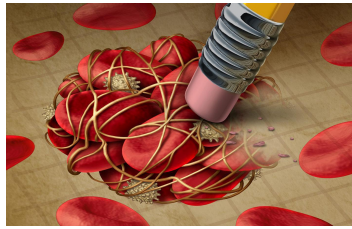




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***"ΘΡΟΜΒΟΙ ΔΕΞΙΩΝ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΚΟΙΛΟΤΗΤΩΝ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ, ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ
ΜΕ ΤΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ"***

υπό

ΕΛΕΩΝΟΡΑΣ Δ. ΚΥΠΡΤΙΔΟΥ

Ειδικευόμενης Καρδιολογίας

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

Λάρισα, 2023

Επιβλέπουσα:

Φωτεινή Μάλλη, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Φωτεινή Μάλλη, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπουσα),
2. Κωνσταντίνος Παππάς, Καρδιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογική κλινική, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων
3. Ανδρέας Ξανθόπουλος, Καρδιολόγος, Επιμελητής Β', Καρδιολογική κλινική Π.Γ.Ν. Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Right heart thrombi in patients with pulmonary embolism, correlation with mortality: Systematic review.

Ευχαριστίες

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνεται ο κύκλος μεταπτυχιακών σπουδών μου στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών “Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή” του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα. Φωτεινή Μάλλη, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την επιστημονική καθοδήγηση και την συμβολή της στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Διευθυντή του ΠΜΣ κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για το άψογα διοργανωμένο και πλήρες μεταπτυχιακό πρόγραμμα. Όπως επίσης και όλους τους διδάσκοντες για το εξαιρετικό τους έργο καθ’όλη τη διάρκεια του προγράμματος.

Τέλος, θερμές ευχαριστίες οφείλω στους γονείς μου και την οικογένειά μου, για τις πολύτιμες συμβουλές, την στήριξη και την συμπαράστασή τους σε όλη την πορεία των προπτυχιακών και μεταπτυχιακών μου σπουδών, αλλά και όσους μου στάθηκαν στο μακρύ αυτό ταξίδι.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ) αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Οι θρόμβοι των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων (RHT) αποτελούν ένα υπερηχογραφικό εύρημα το οποίο μπορεί να ανευρεθεί σε ασθενείς με οξεία ΠΕ και πιθανώς σχετίζεται με δυσμενή έκβαση. Όμως, η ακριβής συσχέτιση της ανεύρεσής του με την θνητότητα σε ασθενείς με ΠΕ δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της συσχέτισης της ταυτόχρονης ανεύρεσης RHT σε ασθενείς με ΠΕ με την πρόωγη θνητότητα. Η συσχέτιση των RHT με την μακροχρόνια θνητότητα και την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών καθώς και η διαπίστωση της βέλτιστης θεραπευτικής επιλογής αποτελούν τους δευτερεύοντες στόχους της μελέτης.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας. Αναζητήθηκαν μελέτες με αναφορές σε ασθενείς με οξεία ΠΕ, ταυτόχρονη ανεύρεση RHT και αποτελέσματα θνητότητας. Η αναζήτηση διενεργήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed και SCOPUS, χρησιμοποιώντας κατάλληλους όρους-κλειδιά. Δεν τέθηκαν περιορισμοί στην αναζήτηση. Η αξιολόγηση, τελική επιλογή και ανάλυση των μελετών έγιναν σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA. Οι επιλεγθείσες μελέτες αξιολογήθηκαν ποιοτικά.

Αποτελέσματα: Από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων προέκυψαν 8000 άρθρα. Μετά την διαδικασία αξιολόγησης, 46 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Από την ανάλυση, συγκεντρώθηκαν πληροφορίες σχετικές με χαρακτηριστικά των μελετών και των ασθενών. Τα ποσοστά θνητότητας κυμάνθηκαν από 0% έως 66.6%. Τα ποσοστά αιμοδυναμικής αστάθειας εμφάνιζαν εύρος από 0% έως 100%, πιθανώς λόγω ετερογένειας των μελετών. Οι θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν απλή αντιπηκτική αγωγή ή παρεμβάσεις επαναιμάτωσης (θρομβόλυση, ενδαγγειακή αντιμετώπιση, χειρουργική θρομβεκτομή).

Συζήτηση: Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν αυξημένα ποσοστά θνητότητας στους ασθενείς με ΠΕ & RHT. Βέβαια, υπάρχουν και λίγες μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Παρατηρείται επίσης συσχέτιση της παρουσίας RHT με σοβαρή κλινική εκδήλωση της ΠΕ. Η επίπτωση των RHT στη μακροχρόνια θνητότητα δεν είναι σαφής από τα υπάρχοντα δεδομένα. Όμως, δεν φαίνεται να ασκούν ισχυρή επίδραση σε αυτήν. Η συχνότητα ανεύρεσης των RHT στους ασθενείς με ΠΕ δεν είναι ξεκάθαρη. Αναφέρονται ως σπάνιο εύρημα, με αυξητική όμως τάση αναγνώρισής τους. Η βέλτιστη θεραπευτική τους αντιμετώπιση αποτελεί ένα αδιευκρίνιστο μέχρι στιγμής ερώτημα. Δεν ήταν δυνατόν να απαντηθεί από τα δεδομένα των μελετών.

Συμπέρασμα: Φαίνεται πως οι RHT αυξάνουν την θνητότητα στους ασθενείς με ΠΕ, χωρίς να είναι σαφής η ακριβής αιτία της συσχέτισης αυτής. Ο σχεδιασμός των μελετών που είναι διαθέσιμες μέχρι στιγμής στην βιβλιογραφία δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων για τις αλληλεπιδράσεις των θρόμβων στην ΠΕ. Επομένως, απαιτούνται νέες, καλύτερα σχεδιασμένες, προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες για την ολοκληρωμένη κατανόηση του θέματος αυτού.

Λέξεις-Κλειδιά: Πνευμονική εμβολή, Θρόμβοι δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, Θνητότητα, Αιμοδυναμική αστάθεια, Θεραπεία, Υπερηχοκαρδιογραφία.

Abstract

Introduction: Pulmonary Embolism (PE) is one of the leading causes of death worldwide. Right ventricular thrombi (RHT) is an ultrasound finding that can be found in patients with acute PE, possibly associated with adverse outcomes. However, the exact association of this finding with mortality in patients with PE has not yet been clarified.

Objectives: The main objective of this systematic review is to investigate the association of concurrent RHT in patients with acute PE with early mortality. Secondary outcomes are to correlate RHT with long-term mortality and hemodynamic status and to determine the optimal treatment option in these patients.

Methods: A systematic review of the published literature was performed. We searched for studies with reports of patients with acute PE, concomitant RHT and mortality outcomes. The search was conducted in PubMed and SCOPUS databases using the appropriate key-words. No restrictions were placed on the search. The review, final selection and analysis of studies were in accordance with PRISMA guidelines. The selected studies were qualitatively assessed.

Results: The database search resulted in 8000 articles. After the appraisal process, 46 studies were included in this systematic review. Information relevant to study and patient characteristics was gathered from the analysis. Mortality rates ranged from 0% to 66.6%. The rates of hemodynamic instability showed a range from 0% to 100%, probably due to heterogeneity of studies. The treatments used were anticoagulation alone or reperfusion interventions (thrombolysis, endovascular treatment, surgical thrombectomy).

Discussion: Most studies report increased mortality rates in patients with PE & RHT. Of course, there are few studies with conflicting results. There is also an association of the presence of RHT with severe clinical manifestation of PE. The impact of RHT on long-term mortality is not clear from the existing data. However, they do not appear to exert a strong influence on it. The frequency of RHT in patients with PE is not clear. They are reported as a rare finding, but with an increasing tendency to be identified. Their optimal therapeutic management is an unresolved question so far. It could not be answered by the study data.

Conclusion: It seems that RHT increases mortality in patients with PE, but the exact cause of this association is not clear. The design of the studies available so far in the literature, does not allow us to draw firm conclusions about the interactions of thrombi in PE. Therefore, new, well designed, prospective, randomized trials are needed for a comprehensive understanding of this issue.

Key words: Pulmonary Embolism, Right heart thrombi, Mortality, Hemodynamic instability, Therapy, Echocardiography.

Γλωσσάρι-Συντομεύσεις

AEE=Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
ΕΒΦΘ=Εν τω Βάθει ΦλεβοΘρόμβωση
ΗΚΓ=ΗλεκτροΚαρδιοΓράφημα
ΚΑ=Καρδιακή Ανεπάρκεια

3D=3 Dimensional (τριδιάστατος)
ΑΗΑ=American Heart Association
(Αμερικανική καρδιολογική εταιρεία)
BNP=Brain Natriuretic Peptide
(εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίο)
CMR=Cardiac Magnetic Resonance Imaging
(μαγνητική τομογραφία καρδιάς)
CTEPH=Chronic thromboembolic pulmonary
hypertension
(χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση)
CTPA=Computed Tomography Pulmonary
Angiography (αξονική πνευμονική αγγειογραφία)
DNPE=De Novo Pulmonary Embolism
DOAC=Direct Oral AntiCoagulation
(απευθείας δρώντα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα)
ESC=European Society of Cardiology
(Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία)
ESN=Early Systolic Notching
(πρώιμο συστολικό λάκτισμα της ροής της
πνευμονικής αρτηρίας)
ICE=IntraCardiac Echocardiography
(ενδοκαρδιακή υπερηχοκαρδιογραφία)
IVUS=IntraVascular UltraSound
(ενδαγγειακός υπέρηχος)
LV= Left Ventricle (αριστερή κοιλία)
LVOT=Left Ventricle Outflow Tract
(χώρος εξόδου της αριστερής κοιλίας)
NT-proBNP (αμινοτελικό άκρο του προπεπτιδίου
του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου)
NTPE=Non-Thrombotic Pulmonary Embolism
(πνευμονική εμβολή μη θρομβοεμβολικής
αιτιολογίας)
PAC=Pulmonary Artery Capacitance
(χωρητικότητα της πνευμονικής αρτηρίας)
PERT=Pulmonary Embolism Response Team
(ομάδα ανταπόκρισης στην ΠΕ)
PFO=Patent Foramen Ovale

ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΜΕΘ=Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΟΕΜ=Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου
ΠΕ=Πνευμονική Εμβολή

ΑΓΓΛΙΚΑ

(ανοιχτό ωοειδές τρήμα)
POCUS =Point Of Care UltraSound
(υπερηχογραφία παρά κλίνη)
PVR=Pulmonary Vascular Resistance
(πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις)
RA=Right Atrium (δεξιός κόλπος)
RHT=Right Heart Thrombi
(θρόμβοι των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων)
RV=Right Ventricle (δεξιά κοιλία)
RVD=Right Ventricular Dysfunction
(δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας)
RVEIOi=Right Ventricular Early Inflow-Outflow
index
RVFAC= Right Ventricle Fractional Area Change
(κλασματική μεταβολή επιφάνειας της δεξιάς
κοιλίας)
RVOT= Right Ventricle Outflow Tract
(χώρος εξόδου της δεξιάς κοιλίας)
RVSP=Right Ventricular Systolic Pressure
(συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας)
sPESI score= simplified Pulmonary Severity
Index (απλοποιημένο PESI score)
SVI=Stroke Volume Index
(δείκτης όγκου εξώθησης)
TAPSE=Tricuspid Annular Systolic Pressure
Excursion
(συστολική μετατόπιση του επιπέδου του
δακτυλίου της τριγλώχινας)
TRPG=Tricuspid Regurgitation Peak Gradient
(μέγιστη κλίση πίεσης ανεπάρκειας της
τριγλώχινας βαλβίδας)
TTE=TransThoracic Echocardiography
(διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα)
TV S´=συστολική ταχύτητα του τριγλωχινικού
δακτυλίου
VTI=Velocity Time Integral (ολοκλήρωμα της
ταχύτητας της ροής ως προς τον χρόνο)

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	3
Περίληψη	4
Abstract	5
Γλωσσάρι-Συντομεύσεις	6
Περιεχόμενα	7
Γενικό Μέρος	8
Κεφάλαιο 1 - Συνολική επισκόπηση της πνευμονικής εμβολής	8
1.1 Ορισμός - Αίτια	8
1.2 Επιδημιολογία	8
1.3 Παθοφυσιολογία	9
1.4 Κλινική Παρουσίαση	10
1.5 Διερεύνηση	11
1.6 Διαχείριση	12
1.7 Θεραπεία	13
1.8 Επιπλοκές	14
Κεφάλαιο 2 - Η θέση του υπερήχου στην πνευμονική εμβολή	15
2.1 Διάγνωση	15
2.2 Πρόγνωση	18
2.3 Περιορισμοί	20
Ειδικό Μέρος	21
Κεφάλαιο 3 - Εισαγωγή-Υπόβαθρο	21
3.1 Ορισμός	21
3.2 Απεικόνιση	21
3.3 Μορφολογία	23
3.4 Αιτιολογία	24
3.5 Επιπλοκές	25
3.6 Θεραπεία	26
Κεφάλαιο 4 - Μέθοδος	28
4.1 Στόχοι	28
4.2 Πηγές δεδομένων και στρατηγική αναζήτησης	28
4.3 Κριτήρια ένταξης	29
4.4 Εξαγωγή δεδομένων	29
4.5 Αξιολόγηση ποιότητας	30
Κεφάλαιο 5 - Αποτελέσματα	31
5.1 Διάγραμμα ροής	31
5.2 Χαρακτηριστικά των μελετών	32
Κεφάλαιο 6 - Συζήτηση	42
6.1 Θνητότητα	42
6.2 Αιμοδυναμική αστάθεια	45
6.3 Επιπολασμός RHT	46
6.4 Θνητότητα βάσει θεραπείας	47
6.5 Λοιπά ευρήματα	50
6.6 Περιορισμοί	51
Κεφάλαιο 7 - Συμπεράσματα	51
Βιβλιογραφία	53

Γενικό Μέρος

Κεφάλαιο 1 - Συνολική επισκόπηση της πνευμονικής εμβολής

1.1 Ορισμός - Αίτια

Ως πνευμονική εμβολή (ΠΕ) ορίζεται η απόφραξη κλάδου του πνευμονικού αρτηριακού αγγειακού δικτύου από εμβολικό υλικό. Κυριότερη αιτία απόφραξης αποτελούν θρόμβοι που εμβολίζονται στο πνευμονικό δίκτυο από την πρωτογενή θέση σχηματισμού τους, καθώς η ΠΕ αποτελεί υποσύνολο της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (ΕΒΦΘ), μίας από τις σημαντικότερες παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος, μετά το ΟΕΜ και το ΑΕΕ.¹

Υπολογίζεται πως ασθενείς με ΕΒΦΘ σε κεντρικές θέσεις (λαγόνια, μηριαία, ιγνυακή φλέβα) εμφανίζουν ΠΕ σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%.² Σπανιότερα, το έμβολο είναι διαφορετικής φύσεως [non-thrombotic pulmonary embolism-NTPE] (βακτήρια, νεοπλασματικά κύτταρα, λίπος, αέρας, κ.α.)³ Στην βιβλιογραφία αναφέρονται και περιπτώσεις ΠΕ χωρίς αναγνωρίσιμη αιτία προέλευσης του εμβόλου, με in situ παραγωγή του θρόμβου (De novo pulmonary embolism-DNPE).⁴

1.2 Επιδημιολογία

Η ΠΕ αποτελεί νόσο δυνητικά απειλητική για τη ζωή, με σημαντική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών⁵, υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, ιδίως εάν επιπλέκεται με άλλες νόσους, ενώ αναγνωρίζεται και ως σημαντική επιβάρυνση για τα συστήματα υγείας διεθνώς.⁶

Ενδεικτικά ποσοστά: ενδονοσοκομειακή θνητότητα (4%), επανεισαγωγή (15%), θνητότητα στον πρώτο μήνα (5%),⁷ στο τρίμηνο (15-30%),⁶ στο εξάμηνο (20%).⁸

Η μακροπρόθεσμη θνητότητα των ασθενών που υπέστησαν ΠΕ είναι αυξημένη συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, με ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα την ενεργό κακοήθεια κατά το διάστημα της εμβολής, τις καρδιοπνευμονικές συννοσηρότητες, την ηλικία και την αναιμία.^{9,10}

Ο επιπολασμός της νόσου και η διάγνωσή της παρουσιάζουν σταδιακή αύξηση παγκοσμίως, με περαιτέρω αύξηση να αναμένεται. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί σε ένα συνδυασμό παραγόντων που αντικατοπτρίζουν την συνεχιζόμενη κοινωνική και ιατρική εξέλιξη, όπως η γήρανση του πληθυσμού, η αύξηση του προσδόκιμου ζωής ασθενών με χρόνιες παθήσεις που δρουν ως ανεξάρτητοι

παράγοντες κινδύνου (π.χ. καρκίνος), η διαθεσιμότητα πιο ευαίσθητων διαγνωστικών τεχνικών, η αυξημένη επαγρύπνηση των ειδικών, αλλά και η καλύτερη κατανόηση της νόσου.¹¹

Αντίθετα, παρατηρείται μείωση της διάρκειας νοσηλείας¹² και των ποσοστών των θανάτων οφειλόμενων σε ΠΕ, η οποία αφενός αποδίδεται στην συχνότερη διάγνωση της χαμηλού κινδύνου ΠΕ και αφ'ετέρου στην καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΠΕ εν γένει.¹¹

Βάσει πρόσφατης μελέτης, στην Ελλάδα, ο μέσος επιπολασμός της ΠΕ ήταν 18,5 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού, με αυξητική τάση ανά τα έτη και μικρή υπεροχή υπέρ του θήλεος φύλου. Αξίζει να αναφερθεί πως τα ελληνικά δεδομένα δεν βρίσκονται σε πλήρη αντιστοιχία με τα παγκόσμια και δεν ακολουθούν πιστά τις διεθνείς τάσεις.¹³

