

Pulmonaalne emboolia

Hille Lill, Kadri Jaama – TÜ Kliinikumi kopsukliinik

Võtmesõnad: pulmonaalne emboolia, antikoagulantravi

Pulmonaalne emboolia (PE) on sage haigus, mille ravimata jätmise korral on suremus suur. Haiguse diagnoosimine on raske, kuna kliinilised sümptomid on mittespetsiifilised ja pole ühtegi diagnostilist testi, mis oleks piisavalt tundlik ja spetsiifiline PE-diagnoosi kinnitamiseks või välistamiseks. Kõige olulisem on haiguse kahtlustamine, riskitegurite hindamine ja eeldatava kliinilise võimalikkuse määramine, kasutades selleks Wellsi, Genfi ja Pisa mudelit. Šokk, hüpotensioon, parema vatsakese puudulikkuse ja müokardikahjustuse markerite suured kontsentratsioonid viitavad PE varasele surmariskile. Plasma D-dimeeride määramine on suure tundlikkusega PE võimaluse välistamiseks. Kompuutertomograaf-angiograafia (KTA) on rutiinseks esmasuuringuks PE diagnoosimisel. Ventilatsiooni-/perfusioonistsintigraafia olulisim roll on haiguse kulu ja ravi tõhususe hindamine. PE ravi nurgakiviks on antikoagulatsioon. Ka haiguse kahtluse korral on soovitatav kohe alustada antikoagulantravi, sest viivitamisel suureneb surmarisk olulisel määral.

EPIDEMIOLOOGIA

Venoosne trombemboolia (VTE), mis avaldub kas süvaveenide tromboosi (SVT) või

pulmonaalse emboolia (PE) tunnustega, on üks tõsisemaid kardiovaskulaarseid haigusi, hõlmates ca 5% rahvastikust (1). Paljudel juhtudel on PE SVT tüsistuseks. Epidemioloogilise uuringu tulemus näitas, et igal aastal kuues Euroopa riigis diagnoositud miljonist VTE juhtumist esines 300 000 patsiendil sümptomaatiline PE (2). USAs diagnoositakse 600 000 PE-haigusjuhtu igal aastal, millest 100 000 – 200 000 lõpeb surmaga (3). PE esinemissagedus Põhja-Ameerikas on 69 (SVTga kombineerituna 117) juhtu 100 000 inimese kohta aastas (4).

PE suremus on suur, 22%-l juhtudest diagnoositakse PE pärast surma. PE mitteravimisel on suremus 5–10% kõikidest haiglas esinevatest surmajuhumitist (4). PE rahvusvahelise koostöö registri (ICOPER, *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*) andmete alusel on suremus esimese kolme kuu jooksul 17,4% (5).

PE ei ole omaette haigus, vaid eelkõige venoosse trombemboolia tüsistus. Veenitromboosi teket soodustavad venostaas, hüperkoagulatsioon ja veresoone seinas vigastus või põletik (Virchow'i triaad).

Kuigi VTE ja PE võib esineda ka ilma eelnevate soodustavate teguriteta (idiopaatiline PE), on siiski enamikul juhtudel võimalik identifitseerida üks või enam riskitegurit (sekundaarne PE). ICOPERi andmetel on 20%-l juhtudest tegemist idiopaatilise PEga (5).

VTEd soodustavate tegurite tundmine ja nende õigeaegne ravi või vältimine on PE-haige käsitlemisel määrava tähtsusega.

PE RISKITEGURID (6, 7)

VTEd ja PEd soodustavad tegureid – riskitegureid – on mitmeid, nii eluviisi ja mitmesuguste haigustega seotuid kui ka kaasasündinuid. Omandatud riskiteguritena tulevad arvesse ülekaal, suitsetamine, mille puhul on riski suurus vahetult seotud suitsetatud sigarettide arvuga (8), samuti kasvab risk vanuse suurenedes (9).

Naistel on VTE risk seotud suukaudsete kontratseptiivide, eriti 3. põlvkonna kontratseptiivide kasutamisega. Nende kasutamise absoluutseks vastunäidustuseks on eelnev VTE ja PE anamneesis. Üldiselt on kontratseptiivide kasutamise korral fataalse PE esinemissagedus siiski väike (1 fataalne juhtum 100 000 naise kohta aastas). PE esineb sagedamini raseduse ajal kui sünnitusjärgsel perioodil. Üldpopulatsioonis varieerub PE esinemissagedus, olles 1 juhtum 1000–2000 sünnitaja kohta aastas (10). VTE esineb sagedamini hormoonasendusravi kasutajatel: 1,5 juhtumit 10 000 naise kohta aastas (11).

VTE risk kasvab isikutel, kes on disponeeritud pikemaajalisele immobilisatsioonile, samuti traumade, mitmesuguste operatsioonide (nt suurte liigeste endoproteesimise ja uroloogiliste neurokirurgiliste vahelesegamiste) järel. Nüüdisajal teevad inimesed pikki lennureise, istudes tundide viisi lennukiistmel. Uuringutega on näidatud, et veenitromboosi esinemissagedus on 0,4 juhtu miljoni pikamaareisija kohta (12, 13). Sealjuures on juhtudel, kui vahemaa on üle 5000 km, reisi pikkus üle 8 tunni, registreeritud 1,5 veenitromboosijuhtu miljoni reisija kohta (14).

SVT risk on suurenenud mitmesuguste haiguste – vähk, südamehaigused, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, suhkurtõbi, põletikulised soolehaigused jm – korral. Vähktõve korral võib veenitromboos olla haiguse esimene avaldus ja retsidiiveeruvate veenitrombooside korral peab ka seda võimalust haige käsitlemisel arvestama (15).

Omandatud või kaasasündinud trombofiiliate erinevad vormid (Leideni V faktori mutatsioon, protrombiini geeni mutatsioon, antitrombiin III defitsiit, protrombiin C või S

defitsiit, VIII või IX faktori suurem kontsentratsioon, antifosfolipiidantikeha sündroom) on tõsised veenitromboosi soodustavad tegurid.

