



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

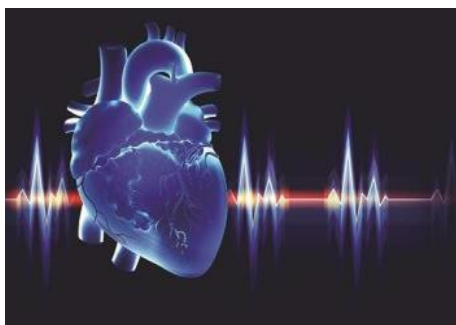


**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ  
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

**(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**

---



**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

**ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ  
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

**υπό**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Α.ΑΝΤΩΝΙΑΔΗ**

**Ειδικευόμενου Καρδιολογίας**

**Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του**

**Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών**

**«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»**

**Λάρισα, Ιανουάριος 2024**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

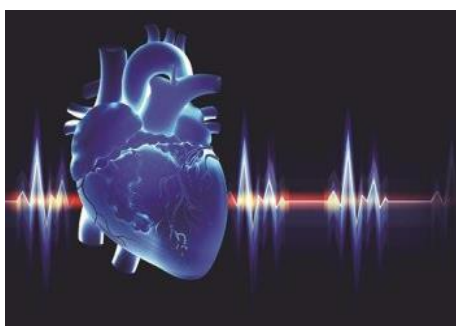


**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ  
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

**(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**

---



**“Venous thromboembolic disease in patients with heart failure”**

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

**ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**Επιβλέπων:**

Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήματος Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2. Παπαμιχάλης Μιχαήλ, Επιμελητής Α' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
Λάρισας
3. Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Χαμαϊδή Αικατερίνη, Διευθύντρια ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
Λάρισας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:** Venous thromboembolic disease in patients with heart failure

## **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους διδάσκοντες, τη γραμματεία και το λοιπό προσωπικό του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Καρδιακή Ανεπάρκεια, Καρδιο-ογκολογία και Καρδιαγγειακή Αποκατάσταση», οι οποίοι συνεισέφεραν σημαντικά καθ'όλη τη διάρκεια της εκπαιδευτικής διαδικασίας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, που με την αμέριστη βοήθεια του, έγινε εφικτή η εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω και να αφιερώσω την εργασία αυτή, στην οικογένειά μου, η οποία με στηρίζει όλα αυτά τα χρόνια των ακαδημαϊκών μου σπουδών.

*Αντωνιάδης Κωνσταντίνος*

## Περίληψη

Η Καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) και η Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) αποτελούν δύο κοινές νοσολογικές οντότητες, οι οποίες συνδέονται στενά μεταξύ τους και μοιράζονται πολλά συμπτώματα και σημεία, παράγοντες κινδύνου και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Παρά την συχνή τους συνύπαρξη, ορισμένα κλινικά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα, όπως για παράδειγμα ο κίνδυνος ανάπτυξης ΦΘΝ στους ασθενείς με ΚΑ ο οποίος ποικίλει στις διάφορες μελέτες, καθώς και ο εντοπισμός των ασθενών που εμφανίζουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο. Δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι μηχανισμοί που οδηγούν στον αυξημένο αυτό κίνδυνο είναι πολυπαραγοντικοί, σχετίζονται με την τριάδα του Virchow και προκύπτουν μέσω της αλληλεπίδρασης φλεγμονωδών και θρομβογόνων μηχανισμών στην ΚΑ, δημιουργώντας μια υπερπηκτική κατάσταση. Η διαφοροδιάγνωση των δύο νόσων μπορεί να είναι δυσχερής, κυρίως όταν οι δύο αυτές οντότητες συνυπάρχουν, ενώ σε περίπτωση συνύπαρξής τους, η μία επιδεινώνει την πρόγνωση της άλλης. Επιπλέον, η εκτίμηση της βαρύτητας της ΠΕ και του κινδύνου πρώιμου θανάτου με τον τρόπο που ορίζουν οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, σε ασθενείς με ΚΑ μπορεί να είναι ανακριβής. Παρόλο που οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την θρομβοπροφύλαξη για ΦΘΝ στους νοσηλεύόμενους λόγω ΚΑ ασθενείς, φαίνεται ότι όσον αφορά την θρομβοπροφύλαξη στους εξωτερικούς ασθενείς με χρόνια ΚΑ χρειάζεται περαιτέρω έρευνα με προοπτικές μελέτες, έτσι ώστε να αποσαφηνιστεί εάν και σε ποιούς ασθενείς πρέπει να δίνεται παρατεταμένης διάρκειας θρομβοπροφύλαξη. Στόχο της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης, αποτελεί η παρουσίαση των μέχρι τώρα δεδομένων σχετικά με την επιδημιολογία της ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΑ, την παθοφυσιολογία, διάγνωση και αντιμετώπιση της, το αντίκτυπο που αυτή έχει στην πρόγνωση των ασθενών και τον ρόλο των αντιπηκτικών όσον αφορά την πρόληψη.

**Λέξεις – κλειδιά:** φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, παθοφυσιολογία, πρόγνωση, πρόληψη, θεραπεία

## Abstract

Heart failure (HF) and venous thromboembolism (VTE) are common clinical entities, closely interrelated, sharing many features, including clinical presentation, risk factors and pathophysiological mechanisms. Despite their frequent co-existence, important clinical questions such as the risk of VTE in HF patients which vary widely among studies and the identification of the patients with the highest risk, still remain unanswered. Data suggest that mechanisms related to the increased risk of VTE in this patients are multifactorial, correlated with Virchow triad and resulted from the interaction between inflammatory and thrombogenic mechanisms in HF, creating a hypercoagulability state. The differential diagnosis of the two diseases can be challenging, especially when these two entities coexist, while their co-incidence is associated with further worsening of the prognosis of one another. Furthermore, assessment of pulmonary embolism severity and the risk of early death as defined by the current guidelines in patients with HF can be inaccurate. Although scientific guidelines recommend venous thromboprophylaxis in patients hospitalized with an acute HF syndrome, venous thromboprophylaxis has not been studied adequately in prospective trials in ambulatory HF patients in order to clarify whether and to which patients extended duration thromboprophylaxis should be given. The aim of this bibliographic review is to summarize the current knowledge on the epidemiology of VTE and HF, the pathophysiology, diagnosis and treatment, the impact on patient outcome and the role of anticoagulants in terms of prevention and prognosis improvement.

**Key words:** venous thromboembolism, heart failure, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, pathophysiology, prognostic impact, prevention, therapy

## **Συντομογραφίες**

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΕΒΦΘ: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια

ΚΕ: κλάσμα εξωθήσεως

ΟΕΜ: οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΟΣΣ: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

ΠΕ: πνευμονική εμβολή

ΦΘΝ: φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

CDT: (catheter-directed thrombolysis) κατευθυνόμενη με καθετήρα θρομβόλυση

CTPA: (computed tomographic pulmonary angiography) αξονική πνευμονική αγγειογραφία

CUS: (compression venous ultrasonography) υπερηχογράφημα συμπίεσης φλεβών

DOACs: (direct oral anticoagulants) άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά

ECMO: (Extracorporeal membrane oxygenation) εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη

HFrEF: (heart failure with reduced ejection fraction) καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως

HFmrEF: (heart failure with mildly reduced ejection fraction) καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως

HFpEF: (heart failure with preserved ejection fraction) καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως

LMWH: (low molecular weight heparin) ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

LV: (left ventricle) αριστερή κοιλία

PS: (Phosphatidylserine) φωσφατιδυλοσερίνη

RV: (right ventricle) δεξιά κοιλία

TAPSE: (tricuspid annular plane systolic excursion) συστολική μετατόπιση του δακτυλίου της τριγλώχινας

UFH: (unfractionated heparin) μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη

VKAs: (vitamin K antagonists) ανταγωνιστές της βιταμίνης K

## Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ABSTRACT

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Κεφάλαιο 1 – Φλεβική Θρομβοεμβολική νόσος .....                    | 1  |
| 1.1 Ορισμός και Επιδημιολογία .....                                | 1  |
| 1.2 Προδιαθεσικοί παράγοντες .....                                 | 2  |
| 1.3 Διάγνωση.....                                                  | 3  |
| 1.3.1 Κλινική εικόνα.....                                          | 4  |
| 1.3.2 Εκτίμηση κλινικής πιθανότητας .....                          | 4  |
| 1.3.3 Δοκιμασία δ-διμερών .....                                    | 8  |
| 1.3.4 Απεικόνιση σε υποψία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης.....     | 9  |
| 1.3.5 Απεικόνιση σε υποψία Πνευμονικής εμβολής .....               | 10 |
| 1.4 Διαστρωμάτωση του κινδύνου – Πρόγνωση πνευμονικής εμβολής..... | 12 |
| .....                                                              | 14 |
| 1.5 Θεραπεία .....                                                 | 15 |
| 1.5.1 Αντιπηκτικά.....                                             | 15 |
| 1.5.2 Θρομβόλυση.....                                              | 20 |
| Κεφάλαιο 2 – Καρδιακή Ανεπάρκεια.....                              | 21 |
| 2.1 Ορισμός.....                                                   | 21 |
| 2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία Καρδιακής ανεπάρκειας.....             | 23 |
| 2.2.1 Επίπτωση και επιπολασμός .....                               | 23 |
| 2.2.2 Θνητότητα και κόστος περίθαλψης.....                         | 25 |
| 2.3 Ταξινόμηση .....                                               | 26 |
| 2.3.1 Ταξινόμηση σύμφωνα με το κλάσμα εξωθήσεως .....              | 26 |
| 2.3.2 Ταξινόμηση σύμφωνα με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων .....   | 27 |
| 2.3.3 Ταξινόμηση σύμφωνα με την χρονική διάρκεια .....             | 28 |
| 2.4 Στάδια εξέλιξης της νόσου .....                                | 29 |

|                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.5 Αιτιολογία .....                                                                                     | 30        |
| <b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>                                                                                      |           |
| Κεφάλαιο 3 – Επιδημιολογία Φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με Καρδιακή ανεπάρκεια .....       | 32        |
| Κεφάλαιο 4 – Παθοφυσιολογία .....                                                                        | 33        |
| Κεφάλαιο 5 – Παράγοντες κινδύνου για Φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε ασθενείς με Καρδιακή ανεπάρκεια..... | 39        |
| Κεφάλαιο 6 – Διάγνωση Φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με Καρδιακή ανεπάρκεια .....            | 41        |
| Κεφάλαιο 7 – Διαστρωμάτωση του κινδύνου .....                                                            | 43        |
| Κεφάλαιο 8 – Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος και Καρδιακή ανεπάρκεια – Επίδραση στην πρόγνωση .....         | 45        |
| Κεφάλαιο 9 – Θεραπεία – Δευτερογενής πρόληψη.....                                                        | 49        |
| Κεφάλαιο 10 – Θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με Καρδιακή ανεπάρκεια.....                                    | 50        |
| <b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>                                                                                | <b>55</b> |
| <b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>                                                                                | <b>57</b> |

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1 – Φλεβική Θρομβοεμβολική νόσος

#### 1.1 Ορισμός και Επιδημιολογία

Η ΦΘΝ συμπεριλαμβάνει δύο παθολογικές οντότητες, την ΕΒΦΘ και την ΠΕ. Αποτελεί το τρίτο πιο συχνό οξύ καρδιαγγειακό συμβάν μετά το OEM και το ΑΕΕ (1).

Η ΕΒΦΘ είναι μια αποφρακτική νόσος που παρεμποδίζει τον φλεβικό μηχανισμό επιστροφής του αίματος στην καρδιά. Συνήθως, αφορά το φλεβικό σύστημα των κάτω άκρων με σχηματισμό θρόμβου στις εν τω βάθει φλέβες της γαστροκνημίας με επέκταση εγγύτερα. Τα ποσοστά προσβολής των διάφορων ανατομικών περιοχών είναι τα εξής: 40% περιφερικές (κάτω από το γόνατο) φλέβες, 16% ιγνυακές, 20% μηριαίες, 20% κοινές μηριαίες και 4% λαγόνιες (2). Εάν η ΕΒΦΘ αφηθεί δίχως θεραπεία, ένα 50% των ασθενών θα εμφανίσει συμπτωματική ΠΕ, ενώ παρά την βέλτιστη συντηρητική θεραπεία με αντιπηκτικά και συμπίεση ένας στους τέσσερις ασθενείς θα εμφανίσει μεταθρομβωτικό σύνδρομο εντός έτους και ένας στους τρεις θα εμφανίσει υποτροπή της νόσου εντός πενταετίας (3).

ΠΕ ορίζεται ως η απόφραξη του δικτύου των πνευμονικών αρτηριών από θρόμβο, όγκο, λίπος η αέρα. Στην κλινική πράξη η ΠΕ αναφέρεται σε θρόμβο ο οποίος αποφράσσει σε κάποιο σημείο την πνευμονική κυκλοφορία και στην πλειονότητα των περιπτώσεων προέρχεται από τις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων ή της ελάσσονος πυέλου (4).

Ο ετήσιος ρυθμός επίπτωσης της ΠΕ είναι 39-115 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, ενώ της ΕΒΦΘ 53-162 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα (5). Η επίπτωση της ΦΘΝ είναι σχεδόν οκτώ φορές μεγαλύτερη σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 80 ετών σε σχέση με την

πέμπτη δεκαετία της ζωής, ενώ η ετήσια επίπτωση της ΠΕ γενικώς φαίνεται να αυξάνεται (6-8). Η ΦΘΝ είναι μια χρόνια νόσος που συχνά υποτροπιάζει και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, μείζονες αιμορραγίες σχετιζόμενες με την αντιπηκτική αγωγή και μακροχρόνια αναπηρία. Το ετήσιο κόστος στα συστήματα υγείας που σχετίζεται με την ΦΘΝ υπολογίζεται στα 1.5-3.3 δισεκατομμύρια ευρώ στην Ευρώπη και στα 7-10 δισεκατομμύρια δολάρια στις ΗΠΑ (9, 10). Παρόλο που τα ποσοστά των θανάτων λόγω ΠΕ τείνουν να μειώνονται, περίπου 20% των ασθενών με ΠΕ πεθαίνουν εντός έτους από την διάγνωση, κυρίως λόγω συννοσηροτήτων παρά από υποτροπή της νόσου (11).

## **1.2 Προδιαθεσικοί παράγοντες**

Η ΦΘΝ σχετίζεται με μια πλειάδα προδιαθεσικών παραγόντων, τόσο περιβαλλοντικών όσο και γενετικών. Οι παράγοντες αυτοί χαρακτηρίζονται ως «ισχυροί» αν εμφανίζονται >10 φορές περισσότερο σε άτομα με την ασθένεια σε σύγκριση με άτομα χωρίς την ασθένεια, «ασθενείς» αν εμφανίζονται <2 φορές περισσότερο σε άτομα με την ασθένεια σε σύγκριση με άτομα χωρίς αυτήν και «ενδιάμεσοι» αν έχουν βαθμό επίδρασης μεταξύ των ισχυρών και ασθενών προδιαθεσικών παραγόντων (**πίνακας 1**). Η γνώση και η κατάταξη ως προς την βαρύτητα των παραγόντων αυτών έχει μεγάλη σημασία, τόσο για την πρόληψη της ΦΘΝ όσο και τον υπολογισμό της πιθανότητας υποτροπής και τον καθορισμό της διάρκειας της αντιπηκτικής αγωγής (12).

## Πίνακας 1. Προδιαθεσικοί παράγοντες για Φλεβική θρομβοεμβολική νόσο

(Απο: Konstantinides SV et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. 2019;41(4):543-603.)

|                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Strong risk factors (OR &gt;10)</b>                                                      |
| Fracture of lower limb                                                                      |
| Hospitalization for heart failure or atrial fibrillation/flutter (within previous 3 months) |
| Hip or knee replacement                                                                     |
| Major trauma                                                                                |
| Myocardial infarction (within previous 3 months)                                            |
| Previous VTE                                                                                |
| Spinal cord injury                                                                          |
| <b>Moderate risk factors (OR 2–9)</b>                                                       |
| Arthroscopic knee surgery                                                                   |
| Autoimmune diseases                                                                         |
| Blood transfusion                                                                           |
| Central venous lines                                                                        |
| Intravenous catheters and leads                                                             |
| Chemotherapy                                                                                |
| Congestive heart failure or respiratory failure                                             |
| Erythropoiesis-stimulating agents                                                           |
| Hormone replacement therapy (depends on formulation)                                        |
| <i>In vitro</i> fertilization                                                               |
| Oral contraceptive therapy                                                                  |
| Post-partum period                                                                          |
| Infection (specifically pneumonia, urinary tract infection, and HIV)                        |
| Inflammatory bowel disease                                                                  |
| Cancer (highest risk in metastatic disease)                                                 |
| Paralytic stroke                                                                            |
| Superficial vein thrombosis                                                                 |
| Thrombophilia                                                                               |
| <b>Weak risk factors (OR &lt;2)</b>                                                         |
| Bed rest >3 days                                                                            |
| Diabetes mellitus                                                                           |
| Arterial hypertension                                                                       |
| Immobility due to sitting (e.g. prolonged car or air travel)                                |
| Increasing age                                                                              |
| Laparoscopic surgery (e.g. cholecystectomy)                                                 |
| Obesity                                                                                     |
| Pregnancy                                                                                   |
| Varicose veins                                                                              |

HIV: human immunodeficiency virus; OR: odds ratio; VTE: venous thromboembolism.

### 1.3 Διάγνωση

Η διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενείς με υποψία ΦΘΝ, περιλαμβάνει την εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας, την δοκιμασία δ-διμερών και τις απεικονιστικές εξετάσεις. Ο συνδυασμός της κλινικής πιθανότητας και των δ-διμερών βοηθάει στον αποκλεισμό της ΦΘΝ, ενώ οι απεικονιστικές εξετάσεις χρειάζονται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (13). Τα συμπτώματα και σημεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ έχουν χαμηλή ειδικότητα με αποτέλεσμα η διάγνωση να επιβεβαιώνεται σε < 20% των ασθενών που διερευνώνται για ΦΘΝ (14). Για να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα του διαγνωστικού ελέγχου και να αποφευχθούν άσκοπες απεικονίσεις, είναι διαθέσιμες ορισμένες επικυρωμένες διαγνωστικές στρατηγικές οι οποίες θα αναλυθούν στην συνέχεια.

### 1.3.1 Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα και σημεία της ΕΒΦΘ περιλαμβάνουν το άλγος κάτω άκρου (80-90% των ασθενών), οίδημα (80%), εντοπισμένη ευαισθησία κατά την ψηλάφηση (75-85%), εμφανείς παράπλευρες επιπολής φλέβες (30%) και ερυθρότητα (25%) (15, 16). Περίπου 30-60% των ασθενών με συμπτωματική εγγύς ΕΒΦΘ πάσχουν από ασυμπτωματική ΠΕ (17).

Όσον αφορά την ΠΕ, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν δύσπνοια (80% των ασθενών), θωρακικό άλγος συνήθως πλευριτικού τύπου (60-70%), συγκοπή (5-17%), αιμόπτυση (6-13%), βήχα (23%), ταχυκαρδία (65-70%) ή υποξυγοναιμία (70-80%) (18, 19). Σπάνια, οι ασθενείς με ΠΕ εμφανίζονται με αιμοδυναμική αστάθεια η οποία ορίζεται ως ένα από τα παρακάτω: καρδιακή ανακοπή, αποφρακτικό shock ή εμμένουσα υπόταση (12). Σημειώνεται ότι περίπου το 40% των ασθενών με συμπτωματική ΠΕ έχουν επιβεβαιωμένη εγγύς ΕΒΦΘ, ενώ περίπου στο 20% ανευρίσκεται μόνο περιφερική ΕΒΦΘ (20, 21). Παρόλα αυτά, μόνο οι μισοί ασθενείς με ΠΕ και απεικονιστικά επιβεβαιωμένη ΕΒΦΘ (εγγύς η περιφερική) παρουσιάζουν συμπτώματα στα κάτω άκρα (20).

### 1.3.2 Εκτίμηση κλινικής πιθανότητας

Βάσει των συμπτωμάτων και σημείων, καθώς και των παραγόντων κινδύνου για ΕΒΦΘ ή ΠΕ, μπορούμε να εκτιμήσουμε την πιθανότητα του ασθενή να πάσχει από ΦΘΝ πριν την διενέργεια οποιωνδήποτε εξετάσεων. Το πρώτο αυτό βήμα στην διάγνωση της νόσου, αποτελεί την εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας και καθορίζει τον περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο (11), ενώ στην ΠΕ η πιθανότητα ύπαρξης της νόσου μετά την διενέργεια απεικονιστικής εξέτασης καθορίζεται όχι μόνο από το αποτέλεσμα της εν λόγω εξέτασης αλλά και από την εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας (12). Για την εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας προτείνεται η χρήση στανταρισμένων και αξιολογημένων βαθμονομημένων πινάκων (scores), βάσει των οποίων η πιθανότητα για ΕΒΦΘ ή ΠΕ κρίνεται ως χαμηλή,

ενδιάμεση ή υψηλή (τριχοτομημένη ερμηνεία) ή εναλλακτικά η νόσος ως πιθανή ή μη πιθανή (διχοτομημένη ερμηνεία), ενώ οι πίνακες αυτοί υπάρχουν και σε απλοποιημένη έκδοση έτσι ώστε να διευκολυνθεί η ένταξη τους στην κλινική πράξη. Η διαγνωστική αξία είναι παρόμοια χρησιμοποιώντας οποιονδήποτε από τους διάφορους πίνακες (22). Τονίζεται επίσης, ότι ο υπολογισμός της κλινικής πιθανότητας μπορεί να πραγματοποιηθεί βάσει της προσωπικής εκτίμησης και εμπειρίας του κλινικού ιατρού, με τον τρόπο αυτό να μην έχει φανεί υποδεέστερος σε σχέση με την χρήση των διάφορων scores (23, 24).

Για την ΕΒΦΘ, το πιο διαδεδομένο score εκτίμησης της κλινικής πιθανότητας είναι το Wells score (25) (**πίνακας 2**) για το οποίο πολλοί συγγραφείς προτείνουν την διχοτομημένη ερμηνεία (11, 25), ενώ για την ΠΕ είναι το αναθεωρημένο score της Γενεύης (26) (**πίνακας 3**) και το Wells score (**πίνακας 4**) (27).

