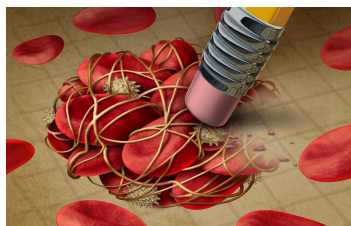




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ"

υπό

ΜΑΡΙΑΣ Ι. ΤΣΑΝΤΑΛΗ

Νοσηλεύτρια Τεχνολογικής Εκπαίδευσης

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Κώτσιου Ουρανία, Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογικής Φυσιολογίας του ανθρώπου τμήματος νοσηλευτικής Π.Θ. ,Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πνευμονολόγος.

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1.Κώτσιου Ουρανία, Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογικής Φυσιολογίας του ανθρώπου τμήματος νοσηλευτικής Π.Θ. ,Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πνευμονολόγος.

2.Καλαντζή Καλλιρόη, Καρδιολόγος, Διδάκτωρ ιατρικής σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

3. Μάλλη Φωτεινή, πνευμονολόγος, αναπληρώτρια καθηγήτρια ΤΕΙ Θεσσαλίας, τμήμα Νοσηλευτικής

Αναπληρωματικό μέλος:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“INCIDENCE OF PULMONARY OF EMBOLISM IN GREECE”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κ. Κώτσιου Ουρανία για την πολύτιμη στήριξη της κατά την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας για την καθοδήγησή της και τις συμβουλές της, καθώς χωρίς τη βοήθεια και την κατανόηση της δεν θα ήταν εφικτή η συγγραφή αυτής της εργασίας.

Επιπρόσθετα, ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή και Διευθυντή, κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα, του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή», όπως και όλους τους καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος για τις πολύτιμες γνώσεις που μου μετέδωσαν.

Τέλος, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω από καρδιάς την οικογένεια μου και συγκεκριμένα τον σύζυγο μου για την στήριξη του σε όλη αυτή την προσπάθεια μου.

Τσάνταλη Ι. Μαρία

Περίληψη

Η κατανόηση της επιδημιολογίας της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) είναι ζωτικής σημασίας. Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι να εξετάσει τον επιπολασμό της ΠΕ στην Ελλάδα, σε αντιπαράθεση με τα διεθνή επιδημιολογικά δεδομένα. Επιπρόσθετα, η εργασία στοχεύει στον εντοπισμό ερευνητικών κενών στον τομέα της ΠΕ, επισημαίνοντας τομείς όπου απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση. . Εξετάζοντας τα ποσοστά ΠΕ σε όλη την Ευρώπη και την Ελλάδα, αυτή η μελέτη παρέχει πληροφορίες για το περιφερειακό πλαίσιο και υπογραμμίζει τα κενά γνώσης. Παρά τις εκτιμήσεις για τη συχνότητα της ΠΕ σε μέρη όπως η Βόρεια Αμερική και η Ευρώπη, τα δεδομένα για μέρη όπως η Αφρική, η Ασία και η Νότια Αμερική είναι ελάχιστα. Αυτή η έλλειψη δεδομένων μπορεί να εμποδίσει τις προσπάθειες δημιουργίας αποτελεσματικών μεθόδων πρόληψης και θεραπείας για την ΠΕ, καθιστώντας αδύνατο τον ακριβή ποσοτικό προσδιορισμό της παγκόσμιας επιβάρυνσης της νόσου. Ο επιπολασμός της ΠΕ στην Ελλάδα το 2017 ήταν 23,79 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. Επιπλέον, διαπιστώθηκε μια ανοδική τάση στον επιπολασμό της ΠΕ από το 2013 έως το 2017 που μπορεί να αποδοθεί στην πρόοδο στη διάγνωση της ΠΕ. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν δεδομένα επικράτησης ΠΕ για νοσηλευόμενους πληθυσμούς. Είναι επιτακτική ανάγκη για βελτιωμένα μέτρα πρόληψης και διαχείρισης μεταξύ των ειδικών γιατρών και της επιστημονικής κοινότητας..

Λέξεις-κλειδιά: Πνευμονική εμβολή, παράγοντες κινδύνου, επιδημιολογία, επιπτώσεις

Abstract

Understanding the epidemiology of pulmonary embolism (PE) is vital and this page provides a detailed overview of the disease, including its description, risk factors, severity and relevance. By examining PE rates across Europe and Greece, this study provides information on the regional context and highlights knowledge gaps in these regions. The aim of this study is to raise awareness of the critical need for improved prevention and management measures among medical professionals and the scientific community. The aim of this paper is to help fill these gaps in the PE literature so that future studies can better inform prevention, diagnosis and treatment strategies.

Keywords: Pulmonary embolism, risk factors, epidemiology, implications

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Ορισμός της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) -παράγοντες κινδύνου	7
1.1.1 Υποξαιμία και ανταλλαγή αερίων	8
1.1.2 Αιμοδυναμική επίδραση της ΠΕ	10
1.1.3 Επίκτητοι παράγοντες κινδύνου	11
1.1.4 Κληρονομικοί Παράγοντες Κινδύνου	14
1.2 Βαρύτητα νόσου σε οικονομικό επίπεδο, επίπεδο υγείας, θνησιμότητα	16
1.3 Η σημασία της κατανόησης της Π.Ε και της επιδημιολογίας της	20
1.4 Σκοπός της εργασίας	21

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Κυρίως θέμα

2.1 Επιπολασμός και επίπτωση της ΠΕ παγκοσμίως	22
2.2 Επιπολασμός και επίπτωση της ΠΕ στην Ευρώπη	26
2.3 Επιπολασμός και επίπτωση της ΠΕ στην Ελλάδα	30
2.4 Ερευνητικά κενά	33

Κεφάλαιο 3 :

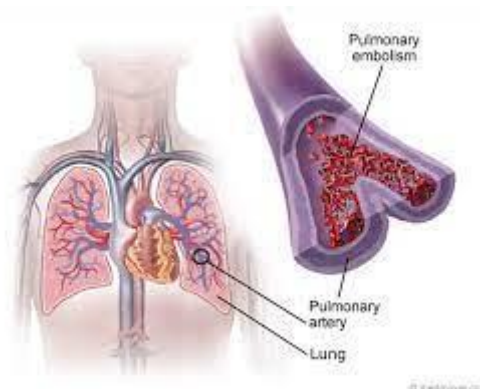
Συμπεράσματα	35
Μελλοντικές κατευθύνσεις για έρευνα για την ΠΕ	37
Βιβλιογραφία	39

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Ορισμός της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) -παράγοντες κινδύνου

Η εμβολή αναφέρεται σε έναν θρόμβο αίματος (έμβολο) που έχει υποστεί πήξη και επιπλέει ελεύθερα σε ένα αιμοφόρο αγγείο. Μπορεί να μετακινηθεί σε άλλο μέρος του σώματος και να φράξει μια αρτηρία αίματος εκεί. Περιστασιακά υπάρχουν αρκετοί θρόμβοι. Οι περισσότεροι θρόμβοι αίματος που εξελίσσονται σε πνευμονική εμβολή προέρχονται από φλέβες των κάτω άκρων . Όλες οι φλέβες αποστραγγίζουν το αίμα σε μεγαλύτερες φλέβες που μεταφέρουν αίμα στη δεξιά πλευρά της καρδιάς και στη συνέχεια στις πνευμονικές αρτηρίες. Μέσω των φλεβών, το έμβολο πηγαίνει στη δεξιά πλευρά της καρδιάς. Στη δεξιά πλευρά της καρδιάς, το αίμα εισέρχεται στην κύρια πνευμονική αρτηρία, την οποία μπορεί να αποφράξει ή να συνεχιστεί σε μία ή και στις δύο πνευμονικές αρτηρίες εντός των πνευμόνων. Εάν υπάρχουν πολλοί θρόμβοι, μπορούν να εξαπλωθούν σε διάφορες περιοχές του ενός ή και των δύο πνευμόνων (Rali, Rali, Sockrider, 2018¹).

Εικόνα 1: Πνευμονική εμβολή ¹



Όταν σχηματίζεται θρόμβος αίματος σε μια πνευμονική αρτηρία, εμποδίζει τη δίοδο του αίματος ώστε να μην μπορεί να εισέλθει οξυγόνο στα ερυθροκύτταρα που κυκλοφορούν κατά την αιματική ροή. Σε αυτή την περίπτωση ανεπαρκής ποσότητα οξυγονωμένου αίματος ρέει προς την αριστερή πλευρά της καρδιάς, και συνεπώς το επίπεδο οξυγόνου του σώματος πέφτει επικίνδυνα χαμηλά, προκαλώντας στρες και βλάβες σε πολλά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, των νεφρών και της καρδιάς. Η βαρύτητα αυτής της κατάστασης εξαρτάται από το βαθμό διακοπής της αιματικής ροής στο πνευμονικό αρτηριακό δίκτυο (Rali, Rali, Sockrider, 2018¹).

⁴Πηγή: https://medmovie.com/library_id/3255/topic/ahaw_0165i/

Επιπλέον, λόγω της πνευμονικής αρτηριακής απόφραξης, η πίεση στη δεξιά πλευρά της καρδιάς αυξάνεται. Αυτό μπορεί επίσης να βλάψει την αριστερή πλευρά της καρδιάς, η οποία συμπιέζεται λόγω της διευρυμένης δεξιάς καρδιάς. Εάν η αριστερή πλευρά της καρδιάς δεν μπορεί να αντλήσει επαρκώς αίμα, η αρτηριακή πίεση ενός ατόμου θα μειωθεί επίσης. Οποιαδήποτε από αυτές τις συνέπειες μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο, είτε αιφνίδια είτε, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, τις επόμενες ώρες μετά την εμφάνιση της πνευμονικής εμβολής (Rali, Rali, Sockrider, 2018¹).

Οι θρόμβοι στις φλέβες των κάτω άκρων είναι μια συχνή αιτία ΠΕ. Οι φλέβες της γαστροκνημίας, οι φλέβες του μηρού και οι λαγόνιες φλέβες είναι οι πιο συχνές θέσεις θρόμβωσης. Η υπερπηκτικότητα λόγω της υποξίας προκαλεί θρόμβωση σε σημεία χαμηλής ροής, όπως τα άκρα και οι διακλαδώσεις της βαλβίδας και στη συνέχεια εξαπλώνεται στα κεντρικά τμήματα των φλεβών.

Οι ενδοκαρδιακές συσκευές όπως οι βηματοδότες και οι απινιδωτές, η κακοήθεια και οι φλεβικές κακώσεις στα πλαίσια χειρουργικών επεμβάσεων ιδίως των κάτω άκρων, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων σχετίζεται με πνευμονική εμβολή στο 15-32% των περιπτώσεων αλλά και αυτή των άνω άκρων μόνο στο 6% των περιπτώσεων (Masuda et al., 2012²).

Τα έμβολα αποσπώνται από την αρχική τους πηγή, ταξιδεύουν μέσα από τις φλέβες του σώματος, εισέρχονται στον δεξιό κόλπο της καρδιάς και τελικά εγκλωβίζονται στο πνευμονικό αρτηριακό σύστημα. Η απουσία συμπτωμάτων έως και η αιμοδυναμική κατάρρευση και ο θάνατος είναι όλα πιθανά κλινικά και φυσιολογικά απότοκα της ΠΕ. Η αυξημένη νοσηρότητα και ο θάνατος αποδίδονται ως επί το πλείστον στις αιμοδυναμικές επιπτώσεις της ΠΕ, ενώ η ΠΕ συμβάλλει επίσης στην διαταραγμένη ανταλλαγή αερίων και στην υποξαιμία.

1.1.1 Υποξαιμία και ανταλλαγή αερίων

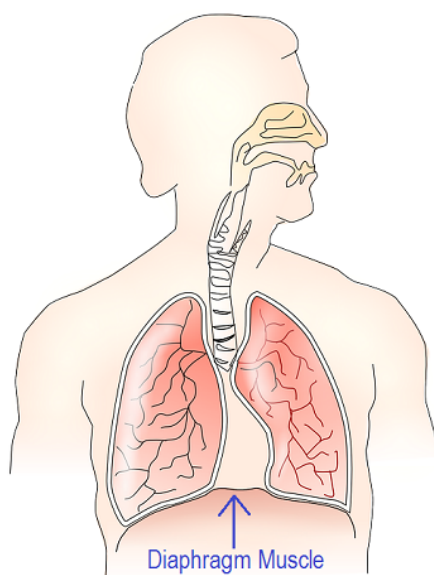
Η υποξαιμία στην ΠΕ συνήθως προκαλείται από αναντιστοιχίες αερισμού-αιμάτωσης. Η ροή του αίματος και η καρδιακή παροχή ανακατευθύνονται μακριά από τα προσβεβλημένα τμήματα της πνευμονικής αγγειακής κλίνης και προς τις μη αποφραγμένες περιοχές. Ως αποτέλεσμα, ορισμένες μονάδες ανταλλαγής αερίων στους πνεύμονες έχουν χαμηλές αναλογίες αερισμού προς αιμάτωση, ενώ άλλες

μονάδες έχουν υψηλές αναλογίες αερισμού προς αιμάτωση (D' Angelo, Lung, 1997³).

Η υποξαιμία μπορεί επίσης να προκληθεί από χαμηλό κορεσμό σε οξυγόνο του μικτού φλεβικού αίματος. Ο χαμηλός κορεσμός σε οξυγόνο του μικτού φλεβικού αίματος (SVO₂) μπορεί να προκληθεί από μαζική ΠΕ λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής. Ένα χαμηλό SVO₂ σε συνδυασμό με την αναντιστοιχία V/Q από την ΠΕ μπορεί να επιδεινώσει την υποξαιμία. Το αφύσικα αποκορεσμένο φλεβικό αίμα δεν έχει αρκετό χρόνο για να οξυγονωθεί καθώς περνά μέσα από τα αποφραγμένα πνευμονικά αρτηριακά τριχοειδή αγγεία ή καθώς παρεκτοπίζεται στα μη αποφραγμένα πνευμονικά τριχοειδή που δέχονται πολύ μεγάλο όγκο αίματος καθώς υπάρχει αναντιστοιχία αερισμού - αιμάτωσης (V/Q). .