PE korral esinevad kopsudes järgmised patofüsioloogilised muutused:

- kopsuringe vaskulaarse resistentsuse suurenemine põhjustatuna veresoonte obstruktsioonist, neurohumoraalsetest teguritest või baroretseptoritest lähtunud signaalidest;
- gaasivahetushäired, mis on tingitud suurenenud alveolaarsest surnud ruumist, hüpokseemiast paremast südamepoolest vasakule šundi tõttu ja difusioonivõime häirumisest gaasivahetuspinna vähenemise tõttu;
- alveolaarne hüperventilatsioon ärritusretseptoritest lähtunud signaalidest;
- õhuteede resistentsus bronhokonstriksiooni tulemusel;
- kopsude elastsuse vähenemine, mida põhjustavad turse, kopsuhemorraagia ja surfaktandi kadu.

Hemodünaamikahäirete raskus sõltub embolite suuruselt, kaasnevatest kardiopulmonaalsetest haigustest ja neurohumoraalsest aktiivsusest. Ägeda PE tunnused ilmnevad siis, kui embolid okluseerivad üle 30–50% kopsuarterite basseini (16). Pulmonaalse vaskulaarse võrgustiku vähenemine toob kaasa parema vatsakese (PV) ülekoormuse, dilatatsiooni, hüpokineesia ja puudulikkuse. PV rõhu tõus omakorda soodustab vasema vatsakese (VV) funktsiooni halvenemist, kuna vatsakeste vahesein nihkub vasemale ning seoses sellega väheneb VV maht ja diastoolne täitumus. Edasine koronaarperfusiooni langus võib kaasa tuua PV isheemia ja puudulikkuse, millele võib järgneda PV-infarkt, südameseiskus ja surm (17).

PULMONAALSE EMBOOLIA RASKUSASTME HINDAMINE

Varem kasutusel olnud massiivse, submassiivse ja mittemassiivse PE mõisted on viimases Euroopa ravijuhendis soovitatud asendada kriteeriumitega, mis on seotud varase surmariski hindamisega (7).

Peamised varase surmariski hindamise markerid on järgmised:

- kliinilised markerid: šokk ja hüpotensioon (süstoolne rõhk < 90 mm Hg või selle langus ≥ 40 mm Hg 15 min vältel ilma arütmia, hüpovoleemia või sepsise tunnusteta);
- PV düsfunktsiooni markerid: ehkardiograafial PV dilatatsioon, hüpokinees või ülekoormus; kompuutertomograafial sedastatav PV dilatatsioon; BNP (*brain natriuretic peptide*) või NT-proBNP (*N-terminal proBNP*) tõus; suurenenud rõhk parema südamepoole kateteriseerimisel;
- müokardikahjustuse markerid: positiivne troponiin T või I (*H-FABP heart-type fatty acid binding protein*).

Riskimarkerite olemasolu või puudumine aitab kindlaks teha või välistada PEga seotud varast (haiguse esimese 30 päeva jooksul) surmariski ja on abiks haiguse edasisel käsitlemisel.

Riskimarkerite hindamise alusel saab eristada suure riskiga patsiendid väiksema riskiga haigetest. Suure riskiga PE on eluohtlik seisund, nõuab kiiret diagnoosimist ja ravi. Patsiendid, kelle risk ei ole suur, jagatakse keskmise ja väikse riskiga haigeteks (vt tabel 1). Keskmise riskiga haigetel on need, kellel esineb vähemalt üks positiivne PV düsfunktsiooni või müokardikahjustuse marker.

DIAGNOOSIMINE

Kliinilised sümptomid. Üle 90%-l PE-patsientidest esinevad düspnoe, tahhüpnöe

ja/või rindkerevalu kaebused (18, 19). Sünnikoop, šokk ja hüpotoonia on ägeda ja raske haigusvormi väljenduseks. Valu põhjuseks on pleura ärritus, mis on tingitud perifeersetest embolitest põhjustatud kopsuinfarktist või alveolaarsest hemorraagiast. Viimasega võib kaasneda ka kopsuverejooks (20). Äkki tekkiv düspnoe ainsa sümptomina viitab tsentraalse PE esinemisele. Retrosternaalne stenokardiataoline valu on tingitud PV isheemiast. Düspnoe süvenemine südame- või kopsuhaigustega haigetel võib olla ainsaks PE esinemise tunnuseks. Seega on kliinilised sümptomid mittespetsiifilised, ei kinnita ega välista PE võimalust.

Rindkere radiogramm. Uuring on vajalik eelkõige teiste düspnoe ja valuga kaasnevate haiguste välistamiseks. Samuti saab röntgenogrammi leidu võrrelda ventilatsiooni-/perfusiooniuringu (V/P) tulemusega, et V/P-uringu tulemust paremini interpreteerida.

PE korral võib leida järgmisi muutusi: veresoone kontuuri katkemine ja fokaalne oligemia (Westermarki sümptom); tsentraalse kopsuarteri laienemine (Fleischneri sümptom); parema alaneva pulmonaalarteri laienemine (Palla sümptom) (21); varjustused kopsude basaalses osades (Hamptoni sümptom); hemidiafragma kõrgseis; plaatatelektaasid; pleuraefusioon.

Elektrokardiograafia (EKG). EKG on eelkõige vajalik müokardiinfarkti ja ägeda perikardiidi välistamiseks. EKG muutusi põhjustavad pulmonaalne hüpertensioon ja PV ülekoormus, mis enamasti esinevad äge-

Tabel 1. PE varase surmariski markerid

PEga seotud varajane surmarisk	Riskimarkerid		
	Kliiniline šokk või hüpotensioon	PV funktsiooni häire	Müokardi kahjustus
Suur > 15%	+	(+) ^a	(+) ^a
Mittesuur	Keskmine 3–15%	–	–
	Väike < 1%	–	–

^a – Šoki või hüpotensiooni esinemise korral ei ole vajalik kinnitada PV funktsioonihäiret/kahjustust, et sedastada kõrget PEga seotud varajast surmariski.

