρώτες η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας είναι συνήθως πολύ ενώ στις δεύτερες μέτρια αυξημένη) και επιτρέπει τη μέτρηση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας κατά τη διάρκεια της κόπωσης (σε ορισμένους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια οι πιέσεις της πνευμονικής είναι φυσιολογικές στην ηρεμία και αυξάνονται σημαντικά στην κόπωση).

**5. Θεραπεία.** Η βελτίωση της υποξυγοναιμίας έχει μεγάλη σημασία για την πτώση των πιέσεων στην πνευμονική αρτηρία, τη μείωση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας και την αποκατάσταση (τουλάχιστον μερική) της λειτουργίας της. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τους εξής τρόπους:<sup>62</sup>

A. Θεραπεία της υποκείμενης πνευμονικής νόσου.

B. Οξυγονοθεραπεία (συνεχής και κατά τη διάρκεια του ύπνου).

Απόλυτες ενδείξεις για τη διενέργεια οξυγονοθεραπείας,

εφόσον οι ασθενείς είναι σταθεροποιημένοι για 3 εβδομάδες λαμβάνοντας τη βέλτιστη θεραπευτική αγωγή για την υποκείμενη πνευμονική νόσο, είναι οι ακόλουθες:<sup>63</sup>

- $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$  ή  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$
- $\text{PaO}_2 = 55-59 \text{ mmHg}$  ή  $\text{SaO}_2 \geq 89\%$  με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: περιφερικά οιδήματα λόγω δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, πνευμονικά Ρ στις κατώτερες απαγωγές ή δευτεροπαθή πολυερυθραιμία ( $\text{Ht} > 56\%$ ).

Για τη βελτίωση της υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης η  $\text{PaO}_2$  πρέπει να διατηρείται  $>60 \text{ mmHg}$ . Τα κορτικοστεροειδή βοηθούν τους ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια ή βρογχόσπασμο, ενώ σε εκείνους με εξάρσεις χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά. Η χρήση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων πρέπει να εξατομικεύεται. Η φυσικοθεραπεία και η αναπνευστική γυμναστική είναι χρήσιμες για την ενίσχυση των αναπνευστικών μυών και τη βελτίωση της παροχέτευσης των βρογχικών εκκρίσεων. Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να γίνεται εμβόλιο κατά της γρίπης μία φορά το χρόνο. Το κάπνισμα απαγορεύεται.

Στους ασθενείς με οιδήματα, ασκίτη και ηπατομεγαλία απαιτείται αγωγή με διουρητικά, κατά τη διάρκεια της οποίας θα πρέπει να γίνονται τακτικοί έλεγχοι για υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία και μεταβολική αλκάλωση. Πιθανές διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας πρέπει να διορθώνονται άμεσα.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση δεν φαίνεται να ωφελούν τους ασθενείς με ΠΥ οφειλόμενη σε χρόνια πνευμονοπάθεια,<sup>64</sup> ενώ οι απόψεις για τη χρησιμότητα της δακτυλίτιδας είναι αντικρουόμενες. Πάντως, υπάρχουν μελέτες που έδειξαν, ότι η δακτυλίτιδα βελτιώνει τη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, υπό την προϋπόθεση ότι θα ρυθμιστεί σωστά η δόση της.<sup>65</sup>

Η μεταμόσχευση πνευμόνων ή καρδιάς - πνευμόνων έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στα τελικά στάδια πολλών πνευμονικών νοσημάτων που επιπλέκονται από ΠΥ και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια (πρωτοπαθής ΠΥ, εμφύσημα, ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση και κυστική ίνωση).<sup>66</sup>

## Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (Κατηγορία IV)

Ως χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (ΠΥχθ) ορίζεται η παρουσία μέσης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία  $>25 \text{ mmHg}$  για χρονικό διάστημα  $>6$  μηνών σε ασθενείς με ιστορικό πνευμονικής εμβολής.<sup>67</sup>

**1. Επιδημιολογικά δεδομένα.** Εμφανίζεται στο 0,5%-3,8% των ασθενών ύστερα από ένα και στο 10% περίπου των ασθενών ύστερα από υποτροπιάζοντα επεισόδια ΠΕ.<sup>2,68</sup> Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση ΠΥχθ συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Η φυσική ιστορία της ΠΥχθ είναι δύσκολο να καθοριστεί, διότι σε αρκετούς ασθενείς η προηγούμενη ΠΕ είναι υποκλινική και η διάγνωση τίθεται αναδρομικά.

**2. Παθοφυσιολογία.** Η ΠΥχθ είναι αποτέλεσμα εμμένουσας μακροαγγειακής απόφραξης λόγω της ατελούς λύσης του θρόμβου ύστερα από ένα σοβαρό θρομβοεμβολικό

### Πίνακας 6. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης

#### Παράγοντες σχετιζόμενοι με την πνευμονική εμβολή

- Υποτροπιάζουσα πνευμονική εμβολή
- Παρουσία μεγάλου ελλείμματος αιμάτωσης κατά τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής
- Μικρή ή προχωρημένη ηλικία κατά τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής
- Συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας  $>50 \text{ mmHg}$  στο πρώτο επεισόδιο πνευμονικής εμβολής
- Εμμένουσα πνευμονική υπέρταση στο ηχωκαρδιογράφημα, 6 μήνες ύστερα από τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής

#### Χρόνιες ιατρικές καταστάσεις

- Μολύνσεις χειρουργικών αρτηριοφλεβωδών επικοινωνιών (shunts) καθώς επίσης ηλεκτροδίων βηματοδοτών ή απινιδωτών
- Ύστερα από σπληνεκτομή
- Χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις
- Θυρεοειδική θεραπεία υποκατάστασης
- Καρκίνος

#### Θρομβογόνοι παράγοντες

- Αντιπηκτικό λύκου ή αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα
- Αυξημένα επίπεδα παράγοντα VIII
- Δυσινωδογοναιμία

#### Γενετικοί παράγοντες

- Ομάδα αίματος στο σύστημα ABO που δεν περιλαμβάνει το O
- Πολυμορφισμοί του συστήματος HLA
- Παθολογική ενδογενής ινωδόλυση

Από: Piazza, Goldhaber S. N Engl J Med 2011;364:351-60.

επεισόδιο και αγγειοσύσπασης.<sup>67</sup> Τα προαναφερθέντα οδηγούν σε δευτεροπαθή αρτηριοπάθεια των μικρών αγγείων που χαρακτηρίζεται από: α) υπερτροφία του μέσου χιτώνα, β) υπερπλασία και πάχυνση του έσω χιτώνα, γ) σχηματισμό μικροθρόμβων, και δ) παρουσία πλεγματομορφων βλαβών (Εικ. 11). Η όλη διαδικασία εκτυλίσσεται σε υποπηγματικούς, τμηματικούς και λοβιαίους κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας και εξαπλώνεται ανάδρομα προκαλώντας απόφραξη, η οποία, όταν αφορά σε περισσότερο από το 40% της εγκάρσιας επιφάνειας του πνευμονικού αρτηριακού δένδρου συνοδεύεται από ΠΥ. Στην εξέλιξη της νόσου δύναται να συμβάλλει και η υποκλινική υποτροπή της θρομβοεμβολής ή in situ θρόμβωση της πνευμονικής αρτηρίας.<sup>69</sup>

**3. Κλινικές εκδηλώσεις.** Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι ασθενείς με ΠΥχθ μετά την πνευμονική εμβολή διανύουν μια ασυμπτωματική περίοδο, πάρα την παρουσία ΠΥ (honeymoon period). Τελικά, οι ασθενείς αναφέρουν προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια προσπάθειας, μειωμένη ανοχή στην κόπωση, θωρακικά άλγη ή τυπική στηθάγχη προσπάθειας, οφειλόμενη σε μυοκαρδιακή ισχαιμία της δεξιάς κοιλίας και προσυγκοπτικά ή συγκοπτικά επεισόδια. Στη φυσική εξέταση διαπιστώνονται διάταση των σφαγίτιδων, αύξηση της έντασης του πνευμονικού στοιχείου του δεύτερου καρδιακού τόνου, ολοσυστολικό φύσημα ανεπάρκειας της τριγλώχινας στο 4ο μεσοπλεύριο διάστημα αριστερά παραστερνικά που επιτείνεται στην εισπνοή, διαστολικό φύση-

μα λειτουργικής ανεπάρκειας της πνευμονικής στο σημείο του Erb, ψηλαφητή ώση της δεξιάς κοιλίας αριστερά παραστερνικά, οφειλόμενη σε υπερτροφία και διάταση αυτής, οιδήματα των κάτω άκρων, ασκίτης και ηπατομεγαλία. Στο 30% των ασθενών ακούγονται φυσημάτα στα πνευμονικά πεδία (λόγω στροβιλώδους ροής στα μερικά αποφραγμένα ή επανασηραγωθέντα πνευμονικά αγγεία). Το εύρημα αυτό είναι ειδικό και δεν παρατηρείται σε άλλες μορφές ΠΥ.

#### 4. Διάγνωση

**4.1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα.** Μη ειδικά ευρήματα αυξημένης φόρτισης της δεξιάς κοιλίας απαντώνται στο 72% των ασθενών περίπου.<sup>70</sup> Συχνά ευρήματα είναι τα αρνητικά κύματα T στις απαγωγές V<sub>1</sub>-V<sub>5</sub>, τα αρνητικά κύματα T στις απαγωγές II, III, aVF, τα πνευμονικά P και δεξιός άξονας >90°.

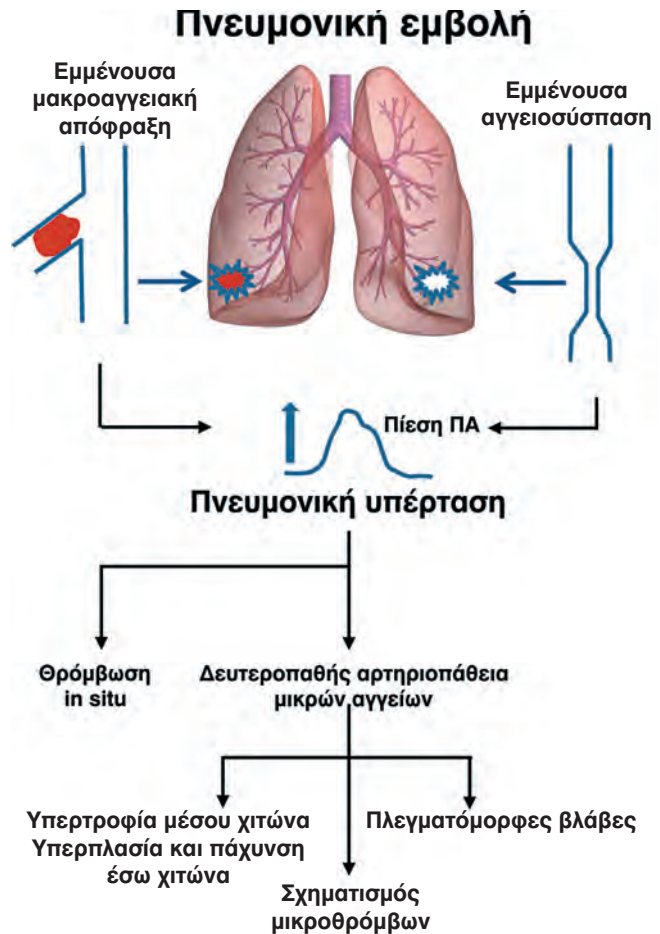
**4.2. Ακτινογραφία θώρακα.** Ενδέχεται να είναι φυσιολογική ή ενδεικτική ΠΥ με σημεία διάτασης των πνευμονικών αρτηριών, του δεξιού κόλπου, και της δεξιάς κοιλίας, η οποία καταλαμβάνει τον οπισθοστερνικό χώρο στην πλάγια ακτινογραφία. Σε ορισμένες περιπτώσεις ανευρίσκονται σημεία πνευμονικού εμφράκτου.

**4.3. Εξετάσεις με υπερήχους.** Το ηχοκαρδιογράφημα είναι χρήσιμο για την αξιολόγηση των μορφολειτουργικών χαρακτηριστικών της δεξιάς κοιλίας και τη μέτρηση των πιέσεων στην πνευμονική αρτηρία (βλέπε σελίδα 126), ενώ το ηχογράφημα των φλεβών των κάτω άκρων καταδεικνύει εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση στο 35%-45% των περιπτώσεων.

**4.4. Σπινθηρογράφημα αερισμού - αιμάτωσης των πνευμόνων.** Αποτελεί βασική διαγνωστική εξέταση στην ΠΥχθ. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ανευρίσκονται ένα ή περισσότερα τμηματικά ή μεγαλύτερα ελλείμματα αιμάτωσης με φυσιολογικό αερισμό. Αντίθετα, στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση το σπινθηρογράφημα αερισμού - αιμάτωσης είτε είναι φυσιολογικό είτε αποκαλύπτει υποτμηματικά μόνο ελλείμματα. Σημειωτέον, ότι τα τμηματικά ελλείμματα ενδέχεται να οφείλονται σε μη εμβολικά αίτια, όπως η πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος, το σάρκωμα της πνευμονικής αρτηρίας, η ινώδης μεσοθωρακίτιδα και οι αγγειίτιδες των μεγάλων πνευμονικών αγγείων.

**4.5. Υπολογιστική αξονική τομογραφία.** Είναι πολύ χρήσιμη και ευαίσθητη στην ανίχνευση ΠΥχθ με κεντρική κατανομή. Έχει παρόμοια διαγνωστική ικανότητα με τη συμβατική πνευμονική αγγειογραφία στην ανίχνευση εμβόλων στις κεντρικές και λοβαίες πνευμονικές αρτηρίες αλλά χαμηλότερη στην ανίχνευση τμηματικής και υποτμηματικής νόσου. Επιπρόσθετα, η αξονική τομογραφία παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για: α) την παρουσία και έκταση πνευμονικής παρεγχυματικής νόσου, β) την ανατομία και το μέγεθος των πνευμονικών αρτηριών και αγγείων, γ) την παρουσία οργανωμένων θρόμβων, και δ) την εντόπιση παραπλεύρων αγγείων στο μεσοθωράκιο.<sup>71</sup>

**4.6. Δεξιός καθετηριασμός.** Συνήθως διενεργείται σε συνδυασμό με αγγειογραφία της πνευμονικής με σκοπό τον ακριβή καθορισμό της βαρύτητας της ΠΥ και την αξιολόγηση της αγγειοδραστικότητας στα αγγειοδιασταλτικά. Η ελάττωση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία μετά από χορήγηση εισπνεόμενου NO φαίνεται να είναι ενδεικτική ευμενούς μετεγχειρητικής πρόγνωσης στους με ΠΥχθ που υποβάλλονται σε πνευμονική θρομβοendarτηριακτομή.<sup>72</sup>

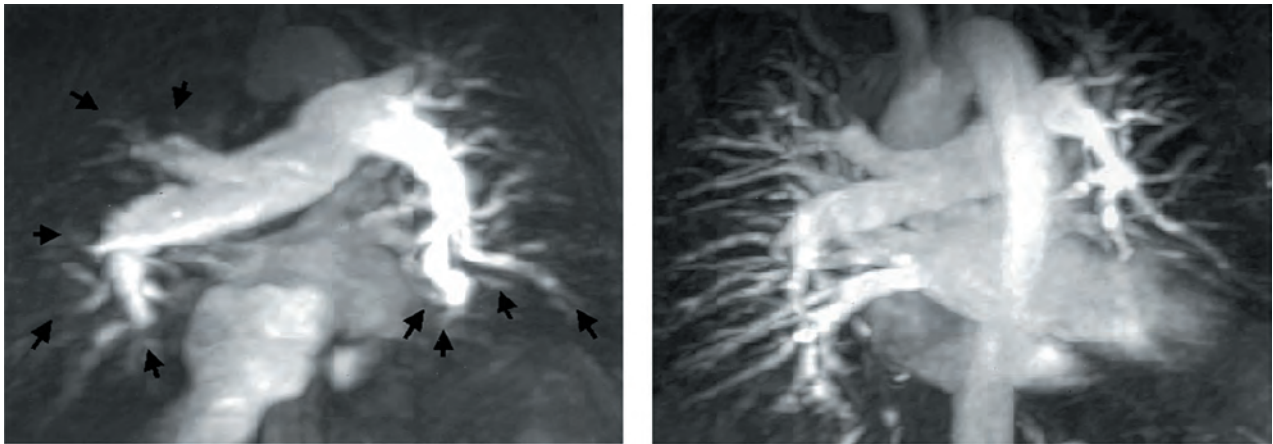


Εικόνα 11. Με βάση δεδομένα από: Piazza G, Goldhaber S. *N Engl J Med* 2011;364:351-60.

