

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

ΟΞΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ

- Ως Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ) παραδοσιακά θεωρούμε την πνευμονική θρομβοεμβολή
- Η ΠΕ αποτελεί μαζί με την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ) εκδηλώσεις της ίδιας πολυπαραγοντικής αγγειακής νόσου, της Φλεβικής Θρομβοεβολής (ΦΘΕ)
- Ενώ αποτελεί τη συχνότερη προβλέψιμη οξεία θανατηφόρο νόσο, στην πλειονότητά της παραμένει αδιάγνωστη, γεγονός που επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση, κυρίως λόγω των υποτροπών της
- Οι γιατροί κυρίως στα Τμήματα Επειγόντων οφείλουν μόνιμη εγρήγορση για την ακριβή διάγνωσή της, κυρίως λόγω της κρισιμότητας των πρώτων ωρών, εκτιμώντας την παρουσία μιας συμβατής κλινικής εικόνας μαζί με την ύπαρξη προδιαθετικών παραγόντων.
- Οι ασθενείς διακρίνονται κατά την αρχική κλινική τους εμφάνιση σε σχέση με τη βαρύτητα σε αυτούς:
 - α. Με **αιμοδυναμική αστάθεια**: κυκλοφορικό shock ή υπόταση, που δεν μπορεί να αποδοθούν σε άλλη προφανή αιτία (ομάδα με τη χειρότερη πρόγνωση άμεσης δυσμενούς εξέλιξης, που απαιτεί άμεσα ειδική αιτιολογική αντιμετώπιση)
 - β. Σε αυτούς (η συντριπτική πλειονότητα) με **αιμοδυναμική σταθερότητα**, όπου εφαρμόζεται δευτερογενής πρόληψη με αντιπηκτικά

ΒΗΜΑ 1^ο

Αφού πιστοποιηθεί η διάγνωση, ακολουθεί η διαβάθμιση της βαρύτητας της κατάστασης, ώστε ανάλογα να επιλεγεί ο διαγνωστικός αλγόριθμος και η δέουσα θεραπεία

Διαστρωμάτωση κινδύνου οξείας ΠΕ, σύμφωνα με την αναμενόμενη πρόωρη θνητότητα

Σχετιζόμενος με την ΠΕ κίνδυνος πρόωρου θανάτου	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ			Θεραπευτικές παρεμβάσεις
	ΚΛΙΝΙΚΟΙ Shock ή υπόταση	δυσλειτουργία Δεξιάς κοιλίας*	βλάβη μυοκαρδίου**	
ΥΨΗΛΟΣ (>15%)	+	+	+	Θρομβόλυση ή εμβολεκτομή
ΜΗ ΥΨΗΛΟΣ	ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΣ (3-15%)	-	+	Εισαγωγή στο νοσοκομείο
		-	+	
		-	+	
ΧΑΜΗΛΟΣ (<1 %)	-	-	-	Πρώιμο εξιτήριο ή θεραπεία στο σπίτι

*υπερηχοκαρδιογραφήμα, επίπεδα BNP ή NT-proBNP

** επίπεδα τροπονίνης T ή I

ΑΜΕΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**Α. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ (ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ, ΘΛ)**

Τα αιμοδυναμικά πλεονεκτήματα εφαρμογής ΘΛ σε ΠΕ είναι: η επιτάχυνση της λύσης του θρόμβου, της επαναιμάτωσης του πνεύμονα και της υποστροφής της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Δεν φάνηκε να διατηρούνται μετά τις πρώτες ημέρες

Ενδείξεις : α. Shock ή επίμονη υπόταση σχετιζόμενη με την ΠΕ (ευρέως αποδεκτή ένδειξη)
β. Σοβαρή υποξυγοναιμία
γ. Σημαντικό έλλειμμα αιμάτωσης
δ. Δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας, συνοδός της ΠΕ

(οι β-δ αποτελούν σχετικές ενδείξεις σε ενδιάμεσου κινδύνου ΠΕ, αφού συνεκτιμηθούν προσεκτικά τα πιθανά οφέλη και οι περιορισμοί-αντενδείξεις)

