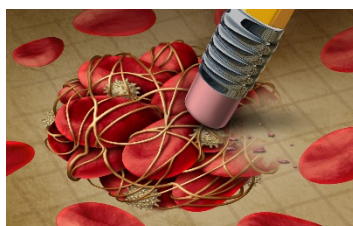




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ"

ΥΠΟ

ΘΕΟΔΩΡΑΣ ΓΚΟΥΡΟΜΠΙΝΟΥ

Ειδικευμένου / ειδικευόμενου Αγγειοχειρουργικής

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

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Ουρανία Κώτσιου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Φυσιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ο. ΚΩΤΣΙΟΥ
2. Φ. ΜΑΛΛΗ
3. Α. ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ

Αναπληρωματικό μέλος:

Ν. ΡΟΥΣΑΣ

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Pulmonary Embolism and Respiratory Diseases

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, **Ουρανία Κώτσιου**, επίκουρη καθηγήτρια Παθολογικής Φυσιολογίας του Ανθρώπου, Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την καθοδήγηση που μου προσέφερε και το χρόνο που διέθεσε δίνοντάς μου χρήσιμες συμβουλές και οδηγίες για την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Οφείλω επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την ηθική υποστήριξη σε όλο το διάστημα των σπουδών μου.

Περίληψη

Υπόβαθρο: Υπάρχουν ακόμη σημαντικά κενά στην κατανόηση της επιδημιολογικής και παθοφυσιολογικής σχέσης μεταξύ της πνευμονικής εμβολής και των αναπνευστικών διαταραχών. Η συνήθης επικάλυψη των συμπτωμάτων της οξείας πνευμονικής εμβολής με αρκετές οξείες αναπνευστικές διαταραχές, καθώς και με παροξύνσεις χρόνιων αναπνευστικών παθήσεων, δικαιολογεί την ανάγκη βελτιστοποίησης της πρωιμότερης διάγνωσης της πνευμονικής εμβολής.

Σκοπός: Κύριος σκοπός της παρούσας αναδρομικής μελέτης ήταν η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης υποκείμενων αναπνευστικών νοσημάτων σε ασθενείς που νοσηλεύονται με θρομβοεμβολική νόσο. .

Μεθοδολογία: Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη στην οποία συλλέχθηκαν δεδομένα από ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας την περίοδο από 1/1/2020 έως 31/4/2024. Η ανάκτηση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω του ηλεκτρονικού συστήματος αρχειοθέτησης «Ασκληπιός» που επιτρέπει την πρόσβαση στους ηλεκτρονικούς φακέλους των ασθενών και στην αναζήτηση του καταγεγραμμένου ιστορικού τους. Χρησιμοποιώντας τον κωδικό ICD – 10: I26, για την περίοδο αναζήτησης που ορίστηκε ανιχνεύθηκαν 200 φάκελοι ασθενών. Η διαχείριση των δεδομένων των ασθενών πραγματοποιήθηκε μόνο μετά την τηλεφωνική συγκατάθεσή τους. Αρχικά, κατεγράφησαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των νοσηλευόμενων ασθενών με πνευμονική εμβολή και η αναλυτική περιγραφή των συννοσηροτήτων τους. Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS v23. Η στατιστική ανάλυση περιελάμβανε περιελάμβανε μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις για συνεχή δεδομένα, όπως η ηλικία και ο αριθμός των φαρμακευτικών σκευασμάτων και ποσοστά (%) για κατηγορικά δεδομένα, όπως η ύπαρξη χρόνιων αναπνευστικών παθήσεων, συννοσηροτήτων, κακοηθειών και άλλων κλινικών καταστάσεων. Για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των φύλων, χρησιμοποιήθηκαν διάφορες στατιστικές δοκιμές όπως T-test για ανεξάρτητα δείγματα που χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των μέσων όρων μεταξύ των ανδρών και των γυναικών, όπως για την ηλικία

και τον αριθμό των φαρμακευτικών σκευασμάτων και Chi-square (X^2) test που χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση κατηγορικών δεδομένων μεταξύ των φύλων, όπως η ύπαρξη υποκείμενων αναπνευστικών νοσημάτων ή η λήψη αντπηκτικής θεραπείας. Για την ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν τη διάρκεια νοσηλείας, χρησιμοποιήθηκε μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Η προσέγγιση "Stepwise" χρησιμοποιήθηκε για την εισαγωγή και αφαίρεση μεταβλητών με συγκεκριμένα κριτήρια (Probability – of – F – to – enter ≤ 0.050 , Probability – of – F – to – remove ≥ 0.100). Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές προσδιορίστηκαν με βάση τα p-values. Ένα p-value μικρότερο από 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό. Συνολικά, η ανάλυση χρησιμοποίησε ένα συνδυασμό περιγραφικών στατιστικών και ελέγχων υποθέσεων για τη διερεύνηση των διαφορών και τη μοντελοποίηση των παραγόντων που επηρεάζουν τις ημέρες νοσηλείας των ασθενών.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα της παρούσας αναδρομικής μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς ήταν κυρίως ηλικιωμένοι, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων. Υπήρχε σημαντική διαφορά στην παρουσία υποκείμενων αναπνευστικών νοσημάτων μεταξύ ανδρών και γυναικών με υπεροχή των αντρών. Η καρδιαγγειακή συννοσηρότητα ήταν υψηλή, αλλά χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων. Οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω πνευμονικής εμβολής λάμβαναν κατά μέσο όρο 4 φαρμακευτικά σκευάσματα, με σημαντικό ποσοστό αυτών (49%) να λαμβάνει περισσότερα από τρία σκευάσματα. Οι διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών σε αυτούς τους τομείς δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, δείχνοντας ότι η πολυφαρμακία είναι κοινό φαινόμενο ανεξαρτήτως φύλου στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Η ηλικία επηρεάζει τον αριθμό των φαρμακευτικών σκευασμάτων που λαμβάνουν οι ασθενείς, με τους ηλικιωμένους ασθενείς να λαμβάνουν περισσότερα φάρμακα κατά μέσο όρο. Το 13% των ασθενών είχε υποκείμενα αναπνευστικά νοσήματα, με μεγαλύτερη επίπτωση στους άντρες ωστόσο μόνο το 8.1% των ασθενών ελάμβανε χρόνια αγωγή για το αναπνευστικό σύστημα. Το 6% των ασθενών είχε χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια (ΧΑΠ), με μεγαλύτερη συχνότητα στους άντρες. Μόνο το 3% των ασθενών είχε άσθμα, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων και 1.5% είχε σύνδρομο υπνικής άπνοιας και ανάλογο ποσοστό πνευμονική ίνωση. Το 1/5 περίπου των ασθενών είχε υποκείμενη

κακοήθεια ως παράγοντα κινδύνου για ΠΕ, το 8% πρόσφατη χειρουργική επέμβαση και το 7% προηγούμενο ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου. Μετά από ενδελεχή διερεύνηση, μόνο το 0.5% του πληθυσμού χαρακτηρίστηκε ως πάσχον από ιδιοπαθή ΠΕ. Η διάρκεια νοσηλείας και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών, με την ανπιπηκτική θεραπεία να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς. Τέλος, οι σημαντικότεροι παράγοντες που επηρέασαν τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με ΠΕ ήταν οι επιπλοκές από τη χρήση ανπιπηκτικής θεραπείας, η επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας, η νόσηση από πνευμονική ίνωση, και η ύπαρξη υποκείμενης αναπνευστικής νόσου που απαιτούσε αγωγή.

Συμπεράσματα: Υπάρχουν ακόμη σημαντικά κενά στην κατανόηση της επιδημιολογικής και παθοφυσιολογικής σχέσης μεταξύ της πνευμονικής εμβολής και των αναπνευστικών διαταραχών. Η συνήθης επικάλυψη των συμπτωμάτων της οξείας πνευμονικής εμβολής με αρκετές οξείες αναπνευστικές διαταραχές, καθώς και με παροξύνσεις χρόνιων αναπνευστικών παθήσεων, δικαιολογεί την ανάγκη βελτιστοποίησης της διάγνωσης της πνευμονικής εμβολής. Πρωτίστως, θα πρέπει να δοθεί προτεραιότητα σε στρατηγικές που στοχεύουν στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με υποκείμενες αναπνευστικές παθήσεις. Ένας βέλτιστος θεραπευτικός έλεγχος της αναπνευστικής νόσου θα μπορούσε πιθανόν να μειώσει τον κίνδυνο της φλεβικής θρομβοεμβολής (για παράδειγμα, μείωση των παροξύνσεων, κ.λπ.). Τα ευρήματα της παρούσας αναδρομικής μελέτης παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για την κατανόηση των χαρακτηριστικών και των αναγκών θεραπείας των ασθενών με ΠΕ, επισημαίνοντας την ανάγκη για εξατομικευμένη προσέγγιση στη διαχείριση και θεραπεία αυτών των ασθενών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:

- Πνευμονική εμβολή
- Αναπνευστικά νοσήματα
- Θρομβοεμβολική νόσος
- Αναπνευστικές διαταραχές
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Abstract

Background: There are still significant gaps in the understanding of the epidemiological and pathophysiological relationship between pulmonary embolism and respiratory disorders. The usual overlap of the symptoms of acute pulmonary embolism with several acute respiratory disorders, as well as with exacerbations of chronic respiratory diseases, justifies the need to optimize the diagnosis of pulmonary embolism, and thus the ability to positively influence the prognosis.

Aim: The association between pulmonary embolism and respiratory disease is multifaceted and includes direct and indirect relationships. The main purpose of the present retrospective study was to investigate the association between the occurrence of thromboembolic disease and certain respiratory diseases.

Methodology: This is a retrospective study in which we collected data from patients who were hospitalized at the Pulmonology Clinic of the University of Thessaly from 1/1/2020 to 31/4/2024. The recording of the data was carried out through the electronic filing system Asklepios which allowed access to the electronic files of the patients and the search of their recorded history. Using the ICD – 10 code, 200 patient files were retrieved for the defined search period. The management of the patients' data was carried out only after their telephone consent. Initially, the demographic characteristics of hospitalized patients with pulmonary embolism and the detailed description of their comorbidities were recorded. The SPSS v23 statistical package was used to analyze the data from patients hospitalized for pulmonary embolism (PE). Descriptive statistics provided key sample characteristics such as means and standard deviations (mean $\pm$ SD). t and Chi-square (X^2) tests were used to compare means and percentages between men and women. Pearson correlation analysis examined the linear relationship between continuous variables such as age and number of medications. Multiple linear regression, using the "Stepwise" method, identified the factors influencing hospitalization days.

Results: The results of the present retrospective study showed that the patients were mainly elderly, with no significant difference between genders. There was a significant difference in the presence of underlying respiratory diseases between men and women with a male predominance. Cardiovascular comorbidity was high, but with no significant difference between sexes. Patients hospitalized for pulmonary embolism were taking an average of 4 medications, with a significant proportion (49%) taking more than three medications. Differences between men and women in these areas were not statistically significant, showing that polypharmacy is a common phenomenon regardless of gender in this patient population. Age affects the number of medications patients take, with older patients taking more medications on average. 13% of patients had underlying respiratory diseases, with a higher incidence in men; however, only 8.1% of patients received chronic respiratory therapy. 6% of patients had COPD, with a higher frequency in men. Only 3% of patients had asthma, with no significant difference between sexes, and 1.5% had apnea syndrome or pulmonary fibrosis. About 1/5 of patients had an underlying malignancy as a risk factor for PE, 8% recent surgery and 7% a previous history of VTE. After thorough investigation, only 0.5% of the population was characterized as suffering from idiopathic PE. Length of hospital stay and therapeutic interventions did not differ significantly between men and women, with anticoagulation applied to all patients. Finally, the most important factors that affected the duration of hospitalization of patients with PE were complications from the use of anticoagulant therapy, right ventricular burden, pulmonary fibrosis, and the existence of an underlying respiratory disease that required treatment.

Conclusions: There are still significant gaps in the understanding of the epidemiological and pathophysiological relationship between pulmonary embolism and respiratory disorders. The usual overlap of the symptoms of acute pulmonary embolism with several acute respiratory disorders, as well as with exacerbations of chronic respiratory diseases, justifies the need to optimize the diagnosis of pulmonary embolism, and thus the ability to positively influence the prognosis. Strategies aimed at preventing venous thromboembolism in patients with underlying respiratory diseases should therefore be prioritized,

due to the negative impact of each of these conditions and the subsequent worse prognosis. An optimal therapeutic control of respiratory disease could therefore reduce the risk of venous thromboembolism (for example, reduction of exacerbations, etc.). The findings of the present retrospective study provide useful information for understanding the characteristics and treatment needs of patients with PE, highlighting the need for an individualized approach to the management and treatment of these patients.

KEY WORDS

- Pulmonary embolism
- Respiratory diseases
- Thromboembolic disease
- Respiratory disorders
- Chronic obstructive pulmonary disease

Ευρετήριο αρκτικόλεξων / ακρωνύμιων

ACCP	American College of Chest Physicians
AECOPD	Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
AHI	Apnoea – Hypopnoea Index
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
CI	Confidence Interval
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DOAC	Direct Oral Anticoagulant
DVT	Deep Venous Thrombosis
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
ETCO ₂	End – Tidal Carbon Dioxide
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 second
FVC	Forced Vital Capacity
GDF – 15	Growth Differentiation Factor – 15
ICS	Inhaled Corticosteroid
IL – 6	Interleukin – 6
ILDs	Interstitial Lung Diseases
INR	International Normalized Ratio
IVC	Inferior Vena Cava
LABAs	Long – Acting B ₂ Agonists
LAMAs	Long – Acting Muscarinic Antagonists
LMWH	Low – Molecular Weight Heparin
NT – proBNP	N – terminal pro B – type Natriuretic Peptide
OSA	Obstructive Sleep Apnea
PaCO ₂	Partial Pressure of Carbon Dioxide

PAI – 1	Plasminogen Activator Inhibitor – 1
PDW	Platelet Distribution Width
PE	Pulmonary Embolism
PPS	Padua Prediction Score
PTE	Pulmonary Thromboembolism
RDW	Red blood cell Distribution Width
SGS	Simplified Geneva Score
TF	Tissue Factor
TNF – α	Tumor Necrosis Factor – alpha
UFH	Unfractionated Heparin
V/Q SPECT	Ventilation / Perfusion Single – Photon Emission Compute Tomography
VTE	Venous Thromboembolism
WHO	World Health Organization
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Διαγνωστική στρατηγική για πνευμονική εμβολή. Πηγή: Freund et al., 2022	20
Εικόνα 2: Διαγνωστική εξέταση ασθενών με υποψία πνευμονικής εμβολής. Πηγή: Duffett et al., 2020	22
Εικόνα 3: Φαρμακολογική θεραπεία της COPD (GOLD, 2020).....	32
Εικόνα 4: Πιθανή παθοφυσιολογική σχέση μεταξύ της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της κατάστασης υπερπηκτικότητας, συμπεριλαμβανομένης της σημασίας της παχυσαρκίας ως συγχυτικό παράγοντα. Πηγή: Garcia – Ortega et al., 2019.....	37
Εικόνα 5: Διάγραμμα ροής (Flow Chart) της μελέτης.....	44

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Κανόνες κλινικής πρόβλεψης για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής. Πηγή: Freund et al., 2022.....	21
Πίνακας 2: Βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης (N = 172) και σύγκριση μεταξύ των φύλων.....	46
Πίνακας 3: Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την αναζήτηση παραγόντων των ημερών νοσηλείας.....	51

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	3
Περίληψη.....	4
Abstract.....	7
Ευρετήριο αρκτικόλεξων / ακρωνύμιων	10
Κατάλογος Εικόνων.....	12
Κατάλογος Πινάκων.....	13
Περιεχόμενα	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	16
Κεφάλαιο 1 ^ο : Πνευμονική εμβολή	17
1.1 Επιδημιολογία.....	17
1.2 Παθοφυσιολογία.....	17
1.3 Κλινική παρουσίαση	18
1.4 Διάγνωση.....	19
1.4.1 Βαθμολογίες κλινικών πιθανοτήτων.....	20
1.4.2 Δοκιμή D – διμερούς	21
1.4.3 Απεικόνιση.....	22
1.5 Θεραπεία	23
1.5.1 Αντιπηκτική αγωγή.....	23
1.5.2 Στρατηγικές επαναιμάτωσης – Θρομβόλυση.....	24
1.5.3 Χειρουργική εμβολεκτομή.....	24
Κεφάλαιο 2 ^ο : Πνευμονική εμβολή και αναπνευστικά νοσήματα.....	25
2.1 Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.....	25
2.1.1 Κλινικά χαρακτηριστικά	27
2.1.2 Διάγνωση και θεραπεία.....	30
2.2 Αποφρακτική υπνική άπνοια.....	35
2.2.1 Από την αποφρακτική υπνική άπνοια στην πνευμονική εμβολή.....	35
2.2.1 Από την πνευμονική εμβολή στην αποφρακτική υπνική άπνοια.....	37
2.3 Διάμεση πνευμονική νόσος.....	38
2.4 Άσθμα.....	39
2.5 Μελλοντικές κατευθύνσεις και ερευνητικά κενά.....	40
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	42

Σκοπός.....	43
Μεθοδολογία.....	44
Αποτελέσματα	46
Δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	47
Ιστορικό χρόνιας αναπνευστικής πάθησης.....	47
Υποκείμενη κακοήθεια και άλλες εξωπνευμονικές συννοσηρότητες.....	48
Μέσος αριθμός φαρμακευτικών σκευασμάτων	48
Πρόσφατο χειρουργείο.....	49
Παρατεταμένος κλινοστατισμός	49
Ιστορικό προηγούμενης ΠΕ	49
Επιβάρυνση δεξιάς κοιλίας.....	49
Νοσηλεία και θεραπεία.....	50
Συζήτηση.....	52
Συμπεράσματα.....	57
Αναφορές.....	58

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1^ο: Πνευμονική εμβολή

Η πνευμονική εμβολή (Pulmonary Embolism, PE) ορίζεται ως απόφραξη στο πνευμονικό αρτηριακό δέντρο, εμποδίζοντας τη ροή του αίματος περιφερικά της απόφραξης. Η πνευμονική εμβολή προκαλείται συχνότερα από θρόμβωση σε ένα συστηματικό αιμοφόρο αγγείο, συνήθως σε μια εν τω βάθει φλέβα του κάτω άκρου. Στις δυτικές χώρες, η συχνότητα της πνευμονικής εμβολής στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 60 έως 120 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού, ετησίως, με ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα 14% και θνησιμότητα 90 ημερών της τάξης του 20% (Lehnert et al., 2018; Keller et al., 2020). Υπολογίζεται ότι περίπου 60 έως 100.000 ασθενείς πεθαίνουν από πνευμονική εμβολή κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) (Virani et al., 2020). Επειδή τα συμπτώματα είναι μη – ειδικά, η πνευμονική εμβολή παραμένει μια διαγνωστική πρόκληση και λιγότερο από το 10% των ασθενών που αξιολογούνται για πνευμονική εμβολή διαγιγνώσκονται τελικά με αυτή την πάθηση (Freund et al., 2021; Lefevre – Scelles et al., 2020).