#### 5. Θεραπεία και πρόγνωση

**5.1. Πνευμονική θρομβοendarτηριακτομή.** Αποτελεί τη θεραπεία επιλογής στους ασθενείς που έχουν θρομβοεμβολικό υλικό στους κεντρικούς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας.<sup>73</sup> Μετά τη χειρουργική αφαίρεση του αποφρακτικού υλικού ελαττώνονται οι πιέσεις και οι αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία και αυξάνεται η καρδιακή παροχή (Εικ. 12). Περιεγχειρητικοί προβλεπτικοί παράγοντες ευμενούς έκβασης είναι η παρουσία πνευμονικής αγγειακής αντίστασης <1200 dyn.sec.cm<sup>-5</sup> και η απουσία συνοδών νοσημάτων.<sup>74</sup> Μετεγχειρητικά η έκβαση είναι ευμενής στους ασθενείς με τουλάχιστον 50% ελάττωση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης σε επίπεδα <500 dyn.sec.cm<sup>-5</sup>.<sup>75</sup>

Στις αντενδείξεις της πνευμονικής θρομβοendarτηριακτομής περιλαμβάνονται: α) η παρουσία αποκλειστικά νόσου των μικρών αγγείων, αναγνωριζόμενη από τη δυσανάλογη αύξηση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης συγκριτικά με τα ευρήματα στον απεικονιστικό έλεγχο, β) η αναμενόμενη ελάττωση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης λιγότερο από 50%, και γ) ο μεγάλος περιεγχειρητικός κίνδυνος. Η θνητότητα στις 30 ημέρες ύστερα από την επέμβαση ανέρχεται σε 5%-10%, ανάλογα με την εξειδίκευση του κέντρου.<sup>76</sup> Οι δύο συχνότερες άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι: α) το σύνδρομο υποκλοπής της πνευμονικής



**Εικόνα 12.** Ασθενής 64 ετών με ιστορικό πνευμονικής εμβολής προσήλθε παραπονούμενος για δύσπνοια (ΝΥΗΑ ΙΙΙ). Είχε σημεία υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας και στο δεξιό καρδιακό καθετηριασμό η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία ήταν 65 mmHg, ενώ ο καρδιακός δείκτης 2,06 L / λεπτό / m<sup>2</sup>. Στην τριδιάστατη μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικό (αριστερά) διαπιστώνεται πνευμονική θρομβοεμβολική νόσος με πολλαπλές απότομες αποφράξεις των τμηματικών κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας στους δύο κατώτερους λοβούς και το δεξιό άνω λοβό (βέλη) καθώς επίσης διάταξη των εγγύς κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας και οφιοειδής πορεία των αγγείων. Διενεργήθηκε πνευμονική θρομβοενδαρτηριεκτομή και αφαιρέθηκε μεγάλο εκμαγείο οργανωμένου πύγματος και θρόμβου από το πνευμονικό αρτηριακό δίκτυο. Η μετεγχειρητική πορεία του ασθενούς ήταν ανεπίπλεκτη. Η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία ελαττώθηκε (22 mmHg), ενώ ο καρδιακός δείκτης αυξήθηκε (2,92 L / λεπτό / m<sup>2</sup>). Στην επαναληπτική μαγνητική τομογραφία (δεξιά) παρατηρείται μεγάλη βελτίωση της πνευμονικής κυκλοφορίας με αύξηση της αιματικής ροής στους υποτμηματικούς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας και στις πνευμονικές φλέβες. Από: *Sayed R, et al. Heart 2001;85:612, με άδεια.*

αρτηρίας, το οποίο οφείλεται στην ανακατανομή του αίματος από περιοχές που προεγχειρητικά είχαν καλή αιμάτωση σε περιοχές με μετεγχειρητική διάνοιξη των αποφραγμένων αγγείων, και β) το πνευμονικό οίδημα από επαναιμάτωση. Στις όσμιες μετεγχειρητικές επιπλοκές περιλαμβάνεται η υποτροπή της ΠΥ σε ασθενείς με αρχική αιμοδυναμική βελτίωση, η οποία αποδίδεται σε ατελή θρομβοενδαρτηριεκτομή, περιφερικούς μη προσεγγισίμους θρόμβους ή παρουσία νόσου μικρών αγγείων.

**5.2. Φαρμακευτική θεραπεία.** Αντιπηκτικά χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς με σκοπό τον περιορισμό του θρομβωτικού φορτίου, αν και αυτή η θεραπευτική προσέγγιση δεν έχει εξεταστεί ενδελεχώς. Θεραπεία με αγγειοδιασταλτικά επιχειρείται στους ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε πνευμονική ενδαρτηριεκτομή με το σκεπτικό, ότι οι ανατομικές βλάβες στην ΠΥχθ μοιάζουν με εκείνες της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Στην προκειμένη περίπτωση, στα φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί περιλαμβάνονται η μοπρεντάνη, η αμπριπρεντάνη, η σιλδεναφίλη, η ταλαδαφίλη, η εποπροστενόλη, η τρεπροστινίλη καθώς και νεότερα φάρμακα, όπως η ρισογινούατη με ικανοποιητικά αποτελέσματα.<sup>77,78</sup>

## Πνευμονική εμβολή

Η ετήσια επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολής (πνευμονικής εμβολής [ΠΕ] ή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης [ΕΦΘ]) υπολογίζεται σε 100-150 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού. Περίπου το ένα τρίτο των περιστατικών αντιστοιχούν σε ΠΕ και τα δύο τρίτα σε ΕΦΘ.<sup>79</sup> Η θνητότητα

ποικίλλει ανάλογα με τη βαρύτητα του θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Πάντως, το ≈10% των ασθενών πεθαίνουν μέσα στους πρώτους 3 μήνες από την εμφάνιση μίας οξείας ΠΕ,<sup>80</sup> ενώ, το ≈1% όλων των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο πεθαίνουν από οξεία ΠΕ και το ≈10% όλων των νοσοκομειακών θανάτων σχετίζονται με ΠΕ.<sup>81</sup>

**1. Παθολογική ανατομική.** Παλαιότερες μελέτες έδειξαν, ότι το 90% των ΠΕ προέρχονται από το φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων. Πρόσφατα, όμως, διαπιστώθηκε αύξηση της συμμετοχής της φλεβικής θρόμβωσης των άνω άκρων λόγω της ενδοφλέβιας λήψης ναρκωτικών ουσιών και της συχνής τοποθέτησης κεντρικών φλεβικών καθετήρων.<sup>82</sup> Τα έμβολα από το φλεβικό δίκτυο είναι επίμηκεις, λεπτοί, εύθρυπτοι σχηματισμοί με ομαλή επιφάνεια και αδρό σχήμα V ή Y που αντανακλά το σχήμα του αυλού του αγγείου προέλευσης ή των διακλαδώσεων αυτού. Αποτελούνται από ωχρά στρώματα αιμοπεταλίων και ινώδους εναλλασσόμενα με βαθιά κόκκινα στρώματα ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι φλεβικές προέλευσης θρόμβοι είναι δυνατό να απεικονισθούν μετακινούμενοι σε πραγματικό χρόνο με τη βοήθεια της ηχοκαρδιογραφίας. Φαίνονται ως ιδιαίτερα κινητοί, επιμήκεις οφιοειδείς σχηματισμοί που αιωρούνται στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες ή, λιγότερο συχνά, παγιδεύονται στο ωοειδές τρήμα πριν προκαλέσουν παράδοση εμβολή. Αντίθετα, μικροί, στρόγγυλοι, ωοειδείς θρόμβοι εντός του δεξιού κόλπου ή της δεξιάς κοιλίας, όπως για παράδειγμα επί κολπικής μαρμαρυγής, σπανίως αποτελούν αιτία ΠΕ. Καθώς οι αποσπασμένοι φλεβικοί ή καρδιακοί θρόμβοι ακολουθούν την κατανομή της αιματικής ροής στην πνευμονική κυκλοφορία, εμβολίζουν συχνότερα τους κατώτερους λοβούς, ιδιαίτερα του δεξιού πνεύμονα. Σημειωτέον, ότι η εξέλιξη σε πνευμονικό έμφρακτο εί-

ναι σπάνια επιπλοκή της ΠΕ όταν απουσιάζει βαριά καρδιακή ή άλλη νόσος τελικού σταδίου, διότι ο φυσιολογικός πνεύμονας αιματώνεται με παράπλευρα και από τις βρογχικές αρτηρίες. Σε αντίθεση με την ΠΕ, η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζεται από διάχυτη περιφερική θρόμβωση των μικρών πνευμονικών αρτηριών. Οι ενδογενείς ινωδολυτικοί μηχανισμοί των πνευμόνων, υποβοηθούμενοι και από την ινωδολυτική και αντιπηκτική αγωγή προκαλούν τη λύση της πλειονότητας των θρομβοεμβόλων, ανεξάρτητα από το μέγεθός τους, εφόσον ο ασθενής επιβιώσει του οξέος συμβάντος. Η εξέλιξη σε χρόνια θρομβωτική αρτηριοπάθεια και χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση δεν φαίνεται να είναι συχνή επιπλοκή.<sup>2</sup> Η εξέλιξη προς την κατεύθυνση αυτή προϋποθέτει την ινώδη οργάνωση του θρόμβου και την ανάπτυξη νεοαγγείων που έχουν ως αποτέλεσμα τη μερική αποκατάσταση της βατότητας του αυλού (recanalization).

**2. Παθογένεση-παθοφυσιολογία.** Επίκτητα και κληρονομικά νοσήματα έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεση της φλεβικής θρομβοεμβολής. Η προθρομβωτική επίδραση των νοσημάτων αυτών μεσολαβείται από έναν ή περισσότερους από τους μηχανισμούς της κλασικής τριάδας του Virchow: φλεβική στάση - αυξημένη πηκτικότητα του αίματος - τραυματισμός του αγγειακού τοιχώματος (**Εικ. 13**). Έχει βρεθεί, ότι οι θρόμβοι στο φλεβικό δίκτυο σχηματίζονται αρχικά στους φλεβώδεις κόλπους και τους θυλάκους των βαλβιδικών πτυχών της γαστροκνημίας, δηλαδή σε περιοχές με αργή ή στροβιλώδη ροή. Η διαταραχή της τοπικής αιματικής ροής προδιαθέτει και ενισχύει τη θρόμβωση, εμποδίζοντας την κάθαρση των παραγόντων της πήξης. Η φλεβική στάση προκαλούμενη από εξωτερική συμπίεση, παρατεταμένη ακινησία ή ανεπάρκεια των φλεβικών βαλβίδων ενισχύει τα προαναφερθέντα. Επιπρόσθετα, αρκετά επίκτητα νοσήματα, όπως οι νεοπλασίες και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, χαρακτηρίζονται από συστηματική προθρομβωτική διάθεση. Παροδικές καταστάσεις επίκτητης θρομβοφιλίας είναι η κύηση, η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων και η μετεμμηνοπαυσιακή ορμονική υποκατάσταση.

Γενετικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με τη θρομβοφιλία ανιχνεύονται στο 30% των μη επιλεγμένων ασθενών με φλεβική θρομβοεμβολή και τουλάχιστον στο 50% εκείνων με οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης. Οι περισσότερες από αυτές αφορούν σε βήματα της βιοχημικής οδού της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, του πιο ισχυρού ενδογενούς αντιπηκτικού μηχανισμού.<sup>83</sup> Η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C οφείλεται αποκλειστικά σε μια σημειακή μετάλλαξη του γονιδίου του παράγοντα V (ο μεταλλαγμένος παράγοντας V ονομάζεται και παράγοντας V Leiden) που εμφανίζει επιπολασμό 3%-7% στους καυκάσιους.<sup>84</sup> Όμως, σε ασθενείς με ΕΦΘ, ο επιπολασμός της εν λόγω μετάλλαξης φθάνει το 20%, ενώ ο κίνδυνος θρομβοεμβολής είναι αυξημένος κατά 5 έως 10 φορές στους ετεροζυγώτες. Παρόλα αυτά, η πλειονότητα των φορέων της μετάλλαξης παραμένουν ελεύθεροι θρομβώσεων και το όφελος από τη χορήγηση χρόνιας προληπτικής αντιθρομβωτικής αγωγής, όταν απουσιάζουν άλλοι παράγοντες κινδύνου, δεν έχει τεκμηριωθεί. Η μετάλλαξη 20210Α της προθρομβίνης είναι μια συχνή, αλλά ήπια θρομβοφιλική διαταραχή. Οι ελλείψεις

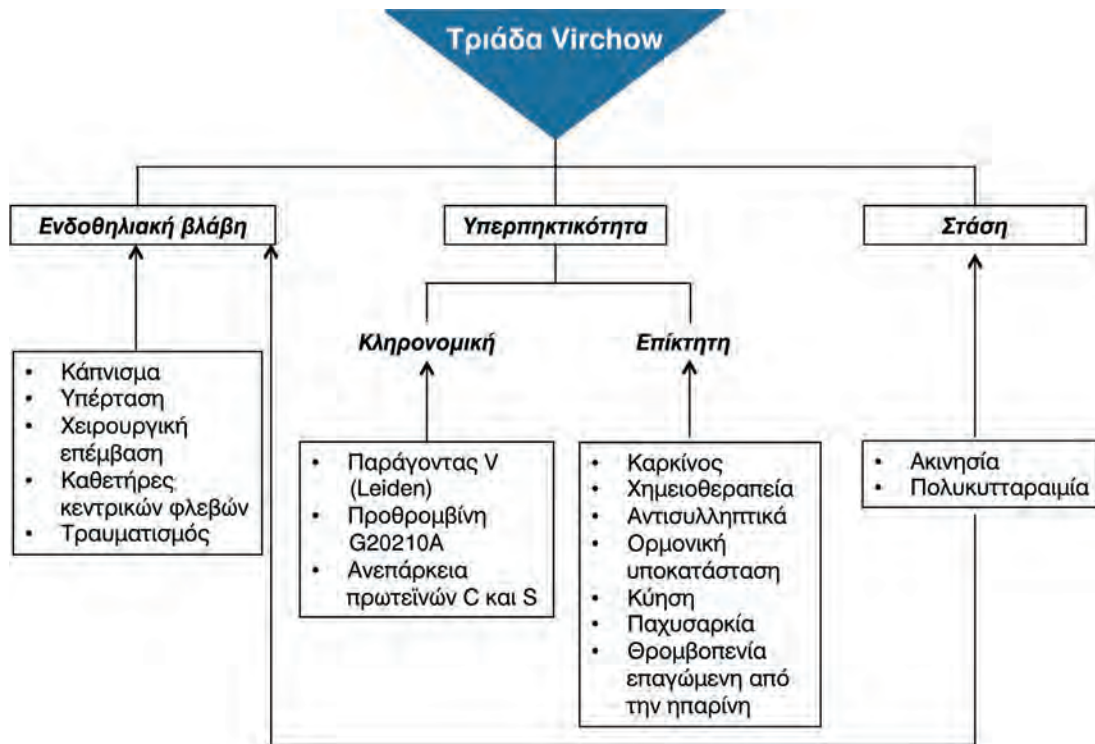
των πρωτεϊνών C, S και της αντιθρομβίνης είναι λιγότερο συχνές και χαρακτηρίζονται από γονοτυπική και φαινοτυπική ποικιλομορφία.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί, ότι οι κληρονομικές ανωμαλίες έχουν την τάση να συνυπάρχουν και να ενισχύουν η μία την άλλη στους ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολή. Συνεπώς, οι υποτροπές της θρόμβωσης πριν από την ηλικία των 40 ετών ή το οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής θέτουν την ένδειξη – σύμφωνα με ορισμένους όχι όμως όλους τους ερευνητές – για τον έλεγχο των γνωστών κληρονομικών θρομβοφιλικών διαταραχών. Από την άλλη πλευρά, ο γενετικός έλεγχος του συνόλου των ασθενών ύστερα από το πρώτο επεισόδιο ΠΕ ή ΕΦΘ προσκρούει στο οικονομικό κόστος.

Ο τοπικός τραυματισμός του αγγειακού τοιχώματος και οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από όγκους και τραυματισμένους ή νεκρωμένους ιστούς, είναι απαραίτητα στοιχεία για το σχηματισμό ενός θρόμβου. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και τα προϊόντα των αιμοπεταλίων σταθεροποιούν τους θρόμβους, επάγοντας τη σύνθεση αντινωδολυτικών παραγόντων (αναστολείς του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου) από τα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος. Ταυτόχρονα, όμως, τα αυξημένα επίπεδα των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου ελέγχουν και περιορίζουν τη θρομβωτική απάντηση, διευκολύνοντας, έτσι, τη λύση ή την οργάνωση του θρόμβου. Συνεπώς, ο σχηματισμός και η τύχη των ενδαγγειακών θρόμβων εξαρτάται από τη συνεχή και πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ θρομβογόνων και ινωδολυτικών μηχανισμών, τόσο σε τοπικό επίπεδο όσο και στη συστηματική κυκλοφορία.

Αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία παρατηρείται στο 60%-70% ασθενών με ΠΕ και συσχετίζεται αδρά με την ανατομική βαρύτητα της θρομβοεμβολικής απόφραξης. Επιπρόσθετα, οι αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες που απελευθερώνονται από το θρόμβο και η υποξία συμβάλλουν στην αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Τέλος, προϋπάρχουσες καρδιακές ή πνευμονικές νόσοι επιτείνουν την αιμοδυναμική επιβάρυνση ύστερα από ένα οξύ θρομβοεμβολικό σύμβαμα. Αποτέλεσμα των προαναφερθέντων είναι η διάταση και υποκινησία της δεξιάς κοιλίας και η ενεργοποίηση ενός φαύλου κύκλου, ο οποίος περιλαμβάνει αυξημένες μυοκαρδιακές ανάγκες σε οξυγόνο, μυοκαρδιακή ισχαιμία ή έμφρακτο και ελάττωση του προφορτίου της αριστερής κοιλίας.<sup>85</sup> Τελικά, η αδυναμία της διατήρησης της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα οδηγεί σε καρδιογενή καταπληξία. Συνεπώς, η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας είναι το κριτικό αιμοδυναμικό γεγονός και ο βασικός καθοριστικός παράγοντας των κλινικών εκδηλώσεων, της πορείας και της πρόγνωσης της ΠΕ. Η παθοφυσιολογία της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας στην ΠΕ συνοψίζεται στην **Εικόνα 14**.

