



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"Αιμορραγικές επιπλοκές ασθενών με πνευμονική εμβολή"

υπό

ΠΑΓΚΡΑΤΗ Γ. ΝΙΚΟΛΑΟ

Νοσηλεύτη ΠΕ

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

Λάρισα, 2021

Επιβλέπουσα:

Ουρανία Σ. Κώτσιου, Επίκουρος Καθηγήτρια *Παθολογικής Φυσιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ουρανία Σ. Κώτσιου, Επίκουρος Καθηγήτρια *Παθολογικής Φυσιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.*
2. Φωτεινή Μάλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια *Πνευμονολογίας - Φροντίδας Καρδιοαναπνευστικού Ασθενή, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.*
3. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πρύτανης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αναπληρωματικό μέλος: Ρούσας Νικόλαος, Επιμελητής Β', Αγγειοχειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: «Bleeding complications of patients with pulmonary embolism».

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα. Κώτσιου Ουρανία, για την άψογη συνεργασία και την επιστημονική καθοδήγηση με ουσιαστικές και εύστοχες παρατηρήσεις και επισημάνσεις, σε όλα τα στάδια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Περίληψη

Η αιμορραγία είναι ένας κρίσιμος παράγοντας κινδύνου που συσχετίζεται με δυσμενή έκβαση σε ασθενείς με αρτηριακή θρόμβωση, όπως στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα ή στο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο¹. Συγκριτικά, είναι ελάχιστες οι μελέτες που έχουν εξετάσει την επίδραση στην πρόγνωση των αιμορραγικών επιπλοκών κατά τη νοσηλεία ασθενών με Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσο (ΦΘΕΝ), και ειδικότερα με διάγνωση Πνευμονικής Εμβολής (ΠΕ). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να εξετάζουν τη συσχέτιση της ενδονοσοκομειακής αιμορραγίας ως επιπλοκή κατά τη νοσηλεία ασθενών με ΠΕ στην Ελλάδα. Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν να καταγραφούν οι αιμορραγικές επιπλοκές των ασθενών με επιβεβαιωμένη ΠΕ ως αιτία εισόδου που νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας από τον Ιανουάριο του 2013 έως και τον Απρίλιο του 2021 και αυτές να συσχετισθούν με το θεραπευτικό σκεύασμα, δημογραφικές, κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους, τη βαρύτητα του εμβολικού επεισοδίου και την πρόγνωση των ασθενών.

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 326 ασθενείς με διάγνωση ΠΕ. Το άρρεν φύλο υπερείχε. 8,9% του συνόλου δεν ανέφερε κάποια συνυπάρχουσα νόσο αλλά εμφάνιζε ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες για ΠΕ. Το ¼ των ασθενών είχε προηγούμενο ιστορικό θρόμβωσης, εκ των οποίων το 21.1% παρουσίασε επεισόδιο αιμορραγίας κατά τη νοσηλεία. 9.2% του μελετούμενου πληθυσμού είχε ιστορικό θρομβοφιλίας. Το 17.2% του πληθυσμού ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακά χωρίς διαφορά αναφορικά με το φύλο, εκ των οποίων το 21.4% εμφάνισε αιμορραγική επιπλοκή. Στην παρούσα μελέτη, πρωτοδιάγνωση καρκίνου έγινε σε 2,8% του συνόλου των εισαγωγών, με την ΠΕ να είναι ουσιαστικά η πρώτη εκδήλωση της κακοήθειας. Το 3.3% του πληθυσμού εμφάνιζε θρομβοπενία κατά την εισαγωγή. Το 10% κατά την πορεία της νοσηλείας επεπλάκει με θρομβοπενία κατά τη νοσηλεία. Το 3.3% είχε παράταση του INR >1.50. Το 3,1% των ασθενών έπασχε από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Ουραιμία παρουσίαζε το 19,9% του συνόλου των ασθενών, εκ των οποίων το 21,5% παρουσίαζε αιμορραγική επιπλοκή.

Το 99.4% έλαβαν ΧΜΒΗ ως αντιπηκτική θεραπεία. Το 74.7% εξ αυτών έλαβε ΧΜΒΗ 12ώρης δράσης και το υπόλοιπο άπαξ δόση ημερησίως. 51.8% του πληθυσμού μετέβη σε DOACs, αγωγή με την οποία και εξήλθε, ενώ το υπόλοιπο 5.5% μετέβη από το ένα είδος ΧΜΒΗ σε άλλο. Σε 30 περιστατικά έγινε μετάβαση από 12ώρης σε 24ωρης δράσης ΧΜΒΗ, ενώ έχει καταγραφεί μόνο ένα περιστατικό μετάβασης από 24ωρή σε 12ωρή δράση. Υπήρξε μόνο ένα περιστατικό που λόγω γαστρορραγίας μετέβη από DOAC σε ΧΜΒΗ. Οι ασθενείς έλαβαν συχνότερα ριβαροξαμπάνη (75%), και λιγότερο συχνά νταμπινταγκράνη (12.5%) και απιξαμπάνη (12.5%). Το 15% των νοσηλευμένων της μελέτης εμφάνισαν επεισόδιο αιμορραγίας, χωρίς διαφορά σε σχέση με το φύλο.

Το 18.4% εξ αυτών εμφάνισε επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας, χωρίς διαφορά ως προς το φύλο. Οι μείζονες αιμορραγίες ήταν σημαντικά λιγότερες συγκριτικά με τις ελάσσονες (29.8% vs. 70.2%, $p=0.001$). Η μέση διάρκεια αιμορραγίας ήταν 3 ± 2 ημέρες.

Δεν κατεγράφη αιμορραγία που να οδήγησε στο θάνατο. 16.2% των ασθενών με αιμορραγική επιπλοκή (2.1% του συνόλου) είχαν την ανάγκη μετάγγισης. Οι ασθενείς που μεταγγίστηκαν ήταν ασθενείς με μείζονα αιμορραγία. Το 2.1% των ασθενών με μείζονα αιμορραγική επιπλοκή (0.3% του συνόλου) είχαν την ανάγκη μεταφοράς σε ΜΕΘ λόγω της αιμορραγικής επιπλοκής. Από τους 49 ασθενείς με αιμορραγικό συμβάν, ο ένας ενεπλάκη με θρομβωτικό επεισόδιο (2.1%). Το 4.2% των ασθενών με αιμορραγική επιπλοκή αναγκάστηκε να διακόψει την αντιπηκτική θεραπεία και το 19.1% να την τροποποιήσει σε ΧΜΒΗ 12ωρης δράσης, ιδίως ενοξαπαρίνη. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 8 ± 5 ημέρες. Από τους ασθενείς της μελέτης το 5.2% κατέληξε σε θάνατο. Κανένας θάνατος δεν αποδόθηκε σε αιμορραγική επιπλοκή στο καταγραφόμενο δείγμα. Δεν προέκυψε ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης αιμορραγικού συμβάματος, διαπιστώθηκε όμως συσχέτιση του υψηλού Wells Score και της εμφάνισης αιμορραγίας.

Το 1/5 των ασθενών που νοσηλεύονται για ΠΕ υπό ΧΜΒΗ επιπλέκονται με αιμορραγία χωρίς θανατηφόρο έκβαση. Η ανίχνευση πιθανών προβλεπτικών παραγόντων για την εμφάνιση ενδονοσοκομειακής αιμορραγίας σε ασθενείς με ΠΕ απαιτεί τη διενέργεια μεγαλύτερου μεγέθους, πολυκεντρικών, προοπτικών μελετών.

Λέξεις- Κλειδιά: πνευμονική εμβολή, φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, αιμορραγικές επιπλοκές, αντιπηκτική αγωγή, πρόγνωση αιμορραγίας, ενδονοσοκομειακή αιμορραγία.

Abstract

Hemorrhage is a critical risk factor that predicts adverse outcome in patients suffering from arterial thrombosis, such as acute coronary syndromes or acute ischemic stroke. In comparison, few studies have examined the effect on the prognosis of hemorrhagic complications during the hospitalization of patients with Venous Thromboembolic Disease, and in particular with a diagnosis of Pulmonary Embolism (PE). There is no sufficient data to examine the association of in-hospital bleeding as a complication during the hospitalization of patients with PE in Greece. The purpose of this research project was the recording of hemorrhagic complications of patients with confirmed PE as a cause of admission to the Pulmonary Clinic of the University of Thessaly from January 2013 to April 2021 and to correlate them with the treatment, the demographic, clinical and laboratory parameters, the gravity of the embolic stroke and the prognosis of patients.

The present study included 326 cases – in which males outnumber females – with a diagnosis of PE. 8.9% did not report any coexisting disease, but they would show strong predisposing factors for PE. ¼ of patients had a precedent case history of thrombosis and 21.1% of them presented bleeding during hospitalization. 9.2% of the studied population had a history of thrombophilia. 17.2% of the population would receive antiplatelet no matter the gender, and 21.4% of them presented a hemorrhagic complication. In this research, cancer was initially diagnosed in 2.8% of all admissions, with the PE essentially being the first form of malignancy. 3.3% of the population would present thrombocytopenia during the admission. 10% presented a thrombocytopenia complication during hospitalization. 3.3% had an extension of INR>1.50. 3.1% of patients would suffer from chronic renal insufficiency. 19.9% of all patients would have uremia and 21.5% of them would have a hemorrhagic complication.

99.4% received Low Molecular Weight Heparins (LMWHs) as anticoagulant therapy. 74.7% of them received LMWHs with a 12hour action and the rest received one dose per day. 51.8% of the population switched to DOACs – a treatment they followed till they were discharged – while the rest switched from one kind of

LMWHs to another. In 30 cases, a switching from LMWHs with a 12hour action to the ones with a 24hour action occurred, while there was only one case of switching from a 24hour to a 12hour action reported. There was only one case which switched from DOAC to LMWHs, because of GI bleeding. The patients would more often receive rivaroxaban (75%) and less often dabigatran (12.5%) and apixaban (12.5%). 15% of the hospitalized of the study presented an episode of hemorrhage, without any difference noticed regarding the gender. Major hemorrhages were much less in comparison to the minor ones (29.8% vs. 70.2%, $p=0.001$). The average duration of the hemorrhage was 3 ± 2 days.

There was not any hemorrhage leading to death noted. 16.2% of the patients with a hemorrhagic complication needed a transfusion. These were the patients with major hemorrhage. 2.1% of the patients with major hemorrhagic complication (0.3% of all patients) needed to be admitted to an ICU, because of the complication. One out of 49 patients with hemorrhage had a thrombotic stroke (2.1%). 4.2% of the patients with hemorrhagic complication had to stop the anticoagulant therapy and 19.1% had to switch it to LMWHs with a 12hour action, especially to enoxaparin. The average duration of hospitalization was 8 ± 5 days. Of all patients of the study, 5.2% died. No death was attributed to hemorrhagic complication to the recorded sample. No independent predictor of bleeding event appeared, but there was a correlation between high Wells Score and the occurrence of bleeding found.

1/5 of patients who are hospitalized for PE under a LMWHs therapy present hemorrhage with no fatal outcome. The detection of possible predictors for in-hospital bleeding in patients with PE demands the conduction of large-scale, multi-center, prospective studies.

Key words: pulmonary embolism; Venous Thromboembolism; bleeding complications; anticoagulant treatment; prediction of bleeding; in-hospital bleeding.

