

CHƯƠNG 17. THUYÊN TẮC PHỔI

PHẠM NGUYỄN VINH

PHẠM THU LINH

PHẠM NGUYỄN KHOA

1.SINH LÝ BỆNH :.....	460
1.1. Tình trạng tăng đông:	461
1.2. Các tình trạng mắc phải có thể làm nặng huyết khối TM. 462	
1.3. Hậu quả sinh lý bệnh của thuyên tắc phổi:..462	
2.BIỂU HIỆN LÂM SÁNG	463
3.CHẨN ĐOÁN 465	
3.1. Định lượng D-dimer trong huyết tương bằng phương pháp Elisa	466
3.2. Điện tâm đồ.....	466
3.3. Xquang ngực	467
3.4. Siêu âm tĩnh mạch và Đo khí máu động mạch 469	
3.5. Siêu âm tim.....	469
3.6. Thông khí – Tưới máu xạ ký phổi (Ventilation Perfusion Lung Scan).....	470
3.7. CT xoắn ốc hoặc MSCT và ảnh cộng hưởng từ (Spiral Computerized Tomography and Magnetic Resonance Imaging)	470
3.8. Chụp động mạch phổi.....	471
3.9. Qui trình chẩn đoán thuyên tắc phổi.....	471
3.10. Chẩn đoán phân biệt	472
4.DIỀU TRỊ	473
4.1. Điều trị bằng kháng đông.....	474
4.1.1. Heparin.....	474
4.1.2. Dextran	476
4.1.3. Thuốc kháng Vitamin K (Warfarin, dicoumarols)	476
4.2. Điều trị phòng ngừa bằng màng lọc ở TMC dưới 477	
4.3. Điều trị bằng thuốc tan cục máu	478
5.PHÒNG NGỪA	479
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	480

Thuyên tắc phổi (Pulmonary embolism) hay Huyết khối thuyên tắc tĩnh mạch (Venous Thrombo-embolism) hoặc Huyết khối Thuyên tắc phổi cấp (Acute Pulmonary Thrombo-embolism) là bệnh nặng, một trong những nguyên nhân chính của tử vong Tim mạch. Tần suất bệnh chưa rõ tại Việt Nam. Thông kê tại Hoa Kỳ cho thấy có tới 500.000 – 600.000 trường hợp bệnh hàng năm, dẫn đến tử vong từ 150.000 đến 200.000 người (1) (2). Tần xuất bệnh tăng theo tuổi: tần suất chung là 1/1000 dân, tăng gấp 2 với mỗi 10 tuổi. Triệu chứng cơ năng chính của bệnh là khó thở, còn triệu chứng thực thể chính là thở nhanh. Sự hiện diện của khó thở, ngất hoặc tím tái giúp nghĩ đến thuyên tắc phổi ở ạt. Các triệu chứng như đau ngực, thiểu năng phổi, ho hoặc khái huyết giúp nghĩ đến Thuyên tắc phổi nhỏ gần màng phổi. Tiến bộ của cận lâm sàng đã giúp chẩn đoán dễ dàng hơn. Điều trị bằng thuốc tan cục máu hoặc bằng thông tim can thiệp đã giúp cải thiện sống còn của người bệnh. Tuy vậy biện pháp phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu vẫn luôn luôn được nhấn mạnh.

1. SINH LÝ BỆNH :

Từ năm 1856, Virchow (3) đã nêu ra 3 điều kiện dẫn đến huyết khối TM sâu :

1. Tổn thương khu trú thành mạch.
2. Tình trạng tăng đông
3. Ứ trệ tuần hoàn

Các yếu tố này có thể xảy ra do bất thường di truyền hay mắc phải từ một bệnh ở cơ quan khác. Cũng có thể là có yếu tố làm nặng xảy ra trên bệnh nhân đã có cơ địa rối loạn di truyền.

1.1. Tình trạng tăng đông:

Tăng đông có thể là tiên phát (do rối loạn di truyền) hay thứ phát (mắc phải). Biến đổi di truyền có thể ảnh hưởng đến Protein C, Protein S, AntiThrombin III và Plasminogen. Sự giảm hay rối loạn các yếu tố trên sẽ dẫn đến tình trạng tăng đông (Bảng 17.1, Bảng 17.2)

Bảng 17.1 Các tình trạng tăng đông phối hợp với huyết khối tĩnh mạch (4)

Tình trạng tăng đông	Nghiên cứu	Nhận xét
Đột biến gene yếu tố V	Bertina Ridker	Thay thế Arginine 506 của yếu tố V bằng Glutamine ; dẫn đến yếu tố V kháng được Protein C hoạt hóa (yếu tố V Leiden)
Kháng với Protein C hoạt hóa	Zoller	Bối cảnh phân tử đa dạng đối với sự đổi kháng Protein C hoạt hóa
Đột biến gene Protein C	Allaart	Phối hợp với sự khiếm khuyết Protein C
Khiếm khuyết Protein S	Gladson	Protein S là đồng yếu tố của Protein C
Khiếm khuyết Antithrombin III	Hirsh	Di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường (autosome)
Khiếm khuyết Plasminogen	Hach-Wunderle	Chức năng Plasminogen hiện diện vẫn bình thường
Kháng thể kháng Phospholipid	Hughes	Bao gồm kháng thể anticardiolipin và chất kháng đông Lupus
Gia tăng nồng độ yếu tố VIII	Koster	Nguy cơ huyết khối TM tăng gấp 5 lần. Nguy cơ cao hơn ở bệnh nhân có thêm yếu tố V > 1500 đơn vị/l

Bảng 17.2 Tần suất về sự khiếm khuyết các protein đông máu cổ điển, xảy ra ở bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch (4)

Bất thường	Gladson (N = 141) (%)	Heijboer (N = 277) (%)	Malm (N = 439) (%)
Protein C	4	3	2
Protein S	5	2	2
Antithrombin	3	1	1
Plasminogen	2	1	0,5

Ngoài ra, sự kháng với protein C hoạt hóa ở bệnh nhân huyết khối TM có tần suất cao, từ 21% (5) đến 33% (6). Sự gia tăng homocysteine trong huyết tương thường xảy ra khi ăn thiếu folic acid, đôi khi do thiếu Vit B6 hoặc Vit B12. Nghiên cứu Physician's Health Study (7) cho thấy người có

gia tăng nồng độ homocysteine máu, có nguy cơ huyết khối TM gấp 3 lần ; người có đột biến yếu tố V Leiden có nguy cơ như vậy gấp 2 lần.

Các xét nghiệm khảo sát tình trạng tăng đông tiên phát nên thực hiện khi bệnh nhân đã ra viện, lý do : tình trạng đông máu nội mạch lan tỏa làm lầm lẫn là thiếu Antithrombin III, Protein C và Protein S ; Heparin đang sử dụng sẽ làm giảm nồng độ Antithrombin III, Warfarin đang sử dụng sẽ làm giảm nhẹ Protein C và Protein S.

Kinh nghiệm của Goldhaber SZ, là nên thử yếu tố V Leiden biến chủng, Homocystein máu và kháng thể kháng phospholipid (hoặc chất kháng đông Lupus) ở bệnh nhân bị Thuyên tắc phổi (8). Lý do yếu tố V Leiden đột biến là nguyên nhân thường gặp nhất của tình trạng tăng đông, gia tăng homocystein chưa dễ dàng bằng Vit nhóm B và cần điều trị kháng đông mạnh ở bệnh nhân có chất kháng đông Lupus. Cũng cần chú ý là tần suất yếu tố V Leiden đột biến thấp ở người châu Á (0,45%) so với người da trắng (5,27%) (38).

1.2. Các tình trạng mắc phải có thể làm nặng huyết khối TM.

Các điều kiện sinh lý thay đổi có thể làm ứ trệ tuần hoàn, làm tổn thương mạch máu hoặc tạo ra yếu tố tăng đông (tăng đông thứ phát) dẫn đến huyết khối TM (Bảng 17.3).

