



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

*“Προγνωστικοί παράγοντες πνευμονικής εμβολής.
Ο ρόλος της διαδερμικής καταγραφής διοξειδίου του άνθρακα (CO₂)”.*

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Σ. ΚΑΡΑΔΟΝΤΑΣ

Αναισθησιολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος
Λάρισα, 2020

© 2020 Βασίλειος Καραδόντας

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

***“Προγνωστικοί παράγοντες πνευμονικής εμβολής.
Ο ρόλος της διαδερμικής καταγραφής διοξειδίου του άνθρακα (CO₂)”.***

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΚΑΡΑΔΟΝΤΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1 **Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας-(Επιβλέπων)
- 2 **Δρ. Επαμεινώνδας Γ. Ζακυνθινός**, Καθηγητής Εντατικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3 **Δρ. Ζωή Δ. Δανιήλ**, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (11^η/20.05.2020 ΓΣΕΣ):

1^{ος} Εξεταστής
(επιβλέπων)

Δρ. Κωνσταντίνος **Ι. Γουργουλιάνης**
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής

Δρ. Επαμεινώνδας **Ζακυνθινός**
Καθηγητής Εντατικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής

Δρ. Ζωή **Δανιήλ**
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

4^{ος} Εξεταστής

Δρ. Ελένη **Αρναούτογλου**
Καθηγήτρια Ανασθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

5^{ος} Εξεταστής

Δρ. Δημοσθένης **Μακρής**
Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

6^{ος} Εξεταστής

Δρ. Φωτεινή **Μάλλη**
Αναπληρώτρια καθηγήτρια Νοσηλευτικής, Τμήμα
Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής

Δρ. Ιωάννης **Πανταζόπουλος**
Επίκουρος καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν ασθενείς με διάγνωση πνευμονικής εμβολής οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική.

Με την ολοκλήρωση της διατριβής, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη για τη μοναδική ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με την έρευνα, καθώς και για την υποστήριξη και την προσωπική συμβολή του σε όλα τα στάδια της διδακτορικής μου διατριβής.

Τις θερμότερες ευχαριστίες μου και την ιδιαίτερη εκτίμησή μου θα ήθελα να εκφράσω στην κ. Δανιήλ Ζωή Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και τον κ. Ζακυνθινό Επαμεινώνδα Καθηγητή Εντατικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την άογη συνεργασία και την συμπαράσταση τους κατά την διάρκεια εκπόνησης αυτής της διατριβής. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Πνευμονολόγο κ. Ουρανία Κώτσιου για την πολύτιμη συνδρομή της στην δημοσίευση της εργασίας σε επιστημονικό περιοδικό.

Η διατριβή αυτή πέραν του επιστημονικού ενδιαφέροντος μου χάρισε πολύτιμη γνώση και μου έδωσε την ευκαιρία να συνεργασθώ με ανθρώπους για τους οποίους τρέφω ιδιαίτερο σεβασμό και αγάπη. Τέλος αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου, στην οικογένειά μου και ιδιαίτερα στον αδερφό μου για την πολύτιμη υποστήριξή τους στη διεκπεραίωση αυτού του έργου.

Βασίλειος Καραδόντας

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: Βασίλειος Σ. Καραδόντας

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΝΗΣΗΣ: 08/04/1978

ΤΟΠΟΣ ΕΝΝΗΣΗΣ: Λάρισα

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ: Αγγλικά (άριστα, Test Of Interactive English TIE C1)

ΣΠΟΥΔΕΣ ΤΙΤΛΟΙ:

- 2006 Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Nis Σερβίας
Ισοτιμία και αντιστοιχία από το Διεπιστημονικό Οργανισμό Αναγνώρισης Τίτλων
Ακαδημαϊκών και Πληροφόρησης (ΔΟΑΤΑΠ): 2007, Βαθμός: «Λίαν Καλώς»
- 2013 Τίτλος Ειδικότητας Αναισθησιολογίας
- 2016 Πιστοποιητικό Επάρκειας στην Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική (ΕΠΙ)
- 2017 Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής με
τίτλο «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας» με βαθμό «Άριστα»

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Υπηρέτησα σε θέση Επικουρικού Ιατρού ειδικότητας Αναισθησιολογίας στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας (ΠΓΝΛ) με σύμβαση εργασίας ιδιωτικού δικαίου ορισμένου χρόνου από 14/07/2014 έως και 13/07/2015.
- Υπηρέτησα στην Κλινική Εντατικής Θεραπείας του ΠΓΝΛ σε έμμισθη θέση ειδικευμένου Ιατρού για εξειδίκευση στην Εντατικολογία με σύμβαση εργασίας ιδιωτικού δικαίου ορισμένου χρόνου από 21/07/2015 έως και 20/07/2017.
- Υπηρέτησα στο Γενικό Νοσοκομείο Φλώρινας, σε θέση ειδικευμένου Ιατρού ειδικότητας Αναισθησιολογίας με τον εισαγωγικό βαθμό Επιμελητή Β΄ από 15/11/2017 έως και 27/01/2019.
- Υπηρετώ στο ΕΚΑΒ Λάρισας σε θέση ειδικευμένου Ιατρού ειδικότητας Αναισθησιολογίας με τον εισαγωγικό βαθμό Επιμελητή Β΄ από 28/01/2019 έως και σήμερα.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Tsolaki V, Karvouniaris M, Manoulakas E, Kotlia P, **Karadontas V**, Fotakopoulos G, Zakyntinos E, Makris D. Intraventricular CNS treatment with Colistin-Tigecycline combination: A case series. *Journal Of Critical Care* doi:10.1016/j.jcrc.2018.07.025
- Kotsiou O, **Karadontas V**, Daniil Z, Zakyntinos E, Gourgoulialis K. Transcutaneous carbon dioxide monitoring as a predictive tool for all-cause 6-month mortality after acute pulmonary embolism. *E. Journal Of Internal Medicine* doi:10.1016/j.ejim.2019.07.030

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Tsourvakas S, Alexandropoulos C, Efstathiou C, Papachristos J, Sargiotis N, **Karadontas V**, Kampagiannis N. Humeral shaft fractures: treatment with a reamed intramedullary locking nail. 10th European Congress Of Trauma and Emergency Surgery, 13-17 May, Antalya, Turkey, 2009

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Καρακούσης Κ, Καραδόντα Α, **Καραδόντας Β**, Καραμήτσιος Κ. Στάση του πληθυσμού απέναντι στην ηπατίτιδα Β. 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής, 26 Ιανουαρίου, Λάρισα, 2006
- Καρακούσης Κ, Καραδόντα Α, **Καραδόντας Β**, Καραμήτσιος Κ. Καρδιαγγειακοί Παράγοντες Κινδύνου σε υπερτασικούς ασθενείς. 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας. 28 Ιανουαρίου, Λάρισα, 2006.

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΗΣ ΝΤΕ	12
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	14
2. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	16
2.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ	16
2.2 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	17
2.3 ΚΑΡΚΙΝΟΣ	18
2.4 ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ	18
2.5 ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ	19
2.6 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	19
2.7 ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΑΚΙΝΗΣΙΑ	19
2.8 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΑΙΤΙΑ	20
3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	22
3.1 ΠΕ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	22
3.2 ΑΝΤΑΛΛΑΓΗ ΑΕΡΙΩΝ	25
3.3 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ ΚΑΙ PFO (patent foramen ovale)	28
3.4 ΧΗΜΕΙΟΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ	29
3.5 ΔΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ (CO₂) ΚΑΙ ΠΕ	31
3.6 ΕΥΕΝΔΟΤΟΤΗΤΑ	33
4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	34
4.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	35
4.2 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΗΝ ΠΕ	38
4.3 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ	40
4.4 D – DIMER ΚΑΙ ΠΕ	42
4.5 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΠΕ	45
5. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	46
5.1 CT – ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ	46
5.2 ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΑΕΡΙΣΜΟΥ – ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ	48
5.3 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ	50
5.4 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ	52
5.5 ΔΙΑΘΩΡΑΚΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ	53
5.6 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ	55

6. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΠΕ.....	57
6.1 ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΤΗΣ ΠΕ	59
6.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ.....	62
7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΕ.....	66
7.1 ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ	66
7.2 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ (UFH, LMWH, fondaparinux, VKA)	67
7.3 ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ.....	71
7.4 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΑΙ VTE.....	75
7.5 ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	76
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	79
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	80
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	80
1.2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	81
2. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	82
3. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ PtcCO₂ ΜΕΣΩ ΤΟΥ TCM40 (SmartCal).....	85
3.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ PtcCO₂ ΜΕ ΤΗΝ PaCO₂.....	85
3.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ PtcCO₂ ΜΕ ΤΟ pH	86
3.3 ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ TCM40 (SmartCal)	87
4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	88
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	90
5.1 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ	90
5.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ	94
5.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΕΡΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ	95
5.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ	98
5.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΓΕΝΙΚΩΝ ΑΞΕΤΑΣΕΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ	99
5.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΠΗΚΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ Δ – ΔΙΜΕΡΩΝ.....	101
5.7 ΣΥΛΟΝΙΚΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ	103
5.8 ΠΟΣΟΣΤΑ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΚΛΙΝΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ.....	104
5.9 ΜΟΝΟΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ.....	106
5.9.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ	106
5.9.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΟΣΗΡΩΤΗΤΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΗΣ ΣΥΝΗΘΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ	110
5.9.3 ΣΥΣΧΕΤΗΣΗ ΤΩΝ ΑΕΡΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ.....	111
5.9.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ.....	112
5.9.5 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΓΕΝΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ...113	

5.9.6 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΠΗΚΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ Δ – ΔΙΜΕΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ.....	114
5.10. ΚΑΜΠΥΛΕΣ ROC (Receiver Operating Characteristic curve)	115
5.11 ΣΥΓΚΡΙΣΗ PaCO ₂ ΜΕ PtcCO ₂	118
5.12 ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ PtcCO ₂ ΜΕΣΩ TCM40 (SmartCal).....	119
5.12.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΤΗΣ PtcCO ₂ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ	121
5.12.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ROC ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ PtcCO ₂	122
5.13 ΠΟΛΥΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ Cox.....	124
5.14. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ PtcCO ₂ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΣΤΗΝ ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΚΑΤΕΛΗΞΕ.....	125
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	127
6.1 ΕΠΟΧΙΚΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ.....	127
6.2 ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΠΕ	127
6.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΕΡΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ	128
6.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΓΕΝΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ	129
6.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ	131
6.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ Δ – ΔΙΜΕΡΩΝ	131
6.7 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ.....	133
6.8 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ PtcCO ₂ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΠΕ.....	138
6.9 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	144
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	145
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	149

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (Venous thromboembolism-VTE), εκδηλώνεται κλινικά συνήθως ως εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (Deep Vein Thrombosis-DVT) με τον σχηματισμό θρόμβου κατά κύριο λόγο σε κεντρικά αγγεία των κάτω άκρων [1]. Αποτελεί μια κλινικά σιωπηλή κατάσταση με δυσμενή εξέλιξη όταν ο θρόμβος ή τμήμα αυτού εισέρχεται στην πνευμονική κυκλοφορία, προκαλώντας πνευμονική εμβολή (ΠΕ) [2,3]. Η συχνότητα εμφάνισης της ΠΕ στο γενικό πληθυσμό είναι μεγάλη και αποτελεί το τρίτο πιο κοινό καρδιαγγειακό σύνδρομο στις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες [4].

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΗΣ VTE

Η VTE απασχολεί τον άνθρωπο από την εποχή του 4^{ου} αιώνα π.Χ. Έχουν βρεθεί ιστορικές αναφορές όπου ο Ιπποκράτης προτείνει την συμπιεστική περιδεδση των κάτω άκρων και αποφυγή της ορθοστασίας, στην προσπάθεια να μελετήσει το φαινόμενο της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας και των άτονων ελκών των κάτω άκρων. Εφαρμοσμένη χειρουργική αντιμετώπιση των κισμών των κάτω άκρων με την τεχνική της απολίνωσης αναφέρεται για πρώτη φορά στον 6^ο αιώνα μ.Χ. ενώ στα μέσα του 16^{ου} αιώνα μ.Χ. αναφέρεται η θεραπευτική αντιμετώπιση της φλεβίτιδας του Βασιλιά της Γαλλίας (Καρόλου του Θ΄) με την τεχνική της απολίνωσης των αγγείων από τον χειρουργό Pare [5]. Οι πρώτες αναφορές για θανάτους ασθενών από φλεβίτιδα εντοπίζονται στις αρχές του 17^{ου} αιώνα μ.Χ. από τον Γάλλο χειρουργό Mareschal [6].

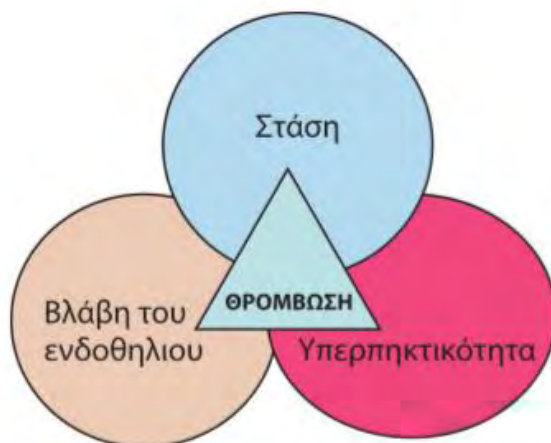
Το 1822 ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η δημοσίευση του David Daniel Davis καθηγητή Μαιευτικής στο πανεπιστήμιο του Λονδίνου, που αναφερόταν στον αιφνίδιο θάνατο τεσσάρων λεχωίδων που απεβίωσαν σε χρονικό διάστημα 30 ημερών μετά τον τοκετό με συμπτώματα δύσπνοιας, έντονου θωρακικού άλγους και οιδήματα κάτω άκρων. Από την διενέργεια νεκροψίας διαπιστώθηκε η ύπαρξη θρόμβων στο φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων, χωρίς όμως να πραγματοποιηθεί εξέταση των πνευμόνων σε κανένα εκ των τεσσάρων θανόντων [7].

Ο Rudolf Virchow ήταν ο πρώτος ερευνητής που διαπίστωσε ότι η απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας ή κλάδων αυτής, είναι αποτέλεσμα θρόμβων που προέρχονται από το φλεβικό δίκτυο της πύελου και των κάτω άκρων.

Το 1856 υποστήριξε ότι η ενδοαγγειακή θρόμβωση προκαλείται από την ύπαρξη ενός ή περισσότερων από τους παρακάτω παράγοντες:

- 1) φλεβική στάση (στάση ή μειωμένη ροή αίματος)
- 2) βλάβη αγγειακού τοιχώματος (τραυματισμός ή βλάβη ενδοθηλιακών κυττάρων)
- 3) υπερπηκτικότητα (κυρίως λόγω θρομβοφιλίας).

Αυτοί οι τρεις παράγοντες αποτέλεσαν τη τριάδα του Virchow και εμπλέκονται ακόμη και σήμερα στη μελέτη της παθοφυσιολογίας της ΠΕ και της DVT [8], (**Εικόνα 1**).



Εικόνα 1: Τριάδα του Virchow. Διατυπώθηκε από τον Rudolf Virchow το 1856.

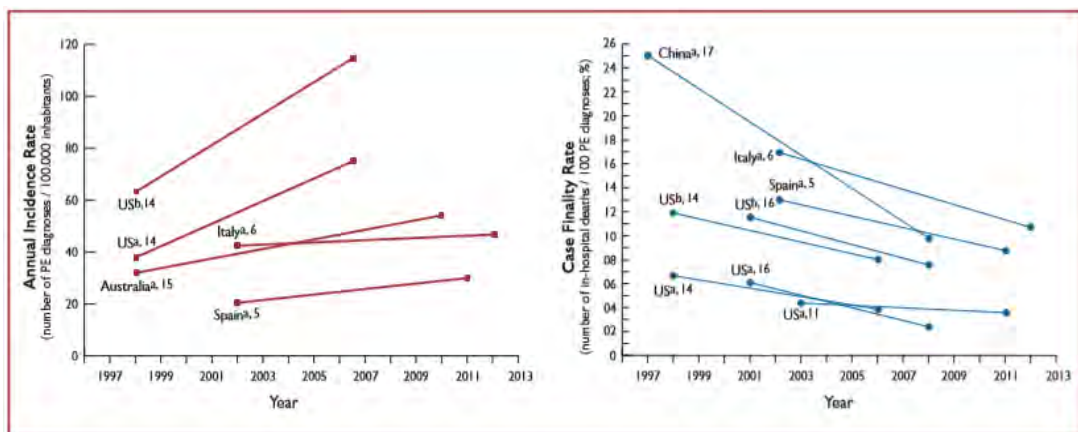
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΠΕ αποτελεί μια δυνητικά θανατηφόρο νόσο που προβληματίζει την ιατρική κοινότητα τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο εξαιτίας της ιδιαιτερότητας που παρουσιάζει στη διάγνωση της λόγω των μη ειδικών κλινικών σημείων και συμπτωμάτων, καθώς και των ποσοστών νοσηρότητας και θνησιμότητας που παραμένουν αυξημένα [9]. Αποτελεί μια από τις κύριες επιπλοκές της DVT σε ποσοστό που ξεπερνάει το 50% και καταλαμβάνει την 3^η θέση στη κατηγορία των οξύ καρδιαγγειακών συνδρόμων παγκοσμίως πίσω από το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο [4]. Σε επιδημιολογικές μελέτες, τα ποσοστά ετήσιας συχνότητας εμφάνισης της ΠΕ κυμαίνονται από 39-115 ανά 100.000 κατοίκους, ενώ για τη DVT τα ποσοστά επίπτωσης κυμαίνονται από 53-162 ανά 100.000 κατοίκους [10,11]. Στοιχεία από μελέτες επιπολασμού δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης VTE είναι σχεδόν οκταπλάσια σε άτομα ηλικίας ≥ 80 ετών σε σχέση με τον πληθυσμό που αντιστοιχεί στην ηλικία των 50 ετών [10].

Διαχρονικές μελέτες έχουν δείξει μια διαρκώς αυξανόμενη τάση στα ετήσια ποσοστά της συχνότητας της ΠΕ [11,12]. Σε συνδυασμό με τις ετήσιες νοσοκομειακές δαπάνες των κρατών της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τη πρόληψη και την αντιμετώπιση της VTE που ανέρχονται στα 8,5 δις. € καταδεικνύεται η σοβαρότητα της νόσου της ΠΕ και της DVT [12]. Στις ΗΠΑ το ποσοστό των θανάτων από ΠΕ αγγίζει τους 300.000 ασθενείς ετησίως [10]. Σε Ευρωπαϊκό επίπεδο σύμφωνα με μια μελέτη του 2004 που αφορούσε 6 Ευρωπαϊκές χώρες με συνολικό πληθυσμό 454 εκατομμύρια καταγράφηκαν πάνω από 370.000 θάνατοι [13]. Από αυτούς τους θανάτους, το 34% αντιστοιχούσε σε ασθενείς που επεβίωσαν ξαφνικά ή μέσα σε λίγες ώρες από το οξύ συμβάν, πριν καν τεθεί σε ισχύ η θεραπεία. Σε ποσοστό 59% η διάγνωση της ΠΕ πραγματοποιήθηκε μετά το θάνατο, ενώ μόλις το 7% των θανόντων διαγνώστηκε έγκαιρα [13]. Στην Ελλάδα όπου ο συνολικός πληθυσμός κυμαίνεται στα 10 εκατομμύρια περίπου, αναμένονται 20.000 νέα περιστατικά θρομβοεμβολικής νόσου ετησίως. Από αυτούς τους ασθενείς οι 10.000 αναμένεται να εκδηλώσουν τη νόσο της ΠΕ, εκ των οποίων το 60% θα έχουν κλινικά συμπτώματα και το 9% των ασθενών αναμένεται να καταλήξουν κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου [14].

Οι αναλύσεις τάσεων χρόνου στους πληθυσμούς της Ευρώπης, της Ασίας και της Βόρειας Αμερικής υποδηλώνουν ότι τα ποσοστά θνησιμότητας ασθενών με οξεία ΠΕ ενδέχεται να μειώνονται [11,12,15,16]. Η υιοθέτηση πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών μέτρων και ενδεχομένως η ορθότερη τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών, πιθανότατα έχει θετική επίδραση στη πρόγνωση της ΠΕ τα τελευταία χρόνια [17,18].

Ωστόσο, υπάρχει μια τάση υπέρβασης στη διάγνωση υποεστιακής ή ακόμη και ανύπαρκτης ΠΕ στη σύγχρονη εποχή, κάτι που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ψευδή πτώση των ποσοστών θνησιμότητας της ΠΕ [19]. Στην **Εικόνα 2** συνοψίζονται τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τις παγκόσμιες τάσεις της ΠΕ, όπου παρατηρείται η αύξηση των ποσοστών εμφάνισης της νόσου, παράλληλα με την μείωση της θνησιμότητας σε χρονικό διάστημα 15 ετών. Στα παιδιά, σύμφωνα με μελέτες η ετήσια επίπτωση της VTE κυμαίνεται μεταξύ 53-57 ανά 100.000 νοσηλευμένων ασθενών [20,21] και μεταξύ 1,4-1,9 ανά 100.000 στο γενικό πληθυσμό [22,23].



Εικόνα 2: Οι τάσεις των ετήσιων ποσοστών εμφάνισης ΠΕ(αριστερά) και των ποσοστών θνησιμότητας ασθενών από ΠΕ(δεξιά) ανά τον κόσμο.US=United States. ^aΗ ΠΕ ως κύρια διάγνωση. ^bΟποιαδήποτε καταγραφή ΠΕ. (από ESC European Heart Journal (2019) 00, 1-61).

2. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση της VTE αποτελούν ένα σύνολο περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων και μπορούν να καθορίσουν τον κίνδυνο που διατρέχει ένας ασθενής, ανάλογα με την βαρύτητα και τον αριθμό των παραγόντων που εκδηλώνεται, (Πίνακας 1). Στους παράγοντες υψηλού κινδύνου για VTE ανήκουν: οι μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις (επεμβάσεις μετά από κατάγματα κάτω άκρων, ολικής αρθροπλαστικής γόνατος και ισχίου, μείζονες επεμβάσεις γενικής χειρουργικής), οι βαριές κακώσεις σε πολυτραυματία (όπως οι τραυματικές κακώσεις νωτιαίου μυελού), το ατομικό ιστορικό προηγηθείσας VTE, το έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς και η νοσοκομειακή περίθαλψη για καρδιακή ανεπάρκεια ή κολπική μαρμαρυγή και κολπικό πρερυγισμό (το προηγούμενο 3μηνο) [28,29].

2.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Η συσχέτιση των χειρουργικών επεμβάσεων με την εμφάνιση της VTE ισχυροποιείται από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς που απεβίωσαν μετεγχειρητικά, όπου το 10% των ασθενών αυτών είχαν εμφανίσει VTE μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις [24]. Μεταγενέστερες μελέτες απέδειξαν ότι η υπερπηκτικότητα του αίματος που εκδηλώνεται κατά την διάρκεια των επεμβάσεων αυτών, λόγω της διαταραχής πήξεως μετά την απελευθέρωση θρομβοπλαστικής αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης VTE [25,26]. Έχει βρεθεί ότι το 25% των περιπτώσεων ΠΕ εμφανίζονται 15-30 ημέρες μετά το χειρουργείο και το 15% μετά την 30^η ημέρα. Η 18^η μετεγχειρητική ημέρα παρουσιάζει τον μεγαλύτερο βαθμό κινδύνου [27].

2.2 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το θετικό οικογενειακό ιστορικό αποτελεί επιβεβαιωμένο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης VTE ανεξάρτητα από την παρουσία γνωστών θρομβοφιλικών ανωμαλιών [51,52,53]. Η κληρονομική ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης (AT), της πρωτεΐνης C (PC) και της πρωτεΐνης S (PS) ήταν οι πρώτες κληρονομικές ανωμαλίες που ενοχοποιήθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για τη DVT [46]. Αργότερα αναγνωρίστηκαν δύο μεταλλάξεις γονιδίων ως πρόσθετες αιτίες υπερπηκτικότητας, η πρώτη είναι μετάλλαξη του παράγοντα V-Leiden (FVL) που είναι ανθεκτική στην αντιπηκτική δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, και η δεύτερη είναι η μετάλλαξη της προθρομβίνης 20210A (PT20210A) που σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων της κυκλοφορικής προθρομβίνης. Η ήπια υπερχομοκυστεϊναιμία αποτελεί επίσης ένα παράγοντα κινδύνου για θρομβοφιλία [46].

Οι επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν σαφώς ότι οι γενετικοί και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλοεπιδρούν στον προσδιορισμό κινδύνου της VTE και έχουν καταγραφεί έντονες διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης μεταξύ διαφορετικών εθνοτήτων [47]. Σύμφωνα με μια μεταανάλυση η ετερόζυγη μορφή του FVL δεκαπλασιάζει τον κίνδυνο για VTE και του PT20210A τον τριπλασιάζει [48]. Συνολικά οι ανεπάρκειες των φυσικών αναστολέων της πήξης (PS,AT,PC) ανιχνεύονται σε ποσοστό λιγότερο από 1% του γενικού πληθυσμού και σε λιγότερο από το 10% των ασθενών με VTE [46]. Ο FVL εμφανίζεται σχεδόν καθολικά στους Καυκάσιους, στο γενικό πληθυσμό της Ευρώπης εμφανίζεται σε ποσοστό 5%, ενώ σε ασθενείς με VTE ανέρχεται στο 18%. Στις Ευρωπαϊκές χώρες της Σουηδίας, της Κύπρου και της Αλσατίας ο επιπολασμός του FVL στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται στο 10-15% [49]. Τέλος το αλληλόμορφο PT20210A παρατηρείται σε ποσοστό 2% μεταξύ των υγιών ατόμων, και σε ποσοστό 7% σε ασθενείς με VTE [50].

2.3 ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο καρκίνος αποτελεί ένα προδιαθεσικό παράγοντα εμφάνισης VTE, μετρίου ως υψηλού κινδύνου ανάλογα με τον τύπο που εκδηλώνεται κάθε φορά. Στη κατηγορία υψηλού κινδύνου ανήκει ο καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος του γαστρεντερικού συστήματος, οι αιματολογικές κακοήθειες, καθώς και ο καρκίνος του παγκρέατος και του εγκεφάλου [30,31]. Σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν 200.000 ασθενείς με κακοήθεια, περίπου το 2% των ασθενών εμφάνισαν VTE σε διάστημα 2 ετών από την διάγνωση του καρκίνου. Τα υψηλότερα ποσοστά VTE παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με μεταστατική νόσο και ιδιαίτερα στην ομάδα ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος και του εντέρου [54]. Οι ασθενείς με υψηλή κακοήθεια είχαν μεγαλύτερο παράγοντα κινδύνου για VTE, και αυτός ο κίνδυνος παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα στην αρχική περίοδο της διάγνωσης και της θεραπείας του καρκίνου, ενώ μειωνόταν όσο ο καρκίνος βρισκόταν σε ύφεση [55].

2.4 ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ

Η χρήση αντισυλληπτικών σκευασμάτων από γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία ενοχοποιούνται για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VTE. Συγκεκριμένα η δια του στόματος χρήση των νεότερων αντισυλληπτικών χαπιών (περιέχουν συνδυασμό οιστρογόνου και προγεστογόνου) αυξάνουν τον κίνδυνο για VTA δύο έως έξι φορές, κυρίως στο πληθυσμό με αυξημένη κληρονομικότητα θρομβοφιλίας [32,33]. Η 3^{ης} γενιάς από του στόματος συνδυασμένων αντισυλληπτικών σκευασμάτων, που περιέχουν προγεστογόνα (όπως η δεσογεστρέλη ή η γεστογένη), έχουν ενοχοποιηθεί για υψηλότερο κίνδυνο για VTE, σε σχέση με της 2^{ης} γενιάς αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεστογόνα (όπως λεβονοργεστρέλη ή νοργεστρέλη) [33,34]. Σε αντιδιαστολή η χρήση ενδομήτριων αντισυλληπτικών συσκευών που απελευθερώνουν ορμόνες και κάποιων χαπιών που περιέχουν μόνο προγεστερόνη σε δοσολογία που ενδείκνυται αποκλειστικά για αντισύλληψη, δεν συνοδεύονται με σημαντική αύξηση του κινδύνου για VTE και ίσως να αποτελούν τη καλύτερη προτεινόμενη λύση σε γυναίκες με βεβαρυμμένο ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό [33,36].

Στο πληθυσμό των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ο κίνδυνος για VTE ποικίλει σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με την χρήση και τη δοσολογία των διαφόρων σκευασμάτων [37].

2.5 ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ

Οι παράγοντες μετάγγισης αίματος καθώς και οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο VTE [38,39]. Οι σοβαρές χρόνιες παθολογικές καταστάσεις, καθώς και η μακροχρόνια χρήση κεντρικών φλεβικών γραμμών ενοχοποιούνται επίσης για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VTE [40].

2.6 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για VTE, όπως έχει αποδειχθεί και σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, στην οποία φάνηκε η γραμμική σχέση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος (BMI) και εμφάνισης VTE. Συγκεκριμένα στη σοβαρή παχυσαρκία (BMI>35) αυξάνεται η προδιάθεση εμφάνισης VTE σε σχέση με το φυσιολογικό σωματικό βάρος (BMI<25) [56].

2.7 ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΑΚΙΝΗΣΙΑ

Η παρατεταμένη ακινησία αυξάνει τον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης, κάτι που έχει τεκμηριωθεί από μελέτες όπου ασθενείς με VTE και παρατεταμένο κλινοστατισμό σε ποσοστό πάνω από 50% είχαν πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο. Τα 2/3 των ασθενών αυτών είχαν αυξημένο κίνδυνο για VTE στον πρώτο μήνα μετά το εξιτήριο, ενώ στο υπόλοιπο 1/3 ο κίνδυνος παρέμεινε υψηλός ως και 3 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο [57,58]. Επίσης η παρατεταμένη ακινησία μετά από κάταγμα κάτω άκρου, χωρίς άμεση χειρουργική αντιμετώπιση, διπλασιάζει τον κίνδυνο για VTE σε σύγκριση με τους μάρτυρες εντός 72 ωρών [59].

Η συνεχόμενη ακινησία που παρατηρείται στο ταξίδι αποτελεί έναν όχι πολύ συχνό παράγοντα κινδύνου για VTE, με εκτιμώμενη συχνότητα 4,8 περιπτώσεων ΠΕ ανά ένα εκατομμύριο ταξιδιωτών που ξεπερνούν τα 10.000 αεροπορικά ταξιδιωτικά χιλιόμετρα [60]. Υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης ΠΕ, της απόστασης και της διάρκειας που διανύθηκε η απόσταση αυτή [61,62].

2.8 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

Η VTE παρατηρείται συχνά σε νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος, και οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου είναι η παχυσαρκία, το κάπνισμα, ο σακχαρώδεις διαβήτης, η υπερχοληστερολαιμία και η υπέρταση. Αυτοί οι παράγοντες βέβαια παρατηρούνται και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ), η αθηροσκλήρωση κ.α. [41,42]. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΕ. Επίσης ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν απρόκλητα VTE, έχουν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσήσουν από έμφραγμα του μυοκαρδίου στα επόμενα 10 χρόνια, ενώ αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ή περιφερικής αγγειακής εμβολής [43,44,45].

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου για VTE

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (OR>10)
Κάταγμα κάτω άκρου Νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλική μαρμαρυγή, κοιλικός πτερυγισμός (το προηγούμενο 3μηνο) Ορθοπεδικές επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατου/ισχίου Μείζον τραύμα Έμφραγμα του μυοκαρδίου (το προηγούμενο 3μηνο) Προηγηθείσα VTE Τραυματισμός ωτιαίου μυελού
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (OR 2-9)
Αρθροσκοπικές επεμβάσεις γόνατου Αυτοάνοσες ασθένειες Μετάγγιση αίματος Κεντρικές φλεβικές γραμμές Ενδοφλέβιοι καθετήρες και οδηγοί Χημειοθεραπεία Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αναπνευστική ανεπάρκεια Διέγερση ερυθροποιητικών παραγόντων Ορμονοθεραπεία (εξαρτάται από τη δοσολογία) Εξωσωματική γονιμοποίηση Αντισυλληπτική αγωγή (per os) Λεχωίδα Λοιμώξεις (ειδικά η πνευμονία, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, HIV) Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου Καρκίνος (υψηλότερου κινδύνου ο μεταστατικός) Εγκεφαλικό επεισόδιο με συνοδό παράλυση Επιφανειακή φλεβική θρόμβωση Θρομβοφιλία
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (OR<2)
Κλινοστατισμός πάνω από 3 ημέρες Σακχαρώδης διαβήτης Αρτηριακή υπέρταση Παρατεταμένη ακινητοποίηση (ταξίδι με αυτοκίνητο ή αεροπλάνο) Λαπαροσκοπικές επεμβάσεις Παχυσαρκία Εγκυμοσύνη Τρίτη ηλικία Κιρσοί

HIV= human immunodeficiency virus; OR=odds ratio.

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η δημιουργία ενδοαγγειακού θρόμβου στηρίζεται στην τριάδα του Virchow με την εμπλοκή ενός ή περισσοτέρων παραγόντων του (φλεβική στάση, βλάβη ενδοθηλίου, υπερπηκτικότητα) και πάρα το γεγονός ότι διατυπώθηκε το 1856, ακόμη και σήμερα επιβεβαιώνεται η αξία του μέσα από σύγχρονες μελέτες [63]. Η θρόμβωση λαμβάνει χώρα όταν η ισορροπία που υπάρχει μεταξύ του μηχανισμού της πήξης του αίματος και των φυσικών αντιπηκτικών (πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S και αντιθρομβίνη) ή των ινωδολυτικών μηχανισμών διαταραχθεί, και ξεκινάει συνήθως από το εν τω βάθει φλεβικό σύστημα των κάτω άκρων. Στην συνέχεια μέσω της φυσικής πορείας του φλεβικού αίματος ο θρόμβος καταλήγει στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες, και τελικά ανάλογα το μέγεθος του εμβόλου προκαλείται απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας ή κλάδων αυτής [64].

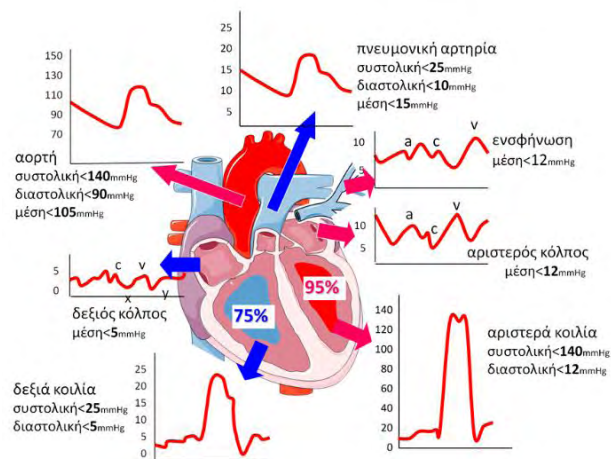
Μετά την μηχανική απόφραξη του πνευμονικού αγγείου, προκαλείται αγγειοσυστολή με την έκλυση της σεροτονίνης και της θρομβοξάνης A₂, συμβάλλοντας με αυτό το τρόπο στην αρχική αύξηση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR). Συνεπώς η ανατομική απόφραξη του αγγείου σε συνδυασμό με τη υποξική αγγειοσυστολή, συμβάλλουν στην αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων [71].

3.1 ΠΕ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η απότομη αύξηση της PVR έχει ως αποτέλεσμα την διαστολή της δεξιάς κοιλίας (RV). Η διάταση αυτή μεταβάλλει τις συσταλτικές ιδιότητες των μυοκαρδιακών ινών μέσω του μηχανισμού του Frank-Starling, με αποτέλεσμα η αύξηση της πίεσης και του όγκου της RV να οδηγεί σε αύξηση της τάσης των τοιχωμάτων του μυοκαρδίου και έκταση των μυοκαρδιακών κυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα το παρατεταμένο χρόνο συστολής της RV. Εκτός από τον νόμο του Frank-Starling, συμμετέχουν και άλλοι αντιροπιστικοί μηχανισμοί μέσω της ενεργοποίησης νευροχυμικών συστημάτων, οδηγώντας σε ινότροπη και χρονότροπη διέγερση [72].

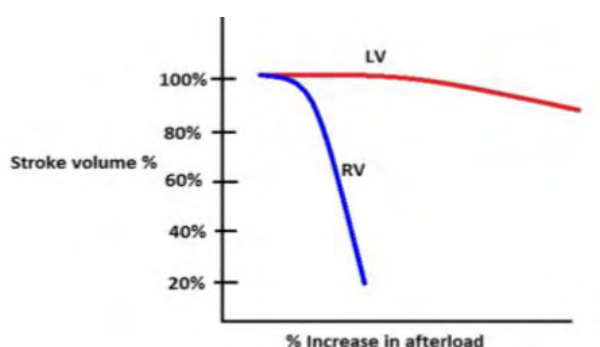
Ο συνδυασμός όλων αυτών των αντιρροπιστικών μηχανισμών, οδηγεί στην αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (PAP) και βελτίωση της ροής στο αποφραγμένο αγγείο των πνευμόνων, με τελικό επακόλουθο την προσωρινή σταθεροποίηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Η προσαρμογή της RV οφείλεται επίσης στο γεγονός ότι ανήκει σε ένα σύστημα χαμηλών πιέσεων και αντιστάσεων, με ανατομικά λεπτό και προσαρμοστικό τοίχωμα, ικανό να δέχεται μεγάλη ποσότητα αίματος αλλά χωρίς μεγάλη πίεση (πνευμονική αρτηρία), σε αντίθεση με την αριστερή κοιλία (LV) που το τοίχωμά της είναι πιο παχύ και λιγότερο ελαστικό, με ικανότητα ανάπτυξης υψηλότερων πιέσεων όταν το μεταφορτίο είναι υψηλό (αορτή) [72], **(Εικόνα 3)**. Όταν οι κοιλίες δεχτούν οξεία οριακή υπερφόρτωση, παρατηρείται δραστική μείωση στον όγκο παλμού (SV) [65,73,74], **(Εικόνα 4)**.

Από μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η αύξηση της PAP παρατηρείται όταν η απόφραξη αντιστοιχεί >30-50% της συνολικής διατομής του πνευμονικού αρτηριακού δέντρου [66]. Επίσης η RV έχει την ικανότητα προσαρμογής σε συνθήκες απόφραξης ως και 50-75% του πνευμονικού αγγειακού συστήματος, παρέχοντας ικανοποιητικό SV, με όριο αύξησης των τιμών της PAP mean >40 mmHg [75].



Εικόνα 3: Φυσιολογικές τιμές κυματομορφών και πιέσεων της καρδιάς.

Όταν οι τιμές της PAP συνεχίσουν να αυξάνονται, μειώνεται ο SV και το κλάσμα εξώθησης της RV, με επακόλουθο την αύξηση του τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου της κοιλίας. Αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης είναι η διάταση της RV και η ελάττωση της ροής του αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες που οδηγεί στην ισχαιμία της RV [76]. Από την άλλη μεριά παρεμποδίζεται η πλήρωση της LV στην αρχική φάση της διαστολής, με επακόλουθο τη μείωση της καρδιακής παροχής (CO), την συστηματική υπόταση, τη ταχυκαρδία και τελικά την αιμοδυναμική αστάθεια του ασθενή με κλινική εικόνα καρδιογενούς shock [76,77].

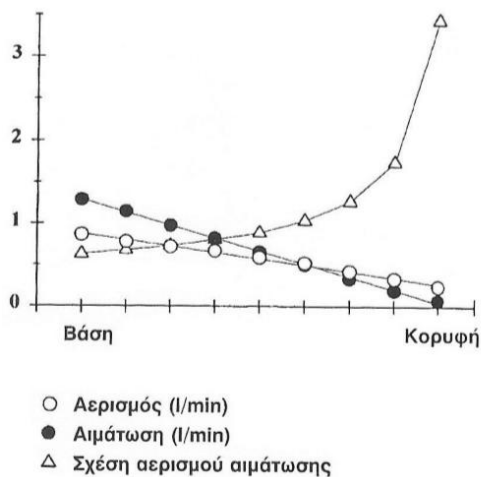


Εικόνα 4: Σχέση όγκου παλμού και υπερφόρτωσης. Η απόκριση της RV μετά από υπερφόρτωση είναι δραματική σε σχέση με την απόκριση της LV (από Yolanda C και συν [74]).

Η συσχέτιση μεταξύ της έκτασης της ΠΕ και του βαθμού της πνευμονικής υπέρτασης, από μελέτες έχει αποδειχθεί ότι είναι μέτρια. Σε ΠΕ με απόφραξη ως και 25% του αρτηριακού δικτύου, μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης, ενώ πιθανή εξέλιξη της απόφραξης, προκαλεί μικρή επιπλέον αύξηση της πνευμονικής υπέρτασης [67,68]. Αυτή η διαπίστωση ενισχύθηκε από δεδομένα που προέκυψαν με τη χρήση της αξονικής τομογραφίας (computed tomography-CT), όπου βρέθηκε μέτρια συσχέτιση μεταξύ της διάτασης της RV και της βαρύτητας της ΠΕ, και καμία συσχέτιση μεταξύ της έκτασης της εμβολικής απόφραξης και θνητότητας [69,70]. Συσχέτιση υπήρξε μεταξύ της ανατομικής θέσης του εμβόλου στο αρτηριακό πνευμονικό δίκτυο και θνητότητας στους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, (εντοπισμός εμβόλου στις κύριες πνευμονικές αρτηρίες: HR=8.3, 95%CI: 1.0–67, εντοπισμός στους τμηματικούς ή υποτμηματικούς κλάδους: HR=0.12, 95%CI: 0.015–0.97) [70].

3.2 ΑΝΤΑΛΛΑΓΗ ΑΕΡΙΩΝ

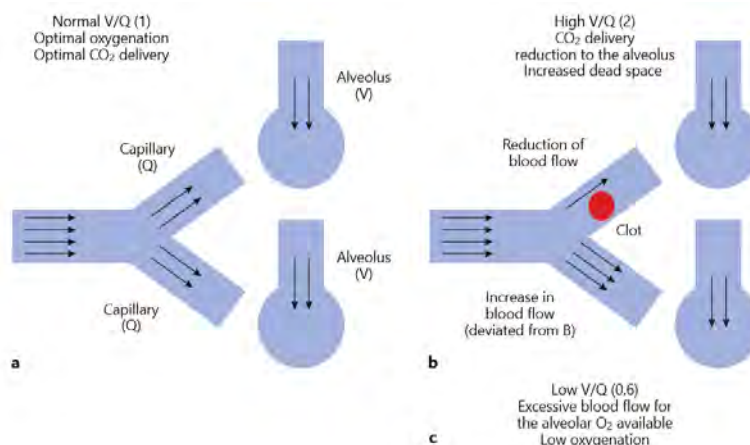
Ο φυσιολογικός αερισμός των πνευμόνων εξαρτάται από την σχέση μεταξύ αερισμού (ventilation-V) του βρογχικού δέντρου ως τις κυψελίδες, και αιμάτωσης (perfusion-Q) της πνευμονικής αρτηρίας ως τα πνευμονικά τριχοειδή, και εκφράζεται με το λόγο V/Q. Σε ιδανικές συνθήκες ο λόγος $V/Q=1$. Στην φυσιολογική πνευμονική κυκλοφορία πάνω από το 90% της καρδιακής παροχής διέρχεται μέσω του πνευμονικού αγγειακού δικτύου, και σε κυψελιδικό επίπεδο πραγματοποιείται η ανταλλαγή αερίων με $0,1 < V/Q < 10$ [78]. Ο λόγος V/Q μεταβάλλεται ανάλογα με την ανατομική περιοχή των πνευμόνων, (από τη κορυφή προς την βάση), (Εικόνα 5) και επηρεάζεται από τις τιμές του οξυγόνου ($P_{A}O_2$) και του διοξειδίου του άνθρακα ($P_{A}CO_2$) στις κυψελίδες.