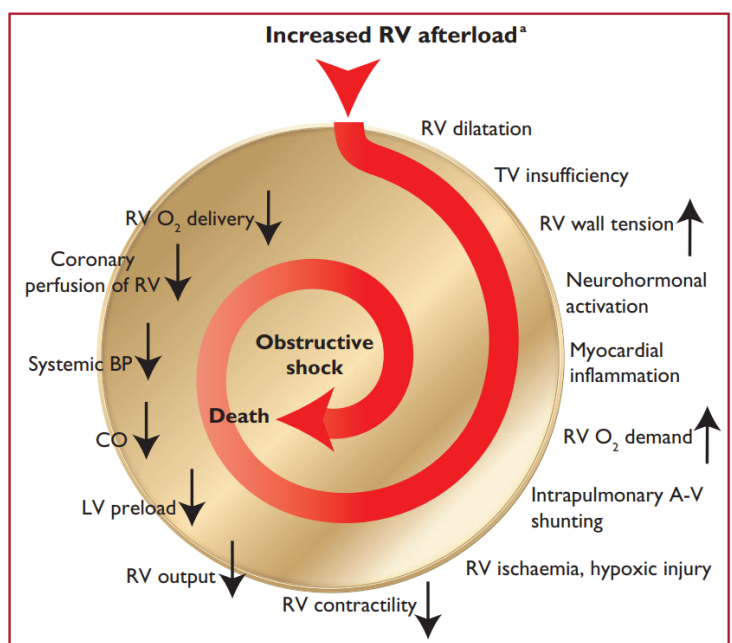
Παγκοσμίως, ο επιπολασμός υπολογίζεται στα 12 με 27 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως,¹⁴ ενώ οι θάνατοι οφειλόμενοι σε ΠΕ προσεγγίζουν τους 0-24 ανά 100.000 ετησίως. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια, κυρίως βάσει εθνικότητας και βιοτικού επιπέδου.^{11,13}

1.3 Παθοφυσιολογία

Η ΠΕ οδηγεί σε παθοφυσιολογικές μεταβολές κυρίως του κυκλοφορικού συστήματος και της ανταλλαγής αερίων. Πρώτο στον παθοφυσιολογικό καταρράκτη επηρεάζεται το καρδιαγγειακό σύστημα. Η οξεία απόφραξη του πνευμονικού αρτηριακού δικτύου και η επακόλουθη υποξική αγγειοσυστολή οδηγούν σε αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων. Αυτό οδηγεί σε οξεία αύξηση όγκου και πιέσεων και κατ'επέκταση διάταση της δεξιάς κοιλίας και τροποποίηση των συστατικών της ιδιοτήτων. Για να αντισταθμιστούν οι μεταβολές αυτές, αυξάνεται ο χρόνος συστολής της δεξιάς κοιλίας και οι πιέσεις στην πνευμονική αρτηρία. Φυσικά, η δεξιά κοιλία αδυνατεί να ανταποκριθεί στις αυξημένες αυτές απαιτήσεις λόγω των δομικών και λειτουργικών της ιδιοτήτων. Η διάταση της δεξιάς κοιλίας οδηγεί σε προβολή της στην αριστερή και η παράταση του χρόνου συστολής της RV οδηγεί σε δυσγχρονισμό της συστολής των δύο κοιλιών. Τα αποτελέσματα των μεταβολών αυτών είναι η μειωμένη καρδιακή παροχή, η υπόταση και η αιμοδυναμική αστάθεια. Στην ΠΕ έχουμε έντονη νευροορμονική ενεργοποίηση και φλεγμονή, οι οποίες επιτείνουν τις παθοφυσιολογικές μεταβολές. Παρατηρείται επίσης ισχαιμία των

τοιχωμάτων της δεξιάς κοιλίας που οφείλεται στις μεταβολές της ισορροπίας παροχής και ζήτησης οξυγόνου, καθώς και στις αυξημένες εσωτερικές πιέσεις.

Όσον αφορά στο αναπνευστικό σύστημα, η αναπνευστική ανεπάρκεια είναι κυρίως αποτέλεσμα των αιμοδυναμικών διαταραχών, διότι η μειωμένη καρδιακή παροχή οδηγεί σε αποκορεσμό του μικτού φλεβικού αίματος. Η συνύπαρξη περιοχών μειωμένης και αυξημένης ροής στο τριχοειδικό πνευμονικό δίκτυο οδηγεί σε αναντιστοιχία αιμάτωσης-αερισμού και υποξία.¹⁵⁻¹⁷



Εικόνα 1.1 Παράγοντες που συμβάλλουν στην αιμοδυναμική κατάρρευση και τον θάνατο στην ΠΕ.¹⁷

[A-V = αρτηριο-φλεβικό, BP = αρτηριακή πίεση, CO = καρδιακή παροχή, LV = αριστερή κοιλία, O₂ = οξυγόνο, RV = δεξιά κοιλία TV = τριγλώχινα βαλβίδα]

1.4 Κλινική Παρουσίαση

Η ΠΕ εμφανίζει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, από την υποκλινική-ασυμπτωματική ΠΕ έως την αιμοδυναμική αστάθεια και τον θάνατο.¹⁸ Ο βαθμός επίδρασής της στην καρδιοαναπνευστική λειτουργία και κατ'έκταση η κλινική της εικόνα εξαρτώνται από την έκταση και την ταχύτητα απόφραξης, αλλά και το υπόβαθρο του ασθενούς.

Σε κάθε περίπτωση η αναγνώριση της ΠΕ αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό διότι τα σημεία και τα συμπτώματα που ανευρίσκονται είναι μη ειδικά της νόσου, η κλινική εικόνα ασαφής και πολλές οι διαφοροδιαγνωστικές εναλλακτικές.

Όταν η ΠΕ παρουσιάζεται με ήπια κλινική εικόνα, με ανάλογα σημεία (ταχύπνοια, ταχυκαρδία, πυρετό, αιμόπτυση κ.α) και συμπτώματα (δύσπνοια, βήχα, θωρακικό

άλγος κ.α) χρήζει διαφοροδιάγνωσης από νόσους όπως πνευμονία, πλευρίτιδα, οστεοχονδρίτιδα, βρογχίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδίτιδα, άγχος κ.α..¹⁹ Όταν παρουσιάζεται με δραματική κλινική εικόνα, θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από άλλες οξείες καταστάσεις όπως ανεύρυσμα, οξύ αορτικό διαχωρισμό, OEM κ.α..¹⁹

Πέραν της κλινικής εξέτασης, κατά την πρώτη επαφή με ασθενή με πιθανή ΠΕ, οι απλές παρακλινικές εξετάσεις (ΗΚΓ, ακτινογραφία θώρακος, αέρια αρτηριακού αίματος κ.α.) μπορούν να προσφέρουν ορισμένες χρήσιμες πληροφορίες, καμία όμως δεν είναι παθογνωμονική της νόσου.¹⁹

Επομένως, η διάγνωση δεν μπορεί να τεθεί κλινικά ή με απλά απεικονιστικά ή βιοχημικά μέσα και είναι μείζονος σημασίας η επαγρύπνηση των ιατρών για την έγκαιρη ανίχνευσή της.¹⁷ Η συνδυασμένη εκτίμηση της κλινικής εικόνας με τους παράγοντες κινδύνου αποτελούν τον ορθότερο τρόπο αρχικής προσέγγισης.

Αναγνωρίζονται δύο διακριτές κατηγορίες παραγόντων κινδύνου, οι γενετικοί και οι επίκτητοι. Οι τελευταίοι μπορούν να διαχωριστούν περαιτέρω σε προκλητούς και μη. Η διερεύνηση και ταυτοποίηση του εκάστοτε παράγοντα είναι καίριας σημασίας, καθώς τροποποιούν την συνολική αξιολόγηση και ενδέχεται να επηρεάσουν την μακροχρόνια θεραπευτική στρατηγική που θα επιλεγθεί.¹⁶

Περίπου στο 80% των ΠΕ ανευρίσκεται κάποιος παράγοντας κινδύνου. Εξάιρεση αποτελεί ένα 15% των ασθενών στο οποίο δεν ανευρίσκεται κανένας από τους γνωστούς παράγοντες. Σε αυτήν την περίπτωση η ΠΕ χαρακτηρίζεται ως απρόκλητη.²⁰

1.5 Διερεύνηση

Η διερεύνηση και αντιμετώπιση της ΠΕ βασίζεται σε αλγορίθμους, οι οποίοι προκύπτουν από τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των επιστημονικών εταιρειών. Σύμφωνα με αυτές, η επιβεβαίωση της ΠΕ είναι το πρώτο βήμα του αλγορίθμου, το οποίο διαφέρει ανάλογα με την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς.

Επί υποψίας λοιπόν ΠΕ σε αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή, προτείνεται η άμεση διενέργεια διαθωρακικού υπερήχου, ενώ επί υποψίας ΠΕ σε αιμοδυναμικά σταθερό ασθενή, ως ορθότερος τρόπος αρχικής προσέγγισης τίθεται η χρήση εργαλείων υπολογισμού κλινικής πιθανότητας, που εκτιμούν την προ-εξεταστική πιθανότητα (pre-test probability) και ενισχύουν ή απομακρύνουν την ΠΕ ως πιθανή διάγνωση. (π.χ. κριτήρια Wells, Geneva).¹⁷

Μετά την πρώτη αυτή εκτίμηση, διενεργείται περαιτέρω διερεύνηση (δ-διμερή, CTPA, παρακολούθηση) εάν ενδείκνυται από τους διεθνείς αλγορίθμους.¹⁷

Κλίμακα Wells		Αναθεωρημένη κλίμακα Γενεύης	
Κλινικά Χαρακτηριστικά	Βαθμολογία	Κλινικά Χαρακτηριστικά	Βαθμολογία
Προηγούμενη ΠΕ ή ΕΒΘ	1.5	Προηγούμενη ΠΕ ή ΕΒΘ	3
Καρδιακή συχνότητα >100 σφύξεις/λεπτό	1.5	Καρδιακή συχνότητα 75-94 σφύξεις/λεπτό ≥95 σφύξεις/λεπτό	3 5
Χειρουργείο η κατάκλιση εντός του προηγούμενου μήνα	1.5	Χειρουργείο η κατάγμα εντός του προηγούμενου μήνα	2
Αιμόπτυση	1	Αιμόπτυση	2
Καρκίνος	1	Καρκίνος	2
Κλινικά σημεία ΕΒΘ	3	Άλγος κάτω άκρου ετερόπλευρα	3
Άλλη διάγνωση λιγότερο πιθανή από ΠΕ	3	Άλγος στην ψηλάφηση κάτω άκρου & ετερόπλευρο οίδημα	4
		Ηλικία > 65	1
Κλινική Πιθανότητα		Κλινική Πιθανότητα	
ΠΕ "μη πιθανή"	0-4	ΠΕ "μη πιθανή"	0-5
ΠΕ "πιθανή"	≥5	ΠΕ "πιθανή"	≥6

Πίνακας 1.1 Προγνωστικά score (Wells, Revised Geneva)

1.6 Διαχείριση

Θεμελιώδες βήμα στην διαχείριση της ΠΕ είναι η κατάταξη του ασθενούς στην κατάλληλη κατηγορία κινδύνου, η οποία ξεκινά από την στιγμή που τίθεται η υποψία της διάγνωσης. Η διαστρωμάτωση του κινδύνου γίνεται λαμβάνοντας υπόψιν την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, κλινικές παραμέτρους σοβαρότητας της εμβολής και συννοσηρότητες, απεικονιστικές ενδείξεις δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας καθώς και συγκεκριμένους βιοχημικούς δείκτες, με κυριότερους την τροπονίνη (ένδειξη καρδιακής βλάβης) και τους BNP & NT-proBNP (ένδειξη δεξιάς καρδιακής δυσλειτουργίας).

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) προτείνει τέσσερις κατηγορίες κινδύνου: υψηλού, ενδιάμεσου υψηλού, ενδιάμεσου χαμηλού και χαμηλού. Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) προτείνει κατηγοριοποίηση σε μαζική, υπομαζική και χαμηλού κινδύνου.²¹

Οι κατηγορίες αντικατροπτρίζουν την σοβαρότητα της εμβολής, τον κίνδυνο πρόωρης θνητότητας και την πρόγνωση του ασθενούς. Παράλληλα, καθορίζουν την

διαχείριση και τη θεραπευτική προσέγγιση που θα επιλεγθεί (άμεση επιθετική αντιμετώπιση, διάρκεια νοσηλείας, παρακολούθηση).

Κατευθυντήριες Οδηγίες	Κατηγορία	Αιμοδυναμική Κατάσταση	Κλίμακα PESI	Δυσλειτουργία δεξιάς κοιλιάς	Τροπονίνη
<i>Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας (AHA), 2011</i>	Μαζική	Ασταθής	Υψηλή	+	+
	Υπομαζική	Σταθερή	Υψηλή	+	±
	Χαμηλού Κινδύνου	Σταθερή	Συνήθως χαμηλή	-	-
<i>Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC), 2019</i>	Υψηλού Κινδύνου	Ασταθής	Υψηλή	+	+
	Ενδιάμεσου-Υψηλού Κινδύνου	Σταθερή	Υψηλή	+	+
	Ενδιάμεσου-Χαμηλού Κινδύνου	Σταθερή	Υψηλή	ένα (ή κανένα) θετικό	
	Χαμηλού Κινδύνου	Σταθερή	Χαμηλή	-	-

Πίνακας 1.2 Διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με οξεία ΠΕ (AHA 2011, ESC 2019).

1.7 Θεραπεία

Η σύγχρονη θεραπεία της ΠΕ βασίζεται στην αντιθρομβωτική αγωγή, με τα DOAC να καταλαμβάνουν τον πρωταγωνιστικό ρόλο (εξαιρούνται συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως π.χ. αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο).

Βάσει της χρονικής απόστασης από το οξύ συμβάν, η θεραπεία κατατάσσεται σε θεραπεία οξείας φάσης, μακροπρόθεσμη και παρατεταμένη θεραπεία. Στοχεύει τόσο στην άμεση αντιμετώπιση της νόσου όσο και στην πρόληψη της επανεμφάνισής της. Η απόφαση ως προς την χρονική διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την κλινική εικόνα, τα απεικονιστικά ευρήματα και τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς. Η ελάχιστη διάρκεια χορήγησής της είναι αυτή των τριών μηνών.

Βάσει της σοβαρότητας της ΠΕ και των χαρακτηριστικών του εκάστοτε ασθενούς, μπορεί να ενδείκνυται η χρήση και άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών μέσων, όπως η συστηματική θρομβόλυση, η ενδαγγειακή αντιμετώπιση ή και η χειρουργική θρομβεκτομή.²² Ορισμένοι ασθενείς χρήζουν αιμοδυναμικής υποστήριξης.¹⁷

Στους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς θεραπεία εκλογής της ΠΕ στην οξεία φάση αποτελεί μέχρι στιγμής η συστηματική θρομβόλυση, παρά τις αντενδείξεις ή επιπλοκές που πιθανώς συνεπάγεται.¹⁷ Ωστόσο, στους μη υψηλού κινδύνου ασθενείς δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην θνητότητα όταν συγκρίθηκε με την απλή αντιπηκτική αγωγή.^{23,24} Για αυτό ο ρόλος της σε αυτούς είναι ασαφής, με περιορισμένες ενδείξεις¹⁷ και η αντιμετώπιση των ασθενών μη υψηλού κινδύνου συνεχίζει να αποτελεί πρόκληση.^{25,26}

Η κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση αποτελεί ένα νέο τρόπο χορήγησης των θρομβολυτικών φαρμάκων που χρησιμοποιείται εναλλακτικά της συστηματικής θρομβόλυσης. Είναι φαινομενικά μία εξίσου αποτελεσματική αλλά ασφαλέστερη θεραπεία, με μειωμένες αιμορραγικές επιπλοκές. Αυτό δίνει χώρο στην σκέψη της χρήσης της στους μη υψηλού κινδύνου ασθενείς, προλαμβάνοντας ίσως μια αιμοδυναμική επιδείνωση ή δυσμενή έκβαση, υπογραμμίζοντας την αξία της διαστρωμάτωσης του κινδύνου. Φυσικά, είναι ένα υπό μελέτη ακόμη ζήτημα και πρέπει να συλλεχθούν περισσότερα δεδομένα.^{27,28}

1.8 Επιπλοκές

Η ΠΕ μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές μακροχρόνιες επιπλοκές με επίπτωση στην μακροπρόθεσμη θνητότητα.