Συντμήσεις: : ALT, aspartate transaminase; aPTT, activated partial thromboplastin time; AST, alanine transaminase; BNP, B-type natriuretic peptide; CHA(2)DS(2)-VASc (congestive heart failure, hypertension, age > 75 years, diabetes mellitus, stroke/transient ischemic attack, vascular disease, age 65-74 years, sex category); cr, Creatinine; CRP, C-reactive protein; DOACs, direct oral

anticoagulants DVT, deep venous thrombosis; HCT, Hematocrit; INR: international normalized ratio
Pa_{CO2}, arterial blood partial pressure of CO₂; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; Plt,
platelet; P_{O2}, partial pressure of oxygen; sPESI, simplified PESI; trop test, *troponin test*; AEE,
αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο; ΓΟΠ, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση; ΕΒΦΘ, εν τω βάθει
φλεβική θρόμβωση; ΚΑ, καρδιακή ανεπάρκεια; ΚΜ, κοιλιακή μαρμαρυγή; ΚΥΠ, καλοήθης
υπερπλασία προστάτη; ΥΠΑ, υπερλιπιδαιμία; ΣΑΑΥ, Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου; ΣΔ,
σακχαρώδης διαβήτης; ΣΝ, στεφανιαία νόσος; ΧΑΠ, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια; ΧΜΒΗ,
χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες; ΧΝΑ, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια; ΦΘΕΝ: Φλεβική
Θρομβοεμβολική Νόσος.

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	10
1.1 Περιγραφή νόσου	10
1.2 Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τις αιμορραγικές επιπλοκές κατά τη νοσηλεία ασθενών με ΠΕ	11
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία	13
2.1 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού	13
2.2 Μελετούμενες παράμετροι	13
2.3 Στατιστική ανάλυση	16
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	16
3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών	16
3.2 Σύνοψη αποτελεσμάτων	Error! Bookmark not defined.
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	21
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	28
Βιβλιογραφία	29

Πίνακας 1: Μελετούμενες παράμετροι ασθενών	14
Πίνακας 2: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού και ανά φύλο	16
Πίνακας 3: Βαθμολογία Wells, Geneva Score, και τιμές εργαστηριακών παραμέτρων κατά την εισαγωγή των ασθενών με ΠΕ στο σύνολο και σύγκριση αναφορικά με το φύλο (N=326)	18
Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά θρομβοεμβολικού επεισοδίου στο σύνολο και σύγκριση αναφορικά με το φύλο (N=326)	19
Πίνακας 5: χορηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία κατά τη νοσηλεία των ασθενών, N=326	19
Πίνακας 6: Τύπος αιμορραγικού συμβάματος	20
Πίνακας 7: Variables in the Equation	21
Πίνακας 8: κλινικοί προβλεπτικοί δείκτες και συσχέτιση με τις αιμορραγίες	25

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Η ΠΕ περιγράφεται γενικά ως απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας και των κλάδων της από θρόμβους που αποκολλώνται και μεταναστεύουν μέσω των μεγάλων φλεβών στο πνευμονικό αρτηριακό δίκτυο. Τα έμβολα προέρχονται συνήθως από θρόμβους του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων, κυρίως των εγγύς τμημάτων τους, όπως και από θρόμβους του δικτύου της πυέλου, των άνω άκρων και της δεξιάς καρδιάς. Σπανιότερα, η ΠΕ οφείλεται σε μη θρομβωτικής προέλευσης υλικό, όπως αμνιακό υγρό, καρκινικά κύτταρα, λιπώδη ιστό, ικανή ποσότητα αέρα, ξένα σώματα. Σε κάθε ασθενή με ΠΕ υπάρχει ένας βαθμός πνευμονικής απόφραξης. Οι συνέπειες της μηχανικής απόφραξης εξαρτώνται από το ποσοστό της πνευμονικής κυκλοφορίας που αποφράσσεται, από την παρουσία ή όχι προϋπάρχουσας καρδιοαναπνευστικής νόσου και από το χρόνο μέσα στον οποίο συντελείται².

Η Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ) παρουσιάζει ένα φάσμα αιμοδυναμικών επιπτώσεων που κυμαίνονται από το ασυμπτωματικό και αδιάγνωστο νόσημα ως μία επείγουσα κατάσταση που απειλεί τη ζωή. Σε ασθενείς χωρίς καρδιοαναπνευστική νόσο, παρατηρείται συσχέτιση του βαθμού της απόφραξης με την αιμοδυναμική τους κατάσταση. Σε ποσοστό απόφραξης μεγαλύτερου του 30%, η πίεση στην πνευμονική αρτηρία αυξάνεται πέρα από τα φυσιολογικά όρια, με αποτέλεσμα την επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας. Μεγάλη απόφραξη δε μπορεί να αντιρροπιστεί από τα πνευμονικά τριχοειδή, με αποτέλεσμα ο αυξημένος όγκος να οδηγεί σε αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις. Αυτό με τη σειρά του προκαλεί αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας, με συνέπεια την αύξηση της τοιχωματικής τάσης και τελικά την ισχαιμία. Οι αναπνευστικές συνέπειες της ΠΕ περιλαμβάνουν την ταχύπνοια σε ποσοστό 92% των ασθενών και σοβαρή υποξαιμία ($PaO_2 < 70\%$) σε ποσοστό 63%³.

Υποκείμενες συννοσηρότητες όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), ο καρκίνος, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η νεφρική ανεπάρκεια μπορούν να επηρεάσουν την αιμοδυναμική ικανότητα ενός ασθενούς να ανταπεξέλθει σε ένα επεισόδιο ΠΕ. Η ΠΕ είναι η τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών, αποτελεί δε αίτιο σημαντικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, με συνολική ετήσια επίπτωση 62 έως 112 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους⁴. Η πρόγνωση της νόσου είναι πιθανόν να διαφοροποιείται όταν, κατά την ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση οι ασθενείς επιπλέκονται από αιμορραγικές επιπλοκές, οι οποίες, στην πλειονότητά τους, αποδίδονται στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

1.1 Περιγραφή νόσου

Η πραγματική επίπτωση της ΠΕ είναι πιθανόν να είναι μεγαλύτερη, καθώς συχνά δεν διαγιγνώσκεται ή διαγιγνώσκεται μόνο κατά τη νεκροψία. Η ΠΕ προκαλεί σημαντική κοινωνική, οικονομική επιβάρυνση με αυξημένη χρήση πόρων, ευρύ φάσμα κλινικών επιπτώσεων και υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Η ΠΕ παραμένει μια σημαντική διαγνωστική πρόκληση, καθώς είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΠΕ έχουν μη ειδικά κλινικά σημεία και συμπτώματα. Στους περισσότερους ασθενείς με τελική διάγνωση ΠΕ, τα συμπτώματα και η αρχική διερεύνηση μπορούν να οδηγήσουν σε εσφαλμένη διάγνωση οξείας στεφανιαίας ή πνευμονικής νόσου. Η συμβολή των βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων στη διάγνωση της ΠΕ είναι επίσης αδύναμη. Η αξονική αγγειογραφία πνευμονικών αρτηριών παραμένει η πρώτη επιλογή στη διάγνωση της ΠΕ, ωστόσο απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό και ακριβό εξοπλισμό¹.

Στο νεκροτομικό υλικό, ΠΕ ανευρίσκεται σε ποσοστό 25-50% των νοσηλευόμενων ασθενών, θεωρείται δε ότι αποτελεί την πρωτεύουσα αιτία θανάτου για το 1/3 των νοσηλευόμενων ασθενών ύψ⁵. Η ηλικία, η συνύπαρξη καρδιοπνευμονικής πάθησης και η θρομβολυτική θεραπεία σχετίζονται με αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης και αρνητική πρόγνωση. Οι ασθενείς με ΠΕ μπορεί να έχουν ήπια έως μέτρια μείωση της λειτουργικότητας ακόμη και μετά από 18 μήνες από το αρχικό συμβάν. Η ποιότητα ζωής μετά από εκδήλωση ΠΕ, όπως αυτή μετρήθηκε με βάση το ερωτηματολόγιο Short Form (SF-36), φάνηκε να είναι μειωμένη και συγκρίσιμη με την αντίστοιχη του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου⁶.

Η επίπτωση της υποτροπιάζουσας Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου είναι 11,2 % εντός 2 εβδομάδων από το αρχικό επεισόδιο, παρά την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Μεταξύ άλλων μείζονων παραγόντων κινδύνου όπως η παρατεταμένη ακινητοποίηση, η μετεγχειρητική περίοδος αρθροπλαστικής γόνατος ή ισχίου, το προηγούμενο επεισόδιο ΦΘΕΝ, ή το έμφραγμα μυοκαρδίου, η παχυσαρκία, και ο ενεργός καρκίνος, η πρόσφατη νοσηλεία αποτελεί έναν επιπλέον σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ΦΘΕΝ⁷. Οι πνεύμονες, λόγω της μεγάλης λειτουργικής χωρητικότητας και της πλούσιας αγγείωσής τους, αποτελούν ένα εξαιρετικό φίλτρο που εμποδίζει τους μικρούς θρόμβους και τις συσσωρεύσεις των αιμοπεταλίων να εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία. Ωστόσο, μεγάλα θρομβοέμβολα ή συναθροίσεις μικρότερων, είναι δυνατόν να προκαλέσουν σοβαρή ανεπάρκεια της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, ακόμη δε και θάνατο⁸.

1.2 Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τις αιμορραγικές επιπλοκές κατά τη νοσηλεία ασθενών με ΠΕ

Αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και με την καλύτερη συντονισμένη φροντίδα. Η σημαντική αιμορραγία σχετίζεται με υψηλότερη θνησιμότητα. Μικρή αιμορραγία μπορεί να προβλέψει μεγάλη αιμορραγία και μπορεί να οδηγήσει σε τροποποίηση της αντιπηκτικής

θεραπείας, υπογραμμίζοντας τη σημασία της τόσο στην πρόληψη όσο και αποτελεσματική διαχείριση των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων. Η αιμορραγία είναι η πιο συχνή επιπλοκή όλων των αντιπηκτικών. Οι ασθενείς με αιμορραγία υπό αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς τον κίνδυνο με βάση την αιμοδυναμική αστάθεια, την πηγή αιμορραγίας και τον βαθμό απώλειας αίματος. Αν και η μικρή αιμορραγία μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη διακοπή, αλλαγή ή τροποποίηση της δόσης του αντιπηκτικού, η μεγάλη αιμορραγία μπορεί να απαιτήσει μετάγγιση προϊόντων αίματος και χρήση ειδικού αντιδότη².

Οι μείζονες αιμορραγίες περιλαμβάνουν κλινικά εμφανείς αιμορραγίες με πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2 g/dl και ύπαρξη σημαντικής αναιμίας. Εντοπίζονται σε κύριο όργανο που, λόγω της ανατομίας και της θέσης του δε δύναται να συμπιεστεί, συμπεριλαμβανομένων των αιμορραγιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ενδοκράνια ή επισκληρίδιος), περικαρδιακές, ενδοφθάλμιες, οπισθοπεριτοναϊκές, ενδοαρθρικές, ενδομυϊκές με σύνδρομο διαμερίσματος. Απαιτούν μετάγγιση τουλάχιστον 2 μονάδων αίματος, είτε χειρουργική παρέμβαση για άμεση αιμόσταση. Απαιτούν επίσης χορήγηση ενδοφλέβιων αγγειοδραστικών παραγόντων. Οι ελάχιστον αιμορραγίες δεν πληρούν τα κριτήρια των μείζονων αιμορραγιών αλλά απαιτούν τροποποίηση της αντιθρομβωτικής θεραπείας, νοσηλεία ή άμεση ιατρική καθοδήγηση⁹.