Οι πνευμονικές μονάδες συνεχίζουν να αερίζονται παρά τη μειωμένη ή απουσία αιμάτωσης ως αποτέλεσμα αγγειακής απόφραξης, που οδηγεί σε αύξηση του νεκρού χώρου. Η υπερκαπνία είναι ασυνήθιστη στην οξεία ΠΕ επειδή οι μυελικοί υποδοχείς ανιχνεύουν την υποξαιμία και την ενδεχόμενη αύξηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα και αυξάνουν τον κατά λεπτό αερισμό.. Ως εκ τούτου, η πλειονότητα των ασθενών με ΠΕ έχουν αναπνευστική αλκάλωση (D' Angelo, Lung, 1997³).

Εικόνα 2: Το διάφραγμα κατά την υποξαιμία²



² Πηγή: <https://study.com/academy/lesson/what-is-hypoxemia-definition-symptoms-causes-treatment.html>

1.1.2 Αιμοδυναμική επίδραση της ΠΕ

Οι καρδιακές και αιμοδυναμικές επιδράσεις εξαρτώνται από το μέγεθος και τη θέση των εμβολών, καθώς και από την παρουσία ή απουσία καρδιοπνευμονικής νόσου. Πέρα από το μέγεθος του εμβόλου, οι οξείες ΠΕ ταξινομούνται με βάση την αιμοδυναμική τους επίδραση, με έμφαση στις επιδράσεις της φυσιολογίας της δεξιάς κοιλίας (ΔΚ). Οι ασθενείς με μη μαζική ΠΕ έχουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση και λειτουργία ΔΚ. Η μαζική ΠΕ συνεπάγεται αιμοδυναμική αστάθεια λόγω ανεπάρκειας ΔΚ, ενώ οι ασθενείς με υποξεία ΠΕ μπορεί να είναι κλινικά ασυμπτωματικοί αλλά να έχουν ηχοκαρδιογραφικά ή απεικονιστικά στοιχεία δυσλειτουργίας της ΔΚ. Αυτές οι κατηγορίες έχουν κινδύνους που σχετίζονται με τη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα και τις θεραπευτικές επιλογές (Jaff et al., 2011⁴).

Όταν ο θρόμβος εμβολίζεται από τα άκρα στην πνευμονική αρτηριακή κυκλοφορία, οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις αυξάνονται τόσο λόγω της μηχανικής απόφραξης από το θρόμβο εντός του αγγείου όσο και λόγω της απελευθέρωσης αγγειοσυσπαστικών ουσιών από τα αιμοπετάλια (σεροτονίνη και θρομβοξάνη-A₂), το πλάσμα (θρομβίνη) και τον ιστό.

Η δεξιά κοιλία με λεπτά τοιχώματα είναι συνηθισμένη σε χαμηλές πιέσεις και δεν μπορεί εύκολα να προσαρμοστεί σε αυτό το αυξημένο μεταφορτίο, το οποίο έχει αντίκτυπο στη λειτουργία τόσο αυτής όσο και της αριστερής κοιλίας (Smulders, 2000⁵).

Οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας παραμένουν φυσιολογικές όταν η απόφραξη είναι μέτρια. Σε μέτρια επίπεδα απόφραξης, η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και η πίεση της δεξιάς κοιλίας αυξάνονται. Αρχικά, ο καρδιακός ρυθμός και η συσταλτικότητα αυξάνονται για να διατηρηθεί η καρδιακή παροχή και εγκεφαλική αιμάτωση (Wood, 2002⁶).

Πέρα από αυτό το σημείο, η απόφραξη θα οδηγήσει σε βλάβη της ΔΚ. Όταν ο βαθμός απόφραξης της πνευμονικής αγγειακής κοίτης υπερβαίνει το 50 έως 60 τοις εκατό η δεξιά κοιλία διαστέλλεται, η τάση του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας αυξάνεται, η στεφανιαία αιμάτωση μειώνεται, αναπτύσσεται ισχαιμία και δυσλειτουργία ΔΚ και η καρδιακή παροχή μειώνεται, με αποτέλεσμα συστηματική υπόταση. Επιπλέον, η διαστολή ΔΚ παρεκτοπίζει το ενδοκοιλιακό διάφραγμα και, μειώνει τη διαστολική πλήρωση και την καρδιακή παροχή της αριστερής κοιλίας (Wood, 2002⁶).

Συνοψίζοντας, λοιπόν, η ΠΕ είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή ιατρική κατάσταση που εμφανίζεται όταν σχηματίζεται θρόμβος αίματος (έμβολος) στις φλέβες του σώματος, συνήθως στα κάτω άκρα, και στη συνέχεια ταξιδεύει στους πνεύμονες.

Τυπικά, οι προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με ΠΕ χαρακτηρίζονται ως επίκτητοι είτε ως κληρονομικοί (Heit et al., 2002⁷).

1.1.3 Επίκτητοι παράγοντες κινδύνου

Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) είναι γνωστό ότι αυξάνεται μετά από χειρουργική επέμβαση ή τραύμα. Οι ασθενείς που κάνουν αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι. Χωρίς κάποια προφύλαξη, θεωρείται πως το 50% θα αναπτύξει ΦΘΕ. Η πάθηση είναι επίσης πιο συχνή σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για καταστροφικό κάταγμα ισχίου, τόσο πριν όσο και μετά τη διαδικασία (Shin et al., 2016⁸).

Η άμεση φλεβική βλάβη και η φλεγμονή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης συμβάλλουν επίσης στον αυξημένο κίνδυνο, όπως και η ακινησία πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την επέμβαση. Μετεγχειρητική ΠΕ είναι λιγότερο συχνή όταν χρησιμοποιείται φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη σε αντίθεση με τη μηχανική θρομβοπροφύλαξη. Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής αυξάνεται επίσης σε άτομα με ενεργό καρκίνο λόγω της παραγωγής προπηκτικών χημικών ουσιών (Blom et al., 2005⁹).

Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αναφέρθηκε σε άτομα με μεταστατική νόσο, και ειδικότερα σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος ή του παχέος εντέρου, σύμφωνα με μία μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη, στην οποία περίπου το 2% των ασθενών διαγνώστηκε με ΦΘΕ εντός 2 ετών από τη διάγνωση του καρκίνου. Ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει σε αυξημένο κίνδυνο για τους ασθενείς είναι η παρουσία όγκων με ενεργό πολλαπλασιασμό. Όταν ο καρκίνος βρίσκεται σε ύφεση, ο κίνδυνος ΦΘΕ μειώνεται σημαντικά. Ωστόσο, ο κίνδυνος είναι υψηλότερος αμέσως μετά τη διάγνωση ή όταν ξεκινά για πρώτη φορά η θεραπεία (Chew et al., 2006¹⁰).

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται για μεγάλο διάστημα και που κάνουν κάποιο παρατεταμένο ταξίδι, λόγω της ακινησίας, έχουν αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με ΦΘΕ είχαν μια πρόσφατη νοσηλεία και έως και τα δύο τρίτα της μετανοσοκομειακής ΦΘΕ εμφανίζονται τον πρώτο μήνα

μετά τη νοσηλεία, με το υπόλοιπο να συμβαίνει κατά τους επόμενους τρεις μήνες. Ο κίνδυνος ΦΘΕ διπλασιάζεται σε ασθενείς με ορθοπεδικούς τραυματισμούς που τους εμποδίζουν να κινούν τις αρθρώσεις τους για περισσότερες από 72 ώρες χωρίς χειρουργική επέμβαση (Beam et al., 2009¹¹)

Η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, το τραύμα, η σήψη και η ακινησία, ειδικά ως αποτέλεσμα σοβαρών ιατρικών καταστάσεων, είναι παραδείγματα επίκτητων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με το περιβάλλον. Άλλοι παράγοντες περιλαμβάνουν τα γηρατειά, τον καρκίνο, την παχυσαρκία, την εγκυμοσύνη, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και την κληρονομική θρομβοφιλία. Άλλοι, όπως η χρήση αιμοποιητικών παραγόντων, οι μεταγγίσεις αίματος και η εξωσωματική γονιμοποίηση, έχουν αναφερθεί πιο πρόσφατα (Rogers et al., 2012¹²).

Η εγκυμοσύνη προκαλεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, η οποία βοηθά στην πρόληψη της απώλειας αίματος κατά τον τοκετό. Οι παράγοντες VII, VIII, X, ο παράγοντας von Willebrand και το ινωδογόνο έχουν όλοι ρόλο σε αυτό, ενώ η πρωτεΐνη S, η οποία εμπλέκεται στη σύνθεση πρωτεϊνών, μειώνεται λόγω της επίκτητης αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΦΘΕ τετραπλασιάζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και υπερδιπλασιάζεται τους πρώτους τρεις μήνες μετά τον τοκετό ενώ η συχνότητα της ΠΕ αυξάνεται μετά τον τοκετό (Petiti, 2003¹³)

Ο κίνδυνος ΦΘΕ αυξάνεται κατά τρεις έως τέσσερις κατά τη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας (ιδιαίτερα τους πρώτους τρεις μήνες), μειώνεται μετά και εξαφανίζεται εντελώς όταν διακόπτεται η θεραπεία. Η ορμονική θεραπεία που χορηγείται μετά την εμμηνόπαυση ενέχει συγκρίσιμο αυξημένο κίνδυνο (Lidegaard et al., 2009¹⁴).

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου επίσης αυξάνεται με την ηλικία. Όσοι είναι άνω των 60 ετών έχουν πολύ υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ, ο οποίος αρχίζει να αυξάνεται την τέταρτη και πέμπτη δεκαετία. αυτός ο κίνδυνος πολλαπλασιάζεται λόγω της μείωσης της κινητικότητας που σχετίζεται με την ηλικία και την αύξηση του επιπολασμού του καρκίνου, της παχυσαρκίας και άλλων χρόνιων ασθενειών. Οι ασθενείς με ακραία παχυσαρκία έχουν εξαπλάσιο κίνδυνο ΦΘΕ σε σύγκριση με αυτούς με φυσιολογικό βάρος, και υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος και της ΦΘΕ. Τα παχύσαρκα άτομα έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό ΠΕ, αλλά παραδόξως έχουν χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από τους μη

παχύσαρκους ομολόγους τους. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω των οποίων το αυξημένο σωματικό λίπος και η δραστηριότητα του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος παρέχουν αυτή την προστασία είναι ακόμη άγνωστος (Stein et al., 2011¹⁵).

Η υψηλότερη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η οδός πήξης μπορεί να συμβάλλουν στον υψηλότερο κίνδυνο ΦΘΕ που παρατηρείται σε άτομα με αθηροσκλήρωση και αγγειακή νόσο. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση, αν και αυτή η συσχέτιση περιπλέκεται από συχνές συννοσηρότητες όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία και η υπέρταση (Glynn, Rosner, 2005¹⁶).

Έχοντας βιώσει μια ΦΘΕ στο παρελθόν, εκτός από τους άλλους παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν, αυξάνεται η πιθανότητα να εμφανιστεί η πάθηση ξανά. Σε άτομα με ιδιοπαθή επεισόδια, τα ποσοστά υποτροπής σε μια περίοδο 5 ετών μπορεί να είναι έως και 25% (Hansson et al., 2000¹⁷).

Σε γενικές γραμμές οι επίκτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΠΕ αναφέρονται σε καταστάσεις ή συμπεριφορές που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ΠΕ. Με βάση τα παραπάνω, οι καταστάσεις αυτές συνοψίζονται στα παρακάτω (Anderson, Spencer, 2003¹⁸):

- Την ακινησία: Η παρατεταμένη ακινητοποίηση, όπως η ανάπαυση στο κρεβάτι ή οι πτήσεις μεγάλων αποστάσεων, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων αίματος στα πόδια, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ΠΕ (Anderson, Spencer, 2003¹⁸).
- Τη χειρουργική επέμβαση: Η χειρουργική επέμβαση, ιδιαίτερα η πολύωρη χειρουργική επέμβαση που περιλαμβάνει την κοιλιά, τη λεκάνη ή τα κάτω άκρα, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων αίματος και ΠΕ.
- Τον καρκίνο: Ο καρκίνος, ειδικά όταν είναι μεταστατικός ή προχωρημένος, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων αίματος και ΠΕ.
- Την παχυσαρκία: Η παχυσαρκία σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΠΕ λόγω της αυξημένης πίεσης στις φλέβες στα πόδια και της αυξημένης παραγωγής παραγόντων πήξης.
- Την ορμονική θεραπεία: Τα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστρογόνα και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΕ.
- Την εγκυμοσύνη και την περίοδο μετά τον τοκετό: Η εγκυμοσύνη και η περίοδος μετά τον τοκετό αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων

αίματος και ΠΕ λόγω αλλαγών στους παράγοντες πήξης του αίματος, μειωμένης ροής αίματος και ακινητοποίησης.

- Το κάπνισμα: Το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΠΕ λόγω των επιδράσεων της νικοτίνης στα αιμοφόρα αγγεία και στους παράγοντες πήξης του αίματος.

1.1.4 Κληρονομικοί Παράγοντες Κινδύνου

Ο παράγοντας V Leiden, η μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης (G20210-A), η ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, η ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και η ανεπάρκεια πρωτεΐνης S είναι μόνο μερικές από τις κληρονομικές ασθένειες που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής. Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης κατά πέντε έως δέκα φορές. Ο παράγοντας V Leiden είναι μια πιο κοινή μετάλλαξη που σχετίζεται με υπερπηκτικότητα και σχετίζεται με 5 φορές αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ σε ετεροζυγώτες και 10 φορές σε ομοζυγώτες. Τέλος, το 7% των ατόμων με ΦΘΕ φάνηκε πως έχει μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί την προθρομβίνη, η οποία τριπλασιάζει τον κίνδυνο θρόμβωσης (Turetz, et al., 2018¹⁹).

Σε γενικές γραμμές, οι κληρονομικοί παράγοντες κινδύνου αναφέρονται σε γενετικές καταστάσεις που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης θρόμβων αίματος και ΠΕ. Αυτοί περιλαμβάνουν (Anderson, Spencer, 2003¹⁸):

- Τον παράγοντα V Leiden: Ο παράγοντας V Leiden είναι μια γενετική μετάλλαξη που επηρεάζει τη λειτουργία μιας πρωτεΐνης πήξης του αίματος, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο θρόμβων αίματος και ΠΕ.
- Την μετάλλαξη του γονιδίου προθρομβίνης: Πρόκειται για μια γενετική μετάλλαξη που αυξάνει την παραγωγή μιας πρωτεΐνης πήξης, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβων αίματος και ΠΕ.
- Την ανεπάρκεια αντιθρομβίνης: Η αντιθρομβίνη είναι μια πρωτεΐνη που βοηθά στην πρόληψη των θρόμβων αίματος. Η κληρονομική ανεπάρκεια αντιθρομβίνης αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβων αίματος και ΠΕ.
- Τις ελλείψεις πρωτεΐνης C και S: Οι πρωτεΐνες C και S είναι πρωτεΐνες που βοηθούν στην πρόληψη των θρόμβων αίματος. Οι κληρονομικές ελλείψεις αυτών των πρωτεϊνών αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβων αίματος και ΠΕ.