Το σύνδρομο μετά την οξεία ΠΕ (post-pulmonary embolism syndrome) είναι μία αρκετά συχνή επιπλοκή. Χαρακτηρίζεται από επιμονή των συμπτωμάτων (δύσπνοια, ζάλη, θωρακικό άλγος, δυσφορία κατά την σωματική δραστηριότητα και μειωμένη αντοχή), παρά την αποτελεσματική αντιπηκτική αγωγή και χωρίς να παρατηρείται υπολειπόμενος θρόμβος στις απεικονιστικές εξετάσεις. Οφείλεται κατά πάσα πιθανότητα στην γενικευμένη αποδιοργάνωση του καρδιαγγειακού και πνευμονικού συστήματος και η ύπαρξη συννοσηροτήτων το περιπλέκει. Προκαλεί σημαντική ψυχολογική επιβάρυνση (stress, προβλήματα ύπνου, φόβος) και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.²⁹ Δεν υπάρχουν οδηγίες για την αντιμετώπισή του καθώς αποτελεί μία σχετικά πρόσφατα αναγνωρισμένη οντότητα, όμως φαίνεται να υποχωρεί στην πλειονότητα των ασθενών μετά τον πρώτο χρόνο από το οξύ επεισόδιο. Η επαναδραστηριοποίηση των ασθενών αποτελεί σημαντικό παράγοντα τόσο της ψυχολογικής όσο και της σωματικής αποκατάστασης.³⁰⁻³²

Η ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς επηρεάζεται είτε στα πλαίσια του προαναφερθέντος συνδρόμου είτε ασχέτως αυτού. Αναφέρεται πως η επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών²⁹ μπορεί να προκαλείται αποκλειστικά από την ψυχολογική επιβάρυνση και την κατ'επέκταση μείωση της σωματικής δραστηριότητας.³⁰

Μία άλλη λιγότερο συχνή, αλλά σοβαρή επιπλοκή της οξείας ΠΕ είναι η χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-CTEPH). Χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη οργανωμένων θρόμβων στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο και μικροαγγειοπάθεια, παρά την αντιπηκτική αγωγή.³³

Αντιπροσωπεύει το τελικό στάδιο του φάσματος των επιπλοκών της ΠΕ και η πρόγνυσή της είναι δυσμενής.^{30,32,34}

Τέλος, μπορεί να παρατηρηθεί επανεμφάνιση ενός θρομβοεμβολικού επεισοδίου, ο κίνδυνος όμως αυτός μειώνεται σημαντικά με την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή.³⁴

Φυσικά, μπορεί να παρατηρηθούν επιπλοκές και από την θεραπεία της ΠΕ, είτε αυτή είναι φαρμακευτική (αιμορραγίες ή άλλες ανεπιθύμητες φαρμακευτικές επιδράσεις) είτε επεμβατική.

Κεφάλαιο 2 - Η θέση του υπέρηχου στην πνευμονική εμβολή

2.1 Διάγνωση

Η ΠΕ είναι μία δυνητικά θανατηφόρος νόσος, με υψηλή θνητότητα, η οποία οφείλεται κατά κύριο λόγο σε οξεία ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας. Τα ποσοστά πρόωρης θνητότητας μπορεί να φτάσουν από <1% έως το 50% επί παρουσίας αιμοδυναμικής αστάθειας.¹⁸ Η πολυτομική αξονική αγγειογραφία (Multidetector Computed Tomography Pulmonary Angiography - CTPA) έχει αναδειχθεί σε εξέταση εκλογής, διότι απεικονίζει επαρκώς ολόκληρο το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα,³⁵ γεγονός που την καθιστά ικανή τόσο να επιβεβαιώσει όσο και να αποκλείσει την διάγνωση.¹⁷ Το σπινθηρογράφημα αερισμού αιμάτωσης αποτελεί εναλλακτική εξέταση.¹⁷

Ο διαθωρακικός υπέρηχος (TransThoracic Echocardiography-TTE) είναι ένα γρήγορο, εύκολα προσβάσιμο, μη επεμβατικό εργαλείο, χαμηλού κόστους, με επαναληψιμότητα, που δεν απαιτεί την χρήση σκιαγραφικών ή ακτινοβολίας. Εστιάζει στην μορφολογία και λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας καθώς αυτή είναι που επηρεάζεται κυρίως από τις παθοφυσιολογικές μεταβολές της ΠΕ.¹⁵⁻¹⁷

Παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την συνολική εικόνα της καρδιάς, που δεν είναι εύκολο να αποκτηθούν με άλλες μεθόδους.³⁶

Η θέση του στην αρχική προσέγγιση ασθενούς με υποψία ΠΕ είναι διαφοροδιαγνωστική και διαγνωστική. Η χρήση του POCUS (Point Of Care UltraSound), μελετάται και φαίνεται να αποτελεί χρήσιμη μέθοδο, ιδιαίτερα εάν περιλαμβάνει συνδυαστικά την υπερηχογραφία πολλαπλών οργάνων (καρδιακός, πνευμονικός, αγγειακός υπέρηχος), όποτε αυξάνεται η πιθανότητα διάγνωσης.³⁷⁻⁴¹

Διαφοροδιαγνωστικά, συμβάλλει στην αναγνώριση άλλων οξέων καταστάσεων που οδηγούν σε αιμοδυναμική κατάρρευση, αλλά μπορεί και να διευκρινίσει την

αιτιολογία της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, αποκλείοντας άλλες πιθανές αιτίες, στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν το έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας, η προ- & μετα- τριχοειδική πνευμονική υπέρταση και η χρόνια υπερφόρτωση πίεσης.⁴²⁻⁴⁴

Διαγνωστικά, οι ενδείξεις χρήσης του είναι συγκεκριμένες, όπως περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής υψηλής υποψίας⁴⁵ χωρίς άμεσα διαθέσιμη την αξονική τομογραφία, εγκυμοσύνη ή αιμοδυναμική αστάθεια όπου δεν υπάρχει η πολυτέλεια του χρόνου. Σε αυτές προτείνεται σαν το πρώτο βήμα του διαγνωστικού αλγορίθμου,¹⁷ με δυνατότητα να καθορίσει την απόφαση για χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής.^{17,46}

Επί ΠΕ υπερηχογραφικά μπορούν να ανευρεθούν διάφορα ποιοτικά και ποσοτικά σημεία, λιγότερο ή περισσότερο ειδικά της νόσου, τα οποία είναι ενδεικτικά δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας.⁴⁷⁻⁴⁹ Τα ευρήματα αυτά, στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο και αναγνωρίζοντας τους περιορισμούς τους, μπορούν να κατευθύνουν έγκαιρα τον κλινικό ιατρό προς τη διάγνωση της ΠΕ και ως εκ τούτου την γρηγορότερη έναρξη της αντιμετώπισης και καλύτερη κλινική έκβαση.

Η ειδικότητα και η ευαισθησία των υπερηχογραφικών σημείων για την διάγνωση της ΠΕ ποικίλει ανάμεσα στις μελέτες, όλες όμως συμφωνούν πως τα σημεία είναι ευαίσθητα αλλά όχι ειδικά.⁴⁶ Σημεία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας μπορεί να παρατηρηθούν και σε άλλες νόσους.

Παράγοντες που αυξάνουν την ευαισθησία τους αποτελούν η κεντρικότερη τοποθεσία του εμβόλου^{50,51} και κατ' επέκταση μία επιβαρυνμένη κλινική εικόνα,^{52,53} η προ-εξεταστική πιθανότητα⁵⁴ και ο χειριστής του υπερήχου.^{55,56} Σε μεγάλο ποσοστό των ΠΕ ο υπέρηχος δεν παρουσιάζει κανένα εύρημα δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας.^{46,57,58}

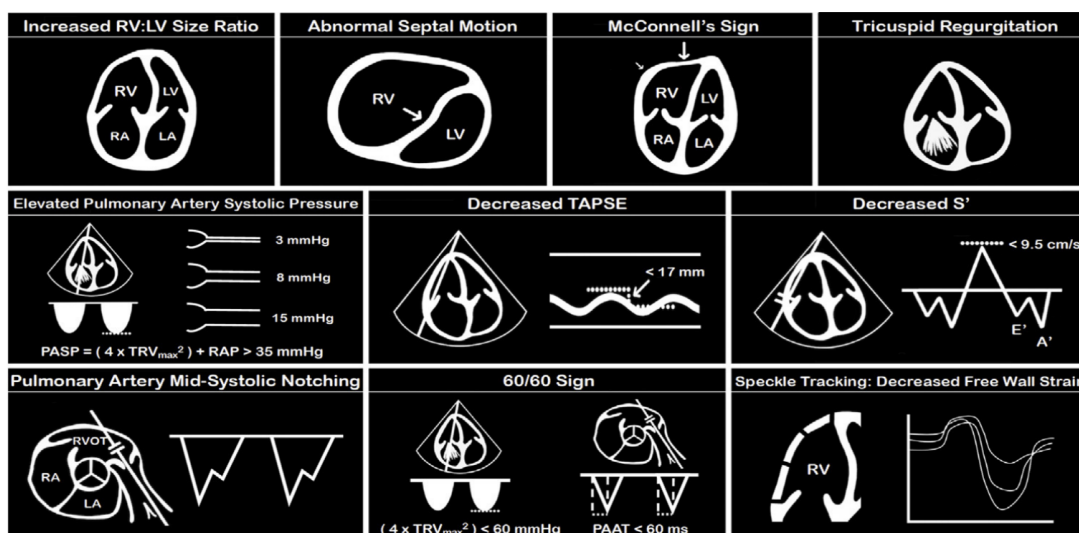
Επί υποψίας ΠΕ πιο ειδικά της νόσου είναι τα σημεία που αντικατοπτρίζουν προχωρημένη δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας,^{49,55} όπως θρόμβος των δεξιών κοιλοτήτων, το σημείο McConnell, η παράδοξη κίνηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, η διάταση της δεξιάς κοιλίας, η υποκινησία της δεξιάς κοιλίας,^{46,49,59-62} το σημείο 60/60 και το πρώιμο συστολικό λάκτισμα της ροής της πνευμονικής αρτηρίας (ESN- early systolic notching).^{46,49,59-64}

Η ευαισθησία και ειδικότητα των σημείων αυξάνεται εάν αυτά χρησιμοποιηθούν συνδυαστικά.^{46,49,65} Φαίνεται πως η ταυτόχρονη ανεύρεση των σημείων McConnell, 60/60 και μεγάλης υποκινητικής δεξιάς κοιλίας αποτελεί το πιο διαγνωστικό κριτήριο.^{55,57,65}

Σπάνια, με τη χρήση του υπερήχου μπορεί φανεί απευθείας ο θρόμβος στην πνευμονική αρτηρία, υπό την προϋπόθεση πως είναι ικανού μεγέθους και κεντρικά τοποθετημένος.⁶⁶ Άλλοι υπερηχογραφικοί δείκτες που παρατηρούνται σε ασθενείς με οξεία ΠΕ και μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμοι διαγνωστικά είναι η πνευμονική αρτηριακή συστολική πίεση (Pulmonary Artery Systolic Pressure-PASP), η συστολική μετατόπιση του επιπέδου του δακτυλίου της τριγλώχινας (Tricuspid Annular Systolic Pressure Excursion-TAPSE), η παράμετρος S' (συστολική ταχύτητα S' του βασικού ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας), το μεσοσυστολικό λάκτισμα της ροής της πνευμονικής αρτηρίας (mid-systolic pulmonary artery systolic notching), η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας, μεταβολές της κάτω κοίλης φλέβας, μειωμένο strain του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας ελεγχόμενο με τη μέθοδο Speckle tracking και διαταραχές λειτουργικότητας αριστερής κοιλίας.^{46,49,59-62,67,68-71}

Τελικά, η υπερηχογραφία δεν προτείνεται στην πρώτη γραμμή διάγνωσης, πρωτίστως λόγω της χαμηλής ευαισθησίας, ειδικότητας και αρνητικής προγνωστικής αξίας των περισσότερων σημείων. Είναι ακατάλληλη δηλαδή μέθοδος να αποκλείσει την ύπαρξη πνευμονικής εμβολής.⁴⁶

Ο υπέρηχος έχει θέση επίσης στον έλεγχο της ανταπόκρισης του ασθενούς στην χορηγούμενη θεραπεία, όπου ταυτόχρονα με την αιμοδυναμική και κλινική βελτίωση ανευρίσκεται αναστροφή και υποχώρηση των ευρημάτων δεξιάς καρδιακής δυσλειτουργίας.



Εικόνα 2.1 Κυριότερα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα οξείας RVD.⁵⁹

2.2 Πρόγνωση

Οι αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς με ΠΕ αποτελούν πρόκληση για τους ιατρούς, ιδίως όσοι ανήκουν στην κατηγορία ενδιάμεσου κινδύνου. Αυτό συμβαίνει διότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς εμφανίζουν ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και σοβαρότητας της νόσου, με ορισμένους να χρήζουν βραχείας νοσηλείας και άλλους να κινδυνεύουν με αιμοδυναμική κατάρρευση. Ως εκ τούτου η ορθή διαχείρισή τους δεν είναι τόσο προφανής όσο είναι ίσως των ασθενών υψηλού και χαμηλού κινδύνου.^{25,26}

Στους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας δεν συστήνεται για διαγνωστικούς λόγους, αλλά ως εργαλείο αξιολόγησης της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας καθώς αυτή προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες με προγνωστική αξία και μπορεί να αναδείξει εκείνους που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο.⁷²

Οι τελευταίες διεθνείς οδηγίες τονίζουν τη σημασία της χρήσης του υπερήχου στην ΠΕ και συγκεκριμένα την αξιολόγηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας για την διαστρωμάτωση του κινδύνου.^{17,73}

Η διαστρωμάτωση του κινδύνου είναι καίριας σημασίας για την λήψη ορθότερων αποφάσεων σχετικά με τη διαχείριση και την θεραπευτική προσέγγιση που θα επιλεγεί, στοχεύοντας στην βέλτιστη αντιμετώπιση.

Η παρουσία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (Right Ventricular Dysfunction-RVD) αντιπροσωπεύει ένα προχωρημένο παθοφυσιολογικό στάδιο της νόσου. Η ανεύρεσή της προσδιορίζει ασθενείς με κίνδυνο αιμοδυναμικής επιδείνωσης παρά την αντιπηκτική θεραπεία,⁷⁴ για αυτό και έχει αναδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αναγνώριση και πρόβλεψη του αυξημένου κινδύνου ενδεχόμενης υποτροπής κατά τη νοσηλεία, καθορίζοντας τους ασθενείς εκείνους που χρήζουν εντατικής παρακολούθησης και πιθανώς ιδιαίτερης παρέμβασης.⁷⁵

Η παρουσία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας συνδέεται επίσης με αυξημένες πιθανότητες δυσμενούς έκβασης και αυξημένη θνητότητα, βραχυπρόθεσμα.^{47,76,77} Από το ευρύ φάσμα των υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων, ο αυξημένος λόγος της τελοδιαστολικής διαμέτρου της δεξιάς προς την αριστερή κοιλία (RV/LV ratio) και η μειωμένη TAPSE είναι οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι δείκτες, καθώς αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες επιδείνωσης και θνητότητας,^{78,79} με την TAPSE ίσως να υπερισχύει προγνωστικά.⁸⁰ Η ταυτόχρονη ανεύρεσή τους υποδηλώνει ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο.^{78,79}

Ο λόγος TRPG/TAPSE αναφέρεται στην βιβλιογραφία, με τις απόψεις να δίστανται σχετικά με την προγνωστική του αξία. Παρότι εμφανίζει συσχέτιση με την θνητότητα^{78,79,81} η αξία του αμφισβητείται, διότι πιθανώς οφείλεται αποκλειστικά στην ισχυρή συσχέτιση της TAPSE με την θνητότητα⁷⁸

Η ταυτόχρονη ανεύρεση πολλαπλών υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων έχει ισχυρότερη προγνωστική αξία συγκριτικά με την μεμονωμένη ανεύρεση των ίδιων ευρημάτων.

Φαίνεται πως, εκτός των παραμέτρων TAPSE και RV/LV, όλοι οι υπόλοιποι δείκτες δεν μπορούν να αξιολογηθούν μεμονωμένα, αλλά μόνο συνδυαστικά.⁴⁷

Άλλοι παράμετροι με πιθανή προγνωστική αξία που αναφέρονται στην βιβλιογραφία είναι οι εξής: ο χρόνος επιτάχυνσης της πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery acceleration time),⁷⁹ η ταυτοποίηση του strain του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας υπολογιζόμενο με speckle-tracking echocardiography,⁸² η υπολογιζόμενη με ιστικό Doppler συστολική ταχύτητα του τριγωνικού δακτυλίου (TV S'),⁸³ ο δείκτης επίδοσης του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας (RV Myocardial Performance [Tei] Index), η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας (Right Ventricular Systolic Pressure - RVSP), το μέγεθος του δεξιού κόλπου, η κλασματική μεταβολή επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας (RV Fractional Area Change - RVFAC), ο δείκτης εκκεντρότητας (Eccentricity Index),⁶² το VTI του χώρου εξόδου της αριστερής και δεξιάς κοιλίας (LVOT & RVOT VTI),^{84,85} οι πνευμονικές φλεβικές πιέσεις,⁸⁶ η χωρητικότητα της πνευμονικής αρτηρίας (Pulmonary Artery Capacitance - PAC), οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (Pulmonary Vascular Resistance - PVR),⁸⁷ ο δείκτης RVEIO (Right Ventricular Early Inflow-Outflow index),⁸⁸ και ο δείκτης όγκου εξώθησης (Stroke Volume Index - SVI).⁸⁹ Η 3D υπερηχογραφία φαίνεται να αναδεικνύεται επίσης σε χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο.^{90,91}

Σχετικά με τους ασθενείς χαμηλού κλινικά κινδύνου, υπάρχει βιβλιογραφία που αναδεικνύει σημαντική τη θέση της αξιολόγησης της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Παρουσία RVD, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρων επιπλοκών και θνητότητας,^{92,93} ο οποίος φαίνεται να ισοδυναμεί με εκείνον των ασθενών ενδιάμεσου κινδύνου.^{18,93}

Υπάρχουν βέβαια και βιβλιογραφικές αναφορές που αναφέρουν πως η ανεύρεση RVD σχετίζεται με δυσμενή αποτελέσματα μόνο στους ασθενείς με sPESI >0 καθώς σε εκείνους με sPESI score ίσο του μηδενός δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση της RVD με την θνητότητα, παρότι ανευρίσκεται περίπου στο 41% των ασθενών.^{44,94,95}

Αυτό πιθανώς οφείλεται στην χρήση διαφορετικών σκορ κλινικής αξιολόγησης των ασθενών. Σίγουρο είναι, πως αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς χωρίς υπερηχογραφικές ενδείξεις δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας έχουν άριστη πρόγνωση και καθίστανται υποψήφιοι για βραχυπρόθεσμη ή κατ'οίκον νοσηλεία.⁷⁸

Είναι άξια αναφοράς η πρόσφατη αναγνώριση της αξίας της υπερηχογραφικής αξιολόγησης της δεξιάς κοιλίας στην διαστρωμάτωση κινδύνου της ΠΕ εν γένει που οδήγησε στην τροποποίηση των κατευθυντήριων οδηγιών της διαχείρισης της ΠΕ.^{17,48}

Πρέπει ωστόσο να τονιστεί πως, παρά τον προγνωστικό χαρακτήρα της ανεύρεσης δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, η θετική προγνωστική της αξία σχετικά με την θνητότητα είναι μικρότερη του 10%.⁷⁸

Γίνεται προσπάθεια η διαχείριση της πνευμονικής εμβολής να πραγματοποιείται συνολικά και ολοκληρωμένα μέσω μίας μόνο απεικονιστικής εξέτασης και διάφορες μελέτες πραγματοποιούνται γύρω από την θέση της αξονικής τομογραφίας στο κομμάτι της διαστρωμάτωσης του κινδύνου και της πρόγνωσης. Τα αποτελέσματα εμφανίζουν κάποια συσχέτιση με την πρόγνωση, κυρίως στους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου, όμως προς το παρόν δεν είναι επαρκής ο αριθμός των μελετών γύρω από το θέμα και τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα, με τον υπέρηχο να παραμένει η πιο κατάλληλη εξέταση για το συγκεκριμένο σκοπό.⁹⁶⁻¹⁰⁰

2.3 Περιορισμοί

Η δεξιά κοιλία έχει ιδιαίτερο και περίπλοκο μηχανισμό συστολής και η κοιλότητα εμφανίζει δυσκολίες στην πλήρη απεικόνισή της σε μία δισδιάστατη λήψη, απαιτεί άρτια εκπαιδευμένο προσωπικό, συνεργασία του ασθενούς ενώ εξαρτάται και από τη σωματοδομή του. Επίσης, πολλές από τις μετρήσεις που λαμβάνονται για την εκτίμηση της λειτουργίας της είναι ποιοτικές και υποκειμενικές. Στις περιπτώσεις αυτές, το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα θα μπορούσε ίσως να αποτελεί εναλλακτική λύση.