Τα δεδομένα τα οποία να συσχετίζουν την ενδονοσοκομειακή αιμορραγία με τη μεγαλύτερη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΠΕ είναι ελλιπή. Η έρευνα ZATPOL συμπεριέλαβε 2015 ασθενείς με την υποψία ΠΕ και χρονικά διενεργήθηκε από τον Ιανουάριο του 2007 έως τον Σεπτέμβριο 2008^{9,11}. Συμμετείχαν 86 καρδιολογικά τμήματα από όλη την Πολωνία. Σε 1112 ασθενείς πληρούνταν τα επικυρωμένα διαγνωστικά κριτήρια σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διάγνωση της ΠΕ. Η δύσπνοια (70%), η ταχυκαρδία (51%), το συγκοπτικό επεισόδιο (29%), ο βήχας (29%) και το θωρακικό άλγος (29%) ήταν οι σημαντικότερες κλινικές εκδηλώσεις που εμφάνισαν οι ασθενείς κατά την εισαγωγή τους. Αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε 67 (6,0%) ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, μείζονα αιμορραγία εμφανίστηκε στο 3,6% των ασθενών, ενώ το 0,5% είχε θανατηφόρα αιμορραγία¹⁰.

Από τους ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία, 29 (24%) παρουσίασαν αιμορραγικές επιπλοκές. Αναλυτικά, 23 (19%) αιμορραγικά συμβάματα ήταν μείζονα, εκ των οποίων τα 4 (3,3%) θανατηφόρα (3 ενδοκράνιες και 1 γαστρορραγία), και 6 (5%) ελάσσονα. Καταγράφηκαν 38 αιμορραγικές επιπλοκές στους ασθενείς που δεν έλαβαν θρομβόλυση, εκ των οποίων 17 μείζονες (1 θανατηφόρα λόγω γαστρορραγίας κατά την έγχυση κλασσικής ηπαρίνης) και 21 ελάσσονες. Μεταξύ των 67 περιστατικών που παρουσίασαν αιμορραγικές επιπλοκές, οι 17 εμφανίστηκαν μετά την έναρξη της από του στόματος αντιπηκτικής θεραπείας. Η συγκεκριμένη έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το μείζον αιμορραγικό επεισόδιο σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ΠΕ είναι ένας ανεξάρτητος και ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας εντός νοσοκομείου¹¹. Σημειώνεται ότι

στη συγκεκριμένη έρευνα το σχήμα της αντιπηκτικής αγωγής που χορηγούνταν στους ασθενείς ήταν κλασσική ηπαρίνη, και η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (XMBH) ή το fontaparinux.

Μελέτες που να διερευνούν το ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ΠΕ σε νοσηλεύομενους ασθενείς στην Ελλάδα δεν υπάρχουν. Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν να καταγραφούν οι αιμορραγικές επιπλοκές των ασθενών με επιβεβαιωμένη ΠΕ ως αιτία εισόδου που νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας από τον Ιανουάριο του 2013 έως και τον Απρίλιο του 2021 και αυτές να συσχετισθούν με το θεραπευτικό σκεύασμα, δημογραφικές, κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους, τη βαρύτητα του εμβολικού επεισοδίου και την πρόγνωση των ασθενών και την πρόγνωση των ασθενών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη καταγραφής των αιμορραγικών επιπλοκών ασθενών με επιβεβαιωμένη ΠΕ που νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας από τον Ιανουάριο του 2013 έως και τον Απρίλιο του 2021, όπως αυτές ανιχνεύθηκαν και καταγράφησαν με βάση το ψηφιακό πληροφοριακό σύστημα υγείας «Ασκληπιός» του Πανεπιστημιακού Γενικού νοσοκομείου Λάρισας. Τα δεδομένα αντλήθηκαν από το ενημερωτικό σημείωμα του θεράποντος ιατρού, τις εργαστηριακές εξετάσεις, τις πρωτοβάθμιες εξετάσεις, στις οποίες καταχωρούνται οι εργαστηριακές εξετάσεις του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών, και τις χρεώσεις του φαρμακείου.

2.1 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού

Στην παρούσα αναδρομική έρευνα εντάχθηκαν όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική με διάγνωση εξιτηρίου: I-26 Πνευμονική Εμβολή (κωδικοποίηση κατά ICD-10), ανεξάρτητα από την έκβαση της νοσηλείας τους. Απεκλείστησαν τα περιστατικά των οποίων το ηλεκτρονικό τους αρχείο δεν περιείχε ενημερωτικό σημείωμα και εργαστηριακές εξετάσεις.

2.2 Μελετούμενες παράμετροι

Οι παράμετροι οι οποίες συλλέχθηκαν παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Σε όλους τους ασθενείς κατεγράφησαν οι κλινικές παράμετροι και εκδηλώσεις της ΠΕ, καθώς και τα εργαστηριακά

δεδομένα. Σε όλους τους ασθενείς έγινε διαστρωμάτωση κινδύνου ΠΕ κατά την εισαγωγή τους και στη συνέχεια χορηγήθηκε θρομβολυτική ή αντιπηκτική αγωγή. Εντοπίστηκαν τα περιστατικά που εμφάνισαν μείζονα ή ελάσσονα αιμορραγία και έγινε συσχέτιση με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τις συννοσηρότητες, τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά, τους προδιαθεσικούς παράγοντες για ΠΕ και την αντιπηκτική αγωγή που χορηγήθηκε. Εκτός των αιμορραγικών επιπλοκών και της βαρύτητας αυτών, έγινε καταγραφή των μεταφορών από την Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στη ΜΕΘ, καθώς και των θανάτων που οφείλονται στην ΠΕ.

Πίνακας 1: Μελετούμενες παράμετροι ασθενών

Δημογραφικά στοιχεία	Επώνυμο, Όνομα, Πατρώνυμο, Ηλικία, Φύλο, Εθνικότητα
Ατομικό αναμνηστικό	Συννοσηρότητες, προηγούμενη θρόμβωση, καρκίνος και εντόπιση, ενεργός, μη ενεργός ή πρωτοδιάγνωση καρκίνου, συγχορηγούμενα φάρμακα, λήψη και αριθμός αντιαιμοπεταλιακών, ύπσρξη ή μη θρομβοφιλίας, προηγούμενο αιμορραγικό επεισόδιο, εντόπιση, αριθμός και κρισιμότητα αυτού, CHA2DS2-VASc Score εισόδου
Συμπτωματολογία, κλινική εικόνα, εκτίμηση κλινικής πιθανότητας	Αριθμός συμπτωμάτων εισόδου, παρουσία αιμόφυρτων, θωρακαλγίας, δύσπνοιας και εμπύρετου, προσδιορισμός άλλων συμπτωμάτων, εμφάνιση ταχυκαρδίας, προσδιορισμός Wells score και Geneva score εισόδου
Εργαστηριακά εισόδου και διακυμάνσεις	Po ₂ εισόδου, Pco ₂ εισόδου, αριθμός plts εισόδου, θρομβοπενία κατά την είσοδο, διαφοροποίηση plts κατά τη νοσηλεία >10%, θρομβοπενία κατά τη νοσηλεία, inr εισόδου, inr>1.5 εισόδου, ανώτατη τιμή inr κατά τη νοσηλεία, inr>1.5 κατά τη νοσηλεία, aPTT εισόδου, ανώτατη τιμή aPTT κατά τη νοσηλεία, ινωδογόνο εισόδου, κατώτατη τιμή ινωδογόνου, τιμή ουρίας εισόδου, ουραιμία εισόδου, ουραιμία κατά τη νοσηλεία, ανώτατη τιμή ουρίας κατά τη νοσηλεία, τιμή κρεατινίνης εισόδου, νεφρική ανεπάρκεια cr>1.2, νεφρική ανεπάρκεια κατά τη νοσηλεία, ανώτατη τιμή κρεατινίνης κατά τη νοσηλεία, ανώτατη τιμή crp, d-dimers εισόδου, bnp εισόδου, ast εισόδου, ανώτατη τιμή ast κατά τη νοσηλεία, alt εισόδου, ανώτατη τιμή alt κατά τη νοσηλεία, trop test, hct εισόδου, κατώτατη τιμή hct κατά τη νοσηλεία, ολική χολερυθρίνη εισόδου, ανώτατη τιμή ολικής

χολερυθρίνης, έμμεση χολερυθρίνη εισόδου, ανώτατη τιμή έμμεσης χολερυθρίνης, αλβουμίνη εισόδου, κατώτατη τιμή αλβουμίνης.

Βαρύτητα ΠΕ Εντόπιση ΠΕ, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, αιμοδυναμική αστάθεια, θρομβόλυση, νοσηλεία σε ΜΕΘ, Θρομβολυτική θεραπεία, PESI score, sPESI score, DVT και εντόπιση, παράδοση εμβολή.

Αρχική θεραπεία Είδος αρχικής αντιπηκτικής (XMBH, DOAC, κλασσική ηπαρίνη, ασενοκουμαρόλη, fondaparinux), σκεύασμα XMBH, χρόνος δράσης XMBH, σκεύασμα DOAC.

Βαρύτητα επεισοδίου Αιμορραγία κατά τη νοσηλεία, μείζονα* ή ελάσσονα αιμορραγία**, εντόπιση επεισοδίου, εντόπιση αιματώματος, διάρκεια αιμορραγικού επεισοδίου σε ημέρες, ανάγκη μετάγγισης, αριθμός αιμορραγικών επεισοδίων, ανάγκη υποστήριξης με πλάσμα ή άλλες παρεμβάσεις, ανάγκη εισαγωγής σε ΜΕΘ, ανάγκη διακοπής αντιπηκτικών λόγω της αιμορραγίας, αλλαγή αντιπηκτικών λόγω της αιμορραγίας και αν ναι, ποιο το νέο σκεύασμα, θάνατος, νέο θρομβωτικό επεισόδιο, ημέρες νοσηλείας.

Αντιπηκτική αγωγή Αντιπηκτική αγωγή εξόδου και δοσολογία, αλλαγή αντιπηκτικής αγωγής νοσηλείας και εξιτηρίου.

Wells και Geneva score (Εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας ΠΕ); CHA(2)DS(2)-VASc score (κλίμακα εκτίμησης θρομβοεμβολικού κινδύνου για Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο).