- Την υπερομοκυστεϊναιμία: Αυτή είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης, ενός αμινοξέος που μπορεί να βλάψει τα αιμοφόρα αγγεία και να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβων αίματος και ΠΕ.

Εικόνα 3: Επίκτητοι και κληρονομικοί παράγοντες κινδύνου³

Genetic risk factors	Acquired risk factors
Antithrombin III deficiency	Advanced age
Protein C deficiency	Obesity
Protein S deficiency	Long haul air travel
Activated Protein C resistance and Factor V Leiden Mutation	Immobilization
Factor II G20210A Mutation:	Major surgery
Hyperhomocysteinemia	Trauma
Increase in Factor VIII Levels	Congestive cardiac failure / Myocardial infraction
Congenital Dysfibrinogenemia	Smoking
Plasminogen deficiency	Stroke
Factor VII deficiency	Malignity/ Chemotherapy
Factor XII deficiency	Central venous catheter
Factor IX increase	Pregnancy/ puerperality
	The use of Oral contraceptives and hormone replacement
	Previous pulmonary emboli and deep vein thrombosis
	Antiphospholipid syndrome
	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
	Medical Conditions requiring hospitalization

³Πηγή: <https://www.semanticscholar.org/paper/1-Risk-Factor-for-Pulmonary-Embolism-Cobanoglu/5172a67cad842af365fa491806fee69cdb8d3436>

Υπάρχουν αρκετοί άλλοι παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΠΕ, όπως (Heit et al., 2002⁷):

- Η Ηλικία: Ο κίνδυνος εμφάνισης ΠΕ αυξάνεται με την ηλικία, ιδιαίτερα μετά την ηλικία των 60 ετών.
- Προηγούμενο ιστορικό θρόμβων αίματος ή ΠΕ: Άτομα που είχαν προηγουμένως εμφανίσει θρόμβους αίματος ή ΠΕ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ξανά αυτές τις καταστάσεις.

- Καρδιακές παθήσεις: Ορισμένοι τύποι καρδιακών παθήσεων, όπως η κολπική μαρμαρυγή, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων αίματος και ΠΕ.
- Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου: Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, όπως η νόσος του Crohn ή η ελκώδης κολίτιδα, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβων αίματος και ΠΕ.
- Χρόνια νεφρική νόσο: Η χρόνια νεφρική νόσος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβων αίματος και ΠΕ λόγω αλλαγών στην παραγωγή και συγκέντρωση των παραγόντων πήξης του αίματος.

1.2 Βαρύτητα νόσου σε οικονομικό επίπεδο, επίπεδο υγείας, θνησιμότητα κτλ

Υπάρχουν 10 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής ετησίως, με αποτέλεσμα σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, και εντοπίζονται έως και 600.000 περιπτώσεις ΦΘΕ ετησίως, οδηγώντας σε έως και 100.000 θανάτους. Δεδομένου ότι η ΦΘΕ συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα ή δεν αναγνωρίζεται μετά τον θάνατο, ο πραγματικός επιπολασμός είναι πιθανό να είναι υψηλότερος από τους 117 ανά 100.000 που υπολογίζεται στις Ηνωμένες Πολιτείες. Στις ΗΠΑ, με βάση τα δεδομένα εσωτερικών ασθενών, διαπιστώνεται ότι ο αριθμός των νοσηλειών με ΠΕ έχει αυξηθεί από περίπου 60.000 το 1993 (ή 23 ανά 100.000) σε περισσότερους από 202.000 το 2012 (ή 65 ανά 100.000) (Smith et al., 2016²⁰).

Εικόνα 4: Χαρακτηριστικά ασθενών με πνευμονική εμβολή⁴

Table 1 Patients' characteristics at baseline

Baseline, %	Total N= 1399	Active cancer		Baseline, %	Total N= 1399	Active cancer	
		No, N= 1279	Yes, N= 120			No, N= 1279	Yes, N= 120
Age, years, mean (SD)	62.3 (17.1)	61.8 (17.4)	67.2 (11.5)*	Comorbidities			
Male	53.2	52.4	61.7	Active cancer	8.6	0	100
BMI, mean (SD)	28.16 (6.0)	28.4 (5.9)	25.7 (5.5)*	Hypertension	46.3	46.6	43.3
Highest graduation				Congestive heart failure	5.9	5.9	6.7
Primary school	32.0	31.7	35	Vascular disease	7.1	6.8	10*
Secondary school	41.8	41.9	40.8	Dyslipidemia	26.4	26.2	28.3
Above	21.9	22.1	20	Diabetes	11.2	10.8	15
Marital status				Chronic venous insufficiency	14.2	14.5	10.8
Single	14.2	16.0	9.2	Renal disease	6.4	6.7	4.2
Married/living as married	62.2	61.2	72.5	Liver disease	2.6	2.0	9.2*
Separated/divorced	5.3	5.7	0.8	Chronic respiratory disease	10.7	10.3	15
Widowed	14.4	14.4	15	Arthritis	6.0	6.3	2.5
Other	1.2	1.3	0	Bone fracture/soft tissue trauma	10.0	10.3	5.8
Country				Lower extremity paralysis	1.1	1.2	0
France	25.2	25.5	21.7	Thrombophilia	5.1	5.5	0.8*
DACH	17.2	18.3	5.8	Cardiovascular disease	16.8	16.7	18.3
Italy	23.7	22.7	35*	Alcohol use	15.6	16.3	7.5*
Spain	23.4	22.4	34.2*	Smoking history	33.1	32.0	45.8*
UK	10.5	11.2	3.3	Risk factors (within past 3 month or ongoing)			
Previous clinical event (within 3 yr. prior to enroll.)				Prolonged immobilization	17.8	17.9	16.7
Myocardial infarction	3.7	3.8	3.3	> 5 day in bed	11.8	11.5	15
Coronary artery disease	3.8	3.8	3.3	Varicose veins	17.5	18.2	10
Percutaneous coronary intervention	2.4	2.4	2.5	Major surg. or trauma	14.0	13.9	15
Atrial fibrillation	4.7	4.5	7.5	PH symptoms present			
Transient ischemic attack	2.65	2.66	2.5	Dyspnea	75.6	76.2	70*
Stroke	2.7	2.8	1.7	Chest pain	45.5	47.2	28.3*
Bleeding event	4.2	4.0	6.7	Cough	16.8	16.7	18.3
Clinical factors				Hemoptysis	3.4	3.6	1.7
Previous VTE event	20.2	20.9	13.3	Syncope	8.2	8.3	6.7
With concomitant DVT	46.5	45.5	57.5*	Palpitations	7.9	7.7	9.2
Provoked	27.5	27.3	30	Fever	7.8	7.9	6.7
Baseline treatment				Cyanosis	2.2	2.1	3.3
Use of heparin	85.4	85.4	84.9	Tachypnea	16.2	16.0	17.5
Use of VKA	57.4	61.5	13.5*	Tachycardia	16.7	16.4	19.2
Use of NOACs	21.2	22.7	5.9*	Cardiogenic shock	1.5	1.4	2.5
				Others	7.6	8.0	3.3

DACH Austria, Switzerland, and Germany; VTE venous thromboembolism; DVT deep vein thrombosis; VKA vitamin K antagonists; NOAC non-VKA oral anticoagulants

*Difference between the groups with/without active cancer reached statically significant level $p < 0.05$

⁴ Πηγή: Chuang et al. (2019)

Αν και η συχνότητα των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την ΠΕ (όπως η γήρανση του πληθυσμού και ο επιπολασμός των ιατρικών συννοσηροτήτων) είναι

σε άνοδο, η παρατηρούμενη αύξηση της επίπτωσης παρά τα μειωμένα ποσοστά θνησιμότητας αντανakλά πιθανότατα την αυξανόμενη χρήση της πιο ευαίσθητης διαγνωστικής μεθόδου της αξονικής αγγειογραφίας. Οι ηλικιωμένοι επηρεάζονται δυσανάλογα από ΦΘΕ, με ποσοστά επίπτωσης τρεις φορές μεγαλύτερα σε άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών από ό,τι σε άτομα ηλικίας 45-69 ετών και πάλι τρεις φορές υψηλότερα σε άτομα ηλικίας 20-44 ετών. Η ΦΘΕ είναι πιο συχνή σε ηλικιωμένους. Αν και δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για τον επιπολασμό της ΦΘΕ ανά φύλο, ορισμένες έρευνες δείχνουν μεγαλύτερο επιπολασμό στους άνδρες. Εντός 30 ημερών μετά από ένα περιστατικό ΦΘΕ, το ποσοστό θνησιμότητας είναι 10%, αυξάνεται στο 15% σε τρεις μήνες και στο 20% σε ένα χρόνο (Naess et al., 2007²¹).

Υπάρχουν πραγματικές κοινωνικοοικονομικές συνέπειες από την ΠΕ. Από οικονομικής άποψης, οι άμεσες ιατρικές δαπάνες που συνδέονται με τη θεραπεία μπορεί να είναι υψηλές. Τα ιατρικά έξοδα μπορεί να περιλαμβάνουν αυτά για νοσηλεία, διαγνωστικές διαδικασίες και συνταγογραφούμενα φάρμακα. Οι έμμεσες δαπάνες, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας παραγωγικότητας και των χαμένων εργάσιμων ημερών, μπορεί επίσης να αυξηθούν σε μεγάλο ποσό. Το προβλεπόμενο ετήσιο κόστος της θεραπείας για ΠΕ στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι περίπου 7 δισεκατομμύρια δολάρια (Dasta et al., 2015²²).

Οι πνεύμονες και η καρδιά είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στην ΠΕ. Η πνευμονική υπέρταση, στην οποία η πίεση στις αρτηρίες που τροφοδοτούν τους πνεύμονες είναι πολύ υψηλή, μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με ΠΕ είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν επαναλαμβανόμενους θρόμβους αίματος, οι οποίοι μπορεί να έχουν θανατηφόρες επιπτώσεις.

Τα ποσοστά θανάτου από ΠΕ μπορεί να κυμαίνονται από χαμηλά έως υψηλά, ανάλογα με το πόσο σοβαρή είναι η ασθένεια. Έως και 30 τοις εκατό των ατόμων με ΠΕ που δεν λαμβάνουν θεραπεία εντός των πρώτων λίγων μηνών μετά τη διάγνωση έχει αποδειχθεί ότι πεθαίνουν. Αλλά τα ποσοστά θνησιμότητας μπορούν να μειωθούν δραστικά με έγκαιρη και κατάλληλη φροντίδα. Οι θρόμβοι αίματος μπορούν να διαλυθούν και να αποφευχθούν μελλοντικά μπλοκαρίσματα με τη χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων και θρομβολυτικής θεραπείας, η οποία μπορεί να σώσει ζωές (Anderson, Spenser, 2003¹⁸).

Σημαντικές επιπτώσεις στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να προκύψουν από την ΠΕ, εκτός από τις προφανείς επιπτώσεις της στους ασθενείς. Η

τεχνογνωσία και οι πόροι, συμπεριλαμβανομένων των απεικονιστικών εξετάσεων και των έμπειρων ατόμων, είναι απαραίτητα για τη διάγνωση και τη θεραπεία της ΠΕ. Ως αποτέλεσμα, τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, ειδικά εκείνα σε περιοχές με χαμηλούς πόρους, μπορούν να υποστούν μεγάλη πίεση. Ο οικονομικός αντίκτυπος της ΠΕ στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και στα άτομα μπορεί να είναι ουσιαστικός. Όταν απαιτείται νοσηλεία ή/και χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία της ΠΕ, το κόστος μπορεί να αυξηθεί σημαντικά. Μπορεί να προκύψουν πρόσθετα ιατρικά έξοδα ως αποτέλεσμα μακροπρόθεσμων συνεπειών που σχετίζονται με το ΠΕ, όπως η επίμονη πνευμονική υπέρταση και οι επαναλαμβανόμενοι θρόμβοι αίματος (Peacock, Singer, 2019²³).

Όσον αφορά την υγεία των ασθενών, η ΠΕ μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής τους. Οι δυσκολίες στην αναπνοή, η ενόχληση στο στήθος και ο επίμονος βήχας είναι όλα συμπτώματα που μπορούν να εμποδίσουν τον ασθενή να ζήσει μια φυσιολογική ζωή. Οι μακροπρόθεσμες συνέπειες από την ΠΕ, όπως η χρόνια θρομβοεμβολική νόσος, μπορούν επίσης να έχουν αρνητική επίδραση στην υγεία του ασθενούς. Απαιτείται εστίαση στην πρόληψη. Η ακινησία, η χειρουργική επέμβαση και η παρατεταμένη ανάπαυση στο κρεβάτι είναι όλοι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για ΠΕ. Οι επιπτώσεις της μπορούν να μειωθούν με τον εντοπισμό και τη θεραπεία αυτών των παραγόντων κινδύνου (Keller et al., 2019²⁴).

Καλύτερα αποτελέσματα και λιγότερο σοβαρές περιπτώσεις ΠΕ μπορούν να επιτευχθούν με έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Τα αντιπηκτικά φάρμακα, η θρομβολυτική θεραπεία και οι χειρουργικές θεραπείες όπως η εμβολεκτομή είναι όλες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή σε άτομα υψηλού κινδύνου και η πρώιμη κινητοποίηση μετά από χειρουργική επέμβαση αποτελούν μέτρα πρόληψης που μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση του επιπολασμού της ΠΕ (Keller et al., 2019²⁴).