**3. Διαστρωμάτωση της βαρύτητας της πνευμονικής εμβολής.** Η οξεία ΠΕ χαρακτηρίζεται από ποικιλομορφία ως προς τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων. Επιπρόσθετα, εμφανίζει διακυμάνσεις ως προς την ενδονοσοκομειακή θνητότητα, η οποία κυμαίνεται από 1% μέχρι και περισσότερο από 50% στις διάφορες μελέτες.<sup>80</sup> Ο βασικός κλινικός παράγοντας που καθορίζει τη βαρύτητα της νόσου και συ-



**Εικόνα 13.** Παθογένεση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης.

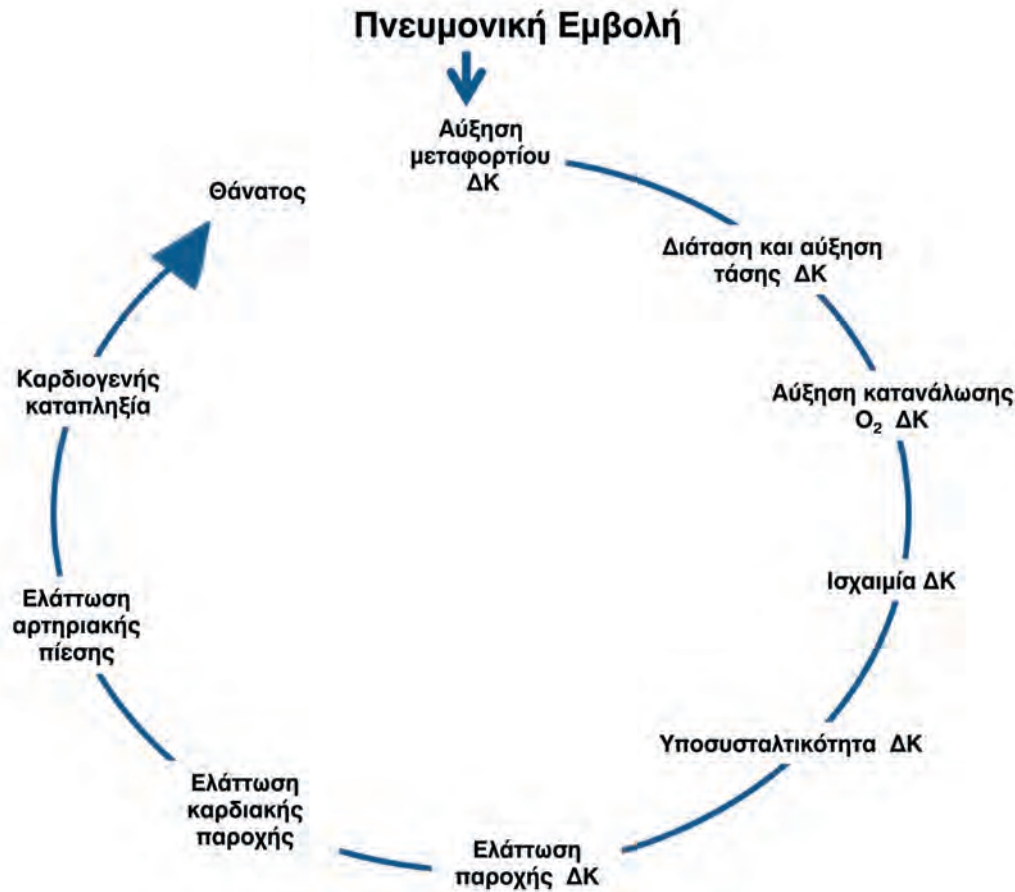
νεπώς τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση καθώς επίσης την πρόγνωση ενός ασθενούς με οξεία ΠΕ, είναι η παρουσία ή απουσία αιμοδυναμικής αστάθειας οφειλόμενης σε οξεία δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Ο όρος *υψηλού κινδύνου ΠΕ*, υποδηλώνει την παρουσία ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας που ενδέχεται να καταλήξει σε ανθεκτική αρτηριακή υπόταση και κυκλοφορική καταπληξία (συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης  $\geq 40$  mmHg για τουλάχιστον 15 λεπτά). Η κατάσταση αυτή απαντάται σε <5% των περιπτώσεων οξείας ΠΕ και σχετίζεται με υψηλή ενδονοσοκομειακή θνητότητα, ιδιαίτερα τις πρώτες ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Από την άλλη πλευρά, η απουσία αιμοδυναμικής αστάθειας χαρακτηρίζει τη μη-υψηλού κινδύνου ΠΕ, η οποία έχει καλύτερη πρόγνωση υπό την προϋπόθεση, ότι η νόσος θα διαγνωστεί έγκαιρα και θα αντιμετωπιστεί με αντιπηκτική αγωγή.

Η πρόγνωση ενός ασθενούς με ΠΕ διαστρωματώνεται με βάση τον PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) που περιγράφεται στον **Πίνακα 7**.

**4. Κλινική εικόνα και διαφορική διάγνωση.** Πολυάριθμα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα, ορισμένα από τα οποία συνοψίζονται στον **Πίνακα 8**, σχετίζονται με την οξεία ΠΕ.<sup>86,87</sup> Παρόλα αυτά, η χαμηλή τους ειδικότητα σπανίως επιτρέπει την ταχεία κλινική διάκριση της ΠΕ από τα άλλα οξέα καρδιαγγειακά σύνδρομα. Για το λόγο αυτό, σε παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες η διάγνωση της μαζικής ΠΕ γινόταν στη ζωή μόνο στο 15%-30% των περιπτώσεων, ενώ, αντίθετα, φυσιολογικά ευρήματα ανευρίσκονταν στην πνευμονική αγγειογραφία μέχρι και στο 80% ασθενών με κλινική υποψία ΠΕ. Λόγω των προαναφερθέντων υψηλών ποσοστών διαγνωστικής αστοχίας, η κλινική έρευνα επικε-

ντρώθηκε τα τελευταία έτη στον υπολογισμό της *κλινικής πιθανότητας* της νόσου (δηλαδή της πιθανότητας νόσησης πριν από τη διενέργεια του διαγνωστικού εργαστηριακού ελέγχου) και τη βελτίωση των επακόλουθων διαγνωστικών απεικονιστικών μεθόδων. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη και ενσωμάτωση στην κλινική πράξη συγκεκριμένων βαθμονομημένων μοντέλων στηριζόμενων στα συμπτώματα, τα σημεία καθώς και τους προδιαθεσικούς παράγοντες (**Πίν. 9**). Στην προκειμένη περίπτωση, η πιθανότητα παρουσίας ΠΕ αξιολογείται ως χαμηλή, ενδιάμεση ή υψηλή.<sup>88,89,90</sup>

Η υποψία της *μαζικής, υψηλού κινδύνου ΠΕ* πρέπει να εγείρεται σε ασθενείς με ανεξήγητη οξεία συστηματική υπόταση ή καρδιογενή καταπληξία. Το ιστορικό, εφόσον είναι δυνατό να ληφθεί, ενισχύει την αρχική υποψία αν περιλαμβάνει έναν ή περισσότερους προδιαθεσικούς παράγοντες για ΠΕ. Κλινικά ευρήματα φλεβικής θρόμβωσης των κάτω άκρων πρέπει να αναζητηθούν, αν και η απουσία τους δεν αποκλείει την ΠΕ. Σε ειδικές περιστάσεις, πρέπει να ερευνηθεί η παρουσία άλλων ειδών και πηγών εμβόλων, όπως για παράδειγμα η εμβολή αμνιακού υγρού κατά τη διάρκεια του τοκετού, η λιπώδης εμβολή σε σοβαρούς τραυματισμούς ή η εμβολή αέρα σε ασθενείς με μη προστατευόμενους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες. Συμπτώματα και σημεία έντονης δυσφορίας, όπως δύσπνοια, ταχύπνοια, ταχυκαρδία και εφίδρωση, ανευρίσκονται στο 95% των ασθενών με μαζική ΠΕ, αλλά δεν συμβάλλουν ουσιαστικά στη διαφορική διάγνωση. Η κύανωση υποδηλώνει αρτηριακή υποξαιμία, η οποία είναι αποτέλεσμα της αναντιστοιχίας αερισμού-αιμάτωσης στον πνεύμονα και της συνοδού πτώσης της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο μεικτό φλεβικό αίμα κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα. Όμως, η κύανωση συνοδεύει κάθε πάθηση που προκαλεί καρδιαγγειακή ανεπάρ-



**Εικόνα 14.** Παθογένεση αιμοδυναμικής αστάθειας στην οξεία πνευμονική εμβολή. ΔΚ: δεξιά κοιλία.

κεια και περιφερική ιστική υποξία. Επίσης, η έντονη κύανωση που δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση οξυγόνου ενδέχεται να οφείλεται σε δεξιοαριστερή επικοινωνία διαμέσου ενός βατού ωοειδούς τρήματος.<sup>91</sup> Μεγαλύτερης ειδικότητας είναι τα σημεία της ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας, όπως η διάταση των σφαγίτιδων με έντονο κύμα V, η ψηλαφητή ώση της δεξιάς κοιλίας, ο καλπαστικός ρυθμός με την παρουσία 3ου καρδιακού τόνου και το συστολικό φύσημα ανεπάρκειας της τριγλώχινας. Αν και τα σημεία αυτά ανευρίσκονται και σε περιπτώσεις περικαρδιακής συλλογής ή εμφράγματος της δεξιάς κοιλίας, το αυξημένο πνευμονικό στοιχείο του 2ου καρδιακού τόνου ή το συστολικό φύσημα της πνευμονικής υποδηλώνουν ΠΥ και αυξημένο μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τη μετατριχοειδική ΠΥ που προκαλεί η δυσλειτουργία της μιτροειδούς βαλβίδας ή η απορρυθμισμένη ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας.

Η ΠΕ δύναται να προκαλέσει τραυματισμό του πνευμονικού παρεγχύματος με κατάληψη των κυψελίδων και αιμορραγία. Ασθενείς με οξεία ΠΕ ενίοτε έχουν βήχα ή αιμόπτυση και η πνευμονική ακρόαση ενδέχεται να αποκαλύψει ελαττωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα ή μη μουσικούς ρόγχους. Παρόλα αυτά, πραγματικό πνευμονικό οίδημα, ιδιαίτερα εάν είναι αμφοτερόπλευρο, αποκλείει την ΠΕ στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Επιπρόσθετα, με την ακρόαση και επίκρουση των πνευμόνων πρέπει να αποκλειστεί ο πνευμοθώρακας υπό τάση, ο οποίος χαρακτηρίζεται από συμπτώματα και σημεία όμοια με της μαζικής ΠΕ. Η κλι-

νική διάγνωση της οξείας ΠΕ γίνεται ιδιαίτερα δύσκολη στο έδαφος εμφράγματος της δεξιάς κοιλίας ή μυοκαρδιοπάθειας. Το ίδιο ισχύει για τη χρόνια δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια την οφειλόμενη σε συγγενείς καρδιοπάθειες (ιδιαίτερα σε μεσοκοιλιακό έλλειμμα), χρόνια πνευμονοπάθεια, ή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Διάχυτη νευρολογική σημειολογία δεν είναι σπάνιο εύρημα στους ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια στο έδαφος υψηλού κινδύνου ΠΕ. Η εστιακή νευρολογική σημειολογία (παροδικό ή μόνιμο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ή η περιφερική αρτηριακή ισχαιμία σε συνδυασμό με κύανωση και σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να εγείρουν την υποψία της παράδοξης εμβολής, διότι η αυξημένη πίεση στο δεξιό κόλπο ευνοεί τη διόδο θρόμβων διαμέσου ενός βατού ωοειδούς τρήματος. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στους ασθενείς με μαζική ΠΕ και βατό ωοειδές τρήμα είναι ιδιαίτερα υψηλός, αλλά οι θεραπευτικές επιλογές σε αυτόν το δυσμενή συνδυασμό δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί.<sup>91</sup> Σε ασθενείς χωρίς συστηματική υπόταση, η υποψία για *μη υψηλού κινδύνου ΠΕ* συνήθως βασίζεται στη δύσπνοια, το προκάρδιο άλγος και την πρόσφατη έναρξη αιμόπτυση, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν με σημεία ΕΦΘ ή με ένα ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση (Πίνακες 8 και 9). Πλευριτικού χαρακτήρα προκάρδιο άλγος συχνά συνοδεύει περιφερικές (υποϋπεζωκοτικές) εμβολές και γενικά είναι εύκολο να διαφοροδιαγνωστεί από το προκάρδιο άλγος της οξείας περικαρδίτιδας ή το τυπικό προκάρδιο άλγος της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Η αιμόπτυση σε συνδυ-

**Πίνακας 7.** Αρχικός και απλοποιημένος PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)

Παράμετρος	Αρχικός PESI (Aujesky D, et al. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2005;172:1041–6)	Απλοποιημένος PESI (sPESI) (Jimenez D, et al. <i>Arch Intern Med</i> 2010;170:1383–9)
Ηλικία	Ηλικία σε έτη	1 βαθμός (εάν ηλικία >80 ετών)
Άρρεν φύλο	+10 βαθμοί	-
Καρκίνος	+30 βαθμοί	1 βαθμός
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	+10 βαθμοί	
Χρόνια πνευμονική νόσος	+10 βαθμοί	1 βαθμός *
Καρδιακή συχνότητα $\geq 110$ παλμοί/λεπτό	+20 βαθμοί	1 βαθμός
Συστολική πίεση <100 mm Hg	+30 βαθμοί	1 βαθμός
Αναπνευστική συχνότητα >30 αναπνοές/λεπτό	+20 βαθμοί	-
Θερμοκρασία <36°C	+20 βαθμοί	-
Διανοητική σύγχυση	+60 βαθμοί	-
Αρτηριακός κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης <90%	+20 βαθμοί	1 βαθμός
<b>Κατηγορίες κινδύνου (άθροισμα βαθμών)</b>		
<b>Κατηγορία I: <math>\leq 65</math> βαθμοί</b>		<b>0 βαθμοί</b> = θνητότητα στις 30
Πολύ χαμηλή θνητότητα στις 30 ημέρες (0–1,6%)		ημέρες 1,0% (0,0%–2,1%)
<b>Κατηγορία II: 66–85 βαθμοί</b>		
Χαμηλή θνητότητα στις 30 ημέρες (1,7–3,5%)		
<b>Κατηγορία III: 86–105 βαθμοί</b>		
Μέτρια θνητότητα στις 30 ημέρες (3,2–7,1%)		<b><math>\geq 1</math> βαθμοί</b> = θνητότητα στις 30
<b>Κατηγορία IV: 106–125 βαθμοί</b>		ημέρες 10,9% (8,5%–13,2%)
Υψηλή θνητότητα στις 30 ημέρες (4,0–11,4%)		
<b>Κατηγορία V: &gt;125 βαθμοί</b>		
Πολύ υψηλή θνητότητα στις 30 ημέρες (10,0–24,5%)		

\*: Για τον προσδιορισμό του sPESI η παρουσία χρόνιας καρδιοπνευμονικής νόσου βαθμονομείται με 1.

**Πίνακας 8.** Επίπτωση κλινικών, εργαστηριακών, ακτινολογικών και ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων σε ασθενείς με έναντι των ασθενών χωρίς την τελική διάγνωση της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ)

		Με ΠΕ (n=219)	Χωρίς ΠΕ (n=546)
Συμπτώματα	Δύσπνοια	80%	59%
	Πλευριτικού τύπου προκάρδιο άλγος	52%	43%
	Οπισθοστερνικό προκάρδιο άλγος	12%	8%
	Βήχας	20%	25%
	Αιμόπτυση	11%	7%
	Συγκοπή	19%	11%
Σημεία	Ταχύπνοια (>20/λεπτό)	70%	68%
	Ταχυκαρδία (>100/λεπτό)	26%	23%
	Σημεία ΕΦΘ	15%	10%
	Πυρετός (>38,5°C)	7%	17%
	Κυάνωση	11%	9%
Ακτινογραφία θώρακα	Ατελεκτασία, παρεγχυματικές αλλοιώσεις	49%	45%
	Πλευριτικές συλλογές	46%	33%
	Πλευριτικού τύπου πυκνώσεις	23%	10%
	Ανύψωση ημιδιαφραγμάτων	36%	25%
	Επίταση πνευμονικών πυλών με ελάττωση πνευμονικής αγγείωσης (σημείο Westermarck)	36%	6%
	Ανάλυση αερίων αιμάτος	Αρτηριακή υποξαιμία	75%
Ηλεκτροκαρδιογράφημα	Υπερφόρτιση δεξιάς κοιλίας	50%	12%

ΕΦΘ: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Τροποποιηθέν από: Miniati M, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71 και Stein PD, et al. *Chest* 1991;100:598-603.

**Πίνακας 9.** Βαθμονομημένα μοντέλα προσδιορισμού της πιθανότητας πνευμονικής εμβολής στηριζόμενα σε κλινικά δεδομένα

Αναθεωρημένη κλίμακα Γενεύης (Geneva score)		Κλίμακα Wells (Wells score)	
	Βαθμοί		Βαθμοί
<b>Παράγοντες κινδύνου</b>		<b>Παράγοντες κινδύνου</b>	
Ηλικία >65 ετών	+1	Προηγούμενη θρομβοεμβολή	+1,5
Προηγούμενη θρομβοεμβολή	+3	Πρόσφατο χειρουργείο ή ακινητοποίηση	+1,5
Χειρουργείο ή κάταγμα εντός του προηγούμενου μηνός	+2	Ενεργής νεοπλασία	+1
Ενεργή νεοπλασία	+2		
<b>Συμπτώματα</b>		<b>Συμπτώματα</b>	
Μονόπλευρο άλγος κάτω άκρου	+3	Αιμόπτυση	+1
Αιμόπτυση	+2		
<b>Κλινικά σημεία</b>		<b>Κλινικά σημεία</b>	
Καρδιακή συχνότητα 75-94/λεπτό	+3	Καρδιακή συχνότητα >100/λεπτό	+1,5
≥95/λεπτό	+5		
Ετερόπλευρο οίδημα και πόνος κατά τη ψηλάφηση του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων	+4	Κλινικά σημεία ΕΦΘ	+3
		<b>Κλινική κρίση</b>	
		Εναλλακτική διάγνωση της πνευμονικής εμβολής λιγότερο πιθανή	+3
<b>Κλινική πιθανότητα</b>	<b>Σύνολο</b>	<b>Κλινική πιθανότητα</b>	<b>Σύνολο</b>
Χαμηλή	0-3	Χαμηλή	0-1
Ενδιάμεση	4-10	Ενδιάμεση	2-6
Υψηλή	≥11	Υψηλή	≥7
		<b>Κλινική πιθανότητα (διχοτομημένη)</b>	
		Πνευμονική εμβολή μη πιθανή	0-4
		Πνευμονική εμβολή πιθανή	>4

ΕΦΘ: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Τροποποιηθέν από: Le Gal G, et al. *Ann Intern Med* 2006;144:165-71 και Wells PS, et al. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.