1.1 Επιδημιολογία

Με αυξημένη χρήση της αξονικής αγγειογραφίας, η επίπτωση της διάγνωσης της πνευμονικής εμβολής αυξήθηκε από τα 62 ανά 100.000 άτομα (1998) στα 112 ανά 100.000 άτομα (2006) και στα 120 ανά 100.000 άτομα (Virani et al., 2020). Η αυξημένη ηλικία συσχετίζεται με υψηλότερη ετήσια επίπτωση της πνευμονικής εμβολής. Πιο συγκεκριμένα, η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής είναι μικρότερη από 50 ανά 100.000 άτομα μεταξύ των ατόμων < 50 ετών σε σύγκριση με 350 ανά 100.000 άτομα μεταξύ ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας (> 75 ετών) (Sonne – Holm et al., 2022).

1.2 Παθοφυσιολογία

Η πνευμονική εμβολή αποτελείται κυρίως από ινώδες και ερυθρά αιμοσφαίρια. Περίπου το 70% έως το 80% των περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής ξεκινούν ως θρομβώσεις στις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων ή

της πυέλου, ενώ περίπου μόνο το 6% ξεκινάει από τις εν τω βάθει φλέβες των άνω άκρων. Ο σχηματισμός θρόμβου διευκολύνεται από 3 παράγοντες (τριάδα Virchow): φλεβική στάση, τοπική υπερπηκτικότητα και ενδοθηλιακή βλάβη (Turetz et al., 2018). Άλλοι παράγοντες όπως η τοπική λοίμωξη, η εξωτερική συμπίεση των φλεβών, οι ενδοφλέβιοι καθετήρες ή συσκευές ή / και το τραύμα μπορούν να προκαλέσουν τον σχηματισμό θρόμβου. Η φλεβική θρομβοεμβολή (Venous Thromboembolism, VTE) προκύπτει από την αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και προδιαθεσιακών παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι μπορούν να κληρονομηθούν ή να αποκτηθούν. Αυτοί περιλαμβάνουν μη – τροποποιήσιμους παράγοντες, όπως η μεγάλη ηλικία, οι θρομβοφιλίες, ή το οικογενειακό ιστορικό VTE, και δυνητικά προσωρινούς – τροποποιήσιμους παράγοντες όπως η ακινητοποίηση (μεγάλο τραύμα ή χειρουργική επέμβαση, πρόσφατο μακρύ ταξίδι με αεροπλάνο ή αυτοκίνητο), ο καρκίνος, η χρήση αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα, η κύηση και η κατάσταση μετά τον τοκετό (Previtali et al., 2011).

1.3 Κλινική παρουσίαση

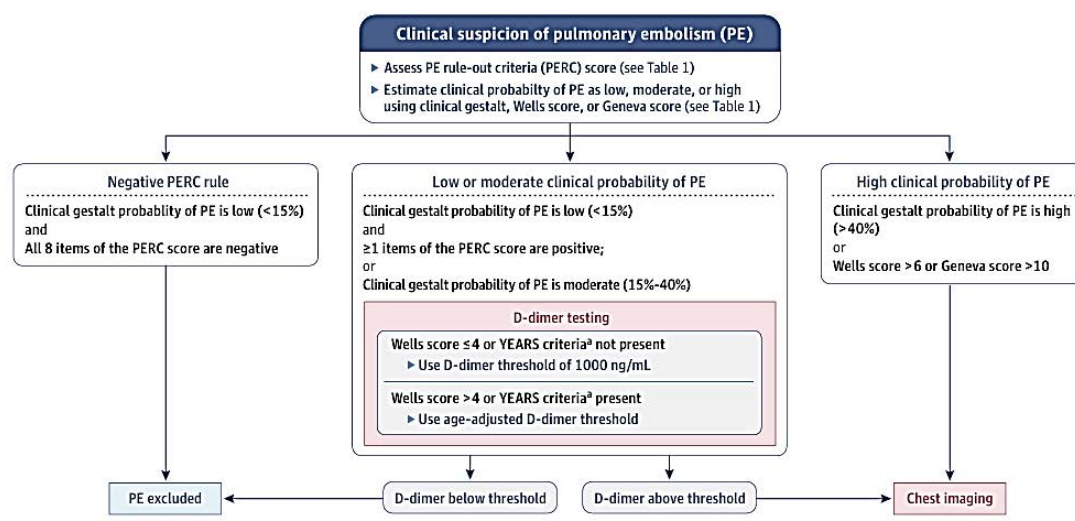
Επειδή τα συμπτώματα που σχετίζονται με την πνευμονική εμβολή δεν είναι ειδικά, η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής αποτελεί μία πρόκληση. Υποψία πνευμονικής εμβολής μπορεί να υπάρχει σε ασθενείς με πόνο στο στήθος ή δύσπνοια, απουσία άλλης προφανούς αιτίας των συμπτωμάτων. Περίπου το 5% έως το 10% των ασθενών που προσέρχονται σε τμήματα επειγόντων περιστατικών αναφέρουν ως κύρια συμπτώματα πόνο στο στήθος και δύσπνοια (Laribi et al., 2019). Μία αναδρομική μελέτη 881 ασθενών που αξιολογήθηκαν σε 3 τμήματα επειγόντων περιστατικών στη Γαλλία ανέφερε ότι περίπου 30% των ασθενών με πόνο στο στήθος διερευνήθηκαν για πνευμονική εμβολή (Lefevre – Scelles et al., 2020). Η πνευμονική εμβολή μπορεί επίσης να παρουσιαστεί ως ανεξήγητη συγκοπή. Σε 2 πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες – κοορτής που περιλάμβαναν περίπου 20.000 ασθενείς με συγκοπή, η συνολική συχνότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής 30 ημερών ήταν 0,6% (95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 0,5 – 0,8) και 2,2% (95%CI 1 – 4), αντίστοιχα (Raynal et al., 2019; Thiruganasambandamoorthy et al., 2019).

Η πνευμονική εμβολή μπορεί να αποτελεί ένα συμπτωματικό εύρημα κατά την απεικόνιση του θώρακα που πραγματοποιείται ως μέρος των διαγνωστικών αξιολογήσεων σε ασθενείς χωρίς τυπικά σημεία ή συμπτώματα πνευμονικής εμβολής (Klok and Huisman, 2017). Επειδή η πνευμονική εμβολή έχει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, οι κλινικοί ιατροί μπορεί να ξεκινήσουν διαγνωστικές αξιολογήσεις, ακόμη και όταν η πιθανότητα πνευμονικής εμβολής είναι χαμηλή. Κατά συνέπεια, η πνευμονική εμβολή διαγιγνώσκεται σε λιγότερο από το 10% των ατόμων στην Ευρώπη και λιγότερο από το 5% των ατόμων στις ΗΠΑ που υποβάλλονται σε διαγνωστική αξιολόγηση για πνευμονική εμβολή (Kearon et al., 2019). Η ταχυκαρδία, η αιμόπτυση και τα κλινικά σημεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (Deep Venous Thrombosis, DVT) σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα πνευμονικής εμβολής (Freund et al., 2022).

1.4 Διάγνωση

Το D – διμερές είναι ένα προϊόν αποικοδόμησης του ινώδους που δημιουργείται όταν το ινώδες υφίσταται ενδογενή ινωδόλυση. Τα επίπεδα D – διμερούς στο αίμα είναι αυξημένα παρουσία θρόμβωσης. Με όριο τα 500 ng / mL, η δοκιμή D – διμερούς έχει 97% έως 100% αρνητική προγνωστική αξία για πνευμονική εμβολή και συχνά αποτελεί μέρος των διαγνωστικών στρατηγικών για τον αποκλεισμό της πνευμονικής εμβολής χωρίς την ανάγκη διεξαγωγής άσκοπης απεικόνισης θώρακα (van Es et al., 2016). Ωστόσο, ανάλογα με τον κίνδυνο ενός ασθενούς για πνευμονική εμβολή, η δοκιμή D – διμερούς μπορεί να έχει χαμηλή ειδικότερα (ασθενείς με μικρή πιθανότητα) και ευαισθησία (ασθενείς με υψηλή πιθανότητα). Επομένως, συνιστάται μία Bayesian προσέγγιση για την μείωση της χρήσης απεικόνισης θώρακα, αποφεύγοντας παράλληλα ένα μη – αποδεικτό ποσοστό υπό – διάγνωσης. Η επιστημονική επιτροπή της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση συνιστά ότι μία διαγνωστική στρατηγική μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής εάν σχετίζεται με απώλεια λιγότερων από 1,85 – 2% ασθενών με πνευμονική εμβολή (Dronkers et al., 2017; Freund et al., 2021). Οι τυπικές διαγνωστικές στρατηγικές για την πνευμονική εμβολή αποτελούνται από 3 βήματα: αξιολόγηση κλινικής

πιθανότητας, δοκιμή D – διμερούς όταν ενδείκνυται, και απεικόνιση με ακτινογραφία θώρακα, όταν ενδείκνυται (Εικόνα 1) (Freund et al., 2022).



Εικόνα 1: Διαγνωστική στρατηγική για πνευμονική εμβολή. Πηγή: Freund et al., 2022

1.4.1 Βαθμολογίες κλινικών πιθανοτήτων

Το πρώτο βήμα της διαγνωστικής στρατηγικής εκτιμάει την κλινική πιθανότητα της πνευμονικής εμβολής ως χαμηλή, μέτρια ή υψηλή. Ο επιπολασμός της πνευμονικής εμβολής εντός αυτών των 3 κατηγοριών ποικίλλει ανάλογα με τους διαφορετικούς κανόνες κλινικής πρόβλεψης αλλά είναι περίπου λιγότερο από 15% μεταξύ ατόμων με χαμηλή κλινική πιθανότητα, 15% έως 40% μεταξύ των ατόμων με μέτρια κλινική πιθανότητα, και μεγαλύτερη από 40% μεταξύ των ατόμων με υψηλή κλινική πιθανότητα (Penaloza et al., 2017). Δύο δομημένες βαθμολογίες έχουν επικυρωθεί για τον προσδιορισμό της κλινικής πιθανότητας πνευμονικής εμβολής: η βαθμολογία Wells και η αναθεωρημένη βαθμολογία Geneva (Πίνακας 1) (Freund et al., 2022). Αυτές οι βαθμολογίες περιλαμβάνουν την εξέταση προδιαθεσιακών παραγόντων (πρόσφατη ακινητοποίηση, κακοήθεια και ιστορικό VTE) και κλινικά χαρακτηριστικά κατά την παρουσίαση (ηλικία, καρδιακός ρυθμός, σημεία DVT, αιμόπτυση). Η αναθεωρημένη βαθμολογία Geneva περιλαμβάνει μόνο αντικειμενικά στοιχεία, ενώ η βαθμολογία Wells περιλαμβάνει επίσης 1 υποκειμενικό στοιχείο (πιο πιθανή διάγνωση της πνευμονικής εμβολής).

Επιπλέον σε αυτές τις 2 δομημένες βαθμολογίες, η κλινική πιθανότητα μπορεί να εκτιμηθεί με κλινική ολότητα (gestalt): μια μη – δομημένη κλινική εντύπωση εάν η πιθανότητα πνευμονικής εμβολής είναι χαμηλή (< 15%), μέτρια (15 – 40%) ή υψηλή (> 40%). Αυτές οι 3 μέθοδοι αξιολόγησης της κλινικής πιθανότητας αποδίδουν εξίσου καλά (Penaloza et al., 2013).

Πίνακας 1: Κανόνες κλινικής πρόβλεψης για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής. Πηγή: Freund et al., 2022

PERC system ^a		Wells system ^b		Revised Geneva system ^c	
Patient characteristic	Score	Patient characteristic	Score	Patient characteristic	Score
Unilateral leg swelling	+1	Clinically suspected DVT	+3	Unilateral lower limb pain	+3
Heart rate >99/min	+1	Heart rate >100/min	+1.5	Pain on lower limb palpation and unilateral edema	+4
Immobilization or surgery in the previous 4 wk	+1	Immobilization or surgery within the previous 4 wk	+1.5	Heart rate 75-94/min	+3
Previous DVT or PE	+1	Previous DVT or PE	+1.5	Heart rate >94/min	+5
Hemoptysis	+1	Hemoptysis	+1	Surgery or lower limb fracture within the previous 4 wk	+2
Age >49 y	+1	Cancer within 6 mo	+1	Previous DVT or PE	+3
Oxygen saturation by pulse oximetry on room air <95%	+1	Alternative diagnosis is less likely than pulmonary embolism	+3	Hemoptysis	+2
Estrogen use				Cancer within 12 mo	+2
				Age >65 y	+1

Abbreviations: DVT, deep venous thrombosis; PE, pulmonary embolism; PERC, pulmonary embolism rule-out criteria; DVT, deep venous thrombosis.

^a The PERC rule is negative if implicit physician's gestalt clinical probability is low and PERC score (range, 0-6) is 0, which is associated with a greater than 98.5% negative predictive value to rule out PE.

^b Wells score range, 0 to 8. Clinical probability is low (<15%) if score is 4.5 or less; intermediate (15%-40%) if score is 5 or 6; high (>40%) if score is greater than 6.