Συμπερασματικά, η ΠΕ μπορεί να έχει εκτεταμένες επιπτώσεις στην οικονομία, στην υγεία και στα ποσοστά θνησιμότητας ανάλογα με τη βαρύτητά της. Προκειμένου να

μειωθεί ο αντίκτυπος της ΠΕ και να αυξηθούν τα αποτελέσματα των ασθενών, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας. Το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης στο σύνολό του πρέπει να κάνει το καθήκον του για να διασφαλίσει ότι υπάρχουν τα απαραίτητα εργαλεία και γνώσεις για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος. Για την αποτελεσματική καταπολέμηση της ΠΕ, οι ερευνητές και οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να συνεχίσουν τη μελέτη της πάθησης και την ευαισθητοποίηση του κοινού για τις επιπτώσεις της.

1.3 Η σημασία της κατανόησης της ΠΕ και της επιδημιολογίας της

Η γνώση της επιδημιολογίας της ΠΕ μπορεί να βοηθήσει στον έγκαιρο εντοπισμό, την πρόληψη και τη διαχείριση αυτής της πάθησης παρέχοντας πληροφορίες για τον επιπολασμό και τους παράγοντες κινδύνου.

Ο επιπολασμός της ΠΕ ποικίλλει ευρέως μεταξύ γεωγραφικών περιοχών και δημογραφικών ομάδων. Εκείνοι με υψηλότερο κίνδυνο για ΠΕ περιλαμβάνουν τους ηλικιωμένους, εκείνους με προϋπάρχουσες ασθένειες και εκείνους με οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης ή ανωμαλίες πήξης. Οι καρκινοπαθείς και όσοι υποβάλλονται σε σοβαρές επεμβάσεις έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ΠΕ. Η αναγνώριση αυτών των πληθυσμών σε κίνδυνο και η ανάπτυξη αποτελεσματικών προληπτικών προσπαθειών απαιτεί κατανόηση της επιδημιολογίας της (Kroger et al., 2012²⁵).

Λόγω του υψηλού κόστους της διάγνωσης, της θεραπείας και της μακροχρόνιας φροντίδας, η ΠΕ επιβαρύνει σημαντικά την οικονομία. Επιπλέον, η νοσηρότητα και ο θάνατος που σχετίζονται με την ΠΕ μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια παραγωγικότητας και υψηλότερα έξοδα υγειονομικής περίθαλψης. Οι επαγγελματίες της υγειονομικής περίθαλψης και οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής μπορούν να κατανείμουν καλύτερα τους πόρους και να αναπτύξουν πιο οικονομικά αποτελεσματικά μέτρα πρόληψης και διαχείρισης για την ΠΕ, εάν έχουν βαθύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας της νόσου (Kroger et al., 2012²⁵).

Η χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και η πνευμονική υπέρταση είναι όλες σοβαρές επιπλοκές που συνδέονται με την ΠΕ. Η καθημερινή ύπαρξη και η ποιότητα ζωής του ασθενούς μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από αυτές τις διαταραχές για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αυτοί οι κίνδυνοι για την υγεία μπορούν να αποφευχθούν ή να

μετριαστούν μέσω της έγκαιρης αναγνώρισης και θεραπείας της. Η θεραπεία της ΠΕ έχει προχωρήσει χάρη σε βελτιωμένους τρόπους διάγνωσης και φροντίδας. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν κενά στις γνώσεις μας για την επιδημιολογία και τους παράγοντες κινδύνου της. Για να κατανοήσουμε καλύτερα ποιοι κινδυνεύουν και πώς να τους προστατεύσουμε, χρειαζόμαστε επιπλέον μελέτη (Huang et al., 2014²⁶).

Συνοψίζοντας, η ΠΕ είναι μια δυνητικά θανατηφόρα πάθηση που πρέπει να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί αμέσως. Προκειμένου να εντοπιστούν πληθυσμοί υψηλού κινδύνου, να εφαρμοστούν κατάλληλες προληπτικές πρωτοβουλίες και να καθιερωθούν οικονομικά αποδοτικές τεχνικές διαχείρισης της ΠΕ, η γνώση της επιδημιολογίας της νόσου είναι απαραίτητη. Οι επαγγελματίες της υγειονομικής περίθαλψης και οι πολιτικοί μπορούν να κατανείμουν καλύτερα τους πόρους και να επινοήσουν πιο αποτελεσματικές θεραπείες εάν έχουν μια βαθύτερη κατανόηση των οικονομικών και υγειονομικών προεκτάσεων της. Για την καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας της ΠΕ και την ανάπτυξη καλύτερων στρατηγικών για την πρόληψη και τη θεραπεία της, απαιτείται περαιτέρω μελέτη.

1.4 Σκοπός της εργασίας

Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι να τον εξετάσει τον επιπολασμό της ΠΕ στην Ελλάδα, σε αντιπαράθεση με τα διεθνή επιδημιολογικά δεδομένα. Επιπρόσθετα, η εργασία στοχεύει στον εντοπισμό ερευνητικών κενών στον τομέα της ΠΕ, επισημαίνοντας τομείς όπου απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.

Δευτερευόντως η παρούσα εργασία επιδιώκει να ενισχύσει την ευαισθητοποίηση και τη γνώση των επαγγελματιών υγείας και της ευρύτερης επιστημονικής κοινότητας αναφορικά με την έγκαιρη διάγνωση και αποφυγή υποδιάγνωσης. Η κατανόηση της σοβαρότητας της ΠΕ από οικονομικής πλευράς, υγείας και θνησιμότητας προοπτική τονίζει την επείγουσα ανάγκη για αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης και διαχείρισης.

Η εργασία τονίζει επίσης τη σημασία της κατανόησης της επιδημιολογίας της ΠΕ. Διερευνώντας την επικράτηση και τον αντίκτυπο του στην Ευρώπη, στοχεύουμε να παρέχουμε μια ευρύτερη προοπτική για το μέγεθος του προβλήματος, εντοπίζοντας τάσεις και μοτίβα που μπορούν να συμβάλλουν σε στοχευμένες παρεμβάσεις. Επιπλέον, η εστίαση στον επιπολασμό και τον αντίκτυπο της στην Ελλάδα επιτρέπει τη βαθύτερη κατανόηση της πάθησης σε ένα συγκεκριμένο περιφερειακό πλαίσιο, επιτρέποντας στους επαγγελματίες υγείας και τους υπεύθυνους

χάραξης πολιτικής να προσαρμόσουν στρατηγικές που αντιμετωπίζουν τοπικές προκλήσεις και βελτιστοποιούν τη φροντίδα των ασθενών.

Τέλος, η παρούσα εργασία στοχεύει στον εντοπισμό ερευνητικών κενών. Αναγνωρίζοντας τομείς όπου η γνώση είναι περιορισμένη ή ελλιπής, ελπίζουμε να τονώσουμε περαιτέρω την έρευνα και να εμπνεύσουμε μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες. Αυτά τα ερευνητικά κενά καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα θεμάτων, συμπεριλαμβανομένης της παθοφυσιολογίας, της διαστρωμάτωσης κινδύνου, των αποτελεσμάτων της θεραπείας και της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης της ΠΕ. Η αντιμετώπιση αυτών των κενών θα συμβάλλει στην πρόοδο της έρευνας για την ΠΕ, οδηγώντας τελικά σε βελτιωμένες προσεγγίσεις πρόληψης, διάγνωσης και διαχείρισης.

Συνοπτικά, ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι να παρέχει μια ολοκληρωμένη επισκόπηση της ΠΕ, των παραγόντων κινδύνου, της σοβαρότητάς της και της σημασίας της κατανόησης της επιδημιολογίας της. Εξετάζοντας τον επιπολασμό και τον αντίκτυπο της ΠΕ στην Ευρώπη και την Ελλάδα και εντοπίζοντας ερευνητικά κενά, στοχεύουμε να ενισχύσουμε την υπάρχουσα βάση γνώσεων και να τονώσουμε περαιτέρω ερευνητικές προσπάθειες στον τομέα της ΠΕ.

Κεφάλαιο 2: Κυρίως θέμα

2.1 Επιπολασμός και επίπτωση της ΠΕ παγκοσμίως

Σε χώρες υψηλού εισοδήματος, η συχνότητα της ΠΕ έχει αυξηθεί σταθερά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Στις περισσότερες χώρες, αυτό το εύρημα μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την αύξηση του προσδόκιμου ζωής, ιδιαίτερα μεταξύ ασθενών με παθήσεις που προδιαθέτουν σε ΦΘΕ, όπως ο καρκίνος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και τα αυτοάνοσα νοσήματα. Εκτός από την ευρεία υιοθέτηση επικυρωμένων διαγνωστικών αλγορίθμων, την αυξημένη ευαισθητοποίηση, το χαμηλότερο όριο κλινικής υποψίας και την ευρεία χρήση της αξονικής πνευμονικής αγγειογραφίας, πρόσθετοι παράγοντες συμβάλλουν σε αυτή την τάση (Huisman et al., 2018²⁷).

Αντίθετα, τόσο το ποσοστό ενδονοσοκομειακών θανάτων που σχετίζεται με την ΠΕ όσο και η τυποποιημένη για την ηλικία θνησιμότητα από ΠΕ δεκατρία τοις εκατό έχουν μειωθεί τα τελευταία χρόνια, πιθανώς ως αποτέλεσμα της αύξησης του

ποσοστού των περιπτώσεων «χαμηλού κινδύνου» που διαγιγνώσκονται και τη βελτίωση της διαχείρισης της ΠΕ (Huisman et al., 2018²⁷).

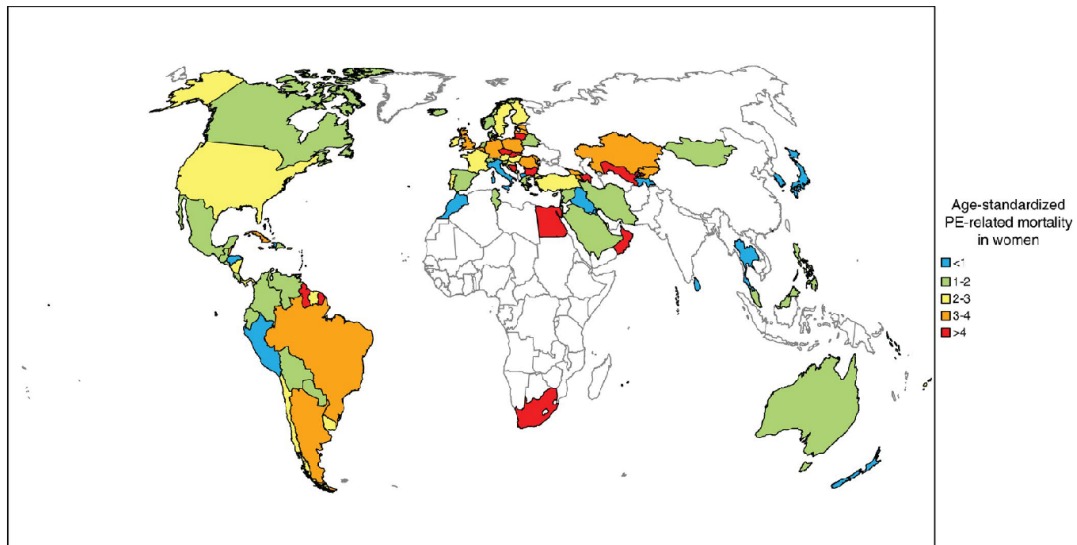
Αυτή η τάση είναι παράλληλη με τις βελτιώσεις στην παγκόσμια υγεία, όπως μετρώνται με τυποποιημένα ως προς την ηλικία, προσαρμοσμένα ως προς την αναπηρία έτη ζωής. Παρά αυτές τις ενθαρρυντικές τάσεις, η ΠΕ που σχετίζεται με την αιμοδυναμική αστάθεια συνδέεται με υψηλά ποσοστά ενδονοσοκομειακής και πρώιμης θνησιμότητας. Ιδιαίτερα ευάλωτες είναι οι έγκυες και οι γυναίκες μετά τον τοκετό και οι παχύσαρκοι ασθενείς, για τους οποίους υπάρχει έλλειψη στοιχείων υψηλής ποιότητας που να υποστηρίζουν κλινικές αποφάσεις (Hobohm et al., 2020²⁸).

Σε μια από τις λίγες ολοκληρωμένες ανασκοπήσεις αναφορικά με την παγκόσμια θνησιμότητα που σχετίζεται με την ΠΕ, σε 123 κράτη που καλύπτουν >2,6 δισεκατομμύρια του γενικού πληθυσμού στην Ευρώπη, Βόρεια και Νότια Αμερική, Ανατολική Μεσόγειος, Ειρηνικός, Νοτιοανατολική Ασία και Αφρική αναδείχθηκαν τα παρακάτω δεδομένα.

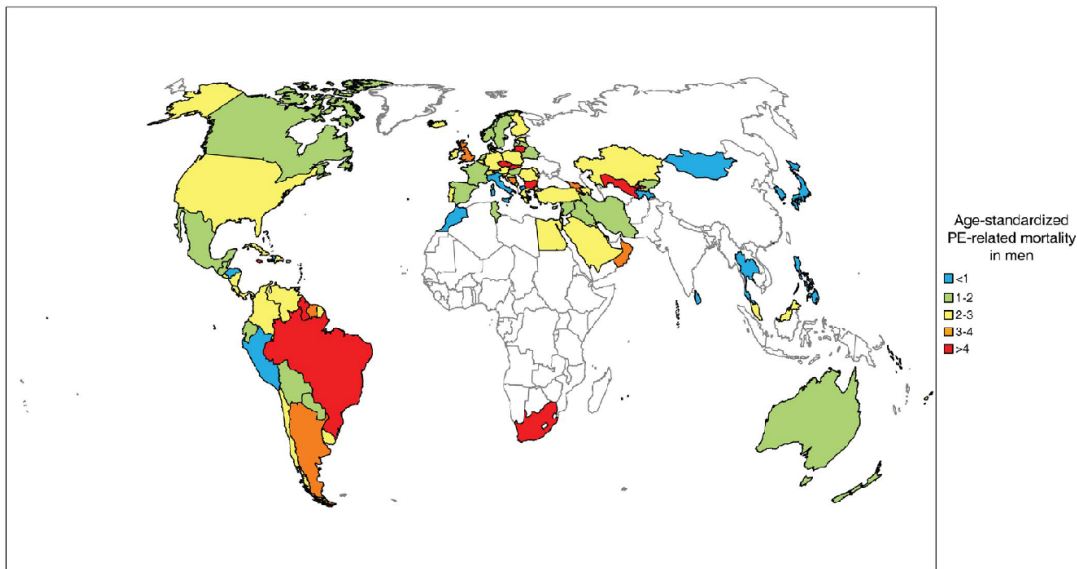
Πρώτον, υπήρχε σημαντική ετερογένεια στους αναφερόμενους θανάτους, κάτι που είναι απίθανο να εξηγηθεί αποκλειστικά από κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, τις πρακτικές διαχείρισης ή την επικράτηση παραγόντων κινδύνου. Αυτό σημαίνει ότι οι διαφορές στην αξιοπιστία αναφοράς των αιτιών θανάτου είναι πιθανές και θα πρέπει να ληφθούν υπόψη (Barco et al., 2021²⁹).