Tabel 2. Genfi ja Wellsi mudel PE esinemise võimalikkuse hindamiseks

Revideeritud Genfi skoor (23)		Wellsi skoor (22)	
Variandid	Punktid	Variandid	Punktid
Soodustavad tegurid		Soodustavad tegurid	
Vanus > 65 aastat	+1	Eelnev SVT või PE	+1,5
Eelnev SVT või PE	+3	Hiljutine operatsioon või immobilisatsioon	+1,5
Operatsioon või luumurd 1 kuu jooksul	+2	Vähk	+1
Vähk	+2		
Sümptomid		Sümptomid	
Ühepoolne alajäseme valulikkus	+3	Verikõha	+1
Verikõha	+2		
Kliinilised sümptomid		Kliinilised sümptomid	
Südame löögisagedus		Südame löögisagedus	
75–94 lööki/min	+3	> 100 lööki/min	+1,5
≥ 95 lööki/min	+5	SVT kliinilised ilmingud	+3
Valu alajäseme palpatsioonil ja ühepoolne turse	+4		
		Kliiniline hinnang	
		Alternatiivne diagnoos vähem tõenäoline kui PE	+3
Kliiniline tõenäosus	Kokku	Kliiniline tõenäosus (3 tasandit)	Kokku
Madal	0–3	Madal	0–1
Keskmine	4–10	Keskmine	2–6
Kõrge	≥ 11	Kõrge	≥ 7
		Kliiniline tõenäosus (2 tasandit)	
		PE ebatõenäoliselt	0–4
		PE tõenäoliselt	> 4

da haigusvormi korral. Võivad esineda Hisi kimbu parema sääre täielik või mittetäielik blokaad, negatiivne T-sakk V1–V4 lülituses, S-sakk I ja Q ning negatiivne T-sakk III lülituses. Sagedamini esinev muutus on negatiivne T-sakk V1–V2 lülituses, kuid ka see on ebapiisav PE diagnoosimiseks, kuna esineb niisama sageli ka PE kinnitamata juhtudel (21).

EELDATAVA PE KLIINILISE VÕIMALIKKUSE MÄÄRAMISE MUDELID

Ülalkirjeldatud riskitegurite, sümptomite ja tavauuringute võimalike kombinatsioonide hindamine aitab määrata patsiendil esinevat kõrget, mõõdukat või madalat eeldatavat PE esinemisvõimalust (ingl *clinical probability*). Kõige sagedamini kasutatakse Kanada ehk Wellsi ümbertöötatud mudelit. Euroopas kasutatakse ka revideeritud Genfi mudelit (vt tabel 2). Teistest mudelitest komplekssem ja täpsem on Pisa mudel, mis hõlmab ka muutused kopsude radiogrammil ja EKG-l (22).

Tabel 3. Pisa mudel PE esinemise võimalikkuse hindamiseks

Iseloomulik tunnus	Punktid
Meessugu	0,81
Vanus	
63–72 aastat	0,59
73 või vanem	0,92
Kaasuv haigus	
Kardiovaskulaarne	–0,56
Pulmonaalne	–0,97
Tromboflebiit (varasem)	–0,69
Sümptomid	
Düspnoe	1,29
Valu rinnus	0,64
Verikõha	0,89
T ^o tõus >38 °C	–1,17
EKG	
PV ülekoormus	1,53
Rindkere radiogramm	
Oligeemia	3,86
Arteri amputatsioon	3,92
Konsolidatsioon (infarkt)	3,55
Konsolidatsioon (mitte infarkt)	–1,23
Pulmonaalne ödeem	–2,83

PE võimalikkus võrdub koefitsientide summaga
Vt www.ife.cnr.it/pisamodel

Mudel sisaldab 10 positiivset ja 6 negatiivset PEga seotud võimalikku riskitunnust (vt tabel 3). Pisa mudeli kalkulaatori võib leida internetist (www.ifc.cnr.it/pisamodel). Kolme mudeli võrdlusuuring näitas, et Wellsi mudel osutus kõige täpsemaks madala eeldatava PE kliinilise võimaluse hindamiseks, samas Pisa mudel oli parem kõrge PE võimaluse määramiseks (24).

D-DIMEERIDE (DD) MÄÄRAMINE

Plasma DD määramise test on odav, mitteinvasiivne ja suure tundlikkusega PE võimalikkuse hindamiseks. D-dimeerid on fibrini laguproduktid, mille tase plasmas tõuseb ägeda tromboosi korral, kuna ühel ajal esinevad fibrinolüüs ja koagulatsiooni aktivatsioon. Suurenenud DD (> 500 ng/ml) väärtus üksi ei kinnita PE diagnoosi, kuna seda võib esineda rasedatel, vanemaerialistel, immobiliseeritudel ja mitmesuguste haigustega (nt kasvaja, infektsioonid, põletikud, südame- ja neerupuudulikkus, infarkt) patsientidel. DD määramiseks kasutatakse erinevaid meetodeid. Selleks et välistada PE võimalus, peab uuringu sensitiivsus olema $\geq 95\%$. Normaalne DD kontsentratsioon (< 500 ng/ml) ELISA (Vidas) testil ja turbidimeetrilisel meetodil määratuna võimaldavad PE välistamist keskmise ja madala tõenäosusega patsientidel, samas ei ole SimpliRED aglutinatsioonitest vähese tundlikkuse tõttu usaldusväärne keskmise PE tõenäosusega patsientidel. Normaalse DD kontsentratsiooni korral ei ole vajalikud lisauuringud PE suhtes. PE kõrge tõenäosusega patsientidel ei ole DD määramine hädavajalik, küll aga tuleb teha lisauuringud (25).

Alajäsemete kompressioonultrasonograafia ja kompuutertomograaf- (KT) venograafia. 90%-l juhtudest on PE põhjuseks alajäseme või vaagna süvaveenidest pärit tromb. Alajäseme veenide kompressioonultrasonograafia (KUS) on tänapäeval asendanud SVT diagnostikas konventsionaalse venograafia. Uuring on lihtne ja kergesti tehtav. Uuringuga on raske diagnoosida väikse vaagna veenitrombe, see on

uuringu miinuspool. KUS toob ilmsiks SVT olemasolu 30–50%-l PE-patsientidest (26). Trombi mitteleidmine alavöötme KUSil ei välista PE-diagnoosi võimalust (27). KT-venograafia abil saab hinnata SVT ulatust ja lokaliseerimist, aga peab arvestama suure kiirguskoormusega, eriti väikevaagna elunditele. Uuringut on võimalik teha ühel ajal rindkere-KT-angiograafiaga, kasutades sama kontrastainedoosi.

