

اپیدمیولوژی، تشخیص و درمان ترومبوآمبولی ریوی: مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۰۱/۲۸ ویرایش: ۱۳۹۹/۰۲/۰۴ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۸/۲۱ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۹/۰۱

یاسر جناب، کاوه حسینی*

گروه قلب، مرکز قلب تهران، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

بروز مرگ‌ومیر بالای آمبولی ریه باید همواره مدنظر پزشکان باشد تا بتوانند روش‌های مناسب پیشگیری و درمان را اتخاذ کنند. ترومبوآمبولی ریه قابل پیشگیری‌ترین علت مرگ در بیمارستان است، اما به محض بروز، تشخیص آن دشوار، درمان آن پرهزینه و حتی علیرغم درمان، گاهی کشنده است. ترومبوآمبولی ریه اغلب به صورت تنگی نفس و تاکی‌کاردی ناگهانی بروز می‌کند ولی ممکن است به شکل درد قفسه سینه، سنکوپ و نارسایی قلب حاد خودش را نشان دهد. نقش اکوکاردیوگرافی در تشخیص اولیه ترومبوآمبولی ریوی چالش‌برانگیز است ولی کاربرد آن در تعیین پروگنوز و یا انتخاب نحوه درمان بسیار زیاد و پراهمیت است. بیماران براساس شدت نارسایی بطن راست، بالابودن بیومارکرها و وضعیت همودینامیک تقسیم بندی می‌شوند. اگر فشارخون بیمار پایین باشد و نارسایی بطن راست هم داشته باشد درمان ترومبولیتیک‌تراپی ممکن است در نظر گرفته شود. ترومبوآمبولی ریه شایعترین بیماری قلبی-عروقی پس از سکته قلبی و سکته مغزی می‌باشد. اگرچه گایدلاین‌های زیادی از جهت آموزش نحوه پیشگیری بیماران بستری در بخش جراحی و یا داخلی وجود دارد، ولی همچنان پایبندی به این گایدلاین‌ها به‌دلایلی ضعیف است، عدم طبقه‌بندی بیماران براساس نیاز به پیشگیری، ناکافی بودن میزان دوز پروفیلاکسی داروها و ترس از احتمال خونریزی با آنتی‌کوآگولان‌هایی که برای پیشگیری استفاده می‌شوند، از جمله این دلایل هستند. برطبق مطالعات فعلی داروهای ضدانعقاد خوراکی جدید در دوزهای ثابت و بدون نیاز به کنترل آزمایشگاهی برای ترومبوآمبولی ریوی تجویز می‌شوند و نسبت به وارفارین حداقل اثرات متقابل دارو-دارو یا دارو-مواد غذایی را دارند.

کلمات کلیدی: ترومبوآمبولی ریوی، ترومبوآمبولی وریدی، ترومبوز وریدی.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، مرکز قلب.

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۹۶۰۰

E-mail: kavesh_hosseini130@yahoo.com

خوراکی غیرویتامین K، اصلی‌ترین روش درمانی در زیرمجموعه بیمارانی است که آمبولی ریوی همودینامیک را به خطر نمی‌اندازد.^۱ ترومبوآمبولی وریدی، که از نظر بالینی شامل ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریه است، سومین سندرمد حاد قلبی-عروقی شایع پس از انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی است.^۲ شیوع ترومبوآمبولی وریدی در سنین بالای ۸۰ سال نسبت به دهه پنجم زندگی تقریباً هشت برابر بیشتر است.^۳ وجود تغییرات فصلی در آمبولی ریه موجب افزایش تعداد بستری ناشی از این بیماری در زمستان و کاهش تعداد

موارد آمبولی ریوی پر خطر نوعی اختلال تهدیدکننده زندگی است که با مرگ‌ومیر و عوارض بالا همراه است. بیشتر مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به شوک در چند ساعت اول پس از بروز رخ می‌دهد، بنابراین تشخیص سریع و درمان برای نجات جان بیماران ضروری است.^۱ آمبولی حاد ریوی عامل اصلی عوارض و مرگ‌ومیر است و نیاز به ارزیابی سریع، تشخیص و درمان دارد. تا به امروز، ضدانعقاد خون با استفاده از هپارین با وزن مولکولی کم یا ضدانعقادهای

برعکس، درد شدید پلورال اغلب نشان می‌دهد که آمبولی کوچک بوده و تهدیدکننده زندگی نیست و در دیستال سیستم شریانی ریوی، در نزدیکی پلور قرار دارد.^{۱۱}