**Ως μείζονα αιμορραγία ορίσθηκε η αιμορραγία που προκαλεί πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2 g/dl, εντοπίζεται σε κύριο όργανο που, λόγω της ανατομίας και της θέσης του δε δύναται να συμπιεστεί, απαιτεί μετάγγιση τουλάχιστον 2 μονάδων αίματος, είτε χειρουργική παρέμβαση, **Ως ελάσσονα αιμορραγία ορίσθηκε η αιμορραγία που απαιτεί τροποποίηση της αντιθρομβωτικής θεραπείας και άμεση ιατρική καθοδήγηση, αλλά δεν πληροί τα κριτήρια της μείζονος.*

Συντμήσεις: ALT, aspartate transaminase; aPTT, activated partial thromboplastin time; AST, alanine transaminase; BNP, B-type natriuretic peptide; CHA(2)DS(2)-VASc (congestive heart failure, hypertension, age > 75 years, diabetes mellitus, stroke/transient ischemic attack, vascular disease, age 65-74 years, sex category); cr, Creatinine; CRP, C-reactive protein; DOACs, direct oral anticoagulants DVT, deep venous thrombosis; HCT, Hematocrit; INR: international normalized ratio PaCO₂, arterial blood partial pressure of CO₂; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; Plt, platelet; PO₂, partial pressure of oxygen; sPESI, simplified PESI; trop test, troponin test; ΜΕΘ, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας; ΠΕ, πνευμονική εμβολή; XMBH, χαμηλού μοριακού θάρους ηπαρίνες

2.3 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε μέσω του εργαλείου IBM SPSS v23. Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (SD). Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτη τιμή (συχνότητα). Πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις συχνοτήτων με το στατιστικό κριτήριο χ^2 . Χρησιμοποιήθηκε το T-test για τον έλεγχο της διαφοράς δύο μέσων από ανεξάρτητα δείγματα. Τα μη παραμετρικά δεδομένα αναλύθηκαν με το τεστ Mann-Whitney U. Τα παραμετρικά δεδομένα που συγκρίνουν τρεις ή περισσότερες ομάδες αναλύθηκαν με μονόδρομη ανάλυση της διασποράς ANOVA και τη δοκιμή πολλαπλών συγκρίσεων post-hoc Bonferroni, ενώ τα μη παραμετρικά δεδομένα αναλύθηκαν με τη δοκιμή Kruskal-Wallis και δοκιμή πολλαπλής σύγκρισης Dunn. Η συσχέτιση του Spearman χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση συσχέτισης. Χρησιμοποιήθηκε μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για την αναζήτηση εξαρτημένων μεταβλητών που θα μπορούσαν να προβλέψουν την εμφάνιση ενδονοσοκομειακής αιμορραγίας (dependent variable), όπου δεν αποκάλυψε κανέναν προβλεπτικό κλινικό ή εργαστηριακό παράγοντα πρόβλεψης.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 326 ασθενείς, το 57.7% (188) των οποίων ήταν άντρες με μέση ηλικία τα 68.7 ± 17.0 έτη. Οι άντρες ήταν σημαντικά νεότεροι από τις γυναίκες. Το 97.5% των ασθενών ήταν Έλληνες, το 1.2% πρόσφυγες και το υπόλοιπο 1.3% άλλες εθνικότητες. Το 86.2% του πληθυσμού της μελέτης είχε τουλάχιστον μια συννοσηρότητα, από τις οποίες η πιο συχνή ήταν η αρτηριακή υπέρταση (52.5% των ασθενών). Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού και ανά φύλο παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**.

Πίνακας 2: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού και ανά φύλο

Παράμετρος	Σύνολο (N=326)	Άντρες (n=188)	Γυναίκες (n=138)	p-value
Ηλικία (έτη)	68.7 \pm 17.0	64.9 \pm 17.5	74 \pm 15	<0.001
Αρτηριακή Υπέρταση	171 (52.5)	86 (45.7)	85 (61.6)	0.003
ΣΔ	40 (12.2)	24 (12.8)	16 (11.5)	0.444
ΥΠΛ	58 (17.7)	28 (14.9)	30 (21.7)	0.074
Κακοήθεια	56 (17.1)	35 (18.6)	21 (15.2)	0.257

ΣΝ	29 (8.9)	21 (11.2)	8 (5.8)	0.067
ΑΕΕ	28 (8.6)	10 (5.3)	18 (13)	0.012
Θυρεοειδοπάθεια	27 (8.3)	7 (3.7)	20 (14.5)	0.001
Άνοια	25 (7.7)	10 (5.3)	15 (10.9)	0.050
Ιστορικό ΕΒΦΘ	24 (7.3)	17 (9.0)	7 (5.1)	0.126
ΚΜ	24 (7.4)	11 (5.9)	13 (9.4)	0.158
Καταθλιπτική συνδρομή	22 (6.7)	6 (3.2)	16 (11.6)	0.003
ΚΑ	20 (6.1)	12 (6.4)	8 (5.8)	0.511
ΚΥΠ	15 (4.6)	15 (8)	0	<0.001
ΧΑΠ	14 (4.3)	12 (6.4)	2 (1.4)	0.025
Υπερουριχαιμία	10 (3.1)	6 (3.2)	4 (2.9)	0.574
ΧΝΑ	10 (3.1)	7 (3.7)	3 (2.2)	0.323
Βαλβιδοπάθεια	9 (2.8)	2 (1.1)	7 (5.1)	0.033
Χρήση ψυχοτρόπων ουσιών	9 (2.8)	8 (4.3)	1 (0.7)	0.051
Ψύχωση	8 (2.5)	5 (2.7)	3 (2.2)	0.540
Διάμεση πνευμονοπάθεια	6 (1.8)	2 (1.1)	4 (2.9)	0.211
Βρογχικό άσθμα	5 (1.5)	1 (0.5)	4 (2.9)	0.104
Πνευμονική ίνωση	5 (1.5)	3 (1.6)	2 (1.4)	0.642
ΓΟΠ	4 (1.2)	4 (2.1)	0	0.109
ΣΑΑΥ	4 (1.2)	2 (1.1)	2 (1.4)	0.565
Τετραπληγία	3 (0.9)	3 (1.6)	0	0.190
Έλκος 12λου	3 (0.9)	2 (1.1)	1 (0.7)	0.614
Βρογχεκτασίες	3 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.4)	0.386
Μεσογειακή αναιμία	2 (0.6)	2 (1.1)	0	0.332
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο	2 (0.6)	0	2 (1.4)	0.178
Νόσος Crohn	2 (0.6)	0	2 (1.4)	0.332
Σύνδρομο Sjogren	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0.423

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm SD ή ως συχνότητες (ποσοστό).

Συντμήσεις: ΑΕΕ, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο; ΓΟΠ, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση; ΕΒΦΘ, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση; ΚΑ, καρδιακή ανεπάρκεια; ΚΜ, κολπική μαρμαρυγή; ΚΥΠ, καλοήθους υπερπλασία προστάτη;, ΥΠΛ, υπερλιπιδαιμία; ΣΑΑΥ, Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου; ΣΔ, σακχαρώδης διαβήτης; ΣΝ, στεφανιαία νόσος; ΧΑΠ, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια; ΧΝΑ, χρόνια νεφρική νόσος.

3.2 Σύνοψη αποτελεσμάτων

8,9% του συνόλου των ασθενών είχε ελεύθερο ιατρικό ιστορικό. Από τους άρρενες το 61,1% είχε πρόσφατη χειρουργική επέμβαση το τελευταίο τρίμηνο, εκ των οποίων τρεις επεμβάσεις έγιναν στη σπονδυλική στήλη. Στις γυναίκες καταγράφονται τρία περιστατικά ΠΕ σε περίοδο λοχείας, τρία περιστατικά μετά από πρόσφατο κάταγμα και ακινητοποίηση, και δύο μετά από πρόσφατο κάταγμα.

Το 25.2% των ασθενών (82 άτομα) είχε ιστορικό θρόμβωσης. Το 17.1% είχε ιστορικό κακοήθειας εκ των οποίων το 7.3% είχε ενεργό νόσο αναφορικά με το φύλο. Η συχνότερη κακοήθεια

ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (3% του συνολικού πληθυσμού) χωρίς σημαντική διαφοροποίηση αναφορικά με το φύλο.

17.2% του πληθυσμού ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακά χωρίς διαφορά αναφορικά με το φύλο. 5.8% (19) των ασθενών ανέφερε προηγούμενο επεισόδιο αιμορραγίας, εκ των οποίων το 21.1% (4) παρουσίασε νέα αιμορραγία κατά τη νοσηλεία λόγω της ΠΕ. 9.2% του πληθυσμού είχε ιστορικό θρομβοφιλίας. Στη μελέτη ανιχνεύθηκαν τα παρακάτω: αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ετερόζυγη μετάλλαξη FV Leiden, έλλειψη αντιθρομβίνης III, ομοζυγωτία για τον Αναστολέα Ενεργοποιητή Πλασμινογόνου I (PAI-I), ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση.

Κατά την εισαγωγή των ασθενών η μέση τιμή CHA2DS2VASc Score ήταν 2 ± 1 χωρίς διαφορά αναφορικά με το φύλο. Το 44.2% εμφάνιζε δύσπνοια κατά την εισαγωγή, το 32% του πληθυσμού εμφάνιζε θωρακαλγία, το 26.7% εμφάνιζε εμπύρετο και το 7.7% αιμόφυρτα, ενώ το 4% του πληθυσμού ήταν ασυμπτωματικό κατά την εισαγωγή. Το 18.2% εμφάνιζε ταχυκαρδία στο ΗΚΓ. Η βαθμολογία των Wells και Geneva scores καθώς και οι τιμές των εργαστηριακών παραμέτρων κατά την εισαγωγή των ασθενών περιγράφονται στον **Πίνακα 3**. Το 26% του πληθυσμού εμφάνιζε αναπνευστική ανεπάρκεια και το 54% υποκαπνία κατά την εισαγωγή. Από την ανάλυση του ιστορικού των ασθενών με πρόσφατο χειρουργείο ή/και κάταγμα που παρουσίαζαν ΠΕ, παρατηρήθηκε ότι τα συμπτώματα τα οποία ήταν κυρίως πυρετός και δύσπνοια εμφανίζονται μέχρι και 30 ημέρες πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο, και λανθασμένα αντιμετωπιζόνταν αρχικά με χορήγηση αντιβιοτικής και αντιπυρετικής αγωγής.

Πίνακας 3: Βαθμολογία Wells, Geneva Score, και τιμές εργαστηριακών παραμέτρων κατά την εισαγωγή των ασθενών με ΠΕ στο σύνολο και σύγκριση αναφορικά με το φύλο (N=326)

Παράμετρος	Σύνολο (N=326)	Άντρες (n=188)	Γυναίκες (n=138)	p-value
Wells score	5±4	5±4	5±4	0.849
Geneva score	3±4	3±4	3±4	0.955
PO2	70±17	70±19	69±18	0.734
PCO2	34±8	34±9	34±6	0.612
Αιμοπετάλια	257±104	264±111	248±93	0.258
Ουρία	41±20	42±22	39±16	0.161
Κρεατινίνη	1.17±0.07	1.32±2.3	0.9±0.3	0.132
CRP	6.5±6.4	6.3±6.2	6.7±6.1	0.641
Δ-διμερή	2121±1813	2083±1722	2167±1928	0.748
BNP	4283±4442	3995±4414	4860±5122	0.767
AST	37±30	34±21	40±12	0.636
ALT	33±20	32±23	34±22	0.814
HCT	39±6	39.4±5.4	39.2±6.8	0.839

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος ± SD

Συντμήσεις: CRP, C-reactive protein; BNP, B-type natriuretic peptide; AST, alanine transaminase; ALT, aspartate transaminase; HCT, Hematocrit.

Το 3.3% του πληθυσμού εμφάνιζε θρομβοπενία κατά την εισαγωγή. Το 10% κατά την πορεία της νοσηλείας επεπλάκει με πτώση αιμοπεταλίων ως και θρομβοπενία. Το 3.3% είχε παράταση του INR >1.50 και το 19.9% εμφάνιζε ουραιμία κατά την εισαγωγή. Τα χαρακτηριστικά του θρομβοεμβολικού επεισοδίου παρουσιάζονται στον **πίνακα 4**.

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά θρομβοεμβολικού επεισοδίου στο σύνολο και σύγκριση αναφορικά με το φύλο (N=326)

		Σύνολο (N=326)	Άντρες (n=188)	Γυναίκες (n=138)	p-value
Θέση ΠΕ	άμφω	167 (51,2)	96 (51,1)	71 (51,4)	0.971
	δεξιά	87 (26,7)	50 (26,6)	37 (20,8)	
	αριστερά	45 (13,8)	25 (13,3)	20 (14,5)	
ΕΒΦΘ		243 (74,5)	145 (77,1)	98 (71)	0.147
Θέση ΕΒΦΘ	άμφω	7 (2,1)	2 (1,1)	5 (3,6)	0.233
	δεξιά	38 (11,7)	24 (12,8)	14 (10,1)	
	αριστερά	34 (10,4)	20 (10,6)	14 (10,1)	
Δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια		68 (20,9)	41 (21,8)	27 (19,6)	0.348
Αιμοδυναμική αστάθεια		12 (3,7)	4 (2,1)	8 (5,8)	0.080
Θρομβόλυση		8 (2,5)	4 (2,1)	4 (2,9)	0.465
Νοσηλεία σε ΜΕΘ		12 (3,7)	5 (2,7)	7 (5,1)	0.206

Τα δεδομένα εκφράζονται ως συχνότητες (ποσοστό).