Αυτές οι παραλλαγές μπορεί να αποδοθούν σε διαφορετικές διοικητικές πρακτικές ή στις διαγνωστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται σε κάθε χώρα. Ως εκ τούτου, δικαιολογούνται οι προσπάθειες για συστηματική και συνεπή αναφορά της θνησιμότητας που σχετίζεται με τη ΦΘΕ, για παράδειγμα, στο πλαίσιο της πρωτοβουλίας Global Burden of Disease. Όχι μόνο στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες (Barco et al., 2020²⁹), αλλά και σε άλλες γεωγραφικές περιοχές, οι νεαρές γυναίκες χάνονται από ΠΕ σε υψηλότερο ποσοστό από τους άνδρες ομολόγους τους. Αυτή η εκτεταμένη ανισότητα απαιτεί εξειδικευμένη έρευνα και εξατομικευμένες συστάσεις σχετικά με τις πιο αποτελεσματικές στρατηγικές και μεθόδους για την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία της ΦΘΕ κατά την κύηση, τη μητρότητα και τον τοκετό. Ένα αυξανόμενο ποσοστό παχύσαρκων ασθενών και η ευρεία χρήση του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού χαπιού, ειδικά σε χώρες με υψηλά εισοδήματα, μπορεί να βοηθήσει να εξηγηθούν εν μέρει αυτά τα ευρήματα (Barco et al., 2021²⁹).

Εικόνα 5: Τυποποιημένη για την ηλικία θνησιμότητα που σχετίζεται με την πνευμονική εμβολή στις γυναίκες⁵



Εικόνα 6: Τυποποιημένη για την ηλικία θνησιμότητα που σχετίζεται με την πνευμονική εμβολή στους άντρες⁶



⁵Πηγή:Marco et al.(2021)

⁶Πηγή:Ό.π.

Τρίτον, η θνησιμότητα από ΠΕ ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των ηλικιωμένων ενηλίκων τόσο σε πολιτείες υψηλού όσο και χαμηλού εισοδήματος, υπογραμμίζοντας την έλλειψη μελετών υψηλότερης ποιότητας για τη διαχείριση της θρόμβωσης στους ηλικιωμένους (Barco et al., 2021²⁹). Εκτός από την ανακούφιση του βάρους της θνησιμότητας που σχετίζεται με ΦΘΕ, οι εκτεταμένες βελτιώσεις στη διαχείριση της ΦΘΕ θα ωφεληθούν επίσης τους επιζώντες της ΦΘΕ με μακροχρόνιους περιορισμούς και συμπτώματα γνωστά συλλογικά ως «μεταθρομβωτικό σύνδρομο» (Klok, Barko, 2010³⁰).

Ελλείπει δεδομένων από εθνικές εκθέσεις και παγκόσμιες επιδημιολογικές μελέτες, πραγματοποιήθηκε μια συγχρονική ανάλυση της βάσης δεδομένων θνησιμότητας του ΠΟΥ για να παρέχουμε μια συνολική επισκόπηση των πρόσφατων πληροφοριών θνησιμότητας που σχετίζονται με την ΠΕ (Barco et al., 2021²⁹).

Όπως είχε παρατηρηθεί προηγουμένως, η παγκόσμια προσέγγισή αντιμετώπισε την έλλειψη δεδομένων από πολλές χώρες χαμηλού εισοδήματος. Σε περιοχές που περιείχαν υψηλό ποσοστό εθνών χαμηλού ή χαμηλότερου μεσαίου εισοδήματος, τα δεδομένα ήταν σταθερά σπάνια. ή ξεπερασμένα. Αυτό το ζήτημα αντανakλά την έλλειψη διαθέσιμων πόρων, όχι μόνο για επιστημονικές πρωτοβουλίες και συλλογή δεδομένων, αλλά και για τη διοίκηση της υγειονομικής περίθαλψης σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (Bhalla et al., 2010³¹).

Οι θάνατοι από ΠΕ συμβαίνουν σε διαφορετικές ηλικίες σε κράτη με διαφορετικά επίπεδα ευμάρειας. Σε κράτη με υψηλό κατά κεφαλήν εισόδημα, η συμβολή της ΠΕ στο σύνολο των θανάτων είναι συχνά μεγαλύτερη μεταξύ των ατόμων ηλικίας 20 έως 49 ετών και των δύο φύλων. Αντίθετα, στις χώρες χαμηλού εισοδήματος, είναι πιο διαδεδομένο μεταξύ των ηλικιωμένων ατόμων, ιδιαίτερα των ανδρών. Ένα παρατεταμένο προσδόκιμο ζωής σε χώρες με υψηλά εισοδήματα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερο επιπολασμό συννοσηροτήτων, όπως ο καρκίνος ή οι καρδιαγγειακές παθήσεις, οι οποίες συμβάλλουν στη θνησιμότητα περισσότερο από την ΠΕ και λειτουργούν ως ανταγωνιστικός κίνδυνος. Στις χώρες χαμηλού εισοδήματος, οι κύριες αιτίες θνησιμότητας είναι οι λοιμώδεις ασθένειες, οι μαιευτικές και νεογνικές παθήσεις και οι τραυματισμοί. Μόνο οι ηλικιωμένοι επιζώντες εκτίθενται σε μη μεταδοτικές ασθένειες όπως η ΦΘΕ (Barco et al., 2021²⁹). Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί οι ηλικιωμένοι έχουν το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από ΠΕ. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, οι μη μεταδοτικές ασθένειες

έχουν αντικαταστήσει τις μολυσματικές ασθένειες ως την κύρια αιτία θνησιμότητας και αναπηρίας σε χώρες χαμηλού εισοδήματος. Το 2019, οι μη μεταδοτικές ασθένειες και τα χρόνια ζωής με αναπηρία αντιπροσώπευαν περισσότερο από το ήμισυ της επιβάρυνσης της νόσου σε κάποιες χώρες. Ως αποτέλεσμα, απαιτείται αυξημένη παγκόσμια εστίαση στη ΦΘΕ (GBD, 2019³²).

Συμπερασματικά, η ετερογένεια της αναφοράς θνησιμότητας που σχετίζεται με την ΠΕ στη βάση δεδομένων του ΠΟΥ απαιτεί αυξημένες προσπάθειες για συστηματική και ομοιόμορφη κάλυψη της θνησιμότητας για συγκεκριμένες ασθένειες. Δεδομένου ότι η ΦΘΕ πληροί όλα τα κριτήρια του δείκτη Global Burden Disease¹, υπάρχει ένα επιτακτικό επιχείρημα ότι η ΠΕ θα πρέπει να αναφέρεται παγκοσμίως ως αιτία θνησιμότητας. Αυτή η σε μεγάλο βαθμό αποτρέψιμη ασθένεια είναι πιθανό να έχει χαμηλότερο παγκόσμιο βάρος εάν αφιερωθεί περισσότερη έρευνα στην εφαρμογή βελτιστοποιημένων στρατηγικών πρόληψης, διάγνωσης και θεραπείας.

2.2 Επιπολασμός και επίπτωση της ΠΕ στην Ευρώπη

Με βάση τις ευρωπαϊκές μελέτες οι εμπειρικές εκτιμήσεις των ποσοστών επίπτωσης της ΠΕ κυμαίνονται από 0,15 ανά 1000 πληθυσμού ετησίως στην Ισπανία, 0,189 στην Ιταλία, 0,342 στο Ηνωμένο Βασίλειο, 0,50 στη Νορβηγία, 0,51 στη Δανία και 0,60 στη Γαλλία. Τα ποσοστά διαφέρουν εν μέρει με βάση το πλαίσιο της μελέτης και την ηλικία του πληθυσμού της μελέτης (Willich et al., 2018³³). Σε αντίθεση με τις μελέτες πληθυσμιακού χαρακτήρα, ένα επιδημιολογικό μοντέλο με βάση τη συχνότητα υπολόγισε το ποσοστό επίπτωσης ΠΕ σε 0,95 ανά 1000 πληθυσμούς ετησίως και η ετήσια επίπτωση συμβάντων ΠΕ στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) σχεδόν στο ένα τρίτο του εκατομμυρίου (Cohen et al., 2007³⁴).

Η φλεβική θρομβοεμβολή σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα. Η ΦΘΕ μπορεί να εμφανιστεί ανεξάρτητα ή ως επιπλοκή κακοήθειας, ιατρικών καταστάσεων ή χειρουργικών επεμβάσεων. Υπάρχουν ελάχιστες δημοσιεύσεις για το βάρος της ΦΘΕ στην Ευρώπη. Με βάση δεδομένα από έξι ευρωπαϊκές χώρες, μια μελέτη μοντελοποίησης που δημοσιεύτηκε υπολόγισε ότι

434.723 συμβάντα ΠΕ και 610.138 συμβάντα μεταθρομβωτικού συνδρόμου (PTS) συμβαίνουν ετησίως στην ΕΕ. Ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με ΦΘΕ στην ΕΕ υπολογίστηκε σε 543.454 ετησίως. Χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο το οποίο αναφέρθηκε σε παρόμοια μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες (Mahan et al., 2012³⁵), το ετήσιο κόστος ΦΘΕ για την ΕΕ κυμαίνεται από 1,5 έως 13,2 δισεκατομμύρια ευρώ, ενώ το κόστος που μπορεί να αποφευχθεί κυμαίνεται από 0,5 έως 7,3 δισεκατομμύρια ευρώ (Willich et al., 2018³³).

Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης των 12 μηνών, η πλειονότητα των ασθενών (88,9%) επισκέφθηκαν έναν γιατρό κατά μέσο όρο 7,5 φορές. Ο γιατρός που προσέλαβε ο ασθενής και ο γενικός ιατρός ήταν από τους ανθρώπους που δέχθηκαν τις περισσότερες επισκέψεις από ασθενείς που είχαν τουλάχιστον μία επίσκεψη σε γιατρό (51,9% και 58,8%, αντίστοιχα). Συγκριτικά, πραγματοποιήθηκαν σχετικά λίγες επισκέψεις σε ιδρύματα σχετικά με τη ΦΘΕ ή άλλους επαγγελματίες υγείας. Στη Γαλλία, το 87,5% και το 84,2% των ασθενών που είχαν τουλάχιστον μία επίσκεψη σε γιατρό επισκέφτηκαν τους Γενικούς Ιατρούς τους, υποδεικνύοντας ότι οι Γενικοί Ιατροί μπορεί να διαδραματίσουν σχετικά μεγαλύτερο ρόλο στη διαχείριση των ασθενών με ΠΕ σε αυτές τις χώρες σε σύγκριση με άλλες χώρες. Επιπλέον, οι ενεργοί καρκινοπαθείς δεν υποβλήθηκαν σε περισσότερες ιατρικές επισκέψεις που σχετίζονται με ΦΘΕ από τους μη καρκινοπαθείς. Συγκεκριμένα, το 6,0% του συνολικού ερευνητικού δείγματος δεν είχε επισκέψεις στο ιατρείο κατά τη διάρκεια της 12μηνιαίας περιόδου παρακολούθησης και το ποσοστό ήταν ακόμη υψηλότερο σε ορισμένες χώρες (15,1% στην Ιταλία και 11,1% στο Ηνωμένο Βασίλειο) (Willich et al., 2018³³).

Το 72,2% αυτών των ατόμων επέστρεψε στην εργασία μέχρι το τέλος της 12μηνιαίας περιόδου παρακολούθησης. Ενώ δεν υπήρχε στατιστική διαφορά στο ποσοστό επιστροφής στην εργασία μεταξύ των χωρών (79,3% στις χώρες κεντρικής Ευρώπης και σε 62,2% στο ΗΒ), η υποομάδα του ενεργού καρκίνου είχε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό (27,8%) από την ομάδα χωρίς καρκίνο. Μέχρι την 60η ημέρα, περισσότερο από το πενήντα τοις εκατό του πληθυσμού της μελέτης είχε επιστρέψει στην εργασία. Επιπλέον, μεταξύ των ασθενών που επέστρεψαν στην εργασία τους, το 35,3% ανέφερε μειωμένες ώρες εργασίας κατά την αρχική τους επιστροφή, συμπληρώνοντας κατά μέσο όρο 23 ώρες την εβδομάδα για 3,1 εβδομάδες. Για το τρέχον επίπεδο απασχόλησης, το 27,8% (76/273) των ερωτηθέντων ανέφερε μειωμένες ώρες εργασίας, κατά μέσο όρο 27 ώρες την εβδομάδα για 4,2 εβδομάδες.

Οι μέσες εβδομαδιαίες ώρες εργασίας ήταν 37,6 (Willich et al., 2018³³).

Η μελέτη εξέτασε επίσης την επιβάρυνση της ΠΕ στην Ευρώπη όσον αφορά τη χρήση των πόρων υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζονται με τη ΦΘΕ και την επιστροφή στην εργασία και διαπίστωσε ότι ένας αριθμός παραγόντων διέφερε σημαντικά.

Το ποσοστό επανεισαγωγής στο νοσοκομείο και η διάρκεια παραμονής που σχετίζεται με τη ΦΘΕ διέφεραν σημαντικά μεταξύ των χωρών. Σε χώρες της κεντρικής Ευρώπης και στη Γαλλία, οι γενικοί ιατροί διαχειρίζονταν ασθενείς με ΠΕ πιο συχνά από ό,τι σε άλλες χώρες. Τα αποτελέσματα της παλινδρόμησης επιβεβαίωσαν τη διακύμανση στη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο μεταξύ των χωρών. Οι ασθενείς με ενεργό καρκίνο υποβλήθηκαν κυρίως σε θεραπεία με ηπαρίνη, ενώ σε ασθενείς χωρίς ενεργό καρκίνο χορηγήθηκαν συνδυασμοί ηπαρίνης, VKA και NOACs. Το 60% των εργαζομένων ασθενών επέστρεψε στην εργασία του μέσα σε ένα μήνα, ενώ το 27,8% δεν είχε επιστρέψει ένα χρόνο αργότερα. Ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας μη επιστροφής στην απασχόληση ήταν η παρουσία ενεργού κακοήθειας.