ασμό με πλευριτικό ήχο τριβής και ακροαστικά ευρήματα της πνευμονικής πύκνωσης, υποδηλώνουν την παρουσία πνευμονικού έμφρακτου. Μία μέτρια αύξηση της σωματικής θερμοκρασίας είναι συχνή σε ασθενείς με πνευμονικό έμφρακτο, άλλα θερμοκρασίες υψηλότερες των 38°C (100,4°F) συνήθως παρατηρούνται όταν συνυπάρχει πνευμονική λοίμωξη. Αναφορικά με τη διαφορική διάγνωση, θα πρέπει να σημειωθεί, ότι σε ασθενείς χρήστες εξαρτησιογόνων ουσιών ή ασθενείς με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες, μια πυρετική συνδρομή συνοδευόμενη από συμπτώματα ΠΕ είναι δυνατό να οφείλεται σε ενδοκαρδίτιδα της τριγλώχινας ή λιγότερο συχνά της πνευμονικής βαλβίδας. Η μη υψηλού κινδύνου ΠΕ δεν αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση, αλλά δύναται να εξελιχθεί σε επείγουσα, όταν η υπολειπόμενη ΕΦΘ προκαλέσει υποτροπιάζοντα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Συνεπώς, όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί, όχι μόνο στην εκτίμηση των υποκείμενων προθρομβωτικών διαταραχών, αλλά και στην εκτίμηση της κατάστασης του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου, διότι αυτοί οι δύο παράγοντες προσδιορίζουν τη διάρκεια της χορηγούμενης από το στόμα αντιπηκτικής αγωγής για τη δευτερογενή πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

## 5. Διαγνωστικές τεχνικές

**5.1. Απλές παρακλίνιες εξετάσεις.** Η *ανάλυση των αερίων του αρτηριακού αίματος* πρακτικά διενεργείται σε όλους τους ασθενείς με υποψία οξείας ΠΕ. Αν και η αρτηριακή υποξαιμία καθώς και η ήπια υποκαπνία συνηγορούν για ΠΕ, η ευαισθησία και ειδικότητα των ευρημάτων αυτών ήταν χαμηλές στη μελέτη PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis).<sup>92</sup> Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και για την κυνελιδοαρτηριακή διαφορά της μερικής πίεσης του οξυγόνου. Συνεπώς, η *ανάλυση των αερίων του αρτηριακού αίματος* δεν δύναται να χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα στη διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών με πιθανή ΠΕ.

Το *ηλεκτροκαρδιογράφημα* είναι απαραίτητο στα πλαίσια του αποκλεισμού ενός οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ παράλληλα δύναται να αποκαλύψει την υπερφόρτιση πίεσης της δεξιάς κοιλίας που απαντάται σε περισσότερο από το 75% των ασθενών με οξεία ΠΕ. Τα προαναφερθέντα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα δεν είναι ειδικά για τη διάγνωση της ΠΕ. Ωστόσο, συσχετίζονται με αυξημένη ενδοσυστολική θνητότητα, όπως και άλλα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα, συμπεριλαμβανομένων των κολπικών αρρυθμιών, του πλήρη αποκλεισμού του δεξιού

σκέλους, των κυμάτων χαμηλού δυναμικού, της παρουσίας ψευδοεμφράγματος (κυμάτων Q) στις απαγωγές III και aVF και των αποκλίσεων του διαστήματος ST (ανάσπαση ή κατάσπαση) στις προκάρδιες απαγωγές.<sup>93</sup>

Η *ακτινογραφία θώρακα* είναι χρήσιμη για τον αποκλεισμό του πνευμοθώρακα. Επιπρόσθετα, δύναται να αποκαλύψει πνευμονικές διηθήσεις, ατελεκτασίες στις βάσεις ή πλευριτικές συλλογές – ακτινολογικά ευρήματα, τα οποία συνήθως συνοδεύουν την πνευμονική εμβολή (Εικ. 15). Υπολογίζεται, ότι περισσότεροι από το 70% των ασθενών με ΠΕ θα παρουσιάσουν ήπια παθολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακα. Αντίθετα, ειδικά ευρήματα, όπως η τοπική πνευμονική ολιγαμία (σημείο Westermarck) (Εικ. 16), το πνευμονικό έμφρακτο (Εικ. 17) και η κεντρική διάταση με συνοδό απότομη λέπτυνση μιας λοβιακής ή τμηματικής πνευμονικής αρτηρίας ανευρίσκονται λιγότερο συχνά.

**5.2. Έλεγχος των επιπέδων των δ-διμερών (D-dimers).** Ο έλεγχος των επιπέδων των δ-διμερών στο πλάσμα είναι μια σημαντική εργαστηριακή εξέταση που προηγείται του απεικονιστικού ελέγχου στους ασθενείς με πιθανή ΠΕ. Τα επίπεδα των δ-διμερών προέρχονται από την ενδογενή ινωδολύση, η οποία πάντοτε συνοδεύει την ΠΕ.<sup>94</sup> Η μέθοδος ELISA ανιχνεύει επίπεδα δ-διμερών >500 ng/mL με ευαισθησία 97%. Ωστόσο, δ-διμερή ανιχνεύονται και σε καταστάσεις, όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η πνευμονία και οι διάφορες συστηματικές παθήσεις. Συνεπώς, μια αυξημένη τιμή των δ-διμερών δεν παρέχει μια ειδική διαγνωστική πληροφορία. Όμως, τα επίπεδα των δ-διμερών είναι φυσιολογικά μόνο στο 10% των περιστατικών με υψηλή κλινική πιθανότητα ΠΕ που αντιπροσωπεύουν το 10% όλων των ασθενών με υποψία ΠΕ. Συνεπώς, καθώς ο αριθμός των ασθενών με συνδυασμό υψηλής πιθανότητας για ΠΕ και φυσιολογικά επίπεδα δ-διμερών είναι πολύ μικρός, η εκτίμηση των επιπέδων τους δεν συνιστάται στους ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ. Αντίθετα, τα φυσιολογικά επίπεδα δ-διμερών έχουν καθιερωθεί ως ένα αξιόπιστο κριτήριο αποκλεισμού της πάθησης στους ασθενείς με χαμηλή ή ενδιάμεση κλινική πιθανότητα για ΠΕ, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται μια υψηλής ευαισθησίας αναλυτική μέθοδος, όπως η ELISA.

**5.3. Απεικονιστικές τεχνικές.** Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η ΠΕ προκαλείται από θρόμβους του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων. Συνεπώς, η διάγνωση της ΕΦΘ σε έναν ασθενή με κλινική υποψία οξείας ΠΕ είναι αρκετή για να θέσει την ένδειξη έναρξης αντιπηκτικής αγωγής χωρίς περαιτέρω διερεύνηση. Η *ηχογραφία του φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων με τη δοκιμασία της συμπίεσης* έχει σε μεγάλο βαθμό αντικαταστήσει τη φλεβογραφία στη διάγνωση της ΕΦΘ.<sup>95</sup> Η ηχογραφική αυτή μέθοδος που έχει ευαισθησία >90% και ειδικότητα περίπου 85% στη διάγνωση της θρόμβωσης του εγγύς φλεβικού δικτύου, είναι θετική στο 30% με 50% των ασθενών με ΠΕ και σε ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό όταν συνυπάρχουν κλινικά σημεία ΕΦΘ.

Πρόσφατα, προτάθηκε η *υπολογιστική αξονική φλεβογραφία* σε συνδυασμό με την υπολογιστική αξονική πνευμονική αγγειογραφία στα πλαίσια μίας και μόνο εξέτασης, ως εναλλακτική της ηχογραφίας του φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων για τη διάγνωση της ΕΦΘ στους ασθενείς με

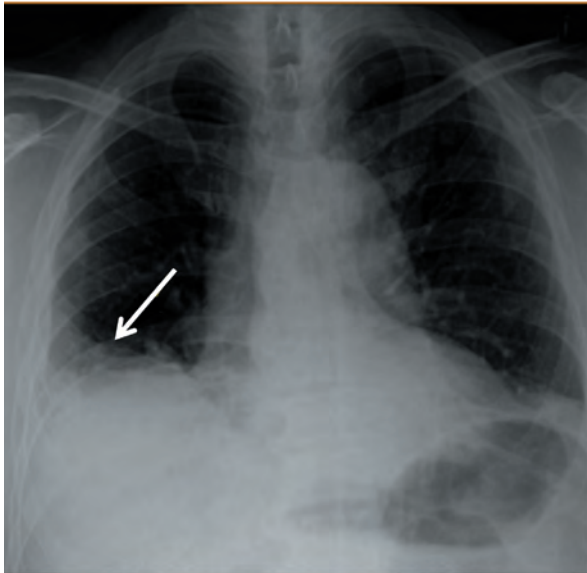
υποψία ΠΕ. Πάντως, η προσέγγιση αυτή είναι αμφιλεγόμενη με βάση τα ευρήματα της μελέτης PIOPED.<sup>96</sup>

Το *σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης των πνευμόνων* είναι μια καθιερωμένη διαγνωστική μέθοδος στους ασθενείς με υποψία ΠΕ (Πίν. 10).<sup>97</sup> Πολλές κλινικές μελέτες έδειξαν, ότι η μη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με φυσιολογικό σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης συνοδεύεται από πολύ χαμηλή επίπτωση ΠΕ.<sup>98</sup>

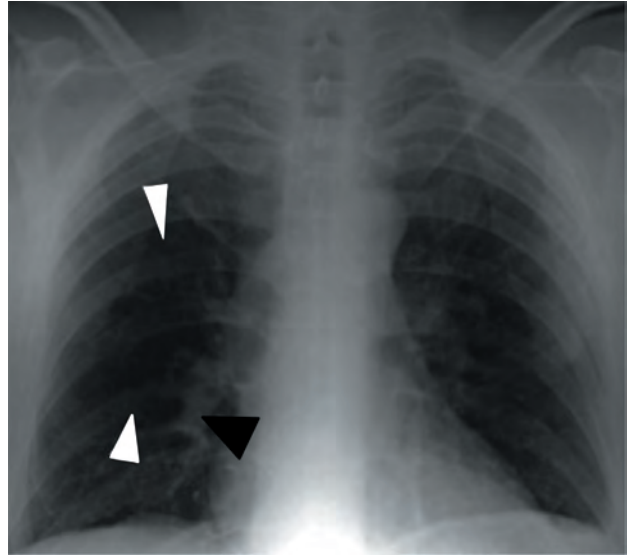
Μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι η μεγάλη συχνότητα μη διαγνωστικών σπινθηρογραφημάτων «ενδιάμεσης πιθανότητας», διότι απαιτείται η διενέργεια περαιτέρω διαγνωστικών εξετάσεων για τον αποκλεισμό ή την επιβεβαίωση της ΠΕ. Στο παρελθόν αναπτύχθηκαν διαγνωστικοί αλγόριθμοι πολλαπλών βημάτων με βάση το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης, στους οποίους συμπεριλήφθηκαν ως παράμετροι η κλινική πιθανότητα ΠΕ, ο προσδιορισμός των επιπέδων των δ-διμερών και η φλεβική ηχογραφία συμπίεσης. Οι αλγόριθμοι αυτοί αποδείχτηκαν δυσεφάρμοστοι στην κλινική πράξη, εξαιτίας της πολυπλοκότητας και του γεγονότος, ότι συχνά ήταν απαραίτητη η διενέργεια επεμβατικής πνευμονικής αγγειογραφίας για να τεθεί η διάγνωση. Πάντως, σε πρόσφατες μελέτες η συλλογή απεικονιστικών δεδομένων με τη μέθοδο της μονοφωτονιακής τομογραφίας εκπομπής (SPECT) ελάττωσε τη συχνότητα των μη-διαγνωστικών σπινθηρογραφημάτων.<sup>99</sup>

Η διενέργεια *υπολογιστικής αξονικής τομογραφικής πνευμονικής αγγειογραφίας* στη διάγνωση και τη λήψη κλινικών αποφάσεων σε ασθενείς με υποψία ΠΕ έχει σημειώσει αλματώδη αύξηση, παράλληλα με τις τεχνικές βελτιώσεις της μεθόδου. Μελέτες με τη χρησιμοποίηση μονοτομικών αξονικών τομογράφων «πρώτης γενιάς» σε ασθενείς με υποψία ΠΕ έδειξαν διαγνωστική ευαισθησία 70% και ειδικότητα 90%.<sup>100</sup> Είναι προφανές από τις μελέτες αυτές, ότι μια αρνητική υπολογιστική μονοτομική αξονική τομογραφία δεν επαρκεί για τον αποκλεισμό της ΠΕ. Ωστόσο, ο συνδυασμός αρνητικής υπολογιστικής μονοτομικής αξονικής τομογραφίας και απουσίας ΕΦΘ στη φλεβική ηχογραφία των κάτω άκρων σε ασθενείς με μη-υψηλή κλινική πιθανότητα ΠΕ συνοδεύεται από πολύ χαμηλό (≈1%) κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε διάστημα τριών μηνών.<sup>101</sup>

Από τότε που άρχισαν να χρησιμοποιούνται οι *πολυτομικοί αξονικοί τομογράφοι*, οι οποίοι διαθέτουν υψηλή ταχύτητα σάρωσης και ανάλυση, η υπολογιστική αξονική τομογραφική αγγειογραφία έχει καταστεί η μέθοδος επιλογής για την απεικόνιση του πνευμονικού αγγειακού δικτύου στους ασθενείς με υποψία ΠΕ. Πράγματι, στη μελέτη PIOPED II παρατηρήθηκε διαγνωστική ευαισθησία 83% και ειδικότητα 96%.<sup>96</sup> Αναφορικά με τους ασθενείς με χαμηλή ή ενδιάμεση κλινική πιθανότητα ΠΕ με βάση το μοντέλο του Wells, η αρνητική πολυτομική υπολογιστική αξονική τομογραφία είχε θετική και αρνητική προβλεπτική αξία για ΠΕ 96% και 89% αντίστοιχα. Όμως, η αρνητική προβλεπτική αξία έπεφτε στο 60% στους ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα ΠΕ. Επίσης, η θετική προβλεπτική αξία της πολυτομικής υπολογιστικής αξονικής τομογραφίας ήταν υψηλή (92%-96%) στους ασθενείς με ενδιάμεση ή υψηλή κλινική πιθανότητα αλλά χαμηλή (58%) σε εκείνους με χαμηλή κλινική πιθανότητα ΠΕ. Συμπερασματικά, με βάση τα



**Εικόνα 15.** Ακτινογραφία θώρακα ασθενούς με πνευμονική εμβολή. Παρατηρείται άνωση του δεξιού ημιδιαφράγματος, πλευρική συλλογή και περιφερική σφηνοειδής σκίαση προσφύομενη στον υπεζωκότα (ύβος του Hampton, βέλος).



**Εικόνα 16.** Ακτινογραφία ασθενούς με πνευμονική εμβολή. Διακρίνεται εσιακή ολιγαμία (έντονη υπερδιαύγαση) στο δεξιό πνεύμονα (περιοχή μεταξύ των άσπρων κεφαλών βελών, σημείο Westermark) και η έντονα προεξέχουσα δεξιά καιούσα πνευμονική αρτηρία (μαύρη κεφαλή βέλους, σημείο Palla).



**Εικόνα 17.** Πνευμονικό έμφρακτο. Διακρίνεται η χαρακτηριστική σφηνοειδής σκίαση στην περιφέρεια του δεξιού πνεύμονα.

ισχύοντα δεδομένα, μια αρνητική υπολογιστική πολυτομική αξονική τομογραφία είναι επαρκής για τον αποκλεισμό ΠΕ σε ασθενείς με μη υψηλή (χαμηλή ή ενδιάμεση) κλινική πιθανότητα νόσησης, ενώ παραμένει προς το παρόν αμφίβολο εάν οι ασθενείς με αρνητική υπολογιστική πολυτομική αξονική τομογραφία και υψηλή κλινική πιθανότητα πρέπει να υποβληθούν σε περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο με φλεβική ηχογραφία συμπίεσης των κάτω άκρων, σπινθηρογράφημα πνευμόνων ή κλασική πνευμονική αγγειογραφία. Από την άλλη πλευρά, μια θετική υπολογιστική πολυτομική αξονική τομογραφία είναι επαρκής απόδειξη ΠΕ σε ασθενείς με υψηλή ή ενδιάμεση κλινική πιθανότητα, ενώ περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος φαίνεται να είναι

απαραίτητος για να αποκλειστεί ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα στους ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα ΠΕ.

Για δεκαετίες, η *εκλεκτική πνευμονική αγγειογραφία* ήταν η μέθοδος επιλογής για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της ΠΕ (**Εικ.18**). Ωστόσο, τα αποτελέσματα προσφάτων μελετών που εκτίμησαν τη διαγνωστική ακρίβεια των συγχρόνων διαγνωστικών μεθόδων και ιδιαίτερα της υπολογιστικής πολυτομικής αξονικής τομογραφίας καθώς και τη συσχέτιση μη-επεμβατικών στρατηγικών με την πρόγνωση των ασθενών, έδειξαν ότι στην πλειονότητα των ασθενών η επιβεβαίωση ή ο αποκλεισμός της ΠΕ και οι σχετικές θεραπευτικές επιλογές δεν απαιτούν τη διενέργεια πνευμονικής αγγειογραφίας.