Ventilatsiooni-/perfusiooni- (V/P) stsintigraafia. V/P-stsintigraafia oli kaua aega ainuke mitteinvasiivne meetod ägeda ja kroonilise PE diagnoosimiseks. Selle puhul kasutatakse spetsiaalseid radiomärke. Uuring on turvaline, allergilisi reaktsioone peaaegu ei esine. Kui pulmonaalarteri haru(de)s on oklusioon, siis perifeersesse kapillaaride basseini märkaine osakesed ei jõua ja kujutisel tekib nn külm ala. Ventilatsioonistsintigraafia lisamine aitab suurendada uuringu spetsiifilisust, kindlaks määrata hüpoventileeritud ala, mis tekib reaktiivsest vasokonstriksioonist tingitud hüpoperfusioonist. PE korral on V/P-uuringul näha ala, kus normaalse ventilatsiooniga kopsuosas perfusioon on vähenenud või puudub. Uuring PIOPED (*Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*) näitas, et V/P-stsintigraafia on piiratud diagnostilise väärtusega. Selgus, et ainult väiksel osal angiograafial kinnitatud PE-diagnoosiga haigetel oli V/P-stsintigraafial suure võimalikkusega PE (28).

V/P-stsintigraafial on oluline tähtsus PE-haigete jälgimisel. Lihtsalt ja efektiivselt saab jälgida haiguse kulgu, selgitada välja patsiendid, kellel on kroonilise tromboemboolilise pulmonaalse hüpertensiooni risk, ning hinnata antikoagulantravi efektiivsust (29).

Kompuutertomograafiline angiograafia (KTA). Viimase 5 aasta jooksul on KTA PE diagnoosimisel muutunud rutiinseks esmasuuringuks ja kuldstandardiks. Uuring võimaldab näha trombimasse nii kopsuarteri peaharudes kui ka subsegmentaarharudes. KTA võib olla abiks ka südame

parema vatsakese puudulikkuse diagnoosimisel. Viimasele viitavad parema vatsakese dilatatsioon ja vatsakeste vaheseina deviatatsioon vasema vatsakese poole. KTA võimaldab eristada ägedat ja kroonilist kopsuarteri trombembooliat. Ägedale trombembooliale viitavad (30) arteri täieliku sulguse korral trombimassist distaalsemal kontrasteerumise puudumine; trombiga täidetud arteri suurem läbimõõt; kontrastaine täitumisedefekt mitteokulseeriva trombi korral; kaudse tunnusega kiiljad perifeersed kopsuparenhüümi konsolidatsioonialad (infarkt, väädid, atelektaasid, efusioonid).

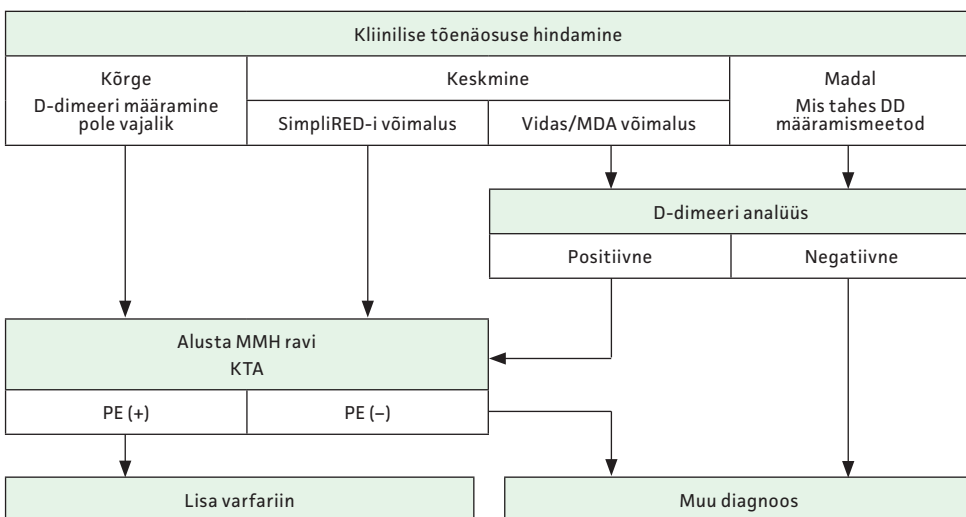
Kopsuinfarkti korral tekib nekroosi tulemusena fibroosne armkude. Kroonilisele trombembooliale viitavad (30) järgmised tunnused: täieliku oklusiooniga arter on naaberveresoontega võrreldes väiksema läbimõõduga; esinevad poolkuukujulised seinapidised trombimassid; trombimassis on rekanalisatsioonitunnused: kontrastaine muster on väärtjas-võrkjas; tekivad nn maa-kaardi-tüüpi erineva tihedusega kopsuparenhüümi piirkonnad, kus oligeemilised alad on väiksema tihedusega; arteri seinas on kaltsifikatsioonid.

Mittekõrge kliinilise PE võimalikkusega patsientidel soovitatakse KTA negatiiv-

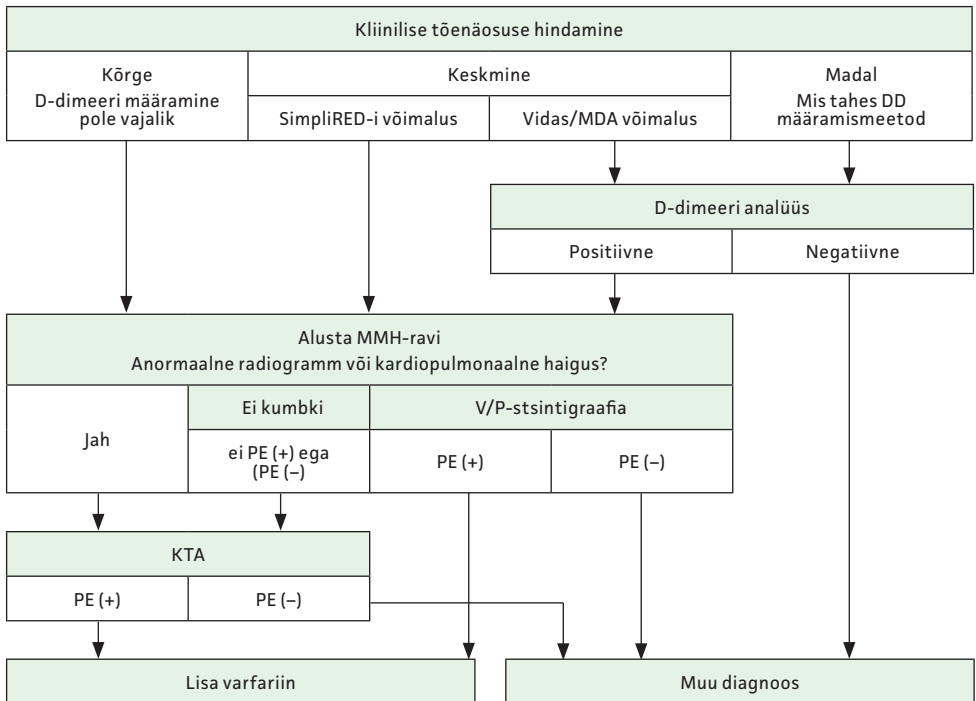
se leiu korral ikkagi teha ka KUS. Ka selle uuringu negatiivne tulemus võimaldab turvaliselt välistada PE diagnoosi. Kõrge kliinilise võimalikkusega patsientidel on negatiivse KTA tulemuse korral vajalikud edasised lisauuringud (7).