Λόγω του καθεστώτος αδειοδότησης και αποζημίωσης των NOACs κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, η χρήση των NOACs στις χώρες που περιλαμβάνονται στη μελέτη διέφερε σημαντικά. Αυτό παρατηρήθηκε στην Ισπανία και την Ιταλία, όπου η πρόσβαση στα NOACs ήταν περιορισμένη τη στιγμή που διεξήχθη η μελέτη (Willich et al., 2018³³).

Ακόμη και σε χώρες όπου τα NOACs ήταν πλήρως διαθέσιμα, η χρήση τους διέφερε. Σε σύγκριση με τη Γερμανία, την Αυστρία και τη Γαλλία, το Ηνωμένο Βασίλειο είχε σημαντικά χαμηλότερη χρήση NOACs. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διάφορες εθνικές ή τοπικές συστάσεις και οδηγίες θεραπείας. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι η χρήση της ηπαρίνης μετά την αρχική τιμή διέφερε σημαντικά μεταξύ των χωρών. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας και την καθιερωμένη πρακτική, η ηπαρίνη χορηγείται σε ασθενείς κατά την οξεία φάση της ΠΕ εντός της πρώτης μίας έως δύο εβδομάδων. Ωστόσο, περισσότερο από το 23 τοις εκατό των ασθενών στην Ισπανία και το 15 τοις εκατό των ασθενών στην Ιταλία συνέχισαν να χρησιμοποιούν ηπαρίνη κατά την παρακολούθηση 3 μηνών. Αυτό το μοτίβο εξακολουθούσε να παρατηρείται και στα δύο έθνη αφού οι ενεργοί ασθενείς με καρκίνο αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Αυτή η παρατήρηση είναι αποτέλεσμα τοπικών συστάσεων θεραπείας και περιορισμένης πρόσβασης σε NOACs (Willich et

al., 2018³³).

Το ποσοστό νοσηλείας και η διάρκεια παραμονής διέφεραν σημαντικά μεταξύ των χωρών. Τα αποτελέσματα της παλινδρόμησης έδειξαν ότι η Γαλλία, η Ιταλία και η Ισπανία ήταν λιγότερο πιθανό να νοσηλευτούν εκ νέου από το Ηνωμένο Βασίλειο. Μετά τον έλεγχο της ποικιλομορφίας των κρουσμάτων μεταξύ των εθνών, οι ασθενείς στη Γαλλία ήταν πιο πιθανό να περνούν λιγότερο χρόνο στο νοσοκομείο. Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι άλλοι παράγοντες, όπως η πίεση συγκράτησης του κόστους, το σύστημα αποζημίωσης για την υγειονομική περίθαλψη και το επίπεδο υιοθέτησης της θεραπείας ΦΘΕ στις κλινικές πρακτικές, μπορεί επίσης να συμβάλλουν στις παρατηρούμενες διακυμάνσεις (Willich et al., 2018³³).

Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης υποδηλώνουν ότι η παραμονή στο νοσοκομείο ήταν μικρότερη για τους Γάλλους ασθενείς. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στην καλά εδραιωμένη ιατρική υποδομή στη Γαλλία που επιτρέπει τη διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής εκτός νοσοκομείων. Οι ασθενείς με ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής είναι πιθανότατα πιο εξοικειωμένοι με την αντιπηκτική αγωγή, χρειάζονται λιγότερη εκπαίδευση και ως εκ τούτου μπορεί να λάβουν εξιτήριο νωρίτερα.

Η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο που σχετίζεται με τη ΦΘΕ είναι ο κύριος παράγοντας κόστους της οικονομικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με την ΠΕ. Το 1998, μια μελέτη με 54 ασθενείς στο Βέλγιο ανέφερε μια μέση διάρκεια παραμονής 14,6 ημερών (Annemans et al., 2002³⁶) και το 1999, μια μελέτη στη Γαλλία ανέφερε μια μέση διάρκεια 4,6-6,4 ημερών (Tilleul et al., 2006³⁷).

Σε μια πιο πρόσφατη γερμανική μελέτη που χρησιμοποιεί δεδομένα τοπικής ασφάλισης από το 2000-2006, η μέση διάρκεια παραμονής κυμαινόταν από 21,4 έως 23,6 ημέρες (Kroger et al., 2012²⁵). Μια ισπανική μελέτη ανέφερε την τάση στις εισαγωγές σε νοσοκομεία για ΠΕ σε μια περίοδο 10 ετών, κατά την οποία η εκτιμώμενη διάρκεια παραμονής μειώθηκε από 12,7 ημέρες το 2002 σε 9,99 ημέρες το 2011 (Miguel et al., 2014³⁸). Επιπλέον, μια ιταλική μελέτη που περιλάμβανε 160 ασθενείς με ΦΘΕ ανέφερε μέση διάρκεια παραμονής 12,5 ημερών (Gussoni et al., 2013³⁹).

2.3 Επιπολασμός και επίπτωση της ΠΕ στην Ελλάδα

Η έρευνα των Lampropoulos et al. (2021⁴⁰) είναι από τις λίγες που διερεύννησαν τις συσχετιζόμενες τάσεις στο πλαίσιο της πνευμονικής εμβολής. Η μελέτη που εστίασε στην την περίοδο 2013–2017, περιλάμβανε δεδομένα από 101.426 περιπτώσεις ΠΕ στην Ελλάδα. Τα ευρήματά έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ΠΕ στην Ελλάδα το 2017 ήταν 23,79 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, που είναι μικρότερος από τον επιπολασμό που αναφέρουν ξένοι ερευνητές (Huang et al., 2014). Επιπλέον, διαπιστώθηκε μια ανοδική τάση στον επιπολασμό της ΠΕ από το 2013 έως το 2017 που μπορεί να αποδοθεί στην πρόοδο στη διάγνωση της ΠΕ (Lampropoulos et al., 2021⁴⁰).

Το 2017, ο επιπολασμός της ΠΕ στην Ελλάδα υπολογίστηκε σε 23,79 ανά 100.000 άτομα. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν δεδομένα επικράτησης ΠΕ για νοσηλευόμενους πληθυσμούς. Άλλοι έχουν αναφέρει επιπολασμό 0,6% για άτομα που ανέφεραν συγκοπή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και 16,1% σε ασθενείς που πάσχουν από οξεία έξαρση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Ο επιπολασμός της ΠΕ έχει αναφερθεί ότι είναι τόσο υψηλός όσο 37% μεταξύ επιλεγμένων νοσηλευόμενων ασθενών, 0,6% για άτομα που ανέφεραν συγκοπή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και 16,1% σε ασθενείς που πάσχουν από οξεία έξαρση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (Lampropoulos et al., 2021⁴⁰).

Η μελέτη παρέχει μια εύλογα ακριβή εκτίμηση του επιπολασμού της νόσου σε όλο τον γενικό πληθυσμό στην Ελλάδα, αφού τον υπολόγισε αναλύοντας τον αριθμό των συνταγών ανά Αριθμό Κοινωνικής Ασφάλισης, διασφαλίζοντας ότι κανένας ασθενής δεν θα καταμετρηθεί περισσότερες από μία φορές. Όσο περνούν τα χρόνια, ο αριθμός των ανθρώπων με ΠΕ συνεχίζει να αυξάνεται. Το ποσοστό επίπτωσης της ΠΕ αυξήθηκε από 5,43 ανά 100.000 το 2013 σε 23,79 το 2017. Ομοίως, υπήρξε μέτρια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ΠΕ σε ασθενείς με οξεία δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (Lampropoulos et al., 2021⁴⁰).

Σε συμφωνία με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της πάθησης στις γυναίκες, τα αποτελέσματά έδειξαν ότι οι γυναίκες ήταν πιο πιθανό να επηρεαστούν από την ΠΕ καθ' όλη την περίοδο της έρευνας. Τα ευρήματά αυτά είναι συνεπή με εκείνα των προηγούμενων δημοσιευμένων δεδομένων (Dentali et al., 2016⁴¹), τα οποία υποδεικνύουν μια αυξανόμενη τάση στα ποσοστά περιστατικών ΠΕ με την πάροδο του χρόνου. Πριν από αυτήν την έρευνα, παρατηρήθηκε αύξηση των περιστατικών ΠΕ στην Ελλάδα και ένα εκπληκτικά χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας

(Raptis et al., 2020⁴²). Μια πιθανή εξήγηση για την αύξηση των περιπτώσεων ΠΕ είναι ότι περισσότεροι γιατροί χρησιμοποιούν αξονικούς τομογράφους. Μπορεί να υπάρχει σύνδεση μεταξύ της αυξανόμενης επίπτωσης της ΠΕ και της αυξανόμενης συχνότητας παραγόντων κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, όπως η προχωρημένη ηλικία, η καρδιακή ανεπάρκεια και η παχυσαρκία (Udelson, Stevenson, 2018⁴³).

Τα ευρήματά της μελέτης επίσης παρέχουν μεγαλύτερη αξιοπιστία στην ιδέα ότι ο κίνδυνος ΦΘΕ αυξάνεται με την ηλικία. Τα υψηλότερα ποσοστά ΠΕ παρατηρήθηκαν σε άτομα ηλικίας 70-80 ετών και για τα δύο φύλα, υποδηλώνοντας ότι η νόσος γίνεται πιο συχνή με την ηλικία. Τα αποτελέσματά αυτά συμβαδίζουν με αυτά που παρουσιάζονται σε άλλες έρευνες οι οποίες (Cushman et al., 2004⁴⁴) διαπίστωσαν ότι ο επιπολασμός της ΠΕ ήταν τρεις φορές υψηλότερος σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω από ό,τι σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (Lampropoulos et al., 2021⁴⁰).

Επιπλέον, η μελέτη ανακάλυψε ότι ο επιπολασμός της ΠΕ αυξήθηκε κατά την περίοδο της μελέτης και στα δύο φύλα, ωστόσο η αύξηση ήταν πιο έντονη στις γυναίκες. Αν και αυτή η μελέτη δεν μπορεί να διερευνήσει τα αίτια των διακυμάνσεων μεταξύ των φύλων, εικάζεται ότι οι διαφορές στο προσδόκιμο ζωής μπορεί να είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει. Το προσδόκιμο ζωής των ανδρών κυμάνθηκε μεταξύ 78,70 και 78,80 ετών (από το 2013 έως το 2017, αντίστοιχα) και ήταν σταθερά χαμηλότερο από αυτό των γυναικών κατά την ερευνητική περίοδο (Lampropoulos et al., 2021⁴⁰).

Το προσδόκιμο ζωής των γυναικών κυμαινόταν από 84,00 έως 83,90 χρόνια. Αν και οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής από τους άνδρες συνολικά, αναγνωρίζεται ότι ο επιπολασμός της ΠΕ είναι σταθερά μεγαλύτερος στις γυναίκες από τους άνδρες σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες.

Η έρευνα έδειξε επίσης ότι μεταξύ των ασθενών με ΠΕ, το 51% προτιμά να χρησιμοποιεί δημόσια χρηματοδοτούμενες υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης, ενώ το 48% προτιμά να χρησιμοποιεί ιδιωτικά χρηματοδοτούμενες. Επίσης, φάνηκε ότι οι πνευμονολόγοι είναι πιο πιθανό από άλλους επαγγελματίες υγείας να παρακολουθήσουν ασθενείς που έχουν πνευμονική εμβολή. Κάποια δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με ΠΕ νοσηλεύονται κυρίως σε Τμήματα Αναπνευστικής Ιατρικής στην Ελλάδα, επομένως αυτό το μοτίβο μπορεί να αντανakλά την κατανομή των νοσηλείων ΠΕ εκεί. Λόγω της πολύπλοκης φύσης της φλεβικής θρομβοεμβολής, η αντιμετώπισή της απαιτεί συχνά τη συνεργασία μεταξύ

ειδικών από ένα ευρύ φάσμα τομέων, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, πνευμονολόγων, καρδιολόγων και αιματολόγων (Lampropoulos et al., 2021⁴⁰)

Μια αξιολογή αναδρομική μελέτη που διερεύνησε τις περιπτώσεις ενδονοσοκομειακής αιμορραγίας σε ασθενείς με ΠΕ είναι των (Pagratis et al., 2022⁴⁵). Αναφέρετε σε ασθενείς με αιμορραγικές επιπλοκές με επιβεβαιωμένη ΠΕ , είχε διάρκεια 7 έτη και περιελάμβανε 326 ασθενείς με μέση ηλικία 68 ± 17 έτη. Το 57 % (188) από αυτούς ήταν άνδρες και πολύ νεότεροι από τις γυναίκες. Το 97,5% των ασθενών ήταν Έλληνες, το 1,2% πρόσφυγες και το υπόλοιπο 1,3% ήταν άλλων εθνικοτήτων. Το 86,2% του πληθυσμού είχε τουλάχιστον μία συννοσηρότητα, με πιο συχνή την αρτηριακή υπέρταση (52,5% των ασθενών).

Διαπιστώθηκε ότι, μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών λόγω ΠΕ, οι άνδρες υπερτερούσαν των γυναικών πράγμα που μας φανερώνει ότι ο κίνδυνος ΠΕ είναι υψηλότερος στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες .Επίσης, το 50% των ασθενών είχαν εγγύς εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και οι μεγάλες αιμορραγίες ήταν λιγότερες σε συχνότητα από τις μικρές. Η αιματοουρία κατείχε τις αρχικές θέσεις συμπτωμάτων και το 22% των ασθενών με σοβαρά επεισόδια έλαβε μετάγγιση, αλλά μόνο το 11% εισήχθη σε ΜΕΘ. Τα συμβάντα διήρκεσαν για 3 ± 2 ημέρες. Δεν καταγράφηκε θάνατος(Pagratis et al., 2022⁴⁵).

Στην περίπτωση του καρκίνου, ο κίνδυνος ΦΘΕ αυξάνεται από 7 έως 28 φορές . Η νεοπλασία προκαλείται όταν ο όγκος εκκρίνει ουσίες με προθρομβωτική δράση. Έχει αναφερθεί ότι ο καρκίνος συνήθως διαγιγνώσκεται μέσα στους πρώτους μήνες μετά από ένα επεισόδιο VTE(Pagratis et al., 2022⁴⁵) .