## **Πίνακας 2. Το Wells score για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση**

(Από: Mazzolai L et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis. Eur Heart J. 2018;39(47):4208-18.)

| Clinical variable                                                                                                             | Points |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Active cancer (treatment ongoing or within previous 6 months or palliative)                                                   | +1     |
| Paralysis, paresis or recent plaster immobilization of the lower extremities                                                  | +1     |
| Recently bedridden for 3 days or more, or major surgery within the previous 12 weeks requiring general or regional anesthesia | +1     |
| Localized tenderness along the distribution of the deep venous system                                                         | +1     |
| Entire leg swelling                                                                                                           | +1     |
| Calf swelling at least 3 cm larger than that on the asymptomatic leg (measured 10 cm below the tibial tuberosity)             | +1     |
| Pitting edema confined to the symptomatic leg                                                                                 | +1     |
| Collateral superficial veins (non varicose)                                                                                   | +1     |
| Previously documented DVT                                                                                                     | +1     |
| Alternative diagnosis at least as likely as DVT                                                                               | -2     |
| Three-level Wells score                                                                                                       |        |

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| Low                   | <1  |
| Intermediate          | 1–2 |
| High                  | >2  |
| Two-level Wells score |     |
| Unlikely              | ≤1  |
| Likely                | ≥2  |

### Πίνακας 3. Το Wells score για την Πνευμονική εμβολή

(Από: Stavros V. Konstantinides et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism .supplementary data. European Heart Journal (2019) 00, 119)

|                                                           |                                  |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Original                                                  |                                  |
| Alternative diagnosis less likely than pulmonary embolism | +3                               |
| Clinical signs and symptoms of deep vein thrombosis       | +3                               |
| Heart rate >100 beats per min                             | +1·5                             |
| Previous deep vein thrombosis or pulmonary embolism       | +1·5                             |
| Immobilisation or surgery within the past 4 weeks         | +1·5                             |
| Active cancer                                             | +1                               |
| Haemoptysis                                               | +1                               |
| Clinical pretest probability                              |                                  |
| Low                                                       | Total score ≤1 (prevalence 4%)   |
| Intermediate                                              | Total score 2–6 (prevalence 21%) |
| High                                                      | Total score >6 (prevalence 67%)  |
| Unlikely                                                  | Total score ≤4 (prevalence 8%)   |
| Likely                                                    | Total score >4 (prevalence 41%)  |
| Simplified                                                |                                  |
| Alternative diagnosis less likely than pulmonary embolism | +1                               |
| Clinical signs and symptoms of deep vein thrombosis       | +1                               |
| Heart rate >100 beats per min                             | +1                               |

|                                                     |                                       |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Previous deep vein thrombosis or pulmonary embolism | +1                                    |
| Immobilisation or surgery within the past 4 weeks   | +1                                    |
| Active cancer                                       | +1                                    |
| Haemoptysis                                         | +1                                    |
| Clinical pretest probability                        |                                       |
| Unlikely                                            | Total score $\leq 1$ (prevalence 11%) |
| Likely                                              | Total score $> 1$ (prevalence 36%)    |

#### Πίνακας 4. Το αναθεωρημένο score της Γενεύης

(Απο: Konstantinides SV et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism .European Heart Journal. 2019;41(4):543-603.)

| Items                                                          | Clinical decision rule points |                    |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|
|                                                                | Original version              | Simplified version |
| Previous PE or DVT                                             | 3                             | 1                  |
| Heart rate                                                     |                               |                    |
| 75–94 b.p.m.                                                   | 3                             | 1                  |
| $\geq 95$ b.p.m.                                               | 5                             | 2                  |
| Surgery or fracture within the past month                      | 2                             | 1                  |
| Haemoptysis                                                    | 2                             | 1                  |
| Active cancer                                                  | 2                             | 1                  |
| Unilateral lower-limb pain                                     | 3                             | 1                  |
| Pain on lower-limb deep venous palpation and unilateral oedema | 4                             | 1                  |
| Age $> 65$ years                                               | 1                             | 1                  |
| <b>Clinical probability</b>                                    |                               |                    |
| <b>Three-level score</b>                                       |                               |                    |
| Low                                                            | 0–3                           | 0–1                |

|                        |           |          |
|------------------------|-----------|----------|
| Intermediate           | 4–10      | 2–4      |
| High                   | $\geq 11$ | $\geq 5$ |
| <b>Two-level score</b> |           |          |
| PE-unlikely            | 0–5       | 0–2      |
| PE-likely              | $\geq 6$  | $\geq 3$ |

### 1.3.3 Δοκιμασία δ-διμερών

Τα δ-διμερή αποτελούν προϊόντα αποδόμησης του ινώδους και είναι αποτέλεσμα ινωδόλυσης μέσω της πεπτιδάσης της πλασμίνης. Η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα αυξάνεται σε περίπτωση οξείας θρόμβωσης και η εξέτασή τους έχει υψηλή διαγνωστική ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία και ως εκ τούτου μας βοηθά να αποκλείσουμε την ΦΘΝ. Από την άλλη όμως, η συγκέντρωσή τους παρουσιάζει «φυσιολογική» αύξηση κατά την εγκυμοσύνη και με την αύξηση της ηλικίας, ενώ συχνά αυξάνονται σε κακοήθη νόσο, σε λοιμώξεις, χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, σε οξύ διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής καθώς και σε νοσηλευόμενους ασθενείς (11, 28-30). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την χαμηλή διαγνωστική ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία και ως εκ τούτου αυξημένες τιμές δεν αρκούν για την διάγνωση της ΦΘΝ. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, ο προσδιορισμός των δ-διμερών ενδείκνυται σε ασθενείς με μη πιθανή νόσο ή μη υψηλή (χαμηλή ή ενδιάμεση) κλινική πιθανότητα για ΦΘΝ, ενώ οι ασθενείς με πιθανή νόσο ή υψηλή κλινική πιθανότητα πρέπει να υποβάλλονται απευθείας σε απεικονιστική εξέταση αφού σε αυτούς τους ασθενείς οι φυσιολογικές τιμές δ-διμερών δεν αποκλείουν την νόσο (31, 32).

Όπως προαναφέρθηκε, τα επίπεδα των δ-διμερών αυξάνονται με την ηλικία. Για τον λόγο αυτόν, σε ηλικίες >50 ετών μπορεί να γίνει προσαρμογή των φυσιολογικών ορίων (<500 μg/L), ανεβάζοντας τα στα όρια που προκύπτουν από την ηλικία (σε έτη) πολλαπλασιαζόμενη επί 10. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται το ποσοστό αποκλεισμού ΦΘΝ χωρίς επιπρόσθετα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα και μειώνεται η κατάχρηση

διαγνωστικών απεικονιστικών εξετάσεων, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς (33, 34). Μία άλλη στρατηγική που αφορά αμιγώς την ΠΕ, περιλαμβάνει την προσαρμογή των ορίων των δ-διμερών με βάση την κλινική πιθανότητα σύμφωνα με το μοντέλο YEARS. Το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει 3 κλινικά κριτήρια από το Wells score (κλινικά σημεία ΕΒΦΘ, αιμόπτυση, άλλη διάγνωση λιγότερο πιθανή από την ΠΕ) και βάσει αυτών η ΠΕ μπορεί να αποκλειστεί σε ασθενείς χωρίς κανένα από τα ανωτέρω κλινικά κριτήρια και τιμή δ-διμερών <1000 μg/L ή σε ασθενείς με 1 ή περισσότερα από τα 3 κλινικά κριτήρια και τιμή δ-διμερών <500 μg/L (35).

#### **1.3.4 Απεικόνιση σε υποψία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης**

Σε υποψία ΕΒΦΘ, οι ασθενείς με πιθανή (likely) νόσο και οι ασθενείς με θετική δοκιμασία δ-διμερών πρέπει να υποβληθούν σε απεικόνιση. Το υπερηχογράφημα συμπίεσης (CUS) φλεβών αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής, παρουσιάζοντας πολύ υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (36). Στην κλινική πράξη, υπάρχουν δύο στρατηγικές διενέργειας της εν λόγω εξέτασης, οι οποίες περιλαμβάνουν το εγγύς/περιορισμένο (limited) CUS στο οποίο εξετάζονται είτε οι κοινές μηριαίες και οι ιγνυακές φλέβες, είτε όλο το εν τω βάθει φλεβικό σύστημα από την βουβωνική περιοχή μέχρι τον τριχασμό της ιγνυακής φλέβας και το CUS ολόκληρου του κάτω άκρου (whole-leg/complete CUS) στο οποίο εξετάζονται επιπλέον και η κάτω κοίλη φλέβα, οι λαγόνιες φλέβες και οι φλέβες της γαστροκνημίας. Η αποτυχία πλήρους συμπίεσης (collapse) του αυλού των εξεταζόμενων φλεβών θέτει την διάγνωση ΕΒΦΘ (13). Η ΕΒΦΘ μπορεί να αποκλειστεί σε όλους τους ασθενείς με φυσιολογικό CUS ολόκληρου του κάτω άκρου, ενώ στους ασθενείς στους οποίους επιλέγεται να γίνει εγγύς CUS μπορεί να χρειαστεί επαναληπτική απεικόνιση μετά από 1 εβδομάδα λαμβάνοντας υπόψη την κλινική πιθανότητα και την δοκιμασία των δ-διμερών. Αναλυτικότερα στους ασθενείς με μη πιθανή (unlikely) νόσο οι οποίοι θα υποβληθούν σε εγγύς CUS λόγω θετικής δοκιμασίας δ-διμερών, ένα φυσιολογικό CUS αποκλείει με ασφάλεια την νόσο, ενώ στους ασθενείς με πιθανή (likely) νόσο οι οποίοι έχουν φυσιολογικό εγγύς CUS μπορεί να διενεργηθεί δοκιμασία δ-διμερών και εφόσον αυτή είναι αρνητική να

αποκλειστεί με ασφάλεια η νόσος χωρίς να χρειάζεται επανάληψη της απεικόνισης. Στην αντίθετη περίπτωση όπου η δοκιμασία των δ-διμερών είναι θετική, συστήνεται επανάληψη της εξέτασης σε 1 εβδομάδα, χωρίς την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής (37-39). Η φύλαξη του CUS ολόκληρου του κάτω άκρου για ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα-πιθανή νόσο και θετική δοκιμασία δ-διμερών ενδείκνυται, αφού αυτή η ομάδα ασθενών θεωρείται υψηλού κινδύνου και η διενέργεια της προαναφερθείσας εξέτασης επιτρέπει μια πιο άμεση, ασφαλή και βολική διαχείριση των ασθενών αυτών χωρίς να υποβάλλονται σε επαναληπτικές απεικονίσεις (38). Όσον αφορά την διάγνωση της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ, η σύγκριση του CUS μετά από τουλάχιστον 3 μήνες αντιπηκτικής αγωγής με την αρχική απεικόνιση αποτελεί τον καλύτερο τρόπο αποκλεισμού υποτροπής της ΕΒΦΘ. Παρόλα αυτά η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη, κυρίως στις περιπτώσεις όπου η σύγκριση αυτή δεν είναι εφικτή (40). Στις περιπτώσεις αυτές, κατά τις οποίες το CUS δεν μπορεί να αποσαφηνίσει εάν πρόκειται για οξεία υποτροπιάζουσα ΕΒΦΘ ή χρόνια θρόμβωση, η άμεση απεικόνιση του θρόμβου με μαγνητική τομογραφία μπορεί να δώσει την λύση (41).

### **1.3.5 Απεικόνιση σε υποψία Πνευμονικής εμβολής**

Οι ασθενείς με πιθανή ΠΕ ή υψηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ, καθώς και οι ασθενείς με παθολογικές τιμές δ-διμερών χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης με απεικόνιση.

Η αξονική πνευμονική αγγειογραφία (CTPA) αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής για την διάγνωση της ΠΕ, για την οποία εμφανίζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα σε ποσοστό 83% και 96% αντίστοιχα (42). Η προγνωστική αξία της CTPA σχετίζεται με την κλινική πιθανότητα της νόσου και ως εκ τούτου, ενώ η αρνητική CTPA μπορεί να αποκλείσει με ασφάλεια την ΠΕ σε ασθενείς με χαμηλή ή ενδιάμεση κλινική πιθανότητα, παραμένει αμφιλεγόμενο εάν οι ασθενείς με αρνητική CTPA και υψηλή κλινική πιθανότητα πρέπει να υποβληθούν σε περαιτέρω έλεγχο. Επίσης, ενώ η θετική CTPA θεωρείται διαγνωστική σε ασθενείς με ενδιάμεση ή υψηλή κλινική πιθανότητα, δεν ισχύει το ίδιο σε ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα. Σε αυτούς τους ασθενείς, όπως και στους ασθενείς με ανεύρεση

ελλειμμάτων πλήρωσης του σκιαγραφικού σε υποτμηματικούς κλάδους, τα ευρήματα πρέπει να επανεξεταστούν μαζί με τον ακτινολόγο για την πιθανότητα ψευδώς θετικού αποτελέσματος λόγω του ότι η αντιπηκτική αγωγή πιθανώς εν τέλει να βλάψει παρά να ωφελήσει τον ασθενή (12, 13). Στα μειονεκτήματα της μεθόδου υπάγονται η σχετικά υψηλή έκθεση του μαστικού αδένα στην ακτινοβολία (3-10 mSv) καθώς και η έκθεση στο ιωδιούχο σκιαγραφικό (12).

Το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης του πνεύμονα αποτελεί μια σχετικά αξιόπιστη εξέταση για την διάγνωση της ΠΕ, η οποία έχει εκτοπιστεί σήμερα ως απεικονιστική τεχνική από την CTPA. Ουσιαστικά, λόγω της μικρότερης έκθεσης στην ακτινοβολία (2mSv) και της αποφυγής της χορήγησης ιωδιούχου σκιαγραφικού προτιμάται σε αλλεργία στα ενδοφλέβια σκιαγραφικά και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Επίσης μπορεί να διενεργηθεί σε ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα, νέους ασθενείς (κυρίως γυναίκες) καθώς και εγκύους (12, 13). Η εξέταση αυτή εμπεριέχει τρία πιθανά αποτελέσματα. Φυσιολογική σάρωση, υψηλής πιθανότητας για ΠΕ σάρωση και μη διαγνωστική σάρωση. Έχει πολύ υψηλή αρνητική προγνωστική αξία με αποτέλεσμα η φυσιολογική σάρωση να αποκλείει με ασφάλεια την ΠΕ, ενώ η θετική προγνωστική της αξία φαίνεται να είναι χαμηλή (περίπου 40%) σε ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα (43-45). Μειονέκτημα της εξέτασης αποτελεί επίσης, το γεγονός ότι είναι μη διαγνωστική έως και στο 50% των περιπτώσεων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, σε ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα συστήνεται να διενεργηθεί CTPA, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις μπορεί να διενεργηθεί εγγύς CUS (13).

Το ηχοκαρδιογράφημα, δεν αποτελεί απαραίτητη εξέταση σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με υποψία ΠΕ από καθαρά διαγνωστική άποψη, παρόλο που μπορεί να είναι χρήσιμο στην διαφοροδιάγνωση ασθενών με οξεία δύσπνοια (12). Η αρνητική προγνωστική του αξία υπολογίζεται στο 40-50%, με αποτέλεσμα το φυσιολογικό ηχοκαρδιογράφημα να μην μπορεί με ασφάλεια να αποκλείσει την ΠΕ, ενώ ηχοκαρδιογραφικά σημεία υπερφόρτισης πίεσης ή δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (RV) μπορεί να ανευρεθούν σε απουσία οξείας ΠΕ και να οφείλονται σε υπάρχουσα καρδιακή ή αναπνευστική νόσο. Αποτελεί εν τούτοις ένα πολύτιμο προγνωστικό εργαλείο σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ΠΕ

για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου και τον υπολογισμό του κινδύνου πρώιμης θνητότητας (46-48). Ωστόσο, σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με υποψία ΠΕ, η απουσία ηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων υπερφόρτισης πίεσης ή δυσλειτουργίας της RV ουσιαστικά αποκλείει την ΠΕ σαν αίτιο της αιμοδυναμικής αστάθειας, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να βοηθήσει περαιτέρω στην διαφοροδιάγνωση αυτής με την ανεύρεση άλλων αιτιών αιμοδυναμικής αστάθειας (καρδιακός επιπωματισμός, οξείες βαλβιδικές παθήσεις, διαχωρισμός αορτής, σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας). Επίσης, στους ασθενείς αυτούς, η παρουσία τυπικών ηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων, κυρίως αυτών με την υψηλότερη ειδικότητα (σημείο McConnell, σημείο 60/60, θρόμβοι στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες) δικαιολογεί την επείγουσα θεραπεία επαναιμάτωσης σε ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ και απουσία άλλης εμφανούς αιτίας για υπερφόρτιση της RV, εφόσον δεν υπάρχει η δυνατότητα για άμεση διενέργεια CTPA (12).

Το CUS αναδεικνύει ΕΒΦΘ στο 30-50% των ασθενών με οξεία ΠΕ και αποτελεί μια χρήσιμη εξέταση για τους ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η CTPA. Στους ασθενείς με ΠΕ το εγγύς CUS έχει πολύ υψηλή ειδικότητα (96%) και χαμηλή ευαισθησία (41%). Έτσι, λόγω της υψηλής θετικής προγνωστικής αξίας της εν λόγω εξέτασης, το θετικό εγγύς CUS σε ασθενείς με υποψία ΠΕ θεωρείται επαρκές για την διάγνωση της νόσου και την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής. Τονίζεται βέβαια, ότι στην συνέχεια πρέπει να γίνει εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου και του κινδύνου πρώιμης θνητότητας με τις διάφορες μεθόδους, έτσι ώστε να αποφασιστεί η κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση. Αντίθετα, το φυσιολογικό CUS δεν αποκλείει την ΠΕ (21, 49).

#### **1.4 Διαστρωμάτωση του κινδύνου – Πρόγνωση πνευμονικής εμβολής**

Η εκτίμηση της βαρύτητας της ΠΕ και του κινδύνου πρώιμου θανάτου (ενδονοσοκομειακά ή εντός 30 ημερών) είναι απαραίτητη για την λήψη αποφάσεων όσον αφορά την θεραπευτική προσέγγιση του ασθενή. Η αρχική διαστρωμάτωση του κινδύνου βασίζεται στα συμπτώματα και σημεία που ορίζουν την αιμοδυναμική αστάθεια (**πίνακας 5**) η οποία ορίζει την υψηλού

κινδύνου ΠΕ. Στους εναπομείναντες, αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς ο υπολογισμός αυτός είναι αποτέλεσμα συνδυασμού κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών ευρημάτων που σχετίζονται κυρίως με την παρουσία δυσλειτουργίας της RV καθώς και άλλων συννοσηροτήτων και επιβαρυντικών παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν την πρόωμη πρόγνωση. Για την κλινική εκτίμηση της βαρύτητας της ΠΕ το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα βαθμολόγησης αποτελεί το PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) score (50, 51) (**πίνακας 6**) το οποίο σε συνδυασμό με την ύπαρξη ή όχι δυσλειτουργίας της RV (στο διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα ή στη CTPA) ή την αύξηση καρδιακών βιοδεικτών (κυρίως αυξημένα επίπεδα τροπονίνης) κατατάσσει τους ασθενείς στην κατηγορία ενδιάμεσου ή χαμηλού κινδύνου (**πίνακας 7**) (12).

#### **Πίνακας 5. Ορισμός της αιμοδυναμικής αστάθειας, η οποία ορίζει την υψηλού κινδύνου Πνευμονική εμβολή**

(Απο: Konstantinides SV et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism .European Heart Journal. 2019;41(4):543-603.)

| <b>(1) Cardiac arrest</b>              | <b>(2) Obstructive shock</b>                                                                                 | <b>(3) Persistent hypotension</b>                                                                                                                         |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Need for cardiopulmonary resuscitation | Systolic BP <90 mmHg, or vasopressors required to achieve a BP ≥90 mmHg despite adequate filling status      | Systolic BP <90 mmHg, or systolic BP drop ≥40 mmHg, either lasting longer than 15 minutes and not caused by new-onset arrhythmia, hypovolaemia, or sepsis |
|                                        | <b>And</b>                                                                                                   |                                                                                                                                                           |
|                                        | End-organ hypoperfusion (altered mental status; cold, clammy skin; oliguria/anuria; increased serum lactate) |                                                                                                                                                           |

## Πίνακας 6. Πρωτότυπο ή απλοποιημένο PESI score

(Απο: Konstantinides SV et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism .European Heart Journal. 2019;41(4):543-603.)

| Parameter                               | Original version                                                                                                                                                                                                       | Simplified version                                                                  |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Age                                     | Age in years                                                                                                                                                                                                           | 1point (if age >80 years)                                                           |
| Male sex                                | +10 points                                                                                                                                                                                                             | –                                                                                   |
| Cancer                                  | +30 points                                                                                                                                                                                                             | 1point                                                                              |
| Chronic heart failure                   | +10 points                                                                                                                                                                                                             | 1point                                                                              |
| Chronic pulmonary disease               | +10 points                                                                                                                                                                                                             |                                                                                     |
| Pulse rate $\geq 110$ b.p.m.            | +20 points                                                                                                                                                                                                             | 1point                                                                              |
| Systolic BP <100mmHg                    | +30 points                                                                                                                                                                                                             | 1point                                                                              |
| Respiratory rate >30 breaths per min    | +20 points                                                                                                                                                                                                             | –                                                                                   |
| Temperature <36 °C                      | +20 points                                                                                                                                                                                                             | –                                                                                   |
| Altered mental status                   | +60 points                                                                                                                                                                                                             | –                                                                                   |
| Arterial oxyhaemoglobin saturation <90% | +20 points                                                                                                                                                                                                             | 1point                                                                              |
| Risk strata                             |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                     |
|                                         | <b>Class I: <math>\leq 65</math> points</b><br>very low 30-day mortality risk (0–1.6%)<br><b>Class II: 66–85 points</b><br>low mortality risk (1.7–3.5%)                                                               | <b>0 points</b> = 30-day mortality risk 1.0% (95% CI 0.0–2.1%)                      |
|                                         | <b>Class III: 86–105 points</b><br>moderate mortality risk (3.2–7.1%)<br><b>Class IV: 106–125 points</b><br>high mortality risk (4.0–11.4%)<br><b>Class V: &gt;125 points</b><br>very high mortality risk (10.0–24.5%) | <b><math>\geq 1</math>point(s)</b> = 30-day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5–13.2%) |

## Πίνακας 7. Εκτίμηση της βαρύτητας της Πνευμονικής εμβολής και του κινδύνου πρώιμου θανάτου

(Απο: Konstantinides SV et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism .European Heart Journal. 2019;41(4):543-603.)

| Early mortality risk |                   | Indicators of risk        |                                                                               |                               |                                            |
|----------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|
|                      |                   | Haemo-dynamic instability | Clinical parameters of PE severity/ comorbidity: PESI III–V or sPESI $\geq 1$ | RV dysfunction on TTE or CTPA | Elevated cardiac troponin levels           |
| High                 |                   | +                         | (+)                                                                           | +                             | (+)                                        |
| Intermediate         | Intermediate–high | -                         | +                                                                             | +                             | +                                          |
|                      | Intermediate–low  | -                         | +                                                                             | One (or none) positive        |                                            |
| Low                  |                   | -                         | -                                                                             | -                             | Assessment optional; if assessed, negative |

## 1.5 Θεραπεία

### 1.5.1 Αντιπηκτικά

Η θεραπεία της ΦΘΝ έχει σαν στόχο να εμποδίσει την επέκταση και εμβολή του θρόμβου, την καρδιααναπνευστική κατάρρευση, τον θάνατο, καθώς και την υποτροπή της νόσου. Τα αντιπηκτικά αποτελούν τον βασικό άξονα της θεραπείας των ασθενών με ΦΘΝ, με κύριο αντιπρόσωπο τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), τα οποία αποτελούν τα αντιπηκτικά εκλογής στην πλειονότητα των ασθενών (11, 12, 25). Άλλες θεραπευτικές επιλογές αποτελούν η ηπαρίνη, με προτίμηση στην ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) η οποία συνδέεται με μικρότερο κίνδυνο υποτροπής της νόσου και

μείζονων αιμορραγιών σε σχέση με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) (52), καθώς και οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs).

Σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών, όπως είναι οι ασθενείς με καρκίνο, θεραπευτικές επιλογές αποτελούν η LMWH και τα DOACs (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) με την επιλογή του κατάλληλου αντιπηκτικού να εξαρτάται από τον τύπο και την φάση του καρκίνου, την φάση της ΦΘΝ (αρχική, κύρια ή παρατεταμένη), την κατάσταση και την προτίμηση του ασθενούς, τον αιμορραγικό κίνδυνο και την λοιπή φαρμακευτική του αγωγή (12, 53-56). Όσον αφορά τους ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ), μοναδική θεραπευτική επιλογή αποτελούν προς το παρόν οι VKAs. Στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) αντενδείκνυται η χορήγηση DOACs και αντιπηκτικό εκλογής αποτελούν οι VKAs, ενώ στην οξεία φάση συστήνεται η χορήγηση UFH, αν και στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται και η LMWH (12, 57). Σε εγκύους ενδείκνυται μόνο η LMWH, ενώ κατά τον θηλασμό μπορεί να χορηγηθούν εκτός από την LMWH η UFH και οι VKAs (12, 58).

Ένα αμφιλεγόμενο θέμα αποτελεί η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με μεμονωμένη άπω ΕΒΦΘ ή ΠΕ σε υποτμηματικούς κλάδους (subsegmental pulmonary embolism), η διάγνωση των οποίων έχει αυξηθεί με την χρήση του CUS ολόκληρου του κάτω άκρου και της CTPA αντίστοιχα. Η μελέτη CACTUS η οποία συμπεριέλαβε χαμηλού κινδύνου ασθενείς (χωρίς καρκίνο ή ιστορικό ΦΘΝ) με μεμονωμένη άπω ΕΒΦΘ, έδειξε ότι η χορήγηση LMWH δεν είχε αποτέλεσμα στην μείωση του κινδύνου επέκτασης του θρόμβου εγγύτερα, συμπτωματικής ΠΕ, μεταθρομβωτικού συνδρόμου ή στον έλεγχο του πόνου, ενώ αύξησε τον κίνδυνο αιμορραγίας (59-61). Βάσει αυτών των δεδομένων η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να αποφευχθεί στους ασθενείς με μεμονωμένη άπω ΕΒΦΘ οι οποίοι είναι χαμηλού κινδύνου όσον αφορά την επέκταση του θρόμβου, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και την υποτροπή της νόσου (πχ ασθενείς χωρίς καρκίνο, χωρίς ιστορικό ΦΘΝ, χωρίς μη ταυτοποιημένο παράγοντα κινδύνου) ή σε αυτούς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Σε αυτούς τους ασθενείς συστήνεται επαναληπτικό CUS 1 εβδομάδα μετά την διάγνωση για αποκλεισμό επέκτασης του θρόμβου, ενώ σε όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από την λήψη ή όχι αντιπηκτικής αγωγής συστήνεται κατά την οξεία φάση η χρήση ελαστικών καλτσών

συμπίεσης για μείωση του πόνου και του οιδήματος (25, 62). Παρομοίως, σε ασθενείς με υποτμηματική ΠΕ, εάν αυτή είναι σε μεμονωμένο υποτμηματικό κλάδο, σε μη νοσηλευόμενο ασθενή, χωρίς καρκίνο και χωρίς εγγύς ΕΒΦΘ, η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να αποφευχθεί (12, 13).

Αν και η αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής αποτελεί σπάνιο φαινόμενο, σε περίπτωση υποτροπής της νόσου υπό αντιπηκτική αγωγή, στους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά συστήνεται η αλλαγή σε θεραπευτική δόση LMWH, ενώ σε αυτούς που ήδη λαμβάνουν LMWH συστήνεται η αύξηση της δόσης κατά 20-25% (40).

Ένα άλλο ζήτημα αποτελεί η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής. Όλοι οι ασθενείς με ΦΘΝ πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτικά για τουλάχιστον 3 μήνες, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για πρόωμη υποτροπή-επέκταση της νόσου. Μετά από αυτή την περίοδο, η απόφαση για παράταση της αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα, με την αξιολόγηση της πιθανότητας υποτροπής, του αιμορραγικού κινδύνου και του λόγου μεταξύ οφέλους/ζημίας (12, 25, 54, 63). Λόγω του ότι οι σχετιζόμενες με τα αντιπηκτικά μείζονες αιμορραγίες έχουν περίπου 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι θανατηφόρες σε σχέση με την υποτροπή της ΦΘΝ (11.3% vs 3.6%), η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου φαίνεται να έχει πρωτεύοντα ρόλο στην απόφαση για παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή (64). Παρόλα αυτά, ο λόγος οφέλους/ζημίας, δηλαδή η ισορροπία μεταξύ του κινδύνου υποτροπής και του κινδύνου αιμορραγίας, φαίνεται ότι επί του παρόντος επανεξετάζεται, λαμβάνοντας υπόψη τον μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας που έχουν τα DOACs. Πράγματι, μεταanalύσεις από μελέτες φάσης III έδειξαν μείωση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας κατά περίπου 40% με τα DOACs σε σχέση με τους VKAs, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι και στις μελέτες με τα DOACs αλλά και σε αυτές με τους VKAs αποκλείστηκαν οι ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (65).

Η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου μπορεί να γίνει με βάση την κρίση του θεράποντα ιατρού αξιολογώντας του παράγοντες κινδύνου του ασθενή, είτε με την χρήση βαθμονομημένων πινάκων (scores). Λόγω του ότι τα υπάρχοντα scores δεν έχουν ακόμη επικυρωθεί σε προοπτικές μελέτες κοόρτης, με βάση τα σημερινά δεδομένα θεωρείται ότι

ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου αποτελούν η προχωρημένη ηλικία (>65 και κυρίως >75 ετών), προηγηθείσα αιμορραγία (εάν δεν έχει αρθεί το αίτιο της), ενεργός καρκίνος, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, χρόνια νεφρική νόσος, ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (αιμορραγικό ή ισχαιμικό), ταυτόχρονη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, συχνές πτώσεις, κατάχρηση αλκοόλης, μειωμένη λειτουργική ικανότητα και κακός αντιπηκτικός έλεγχος με την χρήση VKAs. Σύμφωνα με την ACCP (American College of Clinical Pharmacy), εάν ο ασθενής έχει τουλάχιστον 2 από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου, τότε έχει υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (12, 59). Η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου πρέπει να επαναλαμβάνεται τακτικά (1 φορά τον χρόνο σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου και κάθε 3-6 μήνες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου).

Όσον αφορά τον κίνδυνο υποτροπής της ΦΘΝ, τυχαιοποιημένες μελέτες με αντιπηκτικά των τελευταίων 15 ετών, οι οποίες εστίασαν στην δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΝ κατηγοριοποιούν τους ασθενείς ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής ως εξής: ασθενείς με ισχυρούς παροδικούς/αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου στους οποίους μπορεί να αποδοθεί το οξύ επεισόδιο, ασθενείς με ασθενείς (μη ισχυρούς) παροδικούς/αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου στους οποίους ίσως οφείλεται εν μέρει το οξύ επεισόδιο, ασθενείς με μη κακοήθης μη αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου εκτός του ΑΦΣ, ασθενείς χωρίς ταυτοποίηση κάποιου παράγοντα κινδύνου, ασθενείς με ένα ή περισσότερα επεισόδια ΦΘΝ στο ιστορικό τους χωρίς την παρουσία ισχυρού παροδικού/αναστρέψιμου παράγοντα, ασθενείς με ΑΦΣ και ασθενείς με ενεργό καρκίνο (**Πίνακας 8**) (12, 66). Επίσης, υπάρχουν διάφορα scores υπολογισμού του κινδύνου υποτροπής, με το HERDOO2 score να αποτελεί το μόνο από αυτά που παρέχει ακριβή κριτήρια για το ποιοι ασθενείς πρέπει να σταματήσουν (χαμηλού κινδύνου γυναίκες) και ποιοι ασθενείς πρέπει να συνεχίσουν την αντιπηκτική αγωγή (άνδρες και υψηλού κινδύνου γυναίκες) (67, 68). Παρόλα αυτά η κλινική τους αξία στην εποχή των DOACs παραμένει ασαφής.

Γενικώς, στους ασθενείς με επεισόδιο ΦΘΝ το οποίο αποδόθηκε σε ισχυρό παροδικό/αναστρέψιμο παράγοντα καθώς και στους ασθενείς με μεμονωμένη άπω ΕΒΦΘ χωρίς ενεργό καρκίνο συστήνεται η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής μετά τους 3-6 μήνες.

Αντίθετα, στους ασθενείς με ΑΦΣ, ενεργό καρκίνο και ιστορικό ΦΘΝ χωρίς την παρουσία ισχυρού παροδικού/αναστρέψιμου παράγοντα συστήνεται η επ' αόριστον συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής εφόσον ο αιμορραγικός κίνδυνος δεν είναι υψηλός. Όσον αφορά τους ασθενείς με ασθενείς (μη ισχυρούς) παροδικούς/αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου στους οποίους ίσως οφείλεται εν μέρει το οξύ επεισόδιο, ασθενείς με μη κακοήθης μη αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου εκτός του ΑΦΣ και ασθενείς χωρίς ταυτοποίηση κάποιου παράγοντα κινδύνου, παρόλο που ο κίνδυνος και το όφελος της παρατεταμένης αντιπηκτικής αγωγής φαίνεται να είναι πιο ισορροπημένα, γενικά συστήνεται η συνέχιση της αγωγής με ετήσιους ελέγχους. Εξαίρεση σε αυτό αποτελούν οι τελευταίες οδηγίες του CHEST (American College of Chest Physicians), οι οποίες προτείνουν την διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με ασθενείς (μη ισχυρούς) παροδικούς/αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου (12, 25, 69). Σχετικά με την επιλογή του αντιπηκτικού, τα DOACs προτιμώνται έναντι των VKAs για παρατεταμένη χορήγηση, με το apixaban και rivaroxaban σε δόσεις 2,5mg δύο φορές την ημέρα και 10mg ημερησίως αντίστοιχα μετά τους πρώτους 6 μήνες, να φαίνεται να είναι το ίδιο αποτελεσματικά με τις θεραπευτικές τους δόσεις, χωρίς να μεταβάλλεται ιδιαίτερα ο αιμορραγικός κίνδυνος (70, 71).

## Πίνακας 8. Κατηγοριοποίηση παραγόντων κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σύμφωνα με τον κίνδυνο μακροχρόνιας υποτροπής

(Από: Stavros V Konstantinides Et al. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 4, 21 January 2020, Pages 543–603)

| Estimated risk for long-term recurrence <sup>a</sup> | Risk factor category for index PE <sup>b</sup>                                                                                                       | Examples <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Low (<3% per year)                                   | Major transient or reversible factors associated with >10-fold increased risk for the index VTE event (compared to patients without the risk factor) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surgery with general anaesthesia for &gt;30 min</li> <li>• <b>Confined</b> to bed in hospital (only "bathroom privileges") for ≥3 days due to an acute illness, or acute exacerbation of a chronic illness</li> <li>• Trauma with fractures</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| Intermediate (3–8% per year)                         | Transient or reversible factors associated with ≤10-fold increased risk for <b>first</b> (index) VTE                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minor surgery (general anaesthesia for &lt;30 min)</li> <li>• Admission to hospital for &lt;3 days with an acute illness</li> <li>• Oestrogen therapy/contraception</li> <li>• Pregnancy or puerperium</li> <li>• <b>Confined</b> to bed out of hospital for ≥3 days with an acute illness</li> <li>• Leg injury (without fracture) associated with reduced mobility for ≥3 days</li> <li>• Long-haul <b>flight</b></li> </ul> |
|                                                      | Non-malignant persistent risk factors                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inflammatory</b> bowel disease</li> <li>• Active autoimmune disease</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                      | No identifiable risk factor                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| High (>8% per year)                                  |                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Active cancer</li> <li>• One or more previous episodes of VTE in the absence of a major transient or reversible factor</li> <li>• Antiphospholipid antibody syndrome</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                |

© ESC 2019

### 1.5.2 Θρομβόλυση

Όταν πρόκειται για τους ασθενείς με εγγύς ΕΒΦΘ, η κατευθυνόμενη με καθετήρα θρομβόλυση (Catheter-Directed Thrombolysis, CDT) επιπρόσθετα της αντιπηκτικής αγωγής, έχει σαν στόχο να επιφέρει την άμεση διάλυση του θρόμβου, να διατηρήσει την φλεβική λειτουργία και να εμποδίσει το μεταθρομβωτικό σύνδρομο (post-thrombotic syndrome, PTS) (72). Η CDT πλεονεκτεί έναντι της συστηματικής θρομβόλυσης, κυρίως λόγω της μικρότερης αιμορραγίας, αφού ο θρομβολυτικός παράγοντας εγχέεται τοπικά μέσα στον θρόμβο (25). Στην μελέτη CaVenT, η CDT φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης PTS κατά 14.4% στους 24 μήνες μετά την διάγνωση και κατά 28% στα 5 έτη (73, 74), κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε στις μελέτες ATTRACT και CAVA όπου φάνηκε να μην υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά του PTS στους ασθενείς με ή χωρίς CDT (75, 76). Επίσης, σε καμία μελέτη δεν φάνηκε να υπάρχει μακροχρόνια, κάποια διαφορά στην ποιότητα ζωής των ασθενών (73, 75, 76). Παρόλα αυτά, υποανάλυση της μελέτης ATTRACT, έδειξε ότι ίσως υπάρχει διαφορά στην σοβαρότητα του PTS, αφού οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CDT φάνηκε να εμφανίζουν σπανιότερα μέτριο προς σοβαρό PTS (RR 0.73) (76). Έτσι δεδομένου ότι ο ρόλος της CDT επιπρόσθετα της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με εγγύς ΕΒΦΘ παραμένει ασαφής, η χρήση της προτείνεται μόνο σε ασθενείς που κινδυνεύουν με απώλεια του άκρου λόγω της ΕΒΦΘ καθώς και σε επιλεγμένους νέους ασθενείς με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, συμπτωματική εγγύς ΕΒΦΘ και οι οποίοι θεωρούνται υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη σοβαρού PTS (25, 77).

Στους ασθενείς με ΠΕ, η συστηματική θρομβόλυση έχει σαν στόχο την ταχεία επαναιμάτωση και αποφυγή του θανάτου του ασθενή και έχει ένδειξη στους ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια οι οποίοι όπως προαναφέρθηκε συγκαταλέγονται στους ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΠΕ. Το μεγαλύτερο όφελος παρατηρείται όταν διενεργηθεί εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, αλλά μπορεί να φανεί χρήσιμη μέχρι και 14 ημέρες μετά. Αποτυχημένη θεωρείται η θρομβόλυση η οποία δεν συνοδεύεται από κλινική και υπερηχογραφική βελτίωση της RV εντός 36 ωρών από την χορήγηση του φαρμάκου. Η

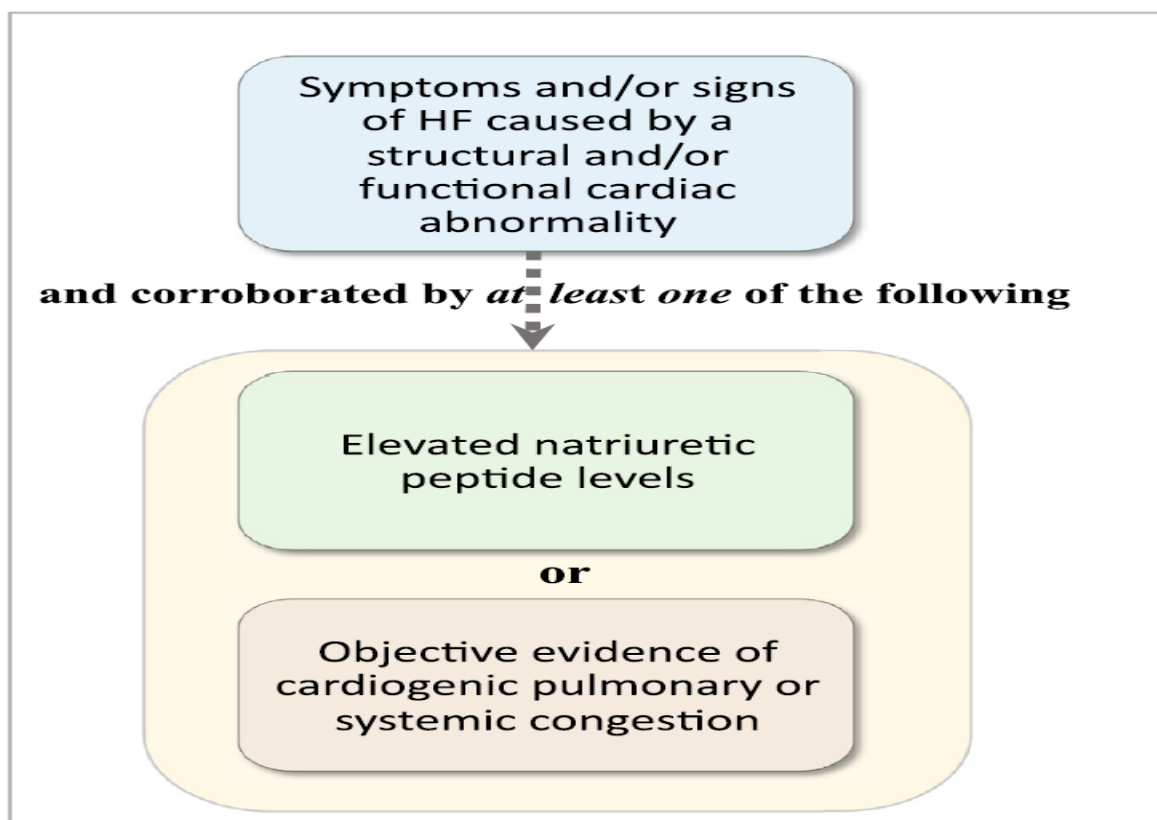
αλτεπλάση λόγω της πιο ταχείας χορήγησης φαίνεται να προτιμάται έναντι της παρατεταμένης χορήγησης της στρεπτοκινάσης και ουροκινάσης (12).

## **Κεφάλαιο 2 – Καρδιακή Ανεπάρκεια**

### **2.1 Ορισμός**

Κλασσικά, η ΚΑ οριζόταν ως το κλινικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (πχ δύσπνοια, οίδημα σφυρών, κόπωση) τα οποία μπορεί να συνοδεύονται από σημεία (πχ αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση, πνευμονικοί ρόγχοι, περιφερικό οίδημα) (**πίνακας 9**) και προκαλείται από δομικές ή/και λειτουργικές καρδιακές ανωμαλίες, με αποτέλεσμα την αύξηση των πιέσεων πλήρωσης των καρδιακών κοιλοτήτων ή/και την μειωμένη καρδιακή παροχή κατά την άσκηση ή και την ηρεμία (78).

Μετά από παγκόσμια ομοφωνία το 2021, η ΚΑ ορίζεται ως το κλινικό σύνδρομο με συμπτώματα ή/και σημεία τα οποία οφείλονται σε δοκιμές ή/και λειτουργικές καρδιακές ανωμαλίες (  $KE < 50\%$ , διάταση καρδιακών κοιλοτήτων,  $E/E' > 15$ , μέτρια/σοβαρή κοιλιακή υπερτροφία ή μέτρια/σοβαρή βαλβιδοπάθεια) και συνοδεύονται είτε από αυξημένες τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων είτε από ενδείξεις πνευμονικής ή περιφερικής συμφόρησης καρδιακής αιτιολογίας, οι οποίες προκύπτουν από απεικονιστικές μεθόδους (πχ ακτινογραφία θώρακος ή αυξημένες πιέσεις πλήρωσης στο ηχωκαρδιογράφημα) ή από αιμοδυναμικές μετρήσεις ( πχ δεξιός καρδιακός καθετηριασμός ή καθετηριασμός πνευμονικής αρτηρίας) και εμφανίζονται στην ηρεμία ή μετά από πρόκληση (πχ κατά την διάρκεια της άσκησης) (79, 80) (**εικόνα 1**).



**Εικόνα 1. Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας.**

(Ανατύπωση από: Bozkurt et al. J Card Fail. 2021 Mar 1:S1071-9164(21)00050-6.)

**Πίνακας 9. Τυπικά συμπτώματα και πιο ειδικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας**

(Από McDonagh et al. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.)

| Symptoms                                                     | Signs                              |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Typical                                                      | More specific                      |
| Breathlessness                                               | Elevated jugular venous pressure   |
| Orthopnoea                                                   | Hepatojugular reflux               |
| Paroxysmal nocturnal dyspnoea                                | Third heart sound (gallop rhythm)  |
| Reduced exercise tolerance                                   | Laterally displaced apical impulse |
| Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise |                                    |
| Ankle swelling                                               |                                    |

## 2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία Καρδιακής ανεπάρκειας

### 2.2.1 Επίπτωση και επιπολασμός

Η ΚΑ αποτελεί παγκόσμια πανδημία και υπολογίζεται ότι περίπου 64.3 εκατομμύρια άνθρωποι νοσούν ανά τον κόσμο (79, 81). Ο επιπολασμός της νόσου σε παγκόσμιο επίπεδο παρουσιάζει αυξητική πορεία, λόγω του αυξημένου προσδόκιμου επιβίωσης και της γήρανσης του πληθυσμού, της αύξησης του παγκόσμιου πληθυσμού, καθώς και της βελτίωσης της επιβίωσης των ασθενών αυτών μετά την διάγνωση η οποία οφείλεται στην ύπαρξη πλέον θεραπειών οι οποίες έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την θνητότητα. Επίσης, στην αύξηση του επιπολασμού ενδεχομένως συνέβαλε και η υιοθέτηση καλύτερων διαγνωστικών μεθόδων, καθώς και η αναγνώριση πλέον της HFpEF ως έναν σημαντικό υπότυπο ΚΑ. Επομένως, η αύξηση του επιπολασμού εν μέρει είναι πλασματική και ενδέχεται να μην σχετίζεται απαραίτητα με μια αύξηση στην επίπτωση της νόσου, η οποία στις διάφορες μελέτες μοιάζει να είναι σταθερή ή και να ακολουθεί πτωτική πορεία (79, 81, 82).

Ο επιπολασμός όπως και η επίπτωση της νόσου διαφέρουν ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή, την ηλικία του υπό μελέτη πληθυσμού καθώς τους διάφορους υπότυπους της ΚΑ. Στις ανεπτυγμένες χώρες ο επιπολασμός κυμαίνεται στο 1-3% του ενήλικου πληθυσμού, στην Ευρώπη στο 1-4%, ενώ στην Αμερική στο 2.5-3% (81, 82). Επιπλέον, ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία και είναι παρόμοιος μεταξύ των δύο φύλων. Όσον αφορά τον επιπολασμό μεταξύ των διαφόρων φαινοτύπων ΚΑ, φαίνεται ότι υπάρχει μια ανοδική τάση για την HFpEF ενώ ο επιπολασμός της HFpEF φαίνεται να είναι σταθερός ή και να παρουσιάζει πτωτική πορεία. Σε μητρώο μακροχρόνιας παρακολούθησης της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας, το οποίο περιελάμβανε 9134 ασθενείς βρέθηκε ότι 60% των ασθενών έπασχαν από HFpEF, 24% από HFmrEF και 16% από HFpEF (83). Σε αντίστοιχο μητρώο στις ΗΠΑ που περιλάμβανε 15381 ασθενείς βρέθηκε ποσοστό 49% για την HFpEF, 17% για την HFmrEF και 24% για την HFpEF (84), ενώ στο παγκόσμιο μητρώο

συμφορητικής ΚΑ το οποίο συμπεριέλαβε 23047 ασθενείς από 40 χώρες, βρέθηκε ότι 54% των ασθενών έπασχαν από HFrEF, 21% από HFmrEF και 24% από HFpEF (85).