Ehhokardiograafia. 25%-l PE-patsientidest on ehhokardiograafilisel (ehhoKG) uuringul leitud PV dilatatsiooni. Kui suure PE-riskiga patsientidel šoki või hüpotensiooni kliinilise pildiga ei leita PV ülekoormust ega funktsiooni häiret, võib enamikul juhtudest PE võimaluse kõrvale jätta. Peab silmas pidama, et need häired võivad olla tingitud ka kaasuvatest kardiopulmonaalsetest haigustest. EhhoKG abil saab välja selgitada ka teisi kardiogeense šoki põhjuseid, eelkõige südame tamponaadi, klapipuudulikkust ja ägedat müokardiinfarkti. Transösofageaalne ehhoKG aitab paljudel juhtudel leida bilateraalsed tsentraalsed pulmonaalsed embolid. EhhoKG uuring on eriti tähtis kriitilises seisundis olevatel haigetel, kellel muid uuringuid ei ole võimalik teha. Seega, uuring võimaldab eristada suure PE-riskiga patsiendid väiksema riskiga haigetest.

Pulmonaalne angiograafia. Tänapäeval pulmonaalset angiograafiat (PA) PE diagnoosimiseks peaaegu ei kasutata temast



Joonis 1. Mittekõrge surmariskiga PE skemaatiline käsitus (26).



Joonis 2. Mittekõrge surmariskiga PE skemaatiline käsitus (D-dimeerid, V/P-stsintigraafia, KTA). PE (+) – diagnoos kinnitati; PE (-) – diagnoosi ei kinnitatud

tulenevate riskide, tüsistuste ja suure kiirguskoormuse tõttu. Mõnikord teostatakse PA nendel haigetel, kellel mitteinvasiivsed diagnoosimeetodid annavad ebakindla või kaheldava tulemuse. Enim kasutatakse PAD endovaskulaarsete protseduuride tegemiseks, näiteks õõnesveeni filtri paigaldamiseks. Ka subsegmentaarset embolid ei pruugi angiograafial ilmsiks tulla.

Kliinilises praktikas võiks PE käsitlemisel juhendada joonisel 1 ja 2 toodud soovistest (26).

PULMONAALSE EMBOOLIA RAVI (vt jn 3)

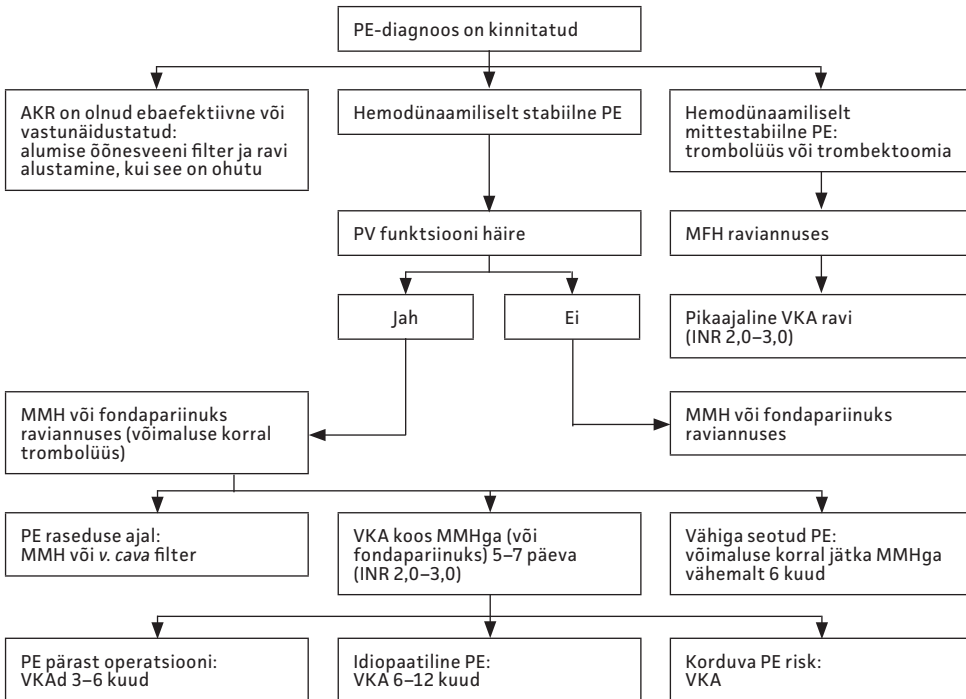
Sagedasemad küsimused, mis tekivad ravi alustamise korral, on järgmised (31):

- Kas PE diagnoos on kinnitatud? Kas alustada ravi?
- Milline antikoagulant valida? Kui kaua ja kui suure annusega ravida?
- Kas on vajalik trombolüütiline ravi?

- Kas patsiendil on soostumus edasiseks raviks kodus?
- Kas oleks vaja paigaldada *v. cava* filter?