Αντενδείξεις: Οι θεωρούμενες ως απόλυτες στο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου [αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νεόπλασμα ή αρτηριοφλεβική δυσπλασία ή ανεύρυσμα εγκεφάλου, πρόσφατη εγχείρηση ή τραυματισμός εγκεφάλου – νωτιαίου μυελού, ενεργός ή πρόσφατη εσωτερική αιμορραγία] , στην περίπτωση της υψηλής επικινδυνότητας για τη ζωή ΠΕ μπορεί να θεωρηθούν ως σχετικές

Εγκεκριμένα θρομβολυτικά σχήματα για πνευμονική εμβολή

ΣΤΡΕΠΤΟΚΙΝΑΣΗ	250 000 IU ως δόση φόρτισης μέσα σε 30min, ακολουθούμενη από 100 000 IU/ ώρα μέσα σε 12-24 ώρες <i>ταχύ σχήμα:</i> 1 500 000 IU μέσα σε 2 ώρες
ΟΥΡΟΚΙΝΑΣΗ	4400 IU/kg ως δόση φόρτισης μέσα σε 10 min, ακολουθούμενη από 4400 IU/kg/ώρα μέσα σε 12-24 ώρες <i>ταχύ σχήμα:</i> 3 000 000 IU μέσα σε 2 ώρες
rtPA* (ΑΛΤΕΠΛΑΣΗ)	100 mg μέσα σε 2 ώρες ή 0,6 mg/kg μέσα σε 15 min (μέγιστη δόση 50mg)

*Ανασυνδυασμένος ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου

ΣΤΡΕΠΤΟΚΙΝΑΣΗ: διακινείται από το ΙΦΕΤ: STREPTASE/AVENTIS κόνις για διάλυμα προς έγχυση 750.000 IU/VIAL

ΟΥΡΟΚΙΝΑΣΗ : διακινείται από το ΙΦΕΤ: UROCHINASI / CHRINOS/ κόνις για διάλυμα προς έγχυση 1.000.000 IU/VIAL, 100.000 IU/VIAL & 25.000 IU/VIAL

ΑΛΤΕΠΛΑΣΗ: ACTILYSE/Boehringer: 1y.pd.inj 50 mg/vial x 1

B. ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ (Αρχική θεραπεία με παρεντερικά ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ)

Η παρεντερική αντιπηκτική θεραπεία ξεκινά χωρίς καθυστέρηση σε κάθε επιβεβαιωμένη ΠΕ, αλλά και σε κάθε περίπτωση ύποπτης ΠΕ διαρκούς της διαγνωστικής έρευνας. Ακολουθείται συνήθως από τη χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ από το στόμα

ΜΗ ΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΗΠΑΡΙΝΗ (Η)- Unfractionated Heparin(UFH)

Heparin Sodium: HEPARIN/LEO: inj.sol 25.000 IU/5 ml-vial x 10
HEPARIN /ΙΦΕΤ: inj.sol 10 IU/ ml-amp για ΕΦ χρήση
HEPARIN /ΙΦΕΤ: inj.sol. 1.000 IU/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή
διαλύματος προς έγχυση

Ιδιότητες ηπαρίνης : Δεν απορροφάται από το στόμα. Αποδομείται στο ήπαρ. Δεν διέρχεται τον πλακούντα (ασφαλής χορήγηση στην κύηση). Η δράση της είναι ταχέως αναστρέψιμη

Δοσολογία: Αν χορηγηθεί ενδοφλεβίως, προτιμάται πλέον η χορήγηση προσαρμοσμένων στο βάρος σώματος δόσεων αντί των γνωστών σταθερών δόσεων φόρτισης (5-10 000 U). Δόση φόρτισης 80 U/kg , ακολουθούμενη από έγχυση σε ρυθμό 18 U/kg/ώρα

Επειδή η αντιπηκτική απάντηση ποικίλει ευρέως, είναι απαραίτητος ο έλεγχός της με τη χρήση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης –ΧΜΘ [activated partial thromboplastin time-aPTT] είτε των επιπέδων της ηπαρίνης στο πλάσμα. Στους ασθενείς με ΦΘΕ το κρίσιμο θεραπευτικό επίπεδο Η (όπως μετριέται με την παράταση του ΧΜΘ) είναι 1,5 φορά της τιμής του μάρτυρα. Τα θεραπευτικά όρια πρέπει να κυμαίνονται μεταξύ 1.5-2.5 φορές της τιμής του Μάρτυρα. Η μέτρηση του aPPT γίνεται 4-6 ώρες μετά τη δόση φόρτισης και 3 ώρες μετά την κάθε προσαρμογή της