Εικόνα 5: Οι μεταβολές του V και Q, καθώς και του λόγου V/Q στις περιοχές των πνευμόνων μεταξύ βάσης-κορυφής. Παρατηρείται ότι ο λόγος V/Q αυξάνεται καθώς κατευθυνόμαστε προς τις κορυφές των πνευμόνων, ενώ οι τιμές του V και του Q είναι υψηλότερες στις βάσεις συγκριτικά με τις κορυφές.

Στα τμήματα των πνευμόνων που υποαερίζονται αλλά αιματώνονται κανονικά, μειώνεται η $P_{A_{O_2}}$, με αποτέλεσμα $V/Q < 1$ (ο λόγος V/Q τείνει προς το 0), γεγονός που προκαλεί αντανακλαστική αγγειοσύσπαση του πνευμονικού αγγείου που αρδεύει την περιοχή, βελτιώνοντας τον λόγο V/Q και ελαττώνοντας την αρτηριοφλεβική επικοινωνία. Στις περιοχές με ελαττωμένη αιμάτωση και φυσιολογικό αερισμό, παρατηρείται μείωση της $P_{A_{CO_2}}$ με αποτέλεσμα $V/Q > 1$ (ο λόγος V/Q τείνει προς το ∞). Η ελάττωση του CO_2 στις κυψελίδες ενεργοποιεί αντανακλαστικό βρογχόσπασμο περιορίζοντας τον αερισμό, γεγονός που τείνει να επαναφέρει το λόγο V/Q στα φυσιολογικά επίπεδα, και μειώνει τον αερισμό του κυψελιδικού νεκρού χώρου [79].

Οι κύριες επιπλοκές που εμφανίζονται στο αναπνευστικό σύστημα του ασθενή με ΠΕ είναι η υποξαιμία και η υποκαπνία. Ορισμένες περιοχές εξαιτίας του εμβόλου υποαρδεύονται, ενώ ο αερισμός παραμένει φυσιολογικός, με αποτέλεσμα να αναπτύσσονται υψηλές μονάδες $V/Q > 1$. Η ροή του αίματος παρεμποδίζεται λόγω της απόφραξης και ένα μέρος του ανακατανέμεται σε παράπλευρους κλάδους με φυσιολογική V/Q προκαλώντας έτσι αυξημένη περιφερική διάχυση, διαταράσσοντας εκ νέου το λόγο αερισμού-αιμάτωσης, με αποτέλεσμα τις χαμηλές μονάδες $V/Q < 1$, (Εικόνα 6).



Εικόνα 6: Σχηματική απεικόνιση πνευμονικής κυκλοφορίας μετά από ΠΕ. Αισθητή είναι η ετερογένεια της αιματικής ροής, με περιοχές που επικρατεί υψηλός λόγος V/Q και άλλες με χαμηλό λόγο V/Q .

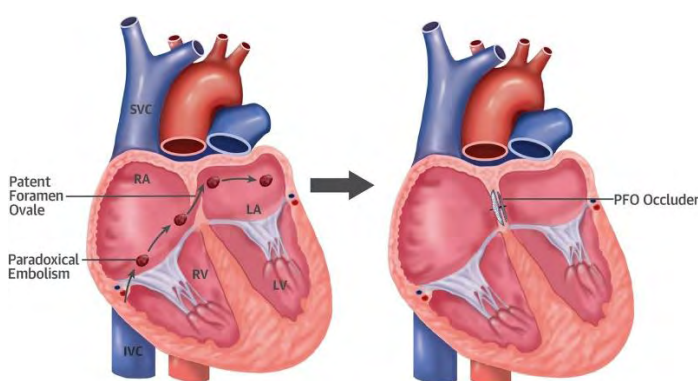
Με άλλα λόγια η ΠΕ λόγω της ανακατανομής της πνευμονικής ροής του αίματος που προκαλεί, έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία πολύ χαμηλών και πολύ υψηλών μονάδων V/Q μειώνοντας το συνολικό αρτηριακό κορεσμό του O₂ [80]. Η υποξαιμία είναι η κύρια αλλοίωση της ανταλλαγής αερίων που υπάρχει στην ΠΕ και αντιπροσωπεύει το 60% των ασθενών με τιμές αρτηριακού O₂ (P_aO₂ <70mmHg) , οι υπόλοιποι διατηρούν φυσιολογικές τιμές P_aO₂, εξαιτίας της αύξησης που παρατηρείται στο κατά λεπτό αερισμό [81]. Η ασυμμετρία του V/Q αποτελεί τον κύριο παράγοντα εμφάνισης υποξαιμίας στην ΠΕ, παρόλα αυτά σε ορισμένους ασθενείς η υποξαιμία είναι αποτέλεσμα της κυκλοφορικής παράκαμψης (shunt) που εμφανίζεται. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες δεν υπάρχει επικοινωνία μεταξύ των ανατομικών αρτηριοφλεβόδων παρακάμψεων, λόγω των χαμηλών πιέσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας. Παρόλα αυτά στην ΠΕ οι αυξημένες πνευμονικές πιέσεις μπορεί να προκαλέσουν αρτηριοφλεβώδη επικοινωνία, με αποτέλεσμα να παρατηρείται ροή αίματος χαμηλής περιεκτικότητας σε O₂ από την πνευμονική αρτηρία κατευθείαν στις πνευμονικές φλέβες, παρακάμπτοντας τα τριχοειδικά αγγεία του πνεύμονα και την διαδικασία της οξυγόνωσης μέσω της ανταλλαγής αερίων [82].

Ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να επιδεινώσει την υποξαιμία σε βαριές μορφές ΠΕ, είναι ο χαμηλός κορεσμός του μεικτού φλεβικού αίματος (SvO₂) και αποτελεί άμεση συνέπεια της μείωσης της καρδιακής παροχής (CO). Η χαμηλή CO σε συνδυασμό με την υψηλή μεταβολική ζήτηση των ιστών, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της κατανάλωσης του O₂ μετά από μια βαριά ΠΕ. Αυτό έχει ως συνέπεια, το κορεσμένο αίμα που φθάνει στην πνευμονική κυκλοφορία να αδυνατεί να οξυγονωθεί επαρκώς, καθώς διέρχεται από περιοχές κυψελιδικών τριχοειδών που υπεραιματώνονται δημιουργώντας μονάδες V/Q<1 [87].

3.3 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ ΚΑΙ PFO (patent foramen ovale)

Οι ενδοκαρδιακές επικοινωνίες (shunts) μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με ΠΕ, μειώνοντας την συστηματική οξυγόνωση με κύριο παράδειγμα το ανοιχτό ωοειδές τρήμα (patent foramen ovale-PFO). Το PFO αποτελεί ένα τρήμα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, το οποίο στην εμβρυακή ηλικία επιτρέπει την ροή αίματος από τον δεξιό προς τον αριστερό κόλπο και το οποίο κλείνει συνήθως 3 μήνες μετά την γέννηση (**Εικόνα 7**). Ωστόσο σε μια μελέτη με τυχαίο δείγμα ενηλίκων, το ποσοστό με PFO ανήλθε στο 27% των ατόμων [83]. Η μεσοκοιλιακή επικοινωνία στον υγιή πληθυσμό με PFO είναι σπάνια, εξαιτίας των υψηλότερων πιέσεων που επικρατούν στον αριστερό κόλπο, και της ύπαρξης ανατομικού πτερυγίου πάνω από το άνοιγμα του τρήματος, που εμποδίζει την παράκαμψη του αίματος [29].

Σε περίπτωση ΠΕ, η αύξηση της PAP προκαλεί μια σειρά αλυσιδωτών αντιδράσεων, αυξάνοντας τις πιέσεις της δεξιάς κοιλίας και του δεξιού κόλπου επιτρέποντας την διαφυγή αίματος δια μέσω του PFO προς τον αριστερό κόλπο, με αποτέλεσμα την πρόσμιξη ανεπαρκώς οξυγονωμένου φλεβικού αίματος με το οξυγονωμένο αίμα που διέρχεται από τις πνευμονικές φλέβες. Αποτέλεσμα αυτής της παθολογικής κατάστασης είναι αφενός η επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας υποξυγοναιμίας, και αφετέρου ο κίνδυνος μετανάστευσης του εμβόλου μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας, αυξάνοντας τον κίνδυνο ενός νέου εμβολικού επεισοδίου [85].



Εικόνα 7: Η ύπαρξη PFO επιτρέπει την διαφυγή αίματος (shunt) από τον δεξιό προς τον αριστερό κόλπο. (από *Journal of the American College of Cardiology*).

Από μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η εμφάνιση shunt (από το δεξιό προς τον αριστερό κόλπο) δια μέσου PFO, αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου κακής πρόγνωσης στην οξεία ΠΕ, καθώς ενοχοποιήθηκε για δεκαπλάσια αύξηση του κινδύνου θανάτου και πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών κατά την διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο [86].

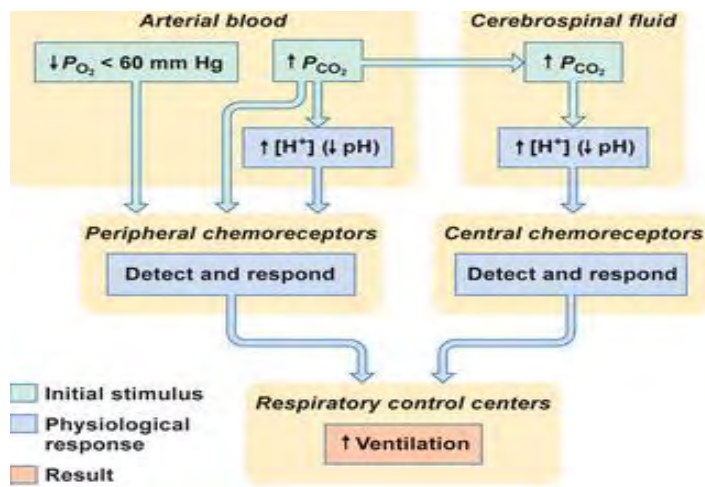
3.4 ΧΗΜΕΙΟΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Η αναπνοή κάτω από φυσιολογικές συνθήκες είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ διαφόρων υποδοχέων και των αναπνευστικών μυών. Η χημική ρύθμιση της αναπνοής συντελείται μέσω των χημειούποδοχέων (κεντρικών και περιφερικών), ενώ η μη – χημική ρύθμιση της αναπνοής συντελείται μέσω των μηχανούποδοχέων. Οι κεντρικοί χημειούποδοχείς εντοπίζονται στην περιοχή του προμήκη, οι περιφερικοί στα καρωτιδικά και αορτικά σωματίδια, ενώ οι μηχανούποδοχείς (υποδοχείς τάσης) εντοπίζονται στο διάφραγμα, στο θωρακικό τοίχωμα και σε λείες μυϊκές ίνες μεγάλων αεραγωγών και ενεργοποιούνται με την αύξηση της διάτασης περιορίζοντας την υπέρμετρη έκπτυξη [88].

Η συχνότητα της αναπνοής καθορίζεται από την συγκέντρωσή του O₂, του CO₂ και του H₂ στο αίμα. Η αύξηση της συγκέντρωσης του CO₂ στο αρτηριακό αίμα (P_aCO₂) οδηγεί σε αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων του στο ENY (εγκεφαλονωτιαίο υγρό), καθώς διαχέεται εύκολα μέσω του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού. Εκεί ενώνεται χημικά με το H₂O σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση:
$$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$$

Από την αύξηση των H⁺ που προκύπτει από την αντίδραση, σε συνδυασμό με την μείωση του pH του ENY, προκαλείται η διέγερση του εισπνευστικού κέντρου μέσω των κεντρικών χημειούποδοχέων της ραχιαίας ομάδας του προμήκη (Dorsal Respiratory Group – DRG) αυξάνοντας τον κατά λεπτό αερισμό (Εικόνα 8). Οι περιφερικοί χημειούποδοχείς (με μεγαλύτερη ευαισθησία αυτών που εντοπίζονται στα καρωτιδικά σωματίδια) ανταποκρίνονται κυρίως στην μείωση της συγκέντρωσης του O₂ στο αρτηριακό αίμα (P_aO₂), στην ελάττωση του pH του αρτηριακού αίματος και λιγότερο στη αύξηση του P_aCO₂.

Συνεπώς σε καταστάσεις υποξείας η μείωση του P_aO_2 ενεργοποιεί τους περιφερικούς χημειοϋποδοχείς αυξάνοντας την έκλυση ντοπαμίνης, η οποία με τη σειρά της διεγείρει τις απολήξεις του IX και του X νεύρου (γλωσσοφαρυγγικού και πνευμονογαστρικού αντίστοιχα) προς το εισπνευστικό κέντρο του προμήκη, αυξάνοντας την αναπνευστική συχνότητα [88,89].



Εικόνα 8: Επίδραση των χημειοϋποδοχέων στην αναπνοή σε καταστάσεις μείωσης των τιμών του P_aO_2 , P_aCO_2 και αρτηριακού pH.

3.5 ΔΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ (CO₂) ΚΑΙ ΠΕ

Η ταχύπνοια αποτελεί ένα από τα πιο κοινά κλινικά συμπτώματα στη ΠΕ και εκδηλώνεται στο 92% των ασθενών [90]. Η αύξηση του κατά λεπτού αερισμού συνήθως οδηγεί σε υποκαπνία και αναπνευστική αλκάλωση. Ωστόσο η διόρθωση της υποξαιμίας με τη χρήση εξωτερικών συσκευών παροχής οξυγόνου, δεν βελτιώνει την ταχύπνοια ή την αναπνευστική αλκάλωση, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι υποδοχείς τάσης αποτελούν παράγοντες που συμβάλλουν στον υπεραερισμό και διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην διαίωση της ταχύπνοιας σε ασθενείς με ΠΕ [88]. Η αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας και της ταχύπνοιας που ακολουθεί, μειώνει τα επίπεδα του κυψελιδικού CO₂ και κατά συνέπεια και του αρτηριακού, λόγω της μεγάλης διάχυσης του CO₂ μεταξύ των χώρων αυτών. Ωστόσο η πτώση των επιπέδων του CO₂ δεν είναι ανάλογη της αύξησης του αερισμού, δεδομένου ότι στη ΠΕ παρατηρείται αύξηση του νεκρού χώρου.

Ο νεκρός χώρος (V_d) εκφράζεται από το τμήμα των αεραγωγών που δεν συμμετέχει στην ανταλλαγή αερίων. Αποτελείται από τον ανατομικό νεκρό χώρο (αεροφόρος οδός χωρίς αιμάτωση που δεν συμμετέχει στην ανταλλαγή αερίων) και τον κυψελιδικό νεκρό χώρο (κυψελιδικοί χώροι που αερίζονται χωρίς να αιματώνονται κανονικά, εξαιτίας κάποιας παθολογικής κατάστασης). Το άθροισμα τους δημιουργεί το φυσιολογικό νεκρό χώρο και στον υγιή πληθυσμό ισούται με τον ανατομικό [91]. Στην ΠΕ λόγω απόφραξης και ανακατανομής της ροής του αίματος ο φυσιολογικός νεκρός χώρος είναι αυξημένος και εξαιτίας της αδυναμίας της ανταλλαγής αερίων παρατηρείται συσσώρευση του CO₂ στο αρτηριακό αίμα και τελικά αύξηση του κατά λεπτού αερισμό. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η κατανάλωση περισσότερης ενέργειας (λόγω υπεραερισμού), για μικρότερη περιεκτικότητα CO₂ που αποβάλλεται [92].

Η αναπνευστική ανταπόκριση των ασθενών με ΠΕ μπορεί να μελετηθεί μέσω του υπολογισμού της κλίσης του αναπνευστικού ισοδύναμου (V_E/V_{CO_2}), κατά την διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης (ΚΑΔΚ). Όπου V_E είναι ο κατά λεπτό αερισμός και V_{CO_2} το ποσό το CO_2 που αποβάλλεται κατά την διάρκεια του ΚΑΔΚ. Στην ουσία ο λόγος αυτός αντικατοπτρίζει την αύξηση του αερισμού σε απόκριση της αυξημένης παραγωγής CO_2 . Μελέτες έχουν δείξει ότι ο υπολογισμός της κλίσης V_E/V_{CO_2} παρουσιάζει υψηλή προγνωστική αξία για καρδιακά συμβάματα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, και ο κίνδυνος θνησιμότητας πιστεύεται ότι αυξάνεται όταν η κλίση $V_E/V_{CO_2} > 32.8$ [93].

Συνεπώς όταν η κλίση είναι υψηλότερη από την κανονική, παρατηρείται υπεραερισμός του ασθενή με μικρότερη αποβολή CO_2 , εξαιτίας διαταραχής του V/Q και αύξηση του λόγου V_d/V_t (όπου V_t είναι ο αναπνεόμενος όγκος) [92]. Ο λόγος V_d/V_t μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στην αναγνώριση της ΠΕ, καθώς από μελέτες έχουν εντοπιστεί υψηλά επίπεδα V_d/V_t σε όλα τα περιστατικά που είχαν διαγνωσθεί με ΠΕ [94]. Επίσης έχει ερευνηθεί ο συνδυασμός φυσιολογικού V_d/V_t με χαμηλά επίπεδα δ-διμερών, ως παράγοντες που θα μπορούσαν να αποκλείσουν την διάγνωση μιας ΠΕ [92].

3.6 ΕΥΕΝΔΟΤΟΤΗΤΑ

Η ευενδοτότητα (compliance C) αποτελεί μια μηχανική ιδιότητα, που αντιπροσωπεύει την πίεση που απαιτείται για να προστεθεί μια ποσότητα όγκου στους πνεύμονες προκαλώντας την διάταση του, δίνοντας μας στοιχεία για το πόσο «μαλακό» ή «σκληρό» είναι το πνευμονικό παρέγχυμα [95]. Εκφράζεται από τον τύπο: $C = \Delta V / \Delta P$, όπου ΔV οι μεταβολές των όγκων και ΔP οι μεταβολές των πιέσεων. Σε ασθενείς με ΠΕ έχει αναφερθεί ότι η ευενδοτότητα των πνευμόνων μειώνεται παρουσιάζοντας δυσκολία στον αερισμό και στην οξυγόνωση.

Σε πειραματικά μοντέλα η μείωση της C δεν σχετίζεται με το πνευμονικό οίδημα, αλλά θεωρείται ότι οφείλεται στην απώλεια της πνευμονικής επιφανειοδραστικής ουσίας που αναπτύσσεται περιφερικά στην αγγειακή απόφραξη όπως επίσης και στην ατελεκτασία που ακολουθεί. Η υπεζωκοτική συλλογή συχνά εμφανίζεται στην ΠΕ και μπορεί σε κάποιο βαθμό να συμβάλει στην μείωση της C του πνεύμονα [96].

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΠΕ αποτελεί μια από τις κύριες προκλήσεις στην καθημερινή κλινική πρακτική, κυρίως λόγω της μη ειδικής κλινικής εικόνας και συμπτωμάτων που παρουσιάζει, καθώς και της πλούσιας διαφορικής διάγνωσης δυσκολεύοντας στον προσδιορισμό της υποψίας της νόσου. Στη σύγχρονη ιατρική λόγω της αυξημένης διαθεσιμότητας των μη επεμβατικών εξετάσεων απεικόνισης, κυρίως της αξονικής τομογραφίας (computed tomography -CT) και της αξονικής αγγειογραφίας πνευμόνων (CT pulmonary angiography -CTPA), δημιουργήθηκε μια τάση υπέρβασης τόσο στην κλινική υποψία όσο και στη χρήση αυτών των διαγνωστικών μεθόδων [97]. Αυτή η γενική τάση απεικονίζεται στις διάφορες κλινικές μελέτες, όπου από το σύνολο των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε CT ή CTPA, τα ποσοστά που διαγνώστηκαν τελικά με ΠΕ ήταν μειωμένα σε σχέση με το παρελθόν.

Συγκεκριμένα από πρόσφατες διαγνωστικές μελέτες της Βόρειας Αμερικής τα ποσοστά επιβεβαίωσης ασθενών με ΠΕ αντιστοιχούσαν μόλις στο 5% σε αντίθεση με τις μελέτες της δεκαετίας του 1980, όπου τα ποσοστά άγγιζαν στο 50% [97]. Αυτός είναι ο λόγος που το σημερινό ερευνητικό πεδίο προσανατολίζεται κυρίως στην εύρεση διαγνωστικών προτύπων που θα βοηθήσουν τον κλινικό γιατρό να αποκλείσει την ΠΕ σε πληθυσμό ασθενών με σχετικά χαμηλό επιπολασμό της νόσου [98].

4.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι ασθενείς με ΠΕ παρουσιάζουν διαφορετική κλινική εικόνα και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι το μέγεθος και ο αριθμός των εμβόλων, η ανατομική θέση της αρτηρίας που έχει αποφραχθεί καθώς και η γενική κατάσταση του ασθενή. Ένα μεγάλο μέρος των ΠΕ παρουσιάζονται κλινικά ως «σιωπηλές» χωρίς την εμφάνιση έντονων συμπτωμάτων. Στην οξεία ΠΕ τα κλινικά σημεία και συμπτώματα είναι μη ειδικά, αλλά αυτά που συνήθως επικρατούν σύμφωνα με μια πολυκεντρική μελέτη του 2011 είναι η δύσπνοια, το θωρακικό άλγος, το προ-συγκοπτικό ή συγκοπτικό επεισόδιο, καθώς και η αιμόπτυση. Ωστόσο τα ίδια συμπτώματα σύμφωνα με τα δεδομένα της ίδιας μελέτης εμφανίστηκαν και στο δείγμα που δεν νοσούσε από ΠΕ [99], (Πίνακας 2).

Σύμφωνα με μια άλλη έρευνα του 2012 τα συνηθέστερα κλινικά συμπτώματα της ΠΕ ήταν η δύσπνοια (75-80%), ο πλευριτικός πόνος εντοπισμένος στο θώρακα (40%-55%) ,όπως και το λιποθυμικό ή συγκοπτικό επεισόδιο (20%-25%). Η εμφάνιση των συμπτωμάτων αυτών ήταν είτε μεμονωμένη, είτε συνδυαστική, αλλά η παρουσία τους αντιστοιχούσε στο 90% των ασθενών με ΠΕ [100]. Η δύσπνοια αποτελεί ένα από τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα της νόσου, και συνήθως είναι επακόλουθο των αιμοδυναμικών διαταραχών που συμβαίνουν στις μείζονες ΠΕ [100]. Ο πλευριτικός πόνος είναι τις περισσότερες φορές, ξαφνικός στην έναρξη και επιδεινώνεται με την αναπνοή, εντοπίζεται στην άκρη του ώμου ή στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και πολλές φορές συγγέεται με τα συμπτώματα της οξείας κοιλίας [101]. Είναι πιθανό ο πλευριτικός πόνος να εκδηλωθεί κάποιες ώρες ή και ημέρες μετά τη ΠΕ, αντανακλώντας στον χρόνο που απαιτείται για να αναπτυχθεί η υπεζωκοτική φλεγμονή, η οποία οφείλεται στον ερεθισμό του υπεζωκότα από τα εγγύς ή απομακρυσμένα έμβρακτα, που προκαλούν κυψελιδική αιμορραγία συνοδευόμενη κάποιες φορές με αιμόπτυση [101].

Πίνακας 2: Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με υποψία ΠΕ στο ΤΕΠ.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΗ ΠΕ (n =1880)	ΜΗ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΗ ΠΕ (n = 528)
Δύσνοια	50%	51%
Θωρακικός πόνος	39%	28%
Βήχας	23%	23%
Οπισθοστερνικό άλγος	15%	17%
Πυρετός	10%	10%
Αιμόπτυση	8%	4%
Συγκοπτικό επεισόδιο	6%	6%
Άλγος κάτω άκρων	6%	5%
DVT	24%	18%

Pollack et al. (2011) και συν από [99].

Ένας άλλος τύπος θωρακικού πόνου, λιγότερο συχνός και μικρότερης διάρκειας, που μπορεί να εκδηλωθεί, είναι το οπισθοστερνικό άλγος που κλινικά είναι δυσδιάκριτο από την στηθάγχη, περιγράφεται ως ιδιαίτερα οξύς πόνος και εμφανίζεται περιστασιακά σε ασθενείς με μαζική ΠΕ [100].

Η αιμόπτυση αν και συχνά θεωρείται ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της ΠΕ, στην κλινική πράξη εμφανίζεται σχετικά σπάνια. Εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της κυψελδικής αιμορραγίας που προκαλείται εξαιτίας του πνευμονικού εμφράκτου ή της συμφορητικής ατελεκτασίας [101]. Μπορεί να εκδηλωθεί μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με την πλευρίτιδα και εμφανίζεται ώρες ή και μέρες μετά το αρχικό εμβολικό επεισόδιο. Εμφανίζεται κλινικά με την μορφή αιμόφυρτων πτυέλων και σε κάποιες περιπτώσεις με την μορφή σχηματισμένων θρόμβων αίματος, ενώ πολύ σπάνια εκδηλώνεται με αθρόα αιμορραγία. Αναφέρεται ότι μπορεί να επιδεινωθεί με την αντιπηκτική θεραπεία, αλλά αυτό σπάνια αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα [101,102].

Η εκδήλωση του συγκοπτικού επεισοδίου έχει ως αποτέλεσμα την αιμοδυναμική κατέρρευση (collapse) του ασθενή και συσχετίζεται συνήθως με τη μαζική ΠΕ. Η αιτία αυτής της παθογένειας είναι η μείωση της καρδιακής παροχής, που οδηγεί σε υπόταση, με επακόλουθο την ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Η υπομαζική ΠΕ κάποιες φορές ενδέχεται να οδηγήσει σε συγκοπτικό επεισόδιο λόγω των επαγόμενων καρδιακών ταχυαρρυθμιών [102].

Η πιο συχνή μεταβολή που απεικονίζεται στο ΗΚΓ κατά την διάρκεια της ΠΕ, είναι η φλεβοκομβική ταχυκαρδία, που από μελέτες αντιστοιχεί στο 40% των ασθενών, ωστόσο είναι εύρημα περιορισμένης ευαισθησίας και ειδικότητας. Άλλες μεταβολές που μπορούν να εκδηλωθούν είναι τα υψηλά S επάρματα (στην απαγωγή I), ο ατελής ή πλήρης αποκλεισμός του δεξιού σκέλους (RBBB), η παρουσία πνευμονικών επαρμάτων P, η αναστροφή του επάρματος T (στις απαγωγές V₁-V₃), όπως επίσης το αρνητικό T (στην απαγωγή III), και η εμφάνιση του S₁Q₃T₃ [111]. Σε πολλές μελέτες η εμφάνιση του S₁Q₃T₃ παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία ως προς τη διάγνωση της νόσου, ωστόσο είναι ένα συχνό εύρημα σε ασθενείς με ΠΕ και η προγνωστική του αξία είναι σημαντική όταν συνυπάρχουν διαταραχές της RV, συνεπώς μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο στοιχείο στην διαστρωμάτωση κινδύνου της ΠΕ με συνοδό αιμοδυναμική αστάθεια. Αυτά τα ευρήματα του ΗΚΓ θα πρέπει να συνεκτιμηθούν με την συνολική εικόνα του ασθενή, για την ορθή λήψη διαγνωστικών αποφάσεων [112].

Τα κλινικά συμπτώματα που εκδηλώνονται στην ΠΕ, στο σύνολο τους παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Σύμφωνα με τη προοπτική μελέτη διάγνωσης της ΠΕ του RIOPED II, διαπιστώθηκε ότι η ταχύπνοια (≥ 20 αναπνοές/λεπτό) και η ταχυκαρδία (>100 σφίξεις/λεπτό), εμφανίστηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ΠΕ σε σχέση με τον πληθυσμό όπου η ΠΕ αποκλείστηκε [103], ενώ στη RIOPED I καθώς και σε ακόμη μια μελέτη οι διαφορές που εντοπίστηκαν μεταξύ των δυο πληθυσμών αυτών ήταν μικρές [104,105].

Ωστόσο στο σύνολο των μελετών αυτών, τα συμπτώματα της DVT εκδηλώθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό στο δείγμα με επιβεβαιωμένη ΠΕ συγκριτικά με τον πληθυσμό που η νόσος αποκλείστηκε [103,104,105]. Ο βήχας, το οπισθοστερνικό άλγος, ο πλευριτικός πόνος, η αιμόπτυση και ο αναπνευστικός συριγμός, εμφανίστηκαν στο 59% του δείγματος με επιβεβαιωμένη ΠΕ και στις τρεις προαναφερθείσες μελέτες. Ωστόσο τα ίδια συμπτώματα εμφάνισε και το δείγμα ασθενών χωρίς ΠΕ, ενώ η κύανωση και ο πυρετός (>38,5 °C) περιορίστηκαν σε χαμηλά ποσοστά [103,105].

4.2 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΗΝ ΠΕ

Η αναπνευστική δυσχέρεια είναι ένα κοινό σύμπτωμα στα καρδιαγγειακά και αναπνευστικά νοσήματα και στην καθημερινή κλινική πράξη παρουσιάζεται ιδιαίτερη δυσκολία στη διαφορική διάγνωση από την ΠΕ. Η ακτινογραφία θώρακα αποτελεί μια μη ειδική εξέταση, αλλά μπορεί να είναι χρήσιμη όταν υπάρχουν διαγνωστικά ευρήματα πνευμοθώρακα ή πνευμονικού οιδήματος, ενώ μπορεί να αποκλείσει κάποιες παθολογικές καταστάσεις, σε περίπτωση που είναι φυσιολογική [105].

Ο πλευριτικός πόνος αποτελεί το κύριο σύμπτωμα των μυοσκελετικών παθήσεων του θωρακικού τοιχώματος, όπως είναι τα κατάγματα πλευρών, η μυοσίτιδα, η μυϊκή καταπόνηση και σε κάποιες περιπτώσεις η οξεία περικαρδίτιδα. Η κλινική διάγνωση μπορεί να συγχέεται με την ΠΕ, εάν τα κατάγματα πλευρών ή οι κακώσεις των μεσοπλεύριων μυών, συνοδεύονται από βήχα σε ασθενείς με οξεία βρογχίτιδα. Κατά την ακρόαση η παρουσία πλευριτικών ήχων τριβής, που συνήθως είναι αποτέλεσμα της φλεγμονής στα πέταλα του υπεζωκότα, αποτελεί κλινικό στοιχείο αποκλεισμού κάποιων παθολογικών καταστάσεων [104].

Η δύσπνοια και η ταχύπνοια αποτελούν κλινικά χαρακτηριστικά που συνδέονται με την οξεία δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, την οξεία πνευμονική υπέρταση, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), τη στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας, καθώς και την οξεία λοίμωξη σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) [106]. Οι ασθενείς με μαζική ΠΕ μπορεί να παρουσιάσουν οξεία υπόταση, ταχυκαρδία, περιφερική και κεντρική κυάνωση, απώλεια αισθήσεων και κόμα. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνεται το ΟΕΜ που περιπλέκεται με το καρδιογενές shock, τον οξύ περικαρδιακό επιπωματισμό, την μαζική απώλεια αίματος, καθώς και την σηψαιμία από gram αρνητικά βακτηρίδια.

Στη διαφοροποίηση μεταξύ της μαζικής ΠΕ και του ΟΕΜ που συνοδεύεται με καρδιογενές shock, παίζουν σημαντικό ρόλο ευρήματα που λαμβάνονται από διαγνωστικές εξετάσεις όπως το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), το υπερηχογράφημα καρδιάς, και η μέτρηση των επιπέδων συγκεκριμένων καρδιακών ενζύμων στον ορό [104,106]. Η μαζική απώλεια αίματος μπορεί να συγγέεται με την οξεία ΠΕ, ιδιαίτερα όταν εμφανίζεται μετεγχειρητικά ή πρόκειται για ασθενή με VTE που υποβάλλεται σε αντιπηκτική θεραπεία.

Η μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP), αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στην διαφοροποίηση των δυο αυτών παθολογικών καταστάσεων, καθώς επίσης ο ασθενής με απώλεια αίματος ανταποκρίνεται κλινικά σε χορήγηση υγρών [106].

4.3 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα κλινικά σημεία και συμπτώματα στην ΠΕ παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα όταν εξετάζονται μεμονωμένα. Ωστόσο το σύνολο των συμπτωμάτων και κλινικών ευρημάτων μπορούν μεταξύ τους να συνδυαστούν, είτε εμπειρικά (σύμφωνα με την κλινική κρίση του γιατρού) είτε με κανόνες πρόβλεψης, επιτρέποντας την ταξινόμηση των ασθενών με υποψία ΠΕ σε τρεις ξεχωριστές κατηγορίες κλινικών πιθανοτήτων (χαμηλής, ενδιάμεσης, υψηλής), ή δύο κατηγορίες (πιθανή ΠΕ, ή απίθανη ΠΕ) οι οποίες αντιστοιχούν σε ένα αυξανόμενο πραγματικό επιπολασμό επιβεβαιωμένης ΠΕ.

Οι δύο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι κανόνες πρόβλεψης της ΠΕ είναι: ο κανόνας Wells (Wells rule), (**Πίνακας 4**) και ο αναθεωρημένος κανόνας της Γενεύης (revised Geneva rule) [107,108], (**Πίνακας 3**). Η εγκυρότητα αυτών των κανόνων πρόβλεψης, έχει επιβεβαιωθεί από δυο μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν τη χρονική περίοδο 2010-2011, ενώ σε μια άλλη μελέτη σύγκρισης του Wells rule και του revised Geneva rule, που έγινε λίγο αργότερα επιβεβαίωσε την προβλεπτικής τους αξία [109,110].

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, αυτοί οι κανόνες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως «κανόνες υποψίας ΠΕ» και να εφαρμόζονται ως έλεγχος διαλογής σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν κάποια συμπτώματα, αλλά η χρήση τους να γίνεται μετά από κλινική αξιολόγηση του ασθενή με υποψία ΠΕ. Επιπλέον δεν προορίζονται να χρησιμοποιηθούν ως ανεξάρτητοι έλεγχοι, αλλά μόνο σε καθιερωμένες διαγνωστικές στρατηγικές που εφαρμόζονται σε ασθενείς με υποψία ΠΕ [110].

Πίνακας 3: Αναθεωρημένος κανόνας της Γενεύς.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ	ΑΡΧΙΚΗ ΜΟΡΦΗ	ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΟΡΦΗ
Ηλικία > 65 ετών	1	1
Προηγούμενη DVT ή ΠΕ	3	1
Χειρουργείο ή κάταγμα (εντός 1 μήνα)	2	1
Ενεργή κακοήθεια	2	1
Άλγος κάτω άκρου	3	1
Αιμόπτυση	2	1
75 έως 94 σφίξεις/λεπτό	3	1
>95 σφίξεις/λεπτό	5	2
Άλγος DVT κάτω άκρου με οίδημα	4	1
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ		
<i>Three-level score</i>		
Χαμηλή	0-3	0-1
Μεσαία	4-10	2-4
Υψηλή	≥ 11	≥5
<i>Two-level score</i>		
Μη πιθανή ΠΕ	0-5	0-2
Πιθανή ΠΕ	≥6	≥3

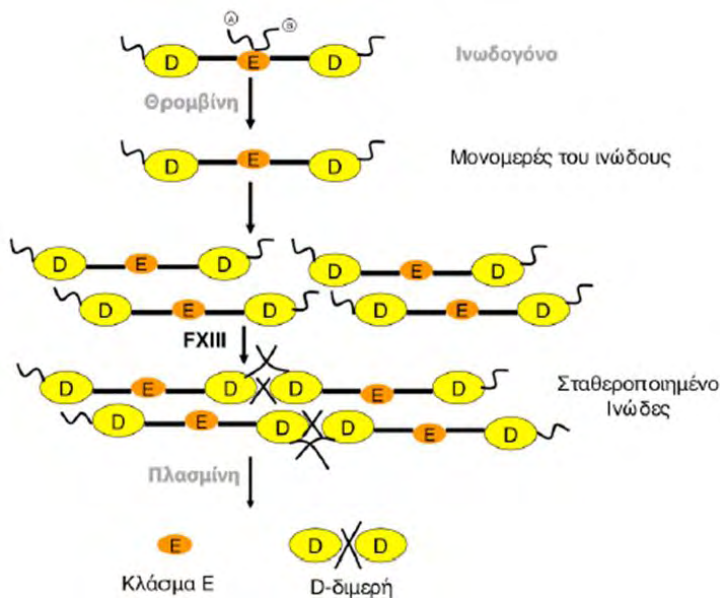
Πίνακας 4: Κανόνας του Wells.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ	ΑΡΧΙΚΗ ΜΟΡΦΗ	ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΟΡΦΗ
Προηγούμενη DVT ή ΠΕ	1.5	1
Χειρουργείο ή ακινητοποίηση (τις τελευταίες 4 εβδομάδες)	1.5	1
Καρκίνος	1	1
Αιμόπτυση	1	1
>100 σφίξεις/λεπτό	1,5	1
Κλινικά συμπτώματα DVT	3	1
Εναλλακτική διάγνωση λιγότερο πιθανή από ΠΕ	3	1
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ		
<i>Three-level score</i>		
Χαμηλή	0-1	
Μεσαία	2-6	
Υψηλή	≥7	
<i>Two-level score</i>		
Μη πιθανή ΠΕ	0-4	0-1
Πιθανή ΠΕ	>4	≥2

4.4 D – DIMER ΚΑΙ ΠΕ

Μετά τον τραυματισμό ενός αγγείου, ενεργοποιείται ο μηχανισμός της αιμόστασης που αποτελείται από τρία στάδια: την πρωτογενή αιμόσταση (σύσπαση αγγείου και δημιουργία λευκού θρόμβου), την δευτερογενή αιμόσταση (μετατροπή του ασταθής θρόμβου σε σταθερό αδιάλυτο θρόμβο) και την ινωδόλυση (διάλυση του θρόμβου).

Ο μηχανισμός της ινωδόλυσης αποτελεί ένα αμυντικό μηχανισμό του αγγείου, που αποτρέπει την υπερβολική αύξηση του θρόμβου και στην ουσία αποτρέπει τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβωσης. Αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται με την μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, η οποία τελικά συμβάλει στην διάσπαση του σταθεροποιημένου ινώδους σε E-μονομερή και D-διμερή, και τη διάσπαση του ινωδογόνου σε E-μονομερή και D-μονομερή. Ο εργαστηριακός προσδιορισμός των D-διμερών έχει διερευνηθεί εκτενώς στην διάγνωση της VTE [113], (**Εικόνα 9**).



Εικόνα 9: Τελικά προϊόντα αποδόμησης του ινώδους. (συν από [113]).

Η μέτρηση των επιπέδων των δ-διμερών έχει επιβεβαιωθεί από μελέτες για την υψηλή αρνητική προγνωστική της αξία, και όταν οι τιμές τους βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων μπορεί να αποκλειστεί με ασφάλεια το ενδεχόμενο οξείας VTE [114]. Υπάρχουν αρκετοί διαγνωστικοί μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον προσδιορισμό των δ-διμερών, αλλά η ενζυμική ανοσοδοκιμασία ELISA, παρέχει την υψηλότερη ευαισθησία >95% και ειδικότητα γύρω στο 40%, και μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στην κλινική πράξη όταν συνδυαστεί με την κλινική πιθανότητα. Από μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι ο συνδυασμός αρνητικής δοκιμασίας ELISA και χαμηλής ή μεσαίας κλινικής πιθανότητας, μπορεί να αποκλείσει την υποψία ΠΕ, χωρίς περαιτέρω δοκιμές σε ποσοστό ως και 30% των ασθενών [115]. Σε μια συστηματική μελέτη ανασκόπησης φάνηκε ότι ο κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου, για χρονικό διάστημα τριών μηνών ήταν μικρότερος από 1%, σε ασθενείς χαμηλής ή ενδιάμεσης κλινικής πιθανότητας και αρνητικής δοκιμασίας, παίρνοντας τελικά εξιτήριο χωρίς καμία θεραπεία [116].

Από την άλλη μεριά η μέτρηση αυξημένων επιπέδων δ-διμερών, αποτελεί σύνηθες εύρημα σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, και κατά συνέπεια έχει χαμηλή θετική προγνωστική αξία στην επιβεβαίωση της ΠΕ, κάτι που επιβεβαιώνει την χαμηλή ειδικότητα της εξέτασης. Συγκεκριμένα αύξηση των τιμών των δ-διμερών παρατηρείται σε ασθενείς με καρκίνο, στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μετά από χειρουργείο, στον βαρέως πάσχων ασθενή με χρόνια νοσοκομειακή νοσηλεία, σε σοβαρή λοίμωξη, κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης κ.α. [117]. Η χαμηλή ειδικότητα των δ-διμερών στην υποψία ΠΕ, έχει άμεση σχέση και με την ηλικία του ασθενή και παρουσιάζει σταθερή μείωση κατά 10% για ασθενείς άνω των 80 ετών. Η προσαρμογή των ανώτερων φυσιολογικών τιμών ανάλογα με την ηλικία θα μπορούσε να βελτιώσει την ειδικότητα των δ-διμερών στους ηλικιωμένους [118].

Σε μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη αξιολογήθηκε μια τέτοιου είδους προσαρμογή που είχε γίνει με τον ακόλουθο τύπο: **ηλικία x 10 µg/L** για ασθενείς >50 ετών. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι η χρήση των νέων ανώτερων προσαρμοσμένων τιμών με βάση την ηλικία, αύξησε τον αριθμό των ασθενών στους οποίους η ΠΕ θα μπορούσε να αποκλειστεί από το 6,4% σε 30% [118].

4.5 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΠΕ

Η πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων καρδιακού τύπου (Heart type fatty acid binding protein H-FABP), αποτελεί ένα πρώιμο και ευαίσθητο δείκτη μυοκαρδιακού τραυματισμού και παρέχει προγνωστικές πληροφορίες στην οξεία ΠΕ. Σε μια μετα-ανάλυση μελετήθηκε η σχέση της συγκεκριμένης πρωτεΐνης σε ασθενείς με ΠΕ, όπου φάνηκε ότι όταν οι τιμές της H-FABP ≥ 6 ng/mL, σχετίζεται με υψηλή αρνητική προγνωστική αξία στην πρόβλεψη της θνητότητας της ΠΕ [144].