Η σημασία της αξιολόγησης της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας είναι μεγάλη. Ωστόσο δεν υπάρχει ομοφωνία στο βέλτιστο συνδυασμό παραμέτρων για την αξιολόγησή της.³⁶ Παρότι οι διάφοροι οργανισμοί παρέχουν οδηγίες για την αξιολόγηση της δεξιάς κοιλίας, δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες στοχευμένες στην πνευμονική εμβολή. Η ετερογένεια των ορισμών της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας δημιουργεί σύγχυση και ασάφεια και μπορεί να επηρεάσει την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται τουλάχιστον 16 ορισμοί της RVD, διαφορές στον αριθμό και τον τύπο των σημείων που απαιτούνται, αλλά και διαφορετικά παθολογικά όρια στις τιμές των παραμέτρων αυτών.⁴⁷

Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο 3 - Εισαγωγή-Υπόβαθρο

Η ΠΕ είναι μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Κλινικές, εργαστηριακές και απεικονιστικές παράμετροι μελετώνται συνεχώς, στοχεύοντας στην ταχύτερη διάγνωση, βέλτιστη διαστρωμάτωση κινδύνου, ορθότερη διαχείριση και βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με ΠΕ. Οι θρόμβοι των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων είναι ένα από τα υπερηχογραφικά ευρήματα που μελετώνται. Φαίνεται πως η παρουσία τους, αν και σχετικά σπάνια, αυξάνει σημαντικά την θνητότητα της ΠΕ, χωρίς αυτό να είναι μέχρι στιγμής επαρκώς αποδεδειγμένο. Στην παρούσα μελέτη θα προσπαθήσουμε να αναδείξουμε την συσχέτιση του ευρήματος αυτού με την πρόωγη θνητότητα σε ασθενείς με ΠΕ, μέσα από τη συστηματική ανασκόπηση των ευρημάτων δημοσιευμένων μελετών.

3.1 Ορισμός

Ως θρόμβο των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων (Right Heart Thrombi-RHT) ορίζουμε οποιονδήποτε θρόμβο ευρισκόμενο εντός του δεξιού κόλπου, της δεξιάς κοιλίας ή του ανοικτού ωοειδούς τρήματος. Ορισμένοι συγγραφείς περιλαμβάνουν επίσης στον ορισμό θρόμβους οι οποίοι παρατηρούνται στις εγγύς περιοχές των κοίλων φλεβών, χωρίς ωστόσο αυτό να υιοθετείται οικουμενικά.

3.2 Απεικόνιση

Οι RHT αποτελούν κατά βάση ένα υπερηχογραφικό εύρημα. Αναφέρονται ως εύρημα ειδικό της ΠΕ. Η ανεύρεσή τους επί υποψίας ΠΕ θέτει την διάγνωση με ασφάλεια, ενώ εάν η ΠΕ δεν βρίσκεται στην διαφοροδιαγνωστική σκέψη, επί ανεύρεσής τους η υποψία πρέπει να τεθεί.^{44,46,49}

Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα είναι συνήθως επαρκές στην διάγνωση και διαφοροποίηση των κατηγοριών του θρόμβου και αναφέρεται ως η μέθοδος εκλογής για την ανεύρεσή τους.¹⁰¹ Η αξία του είναι καλά τεκμηριωμένη ως ένα εύκολο και γρήγορα προσβάσιμο εργαλείο, με την ταχύτητα που προσδίδει να είναι απαραίτητη, βάσει της επείγουσας, πιθανώς απειλητικής κατάστασης που αποτελεί ο θρόμβος.

Πέραν της ανάδειξης των θρόμβων, η υπερηχοκαρδιογραφία απεικονίζει συνολικά τις καρδιακές δομές και συμβάλλει στη διαφοροδιάγνωση από όγκους, εκπλαστήσεις ή συγγενείς δομές όπως ανευρύσματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, παραμένουσα ευσταχιανή ή θηβεσιανή βαλβίδα, δίκτυο Chiari.¹⁰² Καθιστά επίσης δυνατή την αναγνώριση ενός ανοικτού ωοειδούς τρήματος (Patent Foramen Ovale-PFO), καταλοίπου δηλαδή εμβρυικής επικοινωνίας μεταξύ του δεξιού και αριστερού κόλπου δια μέσου του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, με κίνδυνο παράδοξης εμβολής. Η ύπαρξη ανοικτού ωοειδούς τρήματος είναι αρκετά συχνή στον γενικό πληθυσμό (10%-35%), για αυτό η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση κρίνεται σκόπιμη σε ασθενείς με μαζική ΠΕ.¹⁰³

Η χρήση του υπερήχου επί ανεύρεσης RHT έχει θέση επίσης κατά τη διενέργεια της θεραπευτικής στρατηγικής σε πραγματικό χρόνο και δεν απαιτεί τη χρήση σκιαγραφικών ή ακτινοβολίας.^{104,105} Επί επιδείνωσης της κλινικής εικόνας, επανάληψη της υπερηχογραφικής απεικόνισης μπορεί να αναδείξει θρόμβο που δεν είχε εντοπιστεί στην αρχική εκτίμηση, ο οποίος πιθανώς συνεχίζει να εμβολίζει ή επηρεάζει την λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας και πρέπει να αντιμετωπιστεί.

Τέλος, ο υπέρηχος μπορεί να απεικονίσει την διάλυση-απομάκρυνση του θρόμβου μετά την θεραπευτική αντιμετώπιση, αλλά και την βελτίωση των απεικονιστών χαρακτηριστικών της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας, υποδεικνύοντας την επιτυχία ή μη της θεραπείας.

Στις περιπτώσεις όπου ο διαθωρακικός υπέρηχος είναι μη διαγνωστικός, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα.^{101,106} Παρέχει ανώτερη υπερηχογραφική εικόνα της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων καθώς δεν υπάρχουν παρεμβολές από άλλα ανατομικά στοιχεία.¹⁰² Προσφέρει καλύτερη απεικόνιση του PFO,^{107,108} ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απεικονίσει απευθείας την ΠΕ στις πνευμονικές αρτηρίες.¹⁰⁹ Ωστόσο, μπορεί να υποτιμά το μέγεθος του θρόμβου. Ορισμένοι συγγραφείς εντάσσονται υπέρ της χρήσης του ως αρχική εξέταση, όμως η επεμβατική του φύση και οι κίνδυνοι που ενέχει περιορίζουν την τακτική αυτή.^{110,111} Ένας από τους κινδύνους που σχετίζεται με τον θρόμβο είναι ο πιθανός εμβολισμός κατά την εισαγωγή του ηχοβολέα. Αυτό αποδίδεται στη διέγερση του αντανακλαστικού του φάρυγγα και την σύσπαση του διαφράγματος, με αποτέλεσμα μεταβολή της ενδοθωρακικής και ενδοκοιλιακής πίεσης.^{112,113}

Οι RHT μπορούν να απεικονιστούν και στην αξονική τομογραφία, η οποία όμως μπορεί να αναδείξει ως έλλειμμα πλήρωσης μόνο ικανοποιητικού μεγέθους θρόμβους.¹¹⁴

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (Cardiac Magnetic Resonance Imaging-CMR) μπορεί επίσης να δώσει χρήσιμες πληροφορίες περισσότερο συγκεκριμένες,¹¹⁵ κυρίως όσον αφορά στην προέλευση του θρόμβου, ενώ είναι χρήσιμη στην διαφοροδιάγνωση του θρόμβου από μάζες άλλης αιτιολογίας.^{116,117}

Μέχρι στιγμής οι δύο αυτές απεικονιστικές μέθοδοι δεν φαίνονται να είναι αποτελεσματικότερες του υπερήχου στην απεικόνιση των RHT.¹¹⁸

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει η δυνατότητα νέων, εξελιγμένων τεχνικών απεικόνισης ενδαγγειακά (IntraVascular UltraSound-IVUS) και ενδοκαρδιακά (IntraCardiac Echocardiography-ICE) ικανών να απεικονίσουν τον θρόμβο απευθείας.¹¹⁹ Αποτελούν όμως κοστοβόρες, περίπλοκες, χρονοβόρες, επεμβατικές εναλλακτικές οι οποίες δεν είναι ευρέως διαθέσιμες.

Η 3D υπερηχογραφία δίνει τη δυνατότητα λεπτομερέστερης απεικόνισης των καρδιακών δομών και των χαρακτηριστικών του θρόμβου.¹²⁰

3.3 Μορφολογία

Πέραν της διάγνωσης, ο υπέρηχος παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με χαρακτηριστικά του θρόμβου όπως το μέγεθος, η μορφολογία, η τοποθεσία και ο τύπος του θρόμβου. Οι RHT ανευρίσκονται κυρίως στον δεξιό κόλπο.¹²¹ Βάσει των υπερηχογραφικών τους χαρακτηριστικών, μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες:¹²²

Τύπος Α: Επιμήκεις, σερπαντινοειδείς (serpentine, worm-like), πολύ κινητοί, ελεύθεροι θρόμβοι.

Πρόκειται συνήθως για θρόμβους που μετανάστευσαν από την πρωτογενή θέση σχηματισμού τους (ΕΒΦΘ, περιφερικοί καθετήρες).¹²³

Τύπος Β: Ακίνητοι θρόμβοι, με οβάλ σχήμα και ευρεία βάση προσκολλημένη σε κάποια επιφάνεια.

Σχετίζονται κυρίως με καρδιακές ανωμαλίες-παθολογίες, ύπαρξη ξένου σώματος ενδοκαρδιακά, λοιμώξεις και υπερπηκτικές καταστάσεις.¹²⁴ Σχηματίζονται στην περιοχή όπου ανευρίσκονται. Συχνά, παρατηρείται τυπική υπερηχογραφική εικόνα ανομοιογενούς μάζας με ξεκάθαρα ενδοκαρδιακά όρια. Έχουν συνήθως μικρό μέγεθος και είναι ασυμπτωματικοί, με αποτέλεσμα εύκολα να διαλάθουν της αναγνώρισης. Απεικονίζονται ευκολότερα με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα.¹⁰⁶

Τύπος Γ: Πολύ σπάνιοι, κινητοί θρόμβοι, που εμφανίζουν μικτά χαρακτηριστικά και των δύο προηγούμενων τύπων. Έχουν πολλές απεικονιστικές ομοιότητες με τα μυξώματα.¹²¹



Εικόνα 2.1 Θρόμβος τύπου Α.¹¹⁴



Εικόνα 2.2 Θρόμβος τύπου Β.¹¹⁴

Ανάλογα της υποκείμενης παθολογίας, οι RHT μπορεί να είναι οξείες, υποξείες ή χρόνιοι. Οξείες κινητοί θρόμβοι εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμβολισμού και σχετίζονται περισσότερο με την εμφάνιση ΠΕ (τύπου Α).¹¹⁴ Χρόνιοι θρόμβοι προσκολλημένοι στα καρδιακά τοιχώματα έχουν καλύτερη πρόγνωση, καθώς εμβολίζουν σπανιότερα (τύπου Β)^{125,126} χωρίς αυτό να είναι απόλυτο και ο κίνδυνος ανύπαρκτος.

3.4 Αιτιολογία

Η παρουσία RHT μπορεί είτε να είναι συνέπεια εμβολισμού σε ασθενείς με ΕΒΦΘ είτε να οφείλεται σε σχηματισμό του θρόμβου εξ αρχής εντός των καρδιακών κοιλοτήτων, συνεπεία κάποιας υποκείμενης καρδιακής παθολογίας ή συνθήκης. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν οι δομικές καρδιοπάθειες, οι καρδιομυοπάθειες, η κολπική μαρμαρυγή, η πνευμονική υπέρταση, οι πρωτοπαθείς ή μεταστατικές νεοπλασίες, η ενδοκαρδίτιδα και η περικαρδίτιδα. Καταστάσεις δηλαδή που προκαλούν διάταση των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, μειωμένη καρδιακή παροχή και σχετική στάση του αίματος, λόγω RVD. Επίσης καταστάσεις υπερπηκτικότητας όπως το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η ανεπάρκεια πρωτεΐνης C & S, η έλλειψη αντιθρομβίνης III και η νόσος Αδαμαντιάδη-Beheet είναι δυνατόν να οδηγήσουν στον σχηματισμό θρόμβου υπό τις κατάλληλες συνθήκες.^{127,128} Υπάρχουν αναφορές που συσχετίζουν την ανάπτυξη θρόμβων με την ύπαρξη του δικτύου Chiari και ευσταχιανών βαλβίδων, που αποτελούν εμβρυολογικά υπολείμματα.¹²⁹

Εκτός των υποκείμενων καρδιακών παθήσεων, στην δημιουργία θρόμβου μπορούν να προδιαθέτουν ξένα σώματα τοποθετημένα ενδαγγειακά ή ενδοκαρδιακά, καθώς προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη είτε λόγω της άμεσης επαφής με τον ενδαγγειακό-ενδοκαρδιακό ιστό είτε έμμεσα μέσω της ροής των χορηγούμενων διαλυμάτων.^{130,131} Τέτοια παραδείγματα αποτελούν οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες (ιδίως εκείνοι της αιμοκάθαρσης), οι ενδοκαρδιακοί καθετήρες, τα βηματοδοτικά καλώδια, προσθετικές μεταλλικές βαλβίδες κ.α.¹³²⁻¹³⁵

Η διαπίστωση της αιτιολογίας του θρόμβου είναι μείζονος σημασίας καθώς αυτή επηρεάζει τόσο την πρόγνωση όσο και την διαχείριση.¹³⁵

3.5 Επιπλοκές

Συχνά οι RHT αναφέρονται ως thrombi in transit ή free floating, ορολογία που υποδηλώνει πως είναι ελεύθεροι, κινητοί και βρίσκονται προσωρινά στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες με προορισμό είτε τις πνευμονικές αρτηρίες όπου και θα ενσφηνωθούν ή την αριστερή κυκλοφορία μέσω PFO. Αυτός είναι ο τύπος που σχετίζεται κυρίως με τις επιπλοκές και συχνότερα αποτελεί τμήμα περιφερικού θρόμβου.

Οι κλινικές επιπλοκές ενός RHT εξαρτώνται από το μέγεθος, την τοποθεσία, την κινητικότητα, το υπόβαθρο σχηματισμού του θρόμβου και το συνολικό φορτίο θρόμβου του ασθενούς.¹³⁶ Αυτές μπορεί να είναι οξεία ΠΕ, υποτροπιάζων εμβολισμός, απόφραξη της τριγλώχινας βαλβίδας ή παράδοξη εμβολή. Ακόμη, οι RHT μπορεί να αποτελέσουν υπόστρωμα λοιμώδους εστίας.

Οι ελεύθεροι κινητοί θρόμβοι μπορεί να προπίπτουν μέσω του στομίου της τριγλώχινας βαλβίδας. Στην περίπτωση αυτή αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος μαζικής ΠΕ, αλλά και αιμοδυναμικής κατάρρευσης λόγω αποκλεισμού της ροής της.¹²⁷

Η συνύπαρξη θρόμβου στον δεξιό κόλπο με ανοιχτό ωοειδές τρήμα μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσει σε παράδοξη εμβολή, μία απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Αυτή αντιπροσωπεύει συστηματική εμβολή από θρόμβο του φλεβικού συστήματος. Μπορεί να παρατηρηθεί ταυτόχρονα ή μετά από ΠΕ, λόγω των αυξημένων πνευμονικών πιέσεων που οδηγούν σε αλλαγή της ενδοκαρδιακής διαφυγής (shunt).¹⁰³ Εάν ο θρόμβος είναι ικανού μεγέθους μπορεί να παγιδευτεί στο PFO και να εμβολίζει επαναλαμβανόμενα. Εάν είναι μικρότερου μεγέθους θα μεταναστεύσει ολόκληρος στην συστηματική κυκλοφορία.¹³⁷ Με αυτά υπόψιν, σε περιπτώσεις κρυπτογενούς ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής αγνώστου αιτιολογίας,

πρέπει να διενεργείται υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη προς διερεύνηση ύπαρξης PFO και RHT.

