

КОНСЕНСУС НА БЪЛГАРСКАТА РАБОТНА ГРУПА

**“Диагноза и лечение на белодробен
тромбоемболизъм” /БТЕ/**

**Българско Национално дружество по белодробни
болести**

**Българско Национално дружество по
кардиология**

СОФИЯ 2.07.2005 г.

Доклад на целевата група

КОНСЕНСУС НА БЪЛГАРСКАТА РАБОТНА ГРУПА

за диагноза и лечение на белодробен тромбоемболизъм /БТЕ/

Българско Национално дружество по белодробни болести

Българско Национално дружество по кардиология

Целевата група се състои от пулмолози: проф.Кр. Кисьова, Проф. Н. Алексиев, доц. Зл. Янкова, доц. Ас. Златев, д-р Иво Илиев, д-р Ан. Цонев /кардиолог/ и кардиолозите: проф. Т. Даскалов, доц. Ив. Паскалева, д-р Костова, д-р Банкова, д-р Попов.

Съдържание:

- 1. Въведение**
- 2. Дефиниция, епидемиология и предразполагащи фактори**
- 3. Патофизиология**
- 4. Естествено развитие и прогноза**
- 5. Класификация**
- 6. Диагностика**
 - 6.1. Клинична картина и клинична оценка на белодробния тромбоемболизъм**
 - 6.2. D-димери**
 - 6.3. Ехокардиография**
 - 6.4. Откриване на тромбоза на дълбоките вени**
 - 6.5. Белодробна сцинтиграфия**
 - 6.6. Спирална компютърна томография**
 - 6.7. Белодробна ангиография**
- 7. Диагностични нива**
- 8. Лечение**
 - 8.1. Поддържане на хемодинамиката и дишането**
 - 8.2. Тромболиза .Лечение на масивната форма на БТЕ.**
 - 8.3. Антикоагулантно лечение. Лечение на немасивна БТЕ**
 - 8.4. Хирургична емболектомия**
 - 8.5. Венозни филтри**
- 9. Специфични проблеми**
 - 9.1. Диагностика и лечение на БТЕ по време на бременност**
- 10. Профилактика**
- 11. Библиография**

1. Въведение

Представеният консенсус е подготвен от целева група пулмолози и кардиолози и има за цел: *постигане на оптимизиран диагностичен подход при суспектни за БТЕ болни; ефективно лечение според формата; профилактика на венозно тромбообразуване.*

Използваните консенсуси на Британската торакална асоциация /2003/ и Европейското кардиологично общество /2000/ са подробно обсъдени и адаптирани съобразно възможностите на българското здравеопазване. Използвани са публикации на български автори и личен опит.

2. Дефиниция, епидемиология и предразполагащи фактори

Венозна тромбоемболична болест /ВТЕ/ е обобщено название на взаимно етиопатогенетично свързани етапи на единен болестен процес- тромбоза на периферна вена, емболизация и тромбоза на клон на белодробната артерия /БТЕ/

Установената **честота** на дълбоката венозна тромбоза (ДВТ) и БТЕ в популационно-базирани проучвания е по принцип **непълна**.

- Един мета анализ на 12 аутопсионни проучвания, проведени от 1971-ва до края на 1990-та година, демонстрира, че повече от 70% от тежките БТЕ са били пропуснати от съответния клиницист [104,117/
- БТЕ е причина в 10-15% за болнична смъртност като 73% от тези случаи са при нехирургични пациенти.
- В една от най-големите и най-репрезентативни студии от общо 814 преживявали острия период на БТЕ, 7% са загинали в рамките на първата седмица, 13% през първия месец и 18% през първите 3 месеца. Всички проучвания отчитат висока ранна смъртност от БТЕ въпреки лечението.
- Над 50% от симптоматичните ДВТ или БТЕ не са след минал инфаркт или инсулт
- Фаталната БТЕ е три пъти по-честа при имобилизирани нехирургични пациенти отколкото при оперирани.
- Честотата на ДВТ и БТЕ съставлява около 1/3 от тази на миокардния инфаркт, церебрална тромбоза и злокачествени тумори.
- Смъртността от БТЕ съставлява 1/2 от тази при злокачествените тумори и 1/3 от тази при мозъчните инсулти
- Честотата на ДВТ е около 1,5 .0/00, а при жените до 3 .0/00
- Честотата на БТЕ- около 1,4 . 0/00

За България това прави средно 11,200 БТЕ годишно.

Колко от тях своевременно диагностицираме и лекуваме?

Само унифицирано поведение на лекарите при съмнение за БТЕ може да редуцира тази смъртност.

Рискови фактори за БТЕ

Венозният тромбемболизъм (ВТЕ) има мултифакторна патогенеза, резултат от комплексното взаимодействие на придобити и унаследени фактори, означавани генерично като рискови фактори.

Придобити рискови фактори могат да бъдат открити при индивиди с БТЕ от анамнезата или физикалното изследване (табл.1). Най-честите *транзиторни или обратими рискови фактори за ВТЕ или БТЕ* са напреднала възраст, продължителна имобилизация, операции, фрактури, тъкан травми, използване на естрогени, бременност, ХОББ, тютюнопушене и продължително пътуване. *Необратимите рискови фактори* обикновено включват тумори, миелопролиферативни заболявания, антифосфолипиден синдром, пароксизмална нощна хемоглобинурия и др. Придружаващият риск, свързан с придобитите фактори варира от 4% до 18%.

Табл. 1. Придобити рискови фактори за тромбоза

| | |
|--|---|
| Миелопролиферативни разстройства | Възраст, ХОББ, сърдечна декомпенсация |
| Тромбоцитопения, индуцирана от хепарин | Затлъстяване Продължително пътуване |
| Кожна некроза от кумарини | Злокачествени заболявания, химиотерапия |
| Лупусен антикоагулант | ТТР, DIC, PNH |
| Антифосфолипиден синдром | Бременност |
| Възпалителна болест на дебелото черво | Сепсис |
| Орални контрацептиви | Парализа |
| Нефротичен синдром | Травма |
| Болест на Бюргер | Синдром на Бехчет |
| Хиперактивни тромбоцити | Операция, протезни повърхности |

ТТР - тромботична тромбоцитопенична пурпура; DIC - дисеминирано вътресъдово съсирване;

PNH - пароксизмална нощна хемоглобинурия

Честотата на ДВТ и БТЕ се увеличава с възрастта [131], но тази тенденция може да се дължи и на съществуващата връзка между възрастта и други *съпътстващи заболявания*, които са действителните рискови фактори за ВТБ (например, **карциноми, инфаркт на миокарда, застойна сърдечна недостатъчност, емболизация на голям клон, предхождаща или съпътстваща ДВТ**) [20,102].

Тромбемболични усложнения са били докладвани при 30–60% от пациентите с мозъчен инфаркт (долен крайник), при 5–35% от пациентите с остър инфаркт на миокарда, и при над 12% от пациентите със застойна сърдечна недостатъчност [26,31,47–49].

Що се отнася до **обездвижването**, дори краткосрочното (за една седмица) обездвижване може да предразположи към ВТБ. **Честотата на ДВТ при хирургичните пациенти е приблизително 5% сред претърпелите херниопластика, 15%–30% при случаите на голяма коремна операция, 50%–75% при случаите на оперирани фрактури на шийката на бедрената кост, и от 50% до 100% при травмите на гръбначния мозък [30,166]. БТЕ е рядък след изолираното протезиране на сърдечна клапа, но не е рядка находка (3%-9% от случаите) след операции за коронарен байпас [84,119]. Около една четвърт от всички постоперативни БТЕ настъпват след изписване**

от болницата; това съотношение е дори по-високо при подгрупата пациенти, които са били подложени на т.нар. хирургични намеси с нисък риск [76].

Рискът от **ВТБ е пет пъти по-висок при бременните жени**, отколкото при не бременните жени на същата възраст, като 75% от ДВТ настъпват преди раждането, а 66% от БТЕ настъпват след раждането [163]. **Пероралните контрацептиви повишават риска от ДВТ трикратно**, но базовата честота при млади жени е много ниска (приблизително 0,3/10 000 за една година) [176]. Последните резултати осигуряват достатъчно силно доказателство, че при използващите перорални контрацептиви от трето поколение (съдържащи desogestrel или gestodene като прогестагенова компонента), рискът от ВТБ се повишава допълнително – от 1 до 2/10 000 за една година [83,151]. Този риск може допълнително да се повиши и при наличието на вродена тромбофилия като например резистентност към активирания протеин С. **Постменопаузалната хормонална заместителна терапия (ХЗТ)** също е асоциирана с трикратно повишаване на риска от ВТБ, както се демонстрира от големи неотдавнашни проспективни проучвания [69,79]. Въпреки това, базовият риск отново е нисък (приблизително 15/10 000 жени лекувани със ХЗТ за една година), и повечето експерти са съгласни, че анамнезата за ВТБ не представлява абсолютна контраиндикация за ХЗТ, особено при жени с висок риск от коронарна болест, освен ако епизодът от ВТБ не е бил скорошен (преди по-малко от една година). И най-накрая, **тютюнопушенето е независим рисков фактор за белодробен тромбемболизъм**, както беше неотдавна демонстрирано от проучването Nurses' [66].

Унаследени рискови фактори. Напоследък вниманието беше насочено върху генетичния риск за развитието на БТЕ и състоянието на свръхсърваемост (хиперкоагулабилност). Беше показано, че в около 25 - 50% от случаите може да бъде установено генетично предразположение (Souto et al.2000). Това доведе до ново понятие «**тромбофилия**», повишена склонност към венозна тромбемболична болест, обикновено генетична (Rosendaal 1999, Lane and Grant 2000). **Най-честите генетични аномалии, свързани със свръхсърваемост включват: дефицит на антитромбин , протеин С , протеин S , фактор V Leiden (активирани протеин С резистентност), протромбин 20210А.** Повечето от тях се унаследяват автозомно доминантно. Индивиди, носещи повече от един унаследяем рисков фактор или един унаследяем и придобит рисков фактор са с по-висок риск за венозни тромбози.

Повишени нива на плазмената концентрация на хомоцистеина (хиперхомоцистеинемия) е рисков фактор за венозен тромбемболизъм. Рискът за развитие на ВТЕ се увеличава при наличие и на мутация Factor V Leiden. Умереното повишение на хомоцистеина >15 μ mol/L е свързано с нарастване на риска. Хиперхомоцистеинемията може да се дължи на придобит дефицит на витамини (фолиева киселина, вит.В₆, вит.В₁₂) или вроден дефицит на ензими (метиленхидрофолат редуктазата, МТНFR или цистатионин β -синтетазата, CBS), участващи в метаболитния път на метионина .

Наследствени и придобити фактори могат също да повлияят нивата на фактор VIII и фибриногена. Увеличените нива на хомоцистеина, фактор VIII и фибриногена са свързани с умерено увеличен риск (2 да 4 пъти) за развитие на ВТЕ. Други фактори на съсирването (увеличен фактор IX и XI)

също са свързани с венозни тромбози, но тяхното измерване засега не се препоръчва.

Табл. 2. Разпространение на генетични и "смесени" рискови фактори, участващи в етиологията на венозната тромбофилия (по Franco и Reitsma, 2001).

| |
|--|
| Рисков фактор |
| АТ дефицит |
| РС дефицит |
| PS дефицит |
| Фактор V Leiden |
| Фактор II G20210 A |
| Хиперхомоцистеинемия |
| Високи нива на фактор VIII: $\square > \square 150$ IU/dl (Rosendaal et al. 1999) |
| Високи нива на фактор IX: $\square > \square 129$ IU/dl (van Hylckama Vlieg et al. 2000) |
| Високи нива на фактор XI: $\square > \square 120.8$ IU/dl (Meijers et al. 2000) |

Клиничен скрининг за наследствена тромбофилия

- БТЕ или ДВТ на млада възраст (< 45 год)
- идиопатичен ВТЕ
- рецидивиращ ВТЕ
- тромбоза на необичайно място (мезентериална/церебрална вена)
- фамилна анамнеза за ВТЕ или наследствена тромбофилия
- синтром-индуцирани кожни некрози
- рецидив на тромбозата, независимо от адекватната антикоагулация

Клиничен скрининг само за антифосфолипидни антитела

- рецидивиращи спонтанни аборти през I-ия триместър (> 2 пъти)
- един епизод на интраутеринна смърт на плода или загуба на плода през средния триместър на бременността
- ранна тежка преeklampсия или плацентна инсуфициенция (<28-ма с)
- системен лупус еритематодес
- идиопатична тромбоцитопения
- ливедо ретикуларис

Клиничен скрининг за хиперхомоцистеинемия

- венозна тромбоза на млада възраст (преди 45 год.)
- идиопатична венозна тромбоза
- рецидивиращи венозни тромбози
- тромбоза на необичайно място

Необходими условия за извършване на изследванията

- След спиране на антикоагулантното лечение за повече от 4 седмици
- Отсъствие на активна тромбоза или остро възпалително заболяване
- Извън бременност и 12 седмици след раждане
- При децата референтните граници са различни от възрастните
- Отсъствие на медикаменти, съдържащи естрогени

Лабораторни изследвания за тромбофилия

- АРТТ, РТ, брой тромбоцити
- АТ III
- Протеин С (активност)
- Протеин S (общ и свободен)
- Активирана протеин С резистентност (APCR)
- Factor V Leiden
- Протромбин 20210 А
- Хомоцистеин на гладно
- Фибриноген
- Фактор VIII
- Лупусен антикоагулант: коагулационни тестове (АРТТ-LA , DRVVT)
- Антикардиолипинови антитела – ELISA тестове(Ig G aCl,Ig M aCl)

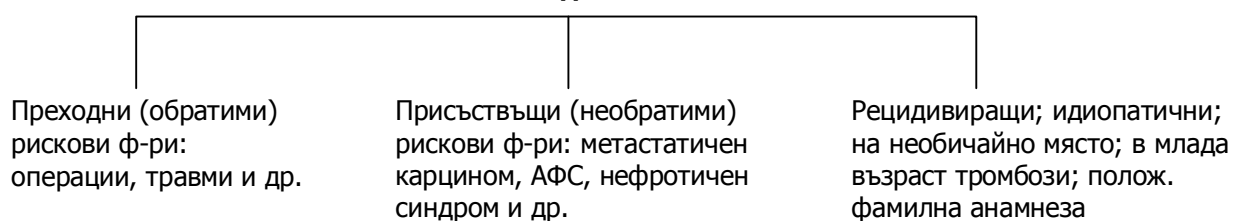
Кои тестове да назначим?

- (1) изследванията за антитромбин, протеин С и протеин S;
- (2) анализът на резистентност към APC, последвано от FVL при положителните случаи,
- (3) анализ за мутацията 20210G□А в протромбин.
- (4) Мутации в MTHFR и CBS следва да се търсят само при болни с повишен хомоцистеин.
- (5) нивата на фактор VIII и XI могат да бъдат полезни при болните когато други аномалии не се намират

Интерпретация на резултатите

- Абнормните резултати за вродените протромботични състояния обикновено следва да се потвърдят чрез повторно изследване.
- Желателно е потвърждение на установената аномалия в първостепенните родственици на болния с функционални тестове.
- Значението на АФЛ антитела при лица с ВТЕ е противоречиво.

Поведение





Обобщение

- Годишната заболеваемост от ДВТ и БТЕ в западния свят се оценява съответно на 1,5 и 1,4 на 1000, а за България – три пъти повече
- И ДВТ, и БТЕ са част от една нозология: венозната тромбоемболична болест (ВТЕ).
- Идентифицирани са както придобити, така и унаследени рискови фактори.

3. Патофизиология

Патофизиологията на БТЕ включва:

промени в хемодинамиката; промени в дихателната функция; колатерална циркулация; белодробен оток.

Таблицы 2 и 3 обобщават комплексните и мултифакторни промени на респираторните и сърдечносъдови функции, предизвикани от острия БТЕ. Както величината на емболизацията, така и липсата или наличието на предварително съществуващо кардиопулмонално заболяване [152,145] са отговорни за хемодинамичните последици от острия БТЕ по отношение на белодробното артериално и системното артериално налягане, на деснопредсърдното налягане, на сърдечния дебит, на белодробната съдова резистентност и входящия импеданс, и най-накрая – по отношение на коронарното кръвообръщение.

Таблица 2 Хемодинамични последици от БТЕ

(А) Промени в белодробната хемодинамика

| | |
|--------------------------------|--|
| Прекапиллярна хипертония | Редуцирано съдово русло Бронхоконстрикция |
| Развитие на колатерални съдове | Артериоларна вазоконстрикция Бронхо-пулмонални артериални анастомози |
| Промени в кръвотока | Пулмонални артерио-венозни шънтове Преразпределение на кръвотока Възстановяване на кръвотока (лизис и др.) |

(В) Промени в системната циркулация и сърдечната функция

Артериална хипотония
Тахикардия
ДК обременяване и дилатация
Повишено централно венозно налягане
Промени в ЛК геометрия

(С) Промени в коронарната циркулация

| | |
|---|--|
| Редуциран транскоронарен градиент на налягането | Аортна хипотония Деснопредсърдна хипертония |
| Редуциран кръвоток на миокардна единица | |
| Относителна хипоперфузия на ДК субендокард | |

Таблица 3 Респираторни последиствия от БТ

(А) Промени в респираторната динамика

| | |
|--|--|
| Хипервентилация | Белодробна артериална хипертония Редуциран комплайънс Ателектаза |
| Повишена резистентност на дихателните пътища | Локална хипокапния Химични медиатори |

(В) Промени в алвеоларната вентилация

(С) Промени в респираторната механика

| | |
|--------------------------------|---|
| Редуциран динамичен комплайънс | Намален сърфактант Ателектаза Бронхоконстрикция |
|--------------------------------|---|

(D) Промени в дифузионния капацитет

Редуциран капилярен кръвен обем
Редуцирана мембранна пропускливост (?)