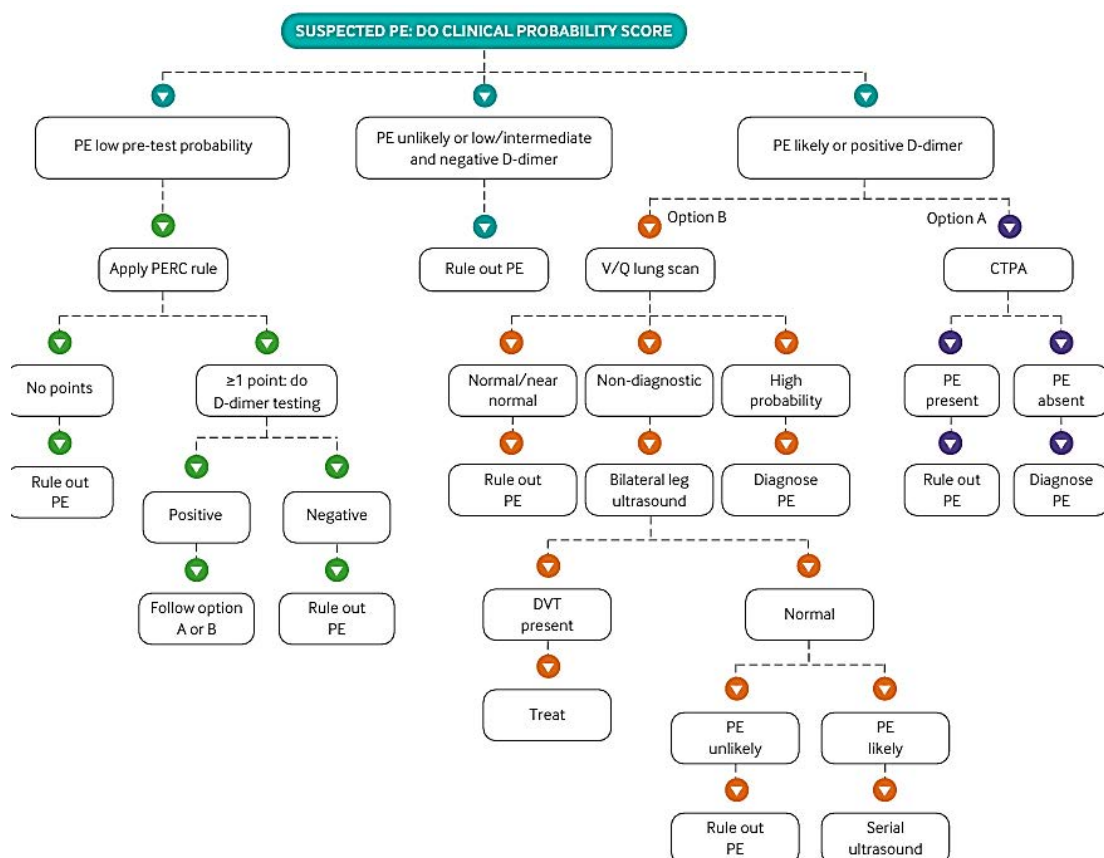
^c Geneva score range, 0 to 22. Clinical probability is low (<15%) if score is less than 4; intermediate (15%-40%) if score is 5 to 10; high (>40%) if score is greater than 10.

1.4.2 Δοκιμή D – διμερούς

Το D – διμερές είναι ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο και μια αρνητική τιμή σε συνδυασμό με μία χαμηλή βαθμολογία κλινικής πιθανότητας είναι χρήσιμη για τον αποκλεισμό της διάγνωσης της φλεβικής θρομβοεμβολής. Εντούτοις, το D – διμερές δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου σε ασθενείς στους οποίους η φλεβική θρομβοεμβολή δεν υπάρχει ως κλινική υποψία (Douma et al., 2010). Η δοκιμή D – διμερούς είναι μία ευαίσθητη αλλά όχι ειδική διαγνωστική δοκιμή. Βελτιώσεις στην ειδικότητα μπορούν να γίνουν με τη χρήση μίας διχοτομημένης τιμής – αποκοπής σύμφωνα με την pre – test πιθανότητα. Εναλλακτικά, οι συγκεντρώσεις του D – διμερούς αυξάνονται με την ηλικία και η ειδικότητα μπορεί να βελτιωθεί με μία ηλικιακά προσαρμοσμένη τιμή – αποκοπής (Duffett et al., 2020).

1.4.3 Απεικόνιση

Ιστορικά, η βασική δοκιμή για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής ήταν η επεμβατική πνευμονική αγγειογραφία. Αυτή η επεμβατική διαδικασία έχει εγκαταλειφθεί σε μεγάλο βαθμό, με τις διαγνωστικές μελέτες να χρησιμοποιούν πλέον ως επικυρωμένες δοκιμές απεικόνισης τις επίπεδες σαρώσεις πνεύμονα για την εύρεση διαταραχών αερισμού – αιμάτωσης και την αξονική αγγειογραφία πνευμονικών αρτηριών (Computed Tomography Pulmonary Angiography, CTPA). Από κοινού, και οι δύο δοκιμές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τις βαθμολογίες πιθανοτήτων και τη δοκιμή D – διμερούς για την ακριβή ερμηνεία των αποτελεσμάτων (Εικόνα 2) (Duffett et al., 2020).



Εικόνα 2: Διαγνωστική εξέταση ασθενών με υποψία πνευμονικής εμβολής. Πηγή: Duffett et al., 2020

1.5 Θεραπεία

Οι βασικές στρατηγικές θεραπείας της πνευμονικής εμβολής είναι η αντιπηκτική αγωγή, οι παρεμβάσεις επαναιμάτωσης – θρομβόλυσης και η χειρουργική εμβολεκτομή (Doherty, 2017; Duffett et al., 2020).

1.5.1 Αντιπηκτική αγωγή

Για την αρχική θεραπεία της VTE, έχει βρεθεί ότι η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (Low – Molecular Weight Heparin, LMWH) μειώνει τις επιπλοκές και το μέγεθος του θρόμβου, σε σύγκριση με τη μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη, χωρίς να τροποποιεί τη θνησιμότητα (Robertson and Jones, 2017). Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν για τη θεραπεία της οξείας πνευμονικής εμβολής τη χορήγηση δαλτεπαρίνης 200 U / kg, έως 18.000 U ημερησίως ή 100 U / kg, έως 9.000 U δύο φορές την ημέρα ή ενοξαπαρίνης 1,5 mg / kg ημερησίως ή 1 mg / kg δύο φορές την ημέρα. Εάν υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας ή σε περιπτώσεις ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας, με παχυσαρκία ή κακοήθεια προτιμάται η χορήγηση δαλτεπαρίνης ή ενοξαπαρίνης δύο φορές την ημέρα. Εάν η κάθαρση κρεατίνης είναι $< 30 \text{ mL} / \text{min}$, απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (Doherty, 2017).

Επίσης, μπορεί να ξεκινήσει η χορήγηση βαρφαρίνης, με τη Διεθνής Ομαλοποιημένη Αναλογία (International Normalized Ratio, INR) να διατηρείται στο 2 – 3. Η ριξαροξαβάνη (Rivaroxaban) είναι επί του παρόντος εγκεκριμένη για χρήση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά των LMWHs και της βαρφαρίνης στη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής (Brieger, 2014). Η δόση της ριξαροξαβάνης έγκειται στα 15 mg δύο φορές την ημέρα για τρεις εβδομάδες, και στη συνέχεια 20 mg καθημερινά. Η διάρκεια της θεραπείας είναι οι έξι μήνες, αλλά μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ των τριών μηνών παρουσία ενός παροδικού κύριου παράγοντα κινδύνου έως επ' αορίστου εάν υπάρχουν συνεχείς σημαντικοί παράγοντες κινδύνου (για παράδειγμα, καρκίνος, υποτροπιάζουσα απρόκλητη πνευμονική εμβολή) (Doherty, 2017).

1.5.2 Στρατηγικές επαναιμάτωσης – Θρομβόλυση

Για ασθενείς με σοβαρή βλάβη, το Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρών Νοσημάτων Θώρακος (American College of Chest Physicians, ACCP) συνιστούν συστηματική θρομβόλυση εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι < 90 mmHg (Kearon et al., 2016). Η Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας αναφέρει επίσης ότι «η ινωδόλυση είναι εύλογη σε ασθενείς με μαζική οξεία πνευμονική εμβολή και αποδεκτό κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών». Αυτό περιλαμβάνει ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg ή βραδυκαρδία < 40 παλμούς / λεπτό (Jaff et al., 2011). Επιπλέον, σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς με μαζική πνευμονική εμβολή, διαχειρίζονται σε νοσοκομειακό περιβάλλον, με τις κατευθυντήριες οδηγίες να συνιστούν την έγχυση ηπαρίνης και αλτεπλάσης (Doherty, 2017).

1.5.3 Χειρουργική εμβολεκτομή

Η χειρουργική εμβολεκτομή με καρδιοπνευμονική παράκαμψη μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή που σχετίζεται με αιμοδυναμική αστάθεια και αντένδειξη για θρομβολυτική θεραπεία (Konstantinides et al., 2019). Οι δημοσιευμένες σειρές περιπτώσεων έχουν δείξει μεταβλητά αποτελέσματα, με τη περιεγχειρητική θνησιμότητα να κυμαίνεται από 4 έως 59% (Choi et al., 2020). Η προχωρημένη ηλικία, η προεγχειρητική καρδιακή ανακοπή και η προεγχειρητική θρομβολυτική θεραπεία συνδέονται με δυσμενή αποτελέσματα. Επιπρόσθετα, σε αναφορές περιπτώσεων και σε σειρές μικρών περιπτώσεων, η εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO) είτε μόνη είτε ως «γέφυρα» σε χειρουργική εμβολεκτομή έχει επιδείξει οφέλη (Weinberg et al., 2017). Η ECMO απαιτεί συνεχή αντιπηκτική αγωγή και μπορεί να τροποποιήσει την κατάσταση πηκτικότητας, με αποτέλεσμα τον υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Σε ασθενή με σημαντική αιμοδυναμική αστάθεια και αντένδειξη για θρομβόλυση, μπορεί να ληφθεί υπόψη η χειρουργική εμβολεκτομή και / ή ECMO (Duffett et al., 2020).

Κεφάλαιο 2^ο: Πνευμονική εμβολή και αναπνευστικά νοσήματα

2.1 Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO), η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) κατατάσσεται ως η τέταρτη κύρια αιτία νοσηρότητας και η τρίτη κύρια αιτία θνησιμότητας (GOLD, 2020). Η COPD είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονη περιορισμένη ροή αέρα που τελικά εξελίσσεται σε χρόνια πάθηση, όπως πνευμονική και αναπνευστική ανεπάρκεια, οι οποίες μπορούν να προληφθούν και να αντιμετωπιστούν (Yang et al., 2021).

Οι ασθενείς με COPD είναι επιρρεπείς σε πνευμονική εμβολή λόγω της συστηματικής φλεγμονής και άλλων συνυπάρχοντων νόσων (Hassen et al., 2019). Μια πληθυσμιακή αναδρομική μελέτη κοόρτης διαπίστωσε ότι κάθε χρόνο 12,31 στους 10.000 ασθενείς με COPD αναπτύσσουν πνευμονική εμβολή, ένα ποσοστό περίπου τέσσερις φορές μεγαλύτερο σε σύγκριση με τον πληθυσμό ασθενών που δεν νοσούν από COPD (Wang et al., 2020). Επιπλέον, ο επιπολασμός της πνευμονικής εμβολής έχει σημειωθεί ότι είναι υψηλότερος μεταξύ ασθενών με οξείες παροξύνσεις χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, AECOPD) (Bialas et al., 2018). Η VTE είναι ένας τύπος νόσου που περιλαμβάνει την DVT και την πνευμονική θρομβοεμβολή (Pulmonary Thromboembolism, PTE). Σε ασθενείς με COPD, όσο υψηλότερος είναι ο βαθμός της απόφραξης των αεραγωγών, τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος VTE (Dong et al, 2019).

Η επιπλεγμένη πνευμονική εμβολή δεν είναι ασυνήθιστη σε ασθενείς με AECOPD. Διαφορετικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με AECOPD ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό. Ο Dentali και οι συνεργάτες του (2020) έδειξαν ότι η αγγειογραφική εξέταση θώρακος ασθενών με AECOPD με κλινικά ύποπτη πνευμονική εμβολή βρέθηκε να επιδεικνύει μέσο επιπολασμό της τάξης του 12,66% της διαγνωσμένης πνευμονικής εμβολής (Dentali et al., 2020). Επιπλέον, ο Hassen και οι συνεργάτες του (2019) διαπίστωσαν κατά τη διάρκεια της μελέτης τους ότι η

επίπτωση της επιπλεγμένης πνευμονικής εμβολής σε 131 ασθενείς με COPD που εισήχθησαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) λόγω σοβαρής έξαρσης ήταν 13,7% (Hassen et al., 2019). Επιπρόσθετα, έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον Aleva και τους συνεργάτες του (2017) έδειξε ότι ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της πνευμονικής εμβολής στο 30% των ασθενών με AECOPD χωρίς σαφή αιτιολογία ήταν 16,1% (95%CI 8,3 – 25,8%) μεταξύ 880 ασθενών με COPD (Aleva et al., 2017). Ο επιπολασμός της πνευμονικής εμβολής ήταν σημαντικά υψηλότερος σε Καυκάσιους και Αφροαμερικανούς, σε σύγκριση με Ασιάτες ασθενείς, και ήταν σημαντικά υψηλότερος στους νοσηλευόμενους ασθενείς, σε σύγκριση με τους ασθενείς που κατέφθασαν σε τμήματα επειγόντων περιστατικών (Cao et al., 2018).

Σύμφωνα με μία πολυπαραγοντική ανάλυση, η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η υπέρταση, η μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα (Partial Pressure of Carbon Dioxide, PaCO_2) ≤ 40 mmHg, κλινικά σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ενδείξεις DVT, η ακινητοποίηση, ο επεμβατικός μηχανικός αερισμός και η περιφερική αγγειακή νόσος σχετίζονται με σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με AECOPD (Dentali et al., 2020; Pang et al., 2018). Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με COPD σε συνδυασμό με πνευμονική εμβολή. Ανάμεσα τους, η πολυκυτταραιμία σε ασθενείς με COPD και πνευμονική εμβολή είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας που σχετίζεται με ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα από κάθε αιτία (Guo et al., 2016). Μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση του εύρους κατανομής των αιμοπεταλίων (Platelet Distribution Width, PDW) μεταξύ των ασθενών με COPD που επιπλέκεται με πνευμονική εμβολή σχετίζεται με την εμφάνιση πνευμονικής εμβολής (Harcic et al., 2020; Wang et al., 2016).

Οι ασθενείς με COPD συχνά αναπτύσσουν δυσλειτουργία πήξης. Πολλοί μηχανισμοί, συμπεριλαμβανομένης της συστηματικής φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, της υπερπηκτικότητας και της υποξαιμίας μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολής σε ασθενείς με COPD (Mejza et al., 2015; Harenberg et al., 2020). Η φλεγμονή προάγει την υπερπηκτικότητα του αίματος με διάφορους τρόπους. Ορισμένοι δείκτες φλεγμονής στον ορό ασθενών με COPD σχετίζονται με την ανάπτυξη της COPD (Dadvand et al., 2014). Ειδικότερα, η ιντερλευκίνη – 6 (Interleukin –

6, IL – 6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου – άλφα (Tumor Necrosis Factor – alpha, TNF – α) μπορούν να ενεργοποιήσουν τη λειτουργία πήξης μέσω του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF) και στη συνέχεια να ενεργοποιήσουν τον καταρράκτη πήξης. Επιπλέον, αυτές οι κυτοκίνες μπορούν να οδηγήσουν περαιτέρω σε τοπική υπερπηκτικότητα μέσω αναστολής του δυναμικού του ινωδολυτικού συστήματος (Marongiu et al., 2019).

Ο αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης – 15 (Growth Differentiation Factor – 15, GDF – 15) είναι ένας βιοδείκτης της COPD, που σχετίζεται τόσο με τη σοβαρότητα της θρόμβωσης σε ασθενείς με DVT, όσο και με την αυξημένη επίπτωση της πνευμονικής εμβολής (Jiang et al., 2018; Liang et al., 2020). Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκφραση του GDF – 15 συσχετίζεται θετικά με την ετήσια επίπτωση της COPD (Husebo et al., 2017). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ο GDF – 15 μπορεί να υποδείξει την σοβαρότητα της θρόμβωσης, αλλά και να αποτελέσει πιθανό θεραπευτικό στόχο για την DVT (Liang et al., 2020).

Μελέτες έχουν επίσης δείξει μία συσχέτιση μεταξύ της ηωσινοφιλίας και της εξέλιξης της AECOPD, με τα επίπεδα των δεικτών ενεργοποίησης των ηωσινόφιλων στο πλάσμα ασθενών με AECOPD να είναι σημαντικά αυξημένα (Hassen et al., 2019).

2.1.1 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η οξεία πνευμονική εμβολή σε ασθενείς με AECOPD είναι συνήθως δύσκολο να διαγνωστεί κλινικά, δεδομένου ότι οι κλινικές εκδηλώσεις αυτών των δύο παθήσεων είναι συχνά παρόμοιες (Shapira – Rootman et al., 2015). Η πνευμονική εμβολή εκδηλώνεται ως δύσπνοια, σφίξιμο και πόνο στο στήθος και αιμόπτυση και συχνά συνοδεύεται από αιμοδυναμική αστάθεια, όπως υπόταση και υποξία (Patel et al., 2020). Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με AECOPD και πνευμονική εμβολή παρουσιάζουν περισσότερο πόνο στο στήθος και λιγότερα συμπτώματα λοίμωξης της αναπνευστικής οδού, σε σύγκριση με εκείνους χωρίς πνευμονική εμβολή (Aleva et al., 2017; Cao et al., 2018). Επιπλέον, οι ασθενείς με COPD και πνευμονική εμβολή έχουν λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν βήχα, δύσπνοια και συγκοπή, ενώ οι

ασθενείς με COPD που είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη επιπλεγμένης πνευμονικής εμβολής συχνά συνδέονται με θρόμβωση των κάτω άκρων (Ji et al., 2017). Οι κλινικές εκδηλώσεις της DVT περιλαμβάνουν οίδημα των κάτω άκρων, πόνο και αυξημένη θερμοκρασία στην επιφάνεια του δέρματος. Περίπου το 30 – 50% των ασθενών με DVT, εάν αφεθούν χωρίς θεραπεία, μπορεί να αναπτύξουν πνευμονική εμβολή (Yang et al., 2021).