Συντμήσεις: ΠΕ, Πνευμονική Εμβολή; ΕΒΦΘ, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση; ΜΕΘ, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Το 50% των ασθενών είχαν εγγύς ΕΒΦΘ. 1.8% του πληθυσμού παρουσίασε παράδοξη εμβολή. Η πλειοψηφία των ασθενών που εισήχθησαν (92.4%) έλαβαν ΧΜΒΗ. Το 74.7% εξ αυτών έλαβε ΧΜΒΗ 12ώρης δράσης και το υπόλοιπο μονήρη δόση ημερησίως. Στον **Πίνακα 5** παρουσιάζεται η αρχικά χορηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία κατά τη νοσηλεία των ασθενών.

Πίνακας 5: χορηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία κατά τη νοσηλεία των ασθενών, N=326

Σκεύασμα	Συχνότητα n, (%)
ΧΜΒΗ (δεν προσδιορίζεται)	132 (40.4)
Fondaparinux	73 (22.3)
Ναδροπαρίνη	47 (14.4)
Ενοξαπαρίνη	26 (8)

Τινζαπαρίνη	23 (7.1)
Κλασσική ηπαρίνη	1 (0.3)
Ριβαροξαμπάνη	13 (4)
Απιξαμπάνη	1 (0.3)
Νταμπιγκατράνη	2 (0.6)
Ασенокουμαρόλη	8 (2.4)
Σύνολο	326

Τα δεδομένα εκφράζονται ως συχνότητες (ποσοστό).

Στο 57.3% του πληθυσμού τροποποιήθηκε η αγωγή κατά τη νοσηλεία. Πιο συγκεκριμένα, το 51.8% του πληθυσμού μετέβη σε DOACs, αγωγή με την οποία και εξήλθε. Στο 9.2% του πληθυσμού έγινε μετάβαση από 12ώρης σε 24ωρης δράσης XMBH, ενώ στο 0,9% του πληθυσμού έγινε μετάβαση από 24ώρης σε 12ώρης δράσης XMBH. Επίσης, περιγράφεται μόνο μία τροποποίηση από DOAC σε XMBH και αφορούσε επεισόδιο γαστρορραγίας. Οι ασθενείς έλαβαν συχνότερα ριβαροξαμπάνη (75%), και λιγότερο συχνά νταμπινταγκράνη (12.5%) και απιξαμπάνη (12.5%).

Το 15% των νοσηλευμένων της μελέτης (49 άτομα) εμφάνισαν επεισόδιο αιμορραγίας, χωρίς διαφορά σε σχέση με το φύλο (12.2% των αντρών vs 17.4% των γυναικών, $p=0.240$). Το 18.4% εξ αυτών εμφάνισε επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας, χωρίς διαφορά ως προς το φύλο. Οι μείζονες αιμορραγίες ήταν σημαντικά λιγότερες συγκριτικά με τις ελάσσονες (29.8% vs. 70.2%, $p=0.001$). Η μέση διάρκεια αιμορραγίας ήταν 3 ± 2 ημέρες.

Οι θέσεις αιμορραγίας παρουσιάζονται στον **Πίνακα 6**.

Πίνακας 6: Τύπος αιμορραγικού συμβάματος

		Θέση αιμορραγίας							Σύνολο
		Γαστρορραγία	Αιμόπτυση	Αιμόφυρτα	Αιμάτωμα	Αιματοουρία	ΚΦΓ	Μητρορραγία	
Φύλο	Άντρες	4 (19)	1 (4,8)	1 (4,8)	0	16 (66,7)	0	0	22
	Γυναίκες	1 (3,8)	4 (15,4)	3 (11,5)	6 (23,1)	11 (42,3)	1 (3,8)	1 (3,8)	27
Σύνολο		5 (10,6)	5 (10,6)	4 (8,5)	6 (12,8)	27 (53,2)	1 (2,1)	1 (2,1)	49

Τα δεδομένα εκφράζονται ως συχνότητες (ποσοστό).

16.2% των ασθενών με αιμορραγική επιπλοκή (2.1% του συνόλου) είχαν την ανάγκη μετάγγισης. Οι ασθενείς που μεταγγίστηκαν ήταν ασθενείς με μείζονα αιμορραγία. Επιπλέον, η μείζονα αιμορραγία συσχετίστηκε σημαντικά με την ανάγκη μεταφοράς σε ΜΕΘ. 2.1% των ασθενών με αιμορραγική επιπλοκή (0.3% του συνόλου) είχαν την ανάγκη μεταφοράς σε ΜΕΘ λόγω της

αιμορραγικής επιπλοκής. Από τους 49 ασθενείς με αιμορραγικό συμβάν, ο ένας ενεπλάκη με θρομβωτικό επεισόδιο (2.1%).

Το 4.2% των ασθενών με αιμορραγική επιπλοκή αναγκάστηκε να διακόψει την αντιπηκτική θεραπεία με παράλειψη δόσεων και το 19.1% να την τροποποιήσει σε ΧΜΒΗ 12ωρης δράσης, ιδίως ενοξαπαρίνη. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 8±5 ημέρες. Από τους ασθενείς της μελέτης τον 5,2% κατέληξε σε θάνατο. Κανένας θάνατος δεν αποδόθηκε σε αιμορραγική επιπλοκή στο καταγραφόμενο δείγμα. Το υψηλότερο Wells score (7 vs. 4, $p=0.032$) και η υψηλότερη τιμή κρεατινίνης (1.3 vs. 1.2+0.2, $p=0.029$) συσχετίστηκαν θετικά με τον κίνδυνο ενδονοσοκομειακής αιμορραγίας. Εφαρμόστηκε μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (Πίνακας 7) για την αναζήτηση εξαρτημένων μεταβλητών που θα μπορούσαν να προβλέψουν την εμφάνιση ενδονοσοκομειακής αιμορραγίας (dependent variable), όπου δεν αποκάλυψε κανέναν προβλεπτικό κλινικό ή εργαστηριακό παράγοντα πρόβλεψης.

Πίνακας 7: Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
age	.006	.019	.086	1	.769	1.006
gender	.639	.642	.991	1	.319	1.894
συννοσηρότητες	.460	.916	.252	1	.616	1.584
καρκίνος	.172	.854	.041	1	.840	1.188
wells Score	.005	.036	.022	1	.883	1.005
lnr_entry	-.384	1.591	.058	1	.809	.681
urea_entry	-.004	.017	.055	1	.815	.996
location_pe	.159	.419	.144	1	.704	1.173
PESIscore	19.022	52322.060	.000	1	1.000	182415347.7
icu_entrance	41.743	49181.979	.000	1	.999	1.346E+18
CHA2DS2VAScScore_entry	-.010	.157	.004	1	.947	.990
plts_entry	.001	.003	.088	1	.767	1.001
right_heart_failure	.648	.631	1.053	1	.305	1.911
instability	-19.170	40192.983	.000	1	1.000	.000
icu_hospitalization	-19.160	28344.130	.000	1	.999	.000
initial_antithrombotics	-18.322	40193.168	.000	1	1.000	.000
Constant	-9.042	65978.030	.000	1	1.000	.000

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Η συχνότητα των αιμορραγικών επιπλοκών κατά τη νοσηλεία ασθενών με ΠΕ δεν είναι γνωστή στην Ελλάδα. Στην παρούσα έρευνα για πρώτη φορά μελετήθηκαν αναδρομικά 326 ασθενείς

με ΠΕ υπό αντιπηκτική θεραπεία που νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας αναφορικά με τη συχνότητα των αιμορραγικών επιπλοκών που εμφάνισαν. Το άρρεν φύλο υπερείχε μεταξύ των νοσηλευομένων. Ωστόσο, το 8.9% των νοσηλευόμενων ασθενών δεν ανέφερε κάποια συνυπάρχουσα συννοσηρότητα και δεν ελάμβανε προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Από αυτούς, στο 61.1% των αντρών ανιχνεύθηκαν ισχυροί προδιαθεσικοί παράγοντες όπως η πρόσφατη μείζονα χειρουργική επέμβαση, ενώ στο 72.3% των γυναικών οι αντίστοιχοι παράγοντες ήταν τα κατάγματα και η περίοδος λοχειάς. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός της καθυστερημένης διάγνωσης της ΠΕ.

Η βαθμολογία CHA2DS2-VASc δεν λαμβάνει υπόψη τα επεισόδια ΠΕ στην κλινική πράξη. Από την άλλη πλευρά, κάθε ένα από τα στοιχεία της βαθμολογίας CHA2DS2-VASc έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΠΕ.

Αναφέρεται η διαγνωστική χρησιμότητα του CHA2DS2-VASc, ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ασυμπτωματικής ΠΕ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση κατάλυσης κολπικής μαρμαρυγής¹³. Μένει να προσδιοριστεί εάν η βαθμολογία CHA2DS2-VASc, ελλείψει συνυπάρχουσας κολπικής μαρμαρυγής, μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο ΠΕ ή την πρόγνωση σε ασθενείς με ΠΕ. Μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη πρότεινε ότι οι υψηλότερες τιμές CHA2DS2-VASc score θα μπορούσαν να προβλέψουν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς με ΠΕ και φλεβοκομβικό ρυθμό, με 17 φορές αυξημένο κίνδυνο σε όσους είχαν βαθμολογία μεγαλύτερη από 4, σε σύγκριση με βαθμολογία 0¹⁴. Η διαγνωστική χρησιμότητα και η προγνωστική αξία αυτής της βαθμολογίας για την εκτίμηση του κινδύνου ΠΕ καθορίστηκε σε έρευνα 73.541 ασθενών με ΚΜ, 158 από τους οποίους ανέπτυξαν ΠΕ, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η ΠΕ σχετίζεται θετικά με τη βαθμολογία CHA2DS2-VASc score.¹⁵ Σύμφωνα με έρευνα που μελέτησε τη συσχέτιση του CHA2DS2-VASc και της παρουσίας δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας επί εδάφους ΠΕ, η βαθμολογία CHA2DS2-VASc ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των κλινικών υποομάδων (μαζική, υπομαζική) σε ασθενείς με οξεία ΠΕ και καθόρισε ότι η βαθμολογία CHA2DS2-VASc ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας σε αυτούς τους ασθενείς, με 70% ευαισθησία και 50% ειδικότητα¹². Στην παρούσα μελέτη το 54% των ασθενών είχε βαθμολογία CHA2DS2-VASc ≥ 3 , εκ των οποίων το 23,9% παρουσίασε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε όλους τους τύπους καρκίνου ο κίνδυνος για ΦΘΕΝ αυξάνεται 7 φορές, ενώ σε ορισμένες κακοήθειες, ο κίνδυνος για ΦΘΕΝ μπορεί να αυξηθεί έως και 28 φορές¹⁶. Η νεοπλασία προέρχεται από τις εκκρίσεις ουσιών από τον όγκο που έχουν προθρομβωτική δράση, όπως προσκολλητικά μόρια που ενεργοποιούν τα μακροφάγα και τα αιμοπετάλια¹⁷. Στην παρούσα μελέτη, έγινε πρωτοδιάγνωση καρκίνου σε 2.8% του συνόλου των εισαγωγών, με την ΠΕ να είναι ουσιαστικά η πρώτη εκδήλωση της κακοήθειας. Συνήθως, ο καρκίνος διαγιγνώσκεται τους πρώτους μήνες μετά

από επεισόδιο ΦΘΕΝ με συνολικό ποσοστό επίπτωσης 4.1% σε 1 μήνα και 6.3% σε 1 έτος¹⁸. Σε έρευνα που μελέτησε 526 ασθενείς με μη προκλητή ΦΘΕΝ, στο 2.5% έγινε πρωτοδιάγνωση καρκίνου και συνολικά 4.94% του συγκεκριμένου πληθυσμού διαγνώστηκε με κακοήθεια μέσα σε ένα έτος παρακολούθησης. Στη συγκεκριμένη έρευνα, η ηλικία των 60 ετών και άνω, το κάπνισμα και η συμπτωματική ΠΕ συνδέθηκαν όλα με την παρουσία κακοήθειας κατά την έναρξη ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης¹⁹.