(Е) Промени в съотношението вентилация / перфузия

(F) Хипоксемия

При острия БТЕ и особено при масивния БТЕ, хипоксемията може да се дължи на: (а) нарушено съотношение вентилация / перфузия: съотношението - V/Q , което е повишено в хипоперфузираните области, може да бъде редуцирано в някои относително хиперперфузирани зони или в области на

ателектаза; (b) шънтиране вътре в белия дроб или в сърцето, дължащо се или на отварянето на съществуващи от преди това артерио-венозни анастомози, или поради персистиращ *foramen ovale*; (c) редуцирано смесено венозно кислородно насищане, вторично на понижен сърдечен дебит; (d) променена дифузионна компонента. **Белодробния оток** се дължи на: локализирана белодробна конгестия при преразпределението на циркулацията; хуморални нарушения на пермеабилитета- богата на белтък едемна течност./различна от кардиалния оток/, дъжд от микроемболи дистално от прекапилярните бронхобелодробни анастомози с хипертония в микроциркулацията и хиперперфузия в съседни на емболизираните участъци. В болшинството случаи тези разнообразни механизми навярно си взаимодействат, а тяхното значение зависи и от възможната подлежаща кардиопулмонална патология [47,157].

Тромбемболизъмът без белодробен инфаркт се среща по-често, докато действителният белодробен инфаркт е изключение [80]. Белодробният инфаркт е най-вероятно да се получи при пациенти със съществуваща отпреди това левокамерна недостатъчност или белодробно заболяване. Алвеоларните кръвоизливи вследствие на запушване на дисталните пулмонални артерии и на нахлуване на бронхиална артериална кръв се възстановяват без белодробен инфаркт, но при тези със съществуващо отпреди това сърдечно заболяване могат да прогресират до инфаркт [45].

Обобщение

- Хемодинамичните последици от БТЕ са пряко свързани с размера и броя на емболите и с наличния от преди това сърдечен и респираторен статус. Белодробният инфаркт е сравнително рядко усложнение.

Асоциираността между ВТБ и клинично изявения карцином е добре документирана и неотдавнашни проучвания предполагат, че пациентите с така наречения идиопатичен БТЕ развиват в следствие злокачествени новообразувания в приблизително 10% от случаите [60]. При болни от ХОББ рискът от ВТЕ с увеличава. По-задълбочените изследвания са еднотипно разочароващи [25,41,149].

Измежду тези, при които източникът на тромбемболизма може да се идентифицира, 70%–90% имат една или повече тромбози в областта на долната празна вена, по-често на нивото на феморалните и илиачните вени. Неотдавнашни аутопсионни данни [117] демонстрират повишаващ се брой тромботични емболи, които произлизат от **тазовите вени**, и по-конкретно – от **околопростатните и околوماتочните** венозни плексуси.

При приблизително 10%–20% от случаите, емболии се причиняват от тромби, локализирани в областта на горната празна вена. **През последните години венозната тромбоза на горните крайници стана по-често срещана** [117,51,114,133] **като резултат от инвазивни диагностични и терапевтични процедури** (например постоянни венозни катетри, венозни химиотерапевтични средства). Венозната тромбоза на горните крайници може да бъде асоциирана с БТЕ в до 40% от случаите [135,40]. Сърдечният произход на БТЕ играе само незначителна роля в общата заболеваемост. [117,40].

Връзката между локализацията на тромбозата, от една страна, и заболеваемостта и тежестта на БТЕ, от друга, демонстрира и едно проспективно

клинично проучване [97]. Заболеваемостта от БТЕ е била 46%, когато ДВТ е била ограничена в областта на подбедриците, повишила се е до 67% при обхващането на бедрата, а още повече – до 77% ако са били засегнати тазовите вени. При тежки БТЕ болшинството емболи се зараждат от тромби в проксималните вени. Много от тези тромби обаче, водят началото си от прасеца и подбедрицата и прогресират до проксималните вени преди да емболизират [86].

4. Естествено развитие и прогноза

БТЕ може да настъпи като единично събитие или под формата на последователни епизоди. На прогнозата може да бъде повлияно в острата и след-острата фаза. В острата фаза първият пристъп може да причини смърт, да доведе до леки или тежки клинични последствия, или да протече безсимптомно. Най-общо казано, анатомично големите емболи представляват по-голяма заплаха от малките. В редки случаи, обаче, емболизация на периферните разклонения на белодробните артерии, при което главните разклонения остават проходими, може да предизвика симптоми с подчертана тежест и дори може да предизвика внезапна и неочаквана смърт [120,115]. Налице е и значителен риск от рецидивиращ БТЕ, особено през първите 4-6 седмици [116,80,126]. Този риск е значително повишен при отсъствието на антикоагулантна терапия [24]. Оттук, краткосрочният изход за пациентите, които преживяват първоначалния епизод на БТЕ, се повлиява в огромна степен от това дали е било приложено лечение или не. Това действие на свой ред очевидно се определя от това дали навременно е била поставена диагноза, или не [24,62].

При прилагането на адекватна антикоагулантна терапия честотата както на фаталните, така и на нефаталните рецидиви от БТЕ се редуцира до по-малко от 8% [64,24]. Този риск не се повлиява от наличието на свободно подвижна проксимална ДВТ [126].

Стресът на дясната камера от повишеното след натоварване, който се установява с ехокардиография, е основен детерминант на краткосрочната прогноза, когато клинично се подозира БТЕ [80,141], а откриването на персистиращ *foramen ovale* е значим предсказващ фактор по отношение на исхемичния инсулт и на заболеваемостта при пациентите с масивен БТЕ [95]. Прогностичната значимост на десностранни нефиксирани тромби остава несигурна [54,93,96,35,33]. В най-големите проучвания, включващи систематични прегледи [54,93], или регистърни проучвания [9673], фатален изход е бил докладван в до 35%–42% от пациентите с десностранни нефиксирани тромби. В едно проучване, обаче, наличието на тромби в дясната част на сърцето не е повлияла статистически значимо върху ранната и общата вътреболнична смъртност [33].

Настъпването на масивен БТЕ може да бъде предшествано в предходните седмици от различен брой по-малки БТЕ, които често убягват от вниманието на клинициста [177]. При 15%-60% от случаите на аутопсия се откриват множество БТЕ и инфаркти с различна давност (скорошни, организиращи се и организирани) [116,80]. Тази находка е важна, тъй като тя означава, че тези пациенти са страдали от следващи един след друг емболи и че смъртта им би могла да бъде предотвратена, ако диагнозата е била поставена рано [116].

По време на след-острата фаза на БТЕ, прогнозата зависи до голяма

степен от адекватното обратно развитие на тромба и от реваascularизацията на белодробната артериална и дълбоката венозна системи. Това бива повлиявано от множество фактори, като например наличието на вродена тромбофилия, адекватността на антикоагулантната терапия и наличието на постоянни рискови фактори. Дори когато пациентите преживяват своя пръв епизод от БТЕ, дългосрочната им прогноза до голяма степен се определя от съпътстващите условия. Факторите, асоциирани с висока смъртност, са напреднала възраст, карциноми, мозъчен инфаркт и кардиопулмонални заболявания.

При някои пациенти изследванията по повод диспнея или хронична десностранна сърдечна недостатъчност, разкриват тежка белодробна хипертония, дължаща се на тих, рецидивиращ БТЕ. Този тип хронична тромбемболична болест е различен от острия БТЕ и в случай, че не се лекува, обикновено е фатален в срок от 2-3 години след първоначалното му откриване [33,142].

Обобщение

- Нелекуваната ВТБ носи висок риск от (фатално или нефатално) рецидивирание.
- Антикоагулантната терапия редуцира смъртността при пациентите с БТЕ със 75%.
- Прогнозата на лекуваната, немасивна ВТБ основно зависи от съпътстващите заболявания, като например карциноми и сърдечносъдови заболявания.

5. Класификация

Диагнозата, лечението и следклиничното наблюдение на болни с БТЕ зависят от формата и протичането /остро, хронично, рецидивиращо/; рисков фактор и придружаващи заболявания. В литературата има много класификации, но-най-често БТЕ е:

| I. Според величината на оклузия на артерия пулмоналис | |
|--|---|
| Масивен | Проявен клинически с шок и/или хипотония /дефинирана като систолично артериално налягане < 90 mmHg или спад в налягането от 40 mmHg за > 15 мин в случай че не е причинен от нововъзникнала аритмия, хиповолемия или сепсис. Масивният БТЕ е една от причините за внезапна сърдечна смърт /ВСС/. /Според Англо-саксонската литература оклузия над 50% от артерия пулмоналис/ |
| Немасивен | Проявена клинически без промяна в артериалното налягане, протичащ предимно с респираторни симптоми. /с или без инфаркт/,/респективно оклузия под 50% от артерия пулмоналис или оклузия на по-малки клонове с общ диаметър <50%/ |

| | |
|-------------------|---|
| Субмасивен | Една подгрупа от пациенти с немасивен БТЕ може да бъде идентифицирана посредством ехокардиографските признаци на дяснокамерна хипокинезия или дилатация за остро ДК обременяване. |
|-------------------|---|

Целевата група предложи БТЕ в тази подгрупа да бъде наречена субмасивен, понеже са налице нарастващ брой данни, че прогнозата на тази група от пациенти може да се окаже различна от тази на пациенти с немасивен БТЕ и с нормална деснокамерна функция.

II По начин на протичане

| | |
|-------------------------------------|--|
| • Остър | |
| • Рецидивиращ БТЕ/ Хронично/ | Свързва се с несвоевременно диагностицирана БТЕ или персистиращ източник /често неоплазми/. Хронично рецидивираща микроемболична БТЕ е най-трудна за диагноза – налице са хронично белодробно сърце; светлеещ бял дроб, неясно начало, понякога синкоп, световъртеж, уморяемост, задух. Нерядко засяга млади хора. Често се прави ДД с първична пулмонална хипертония. |
| • С белодробен инфаркт | По изключение инфарктиране |
| • Без белодробен инфаркт | Може да е субмасивна форма с развитие на cor.pulmonale acutum или бързо преходни симптоми, гръдна болка, внезапен задух; хемоптоие /най-често се дължи на хеморагия в паренхима и не значи винаги белодробен инфаркт/ |

6. Диагностика

Диагностиката се базира на клинична оценка, лабораторни и инструментални изследвания – за българските условия според възможностите на всяко ниво-доболнична медицинска помощ; спешен център /спешен кабинет към МБАЛ; МБАЛ; УМБАЛ/.

6.1.Клинична картина и клинична оценка на белодробния тромбемболизъм

БТЕ е потенциално фатално заболяване с широк спектър от клинични прояви (от хемодинамична нестабилност до оскъдна симптоматика). Оценяването на вероятността от наличие на БТЕ при всеки отделен пациент според клиничната му картина е от първостепенна важност за интерпретирането на резултатите от диагностичните изследвания и за избора на подходяща диагностична стратегия. **В 90% от случаите съмнението за БТЕ възниква от клинични симптоми като диспнея, болки в гърдите или синкоп – поотделно или в съчетание.**

Но въвеждането на метода “оценка на клиничната вероятност” подобрява клиничната оценка на пациента и позволява по-добра

интерпретация на другите диагностични изследвания /95/

Основното изискване на метода е **наличието на клинични белези, съпоставими с тези на БТЕ**

- **задух и/или тахипнея, с или без плевритен тип гръдна болка и/или хемоптосе {S6}, както и на два други феномена:**
- **(а) липса на друго състояние, което би могло да обясни появата на оплакванията и симптомите,**
- **(б) наличие на рискови фактори.**

Когато твърдение (а) и (б) са изпълнени, вероятността за наличие на БТЕ е **висока**;

В случай, че само едно от условията е вярно, вероятността е **междинна**;

Ако нито едно от условията не е изпълнено, вероятността е **ниска**.

Някои болници предпочитат използването на точкови системи за оценка, които поставят пациента в една от общо две категории – много и малко вероятен БТЕ. Досега са правени няколко опита за създаване на подобни точкови системи, но те са се оказвали или твърде неточно, или твърде сложни за работа и за запомняне, което е сериозен недостатък. Поради това, описаните точкови системи не превъзхождат в значителна степен клиничната оценка на пациента. Оценъчните скали на различните работни групи са представени в приложение 1,2,3, ако ползването им улеснява диагнозата.

**Таблица 4 Признаци, симптоми и находки при заподозрян БТЕ
(от библиографични справки № /1-8,9,98,99/**

| I.Клинични белези | БТЕ | липса на БТЕ | Български автори БТЕ | PIOPED БТЕ | PIOPED липсва БТЕ |
|--|----------------|---------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------|
| | (n=219) | (n=546) | № /1,9/ (n=350) | Бр./% | Бр./% |
| I.1. Симптоми | | | | | |
| Диспнея | 80% | 59% | 50-85% | 158/78/ | 87/29/ |
| Болка в гърдите (плеврална) | 52% | 43% | 50-85% | 89/44/ | 89/30/ |
| Болка в гърдите (субстернална) | 12% | 8% | | 33/16/ | 29/10/ |
| Кашлица | 20% | 25% | | 22/11/ | 45/15/ |
| Кръвохрачене | 11% | 7% | | 19/9/ | 16/5/ |
| Синкоп | 19% | 11% | 30% | 53/26/ | 38/13/ |
| I.2. Физикална находка | | | | | |
| Тахипнея ($\geq 20/\text{min}$)** | 70% | 68% | 50-85% | | |
| Тахикардия ($>100/\text{min}$) | 26% | 23% | 50-85% | 48/24/ | 69/23/ |
| Признаци на ДВТ | 15% | 10% | 30% | 35/17/ | 27/9/ |
| Фебрилитет ($>38.5 \text{ } ^\circ\text{C}$) | 7% | 17% | | | |
| Цианоза | 11% | 9% | 30-50% | 33/16/ | 44/15/ |
| II. Инструментални изследвания | | | | | |
| II.1. Рентгенография на гръден кош | | | | | |
| Ателектаза или инфилтрат | 49% | 45% | | 65/32/ | 70/23/ |
| Плеврален излив /необясним/ | 46% | 33% | 30-45% | 91/45/ | 104/35/ |
| Засенчване с основа към плеврата (инфаркт) | 23% | 10% | 45% | 31/15/ | 2/1/ |

| | | | |
|---|-----|-----|----------------|
| Повдигната диафрагма | 36% | 25% | До 45% |
| Понижен белодробен съдов рисунок | 36% | 6% | |
| Ампутиране на хилусна артерия | 36% | 1% | 20-30% |
| II.2. Кръвни газове | | | |
| Хипоксемия /с или без хипокапния/ | 75% | 81% | 65±13 68±18 |
| II.3. Електрокардиограма | | | |
| Деснокамерно обременяване /S1Q3 синдром; инверсия на T-вълните V1-V3 отвеждания, ДББ/ | 50% | 12% | 100/50/ 35/12/ |

n= брой

Обобщение

- БТЕ притежава широк спектър от клинични картини.
- Изисква се значителна клинично пронителност за да не се пропусне диагностицирането на БТЕ.
- Диагностичните изследвания от първа линия, като ЕКГ, рентгенографията на бял дроб и анализът на кръвните газове са показани за оценка на клиничната вероятност от наличието на БТЕ и за оценка на общото състояние на пациента.
- Клиничната оценка е адекватна за разграничаване на подгрупата пациенти с ниска вероятност от наличие на БТЕ.
- Клиничната вероятност може да бъде установявана или емпирично, или категорично – чрез използването на правило за оценка на клинична вероятност и включване на ехокардиография към диагностичните изследвания от първа линия.
- Пациентите с ниска клинична вероятност от наличие на БТЕ, без тромбоза на дълбоките вени на долните крайници и с “ниска вероятност” на белодробна сцинтиграфия, имат много нисък риск от наличие на БТЕ.

6.2. Д-димер в диагностиката на ДВТ и БТЕ

Д-димерите се образуват при лизирането на прекръстосан фибрин от плазмина. Откриването им в плазмина е директен маркер за фибринолитична активност и индиректен маркер за тромбообразуване. Обикновено повишени нива се откриват при ДВТ и БТЕ. Тъй като повишението на Д-димера е неспецифично /установява се при възпаление, тумори, напреднала възраст, постоперативно, бременност и др./, резултатите имат ниска позитивна предиктивна стойност. Значението на Д-димера е, че негативният резултат може да помогне да бъде изключена БТЕ или ДВТ /< 500 ng/ml.

Диагностичните тестове за Д-димери следва да имат висока чувствителност /над 90%/ за БТЕ с цел намаляване на фалшиво отрицателните резултати и достатъчно висока предиктивна стойност на отрицателния резултат /билзка до 100%/ за изключване на последваща венозна тромбоза.

Различните фактори могат да повлияват резултатите от измерването на

Д-димера като периода от време от началото на симптомите, локализацията на тромбите /проксимална или дистална ДВТ, субсегментни или големи клонове при БТЕ/, продължителност на антикоагулантната терапия /не се повлиява от единична доза хепарин/.