Η VTE είναι πιο συχνή σε νοσηλευόμενους ασθενείς με AECOPD, συνήθως με ιστορικό κιρσών στα κάτω άκρα και μεγαλύτερο χρόνο ακινητοποίησης (≥ 3 ημέρες), και συνοδεύεται από οίδημα των κάτω άκρων, πόνο, δυσκολίες στο βάδισμα, χρήση διουρητικών, πυρετό και συγκοπή, μεταξύ άλλων (Pang et al., 2018). Μεταξύ των γνωστών αιτιών παροξύνσεων, οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και η καρδιακή ανεπάρκεια είναι οι πιο συχνές (Gunen et al., 2010). Σε ασθενείς με AECOPD άγνωστης – αιτίας, ο πόνος στο στήθος και η καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζονται πιο έντονα με πνευμονική εμβολή, ενώ τα συμπτώματα αναπνευστικής λοίμωξης είναι λιγότερο συχνά (Aleva et al., 2017).

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα D – διμερών και τα κριτήρια Wells μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθοριστεί εάν οι ασθενείς με AECOPD θα πρέπει να αξιολογηθούν για θρομβοεμβολικό επεισόδιο (Gunen et al., 2010). Ασθενείς με AECOPD και VTE παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα D – διμερών, αλλά χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς VTE (Pang et al., 2018). Επιπλέον, οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα του εγκεφαλικού νατριουρητικού προπεπτιδίου B – τύπου (N – terminal pro B – type Natriuretic Peptide, NT – proBNP) είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν πνευμονική εμβολή (Akpınar et al., 2014).

Τα αυξημένα επίπεδα ηωσινοφίλων στο αίμα ασθενών με COPD, που ορίζονται ως ≥ 350 κύτταρα / L, εάν αφεθούν χωρίς θεραπεία, μπορεί να επιταχύνουν την εξέλιξη της νόσου και την απώλεια της πνευμονικής λειτουργίας (Zhang et al., 2020). Σε νοσηλευόμενους ασθενείς με παροξύνσεις COPD, το επίπεδο των ηωσινοφίλων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για την πρόβλεψη του κινδύνου θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, με τη θρομβοεμβολή να εμφανίζεται σχετικά συχνά σε ασθενείς με υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (Kerkhof et al., 2020). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η ηωσινοφιλία

μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλές αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις (Liu et al., 2020). Έχει αναφερθεί ότι, η υπερηωσινοφιλία μπορεί να οδηγήσει σε υπερπηκτικότητα. Τα ηωσινόφιλα περιέχουν κατιονικές κυταροτοξικές πρωτεΐνες, όπως η ηωσινόφιλη υπεροξειδάση, και παράγοντες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, που επάγουν και ενισχύουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, βλάπτουν τα κύτταρα, προάγουν την πήξη του αίματος και οδηγούν σε βλάβη των ιστών. Επιπλέον, τα ηωσινόφιλα κύτταρα μπορούν να αποθηκεύουν TFs, οι οποίοι πιστεύεται ότι είναι ο κύριοι εκκινητές της πήξης του αίματος (Chen et al., 2016).

Ο Aleva και οι συνεργάτες του (2017) διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με AECOPD και πνευμονική εμβολή, το 68% των εμβολών εντοπίζεται στις κύριες πνευμονικές αρτηρίες, στις λοβιακές αρτηρίες ή στις μεσολόβιες αρτηρίες. Ο Hlarcic και οι συνεργάτες του (2020) έδειξαν ότι ο δείκτης αιμοπεταλίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός δείκτης της εξέλιξης της COPD (Hlarcic et al., 2020). Ο Wang και οι συνεργάτες του (2016) βρήκαν ότι το PDW ήταν συχνά αυξημένο σε ασθενείς με COPD και πνευμονική εμβολή (Wang et al., 2016). Επιπρόσθετα, ο Sahin και οι συνεργάτες του (2019) πρότειναν ότι το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Red blood cell Distribution Width, RDW), η αναλογία αιμοπεταλίων / λεμφοκυττάρων και η αναλογία ουδετερόφιλων / λεμφοκυττάρων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των παροξύνσεων της COPD (Sahin et al., 2019).

Τόσο η βαθμολογία κινδύνου αιμορραγίας IMPROVE όσο και η βαθμολογία πρόβλεψης της Πάντοβα (Padua Prediction Score, PPS) που προτείνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες είναι αποτελεσματικά εργαλεία για την αξιολόγηση του κινδύνου VTE (Araia et al., 2020). Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών του ACCP, η PPS μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη του κινδύνου VTE ενός ασθενούς και μόνο σε ασθενείς που βαθμολογούνται ως υψηλού – κινδύνου θα πρέπει να χορηγείται φαρμακολογική προφύλαξη έναντι της VTE (Fritz et al., 2021). Οι ασθενείς με εμβολή πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία στην εγγύς πνευμονική αρτηρία (Kearon et al., 2016). Το ACCP συνιστά ελάχιστη διάρκεια θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής (3 ή 6 μήνες) ανάλογα με την κατάσταση κινδύνου του ασθενή (Fritz et al., 2021).

2.1.2 Διάγνωση και θεραπεία

Κάθε ασθενής με χρόνιο βήχα ή απόχρεμψη, επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, δύσπνοια, και / ή ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να υποβάλλεται σε εξετάσεις για τη διάγνωση της COPD. Σύμφωνα με το πρότυπο GOLD, η δοκιμή πνευμονικής λειτουργίας είναι η πιο ακριβής μέθοδος διάγνωσης της COPD. Ασθενείς με αναλογία εξαναγκασμένου εκπνευστικού όγκου σε ένα δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in 1 second, FEV₁) / πιμή εξαναγκασμένης ζωτικής χωρητικότητας (Forced Vital Capacity, FVC) < 0,70 διαγιγνώσκονται με COPD (GOLD, 2020)

Οι βαθμοί AECOPD ποικίλλουν και το ίδιο και η θεραπεία. Ασθενείς σε διαφορετικούς βαθμούς AECOPD νοσηλεύονται σε εξωτερικά ιατρεία, θαλάμους νοσοκομείων ή ΜΕΘ για σοβαρές περιπτώσεις. Η θεραπεία χορηγείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου και περιλαμβάνει οξυγονοθεραπεία, βρογχοδιασταλτικά, ορμονική θεραπεία, αντιμικροβιακή θεραπεία και θεραπεία με μηχανικό αερισμό. Από την άλλη πλευρά, τα συμπτώματα και τα σημεία της πνευμονικής εμβολής είναι συνήθως μη – ειδικά. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων COPD, σε ασθενείς με δύσπνοια, πόνο στο στήθος, συγκοπή ή αιμόπτυση θα πρέπει να υπάρχει υποψία για πνευμονική εμβολή. Ωστόσο, η πνευμονική εμβολή μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να διαγιγνώσκεται κατά την εξέταση για άλλες παθήσεις (Yang et al., 2021).

Τα αυξημένα επίπεδα D – διμερούς δεν επιβεβαιώνουν τη διάγνωση αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον αποκλεισμό της. Η οξεία πνευμονική εμβολή μπορεί να αποκλειστεί εάν τα επίπεδα D – διμερούς είναι < 500 ng / L. Μελέτες έχουν δείξει ότι η διαγνωστική ακρίβεια μπορεί να βελτιωθεί με έναν συνδυασμό δοκιμής D – διμερούς με προ – δοκιμή της απλοποιημένης βαθμολογίας της Γενεύης (Simplified Geneva Score, SGS) (Fu et al., 2020). Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η αλβουμίνη (≤ 3 g / dL) και το RDW (>14 g / dL) συσχετίζονται σημαντικά με την εμφάνιση οξείας πνευμονικής εμβολής, και η διάγνωση με αυτόν τον συνδυασμό χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (Omar et al., 2020). Επιπλέον, το τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα (End – Tidal Carbon Dioxide, ETCO₂) αποτελεί επίσης έναν σημαντικό

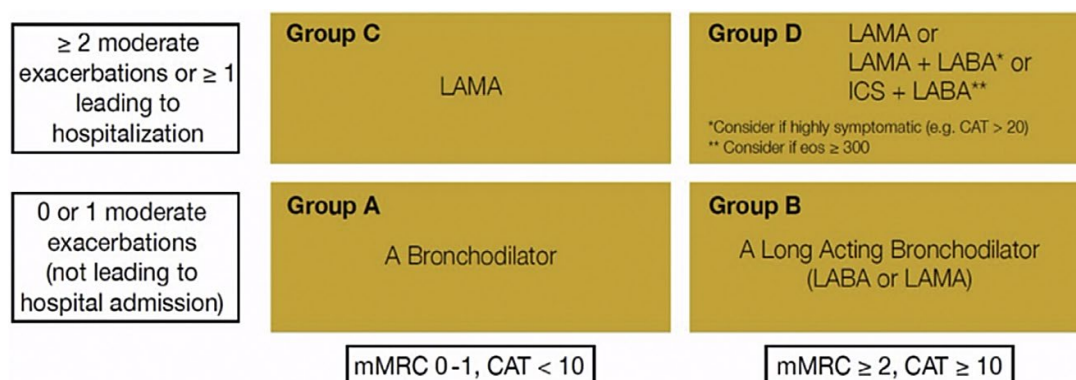
δείκτη για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής (Ozdemir et al., 2019). Τέλος, η αναλογία μονοκύτταρων προς αιμοπετάλια μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο για τη πνευμονική εμβολή σε ασθενείς με AECOPD καθώς είναι ένα απλό, αξιόπιστο και ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο που παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα (Bialas et al., 2018).

Η αξονική αγγειογραφία είναι η προτιμώμενη μέθοδος απεικόνισης σε περιπτώσεις υποψίας πνευμονικής εμβολής, ενώ η επιλεκτική πνευμονική αγγειογραφία είναι το «χρυσό πρότυπο» για τη διάγνωση. Επιπρόσθετα, για τη διάγνωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αξονική τομογραφία εκπομπής ενός φωτονίου αερισμού / αιμάτωσης (Ventilation / Perfusion Single – Photon Emission Compute Tomography, V/Q SPECT), ιδιαίτερα σε έγκυες ασθενείς για την αποφυγή βλάβης από την ακτινοβολία (Ji et al., 2017). Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν έναν συνδυασμό κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών ευρημάτων για τον προσδιορισμό της σοβαρότητας της πνευμονικής εμβολής και διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές όπως μονοθεραπεία με αντιπηκτικά ή συνδυασμό θρομβολυτικών φαρμάκων, καθετηριασμό ή χειρουργική επέμβαση. Η θεραπευτική άσκηση είναι εφικτή και ασφαλής για ασθενείς με COPD μετά από χειρουργική επέμβαση ή για ασθενείς με πνευμονική εμβολή που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή (Cire – Drouet et al., 2020).

Ο έλεγχος των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης COPD είναι απαραίτητος για τη θεμελιώδη πρόληψη και θεραπεία της COPD. Η διακοπή του καπνίσματος είναι μια ζωτική παρέμβαση. Η φαρμακοθεραπεία και η θεραπεία με υποκατάστατα νικοτίνης, απουσία αντενδείξεων, μπορούν να χρησιμοποιηθούν επικουρικά στη διακοπή του καπνίσματος, καθώς και για τη βελτίωση του ποσοστού μακροχρόνιας αποχής (Vogelmeier et al., 2020). Η συμβουλευτική για τη διακοπή του καπνίσματος και η εκπαίδευση των ασθενών που παρέχεται από επαγγελματίες υγείας, καθώς και η κυβερνητική νομοθεσία έχουν αυξήσει αποτελεσματικά τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος (Yang et al., 2021).

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις στη COPD χωρίζονται κυρίως στις φαρμακολογικές και στις μη – φαρμακολογικές θεραπείες, και έχουν ως κύριο σκοπό τη βελτίωση της εξέλιξης της COPD. Ο βαθμός της COPD χρησιμοποιείται επίσης για τον προσδιορισμό της αναγκαιότητας ορισμένων θεραπειών (GOLD, 2020).

Η φαρμακολογική θεραπεία της σταθερής COPD περιλαμβάνει τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Τα βρογχοδιασταλτικά (μακράς και βραχείας δράσης), που περιλαμβάνουν τους β_2 – αγωνιστές και τους μουσκαρινικούς ανταγωνιστές, βελτιώνουν την πνευμονική λειτουργία αυξάνοντας το FEV1 και διευρύνοντας τους αεραγωγούς, μειώνοντας κατά αυτό τον τρόπο τα συμπτώματα και τον αριθμό των παροξύνσεων. Οι β_2 – αγωνιστές μακράς – δράσης (Long – Acting B_2 Agonists, LABAs) και οι μουσκαρινικοί ανταγωνιστές μακράς – δράσης (Long – Acting Muscarinic Antagonists, LAMAs) αντιπροσωπεύουν τα βασικά στοιχεία της θεραπείας της COPD μόνα τους ή σε συνδυασμό με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (Inhaled Corticosteroid, ICS), ανάλογα με τα συμπτώματα και το ιστορικό παροξύνσεων (Εικόνα 3) (GOLD, 2020).



Εικόνα 3: Φαρμακολογική θεραπεία της COPD (GOLD, 2020)

Η τριπλή θεραπεία (ICS / LABAs / LAMAs) έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει όφελος στη μείωση της επιδείνωσης των κλινικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COPD με αριθμό ηωσινοφίλων αίματος ≥ 100 κύτταρα / mL, μειωμένη πνευμονική λειτουργία ($FEV1 \leq 42\%$) και βαθμολογία συμπτωμάτων CAT ≥ 18 (Cheng et al., 2020). Επί του παρόντος, το κύριο αντιφλεγμονώδες φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της COPD είναι τα γλυκοκορτικοειδή, αλλά η μακροχρόνια χρήση τους, ακόμη και σε εισπνεύσιμη μορφή, μπορεί να προκαλέσει πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες (Matera et al., 2015).

Η μη – φαρμακολογική θεραπεία της COPD περιλαμβάνει την πνευμονική αποκατάσταση και τη χειρουργική επέμβαση. Η πνευμονική αποκατάσταση με θεραπευτική άσκηση μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα, όπως τη δύσπνοια, και να αυξήσει την πνευμονική λειτουργία, την αντοχή και την ποιότητα ζωής των ασθενών με COPD (Haukeland – Parker et al., 2021), συμβάλλοντας παράλληλα στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης DVT στα κάτω άκρα και της επίπτωσης της πνευμονικής εμβολής. Επιπλέον, οι ασθενείς με COPD μπορούν να αντιμετωπιστούν με χειρουργική επέμβαση για την μείωση του όγκου του πνεύμονα, βρογχοσκοπική απομείωση του όγκου του πνεύμονα με βαλβίδες και μεταμόσχευση πνεύμονα, μεταξύ άλλων (Mulhall et al., 2016).

Η αναπνευστική λοίμωξη είναι η κύρια αιτία της AECOPD. Η λοίμωξη προκαλεί αλλαγές στα επίπεδα μιας ποικιλίας κυτοκινών και αύξηση των επιπέδων ορισμένων προπηκτικών παραγόντων. Συνεπώς, η λοίμωξη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πνευμονική εμβολή. Η αντιμετώπιση της λοίμωξης αντιπροσωπεύει μία από τις πιο βασικές θεραπείες της AECOPD και μειώνει επίσης τον κίνδυνο πνευμονικής εμβολής. Εάν η πνευμονική εμβολή αφεθεί χωρίς θεραπεία φέρει υψηλή θνησιμότητα και νοσηρότητα, ιδιαίτερα παρουσία COPD (Rizkallah et al., 2009). Η αντιπηκτική αγωγή είναι η βάση της θεραπείας της πνευμονικής εμβολής, η οποία αποτρέπει αποτελεσματικά τον σχηματισμό θρόμβου και την υποτροπή, καθώς επίσης μπορεί να προάγει τη διάσπαση του ίδιου του ινωδολυτικού συστήματος που σχηματίζει τους θρόμβους αίματος. Μόλις η διάγνωση της οξείας πνευμονικής εμβολής καταστεί σαφής, η αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν (Yang et al., 2021).