Bảng 17.3 Các tình trạng mắc phải có thể làm nặng huyết khối TM

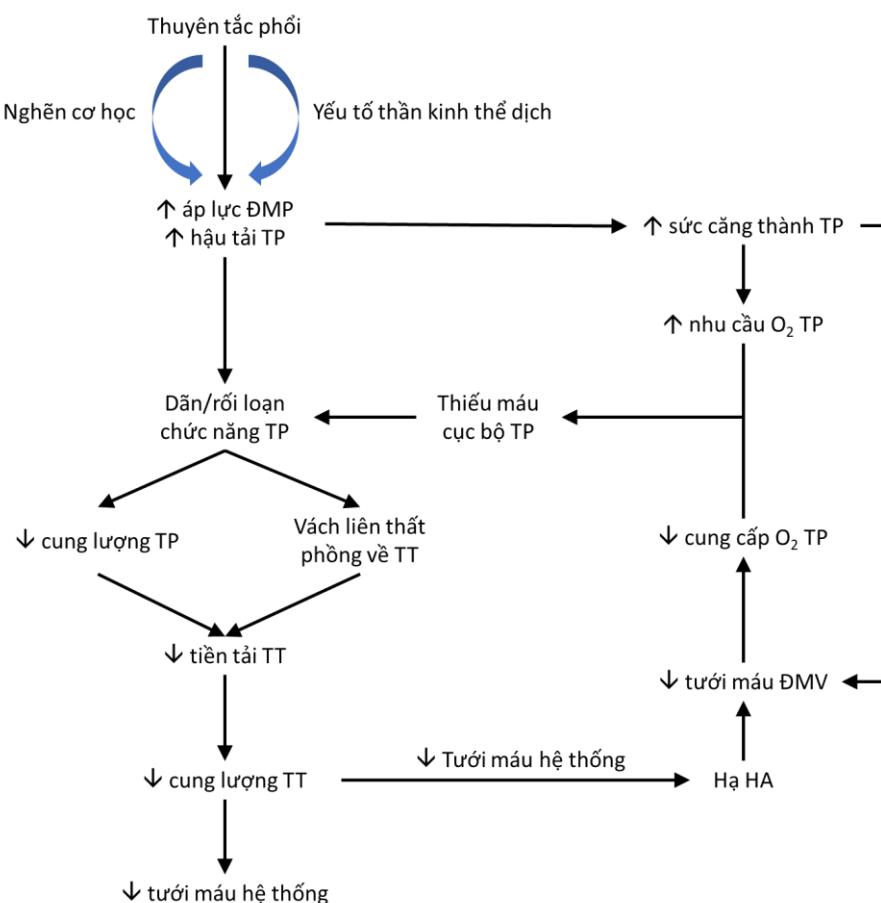
-
- + Phẫu thuật/Bất động/Chấn thương
 - + Béo phì
 - + Tuổi cao
 - + Thuốc viên ngừa thai/Thai kỳ/ Hậu sản
 - + Ung thư (đôi khi là adenocarcinoma tiêm ẩn) và hóa trị ung thư
 - + TBMMN/Tổn thương tủy sống
 - + Catheter trung tâm đặt lâu
-

Nguyên nhân thường gặp nhất của huyết khối TM là sau phẫu thuật hoặc bất động lâu. Phẫu thuật bắc cầu ĐMV có thể có 20% biến chứng huyết khối TM sâu cẳng chân và 4% thuyên tắc phổi (9). Bệnh nhân bất động lâu nằm sán sóc đặc biệt nội khoa có thể có 33% huyết khối TM sâu chấn đoán bằng siêu âm (10). Thuyên tắc phổi là nguyên nhân tử vong thường gặp nhất ở sản phụ sinh con còn sống (11). Thai kỳ và thời kỳ chu sinh làm thay đổi, mất cân bằng giữa đông máu và tiêu sợi huyết dẫn đến huyết khối TM sâu. Bị ứ thuỷ tinh lỏng hợp và tiết ra chất tăng đông.

1.3. Hậu quả sinh lý bệnh của thuyên tắc phổi:

Có thể tóm tắt như sau :

- Gia tăng sức cản mạch phổi do nghẽn động mạch, các yếu tố thần kinh thể dịch (serotonin, co mạch phản xạ, giảm oxy máu)
- Tổn thương trao đổi khí do giảm tưới máu phổi, giảm thông khí phế nang, giảm tải carbone monooxide do mất diện tích trao đổi khí.
- Tăng sức cản đường thở do co phế quản
- Giảm độ đàn hồi phổi (pulmonary compliance) do phù phổi, xuất huyết phổi và mất chất surfactant.



Hình 17.1 Sinh lý bệnh của rối loạn chức năng thất phải/ Thuyên tắc phổi (TL4)

TP: Thất phải

TT: Thất trái

ĐMP: Động mạch phổi

HA: Huyết áp

ĐMV: Động mạch vành

2. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Hai triệu chứng cơ năng chính của thuyên tắc phổi là khó thở và đau ngực (thường là kiểu đau màng phổi). Có thể có 3 kiểu biểu hiện lâm sàng của thuyên tắc phổi:

- Khởi đầu cấp triệu chứng cơ năng kèm phim lồng ngực bình thường (15% - 20% trường hợp)
- Khởi đầu cấp triệu chứng cơ năng kèm phim lồng ngực bất thường (thường gặp nhất)
- Tâm phế cấp với khó thở, đau ngực kiểu cơn đau thắt ngực kèm phim lồng ngực bất thường (phim lồng ngực có thể bình thường ở 10% - 15% trường hợp)

- Khó thở nặng dần kéo dài nhiều tháng, phim lồng ngực bình thường.

Các triệu chứng cơ năng của thuyên tắc phổi bao gồm : đau ngực, khó thở, lo sợ, ho, khái huyết, toát mồ hôi và ngất. Các triệu chứng thực thể là : thở nhanh, ran ở phổi, mạch nhanh, sốt, phù, tím tái, tiếng ngựa phi, âm thổi, P2 của tiếng T2 gia tăng.

Có thể phân ra 6 hội chứng lâm sàng của Thuyên tắc phổi để giúp lượng định tiên lượng và hướng dẫn phương thức điều trị thích hợp (Bảng 17.7)

Bảng 17.4 Tần suất triệu chứng cơ năng và thực thể của 327 bệnh nhân thuyên tắc phổi

TC/CN	Tần suất (%)	TC/TT	Tần suất (%)
- Đau ngực	88	Hô hấp > 16 lần/phút	92
Kiểu màng phổi	74		
Không kiểu màng phổi	14		
- Khó thở	84	Ran	58
- Lo sợ	59	T2 ↑ (P ₂)	53
- Ho	53	Mạch > 100/ph	44
- Khái huyết	30	Sốt > 37°8 C	43
- Mồ hôi	27	Viêm tĩnh mạch	32
- Ngất	13	Tiếng ngựa phi	34
		Phù	24
		Âm thổi	23
		Tím tái	19

TL : Theo Bell WR, Simon TL, Demets DL (12)

Bảng 17.5 Tần suất triệu chứng cơ năng và triệu chứng thực thể của 117 bệnh nhân thuyên tắc phổi trước đó không có bệnh tim phổi

TC/CN	Tần suất %	TC/TT	Tần suất (%)
Khó thở	73	Thở nhanh (>20 lần/phút)	70
Đau ngực kiểu màng phổi	66	Ran	51
Ho	37	Tim nhanh (>100/ph)	30
Phù căng chân	28	T4	24
Đau căng chân	26	T2 ↑ (P ₂)	23
Khái huyết	13	Biểu hiện lâm sàng của huyết khối TM sâu	11
Hồi hộp	10	Toát mồ hôi	11
Thở rít	9	Sốt > 38°5 C	7
Đau giống con đau thắt ngực	4	Dấu Homans	4
		Dấu nâng thắt phai	4
		Tiếng cọ mạng phổi	3
		T3	3
		Tím tái	1

TL : Theo Stein PD, Terrin ML, Hales CA et al (13)

**Bảng 17.6 Triệu chứng cơ năng và thực thể
ở 2454 bệnh nhân Thuyên tắc phổi trong nghiên cứu ICOPER**

Triệu chứng	%
Khó thở	82
Thở nhanh > 20/ph	60
Tim nhanh > 100/ph	40
Đau ngực	49
Ho	20
Ngất	14
Khái huyết	7

TL : Lancet 353 : 1386, 1999

Bảng 17.7 Sáu hội chứng của Thuyên tắc phổi cấp

Hội chứng	Biểu hiện	Rối loạn chức năng TP	Điều trị
ÔẠT	Khó thở, ngất tím, hạ HA kéo dài; nghẽn > 50% ĐM phổi	Có	Heparin và thuốc tan cục máu hoặc can thiệp cơ học
Vừa đến nhiều	HA bình thường; > 30% tôn thương ở xạ ký phổi	Có	-nt-
Ít đến vừa	HA bình thường	Không	Heparin
Nhồi máu phổi	Đau ngực kiểu màng phổi; khái huyết; tiếng cọ màng phổi; hình ảnh đặc phổi; thuyên tắc ngoại vi	Hiếm	Heparin và kháng viêm không Steroid
Thuyên tắc ngược dòng	Thuyên tắc hệ thống đột ngột (TD: TBMMN)	Hiếm	Thay đổi
Thuyên tắc không do huyết khối	Thường gặp nhất: khí, mỡ, mảnh bướu, nước ối	Hiếm	Nâng đỡ

TL: Theo Goldhaber Sz (14)