Обобщение

- Изследването на Д-димер трябва да бъде извършено след оценка на състоянието на пациента и на вероятността за наличие на тромбоемболично усложнение
- Д-димер не трябва да се изследва при високо suspectните за БТЕ случаи. Негативният Д-димер изключва наличието на БТЕ при пациентите с малка и умерено висока /междинна вероятност (Vidas, латекс аглутинация/; при тези пациенти не е необходимо извършване на образни изследвания в насока БТЕ
- Всяка болница трябва да разполага с информация относно чувствителността и специфичността на тестовете за Д-димер

На табл.1 са представени някои от характеристиките на наличните в страната тестове за измерване на Д-димери:

| Д-димер тест/фирма | Принцип | Cutoff (mg/l) | Чувствителност /%/ | Специфичност /%/ | Отрицател на PV /%/ | Положител на PV /%/ |
|---|----------------|---------------|--------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| Nycocard Axis-Shield Nycocard Reader II | Имунофилтрация | 0,5 | 100/93-100/ | 12 85-25/ | 100/54-100/ | 54 /43-64/ |
| | | 0,5 | 98/98-100/ | 31 /18-46/ | 94 /69-100/ | 59 /48-70/ |
| | | 1,00 | 94 /83-99/ | 57 /42-71/ | 90 /74-98/ | 69 /57-80/ |
| Liatest STAGO ABBOTT | Латекс | 0,35 | 100/93-100/ | 33/20-48/ | 100/79-100/ | 60/49-71/ |
| | Аглутинация | 0,50 | 96/86-100/ | 47/32-62/ | 92/74-99/ | 65/53-76/ |
| | | 1,00 | 90/78-97/ | 76/61-87/ | 88/74-96/ | 79/66-87/ |
| Tinaquant ROCHE Hitachi | Латекс | 0,58 | 100/93-100/ | 39/25-54/ | 100/82-100/ | 63/51-73/ |
| | Аглутинация | 0,50 | 100/93-100/ | 39/25-54/ | 100/82-100/ | 63/51-73/ |
| | | 1,00 | 90/78-97/ | 73/59-85/ | 88/74-96/ | 78/65-88/ |
| VIDAS Biomerieux miniVIDAS | Имуноензимен | 0,52 | 100/93-100/ | 41/27-56/ | 100/83-100/ | 63/52-74/ |
| | | 0,50 | 100/93-100/ | 41/27-56/ | 100/83-100/ | 63/52-74/ |
| | | 1,00 | 94/83-99/ | 71/57-83/ | 92/78-99/ | 77/64-87/ |
| Fibrinosticon Biomerieux | Латекс | 0,52 | 100/92-100/ | 36/22-51/ | 100/79-100/ | 62/50-73/ |
| | Аглутинация | 0,50 | 100/92-100/ | 36/22-51/ | 100/79-100/ | 62/50-73/ |
| | Полуколич. | 1,00 | 89/77-97/ | 71/56-84/ | 86/71-96/ | 76/63-87/ |

6.3. Ехокардиография при остър белодробен тромбоемболизъм

Ехокардиографията (ЕхоКГ) има диагностично значение в случаите на масивен БТЕ /72,105,90,147 АК/, но би могла да даде точна диагноза при малка част от пациентите с немасивни форми /72,81,111 АК/.

ЕхоКг може да насочи или потвърди клиничното съмнение за БТЕ, когато се установи обременяване на дясната камера при наличието на доплерови признаци за повишено налягане в белодробната артерия.

Повишеното систолно белодробно артериално налягане /БАН/ води до нарушена скорост на кръвотока в дясна камера /ДК/ изходен тракт със скъсено време до пиковата скорост под 100 msec. Кривата на изтласкване е бифазна с мезосистолна редуция на скоростта. Този показател е с 98 % специфичност, но само 48 % чувствителност като диагностичен маркер за остър БТЕ./ 162 EP/

Повишената скорост на регургитационния кръвоток през

трикуспидалната клапа от порядъка на 3-3,5m/sec, индицират директно белодробната систолна хипертония. Повишеното дяснопредсърдно налягане рефлектира в дилатация на долна празна вена /ДПВ/. Намаленият индекс на инспираторен колапс на ДПВ < 40 % от максималната ѝ експираторна стойност се наблюдава при 82 % от болните с остър БТЕ. Това е и първият ЕхоКг белег, който се подобрява от лечението, като индикация за нормализиране на дяснопредсърдното налягане < 8 mm Hg./ 37 EP/

ДК дисфункция включва ДК дилатация с дискинезия на междукамерния септум и регионална миокардна хипокинезия.

Сравнявайки ЕхоКг и Доплер ЕхоКг параметри – Дяснокамерен теледиастолен диаметър/Лявокамерен теледиастолен диаметър > 0,5; Дяснокамерна теледиастолна площ/ Лявокамерна теледиастолна площ > 0,6; Дяснокамерен теледиастолен диаметър > 27 mm и систолно БАН > 35 mmHg, най-силен предиктор на острия ДК стрес, както и с най-добра корелация с ангиографската находка за белодробно-съдова обструкция изпъква отношението Дяснокамерна теледиастолна площ/Лявокамерна теледиастолна площ > 0,6, регистрирани от апикална 4 кухинна позиция./5/

Напоследък нарушенията на регионалната систолна кинетика на стената на ДК се считат по-специфичен диагностичен признак на остър БТЕ. Дори при умерена или тежка ДК хипокинезия на свободната стена се регистрира относително нормална контракция на ДК апекс. Тази абнормност е широко известен белег на McConnell със сензитивност 77 % и специфичност 94 % за остър БТЕ. Потенциалният механизъм включва тетъринг, придърпване на ДК апекс от хипердинамичната ЛК, по-ниския миокарден стрес на ДК апекс и локализирана исхемия на ДК свободна стена извън камерния връх. Признакът изчезва при успешна терапия /106 EP, 3/.

ЕхоКГ и доплеров анализ на размерите на ДК и нейната функция не позволяват дефинитивното потвърждаване, нито отхвърляне на вероятен БТЕ, но все пак хемодинамично сигнификантен БТЕ е малко вероятен при пациент с нормална ехокардиограма.

Какъв трябва да е размерът на белодробната емболия за да причини ЕхоКг видима ДК дисфункция ? Хипокинезия на свободната стена на ДК е описана при 90 % от пациентите със скинтиграфски установени перфузионни нарушения, засягащи над 1/3 от общата белодробна площ /178EP/.

Възможно е разграничаването на остър от хроничен БТЕ по ЕхоКГ белези /88 EP/. При наличие на дебелина на свободната стена на ДК > 5 mm, скорост на трикуспидалния регургитационен кръвоток > 3,7 m/sec, едновременно с наличие на дилатирана кухина на ДК и нормално движение на междукамерната преграда и нормален инспираторен колапс на ДПВ, автори идентифицират 85 % от пациентите със субакутен масивен БТЕ.

Дотук описаните ЕхоКг и доплерЕхоКг признаци само индиректно подкрепят диаг-нозата БТЕ. Възможно е и дефинитивното ѝ потвърждаване чрез ЕхоКг, като се визуализират проксимални тромби в белодробната артерия или десните сърдечни кухини. Директната визуализация може да се осъществи с транс торакална ехокардиография /ТТЕ/ или значимо по-лесно с трансезофагиална ехокардиография /ТЕЕ/. Сензитивността на диагностичната стойност на ТЕЕ сравнена с тази на спирална компютърна томография /сКТ/ е 79 % спрямо 97,5 %, докато специфичността е 100 % спрямо 90 %, като има и предимството бързина и възможност за осъществяване до леглото на болния. / 136 EP/ Обичайно с ТЕЕ се визуализират лесно ствола и десния клон на БА,

който може да се проследи до разклоняването му на десни лобарни белодробни артерии. Засенчващият ефект на левия главен бронх не позволява ултразвук /УЗВ/ регистриране на средния сегмент на лявата БА. Дяснопредсърдна тромбоза се открива при 4 % от 1135 последователни пациенти с БТЕ обхванати в база данни ICOPER. Това е находка изискваща незабавно лечение – тромболиза или хирургична емболектомия, при това дясносърдечната катетеризация и ангиографията са противопоказани./ 120 EP/ .

Ранната и късната смъртност са значително по-високи при наличие на умерена или тежка дисфункция на ДК, установена ехокардиографски, при пациенти с доказан БТЕ /63,141 EP/ Автори съобщават, че пациенти със систолно БАН ≥ 50 mmHg при приемането са с трикратно по-голяма вероятност да имат персистираща белодробна хипертония и ДК дисфункция след острата фаза, обуславящи по-малката вероятност за преживяемост през следващите 5 години /123/. Персистиращ Foramen ovale или отворен вследствие дясно предсърдна /ДПр/ дилатация и повишеното ДПр налягане се асоциира с по-голяма честота на парадоксален емболизъм и влошаване на хипоксемията при 139 последователно пациенти с БТЕ /63/. Смъртността при тези пациенти не се отличава значимо от групата без персистиращ Foramen ovale (27% спрямо 19 %), макар, че в първата група се налагат по-често реанимация, интубация или прилагане на катехоламини (48% срещу 23 %) /89 EP/

Краткосрочната прогноза при пациенти с вероятен БТЕ и без признаци на повишено ДК след натоварване е добра, независимо от крайната диагноза./90/ Поради документираните разлики в клиничния изход Европейското кардиологично дружество предлага пациентите с немасивен БТЕ, но с ЕхоКГ доказана ДК дисфункция да се класифицират като субмасивен БТЕ, за да се разграничат от онези с нормална ДК функция (и по-добра прогноза).

Пациентите с масивен БТЕ т.е. с клиника на шок или хипотония, обикновено са с висока клинична вероятност, но диференциалната диагноза включва кардиогенен шок, тампонада или аортна дисекция. Най-подходящият първоначален тест при тези пациенти е ехокардиографията., която има установена диагностична стойност при инфаркт на миокарда, инфекциозен ендокардит, аортна аневризма, перикардна тампонада. Регистрирайки индиректните признаци на остра белодробна емболия и ДК обременяване се потвърждава, че нарушенията на хемодинамиката са причинени от остър БТЕ. При много нестабилни пациенти с БТЕ тромболитичната терапия или дори хирургичното отстраняване на тромба може да се предприеме само на базата на ехокардиографската находка.

Обобщение:

- ЕхоКг е утвърден конвенционален и сигурен метод, осигуряващ критична информация за физиологичните ефекти от БТЕ.
- ЕхоКг може да съучаства в определяне на терапевтичната реперфузионна стратегия включваща: антикоагуланти, тромболиза, катетър фрагментация или хирургическа емболектомия.
- Чрез сериини ЕхоКг оценки може да се проследи резултатът от индивидуалната терапия при пациентите.

Индиректни ЕхоКг и Доплер ЕхоКГ признаци за остър БТЕ:

Повишено систолно налягане в белодробната артерия:

- скъсено време до пиковата скорост в систола в изхода на ДК с PW Доплер / АТ/.
 - повишена скорост на регургитационния трикуспидален кръвоток над 3-3,5 m/sek
- Дилатирана долна празна вена с намален инспираторен колапс < 40 %.

Дяснокамерна дисфункция :

- ДК дилатация;
- дискинезия на междукламерния септум;
- регионална хипокинезия.

Индиректни ЕхоКг признаци за остър БТЕ:

| <u>Показател с диагностична стойност със</u> | <u>Сензитивност</u> | <u>Специфичност</u> |
|--|---------------------|---------------------|
| Повишено систолно налягане в БА > 35mmHg | 99% | 89% |
| Скъсено АТ в изхода на ДК < 100 msec | 48% | 98% |
| ДК ТД диаметър > 27 mm | 82% | 99% |
| ДК ТД диаметър/ЛК ТД диаметър > 0,5 | 99% | 98% |
| ДК ТД площ/ЛК ТД площ > 0,6 | 99% | 59% |
| Регионална ДК хипокинезия | 77% | 94% |
| ТЕЕ | 79% | 100% |

| <u>Показател</u> | <u>с висока предиктивна стойност</u> |
|---|---|
| ДК ТД площ/ ЛК ТД площ > 0,6 | за остро ДК обременяване |
| Умерена или тежка ДК дисфункция - | за по-висока болнична и 90 дн смъртност |
| Систолно налягане в БА > 50 mmHg + ДК дисфункция - | за ниска 5 годишна преживяемост |
| Отворен Foramen ovale - | за парадоксален емболизъм, по-честа реанимация, интубация или прилагане на катехоламини |

6.4. Доказване на тромбоза в дълбоките вени

ДВТ и БТЕ са различни локализации на едно и също заболяване: венозен тромбоемболизъм /ВТЕ/. Системни венографии при пациенти с ангиографски доказан ВТЕ, установиха , че 70% от болните са с остатъчна ДВТ /77/.

Над 80% от дълбоките венозни тромбози протича без клинични изяви. ДВТ /най-често е асимптоматична/ се наблюдава при над 70% от пациентите с доказана симптомна БТЕ. По-малко от 30% от диагностицираните ДВТ се потвърждават чрез обективни методи.

Клиника на ДВТ

- Стадии: предклиничен, остър /оточен/, подостър, хроничен
- Клинични симптоми: болка, оток, кожни промени, тахикардия, субфебрилитет
- Клиника на БТЕ: задух, тахикардия, хемоптоз, колапс.
- Развитие
 - остра емболична фаза – 10-20 дни
 - подостра фаза – до 1 месец
 - ранна хронична фаза – до 1 година /частична или пълна реканализация, склонност към рецидиви/
 - късна хронична фаза- над 1 година, оформяне на различен по тежест посттромбозен синдром.

Диагностика на ДВТ

Клиничен метод- до 50% диагностична достоверност

Лабораторен метод- за скрининг – Д-димер

Доплерова сонография- сегментна локализация на тромбозата.

За илеофеморална флеботромбоза- 80-100% диагностична достоверност

За поплитеална и подбедрена – 60 % диагностична достоверност

Цветно кодиране дуплекс сканиране: локализира тромбозата, диагностицира и пристенни тромбози, извършва оценка на хемодинамиката

Флебография- 90 до 100% диагностична достоверност

Чувствителността и специфичността на компресионната УЗ за диагноза на проксимална ДВТ достигат 95 и 98% /28/. Даже за безсимптомни болни, диагностичната достоверност на УЗ е висока: 97% /129,165/. Ортопедичните пациенти, подложени на УЗ скрининг за БТЕ след операция на тазобедрената става са с ДВТ приблизително от 30% до 50%. /130,165,92,128,148,138,28/. Аргументация за УЗ на долните крайници при suspectни за БТЕ с нормална перфузия е да се докаже ДВТ и приложи антикоагулантна терапия. Особено важно е да се приложи лечение на болни с проксимално нарастващ тромб.

- ***УЗ доказва проксимални ДВТ при 50% от пациентите с доказан БТЕ***
- ***Нормалният резултат от УЗ изследване на вените на долните крайници не изключва наличието на БТЕ***

Скрининг с УЗ на долните крайници допълва информацията за нормален белодробен образ от визуализиращите техники, **но при доказан ДВТ се започва антикоагулант.**

БТЕ с източник ДВТ се доказва при 90% от починалите. Търсене на остатъчна ДВТ при вероятен БТЕ е рационален подход и аргументира антикоагулантната терапия.

При около 70% от болните с БТЕ е налице проксимална ДВТ. За болните с БТЕ, УЗ на долни крайници е показано в следните случаи: А/ за първоначална оценка на пациентите с клинични данни за ДВТ; б/ за първоначална оценка на всички пациенти, тъй като намалява необходимостта от всички образни методи за белите дробове; В/ в случай, че резултатите от образната диагностика на бял дроб не е информативна.

Обобщение:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • При болни suspectни за БТЕ и клинично изявена ДВТ, УЗ на долни крайници потвърждава БТЕ |
|---|

- Еднократно полученият нормален резултат от УЗ на дълни крайници не е достатъчен за изключване наличието на субклинична ДВТ.

6.5.Белодробна сцинтиграфия

Белодробната сцинтиграфия е неинвазивна диагностична методика, доказала се е като изключително безопасна за прилагане като са били описани малък брой алергични реакции.

Белодробната сцинтиграфия се състои от два компонента: перфузионна и вентилационна образна диагностика./110/ Образната диагностика се изпълнява поне в шест до осем проекции като най-често използваните са предна, задна, лява латерална, лява коса предна, дясна латерална и дясна коса предна. За перфузионната образна диагностика венозно се инжектират маркирани с ^{99m}технеций (Тс) албуминови макроагрегати (ММА). **В случаите на оклузия на разклонения на белодробната артерия, капилярната част от периферно лежащото съдово русло няма да получи такива частици, което ще доведе до “студена” зона на съответните образи.**

Класификацията на перфузионно-вентилационната белодробна сцинтиграфия, предопределя *три категории*:

- **отхвърляне на БТЕ (нормална),**
- **доказан БТЕ (висока вероятност, дефинирана като минимум един сегментен перфузионен дефект или перфузионен дефект от по-висок порядък с локално нормална вентилация или нормална находка на рентгенографията на гръден кош), и**
- **ниतो отхвърлен, нито доказан БТЕ (недиагностична)[100–103].**

Критерии според PЮPED

Висока вероятност

≥2 големи (>75% от един сегмент) сегментни перфузионни дефекти без съответстващи вентилационни или рентгенографски отклонения или значително по-големи в сравнение със съответстващи вентилационни или рентгенологични отклонения.

≥2 средни сегментни (≥25% и ≤75% от един сегмент) перфузионни дефекти без съответстващи вентилационни или рентгенологични отклонения и 1 голям смесен сегментен дефект.