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

α. Αιμορραγίες. Σοβαρές αιμορραγίες [5%]: Η ηπαρίνη μπορεί να διακοπεί προσωρινά ή μόνιμα

Αν απαιτείται επείγουσα αναστροφή της δράσης της Η μπορεί να χορηγηθεί **θειική**

Πρωταμίνη. Πλήρης εξουδετέρωση πετυχαίνεται με 1 mg πρωταμίνης/100 U ηπαρίνης, αν δοθούν μέσα σε 15 λεπτά από τη χορήγηση της ηπαρίνης. Βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση μέχρι 50 mg/10 min. PROTAMINE SULPHATE/LEO: inj.sol 10 mg(1.400 antihep IU)

β. Θρομβοκυττοπενία -Heparin Induced Thrombocytopenia-, HIT

Άμεση [τύπου I]: 60% ή ανοσιακή [τύπου II]: 1-2% . *Απαραίτητη η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων (το ίδιο ισχύει και για τις MMBH)*

γ. Οστεοπόρωση

Σήμερα εν πολλοίς έχει αντικατασταθεί από τις MMBH. Εν τούτοις είναι αναντικατάστατη σε: αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς (υποψήφιους για θρομβόλυση /εμβολεκτομή), σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, βαριά νεφρική ανεπάρκεια, εγκυμοσύνη, θεραπεία γεφύρωσης σε επεμβάσεις

ΜΙΚΡΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΗΠΑΡΙΝΕΣ (MMBH), Low Molecular Weight Heparine (LMWH)

Εξίσου αποτελεσματικές και ασφαλείς με την ηπαρίνη. Χορηγούνται τόσο στην περίοδο υψηλού κινδύνου, όταν απαιτείται προφύλαξη για ΦΘΕ, όσο και στην οξεία φάση της θεραπείας της ΦΘΕ σε αναμονή της πλήρους δράσης του από το στόμα κουμαρινικού. Συνήθως δεν απαιτείται εργαστηριακή παρακολούθηση της δραστηρότητάς τους. Σε βραχεία χορήγηση δεν παρατηρείται θρομβοκυττοπενία (HIT) και ο κίνδυνος οστεοπόρωσης είναι μικρότερος. Δεν συστήνεται η χρήση τους σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια (δεν έχουν μελετηθεί)

ΦΟΝΤΑΠΑΡΙΝΟΥΞΗ, FONDAPARINUX

Συνθετικός πολυσακχαρίτης με εκλεκτική αναστολή του ενεργοποιημένου παράγοντα X (Xa). Πλεονεκτεί στο ότι έχει μακρότερο χρόνο ημίσειας ζωής, που επιτρέπει την άπαξ ημερησίως χορήγησή του υποδορίως και στο ότι δεν παρατηρήθηκε ποτέ HIT. Αντενδείκνυται σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια (clearance < 30 ml/min),