Σύμφωνα με τη διαστρωμάτωση κινδύνου, έχουν υιοθετηθεί εξατομικευμένες στρατηγικές παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένης της γενικής υποστήριξης, της αντιπηκτικής αγωγής, της θρομβόλυσης, της παρέμβασης και της χειρουργικής επέμβασης (Konstantinides et al., 2019). Επί του παρόντος, τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (Direct Oral Anticoagulant, DOAC) είναι η θεραπεία πρώτης – γραμμής για τη πνευμονική εμβολή (Ghazvinian et al., 2020), που μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για ασθενείς με COPD και πνευμονική εμβολή. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η υποξεία πνευμονική εμβολή επιδεικνύει κακή ανταπόκριση στην πρώιμη χρήση της στρεπτοκινάσης. Η πνευμονική εμβολή είναι μια σημαντική αιτία επιδείνωσης της COPD σε σχεδόν το 25% των νοσηλευόμενων ασθενών. Ο ανεπαρκής έλεγχος της COPD οδηγεί σε αύξηση της επίπτωσης και της θνησιμότητας των ασθενών με πνευμονική εμβολή. Για την αντιμετώπιση της υψηλού – κινδύνου πνευμονικής εμβολής με αιμοδυναμική αστάθεια στην οξεία φάση, συνιστάται η άμεση χορήγηση ενδοφλέβιας μη – κλασματοποιημένης ηπαρίνης (Unfractionated Heparin, UFH) και συστηματική θρομβόλυση. Στην περίπτωση αντένδειξης ή αποτυχίας της θρομβόλυσης, μπορεί να επιλεγεί πνευμονική εμβολεκτομή (χειρουργική θεραπεία) (Engholm et al., 2020).

Σε μια μελέτη του Hara και των συνεργατών του (2020) ασθενείς με υψηλού – κινδύνου πνευμονική εμβολή έλαβαν DOAC μετά από μία μόνο ενδοφλέβια ένεση UFH. Τα αποτελέσματα έδειξαν μεγαλύτερη μείωση του χρόνου νοσηλείας και της θρόμβωσης της πνευμονικής αρτηρίας, σε σύγκριση με εκείνον των ασθενών που έλαβαν συμβατική θεραπεία (Hara et al., 2020). Επίσης, ο Jing και οι συνεργάτες του (2018) 59 μελέτησαν 96 ασθενείς με αιμοδυναμικά σταθερή AECOPD και πνευμονική εμβολή και διαπίστωσαν ότι η χαμηλή δόση ουροκινάσης (500.000 IU / ημέρα, 5 – 7 ημέρες) θα μπορούσε να βελτιώσει τη νοσηλεία και να μειώσει την επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και του μέσου χρόνου υποτροπής εντός 1 έτους (Jing et al., 2018).

Η εμφύτευση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας (Inferior Vena Cava, IVC) είναι μια καλή θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με υψηλού – κινδύνου πνευμονική εμβολή. Ο Stein και οι συνεργάτες του (2013) διεξήγαγαν μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη που συμπεριλάμβανε 440.370 αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με AECOPD και επιπλεγμένη πνευμονική εμβολή. Τα

αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με IVC μπορεί να μειώσει τον απόλυτο κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς άνω των 50 ετών κατά 2,1% και σε ασθενείς άνω των 80 ετών μειώθηκε από 14,4% έως 9,1% (Stein et al., 2013). Αναμφίβολα, σε ασθενείς με AECOPD και επιπλεγμένη πνευμονική εμβολή χωρίς αντενδείξεις, συνιστάται η άμεση έναρξη τυποποιημένης αντιπηκτικής θεραπείας και η προσαρμογή της θεραπευτικής στρατηγικής σύμφωνα με τη διαστρωμάτωση του κινδύνου της νόσου και του κινδύνου αιμορραγίας (Yang et al., 2021).

2.2 Αποφρακτική υπνική άπνοια

Παρά την πρόοδο στην πρόληψη και τη θεραπεία, η πνευμονική εμβολή, η πιο σοβαρή εκδήλωση της VTE, παραμένει η τρίτη αιτία καρδιαγγειακής θνησιμότητας, μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτή η κατάσταση δικαιολογεί τις προσπάθειες για τον εντοπισμό πρόσθετων παραγόντων κινδύνου και την επίδρασή τους στη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση της πνευμονικής εμβολής (Dal Negro et al., 2017).

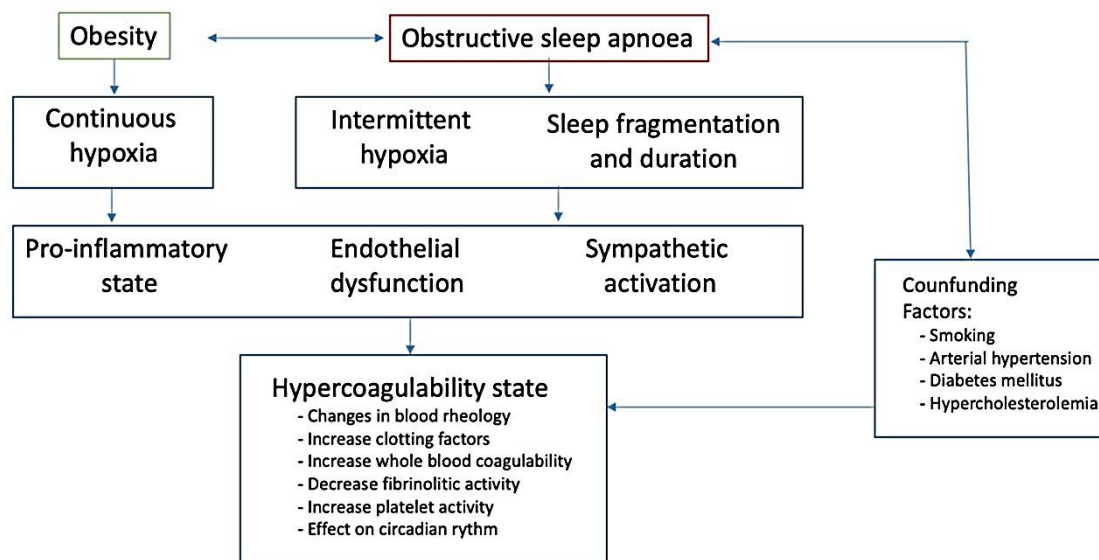
Ένας αυξανόμενος όγκος στοιχείων προσδιορίζει το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (Obstructive Sleep Apnea, OSA) ως συστηματική ασθένεια που εμπλέκεται στην παθογένεση διαφόρων ασθενειών, όπως ο καρκίνος και η άνοια, αν και ο ρόλος της ως παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο είναι πιο ευρέως γνωστός. Ωστόσο, η συσχέτισή της με την πνευμονική εμβολή έχει μελετηθεί σε λιγότερο βάθος, παρόλο που (1) και οι δύο ασθένειες έχουν σημαντικό αντίκτυπο όσον αφορά το κόστος της επιδημιολογίας και της υγειονομικής περίθαλψης, (2) υπάρχει μια εύλογη παθοφυσιολογική εξήγηση για αυτή τη συσχέτιση και (3) αυτή η σχέση θα μπορούσε να είναι αμφίδρομη, προσφέροντας πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές (Garcia – Ortega et al., 2019).

2.2.1 Από την αποφρακτική υπνική άπνοια στην πνευμονική εμβολή

Αρκετές προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με OSA έχουν υψηλότερη συχνότητα DVT ή πνευμονικής εμβολής από τον γενικό πληθυσμό (Chou et al., 2012), και μελέτες περιπτώσεων – ελέγχου

έχουν εντοπίσει διπλάσια αύξηση του κινδύνου VTE. Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες σε ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός της OSA αυξάνεται (Epstein et al., 2010), ακόμη και μετά την προσαρμογή των αποτελεσμάτων για συγγυτικές μεταβλητές, όπως η ηλικία ή η παχυσαρκία. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η OSA μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της πνευμονικής εμβολής. Επιπλέον, ο κίνδυνος VTE είναι ευθέως ανάλογος με τη βαρύτητα της OSA που καθορίζεται από τον δείκτη άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου (Alonso – Fernandez et al., 2013; Arzt et al., 2012).

Αν και δεν έχει ακόμη αποδειχθεί η αιτιώδης σχέση μεταξύ της OSA και της ανάπτυξης VTE, υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η OSA αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την πνευμονική εμβολή. Για να είναι βιολογικά εύλογος ο συσχετισμός, η OSA θα πρέπει να ενεργεί στους κύριους αιτιολογικούς μηχανισμούς που είναι γνωστοί στη VTE, δηλαδή στην τριάδα Virchow (υπερπηκτικότητα, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και φλεβική στάση) (Εικόνα 4). Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η OSA δρα σε αυτά τα 3 παθοφυσιολογικά μονοπάτια (Garcia – Ortega et al., 2019). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η OSA μπορεί να προκαλέσει υπερπηκτική κατάσταση τροποποιώντας διάφορους παράγοντες πήξης, όπως ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου – 1 (Plasminogen Activator Inhibitor – 1, PAI – 1), το ινωδογόνο, οι παράγοντες XIIa και VIIa και η θρομβίνη. Η συσχέτιση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι πιο καθοριστική και διαμεσολαβείται από διαλείπουσα υποξαιμία και διαλείπων ύπνο (Wang et al., 2015). Επιπλέον, μια μετά – ανάλυση που περιλάμβανε 8 κλινικές δοκιμές με 245 ασθενείς με OSA έδειξε ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία βελτιώνεται με τη χρήση μηχανημάτων συνεχούς χορήγησης θετικών πιέσεων αέρα (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) (Schwarz et al., 2015). Τέλος, η OSA μπορεί να δράσει στη φλεβική στάση που προκαλείται από την παχυσαρκία, που παρατηρείται στο 60% περίπου των ασθενών με OSA που, με τη σειρά του, αποτελεί παράγοντα κινδύνου τόσο για OSA όσο και για VTE (Romero – Corral et al., 2010).



Εικόνα 4: Πιθανή παθοφυσιολογική σχέση μεταξύ της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της κατάστασης υπερπηκτικότητας, συμπεριλαμβανομένης της σημασίας της παχυσαρκίας ως συγχυτικό παράγοντα. Πηγή: García – Ortega et al., 2019

2.2.1 Από την πνευμονική εμβολή στην αποφρακτική υπνική άπνοια

Δε φαίνεται να αυξάνει μόνο η OSA τον κίνδυνο πνευμονικής εμβολής, αλλά και η πνευμονική εμβολή θα μπορούσε επίσης να αυξήσει, τουλάχιστον στην οξεία φάση, τον επιπολασμό και τη σοβαρότητα της OSA, ειδικά σε ασθενείς με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Ειδικότερα, ο επιπολασμός της OSA και η βαρύτητά της, όπως αξιολογείται από τον δείκτη άπνοια – υπόπνοιας (Apnoea – Hypopnoea Index, AHI), σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή είναι υψηλότερος από ό, τι θα αναμενόταν στο γενικό πληθυσμό (Garcia – Ortega et al., 2019). Στην πραγματικότητα, ο κίνδυνος εμφάνισης τουλάχιστον μέτριας OSA (δηλαδή AHI > 15 / ώρα) είναι τέσσερις φορές υψηλότερος στους ασθενείς με πνευμονική εμβολή, που υποστηρίζει τη σημασία της καταγραφής ενός κατάλληλου ιστορικού ύπνου σε αυτές τις περιπτώσεις (Alonso – Fernandez et al., 2013).

Αυτή η συσχέτιση μπορεί να εξηγηθεί από μια αυξημένη ροή αίματος στην περιοχή του φάρυγγα, ειδικά στην ύπτια θέση, η οποία θα διευκόλυνε την κατάρρευση του ανώτερου αεραγωγού (Garcia – Ortega et al., 2019). Αυτό το φαινόμενο έχει ήδη αξιολογηθεί σε άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια και στην υπέρταση καθώς και στη νεφρική ανεπάρκεια, και έχει παρατηρηθεί ακόμη και σε υγιή άτομα που υποβάλλονται σε

ανακατανομή της ροής του αίματος που προκαλεί παραφαρυγγικό οίδημα στην ύπτια θέση, το οποίο σχετίζεται με αύξηση του αριθμού των αναπνευστικών συμβάντων κατά τη διάρκεια του ύπνου (Shiota et al., 2007). Η επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης θα μπορούσε να έχει κλινικές επιπτώσεις όταν αποφασίζεται ο ιδανικός χρόνος για τη διάγνωση και τη θεραπεία της OSA σε αυτούς τους ασθενείς (Garcia – Ortega et al., 2019).

Τα τρέχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η OSA θα μπορούσε να επιδεινώσει την πρόγνωση της οξείας πνευμονικής εμβολής (Konnerth et al., 2018), πιθανώς λόγω νυχτερινών αποκορεσμών οξυγόνου, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αυξημένου μεταφορτίου. Άλλοι προτείνουν ότι θα μπορούσε να προκαλέσει μια κατάσταση υπερπηκτικότητας που απαιτεί θεραπευτικές τροποποιήσεις με υψηλότερες δόσεις παραγώγων κουμαρίνης ή παράταση του χρόνου που απαιτείται για την ανπηκτική αγωγή (Alonso – Fernandez et al., 2016).

2.3 Διάμεση πνευμονική νόσος

Οι διάμεσες πνευμονικές παθήσεις (Interstitial Lung Diseases, ILDs) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα που περιλαμβάνει περισσότερες από 200 παθήσεις. Οι γνώσεις για τη σχέση τους με τη VTE είναι αρκετά ανεπαρκείς. Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές είναι συχνές σε ασθενείς με ILD (Luo et al., 2014). Μελέτες περιπτώσεων – ελέγχου έχουν παρατηρήσει τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης VTE σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, ενώ πληθυσμιακές μελέτες ασθενών με σαρκοείδωση έχουν βρει επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VTE. Η πνευμονική εμβολή είναι πιο συχνή από την DVT, γεγονός που μπορούσε να εξηγηθεί από τις ανωμαλίες στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων που προκαλούνται από ορισμένες χημειοκίνες και ιντερλευκίνες χαρακτηριστικές της ILD. Λόγω της αλληλοεπικάλυψης των συμπτωμάτων, η τρέχουσα σύσταση είναι να εξεταστεί το ενδεχόμενο αποκλεισμού της πνευμονικής εμβολής όταν μια αναπνευστική επιδείνωση δεν συνοδεύεται από οποιαδήποτε ακτινολογική ή λειτουργική εξέλιξη (Ungprasert et al., 2017). Η CTPA προτιμάται συνήθως από το σπινθηρογράφημα αερισμού / αιμάτωσης για την επιβεβαίωση της πνευμονικής εμβολής και παρέχει επίσης σχετικές πληροφορίες σχετικά με την ακτινολογική εξέλιξη της ILD. Είναι ενδιαφέρον ότι

ορισμένοι συγγραφείς διατύπωσαν την υπόθεση της σύνδεσης μεταξύ της πνευμονικής εμβολής και της εξέλιξης της ILD, λόγω μιας προπηκτικής κατάστασης και ενός ερεθίσματος στα ινώδη μονοπάτια από ορισμένα προπηκτικά ένζυμα. Ωστόσο, διάφορες ανιπηκτικές στρατηγικές σε ασθενείς χωρίς επιβεβαιωμένη VTE έχουν αποδειχθεί ότι έχουν αρνητικό προγνωστικό αντίκτυπο στην ILD, τόσο όσον αφορά την εξέλιξη όσο και την επιβίωση (Tomassetti et al., 2013). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ανιπηκτικές θεραπείες έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ανιπηκτική αγωγή, λόγω του μηχανισμού δράσης της (Kolonics – Farkas et al., 2020).

2.4 Άσθμα

Το άσθμα έχει καταστεί μια κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως και ο επιπολασμός του έχει αυξηθεί τα τελευταία 20 χρόνια. Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών, η οποία περιλαμβάνει φλεγμονώδη κύτταρα και πολλαπλούς μεσολαβητές που έχουν ως αποτέλεσμα χαρακτηριστικές παθοφυσιολογικές αλλαγές. Η χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών σχετίζεται με υπερανταπόκριση των αεραγωγών, η οποία οδηγεί σε αυξημένες εκκρίσεις βλέννας, επαναλαμβανόμενες κρίσεις δύσπνοιας και συριγμό. Το άσθμα προς το παρόν δεν έχει θεραπεία, εκτός από συμπτωματική αντιμετώπιση (Chung et al., 2014).

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες συνδέονται με ενεργοποίηση της πήξης και αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής (Choi et al., 2013; Grainge et al., 2010). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει επικράτηση και κίνδυνο πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (Bertoletti et al., 2012). Το άσθμα και η ΧΑΠ είναι χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές των αεραγωγών. Μελέτες έχουν εντοπίσει αυξημένες συγκεντρώσεις θρομβίνης στα πτύελα ασθματικών ασθενών (Schouten et al., 2009). Περαιτέρω μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι το άσθμα συνδέεται με προθρομβωτικούς παράγοντες και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην ανάπτυξη αθηροθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής (Wanner and Mendes, 2010). Ωστόσο, το άσθμα δεν θεωρείται γενικά ως παράγοντας

κινδύνου για πνευμονική εμβολή, αν και οι ασθματικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένες συγκεντρώσεις παραγόντων πήξης (de Boer et al., 2012). Μια μεμονωμένη μελέτη, στην Ολλανδία, εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ του άσθματος και της πνευμονικής εμβολής (Majoor et al., 2013).