3. CHẨN ĐOÁN

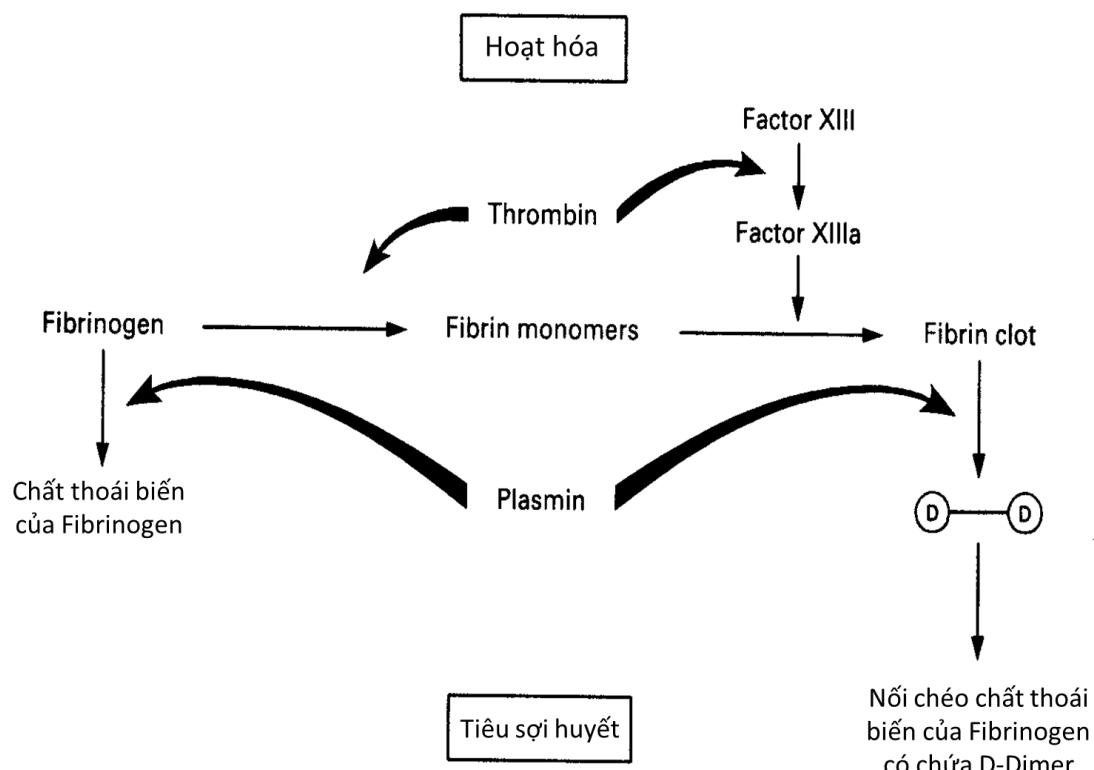
Thuyên tắc phổi là bệnh được coi là khó chẩn đoán hoặc thiếu sót hoặc lạm dụng nhiều nhất. Lý do là biểu hiện lâm sàng và phần lớn các dấu hiệu cận lâm sàng thường không đặc hiệu. Các phương tiện cận lâm sàng chính giúp chẩn đoán là ECG, siêu âm mạch máu và siêu âm tim, đo

plasma D-dimer Elisa, xạ ký phổi, hoặc MSCT, ảnh cộng hưởng từ và chụp mạch máu phổi. Tiêu chuẩn vàng của chẩn đoán là chụp mạch máu phổi.

3.1. Định lượng D-dimer trong huyết tương bằng phương pháp Elisa

Phương pháp này giúp xác định các sản phẩm của ly giải fibrine, dựa trên nguyên tắc hầu hết bệnh nhân thuyên tắc có hiện tượng ly giải fibrine nội sinh kéo dài. Trắc nghiệm hữu ích cho tầm soát thuyên tắc phổi, vì độ nhạy cảm lên tới 98% (15). Tuy nhiên độ đặc hiệu của trắc nghiệm chỉ 39%, lý do nồng độ D-dimer có thể gia tăng ở bệnh nhân trong tuần đầu hậu phẫu, bệnh nhân NMCT cấp, nhiễm trùng huyết và một số bệnh hệ thống khác.

Khi nồng độ D-dimer thử bằng p.p Elisa bình thường, có thể loại trừ chẩn đoán thuyên tắc phổi.



Hình 17.2 Tiêu sợi huyết nội sinh và sự phóng thích D-dimer (8)

Nồng độ D-dimer trên 500ng/ml được coi là bất thường ; hiện diện ở trên 90% bệnh nhân TTP

3.2. Điện tâm đồ

Rất hữu ích để loại trừ chẩn đoán NMCT cấp, đồng thời giúp chẩn đoán thuyên tắc phổi nặng. Các dấu hiệu trên ĐTD là biểu hiện của tăng tải thất phải. Trên 49 bệnh nhân Thuyên tắc phổi Screeam và cộng sự tìm thấy ít nhất 3 trong 7 dấu hiệu ĐTD lúc nhập viện (Bảng 17.8) trong 76% trường hợp (16).

Bảng 17.8 Biểu hiện ĐTD của thuyên tắc phổi

- Blöc nhánh phải hoàn toàn hay không hoàn toàn
- S ở DI và aVL > 1,5 mm
- Vùng chuyển tiếp lệch về V5
- Qs ở DIII và aVF, nhưng không có ở DII
- Trục QRS > 90° hoặc trục không xác định
- Điện thế thấp ở chuyển đạo chi
- Sóng T đảo ở DIII và aVF hoặc ở V1-V4

TL : theo Sreeram N, Cheriex EC, Smeets JLR et al (16)

3.3. Xquang ngực

Xquang ngực chỉ biểu hiện bất thường khoảng trên 50% bệnh nhân thuyên tắc phổi ; tuy nhiên Xquang ngực bình thường trên bệnh nhân khó thở nặng là một dấu hiệu gợi ý cao thuyên tắc phổi. Xquang ngực cũng phân biệt với viêm phổi thùy cấp hoặc tràn khí màng phổi.

Các dấu hiệu trên phim ngực có thể là :

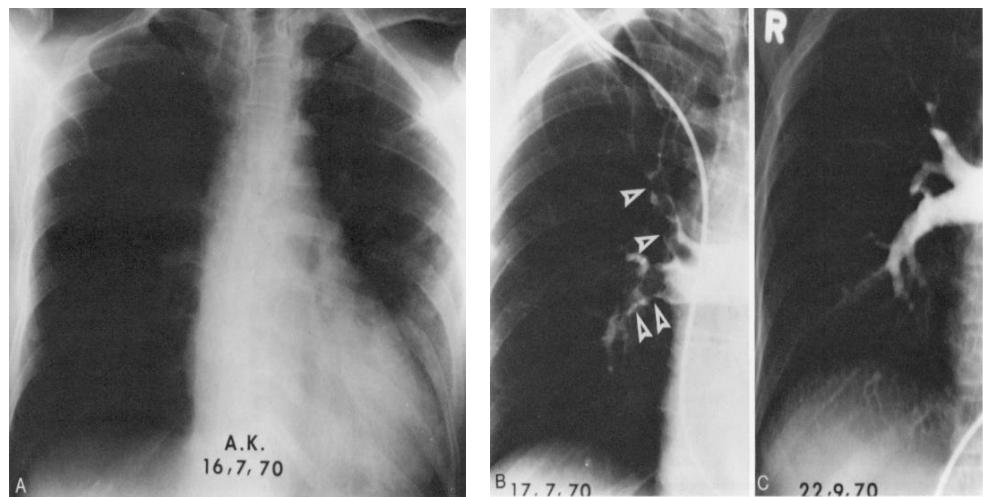
- Giảm tưới máu khu trú (dấu Westermark)
- Hình đậm đặc ngoại vi phế trường dạng con chêm mà đỉnh hướng về rốn phổi (dấu bướu Hampton – Hampton's hump)
- Mạch máu phổi sau đoạn dẫn rộng sẽ trở nên nhỏ rất nhanh
- Xẹp phổi ; tràn dịch màng phổi

Thuyên tắc phổi có ĐMP phần trung tâm dẫn lớn hoặc bóng tim lớn sẽ có áp lực trung bình ĐMP cao hơn so với bệnh nhân TTP có biểu hiện xẹp phổi hoặc tràn dịch màng phổi (17).

Bảng 17.9 Biểu hiện trên Xquang ngực Thuyên tắc phổi

Dấu hiệu	Tần suất %
Bình thường	15 – 30
Bất thường	
Cơ hoành nhô cao một bên	25 – 26
Bóng mờ	
Nhồi máu	10
Xuất huyết	50
Tràn dịch màng phổi	40 – 50
Dẫn ĐMP	15 – 20
Xẹp phổi	20
Giảm tưới máu phổi khu trú	15 – 50

TL : Ryu J.N. et al (18)