Στην παρούσα μελέτη, το 3.1% των ασθενών έπασχε από Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ), νόσος που συνδέεται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο λόγω της δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων και της παρουσίας ουραιμικών τοξινών στο αίμα, που επηρεάζουν αρνητικά την πρωτογενή αιμόσταση²⁰. Επίσης, οι ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΧΝΑ έχουν υψηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου από εκείνους με ήπια έως μη ΧΝΑ σε διάστημα 12 μηνών μετά τη διάγνωση με ΦΘΕΝ, παρά τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας²¹. Στην παρούσα μελέτη οι άντρες είχαν υψηλότερες αν και μη στατιστικά σημαντικές τιμές κρεατινής συγκριτικά με τις γυναίκες.

Σχετικά με την ουραιμία, φαίνεται ότι αντανακλά μια κατάσταση υποάρδευσης. Η blood urea nitrogen (BUN) θα μπορούσε να είναι ένας καλός δείκτης για τη νεφρική υπολειτουργία ως αποτέλεσμα της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, επί εδάφους ΠΕ. Το αυξημένο επίπεδο BUN κατά την εισαγωγή, διαπιστώθηκε ότι ήταν προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας από όλα τα αίτια στο νοσοκομείο²². Ο έλεγχος BUN είναι συνήθως μέρος του βασικού μεταβολικού πίνακα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό ασθενών υψηλού κινδύνου με ΠΕ. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η τιμή BUN > 34.5 mg/dL ήταν η βέλτιστη για την πρόβλεψη του ποσοστού θνησιμότητας εντός νοσοκομείου με ευαισθησία 85% και ειδικότητα 91%²³.

Σε περιπτώσεις που ο κίνδυνος για εμφάνιση αιμορραγίας δεν μπορεί να προσδιοριστεί, τιμές ουρίας υψηλότερες από 35 mg/dL προβλέπουν αιμορραγία του ανώτερου πεπτικού με μεγάλη πιθανότητα. Μελέτη ανέδειξε ότι ο λόγος BUN/Cr είναι υψηλότερος σε ασθενείς με αιμορραγία ανώτερου πεπτικού σε σύγκριση με εκείνους που αιμορραγούν στο κατώτερο πεπτικό. Το επίπεδο του BUN στο αίμα αυξάνεται μετά την πέψη ενός υψηλού όγκου αίματος ή πρωτεΐνης στο πεπτικό σύστημα. Η πηγή της ογκώδους γαστρεντερικής αιμορραγίας είναι στην πλειονότητά τους πάνω από τον σύνδεσμο treitz και ως εκ τούτου, το αίμα έχει περισσότερο χρόνο για απορρόφηση και καταβολισμό στο πεπτικό σύστημα²⁴. Στην παρούσα μελέτη, ουραιμία παρουσίαζε το 19.9% (65) του συνόλου των ασθενών, εκ των οποίων το 21.5% (14) παρουσίαζε και αιμορραγική επιπλοκή.

Στην παρούσα έρευνα 1.5% των ασθενών είχε άσθμα και 4.3% ΧΑΠ. Σχετικά με το άσθμα, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι αυξάνει τον κίνδυνο για ΠΕ. Ο κίνδυνος θρομβοεμβολής αυξάνεται με το πρόσφατο ιστορικό διάγνωσης άσθματος, ενώ οι ασθματικοί ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ΠΕ σε όλες τις ηλικιακές ομάδες συγκριτικά με τα μη ασθματικά άτομα, ο οποίος

αυξάνεται ακόμη περισσότερο με την αύξηση της ηλικίας και τη βαρύτητα της αναπνευστικής νόσου²⁵. Οι ασθενείς με άσθμα και ΠΕ έχει φανεί πως έχουν ν μεγαλύτερη περίοδο νοσηλείας και παραμονή σε ΜΕΘ, ενώ καταγράφεται 9 ή 3.5 φορές αυξημένος κίνδυνος για ΠΕ σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα ή ήπιο έως μέτριο άσθμα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, αντίστοιχα²⁵.

Οι ασθενείς με κακή πνευμονική λειτουργία διατρέχουν αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο, ιδιαίτερα όμως οι ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ. Η ΧΑΠ, ακόμη και σε σταθερή φάση, θεωρείται ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ΠΕ²⁵, ενώ μία μετα-ανάλυση βρήκε εκτιμώμενο επιπολασμό για ΠΕ στο 19.9% μεταξύ ασθενών που χρειάστηκαν ή όχι νοσηλεία, προτείνοντας ότι ένας από τους τέσσερις ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ που χρειάζονται νοσηλεία, μπορεί να έχει ΠΕ²⁶. Υπάρχουν πλέον δεδομένα που επιβεβαιώνουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ΦΘΕΝ και σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), υπέρτασης, χαμηλής HDL χοληστερόλης και υψηλών τριγλυκεριδίων²⁷. Ο ΣΔ εμφανίζεται στο 12.2% των ασθενών. Από κλινικής άποψης, οι ασθενείς με ΠΕ που πάσχουν από ΣΔ έχουν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από εκείνους που δεν πάσχουν από ΣΔ και, ως εκ τούτου, μπορεί ενδεχομένως να ωφεληθούν από μια πιο εντατική παρακολούθηση τόσο στο νοσοκομείο όσο και μετά την έξοδο, ενώ φαίνεται ο διαγνωσμένος ΣΔ και τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης αυξάνουν τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής²⁸. Επίσης, μελέτη σε ασιατικό πληθυσμό αναγνωρίζει τον ΣΔ τύπου 2 ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΕΒΦΘ και ΠΕ²⁹

Το 25.2% των ασθενών είχε προηγούμενο ιστορικό θρόμβωσης. Η εντόπιση και εκδήλωση της θρόμβωσης έχουν ιδιαίτερη προγνωστική αξία για τον κίνδυνο επαναθρόμβωσης. Σε μετα-ανάλυση ασθενών με ΠΕ ή/και ΕΒΦΘ, τα ποσοστά επαναθρόμβωσης ήταν 22% για την ΠΕ και 26.4% για την ΕΒΦΘ. Ο κίνδυνος νέας ΠΕ ήταν 3.1 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτωματική ΠΕ από ό,τι σε ασθενείς με εγγύς ΕΒΦΘ. Οι ασθενείς με εγγύς ΕΒΦΘ είχαν 4.8 φορές μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής από εκείνους με περιφερική ΕΒΦΘ³⁰. Ο κίνδυνος θανατηφόρου ΠΕ είναι δύο έως τέσσερις φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με συμπτωματική ΠΕ σε σύγκριση με ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτωματική ΕΒΦΘ. Προηγούμενες μελέτες υποστηρίζουν ότι το 75% των υποτροπών αφορά νέες ΠΕ σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρώτο επεισόδιο ΠΕ. Από την άλλη πλευρά, μόνο το 20% των ασθενών με ΕΒΦΘ παρουσιάζουν υποτροπιάζουσα ΠΕ.³¹

Το 17.2% του πληθυσμού ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακά χωρίς διαφορά αναφορικά με το φύλο, εκ των οποίων το 21.4% εμφάνισε αιμορραγική επιπλοκή. Ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία λόγω προηγούμενης αρτηριακής νόσου μπορεί να παρουσιάσει ΦΘΕΝ. Δεδομένου ότι η ΦΘΕΝ πρέπει να αντιμετωπίζεται με αντιπηκτικά, η ταυτόχρονη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι 1 στους 3 τέτοιους ασθενείς συνέχισε και τις δύο θεραπείες και ότι αυτή η προσέγγιση δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, υποτροπής ΦΘΕΝ, ισχαιμικών επεισοδίων ή θανάτου.

9.2% του πληθυσμού είχε ιστορικό θρομβοφιλίας. Οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου προδιαθέτουν για θρομβοφιλία και παίζουν τον σημαντικότερο αιτιοπαθογόνο ρόλο στη ΦΘΕΝ σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών³². Τουλάχιστον ένας κληρονομικός παράγοντας κινδύνου θα μπορούσε να βρεθεί στις μισές περίπου περιπτώσεις με ένα πρώτο επεισόδιο ιδιοπαθούς ΦΘΕΝ. Στην παρούσα μελέτη, το 64.2% επί του συνόλου των ασθενών με θετικό έλεγχο θρομβοφιλίας, ήταν κάτω των 50 ετών, χωρίς να διευκρινίζεται στο ιστορικό αν υπάρχει κληρονομική προδιάθεση ΦΘΕΝ, η οποία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα φλεβικής θρόμβωσης. Ωστόσο, οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με μη προκλητή ΠΕ και στους δεν ανιχνεύθηκε γνωστό θρομβοφιλικό γονίδιο ή παράγοντας, αφού αποκλειστεί η κακοήθεια, θεωρούνται εξ ορισμού θρομβοφιλικοί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής³³.

Το πρώτο φαινόμενο της οξείας ΠΕ είναι η αγγειακή απόφραξη. Προκαλεί τοπική αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης με αποτέλεσμα την ετερογένεια της πνευμονικής αιμάτωσης, με ορισμένες περιοχές υποαιμάτωσης στο κυψελιδικό δίκτυο και άλλες με υπεραιμάτωση, με συνέπεια να υπάρξει ανισορροπία στη σχέση αερισμού και αιμάτωσης, προκαλώντας υποξαιμία, ταχυπνοία και, κατά συνέπεια, υποκαπνία³⁴. Το έμβολο προκαλεί αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, οι οποίες σε συνδυασμό την υποξαιμία, αυξάνουν το μεταφόρτιο, με αποτέλεσμα τη διάταση και ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας. Η υποξαιμία και η υποκαπνία δεν έχουν διαγνωστικό ρόλο αλλά αποτελούν σημαντικά σημεία βαρύτητας της ΠΕ, καθώς συνδέονται με τη δεξιά δυσλειτουργία της καρδιάς³⁵. Σχετικά με το BNP (B-type natriuretic peptide) μετα-ανάλυση δείχνει ότι τα αυξημένα επίπεδα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας στην ΠΕ. Μεταξύ των ασθενών με αυξημένα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου, τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης βρέθηκαν επίσης να αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη νοσηρότητας και θνησιμότητας στην ΠΕ³⁶. Αντίθετα, οι ασθενείς με αρνητικό BNP και τροπονίνη ήταν σε πολύ χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών. Στην παρούσα μελέτη, το 76.9% των καταγεγραμμένων τιμών του BNP συσχετίζεται με δεξιά καρδιακή δυσλειτουργία.