Σε παγκόσμια κλίμακα, η ο ρυθμός επίπτωσης της ΚΑ κυμαίνεται στις 1-20 νέες περιπτώσεις ανά 1000 ανθρωπο-έτη, με τα περισσότερα δεδομένα να προκύπτουν από την Ευρώπη και την Βόρεια Αμερική. Στην Ευρώπη είναι 3.2 ανά 1000 ανθρωπο-έτη ενώ στις ΗΠΑ 2.2-3.2 ανά 1000 ανθρωπο-έτη (79, 81). Στην Ελλάδα εκτιμάται ότι 200.000 άτομα πάσχουν από ΚΑ, ενώ κάθε έτος διαγιγνώσκονται περίπου 30.000 νέες περιπτώσεις (86). Στις ανεπτυγμένες χώρες ή επίπτωση της ΚΑ τις τελευταίες δεκαετίες έχει σταθεροποιηθεί και πλέον φαίνεται να έχει πτωτική πορεία, κυρίως όσον αφορά την HFrEF και λιγότερο την HFpEF (87-89). Παρόλα αυτά, η επίπτωση της HFrEF παραμένει υψηλότερη από αυτήν της HFpEF (90-92). Η μείωση στην επίπτωση της ΚΑ, πιθανόν να οφείλεται στην μικρότερη σοβαρότητα και στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των ΟΣΣ, ενώ το ότι η μείωση αφορά κυρίως την HFrEF και λιγότερο την HFpEF μπορεί να έχει να κάνει με τους παράγοντες κινδύνου της τελευταίας. Αναλυτικότερα, η HFpEF είναι μια πολύπλοκη νόσος με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, ενώ δεν υπάρχει κάποια γνωστή πρόληψη των παραγόντων αυτών, παρά μόνο η αντιμετώπιση τους, όπως για παράδειγμα της υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη και της παχυσαρκίας. Αντίθετα, η πρόληψη και η έγκαιρη αντιμετώπιση (πχ έγκαιρη επαναιμάτωση) φαίνεται να είναι αποτελεσματικές και να μειώνουν τον κίνδυνο και την σοβαρότητα του OEM (81, 82). Επίσης, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, αν και με ορισμένες αποκλίσεις, η επίπτωση της ΚΑ φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία. Σε άτομα ηλικίας <75 ετών ο ρυθμός επίπτωσης ανέρχεται στο 9.8 ανά 1000 ανθρωπο-έτη, ενώ >75 ετών στο 15.3 ανά 1000 ανθρωπο-έτη (93). Άλλα δεδομένα κάνουν λόγο για ρυθμό επίπτωσης 6-7.9 ανά 1000 ανθρωπο-έτη μετά την ηλικία των 45 ετών και 21.1 ανά 1000 ανθρωπο-έτη μετά την ηλικία των 65 ετών (94). Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στην επίπτωση της ΚΑ φαίνεται να παίζει η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, καθώς άτομα με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση έχουν μέχρι και 61% μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΚΑ (87).

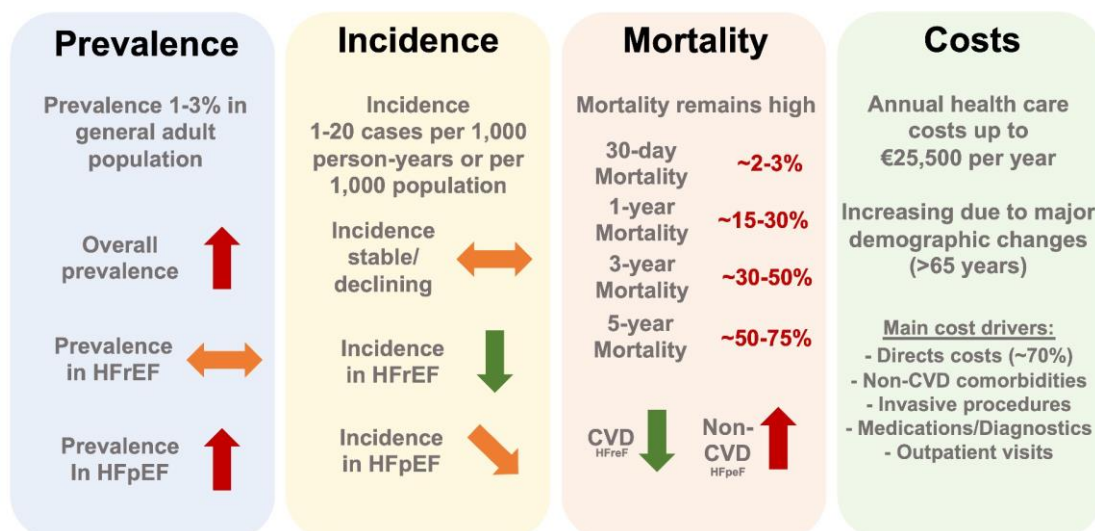
### 2.2.2 Θνητότητα και κόστος περίθαλψης

Παρόλο που η πρόγνωση της ΚΑ έχει βελτιωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, η θνητότητα εξακολουθεί να είναι υψηλή και η ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών χαμηλή (79, 81).

Τα στατιστικά δεδομένα από Ευρώπη και Βόρεια Αμερική κάνουν λόγο για ποσοστά θνητότητας σε ασθενείς με ΚΑ οποιασδήποτε αιτιολογίας στο 15-30% στο 1 έτος, 30-50% στα 3 έτη και 50-75% στα 5 έτη, με τον κίνδυνο να μην διαφέρει σημαντικά μεταξύ HFrEF και HFpEF (81, 95-98). Επίσης, δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά ούτε στις επανανοσηλείες μεταξύ των προαναφερθέντων φαινοτύπων ΚΑ (99). Στους ασθενείς με ΚΑ, οι περισσότεροι θάνατοι εξακολουθούν να οφείλονται σε καρδιαγγειακά αίτια (κυρίως ανεπάρκεια αντλίας και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο). Ωστόσο, τα ποσοστά αυτά φαίνεται να μειώνονται, ενώ οι θάνατοι από μη καρδιαγγειακά αίτια (κυρίως καρκίνο) αυξάνονται, κυρίως στους ασθενείς με HFpEF (100, 101).

Η οικονομική επιβάρυνση που σχετίζεται με την ΚΑ στα συστήματα υγείας ανά τον κόσμο είναι σημαντική και αναμένεται να αυξηθεί ακόμα περισσότερο λόγω του συνεχώς αυξανόμενου επιπολασμού της νόσου. Υπολογίζεται ότι το ετήσιο κόστος για κάθε ασθενή με ΚΑ ανέρχεται στις 25.000 ευρώ στον δυτικό κόσμο (79). Στην Ελλάδα το μέσο ετήσιο κόστος του δημοσίου συστήματος υγείας για κάθε ασθενή με ΚΑ υπολογίζεται στα  $4.411 \pm 4.764$  ευρώ με τα 2/3 του ποσού αυτού να αφορούν την ενδονοσοκομειακή φροντίδα (102).

## Global Burden of Heart Failure



**Εικόνα 2. Επισκόπηση της παγκόσμιας επιβάρυνσης της ΚΑ: Επιπολασμός, επίπτωση, θνητότητα, κόστος.**

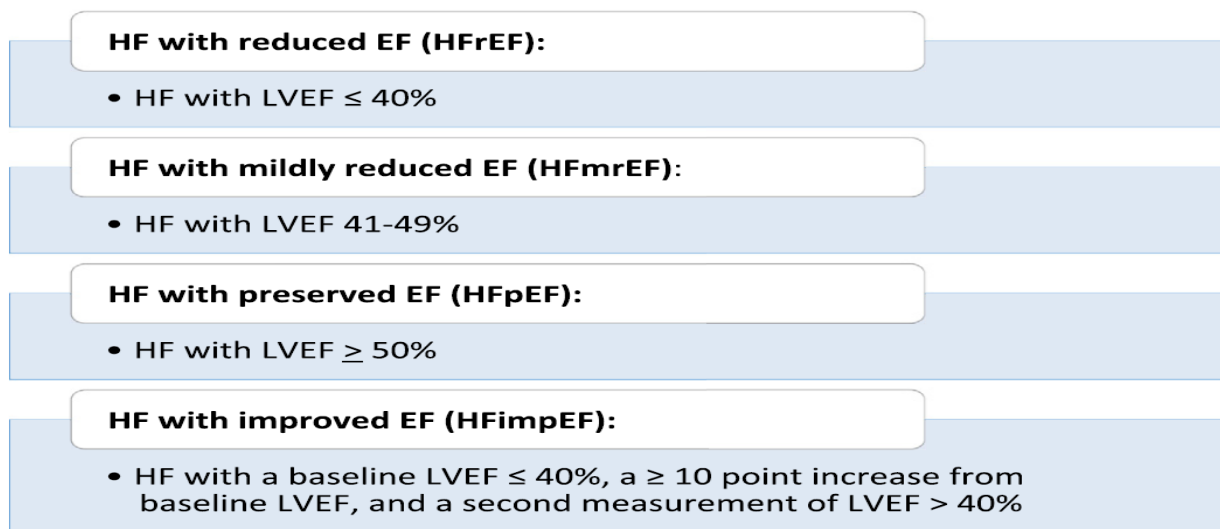
(Από Groenewegen A et al. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22(8):1342-56.)

### 2.3 Ταξινόμηση

#### 2.3.1 Ταξινόμηση σύμφωνα με το κλάσμα εξωθήσεως

Βάσει του ΚΕ, οι ασθενείς με ΚΑ χωρίζονται σε 3 κατηγορίες. Σε αυτούς με ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως (ΚΕ ίσο ή χαμηλότερο του 40%), σε αυτούς με ήπια ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως (ΚΕ 41-49%) και σε αυτούς με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (ΚΕ ίσο ή μεγαλύτερο του 50%). Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη την εξέλιξη του ΚΕ στον χρόνο, προέκυψε μία νέα κατηγορία ασθενών, με βελτιωμένο ΚΕ, η οποία ορίζεται από μια αρχική

μέτρηση ΚΕ ίσο ή χαμηλότερο του 40%, με επακόλουθη αύξηση του κατά τουλάχιστον 10 εκατοστιαίες μονάδες με αποτέλεσμα στη δεύτερη μέτρηση του να ανευρίσκεται μεγαλύτερο του 40% (79, 80) (εικόνα 3).



**Εικόνα 3. Ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το κλάσμα εξωθήσεως**  
(Ανατύπωση από: Bozkurt et al. J Card Fail. 2021 Mar 1:S1071-9164(21)00050-6.)

### 2.3.2 Ταξινόμηση σύμφωνα με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων

Σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης (NYHA), οι ασθενείς με ΚΑ κατατάσσονται σε 4 κατηγορίες ανάλογα με την λειτουργική τους ικανότητα. Η κλάση I περιλαμβάνει τους ασθενείς χωρίς κανένα περιορισμό στην φυσική δραστηριότητα, ενώ η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών. Η κλάση II περιλαμβάνει αυτούς με ήπιο περιορισμό στην σωματική δραστηριότητα, οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί στην ηρεμία, αλλά η συνήθης σωματική δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών. Η κλάση III αυτούς με σημαντικό περιορισμό στην φυσική δραστηριότητα, οι οποίοι είναι μεν ασυμπτωματικοί στην ηρεμία, αλλά μικρότερη από την συνήθη φυσική δραστηριότητα προκαλεί τα προαναφερθέντα συμπτώματα. Τέλος

η κλάση IV αυτούς οι οποίοι αδυνατούν να εκτελέσουν οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα χωρίς δυσφορία. Τα συμπτώματα είναι παρόντα και στην ηρεμία ενώ η οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα επιδεινώνει περαιτέρω τα συμπτώματα (78) (εικόνα 4).

|                  |                                                                                                                                                                |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Class I</b>   | No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations.                                  |
| <b>Class II</b>  | Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.         |
| <b>Class III</b> | Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity results undue breathlessness, fatigue, or palpitations.           |
| <b>Class IV</b>  | Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest can be present. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased. |

**Εικόνα 4. Ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA**

(Ανατύπωση απο: McDonagh et al. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.)

### 2.3.3 Ταξινόμηση σύμφωνα με την χρονική διάρκεια

Η ΚΑ συνήθως διαιρείται σε δύο κλινικές οντότητες. Την χρόνια ΚΑ (ΧΚΑ) και την οξεία ΚΑ (ΟΚΑ). Ασθενείς στους οποίους έχει τεθεί η διάγνωση ΚΑ ή ασθενείς με μια πιο προοδευτική εμφάνιση των συμπτωμάτων προτού τεθεί η διάγνωση, συγκαταλέγονται στους ασθενείς με ΧΚΑ. Εάν ένας ασθενής με ΧΚΑ επιδεινώνεται, είτε ξαφνικά είτε προοδευτικά, το επεισόδιο περιγράφεται ως «απορρύθμιση ΚΑ ή μη αντιρροπούμενη ΚΑ» και συγκαταλέγεται στην ΟΚΑ. Η ΟΚΑ ορίζεται ως η αιφνίδια ή προοδευτική εμφάνιση συμπτωμάτων ή/και σημείων ΚΑ, τα οποία είναι αρκετά σοβαρά, έτσι ώστε να οδηγήσουν τον ασθενή στο να αναζητήσει ιατρική βοήθεια, με αποτέλεσμα την επίσκεψη του στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή και την εισαγωγή του στο νοσοκομείο. Η ΟΚΑ μπορεί να αποτελεί των πρώτη εκδήλωση ΚΑ (νεοεμφανισθείσα ή de novo) ή συχνότερα να οφείλεται σε οξεία απορρύθμιση ΧΚΑ (78).

## 2.4 Στάδια εξέλιξης της νόσου

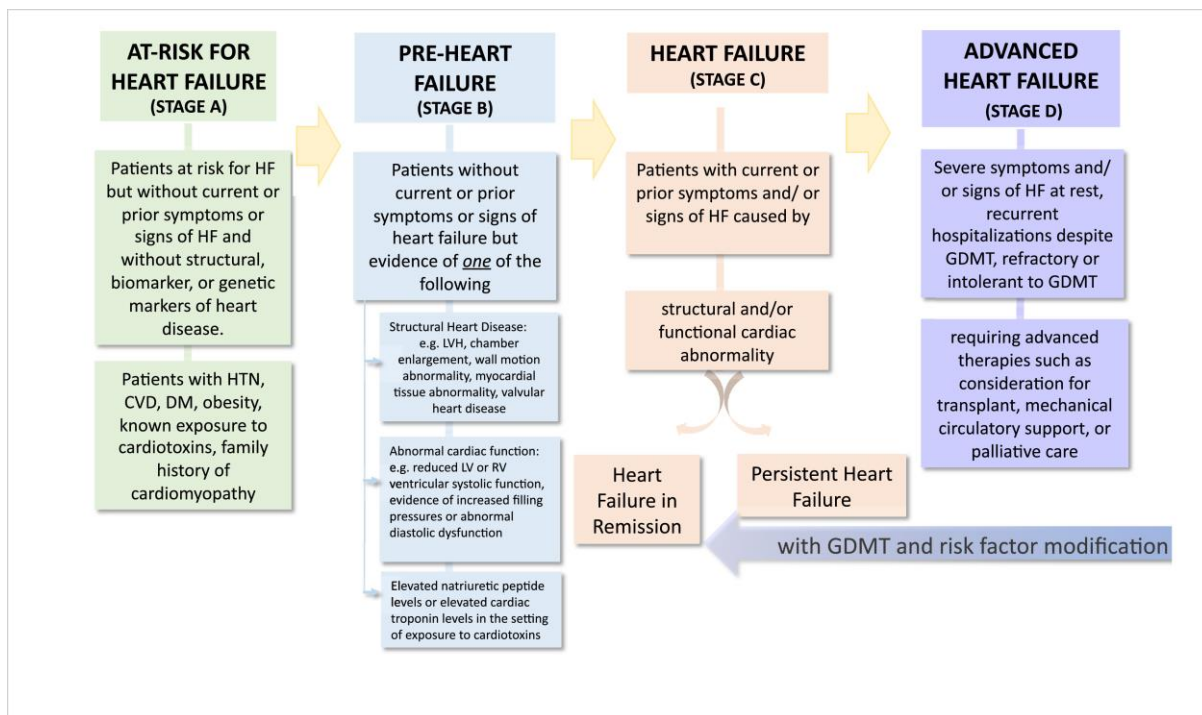
**ΣΕ ΚΙΝΔΥΝΟ ΓΙΑ ΚΑ (ΣΤΑΔΙΟ Α):** Ασθενείς σε κίνδυνο για ΚΑ, αλλά χωρίς συμπτώματα ή σημεία και χωρίς δομική καρδιοπάθεια ή αυξημένους βιοδείκτες καρδιακής νόσου. Αφορά ασθενείς με υπέρταση, αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία, γνωστή έκθεση σε καρδιοτοξίνες ή θετικό οικογενειακό ιστορικό μυοκαρδιοπάθειας. Οι ασθενείς αυτοί δεν είναι απαραίτητο ότι θα αναπτύξουν στο μέλλον ΚΑ, αλλά η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου μπορεί να είναι αποτελεσματική.

**ΠΡΟ-ΚΑ (ΣΤΑΔΙΟ Β):** Ασθενείς χωρίς συμπτώματα ή σημεία ΚΑ, αλλά με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα ευρήματα:

- Δομική καρδιοπάθεια [πχ υπερτροφία αριστερής κοιλίας, διάταση καρδιακών κοιλοτήτων, διαταραχές κινητικότητας τοιχωμάτων, ιστικές ανωμαλίες του μυοκαρδίου (πχ ευρήματα οιδήματος ή ίνωσης στην T2 ακολουθία ή καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου στην μαγνητική τομογραφία καρδιάς), βαλβιδοπάθεια ].
- Λειτουργική καρδιακή ανωμαλία (πχ επηρεασμένη συστολική λειτουργία της αριστερής ή της δεξιάς κοιλίας, ευρήματα αυξημένων πιέσεων πλήρωσης με επεμβατικές ή μη επεμβατικές μεθόδους/διαστολική δυσλειτουργία).
- Αυξημένες τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων ή τροπονίνης, κυρίως σε ασθενείς με έκθεση σε καρδιοτοξίνες.

**ΚΑ (ΣΤΑΔΙΟ C):** Ασθενείς με παρόντα ή προηγηθέντα συμπτώματα ή/και σημεία ΚΑ, τα οποία οφείλονται σε δομική ή/και λειτουργική καρδιακή ανωμαλία.

**ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΚΑ (ΣΤΑΔΙΟ D):** Ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα ή/και σημεία ΚΑ στην ηρεμία, επαναλαμβανόμενες νοσηλείες παρά την βέλτιστη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες φαρμακευτική αγωγή και εμφύτευση συσκευών, που δεν ανέχονται την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και οι οποίοι χρήζουν προηγμένης θεραπείας (μεταμόσχευση καρδιάς, συσκευές μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας) ή παρηγορητικής θεραπείας (80) (**εικόνα 5**).



**Εικόνα 5. Στάδια ανάπτυξης και εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας**

(Ανατύπωση από: Bozkurt B, et al. J Cardiac Fail 2021; 27: 387-413)

## 2.5 Αιτιολογία

Η ΚΑ αποτελεί ένα πολύπλοκο σύνδρομο, με πολλαπλά πιθανά αίτια, ενώ ορισμένες φορές μπορεί να συνυπάρχουν διαφορετικά αίτια τα οποία προκαλούν την ανάπτυξη του συνδρόμου της ΚΑ, με μεγάλη αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα τους. Πέρα από αυτό, οι ασθενείς με ΚΑ συχνά παρουσιάζουν διάφορες συννοσηρότητες, οι οποίες δεν είναι ανεξάρτητες από την ΚΑ, αλλά μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου που παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του συνδρόμου και στην διαίωσή του. Η αναγνώριση της αιτίας της καρδιακής δυσλειτουργίας είναι πολύ σημαντική κατά την διάγνωση και μπορεί να καθορίσει την θεραπεία και την πρόγνωση των ασθενών (79, 81). Κύριες αιτίες ΚΑ θεωρούνται η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η υπέρταση, οι βαλβιδοπάθειες και οι μυοκαρδιοπάθειες με πιο συχνή την διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Άλλα αίτια αποτελούν οι εμμένουσες αρρυθμίες, οι λοιμώξεις (ιογενής μυοκαρδίτιδα, νόσος του Chagas, HIV), καρδιοτοξικά φάρμακα (πχ ανθρακυκλίνες,

VEGF αναστολείς), μεταβολικά αίτια ( πχ ενδοκρινοπάθειες, ανεπάρκεια θειαμίνης, σεληνίου, καρνιτίνης) καθώς και συγγενείς καρδιοπάθειες (πχ συγγενώς διορθωμένη μετάθεση μεγάλων αγγείων, μεσοκολπικές και μεσοκοιλιακές επικοινωνίες). Πιο σπάνια αίτια ΚΑ είναι διηθητικά νοσήματα όπως η σαρκοείδωση, η αμυλλοείδωση και τα νεοπλάσματα, νοσήματα εναπόθεσης όπως είναι η νόσος του Fabry και η αιμοχρωμάτωση, καθώς και οι νευρομυοπάθειες (78, 103).

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 3 – Επιδημιολογία Φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με ΚΑ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΦΘΝ, πράγμα το οποίο επιβεβαιώνεται από κλινικές και νεκροτομικές μελέτες. Στα διάφορα μητρώα ασθενών με οξεία ΠΕ ή ΕΒΦΘ, το ποσοστό ασθενών με ΚΑ κυμαίνεται μεταξύ 10 και 20% (104-107). Ο σχετικός κίνδυνος (RR) ανάπτυξης ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΑ ποικίλει και κυμαίνεται από υψηλό (9,6-32,4 φορές) (108) έως χαμηλό (1,57-3,13 φορές) (109-113), ή ακόμα και σε μη αύξηση του κινδύνου, σε μελέτες που χρησιμοποιούν πολυμεταβλητές για τον έλεγχο συγχυτικών παραγόντων όπως είναι για παράδειγμα η προχωρημένη ηλικία (114, 115). Σε αυτοψίες ασθενών με ιστορικό ΚΑ, η συχνότητα ΠΕ κυμαίνεται από 23% μέχρι 36,9% (116-118). Ο ρυθμός επίπτωσης της ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΑ ανέρχεται σε 11,8-21,8/1000 ανθρωπο-έτη, της ΠΕ σε 5,7-12/1000 ανθρωπο-έτη και της ΕΒΦΘ σε 6,11-9/1000 ανθρωπο-έτη.