Σημαντικό θεωρείται ακόμη, ότι το 25,2% των ασθενών είχαν προηγούμενο ιστορικό θρόμβωσης. Επιπλέον, το 1,5% των ασθενών είχε άσθμα και το 4,3% είχε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Έχει αποδειχθεί ότι το άσθμα αυξάνει τον κίνδυνο για ΠΕ και οι ασθματικοί ασθενείς όλων των ηλικιακών ομάδων διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ΠΕ, ο οποίος είναι ακόμη πιο αυξημένος ανάλογα με την ηλικία και τη σοβαρότητα της αναπνευστικής νόσου.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) εμφανίστηκε στο 12,2% των ασθενών. Κλινικά, οι ασθενείς με ΠΕ που πάσχουν από ΣΔ έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας από εκείνους που δεν πάσχουν από ΣΔ, ενώ φαίνεται ότι τα αυξημένα ποσοστά γλυκόζης στο αίμα αυξάνουν τον κίνδυνο ΦΘΕ. Τέλος, φάνηκε πως η χορήγηση ναδροπαρίνης

συσχετίστηκε με μείζονα αιμορραγικά επεισόδια. Συμπεραίνουμε λοιπόν πως δεν θα πρέπει να είναι η πρώτη θεραπευτική επιλογή μεταξύ άλλων LMWH κατά την ενδονοσοκομειακή θεραπεία ασθενών με ΠΕ(Pagratis et al.,2022⁴⁵).

2.4 Ερευνητικά κενά

Η ΠΕ είναι μια απειλητική για τη ζωή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από απόφραξη μιας ή περισσότερων από τις πνευμονικές αρτηρίες. Υπάρχουν ερευνητικά κενά αναφορικά με την παγκόσμια επιβάρυνση της ΠΕ, παρά το γεγονός ότι η συχνότητα και η θνησιμότητα της έχουν εξεταστεί σε συγκεκριμένες περιοχές και έθνη.

Η πραγματική συχνότητα της ΠΕ σε διάφορες περιοχές του κόσμου είναι ένα πεδίο που χρήζει περαιτέρω μελέτης . Παρά τις εκτιμήσεις για τη συχνότητα της ΠΕ σε μέρη όπως η Βόρεια Αμερική και η Ευρώπη, τα δεδομένα για μέρη όπως η Αφρική, η Ασία και η Νότια Αμερική είναι ελάχιστα. Αυτή η έλλειψη δεδομένων μπορεί να εμποδίσει τις προσπάθειες δημιουργίας αποτελεσματικών μεθόδων πρόληψης και θεραπείας για την ΠΕ, καθιστώντας αδύνατο τον ακριβή ποσοτικό προσδιορισμό της παγκόσμιας επιβάρυνσης της νόσου.

Ένα άλλο ερευνητικό κενό σχετίζεται με τη συχνότητα της ΠΕ σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών. Ενώ η ΠΕ συνδέεται συχνότερα με παράγοντες κινδύνου όπως η χειρουργική επέμβαση, η ακινησία και ο καρκίνος, εξακολουθούν να υπάρχουν κενά στην κατανόησή μας αναφορικά με τη συχνότητα εμφάνισης της ΠΕ σε άλλες ομάδες ασθενών. Για παράδειγμα, τα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα της ΠΕ σε νεαρά, υγιή άτομα είναι περιορισμένα.

Επιπλέον, υπάρχει ανάγκη για περισσότερη έρευνα σχετικά με τις μετέπειτα επιπλοκές των ασθενών που έχουν βιώσει ΠΕ. Ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι η ΠΕ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και άλλες δυσμενείς εκβάσεις, υπάρχουν ακόμα πολλά να μάθουμε για τις μακροπρόθεσμες συνέπειες αυτής της πάθησης στην υγεία. Αυτή η έρευνα θα μπορούσε να βοηθήσει στον εντοπισμό αποτελεσματικών στρατηγικών για τη μείωση της μακροπρόθεσμης επιβάρυνσης της ΠΕ στους ασθενείς και στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης.

Η κατανόηση του παγκόσμιου επιπολασμού και της επίπτωσης της ΠΕ παρεμποδίζεται από σημαντικά ερευνητικά κενά. Για να καλύψουν αυτά τα κενά γνώσης, ερευνητές από διάφορα ιδρύματα και ομάδες ασθενών θα πρέπει να συνεργαστούν και να διατηρήσουν τις δεσμεύσεις τους για χρηματοδότηση. Οι

μέθοδοι πρόληψης, διάγνωσης και θεραπείας μπορούν να δημιουργηθούν μόλις γίνει κατανοητό το παγκόσμιο βάρος της ΠΕ και οι μεταβλητές που συμβάλλουν στην ανάπτυξή της.

Υπάρχουν ακόμη πολλά κενά επίσης σχετικά με τη θνησιμότητα και τη συχνότητα εμφάνισης αυτής της ασθένειας στην Ευρώπη, παρά την προφανή σημασία της για τη δημόσια υγεία. Η έλλειψη ενοποιημένου ορισμού και συνόλου διαγνωστικών κριτηρίων για την ΠΕ αποτελεί σημαντικό εμπόδιο για ακριβείς εκτιμήσεις της επίπτωσης και του επιπολασμού της σε όλη την Ευρώπη. Ο δηλωμένος επιπολασμός και τα ποσοστά επίπτωσης ενδέχεται να ποικίλλουν πολύ, καθώς διάφορες έρευνες έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικούς ορισμούς και διαγνωστικές τεχνικές.

Η ανεπαρκής αναφορά περιπτώσεων ΠΕ είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην έλλειψη μελέτης σε αυτόν τον τομέα. Η πραγματική συχνότητα και επίπτωση της ΠΕ μπορεί να υποτιμηθεί, καθώς πολλές περιπτώσεις είτε δεν ανιχνεύονται είτε διαγιγνώσκονται λανθασμένα. Επιπλέον, υπάρχει έλλειψη περιεκτικών ερευνών με βάση τον πληθυσμό που έχουν ποσοτικοποιήσει τη συχνότητα εμφάνισης και τον επιπολασμό της ΠΕ σε όλη την Ευρώπη. Οι υπάρχουσες έρευνες, όπως φάνηκε, έχουν διεξαχθεί κυρίως σε υποσύνολα του γενικού πληθυσμού, όπως νοσηλευόμενοι ασθενείς.

Η εκτίμηση της πλήρους έκτασης του αντίκτυπου της ΠΕ καθίσταται πιο δύσκολη από το γεγονός ότι ο επιπολασμός και η συχνότητά της ποικίλλουν σημαντικά από το ένα μέρος της Ευρώπης στο άλλο. Η έρευνα έχει δείξει, για παράδειγμα, ότι ο επιπολασμός της ΠΕ είναι μεγαλύτερος στις βόρειες και δυτικές περιοχές της Ευρώπης σε σύγκριση με τις νότιες και ανατολικές περιοχές.

Απαιτούνται τυποποιημένοι ορισμοί και διαγνωστικά κριτήρια για την ΠΕ για να καλυφθούν αυτά τα κενά γνώσης, όπως και μελέτες μεγάλης κλίμακας με βάση τον πληθυσμό για να προσφέρουν πιο ακριβείς εκτιμήσεις του επιπολασμού και της επίπτωσης της ΠΕ. Επιπλέον, σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό της ΠΕ, θα πρέπει να καταβληθούν προσπάθειες για να αυξηθεί η γνώση των επαγγελματιών υγείας για την ασθένεια και η ικανότητά τους να τη διαγνώσουν.

Τα στοιχεία υποδηλώνουν αύξηση του επιπολασμού της ΠΕ παγκοσμίως, με τις εκτιμήσεις να τοποθετούν τον ετήσιο αριθμό νέων περιπτώσεων σε πάνω από 600.000. Δυστυχώς, υπάρχει έλλειψη ενημέρωσης για τη συχνότητα και τη συχνότητα εμφάνισης της ΠΕ στην Ελλάδα. Εξαιτίας αυτού του κενού γνώσης, οι

ακριβείς εκτιμήσεις του φόρτου της νόσου, ο εντοπισμός πληθυσμών υψηλού κινδύνου και η ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών παρεμποδίζονται.

Η ανεπαρκής αναφορά περιπτώσεων είναι ένας πιθανός παράγοντας που συμβάλλει στην έλλειψη πληροφοριών για την ΠΕ στην Ελλάδα. Οι πιθανές αιτίες περιλαμβάνουν την έλλειψη καθορισμένων διαγνωστικών κριτηρίων και κριτηρίων αναφοράς, καθώς και την έλλειψη γνώσης των συμπτωμάτων και των παραγόντων κινδύνου της ΠΕ μεταξύ των επαγγελματιών υγείας και του γενικού πληθυσμού. Η εκτίμηση της πραγματικής έκτασης του αντίκτυπου της ΠΕ καθίσταται πιο δύσκολη από την πιθανότητα ότι η συχνότητα ποικίλλουν σε όλη την Ελλάδα.

Υπάρχει επίσης έλλειψη μελετών για τα αίτια της ΠΕ στην Ελλάδα και την αποτελεσματικότητα των θεραπειών που απευθύνονται στον τοπικό πληθυσμό. Ορισμένοι παράγοντες κινδύνου για ΠΕ, όπως ο καρκίνος, η χειρουργική επέμβαση και η ακινησία, είναι καλά εδραιωμένοι. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν άλλες μεταβλητές που είναι μοναδικές στον ελληνικό πληθυσμό που δεν έχουν ακόμη διερευνηθεί.

Κεφάλαιο 3 Συμπεράσματα

Η εργασία αυτή παρουσίασε την επιδημιολογία της ΠΕ, τους παράγοντες κινδύνου, τη σοβαρότητά της και τη σημασία της. Οι γνώσεις σχετικά με το βάρος της ΠΕ σε άτομα και συστήματα υγειονομικής περίθαλψης συγκεντρώθηκαν μέσω παρουσίασης των μελετών που διερευνούν του επιπολασμού και της συχνότητας εμφάνισης της νόσου σε όλη την Ευρώπη, με έμφαση στην Ελλάδα, καθώς και με τον εντοπισμό των τρεχόντων ερευνητικών κενών.

Ο παγκόσμιος πληθυσμός αντιμετωπίζει σοβαρό κίνδυνο ΠΕ, η οποία ορίζεται ως η απόφραξη των πνευμονικών αρτηριών από θρόμβους αίματος. Καθώς έχουν εντοπιστεί παράγοντες κινδύνου, όπως ο κλινοστατισμός, η χειρουργική επέμβαση, η εγκυμοσύνη και ορισμένες ασθένειες, η ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση και προληπτικές θεραπείες σε ομάδες υψηλού κινδύνου γίνεται ολοένα και πιο εμφανής. Αναγνωρίζοντας αυτά τα χαρακτηριστικά προδιάθεσης, οι ιατροί μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα της ΠΕ και να ενισχύσουν τα αποτελέσματα των ασθενών.

Οι επιπτώσεις της ΠΕ δεν περιορίζονται στις ζωές εκείνων που επηρεάζονται άμεσα. Η δαπανηρή νοσηλεία, οι διαγνωστικές εξετάσεις, η συνεχιζόμενη θεραπεία και πιθανώς ο χαμένος χρόνος εργασίας αποτελούν μέρος του κόστους της ΠΕ.

Επιπλέον, οι ψυχικές και φυσιολογικές επιπτώσεις της ΠΕ μπορούν να μειώσουν δραστικά το βιοτικό επίπεδο για όσους υποφέρουν από αυτήν. Η σημασία της ανάπτυξης αποτελεσματικών στρατηγικών για την πρόληψη της ΠΕ, τη σωστή διάγνωση και την αποτελεσματική διαχείρισή της υπογραμμίζεται από το εύρος των επιπτώσεών της.

Αντιλαμβανόμαστε καλύτερα το εύρος του ζητήματος χάρη στην έρευνά μας για τη συχνότητα και τον επιπολασμό της ΠΕ σε όλη την Ευρώπη. Τα τρέχοντα δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχουν πολλά νέα περιστατικά που εντοπίζονται κάθε χρόνο, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για περαιτέρω μελέτη, πρόληψη και θεραπεία. Επιπλέον, ρίχνοντας φως στο τοπικό πλαίσιο, οι επαγγελματίες υγείας και οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής στην Ελλάδα μπορούν τώρα να προσαρμόσουν τις παρεμβάσεις για να αντιμετωπίσουν τις συγκεκριμένες δυσκολίες που συναντώνται στη χώρα, όπως ο υψηλός επιπολασμός και η επίδραση της ΠΕ στη χώρα.

Ενώ υπήρξαν κάποια σημαντικά δεδομένα αναφορικά με την ΠΕ, εξακολουθούν να υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα. Αυτά τα κενά γνώσης υπογραμμίζουν την ανάγκη για περισσότερη μελέτη σχετικά με την αιτιολογία, την κατηγοριοποίηση του κινδύνου και τα αποτελέσματα θεραπείας της. Με αυτές τις πληροφορίες, μπορούμε να δημιουργήσουμε καλύτερες μεθόδους πρόληψης της ΠΕ, να βελτιώσουμε τα διαγνωστικά εργαλεία και να προσαρμόσουμε τις θεραπείες στις συγκεκριμένες ανάγκες των μεμονωμένων ασθενών.

Εν ολίγοις, η ΠΕ είναι μια σοβαρή ιατρική διαταραχή που έχει εκτεταμένες επιπτώσεις στις ζωές των ανθρώπων, στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και στις οικονομίες. Έχουμε τονίσει τη σημασία της γνώσης της ΠΕ και της επιδημιολογίας της παρέχοντας μια ενδελεχή ανάλυση του ορισμού της, των παραγόντων κινδύνου, της σοβαρότητας και του επιπολασμού της. Η πρόοδος της γνώσης, η ενισχυμένη θεραπεία ασθενών και το μειωμένο κοινωνικό κόστος λόγω πνευμονικής εμβολής εξαρτώνται από την κάλυψη των επισημασμένων ερευνητικών κενών. Η ελαχιστοποίηση του φόρτου της ΠΕ και η βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών απαιτεί προσπάθειες πρόληψης, έγκαιρης αναγνώρισης και εξατομικευμένης φροντίδας.