Η εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας ένας ασθενής να έχει ΠΕ, γίνεται με τους κλινικούς προβλεπτικούς δείκτες Revised Geneva Score και Wells Score. Και οι δυο βαθμολογίες καταλήγουν σε τρεις κατηγορίες κλινικής πιθανότητας για ΠΕ: χαμηλής, ενδιάμεσης και υψηλής και αποτυπώνονται στον **Πίνακα 8**. Σύμφωνα με τα στοιχεία του πίνακα, το ενδιάμεσο και υψηλό Wells Score συγκεντρώνει το 89.8% του συνόλου των αιμορραγιών και το 88.9% του συνόλου των μείζονων αιμορραγιών, γεγονός που δείχνει συσχέτιση της υψηλής βαθμολογίας με την εμφάνιση ενδονοσοκομειακής αιμορραγίας.

Πίνακας 8: κλινικοί προβλεπτικοί δείκτες και συσχέτιση με τις αιμορραγίες

Revised Geneva Score

Κλινική Πιθανότητα	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου των αιμορραγιών	Ποσοστό επί του συνόλου των μείζονων αιμορραγιών
Χαμηλή (0-3)	51,8%	53,1%	55,6%
Ενδιάμεση (4-10)	37,1%	42,9%	33,3%
Υψηλή (≥11)	11,1%	4%	11,1%
Wells Score			
Κλινική Πιθανότητα	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου των αιμορραγιών	Ποσοστό επί του συνόλου των μείζονων αιμορραγιών
Χαμηλή (0-1)	14,4%	10,2%	11,1%
Ενδιάμεση (2-6)	54,9%	51%	66,7%
Υψηλή (≥7)	30,7%	38,8%	22,2%

Οι βαθμολογίες αυτές βελτιώνουν την προβλεπτική τους αξία για ΠΕ, όταν αξιολογούνται σε συνδυασμό με τις τιμές των Δ-Διμερών. Δεν είναι υψηλής ειδικότητας μέθοδος για ΠΕ, ωστόσο έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία όταν μετρώνται με υψηλής ευαισθησίας μέθοδο και ο προβλεπτικός δείκτης είναι χαμηλής κλινικής πιθανότητας για ΠΕ³⁷. Στην παρούσα μελέτη έχουν καταγραφεί Δ-Διμερή κατά την εισαγωγή σε 195 ασθενείς, ενώ δε βρέθηκαν δεδομένα στους υπόλοιπους. Η χαμηλότερη τιμή ήταν 119μg/L και η υψηλότερη 6941μg/L. Η τιμή των Δ-Διμερών έχει καταγραφεί στο 66.7% των περιστατικών που εμφάνισαν μείζονα αιμορραγία και προκύπτει ότι 83.3% αυτών, είχε τιμή >1000 μg/L. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία δεν αναφέρονται τα Δ-Διμερή ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αιμορραγίας.

Οι ασθενείς που είναι χαμηλού κινδύνου μπορούν να λάβουν DOACs και συγκεκριμένα Rivaroxaban ή Apixaban ως αρχική θεραπεία. Το Rivaroxaban και το apixaban μπορούν να ξεκινήσουν σε υψηλότερη δόση έναρξης, χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ηπαρίνη. Τα DOAC έχουν πολλά πλεονεκτήματα έναντι του VKA: καμία απαίτηση για τακτική παρακολούθηση, ελάχιστη αλληλεπίδραση τροφίμων και φαρμάκων και χορήγηση σταθερής δόσης. Το πρόσθετο πλεονέκτημα των DOAC είναι μια παρόμοια ταχεία έναρξη δράσης με τις XMBH, με χορήγηση από το στόμα. Επιπλέον, αποδείχθηκε ότι τα DOACS έχουν χαμηλότερη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες που οφείλεται κυρίως στη μείωση των θανατηφόρων ενδοκρανιακών αιμορραγιών. Ωστόσο, μόνο το rivaroxaban και το apixaban έχουν εγκριθεί για αρχική θεραπεία της ΠΕ, καθώς το dabigatran και το edoxaban απαιτούν και τα δύο την αρχική θεραπεία των LMWH για αρκετές ημέρες³⁸.

Σχετικά με την αρχική αντιπηκτική αγωγή των νοσηλεύμενων που εμφάνισαν αιμορραγική επιπλοκή, διαπιστώθηκαν τα ακόλουθα: το 4.1% (2) έλαβε DOACs, και επεπλάκη με ένα μείζον και ένα ελάσσον αιμορραγικό επεισόδιο. Το 71.4% (35) του πληθυσμού έλαβε XMBH, και επεπλάκη με

6 μείζονα και 29 ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια. Το 20.4% (10) έλαβε Fondaparinux και επεπλάκη μόνο με ελάσσονα επεισόδια αιμορραγίας, ενώ καταγράφεται ένα περιστατικό με χορήγηση κλασικής ηπαρίνης και ένα περιστατικό χωρίς πληροφορίες φαρμακευτικής αγωγής που επεπλάκησαν με μείζονα αιμορραγία.

Στα περιστατικά που εμφάνισαν μείζονα αιμορραγία και έλαβαν XMBH, είχε χορηγηθεί Ναδροπαρίνη στο 83.3% (5) του συνόλου. Μελέτη έδειξε ότι σε ασθενείς με ΕΒΦΘ, η δοσολογία της ναδροπαρίνης δύο φορές ημερησίως σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά 1.77 φορές μεγαλύτερο σε σύγκριση με τη χορήγησή της μία φορά ημερησίως (η fraxiparine δε χρησιμοποιείται απαξ στην ΠΕ).³⁹

Το Fondaparinux δεν οδήγησε σε μείζονα αιμορραγία στον υπό εξέταση πληθυσμό, ενώ μελέτες που το έχουν συγκρίνει με την ενοξαπαρίνη έδειξαν ότι το ποσοστό μείζονος αιμορραγίας στις 9 ημέρες είναι σημαντικά χαμηλότερο με το Fondaparinux παρά με την ενοξαπαρίνη⁴⁰.

Η ριβαροξαμπάνη στον υπο εξέταση πληθυσμό οδήγησε σε μείζον αιμορραγικό επεισόδιο γαστρορραγίας. Οι ασθενείς υπόαγωγή με NOACs λόγω θρομβοεμβολικού επεισοδίου έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας του γαστρεντερικού, ενώ είναι πιο πιθανή η αιμορραγία γαστρεντερικού όταν χορηγείται ριβαροξαμπάνη σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας, με προηγηθέν ιστορικό γαστρορραγίας, χρήση ασπιρίνης, διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 90 mmHg, ήπια αναιμία κατά την έναρξη, χαμηλή κάθαρση κρεατινίνης και σε άρρεν φύλο⁴¹.

88.9% των περιστατικών με μείζονα αιμορραγία είχαν τουλάχιστον μία συννοσηρότητα, ενώ το 55.6% διαγνώστηκε με ΕΒΦΘ. Το ιστορικό θρόμβωσης επιβεβαιώνει ότι τα περισσότερα περιστατικά ΠΕ προέρχονται από ΕΒΦΘ των κάτω άκρων και περίπου το 50% των περιστατικών αυτών μπορεί να οδηγήσει σε ασυμπτωματική ΠΕ⁴².

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνδέουν το υψηλό Wells score με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη νοσηλεία. Στην παρούσα μελέτη, υπήρξε ωστόσο θετική συσχέτιση του Wells score ≥ 7 με την εμφάνιση ενδονοσοκομειακής αιμορραγίας, χωρίς ωστόσο να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης ενδονοσοκομειακής αιμορραγίας στο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης που εφαρμόστηκε.

Η αιμόπτυση, ως αιμορραγική επιπλοκή οφείλεται σε πνευμονικό έμφρακτο και μπορεί να παρατηρηθεί σε έως και 20% των ασθενών με ΠΕ. Η αιμόπτυση στη ρύθμιση της ΠΕ δεν είναι απόλυτη ένδειξη για τη διακοπή της χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής⁴³.

Αξιοσημείωτη είναι επίσης η διαφορά που παρατηρείται στο μέσο όρο ημερών νοσηλείας, ανάμεσα στα αιμορραγικά και μη αιμορραγικά περιστατικά. Στα πρώτα ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας διαμορφώνεται στις 10.7 ημέρες, ενώ στα δεύτερα στις 7.4 ημέρες, αυξάνοντας τον κίνδυνο ενδονοσοκομειακής λοίμωξης και το κόστος νοσηλείας.

Σημαντικοί περιορισμοί της μελέτης θα πρέπει να αναφερθούν. Καταρχήν, ο αναδρομικός χαρακτήρας της μελέτης περιόρισε τη δυνατότητα ανίχνευσης και αλληλεπίδρασης με τους ασθενείς, ώστε να εξεταστούν περαιτέρω λεπτομέρειες της νοσηλείας τους. Επίσης, τα δεδομένα έχουν ληφθεί από καταγεγραμμένους φακέλους, επομένως ενδέχεται κάποιες πληροφορίες να μην έχουν καταγραφεί σωστά. Από την άλλη πλευρά η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που καταγράφει τη συχνότητα αιμορραγικών επιπλοκών σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΠΕ υπό αντιπηκτική αγωγή στην Ελλάδα, σε μεγάλο δείγμα ασθενών απότοκο πολυετούς ηλεκτρονικής καταχώρησης. Η διερεύνηση του ίδιου ερωτήματος προοπτικά αποτελεί αντικείμενο μελλοντικής έρευνας.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν 326 ασθενείς περιστατικά με διάγνωση ΠΕ. Το άρρεν φύλο υπερείχε. 8.9% του συνόλου δεν ανέφερε κάποια συνυπάρχουσα νόσο αλλά εμφάνιζε ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες για ΠΕ. Από την ανάλυση του ιστορικού των ασθενών με πρόσφατο χειρουργείο ή/και κάταγμα που παρουσίαζαν ΠΕ, παρατηρήθηκε ότι τα συμπτώματα τα οποία ήταν κυρίως πυρετός και δύσπνοια εμφανίζονται μέχρι και 30 ημέρες πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο, και λανθασμένα αντιμετωπιζόνταν αρχικά με χορήγηση αντιβιοτικής και αντιπυρετικής αγωγής. Το 25.2% των ασθενών είχε προηγούμενο ιστορικό θρόμβωσης, εκ των οποίων το 21.1% παρουσίασε επεισόδιο αιμορραγίας κατά τη νοσηλεία. 9.2% του μελετούμενου πληθυσμού είχε ιστορικό θρομβοφιλίας. Το 17.2% του πληθυσμού ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακά χωρίς διαφορά αναφορικά με το φύλο, εκ των οποίων το 21.4% εμφάνισε αιμορραγική επιπλοκή. Στην παρούσα μελέτη, πρωτοδιάγνωση καρκίνου έγινε σε 2.8% του συνόλου των εισαγωγών, με την ΠΕ να είναι ουσιαστικά η πρώτη εκδήλωση της κακοήθειας.

