



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**"ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ"**

υπό

**ΣΤΑΜΑΤΙΟ Σ. ΒΟΥΓΑΖΙΑΝΟ**

Ειδικού Καρδιολόγου

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

Λάρισα, 2022

## **Επιβλέπων:**

Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

## **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων- (Επιβλέπων)
2. Παππάς Κωνσταντίνος, Δ/ντής ΕΣΥ Καρδιολογίας, Β΄ Πανεπιστημιακή κλινική Π.Γ.Ν.Ιωαννίνων
3. Βασιλικός Βασίλειος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

## **Αναπληρωματικό μέλος:**

Γιαμούζης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**ECHOCARDIOGRAPHIC FINDINGS IN PULMONARY EMBOLISM**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Φτάνοντας στο τέλος αυτής της εκπαιδευτικής εμπειρίας, η οποία πραγματοποιήθηκε κάτω από αντίξοες συνθήκες, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους βοήθησαν στην ολοκλήρωση αυτής. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Διευθυντή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών κ. Ματσάγκα, καθώς και τους λοιπούς καθηγητές, για τις γνώσεις που μας μετέδωσαν. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Γουδέβενο και τον Δ/ντη ΕΣΥ Καρδιολόγο κ. Παππά, των οποίων η βοήθεια ήταν πολύτιμη ώστε να ολοκληρωθεί η παρούσα εργασία.

## Περίληψη

### Εισαγωγή

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) παρουσιάζει αυξανόμενο επιπολασμό. Ένα σημαντικό βήμα στη διαχείριση των ασθενών με ΠΕ είναι η σταδιοποίηση του κινδύνου αποσταθεροποίησης. Το υπερηχοκαρδιογράφημα χρησιμοποιείται στα πλαίσια τη διάγνωσης των ασθενών υψηλού κινδύνου και πλέον εξετάζεται η χρήση του υπερηχοκαρδιογραφήματος στην πρόγνωση των ασθενών με ΠΕ. Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της χρήσης της υπερηχοκαρδιογραφίας στην πρόγνωση των ασθενών με ΠΕ.

### Μέθοδος-Υλικά

Στο γενικό μέρος της διπλωματικής διενεργήθηκε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας της τελευταίας δεκαετίας. Το ειδικό μέρος της διπλωματικής αφορά στη διενέργεια μιας συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης σε τρεις μηχανές αναζήτησης επιστημονικών δημοσιεύσεων, από την 01/01/2017 έως την 01/01/2022. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε βάσει των οδηγιών PRISMA και η επεξεργασία των αποτελεσμάτων βάσει των οδηγιών SWiM (Synthesis Without Meta-analysis).

### Αποτελέσματα

Στη μελέτη εντάχθηκαν 10 δημοσιεύσεις, (2 post-hoc αναλύσεις και 8 μελέτες παρατήρησης) και συμπεριλήφθηκαν 2641 ασθενείς με ΠΕ ενδιάμεσου ή χαμηλού κινδύνου. Η συχνότερη τελική έκβαση ήταν η πρόβλεψη της θνησιμότητας και ο κίνδυνος αποσταθεροποίησης. Η πλειοψηφία των μελετών χρησιμοποιεί ποσοτικές παραμέτρους για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας. Μια μέτρηση που εξετάζεται σε αρκετές μελέτες και μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο θανάτου ή αποσταθεροποίησης εντός 30 ημερών είναι ο  $TAPSE \leq 18\text{mm}$  (HR 0.77, 95% CI 0.67–0.89,  $p < .001$ ) και σε άλλη μελέτη  $TAPSE < 16\text{ mm}$  (HR 3.8, 95% CI, 1.74–8.11,  $p = .001$ ) και ο συνδυασμός  $TAPSE < 16\text{ mm}$  και  $RV/LV > 1$  (HR 6.5, 95% CI, 3.2–13.3,  $p < .001$ ), καθώς και ο  $TRPG/TAPSE > 4,5$  (HR 11.4, 95% CI 2.8–45.6,  $p < .006$ ). Μια άλλη μέτρηση που εκτιμάται είναι η συστολική μέγιστη ταχύτητα παλινδρόμησης εκ της τριγλώχινος  $\geq 2.7\text{ m/s}$  (HR 1,73, 95% CI 1.033–2.897,  $p = .037$ ).

## **Συζήτηση**

Προκύπτει αρκετή ανομοιογένεια σχετικά με τις μετρήσεις που χρησιμοποιούνται στις μελέτες και αυτό δεν επιτρέπει την μετα-ανάλυση των δεδομένων. Σε ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου με οξεία ΠΕ, η παρουσία δυσλειτουργίας RV συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας.

## **Λέξεις Κλειδιά**

Πρόγνωση, Υπερηχοκαρδιογραφία, Πνευμονική εμβολή, Δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, Σταδιοποίηση κινδύνου.

## **Abstract**

### **Introduction**

Pulmonary embolism (PE) has an increasing prevalence. An important step in the management of patients with PE is the risk stratification of destabilization. Echocardiography is used in the diagnosis of low-risk patients and its use in the prognosis of patients with PE is now being considered. The aim of this review is to investigate the use of echocardiography in the prognosis of patients with PE.

### **Methods**

In the first part of the dissertation, a literature review of the last decade was conducted. The second part of the dissertation concerns a systematic literature review, conducted in three research engines of scientific publications, from 01/01/2017 to 01/01/2022. The search was performed according to the PRISMA Statement and the results were processed according to the SWiM (Synthesis Without Meta-analysis) instructions.

### **Results**

In the review 10 studies were included (2 post-hoc analyzes and 8 observational studies) and 2641 patients with intermediate or low risk were included. The most common outcome was predicting mortality and the risk of destabilization. The majority of studies used quantitative parameters to assess the right ventricular function. An estimate that has been tested in several studies and can predict the risk of death or destabilization within 30 days is  $TAPSE \leq 18\text{mm}$  (HR 0.77, 95% CI 0.67–0.89,  $p < .001$ ) and in another study  $TAPSE < 16\text{mm}$  (HR 3.8, 95% CI, 1.74–8.11,  $p = .001$ ) and the combination of  $TAPSE < 16\text{ mm}$  and  $RV/LV > 1$  (HR 6.5, 95% CI, 3.2–13.3,  $p < .001$ ), as well as  $TRPG/TAPSE > 4.5$  (HR 11.4, 95% CI 2.8–45.6,  $p < .006$ ). Another measure considered is the peak tricuspid regurgitant velocity  $\geq 2.7\text{m/s}$  (HR 1.73, 95% CI 1.033–2.897,  $p = .037$ ).

### **Conclusions**

There is considerable heterogeneity in the measurements used in the studies, which does not allow meta-analysis of the data. In low- or intermediate-risk patients with acute PE, the presence of RV dysfunction was associated with a higher risk of mortality.

**Keywords:** Prognosis, Echocardiography, Pulmonary embolism, Right ventricular dysfunction,  
Risk assessment

## Πίνακας Περιεχομένων

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	Σελ. 10
1.1 Επιδημιολογία και Προδιαθετικοί παράγοντες.....	Σελ. 10
1.2 Διαγνωστική προσέγγιση.....	Σελ. 12
1.3 Η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας στην πνευμονική εμβολή.....	Σελ. 17
1.4 Το ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τη χρήση της υπερηχογραφίας στην πνευμονική εμβολή.....	Σελ. 24

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	Σελ. 27
2.1 Στόχος μελέτης.....	Σελ. 27
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	Σελ. 27
2.3 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης.....	Σελ. 28
2.4 Εξαγωγή δεδομένων.....	Σελ. 28
2.5 Ορισμοί.....	Σελ.28
2.6 Ανάλυση.....	Σελ. 29
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.....	Σελ. 30
3.1 Επιλογή μελετών .....	Σελ. 30
3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων.....	Σελ. 33
3.2.1 Η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας στην πρόγνωση μετά τον πρώτο μήνα από τη διάγνωση της Πνευμονικής Εμβολής .....	Σελ. 33
3.2.2 Η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας στην πρόγνωση εντός του πρώτου μήνα από τη διάγνωση της Πνευμονικής Εμβολής .....	Σελ. 37
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	Σελ. 46
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	Σελ. 49
5.1 Σύνοψη Διατριβής.....	Σελ. 49
Βιβλιογραφία.....	Σελ. 51

## Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1.	Συμπτώματα και σημεία πνευμονικής εμβολής.....	Σελ.14
Εικόνα 2.	Κριτήρια Wells για τη σταδιοποίηση της πιθανότητας παρουσίας πνευμονικής εμβολής .....	Σελ.15
Εικόνα 3.	Αναθεωρημένα κριτήρια Geneva για τη σταδιοποίηση της πιθανότητας παρουσίας πνευμονικής εμβολής .....	Σελ.16
Εικόνα 4.	Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια και με υποψία πνευμονικής εμβολής.....	Σελ. 17
Εικόνα 5.	Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια και με υποψία πνευμονικής εμβολής και η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας ....	Σελ. 21
Εικόνα 6.	Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα υπερφόρτωσης της δεξιάς κοιλίας....	Σελ. 22
Εικόνα 7.	Προγνωστική αξία και cut-off levels απεικονιστικών εξετάσεων.....	Σελ. 23
Εικόνα 8.	Σταδιοποίηση του κινδύνου θνησιμότητας.....	Σελ. 24



## Πίνακες

Πίνακας 1.	Μεθοδολογία της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης. ....	Σελ.29
Πίνακας 2	Χαρακτηριστικά των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης.....	Σελ.30
Πίνακας 3.	Συνοπτικά ευρήματα των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης.....	Σελ.43

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

### 1.1 Επιδημιολογία και Προδιαθεσικοί παράγοντες

Η Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝ) (Venous thromboembolism - VTE) είναι ένα κλινικό σύνδρομο που περιλαμβάνει τη θρόμβωση ενός αγγείου (φλέβα/ πνευμονική αρτηρία) από υλικό (θρόμβος, αέρας, λίπος, καρκινικά κύτταρα) που προέρχεται από μια απομακρυσμένη θέση του σώματος. Στη ΦΘΕΝ περιλαμβάνονται δύο αλληλένδετες καταστάσεις που αποτελούν μέρος του ίδιου φάσματος της νόσου, την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) (Deep Venous Thrombosis - DVT) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ) (Pulmonary Embolism - PE). Η ΦΘΕΝ είναι η τρίτη αιτία καρδιαγγειακού θανάτου και η κύρια θανάτου που θα μπορούσε να προληφθεί κατά τη νοσηλεία σε νοσοκομείο<sup>1-3</sup>. Η ΠΕ και η ΕΒΦΘ έχουν κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες και στις περισσότερες περιπτώσεις η ΠΕ είναι αποτέλεσμα της ΕΒΦΘ. Μεταξύ ασθενών με εγγύς ΕΒΦΘ, περίπου το 50% των ασθενών παρουσιάζει στην απεικονιστική μελέτη των πνευμονικών αγγείων μια συσχετισμένη και συνήθως ασυμπτωματική ΠΕ<sup>4</sup> και περίπου στο 70% των ασθενών με ΠΕ, η ΕΒΦΘ μπορεί να εντοπίζεται στα κάτω άκρα<sup>5</sup>. Παρόλο που, η ΕΒΦΘ και η ΠΕ αποτελούν εκδηλώσεις της ίδιας νόσου, της ΦΘΕΝ, η ΠΕ έχει κάποια χαρακτηριστικά που τη διακρίνουν από την ΕΒΦΘ. Πιο συγκεκριμένα, ο κίνδυνος θανάτου στους ασθενείς με οξύ επεισόδιο ΠΕ ή υποτροπιάζοντα επεισόδια ΠΕ είναι μεγαλύτερος απ'ότι στους ασθενείς με ΕΒΦΘ<sup>6</sup>. Ο δείκτης θνητότητας μετά από οξεία ΠΕ κυμαίνεται από 7% έως 11%, και μετά από το πρώτο επεισόδιο ΠΕ ο ασθενής παρουσιάζει τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης επόμενης ΠΕ, σε σχέση με έναν ασθενή που σαν πρώτη εκδήλωση της ΦΘΕΝ παρουσίασε ΕΒΦΘ<sup>7</sup>. Ακόμη, ο αιφνίδιος θάνατος είναι το πρώτο σύμπτωμα σε περίπου το 25% των ατόμων με ΠΕ<sup>8</sup>. Στο 5-10% των περιπτώσεων η ΠΕ συνοδεύεται από αιμοδυναμική αστάθεια ή καρδιογενή καταπληξία και σε αρκετές περιπτώσεις, μέχρι και το 50%, παρουσιάζεται χωρίς σημεία καταπληξίας αλλά με ευρήματα επιβάρυνσης και δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (RVD), τα οποία αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη<sup>9</sup>. Περίπου το 50% όλων των περιπτώσεων ΠΕ διαγιγνώσκονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία φαίνεται ότι βελτιώνουν την έκβαση και επιβίωση των ασθενών<sup>10-13</sup>.

Λόγω της μη ειδικής κλινικής εικόνας, ο ακριβής αριθμός των ασθενών που νοσούν από ΦΘΕΝ είναι άγνωστος, αν και εκτιμάται ότι νοσούν 600.000 άτομα/ έτος στις Ηνωμένες Πολιτείες (1 έως 2 ανά 1.000)<sup>14</sup>. Στην Ελλάδα, από μια μελέτη με αναδρομικά δεδομένα από την περίοδο 1999 έως 2012, προκύπτει ότι η μέση ετήσια επίπτωση της ΠΕ είναι 18,5 περιπτώσεις/ 100.000 πληθυσμό και σημειώθηκε ανοδική τάση της ετήσιας επίπτωσης από 14 περιπτώσεις/ 100.000 πληθυσμό το 1999 στις 30 περιπτώσεις/ 100.000 πληθυσμό το 2012. Από τη συσχέτιση των δεδομένων με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού, φαίνεται ότι οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερη επίπτωση της ΠΕ σε σχέση με τους άνδρες (16,48 περιπτώσεις σε γυναίκες ανά 100.000 πληθυσμού έναντι 13,69 περιπτώσεις σε άνδρες ανά 100.000 πληθυσμού) και η ηλικιακή ομάδα με την μεγαλύτερη επίπτωση είναι η «80-89»<sup>15</sup>. Οι συγγραφείς τονίζουν ότι, παρ'όλο που η επίπτωση της ΠΕ έχει ανοδική τάση, παραμένει μικρότερη απ'ότι σε άλλες χώρες, όπως στην Ιταλία (στις γυναίκες είναι 55,4 περιπτώσεις/ 100.000 πληθυσμό και στους άνδρες 40,6 περιπτώσεις/ 100.000 πληθυσμό)<sup>15,16</sup> και στη Γαλλία με 60-70 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμό<sup>17</sup>. Οι δημοσιεύσεις σχετικά με την επίπτωση της ΘΕΝ στην Ευρώπη είναι σχετικά περιορισμένες. Από μια μελέτη μοντελοποίησης, βασισμένη σε δεδομένα από 6 ευρωπαϊκές χώρες, προκύπτει ότι ετησίως καταγράφονται 434.723 περιπτώσεις ΠΕ στην ΕΕ. Ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με ΦΘΕΝ υπολογίστηκε σε 543.454 περιπτώσεις/ ετησίως σε ολόκληρη την ΕΕ<sup>18</sup>. Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη ότι οι σημαντικές διακυμάνσεις της επιδημιολογίας της ΠΕ στον πληθυσμό μπορούν να αποδοθούν σε πολλούς παράγοντες, όπως η ηλικιακή κατανομή του πληθυσμού της μελέτης, η φυλετική καταγωγή και η παρουσία διαφορετικών φυλετικών ομάδων εντός του πληθυσμού της μελέτης, η ευρεία διαθεσιμότητα σε διαγνωστικά μέσα στη χώρα καθώς και η ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας για την ΠΕ<sup>19</sup>.

Κατά τη διαχείριση ενός ασθενούς με ΠΕ, είναι σημαντικό να αναγνωριστούν τυχόν εκλυτικοί παράγοντες και να αναγνωριστεί εάν αυτοί οι παράγοντες είναι τυχόν αναστρέψιμοι. Αυτές οι πληροφορίες είναι χρήσιμες τόσο για τον καθορισμό του μακροπρόθεσμου πλάνου θεραπείας όσο και για την απομάκρυνση εκείνων των προδιαθεσικών παραγόντων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε επόμενο επεισόδιο ΦΘΕΝ. Στους παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ΠΕ συμπεριλαμβάνονται τα κατάγματα ισχίου, οι μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, τα σοβαρά τραύματα και η κάκωση του νωτιαίου μυελού. Οι κακοήθειες, η χημειοθεραπεία, η χρόνια καρδιακή και αναπνευστική ανεπάρκεια, οι θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, οι θρομβοφιλίες και η εγκυμοσύνη θεωρούνται παράγοντες

μετρίου κινδύνου για ΠΕ, ενώ η παρατεταμένη ακινησία, η παχυσαρκία και η μεγάλη ηλικία θεωρούνται παράγοντες μικρού κινδύνου<sup>20</sup>.