Σε δύο μεγάλες σχετικά πρόσφατες μελέτες (μία αναδρομική η οποία συμπεριέλαβε 207.535 ασθενείς και μία προοπτική στην οποία συμμετείχαν 13.728 ασθενείς), φάνηκε ότι σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ΚΑ, η νεοδιαγνωσθείσα ΚΑ συνδέεται με 3-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΦΘΝ. Ο κίνδυνος αυτός φάνηκε να είναι μεγαλύτερος τους πρώτους 3 μήνες και κυρίως τις πρώτες 30 ημέρες από την διάγνωση της ΚΑ, κάτι που επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες. Στην συνέχεια ο κίνδυνος αυτός μειώνεται σταδιακά μέχρι να φτάσει σε ένα plateau περίπου στα 2 χρόνια, παραμένοντας όμως επαρκώς σε μακροχρόνια βάση, μέχρι και 20 χρόνια μετά την διάγνωση. Σημειώνεται, ότι στις εν λόγω μελέτες, ο μακροχρόνιος κίνδυνος φαίνεται να είναι παρόμοιος μεταξύ των ασθενών με HF<sub>r</sub>EF και των ασθενών με HF<sub>p</sub>EF (113, 119).

Η ΚΑ θεωρείται ενδιάμεσος προδιαθεσικός παράγοντας για εμφάνιση πρώτου επεισοδίου ΠΕ, ενώ η νοσηλεία για ΚΑ εντός του τελευταίου τριμήνου θεωρείται ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας. Επίσης η ΚΑ σχετίζεται με ενδιάμεσο κίνδυνο υποτροπής της ΦΘΝ, ο οποίος ανέρχεται στο 3-8% ετησίως, αφού προηγηθεί διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής μετά από 3-6 μήνες (120).

## **Κεφάλαιο 4 – Παθοφυσιολογία**

Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΑ είναι πολυπαραγοντικοί και σχετίζονται με την τριάδα του Virchow η οποία αποτελείται από διαταραχές στα συστατικά του αίματος, στην ροή του αίματος και στο αγγειακό τοίχωμα, οι οποίες αλληλεπικαλύπτονται μεταξύ τους και τροφοδοτούν η μία την άλλη, δημιουργώντας μια υπερπηκτική κατάσταση.

**Οι διαταραχές στα συστατικά του αίματος** οφείλονται στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και της θρομβίνης με αποτέλεσμα το αυξημένο ιξώδες και τις διαταραχές στην πήξη του αίματος. Ανεξάρτητα από την αιτιολογία της ΚΑ ή τις συννοσηρότητες που υπάρχουν, οι διαταραχές στην λειτουργία των αιμοπεταλίων και οι αλληλεπιδράσεις τους με τον καταρράκτη της πήξης φαίνεται ότι προάγουν την θρομβογένεση (121).

Οι ασθενείς με ΚΑ παρουσιάζουν ελαττωμένο χρόνο ζωής των αιμοπεταλίων, αυξημένο μέσο όγκο αυτών και αυξημένη ενεργοποίηση τους, κάτι το οποίο έχει αποδειχθεί από τις αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της β-θρομβοσφαιρίνης (β-TG), της συνδεδεμένης με τα αιμοπετάλια Ρ-σελεκτίνης, του μορίου προσκόλλησης των αιμοπεταλίων/ενδοθηλιακών κυττάρων-1 (PECAM-1), του CD40L και της οστεονεκτίνης (122, 123). Οι κατεχολαμίνες και η αγγειοτασίνη II, οι οποίες είναι αυξημένες λόγω της ενεργοποίησης του νευροενδοκρινικού συστήματος προκαλούν την άμεση αύξηση του vWF, ο οποίος συμβάλει στην προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, καθώς και στην μεταφορά και προστασία του παράγοντα VIII. Επίσης, οι ασθενείς με ΚΑ έχουν χαμηλά επίπεδα της

ειδικής μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS-13, η οποία διασπά τα πολυμερή του vWF σε μονομερή και μικρότερα πολυμερή. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη δραστηριότητα του vWF (124). Οι κατεχολαμίνες, ενισχύουν επίσης την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω των  $\alpha_2$  αδρενεργικών υποδοχέων τους, τους οποίους και προστατεύουν από εκλεκτικούς ανταγωνιστές όπως για παράδειγμα την yohimbine, μια διεργασία η οποία φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την κυκλοοξυγενάση, αφού δεν επηρεάζεται από την θεραπεία με ασπιρίνη (125, 126). Επιπλέον, βρέθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν υψηλά επίπεδα δ-διμερών, ινωδοπεπτιδίου A και θρομβίνης-αντιθρομβίνης III συμπλεγμάτων, ουσίες οι οποίες υποδηλώνουν αυξημένη δραστηριότητα της θρομβίνης (124, 127). Επίσης, σημαντικό ρόλο στην επαγωγή της προπηκτικής δραστηριότητας και στον σχηματισμό της θρομβίνης σε ασθενείς με ΚΑ, φαίνεται να διαδραματίζει η φωσφατιδυλοσερίνη (PS). Η PS αποτελεί ένα αρνητικά φορτισμένο φωσfolιπίδιο, το οποίο βρίσκεται κυρίως στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης των ευκαρυωτικών κυττάρων. Σαν απάντηση στην ενεργοποίηση ή απόπτωση των διαφόρων κυττάρων η PS “εκτίθεται” στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης καθώς και σε μικροσωματίδια τα οποία αποσπώνται από τα κύτταρα και παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορα μονοπάτια σηματοδότησης. Στον μηχανισμό της θρόμβωσης, η PS φαίνεται να έχει κυρίαρχο ρόλο αφού αποτελεί ένα καταλυτικό υπόστρωμα για το σύμπλοκο της ενδογενούς τενάσης και της προθρομβινάσης, ενώ η αποκάλυψη της στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ενισχύει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Σε μία μελέτη των Yan Kou et al, φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΚΑ παρουσιάζουν σε όλα τα λειτουργικά στάδια (NYHA II-IV), αυξημένη έκθεση PS στα κύτταρα του αίματος και στα μικροσωματίδια αυτών. Τα PS θετικά κύτταρα και μικροσωματίδια συνδέονται με αυξημένη προθρομβωτική δραστηριότητα, όπως αυτή αξιολογήθηκε βάσει του χρόνου πήξης (PT και APTT) και των επιπέδων του παράγοντα Xa, θρομβίνης και ινώδους και η οποία αναστάλθηκε με την χορήγηση λακταδερίνης η οποία αποτελεί αναστολέα της PS (127-129).

**Οι διαταραχές στην ροή του αίματος** ουσιαστικά αφορούν την στάση αυτού λόγω της μειωμένης συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, της διάτασης των καρδιακών κοιλοτήτων, των αυξημένων ενδοκαρδιακών και κεντρικών φλεβικών πιέσεων, καθώς και της μειωμένης κινητικότητας των ασθενών στα πλαίσια της ΚΑ. Η φλεβική στάση οδηγεί στη διάταση των αγγείων, στην υποξία και σε επακόλουθες ισχαιμικές μεταβολικές διαταραχές καθώς και

αυξημένο οξειδωτικό stress, που σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του συμπαθητικού-νευροορμονικού συστήματος οδηγούν στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και στην παραγωγή προφλεγμονώδων κυτταροκινών. Επιπλέον, η φλεβική στάση μειώνει την κάθαρση των ενεργοποιημένων παραγόντων της πήξης. Λόγω του ότι το ενδοθήλιο οξυγονώνεται απευθείας από το αίμα που βρίσκεται μέσα στον αυλό του αγγείου, τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην ισχαιμία. Η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου λόγω της ισχαιμίας και του αυξημένου οξειδωτικού stress, προκαλεί την μείωση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) το οποίο αποτελεί έναν ισχυρό αντιπηκτικό παράγοντα, ο οποίος εμποδίζει την προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων και προάγει την αγγειοδιαστολή. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ισχαιμία προάγει την έκφραση της P-σελεκτίνης, ενός μορίου προσκόλλησης στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα λευκοκύτταρα και μικροσωματίδια (microparticles) που προέρχονται από μονοκύτταρα (κυστίδια της μεμβράνης) να διεισδύουν στο ισχαιμικό τοίχωμα του αγγείου και να αυξάνουν την έκφραση του TF στις επιφάνειες τους. Αυτό το φαινόμενο επιτείνεται και από τις φλεγμονώδεις κυτταρόκινες (TNF, IL-1, IL-6) (124). Σε μυοκαρδιακή βιοψία 60 ασθενών με ΚΑ και 22 μαρτύρων χωρίς ΚΑ, φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΚΑ είχαν αυξημένη έκφραση TF στο ενδοθήλιο των τριχοειδών, πράγμα που διαπιστώθηκε με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φάνηκε ότι το αντιγόνο του TF εντοπιζόταν στο ενδοθήλιο και στα ενδοθηλιακά μικροσωματίδια, ενώ η έκφραση του TF στα τριχοειδή είχε αντιστρόφως ανάλογη σχέση με το κλάσμα εξωθήσεως των ασθενών αυτών (130). Επίσης, τα μειωμένα επίπεδα θρομβομοδουλίνης στην επιφάνεια του ενδοθηλίου, που προκαλούνται από την ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), τα οποία είναι αυξημένα τόσο στην HFrEF όσο και στην HFpEF (131, 132), μειώνουν την δράση της πρωτεΐνης C (ενεργοποιείται από το σύμπλοκο θρομβίνης-θρομβομοδουλίνης), η οποία αποτελεί φυσικό αντιπηκτικό. Επιπλέον, οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των προαναφερθέντων κυτταροκινών μειώνουν την έκφραση του ενδοθηλιακού υποδοχέα της πρωτεΐνης C (EPCR) και αναστέλλουν τον σχηματισμό του συμπλέγματος πρωτεΐνης C-πρωτεΐνης S το οποίο προσδένεται στην επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου (133), με αποτέλεσμα την αναστολή της διάσπασης των ενεργοποιημένων παραγόντων V και VIII,

του ενδογενούς ινωδολυτικού συστήματος, την μη επαρκή διάλυση του ινώδους και την πιθανή θρόμβωση.

Έχει ακόμα αποδειχτεί ότι η αύξηση των ενδοκαρδιακών και των κεντρικών φλεβικών πιέσεων μειώνει την παραγωγή θρομβομοδουλίνης στους κόλπους, με αποτέλεσμα την αύξηση της τοπικής παραγωγής θρομβίνης (134).

**Οι διαταραχές του αγγειακού τοιχώματος/ενδοθηλιακή δυσλειτουργία** οφείλονται στην ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος, την ισχαιμία και την επακόλουθη φλεγμονή του τοιχώματος που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΚΑ και σχετίζονται άμεσα με τις διαταραχές στην ροή του αίματος. Τα ανωτέρω έχουν σαν αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου – αυξημένο οξειδωτικό stress το οποίο συνεπάγεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μειωμένα επίπεδα NO και αυξημένη προσκόλληση μονοκυττάρων και αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο.

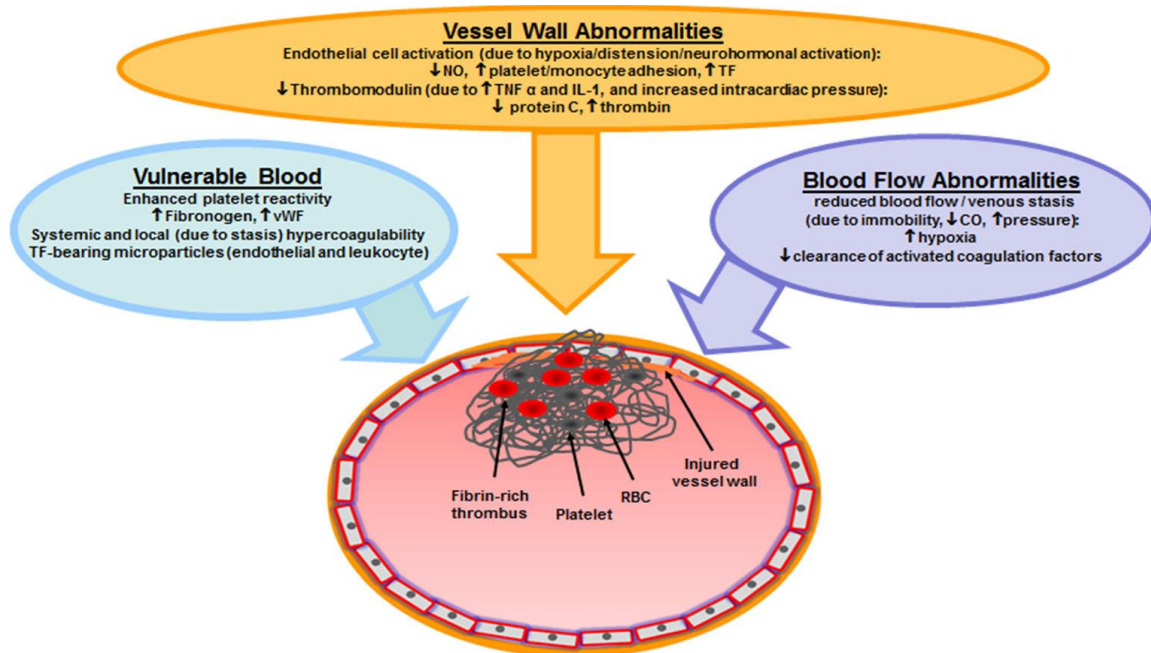
Επίσης, πλούσια σε TF μικροσωματίδια απελευθερώνονται από το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, ενώ οι κυτταροκίνες TNF-α και IL-1, οι οποίες όπως προαναφέρθηκε είναι αυξημένες σε ασθενείς με ΚΑ, αυξάνουν την απελευθέρωση πλούσιων σε TF μικροσωματιδίων που προέρχονται από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, τα οποία όπως ειπώθηκε προσκολλώνται στο αγγειακό ενδοθήλιο.

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, που διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΚΑ, χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών, αγγειοτασίνης II και αλδοστερόνης. Οι ουσίες αυτές επηρεάζουν άμεσα τον μεταβολισμό και την λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, μειώνουν την παραγωγή NO και προστακυκλίνης και αυξάνουν την απελευθέρωση vWF, θρομβοξάνης A2 και ενδοθηλίνης, τα οποία συμβάλουν στην αυξημένη περιφερική αγγειοσύσπαση, στην επιδείνωση της ισχαιμίας του τοιχώματος και στην προαγωγή της θρομβογένεσης. Τα ανωτέρω καταλήγουν ξανά στην ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στον σχηματισμό της θρομβίνης, μέσω της ενεργοποίησης διάφορων παραγόντων, με κύριο διαμεσολαβητή το φωσφολιπίδιο των

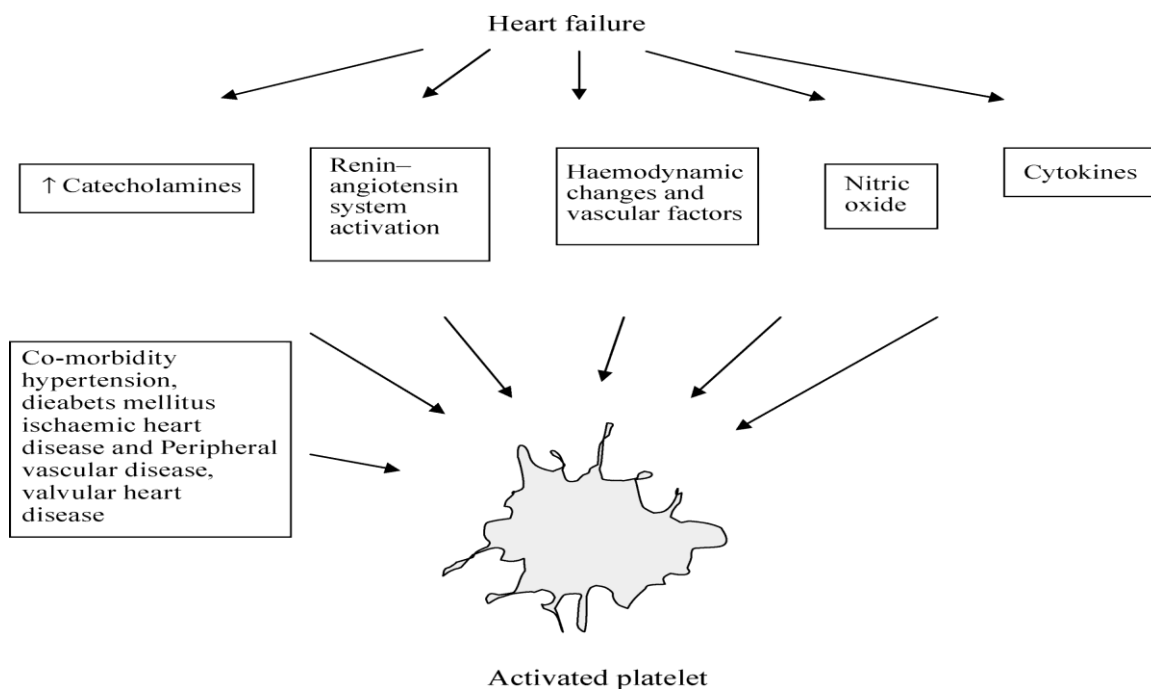
αιμοπεταλίων. Εν συνεχεία, η θρομβίνη, πέρα από την άμεση συμμετοχή της στον σχηματισμό θρόμβων, συμμετέχει και στην διαδικασία της φλεγμονής, οδηγώντας στην απελευθέρωση μικροσωματιδίων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Endothelial microparticles) (135), τα οποία συνδέονται με μια πλειάδα μορίων και διαδραματίζουν έναν επιβλαβή ρόλο στον σχηματισμό θρόμβων, μέσω της αποκάλυψης της φωσφατιδυλοσερίνης (PS) και της έκκρισης TF (128).

Συμπερασματικά, τα δεδομένα υποστηρίζουν μια ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονωδών και θρομβογόνων μηχανισμών και μια σύνδεση μεταξύ φλεγμονής και θρόμβωσης στην ΚΑ, καθιστώντας την μια προθρομβωτική κατάσταση.

Λαμβάνοντας υπόψη την ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ διέγερσης του νευροορμονικού συστήματος και της δημιουργίας μιας υπερπηκτικής κατάστασης και γνωρίζοντας από διάφορες μελέτες ότι η δραστηριότητα του συμπαθητικού-νευροορμονικού συστήματος σχετίζεται άμεσα με την μείωση του κλάσματος εξωθήσεως (136, 137), θα μπορούσε να συμπεράνει κανείς ότι ο κίνδυνος VTE εξαρτάται από την σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως αυτή καθορίζεται από το ΚΕ. Παρόλα αυτά, ενώ κάποιες μελέτες επιβεβαιώνουν αυτή την θεωρία (111, 138), κάποιες άλλες υποδεικνύουν ότι ο μακροχρόνιος κίνδυνος ανάπτυξης VTE είναι παρόμοιος ανεξάρτητα από το κλάσμα εξωθήσεως(113).



**Εικόνα 6. Μηχανισμοί Φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στην Καρδιακή ανεπάρκεια**  
(Από: Curr Heart Fail Rep (2016) 13:319–328)



**Εικόνα 7. Μηχανισμοί ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων στην Καρδιακή ανεπάρκεια**  
(Από: eChung I, Lip GY. Platelets and heart failure. Eur Heart J. 2006;27(22):2623-31.)

## Κεφάλαιο 5 – Παράγοντες κινδύνου για Φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε ασθενείς με Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΑ είναι πολυάριθμοι. Όπως φάνηκε από μία προοπτική μελέτη κοόρτης η οποία συμπεριέλαβε 198 ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονταν σε στεφανιαία μονάδα στα πλαίσια απορρύθμισης ΚΑ, ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ΠΕ αποτελούν ο καρκίνος (OR 26.9), η δυσλειτουργία της RV (OR 9.7) και το ατομικό ιστορικό ΦΘΝ (OR 9.1) (139).

Δεδομένα από μελέτες, υποστηρίζουν ότι υπάρχει μία αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ του κλάσματος εξωθήσεως και του κινδύνου για ΦΘΝ, με τους ασθενείς με ΚΕ <20% να παρουσιάζουν εξαιρετικά αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΦΘΝ (OR 38.3) συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΚΑ, ενώ ασθενείς με ΚΑ και οριακό η διατηρημένο ΚΕ (>45%) φάνηκε να παρουσιάζουν ήπια αυξημένο κίνδυνο (OR 1.7), με τον κίνδυνο αυτό να αποδίδεται στην διαστολική δυσλειτουργία ή στην δυσλειτουργία της RV (111, 138), αν και όπως προαναφέρθηκε άλλα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο μακροχρόνιος κίνδυνος ανάπτυξης ΦΘΝ είναι παρόμοιος ανεξαρτήτως του κλάσματος εξωθήσεως (113).

Ο κίνδυνος ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΑ, σχετίζεται επίσης με την λειτουργική ικανότητα των ασθενών, όπως αυτή ορίζεται κατά NYHA. Μεταξύ νοσηλευόμενων μη χειρουργικών ασθενών, οι ασθενείς με ΚΑ κλάσης IV κατά NYHA αποτελούν την ομάδα ασθενών με τον μεγαλύτερο κίνδυνο ΦΘΝ, ενώ στοιχεία από την ίδια μελέτη κάνουν λόγο για επίπτωση ΦΘΝ σε αυτούς με κλάση III κατά NYHA σε ποσοστό 12.3% έναντι 21.7% των ασθενών με ΚΑ κλάσης IV (140, 141). Σε μία άλλη μελέτη, φάνηκε ότι σε ασθενείς που νοσηλεύονταν λόγω συμφορητικής ΚΑ, ο κίνδυνος ΕΒΦΘ ήταν ευθέως ανάλογος με την λειτουργική κλάση των ασθενών αυτών κατά NYHA, με τους ασθενείς κλάσης II, III και IV να παρουσιάζουν επίπτωση ΕΒΦΘ σε ποσοστό 4.4%, 4.8% και 25.5% αντίστοιχα (142). Παρόλα αυτά, σε μία πιο πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι η επίπτωση ΦΘΝ μέχρι και 35 μέρες

από την εισαγωγή λόγω οξείας ΚΑ, δεν φαίνεται να σχετίζεται με την λειτουργική ικανότητα των ασθενών κατά NYHA (παρόμοια μεταξύ ασθενών κλάσης III και IV) (143).