هایپوکسمی در ترومبوآمبولی ریه شایع است، اما کمتر از ۴۰٪ از بیماران اشباع اکسیژن شریانی طبیعی دارند.^{۱۲} هایپوکپنیا (Hypocapnia) نیز اغلب وجود دارد. در ترومبوآمبولی ریه عکس قفسه سینه اغلب نرمال یا تقریباً نرمال است، اگرچه یافته‌های آن معمولاً در ترومبوآمبولی ریه غیراختصاصی است، اما ممکن است برای حذف سایر علل تنگی نفس یا درد قفسه سینه مفید باشد. عکس قفسه سینه تقریباً نرمال در بیمار با دیسترس تنفسی شدید نشان‌دهنده ترومبوآمبولی ریه با احتمال بسیار زیاد است.^{۱۳}

تغییرات الکتروکاردیوگرافی که نشان دهنده تحت فشار بودن بطن راست است: وارونگی امواج T در لیدهای V1-V4، الگوی QR در V1، الگوی SIQ3T3 و بلوک شاخه راست ناقص یا کامل معمولاً در موارد شدیدتر ترومبوآمبولی ریه مشاهده می‌شود.

در موارد خفیف‌تر، تنها ناهنجاری الکتروکاردیوگرافی ممکن است تاکی‌کاردی سینوسی باشد که در ۴۰٪ بیماران وجود دارد.^{۱۴} سطح D-dimer در حضور ترومبوز حاد به دلیل فعال شدن همزمان انعقاد و فیبرینولیز در پلاسما افزایش می‌یابد. ارزش پیش‌بینی کننده منفی آزمایش D-dimer زیاد است، و یک سطح D-dimer نرمال، ترومبوآمبولی ریه حاد یا ترومبوز وریدهای عمقی حاد را نامحتمل می‌کند.

از طرف دیگر، ارزش پیش‌بینی کننده مثبت سطح D-dimer بالا، پایین است و آزمایش D-dimer برای تأیید قطعی ترومبوآمبولی ریه مفید نیست. D-dimer همچنین غالباً در بیماران مبتلا به سرطان، در بیماران بستری، در عفونت شدید یا بیماری‌های التهابی و در دوران بارداری افزایش می‌یابد. بنابراین، سنجش D-dimer پلاسما برای غربالگری بیماران سرپایی یا بیماران بخش اورژانس که به ترومبوآمبولی ریه مشکوک شده‌اند، اما هیچ بیماری حاد سیستمیک دیگری وجود ندارد، ایده آل است.^{۱۵}

سی‌تی آنژیوگرافی ریه مولتی اسلایس روش انتخابی برای تصویربرداری از عروق ریوی در بیماران مشکوک به ترومبوآمبولی ریه است. این روش امکان بررسی شریان‌های ریوی تا سطوح ساب سگمنتال را فراهم می‌کند. نتیجه سی‌تی آنژیوگرافی ریه منفی برای رد

بستری در تابستان می‌شود. همچنین مطالعات طولی نشان‌دهنده افزایش سالیانه بروز ترومبوآمبولی ریه به مرور زمان است.^۴

ترومبوآمبولی ریه تقریباً دارای ۴٪ مرگ‌ومیر بیمارستانی در بزرگسالان ۶۵ ساله یا بالاتر است. با این حال، میزان بستری مجدد ۳۰ روزه ۱۵٪ و میزان مرگ‌ومیر شش ماهه به ۲۰٪ در این جمعیت افزایش می‌یابد.^۴

سندرم آنتی‌فسفولیپید، شایع‌ترین ترومبوپلی اکتسابی است که می‌تواند باعث ترومبوز وریدی یا شریانی، ترومبوسیتونی، سقط مکرر جنین یا انسفالوپاتی ایسکمیک حاد شود. جهت تشخیص، حداقل به مدت ۱۲ هفته یکی از آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید زیر باید مثبت باشند:^۵

آنتی‌کاردیولیپین aCL، آنتی‌بتا ۲ گلیکوپروتئین یک (Anti-B2GP) (I) و لوپوس آنتی‌کوآگولانت (LA).

وجود سندرم آنتی‌فسفولیپید به معنی افزایش احتمال ترومبوز وریدی یا شریانی مکرر در صورت قطع درمان ضدانعقاد خون است.^۶ آمبولی حاد هم در گردش خون و هم در تبادل گاز ریه تأثیرگذار است. اگر بیشتر از ۳۰ تا ۵۰٪ از کل سطح مقطع عروق شریانی ریوی توسط ترومبوآمبولی مسدود شود فشارخون شریانی ریوی افزایش می‌یابد.