MASSIIVSE EHK KÕRGE VARASE SURMARISKIGA PATSIENTIDE RAVI

Patsientidel, kellel esineb PE korral šokk või hüpotensioon, on vajalik hemodünaamikat ja hingamist toetav ravi. Hüpokseemia puhul on oluline tagada adekvaatne hapnikravi (32). Süsteemse arteriaalse vererõhu languse korral on oluline füsioloogilise lahuse infusioon. Suures koguses veeni manustatav füsioloogiline lahus suurendab südame PV seina pinget, mis omakorda süvendab hapnikuga varustatuse häiret. Tulemuseks on PV isheemia ja funktsiooni häire, PV väljutusmaht väheneb. Soovitav esmane vedeliku ülekande kogus on 500 kuni 1000 ml (33). Südamepuudulikkusega patsientide ravi puhul peab silmas pidama, et liigne vedelikukogus võib halvendada südame vatsakeste



Joonis 3. Pulmonaalse emboolia ravi skeem (31).
VKA – K-vitamiini antagonist; AKR – antikoagulantravi

väljutusfraktsiooni, süvendada kopsuturset ning hüpokseemiat. Südamepuudulikkuse korral soovitatakse esmaselt üle kanda 250 kuni 500 ml vedelikku (34).

Kui hüpotensioon ei lahene infusiooniga, alustatakse ravi intravenoosete vasopressoritega. Esmavaliku ravimiteks on dopamiin ja dobutamiin, mille toimel suureneb südame väljutusmaht, vähemal määral tõuseb ka kopsuarteri rõhk. Kokkuvõttes väheneb pulmonaalne vaskulaarne resistentsus. Noradrenaliin suurendab nii südame väljutusmahtu kui ka süsteemset vaskulaarset resistentsust. Noradrenaliini võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis dopamiini ja doputamiiniga (33).

INTRAVENOOSNE TROMBOLÜÜS

Intavenoosne trombolüüs on näidustatud suure riskiga PE-patsientidel, kellel esineb šokk ja/või arteriaalne hüpotensioon. Intravenoosse trombolüüsi rutiinne kasutamine

mittekõrge riskiga patsientide ravis ei ole õigustatud. Intavenoosse trombolüüsi põhiline vastunäidustus on suurenenud veritsusrisk. PE puhul kasutatavad trombolüütilised ravimid on streptokinaas, urokiin ja rtPA (*recombinant tissue plasminogen activators*) (7). Suure riskiga PE-patsientide puhul vähendab intravenoosne trombolüüs kliinilisi sümptomeid, alandab pulmonaalrõhku ja parandab PV funktsiooni, vähendades suremust (35).

Absoluutsed vastunäidustused trombolüüsiks on hemorraagiline insult või anamneesis teadmata genesiga insult; isheemiline insult kuni 6 kuud tagasi; tsentraalnärvisüsteemi kahjustus või neoplasma; hiljutine raske trauma / kirurgiline protseduur või peatrauma (viimase kolme nädala jooksul); viimase kuu jooksul esinenud gastriintestinaalne veritsus.

Suhtelised vastunäidustused trombolüüsiks on transitoorne isheemiline atakk vii-

mase 6 kuu jooksul; suukaudne antikoagulantravi; rasedus või esimene sünnitusjärgne nädal; elustamise käigus tekkinud trauma; refraktaarne hüpertensioon (süstoolne vererõhk > 180 mm Hg); raske maksahaigus; infektsioosne endokardiit; äge peptiline haavand (7).

KIRURGILINE EMBOLEKTOOMIA

Esimene edukas kirurgiline pulmonaalne trombektoomia teostati 1924. aastal (7). Kirurgiline pulmonaalne embolektomia on valikravi suure riskiga PE-patsientidel, kelle jaoks intravenoosne trombolüüs on absoluutselt vastunäidustatud või ebaõnnestunud.

Kui trombolüüs ja lahtine kirurgia on vastunäidustatud, siis kasutatakse maailma vähestes keskustes valikravina perkutaanset kateeterembolektomiat. Kateeterembolektomia käigus aspireeritakse trombi spetsiaalse kateetri abil kopsuarteri peatüvest või sagaraarteritest kuni patsiendi hemodünaamika stabiliseerumiseni. Protseduur on kõige edukam, kui seda teha värske PE puhul sümptomite kestusega < 5 päeva (33, 36).

ANTIKOAGULANTRAVI

Antikoagulantravi on kõige olulisemal kohal PE ravis. Kuna PE-diagnoosi kinnitamine võib võtta aega, tuleb antikoagulantravi alustada niipea kui võimalik. Juhul kui diagnoosi ei kinnitata, saab ravi lõpetada. Ravi alustamine kahjustab vähem kui ravimata jätmine. Antikoagulantravi eesmärk on takistada trombi teket, see ei lüüsi juba olemasolevat trombi ega vähenda selle suurust (7).

Kiireim raviefekt saavutatakse parenteraalselt manustatavate antikoagulantidega:

- Intravenoosne mittefraksioneeritud hepariin (MFH). Ravimi doos sõltub kehakaalust: alustatakse 80 TÜ/kg boolusena ning edasi 18 TÜ/kg tunnis püsiinfusioonina. Hepariinravi korrigeeritakse aktiiveeritud partsiaalse tromboplastiini aja (aPTT) väärtuste alusel (7).
- Subkutaanne madalamolekulaarne hepariin (MMH) on enim kasutatav ra-

vimeetod. MMH-ravi korral ei pea hüübimisnäitajaid regulaarselt jälgima. Neerupuudulikkusega patsientidel kreatiniini kliirensiga < 30 ml/min on MMH vastunäidustatud (7). Kasutatakse kolme erineva toimeainega MMHd:

- o Enoksapariin (Clexane) – 1 mg/kg 2 korda päevas (USAs 1,5 mg/kg 1 kord päevas).
- o Daltepariin (Fragmin) 100 TÜ 2 korda päevas.
- o Nadropariinkaltsium (Fraxiparine) 86 TÜ/kg kehakaalu kohta 2 korda päevas (7).
- Fondapariinuks (Arixtra) 5 mg (kehakaal alla 50 kg), 7,5 mg (kehakaal 50–100 kg), 10 mg (kehakaal üle 100 kg) (7). Fondapariinuks on Xa faktori selektiivne inhibiitor. Seda manustatakse üks kord ööpäevas subkutaanselt kehakaalust sõltuvas fikseeritud annuses. Fondapariinuks on vastunäidustatud neerupuudulikkusega patsientidel kreatiniini kliirensiga < 20 ml/min (7).