≥4 средни перфузионни дефекти без вентилационни или рентгенологични отклонения.

Средна вероятност

Неспадащите в нормалната, много ниската, ниската или високовероятностната категория

Гранично висока или гранично ниска вероятност

Трудности при категоризацията като ниска или висока вероятност.

Ниска вероятност

Несегментни перфузионни дефекти (напремур много малък излив причиняващ замъгляване на кд тъгъл, кардиомегалия, уголемена аорта, хилус и медиастинум и повдигната диафрагма)

Единичен, среден, смесен сегментен перфузионен дефект с нормална рентгенограма.

Всеки перфузионен дефект със значително по-голямо рентгенографско отклонение.

Големи или средни сегментни перфузионни дефекти ангажиращи не повече от 4 сегмента в 1 бял дроб и не повече от 3 сегмента в един белодробен регион със съответстващи вентилационни дефекти или еднакви, или по-големи по размер и рентгенограма или нормална, или с отклонения значително по-малки от перфузионните дефекти.

>3 малки сегментни перфузионни дефекти с нормална рентгенограма

Много ниска вероятност

≤3 малки сегментни перфузионни дефекти с нормална рентгенограма

Нормална

Без перфузионни дефекти

Резултатите от белодробните сцинтиграфии трябва да се съчетаят с клиничното подозрение на насочващия лекар, според както е било демонстрирано в няколко големи проучвания [160,162,150]. От това следва, че ако находките от белодробната сцинтиграфия противоречат на клиничната суспектност (ниска клинична вероятност от наличие на БТ и белодробна сцинтиграфия с висока вероятност, или висока клинична суспектност и нисковероятностна белодробна сцинтиграфия), може да се наложат допълнителни диагностични изследвания [153]. Такова съчетание от находки, обаче, е рядкост.

Несъответствието в оценката на различните експерти по отношение на доказателствеността на белодробната сцинтиграфия възлиза приблизително на 10% до 20% и е независимо от използваната класификация [23,75,156,100].

Систематичното прилагане на карти на анатомичните белодробни сегменти значително подобрява вътрешния интегритет на отчитанията [100,170].

Проучването PISAPED е използвало изключително перфузионна белодробна сцинтиграфия и рентгенография на гръден кош, и е инкорпорирано клиничната суспектност, за достигането до диагноза нормален статус, псевдо нормален статус, неособено вероятен БТЕ и вероятен БТЕ [151]. Когато се вземат предвид клиничната суспектност, данните от белодробната сцинтиграфия и данните от проследяването, става ясно, че този подход е увеличил броя на пациентите с дефинитивна диагноза, и че честотата на белодробните ангиографии може да бъде силно редуцирана.

Една последна област, представляваща интерес, касае пациентите с предварително налична хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). *При тези пациенти, белодробната перфузия може да бъде компрометирана поради реактивна вазоконстрикция вследствие обструкция на дихателните пътища. Макар находките от белодробните сцинтиграфии да изглеждат по-често недиагностични при пациентите с ХОББ, все пак и в тази подгрупа за*

белодробната сцинтиграфия остава някаква роля [101].

- Изотопните изследвания (вентилационно-перфузионна сцинтиграфия) са показани за първоначална оценка на пациентите при: (а) наличие на необходимите условия за извършване на изследванията в болницата; и (б) нормална графия на торакса; и (в) липса на клинично проявено друго белодробно заболяване; и (г) използванена стандартизирани критерии за разчитане на образа; и (д) в случай че при неубедителен резултат от изследването е възможно извършване на допълнителни образни изследвания. [В]
- Нормалната белодробна сцинтиграфия с голяма вероятност изключва наличието на БТЕ [В], но значителна част от високо suspectните резултати са фалшиво-позитивни. [В]

Обобщение

- При приблизително 25% от пациентите със suspectен БТЕ диагнозата ще бъде отхвърлена чрез нормална находка от перфузионна белодробна сцинтиграфия и е безопасно да не бъдат прилагани антикоагуланти.
- Приблизително 25% от пациентите със suspectен БТЕ ще бъдат с високовероятностна белодробна сцинтиграфия и може да бъде приложена антикоагулантна терапия.
- При останалите пациенти ще се наложи използването на допълнителни диагностични изследвания като част от по-обширна диагностична стратегия.

6.6. Спирална компютърна томография (сКТ) (д-р Г.Кирова)

Днес като основен диагностичен метод при установяването на белодробната тромбемболия се приема *спиралната компютърна томография*. Потенциалът на техниката е голям благодарение на късото време на скениране, възможността за получаване на изотропен образ и за реконструкция в основните равнини. Съвременната методика позволява изпълнението на така наречения “всичко в едно” протокол, т.е. последователно провеждане на ангиопулмография и флебография на долните крайници в рамките на едно изследване без аплициране на допълнително количество контрастна материя. Същевременно компютърната томография дава възможност за изключване и на друга налична патология в гръдния кош, която се проявява със симптоматиката на белодробна тромбемболия. Редица изследвания показват, че повече от две-трети от пациентите с първоначална клинична диагноза БТЕ в крайна сметка имат друга жизнено важна патология, определяща съответното терапевтично поведение (R Hull, GE Raskob, JS Ginsberg et al; A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism; Arch Intern Med 1994;154:289-297; AB van Rossum, PM Pattyanama, WM Mallens et al; Can helical CT replace scintigraphy in the diagnostic process in suspected pulmonary embolism? A retrospective-prospective cohort study focusing on total diagnostic yield? Eur Radiol 1998;8:90-96). Спиралната компютърна томография се очертава и като метод на

избор при бременни пациентки със суспектни клинични данни за БТЕ. Средната фетална радиационна доза е по-ниска в сравнение с тази, получена при перфузионната сцинтиграфия, което прави методът приемлив за включване в диагностичния алгоритъм по време на бременността (HT Winer-Muram, JM Boone, HL Brown et al; Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT; Radiology 2002;224:487-492).

Тези особености на техниката я правят относително лесно приложима в условията на болничната помощ, като участието ѝ в диагностичния алгоритъм при белодробна тромбемболия в последните десет години се утвърждава като задължително (LR Goodman, RJ Lipchik; Diagnosis of acute pulmonary embolism: time for a new approach; Radiology 1996;199:25-27; C Wittram, MJ Meehan, EF Halpern et al; Trends in thoracic radiology over a decade at a large academic medical center; J Thor Im 2004;19:164-170).

Резултатите от проведените междуинститутски рандомизирани компютър-томографски изследвания показват добра корелация между отделните наблюдатели при диагностиката на белодробния тромбемболизъм. Мета анализът показва чувствителност от 53-100% и специфичност от 83-100%, като разликата се обяснява с бързото напредване на техниката и респективно подобрените възможности за проследяване на субсегментарните съдове (LR Goodman, JJ Curtin, MW Mewissen et al; Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography; AJR 1995;164:13-69-1374; SW Rathbun, GE Raskob, TL Whitsett; Sensitivity and specificity of helical CT in the detection of pulmonary embolism: a systematic review; Ann Intern Med 2000;132:227-232). Съвременната мултидетекторна компютърна томография дава възможност и за изследване на функционалните параметри на белия дроб при остра и хронична форма на заболяването на базата на оценка на белодробната перфузия. За момента като единствен недостатък на компютър-томографската техника се изтъква невъзможността за визуализиране на малките периферни (субсегментарни) разклонения на пулмоналната артерия, като същевременно негативната прогностична стойност на изследването при липса на компютър-томографски данни за белодробна тромбемболия е висока (SD Quanaldi, ME Hajjam, B Mesurolle et al; Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients; Radiology 2000;217:447-455; LR Goodman, RJ Lipchik, RS Kuzo et al; Susequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram – prospective comparison with scintigraphy; Radiology 2000;215:535-542).

ОСТРА БЕЛОДРОБНА ТРОМБЕМБОЛИЯ

При интерпретацията на образите от спиралната компютърна томография диагностичните критерии за доказване на белодробната тромбемболия се делят на директни и индиректни (табл.1) (C Wittram, MM Maher, AJ Yoo et al; CT angiography of pulmonary embolism: diagnostic criteria and causes of misdiagnosis; Radiographics 2004;24:1219-1238; AA Frazier, JR Galvin, TJ Franks et al; Pulmonary vasculature: hypertension and infarction (CME available in print version and on RSNA Link); Radiographics 2000;20:491-524).

КТ белези на остра белодробна тромбемболия

Директни

- интралуминален съдов дефект
- остър ъгъл спрямо съдовата стена
- пълно прекъсване на лумена на съда
- увеличение на диаметъра на засегнатия съд

Индиректни

- белодробен инфаркт
- плоскостни ателектази
- плеврален излив

Табл.1

Директните белези са основни и напълно доказателствени. Те включват прякото визуализиране на интралуминален дефект – тромб под формата на хиподензна зона на фона на контрастирания съд (153,154). Очертанията може да са гладки или налобени, като тромбът може да е свободен в лумена и да се облива от всички страни от контрастната материя или да е фиксиран към стената на съда. Когато е налице пълна обструкция, луменът може да е с нормални размери или дилатиран, а дистално не се проследява стълб от инжектираната контрастна материя.

Индиректните белези включват предимно тези, засягащи промените в паренхима на белия дроб. Те могат да се изразят в неголеми количества плеврален излив, плоскостни ателектази или периферни зони на консолидация на паренхима с триъгълна форма и основа, разположена към плеврата - морфологичен субстрат на белодробния инфаркт.

Съвременните компютъртомографски апарати позволяват преценка и на състоянието на сърцето. Това е важно при пациенти с остро настъпила дясна сърдечна слабост, като резултатите повлияват решението за терапевтична намеса. Независимо, че ранните белези на сърдечна недостатъчност се установяват при ехокардиографския преглед, те могат да бъдат регистрирани и при спиралното компютъртомографско изследване. Тези компютъртомографски белези включват увеличени размери на дясната камера, надхвърлящи тези на лява камера по късата ос на сърцето, наличие на рефлукс на контрастната материя към хепаталните вени, девиация на интервентрикуларния септум и индекс на белодробната емболия над 60%.

ХРОНИЧНА БЕЛОДРОБНА ТРОМБЕМБОЛИЯ

Хроничната белодробна тромбемболия е заболяване, чиято честота е трудно да бъде определена поради това, че в редица случаи протича безсимптомно, а в други се касае за едностранни или фокални форми, наподобяващи вродените аномалии на белодробната артерия (табл.2) (C Wittram, MM Maher, E Halpern et al; The Hounsfield unit values of acute and chronic pulmonary emboli; RSNA scientific assembly and annual meeting program; Oak Brook, Radiological Society of North America 2003;678, Ch Engelke, C Schaefer-Prokop, E Schirg, et al, High-Resolution CT and CT Angiography of Peripheral Pulmonary Vascular Disorders¹ Radiographics;2002;22:739-764).

| КТ белези на хронична белодробна тромбемболия |
|---|
| <p><i>Промени в белодробната артерия</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ексцентричен интралуминален дефект, включващ тъп ъгъл със съдовата стена ➤ неравни очертания на съда ➤ внезапно прекъсване на лумена на съда ➤ реканализация на съда ➤ наличие на интраартериални мембрани |
| <p><i>Промени в сърцето</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ увеличени размери на дясната камера ➤ увеличени размери на дясното предсърдие ➤ наличие на тромб в дясната камера или дясното предсърдие |
| <p><i>Промени в паренхима на белия дроб</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ бронхиални дилатации ➤ бронхиектазии ➤ мозаична перфузия |

Табл.2

Промени в белодробната артерия

При хроничната форма на белодробната емболия е характерно фиксирането на тромбите за съдовата стена, организирането и частичното им реканализиране, водещо до развитие на интралуминални мембрани и дефекти и до прогресивно деформиране и стесняване на лумена.

Тези процеси на организация и реканализация протичат циклично във времето в продължение на много години. Първоначално пациентите нямат изразена клиника, докато средното пулмонално налягане не достигне 25 mmHg, което настъпва при приблизително 60% ангажиране (оклузиране) на белодробното съдово русло.

Съответно на патологичните изменения при конвенционалната ангиография, и при компютъртомографската и магнитнорезонансната ангиография се намират деформации на пулмоналните съдове със зони на огнищни стенози и дилатации, неравномерно намаляване ширината на лумена по посока на периферията, както и интралуминални дефекти.

Нарушената перфузия на белодробния паренхим довежда до артериализация на кръвоснабдяването на белия дроб с хипертрофия на съдовете от системното кръвообращение. Тези съдове се развиват в зоните на обструкция и могат да бъдат непосредствена причина за хемоптое (HU Kauczor, HC Schwickert, E Mayer et al; Spiral CT of bronchial arteries in chronic thromboembolism; J Comp Assist Tomogr 1994;18:855-861).

Промени в белодробния паренхим

Едновременно със съдовите промени настъпват характерни изменения и в белодробния паренхим. Те определят вторичните белези и се изразяват с така наречената мозаична перфузия, дължаща се на съдовата обструкция. Последната води до намалена перфузия в някои от зоните на белия дроб с компенсаторна хиперперфузия в други. Зоните, разположени дистално от обструкцията, съдържат съдове с редуциран калибър и съответно по-ниска плътност, дължаща се на олигемията. Зоните с компенсаторна хиперперфузия съдържат дилатирани съдове, които придават по-висока плътност на съответните участъци от белодробния паренхим (HC Schwickert, F Schweden, HH Schild et al; Pulmonary arteries and lung parenchyma in chronic pulmonary embolism: preoperative and postoperative CT findings; Radiology 1994;191:351-357; Ch E Engeler, CC Kuni, JH Tashjian et al; Regional alteration in lung ventilation in end-stage primary pulmonary hypertension; AJR 1995;164:831-835; CJ Bergin, JP Hauschildt, MA Brown et al; Identifying the cause of unilateral hypoperfusion in patients suspected to have chronic pulmonary thromboembolism: diagnostic accuracy of helical CT and conventional angiography; Radiology 1999;213:734-749).

Промени в сърцето.

Новите компютъртомографски техники позволяват визуализиране на сърдечните кухини (коронарният синус, десните кухини, truncus pulmonalis) и респективно намирането на интракавитарни тромби, източник на белодробната съдова емболия. Същевременно може да се направи оценка на степента на хипертрофия и дилатация на дясната камера, както и на парадоксалните движения на интервентрикуларния септум. Последният е бомбиран и затруднява диастоличното изпълване на левия вентрикул и респективно - неговата функция (S Contractor, PD Maldjian, VK Sharma et al; Role of helical CT in detecting right ventricular dysfunction secondary to acute pulmonary embolism; J Comp Assist Tomogr 2002;26:587-591). Темпоралната разделителна способност на новите апарати под 100 msec позволява да се прецени и фракцията на изтласкване на камерите.

ПЕРИФЕРНА ВЕНОЗНА ТРОМБОЗА

Въведената през 1998г нова компютъртомографска техника за изследване на пациенти със суспектна белодробна тромбемболия съчетава едновременната оценка на белодробното артериално кръвообращение и това на системното венозно съдово русло. Като цяло тя се основава на разликата във времето, необходимо за контрастиране на белодробната артерия и на вените на долните крайници. При еднократно инжектиране на контрастна материя и съобразяване с транзитното ѝ време, последователно се извършват компютъртомографска ангиопулмография и периферна флебография. Последната дава възможност за установяване с висока достоверност (сравнена с конвенционалната флебография) на налични изменения във венозните съдове. Освен възможността за едномоментна оценка на пулмоналните и периферни венозни съдове методът има и преимуществото да се основава на обективни критерии, както и да установи наличието на тромби в системата на дълбоките илиачни и фемурални съдове и в съдовете на подберицата, които се оказват едни от основните източници на мигриращи тромби (PA Loud, DS Katz, DL Klippenstein et al; Combined CT venography and pulmonary angiography in suspected thromboembolic

disease; AJR 2000;174:61-65). Едновременно с това комбинираното КТ изследване е и икономически ефективно като дава възможност за скъсяване на веригата от необходими изследвания в процеса на диагностициране на БТЕ. Преценено е, че времето на получаване на качествен образ посредством спиралната компютърна томография и това на интерпретирането му е значително по-кратко от времето, необходимо за провеждане на Доплер УЗ изследване на вените на долните крайници (ЕК Fishman, КМ Horton; CT of suspected pulmonary embolism: study design; AJR 2000;175:1003-1004).

Както при тромбемболията на пулмоналната артерия и тук критериите за остра и хронична тромбоза са различни. Белезите, характеризиращи острата тромбоза са съществени, поради това, че тя представлява потенциална заплаха за разпространение на емболоопасни тромби (табл.3).

| |
|--|
| КТ белези за остра тромбоза на дълбоките вени на крайниците |
|--|

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ пълно обтуриране на венозния съд ➤ частично обтуриране от интралуминалния тромб ➤ абнормна дилатация в сравнение с контралатералната страна ➤ перивенозен инфилтрат, суспектен за едем ➤ повишена плътност на стената от изпълнените с к.м. vasa vasorum ➤ контрастирани колатерални венозни съдове |
|--|

Табл.3

| |
|------------------|
| ОБОБЩЕНИЕ |
|------------------|

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ метод на избор при суспектна белодробна тромбемболия е компютър-томографската ангиопулмография, комбинирана с изследване на вените на таза и долните крайници ➤ картината при острата и хроничната тромбемболия е различна като съществуват директни и индиректни рентгенологични белези при поставяне на диагнозата ➤ спиралната КТ дава отлични резултати при откриването на емболи в главната, лобарните и сегментни белодробни артерии. В случаите, когато емболите са ограничени в субсегментни и по-периферни артерии чувствителността на сКТ е ограничена ➤ спиралната КТ ангиография е икономически изгоден метод. Анализът на икономическата ефективност показва, че тя попада в петте стратегии с най- |
|---|

ниски разход за спасен живот, както и сред петте стратегии с най-ниска смъртност (170). Когато водещ показател за сравнение е разходът за спасен живот, спиралната КТ заедно с Д-димерните тестове се оказват най-евтини в диагностичен план на пациенти с вероятна БТЕ.