Ο κύριος ρόλος της *ηχοκαρδιογραφίας* στην ΠΕ είναι η αξιολόγηση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας κατά τη διάρκεια του θρομβοεμβολικού επεισοδίου, η οποία δύναται να επηρεαστεί από την αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία (υπερφόρτιση πίεσης).<sup>102</sup> Η διάταση της δεξιάς κοιλίας (οριζόμενη ως δεξιά κοιλία μεγαλύτερη από την αριστερή κοιλία στην κορυφαία ή την υποξιφειδική λήψη των 4 κοιλοτήτων ή ως τελοδιαστολική διάμετρος μεγαλύτερη των 30 mm στο επίπεδο της μιτροειδικής βαλβίδας στην κορυφαία λήψη των 4 κοιλοτήτων) αποτελεί ένα απλό και ευαίσθητο διαγνωστικό κριτήριο υπερφόρτισης της δεξιάς κοιλίας. Επιπρόσθετα, το ηχοκαρδιογράφημα Doppler επιτρέπει την ικανοποιητική εκτίμηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία καθώς επίσης την αξιολόγηση της απάντησης στη θεραπεία. Σε ορισμένους ασθενείς, η διάγνωση υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας ή δυσανάλογα υψηλής πίεσης στην πνευμονική αρτηρία δύναται να αποκαλύψει την παρουσία χρόνιας δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας (πνευμονικής καρδιάς) λόγω υποτροπιαζουσών πνευμονικών εμβολών.<sup>103</sup> Τέλος, με την ηχοκαρδιογραφία αντίθεσης είναι δυνατό να διαγνωστεί δεξιοαριστερή επι-

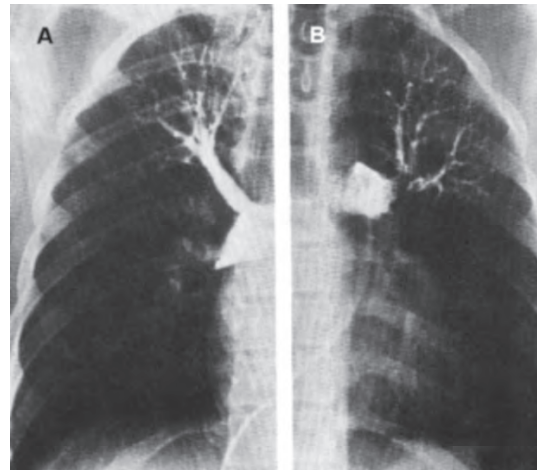
**Πίνακας 10.** Αναθεωρημένα κριτήρια PLOPED για τη διάγνωση της οξείας πνευμονικής εμβολής με βάση το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης των πνευμόνων

	Διαγνωστική πιθανότητα για πνευμονική εμβολή
<b>Φυσιολογικό αποτέλεσμα</b>	<2%
<ul style="list-style-type: none"> <li>Χωρίς ελλείμματα αιμάτωσης</li> </ul>	
<b>Πολύ χαμηλή πιθανότητα</b>	<10%
<ul style="list-style-type: none"> <li>Μη τμηματικά ελλείμματα αιμάτωσης</li> <li>Ελλείμματα αιμάτωσης μικρότερα συγκριτικά με τα ευρήματα της ακτινογραφίας θώρακα</li> <li>Σημείο γραμμής</li> <li>3 συνδυασμοί ελλειμμάτων αερισμού-αιμάτωσης στο μέσο / άνω πνευμονικό πεδίο</li> <li>&lt;3 μικρά τμηματικά ελλείμματα αιμάτωσης</li> </ul>	
<b>Χαμηλή πιθανότητα</b>	<15%
<ul style="list-style-type: none"> <li>Πολλαπλοί συνδυασμοί ελλειμμάτων αερισμού-αιμάτωσης</li> <li>&gt;3 μικρά τμηματικά ελλείμματα αιμάτωσης</li> <li>Μη τμηματικά ελλείμματα αιμάτωσης</li> </ul>	
<b>Ενδιάμεση πιθανότητα</b>	33%
<ul style="list-style-type: none"> <li>1 μέτριο ή &lt;2 μεγάλα ελλείμματα αιμάτωσης</li> <li>Αντιστοιχία σπινθηρογραφικών και ακτινογραφικών ευρημάτων στο κάτω πνευμονικό πεδίο</li> <li>Ελλείμματα αιμάτωσης-αερισμού και πλευριτικό υγρό</li> <li>Δύσκολη ταξινόμηση μεταξύ ενδιάμεσης ή υψηλής πιθανότητας</li> </ul>	
<b>Υψηλή πιθανότητα</b>	>85%
<ul style="list-style-type: none"> <li>2 μεγάλα τμηματικά ελλείμματα αιμάτωσης χωρίς έλλειμμα αερισμού η ακτινολογικά ευρήματα</li> <li>1 μεγάλο και 2 μέτρια ελλείμματα αιμάτωσης</li> <li>4 μέτρια ελλείμματα αιμάτωσης</li> </ul>	

Τροποποιηθέν από: Stein PD, Gottschalk A. *Radiographics* 2000;20:99-105 και Freitas JE, et al. *J Nucl Med* 1995;36:1573-8.

κοινωνία διαμέσου ενός βατού ωοειδούς τμήματος μέχρι και στο 35% των ασθενών με ιστορικό μαζικής πνευμονικής εμβολής.

Σε αντίθεση με τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους, η απεικόνιση του ίδιου του πνευμονικού εμβόλου δεν αποτελεί τον πρωταρχικό διαγνωστικό στόχο της ηχοκαρδιογραφίας. Παρόλα αυτά, κινητοί θρόμβοι ενδέχεται να ανιχνευτούν στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες ή τα κεντρικά, στελεχι-

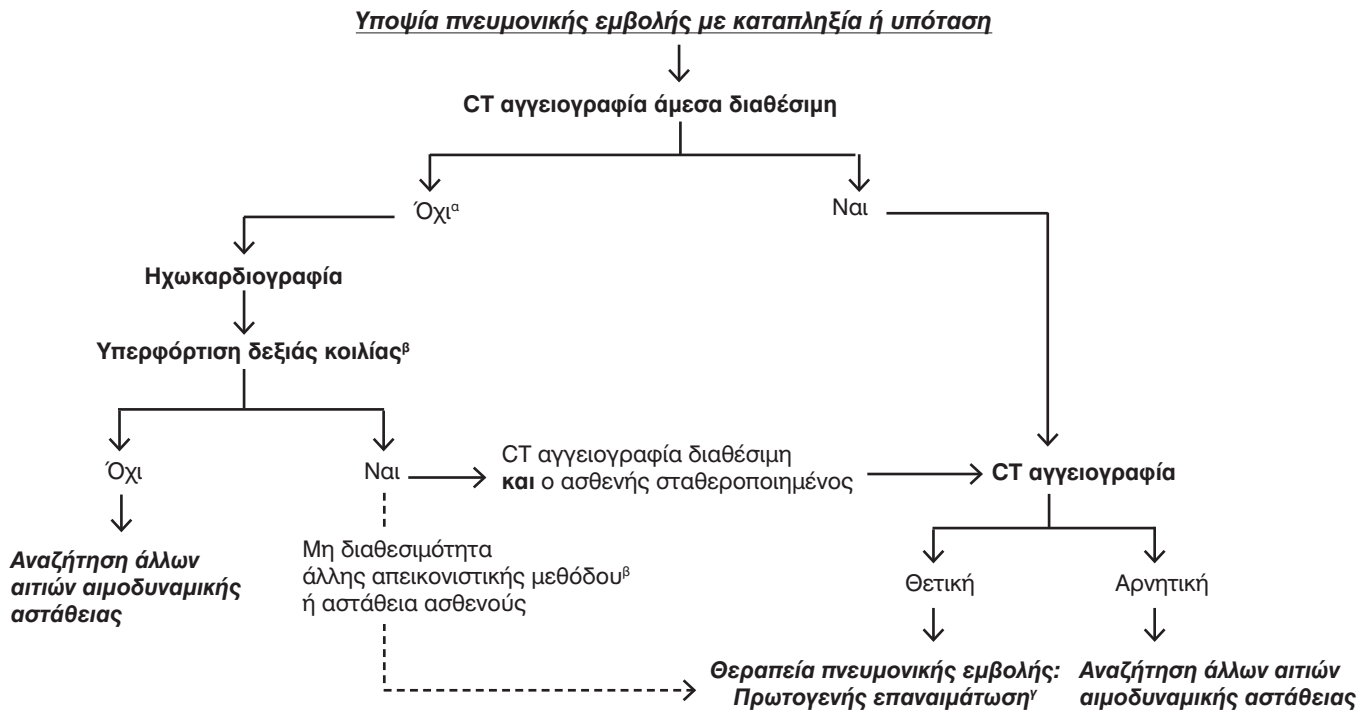


**Εικόνα 18.** Αγγειογραφικά ευρήματα μαζικής αμφοτερόπλευρης πνευμονικής εμβολής. Α) Εκλεκτική αγγειογραφία δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας. Παρατηρείται απόφραξη της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας μετά την έκφυση της δεξιάς άνω λοβαίας αρτηρίας. Β) Εκλεκτική αγγειογραφία της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας. Το εγγύς τμήμα του αγγείου είναι βατό. Η κάτω λοβαία αρτηρία είναι αποφραγμένη, ενώ στην άνω λοβαία παρατηρούνται πολλαπλά ελλείμματα πλήρωσης. Από: Soto B, Kassner EG, Baxley WA. *Imaging of cardiac disorders (Vol 2)*. Gower Medical Publishing, New York, 1992.

αία τμήματα των πνευμονικών αρτηριών μέχρι και στο 11% των ασθενών με ΠΕ, εάν αναζητηθούν με επιμονή. Η διοισοφάγεια ηχοκαρδιογραφία προσφέρει υψηλότερη ανάλυση και μεγαλύτερη ευαισθησία στην απεικόνιση του θρομβωτικού υλικού συγκριτικά με τη διαθωρακική.<sup>104</sup> Όμως, η εξέταση αυτή δεν είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς με ΠΕ, οι οποίοι είναι συνήθως δυσπνοϊκοί και βρίσκονται σε υπερένταση. Έτσι, πρέπει να περιορίζεται μόνο σε διασωληνωμένους ασθενείς ή σε εκείνους με πολύ κακής ποιότητας διαθωρακική απεικόνιση. Συμπερασματικά, η ηχοκαρδιογραφία συμβάλλει κυρίως στη σταδιοποίηση του κινδύνου των ασθενών με οξεία ΠΕ, αξιολογώντας τη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας.

#### 6. Σύγχρονες διαγνωστικές στρατηγικές σε συγκεκριμένες καταστάσεις

**6.1. Υποψία πνευμονικής εμβολής σε ασθενή με υπόταση ή καταπληξία.** Η αντιμετώπιση ενός αιμοδυναμικά ασταθούς ασθενούς με υποψία υψηλού κινδύνου (μαζικής) ΠΕ έχει ως στόχο την έγκαιρη και γρήγορη αποκατάσταση της πνευμονικής αιματικής ροής, ώστε να αναστραφεί η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας και να διασωθεί ο ασθενής. Εφόσον η υπολογιστική αξονική τομογραφία δεν είναι άμεσα διαθέσιμη, το *διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα* είναι η γρηγορότερη και πιο κατάλληλη αρχική απεικονιστική μέθοδος για να επιβεβαιωθεί η παρουσία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (Εικ. 19).<sup>73</sup> Ορισμένες φορές απεικονίζονται επιπρόσθετα θρόμβοι στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες, οι οποίοι αποτελούν το υπόστρωμα για υποτροπιάζουσα ΠΕ. Επίσης, πρέπει να επισημανθεί ο καθοριστικός ρόλος της ηχοκαρδιογραφίας στη διαφορική διάγνωση της υπότασης ή της κυκλοφορικής καταπληξίας, καθώς η μέθοδος αυτή δύναται να αποκαλύψει άλλες αιτίες αιμο-

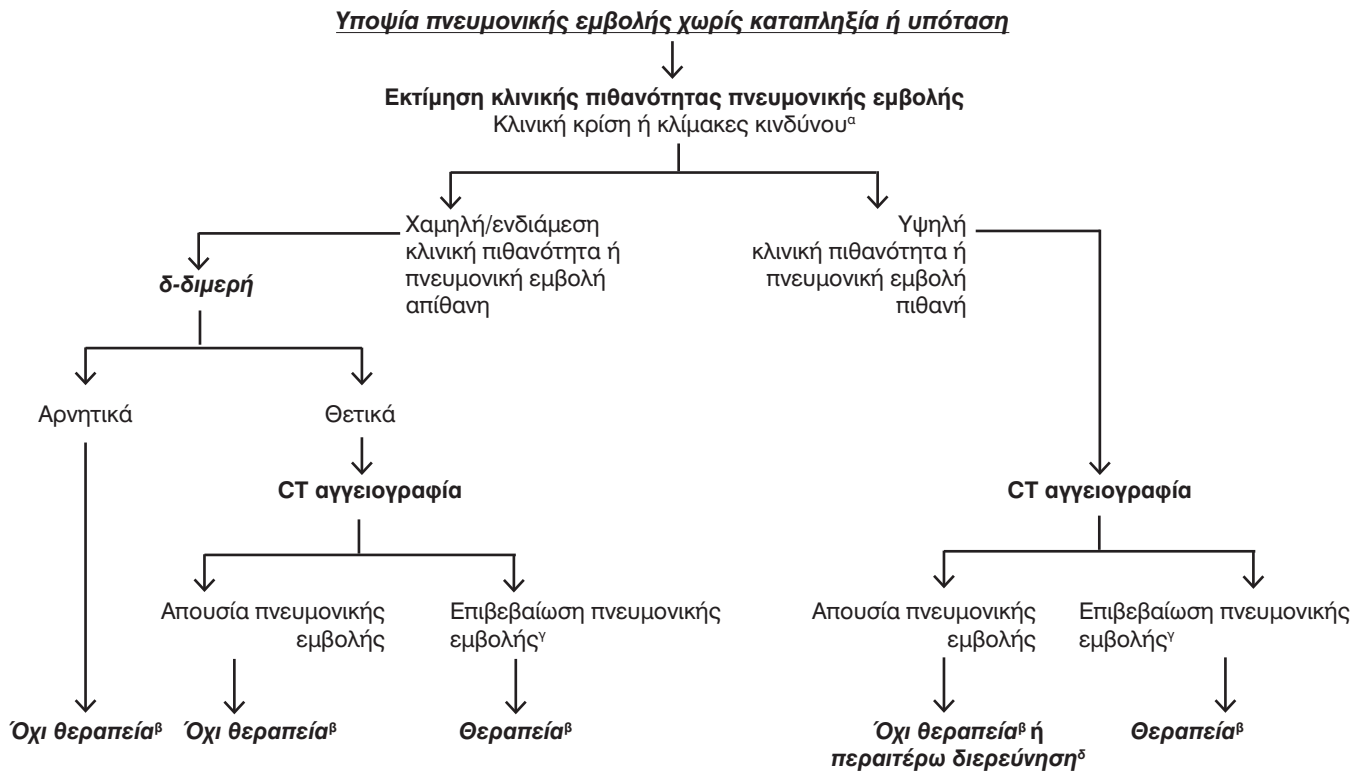


**Εικόνα 19.** Διαγνωστικός αλγόριθμος για τους ασθενείς με υποψία για υψηλού κινδύνου πνευμονική εμβολή (ΠΕ), δηλαδή ασθενείς με υποψία ΠΕ και καταπληξία ή υπόταση. CT: υπολογιστική αξονική. <sup>α</sup>: περιλαμβάνει τις περιπτώσεις εκείνες που η κατάσταση του ασθενούς είναι τόσο κρίσιμη που επιτρέπει τη διενέργεια μόνο παρακλίνιων εξετάσεων. <sup>β</sup>: εκτός από τη διάγνωση της υπερφόρτισης της δεξιάς κοιλίας σε ορισμένες περιπτώσεις η παρακλίνια διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία επιβεβαιώνει τη διάγνωση της ΠΕ απεικονίζοντας θρόμβους μέσα στην κοιλότητα της δεξιάς κοιλίας. Επιπρόσθετες παρακλίνιες απεικονιστικές εξετάσεις είναι η διοισοφάγεια ηχοκαρδιογραφία, η οποία δύναται να καταδείξει έμβολα στο στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας ή τους κύριους κλάδους αυτής και η αμφοτερόπλευρη φλεβική ηχογραφία συμπίεσης, η οποία δύναται να αναδείξει εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και να συμβάλει στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. <sup>γ</sup>: Ινωδόλυση, εναλλακτικά χειρουργική εμβολεκτομή ή διακαθετηριακή θεραπεία. Από: *Konstantinides SV, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal 2014;35:3033–3080, με άδεια.*

δυναμικής αστάθειας εκτός από την ΠΕ (π.χ. ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας λόγω μυοκαρδιοπάθειας ή ενός μεγάλου εμφράγματος του μυοκαρδίου, σοβαρή βαλβιδοπάθεια, καρδιακό επιπωματισμό ή διαχωρισμό της αορτής). Στους ασθενείς, στους οποίους υποστηρίζεται μηχανικά η αναπνοή, το διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα επιτρέπει την άμεση απεικόνιση πιθανών θρόμβων στο δεξιό κόλπο, το ωοειδές τρήμα, τη δεξιά κοιλία ή τα εγγύς τμήματα του στελέχους και της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας. Πάντως, στην πλειονότητα των περιπτώσεων απαιτείται η διενέργεια υπολογιστικής αξονικής πνευμονικής αγγειογραφίας αμέσως μετά τη σταθεροποίηση του ασθενούς για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Άμεση διενέργεια υπολογιστικής αξονικής πνευμονικής αγγειογραφίας απαιτείται και στις περιπτώσεις που η επείγουσα παρακλίνια ηχοκαρδιογραφία δεν είναι εφικτή ή τα ευρήματά της δεν είναι διαγνωστικά. Η κλασική αιματηρή πνευμονική αγγειογραφία σπανίως είναι αναγκαία, εξαιρουμένων των περιπτώσεων, στις οποίες ο ασθενής βρίσκεται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο για διαφορετική αιτία (π.χ. αποκλεισμός οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου) ή εφόσον έχει επιλεγεί διακαθετηριακή αναρρόφηση του θρόμβου.