Ειδικότερα, η μελέτη του Majoor και των συνεργατών του (2013) αξιολόγησε την συχνότητα εμφάνισης φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ήπιο έως μέτριο και σοβαρό άσθμα σε σύγκριση με έναν ηλικιακά και φυλετικά προσαρμοσμένο πληθυσμό αναφοράς. Συνολικά, μελετήθηκαν 648 ασθενείς με άσθμα (283 με σοβαρό και 365 ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα) που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία τριών κλινικών άσθματος. Όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με τη διάγνωση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής στο παρελθόν, τους παράγοντες κινδύνου, το ιστορικό άσθματος και τη χρήση φαρμάκων. Όλα τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια επαληθεύτηκαν αντικειμενικά. Συνολικά, 35 φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (16 εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και 19 πνευμονική εμβολή) εμφανίστηκαν σε μέση ηλικία 39 (εύρος 20 – 63) ετών. Η συχνότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα ήταν 0,93 (95% CI 0,42 – 1,44) ανά 1000 ανθρωποέτη, 0,33 (95% CI 0,07 – 0,60) στο ήπιο έως μέτριο άσθμα και 0,18 (95% CI 0,42 – 1,44) 0,33) στο γενικό πληθυσμό, αντίστοιχα. Το σοβαρό άσθμα και η από του στόματος χρήση κορτικοστεροειδών ήταν ανεξάρητοι παράγοντες κινδύνου πνευμονικής εμβολής (αναλογίες κινδύνου 3,33, 95% CI 1,16 – 9,93) και 2,82, 95%CI 1,09 – 7,30, αντίστοιχα). Το άσθμα δεν συσχετίστηκε με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το σοβαρό άσθμα ενισχύει σημαντικά τον κίνδυνο πνευμονικής εμβολής, ιδιαίτερα εάν χρησιμοποιούνται χρόνια κορτικοστεροειδή (Majoor et al., 2013).

2.5 Μελλοντικές κατευθύνσεις και ερευνητικά κενά

Υπάρχουν ακόμη αρκετά κενά στην κατανόηση της επιδημιολογικής και παθοφυσιολογικής σχέσης μεταξύ της πνευμονικής εμβολής και των αναπνευστικών διαταραχών (τόσο αυτών που αναφέρθηκαν παραπάνω όσο

και άλλων, όπως οι νευρομυϊκές παθήσεις). Η συνήθης αλληλεπικάλυψη των συμπτωμάτων της οξείας πνευμονικής εμβολής με αρκετές οξείες αναπνευστικές διαταραχές, καθώς και με παροξύνσεις χρόνιων αναπνευστικών παθήσεων, δικαιολογεί την ανάγκη βελτιστοποίησης της διάγνωσης της πνευμονικής εμβολής και συνεπώς της ικανότητάς της να επηρεάζει θετικά τη πρόγνωση. Ως εκ τούτου πρέπει να δοθεί προτεραιότητα σε στρατηγικές που στοχεύουν στην πρόληψη της VTE σε ασθενείς με υποκείμενες αναπνευστικές συννοσηρότητες, λόγω της αρνητικής επίδρασης καθεμιάς από αυτές τις καταστάσεις στην άλλη και της επακόλουθης πιο δυσμενούς πρόγνωσης. Ένας βέλτιστος θεραπευτικός έλεγχος της αναπνευστικής νόσου θα μπορούσε επομένως να μειώσει τον κίνδυνο VTE (για παράδειγμα, μείωση των παροξύνσεων). Οι απαντήσεις στα πολλά κρίσιμα ερωτήματα που δεν έχουν ακόμη επιλυθεί από την αναπνευστική ιατρική από αυτή την άποψη θα μπορούσαν επομένως να έχουν δυνητικά πολύτιμο κλινικό αντίκτυπο και να ανοίξουν νέους δρόμους γνώσης. Τέτοιες ευκαιρίες θα απαιτούσαν τη συνεργασία μεταξύ των ομάδων που εργάζονται για την πνευμονική εμβολή και των ομολόγων τους που εργάζονται για τις εμπλεκόμενες αναπνευστικές ασθένειες.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

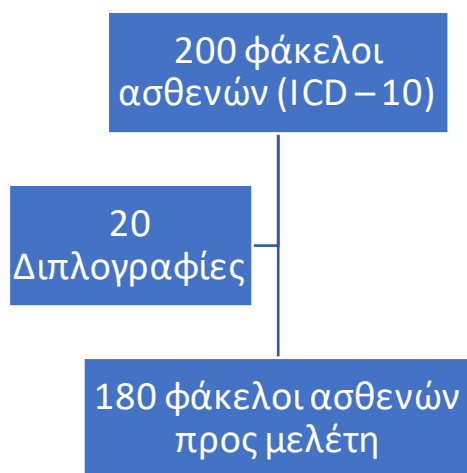
Σκοπός

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) είναι μια κατάσταση όπου μία ή περισσότερες αρτηρίες στους πνεύμονες αποφράσσονται από θρόμβο αίματος. Αυτή η απόφραξη μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ανταλλαγή αερίων και να οδηγήσει σε αναπνευστική δυσχέρεια, καθιστώντας την κρίσιμη ιατρική έκτακτη ανάγκη. Η συσχέτιση μεταξύ πνευμονικής εμβολής και αναπνευστικών παθήσεων είναι πολύπλευρη και περιλαμβάνει άμεσες και έμμεσες σχέσεις. Κύριος σκοπός της παρούσας αναδρομικής μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου και της ύπαρξης υποκείμενων αναπνευστικών νοσημάτων σε νοσηλευόμενους ασθενείς.

Μεθοδολογία

Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη στην οποία συλλέξαμε δεδομένα από ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας από 1/1/2020 έως 31/4/2024. Η καταγραφή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω του ηλεκτρονικού συστήματος αρχειοθέτησης Ασκληπιός που επέτρεπε την πρόσβαση στους ηλεκτρονικούς φακέλους των ασθενών και στην αναζήτηση του καταγεγραμμένου ιστορικού τους.

Χρησιμοποιώντας τον κωδικό ICD – 10: I26.0, για την περίοδο αναζήτησης που ορίστηκε ανιχνεύθηκαν 200 φάκελοι ασθενών. Η διαχείριση των δεδομένων των ασθενών πραγματοποιήθηκε μόνο μετά την τηλεφωνική συγκατάθεσή τους. Τελικά, δεδομένα από 180 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής της μελέτης μας.



Εικόνα 5: Διάγραμμα ροής (Flow Chart) της μελέτης

Καταγράφησαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των νοσηλευόμενων ασθενών με πνευμονική εμβολή και αναλυτική περιγραφή των συννοσηροτήτων τους. Για την ανάλυση των δεδομένων από τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω πνευμονικής εμβολής, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS v23.

Η στατιστική ανάλυση περιελάμβανε μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις για συνεχή δεδομένα, όπως η ηλικία και ο αριθμός των φαρμακευτικών σκευασμάτων και ποσοστά (%) για κατηγορικά δεδομένα, όπως η ύπαρξη χρόνιων αναπνευστικών παθήσεων, συννοσηροτήτων, κακοηθειών και άλλων κλινικών καταστάσεων. Για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των φύλων, χρησιμοποιήθηκαν διάφορες στατιστικές δοκιμές όπως T-test για ανεξάρτητα δείγματα που χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των μέσων όρων μεταξύ των ανδρών και των γυναικών, όπως για την ηλικία και τον αριθμό των φαρμακευτικών σκευασμάτων και Chi-square (χ^2) test που χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση κατηγορικών δεδομένων μεταξύ των φύλων, όπως η ύπαρξη υποκείμενων αναπνευστικών νοσημάτων ή η λήψη ανπιπηκτικής θεραπείας. Για την ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν τη διάρκεια νοσηλείας, χρησιμοποιήθηκε μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Η προσέγγιση "Stepwise" χρησιμοποιήθηκε για την εισαγωγή και αφαίρεση μεταβλητών με συγκεκριμένα κριτήρια (Probability – of – F – to – enter ≤ 0.050 , Probability – of – F – to – remove ≥ 0.100). Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές προσδιορίστηκαν με βάση τα p-values. Ένα p-value μικρότερο από 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό. Συνολικά, η ανάλυση χρησιμοποίησε ένα συνδυασμό περιγραφικών στατιστικών και ελέγχων υποθέσεων για τη διερεύνηση των διαφορών και τη μοντελοποίηση των παραγόντων που επηρεάζουν τις ημέρες νοσηλείας των ασθενών.

Αποτελέσματα

172 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με πνευμονική εμβολή συναίνεσαν για την καταγραφή και ανώνυμη διαχείριση των δεδομένων τους. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι συννοσηρότητες και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις του δείγματος της μελέτης (172 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω πνευμονικής εμβολής), καθώς και η σύγκριση μεταξύ των φύλων περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης (N = 172) και σύγκριση μεταξύ των φύλων

Παράμετρος	Σύνολο (N=172)	Άντρες (n=98)	Γυναίκες (n=74)	p- value
Ηλικία	64±21	65±15	70±17	0.087
Λήψη Χρόνιας Αγωγή Αναπνευστικού, n %	14 (8.1)	7 (7)	7 (10)	0.820
Υποκείμενο αναπνευστικό νόσημα, n %	23 (13)	18 (18)	5 (7)	0.020
ΧΑΠ, n %	10 (6)	8 (8)	2 (3)	0.154
Άσθμα, n %	5 (3)	3 (3)	2 (3)	0.975
Κακοήθεια, n %	29 (16)	19 (19)	8 (11)	0.176
Πνεύμονας	5 (3)	5 (5)	0 (0)	
Μαστός	5 (3)	0 (0)	5 (7)	
Έντερο – Πάγκρεας – Ήπαρ	7 (4)	4 (9)	2 (3)	
Ουροποιητικό – Προστάτης – Όρχεις	5 (3)	3 (3)	1 (3)	
Εγκέφαλος	3 (2)	3 (3)	0 (0)	
Διάμεση Πνευμονοπάθεια, n %	2 (1)	1(1)	1 (1)	0.001
Σύνδρομο απνοιών, n %	1 (0.5)	1 (1)	0 (0)	0.001
Συννοσηρότητες, n %	142 (83)	80 (82)	62 (84)	0.437

Αριθμός φαρμακευτικών σκευασμάτων	4±3	4±3	4±3	0.172
Λήψη >3 φαρμακ. σκευασμάτων	84 (49)	44 (45)	40 (54)	0.200
Καρδιαγγειακή συννοσηρότητα, <i>n</i> (%)	101 (56)	55 (56)	46 (62)	0.261
Πρόσφατο χειρουργείο, <i>n</i> %	14 (8)	6 (6)	8 (11)	0.511
Παρατεταμένος Κλινοστατισμός, <i>n</i> %	5 (3)	4 (4)	1 (1)	0.340
Ιστορικό προηγούμενης ΕΒΦΘ, <i>n</i> %	12 (7)	8 (8)	4 (5)	0.557
Ιδιοπαθής ΠΕ, <i>n</i> %	1 (0.5)	1 (1)	0 (0)	0.680
Ημέρες Νοσηλείας	5±3	5±3	5±3	0.281
Νοσηλεία σε ΜΕΘ, <i>n</i> %	5 (7)	3 (3)	2 (3)	0.631
Θρομβόλυση, <i>n</i> %	3 (4)	2 (2)	1 (1)	0.604
Επιβάρυνση Δεξιάς, <i>n</i> %	14 (19)	6 (6)	8 (11)	0.202
Αντιπηκτική θεραπεία, <i>n</i> %	172 (100)	98 (100)	74 (100)	0.950
Επιπλοκές Αντιπηκτικής Θεραπείας, <i>n</i> %	2 (1)	1 (1)	1 (1)	0.677

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Το δείγμα περιλάμβανε 98 άντρες (57%) και 74 γυναίκες (43%). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 64 χρόνια με μικρή διαφορά μεταξύ ανδρών (65 χρόνια) και γυναικών (70 χρόνια) (p – value 0.087, το οποίο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό).

Ιστορικό χρόνιας αναπνευστικής πάθησης

Το 13% των ασθενών είχε υποκείμενα αναπνευστικά νοσήματα, με μεγαλύτερη επίπτωση στους άντρες (18%) σε σύγκριση με τις γυναίκες (7%), (p – value = 0.020). Εντούτοις, μόνο το 8.1% των ασθενών λάμβανε χρόνια αγωγή για το αναπνευστικό, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων (p – value = 0.820).

Μεταξύ των συννοσηροτήτων, το 6% των ασθενών είχε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), με μεγαλύτερη συχνότητα να παρατηρείται στους άντρες (8%) σε σύγκριση με τις γυναίκες (3%), αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($p - \text{value} = 0.154$). Στον αντίποδα, μόνο το 3% των ασθενών είχε άσθμα, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων ($p - \text{value} = 0.975$). Παραμοίως, οι περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας και συνδρόμου απνοιών ήταν ελάχιστες, ενώ κυριαρχούσαν σημαντικά μεταξύ των ανδρών σε σύγκριση με τις γυναίκες ($p - \text{value} = 0.001$).

Υποκείμενη κακοήθεια και άλλες εξωπνευμονικές συννοσηρότητες

Το 16% των ασθενών είχε κακοήθεια. Στους άντρες, οι κακοήθειες εντοπίζονταν κυρίως στους πνεύμονες, το ουροποιητικό σύστημα και τον εγκέφαλο, ενώ στις γυναίκες εντοπίζονταν κυρίως στο μαστό και το έντερο ($p - \text{value} = 0.176$). Όσον αφορά τις λοιπές εξωπνευμονικές συννοσηρότητες, το 83% των ασθενών είχε συννοσηρότητες, με παρόμοια ποσοστά να εμφανίζονται μεταξύ των ανδρών και των γυναικών ($p - \text{value} = 0.437$). Επιπρόσθετα, το 56% των ασθενών είχε καρδιαγγειακή συννοσηρότητα, με ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά να εμφανίζονται στις γυναίκες (62%), σε σύγκριση με τους άντρες (56%), αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($p - \text{value} = 0.261$).

Μέσος αριθμός φαρμακευτικών σκευασμάτων

Ο μέσος αριθμός φαρμακευτικών σκευασμάτων που λάμβαναν οι ασθενείς ήταν 4 ± 3 , χωρίς διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών ($p - \text{value} = 0.172$). Αυτό δείχνει ότι, κατά μέσο όρο, οι ασθενείς λάμβαναν 4 φαρμακευτικά σκευάσματα, με τις διακυμάνσεις να μην παρουσιάζουν σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων. Το 49% των ασθενών λάμβανε περισσότερα από τρία φαρμακευτικά σκευάσματα, με το ποσοστό να είναι ελαφρώς υψηλότερο στις γυναίκες (54%) σε σύγκριση με τους άντρες (45%), αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p - \text{value} = 0.200$). Αυτό υποδηλώνει ότι σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς λάμβαναν έναν σημαντικό αριθμό φαρμάκων, ανεξαρτήτως φύλου. Από τη μελέτη συσχετίσεων (Pearson Correlation)

προέκυψε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και του αριθμού των φαρμακευτικών σκευασμάτων ($r = 0.438$, $p < 0.01$), υποδεικνύοντας ότι όσο μεγαλύτερη ήταν η ηλικία των ασθενών, τόσο περισσότερα φαρμακευτικά σκευάσματα λάμβαναν κατά μέσο όρο.

Πρόσφατο χειρουργείο

Το 8% των ασθενών είχε πρόσφατο χειρουργείο, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών ($p - \text{value} = 0.511$).

Παρατεταμένος κλινοστατισμός

Το 3% των ασθενών παρουσίασε παρατεταμένο κλινοστατισμό, με μεγαλύτερη συχνότητα να παρουσιάζεται στους άντρες (4%) σε σύγκριση με τις γυναίκες (1%), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($p - \text{value} = 0.340$).

Ιστορικό προηγούμενης ΠΕ

Το 7% των ασθενών έχει ιστορικό προηγούμενης ΠΕ, χωρίς σημαντική διαφορά ($p - \text{value} = 0.557$) μεταξύ των φύλων. Στον αντίποδα, μόνο το 0.5% του πληθυσμού είχε ιδιοπαθή ΠΕ.

Επιβάρυνση δεξιάς κοιλίας

Το 19% των ασθενών παρουσίασε επιβάρυνση δεξιάς κοιλίας, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων ($p - \text{value} = 0.202$). Ωστόσο μόνο το 4% των ασθενών έλαβε θρομβόλυση, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων ($p - \text{value} = 0.604$).