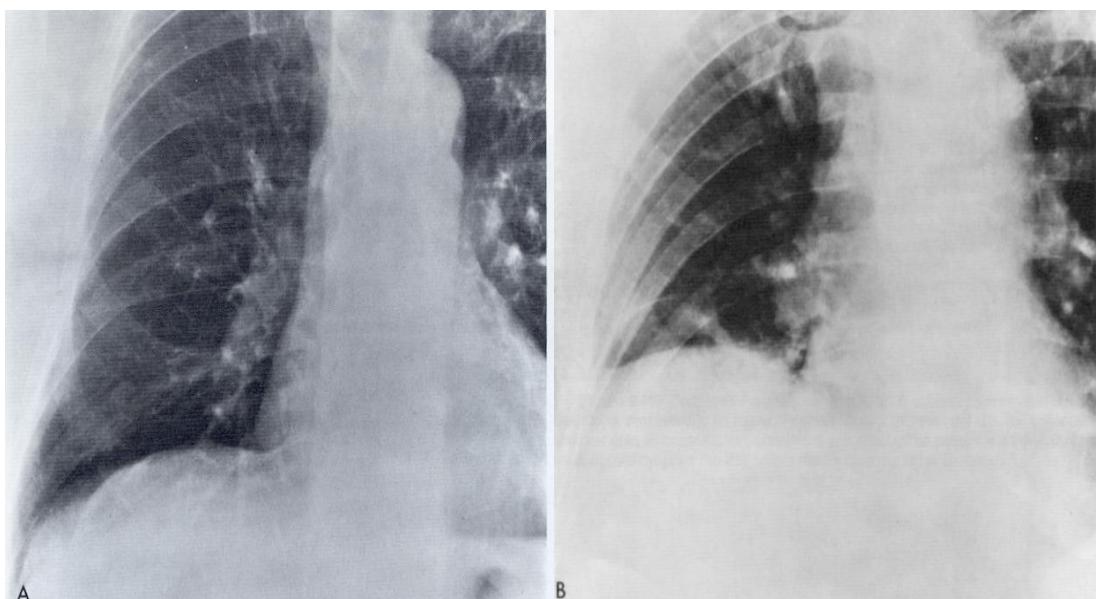


Hình 17.3 Dấu hiệu Westermark trên bệnh nhân thuyên tắc phổi cấp.

A: hình ảnh tăng sáng phổi phải so với phổi trái, bóng tim to gợi ý thuyên tắc phổi phải diện rộng.

B: hình ảnh mạch máu phổi phải bị tắc trên phim chụp mạch máu phổi cản quang.

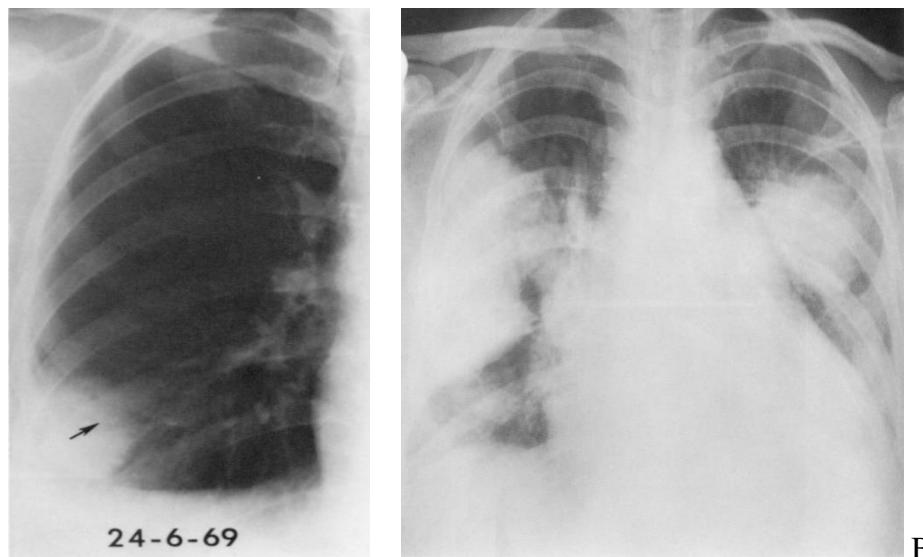
C: Hình ảnh mạch máu phổi được tái lưu thông sau khi điều trị (hình mạch máu phổi cản quang 2 tháng sau).



Hình 17.4 Xẹp phổi do thuyên tắc phổi.

A: hình ảnh bình thường.

B: Hình ảnh xẹp phổi do thuyên tắc vài ngày sau khi bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật vùng bụng. Hình ảnh cơ hoành phải nâng cao, ĐMP phân thùy phải dãn rộng, đường mòn vùng đáy phổi phải.



Hình 17.5 A : Hình ảnh Hampton's hump trên bệnh nhân nhồi máu phổi.
B : Hình ảnh nhồi máu phổi đa dạng (Multiple Pulmonary Infarcts): hình ảnh Hampton's hump bên phổi phải.

(theo Robert G. Fraser, J.A.Peter Pare và CS: Diagnosis of Diseases of the Chest ,1990)

3.4. Siêu âm tĩnh mạch và Đo khí máu động mạch

- Siêu âm TM giúp chẩn đoán huyết khối TM sâu, dấu hiệu đầu tiên là TM không đè bẹp được. Khoảng 50% bệnh nhân thuyên tắc phổi không có dấu hiệu huyết khối TM sâu chỉ dưới chẩn đoán bằng siêu âm, do đó không có huyết khối TM sâu chỉ dưới không phải là tiêu chuẩn loại trừ thuyên tắc phổi.
- Đo khí máu động mạch không giúp chẩn đoán thuyên tắc phổi. Nghiên cứu PIOPED (17) cho thấy trị số áp lực riêng phần oxy máu động mạch không giúp chẩn đoán có hay không thuyên tắc phổi. Trị số khí máu động mạch bình thường cũng không giúp loại trừ chẩn đoán thuyên tắc phổi.

3.5. Siêu âm tim

Siêu âm tim là phương tiện hữu ích giúp phát hiện tăng tải áp lực thất phải do Thuyên tắc phổi. Bảng 17.10) mô tả các dấu hiệu siêu âm tim của thuyên tắc phổi; tần suất xuất hiện các dấu hiệu này sẽ tùy theo độ nặng của bệnh.

Bảng 17.10 Dấu hiệu siêu âm của Thuyên tắc phổi

- Thầy trực tiếp cục máu đông (hiếm)
- Giãn thất phải*
- Giảm động thất phải (ngoại trừ móm tim)
- Vận động bất thường vách liên thất
- Hở van 3 lá
- Dẫn ĐMP
- Mất dấu hiệu xep TMC vào kỳ hít vào

* Giãn TP: đường kính TP cuối tâm trương $> 30 \text{ mm}$ hoặc tỷ lệ đường kính TP/TT > 1 ở mặt cắt 4 buồng

Nghiên cứu của Kasper và cộng sự (19) cho thấy khi thuyên tắc phổi có biến chứng tăng áp ĐMP, dấu hiệu dãn thất phải sẽ trên 90%, dấu hiệu giảm động hoặc loạn động vách thất phải 81%.

Siêu âm cũng giúp phát hiện rối loạn chức năng thất phải, một dấu hiệu tiên lượng nặng của bệnh nhân thuyên tắc phổi (20). Chỉ cần 1 trong 3 dấu hiệu sau phát hiện trên siêu âm giúp chẩn đoán rối loạn chức năng thất phải cấp (21) :

- Giãn thất phải
- Vận động nghịch thường vách liên thất
- Tăng áp ĐMP (độ chênh áp TP/nhĩ phải trên 35 mmHg)

Siêu âm tim cũng giúp theo dõi cải thiện vận động thành TP trên bệnh nhân thuyên tắc phổi được điều trị bằng thuốc tan cục máu (22). Siêu âm trong lòng mạch khảo sát cục máu đông bắt đầu được thực hiện trong cận lâm sàng nhằm khảo sát huyết khối thuyên tắc (23).

Cần chú ý là các dấu hiệu tăng tải TP hoặc rối loạn chức năng TP đều là dấu hiệu gián tiếp, có thể gặp ở bệnh nhân bị bệnh tim phổi khác như bệnh phổi mạn tắc nghẽn.

3.6. Thông khí – Tưới máu xạ ký phổi (Ventilation Perfusion Lung Scan)

Mặc dù có nhiều hạn chế, phương tiện này vẫn là CLS chính trong chẩn đoán thuyên tắc phổi.

Nguyên tắc của xạ ký tưới máu phổi là chất albumine được gắn phóng xạ tiêm vào TM sẽ gắn kết ở mao mạch phổi vùng còn được tưới máu. Một máy xạ ký sẽ giúp phát hiện. Thông khí xạ ký phổi sẽ cải thiện độ đặc hiệu của tưới máu xạ ký phổi bằng cách phát hiện một số vùng không được tưới máu là do không được thông khí.

Một nghiên cứu đa trung tâm về thông khí – tưới máu xạ ký phổi cho thấy khi hình ảnh xạ ký thuộc nhóm khả năng cao (≥ 2 vùng giảm tưới máu) có thể chẩn đoán thuyên tắc phổi. Khi hình ảnh xạ ký bình thường hay gần bình thường, có thể loại trừ chẩn đoán thuyên tắc phổi (24). Không thực hiện thông khí -tưới máu xạ ký phổi ở bệnh nhân có hình ảnh Xquang ngực bất thường, để giảm dương giả (TD: thâm nhiễm do viêm phổi).

3.7. CT xoắn ốc hoặc MSCT và ảnh cộng hưởng từ (Spiral Computerized Tomography and Magnetic Resonance Imaging)

CT xoắn ốc và CT chùm electron (electron – beam CT) đều hữu ích trong chẩn đoán thuyên tắc phổi. CT xoắn ốc giúp phát hiện huyết khối ở ĐMP chính, ĐMP thùy và ĐMP phân thùy (segment), độ nhạy cảm và độ đặc hiệu trên 90% (25).