Στην περίπτωση που αναγνωρίζονται ένας ή περισσότεροι εκλυτικοί παράγοντες, τότε η ΠΕ χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθής, ενώ σε περίπτωση που δεν εντοπίζεται κάποιος προδιαθεσικός παράγοντας, τότε πρόκειται για ιδιοπαθή ΠΕ. Το ποσοστό των ασθενών με ιδιοπαθή ΠΕ κυμαίνεται από 20% έως 33%<sup>21-23</sup>. Η ιδιοπαθής ΠΕ αποτελεί πεδίο ερευνητικού και κλινικού ενδιαφέροντος, καθώς αναζητώνται ορισμένες πτυχές αυτής της μορφής ΠΕ, που σχετίζονται κυρίως με την υποτροπή και την πρόγνωση. Η υποτροπή της ΦΘΕΝ πρέπει να θεωρείται πιο πιθανή όταν έχουν προηγηθεί παρόμοια επεισόδια, σε ιστορικό θρομβοφιλιών (αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και κληρονομική θρομβοφιλία), σε ευρήματα υπολειμματικής θρόμβωσης στο εγγύς φλεβικό δίκτυο και σε υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας που παραμένουν και μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο<sup>24</sup>. Τα ποσοστά υποτροπής της ΠΕ μετά από διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής σε ιδιοπαθή ΠΕ κυμαίνονται από 5% έως 27%<sup>23,25</sup>. Στις περιπτώσεις όπου ο παράγοντας κινδύνου δεν είναι αναστρέψιμος (π.χ. θρομβοφιλίες όπως ομοζυγωτία για παράγοντα V Leiden, έλλειψη C και S πρωτεΐνης και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο) και στην περίπτωση ιδιοπαθούς ΠΕ θα αποφασιστεί η συνέχιση της προφύλαξης εφ' όρου ζωής ή μέχρι να αναστραφεί ο παράγοντας κινδύνου (π.χ. θεραπεία της κακοήθειας)<sup>26,27</sup>. Πριν χαρακτηριστεί το περιστατικό ως ιδιοπαθής ΠΕ, συστήνεται να ολοκληρώνεται ο έλεγχος και για τον αποκλεισμό κακοηθειών, καθώς υπολογίζεται ότι περίπου το 10% των ασθενών με ιδιοπαθή ΠΕ στη συνέχεια διαγιγνώσκονται με κακοήθεια<sup>23,25,28</sup>.

## 1.2 Διαγνωστική προσέγγιση

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα (Εικόνα 1), τα οποία δεν είναι αρκετά ευαίσθητα και ειδικά για τη διάγνωση της ΠΕ, καθώς και οι εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας, όπως η απλή ακτινογραφία θώρακος και το ηλεκτροκαρδιογράφημα, δεν επιτρέπουν τον αποκλεισμό ή την επιβεβαίωση της οξείας ΠΕ, αλλά βοηθούν κυρίως στον αποκλεισμό άλλων διαγνώσεων και αυξάνουν την κλινική υποψία για ΠΕ<sup>26</sup>. Ένα σημαντικό βήμα κατά την προσέγγιση του ασθενούς είναι η σταδιοποίηση του κινδύνου για ΠΕ με τη χρήση έγκυρων εργαλείων, όπως το Wells score και το αναθεωρημένο Geneva score (Εικόνα 2-3). Με αυτά τα κλινικά εργαλεία εκτιμάται η πιθανότητα διάγνωσης ΠΕ πριν τη διενέργεια του διαγνωστικού ελέγχου και βάσει του

αποτελέσματος του εργαλείου μπορεί να ληφθεί η απόφαση για τη διενέργεια της καταλληλότερης διαγνωστικής εξέτασης<sup>29,30</sup>. Μια άλλη εξέταση, η οποία παρουσιάζει προκλήσεις στη χρήση της και την ερμηνείας της είναι η εξέταση d-dimer πλάσματος, ένα προϊόν αποδόμησης ινώδους από έναν θρόμβο αίματος. Η αξιολόγηση αυτής της εξέτασης για τον αποκλεισμό της ΠΕ, πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με την κατηγορία κινδύνου του ασθενούς για ΠΕ, την ευαισθησία της διαθέσιμης εξέτασης (υψηλής ή μέτριας ευαισθησίας d-dimer) και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς που σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να δυσχεραίνουν την ερμηνεία της εξέτασης (π.χ σε κακοήθειες και φλεγμονές παρατηρείται άνοδος των d-dimer, σε ασθενείς άνω των 50 ετών παρατηρείται πτώση των d-dimer και χρειάζεται τα αποτελέσματα να συγκρίνονται με το ανώτερο όριο των d-dimer προσαρμοσμένο για την ηλικία του ασθενούς)<sup>26,31,32</sup>. Η αρνητική εξέταση d-dimer υψηλής ευαισθησίας σε ασθενή με χαμηλή ή μέτρια κλινική υποψία ΠΕ, αποκλείει με ασφάλεια την ΠΕ, ενώ αν χρησιμοποιηθεί η μέτριας ευαισθησίας εξέταση, τότε το αρνητικό αποτέλεσμα αποκλείει την ΠΕ μόνο σε ασθενείς που κατά τη διαστρωμάτωση έχουν χαμηλή πιθανότητα ΠΕ<sup>26</sup> (Εικόνα 4). Σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει κλινική υποψία για ΠΕ, με ή χωρίς σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας, η εξέταση εκλογής είναι η πολυτομική αξονική τομογραφία με πολλαπλές σειρές ανιχνευτών (CTPA) με την οποία είναι δυνατή η χαρτογράφηση θρόμβων 1-2 mm ακόμη και στους μικρούς περιφερικούς κλάδους των πνευμονικών αρτηριών. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα για ΠΕ από την CTPA, αποκλείει με αρκετή ασφάλεια το ενδεχόμενο ΠΕ ακόμη και στην περίπτωση των ασθενών μη υψηλού κινδύνου (χωρίς σημεία κλινικής αστάθειας) και με χαμηλή υποψία για ΠΕ<sup>26</sup>. Ωστόσο, σε αυτές τις περιπτώσεις και δεδομένου ότι, οι περισσότεροι ασθενείς με υποψία ΠΕ δεν έχουν τη νόσο, η αξονική τομογραφία δεν πρέπει να είναι η πρώτη εξέταση, παρά μόνο όταν η υποψία για ΠΕ είναι ισχυρή, καθώς η μέτρηση d-dimer σε συνδυασμό με την κλινική σταδιοποίηση της πιθανότητας ΠΕ επιτρέπει τον αποκλεισμό της ΠΕ στο 30% των ασθενών<sup>33</sup>. Για τη διευκόλυνση της λήψης της απόφασης για τη διερεύνηση των ασθενών με χαμηλή πιθανότητα ΠΕ, έχουν αναπτυχθεί και κριτήρια αποκλεισμού πνευμονικής εμβολής (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria -PERC) για το τμήμα επειγόντων περιστατικών. Σε αυτά τα κριτήρια περιλαμβάνονται 8 κλινικές παράμετροι που σχετίζονται σημαντικά με την απουσία ΠΕ: ηλικία <50 ετών, καρδιακή συχνότητα <100/λεπτό, SaO<sub>2</sub> >94%, απουσία ετερόπλευρου οιδήματος κάτω άκρων, απουσία αιμόπτυσης, αρνητικό ιστορικό πρόσφατου τραυματισμού ή χειρουργικής επέμβασης, απουσία ιστορικού ΘΕΝ και αρνητικό ιστορικό χρήσης

ορμονικής θεραπείας per os. Αυτά τα κριτήρια έχουν επικυρωθεί και μπορούν με ασφάλεια να αποκλείσουν την ΠΕ σε ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα νόσου<sup>34</sup>.

**Table 6** Prevalence of symptoms and signs in patients with suspected PE according to final diagnosis

	PE confirmed (n = 219)	PE excluded (n = 546)
<b>Symptoms</b>		
Dyspnoea	80%	59%
Chest pain (pleuritic)	52%	43%
Chest pain (substernal)	12%	8%
Cough	20%	25%
Haemoptysis	11%	7%
Syncope	19%	11%
<b>Signs</b>		
Tachypnoea ( $\geq 20$ /min)	70%	68%
Tachycardia ( $> 100$ /min)	26%	23%
Signs of DVT	15%	10%
Fever ( $> 38.5^\circ\text{C}$ )	7%	17%
Cyanosis	11%	9%

Data are from references 53 and 55.  
DVT = deep vein thrombosis.

**Εικόνα 1.** Συμπτώματα και σημεία πνευμονικής εμβολής<sup>26</sup>

**Supplementary Table 1** The Wells clinical prediction rule for pulmonary embolism

Items	Clinical decision rule points	
	Original version <sup>1</sup>	Simplified version <sup>2</sup>
Previous PE or DVT	1.5	1
Heart rate >100 b.p.m.	1.5	1
Surgery or immobilization within the past 4 weeks	1.5	1
Haemoptysis	1	1
Active cancer	1	1
Clinical signs of DVT	3	1
Alternative diagnosis less likely than PE	3	1
<b>Clinical probability</b>		
<i>Three-level score</i>		
Low	0–1	N/A
Intermediate	2–6	N/A
High	≥7	N/A
<i>Two-level score</i>		
PE unlikely	0–4	0–1
PE likely	≥5	≥2

b.p.m. = beats per minute; DVT = deep vein thrombosis; N/A = not applicable; PE = pulmonary embolism.

**Εικόνα 2.** Κριτήρια Wells για τη σταδιοποίηση της πιθανότητας παρουσίας πνευμονικής εμβολής<sup>32</sup>.

**Table 5** The revised Geneva clinical prediction rule for pulmonary embolism

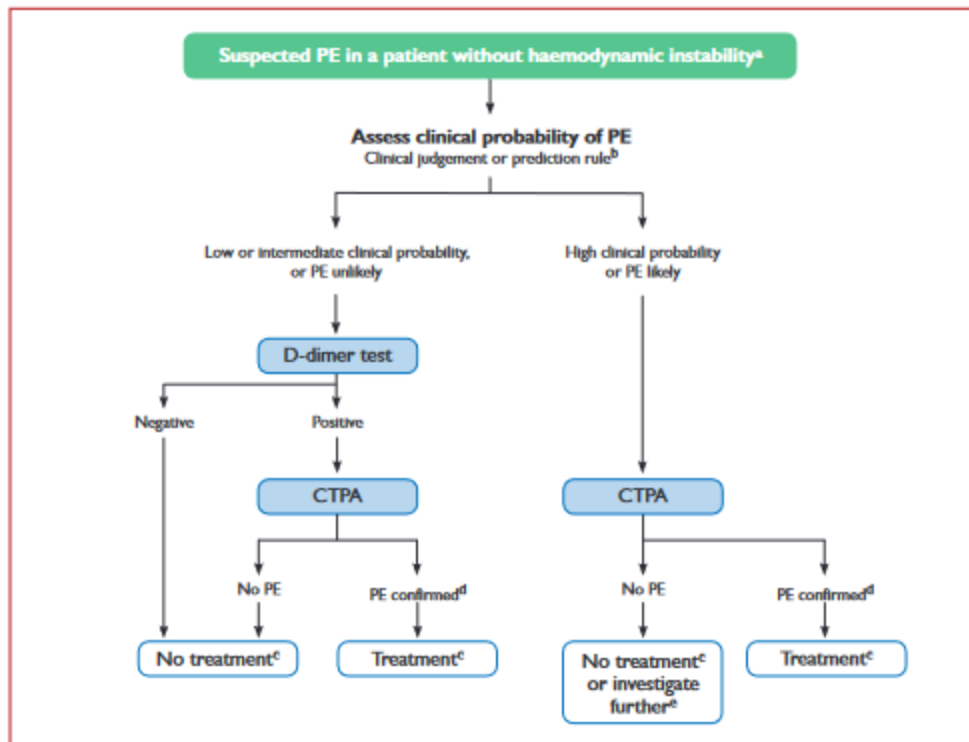
Items	Clinical decision rule points	
	Original version <sup>91</sup>	Simplified version <sup>87</sup>
Previous PE or DVT	3	1
Heart rate		
75–94 b.p.m.	3	1
≥95 b.p.m.	5	2
Surgery or fracture within the past month	2	1
Haemoptysis	2	1
Active cancer	2	1
Unilateral lower-limb pain	3	1
Pain on lower-limb deep venous palpation and unilateral oedema	4	1
Age >65 years	1	1
<b>Clinical probability</b>		
<i>Three-level score</i>		
Low	0–3	0–1
Intermediate	4–10	2–4
High	≥11	≥5
<i>Two-level score</i>		
PE-unlikely	0–5	0–2
PE-likely	≥6	≥3

b.p.m. = beats per minute; DVT = deep vein thrombosis; PE = pulmonary embolism.

© ESC 2019

**Εικόνα 3.** Αναθεωρημένα κριτήρια Geneva για τη σταδιοποίηση της πιθανότητας παρουσίας πνευμονικής εμβολής<sup>32</sup>.





**Figure 5** Diagnostic algorithm for patients with suspected pulmonary embolism without haemodynamic instability.

CTPA = computed tomography pulmonary angiography/angiogram; PE = pulmonary embolism.

<sup>a</sup>The proposed diagnostic strategy for pregnant women with suspected acute PE is discussed in section 9.

<sup>b</sup>Two alternative classification schemes may be used for clinical probability assessment, i.e. a three-level scheme (clinical probability defined as low, intermediate, or high) or a two-level scheme (PE unlikely or PE likely). When using a moderately sensitive assay, D-dimer measurement should be restricted to patients with low clinical probability or a PE-unlikely classification, while highly sensitive assays may also be used in patients with intermediate clinical probability of PE due to a higher sensitivity and negative predictive value. Note that plasma D-dimer measurement is of limited use in suspected PE occurring in hospitalized patients.

<sup>c</sup>Treatment refers to anticoagulation treatment for PE.

<sup>d</sup>CTPA is considered diagnostic of PE if it shows PE at the segmental or more proximal level.

<sup>e</sup>In case of a negative CTPA in patients with high clinical probability, investigation by further imaging tests may be considered before withholding PE-specific treatment.

**Εικόνα 4.** Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια και με υποψία πνευμονικής εμβολής<sup>35</sup>.

### 1.3 Η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας στην πνευμονική εμβολή

Η χρήση της αξονικής τομογραφίας δεν είναι πάντα η πιο γρήγορη εξέταση και μπορεί να μην είναι άμεσα διαθέσιμη στη δομή. Η ΠΕ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των πιέσεων της δεξιάς κοιλίας και σε δυσλειτουργία αυτής, η οποία μπορεί να ανιχνευθεί με υπερηχοκαρδιογράφημα. Στους ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, με υποψία ΠΕ, το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο ώστε να αποκλειστούν άμεσα άλλα αίτια καρδιογενούς καταπληξίας, τα οποία εμφανίζονται με παρόμοια κλινική εικόνα αλλά χρήζουν διαφορετικής αντιμετώπισης, όπως ο καρδιακός επιποματισμός, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η οξεία βαλβιδική δυσλειτουργία

και το διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής<sup>26</sup>. Εφόσον απουσιάζουν ευρήματα υπερφόρτωσης ή δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη δεν μπορεί να αποκλείσει με ασφάλεια την ΠΕ, καθώς η αρνητική προβλεπτική αξία της εξέτασης είναι 40-50%. Συνεπώς, στην περίπτωση των αιμοδυναμικά σταθερών ασθενών, η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας έχει περισσότερο προγνωστική χρήση και δεν συστήνεται διαγνωστικά<sup>36</sup>. Σε αυτές τις περιπτώσεις η ευαισθησία του υπερηχοκαρδιογραφήματος είναι περιορισμένη (περίπου 60–70%) και ένας αρνητικός έλεγχος δεν επιτρέπει τον αποκλεισμό της ΠΕ. Η ειδικότητά της εξέτασης κυμαίνεται στο 90% και σε περίπτωση ευρημάτων δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας σε ασθενή με μέτρια ή υψηλή κλινική υποψία για ΠΕ, είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση της διάγνωσης με μια εξέταση, η οποία να απεικονίζει τον θρόμβο<sup>36</sup>. Ως εκ τούτου, σε περιπτώσεις ασθενών με υποψία ΠΕ και χωρίς σημεία αστάθειας, ο κύριος ρόλος του υπερηχοκαρδιογραφήματος είναι κυρίως προγνωστικός για την διαστρωμάτωση του κινδύνου σε μεσαίο ή χαμηλό. Αντιθέτως, σε έναν αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή (υψηλού κινδύνου) με υποψία ΠΕ και χωρίς άλλη πιθανή διάγνωση, τα υπερηχογραφικά σημεία υπερφόρτωσης της δεξιάς κοιλίας και ιδίως τα πιο ειδικά σημεία (σημείο «60/60», σημείο McConnell ή κινητοί θρόμβοι στις δεξιές κοιλότητες), δικαιολογούν την άμεση θεραπευτική παρέμβαση με επείγουσα επανααιμάτωση, σε περίπτωση μη διαθεσιμότητας άλλης απεικονιστικής εξέτασης<sup>37</sup> (Εικόνα 5).