Νοσηλεία και θεραπεία

Το 100% των ασθενών έλαβε προφυλακτική αντιπηκτική θεραπεία με ΧΜΒΗ, με παρόμοια ποσοστά μεταξύ ανδρών και γυναικών ($p = \text{value} = 0.950$). Όσον αφορά τις επιπλοκές της αντιπηκτικής θεραπείας, μόνο το 1% παρουσίασε επιπλοκές, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ($p - \text{value} 0.677$) που οδήγησαν σε ΜΕΘ (επαναθρόμβωση, μείζονα αιμορραγία). Στη ΜΕΘ νοσηλεύτηκε μόνο το 7% των ασθενών, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ($p - \text{value} = 0.631$). Ας σημειωθεί ότι, συνολικά, η μέση διάρκεια νοσηλείας στην Πνευμονολογική Κλινική ήταν 5 ημέρες, χωρίς διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών ($p - \text{value} = 0.281$).

Από το μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με τη μέθοδο "Stepwise" (Πίνακας 2) για την εισαγωγή και αφαίρεση μεταβλητών με τα εξής κριτήρια: Probability – of – F – to – enter ≤ 0.050 , Probability – of – F – to – remove ≥ 0.100 , προκύπτει πως:

- Οι ασθενείς που παρουσίασαν επιπλοκές από την αντιπηκτική θεραπεία είχαν κατά μέσο όρο 7.36 περισσότερες ημέρες νοσηλείας ($p - \text{value} < 0.001$)
- Οι ασθενείς με πνευμονική ίνωση είχαν κατά μέσο όρο 8.60 περισσότερες ημέρες νοσηλείας ($p - \text{value} = 0.001$)
- Οι ασθενείς που λάμβαναν αγωγή για αναπνευστικό νόσημα είχαν κατά μέσο όρο 2.86 περισσότερες ημέρες νοσηλείας ($p - \text{value} < 0.001$)
- Οι ασθενείς που έλαβαν θρομβόλυση είχαν κατά μέσο όρο 4.98 περισσότερες ημέρες νοσηλείας ($p - \text{value} = 0.003$)
- Οι ασθενείς με επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας είχαν κατά μέσο όρο 2.39 περισσότερες ημέρες νοσηλείας ($p - \text{value} = 0.005$)

Η ικανότητα του μοντέλου να εξηγεί τη διακύμανση στις ημέρες νοσηλείας ήταν $R^2: 0.502$ (Δείκτης συσχέτισης), $\text{Adjusted } R^2: 0.470$ (Δείκτης προσδιορισμού). Το 50.2% της διακύμανσης στις ημέρες νοσηλείας εξηγείται από τις πέντε ανεξάρτητες μεταβλητές.

Πίνακας 2: Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την αναζήτηση παραγόντων των ημερών νοσηλείας

Coefficients ^a				
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t
	B	Std. Error	Beta	
(Constant)	-22,170	3,443		-6,438
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	7,360	1,689	,363	4,358
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ_ΙΝΩΣΗ	8,596	2,394	,301	3,590
ΑΓΩΓΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ	2,860	,757	,312	3,776
ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ	4,984	1,627	,246	3,063
ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ	2,388	,830	,250	2,877

a. Dependent Variable: ΗΜΕΡΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

b. Excluded Variables: ΗΛΙΚΙΑ, ΦΥΛΟ, ΥΠΑΡΞΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ, ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ, ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΕΒΦΘ, ΧΑΠ, ΑΣΘΜΑ, ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ, ΠΡΟΣΦΑΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ, ΠΟΛΥΦΑΡΜΑΚΙΑ>3

c. R²: 0.502 (Δείκτης συσχέτισης), Adjusted R²: 0.470 (Δείκτης προσδιορισμού)

Συζήτηση

Η πνευμονική εμβολή (Pulmonary Embolism, PE) ορίζεται ως απόφραξη στο πνευμονικό αρτηριακό δέντρο, εμποδίζοντας τη ροή του αίματος περιφερικά της απόφραξης. Η πνευμονική εμβολή προκαλείται συχνότερα από θρόμβωση σε ένα συστηματικό αιμοφόρο αγγείο, συνήθως σε μια εν τω βάθει φλέβα του κάτω άκρου. Στις δυτικές χώρες, η συχνότητα της πνευμονικής εμβολής στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 60 έως 120 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού, ετησίως, με ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα 14% και θνησιμότητα 90 ημερών της τάξης του 20% (Lehnert et al., 2018; Keller et al., 2020). Υπολογίζεται ότι περίπου 60 έως 100.000 ασθενείς πεθαίνουν από πνευμονική εμβολή κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) (Virani et al., 2020). Επειδή τα συμπτώματα είναι μη – ειδικά, η πνευμονική εμβολή παραμένει μια διαγνωστική πρόκληση και λιγότερο από το 10% των ασθενών που αξιολογούνται για πνευμονική εμβολή διαγιγνώσκονται τελικά με αυτή την πάθηση (Freund et al., 2021; Lefevre – Scelles et al., 2020).

Η πνευμονική εμβολή, η πιο σοβαρή εκδήλωση της φλεβικής θρομβοεμβολής, εξακολουθεί να είναι η τρίτη συχνότερη αιτία καρδιαγγειακής θνησιμότητας (Lobo et al., 2022), η οποία σε συνδυασμό με αναπνευστικές νόσους προκαλεί διαταραχές που είναι παθοφυσιολογικά πολύ διαφορετικές μεταξύ τους, με ποικίλα φάσματα σοβαρότητας. Οι αναπνευστικές διαταραχές, μπορούν να ασκήσουν επίδραση στην πνευμονική κυκλοφορία, και αυτή η κατάσταση έχει οδηγήσει σε ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για πληρέστερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ των αναπνευστικών διαταραχών και της πνευμονικής εμβολής. Έχει προταθεί ότι η υποξία συμβάλλει στην ανάπτυξη φλεβικής θρομβοεμβολής σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα, μεγάλα ύψη, πτήσεις με αεροπλάνα ακόμα και καρκίνος (Rosendaal, 2002). Ένας μοριακός μηχανισμός που θα μπορούσε να εξηγήσει αυτή την κατάσταση είναι ο επαγόμενος από την υποξία παράγοντας (Hypoxia – Inducible Factor, HIF). Ο HIF διεγείρεται σε καταστάσεις υποξαιμίας (τόσο παρατεταμένες όσο και διαλείπουσες), με επακόλουθη ενεργοποίηση του φλεγμονώδους καταρράκτη που διαμεσολαβείται από τον μεταγραφικό πυρηνικό παράγοντα – B, ο οποίος ρυθμίζει την έκφραση των φλεγμονωδών κυτοκινών, των μορίων

προσκόλλησης και άλλων προθρομβωτικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου – 1 και του αναστολέα του ιστικού παράγοντα (Toraldo et al., 2016). Επιπλέον, η υποξία μπορεί επίσης να αυξήσει την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων (Delaney et al., 2021).

Από προγνωστική άποψη, η πνευμονική εμβολή μπορεί να προκαλέσει υπερφόρτωση και επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας και να επιδεινώσει μία διαταραχή αερισμού / αιμάτωσης, με δυνητικά αρνητικό αντίκτυπο στην υποκείμενη αναπνευστική νόσο. Ομοίως, η παρουσία αναπνευστικής διαταραχής σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση για την πνευμονική εμβολή (Lobo et al., 2022).

Τα αποτελέσματα της παρούσας αναδρομικής μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας την περίοδο 1/1/2020 έως 31/4/2024 ήταν κυρίως ηλικιωμένοι, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων. Υπήρχε σημαντική διαφορά στην παρουσία υποκείμενων αναπνευστικών νοσημάτων μεταξύ ανδρών και γυναικών με υπεροχή των αντρών. Η βιβλιογραφία έχει δείξει διαφορές που σχετίζονται με το φύλο σε πολλές πνευμονικές παθήσεις καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής (Townsend et al., 2012). Σε ενήλικες, ορισμένες πνευμονικές παθήσεις εντοπίζονται πιο συχνά σε γυναίκες και άνδρες, αντίστοιχα, και μπορεί να εμφανιστούν με διαφορετικούς βαθμούς σοβαρότητας και συμπτωμάτων. Συνολικά, σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη, η βιβλιογραφία δείχνει ότι οι περισσότερες αναπνευστικές παθήσεις εντοπίζονται συχνότερα ή παρουσιάζονται με υψηλότερο βαθμό βαρύτητας, ποσοστό παροξύνσεων, διάρκεια νοσηλείας και υψηλότερη θνησιμότητα στις γυναίκες παρά στους άνδρες (Han et al., 2018). Αυτές περιλαμβάνουν το άσθμα, τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, την πνευμονική υπέρταση και ορισμένους τύπους καρκίνου του πνεύμονα, όπως το αδενοκαρκίνωμα (Zein and Erzurum, 2015; Raghavan and Jain, 2016; Sathish et al., 2015).

Επιπλέον, η μελέτη μας έδειξε ότι η καρδιαγγειακή συννοσηρότητα ήταν υψηλή, αλλά χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων. Ομοίως, μία μελέτη που είχε ως στόχο να προσδιορίσει τις συννοσηρότητες σε ασθενείς με πνευμονική

εμβολή ή DVT έδειξε ότι η καρδιαγγειακή συννοσηρότητα (καρδιακή ανεπάρκεια [PE = 18,9%, DVT = 10,3%], ισχαιμική καρδιακή νόσος [PE = 18,6%, DVT = 11,0%]) ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή (Glise Sandblad et al., 2022).

Στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω πνευμονικής εμβολής λάμβαναν κατά μέσο όρο 4 φαρμακευτικά σκευάσματα, με σημαντικό ποσοστό αυτών (49%) να λαμβάνει περισσότερα από τρία σκευάσματα. Οι διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών σε αυτούς τους τομείς δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, δείχνοντας ότι η πολυφαρμακία είναι κοινό φαινόμενο ανεξαρτήτως φύλου στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Η πολυφαρμακία, που ορίζεται ως η ταυτόχρονη χρήση πολλαπλών φαρμάκων, είναι πολύ συχνή στους ηλικιωμένους (Kaufman et al., 2002). Συνολικά, μεταξύ 13% και 39% των ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω λαμβάνουν θεραπεία με περισσότερα από τέσσερα φάρμακα (Slabaugh et al., 2010). Τα στοιχεία συνάδουν με τα παρόντα αποτελέσματα που έδειξαν ότι η ηλικία επηρεάζει τον αριθμό των φαρμακευτικών σκευασμάτων που λαμβάνουν οι ασθενείς, με τους ηλικιωμένους ασθενείς να λαμβάνουν περισσότερα φάρμακα κατά μέσο όρο.

Το 13% των ασθενών είχε υποκείμενα αναπνευστικά νοσήματα, με μεγαλύτερη επίπτωση στους άντρες· ωστόσο μόνο το 8.1% των ασθενών λάμβανε χρόνια αγωγή για το αναπνευστικό. Το 6% των ασθενών είχε ΧΑΠ, με μεγαλύτερη συχνότητα στους άντρες. Στον αντίποδα, μία μελέτη που διεξήχθη σε 109 (28%) γυναίκες ασθενείς και 275 (72%) άνδρες ασθενείς έδειξε ότι οι περισσότερες γυναίκες είχαν δύο παροξύνσεις ΧΑΠ και δύο νοσηλείες, ενώ οι περισσότεροι άνδρες είχαν μία παρόξυνση και μία νοσηλεία. Παράλληλα, η χαμηλή συμμόρφωση στη θεραπεία και η πνευμονική εμβολή ήταν πιο συχνές στις γυναίκες. Επίσης, οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερο χρόνο από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την εισαγωγή και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, σε σύγκριση με τους άνδρες. Τέλος, οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε ανεπαρκή θεραπεία και χρησιμοποιούσαν περισσότερα από του στόματος κορτικοστεροειδή (Kilic et al., 2015). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν επίσης ότι μόνο το 3% των ασθενών είχε άσθμα, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων και 1.5% είχε σύνδρομο άπνοιας ή πνευμονική ίνωση. Το 1/5 περίπου των ασθενών είχε υποκείμενη κακοήθεια ως παράγοντα

κινδύνου για ΠΕ, το 8% πρόσφατη χειρουργική επέμβαση και το 7% προηγούμενο ιστορικό ΕΒΦΘ.

Μετά από ενδελεχή διερεύνηση, μόνο το 0.5% του πληθυσμού χαρακτηρίστηκε ως πάσχον από ιδιοπαθή ΠΕ. Η διάρκεια νοσηλείας και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών, με την ανπιπηκτική θεραπεία να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς. Η βιβλιογραφία έχει δείξει ότι η ανπιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς με πνευμονική εμβολή καθώς συμβάλλει στη μείωση της θνησιμότητας και των υποτροπών. Ειδικότερα έχειδειχθεί ότι η ανπιπηκτική θεραπεία με μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη μειώνει τη θνησιμότητα 2 εβδομάδων κατά ~ 70% σε σύγκριση με τη μη – θεραπεία. Επιπλέον, σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή, η προσαρμοσμένη στο βάρος ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σχετίζεται με μείωση της υποτροπιάζουσας συμπτωματικής φλεβικής θρομβοεμβολής (1,4% έναντι 2,4%, OR 0,63, 95%CI 0,33 – 1,18) και της μείζονας αιμορραγίας (1,4% έναντι 2,3%, OR 0,67, 95% CI 0,36 – 1,27) (Agnelli and Becattini, 2015).

Τέλος, οι σημαντικότεροι παράγοντες που επηρέασαν τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με ΠΕ ήταν οι επιπλοκές από τη χρήση ανπιπηκτικής θεραπείας, η επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας, η νόσηση από πνευμονική ίνωση, και η ύπαρξη υποκείμενης αναπνευστικής νόσου που απαιτούσε αγωγή. Η βιβλιογραφία έχει δείξει ότι διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με ΠΕ, συμπεριλαμβανομένων των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών, της ασφάλειας των φαρμάκων, της δυσκολίας στη διαστρωμάτωση του κινδύνου και της έλλειψης ομοιόμορφης προσέγγισης για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου (Aujesky et al., 2009). Επιπρόσθετα, η θεραπεία της ΠΕ με βαρφαρίνη βρέθηκε να αυξάνει τη διάρκεια νοσηλείας, καθώς απαιτεί συχνή παρακολούθηση (Wigle et al., 2013).

Παρά τη σημαντική συμβολή της στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ πνευμονικής εμβολής και αναπνευστικών νοσημάτων, η παρούσα μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Πρώτον, η μελέτη βασίστηκε σε αναδρομικά δεδομένα από μια μόνο κλινική, γεγονός που μπορεί να περιορίζει τη γενικευσιμότητα των ευρημάτων σε

άλλους πληθυσμούς ή γεωγραφικές περιοχές. Δεύτερον, η συλλογή των δεδομένων εξαρτήθηκε από τη διαθεσιμότητα και την ακρίβεια των ιατρικών αρχείων, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε ελλιπή ή μη αντιπροσωπευτικά δεδομένα. Επιπλέον, η χρήση του κωδικού ICD-10 για την ανίχνευση των περιστατικών ενδέχεται να μην κατέγραψε όλες τις περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, ειδικά εάν αυτές δεν είχαν διαγνωστεί κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Τέλος, αν και η στατιστική ανάλυση παρείχε πολύτιμες πληροφορίες, οι διαφορές μεταξύ των φύλων και η επίδραση διαφόρων παραγόντων κινδύνου δεν μπορούσαν να εξεταστούν επαρκώς λόγω του περιορισμένου μεγέθους του δείγματος.

Συμπεράσματα

Υπάρχουν ακόμη σημαντικά κενά στην κατανόηση της επιδημιολογικής και παθοφυσιολογικής σχέσης μεταξύ της πνευμονικής εμβολής και των αναπνευστικών διαταραχών. Η συνήθης επικάλυψη των συμπτωμάτων της οξείας πνευμονικής εμβολής με αρκετές οξείες αναπνευστικές διαταραχές, καθώς και με παροξύνσεις χρόνιων αναπνευστικών παθήσεων, δικαιολογεί την ανάγκη βελτιστοποίησης της διάγνωσης της πνευμονικής εμβολής, και συνεπώς της ικανότητας να επηρεάζουν θετικά την πρόγνωση. Ως εκ τούτου πρέπει να δοθεί προτεραιότητα σε στρατηγικές που στοχεύουν στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με υποκείμενες αναπνευστικές παθήσεις, λόγω της αρνητικής επίδρασης καθεμίας από αυτές τις καταστάσεις και της επακόλουθης χειρότερης πρόγνωσης. Ένας βέλτιστος θεραπευτικός έλεγχος της αναπνευστικής νόσου θα μπορούσε επομένως να μειώσει τον κίνδυνο της φλεβικής θρομβοεμβολής (για παράδειγμα, μείωση των παροξύνσεων, κ.λπ.). Τα ευρήματα της παρούσας αναδρομικής μελέτης παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για την κατανόηση των χαρακτηριστικών και των αναγκών θεραπείας των ασθενών με ΠΕ, επισημαίνοντας την ανάγκη για εξατομικευμένη προσέγγιση στη διαχείριση και θεραπεία αυτών των ασθενών.