- образните изследвания трябва да бъдат извършени до 1 час при масивен и до 24 часа при немасивен БТЕ.

ДРУГИ ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Магнитно резонансната томография се прилага в редки случаи при диагностицирането на острата тромбемболия поради дългото време на изследване, затрудненията, които възникват при реанимацията на пациентите в апарата и относително ниската пространствена разделителна способност при визуализирането на периферните съдове. За целта се използват свръхбързи секвенции в условията на аплициране на контрастна материя и възможност за допълнително реконструиране на образите в различни равнини (DA Leung, JF Debatin; Three-dimensional contrast-enhanced MR angiography of the thoracic vasculature; Eur Radiol 1997;7:981-989; K Nikolaou, SO Schoenberg, M Nittka; MRI in the diagnosis of pulmonary arterial hypertension: high-resolution angiography and fast perfusion imaging using intelligent parallel acquisition techniques; Radiology 2002;225:685-692).

Едно от предимствата на магнитнорезонансната томография е възможността за представяне на инфарктните зони в паренхима на белия дроб с относително висок сигнал, поради хеморагичния им характер. Това позволява диференцирането им от хиповентилационни зони, туморни формации и други. Магнитнорезонансната томография дава възможност и за едновременна анатомична и функционална оценка на сърцето - определяне на обемите, кинетиката и фракциите на изтласкване на двете камери.

Последните проучвания дават надежда, че скоро ще е възможно едновременното изпълнение на перфузионната и вентилационна магнитнорезонансна томография, в условията на инхалиране чист кислород, при която ще се получава информация и за функцията на белия дроб, подобно на тази при перфузионно/вентилационната сцинтиграфия (DL Levin, Q Chen, M Zhang et al; Evaluation of regional pulmonary perfusion using ultrafast MRI; Magn Reson Med 2001;46:166-171; C Fink, M Bock, M Debrach et al; Partially parallel three-dimensional MRI for the assessment of lung perfusion – initial results; Invest Radiol 2003;38:482-488).

6.7. Конвенционална пулмо-ангиография

Описаните по-горе методи понякога изместват конвенционалната пулмоангиография, тя се прилага в ограничен брой центрове. Клиницистите смятат, *че пулмоангиографията е инвазивно, рисковано и скъпо изследване. Тя обаче е “златен стандарт”, с който се сравняват всички останали образни изследвания при БТЕ.* Емболизацията на субсегментен съд в около една трета от случаите създава затруднения /122/ и при животински модели на БТЕ. Сензитивността на метода е сравнена с патоанатомична находка 87-88% /73/. *В някои центрове са разработени методи за селективна ангиография и кататерна фрагментация на големите емболи, което е животоспасяващо*

за масивни тромбози.

Rotssman първи описва десностранна сърдечна катетиризация през 1929 г. Извършил я най-напред върху самия себе си, а по-късно и върху кучета /103/. Селективната белодробна ангиография няма абсолютни противопоказания, има относителни противопоказания /125/: алергия към йодни контрастни средства; нарушена бъбречна функция; ляв бедрен блок; застойна сърдечна недостатъчност, тромбоцитопения. Тежката белодробна хипертония /средно PАР > 40 mmHg/ по често води до усложнения, но с намален контраст, усложненията се редуцират.

Дигиталната субтракционна ангиография /ДСА/ има място в диагнозата на БТЕ. Тя може адекватно да изобрази и отхвърли белодробни емболи /132/. Като модификация на конвенционалната пулмоангиография ДСА е предимства и недостатъци.

Предимства на метода:

1. Въвеждането на контраста е допустимо и от периферна вена
2. Чрез компютърния томограф се правят срезове и пътят на контрастната материя се проследява много точно.
3. Прави се запис на дискета, с което е реално многократното възпроизвеждане на изследването

Недостатък е малкият екран на компютърния томограф, което се преодолява с новите въведения.

До този момент науката не разполага с 100% диагностично достоверен метод за БТЕ, /15/,16/ защото:

1. Съществува многообразие от форми
2. Съдовите изменения са бързопреходни. Рискът да се приеме “фалшиво-отрицателен” резултат е налице, ако изследването е закъсняло
3. Интерпретацията за комплекса от изследвания е трудна, защото има БТЕ с нормални изследвания – ЕКГ, Ро графия на бял дроб и кръвно-газов анализ. Клиничните данни и доказан фактор са основание за извършване на една образна диагноза /КАТ, КАТПА, ДСА, перфузионна сцинтиграфия, спирален КАТ/ и тогава диагностична дилема може да се разреши. При колапс и суспекция за масивен БТЕ, контрастно изследване е задължително, защото може да се следва емболектомия.

Хемодинамичните измервания са част от белодробната ангиография, но някои автори смятат, че те може да се пропуснат. С ехокардиография се измерва адекватно пулмоналното налягане. Докаже ли се белодробна хипертония, инжектира се по-малко контраст. Суперселективната катетиризация на лобарни или сегментни артерии редуцират риска от деснокамерно обременяване /125-121/ при симптоматична белодробна хипертония.

Директни ангиографски признаци за БТЕ са: **пълна obtурация и дефект в изпълването /44,154,77/. Те са надеждни критерии.** Оценяват се от разчитането на няколко експерта /154,169,137/. Тези критерии може да се прилагат и при ДС /169,84,71/.

Индиректни признаци за БТЕ: **бавен ток на контрастното вещество, регионална хиперперфузия, забавен или понижен венозен кръвоток.** Следят се признаците и вниманието се насочва към конкретния сектор. Тези признаци не са дефинитивни за диагнозата БТЕ. **При липсата на директни ангиографски признаци няма диагноза БТЕ.**

В проучването PIOPEД 6% от всички пациенти подложени на

белодробна ангиография, имат емболи в субсегментните съдове.

Пулмоангиографията е референтен метод, с оценени чувствителност и специфичност. Клиничната валидност на нормалната белодробна ангиография се оценява в пет проучвания /160,36,168,31,122,73/. Заключават се, че чувствителността на белодробната ангиография е 98% и 98%.

Обобщение:

- През последното десетилетие сигурността на пулмоангиографията нарастна значително
- Белодробната ангиография е референтният диагностичен метод, но се прилага за пациенти, при които неинвазивната диагноза не носи информация
- Вероятно БТЕ с нормална ангиограма не се лекува с антикоагуланти
- Индиректните ангиографски признаци за БТЕ не са диагностично достоверни.

7. Стратегии за диагностика /диагностични нива/

Най-новите големи проучвания показват, че честотата на БТЕ при пациенти с обсервация за това заболяване е ниска (15% до 35%) [130,160,174]. Белодробната ангиография, дефинитивният стандартен критерий е инвазивна, скъпа и понякога трудна за интерпретиране процедура. [160,32]. Ето защо, за да се ограничи необходимостта от белодробна ангиография, се търсят неинвазивни диагностични подходи и се оценяват различни комбинации от клинична оценка, изследване нивото на D-димер, ЕхоКГ, компресионна УС на долни крайници и сКТ на белия дроб [130,174,59]. Тези стратегии са прилагани на групи пациенти с обсервация за БТЕ в спешните отделения [130], по време на болничен престой [118], или комбинация от двете [174]. При това, обсервацията за масивен БТЕ е специфична клинична ситуация, при която следва да се прилага отделен диагностичен алгоритъм. **Най-сетне трябва да се подчертае, че е напълно допустимо диагностичните подходи да варират, в зависимост от местните възможности за осъществяване на отделните тестове и спецификата на здравните заведения.**

Нива на диагноза:

I ниво -

1. Клинично подозрение за БТЕ:

1.А. Клинични симптоми : Немотивиран задух; внезапна гръдна болка / плеврална/ ; тахикардия; синкоп; кашлица; кръвохрак, рискови фактори

1.Б. Признаци: Тахипнея ≥ 20 /мин, тахикардия 100/мин
признаци на ДВТ /или друг рисков фактор/
фебрилитет $>38,5^{\circ}\text{C}$; цианоза

2. Задължителни изследвания

2.А. ЕКГ /виж.стр.15/

2.Б. Ро графия на бял дроб –/виж.стр.15/

Въз основа на данните от I ниво се определя клиничната вероятност за БТЕ – висока, междинна , ниска

II Ниво

1. ЕхоКГ –изключва други заболявания и доказва дясно камерно обременяване /при възможност още на I ниво/
2. Д-димер

. Д-димер под 500 ng/ml и ниска вероятност от I ниво- търси друга диагноза
над 500 ng/ml – продължава диагностично уточняване за БТЕ

3. КГА/допълна диагностичната констелация/

4. Доплер долни крайници

без ДВТ

с ДВТ

Отрицателен резултат – премини в III ниво; положителен резултат = висока вероятност

III ниво

Директни доказателствени тестове

1. Сцинтиграфия – висока вероятност от сцинтиграфията

или:

2. сКТ с контраст

или:

3. Пулмоангиография

8. Лечение

8.1.Поддържане на хемодинамиката и дишането

Острата циркулаторна недостатъчност е водеща причина за смъртта на пациентите с остра масивен БТЕ и се дължи предимно на намалената напречна площ на белодробното съдово легло и наличното сърдечно или белодробно заболяване. [107,22].

Системната хипотензия или повишеното средно дяснокамерно налягане могат да намалят коронарното перфузионно налягане в ДК и кръвоснабдяването на миокарда [113]. Последвалата исхемия на ДК се потвърждава при пациенти с остра масивен БТЕ по увеличението на изоензима креатинин киназа МВ и дори по наличието на **инфаркт на дясната камера**, установен при аутопсия, независимо от нормалните коронарни артерии. [17,139].

Голяма част от смъртните случаи вследствие масивен БТЕ възникват в рамките на часове след проявата на симптомите. Следователно, първоначалното поддържащо лечение играе основна роля при пациенти с БТЕ и сърдечно-съдова недостатъчност. Все пак познанията ни за ефективността на това лечение са почерпени предимно от експериментални

проучвания, чието значение за приложимост в клиничната практика е съмнително.

- Добутамин и допамин могат да се използват при пациенти с БТЕ, нисък сърдечен индекс и нормално кръвно налягане. В тези случаи се отчети сигнификатно нарастване на сърдечния индекс, без значима промяна в сърдечната честота, АН и средното белодробно артериално налягане /82/
- Вазопресивни медикаменти могат да се използват при хипотензивните пациенти с БТЕ
- Мониторирана кислородна терапия
- Ползата от вливане на течности е противоречива и обемите не трябва да надхвърлят 500 ml.

8.2. Лечение с хепарини и тромболитици.

Лечение на масивната форма на БТЕ. Масивната форма на БТЕ е показание за фибринолитична терапия. Спорно показание е субмасивният БТЕ – фибринолизата не подобрява далечната прогноза, но води до бързо повлияване на острата симптоматика. Тромболитичната терапия може да се приложи **до 14 ден** – от началото на оплакванията.

Началото е болусна доза 5 000-10 000IU нефракциониран хепарин (НФХ), последвана от непрекъсната i.v. инфузия, не по-ниска от 1250IU/h за 5-7 дни. Контролира се aPTT на 6 часа (увеличаване 1,5-2,5 пъти). При неповлияване от посочената доза (например свързване с различни плазмени протеини, които са с повишено ниво) може да се изследва анти-Ха активност (да е в граници 0,3-0,6IU). В тези случаи е възможна замяна с нискомолекулярен хепарин (НМХ). Кървенето при приложение на НФХ и НМХ е рядко.

8.2.1 Тромболиза

Тромболитичната терапия (предшествана в повечето случаи от болусна доза НФХ 5-10 000IU) води до по-бързо намаляване на белодробната съдова обструкция в сравнение със самостоятелния ефект на хепарин. В проучването **RAIMS-2** прилагането на 100 mg rtPA намалява статистически достоверно съдовата обструкция на 2 и 24 час, сравнено с пациентите получавали хепарин. На 7 ден ефектът е сравним в двете групи [61, 167, 43].

За абсолютни противопоказания за фибринолиза при БТЕ са утвърдени :

- активно кървене от вътрешните органи
- мозъчно-съдова хеморагия

Относителните противопоказания за фибринолиза при БТЕ са значително повече :

- големи хирургични интервенции, органна биопсия или пункция на некомпресивен съд през последните 10 дни
- мозъчен инсулт през последните 2 месеца
- мозъчна неоплазма
- кървене от гастроинтестиналния тракт през последните 10 дни
- остър панкреатит
- сериозна травма през последните 15 дни

- неврохирургична или офталмологична интервенция през последния 1 месец
- неконтролирана тежка АХ (>180/110mm/Hg)
- скорошна кардиопулмонална ресусцитация
- тромбоцитопения <100 000mm³, ПИ<50%
- аортна дисекция
- бактериален ендокардит, перикардит
- бременност и до 1 месец след раждането
- хеморагична диабетна ретинопатия
- чернодробна дисфункция
- септичен тромбофлебит
- болни приемачи перорални антикоагуланти

Стрептокиназата вече не намира съществено място в терапията на масивния БТЕ (алергични реакции, хипотония, невъзможност за повторно приложение). **Урокиназата** също не е желана. Основни фибринолитици на настоящия етап са **rtPA – Alteplase (Actilyse) – i.v. 10mg/2min + 90mg/2h и Reteplase (Rapilysin) – 2x10U i.v. през 30min (последният фибринолитик няма утвърдено показание за лечение на БТЕ в България).** При сърдечен арест – един флакон **Alteplase (50mg) i.v. струйно.**

Плазменият полуживот на Alteplase е 4-5min, а на Reteplase 18min. Теоретичните предимства на Rapilysin пред Alteplase са:

1. Не се свързва с фибрина толкова стабилно, което позволява да прониква в дълбочина в тромба (за лизиране на по-стари тромби)
2. Не се конкурира с плазманогена за фибрин-свързващите места, позволявайки му да се трансформира в плазмин.

В проучване на U. Tebbe и съавтори (1999г.) се сравнява приложението на Reteplase и Alteplase при масивен БТЕ. Reteplase е с по-бърз начален ефект и като цяло по-добри стойности, но не се намира статистически достоверно различие с Alteplase по отношение на тоталния белодробен резистанс, средното налягане в артерия пулмоналис и сърдечния индекс

На настоящия етап няма широкомащабни проучвания установили статистическо различие в ефектите на двата фибринолитика при лечение на БТЕ.

Tenecteplase (TNK – tPA, Metalyse) fl. 40 и 50 mg, е най-новият фибринолитичен препарат използван за лечение и на масивна форма на БТЕ. Той има някои предимства пред упоменатите фибринолитици:

- най-висока доказана до сега фибрин-специфичност (10 пъти по-голяма от tPA), не влияе на фибриногена
- резистентен към PAI-1 (80 пъти увеличена резистентност на инхибиция спрямо tPA)
- лесен и бърз начин на приложение – единичен болус за 5-10 секунди, поради увеличения плазмен полуживот на 22min
- дозиране на kg телесна маса – повишава ефективността и намалява риска от поява на странични действия

Дозировка на Tenecteplase

| Телесно тегло (kg) | Tenecteplase (mg) |
|--------------------|-------------------|
| <60 | 30 |
| >60 до <70 | 35 |
| >70 до <80 | 40 |
| >80 до <90 | 45 |

Тече проспективно, рандомизирано (1:1), двойно сляпо, плацебо – контролирано, интернационално, мултицентрово проучване “Тенектеплазе + хепарин срещу хепарин самостоятелно при високо-рискови хемодинамично стабилни болни с БТЕ.”

Въпреки очакванията при контролна спирална КТ през следващите дни обикновено не се намира съществена промяна в размера на дефекта в изпълването на белодробната артерия, при повлияна клинична симптоматика. Вероятно трябва да търсим обяснение в осъществено лизиране в по-периферни разклонения на белодробната артерия. В съображение са и рецидивиращи БТЕ с ефективна колатерална мрежа /13/

След изтичане на тромболитика – венозна инфузия с НФХ 1250 IU/h за 5-7 дни.

8.2.2 Лечението на немасивната форма на БТЕ - започва се с болус 5-10 000 IU НФХ, последван от поне 1250 IU/h НФХ в постоянна венозна инфузия за 5-7 дни или след болусната доза НФХ се започва НМХ.

Две големи контролирани и рандомизирани проучвания сравняват ефикасността и безопасността на НМХ (сравнени с НФХ) при **немасивна БТЕ**. Не е установена разлика в честотата на рецидивите на ВТЕ, хеморогичните усложнения и смъртността на двете групи.

Необходим е контрол на броя на тромбоцитите, поради макар и рядката възможност за хепарин-индуцирана тромбоцитопения (ХИТ). Познати са две нейни форми. Ранна (доброкачествена) – през първата седмица на лечението, обратима, неимунно обусловена. Втората форма (V-XV ден) - с изява на венозни и артериални тромботични усложнения. Може да се подозира при внезапен спад на тромбоцитите под 100 000 или с над 30% от изходните. Преустановяването на хепарина води до прогресивно нарастване на броя на тромбоцитите. ХИТ може да се наблюдава макар и по-рядко и при НМХ включително и при препаратите с удължено действие. Директният инхибитор на тромбина **Bivalirudin (Hirulog)** е едно терапевтично решение при диагностициран ХИТ.