Antikoagulantravi peaks teostama MFH, MMH või fondapariinuksiga viie esimese päeva jooksul. Samal ajal alustatakse suukaudse varfariinraviga. Kui kahe viimase ravipäeva vältel on INRi väärtus 2,0–3,0, võib parenteraalse antikoagulantravi lõpetada – edasi jätkub suukaudne varfariinravi (7).

Südamepuudulikkusega patsientidel on MFH metabolism maksas aeglustunud, seetõttu on soovitatav kasutada väiksemaid annuseid. MMH ja fondapariini kasutamisel neerupuudulikkusega patsientidel peab arvestama, et ravimid erituvad neerude kaudu ning võib tekkida ravimi kuhjumine.

VARFARIINRAVI

Varfariin on K-vitamiini antagonist. Varfariin ehk 4-hüdroksükumariin on antikoagulant, mis takistab K-vitamiinist sõltuvate verehüübimisfaktorite sünteesi. Varfariini toime põhineb tema võimel pärssida K-vitamiinist sõltuvate hüübimistegurite II, VII, IX ja X sünteesi. Terapeutilistes annustes vähendab varfariin nende hüübimistegurite sünteesi

30–50% võrra, vähendades paralleelselt ka nende bioloogilist aktiivsust. Varfariini täielik toime avaldub 2–7 päeva jooksul, mille vältel juba veres ringlevad hüübimistegurid järk-järgult elimineeritakse.

Varfariinravi jälgimiseks hinnatakse vere protrombiini aega (*Prothrombin Time*, PT), mis peegeldab hüübimissüsteemi välise (faktor VII) ja ühise (faktorid X ja II) tee aktiivsust. P-PT jälgimiseks antikoagulantravi ajal on kasutusele võetud INR, mis on patsiendi plasma ja normaalse plasma protrombiini aegade suhtarv korrigeerituna kasutatava tromboplastiini tundlikkuse rahvusvahelise indeksiga.

Suukaudset varfariinravi alustatakse algannuses 5–7,5 mg koos samaaegse parenteraalse antikoagulandiga. Parenteraalne ravi lõpetatakse, kui INR väärtus on püsunud vahemikus 2–3 vähemalt 2 päeva (7).

Suu kaudu manustatud varfariini biosaadavus on üle 90% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3–9 tunni jooksul. Tarbitud toit aeglustab, kuid ei vähenda varfariini imendumist (37).

Kuna varfariin on K-vitamiini antagonist, mõjutab INR väärtusi ka tarbitud toidu K-vitamiini sisaldus. Toiduained, mis sisaldavad rohkelt K-vitamiini, suurendavad INR väärtust: mustsõstar, kiivi, viinamarjad, avokaado, kapsad, lehtkapsas, lehtsalat, spinat, porru, herner, roheline sibul, till. Kõõgiviljade tarbimise puhul kehtib järgmine reegel: rohelisi vähe, värvilisi palju.

K-vitamiini sünteesivad ka inimese soolebakterid. Kõhulahtisus võib viia düsbakterioosini, mis omakorda võib mõjutada varfariinravi tasakaalu.

Varfariini toimet tugevdavad ravimid on amiodaroon, metronidasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, fluokonasool, ketokonasool, omeprasool. Kilpnäärme asendusraviv kasutatav türoksiin kiirendab hüübimisfaktorite metabolismi, võimendades varfariini toimet. Aspiriin ja teised mittesteroidsed põletikuvastased ravimid tõstavad varfariiniga seotud veritsusriski, inhibeerides trombotsüütide funktsiooni.

Varfariini toimet inhibeerivad barbituraadid, rifampitsiin ja karbamasepiin (37).

RAVI KESTUS

Optimaalne antikoagulantravi kestus sõltub VTE kordumise riskist. Patsiente, kellel ei esine mõõduvat põhjust SVT või PE tekkeks, tuleb käsitleda kui kroonilisi tromboosihaikeid. Kuna tegemist on kroonilise haigusega, on pärast antikoagulantravi lõpetamist SVT kordumise risk suur (36).

Antikoagulantravi alustamisel ja kestuse planeerimisel tuleb kaaluda kasu-kahju suhet.

- Esmakordne PE, põhjustatud mõõduvast riskitegurist – varfariinravi vähemalt 3 kuud.
- Esmakordne idiopaatiline PE – varfariinravi vähemalt 3 kuud, kui patsiendil on madal veritsusrisk; kui antikoagulantravi on hästi kontrollitud, kaaluda pikaajalist ravi.
- Korduv idiopaatiline PE – pikaajaline antikoagulantravi.
- Korduva PE/SVT episoodi puhul hinnatakse riskitegureid korduvalt.
- Esmakordne PE koos suurenenud trombofiilidusega (trombofiilia või antifosfolipiidsündroom, residuaaltromboos perifeersetes veenides) – pikaajaline antikoagulantravi.

Pikaajaline antikoagulantravi võib kesta 6 kuust kuni elu lõpuni (7).

Alumise õõnesveeni filtri rutiinne kasutamine ei ole näidustatud. Seda võib kasutada juhul, kui esineb absoluutne vastunäidustus antokoagulantraviks ja SVT kordumise risk on suur. Filter paigaldatakse tavaliselt alumise *v. cava* infrarenaalsesse ossa. Filtrit võib kasutada trombi profülaktikaks neurokirurgilise operatsiooni järel või rasedatel, kellel esineb sünnituse eel trombi suur risk. Niipea kui on ohutu kasutada antikoagulante, tuleks filter eemaldada, et vältida komplikatsioone (7).

UUS SUUND TROMBOOSIRAVIS

- Pradaxa (dabigatraan-eteksilaat) on ravim, mis inhibeerib otseselt trombiini teket. Trombiin on peamine ensüüm, mis takis-

tab fibrinogeenist fibrini moodustamist. Pradaxa eelis on, et seda manustatakse suu kaudu fikseeritud doosis ning ravi ei vaja monitoorimist. Esineb vähe koosmõjusid teiste ravimitega. Ravimi toime saabub kiiresti (38, 39). Eesti raviamet soovib Pradaxat kasutada venoosete trombembooliate preventatsiooniks puusa-võipõlveliigese proteesimise järel (38, 39).