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου για ΦΘΝ αποτελούν τα νατριουρητικά πεπτίδια (BNP, NT-proBNP). Γνωρίζουμε ότι η παράμετρος που σχετίζεται καλύτερα με τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι η τελοδιαστολική τοιχωματική τάση του μυοκαρδίου, η οποία διατηρεί μια ευθέως ανάλογη σχέση με αυτά (144). Έχει φανεί ότι όσο μειώνεται το ΚΕ, τόσο αυξάνεται η τελοδιαστολική τοιχωματική τάση με αποτέλεσμα να υπάρχει μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ ΚΕ και επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων τόσο στην οξεία όσο και στην χρόνια ΚΑ (144, 145). Επίσης, δεδομένα υποστηρίζουν ότι όσο μειώνεται η λειτουργική ικανότητα των ασθενών με ΚΑ και αυξάνεται η κλάση κατά NYHA, τόσο αυξάνονται και τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων (146). Λαμβάνοντας υπόψη τις σχέσεις αυτές και βάσει των προαναφερθέντων σχετικά με την σχέση ΚΕ και λειτουργικής κλάσης κατά NYHA με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΦΘΝ στους ασθενείς αυτούς, θα μπορούσε κανείς να συμπεράνει ότι όσο αυξάνονται τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων, αυξάνεται και ο κίνδυνος για ΦΘΝ. Πράγματι, στην μελέτη MAGELLAN φάνηκε μια ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ των επιπέδων στο πλάσμα του NT-proBNP και του κινδύνου ΦΘΝ, αφού ο κίνδυνος αυτός ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς με σοβαρή ΚΑ η οποία ορίστηκε με βάση τα επίπεδα του NT-proBNP (μέση τιμή NT-proBNP στο πλάσμα 1904 pg/ml και άνω) σε σχέση με τους ασθενείς με λιγότερο σοβαρή ΚΑ, άρα και χαμηλότερα επίπεδα NT-pro BNP. Αυτό επιβεβαιώθηκε μέχρι και την 10η ημέρα νοσηλείας, οδηγώντας στην θεωρία ότι ίσως τα επίπεδα του NT-proBNP μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανεύρεση ασθενών με αυξημένο βραχυπρόθεσμο κίνδυνο ΦΘΝ (143). Από την άλλη, μια ανάλυση δεδομένων από το μητρώο ADHERE, η οποία συμπεριέλαβε 11,679 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω με φλεβοκομβικό ρυθμό, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν λόγω οξείας ΚΑ και παρακολουθήθηκαν μέχρι και 1 χρόνο μετά το εξιτήριο τους, έδειξε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του BNP κατά την νοσηλεία και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων στα οποία συμπεριλαμβάνονταν η ΠΕ και η ΕΒΦΘ (147).

Η ηλικία φαίνεται επίσης να επηρεάζει τον κίνδυνο ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΑ. Οι νέοι σε ηλικία ασθενείς με ΚΑ παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο, αφού ο σχετικός κίνδυνος ΦΘΝ

και ΠΕ σε νοσηλευόμενους λόγω ΚΑ ασθενείς κάτω των 40 ετών βρέθηκε να είναι 6.91 και 11.72 αντίστοιχα, ενώ σε αυτούς άνω των 80 ετών ήταν 1.06 και 1.28 (110).

Δεδομένα υποστηρίζουν ακόμα, ότι το φύλο επηρεάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΑ. Μέσα σε ένα διάστημα 3ετίας από την διάγνωση της ΚΑ, οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τους άνδρες, με ρυθμό επίπτωσης ΦΘΝ ανά 1000 ανθρωπο-έτη στο 7.4 και 4.9 αντίστοιχα. Ο κίνδυνος αυτός αφορά κυρίως την ανάπτυξη ΠΕ (148). Επίσης, η ΚΑ φαίνεται να αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο ανάπτυξης ΠΕ στις γυναίκες παρά στους άνδρες όσον αφορά νοσηλευόμενους ασθενείς με ένα RR στο 2.45 και 1.80 αντίστοιχα (110).

Άλλοι κλινικοί παράγοντες που είναι συχνοί σε ασθενείς με ΚΑ και έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΝ, αποτελούν η ΧΝΝ/ΧΝΑ και το ιστορικό ΑΕΕ, ενώ η παχυσαρκία, η αυξημένη ηλικία, η περιορισμένη κινητικότητα, οι λοιμώξεις, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η φλεβική νόσος ανευρίσκονται συχνά σε αυτούς τους ασθενείς και συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου. Τέλος, οι ασθενείς με μόνιμο διαφλέβιο βηματοδότη/απινιδωτή ή κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΦΘΝ των άνω άκρων (149-151).

## **Κεφάλαιο 6 – Διάγνωση Φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με Καρδιακή ανεπάρκεια**

Η διαγνωστική προσέγγιση της ΦΘΝ γενικώς δεν διαφέρει στους ασθενείς με ιστορικό ΚΑ από τους ασθενείς χωρίς ΚΑ. Παρόλα αυτά, η οξεία ΚΑ και η οξεία ΠΕ πέρα από κοινά επιδημιολογικά στοιχεία, παράγοντες κινδύνου και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, μοιράζονται και πολλά συμπτώματα και σημεία, με αποτέλεσμα η διάγνωση τους πολλές φορές να αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, κυρίως όταν οι 2 νόσοι συνυπάρχουν. Η δύσπνοια αποτελεί ένα από αυτά, με τις δύο νόσους να συμπεριλαμβάνονται στα πιο συχνά

αίτια αυτής, με αποτέλεσμα η διάγνωση της συνυπάρχουσας οξείας ΠΕ και ΚΑ σε δυσπνοϊκούς ασθενείς να καθίσταται δυσχερής. Η διάγνωση ενός εκ των δύο παθολογικών οντοτήτων μπορεί να οδηγήσει στον πρώιμο αποκλεισμό της άλλης με αποτέλεσμα είτε την καθυστερημένη διάγνωση ή ακόμα και την μη διάγνωση της έτερης νόσου, πράγμα που παίζει καθοριστικό ρόλο τόσο για την θεραπεία όσο και την πρόγνωση του ασθενή (152, 153). Παράδειγμα αποτελεί η απόδοση της συμπτωματολογίας του ασθενή στην απορρόθμιση της ΚΑ με την ΠΕ να παραμένει αδιάγνωστη σε έναν ασθενή που ουσιαστικά την ανέχεται λιγότερο αφού όπως θα αναλυθεί στην συνέχεια στους ασθενείς με ΚΑ η ΠΕ έχει χειρότερη πρόγνωση. Τονίζεται επίσης, ότι η ΠΕ μπορεί να οδηγήσει σε δεξιά και επακόλουθη αριστερή καρδιακή δυσλειτουργία προκαλώντας οξεία ΚΑ (154, 155).

Μεταξύ των ασθενών με ΠΕ, στους ασθενείς με συνυπάρχουσα ΚΑ ταυτοποιείται λιγότερο συχνά κάποιος αιτιολογικός/προκλητικός παράγοντας όπως είναι κάποιο πρόσφατο χειρουργείο ή ενεργός κακοήθεια, ενώ είναι πιο σπάνια τα σημεία ΕΒΦΘ σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως μεγαλύτεροι σε ηλικία, και πάσχουν συχνότερα από ΚΜ (32% έναντι 7%) και αναπνευστική δυσπραγία παρουσιάζοντας συχνότερα δύσπνοια, βήχα, υποξυγοναιμία και υπερκαπνία, ενώ το θωρακικό άλγος είναι λιγότερο συχνό (156). Επίσης, η σοβαρή δύσπνοια και υποξυγοναιμία, η οποία είναι δυσανάλογη με τα αντικειμενικά ευρήματα πνευμονικής συμφόρησης βάσει της κλινικής εξέτασης και της ακτινογραφίας θώρακος θα πρέπει να θέτει την υποψία ότι κάποια άλλη παθολογία όπως η ΠΕ ευθύνεται για την διαταραγμένη ανταλλαγή αερίων.

Όπως προαναφέρθηκε, το πρώτο βήμα στον διαγνωστικό αλγόριθμο σε ασθενείς χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια, αποτελεί η εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας βάσει της οποίας κατευθύνεται στην συνέχεια η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενή. Δεδομένου ότι η εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας με βάση την προσωπική εκτίμηση και εμπειρία του κλινικού ιατρού χωρίς την χρήση scores δεν φάνηκε να είναι υποδεέστερη σε σχέση με την χρήση αυτών (23, 24) και λαμβάνοντας υπόψη ότι καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει την προγνωστική τους αξία αμιγώς σε ασθενείς με ΠΕ και οξεία/συμφορητική ΚΑ, ίσως θα ήταν καλύτερα σε ασθενείς με συμπτωματολογία οξείας ΚΑ και υποψία ΠΕ η εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας να γινόταν χωρίς την χρήση των προαναφερθέντων scores και στην

περίπτωση υπολογισμού χαμηλής κλινικής πιθανότητας να χρησιμοποιείται το PERC score προς αποκλεισμό της ΠΕ (157, 158).

Όσον αφορά τα επίπεδα των δ-διμερών, η ΚΑ αποτελεί ένα από τα αίτια αύξησης τους. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει κάποια μελέτη που να έχει αξιολογήσει τα φυσιολογικά όρια, και αν αυτά πρέπει να αναπροσαρμοστούν στους ασθενείς με ΚΑ και υποψία ΠΕ, αν και σε μία πρόσφατη αλλά σχετικά μικρή μελέτη δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα τους, στους ασθενείς με οξεία ΠΕ με ή χωρίς ιστορικό ΚΑ (152, 159). Έτσι, ένα αρνητικό PERC score ή αρνητικά επίπεδα δ-διμερών φαίνεται να μπορούν να αποκλείσουν με ασφάλεια την ΠΕ, ακόμα και αν συνυπάρχει ΚΑ.

## **Κεφάλαιο 7 – Διαστρωμάτωση του κινδύνου**

Όπως προαναφέρθηκε, σε ασθενείς με ΠΕ, η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και του κινδύνου πρώιμου θανάτου είναι βασική για την λήψη αποφάσεων σχετικά με την θεραπευτική προσέγγιση του ασθενή. Πέρα από τους ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΠΕ, οι οποίοι έχουν ένδειξη για θεραπεία επαναιμάτωσης, στους υπόλοιπους ασθενείς χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια η περαιτέρω διαστρωμάτωση του κινδύνου συστήνεται έτσι ώστε να αποφασιστεί η αποδέσμευση ή όχι του ασθενή, η εισαγωγή του στο νοσοκομείο και το πόσο στενή θα είναι η παρακολούθηση εντός νοσηλείας (12).

Για την διαστρωμάτωση του κινδύνου βασικοί παράμετροι αποτελούν η παρουσία ή όχι δυσλειτουργίας της RV βάσει απεικονιστικών μεθόδων και η αύξηση των καρδιακών βιοδεικτών (12).

Όσον αφορά την αξιολόγηση της λειτουργίας της RV με διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα ή CTPA, λαμβάνονται υπόψιν διάφορες ηχοκαρδιογραφικές παράμετροι, εκ των οποίων ο λόγος της διαμέτρου της RV προς την διάμετρο της LV  $>1$  αποτελεί μία από τις πιο καλά μελετημένες και η συσχέτιση του με δυσμενή πρόγνωση έχει επικυρωθεί σε αρκετές μελέτες

καθιστώντας τον από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους στην κλινική πράξη (160-162). Σε πρόσφατη μελέτη, κατά την οποία αξιολογήθηκε η επίδραση της ΚΑ και των ανωμαλιών που αυτή προκαλεί στις διαστάσεις των καρδιακών κοιλοτήτων και στους καρδιακούς βιοδείκτες στην διαστρωμάτωση του κινδύνου σε ασθενείς με ΠΕ, φάνηκε ότι οι ασθενείς με οξεία ΠΕ και συνυπάρχουσα ΚΑ, συγκεκριμένα αυτοί με επηρεασμένο ΚΕ (<50%) έχουν σημαντικά μεγαλύτερη διάμετρο της LV σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΚΑ ή αυτούς με ΚΑ αλλά με διατηρημένο ΚΕ. Σχετικά με την διάμετρο της RV, και οι τρεις ομάδες ασθενών φάνηκε να έχουν παρόμοιες τιμές. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα οι ασθενείς με οξεία ΠΕ και ΚΑ με επηρεασμένο ΚΕ να έχουν σημαντικά μικρότερο λόγο διαμέτρου RV/LV από τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών, πράγμα που πιθανότατα οφείλεται στην διατεταμένη LV στους συγκεκριμένους ασθενείς (159).

Σχετικά με τους καρδιακούς βιοδείκτες, οι οποίοι όπως προαναφέρθηκε συνδέονται με την σοβαρότητα της νόσου και τον κίνδυνο πρώιμου θανάτου, η τροπονίνη φαίνεται να αποτελεί τον πιο πολύτιμο δείκτη ο οποίος σε συνδυασμό με τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα βοηθά στην κατηγοριοποίηση των ασθενών με ΠΕ στις διάφορες ομάδες κινδύνου (163-165). Στην προαναφερθείσα μελέτη, δεν φάνηκε να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της τροπονίνης μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών. Τα νατριουρητικά πεπτίδια, τα οποία συνδέονται με την αυξημένη τοιχωματική τάση, την δυσλειτουργία της RV και την αιμοδυναμική επιβάρυνση των ασθενών με ΠΕ, συνδέονται επίσης με την πρόγνωση του ασθενή, με τα χαμηλά επίπεδα να έχουν υψηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία όσον αφορά την πρώιμη δυσμενή κλινική έκβαση, ενώ τα υψηλά επίπεδα παρέχουν επιπρόσθετες επιβαρυντικές προγνωστικές πληροφορίες (166-168). Η ΚΑ, αποτελεί ως γνωστόν, κύριο αίτιο αύξησης των νατριουρητικών πεπτιδίων. Η εν λόγω μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα αυτών, διαφέρουν σημαντικά στις τρεις ομάδων ασθενών με οξεία ΠΕ, με τους ασθενείς με ΚΑ να έχουν σημαντικά υψηλότερα μέσα επίπεδα BNP από τους ασθενείς χωρίς ΚΑ, ενώ μεταξύ των ασθενών με ΚΑ αυτοί με επηρεασμένο ΚΕ (<50%) είχαν υψηλότερα μέσα επίπεδα σε σύγκριση με αυτούς με διατηρημένο ΚΕ (159).

Τα ανωτέρω, δείχνουν ότι η διαστρωμάτωση του κινδύνου στους ασθενείς με οξεία ΠΕ, λαμβάνοντας υπόψιν τον λόγο της διαμέτρου RV/LV και τις τιμές των νατριουρητικών

πεπτιδίων (κυρίως τον λόγο RV/LV) με τα cut-offs που ορίζουν οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, ίσως είναι ανακριβής στους ασθενείς με ιστορικό ΚΑ με επηρεασμένο ΚΕ(<50%). Εναλλακτικά, όσον αφορά τις ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους, ο υπολογισμός της συστολικής μετατόπισης του δακτυλίου της τριγλώχινας (TAPSE) αποτελεί μέθοδο που εκτιμά καλύτερα την λειτουργικότητα της RV και επηρεάζεται λιγότερο από την δυσλειτουργία της LV, με μία τιμή <16mm να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πρώιμου θανάτου ενώ τιμή >20mm να κατατάσσει τους ασθενείς στην ομάδα χαμηλού κινδύνου (160, 169, 170).

Συνεπώς, έχοντας υπόψη ότι η ΚΑ αποτελεί συχνή συννοσηρότητα στους ασθενείς με ΠΕ, ίσως απαιτείται περαιτέρω έρευνα σχετικά με τις μεθόδους διαστρωμάτωσης του κινδύνου στους ασθενείς με ΠΕ και ιστορικό ΚΑ.

## **Κεφάλαιο 8 – Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος και Καρδιακή ανεπάρκεια – Επίδραση στην πρόγνωση**

Οι ασθενείς με ΚΑ, αποτελούν μια ομάδα ασθενών με αυξημένη συχνότητα συννοσηροτήτων (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κολπική μαρμαρυγή, δυσλιπιδαιμία, στεφανιαία νόσο, χρόνια νεφρική νόσο, πνευμονική υπέρταση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) (171), πράγμα που οδηγεί πολλές φορές στην βαρύτερη κλινική κατάσταση των ασθενών σε περίπτωση ΦΘΝ σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ιστορικό ΚΑ. Επίσης, τα πολλά κοινά συμπτώματα και σημεία μεταξύ ΦΘΝ και ΚΑ, όπως για παράδειγμα η δύσπνοια και η υποξυγοναιμία, μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστερημένη διάγνωση με αποτέλεσμα την δυσμενέστερη πρόγνωση (152, 153).

Η ΚΑ σχετίζεται με δυσμενέστερη πορεία/έκβαση των ασθενών με ΦΘΝ. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος πρώιμου θανάτου είναι αυξημένος σε ασθενείς με ΚΑ και ΠΕ συγκριτικά με τους ασθενείς με ΠΕ χωρίς ΚΑ, αυξάνεται κατά 1.6-2.2 φορές κατά την διάρκεια της νοσηλείας

και 1.35-4.16 φορές τους πρώτους 3 μήνες μετά την διάγνωση στις διάφορες μελέτες, ανάλογα με την βαρύτητα των ασθενών που έχουν συμπεριληφθεί σε αυτές (107, 156, 171-173). Επιπλέον, κατά την διάρκεια της νοσηλείας, οι εν λόγω ασθενείς φαίνεται να εμφανίζουν συχνότερα οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (OR 1.7), καρδιακή ανακοπή (OR 1.4), καρδιογενές σόκ (OR 3.0), μείζονα αιμορραγία (OR 1.1), κοιλιακές αρρυθμίες (OR 2.8), ανάγκη για εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη (ECMO) (OR 2.4) και ανάγκη για επεμβατικό αερισμό (OR 1.9) (171). Όσον αφορά τις νοσηλείες, οι ασθενείς με ΚΑ, έχουν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και μεγαλύτερο κίνδυνο επανανοσηλείας συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΚΑ (171, 173).

Όταν πρόκειται για τον φαινότυπο της ΚΑ και το κατά πόσο αυτός επηρεάζει την πορεία/έκβαση των ασθενών με ΦΘΝ, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα επί του παρόντος. Η μελέτη του Obradovic et al, η οποία συμπεριέλαβε 1055 ασθενείς και η οποία αποτελεί την πρώτη μελέτη που συνέκρινε τους δύο φαινοτύπους της ΚΑ (HFrEF και HFpEF) ως προς το αντίκτυπο τους στους ασθενείς με ΠΕ, έδειξε ότι μόνο η HFrEF (KE <40%) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένη ολική θνητότητα των ασθενών με ΠΕ τις πρώτες 7 ημέρες (ενδονοσοκομειακά) (HR 2.22), ενώ όσον αφορά την ολική θνητότητα εντός 30ημέρου φάνηκε ότι ούτε η HFrEF ούτε η HFpEF (KE>50%) αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου (106). Επίσης, σε μία άλλη πρόσφατη αλλά σχετικά μικρή μελέτη στην οποία συμμετείχαν 182 ασθενείς, φάνηκε ότι οι ασθενείς με HFrEF είχαν μεγαλύτερη θνητότητα από τους ασθενείς με HFpEF και τους ασθενείς χωρίς ιστορικό ΚΑ τις πρώτες 90 ημέρες από την διάγνωση της ΠΕ (159).

Οι ασθενείς με HFrEF, στους οποίους προεξάρχει η συστολική δυσλειτουργία, ίσως είναι πιο επιρρεπείς στην αιμοδυναμική επιβάρυνση η οποία προκαλείται λόγω της οξείας απόφραξης στο πνευμονικό αρτηριακό δίκτυο. Οι εν λόγω ασθενείς, χαρακτηρίζονται από μειωμένη ικανότητα αντιρρόπησης του μειωμένου προφορτίου της LV και της υποξυγοναιμίας λόγω της ΠΕ, ενώ η ήδη επηρεασμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου καθώς και η συχνή χρήση β-αποκλειστή σε αυτούς τους ασθενείς, έχουν σαν αποτέλεσμα την μειωμένη ινότροπο και χρονότροπο απόκριση (174). Η υποξυγοναιμία ίσως διαδραματίζει έναν επιπλέον επιβαρυντικό ρόλο στους ασθενείς αυτούς και μπορεί να

προκαλέσει μυοκαρδιακή ισχαιμία αφού σε πολλούς ασθενείς με HFpEF συνυπάρχει σημαντική στεφανιαία νόσος και μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής (175). Η αυξημένη τοιχωματική τάση στο τοίχωμα της LV λόγω της αύξησης των τελοδιαστολικών πιέσεων συνεισφέρει επίσης στην μυοκαρδιακή ισχαιμία. Τα προαναφερθέντα επομένως μπορεί να οδηγήσουν σε έναν φαύλο κύκλο μη αναστρέψιμης οξείας ΚΑ στους ασθενείς με HFpEF.

Στους ασθενείς με HFpEF, στους οποίους προεξάρχει η διαστολική δυσλειτουργία της LV, υπάρχει το ερώτημα αν οι διαστολικοί παράμετροι σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση στους ασθενείς με ΠΕ. Πέρα από την προαναφερθείσα μελέτη (106), το ότι η HFpEF ίσως δεν σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση των ασθενών με ΠΕ, επιβεβαιώνεται και από μία σχετικά μικρή μελέτη 107 ασθενών, η οποία έδειξε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ διαστολικής δυσλειτουργίας της LV και ενδονοσοκομειακής θνητότητας των αιμοδυναμικά σταθερών ασθενών με οξεία ΠΕ (176). Αυτό ίσως εξηγείται από το γεγονός ότι οι ασθενείς με HFpEF έχουν καλύτερη ινότροπο και χρονότροπο εφεδρεία συγκριτικά με τους ασθενείς με HFrEF, κάτι που είναι σημαντικό για την διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας σε οξεία ΠΕ. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί διαθέτουν κάποιους σημαντικούς αντιρροπιστικούς μηχανισμούς, όπως είναι το διατηρημένο ΚΕ και η υπερτροφία της RV, οι οποίοι μπορεί να αντισταθμίσουν την οξεία αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης λόγω της ΠΕ και να διατηρήσουν την καρδιακή παροχή παρά τις αιμοδυναμικές επιδράσεις της ΠΕ (106).

Σχετικά με τους νοσηλεύόμενους στα πλαίσια οξείας ΚΑ ασθενείς οι οποίοι θα υποστούν ΠΕ κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους, η ΠΕ φαίνεται να αυξάνει την διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών αυτών καθώς και τον κίνδυνο θανάτου ή επανανοσηλείας στους 3 πρώτους μήνες μετά την εισαγωγή τους (177). Όσον αφορά τους μη νοσηλεύόμενους ασθενείς με χρόνια ΚΑ, η ΠΕ φαίνεται να αυξάνει τον μηνιαίο κίνδυνο νοσηλείας σε αυτούς τους ασθενείς συγκριτικά με τον κίνδυνο που υπήρχε προ του επεισοδίου της ΠΕ, κυρίως σε αυτούς με HFpEF σε σύγκριση με αυτούς με HFrEF, με τον κίνδυνο να αυξάνεται κυρίως κατά τον πρώτο μήνα μετά την διάγνωση της ΠΕ και στην συνέχεια να μειώνεται σταδιακά εντός του πρώτου έτους. Συγκεκριμένα, σε μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 61,963 ασθενείς

με οξεία ΠΕ και ιστορικό ΚΑ, φάνηκε ότι η ΠΕ αυξάνει τον μηνιαίο κίνδυνο νοσηλείας στους ασθενείς με HFrEF κατά 23% ενώ στους ασθενείς με HFpEF κατά 14.7% (178).

Στους ασθενείς με ΚΑ, οι διαταραχές στους αιμοστατικούς βιοδείκτες δεν σχετίζονται μόνο με την σοβαρότητα της νόσου όπως προαναφέρθηκε αλλά και με την πρόγνωση της.