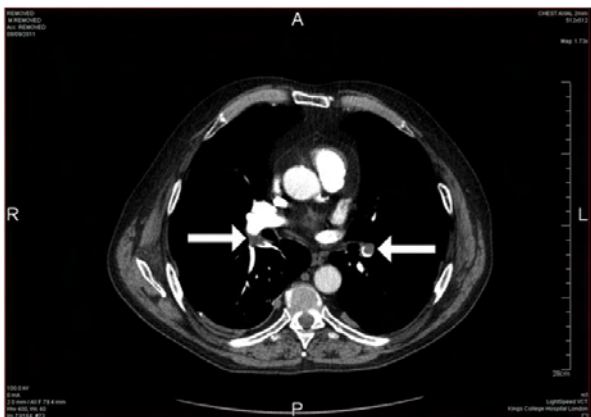
Όπως έχει ήδη αναφερθεί στην οξεία ΠΕ μπορεί να παρατηρηθεί υπερφόρτωση της δεξιάς καρδιάς με αποτέλεσμα να αυξάνει η μυοκαρδιακή τάση της δεξιάς RV, κάτι που προκαλεί την απελευθέρωση του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) ή NT-proBNP. Έχει παρατηρηθεί ότι όταν οι ασθενείς με ΠΕ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα NT-proBNP κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, η πρόγνωση της νόσου είναι χειρότερη. Συνεπώς εξαιτίας της υψηλής αρνητικής προγνωστικής αξίας αυτού του βιοδείκτη, έχει προταθεί ότι όταν οι τιμές του NT-proBNP ≥ 600 pg/ml αυξάνουν οι πιθανότητες για μια κακή έκβαση του ασθενή [145].

Η βασοπρεσίνη απελευθερώνεται μετά από ενδογενές στρες, υπόταση και χαμηλή καρδιακή παροχή. Η κοπεπτίνη εκκρίνεται μαζί με την βασοπρεσίνη αλλά είναι πιο εύκολο να μετρηθεί λόγω της μεγαλύτερης σταθερότητας που παρουσιάζει, ενώ από μελέτες έχει αναφερθεί ότι είναι χρήσιμη στη διαστρωμάτωση κινδύνου της οξείας ΠΕ. Σε μια μελέτη που συμμετείχαν νορμοτασικοί ασθενείς με ΠΕ, τα επίπεδα της κοπεπτίνης ≥ 24 pmol/L συνδέθηκαν με 5,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο κακής πρόγνωσης [146].

5. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

5.1 CT – ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ (Computed tomography pulmonary angiography - CTPA)

Η CTPA έκανε την εμφάνιση της ως διαγνωστική μέθοδος τη δεκαετία του 1990, επιτρέποντας την τομογραφική απεικόνιση των πνευμονικών αρτηριών, μετά από την χορήγηση σκιαγραφικού δια μέσου ενός περιφερικού φλεβικού αγγείου. Στην αρχική της μορφή (single detector-CTPA) είχε υψηλή εξειδίκευση αλλά χαμηλή ευαισθησία (γύρω στο 70%) για την ΠΕ, με αποτέλεσμα να μη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ανεξάρτητο τεστ που θα μπορούσε να αποκλείσει την ΠΕ [119]. Με την εξέλιξη της τεχνολογίας βελτιώθηκε και η ευαισθησία (80%) και η ειδικότητα (90%) στην διάγνωση της απόφραξης των μεγάλων αγγείων του πνευμονικού αρτηριακού δέντρου, ωστόσο στο περιφερικό αρτηριακό δίκτυο υστερούσε [120], (**Εικόνα 10**).



Εικόνα 10: CTPA με άμφω ΠΕ (συν από [103]).

Στην τελική της μορφή (multi detector-CTPA) αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την απεικόνιση των πνευμονικών αγγείων με υποψία ΠΕ, βελτιώνοντας ακόμη περισσότερο την ευαισθησία και την ειδικότητα της εξέτασης στην ανίχνευσή μικρότερων περιφερικών εμβόλων.

Σύμφωνα με την μελέτη RIOPEd II η ευαισθησία και η ειδικότητα της εξέτασης αυτής κυμάνθηκαν στο 83% και 96% αντίστοιχα, επίσης στην ίδια μελέτη εκτιμήθηκε και η προγνωστική αξία της CTPA ανάλογα με την κλινική υποψία για ΠΕ [121]. Έτσι σε ασθενείς χαμηλής ή ενδιάμεσης κλινικής πιθανότητας για ΠΕ, η αρνητική CTPA παρουσίασε υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (96% και 89% αντίστοιχα), ωστόσο σε ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ, η αρνητική προγνωστική αξία της CTPA περιορίστηκε στο 60%. Αντίθετα η θετική προγνωστική αξία μιας θετικής CTPA, κυμάνθηκε σε υψηλά επίπεδα (92% με 96%) για τους ασθενείς ενδιάμεσης ή υψηλής κλινικής πιθανότητας, αλλά πολύ χαμηλότερα (58%) για τους ασθενείς χαμηλής κλινικής πιθανότητας για ΠΕ [121].

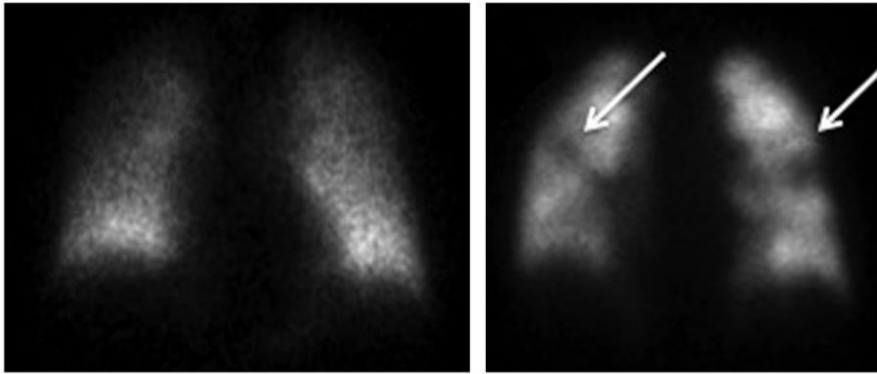
Σε αρκετές μελέτες έχει προταθεί η CTPA ως αυτόνομη μέθοδος απεικόνισης που θα μπορούσε να αποκλείσει την ΠΕ, και σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία μια αρνητική CTPA αποτελεί επαρκές κριτήριο στον αποκλεισμό της ΠΕ σε ασθενείς χαμηλής ή ενδιάμεσης κλινικής πιθανότητας. Ωστόσο παραμένει αμφιλεγόμενο αν οι ασθενείς με αρνητική CTPA και υψηλή κλινική πιθανότητα θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω.

Στις αδυναμίες της μεθόδου αναφέρονται: η έκθεση στην ακτινοβολία (περίπου 3-10 mSv), η έκθεση στα ιωδιούχα σκιαγραφικά που αποτελεί αντένδειξη στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια-ΧΝΑ και περιορισμένη πραγματοποίηση της μεθόδου στον υπερθυρεοειδισμό, ο κίνδυνος αλλεργικής αντίδρασης, καθώς και ο υψηλός παράγοντας κινδύνου στην εγκυμοσύνη και τον θηλασμό. Επίσης θα πρέπει να αναφερθεί ότι η διαγνωστική αξία της CTPA στους υποτμηματικούς κλάδους του αρτηριακού δέντρου παραμένει σε κάποιες περιπτώσεις ασαφής [122].

5.2 ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΑΕΡΙΣΜΟΥ – ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ (Lung scintigraphy - V/Q scan)

Το σπινθηρογράφημα V/Q αποτελεί μια μη επεμβατική τεχνική που επιτρέπει την έμμεση διάγνωση της ΠΕ, καθώς στηρίζεται στις διαταραχές V/Q που συμβαίνουν κατά την απόφραξη του αγγείου, σκιαγραφώντας παθολογικές περιοχές με φυσιολογικό αερισμό και ελαττωμένη αιμάτωση, (Εικόνα 11). Η εξέταση πραγματοποιείται με την χορήγηση ραδιενεργών σφαιριδίων (^{99}Tc , ^{133}Xe , ^{81}Kr κ.α.) κατά μήκος του πνευμονικού αρτηριακού δικτύου, τα οποία εκπέμπουν πολύ λιγότερη ακτινοβολία σε σχέση με την CTPA (περίπου 2 mSv), αποτελώντας την εξέταση εκλογής κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης σε σκιαγραφικές ουσίες, καθώς και σε ασθενείς με ΧΝΑ. Βασικό κριτήριο αυτών των ασθενών αποτελεί η φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος και η χαμηλή κλινική υποψία για ΠΕ [123].

Σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτη PIOPED τα αποτελέσματα από το V/Q scan αρχικά ταξινομήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες (χαμηλής, ενδιάμεσης, υψηλής πιθανότητας για ΠΕ και φυσιολογική). Ωστόσο η αρχική ταξινόμηση αναθεωρήθηκε για λόγους διευκόλυνσης στην κλινική πράξη και πλέον υπάρχουν τρεις κατηγορίες που αποτελούν τη φυσιολογική εξέταση (εξαιρεί την ΠΕ), την υψηλής πιθανότητας εξέταση για ΠΕ (θεωρείται διαγνωστική για ΠΕ στους περισσότερους ασθενείς), και τη μη διαγνωστική εξέταση.



Εικόνα 11: *V/Q scan. Απεικόνιση αερισμού(αριστερά) και αιμάτωσης(δεξιά).Τα βέλη δείχνουν τα σημεία με διαταραχή αιμάτωσης. (Συν από [123]).*

Από διάφορες μελέτες έχει επιβεβαιωθεί η υψηλή αρνητική προγνωστική αξία μιας φυσιολογικής εξέτασης V/Q scan, αποτελώντας επαρκές κριτήριο για τον αποκλεισμό της ΠΕ, ιδιαίτερα αν συσχετιστεί με φυσιολογικές τιμές δ-διμερών.

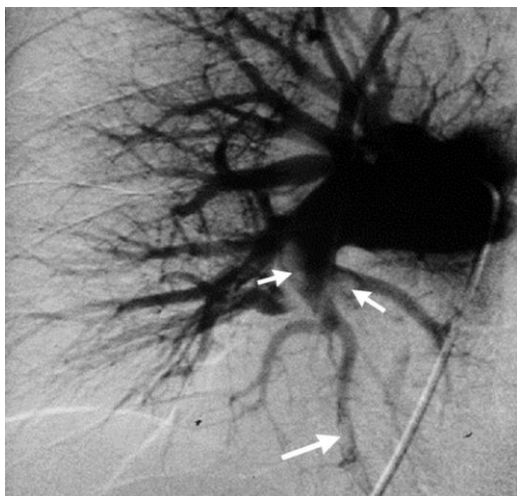
Η θετική προγνωστική αξία μιας υψηλής πιθανότητας V/Q scan αντιστοιχεί στο 90%, ωστόσο το κύριο μειονέκτημα είναι ότι υστερεί να δώσει μια εναλλακτική διάγνωση όταν η ΠΕ αποκλειστεί, εμφανίζοντας ασάφεια στο 50% των διαγνωστικών αποτελεσμάτων, σε αντίθεση με την CTPA που σε αυτό το σημείο υπερτερεί [124].

Ωστόσο πολλές μελέτες που στήριζαν τις διαγνωστικές τους στρατηγικές στα αποτελέσματα του V/Q scan, συσχετίστηκαν με πολύ χαμηλό τρίμηνο κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Ενώ σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την CTPA με τη V/Q scan, κατέληξε σε παρόμοια επίπεδα αξιοπιστίας και στις δυο απεικονιστικές μεθόδους [124].

5.3 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ

Η πνευμονική αγγειογραφία αποτελεί το διαχρονικό πρότυπο αναφοράς (gold standard) για τον προσδιορισμό της παρουσίας ή της απουσίας της ΠΕ, με την υψηλότερη ειδικότητα και ευαισθησία (97% και 98% αντίστοιχα) και θα πρέπει να πραγματοποιείται όταν υπάρχει διαγνωστική ασάφεια από τις υπόλοιπες μεθόδους. Πραγματοποιείται με την χορήγηση σκιαγραφικού συνήθως μέσω καθετηριασμού της μηριαίας αρτηρίας ή φλέβας, ενώ η διάγνωση της ΠΕ γίνεται όταν απεικονίζεται ελαττωμένη πλήρωση σε κάποιο τμήμα του αρτηριακού πνευμονικού δικτύου ή και πλήρης απόφραξη κάποιου κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας. Οι μικρότεροι θρόμβοι που φτάνουν ως τις υποτμηματικές αρτηρίες με μέγεθος ως 2 χιλιοστά μπορούν να απεικονιστούν με την βοήθεια της ψηφιακής αφαιρετικής αγγειογραφίας (digital subtraction angiography-DSA) [126], (**Εικόνα 12**). Άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως περιφερική υποάρδευση, μειωμένη πνευμονική φλεβική ροή, συστροφή περιφερικών αγγειακών διακλαδώσεων, παθολογική μορφή πνευμονικού παρεγχύματος κ.α. είναι μη ειδικές και επομένως δεν είναι διαγνωστικές.

Η πνευμονική αγγειογραφία αποτελεί μια αιματηρή επεμβατική μέθοδο, με την υπόταση και τις αρρυθμίες να αποτελούν τις κύριες επιπλοκές που μπορούν να προκληθούν κατά την εξέταση, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις έχει ενοχοποιηθεί για θανάτους ασθενών. Αυτοί οι κίνδυνοι μπορούν να μειωθούν με την χρήση επιλεκτικής πνευμονικής αγγειογραφίας, μέσω της χορήγησης επαναλαμβανόμενων μικρών δόσεων σκιαγραφικού, μειώνοντας τον κίνδυνο καρδιολογικού ή αναπνευστικού συμβάματος [125]. Ωστόσο παρά το γεγονός ότι με την εξέλιξη της τεχνικής, η ασφάλεια της εξέτασης έχει βελτιωθεί σημαντικά, ο ιδιαίτερα επεμβατικός της χαρακτήρας καθώς και οι επιπλοκές με τις οποίες έχει συνδεθεί, αποτελούν κριτήρια αντένδειξης για μια μερίδα παθολογικών καταστάσεων όπως είναι η βαριά πνευμονική υπέρταση ή σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στο σκιαγραφικό υλικό.



Εικόνα 12: Πνευμονική αγγειογραφία δεξιού πνεύμονα, με ελαττωμένη πλήρωση στην λοβιακή αρτηρία καθώς και στις τμηματικές και υποτμηματικές αρτηρίες του κάτω λοβού. (προσαρμοσμένο από *Cmaj* vol 168 (2);183-194).

Σε μια μελέτη από το σύνολο του δείγματος που υποβλήθηκε στην εξέταση, μικρές επιπλοκές εντοπίστηκαν στο 5% των ασθενών, σημαντικές επιπλοκές χωρίς όμως να είναι θανατηφόρες στο 1%, ενώ σημειώθηκαν πέντε θάνατοι (5% του συνολικού δείγματος) [127]. Περιπτώσεις ασθενών που απεβίωσαν κατά την διάρκεια της εξέτασης έχουν περιγραφεί και σε άλλες μελέτες, ωστόσο η θνητότητα περιορίστηκε σε χαμηλή συχνότητα (γύρω στο 0,2%). Οι περισσότερες επιπλοκές σχετίζονται με ασθενείς βαριάς κλινικής εικόνας και μακροχρόνιας νοσηλείας σε μονάδες εντατικής θεραπείας [128].

Ωστόσο σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα, λόγω της επεμβατικότητας της μεθόδου, σε συνδυασμό με την περιπλοκότητα της τεχνικής και το αυξημένο κόστος δεν αποτελεί την εξέταση πρώτης γραμμής, καθώς η λιγότερο επεμβατική CTPA προσφέρει παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια και μικρότερη έκθεση σε ακτινοβολία (2 mSv έναντι των 10-20 mSv στην αγγειογραφία) [129].

5.4 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Magnetic resonance angiography - MRA)

Η MRA είναι μια μη επεμβατική αναίμακτη εξέταση, που παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την ανατομική τοπογραφία του αγγειακού δικτύου, καθώς επίσης αναδεικνύει παθολογικές αγγειακές στενώσεις ή τμήματα αποφραγμένων αγγείων. Έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνών ως προς την αξιοπιστία της στην υποψία της ΠΕ, ωστόσο αν και έχει στοιχεία μιας πολλά υποσχόμενης τεχνικής παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία στην διάγνωση της ΠΕ [130]. Συγκεκριμένα στη RIOPED III ερευνήθηκε η ακρίβεια της MRA με γαδολίνιο (Gd), συγκριτικά με ένα πρότυπο αναφοράς που αποτελούνταν από το V/Q-scan, τη CTPA, και τα επίπεδα των δ-διμερών. Από τα αποτελέσματα της μελέτης η ευαισθησία και η ειδικότητα της MRA ήταν 78% και 99% αντίστοιχα, ενώ φάνηκε τεχνικά ανεπαρκής στο 25% των ασθενών [130].

Παρά το γεγονός λοιπόν ότι η MRA πλεονεκτεί έναντι της CTPA κυρίως ως προς την χαμηλότερη έκθεση του ασθενή σε ακτινοβολία, υπάρχουν μια σειρά περιορισμών που αφορούν την εξέταση της MRA. Συγκεκριμένα το υψηλό ποσοστό της διαγνωστικής ασάφειας των αποτελεσμάτων και η χαμηλή ευαισθησία της μεθόδου, αποτελούν το βασικό μειονέκτημα αυτής της εξέτασης σε σχέση με την CTPA. Σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η MRA δεν αποτελεί μία ευρέως διαδεδομένη απεικονιστική μέθοδος σε πολλά ιατρικά κέντρα, ενώ η χρονική διάρκεια της εξέτασης είναι αρκετά χρονοβόρα, αποκλείουν την χρήση της ως εξέταση ρουτίνας της ΠΕ στην καθημερινή κλινική πράξη.

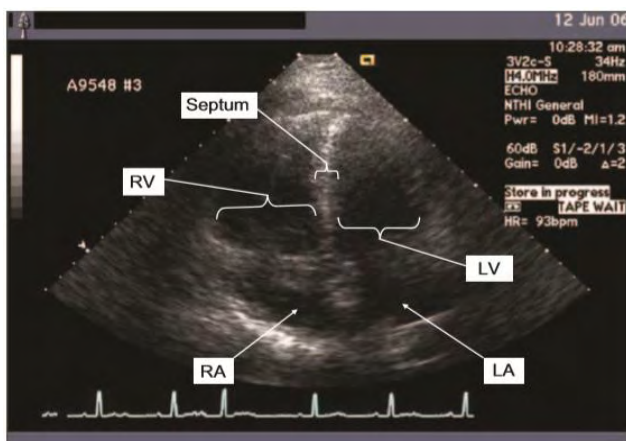
5.5 ΔΙΑΘΩΡΑΚΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ (Transthoracic echocardiography - TTE)

Στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών η διεξαγωγή της κλινικής εξέτασης, του υπερηχογραφήματος Doppler των κάτω άκρων, καθώς και του TTE μπορούν να πραγματοποιηθούν σχετικά εύκολα, παρέχοντας πληθώρα πληροφοριών για την κλινική εικόνα του ασθενή σε εύλογο χρονικό διάστημα. Μια παλιότερη μελέτη έδειξε ότι όταν υπάρχει υποψία για ΠΕ και συνυπάρχουν θετικά ευρήματα σε δύο από τις τρεις προαναφερθείσες εξετάσεις είναι αρκετά για την διάγνωση της ΠΕ με ευαισθησία και ειδικότητα >97%. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης αυτής που διαγνώστηκαν με ΠΕ και παρουσίαζαν σημαντικές αιμοδυναμικές διαταραχές, εμφάνισαν στο TTE υπερφόρτωση στις δεξιές κοιλότητες της καρδιάς λόγω αύξησης των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων [131].

Αποτέλεσμα της υπερφόρτωσης των δεξιών κοιλοτήτων, είναι η διάταση της RV, που συνοδεύεται με μειωμένη κινητικότητα σε όλη την έκταση του ελευθέρου τοιχώματος της, με εξαίρεση την κορυφή της RV που διατηρεί την κινητικότητά της. Στο TTE αυτή η μεταβολή περιγράφεται και ως σημείο McConnell [132]. Λόγω της διάτασης της RV αυξάνεται η διάμετρος της, μετατοπίζοντας το μεσοκοιλιακό διάφραγμα, με αποτέλεσμα την μείωση της διαμέτρου της αριστερής κοιλίας (LV) με ταυτόχρονη αλλαγή του σχήματος της σε σχήμα D, ενώ ως επακόλουθο όλων αυτών των παθολογικών αλλαγών είναι η διάταση του δακτυλίου της τριγλώχινας προκαλώντας σοβαρή ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας [132], (**Εικόνα 13**).

Το TTE δεν ανήκει στις εξετάσεις ρουτίνας που γίνονται σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με υποψία ΠΕ, αν και μπορεί να φανεί χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση σε ασθενείς με έντονη δύσπνοια [135]. Αντίθετα όταν η υποψία της ΠΕ είναι υψηλού κινδύνου, τα αρνητικά ευρήματα του TTE όπως είναι η απουσία διάτασης ή υπερφόρτωσης της RV είναι ικανά να αποκλείσουν την ΠΕ ως αιτία της αιμοδυναμικής αστάθειας [133].

Ταυτόχρονα παρέχουν στον κλινικό γιατρό σημαντικές πληροφορίες στη διαφορική διάγνωση της αιτίας του shock όπως είναι ο καρδιακός επιπωματισμός, οι οξείες βαλβιδοπάθειες, οι σοβαρές διαταραχές της LV, ο διαχωρισμός της αορτής κ.α. [133].



Εικόνα 13: TTE καρδιάς με διάταση RV και επιπέδωση μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε ασθενή με ΠΕ. RA - δεξιός κόλπος, LA - αριστερός κόλπος, septum – μεσοκοιλιακό διάφραγμα. (Συν από [135]).

Οι κινητοί θρόμβοι της δεξιάς καρδιάς μπορούν να ανιχνευτούν με το TTE, το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα ή με CT αγγειογραφία σε ποσοστό άνω του 4% από τυχαίο δείγμα ασθενών με ΠΕ. Αυτό το ποσοστό μπορεί να ανέλθει στο 18% όταν πρόκειται για ασθενείς με ΠΕ που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Η ύπαρξη κινητών θρόμβων στη δεξιά καρδιά επιβεβαιώνουν ουσιαστικά την διάγνωση της ΠΕ και σχετίζονται με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας σε ασθενείς με διαταραχές της RV [134].

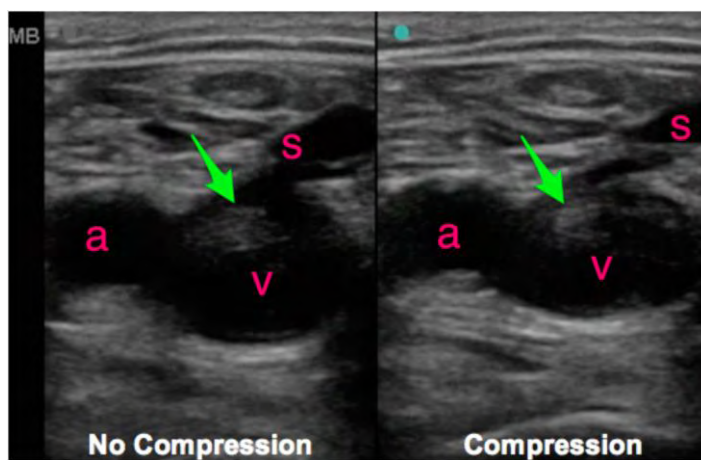
5.6 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ (Compression ultrasonography - CUS)

Το υπερηχογράφημα φλεβών των κάτω άκρων συμπεριλαμβανομένης και της περιφερικής συμπίεσης (CUS) είναι το κύριο διαγνωστικό εργαλείο για την DVT, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με υποψία ΠΕ (**Εικόνα 14**). Πράγματι η διάγνωση μιας επιπολής DVT αποτελείσει ισχυρό προγνωστικό στοιχείο, το οποίο συμβάλλει κλινικά στην ορθή διαγνωστική προσέγγιση της νόσου [137].

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση μελετήθηκε το CUS ως διαγνωστικό εργαλείο της ΠΕ, όπου φάνηκε να έχει υψηλή ειδικότητα (96%) αλλά περιορισμένη ευαισθησία (40%) [136]. Αυτό οφείλεται στην μεγαλύτερη ευκολία ανίχνευσης των αγγείων στην μηριαία χώρα, σε σύγκριση με την περιορισμένη διαγνωστική ικανότητα που έχει το CUS στο φλεβικό δίκτυο στην περιοχή της πυέλου ή τα μικρότερα φλεβικά αγγεία που εντοπίζονται στην περιοχή της κνήμης [136].

Το CUS τα προηγούμενα χρόνια είχε χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε διάφορους διαγνωστικούς αλγόριθμους που ήταν βασισμένοι στην CTPA παλιότερης γενιάς με ένα ανιχνευτή (single detector-CTPA), ωστόσο με την αναβάθμιση της τεχνικής, σε πολλαπλών ανιχνευτών (multi detector-CTPA) βελτιώθηκε η απεικονιστική ικανότητα της μεθόδου, χωρίς να είναι πλέον απαραίτητο να διασφαλιστεί η απουσία της DVT σε ασθενή με αρνητική CTPA [138]. Επίσης το CUS μπορεί να αποτελείσει χρήσιμο εργαλείο σε ασθενείς που αντενδείκνυται η CTPA είτε λόγω υψηλής έκλυσης ακτινοβολίας (όπως κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης), είτε λόγω τοξικότητας των ιωδιούχων σκιαγραφικά (όπως στην ΧΝΑ, ή σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης στις σκιαγραφικές ουσίες).

Ωστόσο θα πρέπει να τονιστεί ότι η ύπαρξη μιας θετικής εξέτασης CUS δεν είναι αρκετή για την επιβεβαίωση της ΠΕ και θα πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις που περιλαμβάνουν την διαστρωμάτωση κινδύνου της ΠΕ μέσω των κλινικών δεικτών, εργαστηριακές εξετάσεις που αφορούν τους βιοδείκτες, το TTE κ.α. παρέχοντας κατά αυτόν τον τρόπο μια πιο ασφαλή διαγνωστική προσέγγιση [138].



Εικόνα 14: Θετική DVT με θρόμβο στη μηριαία φλέβα δίπλα από την μηριαία αρτηρία και συμμετοχή της σαφηνής φλέβας. Στη δεξιά εικόνα η φλέβα δεν συμπιέζεται με CUS. *a* -μηριαία αρτηρία, *v* -μηριαία φλέβα, *s* -σαφηνής φλέβα. (Από *Academic Life in Em*).

6. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΠΕ

Εκτός από τα κλινικά, απεικονιστικά και εργαστηριακά ευρήματα που συνδέονται άμεσα με την σοβαρότητα της ΠΕ, είναι απαραίτητο να συμπεριληφθούν και παράμετροι που σχετίζονται με επιδεινούμενες καταστάσεις και συννοσηρότητες για την αξιολόγηση του συνολικού κινδύνου θνητότητας της ΠΕ. Αυτοί οι παράμετροι έχουν αποτυπωθεί με την βοήθεια διαφόρων κλινικών δεικτών, από τους οποίους ο πλέον επικυρωμένος και διαδεδομένος είναι ο δείκτης βαρύτητας της ΠΕ (Pulmonary Embolism Severity Index-PESI) ο οποίος αξιολογεί τον κίνδυνο θνητότητας των ασθενών με ΠΕ στις 30 ημέρες [139], (Πίνακας 5).

Το Pesí score διατυπώθηκε στην αρχική μορφή το 2000 και αποτελούνταν από 11 διαφορετικούς παραμέτρους, σύμφωνα με τους οποίους γινόταν η κατανομή των ασθενών σε τέσσερις τάξεις βαρύτητας διαφορετικού κινδύνου θνητότητας η κάθε μία. Το βασικό πλεονέκτημα του Pesí score έγκειται στην αξιόπιστη ταυτοποίηση των ασθενών με χαμηλό κίνδυνο θνητότητας στις 30 ημέρες (τάξη I και τάξη II). Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη ως κύριο κριτήριο για την κατ' οίκων νοσηλεία των ασθενών, αποτέλεσε το χαμηλό Pesí score [140].

Το 2010 για λόγους διευκόλυνσης στην κλινική πράξη, ο δείκτης βαρύτητας Pesí απλοποιήθηκε στον s Pesí (simplified PESI) με λιγότερους παραμέτρους (ηλικία>80, η παρουσία καρκίνου, η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ή χρόνια πνευμονική νόσος, ≥ 110 σφίξεις/λεπτό, η συστολική πίεση<100 mmHg, sPO₂<90%) σύμφωνα με τους οποίους γίνεται η βαθμονόμηση του κινδύνου θνητότητας. Όταν η βαθμολογία είναι μηδενική υποδηλώνει εξαιρετική πρόγνωση με 1% κίνδυνο θνητότητας στις 30 ημέρες, ενώ η παρουσία οποιουδήποτε από τους παραπάνω παράγοντες βαθμολογείται αθροιστικά, αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο θνητότητας [141].

Η προγνωστική αξία του s Pesí έχει επιβεβαιωθεί από διάφορες μελέτες κοόρτης, ωστόσο δεν έχει χρησιμοποιηθεί προοπτικά για την καθοδήγηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με χαμηλό κίνδυνο [141].

Πίνακας 5: Κλινικοί δείκτες Pesí και s Pesí.

Παράμετρος	Αρχική μορφή	Απλοποιημένη μορφή
Ηλικία	Ηλικία σε χρόνια	1 (ηλικία>80 έτη)
Άρρεν φύλο	+10	-
Καρκίνος	+30	1
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	+10	1*
Χρόνια πνευμονική νόσος	+10	*
Σφίξεις ≥ 110 /λεπτό	+20	1
Συστολική πίεση < 100 mmHg	+30	1
Αναπνευστική συχνότητα > 30 ανάσες/λεπτό	+20	-
Θερμοκρασία < 36 °C	+20	-
Έκπτωση επιπέδου συνείδησης	+60	-
SpO ₂ $< 90\%$	+20	1
Τάξεις βαρύτητας		
Τάξη I: ≤ 65		0 βαθμοί: κίνδυνος
Πολύ χαμηλός κίνδυνος		θνητότητας στις 30
κίνδυνος		ημέρες 1,0%
θνητότητας στις 30		
ημέρες(0 -1,6%)		
Τάξη II: 66 - 85		
Χαμηλός κίνδυνος		
θνητότητας		
(1,7-3,5%)		
Τάξη III: 86 – 105		≥ 1 βαθμοί: κίνδυνος
Ενδιάμεσος κίνδυνος		θνητότητας στις 30
κίνδυνος		ημέρες 10.9%
θνητότητας		
(3,2-7,1%)		
Τάξη IV: 106-125		
Υψηλός κίνδυνος		
θνητότητας		
(4,0-11,4%)		
Τάξη V: > 125		
Πολύ υψηλός κίνδυνος		
κίνδυνος		
θνητότητας		
(10,0-24,5%)		

* Αυτοί οι δύο παράμετροι συνδυάζονται στον sPesí.

6.1 ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΤΗΣ ΠΕ

Η σταδιοποίηση της βαρύτητας της ΠΕ αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης από όλες τις μεγάλες επιτροπές κατευθυντήριων οδηγιών (European Society of Cardiology-ESC, American Heart Association-AHA). Οι στρατηγικές που ανέπτυξαν είναι βασισμένες στα δεδομένα που δείχνουν υψηλότερη θνητότητα σε ασθενείς με υπόταση και χειρότερη έκβαση σε ασθενείς με διαταραχές της RV.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της AHA που δημοσιεύτηκαν το 2011, πραγματοποιήθηκε η ταξινόμηση της ΠΕ ως μαζική, υπομαζική και χαμηλού κινδύνου ΠΕ με βάση την πιθανότητα θνητότητας, (Πίνακας 6). Μαζική πνευμονική εμβολή είναι αυτή που προκαλεί παρατεταμένη υπόταση (συστολική πίεση <90mmHg για >15 λεπτά) ή απαιτείται αγγειοσπαστική αγωγή [142]. Υπομαζική πνευμονική εμβολή είναι αυτή που προκαλεί διαταραχές δεξιάς καρδιάς (right heart strain) ή ισχαιμία μυοκαρδίου. Η δυσλειτουργία της RV (strain) μπορεί να εκτιμηθεί μόνο με ΤΤΕ, ενώ η διάταση (RV/LV>0,9) μπορεί να καθοριστεί είτε με CT είτε με ΤΤΕ. Η αύξηση του BNP ή οι υψηλές τιμές της τροπονίνης, καθώς επίσης και οι ειδικές μεταβολές στο ΗΚΓ (ατελής ή πλήρης block δεξιού σκέλους RBBB, αναστροφή T στις προκάρδιες κ.α.), αποτελούν επίσης παθολογικές καταστάσεις της υπομαζικής πνευμονικής εμβολής. Η ΠΕ χαμηλού κινδύνου ορίζεται από την απουσία υπότασης, διάτασης ή δυσλειτουργία δεξιάς καρδιάς [142].

Η ESC σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, ταξινόμησε την σοβαρότητα της ΠΕ ως υψηλού, ενδιάμεσου και χαμηλού κινδύνου, ενώ την ενδιάμεσου κινδύνου την χώρισε σε δύο υποομάδες την ενδιάμεσου υψηλού και ενδιάμεσου χαμηλού κινδύνου, (Πίνακας 7).

Πίνακας 6: Ταξινόμηση της βαρύτητας στην ΠΕ μέσω της ΑΗΑ το 2011.

Ταξινόμηση ΠΕ	Ορισμοί	Θνητότητα
Μαζική	Συστολική πίεση <90 mmHg για >15 λεπτά ή χρήση ινότροπης υποστήριξης	25%-65%
Υπομαζική	Συστολική πίεση >90mmHg και είτε: 1) διαταραχές RV (CTPE, TTE, BNP/proBNP, αλλαγές στο ΗΚΓ) ή 2) νέκρωση μυοκαρδίου (αύξηση τροπονίνης)	3%
Χαμηλού κινδύνου	Απουσία υπότασης, δυσλειτουργία RV και νέκρωση μυοκαρδίου	<1%

Υπάρχουν αρκετές διαφορές μεταξύ των οδηγιών της ESC και της ΑΗΑ, μια από τις οποίες είναι η ενσωμάτωση των κλινικών δεικτών Pes_i και s Pes_i στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC κάτι που δεν έχει συμβεί στις οδηγίες της ΑΗΑ [143].

Σύμφωνα με την ESC η αιμοδυναμική αστάθεια (τα κριτήρια που την καθορίζουν σύμφωνα με την ESC και την ΑΗΑ συμπίπτουν) σε συνδυασμό με την επιβεβαίωση της ΠΕ (μέσω της CTPA) ή την ένδειξη δυσλειτουργίας της RV (μέσω της TTE), κρίνονται επαρκή για την ταξινόμηση ενός ασθενούς στην κατηγορία υψηλού κινδύνου, χωρίς να είναι απαραίτητος ο υπολογισμός του Pes_i, ή του s Pes_i score, ούτε η μέτρηση της τροπονίνης ή άλλων καρδιακών βιοδεικτών.

Οι ασθενείς που ανήκουν στις τάξεις I και II σύμφωνα με το Pes_i score ή σύμφωνα με το s Pes_i έχουν βαθμολογία 0, ενώ ταυτόχρονα συνυπάρχουν σημεία δυσλειτουργίας RV (στην CTPA ή την TTE) ή αυξημένα επίπεδα καρδιακών βιοδεικτών, θα πρέπει να ταξινομούνται στην κατηγορία ενδιάμεσου κινδύνου μέχρις ότου οι επιπτώσεις τέτοιων αποκλίσεων για τη διαχείριση της ΠΕ κατανοηθούν πλήρως. Ενώ στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου ανήκουν οι ασθενείς με Pes_i I και II ή s Pes_i 0, χωρίς ενδείξεις δυσλειτουργίας RV και φυσιολογικές τιμές βιοδεικτών [122].

Η αύξηση των επιπέδων των βιοδεικτών όπως του NT-proBNP \geq 600 ng/L, της H-FABP \geq 6 ng/mL 24 ή της κοπεπτίνης \geq 24 pmol/L παρέχουν πρόσθετες προγνωστικές πληροφορίες και έχουν επικυρωθεί από μελέτες κοόρτης, ωστόσο δεν έχουν ακόμη χρησιμοποιηθεί σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες ως κριτήρια θεραπευτικής αντιμετώπισης [122].

Πίνακας: 7 Ταξινόμηση της βαρύτητας στην ΠΕ μέσω της ESC το 2019.

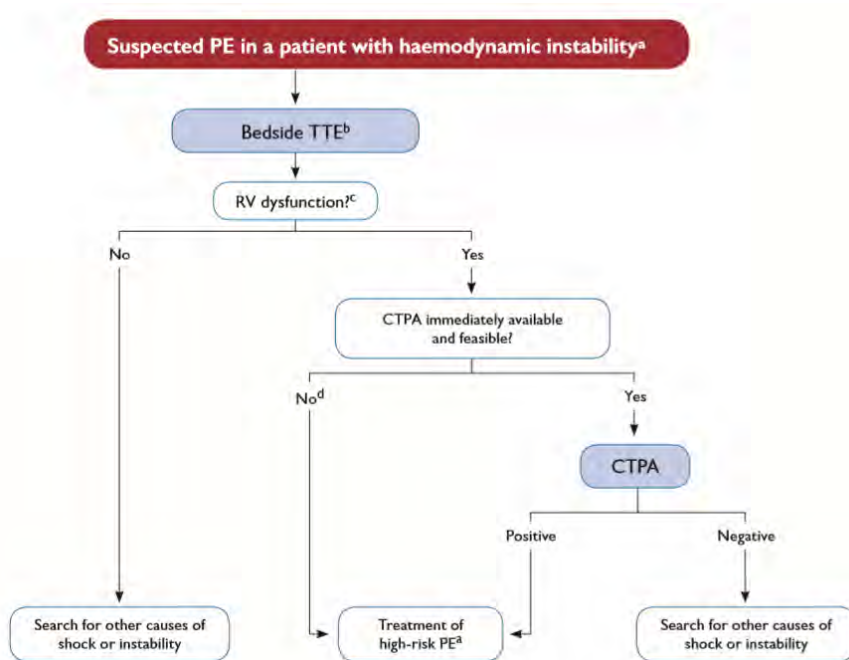
Πρώιμος κίνδυνος θνητότητας	Αιμοδυναμική αστάθεια	PESI III-IV ή s PESI \geq 1	Δυσλειτουργία RV μέσω CTPA ή TTE	Αύξηση επιπέδων βιοδεικτών
Υψηλού	+	(+)	+	(+)
Ενδιάμεσου	Ενδιάμεσου-υψηλού	-	+	+
	Ενδιάμεσου-χαμηλού	-	+	Ένα ή κανένα θετικό
Χαμηλού	-	-	-	Προαιρετική αξιολόγηση

6.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

Έχουν προταθεί διάφοροι αλγόριθμοι και στρατηγικές, που αποσκοπούν στη σωστή διαχείριση και ασφαλή διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με υποψία ΠΕ. Η ESC στην τελευταία της δημοσίευση του 2019, βελτίωσε τους προϋπάρχοντες αλγόριθμους μέσα από στρατηγικές που εφάρμοσε σε ασθενείς με υποψία ΠΕ στον χώρο των επειγόντων περιστατικών ή κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους. Σύμφωνα με αυτούς τους αλγόριθμους, οι ασθενείς με υποψία ΠΕ διαχωρίζονται ανάλογα το αιμοδυναμικό τους προφίλ σε δύο κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία στους ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια και στην δεύτερη κατηγορία στους ασθενείς χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια [122].

Στους ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, (**Εικόνα 15**) η κλινική πιθανότητα εμφάνισης ΠΕ είναι συνήθως υψηλή, ωστόσο η διαφορική διάγνωση δυσκολεύει τον κλινικό γιατρό περιπλέκοντας μια σειρά παθολογικών καταστάσεων όπως είναι τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, ο καρδιακός επιπωματισμός, οι οξείες βαλβιδοπάθειες, ο διαχωρισμός αορτής κ.α. Συνεπώς η πιο χρήσιμη αρχική δοκιμή σε αυτήν τη κατάσταση είναι η παρά την κλίνη του ασθενούς διενέργεια ΤΤΕ, η οποία θα δώσει χρήσιμες πληροφορίες για την λειτουργία της RV. Αν τα ευρήματα της ΤΤΕ σχετίζονται με δυσλειτουργία της RV, είναι απαραίτητη η απεικονιστική επιβεβαίωση της ΠΕ μέσω της CTPA, εφόσον η συγκεκριμένη μέθοδος είναι διαθέσιμη και το επιτρέπει η κλινική εικόνα του ασθενή.

Σε ασθενείς με σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια, που η γενική τους εικόνα δεν επιτρέπει άλλες διαγνωστικές μεθόδους που απαιτούν ιδιαίτερη προετοιμασία, η ένδειξη δυσλειτουργίας της RV μέσω της ΤΤΕ, κρίνεται αρκετή για την άμεση έναρξη θρομβολυτικής αγωγής, χωρίς την διενέργεια της CTPA [122]. Άλλες βοηθητικές διαγνωστικές προσεγγίσεις που μπορούν να πραγματοποιηθούν παρά την κλίνη του ασθενή είναι το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα (transesophageal echocardiography TEE), το οποίο μπορεί να επιτρέψει τον εντοπισμό πιθανών θρόμβων στην πνευμονική αρτηρία ή στους κύριους κλάδους αυτής. Επιπλέον με την βοήθεια του CUS μπορεί να ανιχνευθεί πιθανή επιπολής DVT, ενισχύοντας τη διάγνωση της VTE [122].

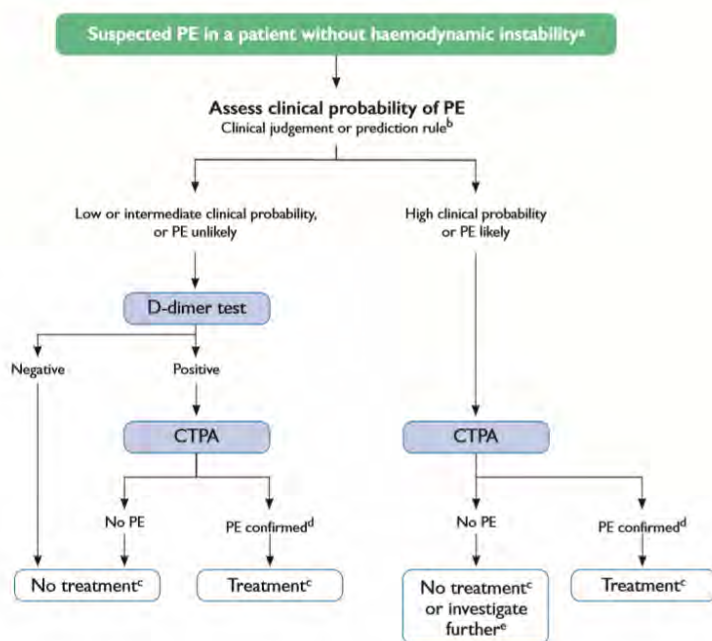


Εικόνα 15: Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια και υποψία υψηλού κινδύνου ΠΕ. (Συν από [122]).