Μελλοντικές κατευθύνσεις για έρευνα για την ΠΕ

Το κόστος της θεραπείας των ασθενών με πνευμονική εμβολή (ΠΕ) παραμένει υψηλό για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Οι προσπάθειες για την καλύτερη κατανόηση, τη διάγνωση και τη διαστρωμάτωση του κινδύνου για τη θεραπεία αυτής της περίπλοκης διαταραχής συνεχίζονται και είναι απαραίτητες για την αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτού του διλήμματος. Η ιατρική ακριβείας, οι νέες διαγνωστικές τεχνικές, η διαστρωμάτωση κινδύνου, οι εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις και η αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων συζητούνται όλα σε αυτό το άρθρο ως πιθανοί τομείς εστίασης για μελλοντική έρευνα ΠΕ. Αυτές οι στρατηγικές μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της σοβαρότητας της ΠΕ και στη βελτίωση των αποτελεσμάτων υγείας για τους ασθενείς.

Η ιατρική ακριβείας, η οποία περιλαμβάνει εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις με βάση τα χαρακτηριστικά των ασθενών, είναι ένας πολλά υποσχόμενος τομέας μελέτης. Οι ερευνητές μπορούν να βρουν γενετικές διαφορές που προδιαθέτουν τα άτομα σε ανταπόκριση ΠΕ και αντίκτυπου στη θεραπεία συνδυάζοντας γονιδιωματική, πρωτεϊνική και μεταβολομική ιατρική. Αυτή η εικόνα μπορεί να κατευθύνει ειδικές αξιολογήσεις κινδύνου και θεραπευτικές αποφάσεις για τον ασθενή, με αποτέλεσμα βελτιωμένα θεραπευτικά αποτελέσματα με μειωμένες παρενέργειες (Nagalia, Bray, 2016⁴⁶).

Βελτιώσεις στη διάγνωση της ΠΕ μπορεί να είναι στον ορίζοντα λόγω των εξελίξεων στην τεχνολογία απεικόνισης όπως η μοριακή απεικόνιση. Η ακρίβεια της διάγνωσης και η απλοποίηση της αξιολόγησης μπορούν να βελτιωθούν περαιτέρω συνδυάζοντας αυτές τις μεθόδους με αλγόριθμους ΑΙ. Τα MicroRNAs και τα κυκλοφορούντα κύτταρα ενδοθηλίου είναι δύο παραδείγματα νέων βιοδεικτών που, εάν διερευνηθούν περαιτέρω, θα μπορούσαν να ανοίξουν το δρόμο για πρόωμη διάγνωση και καλύτερη ταξινόμηση κινδύνου. Χρησιμοποιώντας αυτά τα διαγνωστικά εργαλεία αιχμής, μπορούμε να επέμβουμε νωρίτερα και να σταματήσουμε την πορεία των ασθενειών (Nguyen et al. 2021⁴⁷).

Η ανάπτυξη πιο ακριβών μοντέλων κατηγοριοποίησης κινδύνου είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της διαχείρισης της ΠΕ. Άτομα με υψηλό κίνδυνο κακών αποτελεσμάτων, όπως υποτροπιάζουσες θρομβοεμβολές ή αιμορραγικά προβλήματα, μπορούν να εντοπιστούν με τη βοήθεια ολοκληρωμένων κλινικών, ακτινολογικών και εργαστηριακών δεικτών σε πλήρη συστήματα αξιολόγησης κινδύνου. Είναι δυνατό να βελτιωθεί η πρόβλεψη κινδύνου και να κατευθύνονται εξατομικευμένα σχέδια θεραπείας διερευνώντας νέους δείκτες απορρύθμισης της αιμόστασης, φλεγμονής και

ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Nguyen et al. 2021⁴⁷).

Η έρευνα στην ΠΕ πρέπει επίσης να επικεντρωθεί στην προσαρμογή των θεραπειών σε μεμονωμένους ασθενείς. Τα αποτελέσματα της θεραπείας μπορούν να βελτιωθούν με τη μελέτη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) σε ορισμένους πληθυσμούς, όπως οι ηλικιωμένοι ή εκείνοι με νεφρική δυσλειτουργία. Οι εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές μπορούν επίσης να ωφεληθούν από τη διερεύνηση της χρήσης θρομβόλυσης, θεραπειών που βασίζονται σε καθετήρες και χειρουργικών εναλλακτικών λύσεων σε ορισμένα άτομα με ΠΕ υψηλού κινδύνου (Nagalia, Bray, 2016⁴⁶).

Η χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, τα ποσοστά υποτροπής και οι αξιολογήσεις ποιότητας ζωής είναι μόνο λίγα από τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα που πρέπει να αξιολογηθούν για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα των θεραπειών. Προγνωστικοί παράγοντες μπορούν να βρεθούν μέσω διαχρονικών μελετών που παρακολουθούν τους ασθενείς με την πάροδο του χρόνου, οι οποίες μπορούν στη συνέχεια να καθοδηγήσουν τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Ολοκληρωμένες προσεγγίσεις θεραπείας με επίκεντρο τον ασθενή μπορούν να ενημερωθούν από έρευνα σχετικά με τις επιπτώσεις της ΠΕ στην ψυχική υγεία, τη λειτουργική ικανότητα και τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες (Nagalia, Bray, 2016⁴⁶).

Η ιατρική ακριβείας, οι νέες διαγνωστικές μέθοδοι, η καλύτερη ταξινόμηση κινδύνου, οι εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις και η μέτρηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων είναι όλοι οι τομείς στους οποίους θα κατευθυνθεί η έρευνα για την ΠΕ στο μέλλον. Η λήψη αυτών των βημάτων θα μας βοηθήσει να μάθουμε περισσότερα για τις αιτίες της, να κάνουμε πιο ακριβείς διαγνώσεις, να μετρήσουμε με μεγαλύτερη ακρίβεια τον κίνδυνο και να δημιουργήσουμε πιο αποτελεσματικές θεραπείες. Αυτή η ολοκληρωμένη στρατηγική θα οδηγήσει τελικά σε ιατρική ακριβείας στη φροντίδα της ΠΕ, η οποία θα ενισχύσει τα αποτελέσματα των ασθενών και θα μειώσει το παγκόσμιο βάρος αυτής της δυνητικά θανατηφόρας διαταραχής. Η διατήρηση της δυναμικής της έρευνας και της συνεργασίας σε αυτούς τους τομείς είναι ζωτικής σημασίας.

Βιβλιογραφία

- [1] **Rali, P. Rali, M. Sockrider, M. (2018).** Pulmonary embolism. *"American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine"*, Vol. 197, 15-16.
- [2] **Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, Liquido F, Geling O, He Q. (2012).** The controversy of managing calf vein thrombosis. *"Journal of Vascular Surgery"* 55(02):550-561
- [3] **D'Angelo E. (1997).** "Lung mechanics and gas exchange in pulmonary embolism". *Haematologica*;82(03):371-374
- [4] **Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. (2011).** "American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association". *Circulation*;123(16):1788-1830
- [5] **Smulders YM. (2000).** "Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction". *Cardiovascular Resolution*; 48(01):23-33
- [6] **Wood KE. (2002).** "Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism". *Chest*; 121(03):877-905
- [7] **Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ. (2002).** Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *"Archives of Internal Medicine"*; 162 (11): 1245-48.
- [8] **Shin WC, Woo SH, Lee S-J, Lee JS, Kim C, Suh KT. (2016).** "Preoperative prevalence of and risk factors for venous thromboembolism in patients with a hip fracture: an indirect multidetector CT venography study". *JBJS*;98(24):2089-2095.
- [9] **Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. (2005).** "Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis". *JAMA*, 293(06):715-722.

- [10] **Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. (2006).**“Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers”. *Arch Intern Med*;166(04): 458–464
- [11] **Beam DM, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Richman PB, Kline JA. (2009).**“Risk of thromboembolism varies, depending on category of immobility in outpatients”. *Annals of Emergency Medicine*, 54(02):147–152
- [12] **Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. (2012).** “Triggers of hospitalization for venous thromboembolism”. *Circulation*; 125 (17): 2092–99.
- [13] **Petitti DB. (2003).** Clinical practice.“Combination estrogen-progestin oral contraceptives”. *New England Journal of Medicine*; 349(15):1443–1450.
- [14] **Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. (2009).** “Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study”. *BMJ*; 339:b2890
- [15] **Stein PD, Matta F, Goldman J. (2011).** “Obesity and pulmonary embolism: themounting evidence of risk and the mortality paradox”. *Thrombosis Research*; 128(06):518–523
- [16] **Glynn RJ, Rosner B. (2005).**“Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism”. *American Journal of Epidemiology*;162(10):975–982
- [17] **Hansson P-O, Sörbo J, Eriksson H. (2000).**“Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Archives of Internal Medicine*”, 160(06):769–774
- [18] **Anderson FA, Jr, Spencer FA. (2003).**“Risk factors for venous thromboembolism”. *Circulation*,107 (23 Suppl 1): I9–16.
- [19] **Turetz, M. Sideris, M. A. Friedman, O. A. Triphathi, N. Horowitz, J. M. (2018).** “Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism”. Thieme Medical Publishers, New York.
- [20] **Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. (2016).** “Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism”. *Chest*;150(01):35–45
- [21] **Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. (2007).**“Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study”. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*;5(04):692–699

- [22] **Dasta, J. Pilon, D. Mody, S. H. et al. (2015).** "Daily hospitalization costs in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism treated with anticoagulant therapy". *Thrombosis Research*, Vol. 135, Issue 2, 303-310.
- [23] **Peacock, W. F. Singer, A. J. (2019).** Reducing the hospital burden associated with the treatment of pulmonary embolism. "*Journal of Thrombosis and Haemostasis*", 17(5), 720-736.
- [24] **Keller, K. Tesche, C. Gerhold-Ay, A. et al. (2019).** Quality of life and functional limitations after pulmonary embolism and its prognostic relevance. "*Journal of Thrombosis and Haemostasis*", 17(11), 1923-1934.
- [25] **Kroger K, Kupper-Nybelen J, Moerchel C, Moysidis T, Kienitz C, Schubert I. (2012).** "Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany". *Vascular Medicine*, 17:303–309.
- [26] **Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. (2014).** "Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study" (1985-2009). *American Journal of Medicine*, 127(9):829–39.
- [27] **Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC et al. (2018).** Pulmonary embolism. "*Nature Reviews Disease Primers*", 4:18028.
- [28] **Hobohm L, Keller K, Valerio L et al. (2020).** Fatality rates and use of systemic thrombolysis in pregnant women with pulmonary embolism. "*ESC Heart Fail*". 7(5):2365-2372.
- [29] **Barco S, Valerio L, Ageno W et al. (2020).** "Age-sex specific pulmonary embolism-related mortality in the USA and Canada, 2000–18: an analysis of the WHO Mortality Database and of the CDC Multiple Cause of Death database". *Lancet Respiratory Medicine*, 9(1):33–42
- [30] **Klok FA, Barco S. (2018).** "Follow-up after acute pulmonary embolism". *Hamostaseologie*, 38:22-32.
- [31] **Bhalla K, Harrison JE, Shahrzad S, Fingerhut LA, (2010).** "Global Burden of Disease Injury Expert Group". Availability and quality of cause-of-death data for estimating the global burden of injuries. *Bulletin of the World Health Organization*, 88:831-838.
- [32] **GBD (2019).** "Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories", 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study . *Lancet*. 2020;396:1204-1222.

- [33] **Willich, S. N. Chuang, L-H. van Hout, B. et al. (2018).** "Pulmonary embolism in Europe – Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work". *Thrombosis Research*, Vol. 170, 181-191.
- [34] **Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G., Greer I.A., Heit J.A., Hutchinson J.L., Kakkar A.K., Mottier D., Oger E., Samama M., Spannagl M. (2007).** "Venous thromboembolism (VTE) in Europe, The number of VTE events and associated morbidity and mortality". *Thrombosis and Haemostasis*; 98, 756 -764.
- [35] **Mahan CE, Borrego ME, Woerschling AL, et al. (2012).** Venous thromboembolism: "Annualised United States models for total, hospital-acquired and preventable costs utilising long-term attack rates". *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 108: 291–302
- [36] **Annemans L, Robays H, Bruart J, Verstraeten P. (2002).**"Variation in medical resource utilization in the management of pulmonary embolism in Belgium". *Acta Clinica Belgica*, 57:11–18
- [37] **Tilleul P, LaFuma A, Colin X, Ozier Y. (2006).** "Estimated annual costs of prophylaxis and treatment of venous thromboembolic events associated with major orthopedic surgery in France".*Clinical and Applied Thrombosis-Hemostasis*; 12:473–484.
- [38] **Miguel-Diez J., Jimenez-Garcia R., Jimenez D., Monreal M., et al. (2014).** "Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011". *European Respiratory Journal*, 44(4), 942-50.
- [39] **Gussoni G, Foglia E, Frasson S, et al. (2013).** " Real-world economic burden of venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in medical inpatients". *Thrombosis Research*;131:17–23.
- [40]**I.Lampropoulos,I.Dimeas,D.Raptis,F.Malli,E.Aggelopoulos,Z.Daniil,K.Gourgoulisanis et al (2021) .**"Estimating the cost of pulmonary embolism in Greece with the help of large data",*European respiratory journal* 2020 56:4814
- [41] **Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. (2016).** "Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in northwestern Italy". *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 116:399–405.
- [42] **Raptis DG, Gourgoulisanis KI, Daniil Z, Malli F. (2020).** "Time trends for pulmonary embolism incidence in Greece". *Thrombosis Journal*;18(1):1.

- [43] **Udelson JE, Stevenson LW. (2018).** "The future of heart failure diagnosis, therapy, and management". *Circulation*, 133:2671–86.
- [44] **Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. (2004).** "Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology". *American Journal of Medicine*;117(1):19–25.
- [45] **Pagkratis N, Matsagas M, Malli F, Gougourelas KI, Kotsiou OS.(2022)** "Prevalence of Hemorrhagic Complications in Hospitalized Patients with Pulmonary Embolism". *J Pers Med* 2022 Jul 13;12(7):1133.doi10.3390/jpm12071133.
- [46] **Nagalia, S. Bray, P. F. (2016).** "Personalized medicine in thrombosis: back to th
- [47] **Nguyen, P. C. Stevens, H. Karlheinz, P. McFadyen, J. D. (2021).** "Submassive pulmonary embolism: current perspectives and future directions", *Journal of Clinical Medicine*, 10(15), 3383.
- e future. *Blood*", 127(22), 2665-2671.