- Xarelto (rivoraksabaan) on suukaudne otsene hüübimistegur Xa inhibiitor (40, 41). Xareltol on Pradaxaga sarnased eelised ja kasutamise näidustused.

PE JA SVT PROFÜLAKTIKA

Tromboosi profülaktikaks kasutatakse tromboosiriskist lähtudes profülaktilises annuses MMHd või MFHd ja/või kompressioon sukki (7).

RASEDUSAEGNE PE

Rasedusaegse SVT raviks kasutatakse MMHd või MFHd. Ravi peab vältama kogu raseduse. Pärast sünnitust võib MMH asendada varfariiniga (ka rinnaga toitval emal). Ravi peaks kestma 3 kuud pärast sünnitust (7).

KASVAJALINE HAIGUS JA PE

Kasvajaga patsientidel on trombi tekke risk 4 korda suurem kui üldpopulatsioonis. PE

ja kasvaja koosinemisel on vajalik MMH antikoagulantravi 3–6 kuud, edasi varfariin või MMH kuni elu lõpuni või kuni kasvaja on välja ravitud (7).

HEPARIINIST INDUTSEERITUD TROMBOTSÜTOPEENIA (HIT)

HIT on reaktsioon, kus tekivad trombotsüütidevastased IgG antikehad. HIT tekib tavaliselt 5–14 päeva jooksul pärast hepariinravi algust. HIT võib tekkida ka varem, kui on olemas varasem kokkupuude hepariiniga. HITi puhul esineb paradoks: vaatamata trombotsüütide arvu vähenemisele esineb suurenenud risk venoosse ja arteriaalse trombemboolia tekkeks. HITi teket võib kahtlustada patsientidel, kellel ravieelne normaalne trombotsüütide arv on vähenenud 50% või alla $100 \times 10^9/L$. HITi diagnoosimiseks tuleb välistada teised trombotsütopeenia põhjused ning teha spetsiifilised immuuntestid. HITi kahtluse korral tuleb hepariinravi kohe lõpetada. HITi komplikatsioonide raviks soovitatatakse kasutada otsest trombiini inhibiitorit (7).

hille.lill@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Aujesky D, Mor MK, Geng M, et al. Hospital volume and patients outcomes in pulmonary embolism. *CMAJ* 2007;178:27–33.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. For the VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756–64.
3. Fedullo P, Tapson V. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1247–56.
4. 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.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–89.
6. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004;363:1295–305.
7. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;29:2276–315.
8. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism. *JAMA* 1997;277(24):19.
9. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. The study of men born in 1913. *Arch Intern Med* 1997;157:1665–70.
10. Pabinger J, Grafenhofer H. Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment. *Patophysiol Haemost Thromb* 2002;32:332–4.
11. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288:872–81.
12. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779–83.
13. Kuipers S, Cannegieter SC, Mideldorp S, et al. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. *PLoS Med* 2007;4:e290.
14. Perez-Rodriguez E, Jimenez D, Diaz G, et al. Incidence of air travel related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas Airport. *Arch Intern Med* 2003;163:2674–6.
15. Monreal M, Lazof E, Casals A, et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991;67:541–5.

16. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288–94.
17. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121: 877–905.
18. 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.
19. 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.
20. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974–9.
21. Palla A, Donnamaria V, Petruzzelli S, et al. Enlargement of the right descending pulmonary artery in pulmonary embolism. *Am J Roentgenol* 1983;141:513–7.
22. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, JS et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416–20.
23. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165–71.
24. Miniati M, Bottai M, Monti S. Comparison of 3 clinical models for predicting the probability of pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:107–14.
25. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, et al. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1475–8.
26. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins on patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243–5.
27. British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines for management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470–83.
28. PIOPED Investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753–9.
29. Miniati M, Monti S, Bauleo C, et al. A diagnostic strategy for pulmonary embolism based on standardized pre-test probability and perfusion lung scanning: a management study. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2003;30:1450–6.
30. Frik-Amelin M, Ulst K, Ilves P. Kopsuarteri tromboboolia tänapäevane radioloogiline diagnostika. *Eesti Arst* 2008;87(10):802–10.
31. Kyrle PA, Eichinger S. New diagnostic strategies for pulmonary embolism. *Lancet* 2008;371:1312–5.
32. Tapson VF, Mandel J, Wilson KC. Treatment in acute pulmonary embolism. Last literature review version 17.1 Januar 2009
33. Kuncher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:e28–32.
34. Pizza G, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism in heart failure. *Circulation* 2008;118:1598–601.
35. Wang L. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism; lessons from recent clinical trials. *J Emerg Prim Health Care* 2005; 3(4).
36. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute Pulmonary Embolism: Part II: Treatment and Prophylaxis. *Circulation* 2006;114:e42–7.
37. Hirsh J, Dale JE, Deykin D, et al. Oral Anticoagulants. *Chest* 1995;108; 231–46.
38. Di Nisio M, et al. Direct thrombin inhibitors. *N Eng J Med* 2005;353:1028–40.
39. Stangier J, Rathgen K, Staehle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292–303.
40. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776–86.
41. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31–9.

SUMMARY

Pulmonary embolism

Pulmonary embolism (PE) is obstruction of the pulmonary arteries by dislodging and embolization of thrombotic material originating in most cases from the deep veins of the leg. PE is a common clinical disorder. When left untreated it becomes associated with high morbidity and mortality. PE is a difficult diagnosis that may be missed because of non-specific clinical presentation. Since most patients still die before diagnostic techniques may be applied, a prompt and accurate suspicion of PE is the only way to reduce undetection and mortality.

Assessment of clinical probability is a fundamental step in the diagnosis of PE.

There are three major prediction rules available for estimating the probability of PE. More recently, new risk markers have appeared that have to be incorporated in the risk stratification scheme. CT angiography has become the most widely used technique for the diagnosis or exclusion of PE, replacing at the same time both V/Q scanning and pulmonary angiography. Anticoagulation is the most traditional treatment for PE but it need not be sufficient in the case of massive thromboemboli. With a course of anticoagulant therapy, the rate of recurrent thromboembolism decreases significantly.