Αναφορές

- Agnelli G, Becattini C. Anticoagulant treatment for acute pulmonary embolism: a pathophysiology-based clinical approach. *Eur Respir J*. 2015 Apr;45(4):1142-9.
- Akpınar EE, Hosgun D, Akpınar S, et al. Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation. *J Bras Pneumol*. 2014;40:38e45.
- Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, et al. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017;151:544e554.
- Alonso-Fernández A, de la Peña M, Romero D, et al. Association between obstructive sleep apnea and pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jun;88(6):579-87
- Alonso-Fernández A, Suquia AG, de la Peña M, et al. OSA Is a Risk Factor for Recurrent VTE. *Chest*. 2016 Dec;150(6):1291-1301
- Arpaia GG, Caleffi A, Marano G, et al. Padua prediction score and IMPROVE score do predict in-hospital mortality in Internal Medicine patients. *Intern Emerg Med*. 2020;15:997e1003
- Arzt M, Luigart R, Schum C, et al. Sleep-disordered breathing in deep vein thrombosis and acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2012 Oct;40(4):919-24
- Aujesky D, Mazzolai L, Hugli O, Perrier A. Outpatient treatment of pulmonary embolism. *Swiss Med Wkly*. 2009 Nov 28;139(47-48):685-90.
- Bertoletti L, Quenet S, Mismetti P, et al. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *Eur Respir J* 2012; 39: 862–868
- Białas AJ, Kornicki K, Ciebiada M, et al. Monocyte to large platelet ratio as a diagnostic tool for pulmonary embolism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128:15e23.
- Brieger D. Anticoagulation: A GP primer on the new oral anticoagulants. *Aust Fam Physician* 2014;43(5):254–59

- Cao YQ, Dong LX, Cao J. Pulmonary embolism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131:1732e1737.
- Chen TS, Xing LH, Wang SL, et al. Pulmonary embolism, deep vein thrombosis and recurrent bone cysts in a patient with hypereosinophilic syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27:831e834.
- Cheng WC, Wu BR, Liao WC, et al. When to use initial triple therapy in COPD: adding a LAMA to ICS/LABA by clinically important deterioration assessment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:3375e3384
- Choi HK, Rho YH, Zhu Y, et al. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1182–1187
- Choi JH, O'Malley TJ, Maynes EJ, et al. Surgical Pulmonary Embolectomy Outcomes for Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Surg* 2020;S0003 4975(20)30345-3
- Chou KT, Huang CC, Chen YM, et al. Sleep apnea and risk of deep vein thrombosis: a non-randomized, pair-matched cohort study. *Am J Med*. 2012 Apr;125(4):374-80.
- Chung WS, Lin CL, Ho FM, et al. Asthma increases pulmonary thromboembolism risk: a nationwide population cohort study. *Eur Respir J*. 2014 Mar;43(3):801-7.
- Cires-Drouet RS, Mayorga-Carlin M, Toursavadkahi S, et al. Safety of exercise therapy after acute pulmonary embolism. *Phlebology*. 2020;35:824e832
- Dadvand P, Nieuwenhuijsen MJ, Agustí A, et al. Air pollution and biomarkers of systemic inflammation and tissue repair in COPD patients. *Eur Respir J*. 2014;44:603e613
- Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017 Oct 12;50(4):1700711.
- de Boer JD, Majoor CJ, van't Veer C, et al. Asthma and coagulation. *Blood* 2012; 119: 3236–3244

- Delaney C, Davizon-Castillo P, Allawzi A, et al. Platelet activation contributes to hypoxia-induced inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320:L413–21.
- Dentali F, Pomero F, Micco PD, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary embolism in patients with suspected acute exacerbation of COPD: a multi-center study. *Eur J Intern Med*. 2020;80:54e59
- Doherty S. Pulmonary embolism An update. *Aust Fam Physician*. 2017 Nov;46(11):816-820.
- Dong W, Zhu Y, Du Y, Ma S. Association between features of COPD and risk of venous thromboembolism. *Clin Respir J*. 2019;13:499e504
- Douma RA, Kessels JB, Buller HR, Gerdes VE. Knowledge of the D-dimer test result influences clinical probability assessment of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126:e271-5.
- Dronkers CEA, van der Hulle T, Le Gal G, et al. Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15(5):1040 1043
- Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ*. 2020 Aug 5;370:m2177
- Engholm M, Andersen A, Eiskjær H, et al. High-risk pulmonary embolism with out-of-hospital cardiac arrest: acute multidisciplinary approach leading to surgical embolectomy with good clinical outcome. *Clin Case Rep*. 2020;8:2753e2758
- Epstein MD, Segal LN, Ibrahim SM, et al. Snoring and the risk of obstructive sleep apnea in patients with pulmonary embolism. *Sleep*. 2010 Aug;33(8):1069-74.
- Freund Y, Chauvin A, Jimenez S, et al. Effect of a diagnostic strategy using an elevated and age-adjusted D-dimer threshold on thromboembolic events in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(21): 2141-2149
- Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *JAMA*. 2022 Oct 4;328(13):1336-1345

- Freund Y, Roussel M, Kline J, et al. The failure rate does not equal the false-negative rate: a call for tailoring diagnostic strategy validation in low prevalence populations. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1832-1833
- Fritz MK, Kincaid SE, Sargent CG, et al. Venous thromboembolism (VTE) risk stratification in general medical patients at an academic medical center. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51:67e73.
- Fu Z, Zhuang X, He Y, et al. The diagnostic value of D-dimer with simplified Geneva score (SGS) pre-test in the diagnosis of pulmonary embolism (PE). *J Cardiothorac Surg.* 2020;15:176
- Gabryelska A, Łukasik ZM, Makowska JS, Białasiewicz P. Obstructive Sleep Apnea: From Intermittent Hypoxia to Cardiovascular Complications via Blood Platelets. *Front Neurol.* 2018 Aug 3;9:635.
- Garcia – Ortega A, Manas E, Oscullo G. Pulmonary Embolism and Obstructive Sleep Apnea: A Two – Way Relationship. *Archivos De Bronconeumologia* 2019;55(8):399-400
- Ghazvinian R, Elf J, Lofvendahl S, et al. Outpatient treatment in low-risk pulmonary embolism patients receiving direct acting oral anticoagulants is associated with cost savings. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620937352.
- Glise Sandblad K, Rosengren A, Sörbo J, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis-comorbidities and temporary provoking factors in a register-based study of 1.48 million people. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 Jun 3;6(4):e12714
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 Report). 2020
- Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375: 657–663
- Gunen H, Gulbas G, In E, et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2010;35:1243e1248.

- Guo L, Chughtai AR, Jiang H, et al. Relationship between polycythemia and in-hospital mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients with low-risk pulmonary embolism. *J Thorac Dis.* 2016;8:3119e3131
- Han MK, Arteaga-Solis E, Blenis J, et al. Female Sex and Gender in Lung/Sleep Health and Disease. Increased Understanding of Basic Biological, Pathophysiological, and Behavioral Mechanisms Leading to Better Health for Female Patients with Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Oct 1;198(7):850-858.
- Hara N, Watanabe K, Miyazaki R, et al. Administration of direct oral anticoagulant immediately after unfractionated heparin bolus for the treatment of intermediate-high-risk pulmonary thromboembolism. *Ann Vasc Dis.* 2020;13:370e376
- Harenberg J, Verhamme P. The Dangerous Liaisons between chronic obstructive pulmonary disease and venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2020;120:363e365
- Hassen MF, Tilouche N, Jaoued O, Elatrous S. Incidence and impact of pulmonary embolism during severe COPD exacerbation. *Respir Care.* 2019;64:1531e1536
- Haukeland-Parker S, Jervan Ø, Johannessen HH, et al. Pulmonary rehabilitation to improve physical capacity, dyspnea, and quality of life following pulmonary embolism (the PeRehab study): study protocol for a two-center randomized controlled trial. *Trials.* 2021;22:22.
- Hlapcic I, Somborac-Bacura A, Popovic-Grlc S, et al. Platelet indices in stable chronic obstructive pulmonary disease- association with inflammatory markers, comorbidities and therapy. *Biochem Med (Zagreb).* 2020;30, 010701.
- Husebø GR, Grønseth R, Lerner L, et al. Growth differentiation factor-15 is a predictor of important disease outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2017;49:1601298
- Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(16):1788–830

- Ji QY, Wang MF, Su CM, et al. Clinical symptoms and related risk factors in pulmonary embolism patients and cluster analysis based on these symptoms. *Sci Rep*. 2017;7:14887
- Jiang G, Liu CT, Zhang WD. IL-17A and GDF15 are able to induce epithelial-mesenchymal transition of lung epithelial cells in response to cigarette smoke. *Exp Ther Med*. 2018;16:12e20.
- Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021 Mar;159(3):1182-1196.
- Jing X, Zhang G, Zhang B, et al. Efficacy and safety of low-dose urokinase for the treatment of hemodynamically stable AECOPD patients with acute pulmonary thromboembolism. *Clin Respir J*. 2018;12:1882e1890.
- Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the united states: The slone survey. *JAMA*. 2002;287:337–44
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149(2):315–52
- Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with D-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2125-2134
- Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020;41(4):522-529
- Kerkhof M, Voorham J, Dorinsky P, et al. Association between COPD exacerbations and lung function decline during maintenance therapy. *Thorax* 2020;75:744e753
- Kilic H, Kokturk N, Sari G, Cakir M. Do females behave differently in COPD exacerbation? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Apr 24;10:823-30
- Klok FA, Huisman MV. Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017; 49(6):1700275
- Kolonics-Farkas AM, Šterclová M, Mogulkoc N, et al. Anticoagulant use and bleeding risk in central European patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)

treated with antifibrotic therapy: real-world data from EMPIRE. *Drug Saf*, 2020;43:971-980

Konnerth D, Schwarz F, Probst M, et al. Is acute pulmonary embolism more severe in the presence of obstructive sleep apnea? Results from an observational cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Aug;46(2):253-259

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, 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). *Eur Respir J* 2019;54:1901647

Laribi S, Keijzers G, van Meer O, et al. Epidemiology of patients presenting with dyspnea to emergency departments in Europe and the Asia-Pacific region. *Eur J Emerg Med*. 2019;26(5): 345-349

Lefevre-Scelles A, Jeanmaire P, Freund Y, et al. Investigation of pulmonary embolism in patients with chest pain in the emergency department: a retrospective multicenter study. *Eur J Emerg Med*. 2020;27(5): 357-361

Lehnert P, Lange T, Møller CH, et al. Acute pulmonary embolism in a national danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost*. 2018;118(3):539-546.

Liang W, Wei F, Yang C, et al. GDF-15 is associated with thrombus burden in patients with deep venous thrombosis. *Thromb Res*. 2020;187:148e153.

Liu Y, Meng X, Feng J, et al. Hypereosinophilia with concurrent venous thromboembolism: clinical features, potential risk factors, and short-term outcomes in a Chinese cohort. *Sci Rep*. 2020;10:8359

Lobo JL, Alonso S, Arenas J, et al. Multidisciplinary consensus for the management of pulmonary thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:246–54

Luo Q, Xie J, Han Q, et al. Prevalence of venous thromboembolic events and diagnostic performance of the wells score and revised geneva scores for pulmonary embolism in patients with interstitial lung disease: a prospective study. *Heart Lung Circ*. 2014 Aug;23(8):778-85.

- Majoor CJ, Kamphuisen PW, Zwinderman AH, et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in asthma. *Eur Respir J* 2013; 42: 655–661
- Marongiu F, Mameli A, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis: a clinical pathological entity distinct from pulmonary embolism? *Semin Thromb Hemost*. 2019;45:778e783.
- Mejza F, Lamprecht B, Nizankowska-Mogilnicka E, Undas A. Arterial and venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease: from pathogenic mechanisms to prevention and treatment. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83:485e494.
- Mulhall P, Criner G. Non-pharmacological treatments for COPD. *Respirology*. 2016;21:791e809
- Omar HR, Mirsaeidi M, Rashad R, et al. Association of serum albumin and severity of pulmonary embolism. *Medicina (Kau nas)*. 2020;56:26
- Ozdemir M, Sonmez BM, Yilmaz F, et al. Is bedside end-tidal CO₂ measurement a screening tool to exclude pulmonary embolism in emergency department? *J Clin Med Res*. 2019;11:696e702.
- Pang H, Wang L, Liu J, et al. The prevalence and risk factors of venous thromboembolism in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2018;12:2573-2580.
- Patel H, Sun H, Hussain AN, Vakde T. Advances in the diagnosis of venous thromboembolism: a literature review. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:365
- Penaloza A, Soulié C, Moumneh T, et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol*. 2017;4(12): e615-e621.
- Penaloza A, Verschuren F, Meyer G, et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2013;62(2): 117-124.e2.
- Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9(2):120-138.

- Raghavan D, Jain R. Increasing awareness of sex differences in airway diseases. *Respirology*. 2016 Apr;21(3):449-59
- Raynal PA, Cachanado M, Truchot J, et al. Prevalence of pulmonary embolism in emergency department patients with isolated syncope: a prospective cohort study. *Eur J EmergMed*.2019; 26(6):458-461.
- Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2009;135:786e793
- 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:CD001100
- Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*. 2010 Mar;137(3):711-9.
- Rosendaal FR. Air travel and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32:341–2
- Sahin F, Kosar AF, Aslan AF, et al. Serum biomarkers in patients with stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a comparative study. *J Med Biochem*. 2019;38:503e511.
- Sathish V, Martin YN, Prakash YS. Sex steroid signaling: implications for lung diseases. *Pharmacol Ther*. 2015 Jun;150:94-108
- Schouten M, van de Pol MA, Levi M, et al. Early activation of coagulation after allergen challenge in patients with allergic asthma. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1592–1594.
- Schwarz EI, Pham MA, Schnauzer C, et al. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory*, 2015;20:889-895
- Shapira-Rootman M, Beckerman M, Soimu U, et al. The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Radiol*. 2015;22:257e260

- Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax*. 2007 Oct;62(10):868-72.
- Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna Region, Italy. *Drugs Aging*. 2010;27:1019–28.
- Sonne-Holm E, Kjærgaard J, Bang L E, et al. Pulmonary embolism: age specific temporal trends in incidence and mortality in Denmark 1999-2018. *Thromb Res*. 2022;210:12-19
- Stein PD, Matta F. Vena cava filters in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2013;109:897e900.
- Thiruganasambandamoorthy V, Sivilotti MLA, Rowe BH, et al. Prevalence of pulmonary embolism among emergency department patients with syncope: a multicenter prospective cohort study. *Ann Emerg Med*. 2019;73(5):500-510
- Tomassetti S, Ruy JH, Gurioli C, et al. The effect of anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis in real life practice. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013 Aug 1;30(2):121-7.
- Toraldo DM, De Benedetto M, Scoditti E, De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: coagulation anomalies and treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*. 2016;20:457–65
- Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex differences and sex steroids in lung health and disease. *Endocr Rev*. 2012 Feb;33(1):1-47.
- Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, et al. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(2):92-98
- Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Association of Sarcoidosis With Increased Risk of VTE: A Population-Based Study, 1976 to 2013. *Chest*. 2017 Feb;151(2):425-430
- Van Es N, van der Hulle T, van Es J, 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):253-261.

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596
- Vogelmeier CF, Roman-Rodríguez M, Singh D, et al. Goals of COPD treatment: focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med*. 2020;166: 105938
- Wang J, Wan Z, Liu Q, et al. Predictive value of red blood cell distribution width in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary embolism. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2020;2020:1935742
- Wang J, Yu W, Gao M, et al. Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-analysis and Metaregression of 18 Studies. *J Am Heart Assoc*. 2015 Nov 13;4(11):e002454.
- Wanner A, Mendes ES. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a challenge for future research. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1344–1351
- Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive Pulmonary Embolism: Extracorporeal Membrane Oxygenation and Surgical Pulmonary Embolectomy. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:66-72
- Wigle P, Hein B, Bloomfield HE, et al. Updated guidelines on outpatient anticoagulation. *Am Fam Physician*. 2013 Apr 15;87(8):556-66.
- Yang R, Liu G, Deng C. Pulmonary embolism with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis Transl Med*. 2021 Jun 24;7(3):149-156.
- Zein JG, Erzurum SC. Asthma is Different in Women. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Jun;15(6):28.
- Zhang Y, Liang LR, Zhang S, et al. Blood eosinophilia and its stability in hospitalized COPD exacerbations are associated with lower risk of all-cause mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1123e1134