انقباض عروق ناشی از ترومبوآمبولی ریه، از طریق انتشار ترومبوکسان A2 و سروتونین، باعث افزایش در مقاومت عروق ریوی می‌شود.^۷

انسداد آناتومیک و انقباض عروق هیپوکسیک در ناحیه آسیب دیده ریه منجر به افزایش مقاومت عروق ریوی و کاهش در کمپلانس شریانی می‌شود.^۶ افزایش ناگهانی مقاومت عروق ریوی منجر به اتساع بطن راست می‌شود که منجر به تغییر خصوصیات انقباضی میوکارد بطن راست از طریق مکانیسم فرانک استارلینگ (Frank Starling mechanism) می‌شود. نارسایی تنفسی در ترومبوآمبولی ریه عمدتاً نتیجه اختلالات همودینامیکی است.^۸ علائم و نشانه‌های بالینی ترومبوآمبولی ریه حاد غیراختصاصی است. در بیشتر موارد، در بیمار مبتلا به تنگی نفس، درد قفسه سینه، پره‌سنکوپ یا سنکوپ یا خلط خونی باید به ترومبوآمبولی ریه شک کرد.^۹ تنگی نفس شدید، سنکوپ و یا سیانوز، ترومبوآمبولی ریه شدید و تهدیدکننده زندگی را نشان می‌دهند که در آن بیمار اغلب فاقد درد قفسه سینه است.

سونوگرافی دارای حساسیت 90% و ویژگی 95% برای ترومبوز ورید عمقی علامت‌دار پروگزیمال است. سونوگرافی در $50\%-30\%$ از بیماران مبتلا به ترومبوز عمقی ورید عمقی را نشان می‌دهد.^{۲۲}

غلظت تروپونین پلاسما در هنگام بستری ممکن است با پیش‌آگهی بدتر در مرحله حاد ترومبوز عمقی ریه همراه باشد. افزایش سطح خونی تروپونین‌های قلبی به تنهایی از ویژگی و ارزش پیش‌بینی مثبت به نسبت کمی برای مرگ‌ومیر زودرس در بیماران مبتلا به فشارخون طبیعی با ترومبوز عمقی ریه حاد برخوردار است. با این حال، هنگامی که افزایش تروپونین در ترکیب با یافته‌های بالینی و تصویربرداری تفسیر شوند، ممکن است در شناسایی بیماران با ریسک بالای ترومبوز عمقی ریه و در تعیین پیش‌آگهی این قبیل بیماران کمک‌کننده باشد.^{۲۳}

فشار اضافه روی بطن راست ناشی از ترومبوز عمقی ریه حاد با افزایش کشش میوکارد همراه است، که منجر به آزاد شدن پپتید ناتریورتیک از نوع B می‌شود. بنابراین، سطح پلاسمایی پپتیدهای ناتریورتیک نشان دهنده شدت اختلال عملکرد بطن راست و اختلال همودینامیکی در ترومبوز عمقی ریه حاد است.^{۲۴}

اولین قدم در یک استراتژی تشخیصی یکپارچه، یک شرح‌حال و معاینه فیزیکی برای ارزیابی احتمال بالینی ترومبوز عمقی ریه حاد است. در صورتی که احتمال بالینی بالا نباشد باید تست D-dimer درخواست شود. D-dimer نرمال معمولاً ترومبوز عمقی ریه را رد می‌کند. اگر D-dimer افزایش یافته باشد، سی‌تی آنژیوگرافی ریه معمولاً باعث تشخیص قطعی یا رد کردن ترومبوز عمقی ریه می‌شود.^{۲۵} طبقه‌بندی ریسک بیماران مبتلا به ترومبوز عمقی ریه حاد برای تعیین رویکرد درمانی مناسب ضروری است. طبقه‌بندی ریسک اولیه مبتنی بر علائم بالینی و بی‌ثباتی همودینامیکی است که نشان‌دهنده خطر بالای مرگ زودرس است. در مابقی بیماران مبتلا به ترومبوز عمقی ریه که از نظر همودینامیک پایدار هستند، طبقه‌بندی خطر نیاز به ارزیابی دو مجموعه از معیارهای پیش‌آگهی دارد: الف- شاخص‌های بالینی، تصویربرداری و آزمایشگاهی از شدت ترومبوز عمقی ریه (بیشتر مربوط به حضور اختلال عملکرد بطن راست) و ب- حضور بیماری‌های دیگر و هرگونه شرایط تشدیدکننده که ممکن است بر پیش‌آگهی اولیه تأثیر بگذارد. افزون‌بر یافته‌های بالینی، تصویربرداری و آزمایشگاهی که به‌طور مستقیم با