3.6 Θεραπεία

Όπως η συχνότητα εμφάνισης των θρόμβων των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων και η ακριβής συσχέτισή τους με την θνητότητα, έτσι και η βέλτιστη διαχείριση και θεραπεία των ασθενών αυτών δεν έχει αποσαφηνιστεί. Δημοσιευμένες μελέτες που προσεγγίζουν το θέμα είναι διαθέσιμες, όμως τα αποτελέσματά τους είναι αντικρουόμενα με συνέπεια διφορούμενες διεθνείς οδηγίες. Ως εκ τούτου η θεραπευτική επιλογή βασίζεται κατά κύριο λόγο στην κρίση του θεράποντα ιατρού.^{17,21,138}

Οι θεραπευτικές επιλογές που είναι διαθέσιμες κυμαίνονται από απλή αντιπηκτική αγωγή έως επιθετική επεμβατική αντιμετώπιση. Στην τελευταία κατηγορία περιλαμβάνονται η συστηματική θρομβόλυση, νέες ενδαγγειακές τεχνικές και η χειρουργική θρομβεκτομή. Κάθε μία από αυτές έχει διαφορετικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.

Η απλή αντιπηκτική αγωγή συνήθως χορηγείται συμπληρωματικά κάποιας πιο επιθετικής θεραπείας καθώς μόνο προλαμβάνει την αύξηση του θρόμβου και δεν επηρεάζει τον ήδη υπάρχοντα, με αποτέλεσμα να μην απομακρύνεται ο κίνδυνος εμβολισμού. Οι επιπλοκές που μπορεί να παρατηρηθούν με την χορήγησή της είναι αιμορραγία και πιθανή κλασματοποίηση του θρόμβου με περαιτέρω εμβολισμό.¹¹⁴

Η συστηματική θρομβόλυση είναι μία ευρέως διαθέσιμη επιλογή, γρήγορα και εύκολα χορηγούμενη που δεν απαιτεί ιδιαίτερη ιατρική εξειδίκευση, συγκεκριμένο εξοπλισμό ή μεταφορά του ασθενούς σε κατάλληλο περιβάλλον. Έχει τη δυνατότητα να διαλύσει θρόμβους ταυτόχρονα, όπου και εάν αυτοί βρίσκονται (πνευμονικά αγγεία, καρδιακές κοιλότητες, περιφερικά αγγεία). Επιπλέον, μπορεί να χορηγηθεί ακόμη και σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς ή υπό καρδιακή ανακοπή, αποτελώντας ίσως την μοναδική θεραπευτική επιλογή για αυτούς. Βέβαια, έχει πολλές σχετικές και απόλυτες αντενδείξεις, μειώνοντας έτσι τον υποψήφιο πληθυσμό προς χορήγηση. Επιπλέον, μπορεί να είναι ανεπιτυχής σε χρόνιους θρόμβους, οι οποίοι λόγω των χαρακτηριστικών τους και της πιθανής ασβεστοποίησης τους ανθίστανται σε αυτήν. Μείζον μειονέκτημα είναι η πιθανότητα αιμορραγίας, συχνά απειλητικής για τον ασθενή.^{17,114,138,139} Παράλληλα, η θρομβόλυση μπορεί να οδηγήσει σε κλασματοποίησή

του θρόμβου και υποτροπιάζοντες εμβολισμούς ή συστηματικές εμβολές εάν ο θρόμβος βρίσκεται στο PFO.¹⁴⁰

Όσον αφορά στις ενδαγγειακές θεραπείες, υπάρχουν τρεις τεχνικές αναρρόφησης του θρόμβου, όμοιες ως προς τον βασικό τρόπο λειτουργίας τους και ορισμένες διαφορές ως προς τα χαρακτηριστικά των καθετήρων, την τεχνική και την εμβέλειά τους. Οι ενδαγγειακές τεχνικές αντιμετώπισης ενέχουν τον κίνδυνο εμβολισμού και αιμοδυναμικής επιβάρυνσης, τρώσης αγγείου και απώλειας αίματος. Επίσης, αποτελούν εξελιγμένες μεθόδους συνήθως μη διαθέσιμες στα περισσότερα κέντρα. Όμως, είναι ελάχιστα επεμβατικές, με καλύτερο προφίλ ασφάλειας συγκριτικά με την χειρουργική θρομβεκτομή και με λιγότερες αντενδείξεις και αιμορραγικές επιπλοκές από την συστηματική θρομβόλυση.¹¹⁴

Μια πολύ αποτελεσματική οριστική θεραπεία των RHT αποτελεί η χειρουργική θρομβεκτομή. Κύριος περιορισμός της είναι η ανάγκη καταλληλότητας του ασθενούς προς χειρουργείο, χωρίς σημαντικές συννοσηρότητες και χαμηλό προεγχειρητικό κίνδυνο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως η τεχνική αυτή διενεργείται υπό γενική αναισθησία, με τη βοήθεια εξωσωματικής κυκλοφορίας, με πιθανή σημαντική απώλεια αίματος και υψηλό περιεγχειρητικό κίνδυνο επιπλοκών. Το αποτέλεσμα μιας χειρουργικής θρομβεκτομής φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την προεγχειρητική κατάσταση του ασθενούς παρά με το ίδιο το χειρουργείο. Ένας άλλος πολύ σημαντικός περιορισμός είναι η αδυναμία προσπέλασης πέραν των κεντρικών πνευμονικών αρτηριών και η αφαίρεση θρόμβων από τα περιφερικά πνευμονικά αγγεία. Επίσης, η χειρουργική θρομβεκτομή δεν ενδείκνυται όταν οι θρόμβοι παρατηρούνται σε περισσότερες από μία καρδιακές κοιλότητες. Παράλληλα, πρόκειται για μία τεχνική πιθανώς μη διαθέσιμη σε όλα τα κέντρα. Η χειρουργική θρομβεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής σε περιπτώσεις μίας ήδη προγραμματισμένης πνευμονικής θρομβεκτομής, θρόμβου παγιδευμένου στο PFO, χρόνιων θρόμβων, ήδη υπάρχουσας συσκευής σύγκλεισης PFO, πιθανής ύπαρξης καρδιακού όγκου ή σε περιπτώσεις ταυτόχρονης επιδιόρθωσης άλλων καρδιακών δομών, όπως η τριγλώχινα βαλβίδα, το PFO κ.α. Τέλος μπορεί να διενεργηθεί επί αποτυχίας προηγούμενης ενδαγγειακής ή άλλης μεθόδου.^{114,137}

Η ανεύρεση θρόμβου δικαιολογεί και απαιτεί έναρξη θεραπείας. Ποιά θα επιλεγθεί εξαρτάται από την κλινική εικόνα και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, τα χαρακτηριστικά και τον αριθμό των θρόμβων και φυσικά τις διαθέσιμες επιλογές και την εμπειρία του εκάστοτε κέντρου.¹⁴¹ Σε κάθε περίπτωση η ΠΕ και οι RHT πρέπει να αντιμετωπίζονται ταυτόχρονα.

Κεφάλαιο 4 - Μέθοδος

4.1 Στόχοι

Πρωτεύων στόχος της παρούσας μελέτης είναι η συσχέτιση της ανεύρεσης θρόμβων στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες σε ασθενείς με οξεία ΠΕ με την πρόωρη (έως 30 ημερών) θνητότητα. Δευτερεύοντες στόχους αποτελούν η συσχέτιση των RHT με την μακροχρόνια θνητότητα και την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών καθώς και η διαπίστωση της βέλτιστης θεραπευτικής επιλογής, εφόσον ανευρεθούν τα αντίστοιχα δεδομένα στις επιλεγμένες προς ανάλυση μελέτες.

4.2 Πηγές δεδομένων και στρατηγική αναζήτησης

Η παρούσα ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε συμφωνία με τις οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting in Systematic Reviews and Meta Analyses). Το πρωτόκολλο της μελέτης καταχωρήθηκε στο PROSPERO, με αριθμό πρωτοκόλλου CRD42023424223.

Διενεργήθηκε διεξοδική και συστηματική ηλεκτρονική αναζήτηση της βιβλιογραφίας σε δύο βάσεις δεδομένων, PubMed & SCOPUS, για σχετικές μελέτες. Η αναζήτηση στο PubMed πραγματοποιήθηκε την 24.03.23 και στο SCOPUS την 26.03.23.

Ο αλγόριθμος αναζήτησης ήταν ο εξής:

((Pulmonary embolism) OR (Pulmonary thromboemb*)) AND (((Thromb*) OR (Clot)) AND ((right heart) OR (right atrial) OR (RA) OR (RV) OR (Right Ventricle) OR (free floating)))AND ((incidence) OR (mortality) OR (prognos*) OR (death)OR (survival) OR (outcome))

Η αναζήτηση έγινε στον τίτλο, στις περιλήψεις και στις λέξεις κλειδιά των μελετών. Δεν τέθηκαν περιορισμοί στην αναζήτηση ως προς το είδος μελέτης, την χρονολογία ή την γλώσσα δημοσίευσης. Τα αποτελέσματα των αναζητήσεων συνδυάστηκαν και επεξεργάστηκαν με την βοήθεια δύο εργαλείων διαχείρισης βιβλιογραφίας (EndNote, Zotero). Τα διπλότυπα αφαιρέθηκαν.

Όλα τα αποτελέσματα της έρευνας αναλύθηκαν αρχικά βάσει τίτλου και περιλήψης. Μελέτες με περιεχόμενο που δεν ήταν σχετικό με την έρευνα

απορρίφθηκαν. Σε όσες μελέτες κρίθηκαν πιθανώς κατάλληλες βάσει τίτλου και περίληψης έγινε ανάγνωση του πλήρους κειμένου τους και αξιολογήθηκαν βάσει των κριτηρίων ένταξης. Λεπτομερής περαιτέρω ανάλυση για την λήψη των ζητούμενων πληροφοριών, διενεργήθηκε σε εκείνες που επιλέχθηκαν ως κατάλληλες. Η αναζήτηση ολοκληρώθηκε με τον έλεγχο της βιβλιογραφίας των επιλεγμένων άρθρων για επιπλέον κατάλληλα άρθρα (τεχνική snowballing).

4.3 Κριτήρια ένταξης

Η ένταξη των μελετών στη συστηματική ανασκόπηση έγινε με τα εξής κριτήρια:

1. Μελέτες που περιείχαν ασθενείς >18 ετών με επιβεβαιωμένη οξεία πνευμονική εμβολή, ευρισκόμενη με οποιαδήποτε αναγνωρισμένη διαγνωστική μέθοδο.
2. Μελέτες που περιείχαν αναφορές σε ύπαρξη θρόμβου των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων.
3. Μελέτες που περιείχαν αναφορές στην πρόωρη θνητότητα των ασθενών με θρόμβο δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων και οξεία ΠΕ.
4. Μελέτες δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα.
5. Μελέτες σε ενήλικες.
6. Μελέτες σε ανθρώπους.

Όσες μελέτες δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης απορρίφθηκαν. Case reports με αναφορές σε < 3 ασθενείς δεν συμπεριλήφθηκαν. Αποκλείστηκαν επίσης οι βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και οι μετα-αναλύσεις.

4.4 Εξαγωγή δεδομένων

Από την ανάλυση των μελετών εξήχθησαν δεδομένα αναφορικά με την δημοσίευση (πρώτος συγγραφέας, χρονολογία), τα χαρακτηριστικά της μελέτης (σχεδιασμός, χώρα, περίοδος μελέτης, μέγεθος του δείγματος), τα χαρακτηριστικά των ασθενών με RHT (αριθμός, ηλικία, φύλο, αιμοδυναμική κατάσταση, συννοσηρότητες, θνητότητα, θεραπευτική παρέμβαση, στοιχεία των θρόμβων).

4.5 Αξιολόγηση ποιότητας

Πραγματοποιήθηκε ποιοτική ανάλυση των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανάλυση. Οι μελέτες κοόρτης και ασθενών μαρτύρων αξιολογήθηκαν με τη χρήση των ερωτηματολογίων της κλίμακας Newcastle-Ottawa (NOS Scale). Τα case-series λόγω σχεδιασμού θεωρήθηκαν εξ ορισμού χαμηλής ποιότητας.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παρατίθενται στον πίνακα 4.1

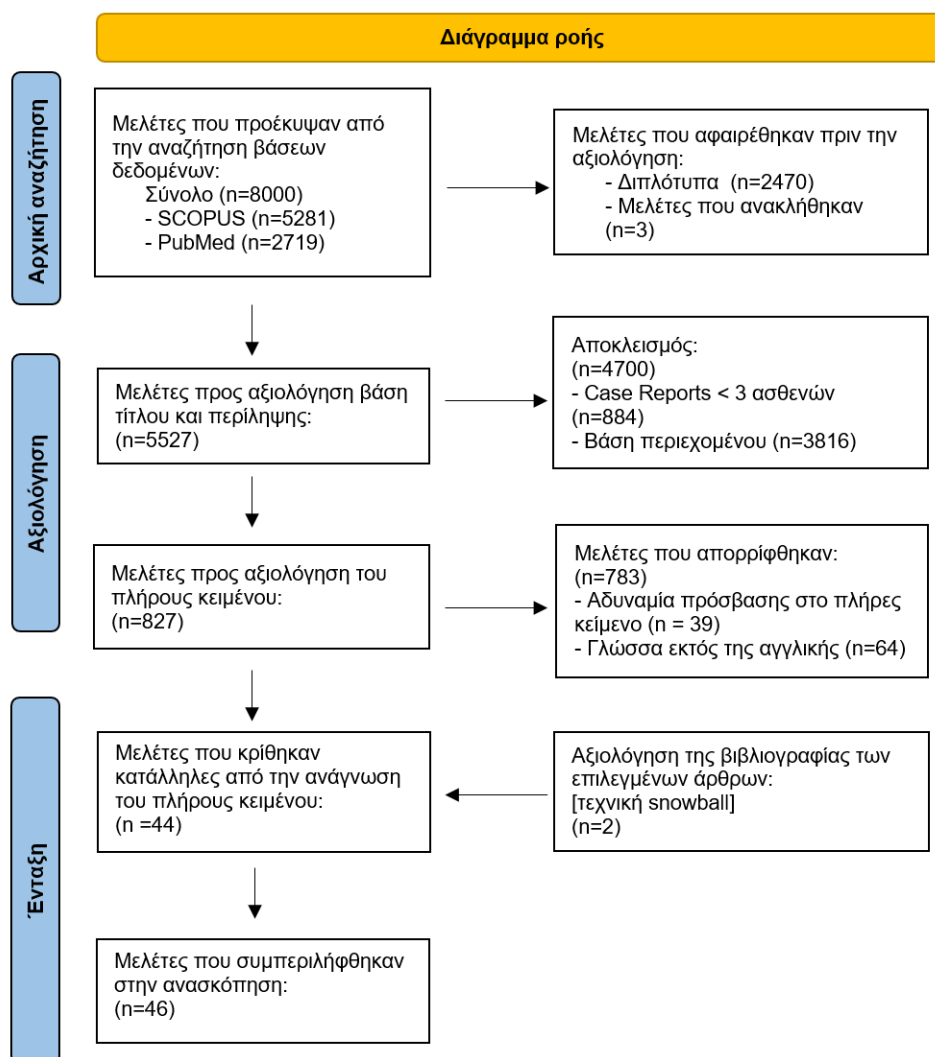
Πίνακας 4.1. Ποιοτική ανάλυση των μελετών.

Κλίμακα Newcastle-Ottawa (μελέτες κοόρτης) Μέγιστη βαθμολογία 9/9					
1ος συγγραφέας	Σύνολο	1ος συγγραφέας	Σύνολο	1ος συγγραφέας	Σύνολο
Zieliński D. et al. ¹⁴²	7	Al Badri A. et al. ¹⁵⁷	7	Ferrari E. et al. ¹⁷²	8
Lahmidi I. et al. ¹⁴³	7	Kukla P. et al. ¹⁵⁹	9	Rosenberger P. et al. ¹⁷³	7
Callese T. et al. ¹⁴⁴	7	Azari A. et al. ¹⁶⁰	7	Torbicki A. et al. ¹⁷⁴	9
Wong K. et al. ¹⁴⁵	7	Yavuz S. et al. ¹⁶¹	7	Aklog L. et al. ¹⁷⁵	7
Muramoto H. et al. ¹⁴⁶	9	Casazza F. et al. ¹⁶²	9	Fukui T. et al. ¹⁷⁶	7
Jenab Y. et al. ¹⁴⁷	7	Akilli H. et al. ¹⁶⁴	8	Greco F. et al. ¹⁷⁷	7
Garvey S. et al. ¹⁴⁹	9	Mansencal N. et al. ¹⁶⁵	9	Chartier L. et al. ¹⁷⁸	7
Mkalaluh S. et al. ¹⁵¹	7	Sareyyupoglu B. et al. ¹⁶⁷	7	Casazza F. et al. ¹⁷⁹	9
Islam M. et al. ¹⁵²	7	Mollazadeh R. et al. ¹⁶⁸	9	Shah C. et al. ¹⁸⁰	7
Chung H.C. et al. ¹⁵³	8	Kirin M. et al. ¹⁶⁹	7	Chapoutot L. et al. ¹⁸¹	7
Barrios D. et al. ¹⁵⁶	9	Pierre-Justin G. et al. ¹⁷¹	7	Cuccia. C. et al. ¹⁸²	7
Barrios D. et al. ¹⁵⁷	9	Μέσος όρος: 7,67			
Κλίμακα Newcastle-Ottawa (μελέτες ασθενών μαρτύρων) Μέγιστη Βαθμολογία 9/9					
1ος συγγραφέας	Κοc M. et al. ¹⁵⁷		Σύνολο	8	

Κεφάλαιο 5 - Αποτελέσματα

5.1 Διάγραμμα ροής

Η αρχική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων οδήγησε συνολικά σε 8000 άρθρα (5281 SCOPUS, 2719 PubMed). Άρθρα που ανακλήθηκαν (3) και τα διπλότυπα (2470) αφαιρέθηκαν και απέμειναν 5527 άρθρα. Case reports με αναφορά σε <3 ασθενείς δεν συμπεριλήφθηκαν (884). Μετά την ανάγνωση τίτλου και περίληψης, τα άρθρα περιορίστηκαν στα 827. Άρθρα στα οποία δεν υπήρχε δυνατότητα πρόσβασης στο πλήρες κείμενο δεν μπόρεσαν να αξιολογηθούν (39). Μετά την αναλυτική ανάγνωση του πλήρους κειμένου προέκυψαν 44 κατάλληλα άρθρα. Από την αξιολόγηση της βιβλιογραφίας των επιλεγμένων άρθρων (τεχνική snowballing) προστέθηκαν 2 άρθρα. Η ανασκόπηση περιλαμβάνει συνολικά 46 μελέτες. Στο σχήμα 5.1 παρατίθεται το διάγραμμα ροής της ανάλυσης.