**6.2. Υποψία πνευμονικής εμβολής χωρίς καταπληξία ή υπόταση.** Στους ασθενείς που προσέρχονται στο τμήμα επείγοντων περιστατικών το πρώτο βήμα είναι η εκτίμηση της

κλινικής πιθανότητας για ΠΕ σε συνδυασμό με τον προσδιορισμό των δ-διμερών (Εικ. 20).<sup>73</sup> Εάν τα τελευταία είναι φυσιολογικά, η πιθανότητα ΠΕ πρακτικά αποκλείεται (αυτό παρατηρείται στο ≈30% των ασθενών). Επισημαίνεται, ότι ο προσδιορισμός των δ-διμερών δεν είναι χρήσιμος στους ασθενείς με υψηλή υποψία για ΠΕ λόγω της χαμηλής αρνητικής προβλεπτικής αξίας στον πληθυσμό αυτό καθώς επίσης στους νοσηλευόμενους ασθενείς με υποψία ΠΕ. Στους ασθενείς με αύξηση των επιπέδων των δ-διμερών η επόμενη εξέταση είναι η υπολογιστική αξονική πνευμονική αγγειογραφία στην πλειονότητα των νοσηλευτικών κέντρων. Στους ασθενείς με σχετικές αντενδείξεις στην αξονική αγγειογραφία (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια ή αλλεργία στη σκιαγραφική ουσία) καθώς επίσης στις εγκύους δύναται να διενεργηθεί ηχογράφημα φλεβικής συμπίεσης των κάτω άκρων. Με την εξέταση αυτή αναδεικνύεται ΕΦΘ στο 30%-50% των ασθενών με ΠΕ, η παρουσία της οποίας θέτει την ένδειξη για έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής χωρίς περαιτέρω διερεύνηση. Όταν υπάρχουν αντενδείξεις για τη διενέργεια υπολογιστικής αξονικής πνευμονικής αγγειογραφίας ορισμένοι χρησιμοποιούν το σπινθηρογράφημα αερίσμου-αιμάτωσης, το οποίο είναι διαγνωστικό (ευρήματα είτε φυσιολογικά είτε υψηλής πιθανότητας) στο 30%-50% των προσερχομένων στο τμήμα επείγοντων περιστατικών με υποψία ΠΕ.



**Εικόνα 20.** Διαγνωστικός αλγόριθμος για τους ασθενείς με χαμηλή / ενδιάμεση κλινική πιθανότητα πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), δηλαδή ασθενείς με υποψία ΠΕ χωρίς καταπληξία ή υπόταση. CT: υπολογιστική αξονική. <sup>α</sup>: Δύο εναλλακτικές στρατηγικές διαστρωμάτωσης της κλινικής πιθανότητας χρησιμοποιούνται. Στη μία η κλινική πιθανότητα διαβαθμίζεται σε τρία επίπεδα (χαμηλή, ενδιάμεση, υψηλή), ενώ στην άλλη σε δύο (ΠΕ απίθανη, ΠΕ πιθανή). Όταν χρησιμοποιούνται αντιδραστήρια μέτριας ευαισθησίας, ο προσδιορισμός των δ-διμερών πρέπει να περιορίζεται στους ασθενείς χαμηλής κλινικής πιθανότητας για ΠΕ ή με απίθανη ΠΕ, ενώ όταν χρησιμοποιούνται αντιδραστήρια υψηλής ευαισθησίας, ο προσδιορισμός των δ-διμερών μπορεί να γίνει και στους ασθενείς με ενδιάμεση κλινική πιθανότητα για ΠΕ. Επισημαίνεται, ότι η διαγνωστική χρησιμότητα των δ-διμερών είναι περιορισμένη όταν εγείρεται η υποψία ΠΕ σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΠΕ. <sup>β</sup>: Η θεραπεία συνίσταται σε αντιπηκτική αγωγή. <sup>γ</sup>: Η CT αγγειογραφία θεωρείται διαγνωστική εάν δείξει ΠΕ σε τμηματικό ή εγγύτερο επίπεδο. <sup>δ</sup>: Στους ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ και αρνητική CT αγγειογραφία ενδέχεται να χρειαστεί περαιτέρω έλεγχος πριν αποφασιστεί η μη χορήγηση ειδικής αγωγής για την πνευμονική εμβολή. Από: *Konstantinides SV, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal 2014;35:3033–3080, με άδεια.*

**7. Αρχική θεραπευτική προσέγγιση.** Στην οξεία ΠΕ, η καρδιαγγειακή θνητότητα είναι υψηλότερη τις πρώτες ώρες ύστερα από την έναρξη της συμπτωματολογίας. Στους ασθενείς που επιβιώνουν στην πρώιμη αυτή φάση, ο μετέπειτα κίνδυνος προσδιορίζεται κυρίως από την πιθανότητα υποτροπιάζουσας θρομβοεμβολής. Συνεπώς, η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΠΕ έχει δύο πρωταρχικούς στόχους: α) την έγκαιρη και γρήγορη αναστροφή της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, εφόσον αυτή είναι παρούσα, και β) την πρόληψη των υποτροπών.<sup>105,106</sup>

**7.1. Αντιπηκτική αγωγή.** Αντιπηκτική αγωγή πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς ακόμη και σε εκείνους με την κλινική υποψία της ΠΕ, χωρίς την αναμονή της τελικής επιβεβαίωσης της διάγνωσης από τις απεικονιστικές μεθόδους. Η αρχική αντιπηκτική αγωγή συνίσταται στην ενδοφλέβια χορήγηση κλασικής, μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (MKH) στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε εκείνους με:

- σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/λεπτό)

- υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας
- υπόταση και κλινικά μαζική ΠΕ
- νοσηρή παχυσαρκία και τους λιπόσαρκους

Αρχικά χορηγούνται 80 IU/Kg ενδοφλεβίως (bolus) που συνήθως ακολουθούνται από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 18 IU/Kg ανά ώρα. Η ροή της συνεχούς έγχυσης ρυθμίζεται από νορμογράμματα που χρησιμοποιούν το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) με σκοπό να επιτευχθεί και να διατηρηθεί θεραπευτική παράταση που ισοδυναμεί με τιμή aPTT 2-2,5 φορές μεγαλύτερη από εκείνη του μάρτυρα. Ο χρόνος aPTT πρέπει να προσδιορίζεται κάθε 4-6 ώρες μετά τη τη χορήγηση του bolus και κάθε 3 ώρες μετά από κάθε τροποποίηση της δόσης ή μια φορά την ημέρα όταν η θεραπευτική δόση έχει σταθεροποιηθεί.

Εξαιρουμένων των προαναφερθέντων καταστάσεων, η MKH έχει αντικατασταθεί από τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (*Low Molecular Weight Heparins, LMWH*), οι οποίες χορηγούνται υποδορίως σε δόσεις που διαμορφώνονται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς. Μια μετανάλυση 12 μελετών επιβεβαίωσε, ότι η χρήση των LMWH

είναι το ίδιο ασφαλές όσο και της MKH.<sup>107</sup> Οι LMWH, των οποίων η αποτελεσματικότητα έχει επιβεβαιωθεί στην ΠΕ είναι οι εξής: α) ενοξαπαρίνη, 1 mg/kg κάθε 12 ώρες (εναλλακτικά 1,5 mg/kg μια φορά την ημέρα), β) τινζαπαρίνη, 175 IU/kg μία φορά την ημέρα, γ) δαλτεπαρίνη, 100 IU/kg κάθε 12 ώρες (εναλλακτικά 200 IU/kg μια φορά την ημέρα), και δ) ναδροπαρίνη, 86 IU/kg κάθε 12 ώρες (εναλλακτικά 171 IU/kg μια φορά την ημέρα).

Η καθημερινή παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης (π.χ. προσδιορισμός των επιπέδων δραστηριότητας κατά του παράγοντα Χα) δεν είναι απαραίτητη στους ασθενείς που λαμβάνουν LMWH, αλλά συνιστάται μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα στην κύηση (σημείωση: η σύσταση αυτή δε βρίσκεται σύμφωνους όλους τους ειδικούς, ορισμένοι από τους οποίους αμφισβητούν τη χρησιμότητά της). Όταν γίνεται η μέτρηση, τα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα Χα πρέπει να προσδιορίζονται 4 ώρες ύστερα από την πρωινή χορήγηση. Ο προτεινόμενος θεραπευτικός στόχος είναι 0,6-1,0 IU/mL όταν οι LMWH χορηγούνται δύο φορές την ημέρα και 1,0-2,0 IU/mL όταν χορηγούνται μία φορά την ημέρα. Λόγω του κινδύνου θρομβοκυταροπενίας (Heparin Induced Thrombocytopenia, HIT), συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της χορήγησης MKH ή LMWH. Η αντιπηκτική αγωγή με MKH ή LMWH πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 5 ημέρες.

Εκτός από τη MKH και τις LMWH, στην αντιπηκτική αγωγή της ΠΕ έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς και ο πεντασακαρίτης (*fondaparinux*), σε υποδόριες δόσεις 5 mg, 7,5 mg, και 10 mg μία φορά την ημέρα για ασθενείς με σωματικό βάρος <50 Kg, 50-100 Kg, και >100 Kg αντίστοιχα. Κλινικά σημαντική HIT δεν έχει αναφερθεί μετά από χορήγηση πεντασακαρίτη.

Η έναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας από το στόμα με ανταγωνιστές της βιταμίνης K πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατό σε όλους τους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, εάν είναι δυνατόν την ίδια ημέρα με την έναρξη της χορήγησης της ηπαρίνης. Όταν ο χρόνος προθρομβίνης βρεθεί μετά την έναρξη της θεραπείας με ανταγωνιστές της βιταμίνης K σε θεραπευτικά επίπεδα (International Normalized Ratio, INR: 2,0-3,0) για δύο συνεχόμενες ημέρες, η παρεντερική χορήγηση ηπαρίνης διακόπτεται.

Τα τελευταία χρόνια, νέα αντιπηκτικά φάρμακα χορηγούμενα από το στόμα εξετάστηκαν και εξακολουθούν να εξετάζονται σε μεγάλες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες με αντικείμενο την αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολής. Όλα τα νέα αντιπηκτικά έχουν ταχεία έναρξη δράσης, επιτυγχάνοντας τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μέσα σε 2 με 4 ώρες από τη χορήγησή τους, ενώ έχουν ελάχιστες αλληλοεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και στερούνται ουσιαστικά αλληλοεπιδράσεων με τις τροφές.<sup>108</sup> Η δυνατότητα χορήγησης ενός μόνο φαρμάκου για την αρχική θεραπεία και την επακολουθούσα δευτερογενή πρόληψη, σε σταθερή δόση, χωρίς την ανάγκη τακτικού ελέγχου του αντιπηκτικού αποτελέσματος (συχνές αιμοληψίες), αυξάνει τη συμμόρφωση των ασθενών με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.

Η *δαβιγατράνη* (*νταμπιγατράνη*) είναι ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, τόσο της ελεύθερης όσο και της συνδεδεμένης με το θρόμβο. Στην κλινική μελέτη RE-COVER

συγκρίθηκε η δαβιγατράνη (150 mg δύο φορές την ημέρα PO) με τη βαρφαρίνη (INR≈ 2,0-3,0) σε 2.564 ασθενείς με οξεία ΠΕ ή ΕΦΘ.<sup>109</sup> Το 20% περίπου των ασθενών έπασχε μόνο από ΠΕ, ενώ το υπόλοιπο 80% από ΕΦΘ είτε μεμονωμένη είτε σε συνδυασμό με ΠΕ. Και οι δύο θεραπείες αποτελούσαν τη συνέχεια αρχικής αγωγής με ηπαρίνη για περίπου 10 ημέρες. Το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν η υποτροπή και ο θάνατος από φλεβική θρομβοεμβολή στο πρώτο εξάμηνο. Καταληκτικά σημεία ασφάλειας ήταν οι αιμορραγίες, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και η ηπατική δυσλειτουργία. Η μελέτη έδειξε, ότι η δαβιγατράνη στην προαναφερθείσα δόση είναι μη κατώτερη όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα (πρωτογενές καταληκτικό σημείο: 2,4% έναντι 2,1% αντίστοιχα) και τουλάχιστον εξίσου ασφαλής (παρόμοια συχνότητα μειζόνων αιμορραγιών, μικρότερος συνολικός αριθμός αιμορραγιών) με την κλασική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης K.

Η *ριβαροξαμπάνη*, ένας άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα, αξιολογήθηκε στο πρόγραμμα EINSTEIN για τη θεραπεία της ΠΕ και της ΕΦΘ. Το φάρμακο χορηγήθηκε ως μοναδική θεραπεία, αντικαθιστώντας τόσο την αρχική κλασική αγωγή με παρεντερική ηπαρίνη, όσο και τη θεραπεία πρόληψης με ανταγωνιστή της βιταμίνης K. Το πρόγραμμα EINSTEIN περιέλαβε τρεις κλινικές μελέτες, μία για τη θεραπεία της οξείας ΕΦΘ (EINSTEIN-DVT), μία για τη θεραπεία της οξείας ΠΕ (EINSTEIN-PE) και μία για την εξακολούθηση της θεραπείας με σκοπό την πρόληψη των υποτροπών (EINSTEIN-EXT).

Η μελέτη EINSTEIN-PE ήταν μία τυχαιοποιημένη, ανοικτής σήμανσης μελέτη μη κατωτερότητας που συμπεριέλαβε 4.832 ασθενείς με οξεία συμπτωματική ΠΕ με ή χωρίς ΕΦΘ.<sup>110</sup> Οι ασθενείς έλαβαν είτε ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές την ημέρα PO για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια 20 mg την ημέρα PO είτε κλασική θεραπεία με ενοξαπαρίνη και ανταγωνιστές της βιταμίνης K για 3, 6 ή 12 μήνες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η εμφάνιση υποτροπών της νόσου, ενώ το καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν οι μειζόνες ή κλινικά σημαντικές αιμορραγίες. Η μελέτη έδειξε, ότι η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη ήταν ασφαλής και δεν ήταν κατώτερη από την κλασική αγωγή τόσο ως αρχική θεραπεία της ΠΕ όσο και ως θεραπεία πρόληψης των υποτροπών. Ιδιαίτερα ελπιδοφόρα κρίνεται η στατιστικά σημαντική ελάττωση των μειζόνων αιμορραγιών με τη ριβαροξαμπάνη έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης K.

Η *απιζαμπάνη* είναι επίσης ένας αναστολέας του παράγοντα Χα. Στην κλινική μελέτη AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy), η απιζαμπάνη (δόση 10 mg δύο φορές την ημέρα PO για 7 ημέρες και στη συνέχεια 5 mg δύο φορές την ημέρα PO για 6 μήνες) συγκρίθηκε με την κλασική θεραπεία (ενοξαπαρίνη υποδορίως και στη συνέχεια βαρφαρίνη) σε 5.395 ασθενείς με οξεία φλεβική θρομβοεμβολή. Το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν συμπτωματική υποτροπιάζουσα θρομβοεμβολή ή θάνατος σχετιζόμενος με φλεβική θρομβοεμβολή, ενώ το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζων αιμορραγία είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με κλινικά σημαντική μη μείζονα αιμορραγία. Η απιζαμπάνη

νη δεν ήταν κατώτερη (ήταν το ίδιο αποτελεσματική) συγκριτικά με την κλασική αγωγή ως προς το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (59 από 2.609 ασθενείς [2,3%] στην ομάδα της απιξαμπάνης έναντι 71 από 2.635 ασθενείς [2,7%] στην ομάδα της κλασικής θεραπείας [σχετικός κίνδυνος, 0,84, 95% ΔΕ, 0,60 έως 1,18]), ενώ υπερίσχυσε (είχε λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές) ως προς το καταληκτικό σημείο ασφάλειας (4,3% των ασθενών στην ομάδα της απιξαμπάνης συγκριτικά με 9,7% στην ομάδα της κλασικής θεραπείας- [σχετικός κίνδυνος, 0,44, 95% ΔΕ, 0,36 έως 0,55,  $P < 0,001$ ]).<sup>111</sup>

Τέλος, παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα από τη χορήγηση ενός άλλου αναστολέα του παράγοντα Χα, της *εδοξαμπάνης*, ο οποίος σε δόση 60 mg μία φορά την ημέρα ΡΟ (30 mg μία φορά την ημέρα ΡΟ στους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/λεπτό ή σωματικό βάρος <60 kg) αποδείχτηκε όχι κατώτερη ως προς την αποτελεσματικότητα αλλά ασφαλέστερη ως προς τον κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών συγκριτικά με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με οξεία φλεβική θρομβοεμβολή, συμπεριλαμβανομένων και ασθενών με σοβαρή ΠΕ.<sup>112</sup>

Τα νέα αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα έχουν επιφέρει επανάσταση στο χώρο της αντιθρομβωτικής θεραπείας. Έτσι, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, εναλλακτικά του συνδυσμού παρεντερικών και κουμαρινικών αντιπηκτικών δύνανται να χορηγηθούν ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη, ενώ εναλλακτικά των κουμαρινικών αντιπηκτικών η δαβιγατράνη (βλέπε συνέχεια).<sup>73</sup>

**7.2. Ινωδολυτική θεραπεία.** Τυχοποιημένες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν την τελευταία τριακονταετία έδειξαν, ότι η ινωδολυτική θεραπεία στην ΠΕ λύει αποτελεσματικά τη θρομβοεμβολική απόφραξη και μειώνει γρήγορα την πνευμονική αρτηριακή πίεση καθώς και τις αγγειακές αντιστάσεις, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει την καρδιακή παροχή. Επίσης, μια από τις μεγαλύτερες μελέτες έδειξε σημαντική βελτίωση στη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας, 3 ώρες ύστερα από τη θεραπεία με ανασυνδυσμένο ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου.<sup>113</sup> Το μεγαλύτερο όφελος παρατηρείται όταν η ινωδολυτική θεραπεία χορηγείται μέσα σε 48 ώρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, αλλά η ινωδολυση είναι ωφέλιμη ακόμη και όταν χορηγηθεί 6 έως και 14 ημέρες από την έναρξη της συμπτωματολογίας.<sup>114</sup> Από την άλλη πλευρά, όμως, τα αιμοδυναμικά οφέλη της ινωδολυσης συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση ηπαρίνης περιορίζονται μόνο στις πρώτες ημέρες μετά το θρομβοεμβολικό γεγονός. Αυτό σημαίνει, ότι στους ασθενείς που δεν πεθαίνουν λόγω μαζικής ΠΕ μέσα στην πρώτη εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας, η τελική υποχώρηση της αρτηριακής απόφραξης και της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας είναι παρόμοια είτε χορηγηθεί ινωδολυση είτε μόνον ηπαρινοθεραπεία.<sup>115</sup> Επιπρόσθετα, η ινωδολυση συνοδεύεται και από σημαντικό αιμορραγικό κίνδυνο. Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα, προκύπτει ότι η ινωδολυτική θεραπεία πρέπει να χορηγείται μόνο στους ασθενείς εκείνους με οξεία ΠΕ που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο *πρώιμης θνητότητας* (π.χ. ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας).