Могат да се използват **различни НМХ хепарини**. Не се препоръчва екстраполирането на дозата на един вид НМХ за друг, поради различното съотношение на анти-Ха/анти-IIa активност.

Има ли разлика в ефективността при **еднократно или двукратно дневно** приложение на НМХ? Отговорът дава проучването FRAXODI и той е отрицателен. Предимството на депо НМХ (Fraxiparine Forte) е в удобството от еднократно дневно приложение и по-ниската цена.

Терапевтичната дозировка при БТЕ на най-често използваните у нас НМХ е :

Nadroparin (Fraxiparine) – 2x 0,1ml/10kg s.c. или Fraxiparine Forte 1x 0,1ml/10kg s.c.

Епохараин (Clexane) – 2x 1mg/kg s.c. или 1x 1,5mg/kg s.c. дневно (1x 1mg/kg при креатининов клирънс под 30ml/min). Продължителност 5-7 дни.

Dalteparine (Fragmin); Reviparine (Clivarine)

НФХ е в съображение при екстремно затлъстяване, циркулаторна недостатъчност или приложение на кардиоинотропни медикаменти във високи дози.

Fondaparinux (Arixtra) се очертава като една **алтернатива на хепариновото лечение**. Медикаментът е синтетичен пентазахарид с мол. тегло 1728 далтона. Това е първият препарат от нов клас антикоагуланти – селективен инхибитор на Ха фактор.

MATISSE-PE е проспективно, мултицентрово, рандомизирано, отворено проучване при болни със симптоматична БТЕ с или без ДВТ. Arixtra е приложен в доза 7,5mg s.c. веднъж дневно срещу НФХ при контролната група. И двете групи продължават с Vit К- антагонист. Тримесечното проследяване на случай с рецидивиращ ВТЕ, БТЕ, тежки хеморагии и леталитет не показва статистическо различие в групите.

Ximelagatran (Exanta) е директен перорален тромбинов инхибитор, вероятна нова възможност за антикоагулантно лечение на БТЕ.

8.3. Пероралната антикоагулантна терапия трябва да започне колкото е възможно по-рано, още първите 72 часа.

При прием на **Acenocumarol (Sintrom)** началните промени в протромбиновото време се дължат на намаление на фактор VII – след 6ч, фактор IX – 24ч, фактор X – 36ч и фактор II до 72ч. Протеин С има кратък полуживот – 8ч.[375] Ето защо, при прием на по-висока доза Асеносумарол с цел по-бърза корекция на протромбиновото време, може да настъпи **ранен хиперкоагулационен ефект**. Препоръките са за начална доза от 3mg дневно.

Изключването на директния антикоагулант се извършва при постигане на INR 2-3 в 2 последователни дни

INR се поддържа 3-3,5 при рецидивиращ БТЕ.

Продължителността на лечение с Vit К антагонисти е както следва:

- 3 месеца - при реверзибелен рисков фактор
- поне 6 месеца – идиопатичен БТЕ
- постоянно – рецидивиращ БТЕ, персистиращи рискови фактори

8.4. Хирургична емболектомия

На хирургична емболектомия подлежат пациенти с масивен БТЕ, противопоказани за тромболитично лечение или пациенти с неефективна фибринолиза /без фиксирана пулмонална хипертония/. Емболите се отстраняват чрез лонгитудинална инцизия на трункус пулмоналис [173], като за екстракция на най-дисталните тромби се използва вакуум екстрактор[124].

Оперативната смъртност при хирургичната пулмонална емболектомия е между 20-50%. Тези лоши резултати се обясняват с изходното състояние на болните – морибундни, често след продължителна ресусцитация [26,52,155].

Перкутанната катетърна емболектомия и механично фрагментиране на големи емболи с помощта на дясна сърдечна катетеризация е алтернатива за пациенти, при които не се налага кардиопулмонална ресусцитация. Тези методи са трудни и клиничното им приложение е ограничено [108,68,162].

8.5.Венозни филтри

Филтрите на долна празна вена/ДПВ/ са показани за профилактика на БТЕ или при наличие на абсолютни противопоказания за антикоагулантно лечение, или при болни с рецидиви на ДВТ въпреки адекватната антикоагулантна терапия. В единственото рандомизирано проучване /PREPIC/ при 400 пациента с ДВТ, с или без БТЕ, е установена ефективност на кава-филтрите само в първите 12 дни.[48]. При поставен кава-филтър е препоръчителна антикоагулантна терапия с прицелни стойности на INR 2,0 – 3,0 , с оглед профилактика на рецидивите на ДВТ[34,143].

9.Специфични проблеми

Лечение при бременни с БТЕ и подходи за антикоагулация в окolorодовия период

Аценокумаролите (Синтром) преминават плацентарната бариера и могат да пречинят ембриопатии и кървене. Поради това кумарините трябва да се избягват по време на бременността. НФХ и НМХ не преминават през плацентата и са безопасни за фетуса, но трябва да бъдат назначавани парентерално. Странични ефекти са наблюдавани много рядко и не се различават от тези при небременни жени - риск от кървене, тромбоцитопения и остеопороза при майката. НМХ води по-рядко до остеопороза и тромбоцитопения в сравнение с НФХ.

1. При жени, които развиват БТЕ по време на бременността има две терапевтични възможности: НФХ и НМХ.

- 1.1. НФХ обикновено се назначава като bolus i.v. 5000 UI и последваща i.v. инфузия от 30 000 до 36 000 IU за 24 часа за постигане на АРТТ 1.5 – 2.5 в терапевтични граници. След първоначално венозно лечение за 5-7 дни, болната следва да получава терапевтични дози s.c. НМХ или s.c.НФХ на всеки 12 часа до края на бременността.
- 1.2. НМХ е обикновено предпочитаният подход. По време на бременността, фармакокинетиката на хепарина може да се различава. Следва да се обсъди мониториране на нивото на анти-Ха активност на НМХ при напредване на бременността.
- 1.3. Необходимо е да се извърши планирано раждане.
- 1.4. При цезарово сечение, максималната доза интраоперативно е 500 IU/h НФХ , целящо нормално АРТТ.
- 1.5. Епидуралната анестезия по принцип е опасна при тези пациенти и следва да се избягва.
- 1.6. Подходите трябва да бъдат индивидуализирани при пациентките според събитията в окolorодовия период.

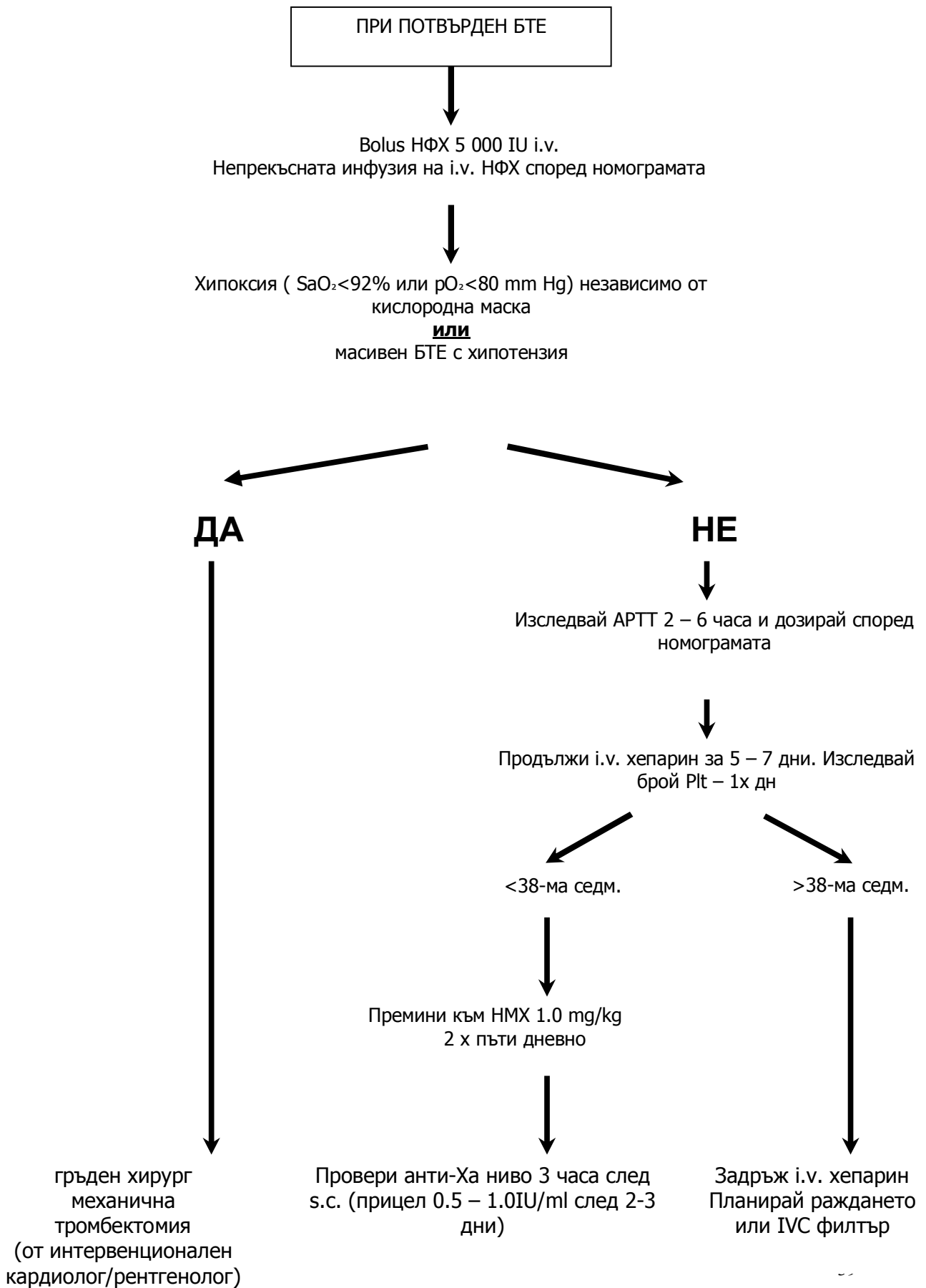
2. Жени, които са на продължителна ОАК терапия преди бременността

- 2.1. Жени, които след **прекарана БТЕ** са на продължителна ОАК терапия трябва да преминат на терапевтични дози НМХ или НФХ при най-ранното откриване на бременността или скоро след настъпилата концепция. При оралните антикоагуланти съществува риск от развитие на ембриопатии през 6-та до 12-та седмица и висок риск от кървене близо до термина за раждане. При използване на НФХ или НМХ трябва да се извършва мониториране на терапевтичните им нива по време на бременността.

3. Жени на антенатална профилактика с НМХ

- 3.1. Жени с предишна БТЕ, **свързана с доказана тромбофилия**: НМХ се мониторира чрез измерване на анти-Ха пиковите плазмени нива като прицелните стойности са 0.2 -0.4 IU/ml.
- 3.2. Ако раждането предстои следва да се забави поредната апликация на НМХ за деня, докато се оцени състоянието.
- 3.3. Епидуралната анестезия трябва да се избягва в рамките на 12 часа след апликацията на НМХ.
- 3.4. НМХ може да бъде приложен 4 часа след епидуралната анестезия, ако няма на мястото травматично хеморагично усложнение.
4. **Жени с асимптоматична тромбофилия** - профилактичните мерки зависят от установения наследствен дефект
 - 4.1. Профилактика обикновено не е необходима при хетерозиготи за Factor V Leiden или хетерозиготи за протромбин 20210A
 - 4.2. За другите дефекти: протеин С, протеин S, АТ III, “двойни хетерозиготи” или за хомозиготи за Factor V Leiden има противоречиви данни, но обикновено се прилагат профилактични дози НМХ.
5. **Жени, които не са на антенатална профилактика, но изискват околородова или постнатална профилактика.** Не се извършва рутинна профилактика с НМХ при жени с предишна БТЕ, свързана с преходен рисков фактор и без данни за тромбофилия през бременността.
 - 5.1. По време на раждането се използват еластични чорапи.
 - 5.2. НМХ може да бъде приложен в профилактични дози най-малко 4 часа след нормално раждане или 4 часа след отстраняване на епидуралния катетър.
6. **Жени на постнатална орална антикоагулация**
 - 6.1. След нормално неусложнено раждане, аценокумарол може да се приложи след 24-48 часа. След цезарово сечение следва да се изчакат поне 72 часа преди даването на орален антикоагулант.
 - 6.2. До достигането на прицелно INR, оралният антикоагулант се припокрива с i.v. хепарин. Решението дали да се продължи с НМХ или орален антикоагулант в постнаталния период се взема преди раждането. Оралният антикоагулант се продължава за 3 до 6 месеца след раждането.
 - 6.3. Кърменето е безопасно при приемането както на орален антикоагулант, така и на хепарин (НФХ или НМХ)

Лечение на БТЕ/ДВТ при бременни



ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ СЪМНЕНИЕ ЗА БТЕ ПРИ БРЕМЕННОСТ

Клинична оценка хипотензия (систолично < 100 mm/Hg) или хипоксия независимо от кислородната маска ($\text{SaO}_2 < 92\%$ или $\text{pO}_2 < 8\text{kPa}$)

ДА

НЕ

< 24 гестационна седм.
постъпва в АГ отд.

> 24 гестационна седм.
постъпва в родилно отд.

Постъпва в гинекологична
к-ка

Незабавно Bolus HФХ 5-10 000 IU i.v. и последваща инфузия i.v. 1250 IU/h

CXR, ЕКГ, SaO_2 , ПКК, КГА при $\text{SaO}_2 < 92\%$, коагулационен скрининг (aPTT, PT, FIB) компресивен доплер, сърдечни ензими

Клинично масивна БТЕ

Клинично немасивна БТЕ

Веднага компютърна томо-
ангиография на бял дроб

Абнормален CXR

Нормален CXR

ОТРИЦАТЕЛНА

ПОЛОЖИТЕЛНА

Q scan

ПОТВЪРЖДАВА БТЕ

Абнормален

отрицателен

недиагностичен

Висока вероят-
ност за БТЕ

Алтернативна
диагноза

Лечение според
протокола

Лечение според
протокола

Изключва се
БТЕ

10. Профилактика

Пациентите подлежащи на хирургична операция се подразделят на следните рискови групи:

| Степен на риск | Характеристика | Поведение |
|----------------------------|--|--------------------------------|
| <u>С нисък риск</u> | Това са пациенти под 40 години, които нямат рискови фактори, изискват обща анестезия за не повече от 30 минути и подлежат на малка абдоминална или торакална операция. Без профилактика техният риск за развитие на проксимална венозна тромбоза е 1,0%, а на фатална БТЕ < 0,01%. | Без профилактика |
| <u>Среден риск</u> | Пациентите са над 40 години, нуждаят се от обща анестезия за повече от 30 минути и имат един или повече от изброените рискови фактори. Без профилактика техният риск за проксимална венозна тромбоза е 2-10%, а за фатална БТЕ 0,1-0,7%. | Дозиран спрямо килограмите НМХ |
| <u>Висок риск</u> | Пациентите са над 40 години, подлежат на операция за малигнено заболяване или ортопедична процедура на долен крайник продължаваща повече от 30 минути, както и тези, които имат инхибиторен дефицит или други рискови фактори. Рискът от проксимална венозна тромбоза е 10-20%, а за фатална емболия 1,0-5,0%. | Дозиран спрямо килограмите НМХ |

Рискът при ортопедичните пациенти е резултат от много фактори, които допринасят за венозната стаза като:

- Позицията на ортопедичната маса.
- Анатомичната позиция на крайниците
- А при пациентите с поставяне на изкуствена колянна става спирането с турникет на кръвообращението
- Увреждането на интимата навенозните съдове при позициониране на крайниците е друг допълнителен фактор водещ до повишаване риска от тромботичен процес.
- Накрая антитромбин III се понижава за 3 до 5 дни след хирургия на бедро или коляно.

В повечето случаи се предпочита първичната профилактика. Тя е много

по-икономична и ефективна в сравнение с лечението на усложненията, когато те настъпват. Вторичната профилактика не трябва никога да замества първичната. Тя се запазва за пациентите, при които първичната е контраиндицирана или неефективна.

Профилактичните мерки включват:

1. Ниски дози хепарин
2. Дозиран спрямо килограмите на пациента НМХ
3. Перорални антикоагуланти (INR 2.0-3.0)
4. Пневматична компресия на долен крайник

Ниски дози хепарин. Назначава се субкутанен хепарин в доза 5000 Е 2 ч преди операция и след това на 8 или 12 ч. При тази схема не се отчита повишен риск от масивно кървене, а само зачестяване на раневите хематоми. Тромбоцитният брой трябва да се следи редовно поради рядката, но сигнификантна възможност за развитие на тромбоцитопения. Едно допълнително предимство на този режим е по-ниската му цена и лесно изпълнение, поради липса на необходимост от лабораторно мониториране, но вече все по-рядко се прилага.

Дозиран хепарин. Целта е поддържане на aPTT в горната нормална граница. Въпреки неговата ефективност обаче, този режим не е много популярен защото изисква редовен мониторинг на aPTT.

Нискомолекулярни хепарини /НМХ/.

Тази сравнително нова група медикаменти има няколко съществени предимства- препаратите се дават еднократно или двукратно в постоянни дози без лабораторен контрол. В допълнение те причиняват значително по-рядко тромбоцитопения. Множеството сравнителни проучвания между НМХ и различни други групи антикоагуланти. – нефракциониран хепарин, ИА, декстран, показват предимството им по отношение ефикасност и безопасност.