Αυξημένα επίπεδα δ-διμερών σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΦΘΝ σε ασθενείς με HFrEF (179), καθώς και με αυξημένη θνητότητα τόσο μακροπρόθεσμα σε εξωτερικούς ασθενείς με χρόνια ΚΑ (180, 181), όσο και κατά την διάρκεια της νοσηλείας σε ασθενείς με οξεία ΚΑ (182), ανεξάρτητα από το ΚΕ καθώς και από άλλους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα, επίπεδα δ-διμερών >250 ng/ml φάνηκε ότι αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας κατά 3.8 φορές και ολικής θνητότητας κατά 3.2 φορές σε ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 5.5 ετών (181), ενώ σε πιο πρόσφατη μελέτη επίπεδα >855 ng/ml φάνηκε ότι αυξάνουν τον κίνδυνο ολικής θνητότητας κατά 2 φορές σε ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 18 μηνών (180). Σε νοσηλευόμενους ασθενείς στα πλαίσια οξείας ΚΑ, επίπεδα >3850 ng/ml κατά την εισαγωγή αύξησαν την ολική ενδονοσοκομειακή θνητότητα κατά 11.5 φορές (182). Έτσι η μέτρηση των επιπέδων των δ-διμερών, θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη στην διαστρωμάτωση του κινδύνου σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ και τα υψηλά επίπεδα να αποτελούν σημάδι για ανάγκη εντατικοποίησης της θεραπείας (180).

Ένας άλλος βιοδείκτης ο οποίος έχει φανεί ότι σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση, σε εξωτερικούς ασθενείς με χρόνια ΚΑ, αποτελεί ο ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου (tPA), αυξημένα επίπεδα του οποίου αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για σχετιζόμενες με την ΚΑ νοσηλείες και θάνατο (183). Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα του TF και του συμπλόκου θρομβίνης-αντιθρομβίνης έχουν επίσης συσχετιστεί με δυσμενή πρόγνωση και αυξημένη θνητότητα στους εν λόγω ασθενείς (184, 185).

Συμπερασματικά, έχει φανεί ότι υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ ΚΑ και ΦΘΝ, όπου η μία αυξάνει τον κίνδυνο νοσηλείων και θνητότητας της άλλης. Παρόλα αυτά, χρειάζεται περαιτέρω μελέτη και κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των δύο νοσολογικών

οντοτήτων, κυρίως όσον αφορά τους φαινοτύπους της ΚΑ (HFrfEF και HFpEF), πράγμα που θα βοηθήσει έτσι ώστε να επιτευχθεί μια πιο στοχευμένη και αποτελεσματικότερη θεραπευτική προσέγγιση σε αυτούς τους ασθενείς.

## **Κεφάλαιο 9 – Θεραπεία – Δευτερογενής πρόληψη**

Η θεραπεία των ασθενών με ΦΘΝ και ΚΑ, δεν διαφέρει από αυτή των ασθενών χωρίς ΚΑ. Όσον αφορά την διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής, όπως προαναφέρθηκε, η απόφαση για παράταση της πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα, με την αξιολόγηση της πιθανότητας υποτροπής, του αιμορραγικού κινδύνου και του λόγου μεταξύ οφέλους/ζημίας. Όταν πρόκειται για τον κίνδυνο υποτροπής, οι ασθενείς με ΚΑ συγκαταλέγονται στην κατηγορία ασθενών με μη κακοήγη μη αναστρέψιμο παράγοντα κινδύνου εκτός του ΑΦΣ, οι οποίοι σύμφωνα με τις οδηγίες έχουν ένδειξη για λήψη αντιπηκτικής αγωγής επ'αόριστον (12, 69). Δεδομένα που υποστηρίζουν την ανωτέρω ένδειξη πηγάζουν από δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, την EINSTEIN CHOICE και την EINSTEIN EXTENSION. Στην EINSTEIN CHOICE, ασθενείς με ΚΑ οι οποίοι είχαν συμπληρώσει 6 μήνες αντιπηκτικής αγωγής για οξεία ΦΘΝ, στην συνέχεια χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες εκ των οποίων η μία ελάμβανε για ένα χρόνο rivaroxaban και η άλλη χαμηλή δόση ασπιρίνης (70). Στην EINSTEIN EXTENSION, ασθενείς που επίσης είχαν λάβει αντιπηκτική αγωγή για ΦΘΝ χωρίστηκαν σε 2 ομάδες εκ των οποίων η μία έλαβε rivaroxaban και η άλλη placebo για επιπλέον 6-12 μήνες (186). Όταν συνδυάστηκαν τα δεδομένα από τις 2 μελέτες, οι ασθενείς με “ασθενείς” μη αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου στους οποίους συγκαταλέγονταν και οι ασθενείς με ΚΑ, είχαν ετήσια υποτροπή της ΦΘΝ σε ποσοστό 1.5% αν έλαβαν rivaroxaban και 4.9% αν έλαβαν χαμηλή δόση ασπιρίνης ή placebo. Συμπερασματικά, στους εν λόγω ασθενείς η παρατεταμένη χορήγηση rivaroxaban μείωσε την υποτροπή της ΦΘΝ τουλάχιστον κατά 75% σε σχέση με το placebo (187).

## Κεφάλαιο 10 – Θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με Καρδιακή ανεπάρκεια

Λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΦΘΝ ο οποίος χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ΚΑ, η χορήγηση χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό θα μπορούσε να προσφέρει ένα όφελος στους εν λόγω ασθενείς. Παρόλα αυτά, αυτό θα πρέπει να αποδειχτεί, με την αντιπηκτική αγωγή να δείχνει μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας στους ασθενείς αυτούς αντισταθμίζοντας τον κίνδυνο πιθανής αιμορραγίας. Οι μελέτες που έχουν γίνει μέχρι στιγμής, περιέλαβαν ασθενείς με HFrEF, με αποτέλεσμα τα συμπεράσματα να μην μπορούν να θεωρηθούν έγκυρα στους ασθενείς με HFpEF. Επίσης, επικεντρώθηκαν κυρίως στην πρόληψη αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Παρόλα αυτά, δεδομένα μεμονωμένων μελετών (188-190) καθώς και μία μεταανάλυση η οποία συμπεριέλαβε 5 τυχαιοποιημένες μελέτες και συνολικά πάνω από 9000 ασθενείς (191), έδειξαν αναμφισβήτητα ότι η χρόνια αντιπηκτική αγωγή δεν έχει ευεργετική επίδραση στην θνητότητα, τις νοσηλείες και στα εμφράγματα του μυοκαρδίου σε σύγκριση με την καθιερωμένη αγωγή, σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό. Παρά ταύτα, μειώθηκε ο κίνδυνος ΑΕΕ με το κόστος όμως μιας αντίστοιχης αύξησης του κινδύνου μείζονων αιμορραγιών.

Οι ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονται στα πλαίσια οξείας ΚΑ, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ΦΘΝ, λόγω του παρατεταμένου κλινοστατισμού καθώς και της υπερπηκτικότητας στα πλαίσια της οξείας νόσου (110). Παρόλο που μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν μελέτες οι οποίες να εκτιμούν την φλεβική θρομβοπροφύλαξη αμιγώς σε ασθενείς με ΚΑ, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αντιπηκτικής αγωγής σε μη χειρουργικούς νοσηλευόμενους για οξεία νόσο ασθενείς, έχει αποδειχθεί από τις μελέτες MEDENOX (192), ARTEMIS (193) και PREVENT (194). Στις μελέτες αυτές, συμμετείχαν και ασθενείς με ΚΑ και συγκεκριμένα σε μία υποανάλυση της μελέτης MEDENOX (141) φάνηκε ότι η αντιπηκτική αγωγή μείωσε τον κίνδυνο ΦΘΝ σε νοσηλευόμενους λόγω οξείας ΚΑ ασθενείς κατά 72%. Τα δεδομένα αυτά συντέλεσαν στο να προτείνεται από διάφορες ιατρικές κοινότητες ανά τον κόσμο η χρήση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΚΑ (78, 195, 196).

Τα αντιπηκτικά που ενδείκνυνται περιλαμβάνουν UFH, την LMWH και το fondaparinux. Καμία τυχαιοποιημένη μελέτη δεν έχει αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της UFH ως θρομβοπροφύλαξη για ΦΘΝ, αν και ορισμένες μικρές μελέτες περιέλαβαν ασθενείς με ΚΑ (197, 198). Όσον αφορά τα υπόλοιπα αντιπηκτικά, τα δεδομένα από αναλύσεις υποομάδων των προαναφερθέντων μελετών, είναι περιορισμένα. Η ενοξαπαρίνη, σε δόση 40mg ημερησίως, φάνηκε ότι μείωσε σημαντικά την επίπτωση ΦΘΝ στις 2 εβδομάδες, στους νοσηλευόμενους ασθενείς με ΚΑ συγκριτικά με το placebo (4% vs 14.6%), με το μεγαλύτερο όφελος να παρατηρείται στους ασθενείς με κλάση IV κατά NYHA (0% vs 21.7%) (141). Η δαλτεπαρίνη, σε δόση 5000IU ημερησίως, στην μελέτη PREVENT, οι μισοί ασθενείς της οποίας νοσηλεύονταν στα πλαίσια οξείας ΚΑ (κλάσης III και IV κατά NYHA), φάνηκε να μειώνει το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο συμπτωματικής ΠΕ, συμπτωματικής ΕΒΦΘ, ασυμπτωματικής εγγύς ΕΒΦΘ ή αιφνίδιου θανάτου τις πρώτες 21 μέρες συγκριτικά με το placebo (RR 0.73) (194). Όταν πρόκειται για το fondaparinux, στην μελέτη ARTEMIS, στην οποία περίπου το 25% των ασθενών νοσηλευόταν στα πλαίσια οξείας ΚΑ (κλάσης III και IV κατά NYHA), φάνηκε ότι τα 2.5mg υποδόρια μία φορά την ημέρα, μείωσαν τον κίνδυνο συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής διαγεγνωσμένης με φλεβογραφία ΦΘΝ κατά 46.7% συγκριτικά με το placebo τις πρώτες 15 ημέρες από την εισαγωγή, χωρίς αύξηση των μείζονων αιμορραγιών (193).

Λόγω του ότι, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί συχνό φαινόμενο στους ασθενείς που νοσηλεύονται στα πλαίσια ΚΑ, είναι σημαντικό να επαναπροσδιορίζεται συνεχώς η κατάλληλη δόση του αντιπηκτικού, το οποίο καθαίρεται από τους νεφρούς, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και σε αυτούς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Αναλόγως, μπορεί να χρειαστεί η αποφυγή αντιπηκτικού, η μείωση της δόσης ή και ο έλεγχος των επιπέδων του φαρμάκου ή της αντιπηκτικής του δράσης (199). Σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση αντιπηκτικών, οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης ή οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια εναλλακτική λύση (200).

Παρά τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, μητρώα ασθενών που περιλαμβάνουν μεγάλο πληθυσμό ασθενών με ΚΑ, υποδεικνύουν ότι η θρομβοπροφύλαξη για ΦΘΝ φείδεται

υιοθέτησης στην καθημερινή κλινική πράξη (151, 199, 201). Στο μητρώο ADHERE, λιγότερο από το ένα τρίτο των κατάλληλων για αντιπηκτική αγωγή ασθενών με ΚΑ κλάσης III-IV κατά NYHA έλαβαν θρομβοπροφύλαξη (202), ενώ μια ανάλυση της βάσης δεδομένων PREMIER, έδειξε ότι παρόλο που στο 79% των ασθενών που έγιναν εισαγωγή λόγω ΚΑ δόθηκε αρχικά οδηγία για θρομβοπροφύλαξη για ΦΘΝ, μόνο το 15.8% από αυτούς έλαβε την ενδεικνυόμενη προφυλακτική αγωγή από άποψη τύπου φαρμάκου, δόσης και διάρκειας αγωγής. Τα δεδομένα αυτά, υποδηλώνουν σαφώς την ανάγκη για αυξημένη προσοχή όσον αφορά την πρόληψη της ΦΘΝ στους νοσηλευόμενους στα πλαίσια ΚΑ ασθενείς (199).

Στις περισσότερες μελέτες οι οποίες ασχολήθηκαν με την επίδραση της προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΚΑ, η διάρκεια της χορήγησης κυμαινόταν από 6 μέχρι 14 ημέρες. Παρόλα αυτά, έχει φανεί ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά ΦΘΝ μέχρι και 90-110 ημέρες από την εισαγωγή τους, ενώ η νοσηλεία για ΚΑ εντός του τελευταίου τριμήνου θεωρείται ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για εμφάνιση ΠΕ (12, 192, 203). Τα προαναφερθέντα θέτουν το ερώτημα παρατεταμένης διάρκειας θρομβοπροφύλαξης στους εν λόγω ασθενείς. Στην μελέτη EXCLAIM, η συνεχιζόμενη θρομβοπροφύλαξη με ενοξαπαρίνη σε μη χειρουργικούς ασθενείς, νοσηλευόμενους λόγω διαφόρων οξέων νόσων, συμπεριλαμβανομένης και της ΚΑ, μέχρι και  $28 \pm 4$  ημέρες επιπλέον της συνήθους διάρκειας των  $10 \pm 4$  ημερών εντός νοσηλείας, είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση της ΦΘΝ από το 4% στο 2.5%, η οποία μείωση διατηρήθηκε μέχρι και 90 ημέρες μετά (5.3% vs 3.1%). Εντούτοις, η παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη δεν επηρέασε την ολική θνητότητα στους 6 μήνες, ενώ συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση συνολικών αιμορραγιών (5.7% vs 3.8%) καθώς και μείζονων αιμορραγικών συμβάντων (0.6% vs 0.15%) (204). Παρόλο που στην μελέτη EXCLAIM, δεν έχουν δημοσιευτεί πληροφορίες σχετικά με την υποομάδα των ασθενών με ΚΑ, τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι η συνέχιση της θρομβοπροφύλαξης μπορεί να είναι ευεργετική σε ασθενείς με ΚΑ οι οποίοι εξακολουθούν να παρουσιάζουν περιορισμό στην κινητικότητα μετά το εξιτήριο, αλλά αυτό πρέπει να τεκμηριωθεί με περαιτέρω έρευνα.

Στην μελέτη APEX, οι νοσηλευόμενοι για οξεία νόσο μη χειρουργικοί ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν παρατεταμένης διάρκειας θρομβοπροφύλαξη με betrixaban για συνολικά 35-42

ημέρες, παρουσίασαν μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης ασυμπτωματικής εγγύς ΕΒΦΘ ή συμπτωματικής ΦΘΝ κατά 24% σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν ενοξαπαρίνη για 10±4 ημέρες, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων όσον αφορά τις μείζονες αιμορραγίες (205). Παρομοίως, το rivaroxaban φάνηκε να μειώνει την πιθανότητα ΦΘΝ μετά από παρατεταμένης διάρκειας θρομβοπροφύλαξη στην μελέτη MAGELLAN, κάτι το οποίο δεν επιβεβαιώθηκε στην μελέτη MARINER. Συγκεκριμένα στην μελέτη MAGELLAN, η παρατεταμένη χορήγηση rivaroxaban για συνολικά 35±4 ημέρες μείωσε τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ασυμπτωματικής εγγύς ΕΒΦΘ ή συμπτωματικής ΦΘΝ κατά 23% συγκριτικά με την συμβατική θρομβοπροφύλαξη με ενοξαπαρίνη, αυξάνοντας όμως τον κίνδυνο αιμορραγίας (206), ενώ στην μελέτη MARINER, οι ασθενείς που έλαβαν rivaroxaban για 45 ημέρες μετά την νοσηλεία και οι οποίοι είχαν λάβει θρομβοπροφύλαξη με UFH ή LMWH κατά την διάρκεια αυτής, δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης συμπτωματικής ή θανατηφόρας ΦΘΝ σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo μετά την νοσηλεία, ενώ τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών ήταν χαμηλά (207). Στις προαναφερθείσες μελέτες, πολλοί από τους συμμετέχοντες ασθενείς νοσηλεύονταν λόγω ΚΑ: 44% στην APEX, 32% στην MAGELLAN και 40% στην MARINER.

Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση 5 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι οποίες συμπεριέλαβαν μη χειρουργικούς νοσηλευόμενους ασθενείς (κυρίως λόγω ΚΑ), η χρήση μετά εξιτηρίου παρατεταμένης διάρκειας θρομβοπροφύλαξης για μια περίοδο 4-6 εβδομάδων, συσχετίστηκε με μείωση των συμπτωματικών ή θανατηφόρων επεισοδίων ΦΘΝ (RR 0.61, NNT 250), με το κόστος του αυξημένου κινδύνου μείζονος ή θανατηφόρας αιμορραγίας (RR 2.04, NNH 333) (208).

Επί του παρόντος, σε νοσηλευόμενους για οξεία νόσο ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με ΚΑ), φαρμακευτικές επιλογές για παρατεταμένης διάρκειας θρομβοπροφύλαξη μετά την νοσηλεία, εγκεκριμένες από τον FDA (United States Food and Drug Administration) αποτελούν το rivaroxaban για συνολική περίοδο αντιπηκτικής αγωγής 31-39 ημερών και το betrixaban για συνολική περίοδο 35-42 ημερών.

Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τις ενδείξεις για παρατεταμένης διάρκειας θρομβοπροφύλαξη σε μη χειρουργικούς νοσηλευόμενους για οξεία νόσο ασθενείς, κάτι που αποτυπώνεται και στις κατευθυντήριες οδηγίες, με την ένατη έκδοση του ACCP και τις οδηγίες της Αμερικανικής εταιρείας αιματολογίας του 2018 να τάσσονται κατά της θρομβοπροφύλαξης πέρα από την διάρκεια της νοσηλείας (195, 196). Από την άλλη, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Ένωσης Αγγειολογίας προτείνουν την θρομβοπροφύλαξη μετά νοσηλείας σε γυναίκες, ασθενείς >75 ετών ή με σοβαρό περιορισμό της κινητικότητας, με την απόφαση να καθορίζεται πάντα μετά από εξατομίκευση (209). Τα στοιχεία από τις ανωτέρω μελέτες έδειξαν ότι η παρατεταμένης διάρκειας θρομβοπροφύλαξη μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΦΘΝ με το κόστος όμως της αύξησης των αιμορραγιών. Ωστόσο χρειάζεται περαιτέρω έρευνα η οποία να επικεντρωθεί αμιγώς στους ασθενείς με ΚΑ και τους υποτύπους αυτής, έτσι ώστε να ληφθούν πληροφορίες σχετικά με το ποιοι ασθενείς κινδυνεύουν περισσότερο για ανάπτυξη ΦΘΝ στο κρίσιμο διάστημα των 4-6 εβδομάδων μετά νοσηλείας, να εκτιμηθεί καλύτερα ο λόγος του κόστους-οφέλους και να γίνει μία πιο στοχευμένη και εξατομικευμένη προσέγγιση των ασθενών αυτών.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΚΑ και η ΦΘΝ αποτελούν δύο κλινικές οντότητες οι οποίες συχνά συνυπάρχουν και σχετίζονται στενά μεταξύ τους. Η χρόνια ΚΑ, θεωρείται παράγοντας κινδύνου για ΦΘΝ, με τον σχετιζόμενο κίνδυνο να ποικίλει ανάμεσα στις διάφορες μελέτες, ενώ φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΗFrEF διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τους ασθενείς με HFpEF. Από την άλλη, ισχυρά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η οξεία ΚΑ και η σχετιζόμενη με αυτή νοσηλεία αποτελούν ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για ΦΘΝ και κυρίως ΠΕ. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΑ είναι πολυπαραγοντικοί και σχετίζονται με την τριάδα του Virchow, με τα δεδομένα να υποδηλώνουν μια ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονωδών και θρομβογόνων μηχανισμών και μια σύνδεση μεταξύ φλεγμονής και θρόμβωσης στην ΚΑ, καθιστώντας την μια προθρομβωτική κατάσταση. Πέρα από το ΚΕ, πλειάδα παραγόντων έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΝ στους εν λόγω ασθενείς, με την μειωμένη λειτουργική ικανότητα των ασθενών κατά NYHA και τα αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων να αποτελούν κάποιους από αυτούς, αν και υπάρχουν ορισμένα δεδομένα που δεν υποστηρίζουν την προαναφερθείσα συσχέτιση. Επίσης, άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ οι οποίοι έχουν αναγνωριστεί στον γενικό πληθυσμό, φαίνεται να είναι συχνοί στους ασθενείς με ΚΑ αυξάνοντας περαιτέρω τον κίνδυνο. Παρόλο που η διαγνωστική προσέγγιση σε υποψία ΦΘΝ δεν διαφέρει μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς ιστορικό ΚΑ, λόγω των πολλών κοινών συμπτωμάτων και σημείων ΚΑ και ΠΕ, η διαφοροδιάγνωση τους μπορεί να αποτελέσει πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, πόσο μάλλον όταν οι δύο οντότητες συνυπάρχουν. Η εκτίμηση της βαρύτητας της ΠΕ και του κινδύνου για πρώιμο θάνατο στους ασθενείς με οξεία ΠΕ, λαμβάνοντας υπόψιν τον λόγο της διαμέτρου RV/LV και τις τιμές των νατριουρητικών πεπτιδίων (κυρίως τον λόγο RV/LV) με τα cut-offs που ορίζουν οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, ίσως είναι ανακριβής στους ασθενείς με ιστορικό ΚΑ με επηρεασμένο ΚΕ(<50%). Συνεπώς, έχοντας υπόψη ότι η ΚΑ αποτελεί συχνή συννοσηρότητα στους ασθενείς με ΠΕ, ίσως απαιτείται περαιτέρω έρευνα σχετικά με τις μεθόδους διαστρωμάτωσης του κινδύνου στους ασθενείς με ΠΕ και ιστορικό ΚΑ. Στην περίπτωση συνύπαρξης των δύο νόσων, η μία επιβαρύνει την πρόγνωση της άλλης, με τους

ασθενείς με ΦΘΝ και ΚΑ να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο πρώιμου θανάτου και ενδονοσοκομειακών επιπλοκών, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και μεγαλύτερο κίνδυνο επανανοσηλείας συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ιστορικό ΚΑ. Αυτό φαίνεται να αφορά κυρίως τους ασθενείς με HFrEF, αν και επί του παρόντος δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα όσον αφορά τους φαινοτύπους της ΚΑ και την επίδραση που αυτοί έχουν στην πρόγνωση των ασθενών με ΦΘΝ. Σχετικά με τους ασθενείς με χρόνια ΚΑ οι οποίοι θα εμφανίσουν οξεία ΠΕ, η τελευταία φάνηκε ότι αυξάνει τον μηνιαίο κίνδυνο νοσηλείας συγκριτικά με τον κίνδυνο που υπήρχε πριν το επεισόδιο της ΠΕ, κυρίως στους ασθενείς με HFrEF. Η θεραπεία της ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΑ δεν διαφέρει από αυτή των ασθενών χωρίς ιστορικό ΚΑ, ενώ όσον αφορά την δευτερογενή πρόληψη, οι συγκεκριμένοι ασθενείς σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν ένδειξη για λήψη αντιπηκτικής αγωγής επ'αόριστον, με την απόφαση να λαμβάνεται πάντοτε εξατομικευμένα και λαμβάνοντας υπόψιν τον αιμορραγικό κίνδυνο. Όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη, η μακροχρόνια χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό δεν ενδείκνυται, αφού οι μέχρι στιγμής μελέτες δεν ανέδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα στους ασθενείς αυτούς. Αντιθέτως, παρά την έλλειψη καλά σχεδιασμένων προοπτικών μελετών που να εκτιμούν τον ρόλο της φλεβικής θρομβοπροφύλαξης αμιγώς σε ασθενείς με ΚΑ, τα υπάρχοντα μέχρι στιγμής δεδομένα συντέλεσαν στην σύσταση από τις κατευθυντήριες οδηγίες της χρήσης προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε νοσηλευόμενους λόγω ΚΑ ασθενείς. Ως προς την παρατεταμένης διάρκειας θρομβοπροφύλαξη των ασθενών αυτών μετά την νοσηλεία, για μια συνολική περίοδο αντιπηκτικής αγωγής περίπου 35 ημέρων, δεν φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία ως προς τις ενδείξεις τις, με την πλειονότητα των κατευθυντήριων οδηγιών να τάσσονται κατά αυτής, αφού τα μέχρι τώρα στοιχεία υποδεικνύουν μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΦΘΝ με το κόστος όμως της αύξησης των αιμορραγιών. Συμπερασματικά, η αναμφισβήτητη αλληλεπίδραση μεταξύ ΦΘΝ και ΚΑ αποτελεί ένα θέμα το οποίο χρειάζεται περισσότερη έρευνα, έτσι ώστε να μπορέσει να γίνει καλύτερος υπολογισμός του κινδύνου ανάπτυξης ΦΘΝ στους διάφορους φαινότυπους ΚΑ, ανεύρεση των ασθενών με τον μεγαλύτερο κίνδυνο τόσο ανάπτυξης της νόσου, όσο και δυσμενούς πρόγνωσης έτσι ώστε να επιτευχθεί μια πιο στοχευμένη και εξατομικευμένη πρόληψη και θεραπεία της ευαίσθητης αυτής ομάδας ασθενών.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(11):2363-71.
2. Stubbs MJ, Mouyis M, Thomas M. Deep vein thrombosis. *Bmj*. 2018;360:k351.
3. Strijkers RH, Cate-Hoek AJ, Bukkems SF, Wittens CH. Management of deep vein thrombosis and prevention of post-thrombotic syndrome. *Bmj*. 2011;343:d5916.
4. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *The Medical clinics of North America*. 2019;103(3):549-64.
5. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020;41(4):522-9.
6. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost*. 2018;118(3):539-46.
7. Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):399-405.
8. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *The European respiratory journal*. 2014;44(4):942-50.
9. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res*. 2016;137:3-10.
10. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2016;115(4):800-8.
11. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021;398(10294):64-77.
12. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543-603.
13. Wells PS, Ihabdadhene R, Reilly A, Forgie MA. Diagnosis of Venous Thromboembolism: 20 Years of Progress. *Ann Intern Med*. 2018;168(2):131-40.
14. Dronkers CEA, Ende-Verhaar YM, Kyrle PA, Righini M, Cannegieter SC, Huisman MV, et al. Disease prevalence dependent failure rate in diagnostic management studies on suspected deep vein thrombosis: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15(11):2270-3.
15. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? *Jama*. 1998;279(14):1094-9.
16. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology*. 1969;20(4):219-23.

17. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med.* 2010;123(5):426-31.
18. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):700-6.
19. Douma RA, Kamphuisen PW, Büller HR. Acute pulmonary embolism. Part 1: epidemiology and diagnosis. *Nature reviews Cardiology.* 2010;7(10):585-96.
20. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):406-12.
21. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006;95(6):963-6.
22. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154(11):709-18.
23. Penalzoza A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine.* 2013;62(2):117-24.e2.
24. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Büller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155(7):448-60.
25. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4208-18.
26. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2131-6.
27. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):416-20.
28. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006;95(4):715-9.
29. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *British journal of haematology.* 2001;115(1):150-2.
30. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *The European respiratory journal.* 1999;13(6):1365-70.
31. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med.* 2004;116(5):291-9.
32. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected

pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135(2):98-107.

33. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Jama.* 2014;311(11):1117-24.

34. van Es N, van der Hulle T, van Es J, den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, et al. Wells Rule and d-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165(4):253-61.

35. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2017;390(10091):289-97.

36. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC medical imaging.* 2005;5:6.

37. Waheed SM, Kudaravalli P, Hotwagner DT. Deep Vein Thrombosis. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Pujitha Kudaravalli declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: David Hotwagner declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing  
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

38. Ageno W, Camporese G, Riva N, Iotti M, Bucherini E, Righini M, et al. Analysis of an algorithm incorporating limited and whole-leg assessment of the deep venous system in symptomatic outpatients with suspected deep-vein thrombosis (PALLADIO): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet Haematology.* 2015;2(11):e474-80.

39. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e351S-e418S.

40. Rodger MA, Miranda S, Delluc A, Carrier M. Management of suspected and confirmed recurrent venous thrombosis while on anticoagulant therapy. What next? *Thromb Res.* 2019;180:105-9.

41. van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, Eckerbom Å, Ghanima W, Gleditsch J, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood.* 2020;135(16):1377-85.

42. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-27.

43. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology.* 2008;246(3):941-6.

44. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *Jama.* 2007;298(23):2743-53.

45. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *Jama.* 1990;263(20):2753-9.

46. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000;101(24):2817-22.

47. Torbicki A, Kurzyna M, Ciorzynski M, Pruszyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *The European respiratory journal.* 1999;13(3):616-21.

48. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2003;21(3):180-3.
49. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1765-72.
50. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383-9.
51. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2005;172(8):1041-6.
52. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):Cd001100.
53. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *The Lancet Oncology.* 2022;23(7):e334-e47.
54. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5(4):927-74.
55. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2020;136(12):1433-41.
56. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2020;38(5):496-520.
57. Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. *Lancet.* 2020;396(10264):1767-76.
58. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317-59.
59. Galanaud JP, Righini M, Le Collen L, Douillard A, Robert-Ebadi H, Pontal D, et al. Long-term risk of postthrombotic syndrome after symptomatic distal deep vein thrombosis: The CACTUS-PTS study. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):857-64.
60. Righini M, Robert-Ebadi H, Glauser F, Blondon M, Ouvry P, Diamand JM, et al. Effect of anticoagulant treatment on pain in distal deep vein thrombosis: an ancillary analysis from the cactus trial. *J Thromb Haemost.* 2019;17(3):507-10.
61. Righini M, Galanaud JP, Guennequez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Haematology.* 2016;3(12):e556-e62.
62. Robert-Ebadi H, Righini M. Management of distal deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 2017;149:48-55.
63. Kearon C, Kahn SR. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Blood.* 2020;135(5):317-25.

64. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010;152(9):578-89.
65. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery.* 2014;48(5):565-75.
66. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1480-3.
67. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *Bmj.* 2017;356:j1065.
68. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open.* 2016;6(5):e011190.
69. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(6):e545-e608.
70. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1211-22.
71. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708.
72. Alesh I, Kayali F, Stein PD. Catheter-directed thrombolysis (intrathrombus injection) in treatment of deep venous thrombosis: a systematic review. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2007;70(1):143-8.
73. Haig Y, Enden T, Grøtta O, Kløw NE, Slagsvold CE, Ghanima W, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Haematology.* 2016;3(2):e64-71.
74. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9810):31-8.
75. Notten P, Ten Cate-Hoek AJ, Arnoldussen C, Strijkers RHW, de Smet A, Tick LW, et al. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial. *The Lancet Haematology.* 2020;7(1):e40-e9.
76. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2240-52.
77. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-738.

78. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726.
79. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*. 2022;118(17):3272-87.
80. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of cardiac failure*. 2021.
81. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342-56.
82. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac failure review*. 2017;3(1):7-11.
83. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85.
84. Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, et al. Heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *Circ Heart Fail*. 2008;1(2):98-106.
85. Joseph P, Dokainish H, McCready T, Budaj A, Roy A, Ertl G, et al. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry. *Am Heart J*. 2020;227:56-63.
86. Heart Failure Policy Network 2020, Heart Failure policy and practice in Europe : Greece. London: HFPN
87. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-80.
88. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996-1004.
89. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):678-85.
90. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
91. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENT. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1424-31.
92. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-9.

93. Jacobs L, Efremov L, Ferreira JP, Thijs L, Yang WY, Zhang ZY, et al. Risk for Incident Heart Failure: A Subject-Level Meta-Analysis From the Heart "OMics" in AGEing (HOMAGE) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5).
94. Huffman MD, Berry JD, Ning H, Dyer AR, Garside DB, Cai X, et al. Lifetime risk for heart failure among white and black Americans: cardiovascular lifetime risk pooling project. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1510-7.
95. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476-86.
96. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1624-34.
97. Schmidt M, Ulrichsen SP, Pedersen L, Bøtker HE, Sørensen HT. Thirty-year trends in heart failure hospitalization and mortality rates and the prognostic impact of co-morbidity: a Danish nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):490-9.
98. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):768-77.
99. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J.* 2004;25(14):1214-20.
100. Moliner P, Lupón J, de Antonio M, Domingo M, Santiago-Vacas E, Zamora E, et al. Trends in modes of death in heart failure over the last two decades: less sudden death but cancer deaths on the rise. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1259-66.
101. Lee DS, Gona P, Albano I, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D, et al. A systematic assessment of causes of death after heart failure onset in the community: impact of age at death, time period, and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2011;4(1):36-43.
102. Stafylas P, Farmakis D, Kourlaba G, Giamouzis G, Tsarouhas K, Maniadakis N, et al. The heart failure pandemic: The clinical and economic burden in Greece. *Int J Cardiol.* 2017;227:923-9.
103. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature reviews Cardiology.* 2016;13(6):368-78.
104. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353(9162):1386-9.
105. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in heart failure: preventable deaths during and after hospitalization. *Am J Med.* 2011;124(3):252-9.
106. Obradovic S, Dzudovic B, Subotic B, Matijasevic J, Mladenovic Z, Bokan A, et al. Predictive value of heart failure with reduced versus preserved ejection fraction for outcome in pulmonary embolism. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4061-70.
107. de-Miguel-Diez J, López-de-Andrés A, Hernandez-Barrera V, Jimenez D, Monreal M, López-Herranz M, et al. The significance of heart failure in hospitalised patients with pulmonary embolism. A gender-specific analysis. *International journal of clinical practice.* 2021;75(10):e14558.
108. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation.* 2011;124(13):1435-41.
109. Xu T, Huang Y, Liu Z, Bai Y, Ma Z, Cai X, et al. Heart Failure Is Associated with Increased Risk of Long-Term Venous Thromboembolism. *Korean Circ J.* 2021;51(9):766-80.

110. Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(6):793-5.
111. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *Journal of clinical epidemiology.* 2001;54(8):810-6.
112. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000;160(22):3415-20.
113. Fanola CL, Norby FL, Shah AM, Chang PP, Lutsey PL, Rosamond WD, et al. Incident Heart Failure and Long-Term Risk for Venous Thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):148-58.
114. Sellier E, Labarere J, Sevestre MA, Belmin J, Thiel H, Couturier P, et al. Risk factors for deep vein thrombosis in older patients: a multicenter study with systematic compression ultrasonography in postacute care facilities in France. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(2):224-30.
115. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost.* 2004;2(12):2156-61.
116. Goldhaber SZ. Venous Thromboembolism in Heart Failure Patients: Pathophysiology, Predictability, Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):159-62.
117. de Macedo IS, Dinardi LFL, Pereira TV, de Almeida LKR, Barbosa TS, Benvenuti LA, et al. Thromboembolic findings in patients with heart failure at autopsy. 2018;35:23-8.
118. Arteaga-Fernández E, Barretto AC, Ianni BM, Mady C, Lopes EA, Vianna Cde B, et al. [Cardiac thrombosis and embolism in patients having died of chronic Chagas cardiopathy]. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 1989;52(4):189-92.
119. Smilowitz NR, Zhao Q, Wang L, Shrestha S, Baser O, Berger JS. Risk of Venous Thromboembolism after New Onset Heart Failure. *Sci Rep.* 2019;9(1):17415.
120. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
121. Kim JH, Shah P, Tantry US, Gurbel PA. Coagulation Abnormalities in Heart Failure: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Current heart failure reports.* 2016;13(6):319-28.
122. O'Connor CM, Gurbel PA, Serebruany VL. Usefulness of soluble and surface-bound P-selectin in detecting heightened platelet activity in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;83(9):1345-9.
123. Davis CJ, Gurbel PA, Gattis WA, Fuzaylov SY, Nair GV, O'Connor CM, et al. Hemostatic abnormalities in patients with congestive heart failure: diagnostic significance and clinical challenge. *Int J Cardiol.* 2000;75(1):15-21.
124. Bettari L, Fiuzat M, Becker R, Felker GM, Metra M, O'Connor CM. Thromboembolism and antithrombotic therapy in patients with heart failure in sinus rhythm: current status and future directions. *Circ Heart Fail.* 2011;4(3):361-8.
125. Chung I, Lip GY. Platelets and heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2623-31.
126. Anfossi G, Trovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest.* 1996;26(5):353-70.
127. Kou Y, Zou L, Liu R, Zhao X, Wang Y, Zhang C, et al. Intravascular cells and circulating microparticles induce procoagulant activity via phosphatidylserine exposure in heart failure. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(2):187-94.
128. Wang J, Yu C, Zhuang J, Qi W, Jiang J, Liu X, et al. The role of phosphatidylserine on the membrane in immunity and blood coagulation. *Biomarker Research.* 2022;10(1):4.
129. Kay JG, Grinstein S. Phosphatidylserine-mediated cellular signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2013;991:177-93.

130. Reichman-Warmusz E, Domal-Kwiatkowska D, Matysiak N, Kurek J, Spinczyk D, Dudek D, et al. Tissue factor is unregulated in microvascular endothelial cells of patients with heart failure. *Journal of clinical pathology*. 2016;69(3):221-5.
131. D'Elia E, Vaduganathan M, Gori M, Gavazzi A, Butler J, Senni M. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: critical appraisal and practical use. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1231-9.
132. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015;116(7):1254-68.
133. Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *The Journal of experimental medicine*. 1986;163(3):740-5.
134. Kapur NK, Deming CB, Kapur S, Bian C, Champion HC, Donahue JK, et al. Hemodynamic modulation of endocardial thromboresistance. *Circulation*. 2007;115(1):67-75.
135. Zannad F, Stough WG, Regnault V, Gheorghiade M, Deliargyris E, Gibson CM, et al. Is thrombosis a contributor to heart failure pathophysiology? Possible mechanisms, therapeutic opportunities, and clinical investigation challenges. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1772-82.
136. Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Gronda E, Spaziani D, Facchetti R, et al. Sympathetic and baroreflex alterations in congestive heart failure with preserved, midrange and reduced ejection fraction. *Journal of hypertension*. 2019;37(2):443-8.
137. Vergaro G, Aimo A, Prontera C, Ghionzoli N, Arzilli C, Zyw L, et al. Sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone system activation in heart failure with preserved, mid-range and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2019;296:91-7.
138. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(5):1074-80.
139. Darze ES, Latado AL, Guimarães AG, Guedes RA, Santos AB, de Moura SS, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest*. 2005;128(4):2576-80.
140. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):963-8.
141. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(4):341-6.
142. Ota S, Yamada N, Tsuji A, Ishikura K, Nakamura M, Ito M. Incidence and clinical predictors of deep vein thrombosis in patients hospitalized with heart failure in Japan. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2009;73(8):1513-7.
143. Mebazaa A, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Predicting the risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Circulation*. 2014;130(5):410-8.
144. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):742-8.
145. Richards AM. Biomarkers in Acute Heart Failure - Cardiac And Kidney. *Cardiac failure review*. 2015;1(2):107-11.
146. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7.

147. Kociol RD, Greiner MA, Hammill BG, Eapen ZJ, Fonarow GC, Klaskala W, et al. B-type natriuretic peptide level and postdischarge thrombotic events in older patients hospitalized with heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J*. 2012;163(6):994-1001.
148. Melgaard L, Nielsen PB, Overvad TF, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB. Sex differences in risk of incident venous thromboembolism in heart failure patients. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(1):101-9.
149. Fonarow GC, Corday E. Overview of acutely decompensated congestive heart failure (ADHF): a report from the ADHERE registry. *Heart failure reviews*. 2004;9(3):179-85.
150. Tveit DP, Hypolite IO, Hsieh P, Cruess D, Agodoa LY, Welch PG, et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):1011-7.
151. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Heart failure in patients with deep vein thrombosis. *Am J Cardiol*. 2008;101(7):1056-9.
152. Arrigo M, Huber LC. Pulmonary Embolism and Heart Failure: A Reappraisal. *Cardiac failure review*. 2020;7:e03.
153. Piazza G, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism in heart failure. *Circulation*. 2008;118(15):1598-601.
154. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, et al. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Cardiac failure review*. 2019;5(3):140-6.
155. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):226-41.
156. Monreal M, Muñoz-Torrero JF, Naraine VS, Jiménez D, Soler S, Rabuñal R, et al. Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Am J Med*. 2006;119(10):851-8.
157. Penalzoza A, Soulié C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuysen A, El Kouri D, et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet Haematology*. 2017;4(12):e615-e21.
158. Theunissen J, Scholing C, van Hasselt WE, van der Maten J, Ter Avest E. A retrospective analysis of the combined use of PERC rule and Wells score to exclude pulmonary embolism in the Emergency Department. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2016;33(10):696-701.
159. Katterle KR, Niedoba MJ, Pasadyn VE, Mann A, Brewster PS, Dasa O, et al. Impact of Baseline Heart Failure on Acute Pulmonary Embolism Risk Stratification and Clinical Outcomes. *Am J Cardiol*. 2023;200:26-31.
160. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Kurnicka K, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovascular imaging*. 2014;7(6):553-60.
161. Cozzi D, Moroni C, Cavigli E, Bindi A, Caviglioli C, Nazerian P, et al. Prognostic value of CT pulmonary angiography parameters in acute pulmonary embolism. *La Radiologia medica*. 2021;126(8):1030-6.
162. Meinel FG, Nance JW, Jr., Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. 2015;128(7):747-59.e2.
163. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2015;44(4):327-34.

164. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1836-44.
165. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116(4):427-33.
166. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Critical care (London, England)*. 2011;15(2):R103.
167. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1235-41.
168. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(4):425-30.
169. Paczyńska M, Sobieraj P, Burzyński Ł, Kostrubiec M, Wiśniewska M, Bienias P, et al. Tricuspid annulus plane systolic excursion (TAPSE) has superior predictive value compared to right ventricular to left ventricular ratio in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Arch Med Sci*. 2016;12(5):1008-14.
170. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barrón M, et al. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2014;12(7):1020-7.
171. Quintero-Martinez JA, Dangl M, Uribe J, Vasquez MA, Vergara-Sanchez C, Albosta M, et al. Impact of Chronic Heart Failure on Acute Pulmonary Embolism in-Hospital Outcomes (From a Contemporary Study). *Am J Cardiol*. 2023;195:17-22.
172. Spencer FA, Goldberg RJ, Lessard D, Reed G, Emery C, Gore JM, et al. Factors associated with adverse outcomes in outpatients presenting with pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(4):390-4.
173. Shah P, Arora S, Kumar V, Sharma S, Shah H, Tripathi B, et al. Short-term outcomes of pulmonary embolism: A National Perspective. *Clin Cardiol*. 2018;41(9):1214-24.
174. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123(9):1010-20.
175. Snoer M, Monk-Hansen T, Olsen RH, Pedersen LR, Nielsen OW, Rasmusen H, et al. Coronary flow reserve as a link between diastolic and systolic function and exercise capacity in heart failure. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):677-83.
176. Cho JH, Kaw R, Chhabra J, Kola S, Mahata I, Shahani S, et al. Prognostic implications of diastolic dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *BMC research notes*. 2014;7:610.
177. Darze ES, Latado AL, Guimarães AG, Guedes RA, Santos AB, de Moura SS, et al. Acute pulmonary embolism is an independent predictor of adverse events in severe decompensated heart failure patients. *Chest*. 2007;131(6):1838-43.
178. Elkaryoni A, Merchant KR, Brailovsky Y, Bunte MC, Sperry BW, Darki A. Effect of Acute Pulmonary Embolism on the Hospitalization Rates in Patients With Heart Failure (From a Nationwide Cohort Sample). *Am J Cardiol*. 2020;135:185-7.
179. Ferreira JP, Lam CSP, Anker SD, Mehra MR, van Veldhuisen DJ, Byra WM, et al. Plasma D-dimer concentrations predicting stroke risk and rivaroxaban benefit in patients with heart failure and sinus rhythm: an analysis from the COMMANDER-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(4):648-56.
180. Yan W, Liu J, Liu H, Lu J, Chen J, Rong R, et al. Elevated D-dimer levels predict adverse outcomes in hospitalised elderly patients with chronic heart failure. *Internal medicine journal*. 2019;49(10):1299-306.

181. Alehagen U, Dahlström U, Lindahl TL. Elevated D-dimer level is an independent risk factor for cardiovascular death in out-patients with symptoms compatible with heart failure. *Thromb Haemost.* 2004;92(6):1250-8.
182. Minami Y, Haruki S, Jujo K, Itani R, Shimazaki K, Arashi H, et al. Elevated D-dimer levels predict an adverse outcome in hospitalized patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2016;204:42-4.
183. Jug B, Vene N, Salobir BG, Sebestjen M, Sabovic M, Keber I. Prognostic impact of haemostatic derangements in chronic heart failure. *Thromb Haemost.* 2009;102(2):314-20.
184. Marcucci R, Gori AM, Giannotti F, Baldi M, Verdiani V, Del Pace S, et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J Thromb Haemost.* 2006;4(5):1017-22.
185. Chin BS, Blann AD, Gibbs CR, Chung NA, Conway DG, Lip GY. Prognostic value of interleukin-6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(11):941-8.
186. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
187. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, Wells PS, Verhamme P, Beyer-Westendorf J, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv.* 2018;2(7):788-96.
188. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiade M, et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1332-42.
189. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1859-69.
190. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, Toutouzas PK. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(4):428-32.
191. Beggs SAS, Rørth R, Gardner RS, McMurray JJV. Anticoagulation therapy in heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(17):1325-34.
192. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341(11):793-800.
193. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Bmj.* 2006;332(7537):325-9.
194. Cohen AT, Turpie AG, Leizorovicz A, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Thromboprophylaxis with dalteparin in medical patients: which patients benefit? *Vasc Med.* 2007;12(2):123-7.
195. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018;2(22):3198-225.
196. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S.
197. Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B. Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med.* 1982;96(5):561-5.

198. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scottish medical journal*. 1981;26(2):115-7.
199. Ng TM, Tsai F, Khatri N, Barakat MN, Elkayam U. Venous thromboembolism in hospitalized patients with heart failure: incidence, prognosis, and prevention. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):165-73.
200. National Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Venous thromboembolism in over 16s: Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2018.; 2018.
201. Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AG, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res*. 2007;119(2):145-55.
202. Jois-Bilowich P, Michota F, Bartholomew JR, Glauser J, Diercks D, Weber J, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized heart failure patients. *Journal of cardiac failure*. 2008;14(2):127-32.
203. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874-9.
204. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(1):8-18.
205. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016;375(6):534-44.
206. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013;368(6):513-23.
207. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1118-27.
208. Bajaj NS, Vaduganathan M, Qamar A, Gupta K, Gupta A, Golwala H, et al. Extended prophylaxis for venous thromboembolism after hospitalization for medical illness: A trial sequential and cumulative meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(4):e1002797.
209. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. *Int Angiol*. 2013;32(2):111-260.

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ  
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

***<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>***