Στους ασθενείς χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια και υποψία ΠΕ, (Εικόνα 16) η στρατηγική αντιμετώπισης πρέπει να προσανατολιστεί αρχικά στην αξιολόγηση της κλινικής πιθανότητας και ανάλογα την ταξινόμηση των ασθενών, ακολουθεί η μέτρηση των δ-διμερών στο πλάσμα. Αυτός ο τρόπος διαγνωστικής προσέγγισης, επιτρέπει τον αποκλεισμό της ΠΕ στο 30% των ασθενών που προσέρχονται στο ΤΕΠ.

Τα επίπεδα των δ-διμερών δεν θα πρέπει να μετρούνται στους ασθενείς υψηλής κλινικής πιθανότητας, λόγω της χαμηλής τους προγνωστικής αξίας σε αυτόν τον πληθυσμό, όπως επίσης περιορισμένης αξίας είναι η μέτρηση τους και στους ήδη νοσηλευόμενους ασθενείς με υποψία ΠΕ. Αντίθετα η μέτρηση των δ-διμερών θα πρέπει να είναι το επόμενο στάδιο αντιμετώπισης, στους ασθενείς χαμηλής ή ενδιάμεσης κλινικής πιθανότητας, λόγω της υψηλότερης ευαισθησίας και της μεγάλης αρνητικής προγνωστικής αξίας που παρουσιάζουν σε αυτές τις ομάδες ασθενών [147].

Η CTPA αποτελεί την εξέταση εκλογής στην κατηγορία ασθενών που παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα δ-διμερών ή έχουν υψηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ. Έχουν αναφερθεί ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της CTPA σε ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ, ωστόσο αυτές οι αποκλίσεις είναι σπάνιες ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου στους τρεις μήνες ήταν χαμηλός σε αυτούς τους ασθενείς [121]. Συνεπώς η περαιτέρω διερεύνηση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους που θα παρείχαν πιο ασφαλή διαγνωστικά ευρήματα για την παρουσία της ΠΕ και την απόφαση της έναρξης ή όχι της αντιπηκτικής αγωγής είναι αμφισβητούμενες [122].



Εικόνα 16: Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενών χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια και υποψία υψηλού κινδύνου ΠΕ. (Συν από [122]).

Οι ασθενείς με υποψία ΠΕ που έχουν σοβαρή αντένδειξη για CTPA, μπορούν εναλλακτικά να υποβληθούν σε V/Q scan εφόσον αυτή η εξέταση είναι διαθέσιμη. Η διαγνωστική αξία αυτής της εξέτασης κυμαίνεται στο 30-50% από το συνολικό δείγμα των ασθενών που προσέρχονται στο ΤΕΠ με την υποψία ΠΕ και μπορεί να αυξηθεί όταν συνυπάρχουν φυσιολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακα [148].

7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΕ

7.1 ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Η υποξαιμία αποτελεί ένα από τα κύρια συμπτώματα της οξείας ΠΕ εξαιτίας της διαταραχής του λόγου V/Q, συνεπώς η χορήγηση οξυγόνου κρίνεται απαραίτητη όταν το $SaO_2 < 90\%$. Σε περίπτωση που η κλινική εικόνα του ασθενή επιδεινωθεί, η χρήση του μηχανικού αερισμού (επεμβατικού ή μη επεμβατικού) αποτελεί το επόμενο θεραπευτικό μέτρο αντιμετώπισης. Σε διασωληνωμένους ασθενείς θα πρέπει να χορηγούνται μικροί αποπνεόμενοι όγκοι ($V_T = 6 \text{ mL/kg}$ ανά κίλο σωματικού βάρους) σε μια προσπάθεια διατήρησης των επιπέδων της στατικής τελοεισπνευστικής πίεσης σε χαμηλά επίπεδα ($P_{\text{plateau}} > 30 \text{ cm H}_2\text{O}$). Επίσης δεδομένου ότι κατά τον μηχανικό αερισμό εφαρμόζονται θετικές πιέσεις, υπάρχει ο κίνδυνος να μειωθεί η φλεβική επιστροφή και να επιδεινωθεί η ήδη μειωμένη CO λόγω της ανεπάρκειας RV, συνεπώς η εφαρμογή της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή [122].

Σε καταστάσεις οξείας ΠΕ με αιμοδυναμική αστάθεια και καταπληξία, θα πρέπει εκτός από την αναπνευστική υποστήριξη να δοθεί ιδιαίτερη σημασία στην χορήγηση υγρών. Συνεπώς σε ασθενείς με οξεία ΠΕ και χαμηλή κεντρική φλεβική πίεση (central venous pressure–CVP), η φόρτιση με υγρά $\leq 500 \text{ mL}$ μέσα σε 30 λεπτά έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να αυξήσει τον καρδιακό δείκτη (cardiac index-CI). Ωστόσο η παρατεταμένη χορήγηση υγρών έχει συσχετιστεί από μελέτες με επιδείνωση της λειτουργίας RV, προκαλώντας τελικά την ελάττωση της CO [149].

Σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου οξείας ΠΕ με κυκλοφορική καταπληξία και καρδιογενές σοκ που ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση υγρών, η χρήση αγγειοσυσπαστικών ουσιών κρίνεται απαραίτητη, με κύριο εκπρόσωπό την νορεπινεφρίνη. Η προτεινόμενη δόση της νορεπινεφρίνης σε στάγδην έγχυση είναι $0,2\text{-}1,0 \text{ μg/kg/min}$ και έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων μέσω των α -αδρενεργικών υποδοχέων. Ταυτόχρονα ενεργοποιούνται και οι β_1 -αδρενεργικοί υποδοχείς αυξάνοντας την ινότροπη δράση και κατά συνέπεια την συσταλτικότητα της RV. Αποτέλεσμα αυτών των επιδράσεων είναι η αύξηση της συστηματικής πίεσης και της αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων [149].

7.2 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ (UFH, LMWH, fondaparinux, VKA)

Η αντιπηκτική αγωγή στην ΠΕ περιλαμβάνει τρεις φάσεις: την αρχική φάση (οξεία φάση), την πρώιμη φάση συντήρησης (βραχείας διάρκειας) και την μακροπρόθεσμη φάση δευτερογενούς πρόληψης (μακροχρόνιας διάρκειας). Οι στόχοι της αντιπηκτικής αγωγής στην αρχική φάση είναι η μείωση της θνητότητας και της πρόωρης υποτροπής και αντιστοιχεί στις πρώτες 5 με 10 ημέρες από την ΠΕ. Στην δεύτερη φάση ο στόχος της αγωγής είναι η μείωση των καθυστερημένων υποτροπών για το χρονικό διάστημα από 3 ως 6 μήνες, ενώ στην τρίτη φάση συντήρησης, η αντιπηκτική αγωγή προσαρμόζεται μακροπρόθεσμα πέρα του τριμήνου ή εξαμήνου [150].

Σε ασθενής με οξεία VTE που εκδηλώνεται είτε ως ΠΕ, είτε ως επιπολής DVT, η διάρκεια κάλυψης του ασθενή με αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 3 μήνες. Τα παραδοσιακά σχήματα (**Εικόνα 17**) περιλαμβάνουν στην αρχική (οξεία) φάση την υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή φονταπαρινόξης (fondaparinux), ενώ σε κάποιες περιπτώσεις την ενδοφλέβια χορήγηση μη κλασματοποιημένης «κλασικής» ηπαρίνης (UFH), για τις πρώτες 5 έως 10 ημέρες, (**Πίνακας 8**).

Στην συνέχεια η αγωγή συνεχίζεται από του στόματος, με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) που αποτελούν τα κουμαρινικά αντιπηκτικά με κύριους αντιπροσώπους τη βαρφαρίνη και την ασενοκουμαρόλη [151]. Τα VKA θα πρέπει να λαμβάνονται παράλληλα με την UFH, τη LMWH ή το fondaparinux για περίπου πέντε ημέρες. Αυτή η επικάλυψη των παραπάνω αντιπηκτικών θα πρέπει να συνεχιστεί έως ότου η αντιπηκτική συγκέντρωση που προκαλείται από τα VKA, να ανέλθει στα θεραπευτικά επίπεδα INR (international normalized ratio-INR) που κυμαίνονται από 2,0-3,0 [151].

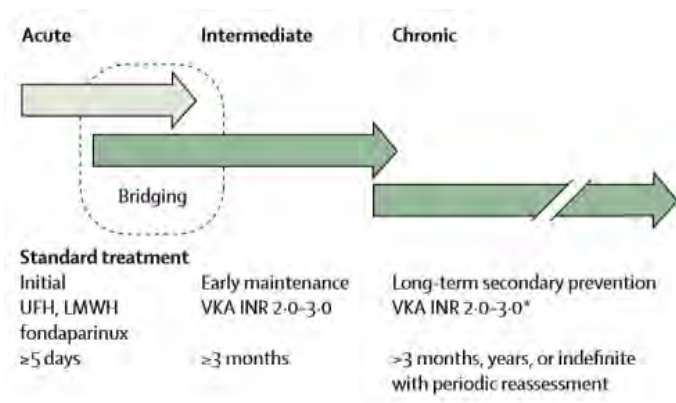
Η συνιστώμενη δοσολογία της βαρφαρίνης για ασθενείς κάτω των 60 ετών είναι 10mg, ενώ σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς η δοσολογία περιορίζεται ≤ 5 mg. Η ημερήσια δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με τις μετρήσεις του INR, ενώ στους ασθενείς με καρκίνο συνιστάται να υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 3 μήνες με LMWH και όχι με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ [151,154]. Επίσης τα VKAs συνιστώνται ως αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο σύμφωνα με τις ESC του 2019 (τάξη σύστασης Ι και επίπεδο ένδειξης Β) [121].

Πίνακας 8: Αντιπηκτική αγωγή με UFH ή LMWH στην προφύλαξη από VTE.

Αντιπηκτικά φάρμακα	Συνήθης δόση	Παχυσαρκία	Νεφρική ανεπάρκεια
UFH	5000 IU υποδόρια κάθε 12 ώρες ή 5000 IU υποδόρια κάθε 8 ώρες	5000 IU υποδόρια κάθε 8 ώρες (BMI<50 kg/m ²) ή 7000 IU υποδόρια κάθε 8 ώρες (BMI>50 kg/m ²)	
Enoxaparin (Clexane)	40 mg υποδόρια μια φορά την ημέρα ή 30 mg υποδόρια δύο φορές την ημέρα	0,5 mg/kg υποδόρια μία φορά την ημέρα (BMI>40 kg/m ²)	30 mg υποδόρια μία φορά την ημέρα (CrCl<30 mL/min)
Dalteparin (Fragmin)	2500 IU υποδόρια μια φορά την ημέρα ή 5000 IU υποδόρια μια φορά την ημέρα		Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης

Ο τρόπος δράσης της LMWH βασίζεται στην σύνδεση της με την αντιθρομβίνη με αποτέλεσμα την αναστολή κυρίως του ενεργοποιημένου παράγοντα X (Xa) και σε μικρότερο βαθμό του IIa. Σε σχέση με την UFH εμφανίζει την ίδια anti-IIa και anti-Xa δράση, αλλά φαίνεται να υπερέχει η χορήγηση της LMWH ως αρχική αντιπηκτική αγωγή καθώς έχει μικρότερο κίνδυνο πρόκλησης μείζονος αιμορραγίας. Ένα άλλο μειονέκτημα της UFH είναι ότι παρουσιάζει 8-10 φορές υψηλότερο κίνδυνο για θρομβοκυτταροπενία από ηπαρίνη (HIT-II) σε σχέση με την LMWH [152]. Επίσης για το λόγο ότι η LMWH δεν προκαλεί παράταση του χρόνου της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), χρειάζεται έλεγχος μόνο των anti-Xa ο οποίος δεν είναι απαραίτητα συχνός, σε αντίθεση με την UFH που θα πρέπει να ελέγχεται το aPTT καθώς και η anti-IIa με την anti-Xa δράση.

Η χρήση της UFH περιορίζεται σε ασθενείς με σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια, στους οποίους η πρωτογενής θεραπεία επανααιμάτωσης κρίνεται απαραίτητη, καθώς επίσης και σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min, όπως στη νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI \geq 40$ kg/M²), ενώ μπορεί να χορηγηθεί και στους λιποβαρείς ασθενείς κάτω από 50 κιλά [153].



Εικόνα 17: Οι τρεις φάσεις της αντιπηκτικής θεραπείας στην ΠΕ, με την περίοδο επικάλυψης των φαρμάκων μεταξύ της αρχικής φάσης και πρώιμης φάσης συντήρησης, μέχρι να επιτευχθούν τιμές INR μεταξύ 2,0-3,0. (Συν από [150]).

Το fondaparinux είναι ένας πεντασακχαρίτης πανομοιότυπος με την ηπαρίνη, που συνδέεται εκλεκτικά με την αντιθρομβίνη και εκδηλώνει anti-Xa δράση. Σε αντίθεση με τη LMWH και τη UFH που προέρχονται από τον εντερικό σωλήνα του χοίρου, το fondaparinux είναι μια συνθετική ένωση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παρεντερικός παράγοντας στην αρχική φάση της θεραπείας σε ασθενείς με DVT, αποτελώντας στην συνέχεια το μεταβατικό στάδιο σε κάποιο ανταγωνιστή της βιταμίνης K για την συνέχιση της θεραπείας. Στα πλεονεκτήματα του fondaparinux είναι η εξαιρετικά χαμηλή συχνότητα εμφάνισης του HIT-II, ωστόσο ένας από τους κύριους περιορισμούς είναι ότι έχει μεγάλο χρόνο ημισείας ζωής (17 με 21 ώρες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία) χωρίς την δυνατότητα αναστροφής της δράσης του με κάποιο αντίδοτο [155].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2019 σε ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου για ΠΕ, στην οξεία φάση συνίσταται η αντιπηκτική αγωγή με LMWH ή fondaparinux σε σχέση με την χρήση της UFH (τάξη σύστασης I, επίπεδο ένδειξης A). Η LMWH προτείνεται επίσης στην ΠΕ που εκδηλώνεται στις γυναίκες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, όταν δεν παρουσιάζουν αιμοδυναμική αστάθεια [122].

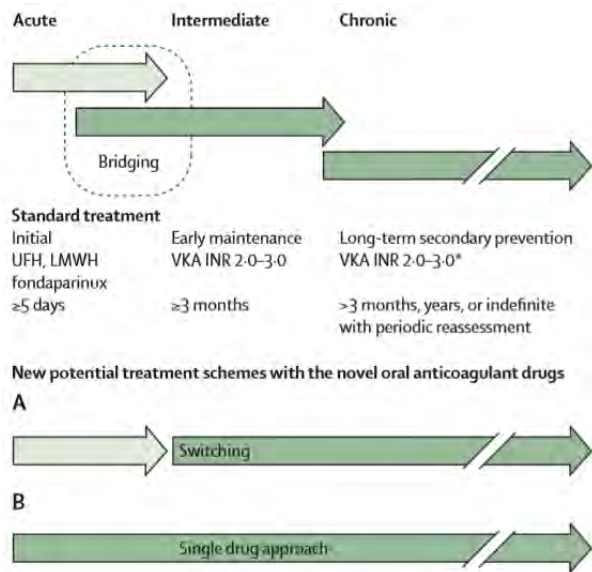
7.3 ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ (non – vitamin K anticoagulants – NOACs)

Τα νεότερα αντιπηκτικά αποτελούν συνθετικές ενώσεις χαμηλού μοριακού βάρους που δρουν ως άμεσοι, επιλεκτικοί και αναστρέψιμοι αναστολείς ενός συγκεκριμένου σταδίου του καταρράκτη της πήξεως, ο οποίος είναι η θρομβίνη για την δαβιγατράνη (dabigatran) και ο παράγοντας Xa για την απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη και εντοξαμπάνη (apixaban, rivaroxaban, edoxaban), (**Πίνακας 9**).

Το αντιπηκτικό αποτέλεσμα αυτών των παραγόντων είναι πιο προβλέψιμο σε σύγκριση με το αποτέλεσμα των παλαιότερων αντιπηκτικών και μπορούν να χορηγηθούν σε σταθερές δόσεις χωρίς την ανάγκη τακτικής εργαστηριακής παρακολούθησης, προσαρμογής της δόσης τους, ή την τήρηση κάποιων διαιτητικών περιορισμών. Επίσης έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής διευκολύνοντας καταστάσεις που επιβάλλεται η άμεση διακοπή τους, όπως είναι η διεξαγωγή κάποιας χειρουργικής επέμβασης, ή αντιμετώπιση τυχόν αιμορραγίας [156].

Η δαβιγατράνη έχει αποδειχθεί από τυχαιοποιημένες μελέτες ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με την βαρφαρίνη, στη βραχεία και μακροχρόνια διάρκεια θεραπεία από VTE και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπεία των VKAs, (**Εικόνα 18**).

Συγκεκριμένα στην μελέτη RE-COVER I, 30 από τους 1274 ασθενείς που είχαν λάβει δαβιγατράνη (2,4%) και 27 από τους 1265 ασθενείς που είχαν λάβει βαρφαρίνη (2,1%) υποτροπίασαν παρουσιάζοντας εκ νέου VTE, ενώ τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας από δαβιγατράνη αντιστοιχούσαν στο 1,6% των ασθενών και στο 1,9% για την βαρφαρίνη. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και της RE-COVER II που έγινε κάποια χρόνια αργότερα [157,158]. Ωστόσο σε μερικές μελέτες η δαβιγατράνη, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξύ στεφανιαίου συνδρόμου και αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα σε σύγκριση με τους VKAs [158].



Εικόνα 18: Οι τρεις φάσεις της αντιπηκτικής θεραπείας στην ΠΕ. Το Α αντιστοιχεί σε θεραπευτικό σχήμα με δαβιγατράνη ή εντοξαμπάνη αντί της βαρφαρίνης, (στη βραχεία και μακροχρόνια διάρκειας θεραπεία) αφού προηγηθεί παρεντερική αγωγή 5-10 ημερών στην οξεία φάση. Το Β αντιστοιχεί σε θεραπευτικό σχήμα με ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη ως εναλλακτική θεραπεία της LMWH, UFH και των VKAs από την αρχική φάση μέχρι το τέλος της θεραπείας χωρίς αλλαγή φαρμάκου. (Συν από [150]).

Εκτός από την δαβιγατράνη έχει μελετηθεί και η αποτελεσματικότητα της εντοξαμπάνης σε σχέση με την βαρφαρίνη στη βραχεία και μακροχρόνια θεραπεία από VTE. Πρόκειται για τη μελέτη HOKUSAI στην οποία συμμετείχαν 439 κέντρα από 37 διαφορετικές χώρες, η οποία επιβεβαίωσε ότι η χορήγηση της εντοξαμπάνης είναι εξίσου αποτελεσματική με την βαρφαρίνη στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE, προκαλώντας μικρότερα ποσοστά αιμορραγίας μετά την έναρξη της παρεντερικής θεραπείας στην οξεία φάση [159], (Εικόνα 18).

Η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με την παραδοσιακή αντιπηκτική αγωγή κατά την διάρκεια και των τριών φάσεων της θεραπείας της VTE, στην μελέτη EINSTEIN-DVT και δύο χρόνια αργότερα στην EINSTEIN-PE. Από τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών φάνηκε ότι η ριβαροξαμπάνη (Εικόνα 18), είναι το ίδιο αποτελεσματική ως εναλλακτική αγωγή της LMWH και των VKAs στην οξεία και βραχυχρόνια θεραπεία της VTE.

Τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας ήταν παρόμοια με αυτά της συμβατικής θεραπείας, χωρίς αύξηση των αιμορραγιών από το γαστρεντερικό σύστημα ή των οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων [160,161]. Ωστόσο οι ασθενείς >75 ετών είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό με την ριβαροξαμπάνη συγκριτικά με την βαρφαρίνη, και επομένως απαιτείται προσοχή στην θεραπευτική αγωγή αυτής της ηλικιακής ομάδας ασθενών [161]. Στην μελέτη AMPLIFY έγινε σύγκριση της συμβατικής θεραπείας της VTE (ενοξαπαρίνη ακολουθούμενη από βαρφαρίνη) και της απιξαμπάνης, όπου επιβεβαιώθηκε όπως για τη ριβαροξαμπάνη το ίδιο και για την απιξαμπάνη η θεραπευτική της αξία, στην οξεία και βραχυπρόθεσμη περίοδο της VTE, ως εναλλακτική αγωγή των παραδοσιακών φαρμάκων [162,163].

Στις πρόσφατες Ευρωπαϊκές οδηγίες τα NOACs δεν συνιστανται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας καθώς και στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (τάξη σύστασης III, επίπεδο ένδειξης C). Συγκεκριμένα η δαβιγατράνη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 110 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με CrCl 30-50 mL/min, ενώ δεν συνίσταται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl<30 mL/min). Η εντοξαμπάνη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 30 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με CrCl που κυμαίνεται 15 με 50 mL/min, ενώ δεν συνίσταται σε ασθενείς με CrCl<15 mL/min. Η ριβαροξαμπάνη και η απιξαμπάνη, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με CrCl που κυμαίνεται 15 με 29 mL/min, ενώ η χρήση τους δεν συνίσταται σε ασθενείς με CrCl<15 mL/min [122].

Επίσης τα NOACs θα πρέπει να αποφεύγονται σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με οξεία ΠΕ, που πρόκειται να υποβληθούν σε πνευμονική εμβολεκτομή ή απαιτείται θρομβόλυση, στη βαριά νεφρική ανεπάρκεια που κρίνεται απαραίτητη η αιμοκάθαρση, σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη ένα αντιπηκτικό παράγοντα ως θεραπευτική αγωγή, καθώς και όταν υπάρχει γνωστή υπερευαισθησία στο συγκεκριμένο παράγοντα [164].

Επιπλέον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας διατρέχουν οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα NOACs με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, ενώ ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην συγχορήγηση των NOACs με ισχυρούς επαγωγείς ή αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και του CYP3A4, διότι επηρεάζονται τα επίπεδα (αυξάνονται ή μειώνονται ανά περίπτωση) των NOACs στο πλάσμα [164].

Πίνακας 9: Αντιπηκτική αγωγή με NOACs στη θεραπεία και τη δευτερογενή πρόληψη της VTE.

NOACs	Αρχική φάση	Μακροπρόθεσμη φάση	Εκτεταμένη φάση
Rivaroxaban ¹	15mg δύο φορές την ημέρα με φαγητό για 21 ημέρες	20mg μια φορά την ημέρα με φαγητό	
Dabigatran etexilate ²	Η αρχική θεραπεία με παρεντερική αντιπηκτική αγωγή για 5-10 ημέρες πρέπει να προηγείται της χορήγησης του dabigatran etexilate	150mg δύο φορές την ημέρα	
Apixaban	10mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες	5mg δύο φορές την ημέρα	2,5mg δύο φορές την ημέρα μετά από 6 μήνες θεραπείας
Edoxaban	Η αρχική θεραπεία με παρεντερική αντιπηκτική αγωγή για 5-10 ημέρες πρέπει να προηγείται της χορήγησης του edoxaban	60 mg μία φορά την ημέρα ή 30 mg μία φορά την ημέρα, όταν υπάρχει ένας ή και περισσότεροι από ακόλουθους παράγοντες: CrCl 15-50 ml / min ≤ 60 kg σωματικού βάρους Αναστολείς της P-gp (κυκλοσπορίνης, δρονεδαρόνης, ερυθρομυκίνης ή κετοконаζόλης)	

¹ Η δόση του rivaroxaban μειώνεται στα 15 mg στη μακροπρόθεσμη φάση, όταν ο εκτιμώμενος κίνδυνος αιμορραγίας του ασθενή υπερτερεί του κινδύνου για υποτροπιάζουσα VTE.

² το dabigatran etexilate λαμβάνεται σε δόση 110 mg δύο φορές ημερησίως: σε ασθενείς >80 ετών, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με μέτριους αναστολείς της P-gp (αμιωδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη), σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών >75 ετών με περισσότερους από ένα παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία.

7.4 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΑΙ VTE

Οι ασθενείς με ενεργό καρκίνο έχουν τέσσερις ως έξι φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης VTE. Αυτός ο κίνδυνος είναι υψηλότερος στο αδενωκαρκίνωμα του στομάχου και του παγκρέατος, ενώ οι ασθενείς με καρκίνο που έχουν εκδηλώσει VTE και λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή παρουσιάζουν μεγαλύτερη αιμορραγική διάθεση και συχνά υποτροπιάζουν [122].

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία όταν συνυπάρχει οξεία ΠΕ και καρκίνος ιδιαίτερα από το γαστρεντερικό σύστημα, προτείνεται η χορήγηση LMWH αντί των VKAs για χρονικό διάστημα από 3 έως 6 μήνες. Η ίδια θεραπευτική αγωγή ισχύει και στους ασθενείς που αντιμετωπίζουν δυσκολία στην πρόληψη της θεραπείας διά του στόματος, ή όταν συνυπάρχει σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, ειδικά όταν καρκίνος δεν εντοπίζεται στο γαστρεντερικό και ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι χαμηλός, η επιλογή της αντιπηκτικής αγωγής μεταξύ της LMWH, της εντοξαμπάνης ή της ριβαροξαμπάνης αφήνεται στην διακριτική ευχέρεια του ιατρού [151].

Μετά το πρώτο εξάμηνο η εκτεταμένη αντιπηκτική αγωγή μπορεί να γίνει είτε με συνέχιση της LMWH, είτε με μετάβαση σε έναν από του στόματος αντιπηκτικό παράγοντα (VKA ή NOAC). Αυτή η απόφαση θα πρέπει να γίνεται με κριτήρια την επιτυχία της αντικαρκινικής θεραπείας, τον εκτιμώμενο κίνδυνο επανεμφάνισης VTE, καθώς και τον κίνδυνό αιμορραγίας [151].

7.5 ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η θρομβολυτική αγωγή σε ασθενείς με ΠΕ, έχει διαπιστωθεί από μελέτες ότι οδηγεί πιο γρήγορα στην αποκατάσταση της πνευμονικής απόφραξης, σε σχέση με την αποκλειστική χορήγηση UFH. Συνεπώς συμβάλει πιο άμεσα στην σταθεροποίηση της PAP και της PVR, με συνακόλουθη μείωση της διάτασης της RV. Καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα επιτυγχάνονται, όταν η θρομβολυτική θεραπεία αρχίζει τουλάχιστον μέσα σε 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενή, παρατηρείται και μετά από καθυστερημένη έναρξη της αγωγής έως και 14 ημέρες από την εκδήλωση των συμπτωμάτων. Ωστόσο από μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι σε ποσοστό 8% των ασθενών υψηλού κινδύνου για ΠΕ, η θρομβόλυση ήταν ανεπιτυχής χωρίς βελτίωση της αιμοδυναμικής αστάθειας και της δυσλειτουργίας της RV [165].

Σε μία μετα-ανάλυση 15 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, φάνηκε ότι η θρομβολυτική θεραπεία οδήγησε σε μείωση της θνητότητας των ασθενών, ωστόσο παρατηρήθηκαν περιστατικά μείζονος αιμορραγίας σε ποσοστό 9,9% ενώ εμφανίστηκαν και περιπτώσεις ενδοκράνιας αιμορραγίας που αντιστοιχούσε στο 1,7% του δείγματος [166]. Το γενικό συμπέρασμα στις περισσότερες μελέτες και τις κατευθυντήριες οδηγίες είναι ότι η άμεση θρομβολυτική θεραπεία, θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΠΕ με εμμένουσα αρτηριακή υπόταση ή shock (τάξη σύστασης I, επίπεδο ένδειξης B) [122]. Στους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου για ΠΕ που είναι αιμοδυναμικά σταθεροί, δεν συνίσταται η θρομβόλυση, εκτός και αν παρουσιάσουν αιμοδυναμική κατέρρευση κατά την διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας [122].

Στην μελέτη PEITHO έλαβαν μέρος 1006 ασθενείς με ΠΕ, που είχαν διαπιστωμένη δυσλειτουργία RV (με TTE ή CTPA) και θετική δοκιμασία τροπονίνης. Σε αυτό το δείγμα ασθενών έγινε σύγκρισή της ενδοφλέβιας θρομβολυτικής αγωγής με τενεκτεπλάση και ηπαρίνη και ενός εικονικού (placebo) φαρμάκου συνδυαστικά με την ηπαρίνη [167].

Στην ομάδα που έλαβε τενεκτεπλάση εμφανίστηκαν λιγότερα ποσοστά κακής έκβασης ή αιμοδυναμικής κατέρρευσης εντός 7 ημερών σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μόνο ηπαρίνη (2,6% έναντι 5,6%). Ωστόσο παρουσιάστηκε υψηλότερη συχνότητα αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου (2,0%) και μείζονος αιμορραγίας (6,3%), στο δείγμα που χορηγήθηκε τενεκτεπλάση. [167].

Εξαιτίας των επιπλοκών που παρουσιάζονται κατά την θρομβολυτική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν μια σειρά αντενδείξεων, που βασίζονται στην κλινική εικόνα και το ατομικό ιστορικό του κάθε ασθενή και στοχεύουν στην μείωση των αιμορραγικών καταστάσεων. Οι απόλυτες αντενδείξεις για θρομβόλυση είναι: το ιστορικό Α.Ε.Ε ή εγκεφαλικού επεισοδίου άγνωστης προέλευσης, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο το τελευταίο εξάμηνο, νεοπλάσματα του κεντρικού νευρικού συστήματος, μείζον τραύμα, χειρουργική επέμβαση ή τραυματισμός στο κεφάλι τις προηγούμενες 3 εβδομάδες, αιμορραγική διάθεση και ενεργός αιμορραγία [122].

Οι σχετικές αντενδείξεις είναι: το παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό το τελευταίο εξάμηνο, η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, η εγκυμοσύνη ή η πρώτη εβδομάδα λοχείας, το ενεργό πεπτικό έλκος, η ανθεκτική υπέρταση (συστολική πίεση >180 mmHg), η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα και η σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια [122].

Οι κύριοι θρομβολυτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην ΠΕ είναι: η αλτεπλάση, η στρεπτοκινάση και η ουροκινάση. Η αλτεπλάση αποτελεί ένα ανασυνδιασμένο ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (recombinant tissue type plasminogen activator-rtPA) που μετατρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη, η οποία με την σειρά της διασπά τους ινώδεις θρόμβους και το ινωδογόνο. Το σύνθηδες δασολογικό σχήμα είναι 100 mg σε 2 ώρες, ενώ κάποιες φορές σε ακραία αιμοδυναμική αστάθεια όπως συμβαίνει στην καρδιακή ανακοπή μπορεί να χορηγηθεί 0,6mg/kg μέσα σε 15 λεπτά με μέγιστη δόση τα 50 mg [168]. Η στρεπτοκινάση είναι ένζυμο που παράγεται από στελέχη του αιμολυτικού στρεπτόκοκκου και μετατρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Το σύνθηδες δασολογικό σχήμα είναι 250.000 IU ως δόση εφόδου σε 30 λεπτά, ακολουθούμενη από 100.000 IU/h μέσα σε 12 με 24 ώρες, ενώ μπορεί να χορηγηθεί και ως επιταχυνόμενο σχήμα 1,5 εκατομμύρια IU σε 2 ώρες. Η ουροκινάση έχει παρόμοιο τρόπο δράσης με την στρεπτοκινάση και χορηγείται 4.400 IU/kg ως δόση εφόδου σε 10 λεπτά, ακολουθούμενη από 4.400 IU/kg/h μέσα σε 12 με 24 ώρες, ενώ μπορεί να δοθεί όπως και η στρεπτοκινάση ως επιταχυνόμενο σχήμα σε δόση 3 εκατομμύρια IU μέσα σε 2 ώρες.

Η χορήγηση της UFH κατά την διάρκεια της συνεχούς έγχυσης αλτεπλάσης είναι αποδεκτή, ωστόσο όταν χορηγείται η στρεπτοκινάση ή η ουροκινάση η διακοπή της ηπαρίνης είναι απαραίτητη. Μεταξύ των τριών αυτών δασολογικών σχημάτων θεωρείται πιο ασφαλής η αλτεπλάση, άλλα μένει να επιβεβαιωθεί από μελέτες η υπεροχή της σε σχέση με τα πρώτης γενιάς φάρμακα (στρεπτοκινάση και ουροκινάση) [122,168,169].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΠΕ αποτελεί μια συχνή καρδιαγγειακή διαταραχή, με την ιδιαιτερότητα των μη ειδικών σημείων και συμπτωμάτων παραμένοντας πολλές φορές αδιάγνωστη ενώ συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά θνητότητας [170]. Ωστόσο το σύνολο των συμπτωμάτων και κλινικών ευρημάτων μπορούν μεταξύ τους να συνδυαστούν μέσω των διαφόρων διαγνωστικών αλγόριθμων, που σκοπό έχουν την γρήγορη και ασφαλή αξιολόγηση των ασθενών με υποψία ΠΕ [109,110,141]. Πολλές φορές στην κλινική πράξη υπάρχει η λανθασμένη αντίληψη ότι η ανάλυση των αερίων αίματος έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία σε ασθενείς με υποψία ΠΕ [171].

Η PaCO_2 αποτελεί υποκατάστατο του αερισμού του νεκρού χώρου αποτελώντας χρήσιμο εργαλείο στην αξιολόγηση του βαθμού απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας. Έχει αποδειχθεί ότι η τιμή της $\text{PaCO}_2 \leq 30 \text{ mmHg}$ συσχετίζεται με δείκτη απόφραξης $>50\%$ του πνευμονικού αρτηριακού δέντρου σε ασθενείς με ΠΕ [181]. Ωστόσο ο προγνωστικός ρόλος των μεταβολών της PaCO_2 στις πρώτες ώρες μιας οξείας ΠΕ είναι ελάχιστα μελετημένος [172,180]. Η σοβαρότητα της ΠΕ καθορίζεται από την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή, και συνήθως συνοδεύεται από απότομη αύξηση της PAP εξαιτίας της απόφραξης του πνευμονικού αρτηριακού δέντρου και της χημικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης [184,185].

Είναι γνωστό ότι η πνευμονική υπέρταση επηρεάζει τις τιμές της PaCO_2 , ενώ στη μελέτη του Hoerper et. al διατυπώθηκε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της PaCO_2 και της καρδιακής παροχής. Συνεπώς ο υπεραερισμός και κατά συνέπεια η μείωση των τιμών της PaCO_2 αποτελούν χαρακτηριστικά της καρδιακής ανεπάρκειας και της πνευμονικής υπέρτασης και θα μπορούσαν να συσχετιστούν με την σοβαρότητα και την πρόγνωση της ΠΕ [186].

Η διαδερμική μέτρηση της μερικής πίεσης του CO₂ (PtcCO₂) έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο μέτρησης του αερισμού και της οξυγόνωσης οξέων αναπνευστικών διαταραχών όπως είναι το άσθμα και η πνευμονία, ενώ οι τιμές των μετρήσεων που προκύπτουν έχουν καλή συσχέτιση όταν συγκριθούν με τις τιμές των αερίων αίματος [173,187]. Συνεπώς αποτελεί μια απλή μη επεμβατική μέθοδο που εφαρμόζεται παρά την κλίνη του ασθενούς, ενώ οι μετρήσεις της PtcCO₂ συσχετίζονται καλά με τις τιμές της PaCO₂. Σημαντικό προτέρημα της μεθόδου αυτής, είναι ότι στηρίζεται στην μέτρηση του tcCO₂ παρακάμπτοντας την επεμβατική λήψη αρτηριακού αίματος και κατά συνέπεια αποφεύγονται καταστάσεις όπως είναι ο πόνος, η λοίμωξη, η ιατρογενή αναιμία, καθώς και αρτηριακές βλάβες που σχετίζονται με τον συχνό αρτηριακό καθετηριασμό [173,188]. Στην παρούσα μελέτη έχει καταγράψει η κινητική της PtcCO₂ μέσω της συσκευής TCM40 (SmartCal) στις πρώτες ώρες μιας οξείας ΠΕ σε μη διασωληνωμένους ασθενείς.

1.2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

- 1) Να μελετηθεί η κινητική της PtcCO₂ τις πρώτες τέσσερις ώρες μετά την διάγνωση μιας οξείας ΠΕ σε μη διασωληνωμένους ασθενείς.
- 2) Να ερευνηθεί ο ρόλος της PtcCO₂ στη διαστρωμάτωση κινδύνου της ΠΕ.
- 3) Να εκτιμηθεί η συσχέτιση των επιπέδων της PtcCO₂ και της PaCO₂, εντός των τεσσάρων πρώτων ωρών μετά την διάγνωση της οξείας ΠΕ.
- 4) Να αξιολογηθεί κατά πόσο η παρακολούθηση της PtcCO₂, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για την πρόβλεψη της θνητότητας στη διάρκεια έξι μηνών σε ασθενείς με ΠΕ.
- 5) Να υπολογιστούν και να αξιολογηθούν οι κλινικοί δείκτες (Pesi score, s Pesi score, revised-Geneva rule, Wells rule, Wicki rule), όπως και ο δείκτης συννοσηρότητας Charlson (CCI).
- 6) Να εκτιμηθεί ο ρόλος των εργαστηριακών εξετάσεων (γενική αίματός, βιοχημικές εξετάσεις και έλεγχος πηκτικότητας), συμπεριλαμβανομένων των αερίων αίματος και των δ-διμερών στη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με οξεία ΠΕ.

2. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην μελέτη συμμετείχαν συνολικά 53 ασθενείς με διάγνωση οξείας ΠΕ. Η διαγνωστική απεικονιστική μέθοδος που επιλέχθηκε ήταν η CTPA, λόγω της επιβεβαιωμένης υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας της συγκεκριμένης εξέτασης. Συνολικά όλοι οι συμμετέχοντες νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (ΠΓΝΛ), από τον Δεκέμβριο του 2014 έως τον Μάρτιο του 2016. Από το σύνολο των συμπτωμάτων και κλινικών ευρημάτων γινόταν η ταξινόμηση της κλινικής πιθανότητας για ΠΕ, σε όλους τους συμμετέχοντες μέσω των αναγνωρισμένων κλινικών δεικτών (revised-Geneva rule, Wells rule, Wicki rule).

Όλο το δείγμα των ασθενών, μετά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο υποβάλλονταν σε εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας (γενική εξέταση αίματος, βιοχημικό και πηκτικό έλεγχο) καθώς και μέτρηση των συγκεντρώσεων των δ-διμερών του πλάσματος, ενώ υποχρεωτική ήταν η λήψη και η ανάλυση των αερίων αίματος. Μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΠΕ μέσω της CTPA, πραγματοποιούνταν η λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού που περιελάμβανε τα δημογραφικά στοιχεία και τις συννοσηρότητες του κάθε ασθενή, με την βοήθεια των οποίων υπολογίζονταν ο Pesí και ο s Pesí score. Παράλληλα υπολογίζονταν και ο CCI για την εκτίμηση της βραχυπρόθεσμης θνητότητας των ασθενών.

Η μέτρηση της PtcCO₂ πραγματοποιούνταν για τέσσερις συνεχόμενες ώρες, μετά την εξέταση της CTPA, κατά την εισαγωγή του ασθενή στην Πνευμονολογική Κλινική. Οι ασθενείς που ήταν αιμοδυναμικά ασταθείς αποκλείστηκαν από την μελέτη καθώς είναι γνωστό ότι η καταπληξία επηρεάζει τις μετρήσεις της PtcCO₂. Συγκεκριμένα λόγω της οξείας αιμοδυναμικής αστάθειας και του shock παρατηρείται μείωση της καρδιακής παροχής (CO), η οποία προκαλεί δυσανάλογη πτώση της PtcCO₂. Επανεξέταση όλων των ασθενών πραγματοποιούνταν τρεις μήνες μετά από την διάγνωση της ΠΕ που περιελάμβανε εκτός της κλινικής εξέτασης, επανάληψη όλων των εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας, καθώς και των επιπέδων των δ-διμερών και των αερίων αίματος. Τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων συσχετιζόνταν με τις αρχικές τιμές κατά την εισαγωγή. Τέλος γινόταν καταγραφή κάθε ασθενή μετά από έξι μήνες από το αρχικό σύμβαμα, μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη παρουσιάζονται στον **Πίνακα 10**.

Πίνακας 10: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών (N=53) που συμμετείχαν στη μελέτη.

	Σύνολο	Άντρες (n = 28)	Γυναίκες (n = 25)	p-value
	N (%)			
Ηλικία (χρόνια)				
20-30	4 (7,5)	1 (3,6)	3 (12,0)	NS [§]
30-40	3 (5,7)	2 (7,1)	1 (4,0)	-
40-50	3 (5,7)	2 (7,1)	1 (4,0)	-
50-60	7 (13,2)	4 (14,3)	3 (12,0)	-
60-70	9 (17,0)	6 (21,4)	3 (12,0)	-
70-80	12 (22,6)	8 (28,6)	4 (16,0)	-
80-90	15 (28,3)	5 (17,9)	10 (40,0)	-
Κάπνισμα				
Μη καπνιστές	27 (51,0)	6 (21,4)	21 (84,0)	< 0,001*
Καπνιστές	13 (24,5)	9 (32,1)	4 (16,0)	-
Πρώην καπνιστές	13 (24,5)	13 (46,4)	0 (0)	-

§Fisher's exact test; * χ^2 -test

Από το σύνολο των ασθενών οι 28 ήταν άντρες, ενώ οι 25 γυναίκες. Οι ηλικιακές ομάδες 80-90 ετών αντιστοιχούσαν στο μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματος (28,3%), ενώ οι ομάδες 30-40 και 40-50 αντιστοιχούσαν στο μικρότερο ποσοστό του δείγματος (5,7%). Οι μη καπνίζοντες καταλάμβαναν σχεδόν το μισό πληθυσμό του δείγματος (51%), ενώ τα ποσοστά των καπνιστών και των πρώην καπνιστών ήταν κατανομημένα ισότιμα (24,5%).

Οι συννοσηρότητες του δείγματος ήταν κατά κύριο λόγο το Α.Ε.Ε, η στεφανιαία νόσος, καθώς και η αρτηριακή υπέρταση (11,3%, 15% και 26,4% αντίστοιχα). Από τους παράγοντες κινδύνου η χειρουργική επέμβαση το τελευταίο εξάμηνο αντιστοιχούσε στο 18,9%, εφτά ασθενείς είχαν ιστορικό καρκίνου (13,2%), ενώ παρατεταμένη ακινησία εκδήλωσαν εννέα ασθενείς από το συνολικό δείγμα (17%). Οι λεχαιίδες του δείγματος ήταν τρεις, ενώ από το σύνολο των γυναικών που συμμετείχαν στην μελέτη μία έκανε χρήση αντισυλληπτικών χαπιών.

Τέλος για στατιστικούς λόγους έγινε διαχωρισμός των ασθενών ανάλογα με την εποχή που εισήχθησαν στο νοσοκομείο, όπου σύμφωνα με το test ομοιογένειας φάνηκε μια τάση μεγαλύτερης συχνότητας εισαγωγής κατά τους χειμερινούς μήνες ($p= 0,055$), (Πίνακας 11).