Σχήμα 5.1 Διάγραμμα ροής (PRISMA Flow chart).

5.2 Χαρακτηριστικά των μελετών

Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 46 μελέτες. Η διάγνωση της ΠΕ έγινε με όποιο μέσο κρινόταν κατάλληλο από το προσωπικό και τα πρωτόκολλα του κέντρου της αντίστοιχης μελέτης. Η ανεύρεση των θρόμβων στην οξεία φάση της ΠΕ μπορεί να ήταν υπερηχοκαρδιογραφική, από αξονική τομογραφία με υπερηχοκαρδιογραφική επιβεβαίωση ή διεγχειρητική κατά την διενέργεια πνευμονικής θρομβεκτομής στο πλαίσιο αντιμετώπισης της οξείας ΠΕ.

Τα χαρακτηριστικά που συλλέχθηκαν παρατίθενται στον πίνακα 5.1.

Πίνακας 5.1. Χαρακτηριστικά των μελετών.

a/a	1ος συγγραφέας Έτος δημοσίευσης (Περίοδος μελέτης)	Χώρα	Είδος Μελέτης	Πληθυσμός Μελέτης	(n) ΠΕ & RHT	Μέση Ηλικία ΠΕ & RHT (εύρος ηλικιών)	Φύλο ΠΕ & RHT	Θεραπευτική παρέμβαση ΠΕ & RHT	AA ΠΕ RHT(-)	AA ΠΕ & RHT	Θνητότητα ΠΕ RHT(-)	Θνητότητα ΠΕ & RHT	Μακροχρόνια Θνητότητα ΠΕ RHT(-)	Μακροχρόνια Θνητότητα ΠΕ & RHT	Συννοσηρότητες ΠΕ & RHT	Τοποθεσία RHT	Τύπος RHT	
1	Zieliński D. et al ¹⁴² 2023 (2013-2021)	Ινδία	Μονοκεντρική Αναδρομική	20 ΠΕ & RHT	20 (100%)	ΔΑ	ΔΑ	20 (100%) X	-	5 (25%)	-	0 (0%) • All cause • In hospital	-	1 (5%) FU 13-98m	5 (20%) XNN	16 (80%) RA 4 (40%) PFO 4 (40%) RA & RV 4 (40%) RV	20 (100%) A	
2	Lahmidi I. et al ¹⁴³ 2022 (2016-2020)	Μαρόκο	Μονοκεντρική Αναδρομική	19 RHM	5 (26,3%)	62,5 (22-91)	ΔΑ	4 (80%) A 1 (20%) Θ	-	ΔΑ	-	1 (20%) • In hospital †	-	-	ΔΑ	ΔΑ	4 (57,1%) A 2 (28,5%) B	
3	Callese T. et al ¹⁴⁴ 2021	ΗΠΑ	Μονοκεντρική Αναδρομική	44 ΠΕ & RHT	15 (36.5%)	47.9±18.2	♂ 81 (48,7%) ♀ 85 (51.2%)	15 (100%) E	ΔΑ	ΔΑ	1 (2.2%) • In hospital †	0 (0%) • In hospital †	-	ΔΑ	ΔΑ	15 (100%) RA	ΔΑ	
4	Wong K. et al ¹⁴⁵ 2021 (2012-2018)	ΗΠΑ	Μονοκεντρική Αναδρομική	120 Εφίπτιοειδή ΠΕ	8 (6,6%)	61 (49-72)	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	8 (6,6%) • PE-related • In hospital	3 (37.5%) • PE-related • In hospital	-	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	8 (100%) A	
5	Muramoto H. et al ¹⁴⁶ 2021 (2005-2014)	Ιαπωνία	Πολυκεντρική Προοπτική	2698 ΠΕ	166 (6,1%)	64.7±16.6	♂ 81 (48,7%) ♀ 85 (51.2%)	166 (100%) Θ (μοντεπλάση) 34 (20,4%) Θ & Ουροκινάση	954 (37,7%)	88 (53%)	182 (7,1%) • All cause • 30day	41 (19,2%) • All cause • 30day	ΔΑ	ΔΑ	BMI 24.6±5.0 54 (32.5%) ΑΥ 23 (13.9%) ΣΔ 32 (19.3%) ΔΣΛ 41 (24.7%) ΣΝ 60 (36.1%) DVT 6 (3.6%) Θρομβοφιλία	50 (30.1%) Κλινοστατισμός 31 (18.7%) Ca 22 (13.3%) ΑΕΕ 25 (15.1%) Χειρουργείο 19 (11.4%) Κάταγμα	ΔΑ	ΔΑ
6	Jenab Y. et al ¹⁴⁷ 2021 (2006-2015)	Ιράν	Μονοκεντρική Αναδρομική	622 ΠΕ	30 (4.8%)	56.6±17.9	♂ 329 (52.8%) ♀ 239 (47,2%)	30 (100%) A 20 (66.7%) Θ	ΔΑ	ΔΑ	29 (9.5%)* • All cause • 30day	3 (14.3%)* • All cause • 30day	56 (18.3%) mFU 12m	5 (23%) mFU 12m	BMI 29.1±5.7 21 (70%) Ca 9 (30%) Κάπνισμα 9 (30%) ΑΥ 5 (16.6%) Ιστορικό DVT 7(23.3%) Κλινοστατισμός	9 (30%) ΣΔ 3 (10%) ΚΑ 0 (0%) ΚΜ 6 (20%) Πλευρτική Συλλογή 5 (16.7%) Χειρουργείο	ΔΑ	ΔΑ
7	Layman S. et al ¹⁴⁸ 2020	ΗΠΑ	Case series	5 ΠΕ	1 (20%)	65	♂ 1 (100%)	1 (100%) Θ [low-dose]	-	0 (0%)	-	0 (0%) • In hospital †	-	ΔΑ	1 (100%) Ca, ΑΥ, ΔΣΛ, ΠΑΝ	1 (100%) RA	ΔΑ	

a/a	Ιος συγγραφέας Έτος δημοσίευσης (Περίοδος μελέτης)	Χώρα	Είδος Μελέτης	Πληθυσμός Μελέτης	(n) ΠΕ & RHT	Μέση Ηλικία ΠΕ & RHT (εύρος ηλικιών)	Φύλο ΠΕ & RHT	Θεραπευτική παρέμβαση ΠΕ & RHT	ΑΑ ΠΕ RHT(-)	ΑΑ ΠΕ & RHT	Θνητότητα ΠΕ RHT(-)	Θνητότητα ΠΕ & RHT	Μακροχρόνια Θνητότητα ΠΕ RHT(-)	Μακροχρόνια Θνητότητα ΠΕ & RHT	Συννοσηρότητες ΠΕ & RHT	Τοποθεσία RHT	Τύπος RHT	
8	Garvey S. et al ¹⁴⁹ 2020 (2012-2019)	ΗΠΑ	Μονοκεντρική Αναδρομική	665 ΠΕ	57 (8.6%)	58.6 ± 16.4	♂ 30 (52.6%) ♀ 27 (47.4%)	4 (8.7%) Θ 8 (14%) E 11 (19.2%) X	164 (27.2%)	28 (50%)	31 (5%) • 7day †	7 (12.3%) • 7day †	ΔΑ	ΔΑ	BMI 29.1±5.7 9 (15.8%) XΑΠ 16 (28.1%) Ca 30 (52.6%) AY 12 (21.1%) ΣΝ 9 (15.8%) ΚΑ 2 (3.5%) PH 10 (17.5%) ΚΦΚ 2 (3.5%) Φύτρο IVC	11 (19.3%) VTE 5 (8.8%) Οικογενειακό ιστορικό VTE 19 (33.3%) Κλινοστατισμός 20 (35.1%) Χειρουργείο 24 (42.1%) Νοσηλεία	ΔΑ	ΔΑ
9	Moosavi J. et al ¹⁵⁰ 2019	Ιράν	Case series	7 ΠΕ & RHT	7 (100%)	52,3±11.7 (30-73)	♂ 6 (85%) ♀ 1 (15%)	5 (71%) Θ [1/2 dose] 2 (28.5%) X	-	0 (0%)	-	0 (0%) • In hospital †	-	0 (0%) mFU 12m	1 (14.2%) AEE 1 (14.2%) ΣΔ 1 (14.2%) XNN 1 (14.2%) Παχυσαρκία 1 (14.2%) Κάταγμα	1 (14.2%) PH 1 (14.2%) ΚΑ 1 (14.2%) Ca 1 (14.2%) Κλινοστατισμός	2 (28.5%) IVC-RA 1 (14.3%) RA 2 (28.5%) RA-RV 1 (14.3%) RA-RV-PFO-LA 1 (14.3%) RA-RV-PFO	4 (57%) A 3 (43%) B
10	Mkalaluh S. et al ¹⁵¹ 2019 (1995-2015)	Γερμανία	Μονοκεντρική Αναδρομική	47 Μαζική ΠΕ & X	15 (31.9%)	ΔΑ	ΔΑ	15 (100%) X	32 (100%)	15 (100%)	9 (28%) • 30day †	5 (33%) • 30day †	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	15 (100%) A	
11	Islam M. et al ¹⁵² 2019 (2013-2017)	ΗΠΑ	Μονοκεντρική Αναδρομική*	17 ΠΕ & RHT	17 (100%)	59.8 ± 6.94 (28-82)	♂ 9 (50%) ♀ 9 (50%)	8 (44.4%) A 4 (22.2%) Θ 2 (11.1%) E 4 (22.2%) X	ΔΑ	5 (28%)	ΔΑ	4 (22.2%) • In hospital †	ΔΑ	ΔΑ	3 (16.6%) Ca 1 (5.5%) Κίρρωση 2 (11%) ΚΑ 2 (11%) VTE 3 (16.6%) AEE 2 (11%) XNN	1 (5.5%) Εγκεφαλική Παράλυση 1 (5.5%) Λειτουργία 1 (5.5%) HIV 1 (5.5%) XΑΠ	ΔΑ	17 (94%) A
12	Chung H.C. et al ¹⁵³ 2019 (2016-2017)	Ταϊβάν	Μονοκεντρική Αναδρομική	763 υπονία ΠΕ -12 ΠΕ	2 (16.6%)	57.6 ± 19.0	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	3 (30%) • All cause • 30ay	0 (0%) • All cause • 30day	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	
13	Galeano F. et al ¹⁵⁴ 2018	Ισπανία	Case series	4 ΠΕ & RHT	4 (100%)	49.75 ± 8.15 (38-59)	♂ 3 (75%) ♀ 1 (25%)	4 (100%) A 4 (100%) X	-	1 (25%)	-	0 (0%) • All cause • 30day	-	0 (0%) mFU 15m	2 (50%) Κλινοστατισμός	2 (50%) RA-RV 1 (25%) RV 1 (25%) RA-RV-PFO-LA-LV	4 (100%) A	
14	Barrios D. et al. 2017 ¹⁵⁵ (2000-2015)	Ευρώπη ΗΠΑ	Πολυκεντρική Προοπτική	30254 ΠΕ	325 (2.6%)	64.2±17.3	♂ 149 (45.8%) ♀ 176 (54.2%)	125 (38.5%) UFH 212 (65.2%) LMWH	ΔΑ	ΔΑ	354 (2.9%) • All cause • 30ay	28 (8.6%) • All cause • 30day	ΔΑ	ΔΑ	54 (16.6%) Πνευμονική νόσος 60 (18.5%) Καρδιακή νόσος 16 (4.9%) Πρόσφατη μείζουσα αιμορραγία	54 (16.6%) VTE 73 (22.5%) Ca 38 (11.7%) Χειρουργείο 81 (24.9%) Κλινοστατισμός	ΔΑ	ΔΑ
15	Barrios D. et al ¹⁵⁶ 2016 ^b (2000-2015)	Καναδάς Ισραήλ	Πολυκεντρική Προοπτική	30254 ΠΕ	325 (2.6%)	64.2±17.3	♂ 149 (45.8%) ♀ 176 (54.2%)	58 (17.8%) Θ 12 (3.7%) X	ΔΑ	ΔΑ	105 (0.9%) • PE-related • 30ay	17(5.2%) • PE-related • 30day	ΔΑ	ΔΑ	54 (16.6%) Πνευμονική νόσος 60 (18.5%) Καρδιακή νόσος 16 (4.9%) Πρόσφατη μείζουσα αιμορραγία	54 (16.6%) VTE 73 (22.5%) Ca 38 (11.7%) Χειρουργείο 81 (24.9%) Κλινοστατισμός	ΔΑ	ΔΑ

a/a	Ιος συγγραφέας Έτος δημοσίευσης (Περίοδος μελέτης)	Χώρα	Είδος Μελέτης	Πληθυσμός Μελέτης	(n) ΠΕ & RHT	Μέση Ηλικία ΠΕ & RHT (εύρος ηλικιών)	Φύλο ΠΕ & RHT	Θεραπευτική παρέμβαση ΠΕ & RHT	ΑΑ ΠΕ RHT(-)	ΑΑ ΠΕ & RHT	Θνητότητα ΠΕ RHT(-)	Θνητότητα ΠΕ & RHT	Μακροχρόνια Θνητότητα ΠΕ RHT(-)	Μακροχρόνια Θνητότητα ΠΕ & RHT	Συννοσηρότητες ΠΕ & RHT	Τοποθεσία RHT	Τύπος RHT	
16	Koc M. et al ¹⁵⁷ 2016 (2011-2014)	Ευρώπη	Πολυκεντρική Case control ^e	138 ΠΕ & RHT	138 (100%)	62±19	♂ 69 (50%) ♀ 69 (50%)	67 (48%) A 56 (41%) Θ 1 (0,7%) E 14 (10%) X	ΔΑ	31 (22%)	22 (8%) • PE-related • 30ay	26 (19%) • PE-related • 30day	-	ΔΑ	76 (55%) KA/XAΠ/Ca	ΔΑ	118 (85,5%) A 20 (14,5%) B	
17	Al Badri A. et al ¹⁵⁸ 2016 (2012-2014)	Αμερική	Μονοκεντρική Αναδρομική	7 RHT	2 (28,5%)	51,5±31,5	ΔΑ	2 (100%) E	-	0 (0%)	-	0 (0%) • All cause • In hospital	-	ΔΑ	1 (14,2%) Ca 1 (14,2%) AY 2 (28,5%) KA 2 (28,5%) XAΠ	2 (28,5%) ΣΝ 3 (42,8%) ΣΔ 2 (28,5%) ΧΝΝ 4 (57,1%) Παγυσσάρκια 1 (14,2%) Αναμία 6(12%)	ΔΑ	2 (100%) A
18	Kukla P. et al ¹⁵⁹ 2015 (2004-2012)	Καναδάς Πολωνία	Πολυκεντρική αναδρομική	975 ΠΕ	50 (5,1%)	64.4	♂ 21 (42%) ♀ 29 (58%)	ΔΑ	114 (12%)	12 (24%)	121 (13,1%) • All cause • In hospital	16 (32%) • All cause • In hospital	ΔΑ	ΔΑ	3 (6%) XAΠ 16 (33%) KM 6 (12%) KA 7 (14%) Ca	7 (14%) Παγυσσάρκια 7 (14%) Λοίμωξη 16 (33%) Κλινοστατισμός 16 (33%) DVT	ΔΑ	ΔΑ
19	Azari A. et al ¹⁶⁰ 2015 (2005-2012)	Ιράν	Μονοκεντρική Προοπτική	30 ΠΕ & X	3 (10%)	ΔΑ	ΔΑ	3 (100%) X	ΔΑ	ΔΑ	1 (3,7%) • All cause • In hospital	0 (0%) • All cause • In hospital	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	2 (66%) RA 1 (33%) RA-PFO	ΔΑ	
20	Yavuz S. et al ¹⁶¹ 2014 (2000-2013)	Τουρκία	Μονοκεντρική Αναδρομική	13 ΠΕ & X	7 (53,8%)	ΔΑ	ΔΑ	7 (100%) X	5 (100%)	7 (100%)	2 (40%) • All cause • In hospital	1 (14,2%) • All cause • In hospital	2 (40%) mFU 25m	1 (14,2%) mFU 25m	ΔΑ	5 (71,4%) RA 2 (28,5%) RV	ΔΑ	
21	Casazza F. et al ¹⁶² 2014	Ιταλία	Πολυκεντρική αναδρομική	1275 ΠΕ	57 (4,5%)	74 (18-97)	♂ 25 (43%) ♀ 32 (57%)	28 (49,2%) A 29 (50,8%) Θ	142 (11,6%)	27 (47,3%)	78 (6,4%) • PE-related • In hospital	11(19,2%) • PE-related • In hospital	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	57 (100%) A	
22	Dzudovic B. et al ¹⁶³ 2013	Σερβία	Case Series	3 ΠΕ & RHT	3 (100%)	61,33 ±7,4 (53-69)	♂ 2 (67%) ♀ 1 (33%)	1 (33,3%) A 2 (66,6%) Θ	-	0 (0%)	-	0 (0%) • In hospital †	-	ΔΑ	10 (40%) Κλινοστατισμός 2 (66%) Προηγούμενη ΠΕ 1 (33%) Χειρουργείο	1 (33%) Κάπνισμα 1 (33%) Οικογενειακό ιστορικό VTE 1 (33%) Φλεβογραφία νεφρού	1 (33%) RA 1 (25%) RA-RV 1 (25%) PFO	ΔΑ
23	Akilli H. et al ¹⁶⁴ 2013 (2006-2011)	Τουρκία	Μονοκεντρική Αναδρομική	312 ΠΕ	29 (9,2%)	64±16	♂ 15 (51,7%) ♀ 14 (48,3%)	11 (37,9%) A 13 (44,8%) Θ 5 (17,2%) X	-	0 (0%)	-	10 (34,4%) • All cause • In hospital	-	ΔΑ	10 (40%) Κλινοστατισμός 1 (3%) Προηγούμενη ΠΕ	1 (3%) Τραύμα 1 (3%) Φαρμακα	21(72%) RA 10 (34%) RA-RV 4 (14%) PFO	21 (72%) A 8 (28%) B
24	Mansencal N. et al ¹⁶⁵ 2011 (2000-2006)	Γαλλία	Πολυκεντρική προοπτική	340 ΠΕ	12 (3,5%)	69±13 (18-95)	♂ 4 (33%) ♀ 8 (66%)	12 (100%) A 5 (41,6%) Θ 2 (16,6%) X	28 (8,5%)	10 (83,3%)	ΔΑ	1 (8,3%) • In hospital †	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	10 (83%) RA-RV 2 (17%) RA	10 (83%) A 2 (17%) B	