Εγκεκριμένες για τη θεραπεία ΠΕ αγωγές υποδόριας χορήγησης MMBH και fondaparinux

	ΔΟΣΗ	ΔΙΑΣΤΗΜΑ	ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ
Ενοξαπαρίνη (CLEXANE/Rhone Poulenc Rorer)	1 mg/kg (100 anti- xa IU /1 kg) ή 1.5 mg/kg (150 anti- xa IU /1 kg)	κάθε 12ώρες άπαξ ημερησίως	inj.sol 2.000 anti-xa IU/0.2ml 4.000 anti-xa IU /0.4 ml 6.000 anti- xa IU /0.6 ml 8.000 anti- xa IU / 0.8 ml 12.000 anti- xa IU / 0.8 ml 15.000 anti- xa IU /1 ml 30.000 anti- xa IU /3 ml
Τινζαπαρίνη (Innohep/Leo)	175 U/ kg	άπαξ ημερησίως	inj.sol 3.500 anti-xa IU /0.35 ml 4.500 anti-xa IU/0.45 ml 10.000 anti-xa IU /0.5 ml 14.000 anti-xa IU/0.7 ml 18.000 anti-xa IU /0.9 ml 20.000 anti-xa IU /2 ml
Φονταπαρινούξη ARIXTRA /Glaxo	5 mg (ΒΣ: <50 kg) 7.5 mg (ΒΣ:50-100kg) 10 mg (ΒΣ:> 100 kg)	άπαξ ημερησίως	Inj.sol 1,5 mg/0.3 ml 2,5 mg/0.5 ml 7,5 mg/0.6 ml 10 mg/0.8 ml
Δαλτεπαρίνη FRAGMIN/Pharmacia & Upjohn:	200 U/kg σε καρκίνους	άπαξ ημερησίως	inj.sol 2.500 anti-xa IU /0.2 ml 5.000 anti-xa IU /0.2 ml 10.000 anti-xa IU /1 ml

Η όποια αρχική παρεντερική θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 5 ημέρες.
Διακόπτεται όταν το INR βρίσκεται μεταξύ 2-3 για τουλάχιστον 2 συνεχείς ημέρες

ΒΗΜΑ 3^ο

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ (Μακροχρόνια θεραπεία με ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ από το στόμα)

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ, ΑΒΚ (VKAs, Vitamin K Antagonists)

ΑΣΕΝΟΚΟΥΜΑΡΟΛΗ: SINTROM/ Novartis: tab 4 mg X20
ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ ΝΑΤΡΙΟΥΧΟΣ : WARFARIN/ ΙΦΕΤ: tab 5mg X20
MAREVAN/ΙΦΕΤ: tab 1 mg x 100

Οι ΑΒΚ πρέπει να χορηγούνται όσο το δυνατόν συντομότερα και κατά προτίμηση την ίδια μέρα με την αρχική παρεντερική αντιπηκτική αγωγή.

Δράση: Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ δημιουργούν ένα βιοχημικό παράδοξο, με την εμφάνιση αντιπηκτικής δράσης, λόγω της αναστολής των προπηκτικών [παράγοντες II, VII, IX και X] και δυνητικά θρομβογενετικής δράσης, παραβιάζοντας τη σύνθεση των φυσικών αναστολέων της πήξης [πρωτεΐνη C και S]. **Γι' αυτό και πρέπει επι τουλάχιστον 5 ημέρες να συχορηγούνται με Η ή ΜΜΒΗ ή fondaparinux**

Εργαστηριακή παρακολούθηση θεραπείας με κουμαρινικά: (INR)

$INR = (XII \text{ ασθενούς} / XII \text{ μάρτυρος})^{ISI^*}$

Θεραπευτικά όρια INR : σε ΕΒΦΘ και ΠΕ	2-3
σε υποτροπές	3-4,5

*ISI: International Sensitivity Index

Η σημαντικότερη επιπλοκή τους είναι η αιμορραγία

Αντιμετώπιση αιμορραγίας από κουμαρινικά

- **Σοβαρής- επικίνδυνης:** Αμέσως 2 μονάδες φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα
- **Λιγότερο σοβαρής:** Βιταμίνη Κ 10 mg αργά ΕΦ ή ΕΜ
Αποτέλεσμα σε 6-12 ώρες. Ανάπτυξη **αντοχής** στα κουμαρινικά μέχρι 2 εβδομάδες
KONAKION/Roche: inj.sol 10 mg/1 ml-amp
- **Μικρής:** Διακοπή μέχρι να φτάσει το INR στα θεραπευτικά όρια

Απαγορεύεται η χορήγηση κουμαρινικών στην εγκυμοσύνη, επειδή διέρχονται τον πλακούντα (εμβρυοπάθεια/τερατογένεση)

Διάρκεια θεραπείας

- **1ο επεισόδιο ΦΘΕ λόγω παροδικού κινδύνου:** 3 μήνες
- **1ο επεισόδιο ιδιοπαθούς ΦΘΕ:** Τουλάχιστον 3 μήνες. Στη συνέχεια εκτίμηση σχέσης κινδύνου /οφέλους για μακροχρόνια (1C). Αν θετική, μακροχρόνια
- **Άλλα (υποτροπές, Ca..):** μακροχρόνια