Πίνακας 11: Συννοσηρότητες και παράγοντες κινδύνου του δείγματος (N=53), όπως και εποχή που νοσηλεύτηκαν.

	Σύνολο	Αντρες (n =28)	Γυναίκες (n=25)	p-value
	N (%)			
Συννοσηρότητες				
Αγγειακό εγκεφαλικό	6 (11,3)	2 (7,1)	4 (16,0)	NS§
Στεφανιαία νόσος	8 (15,1)	6 (21,4)	2 (8,0)	NS§
Αρτηριακή υπέρταση	14 (26,4)	8 (28,6)	6 (24,0)	NS§
Παράγοντες κινδύνου ΠΕ				
Χειρουργείο τους τελευταίους 6 μήνες	10 (18,9)	5 (17,9)	5 (20,0)	NS§
Καρκίνος	7 (13,2)	4 (14,3)	3 (12,0)	NS§
Παρατεταμένη ακινησία	9 (17,0)	4 (14,3)	5 (20,0)	NS§
Per os αντισυλληπτικά	1 (1,9)	0 (0)	1 (4,0)	NS§
Λεχαιίδες	3 (5,7)	0 (0)	3 (12,0)	NS§
Εποχή				
Άνοιξη	13 (24,5)			
Καλοκαίρι	12 (22,6)			
Φθινόπωρο	7 (13,2)			
Χειμώνας	21 (39,6)			

§Fisher's exact test.

3. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ PtcCO₂ ΜΕΣΩ ΤΟΥ TCM40 (SmartCal)

Η μέτρηση της PtcCO₂ πραγματοποιήθηκε για τέσσερις συνεχόμενες ώρες μετά την διάγνωση της ΠΕ, χρησιμοποιώντας το σύστημα παρακολούθησης TCM40 (SmartCal) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή [174,175]. Η φιλοσοφία της PtcCO₂ στηρίζεται στο γεγονός ότι το CO₂ έχει την ιδιότητα να διαχέεται δια μέσω των ιστών του σώματος και να αποβάλλεται δια του δέρματος, κατά συνέπεια μπορεί να ανιχνευθεί με την βοήθεια ειδικού αισθητήρα στην επιφάνεια του δέρματος. Αυτός ο ειδικός αισθητήρας αποτελείται από ένα ηλεκτρόδιο τύπου Severinghaus που λειτουργεί διά μέσω της τοπικής αύξησης της θερμοκρασίας του δέρματος, με αποτέλεσμα να προκαλείται τοπική υπεραιμία με συνοδό αύξηση της παροχής αρτηριακού αίματος στα τριχοειδικά αγγεία του δέρματος που βρίσκονται κάτω από τον αισθητήρα [174].

3.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ PtcCO₂ ΜΕ ΤΗΝ PaCO₂

Γενικά η συσχέτιση των τιμών της PtcCO₂ και της PaCO₂ δεν παρουσιάζει σημαντικές αποκλίσεις, ωστόσο εξαιτίας της τοπικής αύξησης της θερμοκρασίας που προκαλείται από το ηλεκτρόδιο οι τιμές της PtcCO₂ είναι κατά κανόνα μεγαλύτερες. Συνεπώς οι μετρήσεις της PtcCO₂ στους 44°C παρουσιάζονται κατά 1,37 φορές υψηλότερες από τις μετρήσεις της PaCO₂ στη θερμοκρασία του σώματος. Αυτό συμβαίνει διότι η τοπική υπεραιμία αυξάνει τον μεταβολισμό και την παραγωγή του CO₂ σε κυτταρικό επίπεδο, ενώ διευκολύνεται και η διάχυση του δια μέσου του πλάσματος και κατά συνέπεια ο μεταβολισμός του δέρματος αυξάνει την PtcCO₂ κατά 5 mmHg [175,176]. Συνεπώς έχει καθιερωθεί σε όλες τις συσκευές που βασίζονται στην διαδερμική μέτρηση του CO₂ να χρησιμοποιούν ως συντελεστή το 1,37 με αποτέλεσμα οι τιμές της PtcCO₂ και της PaCO₂ να ταυτίζονται όσο το δυνατόν περισσότερο [177].

3.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ PtcCO₂ ΜΕ ΤΟ pH

Το σύστημα παρακολούθησης TCM40 (SmartCal) που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη, λειτουργεί μέσω διαδερμικού ηλεκτροχημικού αισθητήρα ο οποίος μετράει το διαδερμικό CO₂ (tcCO₂) δια μέσω των μεταβολών του pH. Το άκρο του αισθητήρα που έρχεται σε άμεση επαφή με το δέρμα αποτελείται από ένα γυάλινο ηλεκτρόδιο που είναι ευαίσθητο στο pH και ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς αποτελούμενο από μια στρώση αργυρού (Ag) και χλωριούχου αργυρού (AgCl) το οποίο συμβάλλει στη τοπική αύξηση της θερμοκρασίας του δέρματος μεταξύ 42°C με 44°C [174]. Η βάση του αισθητήρα αποτελείται από μια λεπτή μεμβράνη 25μm δια μέσω της οποίας διαχέεται το tcCO₂. Μεταξύ του άκρου και της βάσης του αισθητήρα παρεμβάλλεται υδατικό διάλυμα που αποτελείται από Cl⁻, H₂CO₃⁻, σε συνδυασμό με την 1,2-αιθανοδιόλη (ethylene glycol-EG) και μια πηκτική ουσία της κυτταρίνης (hydroxyethyl cellulose R=H). Το tcCO₂ καθώς διαχέεται στο άκρο του αισθητήρα αντιδρά με το H₂O σύμφωνα με τη παρακάτω αντίδραση: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$

Αποτέλεσμα αυτής της αντίδρασης είναι η αύξηση των H⁺ στο υδατικό διάλυμα και κατά συνέπεια την μείωση του pH. Οι μεταβολές του pH προσδιορίζονται με την μέτρηση του δυναμικού μεταξύ των δύο ηλεκτροδίων που βρίσκονται στο άκρο του αισθητήρα (γυάλινο ηλεκτρόδιο και ηλεκτρόδιο αναφοράς) και είναι ανάλογες των μεταβολών της PtcCO₂ [175].

3.3 ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ TCM40 (SmartCal)

Η συσκευή θα πρέπει να βαθμονομείται πριν από κάθε χρήση, ενώ το μείγμα αερίων βαθμονόμησης σύμφωνα με τον κατασκευαστή αντιστοιχεί σε 20,9% για το O₂, 7,5% για το CO₂ και 71,6% για το N₂. Αυτή η in vitro βαθμονόμηση πραγματοποιείται αυτόματα από το λογισμικό της συσκευής και διαρκεί δέκα λεπτά, ενώ εκτός από το μείγμα αερίων που βαθμονομείται περιλαμβάνεται και ο συντελεστής διόρθωσης 1,37 που προαναφέρθηκε. Μετά την βαθμονόμηση που πραγματοποιείται in vitro, για την καλύτερη ταυτοποίηση των τιμών της PtcCO₂ που λαμβάνονται μέσω συσκευής και των τιμών της PaCO₂, ακολουθεί δεύτερη βαθμονόμηση η οποία γίνεται in vivo. Συγκεκριμένα λαμβάνεται δείγμα αρτηριακού αίματος από τον ασθενή και μέσω της ανάλυσης των αερίων που ακολουθεί, γίνεται αντιστοίχιση των μετρήσεων της PaCO₂ και της PtcCO₂, ενώ η διαφορά μεταξύ των δύο μετρήσεων είναι αποδέκτη όταν κυμαίνεται μεταξύ ± 5 mmHg [176].

Ο αισθητήρας της συσκευής προσαρμόζεται κατά προτίμηση στο δέρμα της άνω κοιλιακής χώρας (επιγάστριο, δεξιό ή αριστερό υποχόνδριο). Ωστόσο σε περιπτώσεις ασθενών με πεπαχυσμένο δέρμα ή παρουσία υποδόριου λίπους για να αποφευχθούν ανακριβείς μετρήσεις, υπάρχουν εναλλακτικά σημεία τοποθέτησης όπως είναι ο λοβός του αυτιού ή η εσωτερική πλευρά του μηρού ή του αντιβραχίου. Το σημείο επαφής με τον αισθητήρα θα πρέπει προηγουμένως να έχει καθαριστεί με αλκοόλη για να διευκολυνθεί η διάχυση του tcCO₂ από το δέρμα προς το ηλεκτρόδιο [174,176]. Οι μετρήσεις του TCM40 (SmartCal) γίνονται παρά την κλίνη του ασθενούς και μετά το πέρας των τεσσάρων ωρών τα στοιχεία λαμβάνονται μέσω ενιαίου σειριακού δίαυλου (USB) και αναλύονται στατιστικά.

4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν μέσω των στατιστικών ή τυπικών αποκλίσεων (SD-standard deviation) καθώς και των δειγματικών μέσων τιμών (mean). Οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Το ζευγαρωτό T test (paired t test) χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση δύο ζευγαρωτών μεταβλητών. Η δοκιμή Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση των συνεχών μεταβλητών μεταξύ δύο ομάδων, όταν η κατανομή δεν ήταν φυσιολογική. Για τις συγκρίσεις των αναλογιών, χρησιμοποιήθηκαν η χ^2 δοκιμή και το Fisher τεστ (Fisher's exact test). Ο συντελεστής συσχέτισης r κατά Pearson χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί η συσχέτιση δύο συνεχών μέτρων.

Επίσης εξετάστηκε η ικανότητα πρόβλεψης της επιβίωσης που είχαν οι μεταβλητές της PtcCO₂ μέσω ανάλυσης της καμπύλης λειτουργικών χαρακτηριστικών (ROC καμπύλης). Η συνολική απόδοση της ROC ανάλυσης προσδιορίστηκε με τον υπολογισμό της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC). Μια περιοχή κάτω από την καμπύλη όπου το εμβαδόν ήταν 1 έδειχνε τέλεια απόδοση, ενώ όταν η AUC ήταν 0,5 έδειχνε ότι η δοκιμασία ήταν κακή. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη σε σχέση με την βάση (area under the curve with respect to ground AUC_g) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη σε σχέση με τις αυξήσεις (area under the curve with respect to increase AUC_i) χρησιμοποιήθηκαν για να αναλυθούν οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις κατά την διάρκεια της τετράωρης καταγραφής της PtcCO₂ [178,179].

Η AUC_g για τη PtcCO₂ αποτελεί τον τύπο που υπολογίζει τη συνολική έκταση κάτω από την καμπύλη όλων των μετρήσεων, συνεπώς λαμβάνει υπόψιν την διαφορά μεταξύ των μεμονωμένων μετρήσεων μεταξύ τους (δηλαδή την αλλαγή με την πάροδο του χρόνου) και την απόσταση αυτών των μέτρων από την βάση. Συμπερασματικά αποτελεί τον τύπο που επιτρέπει την συνοπτική πληροφόρηση που μπορεί να προκύψει από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις [178].

Σε αντίθεση από την AUC_g, η AUC_i αγνοεί την απόσταση από το μηδέν και υπολογίζεται σε σχέση με την μέτρηση της γραμμής της baseline, δίνοντας μεγαλύτερη έμφαση στο τρόπο μεταβολής των επιπέδων της PtcCO₂ [178,179]. Με τη βοήθεια της ανάλυσης της ROC καμπύλης έγινε ο υπολογισμός της ευαισθησίας και της ειδικότητας και βρέθηκε το βέλτιστο επίπεδο (cut-off value) που αντιστοιχούν στην καμπύλη. Η ανάλυση των πινάκων επιβίωσης χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό των σωρευτικών ποσοστών επιβίωσης σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα.

Η συσχέτιση κάθε μεταβλητής με την επιβίωση εκτιμήθηκε αρχικά με την μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης, ενώ οι μεταβλητές που έδειξαν σημαντική συσχέτιση με την έκβαση των ασθενών περιλήφθηκαν στο μοντέλο πολυμεταβλητής ανάλυσης, μέσω του μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox, με την μέθοδο της διαδοχικής ένταξης αφαίρεσης. Η υπόθεση των αναλογίων κινδύνου αξιολογήθηκε με δοκιμές αλληλεπίδρασης με μια συνεχή μεταβλητή χρόνου. Οι αναλογίες κινδύνου (Hazard Ratio-HR) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (confidence intervals-95% CI) υπολογίστηκαν από τα αποτελέσματα των αναλύσεων παλινδρόμησης Cox.

Η μέθοδος του Edward Kaplan και του συνεργάτη του Paul Meier, γνωστή ως Kaplan–Meier χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό και την απεικόνιση της συνολικής πιθανότητας επιβίωσης των ασθενών με ΠΕ μέσω της καμπύλης επιβίωσης. Οι παράγοντες που σχετίζονταν με την θνητότητα στην υποομάδα ασθενών με ΠΕ που απεβίωσαν, αξιολογήθηκαν μέσω πολυμεταβλητών αναλύσεων γραμμικής παλινδρόμησης υπολογίζοντας τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CI). Η τιμή σημαντικότητας (*p value*) καθορίστηκε στο 0,05 (*p value* ≤ 0,05), ενώ η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό SPSS 19.0 (SPSS Chicago, IL, USA Statistical Software).

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

Ο υπολογισμός των κλινικών δεικτών (Pesi score, s Pesi score, revised-Geneva rule, Wells rule, και Wicki rule), όπως και του δείκτη συννοσηρότητας CCI από το συνολικό δείγμα (N=53) παρουσιάζονται στον **Πίνακα 12**. Σύμφωνα με τον κλινικό δείκτη revised-Geneva rule το 22,6% των ασθενών ανήκαν στην κατηγορία υψηλής κλινικής πιθανότητας για ΠΕ, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματος που αντιστοιχούσε στο 67,9% ήταν μέτριας κλινικής πιθανότητας για ΠΕ. Η κατανομή των ασθενών σύμφωνα με τον Wells rule ήταν 45,3% και 54,7% για την μέτρια και την χαμηλή κλινική πιθανότητα αντίστοιχα. Με βάση με τον Wicki rule περίπου οι μισοί από τους ασθενείς της μελέτης με 56,6% ήταν μέτριας κλινικής πιθανότητας.

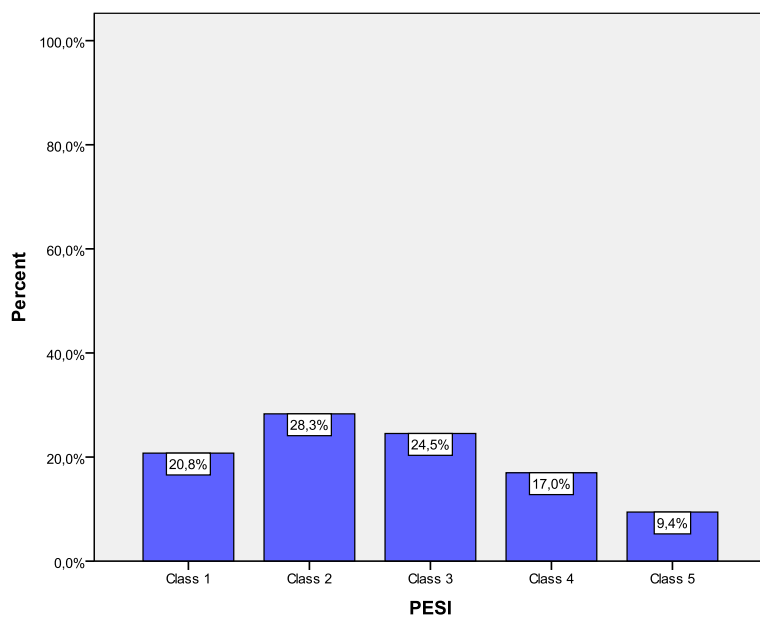
Σύμφωνα με το Pesi score, η κατανομή των ασθενών στον πολύ χαμηλό (τάξη I) και χαμηλό κίνδυνο θνητότητας (τάξη II) ήταν 20,8% και 28,3% αντίστοιχα, ενώ στον υψηλό (τάξη IV) και πολύ υψηλό κίνδυνο θνητότητας (τάξη V) αντιστοιχούσε το 17,% και 9,4% αντίστοιχά. Από το σύνολο του δείγματος (N=53) σύμφωνα με το s Pesi score, οι 45 ασθενείς είχαν υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας στις 30 ημέρες, ενώ οι υπόλοιποι 8 ασθενείς είχαν μικρό κίνδυνο θνητότητας στις 30 ημέρες, (**Πίνακα 12**). Η μέση τιμή του δείκτη CCI διαμορφώθηκε στις 5,0 μονάδες.

Πίνακας 12: Κλινικοί προγνωστικοί δείκτες και προγνωστικά εργαλεία αξιολόγησης.

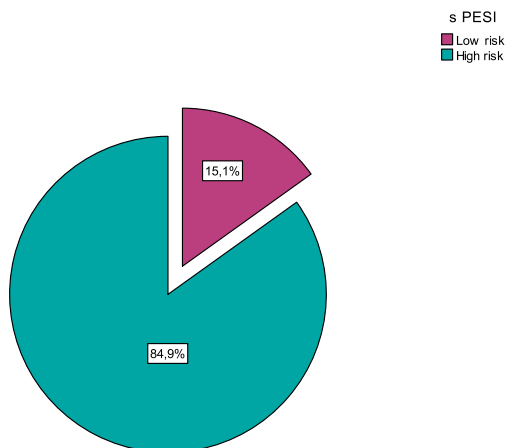
	Σύνολο	Άντρες (n=28)	Γυναίκες (n=25)	<i>p-value</i>
N (%)				
Κλινικοί δείκτες				
Wells rule				
Χαμηλή κλινική πιθανότητα	29 (54,7)	19 (67,9)	10 (40,0)	0,042*
Μέτρια κλινική πιθανότητα	24 (45,3)	9 (32,1)	15 (60,0)	-
Υψηλή κλινική πιθανότητα	0	0	0	-
Geneva rule				
Χαμηλή κλινική πιθανότητα	5 (9,4)	3 (10,7)	2 (8,0)	NS§
Μέτρια κλινική πιθανότητα	36 (67,9)	19 (67,9)	17 (68,0)	-
Υψηλή κλινική πιθανότητα	12 (22,6)	6 (21,4)	6 (24,0)	-
Wicki rule				
Χαμηλή κλινική πιθανότητα	9 (17,0%)	4 (14,3)	5 (20,0)	NS§
Μέτρια κλινική πιθανότητα	30 (56,6%)	19 (67,9)	11 (41,0)	-
Υψηλή κλινική πιθανότητα	14 (26,4%)	6 (21,4)	8 (36,0)	-
Προγνωστικά εργαλεία αξιολόγησης				
Pesi score				
Τάξη I	11 (20,8)	5 (17,9)	6 (24,0)	NS§
Τάξη II	15 (28,3)	6 (21,4)	9 (36,0)	-
Τάξη III	13 (24,5)	10 (35,7)	3 (12,0)	-
Τάξη IV	9 (17,0)	4 (14,3)	5 (20,0)	-
Τάξη V	5 (9,4)	3 (10,7)	2 (8,0)	-
s Pesi score				
0 βαθμοί. Χαμηλός κίνδυνος θνητότητας	8 (15,1)	4 (14,3)	4 (16,0)	NS§
≥ 1 βαθμοί. Υψηλός κίνδυνος θνητότητας	45 (84,9)	24 (85,7)	21 (84,0)	-
CCI, mean ± SD	5,0 ± 2,6	5,11 ± 2,3	4,6 ± 2,75	NSI

§Fisher's exact test; * χ^2 test; IStudent's t-test.

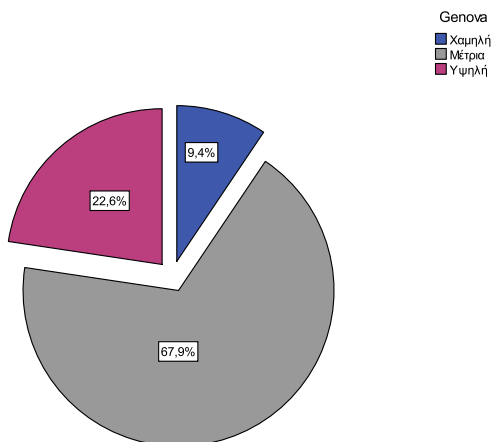
Στην **Εικόνα 19** απεικονίζεται υπό μορφή γραφήματος η ταξινόμηση του δείγματος σύμφωνα με το Pesí score, ενώ ακολουθεί η απλοποιημένη του μορφή (s Pesí score), (**Εικόνα 19α**), καθώς και οι κλινικοί κανόνες revised-Geneva rule και Wicki rule. (**Εικόνα 19β**), (**Εικόνα 19γ**).



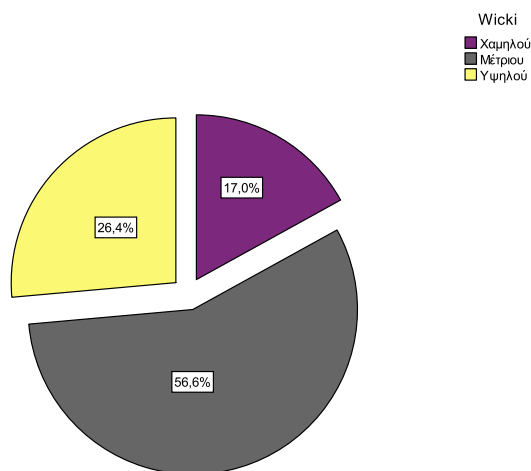
Εικόνα 19: Η κατάταξη των ασθενών σύμφωνα με τον δείκτη βαρύτητας PESI score με την μορφή γραφήματος.



Εικόνα 19^α: Η κατάταξη των ασθενών σύμφωνα με την απλοποιημένη μορφή s PESI score με την μορφή πίτας.



Εικόνα 19^β: Η κατάταξη των ασθενών σύμφωνα με τον κλινικό δείκτη revised-Geneva με την μορφή πίτας.



Εικόνα 19γ: Η κατάταξη των ασθενών σύμφωνα με τον κλινικό δείκτη Wicki με την μορφή πίτας.

5.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ

Από τα ευρήματα που εμφάνισαν οι ασθενείς τα συνηθέστερα ήταν η ταχυκαρδία και η ταχύπνοια, που εντοπίστηκαν στον μισό περίπου πληθυσμό της μελέτης με ποσοστό 50,9% αντίστοιχα και για τα δυο κλινικά ευρήματα. Ακολούθησαν ο βήχας που εκδηλώθηκε κλινικά στο 49,1% των ασθενών, ενώ η δύσπνοια εντοπίστηκε στο 35,8%. Το μικρότερο ποσοστό του δείγματος εκδήλωσε οπισθοστερνικό άλγος που αντιστοιχούσε στο 11,3% και συγκοπτικό επεισόδιο στο 5,7%, (**Πίνακας 13**).

Πίνακα 13: Τα κυριότερα συμπτώματα που εμφανίστηκαν στο δείγμα (N=53).

Συμπτώματα		N	%
Οπισθοστερνικό άλγος	Όχι	47	88,7
	Ναι	6	11,3
Βήχας	Όχι	27	50,9
	Ναι	26	49,1
Δύσπνοια	Όχι	34	64,2
	Ναι	19	35,8
Ταχυκαρδία \geq 100 σφίξεις/λεπτό	Όχι	26	49,1
	Ναι	27	50,9
Ταχύπνοια \geq 20 αναπνοές/λεπτό	Όχι	26	49,1
	Ναι	27	50,9
Συγκοπτικό επεισόδιο	Όχι	50	94,3
	Ναι	3	5,7

5.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΕΡΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η λήψη αίματος και η ανάλυση των αερίων πραγματοποιήθηκε σε δύο φάσεις, αρχικά κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο και στην συνέχεια μετά από τρεις μήνες. Από την σύγκριση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από τις δύο αυτές φάσεις, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του pO_2 στους ασθενείς μετά από το πάροδο τριών μηνών από την ΠΕ. Συγκεκριμένα η μέση τιμή του pO_2 κατά την εισαγωγή ήταν 74,88 mmHg, ενώ τρεις μήνες μετά ήταν 95,21mmHg παρουσιάζοντας μια μεταβολή της τάξης 20,32, ενώ σύμφωνα με το p paired t-test η μεταβολή αυτή παρουσίασε στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,001$).

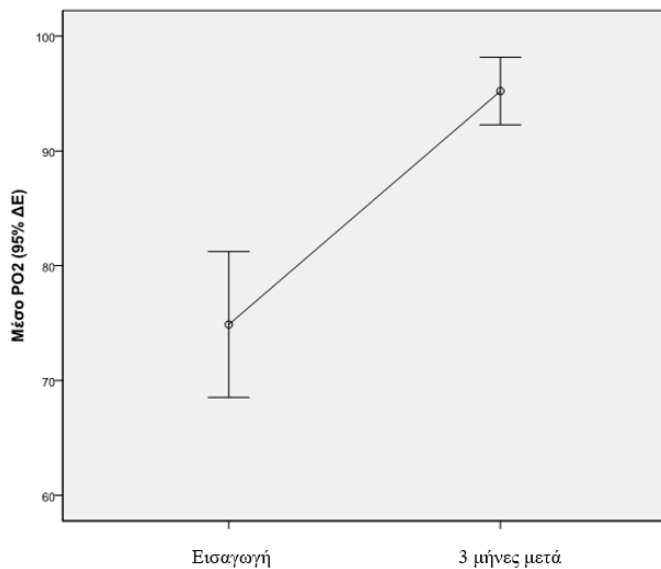
Αντίστοιχα με το pO_2 , βελτίωση παρουσίασαν και οι τιμές των διττανθρακικών ιόντων (HCO_3^-), ενώ η αύξηση της μέσης τιμής τους κυμάνθηκε από 24,52 mmol/L σε 26,86 mmol/L. Από το paired t test φάνηκε ότι η μεταβολή της μέσης τιμής τους ήταν σημαντική στατιστικά ($p = 0,003$). Αντίθετα σημαντική ήταν η μείωση του γαλακτικού οξέος (Lac), όπου από το 1,25 mmol/L της αρχικής μέσης τιμής του, διαμορφώθηκε στο 0,48mmol/L τρεις μήνες μετά, με τη διαφορά να είναι επίσης στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$), (Πίνακας 14).

Πίνακας 14: Μεταβολή της μέσης τιμής των αερίων αίματος κατά την εισαγωγή και τρεις μήνες μετά.

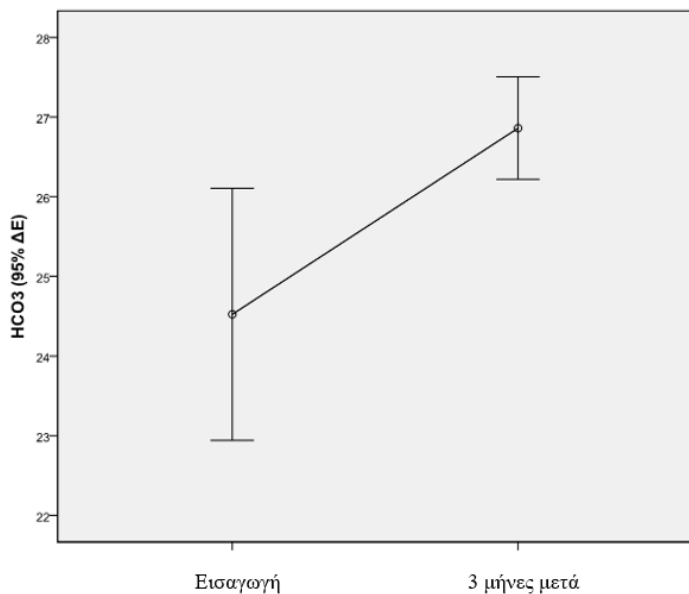
	Εισαγωγή		3 Μήνες μετά		Μεταβολή		P Paired t-test
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
pH	7,44	0,04	7,43	0,03	-0,01	0,04	0,206
pO ₂	74,88	18,20	95,21	8,44	20,32	19,49	< 0,001
pCO ₂	36,82	7,52	38,41	3,44	1,59	7,56	0,228
HCO ₃ ⁻	24,52	4,46	26,86	1,82	2,34	4,11	0,003
satO ₂	93,67	4,85	97,38	1,91	3,71	4,90	< 0,001
Na ⁺	139,50	3,21	140,12	4,54	0,62	4,38	0,416
K ⁺	3,46	0,91	3,62	0,31	0,16	0,88	0,301
Lac	1,25	0,75	0,48	0,37	-0,77	0,72	< 0,001
Hct	38,10	6,43	38,60	3,28	0,50	5,94	0,641

^aΣτατιστικά σημαντικές είναι οι τιμές που παρουσιάζονται με έντονη γραφή.

Η σημαντική βελτίωση του pO₂ που παρατηρήθηκε στο δείγμα, μέσω των αναλύσεων των αερίων αίματος κατά την εισαγωγή και τρεις μήνες μετά απεικονίζονται στο γράφημα της **Εικόνας 20**, ενώ η αντίστοιχη αύξηση των τιμών των HCO₃⁻ μεταξύ αυτών των δύο περιόδων φαίνεται στο γράφημα της **Εικόνας 20α**. Οι υπόλοιπες μετρήσεις εκτός του γαλακτικού, των διττανθρακικών και της μερικής πίεσης του οξυγόνου δεν παρουσίασαν αξιόλογες μεταβολές ικανές για να δώσουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.



Εικόνα 20: Η σημαντική βελτίωση του pO_2 από την ανάλυση των αερίων αίματος των ασθενών 3 μήνες μετά την ΠΕ.



Εικόνα 20α: Αύξηση στις τιμές των HCO_3^- μέσω των αερίων αίματος του δείγματος 3 μήνες μετά από την ΠΕ.

5.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Η ανάλυση των βιοχημικών εξετάσεων πραγματοποιήθηκε κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο και κατά την τρίμηνη επανεξέταση τους. Από την σύγκριση των αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε μείωση των τιμών του σακχάρου, της χολερυθρίνης, της οξαλικής τρανσαμινάσης (SGOT), της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), της γ-Γλουταμινικής τρανσφεράσης (γ-GT), καθώς και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Από την ανάλυση μέσω του p paired t-test, φάνηκε η μεταβολή των τιμών τους να παρουσιάζει κάποια στατιστική σημαντικότητα, ενώ τα υπόλοιπα στοιχεία των βιοχημικών εξετάσεων δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές μεταξύ τους, (**Πίνακας 15**).

Πίνακας 15: Μεταβολή της μέσης τιμής των βιοχημικών εξετάσεων κατά την εισαγωγή και τρεις μήνες μετά.

	Εισαγωγή		3 Μήνες μετά		Μεταβολή		P Paired t-test
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
Κρεατινίνη	0,88	0,21	0,88	0,16	0,00	0,15	0,944
Ουρία	34,33	14,69	38,68	12,31	4,35	14,33	0,086
Οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT)	25,91	10,19	21,21	7,50	-4,71	11,37	0,022
Πυροσαφυλική τρανσαμινάση (SGPT)	22,82	15,93	19,94	13,51	-2,88	16,29	0,310
Αλκαλική φωσφατάση (ALP)	85,39	36,38	80,79	25,26	-4,61	27,19	0,338
γ-Γλουταμινική τρανσφεράση (γGT)	48,79	50,45	32,21	24,46	-16,58	43,91	0,038
Γαλακτική αφυδρογονάση (LDH)	228,09	92,75	171,12	53,05	-56,97	94,27	0,002
Σάκχαρο	135,53	48,26	110,62	32,41	-24,91	50,32	0,007
Κινάση κρεατινίνης (CPK)	95,93	92,51	75,20	38,13	-20,73	81,14	0,180
Χολερυθρίνη ολική	0,59	0,44	0,28	0,26	-0,31	0,27	0,009
Νάτριο	139,31	3,18	140,31	2,74	1,00	3,99	0,166
Πρωτεΐνες ολικές (Λευκώματα)	6,91	0,71	7,33	0,52	0,42	0,73	0,003
Κάλιο	4,33	0,53	4,24	0,34	-0,09	0,52	0,343
Λευκωματίνη (Αλβουμίνη)	3,70	0,89	3,84	0,64	0,13	0,91	0,420
C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)	6,98	8,89	1,08	1,48	-5,90	8,56	0,001

^aΣτατιστικά σημαντικές είναι οι τιμές που παρουσιάζονται με έντονη γραφή.

5.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΓΕΝΙΚΩΝ ΑΞΕΤΑΣΕΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

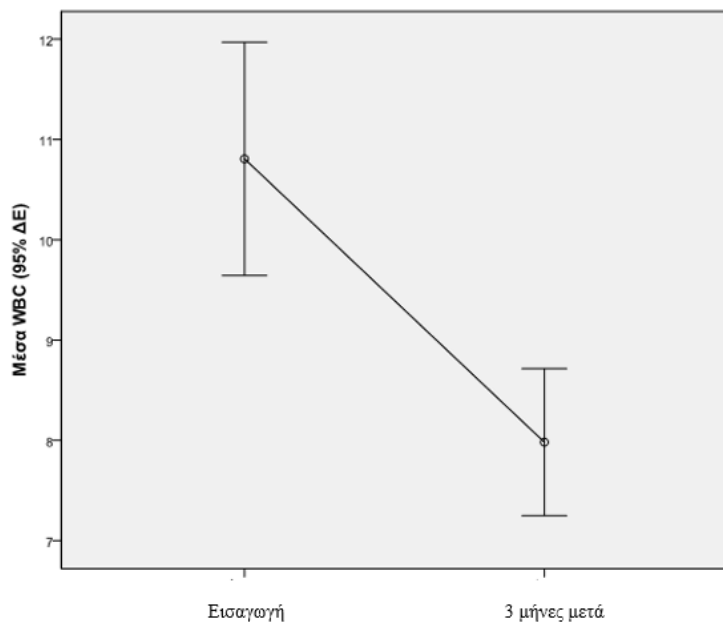
Από την σύγκριση των αποτελεσμάτων των γενικών εξετάσεων αίματος, προέκυψε ελάττωση των τιμών των λευκοκυττάρων και των ουδετερόφιλων ενώ αντίθετα αυξήθηκαν οι τιμές των λεμφοκυττάρων. Οι μεταβολές της μέσης τιμής και των τριών αυτών στοιχείων ήταν στατιστικά σημαντικές, ενώ οι υπόλοιπες τιμές δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές αυξομειώσεις, (**Πίνακας 15α**).

Πίνακας 15α: Μεταβολή της μέσης τιμής των γενικών εξετάσεων κατά την εισαγωγή και τρεις μήνες μετά.

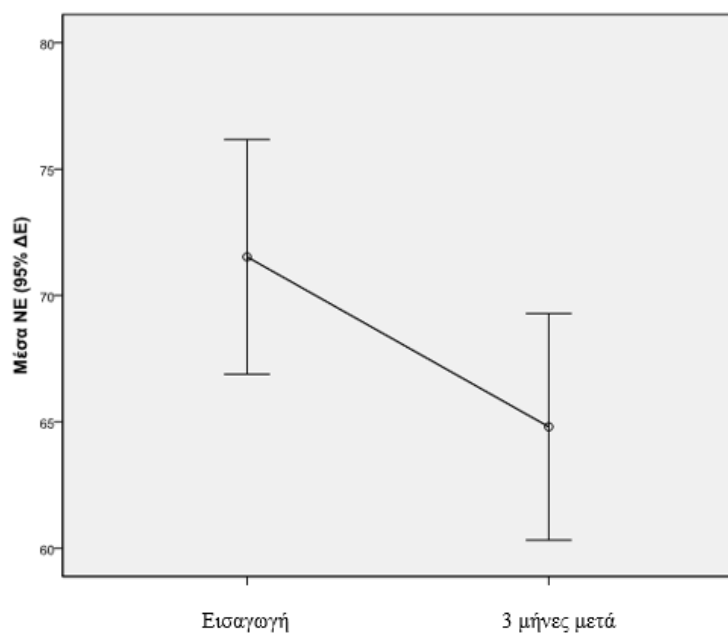
	Εισαγωγή		3 Μήνες μετά		Μεταβολή		P Paired t-test
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
Αριθμός Λευκοκυττάρων (WBC)	10,81	3,34	7,98	2,10	-2,82	3,12	< 0,001
Ουδετερόφιλα (NEUT)	71,53	13,10	64,81	12,64	-6,72	14,80	0,014
Λεμφοκύτταρα (LYM)	18,11	10,72	26,94	10,64	8,83	10,15	< 0,001
Αιματοκρίτης (HCT)	38,89	4,76	39,75	5,48	0,86	4,53	0,275
Αιμοσφαιρίνη (HGB)	12,71	1,56	13,07	1,74	0,36	1,38	0,139
Μέσος Όγκος Ερυθρών (MCV)	86,73	8,80	86,13	8,43	-0,61	8,30	0,673
Μέση Περιεκτικότητα HGB (MCH)	28,13	3,38	27,42	3,37	-0,72	2,27	0,074
Μέση Πυκνότητα HGB (MCHC)	32,23	0,75	32,34	1,18	0,10	1,13	0,595
Αιμοπετάλια (PLT)	230,54	91,87	245,79	70,08	15,25	84,76	0,309

“Στατιστικά σημαντικές είναι οι τιμές που παρουσιάζονται με έντονη γραφή.

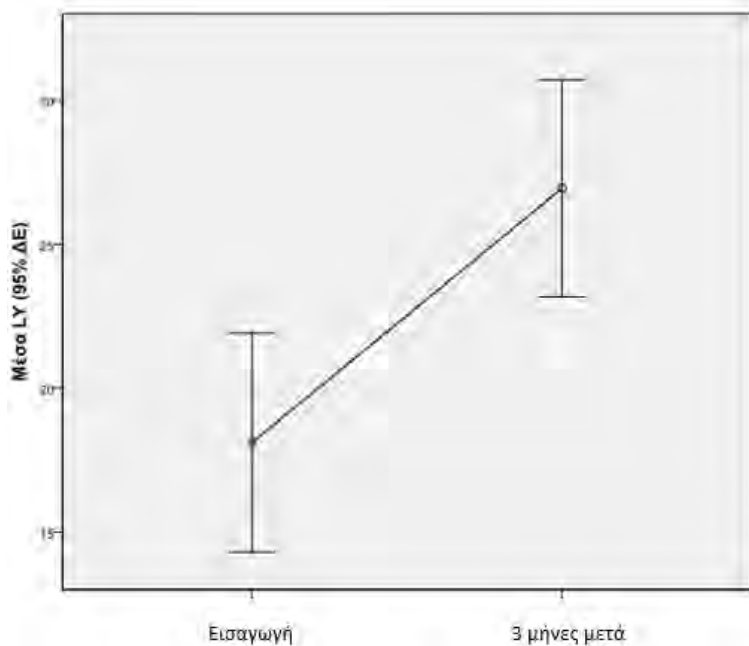
Η μείωση των τιμών των λευκοκυττάρων και των ουδετερόφιλων που παρατηρήθηκε στο δείγμα, μέσω των αναλύσεων της γενικής εξέτασης αίματος κατά την εισαγωγή και τρεις μήνες μετά απεικονίζονται στα γραφήματα της **Εικόνας 21** και της **Εικόνας 21α**, ενώ η αντίστοιχη αύξηση των τιμών των λεμφοκυττάρων μεταξύ αυτών των δύο περιόδων φαίνεται στο γράφημα της **Εικόνας 21β**.



Εικόνα 21: Η μείωση των τιμών των λευκοκυττάρων στους ασθενείς 3 μήνες μετά την ΠΕ.



Εικόνα 21α: Η μείωση των τιμών των ουδετερόφιλων στους ασθενείς 3 μήνες μετά την ΠΕ.



Εικόνα 21β: Η αύξηση των τιμών των λεμφοκυττάρων στους ασθενείς 3 μήνες μετά την ΠΕ.

5.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΠΗΚΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ Δ – ΔΙΜΕΡΩΝ

Από την σύγκριση των αποτελεσμάτων του πηκτικού ελέγχου και των δ-διμερών, προέκυψε ελάττωση των τιμών των δ-διμερών. Συγκεκριμένα η μέση τιμή των δ-διμερών κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο ήταν 1892,35 ng/mL, ενώ μετά από χρονικό διάστημα τριών μηνών παρουσιάστηκε σημαντική πτώση με μέση τιμή 255,38 ng/mL. Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε το Wilcoxon test, λόγω ασύμμετρης κατανομής των τιμών του και υπολογίστηκε το *p-value* που ήταν στατιστικά σημαντικό ($p < 0,001$). Από τα στοιχεία του πηκτικού ελέγχου, εμφανίστηκε αύξηση στις τιμές του χρόνου της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), ενώ οι υπόλοιπες τιμές δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές, (Πίνακας 16).

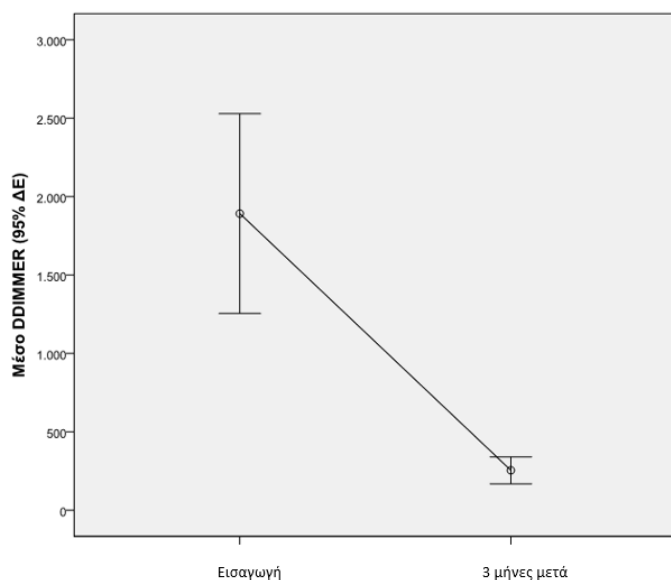
Πίνακας 16: Μεταβολή της μέσης τιμής του πήκτικού ελέγχου και των δ-διμερών κατά την εισαγωγή και τρεις μήνες μετά.

	Εισαγωγή		3 Μήνες μετά		Μεταβολή		P Paired t-test
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
Χρόνος προθρομβίνης (PT)	13,24	3,14	13,89	3,09	0,65	4,39	0,395
Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)	28,92	5,99	31,45	6,70	2,53	6,84	0,039
International Normalized Ratio (INR)	1,15	0,28	1,25	0,34	0,10	0,42	0,195
Προσδιορισμός ινωδογόνου (FIB)	374,69	136,59	343,23	97,35	-31,46	131,20	0,404
D-DIMER	1892,35	1825,16	255,38	246,06	-1636,97	1813,48	<0,001*

Ἀστατιστικά σημαντικές είναι οι τιμές που παρουσιάζονται με έντονη γραφή.

**Ἐγινε το Wilcoxon test, λόγω ασύμμετρης κατανομής των τιμών των δ-διμερών.*

Ἡ μείωση των τιμών των δ-διμερών που παρατηρήθηκε στο δείγμα, κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και τρεις μήνες μετά απεικονίζεται στο γράφημα της **Εικόνας 22**.