a/a	Ιος συγγραφέας Έτος δημοσίευσης (Περίοδος μελέτης)	Χώρα	Είδος Μελέτης	Πληθυσμός Μελέτης	(n) ΠΕ & RHT	Μέση Ηλικία ΠΕ & RHT (εύρος ηλικιών)	Φύλο ΠΕ & RHT	Θεραπευτική παρέμβαση ΠΕ & RHT	ΑΑ ΠΕ RHT(-)	ΑΑ ΠΕ & RHT	Θνητότητα ΠΕ RHT(-)	Θνητότητα ΠΕ & RHT	Μακροχρόνια Θνητότητα ΠΕ RHT(-)	Μακροχρόνια Θνητότητα ΠΕ & RHT	Συννοσηρότητες ΠΕ & RHT	Τοποθεσία RHT	Τύπος RHT	
25	Ando T. et al ¹⁶⁶ 2011 (2003-2008)	Ιαπωνία	Case Series	4 ΠΕ & X	4 (100%)	63.8±19.2 (36-79)	♀ 4 (100%)	4 (100%) X	-	2 (50%)	-	0 (0%) • In hospital	-	0 (0%) FU 37 ± 29 m	3 (75%) Κλινοστατισμός 1 (25%) Τοκετός	4 (100%) RA	4 (100%) A	
26	Sareyyugoglu B. et al ¹⁶⁷ 2010 (2001-2009)	ΗΠΑ	Μονοκεντρική Αναδρομική	18 ΠΕ & X	7 (38,8%)	ΔΑ	ΔΑ	7 (100%) X	ΔΑ	ΔΑ	3 (27%) • In hospital †	1 (14%) • In hospital †	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	
27	Mollazadeh R. et al ¹⁶⁸ 2009 (2004-2006)	Ιράν	Πολυκεντρική προοπτική	100 ΠΕ	12 (12%)	59.33±18.46	♂ 9 (75%) ♀ 3 (25%)	5 (41,6%) A 3 (25%) Θ 4 (33,3%) X	12 (13%)	6 (50%)	6 (9%) • In hospital †	6 (50%) • In hospital †	ΔΑ	6 (50%) mFU 8m	6 (50%) Καθιστική ζωή 2 (16%) KA	1 (8,33%) Ca 3 (25%) ΧΑΠ	ΔΑ	6 (100%) A
28	Kirin M. et al ¹⁶⁹ 2008 (1993-1997)	Κροατία	Μονοκεντρική Αναδρομική	49 ΠΕ σε MEΘ	6 (12,2%)	61.3 ±7.32 (44-72)	♂ 1 (17%) ♀ 5 (83%)	2 (33,3%) A 4 (66,6%) Θ	ΔΑ	4 (66%)	ΔΑ	2 (33,3%) • In hospital †	-	2 (33,3%) mFU 6m	2 (33%) KM 3 (50%) DVT	2 (33%) KM 3 (50%) DVT	5 (83%) RA-RV 4 (66%) PFO-LA 1 (16%) RA	5 (83%) A 1 (16%) B
29	Fauveau E. et al ¹⁷⁰ 2008	Γαλλία	Case Series ^d	4 ΠΕ & θρόμβο στο PFO	4 (100%)	70.75 (50-86)	♂ 3 (75%) ♀ 1 (25%)	2 (50%) A 1 (25%) X 1 (25%) Θ & X	-	0 (0%)	-	0 (0%) • In hospital	-	0 (0%) mFU 24m	1 (25%) Παχυσαρκία 1 (25%) Σήψη 3 (75%) DVT 1 (25%) ΣΝ	1 (25%) TB 1 (25%) ΑΥ 1 (25%) ΔΣΛ 1 (25%) ΠΑΝ	4 (100%) PFO	ΔΑ
30	Pierre-Justin G. et al ¹⁷¹ 2005 (1997-1999)	Γαλλία Βέλγιο	Πολυκεντρική προοπτική	335 ΠΕ	12 (3,5%)	45±12	♂ 4 (33%) ♀ 8 (67%)	3 (25%) A 5 (41%) Θ 2 (16,6%) A & Θ 2 (16,6%) X & Θ	ΔΑ	ΔΑ	-	4 (33%) • In hospital †	-	4 (33%) mFU 12m	2 (16,6%) Ca 2 (16,6%) Κλινοστατισμός	2 (16,6%) Ιστορικό VTE 11 (91,6%) Θρομβοφλεβίτιδα	ΔΑ	ΔΑ
31	Ferrari E. et al ¹⁷² 2005 (1998-2002)	Γαλλία	Μονοκεντρική Αναδρομική	343 ΠΕ	18 (5,2%)	ΔΑ	ΔΑ	1 (5,5%) A 16 (88,8%) Θ 1 (5,5%) X	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	0 (0%) • 30day †	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	9 (50%) RA 8 (44,4%) RA/RV 1 (5,5%) RA-PFO-LA	18 (100%) A
32	Rosenberger P. et al ¹⁷³ 2004	ΗΠΑ	Μονοκεντρική Προοπτική	50 ΠΕ & X	13 (26%)	ΔΑ	ΔΑ	13 (100%) X	ΔΑ	ΔΑ	6 (16,2%) • In hospital †	2 (15,3%) • In hospital †	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	12 (92%) RA 1(8%) RA-RV	ΔΑ
33	Torbicki A. et al ¹⁷⁴ 2003 (1995-1996)	Ιταλία ΗΠΑ Γαλλία Μεξικό Ελβετία Πολωνία Βέλγιο	Πολυκεντρική αναδρομική ^e	1113 ΠΕ	42 (37,1%)	62.9±13.3	♂ 20 (48%) ♀ 22 (52%)	17 (40%) A 24 (88,8%) Θ 4 (10%) X	53 (5%)	6 (14,2%)	118 (11%) • 14day †	9 (21,4%) • 14day †	171 (16%) mFU 3m	12 (29%) mFU 3m	6 (14%) Ca 11 (26%) KA 5 (75%) ΧΑΠ	ΔΑ	ΔΑ	

a/a	Ιος συγγραφέας Έτος δημοσίευσης (Περίοδος μελέτης)	Χώρα	Είδος Μελέτης	Πληθυσμός Μελέτης	(n) ΠΕ & RHT	Μέση Ηλικία ΠΕ & RHT (εύρος ηλικιών)	Φύλο ΠΕ & RHT	Θεραπευτική παρέμβαση ΠΕ & RHT	ΑΑ ΠΕ RHT(-)	ΑΑ ΠΕ & RHT	Θνητότητα ΠΕ RHT(-)	Θνητότητα ΠΕ & RHT	Μακροχρόνια Θνητότητα ΠΕ RHT(-)	Μακροχρόνια Θνητότητα ΠΕ & RHT	Συννοσηρότητες ΠΕ & RHT	Τοποθεσία RHT	Τύπος RHT	
34	Aklog L. et al ¹⁷⁵ 2002 (1999-2001)	ΗΠΑ	Μονοκεντρική Προοπτική	29 ΠΕ & X	7 (24,1%)	59.3	♂ 4 (57%) ♀ 3 (43%)	7 (100%) X	6 (27%)	1 (14,2%)	1 (4,5%) • In hospital †	2 (28,5 %) • In hospital †	ΔΑ	ΔΑ	3 (42.8%) Παχυσάρκια 1 (14.2%) ΑΕΕ 5 (71.4%) Κλινοστατισμός	3 (42.8%) DVT 2 (28.5%) Ca	4 (57%) RA 2 (28,5%) RA-RV 1 (14,2%) PFO	ΔΑ
35	Fukui T. et al ¹⁷⁶ 2001 (1993-1998)	Ιαπωνία	Μονοκεντρική Αναδρομική	4 ΠΕ & RHT	4 (100%)	49.3 (22-76)	♂ 4 (75%) ♀ 3 (25%)	4 (100%) X	-	1 (25%)	-	1 (25%) • In hospital †	-	ΔΑ	2 (50%) Σχιζοφρένεια 1 (25%) ΚΑ 4 (100%) Κλινοστατισμός		4 (100%) RA	ΔΑ
36	Greco F. et al ¹⁷⁷ 1999 (1994 -1997)	Ιταλία	Μονοκεντρική Προοπτική	30 ΠΕ σε ΜΕΘ	7 (23,3%)	67±8	♂ 4 (57%) ♀ 3 (43%)	7 (100%) Θ	ΔΑ	4 (57%)	ΔΑ	0 (0%) • In hospital †	-	ΔΑ	4 (57.1%) Θρομβοφλεβίτιδα 2 (28.5%) Τραύμα 1 (14.2%) Ca		7 (100%) RA	7 (100%) Α
37	Chartier L. et al ¹⁷⁸ 1999	Γαλλία	Μονοκεντρική αναδρομική	38 ΠΕ & RHT σε ΜΕΘ	38 (100%)	64.66±12.2 (34-86)	ΔΑ	8 (21%) Α 9 (23,6%) Θ 4 (10,5%) Ε 17 (44,7%) Χ	-	20 (52.6%)	ΔΑ	17 (44.7%) • In hospital †	-	23 (60,5%) FU 47.2±37.7 m	28 (73.7%) Προδιάθεση VTE	30 (78,9%) RA 6 (15,7%) RV 2 (5,2%) RA-RV	38 (100%) Α	
38	Casazza F. et al. ¹⁷⁹ 1997 (1987-1997)	Ιταλία	Μονοκεντρική Αναδρομική	130 ΠΕ	23 (17,69%)	ΔΑ	ΔΑ	1 (4,3%) Κ 8 (34,7%) Α 14 (60,8%) Θ 3 (13%) Χ	58 (54%)	15 (65%)	21 (20%) • In hospital †	5(22%) • In hospital †	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	19 (84%) RA-RV	ΔΑ	
39	Shah C. et al. ¹⁸⁰ 1996	ΗΠΑ/Η Β	Μονοκεντρική Αναδρομική	6 ΠΕ & RHT	6 (100%)	63 (47-73)	♂ 4 (66.6%) ♀ 2 (33.3%)	3 (50%) Α 1 (16,6%) Θ 1 (16,6%) Χ	-	-	-	3 (50%) • In hospital †	-	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	
40	Chapoutot L. et al ¹⁸¹ 1996 (1985-1993)	Γαλλία	Μονοκεντρική Προοπτική	200 ΠΕ σε ΜΕΘ	14 (7%)	59.85 (19-84)	♂ 6 (42%) ♀ 8 (57%)	2 (14,2%) Κ 2 (14,2%) Α 2 (14,2%) Θ 8 (57,1%) Χ	-	ΔΑ	-	4 (33,3%) • In hospital †	-	ΔΑ	3 (21.4%) Κλινοστατισμός 1 (7.1%) Λευχαιμία 1 (7.1%) ΚΜ	ΔΑ	ΔΑ	
41	Cuccia. C. et al ¹⁸² 1993	Ιταλία	Μονοκεντρική Προοπτική	8 ΠΕ	7 (85,7%)	59.71±4.40 (50-67)	♂ 5 (71,4%) ♀ 2 (28.5%)	7 (100%) Θ	-	0 (0%)	-	0 (0%) • In hospital	-	ΔΑ	1 (14.2%) Κάταγμα 1 (14.2%) Έγκαυμα 1 (14.2%) DVT 2 (28,4%) Χειρουργείο	1 (14.2%) Φλεβική ανεπάρκεια 2 (28.4%) Θρομβοφλεβίτιδα	4 (57%) RA 3 (43%) RA-RV	7 (100%) Α
42	Proano M. et al ¹⁸³ 1988	ΗΠΑ	Case Series	3 ΠΕ & RHT	3 (100%)	58.6 (39-73)	♂ 1 (33.3%) ♀ 2 (66.6%)	3 (100%) Θ [μέσω καθετήρα]	-	0 (0%)	-	0(0%) • In hospital †	-	ΔΑ	1 (33%) DVT 1 (33%) Ca	1 (33%) ΚΜ 1 (33%) ΠΑΝ	3 (100%) RA	3 (100%) Α
43	Crowell et al ¹⁸⁴ 1988	Καναδάς	Case Series †	3 ΠΕ & RHT	3 (100%)	66 (49-81)	♂ 1 (33.3%) ♀ 2 (66.6%)	1 (33.3%) Α 2 (66.6%) Χ	-	1 (33.3%)	-	2 (66.6%) • In hospital †	-	ΔΑ	1 (33%) ΚΜ		2 (66.6%) RA 1 (33.3%) RA-RV-IVC	3 (100%) Α
44	Mancuso L. et al ¹⁸⁵ 1987	Ιταλία	Case Series	6 ΠΕ & RHT	6 (100%)	50.16±10.5 (30-66)	♂ 3 (50%) ♀ 3 (50%)	5 (83,3%) Α 1 (16,6%) Θ	-	ΔΑ	-	1 (16,6%) • PE-related • In hospital	-	ΔΑ	1 (16.6%) ΧΛΛ 1 (16.6%) ΣΝ	1 (16.6%) ΣΔ 3 (50%) Χειρουργείο	3 (50%) RA 2 (33%) RA-IVC 1 (16,6%) RA-RV	ΔΑ

a/a	Ιος συγγραφέας Έτος δημοσίευσης (Περίοδος μελέτης)	Χώρα	Είδος Μελέτης	Πληθυσμός Μελέτης	(n) ΠΕ & RHT	Μέση Ηλικία ΠΕ & RHT (εύρος ηλικιών)	Φύλο ΠΕ & RHT	Θεραπευτική παρέμβαση ΠΕ & RHT	ΑΑ ΠΕ RHT(-)	ΑΑ ΠΕ & RHT	Θνητότητα ΠΕ RHT(-)	Θνητότητα ΠΕ & RHT	Μακροχρόνια Θνητότητα ΠΕ RHT(-)	Μακροχρόνια Θνητότητα ΠΕ & RHT	Συννοσηρότητες ΠΕ & RHT	Τοποθεσία RHT	Τύπος RHT	
45	Cameron J. et al ¹⁸⁶ 1985 (1981-1984)	Αυστραλία	Case Series #	5 RHT	4 (75%)	70.25±5.2 (62-76)	♂ 2 (50%) ♀ 2 (50%)	1 (25%) A 3 (75%) X	-	0 (0%)	-	0 (0%) • In hospital †	-	ΔΑ	2 (50%) Κάταγμα	1 (25%) ΚΑ	4 (100%) RA	ΔΑ
46	Kumar A. et al ¹⁸⁷ 1985	ΗΠΑ	Case Series	3 ΠΕ & RHT	3 (100%)	44.6 (33-51)	♂ 2 (66.6%) ♀ 1 (33.3%)	1 (33.3%) A 2 (66.6%) X	-	0 (0%)	-	1 (33.3%) • In hospital †	-	ΔΑ	1 (33%) Κάταγμα 1 (33%) Σήψη	1 (33%) ΣΔ 1 (33%) ΧΝΝ 1 (33%) ΑΥ	1 (33%) RA 2 (66%) RA-RV	3 (100%) Α

RHM=Right Heart Mass (Μάζες δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων), RA= Right Atrium (Δεξιός Κόλπος), RV=Right Ventricle (Δεξιά Κοιλία), LA= Left Atrium (Αριστερός Κόλπος), LV=Left Ventricle (Αριστερή Κοιλία), PFO= Patent Foramen Ovale (Ανοιχτό Ωοειδές Τρήμα), IVC=Inferior Vena Cava (Κάτω Κοίλη Φλέβα), RHT=Right Heart Thrombi (Θρόμβοι Δεξιών Καρδιακών Κοιλοτήτων), UFH=Unfractionated Heparin (Μη κλασματοποιημένη Ηπαρίνη), LMWH=Low Molecular Weight Heparin (Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους), BMI=Body Mass Index (Δείκτης Μάζας Σώματος), PH=Pulmonary Hypertension (Πνευμονική Υπέρταση), Ca=Cancer (Καρκίνος), DVT=Deep Vein Thrombosis (Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωση), VTE=Venous ThromboEmbolism (Θρομβοεμβολική Νόσος), HIV=Human Immunodeficiency Virus (Ανθρώπινος Ιός Ανοσοανεπάρκειας).