کردن ترومبوز عمقی ریه در بیماران با احتمال بالینی کم یا متوسط ترومبوز عمقی ریه، کافی است. از طرف دیگر، هنوز این مساله بحث‌برانگیز است که آیا بیماران با سی‌تی آنژیوگرافی ریه منفی و احتمال بالینی بالای ترومبوز عمقی ریه باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرند یا خیر.^{۱۷،۱۶}

اسکن پرفیوژن رویی با رادیونوکلئوتید (اسکن ریه) از تجمع آلبومین یا میکروسفرهایی که نشان‌دار شده و در میکروواسکولر ریه تجمع می‌کنند، استفاده می‌کند. بیماران مبتلا به ترومبوز عمقی بزرگ ریه اغلب دارای نقایص پرفیوژن متعدد هستند. هدف از اسکن ونتیلاسیون (در کنار پرفیوژن) افزایش ویژگی اسکن است. اگر اسکن ونتیلاسیون بر روی بیمار مبتلا به ترومبوز عمقی ریه انجام شود در حالی که بیماری ریوی دیگری نداشته باشد، اسکن ونتیلاسیون نرمال خواهد بود. عدم تطابق اسکن ونتیلاسیون-پرفیوژن به عنوان احتمال بالای ترومبوز عمقی ریه تفسیر می‌شود.^{۱۸}

حدود نیمی از تمام بیماران با ترومبوز عمقی ریه حاد یافته‌های اکوکاردیوگرافیک نرمال دارند. از طرف دیگر، علائم اضافه بار یا اختلال عملکرد بطن راست نیز ممکن است در غیاب ترومبوز عمقی ریه حاد مشاهده شود و این ممکن است به دلیل بیماری قلبی یا تنفسی همزمان باشد.^{۱۹} بنابراین این روش به‌عنوان یک آزمایش روتین تشخیصی برای ترومبوز عمقی ریه توصیه نمی‌شود. با این وجود اکوکاردیوگرافی یک تکنیک سریع، عملی و حساس برای تشخیص اضافه بار بطن راست در بین بیماران مبتلا به ترومبوز عمقی ریه است. هیپوکینزی بطن راست متوسط یا شدید، فشارخون بالا ریوی، فورامن اووال باز و ترومبوز شناور آزاد در دهلیز راست یا بطن راست با خطر بالای مرگ یا ترومبوز عمقی وریدی مکرر همراه است.^{۲۰} ترومبوز بطن راست در حدود ۴-۲٪ افرادی که در موارد آمبولی ریه تحت اکوکاردیوگرافی قرار می‌گیرند دیده می‌شود.^{۲۱} اکوکاردیوگرافی همچنین می‌تواند به شناسایی بیماری‌هایی که ممکن است ترومبوز عمقی ریه را تقلید کنند (مانند سکنه حاد قلبی و بیماری پریکارد) کمک کند. در بیماران با ریسک پایین و همودینامیک پایدار، نقش اکوکاردیوگرافی در پیش‌بینی پروگنوز کمتر از بیماران باریسک بالا و همودینامیک مختل می‌باشد.^{۲۱}

در اکثر موارد، منشا ترومبوز عمقی ریه از ترومبوز ورید عمقی اندام تحتانی و به‌ندرت از ترومبوز ورید عمقی اندام فوقانی است.

گیرند. بنابراین، بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی ریه در معرض خطر متوسط به بالا بهتر است درمان ضد انعقاد هپارین با وزن مولکولی کم (Low molecular (heparin or unfractionated heparin) را طی دو-سه روز اول دریافت کنند و پس از اطمینان از پایداری همودینامیک درمان ضدانعقاد خوراکی وارفارین (Warfarin)، ریواروکسابان (Rivaroxaban)، اپیکسابان (Apixaban) شروع شود. در بیماران با خطر متوسط به پایین می‌توان از ابتدا درمان‌های ضدانعقادی خوراکی را تجویز نمود.^{۳۲،۳۳}

ترخیص زودرس بیمار مبتلا به ترومبوآمبولی حاد ریه و ادامه درمان ضدانعقادی در منزل در صورتی که هر سه شرط زیر برآورده شود قابل انجام است: ۱- خطر مرگ زودرس یا عوارض جدی مربوط به ترومبوآمبولی ریه پایین باشد. ۲- هیچ بیماری جدی و عاملی که موجب بستری در بیمارستان باشد وجود نداشته باشد: ۳- با توجه به شرایط بیمار و امکاناتی که توسط سیستم مراقبت‌های بهداشتی و زیرساخت‌های اجتماعی ارائه شده است، بتوان مراقبت‌های سریایی و ضدانعقادی مناسب ارائه داد.^{۳۴}