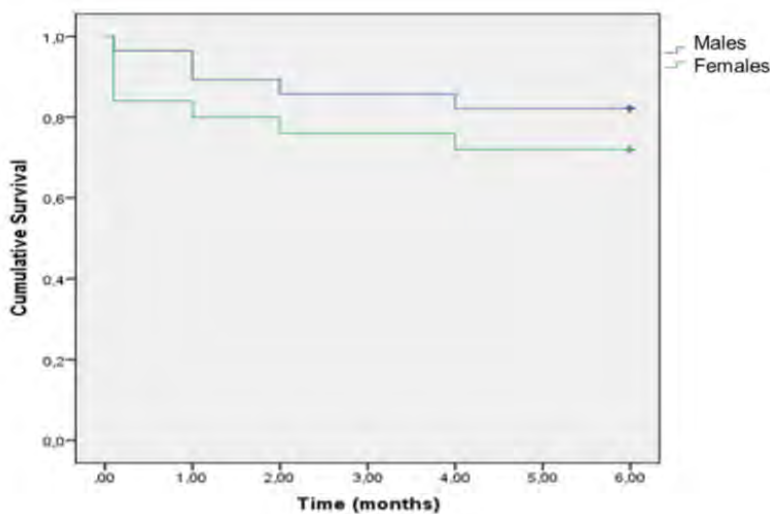


Εικόνα 22: Ἡ μείωση των τιμών των δ-διμερών στους ασθενείς 3 μήνες μετα την ΠΕ.

5.7 ΣΥΛΛΟΝΙΚΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν $6\pm 0,3$ μήνες, ενώ το συνολικό ποσοστό των ασθενών που απεβίωσε αντιστοιχούσε στο 24,1% (13 ασθενείς από το σύνολο του δείγματος $N=53$). Ο μέσος χρόνος των ασθενών που επιβίωσαν ήταν συνολικά $4,85\pm 0,3$ μήνες. Η μέθοδος Kaplan–Meier χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό και την απεικόνιση της συνολικής πιθανότητας επιβίωσής των ασθενών με ΠΕ μέσω της καμπύλης επιβίωσης.

Από την σύγκρισή των υποομάδων ανδρών και γυναικών, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ τους (log-rank test, $p=0,354$). Από την ανάλυση της καμπύλης επιβίωσης προέκυψε ότι στον πρώτο μήνα η συνολική πιθανότητα επιβίωσης αντιστοιχούσε στο 88,9%, ενώ για τον δεύτερο, τρίτο και έκτο μήνα ήταν 83,3%, 79,6% και 75,9% αντίστοιχα, (Εικόνα 23).



Εικόνα 23: Καμπύλη επιβίωσης για διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών σύμφωνα με τη Kaplan-Meier μέθοδο, όπου Males αντιστοιχεί στον αντρικό πληθυσμό ($n=28$) και Females στον γυναικείο ($n=25$).

§Από την γραφική παράσταση φαίνεται ότι η επιβίωση μειώνεται με τον χρόνο.

5.8 ΠΟΣΟΣΤΑ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΚΛΙΝΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι ασθενείς που απεβίωσαν και ήταν υψηλού κινδύνου θνητότητας σύμφωνα με το s Pesí score, αντιστοιχούσαν σε ποσοστό 26,7%, ενώ κανένας από το δείγμα με χαμηλό κίνδυνο θνητότητας δεν απεβίωσε. Οι μισοί περίπου ασθενείς που ήταν υψηλού κινδύνου θνητότητας (τάξη IV) σύμφωνα με το Pesí score απεβίωσαν, ενώ το 40% του δείγματος που κατέληξε είχε αξιολογηθεί ως πολύ υψηλού κινδύνου θνητότητας (τάξη V). Σύμφωνα με τον κανόνα πρόβλεψής Wells rule το 55% του δείγματος που απεβίωσε είχαν υψηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ. Το 42% αντιστοιχούσε στο ποσοστό των ασθενών που κατέληξε και ταξινομούνταν επίσης ως υψηλής πιθανότητας για ΠΕ σύμφωνα με τον δείκτη revised-Geneva rule. Η κατανομή των θανάτων για την χαμηλή, μέτριας και υψηλής κλινικής πιθανότητας σύμφωνα με τον κλινικό κανόνα του Wicki et. al ήταν 22%,10% και 50% αντίστοιχα. Επίσης η μέση τιμή του δείκτη συννοσηρότητας CCI διαμορφώθηκε στις 7,38 μονάδες για την ομάδα ασθενών που απεβίωσε, παρουσιάζοντας σημαντική διαφορά από την ομάδα ασθενών που έμειναν στη ζωή με $p<0,001$, (Πίνακας 17).

Πίνακας 17: Ταξινόμηση θανάτων και αυτών που επιβίωσαν ανάλογα με τους κλινικούς δείκτες.

Κλινικοί Δείκτες		Ζώντες N (%)	Θανόντες
Pesi score	Τάξη I	11 (100,0)	0
	Τάξη II	12 (80,0)	3 (20,0)
	Τάξη III	11 (84,6)	2 (15,4)
	Τάξη IV	4 (44,4)	5 (55,6)
	Τάξη V	3 (60,0)	2 (40,0)
s Pesi score	0 βαθμοί. Χαμηλός κίνδυνος θνητότητας	8 (100,0)	0
	≥ 1 βαθμοί. Υψηλός κίνδυνος θνητότητας	33 (73,3)	12 (26,7)
Wells rule	Χαμηλή κλινική πιθανότητα	9 (90,0)	1 (10,0)
	Μέτρια κλινική πιθανότητα	28 (82,4)	6 (17,6)
	Υψηλή κλινική πιθανότητα	4 (44,4)	5 (55,6)
Geneva rule	Χαμηλή κλινική πιθανότητα	5 (100,0)	0
	Μέτρια κλινική πιθανότητα	29 (80,6)	7 (19,4)
	Υψηλή κλινική πιθανότητα	7 (58,3)	5 (41,7)
Wicki rule	Χαμηλή κλινική πιθανότητα	7 (77,8)	2 (22,2)
	Μέτρια κλινική πιθανότητα	27 (90,0)	3 (10,0)
	Υψηλή κλινική πιθανότητα	7 (50,0)	7 (50,0)
CCI, mean ± SD		4,22 ± 2,43	7,38 ± 1,56

5.9 ΜΟΝΟΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

5.9.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Η σχέση των κλινικών δεικτών για την επιβίωση εκτιμήθηκε με την μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης, όπου ο κανόνας πρόβλεψης Wells, ο κλινικός κανόνας Wicki, ο Pesí score και ο δείκτης συννοσηρότητας CCI φάνηκε να σχετίζονται με την επιβίωση των νοσούντων που συμμετείχαν στην μελέτη, (Πίνακας 17α). Συγκεκριμένα η πρόγνωση των ασθενών σχετίζονταν με την τάξη που ανήκαν σύμφωνα με τον δείκτη βαρύτητας Pesí, έτσι όσο υψηλότερου κινδύνου ήταν η τάξη που κατατάσσονταν τόσο χειρότερη ήταν η πρόγνωση που είχαν και τελικά ο κίνδυνος θνητότητας ήταν μεγαλύτερος. Οι ασθενείς που παρουσίαζαν μέτρια κλινική πιθανότητα για ΠΕ σύμφωνα με τον κανόνα πρόβλεψης Wells είχαν 75% καλύτερη πρόγνωση και κατά συνέπεια μικρότερο κίνδυνο, σε σχέση με αυτούς που είχαν υψηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ.

Επίσης οι ασθενείς οι οποίοι σύμφωνα με τον κλινικό κανόνα Wicki είχαν μέτρια κλινική πιθανότητα για ΠΕ, παρουσίαζαν 85% καλύτερη πρόγνωση και μικρότερο κίνδυνο συγκριτικά με αυτούς που ανήκαν στην κατηγορία υψηλής κλινικής πιθανότητας. Ταυτόχρονα το δείγμα υψηλής κλινικής πιθανότητας σύμφωνα με τον κλινικό κανόνα Wicki παρουσίαζε χειρότερη πρόγνωση με σχεδόν 5πλάσιο κίνδυνο σε σχέση με το δείγμα που ανήκε στις ομάδες χαμηλής-μέτριας κλινικής πιθανότητας.

Επίσης η πρόγνωση των ασθενών σχετίζονταν με την κατάταξη που είχαν σύμφωνα με τον δείκτη συννοσηρότητας CCI. Έτσι όσο υψηλότερη ήταν η βαθμολογία που λάμβαναν σύμφωνα με τον δείκτη συννοσηρότητας, τόσο χειρότερη ήταν η πρόγνωση που είχαν και τελικά ο κίνδυνος θνητότητας ήταν μεγαλύτερος στην κατηγορία των ασθενών αυτών.

Πίνακας 17α: Μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης Cox έχοντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές τους κλινικούς δείκτες.

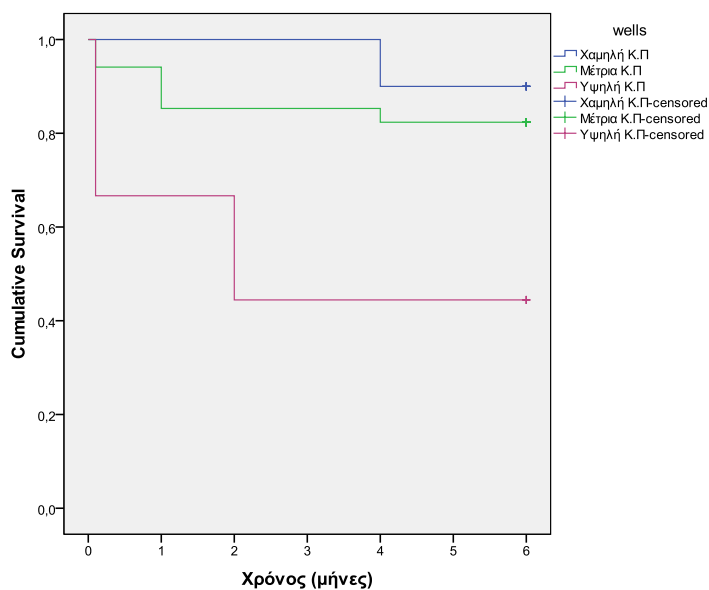
Κλινικοί Δείκτες	HR (95% CI) [†]	<i>p-value</i>
Pesi score	1,77 (1,12 - 2,8)	0,014
s Pesi score		
0 βαθμοί. Χαμηλός κίνδυνος θνητότητας	1,00 ^a	
≥ 1 βαθμοί. Υψηλός κίνδυνος θνητότητας	26,59 (0,04 - 19603,63)	0,330
Wells rule		
Υψηλής κλινικής πιθανότητας	1,00 ^a	
Χαμηλής κλινικής πιθανότητας	0,13 (0,02 - 1,14)	0,066
Μέτριας κλινικής πιθανότητας	0,25 (0,08 - 0,83)	0,024
Geneva rule		
Χαμηλής/ μέτριας κλινικής πιθανότητας	1,00 ^a	
Υψηλής κλινικής πιθανότητα	2,84 (0,9 - 8,98)	0,075
Wicki rule		
Υψηλής κλινικής πιθανότητας	1,00 ^a	
Χαμηλής κλινικής πιθανότητας	0,36 (0,07 - 1,75)	0,206
Μέτριας κλινικής πιθανότητας	0,15 (0,04 - 0,6)	0,007
Wicki rule		
Χαμηλής/ μέτριας κλινικής πιθανότητας	1,00 ^a	
Υψηλής κλινικής πιθανότητα	4,98(1,57 - 15,8)	0,006
CCI	1,41 (1,18 - 1,68)	< 0,001

*†*Σχετικός κίνδυνος (95% Confidence Interval-CI); ^aΤο 1,00 αποτελεί κατηγορία αναφοράς.

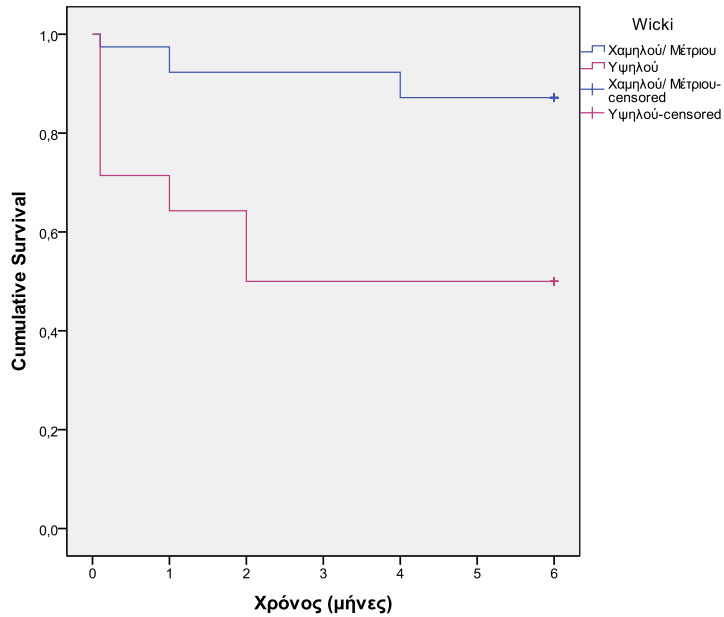
*Στατιστικά σημαντικές είναι οι τιμές που παρουσιάζονται με έντονη γραφή.

CI-Διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ).

Η μέθοδος Kaplan–Meier χρησιμοποιήθηκε για την απεικόνιση της πιθανότητας επιβίωσης των ασθενών με ΠΕ, σύμφωνα με τον κανόνα πρόβλεψής Wells και τον κλινικό κανόνα Wicki, μέσα από τις καμπύλες επιβίωσης, (Εικόνα 24), και (Εικόνα 24α).



Εικόνα 24: Καμπύλη επιβίωσης για διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών σύμφωνα με τη Kaplan-Meier μέθοδο, όπου φαίνεται ότι οι ασθενείς χαμηλής και μέτριας κλινικής πιθανότητας με βάση τον κανόνα πρόβλεψης Wells έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς υψηλής κλινικής πιθανότητας. §Από την γραφική παράσταση φαίνεται ότι η επιβίωση μειώνεται με τον χρόνο.



Εικόνα 24α: Καμπύλη επιβίωσης για διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών σύμφωνα με τη Kaplan-Meier μέθοδο, όπου φαίνεται ότι οι ασθενείς χαμηλής/μέτριας κλινικής πιθανότητας με βάση τον κλινικό κανόνα Wicki έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς υψηλής κλινικής πιθανότητας. §Από την γραφική παράσταση φαίνεται ότι η επιβίωση μειώνεται με τον χρόνο.

5.9.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΟΣΗΡΩΤΗΤΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΗΣ ΣΥΝΗΘΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Η σχέση των συνοδών νοσημάτων και της καπνιστικής συνήθειας των ασθενών με ΠΕ με την επιβίωση εκτιμήθηκε με την μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης, (Πίνακας 17β). Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης φάνηκε η επιβίωση των ασθενών δεν σχετίζεται με κανένα από τα συνοδά νοσήματα, ούτε και από το ιστορικό της καπνιστικής τους συνήθειας.

Πίνακας 17β: Μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης Cox έχοντας ως ανεξάρτητες μεταβλήτες τα συνοδά νοσήματα και τις καπνιστικές συνήθειες των ασθενών.

Συννοσηρότητες & Κάπνισμα		HR (95% CI) [†]	<i>p</i> -value
Στεφανιαία νόσος	Όχι	1,00 ^a	
	Ναι	1,1 (0,24 - 5,03)	0,901
Αγγειακό εγκεφαλικό	Όχι	1,00 ^a	
	Ναι	1,52 (0,33 - 6,94)	0,589
Αρτηριακή υπέρταση	Όχι	1,00 ^a	
	Ναι	0,53 (0,12 - 2,44)	0,418
Καρκίνος	Όχι	1,00 ^a	
	Ναι	2,44 (0,66 - 9,05)	0,181
Παρατεταμένη ακινησία	Όχι	1,00 ^a	
	Ναι	1,73 (0,47 - 6,4)	0,411
Κάπνισμα	Όχι	1,00 ^a	
	Ναι	2,08 (0,6 - 7,18)	0,247
	Πρώην	0,82 (0,16 - 4,22)	0,811

*†*Σχετικός κίνδυνος (95% Confidence Interval-CI); ^aΤο 1,00 αποτελεί κατηγορία αναφοράς.

CI-Διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ).

5.9.3 ΣΥΣΧΕΤΗΣΗ ΤΩΝ ΑΕΡΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Η σχέση των αερίων αίματος με την επιβίωση εκτιμήθηκε με την μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης, όπου οι τιμές της pCO_2 που προέκυψαν από την λήψη και ανάλυση των αερίων αίματος κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο φάνηκε να σχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη, (Πίνακας 17γ). Συγκεκριμένα όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές της pCO_2 , τόσο καλύτερη ήταν η πρόγνωση που είχαν και τελικά ο κίνδυνος θνητότητας ήταν μικρότερος. Από την ανάλυση του μονομεταβλητού μοντέλου Cox προέκυψε ότι η μείωση του κινδύνου αντιστοιχεί στο 12%, για κάθε μονάδα αύξησης της pCO_2 .

Πίνακας 17γ: Μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης Cox έχοντας ως ανεξάρτητες μεταβλήτες τα αέρια αίματος.

	HR (95% CI) [†]	p- value
pH	1,07 (0,94 - 1,22)	0,279
pO ₂	0,97 (0,93 - 1,01)	0,095
pCO ₂	0,88 (0,80 - 0,97)	0,011
HCO ₃ ⁻	0,95 (0,83 - 1,08)	0,443
SatO ₂	0,94 (0,86 - 1,02)	0,121
Na ⁺	0,88 (0,73 - 1,06)	0,169
K ⁺	1,26 (0,69 - 2,29)	0,459
Lac	1,83 (0,57 - 5,93)	0,310
Hct	0,96 (0,87 - 1,07)	0,500

†Σχετικός κίνδυνος (95% Confidence Interval-CI);

*Στατιστικά σημαντικές είναι οι τιμές που παρουσιάζονται με έντονη γραφή.

CI-Διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ).

5.9.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Η σχέση των βιοχημικών εξετάσεων με την επιβίωση εκτιμήθηκε με την μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης, όπου οι τιμές της γλυκόζης, της οξαλοξικής τρανσαμινάσης και της ουρίας φάνηκαν να σχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη, (**Πίνακας 17δ**). Συγκεκριμένα όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές των προαναφερθέντων στοιχείων κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, τόσο χειρότερη πρόγνωση είχαν με αποτέλεσμα ο κίνδυνος θνητότητας να αυξάνεται. Από τα τρία αυτά στοιχεία την σημαντικότερη στατιστική μέτρηση, παρουσίασε η ουρία με $p=0,002$ και αναλογία κινδύνου 1,33.

Πίνακας 17δ: Μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης Cox έχοντας ως ανεξάρτητες μεταβλήτες τις βιοχημικές εξετάσεις.

	HR (95% CI) [†]	<i>p</i> -value
Κρεατινίνη	0,29 (0,01 - 10,46)	0,498
Ουρία (για αύξηση 10 μονάδων)	1,33 (1,11 - 1,60)	0,002
SGOT (για αύξηση 10 μονάδων)	1,59 (1,02 - 2,50)	0,042
SGPT (για αύξηση 10 μονάδων)	1,18 (0,89 - 1,56)	0,257
ALP (για αύξηση 10 μονάδων)	1,09 (0,99 - 1,20)	0,084
γGT (για αύξηση 10 μονάδων)	1,08 (0,99 - 1,17)	0,098
LDH (για αύξηση 10 μονάδων)	1,03 (0,96 - 1,10)	0,435
Σάκχαρο (για αύξηση 10 μονάδων)	1,10 (1,01 - 1,20)	0,050
CPK (για αύξηση 100 μονάδων)	1,20 (0,84 - 1,72)	0,319
Χολερυθρίνη ολική	2,05 (0,74 - 5,64)	0,165
Νάτριο	0,88 (0,73 - 1,04)	0,139
Πρωτεΐνες ολικές (Λευκώματα)	0,54 (0,24 - 1,19)	0,127
Κάλιο	1,18 (0,36 - 3,88)	0,788
Λευκωματίνη (Αλβουμίνη)	0,44 (0,18 - 1,08)	0,074
CRP	1,04 (0,99 - 1,1)	0,136

[†]Σχετικός κίνδυνος (95% Confidence Interval -CI); ^αΤο 1,00 αποτελεί κατηγορία αναφοράς

*Στατιστικά σημαντικές είναι οι τιμές που παρουσιάζονται με έντονη γραφή.

CI-Διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ).

5.9.5 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΓΕΝΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Η σχέση των γενικών εξετάσεων αίματος με την επιβίωση εκτιμήθηκε με την μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης, όπου οι τιμές των λευκοκυττάρων και των ουδετερόφιλων φάνηκαν να σχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη, (Πίνακας 17ε). Συγκεκριμένα όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές των λευκοκυττάρων και των ουδετερόφιλων κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, τόσο χειρότερη πρόγνωση είχαν με αποτέλεσμα ο κίνδυνος θνητότητας να αυξάνεται.

Πίνακας 17ε: Μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης Cox έχοντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές τις γενικές εξετάσεις αίματος.

	HR (95% CI) [†]	<i>p</i> -value
WBC	1,22 (1,06 - 1,41)	0,006
NEUT	1,1 (1,02 - 1,18)	0,009
LYM	0,94 (0,87 - 1,02)	0,157
HCT	0,98 (0,87 - 1,1)	0,704
HGB	0,92 (0,64 - 1,31)	0,631
MCV	1,04 (0,96 - 1,14)	0,317
MCH	1,11 (0,89 - 1,38)	0,359
MCHC	1,67 (0,69 - 4,04)	0,256
PLT (για αύξηση 100 μονάδων)	0,72 (0,40 - 1,31)	0,285

*†*Σχετικός κίνδυνος (95% Confidence Interval-CI); *†*Το 1,00 αποτελεί κατηγορία αναφοράς

*Στατιστικά σημαντικές είναι οι τιμές που παρουσιάζονται με έντονη γραφή.

CI-Διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ).

5.9.6 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΠΗΚΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ Δ – ΔΙΜΕΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Η σχέση του πηκτικού ελέγχου και των δ-διμερών των ασθενών με ΠΕ με την επιβίωση εκτιμήθηκε με την μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης, (Πίνακας 17στ). Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης φάνηκε η επιβίωση των ασθενών δεν σχετίζεται με κανένα από τα στοιχεία του πηκτικού ελέγχου, ούτε και από τις τιμές των δ-διμερών.

Πίνακας 17στ: Μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης Cox έχοντας ως ανεξάρτητες μεταβλήτες τον πηκτικό έλεγχο και τα δ-διμερή.

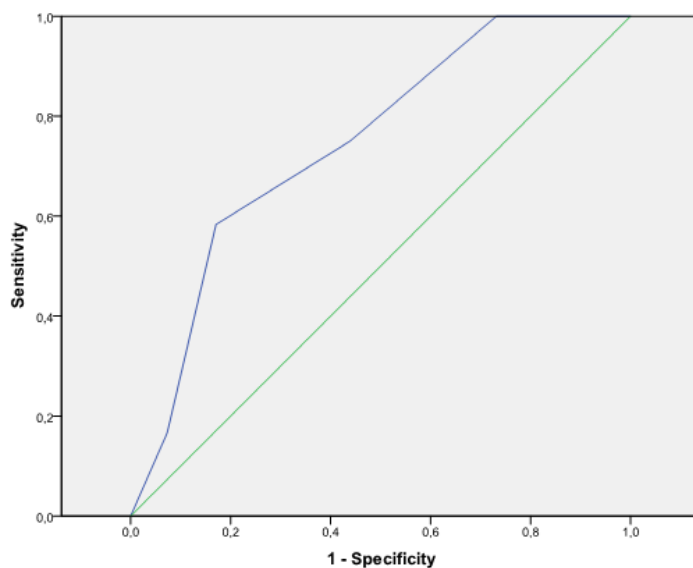
	HR (95% CI) [†]	p-value
PT	1,12 (0,99 - 1,28)	0,074
aPTT	0,94 (0,83 - 1,08)	0,382
INR	2,80 (0,51 - 15,46)	0,239
FIB	1,00 (0,99 - 1,01)	0,921
D- DIMER (για αύξηση 100 μονάδων)	1,02 (0,99 - 1,04)	0,141

*†*Σχετικός κίνδυνος (95% Confidence Interval -CI); *Το 1,00 αποτελεί κατηγορία αναφοράς
CI-Διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ).

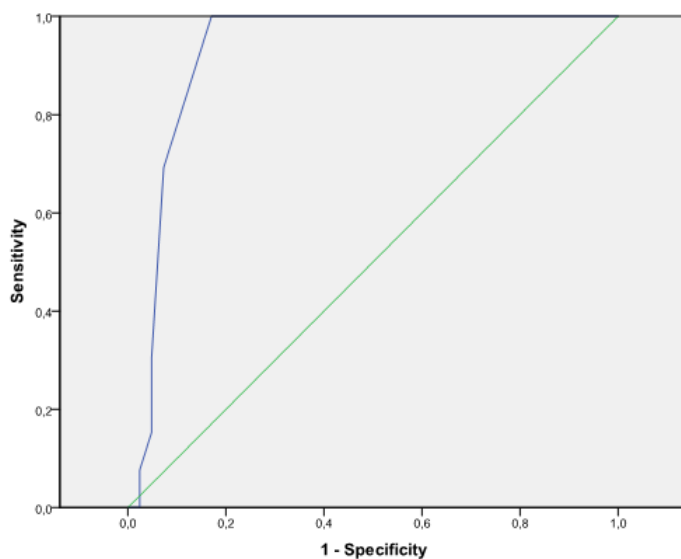
Κανένα από τα στοιχεία δεν φαίνεται να έχει συσχέτιση με την επιβίωση του δείγματος.

5.10. ΚΑΜΠΥΛΕΣ ROC (Receiver Operating Characteristic curve)

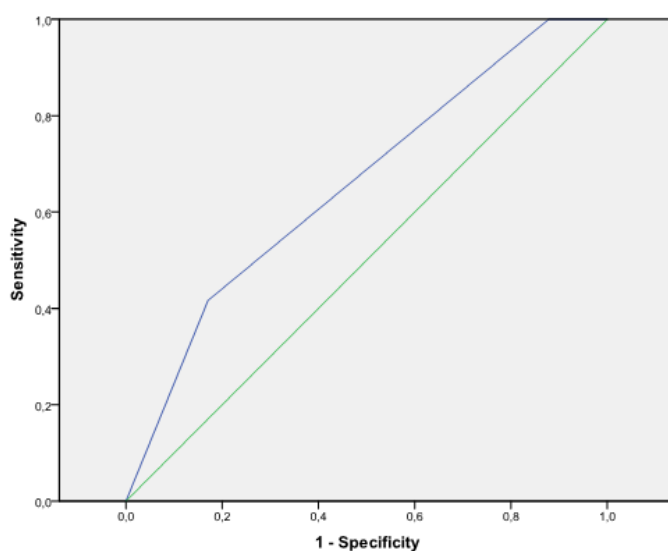
Πραγματοποιήθηκε ανάλυση των καμπύλων λειτουργικών χαρακτηριστικών (ROC ανάλυση) του δείκτη βαρύτητας Pesí και s Pesí, καθώς και του κλινικού δείκτη revised-Geneva και του δείκτη συννοσηρότητας CCI. Από την ανάλυση της ROC καμπύλης φάνηκε ότι ο δείκτης βαρύτητας της ΠΕ Pesí και ο δείκτης συννοσηρότητας CCI, σχετίζονται σημαντικά με την πρόβλεψη της επιβίωση των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη, (**Εικόνα 25, Εικόνα 25α**). Αντίθετα ο κλινικός δείκτης revised-Geneva και ο απλοποιημένος δείκτης βαρύτητας s Pesí score δε βρέθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη να σχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών, (**Εικόνα 25β, Εικόνα 25γ**).



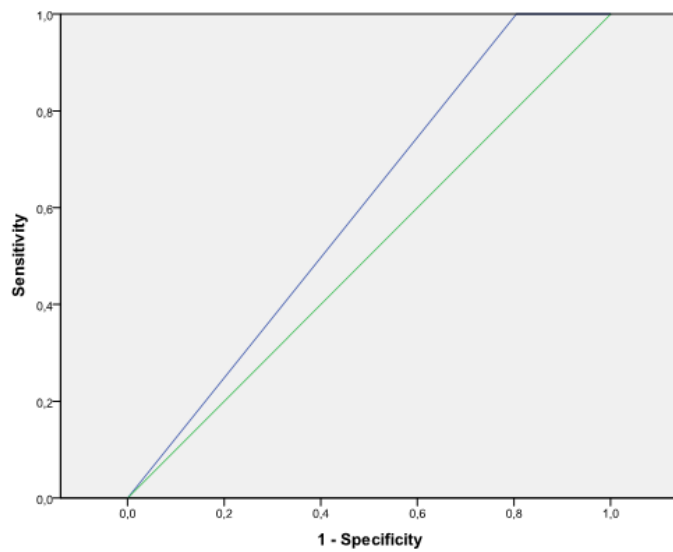
Εικόνα 25: Η σχέση του δείκτη βαρύτητας Pesí με την επιβίωση μέσω ανάλυσης της καμπύλης ROC. Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν ίση με 0,75 (95% ΔΕ: 0,60-0,90, $p=0,010$). Βρέθηκε ότι το βέλτιστο όριο του δείκτη Pesí για την πρόβλεψη της επιβίωσης ήταν ίσο με >3 με ευαισθησία να είναι ίση με 58,3% και ειδικότητα ίση με 82,9%.



Εικόνα 25α: Η σχέση του δείκτη συννοσηρότητας CCI με την επιβίωση μέσω ανάλυσης της καμπύλης ROC. Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν ίση με 0,93 (95% ΔΕ: 0,86-0,99, $p < 0,001$). Βρέθηκε ότι το βέλτιστο όριο του δείκτη CCI για την πρόβλεψη της επιβίωσης ήταν ίσο με $\geq 5,5$ με ευαισθησία να είναι ίση με 100% και ειδικότητα ίση με 82,9%.



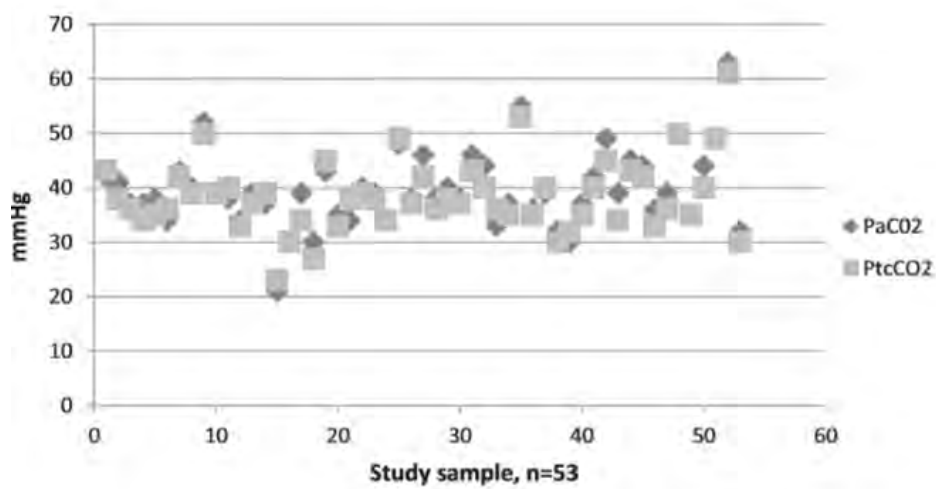
Εικόνα 25β: Η σχέση του κλινικού δείκτη Geneva με την επιβίωση μέσω ανάλυσης της καμπύλης ROC. Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν ίση με 0,66 (95% ΔΕ: 0,48-0,83, $p = 0,097$). Από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι ο κλινικός δείκτης Geneva δεν έχει σημαντική προβλεπτική ικανότητα για την επιβίωση των ασθενών.



Εικόνα 25γ: Η σχέση του δείκτη *s Pesí* με την επιβίωση μέσω ανάλυσης της καμπύλης ROC. Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν ίση με 0,60 (95% ΔΕ: 0,43-0,77, $p= 0,308$). Από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι ο δείκτης *s Pesí* δεν έχει σημαντική προβλεπτική ικανότητα για την επιβίωση των ασθενών.

5.11 ΣΥΓΚΡΙΣΗ PaCO₂ ΜΕ PtcCO₂

Από την σύγκριση των μετρήσεων μεταξύ της PaCO₂ και της PtcCO₂, προέκυψε ότι είχαν καλή συσχέτιση μεταξύ τους με $r=0,67$ και $p<0,001$. Η απεικόνιση των δύο αυτών μεταβλητών μέσω του διαγράμματος διασποράς (Scatter plot) φαίνεται στην **Εικόνα 26**.



Εικόνα 26: Γραμμική συσχέτιση μεταξύ του PaCO₂ και των μετρήσεων του PtcCO₂, από το σύνολο του δείγματος (N=53).

5.12 ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ PtcCO₂ ΜΕΣΩ TCM40 (SmartCal)

Οι μετρήσεις της PtcCO₂ πραγματοποιήθηκαν για τέσσερις συνεχόμενες ώρες παρά την κλίνη του ασθενούς μέσω της συσκευής TCM40 (SmartCal), ενώ τα στοιχεία λαμβάνονταν μέσω USB και αναλύονταν στατιστικά, (Πίνακας 18). Από τα αποτελέσματα των μετρήσεων προκύπτει ότι, η μέση τιμή της PtcCO₂ αρχικά (baseline) ήταν 39,7±7,5 mmHg, την 1^η ώρα ήταν 38,1±7,5 mmHg, τη 2^η ώρα ήταν 36,3±6,9 mmHg, την 3^η ώρα ήταν 34,8± 6,9 mmHg και την 4^η ώρα ήταν 32,9±7,7 mmHg.

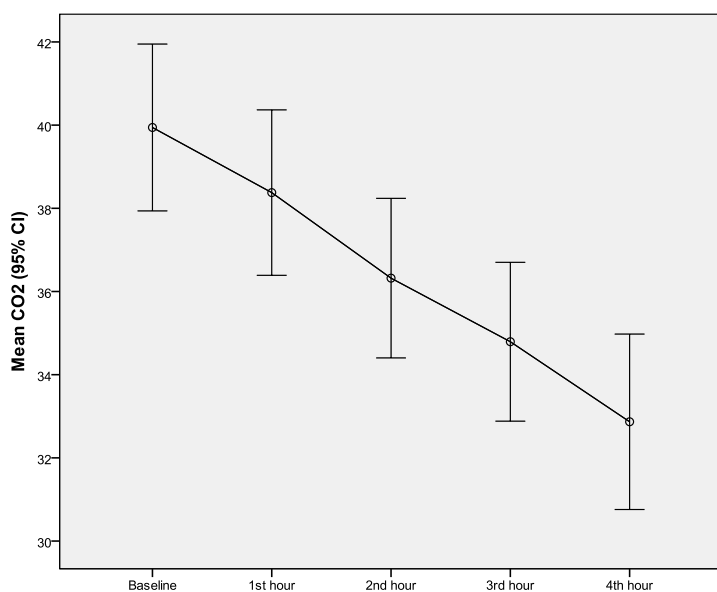
Καθ' όλη τη διάρκεια παρακολούθησης, το μέσο (mean) της PtcCO₂ ήταν 36,0±6,9 mmHg μονάδες κατά μέσο όρο, και το μέγιστο (max) ήταν 42,0±7,4 mmHg μονάδες κατά μέσο όρο. Το μέσο εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUCg) ήταν 8532,8±1845,9 μονάδες και το εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUCi) ήταν 6583,1±2146,8 μονάδες. Η μέση μείωση από την αρχική μέτρηση μέχρι την 1^η ώρα ήταν 1,6±2,9 μονάδες, ενώ από την αρχική μέτρηση μέχρι την 4^η ώρα ήταν 7,1±5,5 μονάδες.

Πίνακας 18: Μετρήσεις της PtcCO₂ σε mmHg κατά τη διάρκεια της 4ωρης καταγραφής.

	Μέση τιμή ± SD
PtcCO ₂ (baseline)	39,7 ± 7,5
PtcCO ₂ (1 ^η ώρα)	38,1 ± 7,5
PtcCO ₂ (2 ^η ώρα)	36,3 ± 6,9
PtcCO ₂ (3 ^η ώρα)	34,8 ± 6,9
PtcCO ₂ (4 ^η ώρα)	32,9 ± 7,7
mean PtcCO ₂	36,0 ± 6,9
max PtcCO ₂	42,0 ± 7,4
AUCg	8532,8 ± 1845,9
AUCi	6583,1 ± 2146,8
Μεταβολή από baseline στην 1 ^η ώρα	-1,6 ± 2,9
Μεταβολή από baseline στην 4 ^η ώρα	-7,1 ± 5,5

AUCg: Area under the curve with respect to ground; AUCi: Area under the curve with respect to increase.

Υπήρξε σημαντική μείωση στις μετρήσεις της $PtcCO_2$ από την αρχική μέτρηση έως την 1^η ώρα ($p<0,001$). Στη συνέχεια από την 1^η στη 2^η ώρα, από την 2^η στην 3^η και από την 3^η στην 4^η υπήρξαν σημαντικές μειώσεις στις τιμές της $PtcCO_2$ ($p<0,001$, $p<0,001$ και $p=0,001$ αντίστοιχα), όπως φαίνεται στο γράφημα της **Εικόνας 27**.



Εικόνα 27: Η πορεία των μετρήσεων της $PtcCO_2$ σε mmHg κατά την διάρκεια της 4ωρης καταγραφής του δείγματος της μελέτης ($N=53$).

5.12.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΤΗΣ PtcCO₂ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Η σχέση των μετρήσεων της PtcCO₂ κατά την διάρκεια της 4ωρης παρακολούθησης με την επιβίωση εκτιμήθηκε με την μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης, όπου οι τιμές της PtcCO₂ στην 1^η ώρα όπως και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUCg) βρέθηκαν να σχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών, (Πίνακας 19). Οπότε, όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές της PtcCO₂ στην 1^η ώρα και όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές της AUCg, τόσο μικρότερος ήταν ο κίνδυνος θνητότητας των ασθενών. Συγκεκριμένα, για μια μονάδα αύξησης της PtcCO₂ στην 1^η ώρα, ο κίνδυνος μειώνεται κατά 11%, ενώ για μια μονάδα αύξησης της AUCg, ο κίνδυνος μειώνεται κατά 4%.

Πίνακας 19: Μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης Cox έχοντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές τις μετρήσεις της PtcCO₂.

	HR (95% CI) [†]	<i>p-value</i>
PtcCO ₂ (baseline)	0,93 (0,84 - 1,02)	0,130
PtcCO ₂ (1 ^η ώρα)	0,89 (0,81 - 0,98)	0,017^a
PtcCO ₂ (2 ^η ώρα)	0,92 (0,83 - 1,02)	0,107
PtcCO ₂ (3 ^η ώρα)	0,92 (0,83 - 1,01)	0,090
PtcCO ₂ (4 ^η ώρα)	0,96 (0,89 - 1,03)	0,256
mean PtcCO ₂	0,91 (0,82 - 1,01)	0,056
max PtcCO ₂	0,92 (0,84 - 1,01)	0,086
AUCg (για 100 μονάδες αύξηση)	0,96 (0,94 - 0,99)	0,012^a
AUCi (για 100 μονάδες αύξηση)	0,98 (0,96 - 1,01)	0,137
Μεταβολή από baseline στην 1 ^η ώρα	0,90 (0,76 - 1,07)	0,236
Μεταβολή από baseline στην 4 ^η ώρα	0,99 (0,90 - 1,09)	0,797

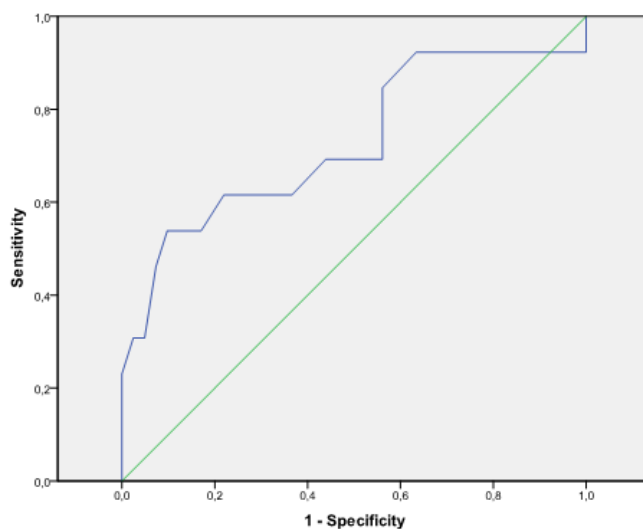
[†]Σχετικός κίνδυνος (95% Confidence Interval-CI); ^aΗ αύξηση της PtcCO₂ στην 1^η ώρα παρακολούθησης και η αύξηση της AUCg συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου.

*Στατιστικά σημαντικές είναι οι τιμές που παρουσιάζονται με έντονη γραφή.

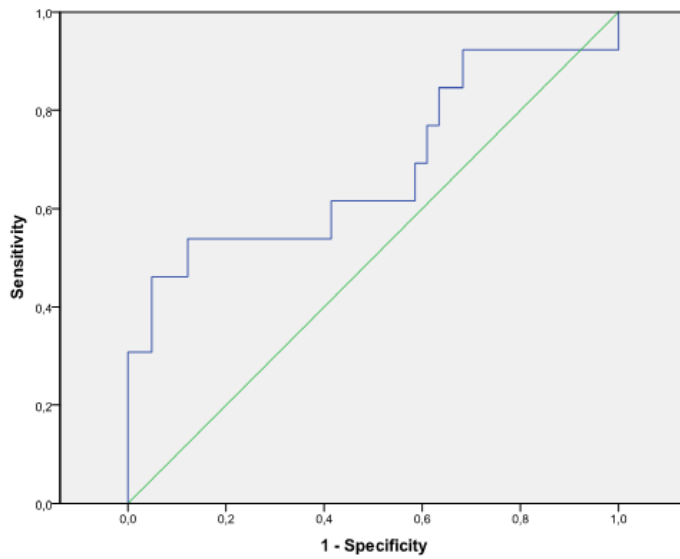
CI-Διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ).

5.12.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ROC ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ PtcCO₂

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση της ROC καμπύλης για την PtcCO₂ στην 1^η ώρα και την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη από την βάση (AUCg) της PtcCO₂. Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης φάνηκε ότι οι τιμές τους σχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη, (Εικόνα 28, Εικόνα 28α).



Εικόνα 28: Η σχέση της PtcCO₂ στην 1^η ώρα με την επιβίωση, μέσω ανάλυσης της καμπύλης ROC. Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν ίση με 0,73 (95% ΔΕ: 0,55-0,91, p=0,014). Βρέθηκε ότι το βέλτιστο όριο της PtcCO₂ στην 1^η ώρα για την πρόβλεψη της επιβίωσης ήταν ίσο με 32,5 mmHg με ευαισθησία να είναι ίση με 53,8% και ειδικότητα ίση με 90,4%.