Τα ινωδολυτικά φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί με επι-

τυχία στην ΠΕ είναι τα εξής: α) στρεπτοκινάση, 250.000 IU ενδοφλεβίως ως δόση φόρτισης εντός 30 λεπτών, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια έγχυση 100.000 IU/ώρα για 12-24 ώρες, β) ουροκινάση, 4.400 IU/kg ενδοφλεβίως ως δόση φόρτισης εντός 10 λεπτών, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια έγχυση 4.400 IU/kg/ώρα για 12-24 ώρες, και γ) αλτεπλάση (ανασυνδυσμένος ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου), 100 mg ενδοφλεβίως εντός 2 ωρών, εκ των οποίων τα 10 mg χορηγούνται συνήθως ως δόση εφόδου. Μια βραχεία (εντός 15 λεπτών) ενδοφλέβια έγχυση 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση, 50 mg) αλτεπλάσης δύναται να χρησιμοποιηθεί σε επείγουσες καταστάσεις, π.χ. κατά την διάρκεια καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης.

**7.3. Χειρουργική ή διακαθετηριακή εμβολεκτομή.** Η πνευμονική εμβολεκτομή θεωρείται θεραπεία επιλογής σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΠΕ και αντένδειξη στην ινωδολυση ή επι αποτυχίας της ινωδολυσης.<sup>73</sup> Η επανασηράγωση της αποφραγμένης πνευμονικής αρτηρίας με τη βοήθεια διαδερμικών καθετήρων αποτελεί εναλλακτική επιλογή της χειρουργικής θεραπείας στην υψηλού κινδύνου ΠΕ και ενδεχομένως στην ενδιάμεσου κινδύνου ΠΕ. Στην προκειμένη περίπτωση, έχουν επιχειρηθεί ο θρυμματισμός του θρόμβου (fragmentation), η θρομβεκτομή με χρήση πίδακα υψηλής ταχύτητας ροής (rheolytic thrombectomy), η θρομβεκτομή με αναρρόφηση (suction thrombectomy) και η μηχανική περιστροφική θρομβεκτομή (rotational thrombectomy) με αποδεκτά αποτελέσματα.<sup>116</sup> Τέλος, εφόσον δεν υπάρχει απόλυτη αντένδειξη στην ινωδολυση, η τοπική ινωδολυση με τη χρήση διαδερμικού καθετήρα και πρόσφατα η φαρμακομηχανική ινωδολυση με υπερήχους έχουν προταθεί ως εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.<sup>117</sup>

**7.4. Φίλτρα της κάτω κοίλης φλέβας.** Η τοποθέτηση φίλτρων στην κάτω κοίλη φλέβα έχει ρόλο στην πρόληψη ΠΕ μόνο εφόσον η αντιπηκτική αγωγή αντενδείκνυται απόλυτα, ή στις περιπτώσεις εκείνες, όπου παρά την κατάλληλη φαρμακευτική αντιπηκτική αγωγή παρατηρούνται υποτροπές.<sup>73</sup>

## 8. Θεραπευτική προσέγγιση στην οξεία φάση

**8.1. Υψηλού κινδύνου ασθενείς.** Οι ασθενείς με αρτηριακή υπόταση και κυκλοφορική καταπληξία λόγω της υψηλής πρώιμης θνητότητας και του μεγάλου κινδύνου επιπλοκών έχουν άμεση ανάγκη επανασηράγωσης των αποφραγμένων πνευμονικών αρτηριών με τη χρήση ΜΚΗ και ινωδολυτικών φαρμάκων.<sup>118</sup> Η χειρουργική εμβολεκτομή συνιστάται στους ασθενείς με αντένδειξη στην ινωδολυση ή επι αποτυχίας της ινωδολυσης. Εναλλακτικά της χειρουργικής εμβολεκτομής δύνανται να χρησιμοποιηθούν διαδερμικές διακαθετηριακές μέθοδοι.<sup>90</sup>

**8.2. Μη υψηλού κινδύνου ασθενείς.** Για την πλειονότητα των ασθενών με οξεία ΠΕ χωρίς αιμοδυναμική επιβάρυνση, η θεραπεία επιλογής είναι η υποδόρια χορήγηση LMWH ή πεντασακχαρίτη, εκτός εάν συνυπάρχει σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, οπότε χορηγείται ενδοφλεβίως ΜΚΗ. Παράλληλα με την παρεντερική αντιπηκτική αγωγή χορηγούνται ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ από το στόμα με στόχο τιμή INR ≈ 2,5 (διακύμανση 2,0-3,0). Εναλλακτικά του συνδυσμού παρεντερικών αντιπηκτικών με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ από το στόμα δύναται να χορηγηθεί ριβαροξαμπάνη (15 mg δύο φορές την ημέρα ΡΟ για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια 20 mg μία φορά την ημέρα ΡΟ) ή απιξαμπάνη (10 mg δύο

φορές την ημέρα PO για 7 ημέρες και στη συνέχεια 5 mg δύο φορές την ημέρα PO). Η δαβιγατράνη (150 mg δύο φορές την ημέρα PO ή 110 mg δύο φορές την ημέρα PO για τους ασθενείς >80 ετών ή εκείνους που λαμβάνουν βεραπαμίλη) δύναται να χορηγηθεί εναλλακτικά των ανταγωνιστών της βιταμίνης K μετά την παρεντερική αντιπηκτική αγωγή της οξείας φάσης. Επισημαίνεται, ότι χορήγηση των νέων αντιπηκτικών φαρμάκων (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, δαβιγατράνη) αντενδείκνυται στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.<sup>118</sup>

Στους ασθενείς με επιβεβαιωμένη ΠΕ που δεν εμφανίζουν υπόταση ή καταπληξία απαιτείται η διαστρωμάτωση κινδύνου, κατά προτίμηση με τη χρησιμοποίηση του PESI ή του sPESI. Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου σε κατηγορία I ή II κατά PESI και ενδεχομένως εκείνοι με sPESI = 0 (Πίν. 8), είναι υποψήφιοι για σύντομη παραμονή στο νοσοκομείο και θεραπεία σε εξωτερική βάση, υπό την προϋπόθεση της συμμόρφωσης του ασθενούς στο θεραπευτικό σχήμα και της ύπαρξης της σχετικής οικογενειακής ή κοινωνικής υποστήριξης. Σε όλους τους άλλους ασθενείς (PESI III ή μεγαλύτερος ή sPESI ≥1) πρέπει να αξιολογηθεί η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας (συνήθως ηχωκαρδιογραφικά και σε ορισμένες περιπτώσεις με υπολογιστική αξονική τομογραφία) και να υπολογιστούν τα επίπεδα της καρδιακής τροπονίνης. Οι νορμοτασικοί ασθενείς σε κατηγορία PESI III ή μεγαλύτερη ή sPESI ≥1 με φυσιολογικό ηχωκαρδιογράφημα (ή υπολογιστική αξονική τομογραφία) και/ή φυσιολογικά επίπεδα καρδιακής τροπονίνης συνιστούν ομάδα ενδιάμεσου/χαμηλού κινδύνου και δεν υπάρχουν ενδείξεις, ότι ο κλινικοστατισμός είναι ωφέλιμος σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

**9. Αντιπηκτική αγωγή και δευτερογενής πρόληψη της πνευμονικής εμβολής.** Η ΠΕ και ιδιαίτερα η «διοπαθής» (χωρίς αναστρέψιμους/παροδικούς αιτιολογικούς παράγοντες), θεωρείται χρόνια νόσος και συνεπώς η μακροχρόνια δευτερογενής πρόληψη είναι αναγκαία. Χωρίς αντιπηκτική αγωγή, περίπου το 50% των ασθενών με συμπτωματική ΕΦΘ ή ΠΕ θα εμφανίσουν υποτροπή εντός των πρώτων 3 μηνών.<sup>119</sup> Ο κίνδυνος υποτροπής είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητος από το είδος του πρώτου επεισοδίου (αν δηλαδή ήταν φλεβική θρόμβωση ή ΠΕ), αλλά οι υποτροπές της φλεβικής θρομβοεμβολής είναι 3 φορές πιθανότερο να εκδηλωθούν ως ΠΕ ανεξάρτητα του εάν το αρχικό συμβάν ήταν ΠΕ ή ΕΦΘ. Αυτό το δεδομένο υπογραμμίζει την ανάγκη για αποτελεσματική πρόληψη της ΠΕ στους ασθενείς που έχουν υποστεί οξύ θρομβοεμβολικό επεισόδιο.

Οι περισσότερες μελέτες που εξέτασαν τη συχνότητα και την πρόληψη των υποτροπών φλεβικής θρομβοεμβολής συμπεριέλαβαν ασθενείς με ΕΦΘ χωρίς να εστιάζουν σε ασθενείς με ΠΕ. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν, ότι η αθροιστική συχνότητα των υποτροπών ανέρχεται στο 30% ή και περισσότερο μετά από 8-10 έτη, ενώ η μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης K ελαττώνει τον κίνδυνο των θρομβοεμβολικών υποτροπών μέχρι και κατά 90%.<sup>120</sup> Μετά τη διακοπή των φαρμάκων αυτών, ο κίνδυνος υποτροπής επανέρχεται, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της προηγηθείσας θεραπείας.

Τα νέα αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα δύναται να αποτελέσουν μία αποτελεσματική και ασφαλή θεραπευτική επιλογή στη μακροχρόνια προφύλαξη της

φλεβικής θρομβοεμβολής. Η κλινική μελέτη EINSTEIN-EXT διερεύνησε την επιπρόσθετη 6-μηνιαία ή 12-μηνιαία αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς που ήδη είχαν ολοκληρώσει 6 με 12 μήνες θεραπείας για φλεβική θρομβοεμβολή.<sup>121</sup> Στη μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν 602 ασθενείς στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης (20 mg μια φορά την ημέρα PO) και 594 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Η ριβαροξαμπάνη αποδείχτηκε πολύ αποτελεσματική (8 συμβάματα [1,3%], έναντι 42 συμβαμάτων σε ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο [7,1%], αναλογικός κίνδυνος [hazard ratio] 0,18, 95% ΔΕ 0,09-0,39, P<0,001). Τέσσερις ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης παρουσίασαν μείζονα – αλλά μη θανατηφόρα – αιμορραγία (0,7%) συγκριτικά με κανέναν ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (P = 0,11).

Πιο πρόσφατα δημοσιεύτηκε η μελέτη AMPLIFY-EXT.<sup>122</sup> Σε αυτή την κλινική μελέτη, 2 δόσεις απιξαμπάνης («προληπτική» και «θεραπευτική», 2,5 mg και 5 mg δύο φορές την ημέρα PO, αντίστοιχα) συγκρίθηκαν με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολή που είχαν συμπληρώσει ήδη 6 έως 12 μήνες αντιπηκτικής αγωγής. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 12 μήνες και τυχαιοποιήθηκαν 2.486 ασθενείς. Υποτροπή συμβαμάτων συμπτωματικής φλεβικής θρομβοεμβολής ή θάνατος από φλεβική θρομβοεμβολή παρατηρήθηκε σε 73 από τους 829 ασθενείς (8,8%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο, συγκριτικά με 14/840 ασθενείς (1,7%) που έλαβαν 2,5 × 2 mg απιξαμπάνης PO (απόλυτη διαφορά 7,2% υπέρ του αντιπηκτικού, 95% ΔΕ 5,0-9,3) και με 14/813 ασθενείς (1,7%) που έλαβαν 5 mg × 2 απιξαμπάνης PO (P<0,001 για τις συγκρίσεις και των δύο δόσεων έναντι του εικονικού φαρμάκου). Η συχνότητα των μειζόνων αιμορραγιών ήταν 0,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 0,2% στην ομάδα της απιξαμπάνης 2,5 × 2 mg PO και 0,1% στην ομάδα της απιξαμπάνης 5 mg × 2 PO. Συνεπώς, η παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή με απιξαμπάνη μειώνει αποτελεσματικά τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής χωρίς να αυξάνει τη συχνότητα των μειζόνων αιμορραγιών.

Στο παρελθόν, η χρήση του *ακετυλοσαλικυλικού οξέος* (ασπιρίνης) δεν είχε θέση στην οξεία ή χρόνια αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολής. Όμως δύο κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με πρωτοβουλία των ερευνητών και όχι της βιομηχανίας και δημοσιεύθηκαν το 2012 κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι ο αποκλεισμός της ασπιρίνης από τη φαρμακευτική φαρέτρα εναντίον της φλεβικής θρομβοεμβολής είναι άδικος.<sup>123</sup> Ωστόσο, στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθεί, ότι η όποια προστασία παρέχεται από την ασπιρίνη είναι κατώτερη αυτής που προσφέρουν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K ή τα νέα αντιπηκτικά φάρμακα, όπως έδειξαν οι κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Φαίνεται, ότι η χρόνια χρήση της ασπιρίνης αποτελεί μια μέτρια αποτελεσματική, αλλά φθηνή και ασφαλή επιλογή στη μακροχρόνια δευτεροπαθή θρομβοπροφύλαξη για επιλεγμένους ασθενείς που είτε δεν ανέχονται είτε αρνούνται κατηγορηματικά οποιαδήποτε μορφή αντιπηκτικής αγωγής, ιδιαίτερα αν αυτοί διατρέχουν ταυτόχρονα υψηλό κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (με εξαίρεση βέβαια τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που χρειάζονται αντιπηκτικά φάρμακα).

Ενώ αυτά τα στοιχεία θα έπρεπε να οδηγούν στη διαβίωση αντιπηκτική αγωγή και δευτερογενή πρόληψη, τουλάχιστον

χιστο μετά από «ιδιοπαθή» ΠΕ, η σχετική απόφαση δυστυχώς δεν είναι τόσο απλή στην κλινική πράξη, καθώς τα οφέλη της χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής από το στόμα αντισταθμίζονται εν μέρει από τον αυξημένο κίνδυνο μειζόνων και ενδεχομένων απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών. Έτσι, η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής από το στόμα μετά από ένα επεισόδιο οξείας ΠΕ που συνιστάται στις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες αποτελεί ένα συγκερασμό των προαναφερθεισών πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων. Στην προκειμένη περίπτωση, η θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ πρέπει να διαρκεί: α) 3 μήνες μετά από το πρώτο επεισόδιο ΠΕ, το οποίο προκλήθηκε από παροδικό ή αναστρέψιμο αίτιο (τραύμα, χειρουργείο, ακινησία από άλλη αιτία, κύηση, χρήση αντισυλληπτικών ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης), και β) τουλάχιστον 3 μήνες προκειμένου για ασθενείς με ιδιοπαθή ΠΕ χωρίς εμφανές ή αναστρέψιμο αίτιο. Η διαβίου αντιπηκτική αγωγή από το στόμα πρέπει να εξεταστεί σε ατομική βάση στους ασθενείς με ιστορικό ενός επεισοδίου ιδιοπαθούς ΠΕ και χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας, ενώ συνιστάται ανεπιφύλακτα για την πλειονότητα των ασθενών με ιστορικό δύο επεισοδίων φλεβικής θρομβοεμβολής. Ασθενείς με ενεργό νεοπλασία, καθώς και εκείνοι με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και ορισμένοι με σοβαρή ή συνδυασμένη θρομβοφιλία είναι επίσης υποψήφιοι για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή από το στόμα. Τα νέα αντιπηκτικά φάρμακα (ριβαροξαμπάνη 20 mg μια φορά την ημέρα PO, δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα PO ή 110 mg δύο φορές την ημέρα PO για ασθενείς >80 ετών ή εκείνους που λαμβάνουν βεραπαμίλη και απιξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα PO) δύνανται να χορηγηθούν εναλλακτικά των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (εξαιρούνται οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία) στις περιπτώσεις που απαιτείται παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή. Έλεγχος της σχέσης οφέλους-κινδύνου πρέπει να γίνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Αν και έχει υποστηριχτεί, ότι τα επίπεδα των δ-διμερών ένα μήνα μετά τη διακοπή των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ

δύνανται να χρησιμοποιηθούν ως κριτήριο για τη συνέχιση ή την οριστική διακοπή της θεραπείας στους ασθενείς που ήδη έχουν λάβει αντιπηκτική αγωγή από το στόμα για 3 τουλάχιστον μήνες μετά το πρώτο επεισόδιο ιδιοπαθούς φλεβικής θρόμβωσης ή ΠΕ, η τακτική αυτή δεν είναι ευρέως αποδεκτή.<sup>124</sup> Η διάρκεια της μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής συνοψίζεται στον **Πίνακα 11**.