Ảnh cộng hưởng từ đang được nghiên cứu sử dụng trong lâm sàng chẩn đoán thuyên tắc phổi. Một nghiên cứu so sánh giữa hiệu quả của CT xoắn ốc và ảnh cộng hưởng từ trong chẩn đoán thuyên tắc phổi cho thấy độ nhạy cảm lần lượt là 73% và 71%, độ đặc hiệu cả hai là 97% (26).

Lợi điểm của ảnh cộng hưởng từ là khả năng phát hiện đồng thời huyết khối TM sâu rất cao.

Bảng 17.11 Độ nhạy cảm và độ đặc hiệu của CT scan trên Thuyên tắc phổi cấp

Nghiên cứu (tham khảo)	Số bệnh nhân	Độ nhạy cảm	Độ đặc hiệu
Helical CT (CT xoắn ốc)			
Goodman (66)	20	80*	92*
		63+	89+
Remy-Jardin (67)	72	90	86
Van Rossum (70)	124	97	98
Sostman (64)	28	73	97
Remy-Jardin (68)	42	100	96
Van Rossum (71)	45	95	97
Electron-beam CT			
Teigen (75)	60	65	97
Teigen (69)	25	95	80

TL: Texbook of Cardiovascular Medicine, Lippincott-Raven 1998, p.735

3.8. Chụp động mạch phổi

Chụp ĐMP có cản quang là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán thuyên tắc phổi. Hiện nay phương pháp này rất an toàn, có độ nhạy cảm và độ đặc hiệu rất cao.

Biến chứng của chụp ĐMP dựa trên n/c PIOPED là 1%, trong đó tử vong là 0,5% (27).

Chụp ĐMP thường được sử dụng sau khi thông khí tưới máu xạ ký phổi ở mức khả năng trung bình (không xác định hay loại trừ được bệnh). CT xoắn ốc cũng không xác định được bệnh hoặc có sự nghịch lý giữa LS và CLS trong chẩn đoán. Ở bệnh nhân rất nặng, có thể chụp ĐMP tại giường qua catheter Swan-Ganz (28). Tuy nhiên, tiến bộ của CT scan, đặc biệt MSCT có cản quang giúp có quyết định điều trị trong hầu hết trường hợp, do đó chụp ĐMP có cản quang ngày càng ít sử dụng (41).

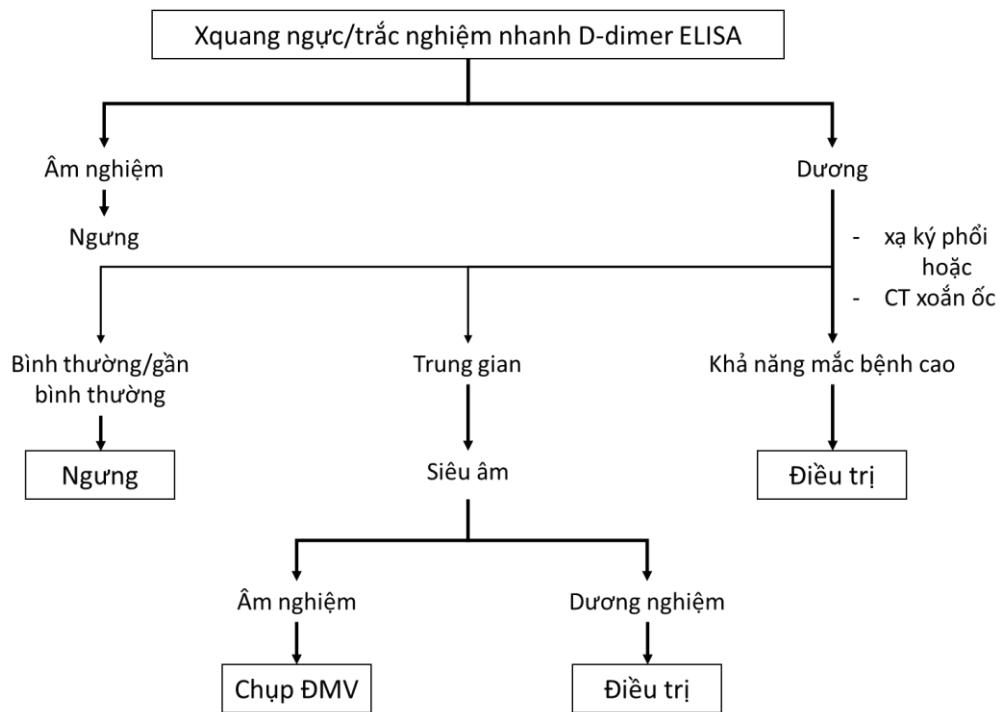
3.9. Qui trình chẩn đoán thuyên tắc phổi

Khi có dấu hiệu lâm sàng nghi ngờ thuyên tắc phổi, tùy theo huyết động của người bệnh, các quy trình chẩn đoán khác nhau được thực hiện nhằm xác định bệnh.

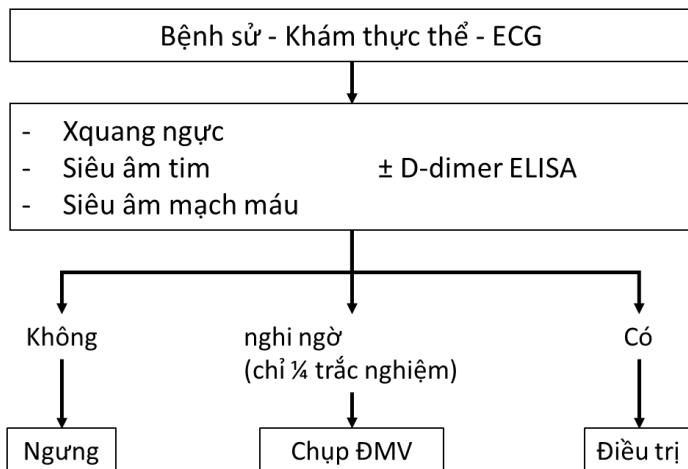
Hai triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất của thuyên tắc phổi là đau ngực và khó thở. Tuy nhiên theo một số tác giả (29), cần 3 hay hơn 3 các dấu hiệu sau xuất hiện để nghi ngờ thuyên tắc phổi cấp :

1. Ngất
2. Tim đập nhanh (>100 l/ph)
3. Khó thở và/hoặc thở nhanh (> 24 l/ph hoặc cần giúp thở bằng máy)
4. Giảm khí máu động mạch ($Ppa < 70$ mmHg khi thở khí trời hoặc $Ppa < 80$ mmHg khi đang thở oxy ≥ 2 lít/ph)
5. DTD mới xuất hiện dấu hiệu tăng tải phải (Blôc nhánh phải hoàn toàn hay không hoàn toàn, S₁Q₃ hoặc T đảo từ V₁ đến V₃)

Qui trình của Goldhaber (41) dựa vào nồng độ D-dimer, Xquang ngực và một số trắc nghiệm CLS khác giúp chẩn đoán thuyên tắc phổi (Bảng 17.6)



Hình 17.6 Quy trình chẩn đoán Thuyên tắc phổi tại Brigham and Women's Hospital
TL: Heart Disease, WB Saunders Co 6th 2001, p.1896



Hình 17.7 Quy trình chẩn đoán Thuyên tắc phổi trong điều kiện hiện nay ở Việt Nam

3.10. Chẩn đoán phân biệt

Triệu chứng cơ năng và thực thể chính của thuyên tắc phổi là khó thở, thở nhanh và đau ngực; do đó nhiều bệnh tim phổi khác cần nghĩ đến trong chẩn đoán phân biệt (Bảng 17.12).

Khi nghi ngờ thuyên tắc phổi kèm rối loạn huyết động có thể cần chụp ĐMP ngay tại giường để xác định bệnh. Khi nghi ngờ thuyên tắc phổi nhưng huyết động ổn định, có thể theo qui trình chẩn đoán của Goldhaber hay qui trình chẩn đoán thích hợp.

Trong trường hợp không có phương tiện thử D-dimer và xạ ký phổi ; siêu âm tim sẽ giúp tăng khả năng chẩn đoán thuyên tắc phổi. Có thể xác định bệnh bằng CT xoắn ốc hoặc ảnh cộng hưởng từ. Một ít trường hợp mới cần chụp ĐMP có cản quang.