درمان ضدانعقاد سنگ بنای درمان ترومبوآمبولی ریه حاد است. نیمه عمر کوتاه مدت هپارین غیرفراکشنه (Unfractionated heparin, UFH) برای بیمارانی که ممکن است نیاز به اقدامات تهاجمی داشته باشند، سودمند است. برای بیماران با خطر متوسط خونریزی، هپارین غیرفراکشنه باید با بولوس داخل وریدی ۸۰ واحد در کیلوگرم (U/Kg) شروع شود و پس از آن تزریق مداوم ۱۸ U/Kg انجام می‌شود. aPTT باید بین ۱/۵ تا ۲/۵ برابر مقدار کنترل یعنی دامنه درمانی معمولاً ۶۰ تا ۸۰ ثانیه باید باشد.^{۳۵}

هپارین با وزن مولکولی پایین براساس وزن بدن و بدون انجام تست‌های آزمایشگاهی (جهت مانیتور دوز و اثر) تجویز می‌شود. کلیه‌ها هپارین با وزن مولکولی پایین را متابولیزه می‌کنند، به همین دلیل بیماران مبتلا به نقص کلیوی نیاز به تنظیم دوز هپارین با وزن مولکولی پایین دارند. هپارین با وزن مولکولی پایین به‌عنوان مونوتراپی بدون ضدانعقاد خوراکی برای بیماران سرطانی مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی حتی پس از ترخیص توصیه می‌شود.^{۳۵}

وارفارین یک آنتاگونیست ویتامین K است. اثر ضدانعقادی کامل وارفارین پس از پنج تا هفت روز آشکار می‌شود، حتی اگر زمان پروترومبین که برای نظارت بر اثر و تنظیم دوز وارفارین استفاده

شدت ترومبوآمبولی ریه و مرگ زودرس مرتبط با ترومبوآمبولی ریه در ارتباط هستند، پارامترهای دیگری هم برای ارزیابی میزان کلی مرگ و میر یک بیمار و عاقبت زودرس بیماری مطرح شده‌اند.^{۳۷} در بیشتر موارد ترومبولیز سیستمیک، درمان انتخابی برای بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی ریه پرخطر است. داروی آلتپلاز (Alteplase)، با دوز ۱۰۰ mg از طریق یک ورید محیطی به روش انفوزیون طی دو ساعت، بدون هپارین همزمان تجویز می‌شود.^{۳۸}

آمبولکتومی ریوی به روش جراحی یا درمان از طریق کاتتر از راه پوست (در صورت داشتن تخصص در هر یک از این روش‌ها و منابع مناسب در محل)، درمان‌های جایگزین برای برقراری مجدد جریان خون در بیماران مبتلا به منع مصرف داروی ترومبولیز می‌باشند. پس از برقراری مجدد جریان خون در عروق ریوی و تثبیت همودینامیک، می‌توان درمان ضد انعقادی خوراکی را جایگزین درمان‌های تزریقی نمود.^{۳۹}

در مطالعه مروری سال ۲۰۲۰ توسط Choi مقاله در زمینه جراحی آمبولکتومی ریوی شامل ۹۳۶ بیمار که ترومبوآمبولی ریه وسیع داشتند و در معرض کلاپس سیستم گردش خون بودند بررسی شد.^{۳۳} نتایج این مطالعه بیانگر بهبود عواقب بالینی بیمار پس از آمبولکتومی ریوی بود و به‌طور قابل ملاحظه‌ای فشار سیستولیک ریه پس از جراحی کاهش یافت.^{۳۰}

در بیماران ترومبوآمبولی ریه همراه با هایپوتانسیون شاید اولین فکر، دادن مایعات فراوان جهت تامین پره لود مناسب باشد. ولی این نگاه همواره درست نیست و شاید باعث بدتر شدن شرایط بیمار شود و باید با احتیاط تصمیم‌گیری کرد. در ترومبوآمبولی ریه حاد افت لود افزایش می‌یابد و بطن راست متسع می‌شود و به تبع آن سپتوم به سمت چپ فشرده می‌شود. حتی گذاشتن ورید مرکزی هم نمی‌تواند در دادن مایع و حجم مورد نیاز کمک چندانی کند چون اغلب در این شرایط فشار مرکزی بالا می‌باشد. انجام اکوکاردیوگرافی سریال جهت دیدن تغییرات دیامتر بطن راست و شیفیت سپتوم می‌تواند تا حدی در این زمینه کمک کند.^{۳۱}