**10. Θεραπεία της πνευμονικής εμβολής στο σπίτι.** Η παραδοσιακή θεραπευτική προσέγγιση της φλεβικής θρομβοεμβολής ήταν η αντιμετώπιση της πλειονότητας των ασθενών με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση στο σπίτι, ενώ το σύνολο των ασθενών με ΠΕ ενδονοσοκομειακά. Όμως, η ανάπτυξη μεθόδων μεγαλύτερης διαγνωστικής ακριβείας και καλύτερης διαστρωμάτωσης κινδύνου σε συνδυασμό με τα νέα αντιπηκτικά φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα καθώς επίσης με τα απλοποιημένα θεραπευτικά σχήματα, καθιστά επιτακτική την αναθεώρηση των ενδείξεων για την αντιμετώπιση των ασθενών στο νοσοκομείο.

Είναι συνήθως απλό να αναγνωρισθούν οι ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για θεραπεία στο σπίτι. Είναι προφανές, ότι οι ασθενείς με σοβαρά συνοδά νοσήματα και υψηλή πιθανότητα για δυσμενή έκβαση θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ενδονοσοκομειακά. Αυτή η κατηγορία των ασθενών έχει συστηματικά αποκλειστεί από προοπτικές μελέτες παρατήρησης που είχαν ως αντικείμενο την έκβαση των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν στο σπίτι.<sup>125</sup> Πολλοί από τους ασθενείς αυτούς θα χρειαστούν συμπληρωματικό οξυγόνο, παρεντερικά αναλγητικά ή αντιβιοτικά, ή ειδική θεραπεία για τις συνοδές παθήσεις και ενδεχομένως να είναι υποψήφιοι για προχωρημένες θεραπευτικές επιλογές όπως η συστηματική ινωδόλυση, η φαρμακομηχανική τοπική ινωδόλυση με τη χρήση διαδερμικών καθετήρων, η χειρουργική εμβολεκτομή ή η τοποθέτηση φλεβικών φίλτρων. Ένας επιπρόσθετος σημαντικός παράγοντας για την απόφαση της θεραπείας στο σπίτι ή όχι, είναι η παρουσία ενός ικανοποιητικού κοινωνικού δικτύου ασφάλειας που να εγγυάται την αυστηρή συμμόρφωση του ασθενούς στη συ-

**Πίνακας 11.** Συνιστώμενη διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη της πνευμονικής εμβολής

Κλινικά χαρακτηριστικά	Σχόλια
Πρώτο επεισόδιο με παροδικό, αναστρέψιμο αίτιο (τραύμα, χειρουργείο, ακινησία, κύηση, χρήση αντισυλληπτικών σκευασμάτων ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης)	Διάρκεια: 3 μήνες
Πρώτο επεισόδιο, χωρίς εμφανές αίτιο	Διάρκεια ≥3 μήνες (κατά προτίμηση 6-12 μήνες), ενώ παράταση της διάρκειας της θεραπείας δύνανται να γίνει σε ασθενείς με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο
Δεύτερο επεισόδιο, χωρίς εμφανές αίτιο	Αόριστη διάρκεια. Έλεγχος της σχέσης οφέλους-κινδύνου σε τακτά χρονικά διαστήματα
Πνευμονική εμβολή εμφανιζόμενη σε ασθενή με καρκίνο.	Υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους για τουλάχιστον 3-6 μήνες ή μέχρι την ίαση του καρκίνου (έλεγχος της σχέσης οφέλους-κινδύνου σε τακτά χρονικά διαστήματα)
Ασθενείς που αρνούνται να λάβουν αντιπηκτική αγωγή ή εμφανίζουν δυσανεξία σε αυτή	Ασπιρίνη (·)

νταγογραφηθείσα αντιπηκτική αγωγή. Πάντως, τα αρχικά αποτελέσματα έδειξαν, ότι η εφαρμογή ενός μοντέλου επιμελούς νοσηλείας στο σπίτι των χαμηλού κινδύνου ασθενών με ΠΕ, το οποίο είναι εφικτό σε ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες, είναι αποτελεσματικό και ασφαλές. Το μέλλον θα δείξει εάν η στρατηγική της θεραπείας στο σπίτι είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί ευρέως και στον «πραγματικό κόσμο».

**11. Συμπεράσματα.** Μέχρι πρόσφατα, η διάγνωση και αντιμετώπιση της οξείας ΠΕ χαρακτηρίζονταν από μεγάλη πολυπλοκότητα και έλλειψη αποτελεσματικότητας. Αυτό οφείλονταν στο ότι τα κλινικά συμπτώματα και σημεία της οξείας ΠΕ είναι μη ειδικά, ενώ το ίδιο ίσχυε και για τα ευρήματα των συνήθων παρακλινικών εξετάσεων, όπως το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η ακτινογραφία θώρακα και οι βιοχημικές εργαστηριακές εξετάσεις. Στο παρελθόν, οι περιορισμοί των διαγνωστικών μεθόδων οδήγησαν στην ανάπτυξη πολύπλοκων αλγορίθμων, οι οποίοι αποδείχτηκαν δυσεφάρμοστοι στην κλινική πράξη. Τα προαναφερθέντα είχαν ως αποτέλεσμα σε κάποιους ασθενείς να μην τίθεται η διάγνωση μιας δυνητικά θανατηφόρας ΠΕ και οι εν λόγω ασθενείς να καταλήγουν χωρίς να λάμβάνουν την κατάλληλη αγωγή, ενώ σε άλλους να διενεργούνται άσκοπα δυνητικά επικίνδυνες, χρονοβόρες και ακριβές διαγνωστικές μέθοδοι χωρίς να υπάρχει σοβαρή κλινική υποψία. Η πρόσφατη ανάπτυξη δομημένων μοντέλων για την εκτίμηση της κλινικής προδιαγνωστικής πιθανότητας, η ευρεία χρήση των επιπέδων των δ-διμερών σε ασθενείς με ενδιάμεση ή χαμηλή κλινική πιθανότητα ΠΕ και η διενέργεια της υπολογιστικής αξονικής τομογραφίας πολλαπλών τομών, έχουν αρχίσει να μεταβάλλουν τη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με πιθανή ΠΕ. Η σύγχρονη θεραπευτική στρατηγική στους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ΠΕ βασίζεται στην MKH, τις LMWH και τον πεντασακχαρίτη, ενώ στους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς στην ινωδόλυση. Οι χειρουργικές/επεμβατικές τεχνικές επιτρέπουν την επιτυχή αφαίρεση του θρόμβου στη μαζική ΠΕ. Για τη δευτερογενή πρόληψη ενός θρομβοεμβολικού επεισοδίου χρησιμοποιούνται οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, ενώ τα νέα αντιπηκτικά φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα φαίνεται να είναι ασφαλή και αποτελεσματικά τόσο για την αρχική θεραπεία όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη της οξείας θρομβοεμβολής.

## Βιβλιογραφία

- Mandel J, Poch D. In the clinic. Pulmonary hypertension. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158:ITC5-1-16.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350:2257-2264.
- Souza R, Jardim C, Humbert M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;34:560-567.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173:1023-1030.
- Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*. 2010;36:549-555.
- McLaughlin VV, Davis M, Cornwell W. Pulmonary arterial hypertension. *Current Problems in Cardiology*. 2011;36:461-517.
- Lai YC, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circulation Research*. 2014;115:115-130.
- Ma L, Chung WK. The genetic basis of pulmonary arterial hypertension. *Human Genetics*. 2014;133:471-479.
- Thomson JR, Machado RD, Pauciuolo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *Journal of Medical Genetics*. 2000;37:741-745.
- Fessel JP, Loyd JE, Austin ED. The genetics of pulmonary arterial hypertension in the post-BMPR2 era. *Pulmonary Circulation*. 2011;1:305-319.
- Guignabert C, Dorfmueller P. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;34:551-559.
- Kiely DG, Elliot CA, Sabroe I, Condliffe R. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *BMJ*. 2013;346:f2028.
- Grunig E, Barner A, Bell M, et al. [Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with commentary of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2010;135 Suppl 3:S67-77.
- Schiebler ML, Bhalla S, Runo J, et al. Magnetic resonance and computed tomography imaging of the structural and functional changes of pulmonary arterial hypertension. *Journal of Thoracic Imaging*. 2013;28:178-193.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119:2250-2294.
- Foris V, Kovacs G, Tscherner M, Olschewski A, Olschewski H. Biomarkers in pulmonary hypertension: what do we know? *Chest*. 2013;144:274-283.
- Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, et al. [Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation - recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2010;135 Suppl 3:S78-86.
- Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, et al. [Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2010;135 Suppl 3:S87-101.
- Corris P, Degano B. Severe pulmonary arterial hypertension: treatment options and the bridge to transplantation. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*. 2014;23:488-497.
- Ghofrani HA, Humbert M. The role of combination therapy in managing pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*. 2014;23:469-475.
- Ruan CH, Dixon RA, Willerson JT, Ruan KH. Prostacyclin therapy for pulmonary arterial hypertension. *Texas Heart Institute Journal*. 2010;37:391-399.
- Buckley MS, Berry AJ, Kazem NH, Patel SA, Librodio PA. Clinical utility of treprostinil in the treatment of pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *Core Evidence*. 2014;9:71-80.
- Dupuis J, Hoeper MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*. 2008;31:407-415.
- Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361:1864-1871.

25. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:809-818.
26. Steriade A, Seferian A, Jais X, et al. The potential for macitentan, a new dual endothelin receptor antagonist, in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2014;8:84-92.
27. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:330-340.
28. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:1119-1126.
29. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106:284-286.
30. Grigioni F, Potena L, Galie N, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006;25:1241-1246.
31. Hart SA, Krasuski RA, Wang A, Kisslo K, Harrison JK, Bashore TM. Pulmonary hypertension and elevated transpulmonary gradient in patients with mitral stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease*. 2010;19:708-715.
32. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, Bailey MS, Hill LL, Damiano RJ, Jr. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;141:1424-1430.
33. Guazzi M, Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *European Respiratory Review*. 2012;21:338-346.
34. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction: prevalence, pathophysiology, and clinical perspectives. *Circulation. Heart Failure*. 2014;7:367-377.
35. Guazzi M. Alveolar gas diffusion abnormalities in heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14:695-702.
36. Rich S, Rabinovitch M. Diagnosis and treatment of secondary (non-category 1) pulmonary hypertension. *Circulation*. 2008;118:2190-2199.
37. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59:222-231.
38. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation. Heart Failure*. 2011;4:257-265.
39. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *American Heart Journal*. 1997;134:44-54.
40. Packer M, McMurray J, Massie BM, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11:12-20.
41. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*. 2011;124:164-174.
42. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *The European Respiratory Journal*. 2008;32:1371-1385.
43. Nathan SD. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *International Journal of Clinical Practice. Supplement*. 2008;21-28.
44. Hyduk A, Croft JB, Ayala C, Zheng K, Zheng ZJ, Mensah GA. Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ*. 2005;54:1-28.
45. Kourembanas S, Morita T, Christou H, et al. Hypoxic responses of vascular cells. *Chest*. 1998;114(1 Suppl):25S-28S.
46. McMurtry IF, BAY K 8644 potentiates and A23187 inhibits hypoxic vasoconstriction in rat lungs. *The American Journal of Physiology*. 1985;249(4 Pt 2):H741-746.
47. Fike CD, Kaplowitz MR, Thomas CJ, Nelin LD. Chronic hypoxia decreases nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase in newborn pig lungs. *The American Journal of Physiology*. 1998;274(4 Pt 1):L517-526.
48. Cargill RI, Kiely DG, Clark RA, Lipworth BJ. Hypoxaemia and release of endothelin-1. *Thorax*. 1995;50:1308-1310.
49. Semenza GL, Agani F, Iyer N, et al. Hypoxia-inducible factor 1: from molecular biology to cardiopulmonary physiology. *Chest*. 1998;114(1 Suppl):40S-45S.
50. Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;98:390-403.
51. Ward JP, McMurtry IF. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new findings for an old problem. *Current Opinion in Pharmacology*. 2009;9:287-296.
52. Christou H, Yoshida A, Arthur V, Morita T, Kourembanas S. Increased vascular endothelial growth factor production in the lungs of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1998;18:768-776.
53. Katayose D, Ohe M, Yamauchi K, et al. Increased expression of PDGF A- and B-chain genes in rat lungs with hypoxic pulmonary hypertension. *The American Journal of Physiology*. 1993;264(2 Pt 1):L100-106.
54. Stenmark KR, Frid MG. Smooth muscle cell heterogeneity: role of specific smooth muscle cell subpopulations in pulmonary vascular disease. *Chest*. 1998;114(1 Suppl):82S-90S.
55. Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B, Laaban JP, Morpurgo M. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. A European multicentre study. Working Group on Noninvasive Evaluation of Pulmonary Artery Pressure. European Office of the World Health Organization, Copenhagen. *European Heart Journal*. 1991;12:103-111.
56. Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I, Pasiernski T, Miskiewicz Z, Zielinski J. Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *The European Respiratory Journal*. 1989;2:856-860.
57. Laaban JP, Diebold B, Zelinski R, Lafay M, Raffoul H, Rochemaure J. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1989;96:1258-1262.
58. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *The European Respiratory Journal*. 2007;30:914-921.
59. Fisher MR, Forfia PR, Chamara E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179:615-621.
60. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167:735-740.
61. Hoepfer MM, Andreas S, Bastian A, et al. [Pulmonary hypertension due to chronic lung disease. Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Pneumologie*. 2011;65:208-218.
62. Tarry SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *The New England Journal of Medicine*. 1995;333:710-714.
63. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the pro-

- gression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American Review of Respiratory Disease*. 1985;131:493-498.
64. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2009;34:1219-1263.
  65. Smith DE, Bissett JK, Phillips JR, Doherty JE, Murphy ML. Improved right ventricular systolic time intervals after digitalis in patients with cor pulmonale and chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Cardiology*. 1978;41:1299-1304.
  66. Patterson GA, Cooper JD. Lung transplantation for emphysema. *Chest Surgery Clinics of North America*. 1995;5:851-868.
  67. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364:351-360.
  68. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*. 2010;95:970-975.
  69. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345:1465-1472.
  70. Lewczuk J, Ajlan AW, Piszko P, Jagas J, Mikulewicz M, Wrabec K. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *Journal of Electrocardiology*. 2004;37:219-225.
  71. Castaner E, Gallardo X, Ballesteros E, et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. *Radiographics*. 2009;29:31-50; discussion 50-33.
  72. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Kolici R, et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2009;119:298-305.
  73. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. [2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism]. *Kardiologia Polska*. 2014;72:997-1053.
  74. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;115:2153-2158.
  75. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1 Suppl):S67-77.
  76. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2013;41:735-742.
  77. Ng C, Jenkins DP. Surgical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2013;74:31-35.
  78. Bishop BM. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American journal of health-system pharmacy: AJHP*. 2014;71:1839-1844.
  79. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
  80. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-1716.
  81. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and Haemostasis*. 2007;98:756-764.
  82. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364:861-869.
  83. Murin S, Marelich GP, Arroliga AC, Matthay RA. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;158(5 Pt 1):1369-1373.
  84. Franchini M. Utility of testing for factor V Leiden. *Blood Transfusion*. 2012;10:257-259.
  85. Watts JA, Marchick MR, Kline JA. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension. *Journal of Cardiac Failure*. 2010;16:250-259.
  86. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159:864-871.
  87. Meyer G. Effective diagnosis and treatment of pulmonary embolism: Improving patient outcomes. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2014;107:406-14.
  88. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of Internal Medicine*. 2006;144:165-171.
  89. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and Haemostasis*. 2000;83:416-420.
  90. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2008;29:2276-2315.
  91. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;97:1946-1951.
  92. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*. 1996;109:78-81.
  93. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *The European Respiratory Journal*. 2005;25:843-848.
  94. Markel A. D-dimers and computed tomography for pulmonary embolism: when and how. *The American Journal of Medicine*. 2013;126:e19.
  95. Stein PD, Goodman LR, Sostman HD. In the era of multislice CT, do we still need leg ultrasonography to diagnose pulmonary embolism? *Nature Clinical Practice. Cardiovascular Medicine*. 2008;5:688-689.
  96. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354:2317-2327.
  97. Stein PD, Gottschalk A. Review of criteria appropriate for a very low probability of pulmonary embolism on ventilation-perfusion lung scans: a position paper. *Radiographics*. 2000;20:99-105.
  98. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2743-2753.
  99. Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE, Gordji C, Nowak B, Buell U. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *Journal of Nuclear Medicine*. 2006;47:968-973.
  100. Perrier A, Howarth N, Didier D, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with sus-

- pected pulmonary embolism. *Annals of Internal Medicine*. 2001;135:88-97.
101. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet*. 2002;360:1914-1920.
  102. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Current Opinion in Cardiology*. 2005;20:496-501.
  103. Kasper W, Geibel A, Tiede N, et al. Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. *British Heart Journal*. 1993;70:352-356.
  104. Mookadam F, Jiamsripong P, Goel R, Warsame TA, Emami UR, Khandheria BK. Critical appraisal on the utility of echocardiography in the management of acute pulmonary embolism. *Cardiology in Review*. 2010;18:29-37.
  105. Konstantinides S. Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359:2804-2813.
  106. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1788-1830.
  107. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine*. 2004;140:175-183.
  108. Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *European Heart Journal*. 2011;32:1968-1976, 1976a.
  109. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361:2342-2352.
  110. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366:1287-1297.
  111. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:799-808.
  112. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:1406-1415.
  113. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341:507-511.
  114. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *The American Journal of Cardiology*. 1997;80:184-188.
  115. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *The American Journal of Cardiology*. 1998;82:966-970.
  116. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2009;20:1431-1440.
  117. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2011;124:2139-2144.
  118. Authors/Task Force M, Konstantinides SV, Torbicki A, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2014;35:3033-3069.
  119. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I22-30.
  120. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340:901-907.
  121. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366:1287-1297.
  122. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368:699-708.
  123. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367:1979-1987.
  124. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355:1780-1789.
  125. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *The European Respiratory Journal*. 2012;40:742-749.