Индиректни коагуланти /ИА/

Могат да бъдат започнати предоперативно, по време на операцията или постоперативно. Поради бавно настъпващия им ефект обаче - 3-4 ден, назначаването на медикамента след операция може да е неефективно при превенцията на малки венозни тромби рано след операцията.

Интермитентна компресия на долните крайници. По този начин се предотвратяват венозните тромбози чрез повишаване кръвообращението на дълбоките вени на краката. Чрез този механичен подход се повишава и фибринолитичната активност на кръвта, което допринася за нейните антитромботични свойства. Предимство на метода е фактичката липса на всякакви странични ефекти.

Чорапи с постепенно повишаваща се компресия. При тях се прилага дистално постепенно повишаващо се налягане от глезена нагоре.

Аспирин. Макар, че мета-анализите показват, че аспиринът намалява честотата на венозните тромбози след обща или ортопедична хирургия, тази редукция е сигнификантно по-малка в сравнение с другите медикаменти. *По тази причина аспиринът не се препоръчва при пациенти с висок риск.*

Профилактичният подход зависи от риска от емболия и от типа на операцията:

- Пациенти с нисък риск. Обикновено профилактика не се препоръчва
- Пациенти със среден риск.

Обща хирургия. Няколко мета анализи показват 25% честота на ДВТ при

пациенти, претърпели хирургична интервенция, които не са профилаксирани. НМХ са ефективни и безопасни. При болните с висок и среден риск, които са противопоказани за антикоагулант, се препоръчва пневматична компресия на краката.

Урология. Инцидентите на дълбоки венозни тромбози в урологията са сравними с тези в общата хирургия. Абдоминалното простатектомията например носи риск от 40% /срещу 10% при трансуретралната/. За профилактика се препоръчват ниски дози нефракционен хепарин, НМХ или механична компресия. Хепариновата профилактика носи обаче по-голям риск от кървене от оперираната простата в сравнение с операциите в общата хирургия.

Гинекология. Рискът е еднакъв или по-малък в сравнение с общата хирургия. Той е най-горяк при малигнените заболявания /35%/. В тези случаи се препоръчва НМХ

Пациенти с висок риск. При по-големи ортопедични операции на бедро и коляно, ако не се провежда профилактика, случаите на дълбока венозна тромбоза са 40-80%, а на проксимална тромбоза 20%. Инцидентите на фатален БЕ са 1-10%. Резултатите от профилактиката на тези пациенти са противоречиви по няколко причини. На първо място стандартните методи независимо, че намаляват сигнификантно венозните тромбози, те продължават да са с висока честота /от 50 на 20-25%/. Изтъква се и страха на някои хирурзи от кървене по време на операцията. От друга страна **поради високия риск от венозни тромбози абсолютна полза от антитромботична профилактика е значително по-голяма в сравнение с тази в общата хирургия.** Прилагат се всички профилактични режими НМХ при тези пациенти обаче имат редица предимства. Те редуцират честотата на тромбозите с 70-80% /изкуствена тазобедрена става/ в сравнение с пациентите оставени без профилактика. НМХ са ефективни и с малък риск от кървене.

Подходящата продължителност на профилактиката с НМХ е също проблем чакащ отговор от провежданите проучвания. Срок от един месец след операция на тазобедрената става е може би подходящ.

Профилактични режими.

Пациенти подлежащи на операция за изкуствена тазобедрена става. Субкутанен НМХ даван веднъж или два пъти дневно е ефективен и безопасен. Профилактика с ИА с контролирана доза целяща INR 2,0-3,0 е също ефективен и се съпътства с малко инциденти от кървене. Други алтернативни подходи са дозирани хепарин и интермитентна пневматична компресия. Честотата на проксималните венозни тромбози обаче е по-висока при този последен подход.

Предпочитана профилактика при колянна става е НМХ даван веднъж или два пъти дневно постоперативно. Пневматичната компресия е също ефективна. ИА са с по-малък ефект от НМХ.

Пациенти с бедрена фрактура. Препоръчаните подходи са два: ИА / INR 2,0-3,0/ или фиксирана доза НМХ започнат преоперативно. Допълнителна полза може да се получи от комбинирането им с пневматична компресия.

НМХ е ефективен и превъзхожда ниските дози хепарин при болни с множествена травма. При повишен риск от кървене се препоръчват пневматична компресия. ИА също е една възможност. При пациенти с много висок риск може да се обсъди имплантиране на вена кава филтър.

Нехирургични пациенти

Те също се класифицират с малък, среден и нисък риск въз основа на основното и придружаващите заболявания.

- За болните с нисък риск се пропоръчват пневматичните механични методи.
- Хепаринът и ИА се препоръчват за пациентите прекарвали ИМИ, които нямат други рискови фактори
- При болни с конгестивна СН или белодробна инфекция се препоръчват ниски дози хепарин или НМХ.
- Пациентите с исхемичен мозъчен инсулт и парализа трябва да се профилакират с НМХ.

Дали и кога да се спрат контрацептивните лекарства преди голяма хирургична интервенция е противоречив въпрос.

Бременността повишава риска от емболия 6-8 пъти, въпреки че абсолютният риск остава нисък и не заслужава профилактика. При бременни с история за прекарана емболия в миналото или с тромбофилия обаче се препоръчва продължителна профилактика /виж Съответния раздел/

Основните рискове от приложението на антикоагуланти по време на бременност включват остеопороза и тромбоцитопения при хепарина, по-малки при НМХ, тератогенеза, ЦНС малформация и кървене от фетуса и от майката при ИА.

ПРИЛОЖЕНИЯ:

Оценъчни скали

1. Женевска група:

| <u>Клинични признаци</u> | <u>Точки</u> |
|---------------------------|--------------|
| Предшестваща хирургия | 3 |
| Предшестваща БТЕ и ДВТ | 2 |
| PaO ₂ mm Hg | |
| < 48,7 | 4 |
| 71,3 – 82,4 | 1 |
| PaCO ₂ mm Hg | |
| < 36 | 2 |
| 36 – 38,9 | 1 |
| Възраст /години/ | |
| > 80 | 2 |
| 60-79 | 2 |
| Пулсова честота над 100 | 1 |
| Белодробна рентгенография | |
| Ателектази | 1 |
| Елевация на диафрагмата | 1 |

Клинични възможности за БТЕ

| | |
|----------------------------|-----|
| Оценка вероятността за БТЕ | |
| Ниска | 0-4 |
| Средна | 5-8 |
| Висока | >9 |

2. Американските торакални специалисти препоръчват изцяло клинична оценъчна скала. Прилагаме и нея, за да се разполага с повече клинична информация

Признаци на ДВТ

| | |
|-----------------------------|-----|
| Точки | |
| Сърдечна честота >100 | 1,5 |
| Обездвижване и | 1,5 |
| Хирургия преди 4 седмици | |
| Хемоптос | 1,0 |
| Неоплазия | 1,0 |
| Клинично БТЕ е най-вероятна | 3,0 |
| Диагноза | |

Обобщение:

До 2т е малка вероятността за БТЕ
От 2- 6 т е средно възможна вероятността за БТЕ.
Над 6т е висока вероятността за БТЕ

Доц.Златка Янкова

1985г. в България е изработен прогностичен индекс /ПИ/ за БТЕ. Той съдържа клинични критерии и техните количествени стойности.

| Показатели | Стойност | ПИ |
|-------------------|-----------------|-----------|
| Сърдечен порок | 1,00 | 0,7 |
| Ритъм.разстр. | 1,00 | 2,1 |
| Тахипнея | | |
| <30 | 0,25 | |
| 30-40 | 0,50 | 3,1 |
| 40-50 | 0,75 | |
| >50 | 100 | |
| Колапс | | |
| 70/90 | 0,25 | |
| 50/70 | 0,50 | 2,9 |
| 30/50 | | |
| Торакална болка | 1,0 | 4,2 |
| Инсулт | 1,0 | 3,7 |
| Миокарден инфаркт | 1,0 | 2,2 |

Този прогностичен индекс е изведен от клиникоанатомичен паралел при 105 починали от БТЕ, а по-късно е изследван и при 50 преживели БТЕ. От приложените математически модели се установи, че когато втората колона “стойност” надхвърля сбор 2,7, то смъртността е висока

Предлагана скала:

Индивидуална оценка на риска за БТЕ при нехирургични пациенти

| | Обективна находка | Степен на риск и оценка |
|----------|---------------------------------------|-------------------------|
| Анамнеза | Инсулт | 3 висок |
| | Парализа на долни крайници | 3 |
| | Миокарден инфаркт | 2 |
| | Малигнено заболяване | 2 среден |
| | Сърд.недостатъчност NYHA III и IV кл. | 2 |
| | Обостряне или остро респ.заболяване | 2 |
| | Възрастни пациенти | 1 |
| | Нехирургични пациенти | 1 нисък |
| | Без остро заболяване | 1 |
| | Предиспозиращ риск | Тромбофилия |
| | Анамнеза за БТЕ | 1,5 |
| | Възраст >70 г | 1,5 |
| | Възраст 60-70 г | 1,0 |
| | Затлъстяване | 0,5 |
| | Варикоза | 0,5 |
| | Естрогени />50 mg/ | |

Риск от ДВТ според хирургичната интервенция
 Без профилактика

| | ДВТ инциденти | БЕ инциденти | Фатална БЕ |
|------------------------|----------------------|---------------------|-------------------|
| Ортопедия | 50 –70% /1/ | 7-30% /16/ | 5% /1/ |
| Бедро | 40 –50% /1/ | | |
| Коляно | 50 –55% /1/ | | 2,85% /28 |
| Онкологична хирургия | 30-40% /1/ | | |
| Колоректална хирургия | 35% /2/ | 4% /4/ | 0,2% /2/ |
| Гръдна хирургия | 31% /28 | 1,6% /16/ | 0,9% /1/ |
| Гинекологична хирургия | 18% /2/ | | |
| Обща хирургия | 25% /1/ | | |

Книгопис

1. Алексиев Н. в “Тромбофлебит и белодробна тромбоемболия” С., Мед. и физк., 1981 с.157-189, с. 189-198, с. 266-269, с.212-219
2. Алексиев Н. в “Спешни състояния при белодробните заболявания” С., Мед. и физк., 1985 с.186-214
3. Алексиев Н. в “Клинична пневмология” С., Мед. и физк., 1987 с. 400-417
4. Алескиев Н. в “Терапия на вътрешните болести” 1993 с. 32-37
5. Алексиев Н. във “Вътрешни болести. Клиника на вътрешните болести” т.2 изд. 1 Стара Загора 1994 с.86-93
6. Алексиев Н. в “Актуална терапия” изд. “Знание” 1998 с.78-87
7. Алексиев Н. и сътр. “Диагностични грешки при белодробния тромбоемболизъм” Пробл. Вътр. мед. XI , 11, 1983 с. 23-32
8. Алексиев Н. и сътр. в “Късна прогноза при белодробен тромбоемболизъм” Пробл. пневм и фтез., XXIX, 1, 1994 , с. 44-48
9. Златев А. “Клинично-диагностични проблеми при БТЕ” София 1996
10. Млъчков Хр., Алексиев Н и сътр. “Възможности на перфузионната сцинтиграфия за ранна диагноза и контрол на еволюцията на БТЕ” Рентг. и радиология 1986
11. Млъчков Хр., Алексиев Н и сътр. “Перфузионна сцинтиграфия с Йод 131 Индий-хидроксиоксидент - МА при БТЕ “ Рентг. и радиология 1987
12. Паскалева И. в “Указание за орална антикоагулантна терапия” Наука кардиология 2000 с. 44-48
13. Цонев А., Ненкова Ст., Димитров Др., Димитрова В., Митева Д., Кисьова Кр. “Сърце - бял дроб 2005” под печат
14. Янкова Зл., Алексиев Н. “Късна прогноза при БТЕ” Пробл. пневм. и фтез. XI 1983, с. 82-88
15. Янкова Зл., Матвеев А., Джонов А. “Прогностичен индекс при БТЕ” рационализация № 3001/21.05.1985. МА София
16. Янкова Зл., “Белодробен тромбоемболизъм - диагноза и профилактика” ISBN 954896764-2 с.124 2 изд.
17. [233] Adams JE, Siegel BA, Goldstein ML *et al.* Elevation of CK-MB following pulmonary embolism. Chest 1992; 101: 1203–6.
18. Alexiev N. Pulmonary embolism - hospital incidenceq autopsy - clinical parallels, risk factors and clinical presentation. ERS, vol 13, suppl 13, 1989
19. Alexiev N, Yordanova N. , Fraxiparine in the prophylaxis and treatment of DVT, PE and MI. Int. J of Hematol and Thromb. Researcj, Karger, suppl. 1994
20. [30] Anderson FA, Brownell-Wheeler H, Goldberg RJ *et al.* A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med 1991; 151: 933–8.
21. [231] Azarian R, Wartski M, Collignon MA *et al.* Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. J Nucl Med 1997; 38: 980–3.
22. [104] Bateman NT, Coakley AJ, Croft DN, Lyall JRW. Ventilation-perfusion lung scans for pulmonary embolism. Accuracy of reporting. Eur J Nucl Med 1977; 2: 201–3.
23. [66] Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. Lancet 1961; 1: 729–32.
24. 45] Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. Lancet 1998; 351: 1077–80
25. [279] Bauer EP, Laske A, von Segesser L, Carrel T, Turina M. Early and late results after surgery for massive pulmonary embolism. Thorac Cardiovasc Surg 1991; 39: 353–6.
26. [201] Becker DM, Philbrick JT, Abbitt PL. Real-time ultrasonography for the diagnosis of

- lower extremity deep venous thrombosis. The wave of the future? *Arch Intern Med* 1989; 149: 1731–4.
27. [210] Beecham RP, Dorfman GS, Cronan JJ, Spearman MP, Murphy TP, Scola FH. Is bilateral lower extremity compression sonography useful and cost-effective in the evaluation of suspected pulmonary embolism? *Am J Roentgenol* 1993; 161: 1289–92.
28. [235] Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Ventricular interaction during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 78: 761–8.
29. [31] Bergqvist D, Lindblad B. Incidence of venous thromboembolism in medical and surgical patients. In: Bergqvist D *et al.*, eds. *Prevention of Venous Thromboembolism*. London: Med-Orion, 1994: 3–15.
30. [147] Bookstein JJ. Segmental arteriography in pulmonary embolism. *Radiology* 1969; 93: 1007–12.
31. [228] Carson JL, Kelley MA, Du. A, Palevitch M. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240–5.
32. [75] Casazza F, Bongarzone A, Centonze F *et al.* Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1433–5.
33. [344] Castellani L, Nicaise M, Pietri J *et al.* Transvenous interruption of the inferior vena cava. *Int Angiol* 1987; 6: 299–306.
34. [74] Chartier L, Bera J, De Lomez M *et al.* Free floating thrombi in the right heart, diagnosis, management and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999; 99: 2779–83.
35. [112] Cheely R, McCartney WH, Perry JR *et al.* The role of noninvasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 1981; 70: 17–22.
36. [182] Cheriex EC, Sreeram N, Eussen YF, Pieters FA, Wellens HJ. Cross sectional Doppler echocardiography as the initial technique for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Br Heart J* 1994; 72: 52–7.
37. [162] Coche EC, Mueller NL, Kim K, Wiggs B, Mayo J. Acute pulmonary embolism: ancillary findings at spiral CT. *Radiology* 1998; 207: 753–8
38. [57] Colman NC. Pathophysiology of pulmonary embolism. In: Leclerc JR, ed. *Venous Thromboembolic Disorders*. Philadelphia: Lea Febiger, 1991: 65–73.
39. [53] Coon WW, Collier FA. Clinicopathologic correlation in thromboembolism. *Surg Gyn Obst* 1959; 109: 259–69.
40. [46] Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 785–93.
41. [21] Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenetic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995; 85: 607–14.
42. [253] Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A *et al.* PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520–6.
43. [123] Dalen JE, Brooks HL, Johnson LW *et al.* Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism: indications, techniques, and results in 367 patients. *Am Heart J* 1971; 81: 175–85.
44. [61] Dalen JE, Hajjajee CI, Alpert JS *et al.* Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977; 296: 1431–5.

45. [93] Dalen JE, Haynes FW, Hoppin FG Jr, Evans GL, Bhardwaj P, Dexter L. Cardiovascular responses to experimental pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1967; 20: 3–9.
46. [59] Dantzker DR. Pulmonary gas exchange. In: Dantzker DR, ed. *Cardiopulmonary Critical Care*. Orlando: Grune Stratton, 1986: 25–46.
47. [342] Decousus H, Leizorovicz A, Parent F *et al*. A clinical trial of vena cava filters with prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409–15.
48. [26] Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin III deficient persons. *Ann Intern Med* 1992; 116: 754–61.
49. [24] Den Heyer M, Koster T, Blom HJ *et al*. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759–62.
50. [16] Diebold J, Loehrs U. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A study of 5039 autopsies. *Path Res Pract* 1991; 187: 260–6.
51. [284] Doerge HC, Schoendube FA, Loeser H, Walter M, Messmer BJ. Pulmonary embolectomy: review of a 15 year experience and role in the age of thrombolytic therapy: early and late results. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 9–13
52. [166] Drucker E, Rivitz M, Shepard J *et al*. Acute pulmonary embolism: assessment of helical CT for diagnosis. *Radiology* 1998; 209: 235–41.
53. [71] Farfel Z, Shechter M, Vered Z *et al*. Review of echocardiographically diagnosed right heart entrapment of pulmonary emboli-in-transit with emphasis on management. *Am Heart J* 1987; 113: 171–8.
54. [18] Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P *et al*. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French multicentre registry. *Eur Heart J* 1997; 18: 685–91.
55. [25] Fermo I, Vigano D, Angelo S *et al*. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 747–53.
56. [33] Gallus AS. Medical patients. In: Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, eds. *Venous Thromboembolism: an evidencebased atlas*. Armonk: Futura Publishing Co, 1996: 67–73.
57. [103] Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335: 1816–28
58. [220] Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C *et al*. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1006–11.
59. [17] Giuntini C, Di Ricco G, Marini C *et al*. Epidemiology. *Chest* 1995; 107 (Suppl I): 3S–9S.
60. [251] 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: 507–11.
61. [67] Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans D, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982; 73: 822–6.
62. [4] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386–9.
63. [7] Goldhaber SZ, Morpurgo M. Diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/ ISFC Task Force. *JAMA* 1992; 268: 1727–33.

64. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 691-700.
65. [12] Goldhaber SZ. Strategies for diagnosis. In: Goldhaber SZ, ed. *Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis*. Philadelphia: Saunders, 1985: 79-97
66. [44] Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ *et al.* A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-5.
67. [160] Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW *et al.* Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: Helical CT versus angiography. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 1369-74.
68. [287] Greenfield LJ, Proctor MC, Williams DM *et al.* Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993; 18: 450-8.
69. [42] Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ *et al.* Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
70. [14] Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, Gerber I, Rodstein M. Autopsy study of the elderly institutionalized patient. Review of 234 autopsies. *Arch Intern Med* 1988; 148: 173-6.
71. [142] Hagspiel KD, Polak JF, Grassi CJ, Faitelson BB, Kandarpa K, Meyerovitz MF. Pulmonary embolism: comparison of cut-film and digital pulmonary angiography. *Radiology* 1998; 207: 139-45.
72. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, *et al* Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population - based study, *Arch intern Med* 2002 ;162, 1245-8
- 73 [152] Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995; 107: 1375-8.
- 74.[27] Heyboer H, Brandjes DPM, Bu"ller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 1512-5
75. [105] Hoey JR, Farrer PA, Rosenthal LJ, Spengler RF. Interobserver and intra-observer variability in lung scan reading in suspected pulmonary embolism. *Clin Nucl Med* 1980; 5: 509-13.
76. [37] Huber O, Bounameaux H, Borst F *et al.* Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. *Arch Surg* 1992; 127: 310-3.
77. [148] Hull RD, Hirsh J, Carter CJ *et al.* Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-9.
- 78.[100] Hull RD, Hirsh J, Carter CJ *et al.* Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88: 819-28.
79. [43] Hulley S, Grady D, Bush T *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
80. [48] Hume M, Sevitt S, Thomas DP. *Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism*. Cambridge: Harvard University Press, 1970: 206-7.
81. Jackson RE, Rudoni RR, Hauser AM *et al* prospective evaluation of two-dimensional transthoracic echocardiography in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *Acad. Emerg. Med.* 2000; 7: 994-8
82. [245] Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, Teisseire B, Lhoste F, Rapin M.

Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 114–7.

83. [40] Jick H, Jick SS, Gurevich V *et al*. Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with different prostatic compounds. *Lancet* 1995; 346: 1589–93.
84. [141] Johnson MS, Stine SB, Shah H, Harris VJ, Ambrosius WT, Trerotola SO. Possible pulmonary embolus: evaluation with digital subtraction versus cut-film angiography — prospective study in 80 patients. *Radiology* 1998; 207: 131–8.
85. [35] Josa M, Siou. SY, Silverman AB *et al*. Pulmonary embolism after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 990–6.
86. [55] Kakkar VV, Flanc C, Howe CT, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969; 2: 230–2.
87. [1] Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Path* 1989; 42: 135–9.
88. [183] Kasper W, Geibel A, Tiede N *et al*. Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993; 70: 352–6.
89. [191] Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 561–4.
90. Casper W Constantinides S. GeiBell et al Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism *Heart* 1987; 77; 346-9
91. [68] Kasper W, Konstantinides S, Tiede N *et al*. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77: 346–9
92. [206] Killewich LA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE. Diagnosis of deep venous thrombosis. A prospective study comparing duplex scanning to contrast venography. *Circulation* 1989; 79: 810–14.
93. [206] Killewich LA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE. Diagnosis of deep venous thrombosis. A prospective study comparing duplex scanning to contrast venography. *Circulation* 1989; 79: 810–14.
94. [72] Kinney REL, Wright RJ. E.cacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: A meta-analysis. *Am Heart J* 1989; 118: 569–73.
95. [32] Kn.in WD, Baron JA, Barrett J *et al*. The epidemiology of diagnose pulmonary embolism and deep vein thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861–6.
96. Konstantinidis S, Geibel A, Kasper W *et al*. Patent foramen ovale is important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946-1951.
97. [70] Konstantinides S, Geibel A, Kasper W *et al*. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 97: 1946–51.
98. [73] Kronik G. The European cooperative study on the clinical significance of right heart thrombi. *Eur Heart J* 1989; 10: 1046–59.
99. [54] Koehn H, Koenig B, Mostbeck A. Incidence and clinical feature of pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis: a prospective study. *Eur J Nucl Med*,1987; 13: S11–S15.
- 100.[19] Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA *et al*. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651–62.

- 101.[20] Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA *et al.* Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost* 1996; 76: 824–34.
102. [107] Lensing AWA, van Beek EJR, Demers C *et al.* Ventilation-perfusion lung scanning and the diagnosis of pulmonary embolism: improvement of observer agreement by the use of a lung segment reference chart. *Thromb Haemost* 1992; 68: 245–9.
103. [121] Lesser BA, Leeper KV, Stein PD *et al.* The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 102: 17–22.
104. [29] Lilienfeld DE, Goldbold JH, Burke GL *et al.* Hospitalization and case fatality for pulmonary embolism in the twin cities: 1979–1984. *Am Heart J* 1990; 120: 392–5.
105. [122] Ludwig JW. Heart and coronaries — the pioneering age. In: Rosenbusch G, Oudkerk M, Amman E. *Radiology in medical diagnostics — evolution of X-ray applications 1895–1995*. Oxford: Blackwell Science, 1995: 213–24.
106. [2] Mandelli V, Schmid C, Zogno C *et al.* ‘False negatives’ and ‘false positives’ in acute pulmonary embolism: A clinical-postmortem comparison. *Cardiologia* 1997; 42: 205–10.
107. Martinelli I, De Stefano, Taioile *et al.*, inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Hemost* 2002; 87; 791-5
108. Mansencal N, Joseph T, Vieillard-Baron A *et al.* Comparison of different echocardiographic indices secondary to right ventricular obstruction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2003; 92: 116-119
109. [179] McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 469–73.
110. [230] McIntyre KM, Sasahara AA. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. *Chest* 1974; 65: 534–43.
111. [286] Meyer G, Diehl JL, Philippe B, Reynaud P, Sors H. Pulmonary embolectomy in pulmonary embolism: surgery and endoluminal techniques. *Arch Mal Couer Vaiss* 1995; 88: 1777–80.
112. [286] Meyer G, Diehl JL, Philippe B, Reynaud P, Sors H. Pulmonary embolectomy in pulmonary embolism: surgery and endoluminal techniques. *Arch Mal Couer Vaiss* 1995; 88: 1777–80.
113. [92] Miller RF, O’Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 355–68.
114. [80] Miniati M, Prediletto R, Formichi B *et al.* Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864–71.
115. Miniati M, Monti S, Pratali L *et al.* Value of transthoracic in the diagnosis of pulmonary embolism : result of a prospective study in unselected patients. *AM J Med* 2001; 110:528 - 35
116. [58] Menzel T, Wagner S, Kramm T *et al.* Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension. *Chest* 2000 (in press).
117. [232] Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick GU, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 870–4.
118. [49] Monreal M, Lafoz E, Ruiz J *et al.* Upper-extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Chest* 1991; 99: 280–3
119. [64] Morpurgo M, Rustici A. Lo spettro dell’embolia polmonare. *Cardiologia* 1988; 33: 1105–8.
120. [11] Morpurgo M, Schmid C. Clinico-pathologic correlations in pulmonary embolism: a *posteriori* evaluation. *Prog Resp Dis* 1980; 13: 8–15.

121. [15] Morpurgo M, Schmid C, Mandelli V. Factors influencing the clinical diagnosis of pulmonary embolism: analysis of 229 postmortem cases. *Int J Cardiol* 1998; 65 (Suppl I): S79–S82.
122. [229] Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H *et al.* Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 20.
123. [36] Malone KM. Coronary artery bypass grafting. In: Goldhaber SZ, ed. *Prevention of Venous Thromboembolism*. New York: Marcel Dekker, 1993: 439–44.
124. [63] Neuhoef H. *Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism*. New York: Grune Stratton, 1948: 92–105.
125. [135] Nicod P, Peterson K, Levine M *et al.* Pulmonary angiography in severe chronic pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1987; 107: 565–8.
126. [151] Novelline RA, Baltarowich OH, Athanasoulis CA *et al.* The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism and a negative pulmonary arterio-gram. *Radiology* 1978; 126: 561–7.
127. [6] Nicolaides AN, Arcelus J, Belcaro G *et al.* Prevention of venous thromboembolism. European consensus conference. *Int Angiology* 1992; 11: 151–9.
128. [281] Ohteki H, Norita H, Sakai M, Narita Y. Emergency pulmonary embolectomy with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1584–6.
129. [133] Oudkerk M, van Beek EJR, Reekers JA. Pulmonary angiography: technique, indications and interpretations. In: Oudkerk M, van Beek EJR, ten Cate JW eds. *Pulmonary Embolism*. Berlin: Blackwell Science, 1999: 135–59.
130. [65] Pacouret G, Alison D, Pottier JM *et al.* Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. a prospective study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 305–8.
131. [134] Perlmutter LM, Braun SD, Newman GE, Oke EJ, Dunnick NR. Pulmonary arteriography in the high-risk patient. *Radiology* 1987; 162: 187–9.
132. [207] Perrier A, Desmarais S, Goehring C *et al.* D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 492–6
133. [82] Perrier A, Bounameaux H, Morabia A *et al.* Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 531–6.
134. [83] Perrier A, Desmarais S, Miron MJ *et al.* Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism. *Lancet* 1999; 353: 190–5.
135. [28] Piccioli A, Prandoni P, Goldhaber SZ. Epidemiologic characteristics, management, and outcome of deep vein thrombosis in a tertiary care hospital: The Brigham and Women's Hospital DVT Registry. *Am Heart J* 1996; 132: 1010–4.
136. [143] Piers DB, Verzijlbergen F, Westermann CJJ, Ludwig JW. A comparative study of intravenous digital subtraction angiography and ventilation perfusion scans in suspected pulmonary embolism. *Chest* 1987; 91: 837–44.
137. [50] Polak JF. Venous ultrasound and doppler sonography. In: Goldhaber SZ, ed. *Prevention of Venous Thromboembolism*. New York: Marcel Dekker, 1993: 87–126.
138. [23] Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–703.

139. [52] Prandoni P, Polistena P, Bernardi E *et al.* Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997; 157: 57–62.
140. [185] Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R *et al.* Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1997; 112: 722–8.
141. [149] Quinn MF, Lundell CJ, Klotz TA *et al.* Reliability of selective pulmonary arteriography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Roentgenol* 1987; 149: 469–71.
142. [209] Quinn RJ, Nour R, Butler SP *et al.* Pulmonary embolism in patients with intermediate probability lung scans: diagnosis with Doppler venous US and D-Dimer measurement. *Radiology* 1994; 190: 509–11.
143. [234] Ramirez-Rivera A, Gutierrez-Fajardo P, Jerjes-Sanchez C *et al.* Acute right myocardial infarction without significant obstructive coronary lesions secondary to massive pulmonary embolism (Abstr). *Chest* 1993; 104: 80S
144. [153] Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with single-breath-hold technique — comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185: 381–7.
145. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnson H *et al.* Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99:1325-1330.
146. [69] Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A *et al.* Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479–87.
147. [77] Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky L. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evaluation of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–8.
148. [345] Roehm JOF Jr, Johnsrude IS, Barth MH, Gianturco C. The Bird's nest inferior vena cava filter: progress report. *Radiology* 1988; 168: 745–9.
149. [13] Rubinstein I, Murray D, Ho.stein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1425–6.
150. [56] Sasahara AA, McIntyre KM, Cella G *et al.* The clinical and hemodynamic features of acute pulmonary embolism. *Curr Pulmonol* 1988; 9: 305–46.
151. [164] Schwickert HC, Schweden FJ, Schild HH *et al.* Pulmonary arteries and lung parenchyma in chronic pulmonary embolism: preoperative and postoperative CT findings. *Radiology* 1994; 191: 351–7.
152. Serafini O, Bizignani J, Greko F *et al.* The role of 2D-doppler electrography in the early diagnosis of massive acute pulmonary embolism and terateutic monitoring (Italia) *J ital cardiol* 1997; 27; 462-9
153. [208] Smith LL, Conrad I, Sirr S. Pulmonary embolism: con- firmation with venous duplex US as adjunct to lung scanning. *Radiology* 1994; 191: 143–7.
154. [47] Sorensen HT, Mellemkjaer L, Ste.ensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169–73.
155. [99] Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised PLOPED criteria for ventilation perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994; 193: 103–7.
156. [41] Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ *et al.* Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *Br Med J* 1996; 312: 83–8.

157. [10] Stein PD. Pulmonary Embolism. Baltimore: William & Wilkins, 1996: 41–53.
158. [101] Stein PD, Hull RD, Saltzman HA, Pineo G. Strategy for diagnosis of patients with suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1993; 103: 1553–9.
159. [127] Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A *et al.* Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462–8.
160. [285] Stulz P, Schlaepfer R, Feer R, Habicht J, Graedel E. Decision making in the surgical treatment of massive pulmonary embolism. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1994; 8: 188–93.
161. [106] Sullivan DC, Coleman RE, Mills SR, Ravin CE, Hedlund LW. Lung scan interpretation: effect of different observers and different criteria. *Radiology* 1983; 149: 803–7.
162. [60] Sergysels R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. *Pulmonary Embolism*. New York: Marcel Dekker, 1994: 89–96.
163. Tebbe U, Graf A, Kamke W *et al.* Hemodynamic effects of double bolus Reteplase versus Alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999 138 (1):39-44
164. [154] Teigen CL, Maus TP, Sheedy II PF, Johnson CM, Stanson AW, Welch TJ. Pulmonary embolism: diagnosis with electron-beam CT. *Radiology* 1993; 188: 839–45.
165. [85] The PIOPED Investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990; 263: 2753–9.
166. [91] The PISA-PED Investigators. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1387–93.
167. [288] Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest* 1991; 100: 655–8.
168. [38] Togli MR, Weg JG. Venous Thromboembolism During Pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 108–13.
169. [180] Torbicki A, Kurzyna M, Czurzynski M *et al.* Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999; 13: 616–21.
170. [204] Turkstra F, Kuijter PMM, van Beek EJR, Brandjes DPM, ten Cate JW, Buijler HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 126: 775–81.
171. [34] Turpie AGG, Leclerc JR. Prophylaxis of venous thromboembolism. In: Leclerc JR, ed. *Venous Thromboembolic Disorders*. Philadelphia: Lea Febiger, 1991: 303–45.
172. [248] Urokinase Pulmonary Embolism Trial (UPET). A national cooperative study. *Circulation* 1973; 47 (Suppl II): 1–130.
173. [130] Van Beek EJR, Reekers JA, Batchelor D, Brandjes DPM, Peeters FLM, Buijler HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism and non-diagnostic lung scan findings. *Eur Radiol* 1996; 6: 415–9.
174. [137] Van Beek EJR, Bakker AJ, Reekers JA. Interobserver variability of pulmonary angiography in patients with nondiagnostic lung scan results: conventional versus digital subtraction arteriography. *Radiology* 1996; 198: 721–4.
175. [108] Van Beek EJR, Tiel-van Buul MMC, Hoefnagel CA, Jagt HHT, van Royen EA. Reporting of perfusion-ventilation lung scintigraphy with the use of an anatomical lung segment chart — a prospective study. *Nucl Med Commun* 1994; 15: 746–51.
176. [102] Van Beek EJR, Tiel-van Buul MMC, Buijler HR, van Royen EA, ten Cate JW. The value of lung scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 173–81.

177. [170] Van Erkel AR, van Rossum AB, Bloem JL *et al.* Spiral CT angiography for suspected pulmonary embolism: cost effectiveness analysis. *Radiology* 1996; 201: 29–36.
178. [280] Von Segesser L, Bauer E, Jenni R, Turina M. Improved forceps for pulmonary embolectomy. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1185–6.
179. [86] Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR *et al.* Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997–1005.
180. [94] White PG, Hayward MWJ, Cooper T. Ventilation agents — what agents are currently used? *Nucl Med Comm* 1991; 12: 349–52.
181. [39] WHO. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre casecontrol study. *Lancet* 1995; 346: 1575–82.
182. [76] Widimsky J. Mechanisms in embolic pulmonary hypertension. In: Wagenvoort CA, Denolin H, eds. *Pulmonary Circulation, Advances and Controversies*. Amsterdam: Elsevier, 1989: 75–86.
183. [181] Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, Parker JA, Come PC, Goldhaber SZ. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994; 127: 1371–5.