در بیشتر موارد ترومبوآمبولی ریه حاد بدون اختلال همودینامیک، دادن ضد انعقاد تزریقی یا خوراکی (بدون ترومبولیز و یا آمبولکتومی) کافی است. بیماران با خطر متوسط به بالا به دلیل خطر ناپایدار شدن همودینامیک باید در ساعت‌ها یا روزهای اول تحت کنترل قرار

اقدامات دارویی: هپارین ۵۰۰۰ واحد دو بار یا سه بار در روز، انوکسپارین ۴۰ mg روزانه، ریواریکسابان ۱۰ mg روزانه، اپیکسابان ۲/۵ mg دو بار در روز.^{۴۱}

اقدامات مکانیکی: جوراب‌های واریس یا فشار پنوماتیک متناوب. ترومبوپروفیلاکسی دارویی از پیشگیری مکانیکی مؤثرتر است. بنابراین، فقط اگر منع مصرف داروی ضدانعقادی وجود داشته باشد اقدامات مکانیکی به تنهایی تجویز می‌شود.^{۴۳} اهمیت پیروی از رژیم درمانی باید بارها مورد تأکید قرار گیرد. در صورت بروز هرگونه عارضه خونریزی باید به بیمار دستور داده شود که چه کاری انجام دهد. از آنجا که برای اکثر بیماران هنگام ترخیص از بیمارستان وارفارین یا هپارین با وزن کم مولکولی تجویز می‌شود، باید در مورد تداخل بالقوه بین این عوامل و سایر داروها به آنها آموزش داده شود.^{۴۳} بیشترین مرگ‌ومیر در بیماران بستری مبتلا به ترومبوآمبولی ریه ناشی از نارسایی قلب راست است. انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلبی خطر ابتلا به ترومبوآمبولی ریه را افزایش می‌دهند. در مقابل، بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی با افزایش خطر ابتلا به انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی یا آمبولیزاسیون شریانی محیطی متعاقب آن مواجه می‌باشند. تغییرات الکتروکاردیوگرافی نشانگر بطن راست تحت فشار مانند وارونگی امواج T در لیدهای V1-V4، الگوی QR در V1، الگوی SIQ3T3 و بلوک شاخه راست ناقص یا کامل معمولاً در موارد شدیدتر ترومبوآمبولی ریه مشاهده می‌شود.^{۴۴} درمان ضدانعقادی برای حداقل سه ماه برای همه بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی ریه توصیه می‌شود.^{۴۱} برطبق مطالعات فعلی داروهای ضدانعقاد خوراکی جدید در دوزهای ثابت و بدون نیاز به کنترل آزمایشگاهی برای ترومبوآمبولی ریه تجویز می‌شوند و نسبت به وارفارین حداقل اثرات متقابل دارو-دارو یا دارو-مواد غذایی را دارند.^{۳۸} برای بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی ریه و سرطان، ضدانعقاد طولانی‌مدت (فراتر از شش ماه اول) باید برای مدت نامحدود یا تا زمان درمان سرطان در نظر گرفته شود.^{۴۹} بیمارستان‌های بزرگ که دارای بخش مراقبت‌های ویژه هستند، باید پیش از این پروتکل‌های تشخیصی و درمانی را تعیین کنند و مدیریت چند رشته‌ای را برای بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی ریه پرخطر انجام دهند. هماهنگی با یک تیم ماهر متشکل از افراد فعال، متخصصان قلب و عروق، جراحان قلب، رادیولوژیست‌ها و سایر متخصصان برای به حداکثر رساندن موفقیت بسیار مهم است.

می‌شود، افزایش یابد. برای بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی، هدف ۲-۳ است. شروع وارفارین به‌عنوان مونوتراپی برای درمان ترومبوآمبولی وریدی حاد بدون هپارین غیرفراکشنه یا هپارین با وزن مولکولی پایین، ممکن است به‌طور متناقض انعقادپذیری خون را تشدید کند و احتمال بروز ترومبوز راجعه را افزایش دهد. با همپوشانی وارفارین به مدت حداقل پنج روز با یک ضدانعقاد تزریقی، اثر افزایش انعقادپذیری وارفارین خنثی می‌شود.^{۳۶}