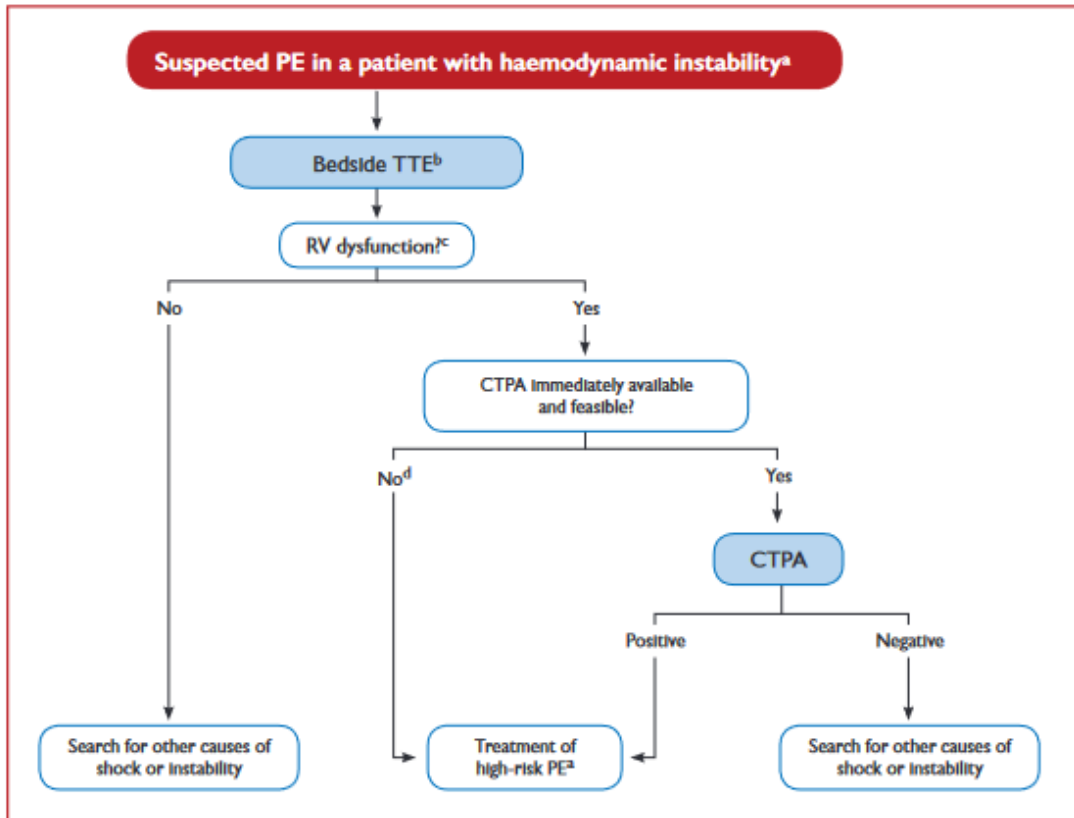
Δεδομένης της ιδιόμορφης γεωμετρίας της δεξιάς κοιλίας<sup>38</sup>, δεν υπάρχει μόνο μια ηχοκαρδιογραφική παράμετρος που να παρέχει γρήγορες και αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος ή τη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Τα υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας ποικίλουν από ποιοτικά ευρήματα μέχρι και ποσοτικά και δεν είναι ειδικά για την ΠΕ, καθώς διαπιστώνονται και σε άλλες παθολογίες (π.χ πνευμονική υπέρταση). Στα ποιοτικά κριτήρια έχουν χρησιμοποιηθεί οι υποκινησίες των τοιχωμάτων ήπιου, μέτριου ή σοβαρού βαθμού και πιο συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί ότι σε ασθενείς με ΠΕ και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας υπάρχει ένα πρότυπο δυσλειτουργίας (σημείο McConnell), όπου η κορυφή διατηρεί την κινητικότητάς της και το μέσο- ελεύθερο τοίχωμα παρουσιάζει υποκινησία<sup>39</sup>. Ενώ αρχικά αυτό το υπερηχογραφικό εύρημα είχε θεωρηθεί ειδικό σημείο για τη διάγνωση της ΠΕ με καλή προγνωστική αξία (77% ευαισθησία, 94% ειδικότητα, 71% θετική προγνωστική αξία και 96% αρνητική προγνωστική αξία)<sup>39</sup>, από πιο πρόσφατες μελέτες προκύπτει ότι η παρουσία αυτού του σημείου (45% ευαισθησία, 82% ειδικότητα, 12% θετική προγνωστική αξία και 97% αρνητική προγνωστική αξία) δεν μπορεί με ασφάλεια να αποκλείσει την ύπαρξη και

άλλων καταστάσεων που οδηγούν σε δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, όπως η πνευμονική υπέρταση<sup>35</sup>. Στα ποσοτικά κριτήρια συμπεριλαμβάνονται οι μετρήσεις με τις οποίες ελέγχεται εάν υπάρχει διάταση της δεξιάς κοιλίας (λόγος τελο-διαστολικής διαμέτρου RV/LV >1 και τελο-διαστολική διάμετρος RV >30mm) καθώς και οι μετρήσεις με τις οποίες ελέγχεται εάν υπάρχει πνευμονική υπέρταση (συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας >30mmHg, ταχύτητα της παλίνδρομης ροής της τριχλώχινος βαλβίδας >2.8m/s, μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας >20mmHg)<sup>40</sup>. Αυτή η ποικιλομορφία στη διάγνωση της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας αντανακλάται και στις δημοσιευμένες μελέτες, όπου χρησιμοποιούνται διαφορετικά υπερηχογραφικά κριτήρια για τη διάκριση των ασθενών με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Συνεπώς, μόνο το εύρημα μιας απολύτως φυσιολογικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας μπορεί να ορίσει με ασφάλεια ότι ο αιμοδυναμικά σταθερός ασθενής με ΠΕ είναι χαμηλού κινδύνου. Ακόμη, μέσω της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης μπορούν να αναγνωριστούν άλλα δύο σημεία τα οποία σχετίζονται με διπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς με ΠΕ: η παρουσία κινητών θρόμβων στις δεξιές κοιλότητες και η διαφυγή από δεξιά προς τα αριστερά (shunt) μέσω ενός βατού ωοειδούς τρήματος<sup>41,42</sup>.

Η παρουσία χρόνιων καρδιοαναπνευστικών παθήσεων δυσχεραίνει την αναγνώριση ειδικών υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων για την ΠΕ. Ωστόσο, ο συνδυασμός κάποιων ευρημάτων μπορεί να αυξήσει τη θετική προγνωστική αξία του υπερηχοκαρδιογραφήματος για την ΠΕ, ακόμη και παρουσία άλλων νοσημάτων (Εικόνα 6). Πιο συγκεκριμένα, το σημείο «60/60» είναι ενδεικτικό ενός διαταραγμένου προτύπου εξώθησης της δεξιάς κοιλίας και είναι ο συνδυασμός επιταχυνόμενης πνευμονικής εξώθησης <60ms με μέγιστη συστολική κλίση πίεσης τριχλώχινος βαλβίδας <60mmHg. Ένα άλλο εύρημα το οποίο εγείρει τις υποψίες για ΠΕ είναι το σημείο McConnell, όπως προαναφέρθηκε. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα συναντώνται μόνο στο 12% και στο 20% των ασθενών με ΠΕ, αντίστοιχα<sup>43</sup> και η εύρεση αυτών δεν αποκλείει άλλες διαγνώσεις, όπως την πνευμονική υπέρταση<sup>44</sup>. Ακόμη, η εύρεση υπερηχοκαρδιογραφικών σημείων υπερφόρτωσης της δεξιάς κοιλίας βοηθάει στη διαφορική διάγνωση της ΠΕ από το έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας που συνοδεύεται από υποκινησία ή ακινησία του ελεύθερου τοιχώματος που μπορεί να προσομοιάζει με το σημείο McConnell<sup>45</sup>. Ένας ακόμη δείκτης χρήσιμος στη μελέτη της συστολικής λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με ΠΕ είναι ο δείκτης TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), με τον οποίο εκτιμάται η συστολική μετατόπιση

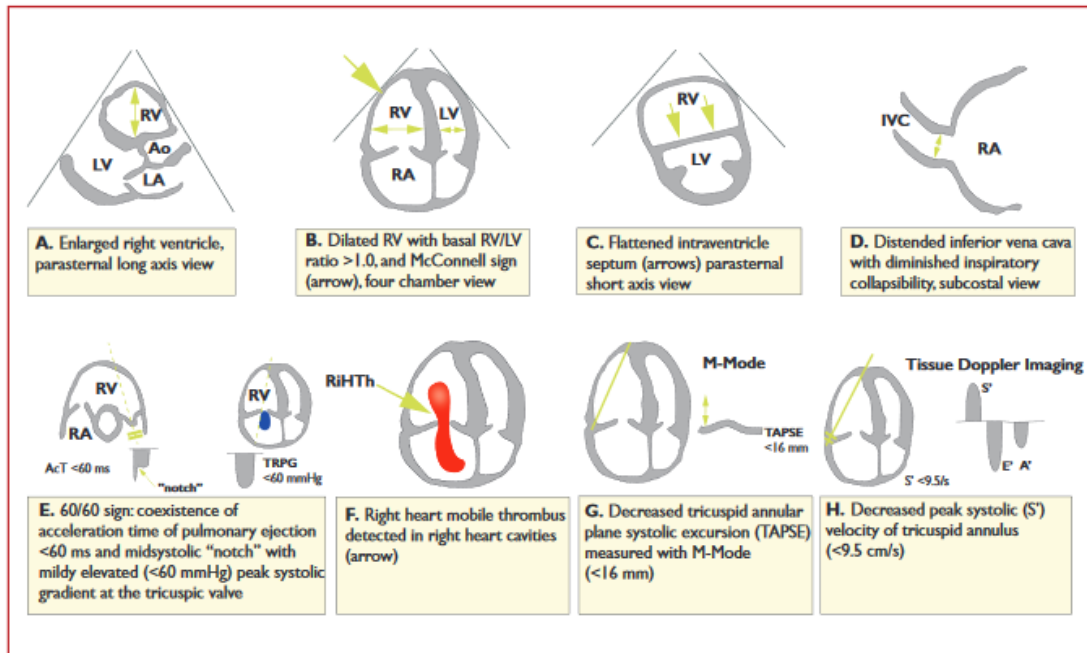
του πλάγιου τριγωνικού δακτυλίου κατά τον επιμήκη άξονα της δεξιάς κοιλίας και ο οποίος μπορεί να είναι ελαττωμένος σε ασθενείς με ΠΕ<sup>46</sup> (Εικόνα 7).

Όσον αφορά στην πρόγνωση, πλέον χρησιμοποιούνται ποικίλες παράμετροι, όπως η αιμοδυναμική σταθερότητα, τα σημεία και συμπτώματα, τα καρδιακά ένζυμα, καθώς και η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας βάσει απεικονιστικών ευρημάτων (υπερηχοκαρδιογραφία ή ΣΤΡΑ)<sup>47</sup>. Βάσει αιμοδυναμικών παραμέτρων οι ασθενείς μπορούν να ταξινομηθούν σε ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και φυσιολογική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, σε ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, σε ασθενείς με υπόταση χωρίς ευρήματα υποάρδευσης, και σε ασθενείς με υπόταση και ευρήματα καταπληξίας ή καρδιακή ανακοπή. Όσοι έχουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση αναμένεται να έχουν σχετικά χαμηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, ενώ η πρόγνωση στους ασθενείς με υπόταση είναι δυσμενέστερη. Περίπου στο 25% των ασθενών με ΠΕ, χωρίς σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας, ανευρίσκονται υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα δυσλειτουργίας δεξιάς κοιλίας. Από μελέτες σε ασθενείς με ΠΕ και φυσιολογική αρτηριακή πίεση, όπου αναζητήθηκαν υπερηχοκαρδιογραφικά σημεία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, βρέθηκε ότι στους ασθενείς με ευρήματα δυσλειτουργίας η θνησιμότητα κατά τη νοσηλεία κυμαίνονταν 4,5% συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας<sup>47,48</sup>. Από αντίστοιχη μελέτη προκύπτει ότι η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με ΠΕ και χωρίς σημεία αστάθειας, είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας θνησιμότητας, με τη θνησιμότητα κατά τις ακόλουθες 30 μέρες να φτάνει στο 17%<sup>49</sup>. Από τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα, αυτά που συχνότερα αναφέρονται ως δυσμενέστεροι προγνωστικοί παράμετροι είναι ο λόγος διαμέτρου RV/LV  $\geq 1.0$  και ο δείκτης TAPSE  $< 16$  mm<sup>50,51</sup>. Αυτή η αδρή ταξινόμηση βοηθάει στην έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας<sup>50</sup>. Ο συνδυασμός των παραπάνω κλινικών και απεικονιστικών παραμέτρων με τον εργαστηριακό έλεγχο διευκολύνει στην καλύτερη εκτίμηση του κινδύνου. Ο θετικός έλεγχος με τροπονίνη σε συνδυασμό με τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας βοηθούν στην περαιτέρω διαστρωμάτωση των ασθενών ενδιάμεσου κινδύνου, σε ασθενείς ενδιάμεσου-χαμηλού και ενδιάμεσου-υψηλού κινδύνου (Εικόνα 8), οι οποίοι παρόλο που είναι αιμοδυναμικά σταθεροί έχουν πιο δυσμενή πρόγνωση και θα μπορούσαν να επωφεληθούν από μια πιο μακροχρόνια θεραπεία<sup>40</sup>.



**Figure 4** Diagnostic algorithm for patients with suspected high-risk pulmonary embolism presenting with haemodynamic instability. CTPA = computed tomography pulmonary angiography; CUS = compression ultrasonography; DVT = deep vein thrombosis; LV = left ventricle; PE = pulmonary embolism; RV = right ventricle; TOE = transoesophageal echocardiography; TTE = transthoracic echocardiogram. <sup>a</sup>See Table 4 for definition of haemodynamic instability and high-risk PE. <sup>b</sup>Ancillary bedside imaging tests may include TOE, which may detect emboli in the pulmonary artery and its main branches; and bilateral venous CUS, which may confirm DVT and thus VTE. <sup>c</sup>In the emergency situation of suspected high-risk PE, this refers mainly to a RV/LV diameter ratio >1.0; the echocardiographic findings of RV dysfunction, and the corresponding cut-off levels, are graphically presented in Figure 3, and their prognostic value summarized in Supplementary Data Table 3. <sup>d</sup>Includes the cases in which the patient's condition is so critical that it only allows bedside diagnostic tests. In such cases, echocardiographic findings of RV dysfunction confirm high-risk PE and emergency reperfusion therapy is recommended

**Εικόνα 5.** Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια και με υποψία πνευμονικής εμβολής και η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας<sup>35</sup>.



**Figure 3** Graphic representation of transthoracic echocardiographic parameters in the assessment of right ventricular pressure overload.  $A'$  = peak late diastolic (during atrial contraction) velocity of tricuspid annulus by tissue Doppler imaging;  $AcT$  = right ventricular outflow Doppler acceleration time;  $Ao$  = aorta;  $E'$  = peak early diastolic velocity of tricuspid annulus by tissue Doppler imaging;  $IVC$  = inferior vena cava;  $LA$  = left atrium;  $LV$  = left ventricle;  $RA$  = right atrium;  $RiHTh$  = right heart thrombus (or thrombi);  $RV$  = right ventricle/ventricular;  $S'$  = peak systolic velocity of tricuspid annulus by tissue Doppler imaging;  $TAPSE$  = tricuspid annular plane systolic excursion;  $TRPG$  = tricuspid valve peak systolic gradient.

**Εικόνα 6.** Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα υπερφόρτωσης της δεξιάς κοιλίας<sup>35</sup>.

Parameter	n	Study design	Cut-off value	Study outcome <sup>a</sup>	OR or HR (95% CI)	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	NPV (%) (95% CI)	PPV (%) (95% CI)
TTE									
RV dysfunction	12 49	Meta-analysis <sup>5</sup>	Various criteria	All-cause mortality	2.4 (1.3–4.3)	74 (61–84)	54 (51–56)	98 (96–99)	8 (6–10)
RV/LV diameter ratio	78 2 <sup>b</sup>	Prospective cohort <sup>6</sup>	≤1.0	All-cause mortality	35.7 (3.4–381.0)	21 (10–39)	83 (80–86)	96 (94–97)	6 (2–11)
				PE-related mortality	8.9 (1.1–74.7)	50 (20–80)	83 (80–86)	99 (98–100)	4 (2–9)
	41 1 <sup>b</sup>	Prospective cohort <sup>7</sup>	≥1.0	PE-related mortality or rescue thrombolysis	3.9 (1.5–10.2)	61 (39–84)	73 (68–78)	97 (91–99)	13 (5–20)
TAPSE	78 2 <sup>b</sup>	Prospective cohort <sup>6</sup>	≤16 mm	All-cause mortality	2.4 (1.2–4.7)	34 (21–52)	82 (79–85)	96 (95–98)	8 (5–14)
				PE-related mortality	4.4 (1.3–15.3)	50 (24–76)	82 (79–84)	99 (98–100)	3 (1–8)
	41 1 <sup>b</sup>	Prospective cohort <sup>7</sup>	<16 mm	PE-related mortality or rescue thrombolysis	27.9 (6.2–124.6)	82 (59–100)	86 (81–90)	99 (98–100)	21 (9–33)
McConnell sign	41 1 <sup>b</sup>	Prospective cohort <sup>7</sup>	Present	PE-related mortality or rescue thrombolysis	3.6 (1.5–8.7)	45 (23–67)	82 (78–86)	97 (95–99)	12 (5–19)
Right heart thrombi	15 22 0	Meta-analysis <sup>8</sup>	Present	All-cause mortality	3.0 (2.2–4.1)	13 (11–16)	97 (96–97)	96 (95–96)	17 (14–20)
	12 95 5			PE-related mortality	4.8 (2.0–11.3)	26 (20–33)	97 (96–97)	99 (99–99)	10 (8–13)
CTPA									
RV/LV diameter ratio	43 95	Meta-analysis <sup>9</sup>	≥1.0	All-cause mortality	2.5 (1.8–3.5)	—	—	—	—
	26 98			PE-related mortality	5.0 (2.7–9.2)	—	—	—	—
RV/LV volume ratio	26 0	Prospective cohort <sup>10</sup>	>1.2	All-cause mortality	6.5 (1.8–23.8)	85 (64–95)	45 (39–51)	97 (92–99)	11 (7–18)
RA/LA volume ratio	63 6	Retrospective cohort <sup>11</sup>	>1.2	All-cause mortality	2.1 (1.3–3.4)	64 (54–74)	52 (48–56)	91 (87–93)	17 (13–21)
Contrast reflux into the IVC	16 49	Meta-analysis <sup>9</sup>	Present	All-cause mortality	2.2 (1.5–3.2)	—	—	—	—

Validation of the prognostic value and respective cut-off levels of specific imaging parameters in acute pulmonary embolism.

CI = confidence interval; CTPA = computed tomography pulmonary angiography; HR = hazard ratio; IVC = inferior vena cava; LA = left atrium/atrial; LV = left ventricle/ventricular; NPV = negative predictive value; OR = odds ratio; PE = pulmonary embolism; PPV = positive predictive value; RA = right atrium/atrial; RV = right ventricle/ventricular; TAPSE = tricuspid annulus plane systolic excursion; TTE = transthoracic echocardiography.