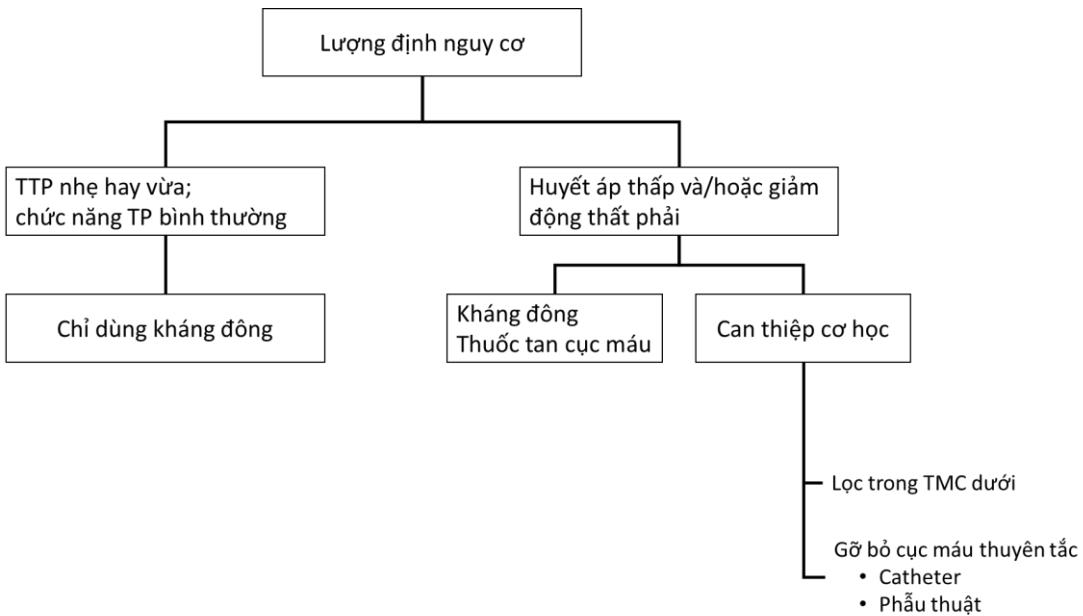
Bảng 17.12 Các bệnh cần phân biệt với thuyên tắc phổi

- Viêm phổi hoặc Viêm phế quản
- Suyễn
- Đợt nặng của bệnh phổi mạn tắc nghẽn
- Nhồi máu cơ tim
- Phù phổi
- Bóc tách động mạch chủ
- Chẹn tim
- Ung thư phổi
- Tăng áp ĐMP tiên phát
- Gãy xương sườn
- Tràn khí màng phổi
- Viêm khớp sụn sườn
- Trạng thái lo lắng
- Đau cơ xương ngực

4. ĐIỀU TRỊ

Điều trị thuyên tắc phổi thay đổi tùy thuộc vào mức độ tổn thương giải phẫu cục máu thuyên tắc, bệnh tim phổi sẵn có của người bệnh và sự rối loạn chức năng thất phải. Siêu âm tim ngày càng đóng vai trò quan trọng trong lượng định nguy cơ, từ đó có xử trí thích hợp. Hình 17.4 của Goldhaber giúp hướng dẫn xử trí thuyên tắc phổi theo sự lượng định nguy cơ bằng siêu âm tim (14).

Điều trị “cỗ điển” Thuyên tắc phổi chủ yếu bằng Heparin thực sự chỉ là phòng ngừa thuyên tắc phổi tái diễn hơn là điều trị trực tiếp bệnh. Có thể dùng màng lọc đặt ở TMC dưới trong một số chỉ định. Điều trị tiên phát (điều trị trực tiếp bệnh) nhằm làm tan cục máu đông hoặc gỡ bỏ cục máu đông bao gồm sử dụng thuốc tan cục máu hoặc can thiệp cơ học (Catheter, phẫu thuật).



Hình 17.8 Chiến lược điều trị thuyên tắc phổi dựa theo sự lượng định nguy cơ, thường bằng siêu âm tim, dựa vào chức năng thất phái

TTP : Thuyên tắc phổi

TMC : Tĩnh mạch chủ

TP : Thất phái

TL : Goldhaber SZ (ed) (12)

4.1. Điều trị bằng kháng đông

Bao gồm Heparin, thuốc kháng Vitamin K (Warfarin, Dicoumarols) và Dextran

4.1.1. Heparin

Heparin được sử dụng cho tất cả bệnh nhân thuyên tắc phổi, trừ khi có chống chỉ định. Có thể dùng Heparin không phân đoạn TTM hay tiêm dưới da. Bảng chỉ dẫn của Raschke và cộng sự (30) giúp hướng dẫn cách sử dụng heparin trên bệnh thuyên tắc phổi (Bảng 17.13) Heparin trọng lượng phân tử thấp được đồng ý sử dụng trong phòng ngừa và điều trị huyết khối TM sâu, điều trị TTP nhẹ hoặc nặng vừa.

Bảng 17.13 Bảng chỉ dẫn của “Raschke” giúp sử dụng Heparin theo cân nặng

Sự thay đổi	Liều lượng heparin
Liều Heparin đầu tiên	80 đv/kg/bolus, sau đó 18 đv/kg/giờ
aPTT < 35 giây (< 1,2 x chứng)	80 đv/kg/bolus sau đó tăng liều TTM 4đv/kg/giờ
aPTT 35 – 45 giây (1,2 – 1,5 x chứng)	40 đv/kg/bolus, sau đó tăng liều TTM 2 đv/kg/giờ
aPTT 46 – 70 giây (1,5 – 2,3x chứng)	không thay đổi
aPTT 71 – 90 giây (2,3 – 3 x chứng)	giảm TTM 2 đv/kg/giờ
aPTT > 90 giây (> 3x chứng)	ngưng TTM 1 giờ ; sau giảm TTM 3 đv/kg/giờ

đv : đơn vị

TTM : truyền tĩnh mạch

aPTT : activated Partial Thromboplastine time

TL : Raschke RA et al (30)

Hướng dẫn của Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ về điều trị kháng đông (31) nêu rõ cách kết hợp giữa Heparin và thuốc kháng Vitamin K (Bảng 17.14)

Giới hạn điều trị của Heparin là đạt tới mức aPTT từ 1,5 – 2

Nhiều nghiên cứu đã chứng tỏ Heparin trọng lượng phân tử thấp (Nadroparin, Enoxaparin, Dalteparin, ...) phòng ngừa và điều trị huyết khối TM sâu. Bảng 17.15 so sánh hiệu quả của Heparin trọng lượng phân tử thấp với Heparin không phân đoạn trong điều trị huyết khối TM sâu (32). Gần đây (12/1998), Enoxaparin với liều lượng 1mg/kg cân nặng/12 giờ được FDA chấp nhận điều trị Thuyên tắc phổi (39).

Các biến chứng của Heparin bao gồm : xuất huyết, giảm tiêu cầu, loãng xương, thiếu xương và giảm aldosterone máu.

Khi bị biến chứng xuất huyết vừa phải, chỉ cần ngưng heparin, chỉ sau 6 giờ aPTT sẽ trở lại bình thường vì thời gian bán hủy của heparin từ 60 – 90 phút. Khi xuất huyết nặng hoặc xuất huyết nội sọ, cần trung hòa bằng Sulfate de Protamine (1mg/100 đơn vị Heparin, tiêm chậm 10 – 50 mg/30 ph). Sử dụng Heparin trọng lượng phân tử thấp ít bị biến chứng xuất huyết.

Hai cơ chế dẫn đến giảm tiêu cầu do Heparin : kết cụm tiểu cầu do Heparin và kết dính sau đó phân hủy tiểu cầu qua cơ chế miễn dịch.

Khi tiêu cầu giảm nặng có thể dẫn đến xuất huyết. Thay thế Heparin không phân đoạn bằng Heparin trọng lượng phân tử thấp có thể giảm bớt biến chứng này.

Loãng xương và thiếu xương (osteopenia) có thể xảy ra với điều trị Heparin lâu dài (thường ở bệnh nhân nữ mang van nhâm tạo có thai). Biến chứng thiếu xương có thể biến mất sau 1 năm sau khi ngưng heparin (33)

Vào ngày 4 – 8 của sử dụng heparin có thể có hiện tượng giảm aldosterone máu. Biến chứng này thường không có ảnh hưởng lâm sàng trừ phi ở bệnh nhân suy thận hoặc tiểu đường, sẽ bị tăng kali máu (34).