ضدانعقادهای خوراکی غیر آنتاگونیست ویتامین K شروع اثر سریع داشته و در طی چند ساعت پس از مصرف، اثرات ضدانعقادی کامل را نشان می‌دهند. این داروها در دوزهای ثابت و بدون نیاز به کنترل آزمایشگاهی تجویز می‌شوند و حداقل اثرات متقابل دارو-دارو یا دارو-مواد غذایی را دارند. این داروها نیمه عمر کوتاهی دارند، بنابراین هنگام انجام روش‌های تشخیصی تهاجمی یا جراحی، نیازی به درمان جایگزین ندارند. برای درمان ترومبوآمبولی وریدی، آنها نسبت به وارفارین از نظر کارایی هم‌تراز و از نظر ایمنی نسبت به وارفارین برتر هستند.^{۳۷،۳۸}

برای ادامه درمان ترومبوآمبولی ریه باید این موارد را بدانیم: الف- تمام بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی ریه باید حداقل سه ماه درمان ضدانعقادی دریافت کنند.

ب- ضدانعقادهای خوراکی برای جلوگیری از عود ترومبوآمبولی وریدی در طول درمان بسیار مؤثر هستند، اما خطر عود پس از قطع درمان از بین نمی‌رود. پس از قطع درمان ضدانعقادی، احتمال عود ترومبوآمبولی ریه در درمان‌های سه تا شش ماه با درمان‌های طولانی‌تر (مثلاً ۱۲ تا ۲۴ ماه) تفاوتی ندارد. ج- درمان ضدانعقادی خوراکی طولانی‌مدت، خطر ابتلا به ترومبوآمبولی وریدی مکرر را تا $\geq 90\%$ کاهش می‌دهد، اما این سود تا حدی با خطر خونریزی جبران می‌شود.^{۳۹}

ترومبوآمبولی ریه قابل پیشگیری‌ترین علت مرگ در بیمارستان است، اما به محض بروز ترومبوآمبولی ریه، تشخیص آن دشوار، درمان آن پرهزینه و احتمالاً با وجود اینکه درمان، کشنده است. پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. خوشبختانه، در طول بستری پیشگیری از داروهای ضدانعقادی با دوز ثابت پایین، مؤثر و ایمن است. رژیم‌های معمول پروفیلاکسی ترومبوآمبولی وریدی شامل موارد زیر می‌باشند.^{۴۰}

References

1. Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *J Intensive Care* 2018;6(1):1-9.
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(11):2363-71.
3. Guijarro R, Trujillo-Santos J, Bernal-Lopez M, de Miguel-Diez J, Villalobos A, Salazar C, et al. Trend and seasonality in hospitalizations for pulmonary embolism: a time-series analysis. *J Thromb Haemost* 2015;13(1):23-30.
4. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020;41(4):522-9.
5. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *New Engl J Med* 2002;346(10):752-63.
6. Prandoni P, Pesavento R, Sørensen HT, Gennaro N, Dalla Valle F, Minotto I, et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med* 2009;20(5):470-3.
7. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28(3):288-94.
8. Lankhaar J-W, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *American Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291(4):H1731-H7.
9. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112(4):974-9.
10. Jenab Y, Lotfi-Tokaldany M, Alemzadeh-Ansari M-J, Seyyedi SR, Shirani S, Soudaee M, et al. Correlates of syncope in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21(8):772-6.
11. Seyyedi Sr, Jenab Y, Tokaldany ML, Shirani S, Sadeghian S, Jalali A. Syncope paradox in the outcome of patients with pulmonary thromboembolism: short-term and midterm outcome. *Clin Respir J* 2016;10(1):90-7.
12. Rodger MA, CARRIER M, Jones GN, RASULI P, RAYMOND FO, DJUNAEDI H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2105-8.
13. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118(1):33-8.
14. Levis JT. ECG diagnosis: Pulmonary embolism. *Perm J* 2011;15(4):75.
15. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140(8):589-602.
16. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology* 2004;230(2):329-37.
17. Etesamifard N, Shirani S, Jenab Y, Lotfi-Tokaldany M, Pourjafari M, Jalali A. Role of clinical and pulmonary computed tomography angiographic parameters in the prediction of short-and long-term mortality in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2016;11(3):405-13.
18. Burrows K, Clark A, Tawhai M. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011;1(3):365-76.
19. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003;21(3):180-3.
20. Koć M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J* 2016;47(3):869-75.
21. Dabboush NM, Patel JJ, Bergl PA. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism. *Heart* 2019;105(23):1785-92.
22. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128(3):243.
23. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2007;116(4):427-33.
24. Jenab Y, Pourjafari M, Sotoudeh M, Lotfi-Tokaldany M, Etesamifard N, Shirani S, et al. Comparing the effect of cardiac biomarkers on the outcome of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Monaldi Arch Chest Dis* 2017;87(1).
25. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf U, Nance J, Hagh D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012;39(4):919-26.
26. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;(18):2276-315.
27. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(6):700-6.
28. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis: an international multicenter randomized trial. *Chest* 1994;106(3):718-24.
29. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41(4):543-603.
30. Choi JH, O'Malley TJ, Maynes EJ, Weber MP, D'Antonio ND, Mellado M, et al. Surgical Pulmonary Embolectomy Outcomes for Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Surg* 2020.
31. Hepburn-Brown M, Darvall J, Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management. *Intern Med J* 2019;49(1):15-27.
32. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140(3):175-83.
33. Stein PD, Matta F, Hughes PG, Hourmouzis ZN, Hourmouzis NP, White RM, et al. Home treatment of pulmonary embolism in the era of novel oral anticoagulants. *Am J med* 2016;129(9):974-7.
34. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1383-9.
35. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149(2):315-52.
36. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton III LJ. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2011;118(18):4992-9.