<sup>a</sup>During hospital stay or within the first 30 days after PE diagnosis.

<sup>b</sup>Normotensive patients with PE.

## Εικόνα 7. Προγνωστική αξία και cut-off levels απεικονιστικών εξετάσεων<sup>35</sup>.

**Table 8 Classification of pulmonary embolism severity and the risk of early (in-hospital or 30 day) death**

Early mortality risk		Indicators of risk			
		Haemodynamic Instability <sup>a</sup>	Clinical parameters of PE severity and/or comorbidity: PESI class III–V or sPESI $\geq$ I	RV dysfunction on TTE or CTPA <sup>b</sup>	Elevated cardiac troponin levels <sup>c</sup>
High		+	(+) <sup>d</sup>	+	(+)
Intermediate	Intermediate–high	-	+ <sup>e</sup>	+	+
	Intermediate–low	-	+ <sup>e</sup>	One (or none) positive	
Low		-	-	-	Assessment optional; If assessed, negative

© ESC 2019

BP = blood pressure; CTPA = computed tomography pulmonary angiography; H-FABP = heart-type fatty acid-binding protein; NT-proBNP = N-terminal pro B-type natriuretic peptide; PE = pulmonary embolism; PESI = Pulmonary Embolism Severity Index; RV = right ventricular; sPESI = simplified Pulmonary Embolism Severity Index; TTE = transthoracic echocardiogram.

<sup>a</sup>One of the following clinical presentations (Table 4): cardiac arrest, obstructive shock (systolic BP <90 mmHg or vasopressors required to achieve a BP  $\geq$ 90 mmHg despite an adequate filling status, in combination with end-organ hypoperfusion), or persistent hypotension (systolic BP <90 mmHg or a systolic BP drop  $\geq$ 40 mmHg for >15 min, not caused by new-onset arrhythmia, hypovolaemia, or sepsis).

<sup>b</sup>Prognostically relevant imaging (TTE or CTPA) findings in patients with acute PE, and the corresponding cut-off levels, are graphically presented in Figure 3, and their prognostic value is summarized in Supplementary Data Table 3.

<sup>c</sup>Elevation of further laboratory biomarkers, such as NT-proBNP  $\geq$ 600 ng/L, H-FABP  $\geq$ 6 ng/mL, or copeptin  $\geq$ 24 pmol/L, may provide additional prognostic information. These markers have been validated in cohort studies but they have not yet been used to guide treatment decisions in randomized controlled trials.

<sup>d</sup>Haemodynamic instability, combined with PE confirmation on CTPA and/or evidence of RV dysfunction on TTE, is sufficient to classify a patient into the high-risk PE category. In these cases, neither calculation of the PESI nor measurement of troponins or other cardiac biomarkers is necessary.

<sup>e</sup>Signs of RV dysfunction on TTE (or CTPA) or elevated cardiac biomarker levels may be present, despite a calculated PESI of I–II or an sPESI of 0.<sup>234</sup> Until the implications of such discrepancies for the management of PE are fully understood, these patients should be classified into the intermediate-risk category.

**Εικόνα 8.** Σταδιοποίηση του κινδύνου θνησιμότητας<sup>35</sup>.

#### 1.4 Το ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τη χρήση της υπερηχογραφίας στην πνευμονική εμβολή

Οι περισσότερες συστηματικές ανασκοπήσεις σχετικά με τη διάγνωση της ΠΕ δεν έχουν επικεντρωθεί στη χρήση του υπερηχοκαρδιογραφήματος. Από μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του 2005, όπου γίνεται σύγκριση των διαγνωστικών μεθόδων και της διαγνωστικής ακρίβειας αυτών σε ασθενείς με διαστρωμάτωση της πιθανότητας ΠΕ (μικρή, μέτρια και μεγάλη), γίνεται αναφορά και στη διαγνωστική χρήση του υπερηχογραφήματος καρδιάς για τη διάγνωση της ΠΕ σε δύο μόνο μελέτες<sup>36</sup>. Από αυτή τη μελέτη προκύπτει ότι υπάρχει μεγάλη διακύμανση μεταξύ των μελετών της μετα-ανάλυσης στη διαγνωστική ακρίβεια των διαγνωστικών εξετάσεων για ΠΕ και προκύπτει μια ασάφεια ως προς την καταλληλότητα της χρήσης τους ανάλογα με το κλινικό πλαίσιο. Επιπλέον, μόνο η spiral αξονική τομογραφία, το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης του πνεύμονα, η μαγνητική αγγειογραφία πνευμονικών αγγείων και ο εργαστηριακός



έλεγχος για D-dimer έχουν υψηλότερη αρνητική προβλεπτική αξία και μπορούν να αποκλείσουν την πνευμονική εμβολή ακόμη και στους ασθενείς με μικρή κλινική πιθανότητα ΠΕ. Αντιθέτως, το υπερηχοκαρδιογράφημα και το υπερηχογράφημα κάτω άκρων φαίνεται ότι δεν μπορούν να αποκλείσουν την πνευμονική εμβολή στις περιπτώσεις μικρής κλινικής υποψίας, παρά μόνο σε ασθενείς με μεγάλη πιθανότητα ΠΕ<sup>36</sup>. Ωστόσο, δεδομένου του ότι η χρήση του υπερηχοκαρδιογραφήματος στο τμήμα επειγόντων περιστατικών είναι πιο γρήγορη, ακίνδυνη και ανέξοδη και η τεχνολογία αυτού έχει βελτιωθεί, γίνεται διαρκής προσπάθεια μελέτης της καταλληλότητας και της διαγνωστικής ακρίβειας αυτής της εξέτασης. Από μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση του 2017, συνοψίστηκαν τα χαρακτηριστικά της διαθωρακικής υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης συγκριτικά με τις άλλες διαγνωστικές εξετάσεις αναφοράς (αξονική τομογραφία πνευμονικών αγγείων, σπινθηρογράφημα πνευμόνων αερισμού-αιμάτωσης και παρεμβατικές μέθοδοι) για τη διάγνωση της ΠΕ σε ενήλικες ασθενείς που προσέρχονται σε οποιαδήποτε υπηρεσία περίθαλψης (είτε εξωτερικά ιατρεία, είτε τμήμα επειγόντων περιστατικών) με συμπτωματολογία ή σημεία που εγείρουν υποψία ΠΕ. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η υπερηχοκαρδιογραφία έχει υψηλή ειδικότητα στη διάγνωση ΠΕ σε ασθενείς με ύποπτη κλινική εικόνα, καθιστώντας την μια χρήσιμη εξέταση σε χώρους εντατικής θεραπείας και σε περιπτώσεις που ο ασθενής δεν μπορεί να μετακινηθεί ή να υποβληθεί σε άλλες επιβεβαιωτικές εξετάσεις<sup>52</sup>. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι θα πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω εάν συνδυάζοντας την υπερηχοκαρδιογραφία με άλλες διαγνωστικές μεθόδους, όπως υπερηχογράφημα πνεύμονος και εν τω βάθει φλεβών, βελτιώνεται η διαγνωστική ακρίβεια.

Ακόμη, γίνεται αναφορά και στη χρησιμότητα αυτής της εξέτασης ως προγνωστικός δείκτης για την εκτίμηση της βραχυπρόθεσμης θνησιμότητας σε ασθενείς με συμπτωματική ΠΕ και πιο συγκεκριμένα, συζητείται η δυνατότητα πρόβλεψης της θνησιμότητας των ασθενών με ΠΕ, με βάση την υπερηχοκαρδιογραφική διάγνωση της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Από μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση του 2014 στην οποία μελετήθηκαν αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς με οξεία ΠΕ, φαίνεται πως η εκτίμηση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας υπερηχοκαρδιογραφικά είναι αρκετά ειδική συγκριτικά με άλλα μέσα, όπως η αξονική τομογραφία, τα καρδιακά ένζυμα και το νατριουρητικό πεπτίδιο BNP, τα οποία μπορεί να επηρεαστούν από άλλες παθήσεις, όπως η χρόνια νεφρική νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια και νοσήματα του αναπνευστικού. Από την μετα-ανάλυση προκύπτει ότι οι ασθενείς με δυσλειτουργία

της δεξιάς κοιλίας είχαν 2.29 μεγαλύτερο κίνδυνο για θανατηφόρο σύμβαμα εντός των επόμενων ημερών (από την περίοδο της νοσηλείας μέχρι και 30 μέρες μετά την ΠΕ), συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας (OR 2.29, 95% CI 1.61-3.26). Επίσης, προτείνουν ότι αυτό το εύρημα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών με ΠΕ, ακόμη και σε ασθενείς που παραμένουν αιμοδυναμικά σταθεροί<sup>53</sup>.

Στο ειδικό μέρος αυτής της εργασίας θα πραγματοποιηθεί μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με στόχο τη διερεύνηση των εξελίξεων των τελευταίων ετών αναφορικά με τη συμβολή της υπερηχογραφικής μελέτης στην βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόγνωση του ασθενούς με πνευμονική εμβολή.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία**

#### **2.1 Στόχος μελέτης**

Για τη διαμόρφωση του ερευνητικού ερωτήματος χρησιμοποιήθηκε το ακρωνύμιο PICO (P: population-πληθυσμός, I: intervention- παρέμβαση, C: comparison (if applicable)- σύγκριση εφόσον είναι διαθέσιμη, O: outcome-έκβαση). Βάσει του ακρωνυμίου το ερευνητικό ερώτημα διαμορφώνεται ως εξής: Ποια είναι η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης (I) στη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόγνωση (O) των ασθενών με ΠΕ (P);

#### **2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού**

Για την αναζήτηση των δημοσιεύσεων ορίστηκαν ημερολογιακά κριτήρια αναζήτησης και έγινε αναζήτηση για τα τελευταία 5 έτη, δηλαδή από 01/01/2017 έως 01/01/2022 στην κάθε μηχανή αναζήτησης, στα Αγγλικά. Στην αναζήτηση εντάχθηκαν οι δημοσιεύσεις με πρωτογενή δεδομένα και εντάχθηκαν κλινικές δοκιμές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και μελέτες παρατήρησης.

Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά/ όροι MeSH (Medical Subject Headings): pulmonary embolism για την αναζήτηση της πάθησης που μελετάται, echocardiography ή transthoracic echocardiography για την αναζήτηση της εξέτασης ενδιαφέροντος και prognosis ή prognostic για τον περιορισμό της αναζήτησης στις μελέτες που εξετάζουν την πρόγνωση της πάθησης που μελετάται.

Από το συνδυασμό των όρων MeSH προέκυψε η παρακάτω πρόταση αναζήτησης, Boolean Search String (((pulmonary embolism) AND (echocardiography OR transthoracic echocardiography) AND (prognosis OR prognostic))), με την οποία πραγματοποιήθηκε η αναζήτηση στις μηχανές αναζήτησης.

## 2.3 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης (PRISMA)

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση για την πραγματοποίηση της οποίας ακολουθήθηκαν οι οδηγίες ακολουθώντας κατά PRISMA Statement<sup>54</sup>. Η αναζήτηση των δημοσιεύσεων πραγματοποιήθηκε στις παρακάτω μηχανές αναζήτησης επιστημονικών δημοσιεύσεων:

- MEDLINE (PubMed) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- WorldWideScience (<https://worldwidescience.org/>)
- PLOS/ Medicine (<https://plos.org/>)

## 2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Από το σύνολο των δημοσιεύσεων που προέκυψαν από τις μηχανές αναζήτησης, έγινε έλεγχος για παρουσία διπλών καταχωρίσεων και αφαιρέθηκαν 132 δημοσιεύσεις. Ακολούθως, έγινε ανάγνωση των τίτλων και περιλήψεων και αφαιρέθηκαν 496 δημοσιεύσεις. Η αφαίρεση των διπλών καταχωρίσεων και η ανασκόπηση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε χειροκίνητα. Στη συνέχεια έγινε εκ νέου ανάγνωση των περιλήψεων και του πλήρους κειμένου των δημοσιεύσεων και αφαιρέθηκαν οι δημοσιεύσεις που δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής που ορίστηκαν αρχικά κατά την αναζήτηση. Με αυτόν τον τρόπο αφαιρέθηκαν οι δημοσιεύσεις οι οποίες αφορούσαν μελέτες περιστατικών ή letter to the editor, δημοσιεύσεις που αφορούσαν ανασκοπήσεις/ μετα-αναλύσεις και δημοσιεύσεις που εστιάζουν στη θεραπεία και στη διάγνωση με τη χρήση υπερηχοκαρδιογραφίας. Όλα τα στάδια της αναζήτησης της βιβλιογραφίας, της ανασκόπησης των αποτελεσμάτων και της ανάλυσης πραγματοποιήθηκαν από έναν μελετητή. Ο τελικός αριθμός των αποτελεσμάτων-δημοσιεύσεων που εντάχθηκαν στη μελέτη είναι 10. (Πίνακας 1).

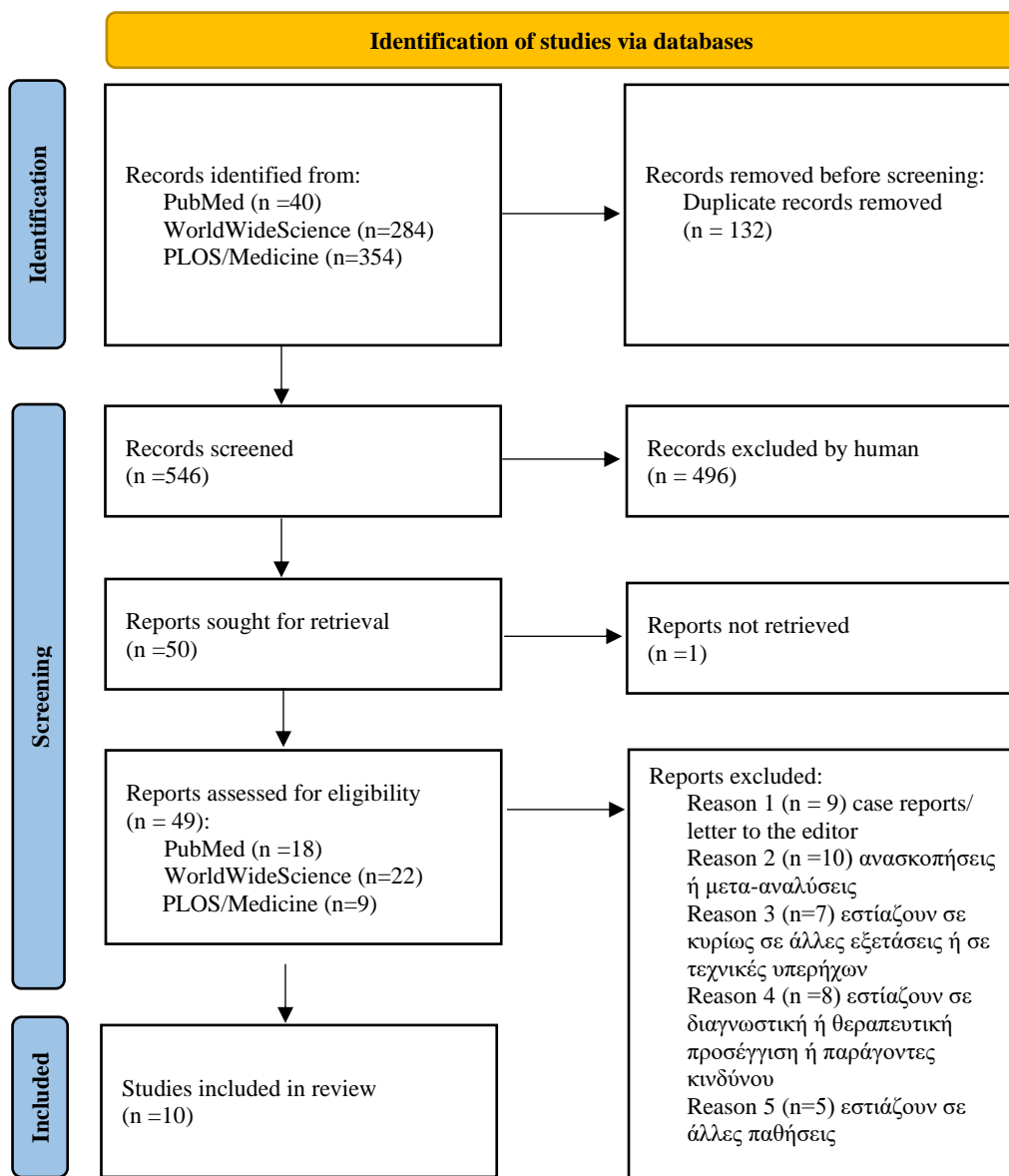
## 2.5 Ορισμοί

Στην ανασκόπηση εντάχθηκαν μελέτες στις οποίες η διάγνωση της ΠΕ είχε πραγματοποιηθεί με τις προτεινόμενες βάσει κατευθυντήριων οδηγιών μεθόδους. Σε κάθε μελέτη αναζητήθηκαν τα υπερηχογραφικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας.

## 2.6 Ανάλυση

Τα δεδομένα παρουσιάστηκαν βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών SWiM (Synthesis Without Meta-analysis), χωρίς να πραγματοποιηθεί μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων. Έγινε κριτική ανάγνωση των δημοσιεύσεων, η πληροφορία που εξήχθη από τις δημοσιεύσεις παρουσιάστηκε σε πίνακες και τα δεδομένα εκτιμήθηκαν αναφορικά με τα ερευνητικά ερωτήματα.