Το 3.3% του πληθυσμού εμφάνιζε θρομβοπενία κατά την εισαγωγή. Το 10% κατά την πορεία της νοσηλείας επεπλάκει με θρομβοπενία κατά τη νοσηλεία. Το 3.3% είχε παράταση του INR >1.50. Το 3,1% των ασθενών έπασχε από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Ουραιμία παρουσίαζε το 19,9% του συνόλου των ασθενών, εκ των οποίων το 21,5% παρουσίαζε αιμορραγική επιπλοκή. Το 99.4% έλαβαν ΧΜΒΗ ως αντιπηκτική θεραπεία. Το 74.7% εξ αυτών έλαβε ΧΜΒΗ 12ώρης δράσης και το υπόλοιπο μονήρη δόση ημερησίως. 51.8% του πληθυσμού μετέβη σε DOACs, αγωγή με την οποία και εξήλθε, ενώ το υπόλοιπο 5.5% μετέβη από το ένα είδος ΧΜΒΗ σε άλλο. Σε 30 περιστατικά έγινε μετάβαση από 12ώρης σε 24ωρης δράσης ΧΜΒΗ, ενώ έχει καταγραφεί μόνο ένα περιστατικό μετάβασης από 24ωρη σε 12ωρη δράση. Υπήρξε μόνο ένα περιστατικό που λόγω γαστρορραγίας μετέβη από DOAC σε ΧΜΒΗ. Οι ασθενείς έλαβαν συχνότερα ριβαροξαμπάνη (75%), και λιγότερο συχνά νταμπινταγκράνη (12.5%) και απιξαμπάνη (12.5%). Το 15% των νοσηλευμένων της μελέτης εμφάνισαν επεισόδιο αιμορραγίας, χωρίς διαφορά σε σχέση με το φύλο. Το 18.4% εξ αυτών εμφάνισε

επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας, χωρίς διαφορά ως προς το φύλο. Οι μείζονες αιμορραγίες ήταν σημαντικά λιγότερες συγκριτικά με τις ελάσσονες (29.8% vs. 70.2%, $p=0.001$). Η μέση διάρκεια αιμορραγίας ήταν 3 ± 2 ημέρες.

Οι αιμορραγίες στην πλειονότητά τους ήταν ελάσσονες, ενώ δεν κατεγράφη αιμορραγία που να οδήγησε στο θάνατο. Τα περιστατικά με πνευμονική εμβολή χωρίς συννοσηρότητα συνδέθηκαν με ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες. 16.2% των ασθενών με αιμορραγική επιπλοκή (2.1% του συνόλου) είχαν την ανάγκη μετάγγισης. Οι ασθενείς που μεταγγίστηκαν ήταν ασθενείς με μείζονα αιμορραγία. Το 2.1% των ασθενών με μείζονα αιμορραγική επιπλοκή (0.3% του συνόλου) είχαν την ανάγκη μεταφοράς σε ΜΕΘ λόγω της αιμορραγικής επιπλοκής. Από τους 49 ασθενείς με αιμορραγικό συμβάν, ο ένας ενεπλάκη με θρομβωτικό επεισόδιο (2.1%). Το 4.2% των ασθενών με αιμορραγική επιπλοκή αναγκάστηκε να διακόψει την αντιπηκτική θεραπεία με παράλειψη δόσεων και το 19.1% να την τροποποιήσει σε ΧΜΒΗ 12ωρης δράσης, ιδίως ενοξαπαρίνη. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 8 ± 5 ημέρες. Από τους ασθενείς της μελέτης τον 5,2% κατέληξε σε θάνατο. Κανένας θάνατος δεν αποδόθηκε σε αιμορραγική επιπλοκή στο καταγραφόμενο δείγμα. Δεν προέκυψε ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης αιμορραγικού συμβάντος, διαπιστώθηκε όμως συσχέτιση του υψηλού Wells Score και της εμφάνισης αιμορραγίας. Η ανίχνευση πιθανών προβλεπτικών παραγόντων για την εμφάνιση ενδονοσοκομειακής αιμορραγίας σε ασθενείς με ΠΕ απαιτεί τη διενέργεια μεγαλύτερου μεγέθους, πολυκεντρικών, προοπτικών μελετών.

Βιβλιογραφία

- [1] Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774–82.
- [2] Limbrey R, Howard L. Developments in the management and treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir Rev.* 2015 Sep;24(137):484-97. doi: 10.1183/16000617.00006614. PMID: 26324810.
- [3] Kotsiou OS, Karadontas V, Daniil Z, Zakynthinos E, Gourgoulianis K. Transcutaneous carbon dioxide monitoring as a predictive tool for all-cause 6-month mortality after acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med* 2019 Oct;68:44-50. doi: 10.1016/j.ejim.2019.07.030. Epub 2019 Aug 12.
- [4] Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756–64.

- [5] Motte S, Melot C, Di Pierdomenico L, Martins D, Leclercq P, Pirson M. Predictors of costs from the hospital perspective of primary pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2016;47(1):203-211. doi: 10.1183/13993003.00281-2015 [doi].
- [6] Van Es J, den Exter PL, Kaptein AA, et al. Quality of life after pulmonary embolism as assessed with SF-36 and PEmb-QoL. *Thromb Res*. 2013;132(5):500-505. doi: 10.1016/j.thromres.2013.06.016 [doi].
- [7] Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ; DVT FREE Steering Committee. Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein thrombosis patients. *Thromb Haemost* 2005;93(03):494-498.
- [8] Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM(2018) Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. *Semin Intervent Radiol* 35:92-98
- [9] Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, Doherty JU, Birtcher KK, Cuker A, Davidson BL, Giugliano RP, Granger CB, Jaffer AK, Mehta BH, Nutescu E, Williams KA. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 7;65(13):1340-1360. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.049. PMID: 25835447.
- [10] Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Apr 29;6(4):e010324. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010324. PMID: 27130162; PMCID: PMC4854007.
- [11] Budaj-Fidecka A, Kurzyna M, Fijałkowska A, et al. In-hospital major bleeding predicts mortality in patients with pulmonary embolism: an analysis of ZATPOL Registry data. *Int J Cardiol* 2013; 1013: 3543-9.
- [12] Gök M, Kurtul A, Harman M, Kara M, Süleymanoglu M, Ornek E. Relationship Between CHA2DS2-VASc Score and Right Ventricular Dysfunction in Patients With Acute Pulmonary Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Dec;24(9_suppl):56S-62S. doi: 10.1177/1076029618785771. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29996663; PMCID: PMC6714857.
- [13] Guler G, Can MM, Guler E, Akinci T, Sogukpinar O, Hatipoglu O, Kilicaslan F, Serebruany V. Asymptomatic Pulmonary Embolism after Ablation. *Cardiology*. 2016;134(4):426-32. doi: 10.1159/000444440. Epub 2016 Apr 29.
- [14] Onuk T, Karatas MB, Ipek G, Gungor B, Akyuz S, Canga Y, Uzun AO, Avci II, Osken A, Kasikcioglu H, Cam N. Higher CHA2DS2-vasc score is associated with increased mortality in acute pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23:631-637.
- [15] Saliba W, Rennert G. CHA2DS2-VASc score is directly associated with the risk of pulmonary embolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014;127:45-52.

- [16] Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2010 Apr 13;102 Suppl 1(Suppl 1):S2-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6605599. PMID: 20386546; PMCID: PMC3315367.
- [17] Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;117:1334–49.
- [18] H.T. Sorensen, C. Svaerke, D.K. Farkas, C.F. Christiansen, L. Pedersen, T.L. Lash, P. Prandoni, J.A. Baron, Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer, *Eur J Cancer* 48(4) (2012) 586-93.
- [19] Aurélien Delluc, Jean-Christophe Ianotto, Cécile Tromeur, Claire De Moreuil, Francis Couturaud, Karine Lacut, Emmanuelle Le Moigne, Patrick Louis, Jérémie Thereaux, Jean-Philippe Metges, Dominique Mottier , Real-world incidence of cancer following a first unprovoked venous thrombosis: Results from the EPIGETBO study. The address for the corresponding author was captured as affiliation for all authors. Please check if appropriate. *Tr*(2017), doi: 10.1016/j.thromres.2018.02.151
- [20] 11. Bhatia HS, Hsu JC, Kim RJ. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: a review of options for therapeutic anticoagulation to reduce thromboembolism risk. *Clin Cardiol*. 2018;41:1395–402.
- [21] Goto, S, Haas, S, Ageno, W, et al. Assessment of outcomes among patients with venous thromboembolism with and without chronic kidney disease. *JAMA Netw Open* 2020; 3(10): e2022886.
- [22] Cosmi B. Management of idiopathic venous thromboembolism. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2016;14:1371–1384. doi: 10.1080/14779072.2016.1248406.
- [23] Tatlisu Mustafa A, Kaya Adnan, Keskin Muhammed, Avsar Sahin, Bozbay Mehmet, Tatlisu Kiyem, Eren Mehmet, The association of blood urea nitrogen levels with mortality in acute pulmonary embolism, *Journal of Critical Care* (2016), doi: 10.1016/j.jcrc.2016.12.019.
- [24] Zia Ziabari S M, Rimaz S, Shafaghi A, Shakiba M, Pourkazemi Z, Karimzadeh E, Amoukhteh M. Blood Urea Nitrogen toCreatinine ratio in Differentiation of Upper and Lower Gastrointestinal Bleedings; a Diagnostic Accuracy Study. *Arch Acad Emerg Med*. 2019;7(1): e30.
- [25] Keramidas, G.;Gourgoulianis, K.I.; Kotsiou, O.S. Venous Thromboembolic Disease in Chronic Inflammatory Lung Diseases: Knowns and Unknowns. *J. Clin. Med*. 2021, 10, 2061. <https://doi.org/10.3390/jcm10102061>.
- [26] Rizkallah, J.; Man, S.F.P.; Sin, D.D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009, 135, 786–793.

- [27] Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Arch Intern Med*. 2002;162:1182–1189.
- [28] Bell EJ, Selvin E, Lutsey PL, et al. Glycemia (hemoglobin A1c) and incident venous thromboembolism in the atherosclerosis risk in communities cohort study. *Vasc Med* 2013;18:245
- [29] Chung, W.-S.; Lin, C.-L.; Kao, C.-H. Diabetes increases the risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2015, 114, 812–818.
- [30] Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2436–42.
- [31] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 445–53.
- [32] Kreidy R (2014) Influence of acquired and genetic risk factors on the prevention, management, and treatment of thromboembolic disease. *Int J Vasc Med*. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/859726>.
- [33] van Langevelde K, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC (2011) Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis: results from the MEGA study. *Blood* 118(15):4239—4241.
- [34] Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002 Mar;121(3):877-905. doi: 10.1378/chest.121.3.877. PMID: 11888976.
- [35] Marshall PS, Mathews KS, Siegel MD. Diagnosis and management of life-threatening pulmonary embolism. *J Intensive Care Med*. 2011 Sep-Oct;26(5):275-94. doi: 10.1177/0885066610392658. Epub 2011 May 23. PMID: 21606060.
- [36] Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2008 Dec;34(12):2147-56. doi: 10.1007/s00134-008-1214-5. Epub 2008 Jul 15. PMID: 18626627.
- [37] Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Pulmonary embolism: update on diagnosis and management. *Med J Aust*. 2019 Jul;211(2):82-87. doi: 10.5694/mja2.50233. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31216072.
- [38] Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Pulmonary embolism: update on diagnosis and management. *Med J Aust*. 2019 Jul;211(2):82-87. doi: 10.5694/mja2.50233. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31216072.
- [39] van Rein N, Biedermann JS, van der Meer FJM, Cannegieter SC, Wiersma N, Vermaas HW, Reitsma PH, Kruip MJHA, Lijfering WM. Major bleeding risks of different low-molecular-weight

heparin agents: a cohort study in 12 934 patients treated for acute venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 1386–91.

[40] Zhang Y, Zhang M, Tan L, Pan N, Zhang L. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:41-53. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.004. Epub 2019 Mar 21. PMID: 31030756.

[41] Aitor Lanás-Gimeno & Angel Lanás (2017) Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment, *Expert Opinion on Drug Safety*, 16:6, 673-685, DOI: 10.1080/14740338.2017.1325870.

[42] Giordano, N.J.; Jansson, P.S.; Young, M.N.; Hagan, K.A.; Kabrhel, C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and NaturalHistory of Pulmonary Embolism. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2017, 20, 135–140.

[43] Essien ES, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am.* 2019 May;103(3):549-564. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.013.