37. Beyer-Westendorf J, Ageno W. Benefit–risk profile of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2015;114(02):231-46.
38. Sharifi M, Vajo Z, Freeman W, Bay C, Sharifi M, Schwartz F. Transforming and simplifying the treatment of pulmonary embolism: “safe dose” thrombolysis plus new oral anticoagulants. *Lung* 2015;193(3):369-74.
39. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014;123(12):1794-801.
40. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care* 2015;19(1):287.
41. Kakkar AK, Williamson RC, editors. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. Seminars in thrombosis and hemostasis; 1999: Copyright© 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.
42. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2018;378(8):699-707.
43. Planes A, Vochelle N, Fagola M, Bellaud M, Feret J, Salzard C, et al. Once-daily dosing of enoxaparin (a low molecular weight heparin) in prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *Acta Chir Scand Suppl* 1990;556:108-15
44. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2(22):3360-92.

Epidemiology, diagnosis and treatment of pulmonary thromboembolism: review article

Yaser Jenab M.D.
Kaveh Hosseini M.D.*

Department of Cardiology, Tehran Heart Center, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: 16 Apr. 2020 Revised: 23 Apr. 2020 Accepted: 11 Nov. 2020 Available online: 21 Nov. 2020

High incidence and mortality rate of pulmonary thromboembolism urge physicians to be aware of its occurrence and treatment. Pulmonary thromboembolism (PE) typically manifests itself with acute dyspnea and tachycardia and may occur along with deep vein thrombosis. However, syncope, chest pain and heart failure decompensation in previously stable patients might be another presenting signs and symptoms. Although there are several guidelines about PE prophylaxis both in medical and surgical patients, guideline adherence is not good enough. The most important reasons are; inappropriate PE risk scoring, insufficient prophylaxis dosage and the fear of probable bleeding. Both unfractionated and low-molecular-weight heparin has been suggested as prophylactic agents. The role of echocardiography in the diagnosis of PE has been challenged; however, it is mandatory to do an echocardiogram to define the prognosis and also the proper treatment approach. Based on the severity of right ventricular dysfunction, biomarker levels and hemodynamic status of the patients, they will be categorized as low, moderate and high-risk. Moderate to high risk patients should be planned for more invasive treatments such as thrombolytic therapy. In conclusion, PE is the third common cardio-vascular acute condition after myocardial infarction and cerebrovascular accident. The most important reason for death in PE is right-side heart failure. Besides, PE is the most preventable fatal disease in hospitalized patients. Long hospital stay, inappropriate thromboembolic prophylaxis and baseline comorbidities predispose patients to this fatal event. Sometimes, the fear of probable bleeding precludes guideline-based thromboprophylaxis, especially in post-operative patients. If PE occurs; it will be hard to manage and treat. New oral anticoagulants are advised as fixed-dose which does not need to be closely monitored. Drug and food interaction is significantly lower in New oral anticoagulants (NOACs). Thromboprophylaxis is better than mechanical thrombo-prophylaxis. Post-discharge thromboprophylaxis is also advised in orthopedic patients. It is mandatory to advise patients to walk after discharge and avoid long-term bedrest if possible. A too early discharge may also be an important risk factor and prone patients to PE at home.

Keywords: pulmonary thromboembolism, venous thromboembolism, venous thrombosis.

*Corresponding author: Heart Center, North Kargar Ave., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88029600
E-mail: kaveh_hosseini130@yahoo.com