Bảng 17.14 Hướng dẫn sử dụng thuốc kháng đông

Liều bolus Heparin	5000 đv TM
Liều duy trì đầu tiên	32 000đv TTM/24 giờ hoặc 17 000 đv Tdd mỗi 12 giờ
chỉnh liều sau liều đầu vào giờ thứ 12	
Chỉnh liều heparin mỗi 6 giờ theo bảng chỉ dẫn. Duy trì aPTT ở mức điều trị	
Khởi đầu sử dụng Warfarin 10 mg (hoặc kháng Vit K khác vào giờ 24 và 10 mg nữa vào ngày kế tiếp	
Thời gian trùng lắp giữa Heparin và Warfarin ít nhất là 4 ngày	
Thứ thời gian Prothrombine (PT) mỗi ngày, chỉnh liều Warfarin để giữ INR ở khoảng 2-3	
Sử dụng Heparin ít nhất 5 ngày, chỉ ngưng khi INR trong mức điều trị ít nhất 2 ngày liên tiếp	

Tiếp tục sử dụng Warfarin trong 3 tháng, thử PT mỗi ngày tới mức điều trị, sau đó 3 lần trong tuần lặp đầu tiên, 2 lần mỗi tuần trong 2 tuần kế tiếp ; khi liều điều trị đã ổn định, thử mỗi 2 tuần trước điều trị, đo nồng độ hemoglobin, tiểu cầu, PT và aPTT. Đếm tiểu cầu mỗi ngày cho tới khi ngưng Heparin

TL : Hirsh J, Hoak J (31)

Bảng 17.15 Điều trị khởi đầu huyết khối TM sâu đoạn gần : Heparin TLPT thấp so với Heparin không phân đoạn TTM

Nghiên cứu (tham khảo)	Heparin TLPT thấp	Huyết khối thuyên tắc TM tái phát (%)	Xuất huyết
Collaborative European Multicenter Study (102)	Nadroparin UFH	0/73 (0) 2/78 (2.6)	2.3 5.0
Hull (103)	Tinzaparin UFH	6/213 (2.8) 15/219 (6.8)	0.5 5.0
Prandoni (104)	Nadroparin UFH	12/85 (14.0) 6/85 (7.0)	1.1 3.5
Simonneau (105)	Enoxaparin UFH	0/67 (0) 2/67 (3.0)	0 0
Levine (100)	Enoxaparin UFH	13/247 (5.3) 17/253 (6.7)	2.0 1.2
Koopman (101)	Nadroparin UFH	14/202 (6.9) 17/198 (8.6)	0.5 2.0
Lindÿ (106)	Dalteparin UFH	2/91 (2.2) 0/86 (0)	0 0

TL : Texbook of Cardiovascular Medicine, Lipincott-Raven 1998, p.737

4.1.2. Dextran

Dextran là một polysaccharide có khả năng ngăn chặn kết dính hồng cầu, tiểu cầu và kết cụm bạch cầu. Ở bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết hoặc giảm tiểu cầu cao do Heparin, sử dụng Dextran có thể có hiệu quả kháng đông tức thời (35). Liều trác nghiệm 20 ml Dextran được TTM, sau đó truyền liên tục Dextran 40 với liều lượng 20 ml/giờ trong 5 ngày. Trong thời gian này bệnh nhân có thể dùng thuốc uống kháng Vit K.

4.1.3. Thuốc kháng Vitamin K (Warfarin, dicoumarols)

Thuốc kháng Vit K sẽ ngăn chặn sự hoạt hóa các yếu tố II, VII, IX, X. Hiệu quả đầy đủ của thuốc chỉ có sau 5 ngày điều trị, dù thời gian Prothrombin gia tăng sớm. Sự gia tăng thời gian Prothrombin sớm là do giảm yếu tố VII, có thời gian bán hủy là 2 giờ trong khi thời gian bán hủy của yếu tố II là 5 ngày.

Khi bệnh nhân đang ở trong tình trạng tạo huyết khối (đang bị huyết khối TM sâu hoặc thuyên tắc phổi), cần giai đoạn trùng lặp giữa Heparin và kháng Vit K trong điều trị. Nguyên do là trong

giai đoạn mới uống thuốc kháng Vit ở những bệnh nhân này, nồng độ Protein S và C sẽ giảm, làm tăng sự tạo cục máu đông. Sử dụng đồng thời Heparin và thuốc kháng Vit K trong 5 ngày sẽ làm mất tác dụng tăng đông của thuốc kháng Vit K trong giai đoạn đầu điều trị.

4.2. Điều trị phòng ngừa bằng màng lọc ở TMC dưới

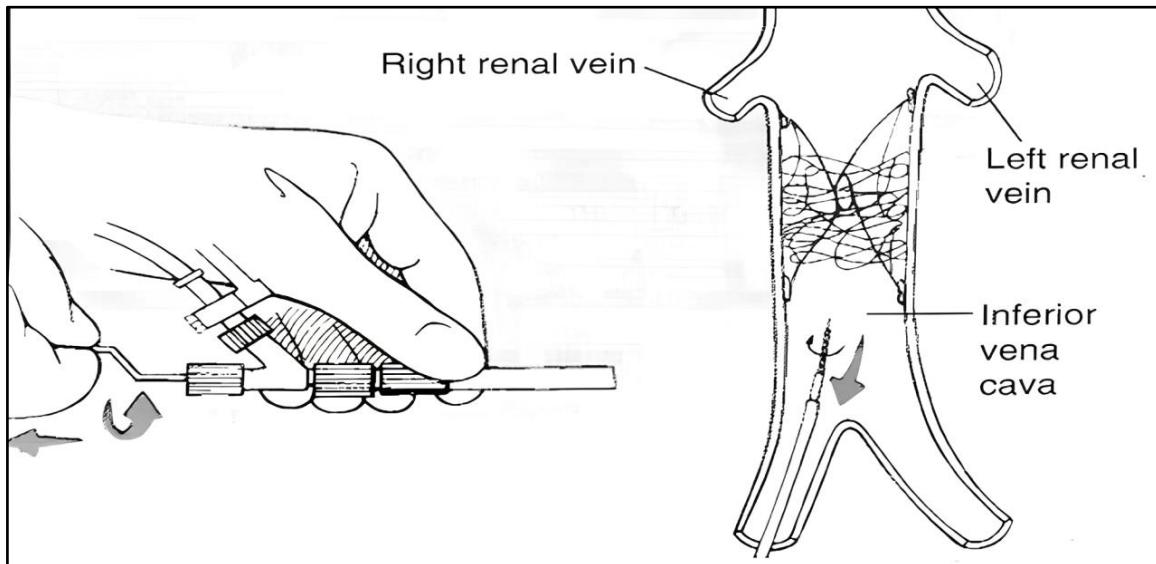
Một số trường hợp bệnh cần đặt màng lọc ở TMC dưới để ngăn cục máu từ TM sâu chạy lên phổi. Chỉ định của thủ thuật này tóm tắt trong Bảng 17.16.

Bảng 17.16 Chỉ định đặt màng lọc ở TMC dưới

1. Bệnh nhân thuyên tắc phổi, nhưng không chỉ định dùng thuốc kháng đông.
 - a. Đang xuất huyết (TD: XHTH)
 - b. E ngại xuất huyết nặng (TD: sau giải phẫu sọ)
 - c. Đang bị biến chứng của thuốc kháng đông (TD: giảm tiêu cầu do Heparin)
 - d. Dự trù hóa trị liệu tích cực ung thư (có khả năng giảm bạch cầu và tiểu cầu)
2. Thất bại của kháng đông dù đã điều trị đủ (TD: Thuyên tắc phổi tái phát)
3. Phòng ngừa cho bệnh nhân nguy cơ cao
 - a. Huyết khối TM tiến triển hoặc lan rộng
 - b. Phối hợp với gỡ bỏ cục máu đông thuyên tắc bằng catheter hay bằng phẫu thuật
 - c. Tăng áp ĐMP nặng hay tâm phế

TL : Goldhaber SZ (4)

Các màng lọc thường được đặt ở TMC dưới, phía dưới chỗ xuất phát của TM thận (Hình 17.9)



Hình 17.9 Màng lọc kiểu tổ chim của Bird (Bird's Nest filter)

TL: Goldhaber SZ, Atlas of Heart Disease Philadelphia, Current Medicine 1995, Vol III, p.12.1-12.14

4.3. Điều trị bằng thuốc tan cục máu

Từ năm 1980, có hướng dẫn sử dụng thuốc tan cục máu trong điều trị thuyên tắc phổi (36). Chỉ định hiện nay sử dụng thuốc tan cục máu trong điều trị thuyên tắc phổi được tóm tắt trong Bảng 17.17; Bảng 17.18 và Bảng 17.19 nêu lên cách sử dụng thuốc và chống chỉ định.

Bảng 17.17 Chỉ định thuốc tan cục máu trong điều trị Thuyên tắc phổi (32)

- Hạ HA do Thuyên tắc phổi
- Giảm oxy máu nặng
- Khiếm khuyết tưới máu ≥ 1 thùy phổi
- Rối loạn chức năng thất phải do thuyên tắc phổi
- Huyết khối TM sâu lan rộng

Bảng 17.18 Liều lượng các thuốc tan cục máu sử dụng điều trị thuyên tắc phổi cấp (32)

Streptokinase

- Liều tân công 250.000 đv/TTM 30 phút ; sau đó 100.000 đv/giờ/24 giờ*

Urokinase

- 2000 đv/lb TM (liều tân công trong 10 phút). Sau đó 2000 đ/lb/giờ từ 12-24 giờ

tPA (Alteplase – Actilyse ®)

- 100 mg TM/2giờ

* có thể dùng Streptokinase với liều lượng trên trong vòng 72 giờ

Bảng 17.19 Chống chỉ định sử dụng thuốc tan cục máu trong điều trị Thuyên tắc phổi cấp (32)

Tuyệt đối

- Bứo não hoặc Đột quy xuất huyết
- Mới bị chấn thương đầu hay phẫu thuật đầu
- Xuất huyết nội đang bị hay mới bị

Tương đối

- Giảm tiểu cầu hay bệnh về đông máu
- THA nặng không kiểm soát được
- Đang hồi sức tim phổi
- Phẫu thuật hoặc sinh thiết trong vòng 10 ngày trước

Lợi điểm của Alteplase là hiệu quả cao, không bị dị ứng như Streptokinase. Cần chú ý là ngưng truyền Heparin khi đang sử dụng thuốc tan cục máu. Khi truyền xong thuốc tan cục máu, thử lại aPTT trước khi truyền tiếp Heparin (cần dưới 2 của chúng ; không cần dùng lại liều tân công). Nếu aPTT trên mức điều trị, thử lại mỗi 4 giờ, ở mức an toàn mới sử dụng lại Heparin.