**Πίνακας 1.** Μεθοδολογία της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης. PRISMA flow chart<sup>55</sup>.



## Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

### 3.1 Επιλογή μελετών

Στην ανασκόπηση εντάχθηκαν 10 μελέτες, εκ των οποίων δύο ήταν post-hoc αναλύσεις μιας κλινικής δοκιμής και μιας προοπτικής μελέτης και οι υπόλοιπες 8 ήταν μελέτες παρατήρησης ( 6 μελέτες με προοπτικό σχεδιασμό και 2 με αναδρομικά δεδομένα). Δύο μελέτες ήταν πολυκεντρικές<sup>58,63</sup>. Συνολικά στις 10 μελέτες της ανασκόπησης συμπεριλήφθηκαν 2641 ασθενείς. Μόνο σε μια μελέτη δεν αναφέρονταν τα υπερηχογραφικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν<sup>58</sup> και σε μια χρησιμοποιήθηκαν ποιοτικά κριτήρια<sup>60</sup>. Από τις μελέτες της ανασκόπησης, στις 4 μελέτες γίνεται αναφορά στη χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας για τη μακροπρόθεσμη (άνω των 30 ημερών) πρόγνωση<sup>56,58,59,62</sup> των ασθενών με ΠΕ, σε 4 αξιολογείται η βραχυπρόθεσμη πρόγνωση<sup>61,63,65,66</sup> (εντός των 30 ημερών από τη διάγνωση), και σε δύο μελέτες δεν γίνεται σαφής αναφορά στο χρονικό πλαίσιο της παρακολούθησης<sup>60,64</sup>, αλλά θα περιγραφούν στις μελέτες που αναφέρονται στη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση καθώς στην πρώτη<sup>60</sup> η έκβαση που μελετάται είναι η νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας μετά την ΠΕ και η δεύτερη σχετίζεται με τον προσδιορισμό του κινδύνου θρόμβωσης<sup>64</sup>. Όλες οι μελέτες αναφέρονται σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με οξεία ΠΕ, χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου. Τα κύρια χαρακτηριστικά των μελετών που εντάχθηκαν σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση συνοψίζονται στον Πίνακα 2 και τα κύρια αποτελέσματα των μελετών συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 2.** Χαρακτηριστικά των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης.

Συγγραφείς Έτος/ Χώρα	Είδος μελέτης/ Δειγματοληψία	Αριθμός Ασθενών	Έκβαση/ Follow-up	Μετρήσεις ή υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια/ Μοντέλο υπερηχογράφου
Barco et al.,2019 <sup>56</sup> / Γαλλία	Post-hoc ανάλυση μελέτης PEITHO <sup>57</sup> / Τυχαιοποιημένη	219	Μακροχρόνιες διαταραχές μετά την πνευμονική εμβολή ή χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση /6 μήνες και 2 έτη μετά την ΠΕ ενδιάμεσου υψηλού κινδύνου	sPAP> 35 mmHg ή sPAP ≤ 35 mmHg με RVEDD> 30 mm ή RVEDD/LVEDD> 0.9 ή υποκινησία των ελεύθερων τοιχωμάτων της δεξιάς κοιλίας ή δύσπνοια (τάξη II, III ή IV NYHA)/ Δεν αναφέρεται το μοντέλο του υπερηχογράφου

Bledsoe et al., 2018 <sup>58</sup> / ΗΠΑ	Προοπτική πολυκεντρική μελέτη κοόρτης/ Διαδοχική	200	Συνολική θνησιμότητα από σχετιζόμενα με ΠΕ συμβάματα, υποτροπή συμπτ. ΦΘΕΝ ή αιμορραγία και ικανοποίηση ασθενών/ 90 μέρες μετά την οξεία ΠΕ χαμηλού κινδύνου	Δεν γίνεται αναφορά στα υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια καθορισμού της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς με απουσία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας/ Δεν αναφέρεται το μοντέλο του υπερηχογράφου
Bosevski et al., 2018 <sup>59</sup> / Δ. Βόρειας Μακεδονίας	Προοπτική μελέτη κοόρτης/ Διαδοχική	84	Διάρκεια νοσηλείας, διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής, πιθανότητα υποτροπής της ΠΕ ή εκδήλωσης αιμορραγίας/6,7 μήνες μετά το συμπτωματικό επεισόδιο ΠΕ με ή χωρίς ΕΒΦΘ	Διάμετρος της δεξιάς κοιλίας Συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας/ Δεν αναφέρεται το μοντέλο του υπερηχογράφου
Cho et al., 2020 <sup>60</sup> / Κορέα	Αναδρομική μελέτη κοόρτης/ Διαδοχική	229	Προγνωστική αξία ευρημάτων δυσλειτουργίας της RV για νοσηλεία στη ΜΕΘ, ασθενών με ΠΕ/Δεν αναφέρεται ο χρόνος follow-up	Υποκινησία ή ακινησία του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας/ Vivid E9 ή Vivid 7 (GEVinged UltrasoundAS, Horten, Norway)
Kurnicka et al., 2020 <sup>61</sup> / Πολωνία	Προοπτική μελέτη παρατήρησης/ Διαδοχική	139	Θνησιμότητα ή ανάγκη για επείγουσα θρομβόλυση μετά από ΠΕ σε συμπτωματικούς και αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς / 30 ημέρες	LV4C, RV4C, TAPSE, TV S', AcT της πνευμονικής βαλβίδας, LVEF, TRPG, IVC/ Philips iE33 (Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts) και Philips Epiq 7 (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands)

Kokalj et al., 2021 <sup>62</sup> / Σλοβενία	Προοπτική μελέτη παρατήρησης / Διαδοχική	615	Προγνωστική αξία της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας μετά από ΠΕ σε νοσηλευθέντες ασθενείς (χαμηλού και μέτριου-χαμηλού και μέτριου-υψηλού κινδύνου), στη θνησιμότητα/ μέση περίοδος 1068 ημερών	Διάταση της δεξιάς κοιλίας, TAPSE, συστολική ταχύτητα παλινδρόμηση τριγλώχινας/ GE Vivid 7 Ultrasound Machine
Pruszczyk et al., 2020 <sup>63</sup> / Πολυκεντρική μελέτη στην Πολωνία και Γερμανία	Post-hoc ανάλυση προοπτικής μελέτης κοόρτης/ Διαδοχική	490	Προγνωστική αξία των δεικτών στην πρόγνωση (θνησιμότητας, αιμοδυναμική αποσταθεροποίηση ή ανάγκη θρομβόλυσης διάσωσης) σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ΠΕ/ 30 μέρες	Λόγος διαμέτρου RV/LV >1 με TAPSE <16mm/ Δεν αναφέρεται το μοντέλο του υπερηχογράφου
Janion-Sadowska et al., 2021 <sup>64</sup> / Πολωνία	Προοπτική μελέτη κοόρτης/ Διαδοχική	121	Συσχέτιση υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων της δεξιάς κοιλίας με δείκτες προθρομβωτικής κατάστασης σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με οξεία ΠΕ/ δεν αναφέρεται	RVOT PLAX, RVOT PSAX, TAPSE/ General Electric Vivid E6
Lee et al., 2019 <sup>65</sup> / Κορέα	Προοπτική μελέτη παρατήρησης / Διαδοχική	144	Συσχέτιση υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων της δεξιάς κοιλίας με	RV δείκτης (RIMP), ο RV fractional area change (FAC), ο δείκτης TAPSE, ο δείκτης TV S' και η αντίσταση του



			ενδονοσοκομειακά συμβάματα (θάνατο, θρομβόλυση, εμβολεκτομή, ινότροπα) σε ασθενείς με μη μαζική ΠΕ/ 1 εβδομάδα	τοιχώματος της πνευμονικής (PVR), speckle-tracking ανάλυση/ GE Vivid E9 και EchoPAC (PC version 201, Horten, Norway) για τη speckle-tracking ανάλυση
Ciurzyński et al., 2018 <sup>66</sup> / Πολωνία	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης/ Διαδοχική	400	Συσχέτιση υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων με δυσμενή κλινική έκβαση (θάνατος σχετιζόμενος με την ΠΕ ή/και θρομβόλυση) σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου/ 30 ημέρες	TAPSE, TRPG, λόγος TRPG/TAPSE/ Philips iE 33 machine (Philips Medical System, USA)

### 3.2 Σύνοψη αποτελεσμάτων

#### 3.2.1 Η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας στην πρόγνωση μετά τον πρώτο μήνα από τη διάγνωση ΠΕ

Ενώ, οι περισσότερες μελέτες επικεντρώνονται στο βραχυπρόθεσμο προγνωστικό ρόλο των αιμοδυναμικών αλλαγών της δεξιάς κοιλίας στην ΠΕ, τα δυσμενή σημεία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας παραμένουν και στη μετα-οξεία φάση, υποδηλώνοντας ενδεχομένως δυσμενείς μακροπρόθεσμες κλινικές συνέπειες. Από μια post-hoc μελέτη διερευνήθηκε η μακροχρόνια κλινική και αιμοδυναμική πορεία 219 επιζώντων οξείας ΠΕ ενδιάμεσου κινδύνου οι οποίοι παρουσίαζαν σημεία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας RV (διεγνωσμένη υπερηχοκαρδιογραφικά ή μέσω CT) και θετικά καρδιακά ένζυμα (troponin I ή T) και οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη PEITHO<sup>56,57</sup>. Στη μελέτη PEITHO, συμμετείχαν 1.006 ασθενείς με οξεία ΠΕ ενδιάμεσου υψηλού κινδύνου από τον Νοέμβριο 2007 έως τον Ιούλιο 2012. Σε αυτή τη μελέτη η περίοδος παρακολούθησης επεκτάθηκε στα δύο έτη και οι επιβιώσαντες από αυτή την μελέτη οι οποίοι

είχαν υπερηχογραφικό έλεγχο στους 6 μήνες και στα 2 χρόνια εντάχθηκαν στην προαναφερόμενη post-hoc ανάλυση. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών που εντάχθηκαν στην post-hoc ανάλυση ήταν 37 μήνες. Στόχος αυτής της ανάλυσης ήταν να εκτιμηθεί αν η εύρεση παθολογικών υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων στην μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών σχετίζεται με την εκδήλωση μακροχρόνιων επιπλοκών της ΠΕ, όπως η χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση ή βλάβες μετά την ΠΕ. Στη μελέτη γίνεται αναφορά στις υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν για το follow-up των ασθενών. Χρησιμοποιήθηκαν ποσοτικές ή ποιοτικές παράμετροι, όπως: sPAP > 35mmHg (vs  $\leq$  35mmHg) ή μέγιστη ταχύτητα παλινδρόμησης εκ της τριγλώχινος κατά τη συστολή > 2,6 m/s (vs  $\leq$  2,6m/s), RVEDD > 30mm (vs  $\leq$  30mm), RVEDD/LVEDD > 0,9 (vs  $\leq$  0,9) και η υποκινησία των ελεύθερων τοιχωμάτων της δεξιάς κοιλίας. Για τη διάγνωση της χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης ή των βλαβών μετά την ΠΕ χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός της sPAP > 35mmHg, ή sPAP  $\leq$  35mmHg με RVEDD > 30 mm ή RVEDD/LVEDD > 0.9 ή την υποκινησία των ελεύθερων τοιχωμάτων της δεξιάς κοιλίας ή τη δύσπνοια κατά την κόπωση (τάξη II, III ή IV κατά NYHA). Οι συμμετέχοντες στην ανάλυση είχαν ήδη τυχαιοποιηθεί κατά τη διάρκεια της μελέτης PEITHO και από τους 219 ασθενείς, οι 112 είχαν λάβει τενεκτεπλάση και οι 107 placebo (αντιπηκτική αγωγή). Η ανάλυση αποκάλυψε την παρουσία μακροχρόνιων διαταραχών μετά την πνευμονική εμβολή ή χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης στο 13,2% των ασθενών, δηλαδή στον έναν στους επτά ασθενείς μετά από οξεία ΠΕ ενδιάμεσου κινδύνου. Αυτά τα ευρήματα δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (τενεκτεπλάσης vs placebo). Με την παλίνδρομη ανάλυση των δεδομένων, διαφάνηκε ότι η παρουσία μη φυσιολογικών υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων στην «πρώιμη» φάση (6 μήνες) μετά την οξεία ΠΕ, μπορεί να προβλέψει τον αυξημένο κίνδυνο επίμονων ή προοδευτικών συμπτωμάτων και δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας σε μεταγενέστερη φάση. Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν τη χρησιμότητα της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης ως εργαλείο πρόβλεψης των όψιμων επιπλοκών της ΠΕ. Στους περιορισμούς αυτής της μελέτης αναφέρονται, ο αποκλεισμός των ασθενών με ατελή δεδομένα από την παρακολούθηση και το γεγονός ότι κάποιοι ασθενείς μπορεί να παρουσίαζαν ήδη ευρήματα πνευμονικής υπέρτασης κατά την ένταξή τους στη μελέτη PEITHO.

Σε μια πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε πέντε Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών στις ΗΠΑ από Ιανουάριο 2013 έως τον Οκτώβριο 2016, εντάχθηκαν 200 ασθενείς με διαδοχική δειγματοληψία, οι οποίοι διαγνώστηκαν με ΠΕ με CTPA ή VQ (αερισμού-αιμάτωσης) scan και

σταδιοποιήθηκαν με χαμηλό κίνδυνο βάσει PESI score < 86 (το οποίο αντιστοιχεί σε τάξης I-II στο σύστημα ταξινόμησης PESI)<sup>58</sup>. Οι ασθενείς παρέμειναν για 12-24 ώρες παρακολούθησης και ολοκλήρωναν τον εργαστηριακό έλεγχο στον οποίο συμπεριλαμβάνονταν και το υπερηχοκαρδιογράφημα και η συμπιεστική υπερηχογραφία των φλεβών των κάτω άκρων καθώς και των άνω άκρων σε περίπτωση ύποπτης συμπτωματολογίας. Μετά από την παρακολούθηση, εφόσον οι ασθενείς δεν παρουσίαζαν σημεία αποσταθεροποίησης, συνέχιζαν τη θεραπεία στο σπίτι, έχοντας εκτιμηθεί και από ειδικό στις θρομβώσεις και έχοντας λάβει και οδηγίες από τον κλινικό φαρμακοποιό. Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η δυνατότητα θεραπείας των ασθενών με οξεία ΠΕ και χαμηλό κίνδυνο σε εξωτερική βάση, με την προϋπόθεση της ολοκλήρωσης του εργαστηριακού ελέγχου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και εφόσον απουσίαζαν υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Η μέση ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη είναι 44 έτη και ήταν παρούσα ενεργός κακοήθεια μόνο στο 1%. Στις 90 μέρες μετά τη διάγνωση ο κίνδυνος συνολικής θνησιμότητας από υποτροπή συμπτωματικής ΘΕΝ ή αιμορραγία ήταν στο 0,5% (95% CI 0,02%-2,36%). Δεν απεβίωσαν ασθενείς και δεν παρουσιάστηκαν επεισόδια ΕΒΦΘ και μόνο ένας ασθενής παρουσίασε αιμορραγική διάθεση μετά από τραυματισμό. Το 91% των ασθενών ήταν ικανοποιημένο με την αντιμετώπιση και το 89% θα ήθελε να αντιμετωπιστεί με το ίδιο πρωτόκολλο σε περίπτωση επόμενου επεισοδίου ΠΕ. Σε αυτή τη μελέτη εκτιμήθηκε η δυνατότητα εφαρμογής αυτού του πρωτοκόλλου εξωτερικής αντιμετώπισης των ασθενών, το οποίο προσομοιάζει το πρωτόκολλο που ακολουθείται και στην ΕΒΦΘ και οι συγγραφείς τονίζουν ότι τα αποτελέσματά τους συμβαδίζουν με αυτά αντίστοιχων μελετών. Στους περιορισμούς της μελέτης αναφέρουν τη δειγματοληψία, η οποία δεν ήταν τυχαιοποιημένη και το γεγονός ότι για να θεωρηθεί ο ασθενής υποψήφιος για εξωτερική παρακολούθηση χρησιμοποιήθηκαν εκτός του PESI score, ο εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος και η παρακολούθηση τουλάχιστον 12 ωρών. Ακόμη, αναφέρουν ότι το γεγονός ότι από τη μελέτη εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και ευρήματα εγγύς ΕΒΦΘ, μειώνει τον αριθμό των ασθενών που μπορούν να αντιμετωπιστούν σε εξωτερική βάση, αλλά μπορεί να συνέβαλε στο χαμηλό ποσοστό δυσμενών εκβάσεων που παρατηρήθηκαν. Συνεπώς, συστήνουν την ανάγκη μελλοντικής μελέτης για τον εντοπισμό των ασθενών, υποψήφιων για αντιμετώπιση σε εξωτερική βάση. Σε αυτή τη μελέτη έμμεσα αναδεικνύεται η χρησιμότητα της υπερηχοκαρδιογραφίας στη σταδιοποίηση του κινδύνου σε ασθενείς με οξεία ΠΕ.