Εικόνα 28α: Η σχέση της AUCg της PtcCO₂ με την επιβίωση , μέσω ανάλυσης της καμπύλης ROC. Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν ίση με 0,68 (95% ΔΕ: 0,51-0,87, p=0,050). Βρέθηκε ότι το βέλτιστο όριο της AUCg της PtcCO₂ για την πρόβλεψη της επιβίωσης ήταν ίσο με 7272,75 με ευαισθησία να είναι ίση με 53,8% και ειδικότητα ίση με 87,8%.

5.13 ΠΟΛΥΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ Cox

Ο δείκτης βαρύτητας Pesí, οι τιμές των λευκοκυττάρων (WBC) και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUCg) της PtcCO₂, για το λόγω ότι έδειξαν σημαντική συσχέτιση με την έκβαση των ασθενών συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο πολυμεταβλητής ανάλυσης, μέσω του μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox, ενώ η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν αυτή της διαδοχικής ένταξης αφαίρεσης. (Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι η PtcCO₂ την 1^η ώρα και το AUCg της PtcCO₂ δεν θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν μαζί στο ίδιο μοντέλο λόγω της υψηλής συσχέτισης μεταξύ τους και αυτός είναι ο λόγος που τα αποτελέσματα της PtcCO₂ την 1^η ώρα αναφέρονται ξεχωριστά στο κείμενο παρακάτω).

Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης φάνηκε ότι οι μεταβλητές αυτές, συσχετίστηκαν ανεξάρτητα η κάθε μία, με την επιβίωση των ασθενών, (Πίνακας 20). Η αύξηση του δείκτη βαρύτητας Pesí και των τιμών των WBC, συσχετίστηκαν με χειρότερη έκβαση των ασθενών, ενώ η αύξηση της AUCg της PtcCO₂, συσχετίστηκε με καλύτερη έκβαση και κατά συνέπεια με μειωμένο κίνδυνο θνητότητας του δείγματος. Οι ασθενείς της μελέτης με PtcCO₂ την 1^η ώρα κάτω από το βέλτιστο όριο (cut-off<32,5mmHg), είχαν έξι φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου (HR=6,42, 95%CI: 2,13-19,32, $p=0,001$).

Πίνακας 20: Πολυμεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης Cox με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης.

	HR (95% CI)†	p- value
AUCg (για 100 μονάδες αύξηση)	0,97(0,94 - 0,99)	0,033
AUCg > 7272,8	0,18(0,06 - 0,55)	0,002
Pesí score	2,32(1,22 - 4,41)	0,010
WBC	1,17(1,03 – 1,39)	0,025

†Σχετικός κίνδυνος (95% Confidence Interval-CI); Ως ανεξάρτητες μεταβλητές της μελέτης: η AUCg της PtcCO₂, η AUCg με βέλτιστο όριο (cut off >7272,8), ο δείκτης θνητότητας Pesí και ο αριθμός των WBC.

5.14. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ PtcCO₂ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΣΤΗΝ ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΚΑΤΕΛΗΞΕ

Κατά τη διάρκεια της εξάμηνης περιόδου παρακολούθησης, 13 από τους 53 ασθενείς (24,1%) απεβίωσαν. Για αυτούς τους ασθενείς, η μέση περίοδος επιβίωσης ήταν 38±40,2 ημέρες. Η μέση τιμή της PtcCO₂ στην 1^η ώρα για αυτήν την υποομάδα ασθενών ήταν 36,14±10,2 mmHg. Το 46% των ασθενών (6/13) απεβίωσε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στο νοσοκομείο. Το 30,7% των ασθενών (4/13, εκ των οποίων οι 2 ήταν άνδρες και οι 2 γυναίκες) είχε τιμή PtcCO₂ την 1^η ώρα κάτω από το βέλτιστο όριο (cut-off<32,5mmHg) ενώ και οι 4 ασθενείς απεβίωσαν εντός τριών ημερών.

Στην ομάδα ασθενών που απεβίωσε, πραγματοποιήθηκε ανάλυση μέσω του μοντέλου πολυπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι τα χαμηλότερα επίπεδα της PtcCO₂ στην 1^η ώρα, αποτέλεσαν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη πρόωρου θανάτου (B=2,33, p=0,035), (Πίνακας 20, Εικόνα 29).

Με άλλα λόγια, διαπιστώθηκε ότι η επιβίωση αυξάνεται κατά μέσο όρο 2,3 μήνες για κάθε αύξηση 1 mmHg του PtcCO₂ κατά την 1^η ώρα. Αντίθετα, το φύλο, η ηλικία, η PtcCO₂ στην αρχική τιμή της baseline, όπως και το PtcCO₂ τη 2^η ώρα δεν αποτέλεσαν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες της επιβίωσης σε αυτή την ομάδα ασθενών.

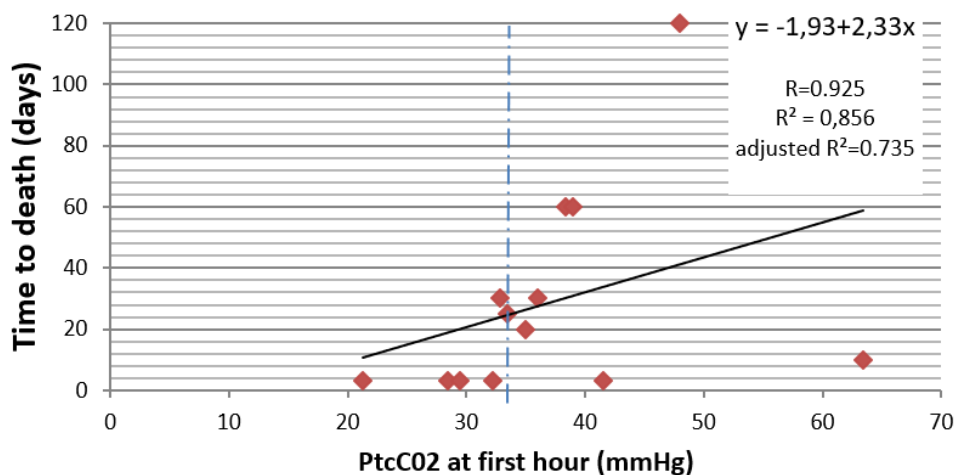
Πίνακας 20: Μοντέλο πολυπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης του χρόνου θανάτου (σε ημέρες).

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	Sig.	95,0% CI for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta		Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
(Constant)	-1,93	2,51		0,472	-8,07	4,22		
Gender	2,33	1,11	0,50	0,080	-0,38	5,04	0,42	2,39
Age(years)	-0,09	0,05	-0,44	0,090	-0,20	0,02	0,49	2,02
PtcCO ₂ at baseline	-1,13	0,51	-5,09	0,068	-2,37	0,12	0,05	218,46
PtcCO ₂ at 1 st hour	2,33	0,86	9,86	0,035	0,24	4,42	0,02	545,63
PtcCO ₂ at 2 nd hour	-0,98	0,41	-3,76	0,053	-1,98	0,02	0,10	101,31

a. Παράγοντες: (Σταθερά-Constant), φύλο, ηλικία (σε έτη), PtcCO₂ στην αρχική τιμή (baseline),

PtcCO₂ στην 1^η ώρα, PtcCO₂ στην 2^η ώρα; *b. Εξαρτημένη μεταβλητή (dependent variable):* Χρόνος θανάτου.

c. Εξαιρούμενες μεταβλητές (excluded variables): συννοσηρότητες, κάπνισμα, PtcCO₂ στην 3^η ώρα, PtcCO₂ στην 4^η ώρα; $R=0,925$, $R^2=0,856$, $adjusted\ R^2=0,735$.



Εικόνα 29: Διάγραμμα διασποράς με ανεξάρτητη μεταβλητή τη PtcCO₂ στην 1^η ώρα και εξαρτημένη μεταβλητή το χρόνο θανάτου (σε ημέρες). Τα επίπεδα της PtcCO₂ στην 1^η ώρα, αποτέλεσαν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη προώρου θανάτου.

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

6.1 ΕΠΟΧΙΚΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ

Από τα δεδομένα της μελέτης προέκυψε ότι υπήρχε εποχική διακύμανση στην εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, με μια τάση εμφάνισης περισσότερων περιστατικών με ΠΕ κατά τους χειμερινούς μήνες ($p=0,055$ σύμφωνα με το τεστ ομοιογένειας). Αυτή η τάση επιβεβαιώθηκε και σε παλιότερη μελέτη όπου συγκεντρώθηκαν ασθενείς με ΠΕ για χρονικό διάστημα τριών ετών. Από το συνολικό δείγμα ($N=784$) μέσω χρονοβιολογικής ανάλυσης εντοπίστηκε μια κορύφωση εμφάνισης της νόσου κατά τους χειμερινούς μήνες ($p=0.008$). Αυτή η χειμερινή κορύφωση από τις ενδείξεις της μελέτης δεν συνδέθηκε με τις υποκείμενες συννοσηρότητες, αλλά αποδόθηκε περισσότερο σε κάποιους πιθανούς ενδογενείς παράγοντες [189].

6.2 ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΠΕ

Από τον γυναικείο πληθυσμό της μελέτης ($N=25$) που διαγνωστικέ με ΠΕ, οι τρεις ήταν λεχωίδες, ενώ και οι τρεις είχαν υποβληθεί σε καισαρική τομή. Έχει διαπιστωθεί ότι ο κίνδυνος για VTE είναι πενταπλάσιος κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και κορυφώνεται (peak) ως την περίοδο της λοχείας.[192].

Επίσης έχει βρεθεί ότι η προεκλαμψία ή η εκλαμψία, η αιμορραγία μετά τον τοκετό και το χαμηλό βάρος του νεογνού (<2500 kg) μπορούν να αποτελέσουν στατιστικά σημαντικά χαρακτηριστικά που συσχετίζονται με την εκδήλωση DVT στην επιλόχειο περίοδο. Ωστόσο η υπερβολική αύξηση του σωματικού βάρους κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης και ο πρόωρος τοκετός (<37 εβδομάδων) δεν φαίνεται να έχουν στατιστικά σημαντική επίδραση στην πρόβλεψη της DVT κατά την περίοδο μετά τον τοκετό [193].

6.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΕΡΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Από την ανάλυση και σύγκριση των αερίων αίματος κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο και στον επανέλεγχό μετά από τρεις μήνες, φάνηκε να υπάρχει κάποια συσχέτιση των τιμών τους με την επιβίωση. Συγκεκριμένα για κάθε μονάδα αύξησης της PaCO_2 προέκυψε μείωση του κινδύνου των ασθενών κατά 12% ($p=0,011$), επιπλέον παρατηρήθηκε αύξηση του PaO_2 μετά από τρεις μήνες ($p<0,001$) και μείωση των τιμών του γαλακτικού οξέος ($p<0,001$).

Η μέτρηση του γαλακτικού οξέος στο πλάσμα, μπορεί να αποτελέσει έναν ισχυρό παράγοντα πρόβλεψης βραχυπρόθεσμων επιπλοκών που σχετίζονται με την ΠΕ, όταν συνδυαστεί και με άλλες παραμέτρους. Από μελέτες σε νορμοτασικούς ασθενείς με οξεία ΠΕ, ο συνδυασμός υψηλών τιμών στο τεστ τροπονίνης, με ευρήματα δυσλειτουργίας RV στο TTE και υψηλές τιμές γαλακτικού οξέος, αποτέλεσε κριτήριο υψηλού κινδύνου βραχυπρόθεσμων συμβαμάτων [194]. Κατά την διάρκεια μιας οξείας ΠΕ χαρακτηριστικό γνώρισμα των αερίων αίματος είναι η υποξαιμία και η υποκαπνία που είναι αποτέλεσμα παθογένειας της λειτουργικής συμπεριφοράς του πνευμονικού αγγειακού δικτύου και διαταραχής του λόγου V/Q [80].

Στη μελέτη του PIOPED αξιολογήθηκε η ικανότητα των αερίων αίματος ως εργαλείο αποκλεισμού της διάγνωσης της οξείας ΠΕ. Από την υποομάδα των 330 ασθενών που δεν είχαν ιστορικό καρδιοπνευμονικής νόσου, οι 130 διαγνώστηκαν με ΠΕ, ενώ από την υποομάδα των 438 ασθενών με ιστορικό καρδιοπνευμονικής νόσου, οι 147 είχαν διάγνωση ΠΕ. Χρησιμοποιώντας διάφορους συνδυασμούς μετρήσεων των αερίων του αρτηριακού αίματος ($\text{PaO}_2 \geq 80 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 \geq 35 \text{ mmHg}$, και $\text{P}_{\text{A-a}} \text{O}_2 \leq 20 \text{ mmHg}$) η ΠΕ δεν μπόρεσε να αποκλειστεί σε ποσοστό πάνω από το 30% στην υποομάδα ασθενών χωρίς ιστορικό καρδιοπνευμονικής νόσου, ενώ το ποσοστό αποκλεισμού της ΠΕ στην υποομάδα με καρδιοπνευμονικό ιστορικό δεν ξεπερνούσε το 14%. Συνεπώς φάνηκε ότι τα αέρια αίματος δεν είχαν διακριτική αξία στον αποκλεισμό της διάγνωσης της ΠΕ [190].

Παρόμοιο είναι το συμπέρασμα και από άλλες μελέτες, όπου φάνηκε ότι το 40% των ασθενών είχαν φυσιολογικό κορεσμό αρτηριακού οξυγόνου (SatO₂), ενώ το 20% εμφάνισαν φυσιολογικά επίπεδα κυψελιδοαρτηριακής διαφοράς οξυγόνου (P_{A-a} O₂) [190,191].

6.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΓΕΝΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Από την μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης των γενικών εξετάσεων αίματος, διαπιστώθηκε ότι οι τιμές των WBC και των NEUT συσχετίζονταν με την επιβίωση με $p=0,006$ και $p=0,009$ αντίστοιχά, ενώ από την πολυμεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης Cox που πραγματοποιήθηκε στο τέλος φάνηκε ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα WBC συσχετίστηκαν με χειρότερη έκβαση (HR= 1,17 95%CI: 1,03-1,39, $p=0,025$).

Η αξιολόγηση των WBC ως προγνωστικό εργαλείο αποτέλεσε το πεδίο έρευνας μίας μεγάλης αναδρομικής μελέτη κοόρτης, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς (N=14228) με ΠΕ. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι το δείγμα με αυξημένο αριθμό WBC ($>9,8 \times 10^9 /L$) είχε υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας στις 30 ημέρες. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και για το δείγμα με χαμηλά επίπεδα WBC ($<5,0 \times 10^9 /L$) αν και σε αυτήν την υποομάδα ο κίνδυνος θνητότητας εντοπίστηκε σε μικρότερο βαθμό. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτές οι υποομάδες ασθενών ανήκαν στις υψηλές τάξεις βαρύτητας (III,IV,V) σύμφωνα με το Pesi score [195].

Αντίστοιχα ήταν τα ευρήματα και σε άλλη αναδρομική μελέτη ασθενών με ΠΕ (N=150), όπου ο αυξημένος αριθμός των WBC ($>11 \times 10^9 /L$) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας στις 30 ημέρες [196]. Παρομοίως στην μελέτη RIETE φάνηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα των WBC σχετίστηκαν με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με DVT και καρκίνο [197].

Έχει βρεθεί ότι στην οξεία ΠΕ με μέτρια πνευμονική υπέρταση παρατηρείται λύση των μυοκυττάρων της RV και διήθηση από NEUT, μακροφάγα και WBC, ενώ η φλεγμονή που δημιουργείται ενισχύει τον τραυματισμό, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες [198,199,200,201]. Συνεπώς ο αυξημένος αριθμός των WBC μπορεί να υποδεικνύει πιθανή διαταραχή της δεξιάς καρδιάς, η οποία αποτελεί χαρακτηριστική επιπλοκή στην οξεία ΠΕ [202].

Επιπλέον έχει βρεθεί ότι υπάρχει συσχέτιση στον αριθμό των WBC και στα επίπεδα του ινωδογόνου, του παράγοντα VII και VIII [203], συνεπώς η αύξηση των επιπέδων των WBC θα μπορούσε να αποτελέσει ένδειξη πιθανής υπερπηκτικότητας και να σχετίζεται με κακή πρόγνωση [204]. Συμπερασματικά ένα μελλοντικό ερευνητικό πεδίο που θα μπορούσε να μελετηθεί, είναι κατά πόσο ένας αυξημένος αριθμός WBC αντικατοπτρίζει τη δυσλειτουργία της RV και την υπερπηκτικότητα σε ασθενείς με οξεία ΠΕ.

Βέβαια θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν μας ότι η αύξηση των WBC, σχετίζεται με ένα εύρη πεδίο διαταραχών, αποτελώντας την απάντηση διαφόρων φλεγμονωδών αντιδράσεων είτε στη ίδια διαδικασία της DVT, είτε στους παράγοντες κινδύνου που συνοδεύουν τους ασθενείς με ΠΕ, με αποτέλεσμα η αύξηση των τιμών τους να συνοδεύει ένα ευρύ πεδίο παθολογικών καταστάσεων, δυσκολεύοντας την διάγνωση της νόσου.

6.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Εκτός από τις γενικές εξετάσεις αίματος, μελετήθηκε και η σχέση των βιοχημικών εξετάσεων με την επιβίωση των ασθενών, όπου παρατηρήθηκε ότι όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές της ουρίας, της γλυκόζης και της Sgot κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, τόσο χειρότερη πρόγνωση είχαν. Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια αναδρομική μελέτη 252 ασθενών με ΠΕ που είχαν λάβει θρομβολυτική αγωγή με ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου t-PA και ερευνήθηκε η σχέση των επιπέδων του αζώτου ουρίας (BUN) με την έκβαση των ασθενών. Από τα αποτελέσματα βρέθηκε ότι η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν 0,91 (95%CI:0,84-0,96, $p<0,001$) και το βέλτιστο επίπεδο του BUN για την πρόβλεψη της επιβίωσης ήταν 34,5 mg/dL, με ειδικότητα 91% και ευαισθησία 85%. Αυτή η μελέτη στηρίχθηκε στην υπόθεση ότι το BUN θα μπορούσε να αποτελέσει δείκτη της νεφρικής υποαιμάτωσης ως αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας της RV στην ΠΕ [205].

Ωστόσο είναι γνωστό ότι τα εργαστηριακά ευρήματα των βιοχημικών εξετάσεων από μόνα τους αποτελούν μη ειδικούς δείκτες στην διερεύνηση της ΠΕ καθώς η αύξηση των τιμών τους μπορεί να συνδέεται με ένα ευρύ πεδίο παθολογικών καταστάσεων.

6.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ Δ – ΔΙΜΕΡΩΝ

Από τις μετρήσεις των δ-διμερών προέκυψε σημαντική ελάττωση των επιπέδων τους, τρεις μήνες μετά την αρχική διάγνωση της ΠΕ ($p<0,001$), ενώ από την μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση των δ-διμερών με την επιβίωση ($p=0,141$).

Η δοκιμασία των δ-διμερών παρουσιάζει ευαισθησία 93,8% και ειδικότητα 67% στην διάγνωση της ΠΕ [183]. Η αρνητική προγνωστική αξία της μέτρησης των δ-διμερών είναι υψηλή και όταν τα επίπεδα τους βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων, μπορεί να αποκλειστεί με ασφάλεια η πιθανότητα μιας οξείας ΠΕ ή DVT [114].

Έχει βρεθεί ότι μια αρνητική δοκιμασία με την μέθοδο ELISA, αυξάνει την ευαισθησία των δ-διμερών $\geq 95\%$ και όταν συνδυαστεί με την κλινική πιθανότητα, μπορεί να αποκλείσει την διάγνωση της ΠΕ χωρίς περεταίρω δοκιμασίες στο 30% των ασθενών [115,206]. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με χαμηλή ή ενδιάμεση κλινική πιθανότητα σε συνδυασμό με μια αρνητική δοκιμασία δ-διμερών, έχουν <1% τρίμηνο κίνδυνο για DVT [116].

Σε μία πολυκεντρική μελέτη ο Kline et al. έδειξε ότι ο συνδυασμός μιας αρνητικής δοκιμασίας δ-διμερών και φυσιολογικού κλάσματος κυψελιδικού νεκρού χώρου ($V_{cap}=VD_{alv}/VT \leq 20\%$) αυξάνει την ευαισθησία διάγνωσης της ΠΕ στο 98,4% και δεν χρειάζεται περεταίρω διερεύνηση σε ασθενείς χαμηλής κλινικής πιθανότητας [183]. Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι ο συνδυασμός των θετικών μετρήσεων δ-διμερών και μη φυσιολογικού κλάσματος κυψελιδικού νεκρού χώρου ($V_{cap} \geq 20\%$), αυξάνει την ειδικότητα της διάγνωσης της ΠΕ από το 38,5% στο 78%, συγκριτικά με την διεξαγωγή μόνο της μέτρησης των επιπέδων των δ-διμερών [182]. Επιπλέον από μελέτες έχει βρεθεί ότι οι κλινικοί δείκτες Wells και Geneva έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία αποκλεισμού μιας ΠΕ, όταν συνδυάζονται με φυσιολογικά επίπεδα δ-διμερών [207].

Ωστόσο είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα των δ-διμερών από μόνα τους, όταν δεν συνδυάζονται με άλλους παράγοντες έχουν χαμηλή θετική προγνωστική αξία και η δοκιμασία κάτω από αυτές τις συνθήκες θεωρείται αναξιόπιστη στην διάγνωση της ΠΕ, καθώς η αύξηση τους μπορεί να αποτελέσει σύνηθες εύρημα διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, όπως είναι οι ασθενείς με καρκίνο, οι χρόνιοι νοσηλευόμενοι ασθενείς, σε σοβαρές λοιμώξεις κ.α. ή ακόμα και κατά την διάρκεια της κύησης [208,209,210,211]. Επίσης σύμφωνα με τις ESC του 2019 η μέτρηση των δ-διμερών δεν συνίσταται σε ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα, καθώς ένα φυσιολογικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να αποκλείσει με ασφάλεια την ΠΕ σε αυτή την κατηγορία ασθενών (τάξη σύστασης III, επίπεδο ένδειξης A) [122].

6.7 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

Από την ανάλυση των κλινικών δεικτών, ο δείκτης Pesí φάνηκε να σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών, ενώ στη πολυμεταβλητή ανάλυση η αύξηση του δείκτη Pesí σχετίστηκε με χειρότερη έκβαση, αποτελώντας ανεξάρτητο παράγοντα επιβίωσης. Παρομοίως και ο δείκτης συννοσηρότητας CCI εμφάνισε αυξημένη συσχέτιση με την επιβίωση των ασθενών. Ο δείκτης s Pesí αντίθετα φάνηκε να υπολείπεται σε σχέση με τον Pesí, χωρίς να παρουσιάζει σημαντική προβλεπτική ικανότητα για την επιβίωση των ασθενών, όπως και ο αναθεωρημένος κλινικός δείκτης Geneva δεν έδωσε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Οι ασθενείς μέτριας κλινικής πιθανότητας για ΠΕ σύμφωνα με τον κλινικό δείκτη Wells είχαν 75% καλύτερη πρόγνωση και κατά συνέπεια μικρότερο κίνδυνο, σε σχέση με αυτούς που είχαν υψηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ. Επίσης οι ασθενείς που σύμφωνα με τον κλινικό κανόνα Wicki είχαν μέτρια κλινική πιθανότητα για ΠΕ, παρουσίαζαν 85% καλύτερη πρόγνωση και μικρότερο κίνδυνο συγκριτικά με αυτούς που ανήκαν στην κατηγορία υψηλής κλινικής πιθανότητας.

Οι κλινικοί δείκτες Wells και Wicki εφαρμόστηκαν στην πολυκεντρική μελέτη του PIOPED, όπου φάνηκε ότι η διαγνωστική αξία και των δυο κλινικών κανόνων ήταν αυξημένη στους εξωτερικούς ασθενείς των ΤΕΠ, ενώ μειώθηκε αισθητά στους νοσηλευόμενους ασθενείς στο νοσοκομείο, επιβεβαιώνοντας το συμπέρασμα και άλλων μελετών που έδειξαν ότι οι κανόνες αυτοί έχουν μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια όταν εφαρμόζονται στο χώρο των επειγόντων [211,213,214,215].

Η προβλεπτική ικανότητα των κλινικών δεικτών αυξάνει, όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες. Από μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι όταν η χρήση τους συνδυάζεται με μία ακόμη βοηθητική δοκιμασία όπως είναι τα δ-διμερή, ή το σπινθηρογράφημα V/Q παρουσιάζουν μεγαλύτερη ακρίβεια [216,217].

Συγκεκριμένα στην μελέτη του Douma χρησιμοποιήθηκαν συνολικά τέσσερις κλινικοί κανόνες που αφορούσαν τον Wells και τον Geneva στην αρχική και την απλοποιημένη τους μορφή. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι και οι τέσσερις κανόνες πρόβλεψής εμφάνισαν παρόμοια επίπεδα ευαισθησίας στον αποκλεισμό της ΠΕ όταν συσχετιζόνταν με μία αρνητική δοκιμασία των δ-διμερών, ενώ τα ποσοστά επανεμφάνισης VTE στους τρεις μήνες κυμάνθηκαν από 0,5% έως 0,6% και για τους τέσσερις κανόνες [218].

Παρόμοια σε μια μεταανάλυση 1660 ασθενών χρησιμοποιήθηκε ο κανόνας Wells σε συνδυασμό με φυσιολογικά επίπεδα δ-διμερών. Η αρνητική προγνωστική του αξία ήταν 99,7% (95%CI: 99,0-99,9), ενώ ο σχετικός κίνδυνος θνητότητας στους τρεις μήνες σε αυτούς τους ασθενείς ήταν επίσης πολύ χαμηλός 0,06% (95%CI: 0,0017- 0,46) [219]. Σε άλλη μελέτη ο συνδυασμός μιας αρνητικής δοκιμασίας δ-διμερών και μιας απίθανης κλινικής πιθανότητας του κλινικού δείκτη Wells αποτέλεσε το κύριο κριτήριο αποκλεισμού μιας οξείας ΠΕ χωρίς περαιτέρω απεικόνιση [220].

Ενδιαφέρον παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης (N=203) με μέσο όρο ηλικίας ασθενών 76±12 έτη και αυξημένα επίπεδα δ-διμερών (>500 ng/mL), όπου αξιολογήθηκε η διαγνωστική αξία του κλινικού δείκτη Wells και του αναθεωρημένου Geneva. Το τελικό συμπέρασμα που προέκυψε ήταν ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου ο κλινικός δείκτης Wells ήταν ακριβέστερος σε σχέση με τον αναθεωρημένο δείκτη της Geneva [221]. Αυτή η υπεροχή του κλινικού δείκτη Wells έναντι του revised – Geneva rule, πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι στη δομή του ο αναθεωρημένος κανόνας της Γενεύης, υπολείπεται ενός στοιχείου όπως είναι η παρατεταμένη ακινησία, κάτι που ίσως τείνει να μειώσει την διακριτική του ισχύ ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς [221].

Στην παρούσα μελέτη από το συνολικό δείγμα ασθενών (N=53) το 50% αντιστοιχούσε στην ηλικιακή ομάδα ≥70 ετών (12 ασθενείς ήταν 70-80 ετών και 15 ήταν 80-90 ετών), ενώ στο 17% του συνολικού δείγματος παρατηρήθηκε παρατεταμένη ακινησία. Αυτά τα χαρακτηριστικά πιθανόν να συνετέλεσαν στην μειωμένη αποτελεσματικότητα του αναθεωρημένου κλινικού κανόνα της Γενεύης σε σχέση με τους υπόλοιπους κλινικούς δείκτες Wells και Wicki.

Ο δείκτης συννοσηρότητας CCI εφαρμόστηκε σε μια μελέτη 1000 ασθενών με επιβεβαιωμένη ΠΕ οι οποίοι βρισκόνταν υπό παρακολούθηση για χρονικό διάστημα κατά μέσο όρο 3,7 έτη. Από το 34% του δείγματος που αξιολογήθηκε με CCI=0 μόνο ένας ασθενής απεβίωσε κατά την διάρκεια της νοσηλείας του στο νοσοκομείο, ενώ οι υπόλοιποι είχαν πολύ καλύτερη έκβαση με μακροπρόθεσμή επιβίωση στα ίδια επίπεδα με τον γενικό πληθυσμό [222].

Σε μια άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς με διαγνωσμένη ΠΕ και μέσο όρο ηλικίας 79,2 έτη, ερευνήθηκε η ικανότητα του CCI στην πρόβλεψη της βραχείας και μακροπρόθεσμης θνητότητας, ενώ έγινε συσχέτιση της προγνωστικής του αξίας με τον s Pesí score [223]. Η AUC για την πρόβλεψη της θνητότητας στις 30 ημέρες σύμφωνα με τον το s Pesí ήταν 0,642 (95%CI: 0,511-0,772), ενώ με την προσθήκη του CCI ως συμμεταβλητή, δεν αυξήθηκε η προγνωστική απόδοση του δείκτη s Pesí. Για την μακροπρόθεσμη πρόβλεψη της θνητότητας στις 90 ημέρες, σε ένα προσαρμοσμένο μοντέλο που συμπεριλάμβανε και τους δύο δείκτες, ο CCI έδειξε αναλογία κινδύνου 1,282 (95%CI: 1,151-1,429, $p < 0,001$) ενώ οι τιμές του s Pesí score ήταν στατιστικά μη σημαντικές με $p = 0,267$. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και στην μακροπρόθεσμη πρόβλεψη της θνητότητας στα δύο χρόνια με τον CCI να υπερέχει έναντι του s Pesí score [223].

Ο δείκτης βαρύτητας Pesí εφαρμόστηκε για πρώτη φορά σε μια μελέτη του 2005 και από τότε έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί έναν από τους πιο επικυρωμένους κανόνες με υψηλή ικανότητα πρόγνωσης των ασθενών με οξεία ΠΕ [122,224,225]. Η απλοποιημένη του μορφή (s Pesí score) αναπτύχθηκε για πρώτη φορά στην μελέτη του Jimenez et al, όπου από την σύγκριση που έγινε μεταξύ των δύο κλινικών δεικτών, ο δείκτης s Pesí φάνηκε να έχει υψηλότερη ευαισθησία έναντι του δείκτη Pesí, υψηλότερη αρνητική προβλεπτική αξία, ενώ η διακριτική ισχύ πρόβλεψης της θνητότητας στις 30 ημέρες ήταν παρόμοια και στους δύο δείκτες [226].

Σε μία μεταανάλυση ερευνήθηκε η προγνωστική αξία του Pesí και του s Pesí score . Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς χαμηλής τάξης σύμφωνα με το Pesí score, συσχετίστηκαν με χαμηλότερη θνητότητα από όλες τις αιτίες και χαμηλότερη θνητότητα που οφείλεται στην ΠΕ, ενώ παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και στην απλοποιημένη του μορφή, με μικρές αποκλίσεις στην ευαισθησία και την ειδικότητα μεταξύ των δύο δεικτών [227].

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης 15531 ασθενών με ΠΕ, όπου υπήρχε μια σημαντική απόκλιση μεταξύ του Pesí και του s Pesí score ως προς την κατανομή των ασθενών στις κατηγορίες χαμηλού κινδύνου (40,9% έναντι 36,8% αντίστοιχά) ενώ τα ποσοστά θνητότητας ήταν παρόμοια και για τους δύο δείκτες. Παρά το γεγονός ότι σύμφωνα με το Pesí score στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου ταξινομήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών και η διακριτική του ισχύς ήταν μεγαλύτερη, το s Pesí score δεν υστερούσε στον εντοπισμό ασθενών με ΠΕ και χαμηλό κίνδυνο θνητότητας [228].

Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μιας μεταγενέστερης αναδρομικής μελέτης κοόρτης 3006 ασθενών με ΠΕ, όπου τα ποσοστά κατανομής των ασθενών στις κατηγορίες χαμηλού κινδύνου μεταξύ του Pesí (≤ 85 βαθμοί, τάξης I και II) και του s Pesí score (0 βαθμοί) ήταν 41,0% και 27,5% αντίστοιχα, ενώ τα ποσοστά θνητότητας στις 30 ημέρες και στους δύο δείκτες ήταν $<1\%$ [229]. Σημαντική ήταν η διαφορά και στην κατανομή των ασθενών στις κατηγορίες υψηλού κινδύνου, όπου σύμφωνα με το Pesí score τα ποσοστά ήταν 59% ενώ με το s Pesí 72,5%, ενώ και οι δύο δείκτες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ευαισθησία, την αρνητική προβλεπτική ικανότητα και τον αρνητικό λόγο πιθανοφάνειας. Χρησιμοποιώντας το Pesí score ως πρότυπο σύγκρισης, 543 ασθενείς (N=3006) σύμφωνα με το s Pesí score ταξινομήθηκαν λανθασμένα, εκ των οποίων οι 443 υπερεκτιμήθηκαν ως υψηλού κινδύνου ενώ οι 100 υποεκτιμήθηκαν ως χαμηλού κινδύνου. Ωστόσο θα πρέπει να αναφερθεί ότι τόσο αυτοί που υπερεκτιμήθηκαν, όσο και αυτοί που υποεκτιμήθηκαν είχαν κίνδυνο θνητότητας στις 30 ημέρες $<1\%$. Αυτή η διαφορά κατανομής των ασθενών στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου μεταξύ των δύο δεικτών έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες [230,231].

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και στη παρούσα μελέτη, όπου σύμφωνα με το s Pesí score, το 15,1% των ασθενών αξιολογήθηκε ως χαμηλού κινδύνου και το 84,9% ως υψηλού, ενώ η κατανομή των ασθενών με βάση το Pesí score ήταν 49,1% χαμηλού κινδύνου (≤ 85 βαθμοί, τάξη I και II) και 50,9% υψηλού. Αυτή η σημαντική διαφορά στην κατανομή χαμηλού κινδύνου μεταξύ των δύο δεικτών, πιθανόν να αποτέλεσε και τον λόγο που στην παρούσα μελέτη ο δείκτης s Pesí δεν βρέθηκε να έχει σημαντική προβλεπτική ικανότητα για την επιβίωση των ασθενών και ίσως οφείλεται στο μικρό δείγμα της μελέτης (N=53).

Η υψηλή αξιοπιστία που παρουσιάζει ο Pesí score, στην ταυτοποίηση ασθενών με χαμηλό κίνδυνο θνητότητας στις 30 ημερών (τάξης I και II), χρησιμοποιήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου το κύριο κριτήριο ένταξης των νοσηλευόμενων ασθενών με ΠΕ στην κατ' οίκον θεραπεία ήταν ο χαμηλός δείκτης του Pesí score [232]. Ωστόσο η ιδιαιτερότητα του δείκτη s Pesí να ταξινομεί λανθασμένα κάποια ποσοστά ασθενών, πιθανόν να αποτελεί και τον λόγο που ο δείκτης αυτός δεν έχει ακόμη χρησιμοποιηθεί προοπτικά για την καθοδήγηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με ΠΕ χαμηλού κινδύνου.

6.8 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ PtcCO₂ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΠΕ

Ένας από τους κύριους στόχους της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνηθεί ο ρόλος της PtcCO₂ σε ασθενείς με οξεία ΠΕ. Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία δεν υπάρχουν ιδιαίτερες αναφορές στις μεταβολές που συμβαίνουν στη PaCO₂ και τη PtcCO₂ κατά την διάρκεια των πρώτων ωρών μιας ΠΕ, ενώ δεν έχει μελετηθεί η διακύμανση της PaCO₂ κατά την διάρκεια μιας ΠΕ, σε σχέση με την πρόγνωση των ασθενών.

Διάφορες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι οι τιμές της PaCO₂ και της PtcCO₂ έχουν καλή συσχέτιση μεταξύ τους. Η σχέση αυτών των δύο παραμέτρων αποτέλεσε πεδίο έρευνας και στην παρούσα μελέτη κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της ΠΕ, ενώ για πρώτη φορά αξιολογήθηκε ο ρόλος της PtcCO₂ ως εργαλείο πρόβλεψης της θνητότητας των ασθενών με ΠΕ σε διάστημα παρακολούθησης έξι μηνών. Από την σύγκριση που έγινε μεταξύ της PaCO₂ και της PtcCO₂, προέκυψε ότι είχαν γραμμική συσχέτιση μέσω του διαγράμματος διασποράς ($r=0,67$, $p<0,001$), αποτελώντας ασφαλές κριτήριο μέτρησης της PtcCO₂ ως μια εναλλακτική και αποτελεσματική μέθοδος στον προσδιορισμό του νεκρού χώρου των κυψελίδων.

Ωστόσο τα ερευνητικά στοιχεία που υποστηρίζουν την μέτρηση της PtcCO₂ ως μια εναλλακτική μη επεμβατική μέθοδο σε σχέση με την λήψη του αρτηριακού αίματος και την ανάλυση των αερίων ήταν αντιφατικά, και προέρχονταν από μικρές μελέτες ασθενών [173, 233,234]. Έτσι κάποια από τα συμπεράσματα ήταν ότι η μέτρηση της PtcCO₂ δεν αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο παρακολούθησης του CO₂ στους ασθενείς που εισήλθαν στον νοσοκομείο εξαιτίας μιας οξείας παθολογικής κατάστασης.

Αντίθετα ο Lambert et al. σε μια μελέτη του 2018, πρότεινε την χρησιμοποίηση μιας συσκευής συνεχόμενης παρακολούθησης της PtcCO₂, μέσω της οποίας μπορούν να ληφθούν σημαντικά στοιχεία που έχουν σχέση με την εξέλιξη των ασθενών. Η βασική προϋπόθεση ήταν ότι αυτά τα στοιχεία δεν θα πρέπει να αποτελέσουν το κύριο κριτήριο αλλαγής της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ασθενή, αλλά είναι απαραίτητο να προηγηθεί επιβεβαίωση αυτών των μετρήσεων, μέσω ανάλυσης των αερίων αίματος [173].

Μια πιθανή εξήγηση των αντιφατικών αποτελεσμάτων που παρατηρήθηκαν στις διάφορες μελέτες είναι η χρησιμοποίηση διαφορετικής θερμοκρασία στο ηλεκτρόδιο της PtcCO₂. Η θερμοκρασία που χρησιμοποιήθηκε στο ηλεκτρόδιο της συσκευής στην παρούσα μελέτη ήταν μεταξύ 42⁰C και 44⁰C και διαπιστώθηκε ότι υπήρχε ακρίβεια στις μετρήσεις της PtcCO₂ συγκριτικά με τα αποτελέσματα από την ανάλυση των αερίων αίματος. Κατά συνέπεια μια από τις διαπιστώσεις της παρούσα μελέτης ήταν ότι η PtcCO₂ αποτελεί μια απλή, ανώδυνη, μη επεμβατική μέθοδο, που συσχετίζεται καλά με τα επίπεδα PaCO₂ που προκύπτουν από την ανάλυση των αερίων του αρτηριακού αίματος. Εξάλλου οι συσκευές μέτρησης της PtcCO₂ έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (M.E.N.N), παρακάμπτοντας έτσι την επεμβατική λήψη αρτηριακού αίματος, όπως και μια σειρά καταστάσεων όπως είναι ο πόνος, η ιατρογενή αναιμία, καθώς και οι αρτηριακές βλάβες που σχετίζονται με τον συχνό αρτηριακό καθετηριασμό.

Επιπλέον, η υπεροχή της PtcCO₂ έναντι της μέτρησης της PetCO₂ έχει ήδη αποδειχθεί από διάφορες μελέτες κατά την διάρκεια παρακολούθησης της αναπνευστικής ανεπάρκειας σε μη διασωληνωμένους ασθενείς, στην αξιολόγηση του υποαερισμού κατά τον απογαλακτισμό των ασθενών από την μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή κατά τη διάρκεια ιατρικών παρεμβάσεων που απαιτούν καταστολή, καθώς και στις μελέτες ύπνου [235,236]. Συγκεκριμένα σε μια προοπτική μελέτη μη διασωληνωμένων ασθενών της ΜΕΘ, οι τιμές της PtcCO₂ είχαν καλύτερη συσχέτιση με τη PaCO₂ ($r=0,97$), συγκριτικά με την σύγκριση της PetCO₂ και PaCO₂ ($r=0,62$) [237].

Από τα αποτελέσματα των μετρήσεων της παρούσας μελέτης παρατηρήθηκε ότι υπήρξε σημαντική μείωση της μέσης τιμής της PtcCO₂ από την αρχική μέτρηση (baseline) έως την πρώτη ώρα ($p<0,001$), ενώ στην συνέχεια όλες οι διαδοχικές μετρήσεις που ακολούθησαν ως την τέταρτη ώρα παρακολούθησης, υπήρξαν σημαντικές μειώσεις της μέσης τιμής της PtcCO₂ ($p<0,001$, $p<0,001$ και $p=0,001$ αντίστοιχα).

Ο Glenski et al. το 1986, μελέτησε την ευαισθησία διαφόρων μεθόδων (TTE, υπερηχογράφημα doppler, PetCO₂, PtcCO₂) στην ανίχνευση εμβολής φλεβικού αέρα σε 60 διασωληνωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε νευροχειρουργική επέμβαση [238]. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η μέθοδος της μέτρησης της PtcCO₂ ήταν αξιόπιστη στην ταυτοποίηση των υποκαπνικών, νορμοκαπνικών και υπερκαπνικών ασθενών στο 92% των περιπτώσεων, ενώ αποτέλεσε χρήσιμη μέθοδο στην ανίχνευση της εμβολής του φλεβικού αέρα. Ωστόσο παρά το γεγονός ότι ανταποκρίθηκε νωρίτερα στις μεταβολές του CO₂ από το PetCO₂, η παρακολούθηση της PtcCO₂ δεν ήταν αρκετά ευαίσθητη στην πρώιμη ανίχνευση της εμβολής του αέρα και δεν φάνηκε χρήσιμη στην διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών [238]. Παρόμοια ήταν τα συμπεράσματα όταν η ίδια ερευνητική ομάδα, μελέτησε το ίδιο φαινόμενο σε πειραματικό επίπεδο με την ελεγχόμενη ενδοφλέβια έγχυση αέρα σε οχτώ διασωληνωμένους σκύλους [239].

Αντίθετα σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η παρακολούθηση της PtcCO₂ μπορεί να συνεισφέρει στην παροχή κλινικών χρήσιμων πληροφοριών σχετικά με την διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με ΠΕ, ενώ παρόμοια ήταν τα συμπεράσματα από παλαιότερες μελέτες που σχετίζονταν με την παρακολούθηση της PetCO₂ στην οξεία ΠΕ [240,241]. Συγκεκριμένα ένα από τα κύρια συμπεράσματα της παρούσας μελέτης ήταν ότι η μέτρηση της PtcCO₂ ειδικά στην πρώτη ώρα παρακολούθησης μετά την διάγνωση της ΠΕ, φάνηκε να αποτελεί ένα έγκυρο εργαλείο πρόβλεψης της θνητότητας σε χρονικό διάστημα έξι μηνών.

Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, οι περισσότερες μελέτες έχουν ερευνήσει διάφορα προγνωστικά μοντέλα για την πρόβλεψη της θνητότητας στις 30 ή και 90 ημέρες μετά από μια οξεία ΠΕ, ενώ λίγες είναι οι αναφορές σε προγνωστικά μοντέλα θνητότητας έξι μηνών. Ωστόσο η συνεχιζόμενη παρακολούθηση των ασθενών μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο, έχει σημαντική επίδραση στη μακροχρόνια θεραπευτική αντιμετώπιση τους μετά από μια οξεία ΠΕ. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι ασθενείς που νόσησαν από ΠΕ μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο, είχαν αυξημένη θνητότητα ακόμη και όταν από το αρχικό δείγμα αποκλείστηκαν συννοσηρότητες που είχαν σχέση με παθολογικές καταστάσεις πρόωρων θανάτων και κακοήθειας.

Η γνώση όσον αφορά την χρησιμότητα της παρακολούθησης της PtcCO₂ ως εργαλείο πρόβλεψης της θνητότητας σε ασθενείς με ΠΕ είναι ελλιπής, ωστόσο σύμφωνα με την μελέτη μας φάνηκε ότι τα μειωμένα επίπεδα της PtcCO₂ στην πρώτη ώρα παρακολούθησης μετά τη διάγνωση της ΠΕ συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας στους πρώτους έξι μήνες. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της PtcCO₂ κάτω από 32,5 mmHg (PtcCO₂<32,5 mmHg) στην πρώτη ώρα παρακολούθησης, συσχετίζονταν με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου στους πρώτους έξι μήνες με ειδικότητα ίση με 90,4%.

Όσον αφορά την ομάδα των ασθενών που απεβίωσε (24,1%), μέσω του μοντέλου πολυπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης προέκυψε ότι τα χαμηλότερα επίπεδα της PtcCO₂ στην πρώτη ώρα, αποτέλεσαν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη πρόωρης εξωνοσοκομειακής θνητότητας στους έξι μήνες παρακολούθησης (B=2,33, $p=0,035$). Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με μια μελέτη του 2012 που ανέφερε ότι τα επίπεδα της PaCO₂>30mmHg αποτελούν έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας για ενδονοσοκομειακούς και εξωνοσοκομειακούς θανάτους [242].

Μια άλλη διαπίστωση της παρούσης μελέτης ήταν ότι η αύξηση της AUCg της PtcCO₂ (εξέφραζε τις τιμές της PtcCO₂ μεταξύ πολλαπλών μετρήσεων από την αρχική-baseline-τιμή έως την 4η ώρα) συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θνητότητας. Όταν συμπεριλήφθηκε στο μοντέλο πολυμεταβλητής ανάλυσης φάνηκε ότι ο κίνδυνος θανάτου ήταν μικρότερος κατά 3% στους ασθενείς με ΠΕ και αυξημένη AUCg, με HR 0,97(0,94-0,99, $p=0,033$). Εστιάζοντας στην υποομάδα ασθενών που απεβίωσε, διαπιστώθηκε ότι το χαμηλότερο επίπεδο PtcCO₂ που μετρήθηκε στην πρώτη ώρα μιας οξείας ΠΕ, αποτελούσε προγνωστικό δείκτη μικρότερης επιβίωσης μετά το συμβάν, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, τις συννοσηρότητες και τις καπνιστικές συνήθειες των ασθενών.

Κατά την διάρκεια της ΠΕ, λόγω της ετερογένειας της αιματικής ροής και της διαταραχής του λόγου V/Q προκαλείται αύξηση του νεκρού χώρου των κυψελίδων [243], η οποία είναι ανάλογη της σοβαρότητας της πνευμονικής αγγειακής απόφραξης, και έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της αποβολής του CO₂, με επακόλουθη αύξηση της PaCO₂ [244]. Ωστόσο η αύξηση της συγκέντρωσης του CO₂ στο αρτηριακό αίμα, ενεργοποιεί τους κεντρικούς χημειούποδοχείς που βρίσκονται στην περιοχή του προμήκη και μέσω της διέγερσης του εισπνευστικού κέντρου αυξάνεται ο κατά λεπτό αερισμός, με αποτέλεσμα την μείωση της PaCO₂ στα φυσιολογικά επίπεδα ή συχνά και κάτω από αυτά [244]. Συνεπώς η αύξηση του κατά λεπτού κυψελιδικού αερισμού και η μείωση της PaCO₂ που ακολουθεί, μπορεί να αποτελέσουν μία έμμεση απάντηση στην επέκταση του νεκρού χώρου των κυψελίδων, κατά συνέπεια οι μεταβολές της PaCO₂ είναι ανάλογες με τον βαθμό της εμβολικής απόφραξης.

Η μέτρηση της κυψελιδοαρτηριακής διαφοράς του O₂ (P_{A-a} O₂) έχει προταθεί ως μία απλή μέθοδος που συμβάλει στην διάγνωση και στην διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με ΠΕ, αξιολογώντας τον βαθμό της κυκλοφορικής παράκαμψης (shunt) καθώς και της διαταραχής του λόγου V/Q, συνιστώντας ωστόσο μόνο ένα σημείο αναφοράς της ενδοπνευμονικής κυκλοφορικής παράκαμψης [245].

Ένας από τους περιορισμούς της μελέτης είναι ότι δεν συμπεριελήφθησαν αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, καθώς είναι γνωστό ότι το shock επηρεάζει τις μετρήσεις της PtcCO₂. Η αξιολόγηση των μετρήσεων του CO₂ σε αυτήν την ομάδα ασθενών ως προγνωστικός παράγοντας της θνητότητας υποδεικνύει ένα πιθανό πεδίο περαιτέρω έρευνας, καθώς είναι γνωστό ότι παρόλο που οι ασθενείς με οξεία ΠΕ παρουσιάζουν ένα συνηθισμένο μοντέλο αρτηριακού αερίου αίματος που βασίζεται στην αναπνευστική αλκάλωση, σε παθολογικές καταστάσεις σοβαρής απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας οι τιμές της PaCO₂ εμφανίζονται σταθερά αυξημένες [246].

Επίσης ένας άλλος σημαντικός περιορισμός είναι ο μικρός αριθμός του δείγματος (N=53). Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η συγκεκριμένη έρευνα αποτελεί μια πιλοτική μελέτη που έχει ως βασικό συμπέρασμα ότι η μέτρηση της PtcCO₂, ειδικά την πρώτη ώρα μετά την ΠΕ, φαίνεται να αποτελεί ένα έγκυρο εργαλείο στην πρόβλεψη της θνητότητας στους έξι μήνες. Αυτή η διαπίστωση θα μπορούσε να αποτελέσει αντικείμενο έρευνας σε μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας.

Επιπλέον δεν έχουν συμπεριληφθεί στην μελέτη δεδομένα που σχετίζονται με την ενδονοσοκομειακή θνητότητα των ασθενών και την συσχέτιση τους με τη PtcCO₂ λόγω του μικρού δείγματος της μελέτης. Η διεξαγωγή ερευνών με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών θα οδηγήσει σε πιο αξιόπιστα στατιστικά αποτελέσματα σχετικά με την ενδονοσοκομειακή και εξωνοσοκομειακή θνητότητα και τη συσχέτιση τους με το PtcCO₂.

6.9 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οξεία ΠΕ αποτελεί μια κοινή, δυνητικά απειλητική για τη ζωή ασθένεια με υψηλό κίνδυνο βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης θνητότητας, αποτελώντας μια νόσο που ακόμη και στη σύγχρονη κλινική πράξη αποτελεί διαγνωστική πρόκληση. Κατά την διάρκεια της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι προγνωστικοί κλινικοί δείκτες και από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η αύξηση του δείκτη βαρύτητας Pes_i συσχετίζονταν με χειρότερη έκβαση των ασθενών, επιβεβαιώνοντας ότι αποτελεί έναν από τους πιο επικυρωμένους κανόνες με υψηλή ικανότητα πρόγνωσης των ασθενών με οξεία ΠΕ. Παρομοίως η πρόγνωση των ασθενών σχετίζονταν με την κατάταξη που είχαν σύμφωνα με τον δείκτη συννοσηρότητας CCI. Επίσης από την σύγκριση των τιμών της $PaCO_2$ και της $PtcCO_2$, αποδείχθηκε ότι έχουν καλή συσχέτιση μεταξύ τους στην οξεία φάση μιας ΠΕ. Συνεπώς η μέτρηση της $PtcCO_2$ μπορεί εναλλακτικά να χρησιμοποιηθεί ως μια αποτελεσματική, μη επεμβατική μέθοδος για τον προσδιορισμό της $PaCO_2$ η οποία είναι γνωστό ότι αποτελεί δείκτη αερισμού του κυψελιδικού νεκρού χώρου.

Ένα από τα βασικά συμπεράσματά της μελέτης ήταν ότι τα μειωμένα επίπεδα της $PtcCO_2$ στην πρώτη ώρα παρακολούθησης μετά την διάγνωση της ΠΕ, συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας από κάθε αιτία στους έξι μήνες. Επιπλέον φάνηκε ότι η αυξημένη AUCg της $PtcCO_2$ συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θνητότητας, ενώ εστιάζοντας στην υποομάδα ασθενών με ΠΕ που απεβίωσε διαπιστώθηκε ότι το χαμηλότερο επίπεδο της $PtcCO_2$ που μετρήθηκε στην πρώτη ώρα μετά από μια οξεία ΠΕ, ήταν ένας παράγοντας πρόβλεψης για μικρότερο χρόνο επιβίωσης μετά το συμβάν ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, τις συννοσηρότητες και τις καπνιστικές συνήθειες των ασθενών. Συνοπτικά, αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μέτρηση της $PtcCO_2$ στην πρώτη ώρα μετά από μια οξεία ΠΕ, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα έγκυρο εργαλείο πρόβλεψης θνητότητας στους έξι μήνες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Προγνωστικοί παράγοντες ΠΕ. Ο ρόλος της διαδερμικής καταγραφής του CO₂

Καραδόντας Βασίλειος

Πνευμονολογική κλινική

Τμήμα Ιατρικής – Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

(Διευθυντής: Καθ. Κ. Ι. Γουργουλιάνης)

ΣΚΟΠΟΣ: Η ΠΕ είναι μια κοινή και δυνητικά θανατηφόρα ασθένεια, ενώ ευθύνεται για τουλάχιστον 8-10 εκατομμύρια κρούσματα ετησίως, αποτελώντας μια νόσο που ακόμη και στη σύγχρονη κλινική πράξη αποτελεί διαγνωστική πρόκληση. Στους περισσότερους ασθενείς με τελική διάγνωση ΠΕ, τα αρχικά συμπτώματα και κλινικά σημεία είναι διαφορούμενα, παραπλανώντας τον κλινικό γιατρό σε λανθασμένες διαγνωστικές αποφάσεις. Τα κυριότερα συμπτώματα του αναπνευστικού συστήματος είναι η υποξαιμία και η υποκαπνία, προκαλώντας μεταβολές στις τιμές της PaCO₂. Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία δεν υπάρχουν ιδιαίτερες αναφορές στις μεταβολές που συμβαίνουν στη PaCO₂ και τη PetCO₂ κατά την διάρκεια των πρώτων ωρών μιας οξείας ΠΕ. Σκοπός της μελέτης ήταν να μελετηθεί η κινητική της PtcCO₂ τις πρώτες τέσσερις ώρες μετά την διάγνωση μιας οξείας ΠΕ σε μη διασωληνωμένους ασθενείς, να ερευνηθεί ο ρόλος της PtcCO₂ στη διαστρωμάτωση κινδύνου της ΠΕ, καθώς και να αξιολογηθεί κατά πόσο η παρακολούθηση της PtcCO₂ θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για την πρόβλεψη της θνητότητας στη διάρκεια έξι μηνών σε ασθενείς με ΠΕ.

ΥΛΙΚΟ: Πενήντα τρεις ασθενείς με διάγνωση οξείας ΠΕ μέσω CTPA συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Έγινε ταξινόμηση των ασθενών μέσω κλινικών δεικτών, συλλογή περιφερικού αίματος και μέτρηση της PtcCO₂ στις πρώτες τέσσερις ώρες μετά την διάγνωση της ΠΕ.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Η τετράωρη καταγραφή της PtcCO₂ πραγματοποιήθηκε μέσω του συστήματος παρακολούθησης TCM40 (SmartCal). Για τον υπολογισμό της κλινικής πιθανότητας της ΠΕ χρησιμοποιήθηκαν οι κλινικοί δείκτες revised-Geneva, Wells και Wicki, για τον κίνδυνο θνητότητας χρησιμοποιήθηκε ο Pesí και ο s Pesí score, ενώ υπολογίστηκε και ο δείκτης CCI. Εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας πραγματοποιήθηκαν κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο και στην τρίμηνη επανεξέταση, ενώ γινόταν καταγραφή κάθε ασθενή μετά από έξι μήνες από το συμβάν μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας. Η ικανότητα πρόβλεψής της επιβίωσης έγινε μέσω της ανάλυσης της ROC καμπύλης. Η συσχέτιση κάθε μεταβλητής με την επιβίωση έγινε μέσω μονομεταβλητής ανάλυσης παλινδρόμησης, ενώ οι μεταβλητές που έδειξαν σημαντική συσχέτιση με την έκβαση των ασθενών περιλήφθηκαν στο μοντέλο πολυμεταβλητής ανάλυσης, μέσω του μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox. Η ανάλυση έγινε με το στατιστικό λογισμικό SPSS 19.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από την σύγκριση των τιμών της PaCO₂ και της PtcCO₂, αποδείχθηκε ότι έχουν καλή συσχέτιση μεταξύ τους στην οξεία φάση μιας ΠΕ. Συνεπώς η μέτρηση της PtcCO₂ μπορεί εναλλακτικά να χρησιμοποιηθεί ως μια αποτελεσματική, μη επεμβατική μέθοδος για τον προσδιορισμό της PaCO₂. Τα μειωμένα επίπεδα της PtcCO₂ στην πρώτη ώρα παρακολούθησης μετά την διάγνωση της ΠΕ, συσχετίζονταν με υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας από κάθε αιτία στους έξι μήνες. Η αυξημένη AUC_g της PtcCO₂ συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θνητότητας, ενώ εστιάζοντας στην υποομάδα ασθενών με ΠΕ που απεβίωσε διαπιστώθηκε ότι το χαμηλότερο επίπεδο της PtcCO₂ που μετρήθηκε στην πρώτη ώρα μετά από μια οξεία ΠΕ, ήταν ένας παράγοντας πρόβλεψης για μικρότερο χρόνο επιβίωσης μετά το συμβάν ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, τις συννοσηρότητες και τις καπνιστικές συνήθειες των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μέτρηση της PtcCO₂ στην πρώτη ώρα μετά από μια οξεία ΠΕ, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα έγκυρο εργαλείο πρόβλεψης θνητότητας στους έξι μήνες. Η περαιτέρω διεξαγωγή μεγαλύτερων ερευνών, θα οδηγήσει σε πιο αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με την ενδονοσοκομειακή και εξωνοσοκομειακή θνητότητα των ασθενών με ΠΕ και τη συσχέτιση τους με το PtcCO₂.

ABSTRACT

Predictive factors of pulmonary embolism. The role of transcutaneous CO₂ monitoring

Karadontas Vasileios

Respiratory Medicine Department

School of Medicine – University of Thessaly

(Director: Prof. K.I. Gourgoulianis)

OBJECTIVE: The pulmonary embolism (PE) is a common and potentially lethal disease, responsible for at least 8-10 million cases every year, and a disease which even in the contemporary clinical action consists a diagnostic challenge. For the majority of patients with a final diagnosis of PE the initial symptoms of the disease and the clinical signs are ambiguous, misleading the doctor to wrong diagnostic decisions. The main symptoms of the respiratory system is the hypoxaemia and hypocapnia, provoking changes at the PaCO₂ values. According to the current literature there are no special references at the changes of the PaCO₂ and PetCO₂ values during the first hours of an PE. The purpose of the study is to study the kinetics of the PtcCO₂ in non-intubated patients, during the very first 4 hours after the diagnosis of an acute PE, to search the role of PtcCO₂ at the risk stratification of PE, as well as to study if the monitoring of PtcCO₂ may be used as a predictive tool of six – month mortality in patients with PE.

SAMPLE: Fifty three patients with PE diagnosis through CTPA were included in this study. The classification of the patients was made through clinical prediction rules, peripheral blood collection and the measuring of PtcCO₂ during the very first four hours after the diagnosis of PE.

METHODS: The four hour monitoring of PtcCO₂ was realised through the TCM40 (SmartCal) monitoring system. For the measurement of the clinical possibility of PE were used the revised-Geneva rule, Wells rule and Wicki rule, for the risk of mortality were used Pesi score and s Pesi score, and the Charlson Comorbidity Index (CCI) was measured as well. Routine laboratory tests were realised during the admission to the hospital and during the three month follow-up, and through phone call was made a monitoring of each patient six months after the PE. The ability to predict survival was determined by analysing the ROC curve. The association of each variable with the survival was made using the univariate regression analysis, while the variables that revealed a serious correlation with the outcome of the patients were included in the model of multivariate analysis through COX proportional hazard model. The analysis was made at a SPSS 19.0 statistics.

RESULTS: Comparison of PaCO₂ and PtcCO₂ values showed a good correlation between them during the acute phase of a PE. As a result, the measurement of PtcCO₂ may, alternatively, be used as an effective, non-invasive method for the determination of PaCO₂. Decreased levels of PtcCO₂ during the first hour of follow-up after the diagnosis of PE are related with a higher risk of all – cause six month mortality. Increased AUCg of PtcCO₂ is related with a lower risk of mortality, while focusing at the sub-group of patients with PE who died was found that the lower level of PtcCO₂ measured after the very first hour of an acute PE was a factor of prediction of a short time of survival after the incident, regardless of the gender, the age, the co-morbidity and the smoking habits of the patients.

CONCLUSIONS: The measurement of PtcCO₂ in the first hour after an PE can be used as a valid predictive tool of six-month mortality. Further research will lead to more reliable conclusions about mortality of patients with PE and their correlation with PtcCO₂.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Altman D, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model. *Stat Med.* 2000;19:453-473.
- [2] US Department of Health and Human Services. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism - 2008. February 16, 2009. <http://www.hhs.gov>.
- [3] Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:370–372.
- [4] Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2363-2371.
- [5] Pare A. *Oeuvres Completes d' Ambroise Pare.* Paris Bailliere. 1841;2:115-135.
- [6] Mareschal G. *Eloge de M. Mareschal: Memoires de l' Academie Royale de Chirurgie.* Paris, Chez Menard et Desenne, Els, Libraires. 1819;2:23-53.
- [7] Davis D.D. An essay on the proximate cause of disease called phlegmasia dolens. *Medicochir. Trans.* 1822;12:419-449.
- [8] Bagot C, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British Journal of Haematology.* 2008;143:180–189.
- [9] Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756–764.
- [10] Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res.* 2016;118:1340-1347.
- [11] Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Munzel T, Konstantinides SV, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart Journal.* 2019;3:1-8.

- [12] Lehnert P, Lange T, Moller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost.* 2018;118:539-546.
- [13] Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-764.
- [14] Kostadima E, Zakynthinos E. Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2007;48:94-107.
- [15] Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, Muriel A, Meyer G, Yusen RD, Monreal M; RIETE Investigators. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:162-170.
- [16] Agarwal S, Clark D III, Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol.* 2015;116:1270-1276.
- [17] Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A. EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2006;144:157-164.
- [18] Jimenez D, Bikdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, Muriel A, Jara-Palomares L, Moores L, Tapson V, Yusen RD, Monreal M. RIETE Investigators. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2018;51:1-10.
- [19] Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med.* 2011;171:831-837.
- [20] Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol.* 2008;142:808-818.
- [21] Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994;83:1251-1257.

- [22] Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr*. 2004;145:563-565.
- [23] Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676-681.
- [24] Linblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg*. 1991;78:849-852.
- [25] McLeod AG, Geerts W. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Clin*. 2011;27:765-780.
- [26] Guyatt G, Elie A, Crowther M, Gutterman D, Holger J. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:7-47.
- [27] Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. *Arch Surg*. 1992;127:310-313.
- [28] Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125:2092-2099.
- [29] Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:19 - 116.
- [30] Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122:1712-1723.
- [31] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715-722.
- [32] Hylckama A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost*. 2011;9:257-266.
- [33] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011;343:1-15.

- [34] Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1576-1580.
- [35] Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ.* 2001;323:131-134.
- [36] Hylckama A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:2297-2300.
- [37] Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2277-2286.
- [38] Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;125:2092-2099.
- [39] Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111:4902-4907.
- [40] Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13:112-122.
- [41] Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2011;106:1095-1102.
- [42] Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis - A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost.* 2005;94:362-365.
- [43] Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation.* 2011;124:1435-1441.
- [44] Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT, Gennaro N, Dalla Valle F, Minotto I, Perina F, Pengo V, Pagnan A. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med.* 2009;20:470-473.

- [45] Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalization due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007;370:1773-1779.
- [46] De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica*. 2002;87:1095–1108.
- [47] White RH, Keenan CR. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2009;123:11–17.
- [48] Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemostas*. 2009;102:360–370.
- [49] De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Sem Thromb Haemost*. 1998;24:367–379.
- [50] Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reitsma PH. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost*. 1998;79:706–708.
- [51] Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009;169:610–615.
- [52] Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Parental history and venous thromboembolism: a nationwide study of age- specific and sex-specific familial risks in Sweden. *J Thromb Haemost*. 2011;9:64– 70.
- [53] Sorensen HT, Riis AH, Diaz LJ, Adersen EW. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2011;9:320–324.
- [54] Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458–464.
- [55] Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: result from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2012;30:3870–3387.
- [56] Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *J Am Med Assoc*. 1997;277:642-645.

- [57] Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch. Intern. Med.* 2002;162:1245–1248.
- [58] Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med.* 2008;168:425–430.
- [59] Beam DM, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Richman PB, Kline JA. Risk of thromboembolism varies, depending on category of immobility in outpatients. *Ann. Emerg. Med.* 2009;54:147–152.
- [60] Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, Sordelet D, Lapandry C, Cupa M, Adnet F. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med.* 2001;345:779–783.
- [61] Cruickshank JM, Gorlin R, Jennett B. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet.* 1988;2:497–498.
- [62] Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2009;151:180–190.
- [63] Chung I, Lip GYP : Virchow triad revisited: Blood constituents *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33:449-454.
- [64] Blann AD: How a damaged blood vessel wall contributes to thrombosis and hypertension. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33:445-448.
- [65] McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1971;28:288–294.
- [66] McIntyre KM, Sasahara AA. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. *Chest.* 1974;65:534–543.
- [67] Miller RL, Das S, Anandarangam T, Alderson PO, Thomashow B, Homma S. Association between right ventricular function and perfusion abnormalities in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 1998;113:665–670.
- [68] Alpert JS, Godtfredsen J, Ockene IS, Anas J, Dalen JE. Pulmonary hypertension secondary to minor pulmonary embolism. *Chest.* 1978;73:795–797.

- [69] Apfalter P, Bachmann V, Meyer M, et al. Prognostic value of perfusion defect volume at dual energy CTA in patients with pulmonary embolism: correlation with CTA obstruction scores, CT parameters of right ventricular dysfunction and adverse clinical outcome. *Eur J Radiol.* 2012;81:3592–3597.
- [70] Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G, et al. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest.* 2012;142:1417–1424.
- [71] Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:1731-1737.
- [72] Bristow MR, Zisman LS, Lowes BD, Abraham WT, Badesch DB, Groves BM, David MB. The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension. *Chest.* 1998;14:101–106.
- [73] Chin KM, Kim N, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis.* 2005;16:13–18.
- [74] Bryce YC, Johnston RP, Bryce EB, Homayoon B, Santos M. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist Springer Nature. 2019;10:1-13.
- [75] McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1971;28:288–294.
- [76] Wolfere SA, Marcus JT, Westerhof N. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2008;29:120–127.
- [77] Greyson CR. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med.* 2008;36:57–65.
- [78] Dantzker DR, Bower JS. Alterations in gas exchange following pulmonary thromboembolism. *Chest.* 1982;81:495–501.
- [79] G. R. Barer, P. Howard, and J. W. Shaw. Stimulus-response curves for the pulmonary vascular bed to hypoxia and hypercapnia. *J Physiol.* 1970;211:139-155.
- [80] Nassar BS, Schmidt GA. Capnography during critical illness. *Chest.* 2016;149:576–585.
- [81] Elliot CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest.* 1992;101:163-171.

- [82] Niden AH, Aviado DM Jr. Effects of pulmonary embolism on the pulmonary circulation with special reference to arteriovenous shunts in the lung. *Circ Res.* 1956;4:67–73.
- [83] Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD: Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:17–20.
- [84] Mekontso A, Boissier F, Leon R, Carreira S, Campo FR, Lemaire F, Brochard L. Prevalence and prognosis of shunting across patent foramen ovale during acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2010;38:1786-1792.
- [85] Amirfarhangi A, Zeraatian S, Hassanzadeh M: Frequent Arterial Emboli in a Patient with Acute Pulmonary Thromboembolism and Patent Foramen Ovale. *Ann Vasc Surg.* 2018;53:274-287.
- [86] Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation.* 1998;97:1946-1951.
- [87] Riedel M. Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart.* 2001;85:229–240.
- [88] Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest.* 1992;101:163-171.
- [89] Harris P, Health D. The human pulmonary circulation: its form and function in health and disease, 2nd ed. New York: Churchill-Livingstone. *Chest.* 1977;130:22-30.
- [90] William RB, Toby LS, James MS, Sol SM. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation.* 1973;47:100–108.
- [91] Bonderman D, Lang IM. End-tidal CO₂ for exclusion of suspected pulmonary embolism: a new partner for Wells? *Eur Respir J.* 2010;35:723–724.
- [92] Kline JA, Meek S, Boudrow D, Warner D, Colucciello S. Use of the alveolar dead space fraction (V_d/V_t) and plasma D-dimers to exclude acute pulmonary embolism in ambulatory patients. *Acad Emerg Med.* 1997;4:856–863.
- [93] Poggio R, Arazi HC, Giorgi M and Miriuka SG: Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J.* 2010;160:1004-1014.

- [94] Burki NK. The dead space to tidal volume ratio in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133: 679–685.
- [95] Halmagyi DF, Colebatch HJ. Cardiorespiratory effects of experimental lung embolism. *J Clin Invest.* 1961;40:1785–1796.
- [96] Choi SH, Cha SI, Shin KM, Lim JK, Yoo SS, Lee SY, et al. Clinical Relevance of Pleural Effusion in Patients with Pulmonary Embolism. *Respiration.* 2017;93:271–278.
- [97] Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1251-1261.
- [98] Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *Journal of thrombosis and haemostasis .* 2004;2:1244-1246.
- [99] Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:700-706.
- [100] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29:2276-2315.
- [101] Hull RD, Hirsh J, Carter C1. et al. Diagnostic value of ventilation perfusion in patients With suspected pulmonary embolism and abnormal perfusion lung scans. *Chest.* 1985;88:819-828.
- [102] Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med.* 1983;98:891-899.
- [103] Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007;120:871–879.

- [104] Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1991;68:1723-1724.
- [105] Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:864–871.
- [106] Hirsh J, Rusell D, Raskob G. Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol.* 1986;8:128-136.
- [107] Le GG, Righini CM, Roy PM, Sanchez OM, Aujesky DE, Bounameaux EH. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144:165-171.
- [108] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and haemostasis.* 2000;83:416-420.
- [109] Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2010;8:957-970.
- [110] Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155:448-460.
- [111] Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads—80 case reports. *Chest.* 1997;111:537-543.
- [112] Yeh K, Chang H. Massive pulmonary embolism with anterolateral ST-segment elevation: electrocardiogram limitations and the role of echocardiogram. *Am J Emerg Med.* 2008;26:631-633.
- [113] Λουκόπουλος Δ. Πολίτου Μ. Μαθήματα Αιματολογίας Κλινική Αιματολογία, Αιμόσταση, Μετάγγιση Αίματος. Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. 2015;17:214-217.

- [114] Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2007;5:296–304.
- [115] Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005;352:1760-1768.
- [116] Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Willemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*. 2009;101:886-892.
- [117] Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res*. 1995;78:399-405.
- [118] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, Van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D - dimer cut off levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311:1117-1124.
- [119] Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2001;135:88–97.
- [120] Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005;352:1760-1768.
- [121] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, LEEPER KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-2327.

- [122] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jimenez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ainle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;00:1-61.
- [123] Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G; International Atomic Energy Agency Consultants' Group. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:505-521.
- [124] Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007;298:2743-2753.
- [125] Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Raskob GE, Gill GJ, Jay RM, Leclerc JR, David M, Coates G. Diagnostic value of ventilation perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest*. 1985;88:819-828.
- [126] Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171:1085-1089.
- [127] Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85:462-468.
- [128] Permlutt LM, Braun SD, Newman GE, Oke EJ, Dunnick NR. Pulmonary angiography in the high-risk patient. *Radiology*. 1987;162:187-189.
- [129] Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barre O, Bruckert F, Joseph T, Mignon F, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Lacombe P. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*. 2000;217:447-455.
- [130] Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost*. 2012;10:743-750.

- [131] Rudoni RR, Jackson RE, Godfrey GW, Bonfiglio AX, Hussey ME, Hauser AM. Use of two-dimensional echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolus. *J Emerg Med.* 1998;16:5–8.
- [132] McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1996;78:469–473.
- [133] Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, White L, Langlois B, Sullivan A, Carmody K. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 2014;63:16-24.
- [134] Torbicki A, Galie´ N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ; ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2245-2251.
- [135] Marshall PS, Mathews KS, Siegel MD. Diagnosis and Management of Life-Threatening Pulmonary Embolism. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2011;26:275-294.
- [136] Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2016;14:1765-1772.
- [137] Fraser J, Anderson R: Venous protocols, techniques, and interpretation of the upper and lower extremities. *Radiol Clin N Am.* 2004;42:279-296.
- [138] Righini M, Robert-Ebadi H. Diagnosis of acute Pulmonary Embolism. *Hämostaseologie.* 2018;38:11–21.
- [139] Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost.* 2000;84:548–552.
- [140] Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N’Gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, openlabel, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378:41-48.

- [141] Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest*. 2015;147:1043-1062.
- [142] Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL. 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;123:1788–1830.
- [143] Akhilesh K.S, Kuo W, Schiebler M, Madoff D . Stratification, imaging, and management of acute massive and submassive Pulmonary embolism. *Radiology*. 2017;284:5-24.
- [144] Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: a metaanalysis. *J Crit Care*. 2015;30:1-7.
- [145] Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108:2191-2194.
- [146] Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, Kaeberich A, Wachter R, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *Eur Respir J*. 2015;46:1701-1710.
- [147] Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164:2483-2487.
- [148] Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL, Bajc M, Goldhaber SZ, Goodman LR, Gottschalk A, Hull RD, Matta F, Pistolesi M, Tapson VF, Weg JG, Wells PS, Woodard PK. Consensus Group. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17:140-149.
- [149] Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*. 1984;60:132-135.
- [150] Samuel Z, Henri B. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* .2012;379:1835–1846.
- [151] Michael B, Giancarlo A, Jean M. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:32–67.

- [152] Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*. 2005;106:2710–2715.
- [153] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:24–43.
- [154] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:454–545.
- [155] Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1695-1702.
- [156] Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract*. 2010;64:956–967.
- [157] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342–2235.
- [158] Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129:764–772.
- [159] Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406–1415.
- [160] Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499–2510.

- [161] Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287–1297.
- [162] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799–808.
- [163] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;368:699–708.
- [164] Konstantinides S, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism An update. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:976–990.
- [165] Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006;129:1043-1050.
- [166] Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36:605-614.
- [167] Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-1411.
- [168] Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111:273-277.
- [169] Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010;137:254-262.

- [170] Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35:92–98.
- [171] Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2105–2108.
- [172] Hemnes AR, Newman AL, Rosenbaum B, Barrett TW, Zhou C, Rice TW, Newman JH. Bedside end-tidal CO₂ tension as a screening tool to exclude pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2010;35:735–741.
- [173] Lambert LL, Baldwin MB, Gonzalez CV, Lowe GR, Willis JR. Accuracy of transcutaneous CO₂ values compared with arterial and capillary blood gases. *Respir Care*. 2018;63:907–912.
- [174] Eberhard P, Schafer R. A sensor for noninvasive monitoring of carbon dioxide. *Br J Clin Equip*. 1980;5:224–226.
- [175] Severinghaus JW, Bradley AF. Electrodes for blood PO₂ and PCO₂ determination. *J Appl Physiol*. 1958;13:515–520.
- [176] Sarrazin F, Tessler M, Kardash K, McNamara E, Holcrof C. Blood gas measurements using the Bayer point 405: are we basing our decision on accurate data. *Clin Monit Comput*. 2007;21:253–256.
- [177] Hazinski TA, Severinghaus JW. Transcutaneous analysis of arterial PCO₂. *Med Instr*. 1982;16:150-153.
- [178] Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28:916–931.
- [179] Fekedulegn DB, Andrew ME, Burchfiel CM, Violanti JM, Hartley TA, Charles LE, Miller DB. Area under the curve and other summary indicators of repeated waking cortisol measurements. *Psychosom Med*. 2007;69:651–659.

- [180] D'Alonzo GE, Bower JS, DeHart P, Dantzker DR. The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128:170–172.
- [181] Metafratzi ZM, Vassiliou MP, Maglaras GC, Katzioti FG, Constantopoulos SH, Katsaraki A, Efremidis SC. Acute pulmonary embolism: correlation of CT pulmonary artery obstruction index with blood gas values. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186:213–219.
- [182] Yoon YH, Lee SW, Jung DM, Moon SW, Horn JK, Hong YS. The additional use of end-tidal alveolar dead space fraction following D-dimer test to improve diagnostic accuracy for pulmonary embolism in the emergency department. *Emerg Med J.* 2010;27:663–667.
- [183] Kline JA, Israel EG, Michelson EA, O'Neil BJ, Plewa MC, Portelli DC. Diagnostic accuracy of a bed side D-dimer assay and alveolar dead-space measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism. A multicenter study. *JAMA.* 2001;285:761-768.
- [184] Piovella F, Iosub DI. Acute pulmonary embolism: risk assessment, risk stratification and treatment options. *Clin Respir J.* 2016;10:545–554.
- [185] Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18:129–138.
- [186] Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007;29:944–950.
- [187] Perrin K, Wijesinghe M, Weatherall M, Beasley R. Assessing PaCO₂ in acute respiratory disease: accuracy of a transcutaneous carbon dioxide device. *Intern Med J.* 2011;41:630–633.
- [188] Gancel PE, Roupie E, Guittet L, Laplume S, Terzi N. Accuracy of a transcutaneous carbon dioxide pressure monitoring device in emergency room patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2011;37:348–351.
- [189] Manfredini R, Gallerani M, Boari B, Salmi R, Mehta RH. Seasonal variation in onset of pulmonary embolism is independent of patients' underlying risk comorbid conditions. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004;10:39-43.
- [190] Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest.* 1996;109:78-81.

- [191] Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2105-2108.
- [192] Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156:366-373.
- [193] Zhi-Hua Z, Yuan C, Bai-Hui Z, Ying J, Qiong L. Early Postpartum Venous Thromboembolism: Risk Factors and Predictive Index. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;25:1-6.
- [194] Vanni S, Jiménez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, Pratesi M, López R, Bedate P, Lobo JL, Jara-Palomares L, Portillo AK, Grifoni S. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015;70:333-338.
- [195] Venetz C, Labarere J, Aujeski D. White blood cell count and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Hematol*. 2013;88:677-681.
- [196] Huang CM, Lin YC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chiang CE, Wang KL, Chen SA. Risk stratification and clinical outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Biochem*. 2011;44:1110–1115.
- [197] Trujillo-Santos J, Di Micco P, Iannuzzo M, Lecumberri R, Guijarro R, Madridano O, Monreal M. Elevated white blood cell count and outcome in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100:905–911.
- [198] Watts JA, Gellar MA, Obratsova M, Kline JA, Zagorski J. Role of inflammation in right ventricular damage and repair following experimental pulmonary embolism in rats. *Int J Exp Pathol*. 2008;89:389–399.
- [199] Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart*. 2008;94:450–456.
- [200] Iwadate K, Tanno K, Doi M, Takatori T, Ito Y. Two cases of right ventricular ischemic injury due to massive pulmonary embolism. *Forensic Sci Int*. 2001;116:189–195.

- [201] Watts JA, Marchick MR, Kline JA. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: Key distinctions from chronic pulmonary hypertension. *J Card Fail.* 2010;16:250–259.
- [202] Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: A systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29:1569–1577.
- [203] Bovill EG, Bild DE, Heiss G, Kuller LH, Lee MH, Rock R, Wahl PW. White blood cell counts in persons aged 65 years or more from the Cardiovascular Health Study. Correlations with baseline clinical and demographic characteristics. *Am J Epidemiol* 1996;143:1107–1115.
- [204] Agterof MJ, Schutgens RE, Moumli N, Eijkemans MJ, van der Griend R, Tromp EA, Biesma DH. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Hematol.* 2011;86:646–649.
- [205] Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M, Avsar S, Bozbay M, Tatlisu K, Eren M. The association of blood urea nitrogen levels with mortality in acute pulmonary embolism. *J Crit Care.* 2017;39:248-253.
- [206] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135:98-107.
- [207] Klok FA, Kruisman E, Spaan J, Nijkeuter M, Righini M, Aujesky D, Roy PM, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2008;6:40–44.
- [208] Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006;95:715-719.
- [209] Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1239-1242.
- [210] Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J.* 1999;13:1365-1370.

- [211] Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol.* 2001;115:150-152.
- [212] Ollenberger GP, Worsley DF. Effect of patient location on the performance of clinical models to predict pulmonary embolism. *Thrombosis Research.* 2006;118:685—690.
- [213] Moores LK, Collen JF, Woods KM, Shorr AF. Practical utility of clinical prediction rules for suspected pulmonary embolism in a large academic institution. *Thromb Res.* 2004;113:1–6.
- [214] Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, Roy PM, Gourdier AL, Cornuz J, Perneger T, Perrier A. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med.* 2002;113:269–275.
- [215] Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med.* 2001;161:92–97.
- [216] Janneke M, Geert G, Wim L, Petra M. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ.* 2015;351:1-9.
- [217] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135:98–107.
- [218] Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Büller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV. Performance of 4 Clinical Decision Rules in the Diagnostic Management of Acute Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2011;154:709-718.
- [219] Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, Mos IC, Goekoop RJ, Rodger MA, Huisman MV. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125:123-127.
- [220] Menno V, Frederikus A. How I diagnose acute pulmonary embolism. *Blood.* 2013;121:4443-4448.

- [221] Di Marca S, Cilia C, Campagna A, D'Arrigo G, ElHafeez S, Tripepi G, Puccia G, Pisano M, Mastrosimone G, Terranova V, Cardella A, Buonacera A, Stancanelli B, Zoccali C, Malatino L. Comparison of Wells and Revised Geneva Rule to Assess Pretest Probability of Pulmonary Embolism in High-Risk Hospitalized Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:1091–1097.
- [222] Austin C, Vincent C, Andy S, Tommy C, Leonard K. Prognostic Impact of the Charlson Comorbidity Index on Mortality following Acute Pulmonary Embolism. *Respiration.* 2013;85:408–416.
- [223] Polo H, Corno V, Orenti A, Buzzini C, Crivellari C, Petril F, Polo FM, Punzi V, Teruzzi D, Cavaliere d'Oro L, Giannattasio C, Vighi G, Cimminiello C, Boracchi P. Comorbidity assessment as predictor of short and long-term mortality in elderly patients with hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;44:316-323.
- [224] Chan C, Woods C, Shorr A. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1509–1514.
- [225] Aujesky D, Obrosky D, Stone R, Auble T, Perrier A, Cornuz J, Roy P, Fine M. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1041–1046.
- [226] Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Usen RD: RIETE Investigators: Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170:1383–1389.
- [227] Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res.* 2012;13:1-12.
- [228] Venetz C, Jiménez D, Méanl M, Aujesk D. A comparison of the original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index. *Thromb Haemost.* 2011;106:423–428.
- [229] Vinson DR, Ballard DW, Mark DG, Huang J, Reed ME, Rauchwerger AS, Wang DH, Lin JS, Kene MV, Pleshakov TS, Sax DK, Sax JM, McLachlan DI, Yamin CK, Swap CJ, Iskin HR, Vemula R, Fleming BS, Elms AR, Aujesky D. Risk stratifying emergency department patients with acute pulmonary embolism: Does the simplified Pulmonary Embolism Severity Index perform as well as the original? *Thrombosis Research.* 2016;148:1-8.

- [230] 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;6:1-28.
- [231] Stuck AK, Stone RA, Pugh N, Righini M, Yealy DM, Aujesky D. Comparison of the Pulmonary Embolism Severity Index to a simplified version: classification and clinical outcomes. *Thromb Res*. 2014;133:515-516.
- [232] Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'Gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:41-48.
- [233] Cox M, Kemp R, Anwar S, Athey V, Aung T, Moloney E. Non-invasive monitoring of CO₂ levels in patients using NIV for AECOPD. *Thorax*. 2005;61:363–364.
- [234] Kelly AM, Klim S. Agreement between arterial and transcutaneous PCO₂ in patients undergoing non-invasive ventilation. *Respir Med*. 2011;105:226–229.
- [235] Liu S, Sun J, Chen X, Yu Y, Liu X, Liu C. The application of transcutaneous CO₂ pressure monitoring in the anesthesia of obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *PLoS One* 2014;9:1-6.
- [236] Parker SM, Gibson GJ. Evaluation of a transcutaneous carbon dioxide monitor ("TOSCA") in adult patients in routine respiratory practice. *Respir Med*. 2007;101:261–264.
- [237] Lermuzeaux M, Meric H, Sauneuf B, Girard S, Normand H, Lofaso F, Terzi N. Superiority of transcutaneous CO₂ over end-tidal CO₂ measurement for monitoring respiratory failure in nonintubated patients: A pilot study. *J Crit Care*. 2016;31:150-156.
- [238] Glenski J, Cucchiara R, Michenfelder J. Transesophageal echocardiography and transcutaneous O₂ and CO₂ monitoring for detection of venous air embolism. *Anesthesiology*. 1986;64:541–545.
- [239] Glenski JA, Cucchiara RF. Transcutaneous O₂ and CO₂ monitoring of neurosurgical patients: detection of air embolism. *Anesthesiology*. 1986;64:546–550.
- [240] Wiegand U, Kurowski V, Giannitsis E, Katus H, Djonlagic H. Effectiveness of endtidal carbon dioxide tension for monitoring thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 2000;28:3588–3592.

- [241] Carroll G. Capnographic trend curve monitoring can detect 1-ml pulmonary emboli in humans. *J Clin Monit.* 1992;8:101–106.
- [242] Ozsu S, Abul Y, Yilmaz I, Ozsu A, Oztuna F, Bulbul Y, Ozlu T. Prognostic significance of PaO₂/PaCO₂ ratio in normotensive patients with pulmonary embolism. *Clin Respir J.* 2012;6:104–111.
- [243] Verschuren F, Liistro G, Coffeng R, Thys F, Roeseler J, Zech F, Reynaert M. Volumetric capnography as a screening test for pulmonary embolism in the emergency department. *Chest.* 2004;125:841–850.
- [244] Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation.* 2003;108:2726–2729.
- [245] Ince O, Altintas N, Findik S, Sariaydin M. Risk stratification in submassive pulmonary embolism via alveolar-arterial oxygen gradient. *Hippokratia.* 2014;18:333–339.
- [246] Breen PH, Mazumdar B, Skinner SC. How does experimental pulmonary embolism decrease CO₂ elimination? *Respir Physiol.* 1996;105:217–224.