Thuốc tan cục máu cần được sử dụng trong 24 giờ đầu của thuyên tắc phổi. Từ vong sau 1 năm của điều trị kháng đông đơn thuần là 19%, giảm còn 9% nếu dùng thuốc tan cục máu (32).

5. PHÒNG NGỪA

Người bệnh cần phẫu thuật, nằm bất động lâu, người có tiền sử huyết khối TM sâu hoặc thuyên tắc phổi, cần phòng ngừa huyết khối TM sâu và thuyên tắc phổi bằng Heparin liều thấp.

Tiện dụng nhất là sử dụng Heparin trọng lượng phân tử thấp vì không cần theo dõi bằng aPTT và ít bị biến chứng giảm tiểu cầu. Cũng có thể sử dụng thuốc kháng Vit K. Bảng 17.20 giúp thấy phương thức phòng ngừa.

Bảng 17.20 Phòng ngừa huyết khối TM sâu và Thuyên tắc phổi

Trường hợp	Cách phòng ngừa
Phẫu thuật tổng quát	Heparin không phân đoạn, 5000 đv x 2-3 lần/ngày Enoxaparin, 40mg/ngày/Tdd Dalteparin, 2500 hoặc 5000 đv/ngày/Tdd Nadroparin, 3100 đv/ng/Tdd; có hay không kèm vớ ép
Thay hoàn toàn khớp háng	Warfarin (giữ INR 2,5) Ép bằng khí từng lúc Enoxaparin, 30 mg x 2/ngày/Tdd Danaparoid 750 v x 2/ngày/Tdd
Thay hoàn toàn khớp gối	Enoxaparin, 30 mg x 2/ngày/Tdd
Phẫu thuật thần kinh	Vớ ép và ép bằng khí từng lúc ; kèm hay không kèm Heparin không phân đoạn 5000 đv x 2/ngày
Chấn thương (ngoài sọ)	Enoxaparin 30 mg x 2/ngày/Tdd
Phẫu thuật lồng ngực	Vớ ép, ép bằng khí từng lúc và Heparin không phân đoạn 5000 đv x 3/ngày
Phẫu thuật bắc cầu ĐMV không biến chứng	Vớ ép, kèm hay không kèm Heparin không phân đoạn 5000 đv x 2-3/ngày
Bệnh nội khoa tổng quát cần nhập viện	Vớ ép, ép bằng khí từng lúc hoặc Heparin không phân đoạn 5000 đv x 2-3/ngày
Bệnh nhân nằm trong săn sóc tích cực	Vớ ép, ép bằng khí từng lúc, kèm hay không kèm Heparin không phân đoạn 5000 đv x 2-3/ngày
Thai kỳ	Dalteparin 5000 đv/ngày Tdd Enoxaparin 40 mg/ngày Tdd

TL : N. Eng. J. Med. 339 : 93 –104, 1998

Thai kỳ : phụ nữ có thai đã có tiền sử Huyết khối TM sâu hoặc Thuyên tắc phổi

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog. Cardiovasc Dis.* 1974 ; 17: 175 – 190
2. Ansari A. Acute and chronic pulmonary thromboembolism : current perspectives, I : glossary of terms, historic evolution and prevalence. *Clin. Cardiol* 1986 ; 9 : 398 – 402
3. Virchow R : Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt, Meidinger Sohn 1856, p. 219
4. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism, in *Heart Disease* ed by Eugene Braunwald 5th ed 1997, WB Saunders Co. p. 1582-1599
5. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H et al : Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C : Leiden thrombophilia study. *Lancet* 342 ; 1503, 1993
6. Svensson PJ and Dahlback B : Resistance to activated protein C as a basis of Venous thrombosis. *N. Engl J Med* 330 : 517, 1994
7. Ridker PM, Henneless CH, Selhub J et al : Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997 ; 95 : 1777-1782
8. Goldhaber SZ : Pulmonary embolism. *N. Engl J Med* 1998 ; 339 : 93-104
9. Josa M, Siouffis, Silverman AB et al : Pulmonary embolism after cardiac surgery. *J. Am. Coll Cardiol.* 21 : 990 ; 1993
10. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ : Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 274 : 335, 1995
11. Koonin IM ; Atrash HK, Lawson HW et al : Maternal mortality surveillance, United States 1979 – 1986 : Center for Disease Control. *CDC Surveillance Summaries July 1991. MMWR* 40 : 1, 1991
12. Bell WR, Simon TL, Demets DL : The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Am J Med* 62 : 355 – 360, 1977
13. Stein PD, Terrin ML, Hales CA et al : Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 100 : 598, 1991
14. Goldhaber SZ : Treatment of acute pulmonary embolism. In Goldhaber SZ (ed) : *Cardiopulmonary diseases and cardiac tumors*. Braunwald E. Series ed. *Atlas of Heart Disease Philadelphia Current Medicine* 1995. Vol III. p .7 -1-7.12
15. Bounameaux H, Cirafici P, DeMoerloose P et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 337 ; 196, 1991
16. Sreeram N, Cheriex EC, Smeets JLR M et al : Value of the 12 lead electrocardiogram at hospital admission in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 73 : 298, 1994
17. Stein PD, Athanasoulis C, Greenspan RH et al : Relation of plain chest radiographic findings to pulmonary arterial pressure and arterial blood oxygen levels in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 69 : 394, 1992
18. Ryu JH, Rooke TW, Rosenow EC : Venous Thromboembolism in Mayo Clinic Practice of Cardiology, ed. by Giuliani, Gersh, Mc Goon, Hayes and Schaff 3rd ed Mosby, 1996, p.1837 –1851
19. Kasper W, Geibel A, Tiede N et al : Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography *Br. Heart J* 70 : 352, 1993
20. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P et al : Short-term Clinical Outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right

- ventricular dysfunction. Circulation 2000 ; 101 : 2817-2822
21. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P et al. utility of integrated clinical, echocardiographic and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. Am J Cardiol 1998 ; 82 : 1230-1235
 22. Golhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML et al : Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism : Randomized trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 1993 ; 341 : 507-510
 23. Tapson VF, Davidson CJ, Kisslo KB et al : Rapid visualization of massive pulmonary emboli utilizing intravascular ultrasound. Chest 1994 ; 105 : 888-890
 24. The PIOPED Investigators : Value of the Ventilation/Perfusion Scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). JAMA 263 : 2753 , 1990
 25. Goodman LR, Centin JJ, Mewissen MW et al : Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis : Helical CT Versus angiography. AJR Am J Roentgenol 1995 ; 164 : 1369-1374
 26. Sostman HD, Layish DT, Tapson VF et al : Prospective comparison of helical CT and MR imaging in clinically suspected acute pulmonary embolism. JMRI 1996 ; 6 : 275
 27. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A et al : Complication and Validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Circulation 1992 ; 85 : 462-468
 28. Rosengarten PL, Tuxen DV, Weeks AM. Whole lung pulmonary angiography in the intensive care unit with two portable chest X-rays. Crit Care Med 1990 ; 18 : 459 – 460
 29. 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 1998 ; 97 : 1946-1951
 30. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR et al : The weight-based heparin dosing nomogram copared with a “ standard care” nomogram. A randomized controlled trial. Ann. Intern Med 119 : 874, 1993
 31. Hirsh J, Hoak J : Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Circulation 1996 ; 93 : 2212- 2245
 32. Tapson VF : Venous Thromboembolism in Textbook of cardiovascular medicine ed by EJ Topol, Lippincott-Raven Publishers 1998 ; p. 727-744
 33. Daklman T, Lindvall N et Hellgren M : osteopenia in pregnancy during long-term heparin treatment : A radiological study post-partum. Br J Obstet. Gynaecol 97 : 221, 1990
 34. Oster JR, Singer I and Fishman LM : Heparin induced aldosterone suppression and hyperkalemia. Am. J. Med 98 : 575, 1995
 35. Bergqvist D : Dextran. In Golhaber, SZ (ed) Prevention of Venous Thromboembolism New York, Marcel Dekker, 1993, p. 167
 36. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN et al : Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a 25 year population based study. Arch Intern Med 1998 ; 158 : 585-593
 37. Reiker PM, Miletich JD, Henekens CH, Buring JE: Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications of Venous Thromboembolism screening . JAMA 1997; 277: 1305-1307.
 38. Robert G. Fraser, J.A.Peter Pare va CS: Diagnosis of Diseases of the Chest ,1990; 1721-1757
 39. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism ; In Heart Disease ed. by Braunwald, Zipes, Libby. WB Saunders 6th ed 2001, p. 1886-1903.