Σε μια άλλη μελέτη, στόχος είναι ο καθορισμός των παραγόντων πρόβλεψης της μακροπρόθεσμης και βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης των ασθενών με ΠΕ. Επιλέχθηκαν 84 ασθενείς από το εθνικό μητρώο ΦΘΕΝ της Δ. Βόρειας Μακεδονίας<sup>59</sup>. Στη μελέτη εντάχθηκαν με διαδοχική δειγματοληψία ασθενείς με συμπτωματική ΠΕ με ή χωρίς ΕΒΦΘ. Η ΠΕ διαγιγνώσκονταν με CT και η ΕΒΦΘ με συμπιεστική υπερηχογραφία των φλεβών. Η περίοδος παρακολούθησης των ασθενών ήταν για 6,7 μήνες στα εξωτερικά ιατρεία και κατά τη διάρκεια της κάθε επίσκεψης αξιολογούνταν τυχόν σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν υποτροπές ΠΕ ή αιμορραγία και επιπλοκές και πραγματοποιούνταν εργαστηριακός έλεγχος. Στη συνέχεια αναλύθηκε η σχέση των υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων (διάμετρος της δεξιάς κοιλίας, η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας), των επιπέδων των d-dimer, της παρουσίας συμπτωματολογίας, των δημογραφικών και εργαστηριακών δεδομένων με τη διάρκεια της νοσηλείας και τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής με την πιθανότητα υποτροπής της ΠΕ ή εκδήλωσης αιμορραγικής διάθεσης. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 60 έτη, με μέσο αριθμό συννοσηροτήτων  $2,4 \pm 0,7$ . Κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη, η μέση διάμετρος της δεξιάς κοιλίας ήταν 37,5 mm, η μέση τιμή της συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας τα  $68 \pm 23$  mmHg και τα d-dimer  $2654,5 \pm 420,3$  ng/mL. Από την πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης, προκύπτει ότι τα επίπεδα d-dimer είναι προγνωστικός παράγοντας για τη διάρκεια της νοσηλείας ( $\beta=,25$ ,  $p=,05$ ) και η διάμετρος της δεξιάς κοιλίας αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο για την συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής ( $\beta=,29$ ,  $p=,05$ ) άνω των 6 μηνών. Επίσης οι παράμετροι αυτοί επηρεάζουν ανεξάρτητα πρόγνωση 6μήνου των ασθενών με ΠΕ. Οι συγγραφείς αναφέρουν στους περιορισμούς της μελέτης, την έλλειψη κοινής θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών όσον αφορά στη διάρκεια της θεραπείας. Επίσης από την ανάλυση της μελέτης δεν προκύπτουν στοιχεία αναφορικά με το είδος των συννοσηροτήτων των ασθενών, των προηγούμενων υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων και δεν γίνεται αναφορά στη σταδιοποίηση του κινδύνου της ΠΕ.

Τέλος, σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης αξιολογήθηκε η μακροπρόθεσμη προγνωστική αξία (στη θνησιμότητα) των ηχοκαρδιογραφικών σημείων δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας μετά από οξεία ΠΕ και πριν από το εξιτήριο από το νοσοκομείο, σε ασθενείς με ΠΕ<sup>62</sup>. Στη μελέτη εντάχθηκαν με διαδοχική δειγματοληψία 615 ασθενείς που εισήχθησαν σε νοσοκομείο της Σλοβενίας με οξεία ΠΕ χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια με χαμηλό ή ενδιάμεσο κίνδυνο, από τον Ιανουάριο 2010 μέχρι τον Σεπτέμβριο 2015. Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε

πριν το εξιτήριο, με GE Vivid 7 Ultrasound Machine. Η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας ορίστηκε ως η παρουσία ενός από τα παρακάτω κριτήρια: διάτασης της δεξιάς κοιλίας, διάτασης του δεξιού κόλπου ( $RA \geq 18\text{cm}^2$ ), TAPSE  $< 18\text{mm}$  ή συστολική ταχύτητα παλινδρόμησης τριγλώχινος  $\geq 2,7\text{m/s}$ . Η θνησιμότητα των ασθενών εκτιμήθηκε από τα εθνικά μητρώα καταγραφής. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν  $64 \pm 18$  έτη, οι 154 ήταν ενδιάμεσου-υψηλού κινδύνου, οι 342 ενδιάμεσου-χαμηλού κινδύνου και οι 119 χαμηλού κινδύνου. Οι ασθενείς που απεβίωσαν ήταν κατά μέσο όρο μεγαλύτεροι σε ηλικία ( $p < ,001$ ), είχαν σχεδόν τριπλάσιας διάρκειας νοσηλείας ( $p < ,001$ ), είχαν χαμηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση ( $p = ,016$ ) και υψηλότερο καρδιακό ρυθμό στην ηρεμία ( $p = ,002$ ), χειρότερο κορεσμό οξυγόνου αρτηριακού αίματος ( $p = ,001$ ), υψηλότερα επίπεδα NT-proBNP ( $p = ,011$ ) και τροπονίνης I ( $p < ,001$ ) και σημαντικά υψηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων ( $p < ,001$ ) και κακοηθειών ( $p < ,001$ ). Ο μέσος χρόνος από τη στιγμή της διάγνωσης μέχρι τη διενέργεια του υπερηχοκαρδιογραφήματος εξόδου ήταν 10 ημέρες. Κατά τη διάρκεια ενός μέσου χρόνου παρακολούθησης της θνησιμότητας 1068 ημερών (περίπου 3 έτη), 88 ασθενείς απεβίωσαν εκ των οποίων οι 10 απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Ο επιπολασμός της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας ήταν υψηλότερος στους ασθενείς που απεβίωσαν (53,4 vs. 41,3%,  $p = 0,024$ ) και αυτοί οι ασθενείς είχαν μικρότερο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) και το τοίχωμα της αριστερής κοιλίας ήταν παχύτερο. Ο μοναδικός δείκτης ο οποίος συσχετίστηκε ανεξάρτητα με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας, 1,73 φορές περισσότερο, ήταν η συστολική ταχύτητα παλινδρόμησης τριγλώχινος για κάθε αύξηση κατά 1 m/s ( $p = ,037$ ). Στους περιορισμούς της μελέτης συμπεριλαμβάνονται, ο αποκλεισμός από τη μελέτη των ασθενών με υψηλό κίνδυνο και των ασθενών χαμηλού κινδύνου που δεν έχριζαν νοσηλείας, η συμπερίληψη ασθενών μόνο από μια μονάδα υγείας και η πιθανή ύπαρξη bias κατά την ένταξη των ασθενών λόγω του σχεδιασμού της μελέτης.

### **3.2.2 Η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας στην πρόγνωση εντός του πρώτου μήνα από τη διάγνωση ΠΕ**

Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, εκτιμήθηκε η προγνωστική αξία της ταχύτητας συστολικής κίνησης του τριγλωχινικού δακτυλίου (TV S') συγκριτικά με την πρόσθια συστολική κίνηση του τριγλωχινικού δακτυλίου (TAPSE), η οποία είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ΠΕ<sup>61</sup>. Στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της δυνατότητας χρήσης αυτών των μετρήσεων στην πρόγνωση της θνησιμότητας των

αιμοδυναμικά σταθερών ασθενών με ΠΕ ή της ανάγκης θρομβόλυσης σε περίπτωση αποσταθεροποίησης, εντός 30 ημερών. Στη μελέτη εντάχθηκαν 139 αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς με συμπτωματική ΠΕ, με διαδοχική δειγματοληψία, οι οποίοι προσήλθαν στη μονάδα υγείας της μελέτης. Η διάγνωση της ΠΕ πραγματοποιήθηκε με CTPA και κατά την εισαγωγή πραγματοποιήθηκε υπερηχοκαρδιογράφημα σε όλους τους συμμετέχοντες. Για την εκτίμηση της δεξιάς κοιλίας χρησιμοποιήθηκαν οι υπερηχοκαρδιογράφοι Philips iE33 (Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts) και Philips Epiq 7 (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands). Οι διάμετροι της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας μετρήθηκαν στην τομή της κορυφής των τεσσάρων κοιλοτήτων (LV4C, RV4C, αντίστοιχα) στο επίπεδο των άκρων των γλωχίνων της μιτροειδούς και της τριγλώχινας βαλβίδας στο τέλος της διαστολής. Αξιολογήθηκε η παρουσία του σημείου McConnell, αξιολογήθηκε και η μέτρηση TAPSE η οποία έγινε με M-mode στην κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων. Η TV S' μετρήθηκε χρησιμοποιώντας ιστικό Doppler. Επίσης, εκτιμήθηκε ο χρόνος επιτάχυνσης (AcT) εξώθησης στην πνευμονική βαλβίδα, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF), το TRPG (Tricuspid regurgitation peak systolic gradient) και η κάτω κοίλη φλέβα (IVC) στο τέλος της εκπνοής. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν  $56,4 \pm 19,5$  years και είχαν κατά μέσο όρο 9 συννοσηρότητες. Από τους συμμετέχοντες, 7 παρουσίασαν σημεία αστάθειας ή επιπλεγμένη κλινική εικόνα και 6 από αυτούς υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση. Οι ασθενείς με επιπλεγμένη εικόνα παρουσίασαν πιο έντονα υπερηχοκαρδιογραφικά σημεία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Οι μέσες τιμές του TAPSE και του TV S' και του AcT ήταν σημαντικά χαμηλότερες (στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα), ενώ τα TRPG και IVC ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών με επιπλεγμένη εικόνα σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς σημεία αστάθειας. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια ή επιπλοκές, οι μέσες τιμές των AcT, TRPG, TAPSE, TV S', IVC ήταν  $61,3 \pm 14,6$ ms,  $46,5 \pm 7,2$ mmHg,  $14 \pm 4$ mm,  $10,2$  (6,3–12,3)cm/s και  $19,2 \pm 4,0$ mm αντίστοιχα, ενώ στην ομάδα των αιμοδυναμικά σταθερών ασθενών οι τιμές ήταν  $81$  (42–165)ms,  $32$  (15–57)mmHg,  $21 \pm 5$ mm,  $13,9$  (6,6–25,7)cm/s,  $14$  (5–30)mm αντίστοιχα. Από το μοντέλο παλίνδρομης ανάλυσης προέκυψε ότι οι μετρήσεις TAPSE και TV S' είχαν μεγαλύτερη σχέση με χειρότερη κλινική έκβαση, με hazard risk 0,77 ( $p < ,001$ ) και 0,71 ( $p = ,03$ ) αντίστοιχα. Υπολογίστηκαν η ειδικότητα, η ευαισθησία, η αρνητική και θετική προγνωστική αξία των μετρήσεων TAPSE  $\leq 18$ mm και TV S'  $\leq 12,3$ cm/s στην πρόβλεψη μιας αρνητικής έκβασης. Για το TAPSE η ευαισθησία ήταν 100%, η ειδικότητα 68%, η αρνητική προγνωστική αξία 100% και

η θετική προγνωστική αξία 16%, ενώ για την TV S' η ευαισθησία ήταν 86%, η ειδικότητα 60%, η αρνητική προγνωστική αξία 99% και η θετική προγνωστική αξία 10%. Από το μοντέλο πολλαπλής παλίνδρομης ανάλυσης, προέκυψε ότι το βέλτιστο μοντέλο πρόβλεψης περιελάμβανε την μέτρηση TAPSE και τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) (για τη ΣΑΠ το HR= 0,89,  $p < ,001$  και για την TAPSE το HR= 0,67,  $p < ,03$ ). Ακόμη, οι ασθενείς με ΠΕ με TAPSE  $\geq 18$ mm είχαν πολύ πιο ευνοϊκή πρόγνωση από τους ασθενείς με TAPSE  $< 18$ mm ( $p < ,01$ ), ενώ η ανάλυση της TV S' είχε μόνο οριακή στατιστική σημασία. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η μέτρηση TV S' είναι κατώτερη από τη μέτρηση TAPSE για την πρόβλεψη της δυσμενούς πρόγνωσης των ασθενών με οξεία ΠΕ εντός 30 ημερών. Στους περιορισμούς της μελέτης αναφέρουν το μικρό δείγμα ασθενών, τη λήψη δεδομένων μόνο από μια μονάδα υγείας και το γεγονός ότι οι μετρήσεις με Doppler εξαρτώνται από τη γωνία λήψης τους.

Αν και είναι γενικά αποδεκτό ότι η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (RVD) έχει προγνωστική αξία σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με οξεία ΠΕ, δεν υπάρχει γενικά αποδεκτός ορισμός της RVD. Από μια post-hoc ανάλυση δεδομένων από μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης, συγκρίθηκε η προγνωστική αξία των ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων 490 αιμοδυναμικά σταθερών ασθενών με ΠΕ από τρία διαγνωστικά κέντρα στην Πολωνία και Γερμανία<sup>63</sup>. Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε εντός 48-72 ωρών από τη διάγνωση. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν  $64 \pm 18$  έτη. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 31 ασθενείς παρουσίασαν δυσμενή έκβαση (θάνατο, αιμοδυναμική αποσταθεροποίηση ή θρομβόλυση). Οι ασθενείς που είχαν δυσμενή έκβαση είχαν σημαντικά χαμηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με εκείνους με σταθερή κλινική πορεία ( $p = ,003$ ). Οι ασθενείς με δυσμενή έκβαση παρουσίασαν υψηλότερο λόγο διαμέτρου RV/LV (1.2 vs 0,9,  $p < ,001$ ) και χαμηλότερο TAPSE (16 vs 21mm,  $p < ,001$ ) συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς δυσμενές συμβάν. Από τη παλίνδρομη ανάλυση των δεδομένων φάνηκε ότι ο ορισμός της RVD με ηχοκαρδιογραφία ως συνδυασμός του λόγου διαμέτρου RV/LV  $> 1$  με TAPSE  $< 16$ mm ( $p < ,001$ ) μπορεί να αναδείξει τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο (θνησιμότητας, αιμοδυναμική αποσταθεροποίηση ή ανάγκη θρομβόλυσης διάσωσης) εντός 30 ημερών. Η ειδικότητα αυτού του συνδυασμού δεικτών υπολογίστηκε στο 90%, η ευαισθησία στο 45%, η θετική προγνωστική αξία στο 23% και η αρνητική προγνωστική αξία στο 96%. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι ο προσδιορισμός της RVD με τις παραπάνω παραμέτρους θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Αυτό μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη

προσαρμοσμένη διαχείριση σε αυτήν την ομάδα ασθενών με ΠΕ. Στους περιορισμούς της μελέτης αναφέρεται η ανάγκη επικύρωσης αυτού του δείκτη στο σύνολο των ασθενών με ΠΕ και ότι σε κάποιους ασθενείς η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε στις 72 ώρες και όχι εντός 48 ώρου από τη διάγνωση, βάσει οδηγιών.

Η υπόθεση που έλεγξε η παρακάτω προοπτική μελέτη ήταν ότι το strain του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας που μετράται υπερηχοκαρδιογραφικά με τη χρήση speckle tracking μπορεί να είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας σε αυτούς τους ασθενείς<sup>65</sup>. Σε 144 ασθενείς που διαγνώστηκαν με οξεία μη μαζική ΠΕ από τον Νοέμβριο 2013 έως τον Σεπτέμβριο 2016, εκτιμήθηκαν εντός 1 εβδομάδας από τη διάγνωση διάφορες παράμετροι συστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με το μοντέλο GE Vivid E9 από δύο ειδικούς οι οποίοι δεν γνώριζαν κλινικές πληροφορίες για τους ασθενείς και η speckle-tracking ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το EchoPAC (PC version 201, Horten, Norway) από δύο εξειδικευμένους χειριστές. Για την ποσοτικοποίηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας υπολογίστηκε ο RV δείκτης (RIMP), ο RV fractional area change (FAC), ο δείκτης TAPSE, ο δείκτης TV S' και η πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR). Οι συσχετίσεις που πραγματοποιήθηκαν ήταν μεταξύ των υπερηχογραφικών ευρημάτων και των ενδονοσοκομειακών συμβαμάτων, όπως οι θάνατοι εντός νοσοκομείου σχετιζόμενοι με την ΠΕ, η ανάγκη για πρόσθετες θεραπείες όπως θρομβόλυση ή εμβολεκτομή πνευμονικής αρτηρίας και η ανάγκη υποστήριξης με ινότροπα. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν  $60,3 \pm 14,7$  έτη και το ποσοστό ενδονοσοκομειακών επεισοδίων ήταν 11,1% (8 ασθενείς απεβίωσαν, 5 έλαβαν θρομβόλυση, 2 υποβλήθηκαν σε εμβολεκτομή και 1 υποστηρίχθηκε με ινότροπα). Στην πολυπαραγοντική παλίνδρομη ανάλυση, βρέθηκε ότι το strain του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας [(OR) 1,12, 95% (CI) 1,04–1,21,  $p=,002$ ] και το συνολικό strain της δεξιάς κοιλίας (OR 1,20, 95% CI 1,07–1,35,  $p=,002$ ) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για ενδονοσοκομειακά συμβάντα. Η αξιολόγηση του strain της δεξιάς κοιλίας με speckle-tracking είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για ενδονοσοκομειακά συμβάντα σε ασθενείς με οξεία μη μαζική ΠΕ και μπορεί να μας βοηθήσει στον εντοπισμό των ασθενών υψηλού-ενδιάμεσου κινδύνου που χρήζουν στενότερης παρακολούθησης. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι περιορισμοί της μελέτης σχετίζονται με το μικρό δείγμα, την έλλειψη τυχαιοποίησης του δείγματος, την υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των ασθενών μία εβδομάδα μετά τη διάγνωση και την πιθανή



ύπαρξη άλλων συγχυτικών παραγόντων που δεν εκτιμήθηκαν κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση.

Σε μια αναδρομική μελέτη που διενεργήθηκε σε μια υγειονομική μονάδα αναφοράς για ΠΕ, από τον Ιανουάριο 2013 έως το Δεκέμβριο 2016, εκτιμήθηκε η δυνατότητα χρήσης των μετρήσεων TAPSE και TRPG και του λόγου TRPG/TAPSE στη διαστρωμάτωση του κινδύνου για την πρόβλεψη του θανάτου εντός 30 ημερών που σχετίζεται με την οξεία ΠΕ ή την ανάγκη για θρομβόλυση διάσωσης σε αρχικά αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με οξεία ΠΕ ενδιάμεσου κινδύνου<sup>66</sup>. Στη μελέτη συμμετείχαν 400 ασθενείς με οξεία ΠΕ μη υψηλού κινδύνου με μέση ηλικία: 63,1±18,9 ετών που υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογράφημα εντός των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή. Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε με το μοντέλο Philips iE 33 machine (Philips Medical System, USA). Υπολογίστηκε η παράμετρος TRPG/TAPSE. Η καταληκτική κλινική έκβαση ήταν ο θάνατος σχετιζόμενος με ΠΕ εντός 30 ημερών και/ή η ανάγκη θρομβόλυσης διάσωσης. Το 2% των συμμετεχόντων παρουσίασε αυτή τη δυσμενή κλινική έκβαση. Όλοι οι ασθενείς με TAPSE  $\geq 20$ mm (n=193, 48,2%) είχαν καλή πρόγνωση. Μεταξύ 206 ασθενών με TAPSE <20mm, εμφανίστηκαν 8 περιπτώσεις με δυσμενή κλινική έκβαση (3,9%). Η αρνητική προγνωστική αξία και η θετική προγνωστική αξία για TRPG/TAPSE >4,5 ήταν 0,2 και 0,98, αντίστοιχα. Η δυσμενής κλινική έκβαση ήταν σημαντικά πιο συχνή σε 19 (9,2%) ασθενείς με TRPG/TAPSE >4,5 από ό,τι σε 188 (90,8%) με TRPG/TAPSE  $\leq 4,5$  (p=,0005). Μεταξύ των αιμοδυναμικά σταθερών ασθενών με οξεία ΠΕ με TAPSE <20mm, το TRPG/TAPSE >4,5 συσχετίστηκε με 21,1% κίνδυνο δυσμενούς κλινικής έκβασης. Συμπερασματικά, ο λόγος TRPG/TAPSE, μια νέα ηχοκαρδιογραφική παράμετρος, μπορεί να είναι χρήσιμη για τη υπερηχοκαρδιογραφική διαστρωμάτωση του κινδύνου σε ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, εντοπίζοντας τους ασθενείς με κακή πρόγνωση. Οι συγγραφείς αναφέρουν στους περιορισμούς της μελέτης, τον μικρό αριθμό ασθενών, τον αναδρομικό χαρακτήρα της μελέτης και το ότι διεξήχθη σε ένα μόνο κέντρο.

Σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης όπου αναλύθηκαν δεδομένα 229 ασθενών με οξεία ΠΕ που επισκέφθηκαν το τμήμα επειγόντων περιστατικών δύο τριτοβάθμιων νοσοκομείων στην Κορέα από τον Ιανουάριο 2014 έως το Δεκέμβριο 2017, ο στόχος ήταν να εκτιμηθεί η χρησιμότητα της μέτρησης του λόγου διαμέτρου της δεξιάς κοιλίας (RV)/αριστερής κοιλίας (LV) με CTPA για την πρόβλεψη του κινδύνου και την πρόβλεψη του κινδύνου εισαγωγής στη Μονάδα

Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)<sup>60</sup>. Για τη σύγκριση και ολοκλήρωση της αξιολόγησης συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη οι αντίστοιχες υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις, το SPESI score, τα καρδιακά ένζυμα NT-pro-BNP και η τροπονίνη Τ υψηλής ευαισθησίας (hs-cTnT). Ο υπερηχοκαρδιογράφος που χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσεις ήταν τα μοντέλα Vivid E9 ή Vivid 7 (GEVinged UltrasoundAS, Horten, Norway) και όλες οι CTPA πραγματοποιήθηκαν με τον αξονικό τομογράφο Siemens SOMATOM Definition (Siemens Aktiengesellschaft, Munich, Germany). Όλες οι αξονικές των ασθενών εκτιμήθηκαν από ειδικούς και έγιναν μετρήσεις της διαμέτρου της δεξιάς και αριστερής κοιλίας. Οι ειδικοί δεν γνώριζαν τις κλινικές πληροφορίες, τη θεραπεία και έκβαση των ασθενών. Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 112 παρουσίαζαν λόγο διαμέτρου  $RV/LV < 1$  και οι 117 λόγο διαμέτρου  $RV/LV > 1$  βάσει μέτρησης CTPA. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα  $60.68 \pm 3,2$  έτη για τους ασθενείς με  $RV/LV < 1$  και τα  $67.81 \pm 2,7$  έτη για τους ασθενείς με  $RV/LV > 1$ . Ο δείκτης  $RV/LV > 1$  σχετίζονταν με σχεδόν τριπλάσια ποσοστά εισαγωγής στη ΜΕΘ ( $p < ,001$ ) συγκριτικά με τους ασθενείς με  $RV/LV < 1$ . Τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποίησαν ποιοτικά ευρήματα, δηλαδή την υποκινησία ή ακινησία του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας) ήταν το εύρημα με την μεγαλύτερη ευαισθησία, ειδικότητα και αρνητική προγνωστική αξία για την εισαγωγή στη ΜΕΘ, ενώ ο λόγος διαμέτρου  $RV/LV$  βάσει CTPA ήταν εξίσου χρήσιμος δείκτης με τα καρδιακά ένζυμα NT-pro-BNP και hs-cTnT. Αυτή η μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Ο κύριος περιορισμός είναι ότι δεν είναι μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη και μπορεί να μην ήταν εφικτή η εξάλειψη του bias επιλογής των ασθενών κατά την ένταξή τους. Επίσης, δεν είναι γνωστός ο χρόνος δειγματοληψίας για την εκτίμηση των καρδιακών ενζύμων για τον κάθε ασθενή (μπορεί να είναι διαφορετικός για κάθε ασθενή). Ακόμη, δεν εκτιμήθηκαν άλλα ευρήματα δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας από την CTPA και ομοίως δεν αναλύθηκαν άλλες μετρήσεις από τις υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες (π.χ διάμετρος RV, διάμετρος RA, διάμετρος LV και TAPSE). Οι συγγραφείς συμφωνούν ότι η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της συνολικής λειτουργίας της καρδιάς, ειδικά την αξιολόγηση της δεξιάς κοιλίας και για την ανίχνευση σημείων δυσλειτουργίας, τη διευκόλυνση της διάγνωσης της ΠΕ καθώς και για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου.

Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, ερευνήθηκε ποιές υπερηχοκαρδιογραφικές παράμετροι της δεξιάς κοιλίας μπορούν να αναδείξουν καλύτερα προθρομβωτικές διαταραχές στην οξεία ΠΕ<sup>64</sup>.

Σε 121 αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ΠΕ, αξιολογήθηκαν υπερηχοκαρδιογραφικά οι δείκτες διάτασης της δεξιάς κοιλίας και δυσλειτουργίας κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο σε σχέση με τους δείκτες προθρομβωτικής κατάστασης που είναι ενδεικτικοί της αυξημένης προδιάθεσης στο σχηματισμό θρόμβων, δηλαδή αυξημένη παραγωγή ενδογενούς θρομβίνης (ETP), χαμηλή διαπερατότητα ινώδους θρόμβου (Ks, δείκτης της πυκνότητας θρόμβου) και η παράταση του χρόνου λύσης του θρόμβου (CLT). Αυτοί οι δείκτες σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο πρώιμου θανάτου σε ασθενείς με ΠΕ. Η δειγματοληψία πραγματοποιήθηκε από το Δεκέμβριο 2016 μέχρι τον Μάρτιο 2019 σε νοσοκομείο της Πολωνίας. Η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση πραγματοποιήθηκε με το μοντέλο General Electric Vivid E6. Η διάμετρος της δεξιάς κοιλίας στον επιμήκη παραστερνικό άξονα (RVOT PLAX) >30 mm συσχετίστηκε με την αυξημένη ETP (OR 3,86, 95% CI 1,55–9,62,  $p = ,004$ ) και την παράταση του χρόνου CLT (OR 4,08, 95% CI 1,58–10,54;  $p = ,004$ ), αλλά όχι με τον δείκτη Ks. Η διάμετρος της δεξιάς κοιλίας στον βραχύ παραστερνικό άξονα (RVOT PSAX) >27mm συσχετίστηκε παρομοίως με μια υψηλότερη ETP (OR 3,54, 95% CI 1,50–8,37,  $p = ,004$ ) και έναν παρατεταμένο CLT (OR 2,78, 95% CI 1,17–6,62,  $p = ,021$ ). Η βασική διάμετρος της δεξιάς κοιλίας >41 mm είναι ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης της παράτασης του χρόνου CLT (OR 2,93, 95% CI 1,23–6,99,  $p = ,016$ ). Η διάσταση του δεξιού κόλπου και η μέγιστη ταχύτητα παλινδρόμησης εκ της τριγλώχινος δεν σχετίζονταν με προθρομβωτικούς δείκτες, εκτός από τον TAPSE που ασθενώς συσχετίζεται με την παραγωγή ενδογενούς θρομβίνης. Από το μοντέλο πολλαπλής παλινδρομής ανάλυσης προκύπτει ότι ο RVOT PSAX σχετίζεται ανεξάρτητα με παρατεταμένο CLT (OR 1,16, 95% CI 1,04–1,30,  $p = ,007$ ), χαμηλό Ks (OR 1,21, 95% CI 1,02–1,44,  $p = ,029$ ) και υψηλότερη ETP (OR 1,14, 95% CI 1,03–1,26,  $p = ,009$ ). Συμπερασματικά, από τους δείκτες που χαρακτηρίζουν τη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας, η διάταση RVOT που μετρήθηκε σε PSAX προβλέπει καλύτερα προθρομβωτικές διαταραχές σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ΠΕ. Το μικρό μέγεθος του δείγματος και το γεγονός ότι η μελέτη αφορούσε μόνο ασθενείς αιμοδυναμικά σταθερούς είναι οι μεγαλύτεροι περιορισμοί της μελέτης.

**Πίνακας 3.** Συνοπτικά ευρήματα των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης.

Συγγραφείς, Έτος	Συσχέτιση που μελετήθηκε	Αποτέλεσμα
Barco et al., 2019 <sup>56</sup>	Δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας RV στην πρόβλεψη των μακροχρόνιων διαταραχών μετά την πνευμονική	OR 7,14 CI 95% (2,15–23,78)

	εμβολή ή την χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση	
Bledsoe et al., 2018 <sup>58</sup>	Απουσία ευρημάτων δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας σε σχέση με τον κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας από σχετιζόμενα με ΠΕ συμβάματα, από υποτροπή συμπτωματικής ΘΕΝ ή αιμορραγία εντός 90 ημερών	OR 0,5% (95% CI 0,02%-2,36%)
Bosevski et al., 2018 <sup>59</sup>	Διάμετρος της δεξιάς κοιλίας >30mm στην πρόβλεψη της διάρκειας της αντιπηκτικής αγωγής >6 μήνες και στην 6μηνη πρόβλεψη της ΠΕ	(β =,29, p=,05)
Cho et al., 2020 <sup>60</sup>	Η υποκινησία ή ακινησία του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας σε σχέση με τον κίνδυνο εισαγωγή στη ΜΕΘ και η σύγκριση με τον λόγο RV/LV>1 που εκτιμήθηκε με CTPA	Ευαισθησία 94,3%, Ειδικότητα 81,1%, Αρνητική προγνωστική αξία 95,5%, Θετική προγνωστική αξία 76,6% (p<,001). Η υποκινησία ή ακινησία του ελεύθερου τοιχώματος είναι πιο ευαίσθητα και ειδικά από το λόγο RV/LV>1 που εκτιμήθηκε με CTPA
Kurnicka et al., 2020 <sup>61</sup>	Η μέγιστη ταχύτητα συστολής του τριγωνικού δακτυλίου (TV S') και η πρόσθια συστολική κίνηση του τριγωνικού δακτυλίου (TAPSE) στην πρόγνωση της θνησιμότητας ή/και στην ανάγκη θρομβόλυσης εντός 30 ημερών	TAPSE≤18mm Hazard Risk 0,77 (0,67–0,89), p <,001 Ευαισθησία 100%, Ειδικότητα 68%, Αρνητική προγνωστική αξία 100%, Θετική προγνωστική αξία 16%  TV S' Hazard Risk 0,71 (0,52–0,97), p =,03 Ευαισθησία 86%, Ειδικότητα 60%, Αρνητική προγνωστική αξία 99% Θετική προγνωστική αξία 10%
Kokalj et al., 2021 <sup>62</sup>	Τα σημεία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, διάτασης της δεξιάς κοιλίας (μακρύς άξονας > 30 mm), ή TAPSE < 18 mm ή συστολική ταχύτητα παλινδρόμησης τριγλώχινος ≥ 2,7 m/s σε σχέση με τη θνησιμότητα	Συστολική ταχύτητα παλινδρόμησης τριγλώχινος Hazard Ratio 1,73 (1,033–2,897, p =,037)
Pruszczyk et al., 2020 <sup>63</sup>	Σύγκριση λόγου διαμέτρου RV/LV >1 και TAPSE <16mm με τον κίνδυνο ανεπιθύμητου συμβάματος (θανάτου, αιμοδυναμικής αστάθειας ή ανάγκη	Λόγος διαμέτρου RV/LV>1 σε σχέση με ανεπιθύμητο συμβάν Hazard Ratio 2,5 (95% CI, 1,2–5,7, p<,03)

	θρομβόλυσης) εντός 30 ημερών από την ΠΕ	<p>TAPSE &lt;16 mm σε σχέση με ανεπιθύμητο συμβάν Hazard Ratio 3,8 (95% CI, 1,74–8,11, p=,001)</p> <p>Ο συνδυασμός TAPSE &lt;16mm και RV/LV &gt;1 σε σχέση με ανεπιθύμητο συμβάν Hazard Ratio 6,5 (95% CI, 3,2–13,3, p&lt;,001), Ειδικότητα 90%, Ευαισθησία 45%, Θετική προγνωστική αξία 23%, Αρνητική προγνωστική αξία 96%</p>
Janion-Sadowska et al., 2021 <sup>64</sup>	Συσχέτιση υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων της δεξιάς κοιλίας (RVOT PLAX, RVOT PSAX, TAPSE) με προθρομβωτικές αλλοιώσεις (αυξημένη παραγωγή ETP και παράταση χρόνου CLT)	RVOT PSAX σχετίζεται ανεξάρτητα με παρατεταμένο CLT (OR 1,16, 95% CI 1,04–1,30, p = ,007), χαμηλό Ks (OR 1,21, 95% CI 1,02–1,44, p = ,029) και υψηλότερη ETP (OR 1,14, 95% CI 1,03–1,26, p = ,009)
Lee et al., 2019 <sup>65</sup>	Σύγκριση δεικτών δυσλειτουργίας δεξιάς κοιλίας – RIMP, FAC, TAPSE, TV S' με τον κίνδυνο για ενδονοσοκομειακά συμβάματα (θάνατο, θρομβόλυση, εμβολεκτομή, ινότροπα) ενός 1 εβδομάδας από την ΠΕ	<p>Το strain του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας σε σχέση με ενδονοσοκομειακά συμβάματα (OR) 1,12, 95% (CI) 1,04–1,21, p=,002</p> <p>Το συνολικό strain της δεξιάς κοιλίας σε σχέση με ενδονοσοκομειακά συμβάματα (OR 1,20, 95% CI 1,07–1,35, p=,002)</p>
Ćiurzyński et al., 2018 <sup>66</sup>	Συσχέτιση υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων (TAPSE, TRPG, λόγος TRPG/TAPSE) με κίνδυνο για ανεπιθύμητα συμβάματα (θάνατος σχετιζόμενος με την ΠΕ ή/και θρομβόλυση) εντός 30 ημερών από την ΠΕ	<p>TRPG/TAPSE &gt;4,5 Hazard Ratio 11.4 (2,8–45,6, p &lt;,0006)</p> <p>TAPSE &lt;20mm Hazard Ratio 0,07 (0,01–0,35, p=,0012)</p>

## Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εξετάζεται η προγνωστική αξία της υπερηχοκαρδιογραφίας στην βραχυπρόθεσμη<sup>60,61,63,65,66</sup> (εντός 30 ημερών) και μακροπρόθεσμη<sup>56,58,59,62</sup> (άνω των 30 ημερών) πρόγνωση των ασθενών με ΠΕ, ενώ σε μια μελέτη<sup>64</sup> δεν είναι σαφής ο χρονικός προσδιορισμός των ευρημάτων της μελέτης. Όλες οι μελέτες της ανασκόπησης αναφέρονται σε ασθενείς με οξεία ΠΕ χωρίς σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας. Ωστόσο, δεν χρησιμοποιούν όλες οι μελέτες παρόμοιο τρόπο χαρακτηρισμού του επιπέδου κινδύνου των ασθενών με ΠΕ. Ενώ σε κάποιες μελέτες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που σταδιοποιήθηκαν με βάση το κίνδυνο και χαρακτηρίστηκαν ως ενδιάμεσου κινδύνου<sup>56,62</sup> ή χαμηλού κινδύνου<sup>58</sup>, σε άλλες μελέτες συμπεριλήφθηκαν αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς με ΠΕ ανεξαρτήτου κινδύνου<sup>65,59,60</sup>. Τέλος, μόνο σε δύο μελέτες γίνεται σαφής αναφορά στη χρήση του συστήματος ταξινόμησης PESI score<sup>58,60</sup>.

Μόνο σε μια μελέτη<sup>58</sup> δεν αναφέρονται τα υπερηχογραφικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και αναφέρεται ότι εντάχθηκαν στο πρωτόκολλο της μελέτης μόνο ασθενείς στους οποίους απουσιάζουν υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Σε μια άλλη μελέτη<sup>60</sup> χρησιμοποιήθηκαν μόνο ποιοτικά κριτήρια (ακινησία ελεύθερου τοιχώματος και υποκινησία) για τον χαρακτηρισμό της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Στις υπόλοιπες μελέτες της ανασκόπησης γίνεται εκτενής αναφορά στις μετρήσεις και στους δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν. Σε κάποιες μελέτες<sup>56,58,59,63</sup> δεν γίνεται αναφορά στις τεχνικές προδιαγραφές των υπερηχοκαρδιογράφων που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση των ασθενών.

Η πλειοψηφία των μελετών θέτει ως τελική έκβαση της μελέτης την θνησιμότητα ή ενδονοσοκομειακά συμβάματα σχετιζόμενα με την ΠΕ (θνησιμότητα, ανάγκη για θρομβόλυση διάσωσης ή την υποστήριξη με ινότροπα)<sup>58,61,62,63,65,66</sup> και κάποιες μελέτες εξετάζουν την προγνωστική αξία του υπερηχοκαρδιογραφίας για την πρόβλεψη του κινδύνου νοσηλείας στη ΜΕΘ<sup>60</sup>, την ανάγκη παράτασης της αντιπηκτικής αγωγής<sup>59</sup>, την εμφάνιση επιπλοκών όπως η χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση<sup>56</sup> και τη σχέση με τον προθρομβωτικό κίνδυνο<sup>64</sup> που σχετίζεται με τον πρώιμο θάνατο σε ασθενείς με ΠΕ.

Μια μέτρηση που εξετάζεται σε αρκετές μελέτες και φαίνεται πως μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο θανάτου σχετιζόμενο με ΠΕ ή αποσταθεροποίησης εντός 30 ημερών ανάλογα με την cut-off τιμή, είναι ο TAPSE  $\leq 18$ mm (HR 0,77, 95% CI 0,67–0,89,  $p < ,001$ )<sup>61</sup> και σε άλλη μελέτη TAPSE  $< 16$  mm (HR 3,8, 95% CI, 1,74–8,11,  $p = ,001$ )<sup>63</sup> καθώς και ο συνδυασμός των μετρήσεων TAPSE  $< 16$  mm και RV/LV  $> 1$  (HR 6,5, 95% CI, 3,2–13,3,  $p < ,001$ )<sup>63</sup> οι οποίες έχουν ειδικότητα και αρνητική προγνωστική αξία άνω του 90%. Ακόμη, η χρήση των μετρήσεων TRPG/TAPSE  $> 4,5$  στην πρόβλεψη ανεπιθύμητων συμβαμάτων σχετιζόμενων με ΠΕ όπως ο θάνατος ή η ανάγκη θρομβόλυσης εντός 30 ημερών από τη διάγνωση, φαίνεται πως έχει καλά αποτελέσματα (HR 11,4, 95% CI 2,8–45,6,  $p < ,006$ )<sup>66</sup>. Μια άλλη μέτρηση που εκτιμάται είναι η μέγιστη συστολική ταχύτητα παλινδρόμησης τριγλώχινος  $\geq 2,7$  m/s (HR 1,73, 95% CI 1,033–2,897,  $p = ,037$ ) και ο λόγος διαμέτρου RV/LV  $> 1$  για την πρόβλεψη ανεπιθύμητου συμβάματος (θάνατος σχετιζόμενος με ΠΕ) (HR 2,5, 95% CI, 1,2–5,7,  $p < ,03$ )<sup>63</sup>. Αντιθέτως, μετρήσεις όπως η μέγιστη ταχύτητα συστολής του τριγωνωχινικού δακτυλίου TV S' φαίνεται πως δεν έχουν μεγάλη δυνατότητα πρόβλεψης του κινδύνου (HR 0,71, 95% CI 0,52–0,97,  $p = ,03$ )<sup>61</sup>.

Συγκριτικά με άλλες μελέτες επιβεβαιώνεται η χρήση του λόγου διαμέτρου RV/LV  $> 1$  για την πρόβλεψη της θνησιμότητας σχετιζόμενη από ΠΕ. Προκύπτουν παρόμοια hazard rate 3,9 CI 95% 1,5–10,2)<sup>67</sup>. Από μελέτες σε ασθενείς με ΠΕ και φυσιολογική αρτηριακή πίεση, όπου αναζητήθηκαν υπερηχοκαρδιογραφικά σημεία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, βρέθηκε ότι στους ασθενείς με ευρήματα δυσλειτουργίας η θνησιμότητα κατά τη νοσηλεία κυμαίνονταν 4,5% συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας<sup>47,48</sup>. Επιβεβαιώνεται, ότι η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με ΠΕ και χωρίς σημεία αστάθειας, είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας θνησιμότητας<sup>49</sup>. Από τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα, αυτά που συχνότερα αναφέρονται και σε άλλες μελέτες ως δυσμενέστεροι προγνωστικοί παράμετροι είναι ο λόγος διαμέτρου RV/LV  $\geq 1.0$  και ο δείκτης TAPSE  $< 16$  mm<sup>50,51</sup>. Η μέτρηση TAPSE προσφέρει μια ποσοτική και αξιόπιστη αξιολόγηση της συστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, χρήσιμη στη διαφοροποίηση της μαζικής από τη μη-μαζική ΠΕ, αλλά όπως φαίνεται και από τα αποτελέσματα των μελετών που εντάχθηκαν στην ανάλυση μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση του κινδύνου θανάτου από ΠΕ σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς ενδιάμεσου ή χαμηλού κινδύνου. Τα παρόντα ευρήματα σχετικά με τη μέτρηση TAPSE επιβεβαιώνουν μια πρόσφατη παρατήρηση ότι το TAPSE είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός

παράγοντας της συστολικής δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και κατάλληλος για κλινική χρήση<sup>68</sup>.

Στους περιορισμούς της παρούσας ανασκόπησης συμπεριλαμβάνονται η ανομοιογένεια των μελετών αναφορικά με τις μετρήσεις που χρησιμοποιούνται, το οποίο δεν επέτρεψε την μετα-ανάλυση των δεδομένων. Αυτός ο περιορισμός θα μπορούσε να προσπεραστεί με την διαμόρφωση ενός πιο περιορισμένου ερευνητικού ερωτήματος με στόχο την αξιολόγηση συγκεκριμένων υπερηχογραφικών μετρήσεων.



## Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα

Η υπερηχοκαρδιογραφία παρά την κλίνη του ασθενούς παρέχει την κλινική δυνατότητα αξιολόγησης της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και τη δυνατότητα έγκαιρου εντοπισμού των ασθενών με ΠΕ που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή επιπλοκών. Η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας για την εκτίμηση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας και τη σταδιοποίηση του κινδύνου των ασθενών με ΠΕ αποτελεί πλέον σύσταση των κυρίων διεθνών Καρδιολογικών Εταιρειών<sup>35,69</sup>.

Στους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με οξεία ΠΕ περιλαμβάνονται άτομα με καλή πρόγνωση, καθώς και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σχετιζόμενης με ΠΕ, οι οποίοι μπορεί να επιδεινωθούν παρά την αντιπηκτική αγωγή. Αν και η βραχυπρόθεσμη πρόγνωση στην οξεία ΠΕ εξαρτάται κυρίως από την αιμοδυναμική κατάσταση, η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας που ανιχνεύεται στο υπερηχοκαρδιογράφημα έχει σημαντική προγνωστική αξία, ειδικά σε αρχικά αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ΠΕ<sup>67</sup>. Αρκετές ηχοκαρδιογραφικές παράμετροι για την ποσοτική εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας έχουν μελετηθεί εντατικά, ωστόσο η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας παραμένει πρόκληση λόγω της περίπλοκης ανατομίας της. Διάφορα υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια έχουν προταθεί ως προγνωστικές παράμετροι, ωστόσο ο χαμηλός δείκτης TAPSE είναι ανώτερος από άλλους δείκτες συμπεριλαμβανομένου του λόγου RV/LV ή του TRPG<sup>46,67</sup> και αυτό επιβεβαιώνεται και από τα αποτελέσματα κάποιων μελετών της παρούσας ανασκόπησης.

### 5.1 Σύνοψη Διατριβής

Συνοπτικά, στην παρούσα διατριβή μελετήθηκε η θρομβοεμβολική νόσος και πιο συγκεκριμένα η πνευμονική εμβολή. Έγινε αναφορά στα διαγνωστικά μέσα και στους αλγόριθμους που συστήνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες. Στη συνέχεια συζητήθηκε η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας, τόσο στη διάγνωση όσο και στην πρόγνωση των ασθενών με ΠΕ. Έγινε αναφορά στην σημασία της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και στην προγνωστική αξία αυτού του ευρήματος, καθώς και στον υπερηχοκαρδιογραφικό τρόπο εκτίμησης της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Στο δεύτερο μέρος της μελέτης πραγματοποιήθηκε μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση με δημοσιεύσεις σε peer-reviewed περιοδικά με στόχο την εκτίμηση

της αξίας της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στην πρόγνωση των ασθενών με ΠΕ. Η αναζήτηση οδήγησε στην ένταξη 10 μελετών, οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια αναζήτησης. Τα αποτελέσματα των μελετών χαρακτηρίζονται από αρκετή ανομοιογένεια ως προς τις μετρήσεις που εκτιμώνται. Από τα αποτελέσματα της εργασίας διαφαίνεται ότι οι ασθενείς με οξεία ΠΕ μπορεί να διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο πρόωρου θανάτου ή σοβαρών επιπλοκών με βάση μόνο τα κλινικά κριτήρια, αλλά σε περίπτωση παρουσίας δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας ο κίνδυνος επιπλοκών αυξάνει. Συνεπώς, η σταδιοποίηση του κινδύνου με την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, με κάποιες μετρήσεις, όπως ο δείκτης TAPSE μπορεί να βοηθήσει στην βέλτιστη πρόγνωση και διαχείριση των ασθενών.

## Βιβλιογραφία

1. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379:1835-46.
2. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010; 363:266-74.
3. Maynard G, Stein J. Preventing hospital-acquired venous thromboembolism: a guide for effective quality improvement. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Διαθέσιμο στο: <http://www.ahrq.gov/professionals/quality-patient-safety/patient-safety-resources/resources/vtguide/vtguide.pdf>; 2008. [τελευταία πρόσβαση στις 29/03/2022].
4. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271: 223– 225.
5. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl. 1): I22 –I30.
6. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;88: 407– 414.
7. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004;93:1197 –1199.
8. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86:452–63.
9. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:496–501.
10. Jones AE, Kline JA. Availability of technology to evaluate for pulmonary embolism in academic emergency departments in the United States. *J Thromb Haemost* 2003;1:2240-2.
11. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department:

- initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:700-6.
12. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
  13. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157-64.
  14. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med.* 2010 Apr;38(4 Suppl): S495-501. doi: 10.1016/j.amepre.2009.12.017. PMID: 20331949.
  15. Raptis, D.G., Gourgoulianis, K.I., Daniil, Z. *et al.* Time trends for pulmonary embolism incidence in Greece. *Thrombosis J* 2020;18, 1. <https://doi.org/10.1186/s12959-020-0215-7>
  16. Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in northwestern Italy. *Thromb Haemost* 2016; 116: 399–405; doi:<https://doi.org/10.1160/TH15-02-0172>.
  17. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000 May;83(5):657-60. PMID: 10823257.
  18. Cohen A.T., G. Agnelli, F.A. Anderson, J.I. Arcelus, D. Bergqvist, J.G. Brecht, I.A. Greer, J.A. Heit, J.L. Hutchinson, A.K. Kakkar, D. Mottier, E. Oger, M. Samama, M. Spannagl, For the VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe, the number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.*, 98 (2007), pp. 756-764.
  19. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44:62–9. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2007.02.004>.
  20. Anderson F, Spencer F. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23\_suppl\_1).

21. Stoeva N, Kirova G, Staneva M, Lekova D, Penev A, Bakalova R. Recognition of unprovoked (idiopathic) pulmonary embolism—Prospective observational study. *Respiratory Medicine*. 2018;135:57-61.
22. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–1389.
23. Lehmann R, Luxembourg B, Miesbach W, Suess C, Leus M, Lindhoff-Last E, Zeiher AM, Spyridopoulos I. Idiopathic (unexplained) pulmonary embolism is associated with an impaired prognosis compared to other entities of pulmonary embolism, *Blood Coagulation & Fibrinolysis*: January 2010 - Volume 21 - Issue 1 - p 70-76 doi: 10.1097/MBC.0b013e328332ef7b.
24. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, et al. Association of Persistent Right Ventricular Dysfunction at Hospital Discharge After Acute Pulmonary Embolism With Recurrent Thromboembolic Events. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2151–2156. doi:10.1001/archinte.166.19.2151.
25. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199-205.
26. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2008;29(18):2276-2315.
27. Obaid M, El-Menyar A, Asim M, Al-Thani H. <p>Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism</p>. *Vascular Health and Risk Management*. 2020;Volume 16:75-85.
28. Angwin C, Rochester A, Jawad M. A review of 117 cases of unprovoked pulmonary embolism and further investigation in patients over 40. *Clinical Medicine*. 2020;20(Suppl 2):s64-s64.
29. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165 – 171.

30. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416–420.
31. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95:715 – 719.
32. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen 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 cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:11171124.
33. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172–179.
34. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Feral-Pierssens AL, Charpentier S, Dumas F, Baair N, Truchot J, Desmettre T, Tazarourte K, Beaune S, Leleu A, Khellaf M, Wargon M, Bloom B, Rousseau A, Simon T, Riou B, Group PI. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:559566.
35. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Áinle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). “2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The

- Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)". *Eur Respir J*. 2019, Oct 9;54(3).
36. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br Med J* 2005;331:259.
  37. 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;63:1624.
  38. Sengupta PP, Narula J. "RV form and function: a piston pump, vortex impeller, or hydraulic ram?" *J Am Coll Cardiol Img*, 2013; 6:636–9.
  39. McConnell M, Solomon S, Rayan M, Come P, Goldhaber S, Lee R. Regional Right Ventricular Dysfunction Detected by Echocardiography in Acute Pulmonary Embolism. *The American Journal of Cardiology*. 1996;78(4):469-473.
  40. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125: 1539–1545.
  41. 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.
  42. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245 –2251.
  43. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Palczewski P, Grudzka K, Krupa M, Koc M, Pruszczyk P. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:907913.
  44. Mediratta A, Addetia K, Medvedofsky D, Gomberg-Maitland M, Mor-Avi V, Lang RM. Echocardiographic Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism in Patients with McConnell's Sign. *Echocardiography*. 2016 May;33(5):696-702. doi: 10.1111/echo.13142.

45. Casazza F, Bongarzoni A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005;6:114.
46. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barron M, Otero R, Nauffal D, Valle R, Monreal M, Yusen RD, Jiménez D; PROTECT and RIETE Investigators. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2014;12:10201027
47. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101:2817–2822.
48. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507–511
49. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777–1781
50. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:553560.
51. Paczyńska M, Sobieraj P, Burzyński Ł, et al. Tricuspid annulus plane systolic excursion (TAPSE) has superior predictive value compared to right ventricular to left ventricular ratio in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Arch Med Sci.* 2016;12(5):1008-1014. doi:10.5114/aoms.2016.57678
52. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, Vetter I, Riesenber LA. “Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017 Jul; 30(7):714-723.e4.
53. Cho JH, Kutti Sridharan G, Kim SH, Kaw R, Abburi T, Irfan A, Kocheril AG. “Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically



- stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis". *BMC Cardiovasc Disord.* 2014 May 6; 14:64.
54. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
  55. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ* 2020;368:l6890. doi:10.1136/bmj.l6890.
  56. Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J et al. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *ClinicalResearchinCardiology.* 2018;108(7):772-778.
  57. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(15):1402-1411.
  58. Bledsoe J, Woller S, Stevens S, Aston V, Patten R, Allen T et al. Management of Low-Risk Pulmonary Embolism Patients Without Hospitalization. *Chest.* 2018;154(2):249-256.
  59. Bosevski M, Krstevski G, Gjorgievski A, Mitevska I, Kostovska E. Predictors for Prognosis in Patients With Nonfatal Pulmonary Embolism: A Registry-Based Cohort Study. *Clinical and Applied Thrombosis/ Hemostasis.* 2018;24(9\_suppl):84S-88S.
  60. Cho S, Cho Y, Choi S, Yoon Y, Park J, Park S et al. Assessing the severity of pulmonary embolism among patients in the emergency department: Utility of RV/LV diameter ratio. *PLOS ONE.* 2020;15(11):e0242340.
  61. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Ciurzyński M, et al. Peak systolic velocity of tricuspid annulus is inferior to tricuspid annular plane systolic excursion for 30 days prediction of adverse outcome in acute pulmonary embolism. *Cardiol J.* 2020;27(5):558-565. doi:10.5603/CJ.a2018.0145
  62. Kokalj N, Kozak M, Jug B. Post-acute pre-discharge echocardiography in the long-term prognostic assessment of pulmonary thrombembolism. *Scientific Reports.* 2021;11(1).
  63. Pruszczyk P, Kurnicka K, Ciurzyński M, Hobohm L, Thielmann A, Sobkowicz B et al. Defining right ventricular dysfunction by the use of echocardiography in normotensive

- patients with pulmonary embolism. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2020; 130: 741-747. doi:10.20452/pamw.15459.
64. Janion-Sadowska A, Rostoff P, Ząbczyk M, Chrapek M, Janion M, Undas A. Right ventricular echocardiographic parameters associated with prothrombotic abnormalities in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *International Journal of Cardiology*. 2021;333:195-201.
  65. Lee K, Kwon O, Lee E, Sin M, Lee J, Lee S et al. Prognostic value of echocardiographic parameters for right ventricular function in patients with acute non-massive pulmonary embolism. *Heart and Vessels*. 2019;34(7):1187-1195.
  66. Ciurzyński M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Kozłowska M, Pływaczewska M, Sobieraj P et al. Tricuspid Regurgitation Peak Gradient (TRPG)/Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion (TAPSE) — A Novel Parameter for Stepwise Echocardiographic Risk Stratification in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism —. *Circulation Journal*. 2018;82(4):1179-1185.
  67. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:553-560.
  68. Hamilton-Craig CR, Stedman K, Maxwell R, Anderson B, Stanton T, Chan J, Yamada A, Scalia GM, Burstow DJ. Accuracy of quantitative echocardiographic measures of right ventricular function as compared to cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016 Jun 23;12:38-44.
  69. Kearon C, Akl E, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. 2016;149(2):315-352.