ΠΕ=Πνευμονική Εμβολή, ΜΕΘ=Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ΚΑ=Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΧΑΠ=Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, ΣΔ=Σακχαρώδης Διαβήτης, ΠΑΝ=Περιφερική Αρτηριακή Νόσος, ΚΜ=Κολπική Μαρμαρυγή, ΧΝΝ=Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΣΝ=Στεφανιαία Νόσος, ΑΕΕ=Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΑΥ=Αρτηριακή Υπέρταση, ΔΣΛ=Δυσλιπιδαιμία, ΧΛΛ=Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία.

Κ=Καμία θεραπεία, Α=Αντιπηκτική αγωγή, Θ=Θρομβόλυση, Ε=Ενδαγγειακή αντιμετώπιση, Χ=Χειρουργική θρομβεκτομή, ΑΑ=Αιμοδυναμική Αστάθεια, ♂=Ανδρες, ♀=Γυναίκες, ΔΑ=Δεν Αναφέρεται, Α=Θρόμβος τύπου Α, Β=Θρόμβος τύπου Β.

mFU=mean Follow Up (months), FU=Follow Up (months), In hospital=Ενδονοσοκομειακή Θνητότητα, PE-related=Θνητότητα αποδιδόμενη στην ΠΕ.

a: Η μελέτη περιελάμβανε 17 περιστατικά καθώς και ανασκόπηση βιβλιογραφικών περιστατικών. Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο τα 17 αυτά περιστατικά.

b: Οι δύο αυτές μελέτες έλαβαν δεδομένα από την καταγραφή RIETE. Περιέχουν τους ίδιους ασθενείς, διερευνούν διαφορετικά δεδομένα και έκβαση.

c: Πρόκειται για προοπτική μελέτη. Αναδρομικά περιστατικά που πληρούσαν τις προϋποθέσεις ένταξης, επιτράπηκαν στην μελέτη.

d: Η μελέτη περιελάμβανε 4 περιστατικά καθώς και ανασκόπηση βιβλιογραφικών περιστατικών. Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο τα 4 αυτά περιστατικά.

e: Η μελέτη έλαβε δεδομένα από την καταγραφή ICOPER.

f: Η μελέτη περιελάμβανε 3 περιστατικά καθώς και ανασκόπηση βιβλιογραφικών περιστατικών. Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο τα 3 αυτά περιστατικά.

g: Case Series με 6 ασθενείς εκ των οποίων ο ένας <18 ετών, οπότε και αφαιρέθηκε. Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο οι 5 ασθενείς >18 ετών.

*: Ορισμένοι ασθενείς δεν συμπεριλήφθηκαν στην μακροχρόνια παρακολούθηση.

† : Δεν προσδιορίζεται εάν η θνητότητα αναφέρεται στην ολική ή στην οφειλόμενη σε ΠΕ.

Οι μελέτες αναφέρονται με χρονολογική σειρά. Βάσει του σχεδιασμού τους, 19 ήταν μονοκεντρικές αναδρομικές,^{142-145,147,149,151-153,158,161,164,167,169,172,176,178-180} 6 μονοκεντρικές προοπτικές,^{160(ρ30),173,175,177,181,182} 3 πολυκεντρικές αναδρομικές,^{159,162,174} 6 πολυκεντρικές προοπτικές,^{146,155,156,165,168,171} 11 case series,^{148,150,154,163,166,170,183,184,184,185,187} και μία πολυκεντρική case control.¹⁵⁷

Όσον αφορά στο δείγμα των μελετών, στις 16 αποτελούνταν από ασθενείς με ΠΕ,^{145-148,155,156,159,162,164,165,168,171,172,174,179,182} στις 11 από ασθενείς με ΠΕ και RHT,^{142,150,152,154,157,163,176,180,183,184,187} στις 7 από ασθενείς με ΠΕ που υποβλήθηκαν σε χειρουργική πνευμονική θρομβεκτομή,^{151,160,161,167,173,175} στις 3 από ασθενείς με ΠΕ που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ,^{169,177,181} στις 3 από ασθενείς με RHT.^{158,185,186} Μία μελέτη διερευνούσε ασθενείς με μάζες των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων,¹⁴³ μία ασθενείς με RHT που υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή αντιμετώπιση,¹⁴⁴ μία ασθενείς που ενεργοποίησαν την ομάδα PERT,¹⁴⁹ μία ασθενείς με υποψία ΠΕ,¹⁵³ μία ασθενείς με ΠΕ και PFO¹⁷⁰ και μία ασθενείς με ΠΕ και RHT και νοσηλεία σε ΜΕΘ.¹⁷⁸

Σχετικά με την περίοδο θνητότητας την οποία χρησιμοποίησαν οι μελέτες, 35 μελέτες αναφέρονται στην ενδονοσοκομειακή,^{142-145,148,150,152,158-171,173,175,176,178-187} 9 στην 30 ημερών,^{146,147,151,153-157,172} μία στην 14 ημερών¹⁷⁴ και μία στην 7 ημερών.¹⁴⁹

Σχετικά με την αιτία στην οποία αποδίδουν την θνητότά τους οι μελέτες, 10 αναφέρονται στην ολική θνητότητα (all-cause mortality),^{142,146,147,153,154,158-161,164} 3 σε θνητότητα οφειλόμενη στην ΠΕ (PE-related mortality),^{145,157,185} 3 αναφέρουν και τις δύο θνητότητες,^{155,156,162} ενώ 30 δεν προσδιορίζουν σε ποια θνητότητα αναφέρονται.^{143,144,148-152,163,165-173,175-184,186,187}

Για την μακροχρόνια θνητότητα, μόνο 9 μελέτες δίνουν στοιχεία για τους ασθενείς με ΠΕ & RHT^{142,150,154,166,168-171,178} και 4 τόσο για τους ασθενείς με ΠΕ & RHT όσο και για τους ασθενείς μόνο με ΠΕ.^{147,149,161,174}

19 μελέτες παρέχουν δεδομένα για την αιμοδυναμική κατάσταση μόνο ασθενών με ΠΕ & RHT^{142,148,150,152,154,157,158,163,164,166,169,170,176,178,182-184,186,187} και 13 μελέτες παρέχουν δεδομένα για την αιμοδυναμική κατάσταση τόσο των ασθενών με ΠΕ & RHT όσο και των ασθενών με ΠΕ χωρίς RHT.^{146,147,149,151,159,161,162,165,168,174,175,179} 27 μελέτες παρέχουν στοιχεία για την τοποθεσία των θρόμβων^{142,144,148,150,151,154,160,161,163-166,169,170,172,173,175-179,182-184,186,187} και 22 για τον τύπο τους.^{142,143,145,150-152,154,157,158,162,164-166,168,169,172,177,178,182-184,187}

Ο πίνακας 5.1 περιλαμβάνει επίσης την χώρα και το έτος δημοσίευσης, την περίοδο λήψης δεδομένων της εκάστοτε μελέτης καθώς και πληροφορίες για το φύλο, την ηλικία και τις συννοσηρότητες των ασθενών, όπου είναι διαθέσιμα.

Σχετικά με τη θεραπεία που επιλέχθηκε, σε 28 μελέτες εφάρμοσαν περισσότερες της μίας μεθόδους,^{143,146,149,150,152,154,155,155-157,162-164,164,165,168-172,174,178-181,184-187} σε 9 μόνο χειρουργική θρομβεκτομή,^{142,151,160,161,166,167,167,173,175,176} σε 3 αποκλειστικά θρομβόλυση,^{148,177,182} σε 2 μόνο ενδαγγειακή αντιμετώπιση^{144,158} και μία μελέτη αναφέρει χορήγηση θρομβόλυσης μέσω του καθετήρα αγγειογραφίας.¹⁸³ 3 μελέτες δεν αναφέρονται καθόλου στην θεραπευτική επιλογή.^{145,153,159}

Ο πίνακας 5.2 παρουσιάζει τις μελέτες σύμφωνα με την θεραπεία που επιλέχθηκε (επαναιμάτωση ή απλή αντιπηκτική αγωγή) στους ασθενείς με ΠΕ & RHT και τα αντίστοιχα ποσοστά θνητότητας κάθε θεραπείας. Όσες μελέτες δεν αναφέρονταν στην θεραπευτική επιλογή, δεν περιλαμβάνονται. Ο πίνακας 5.3 παρουσιάζει όσες μελέτες χρησιμοποίησαν τεχνικές επαναιμάτωσης ως θεραπευτική επιλογή και τα αντίστοιχα ποσοστά θνητότητας κάθε μεθόδου. Στους πίνακες 5.2 και 5.3 περιλαμβάνονται επίσης οι επιπλοκές των θεραπειών, όπου αυτές αναφέρονται.

Πίνακας 5.2 Σύγκριση θνητότητας μεταξύ των θεραπευτικών επιλογών

1ος συγγραφέας	(n) ΠΕ & RHT	Επαναιμάτωση		Αντιπηκτική αγωγή		Επιπλοκές
		n (%)	Θνητότητα (%)	n (%)	Θνητότητα (%)	
Zieliński D. et al, 2023	20 (100%)	20 (100%)	0 (0%)	-	-	1 ECMO, ~6 Αιμοκάθαρση, 1 Λοίμωξη τραυματος
Callese T. et al, 2021	15 (36.5%)	15 (100%)	0 (0%)	-	-	ΔΠ
Muramoto, H. et al, 2021	166 (6,1%)	166 (100%)	41 (19.2%)	-	-	Αιμορραγία 38 (22.9%), ICH 4 (2.4%)
Layman S. et al, 2020	1 (20%)	1 (100%)	0 (0%)	-	-	ΚΕ
Garvey S. et, al, 2020	57 (8.6%)	23 (40%)	3 (13%)	34 (60%)	4 (11.7%)	ΔΠ
Moosavi J. et al, 2019	7 (100%)	7 (100%)	0 (0%)	-	-	ΚΕ
Mkalah S. et al, 2019	15 (31,9%)	15 (100%)	5 (33%)	-	-	3 (6%) Αιμορραγία μεσοθωρακίου, 2 (4%) ONB 1 (2%)ΑΕΕ
Islam M. et al, 2019	17 (100%)	9 (55.6%)	3 (33%)	8 (44.4%)	1 (12.5%)	ΔΑ
Galeano F. et al, 2018	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	-	-	ΚΕ
Barrios D. et al, 2017	325 (2.6%)	70 (21.55%)	4 (5.7%)	255 (78.4%)	24 (9.4%)	Αιμορραγίες 3 (4.3%) από επαναιμάτωση, 12 (4.7%) από αντιπηκτική αγωγή Υποτροπή ΠΕ 4 (5.7%) με επαναιμάτωση, 2 (0.8%) με αντιπηκτική αγωγή
Al Badri, A. et al, 2016	2 (28,5%)	2 (100%)	0 (0%)	-	-	ΔΠ
Azari A. et al, 2015	3 (10%)	3 (100%)	0 (0%)	-	-	ΔΑ
Yavuz S. et al, 2014	7 (53,8%)	7 (100%)	1 (14,2%)	-	-	ΔΑ
Dzudovic B. et al, 2013	3 (100%)	2 (66%)	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)	ΑΕΕ μέσω PFO στην ομάδα ηπαρίνη
Akilli H. et al, 2013	29 (9,2%)	18 (62%)	8 (44%)	11 (37.9%)	3 (27.2%)	ΔΠ
Mansencal N. et al, 2011	12 (3,5%)	7 (58.3%)	1 (14.2%)	5 (42.7%)	0 (0%)	1 θάνατος από μείζονα αιμορραγία μετα απο θρομβόλυση
Ando T. et al, 2011	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	-	-	ΚΕ
Sareyyupoglu B. et al, 2010	7 (38,8%)	7 (100%)	1 (14.2%)	-	-	ΚΕ
Mollazadeh R. et al, 2009	12 (12%)	7 (58.3%)	2 (28.4%)	5 (42.7%)	4 (80%)	ΚΕ
Kirin M. et al, 2008	6 (12,2%)	4 (66.6%)	0 (0%)	2 (33.3%)	2 (100%)	ΚΕ
Fauveau E. et al, 2008	4 (100%)	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	ΚΕ
Pierre-Justin G. et al, 2005	12 (3,5%)	9 (75%)	1 (11.1%)	3 (25%)	3 (100%)	1 υποψία αιμορραγίας 1 υποτροπή ΠΕ
Ferrari E. et al, 2005	18 (5.2%)	17 (94.5%)	0 (0%)	1 (5.5%)	0 (0%)	ΚΕ
Rosenberger P. et al, 2004	13 (26%)	13 (100%)	2 (15.3%)	-	-	ΔΑ
Torbicki A. et al, 2003	42 (37,1%)	28 (60%)	6 (21.4%)	17 (40%)	4 (23.5%)	ΔΑ
Aklog L. et al, 2002	7 (24,1%)	7 (100%)	2 (28,5 %)	-	-	ΔΠ
Fukui T. et al, 2001	4 (100%)	4 (100%)	1 (25%)	-	-	1 θάνατος λόγω ενδοβρογχικής αιμορραγίας διεγχειρητικά
Greco F. et al, 1999	7 (23,3%)	7 (100%)	0 (0%)	-	-	ΚΕ
Chartier L et al, 1999	38 (100%)	30 (79%)	12 (31.5%)	8 (21%)	5 (62.5%)	2 υποτροπές υπό αντιπηκτική αγωγή. 1 ανεπιτυχής ενδαγγειακή αντιμετώπιση.
Casazza F. et al, 1997	23 (17,69%)	16 (73.8%)	4 (25%)	8 (34.7%)	0 (0%)	ΔΠ
Shah C. et al, 1996	6 (100%)	2 (33%)	1 (50%)	3 (50%)	1 (33%)	ΔΑ
Chapoutot L. et al, 1996	14 (7%)	10 (71.4%)	3 (21.4%)	2 (14.2%)	1 (50%)	ΔΑ
Cuccia. C. et al, 1993	7 (85,7%)	7 (100%)	0 (0%)	-	-	ΔΑ
Proano M. et al, 1988	3 (100%)	3 (100%)	0 (0%)	-	-	ΔΑ
Crowell et al, 1988	3 (100%)	2 (66.6%)	1 (50%)	1 (33.3%)	1 (100%)	ΔΑ
Mancuso L. et al, 1987	6 (100%)	1 (16.6%)	1 (100%)	5 (83.3%)	0 (0%)	ΔΑ
Cameron J. et al, 1985	4 (75%)	3 (75%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	ΔΑ
Kumar A. et al, 1985	3 (100%)	2 (66.6%)	1 (50%)	1 (33.3%)	0 (0%)	ΔΑ

ΔΑ=δεν αναφέρεται, ΔΠ=δεν προσδιορίζεται, ΚΕ=καμία επιπλοκή.

Πίνακας 5.3. Σύγκριση θνητότητας μεταξύ των τεχνικών επαναιμάτωσης.

Ιος συγγραφέας	(n) ΠΕ & RHT	Θρομβόλυση		Χειρουργική θρομβεκτομή		Ενδαγγειακή αντιμετώπιση		Επιπλοκές
		n (%)	Θνητότητα (%)	n (%)	Θνητότητα (%)	n (%)	Θνητότητα (%)	
Zieliński D. et al, 2023	20 (100%)	-	-	20 (100%)	0 (0%)	-	-	1 ECMO, ~6 Αιμοκάθαρση, 1 Λοίμωξη τραυματος
Callese T. et al, 2021	15 (36.5%)	-	-	-	-	15 (100%)	0 (0%)	ΔΠ
Layman S. et al, 2020	1 (20%)	1 (100%)	0 (0%)	-	-	-	-	ΚΕ
Garvey S. et al, 2020	57 (8.6%)	4 (8.7%)	1 (25%)	11 (19.2%)	1 (9%)	8 (14%)	1 (12.5%)	ΔΠ
Moosavi J. et al, 2019	7 (100%)	5 (71.%)	0 (0%)	2 (28.5%)	0 (0%)	-	-	ΚΕ
Mkalaluh S. et al, 2019	15 (31,9%)	-	-	15 (100%)	5 (33%)	-	-	3 (6%) Αιμορραγία μεσοθωρακίου, 2 (4%) ONB 1 (2%)AEE
Islam M. et al, 2019	17 (100%)	4 (22.2%)	3 (75%)	4 (22.2%)	1 (33.3%)	-	-	ΔΑ
Galeano F. et al, 2018	4 (100%)	-	-	4 (100%)	0 (0%)	-	-	ΚΕ
Koc M. et al, 2016	138 (100%)	4(22.2%)	0 (0%)	4(22.2%)	1 (25%)	-	-	ΔΑ
Al Badri, A. et al, 2016	2 (28,5%)	-	-	-	-	2 (100%)	0 (0%)	ΔΠ
Azari A. et al, 2015	3 (10%)	-	-	3 (100%)	0 (0%)	-	-	ΔΑ
Yavuz S. et al, 2014	7 (53,8%)	-	-	7 (100%)	1 (14,2%)	-	-	ΔΑ
Dzudovic B. et al, 2013	3 (100%)	2 (66%)	0 (0%)	-	-	-	-	AEE μέσω PFO στην ομάδα ηπαρίνη
Akilli H. et al, 2013	29 (9,2%)	13 (44.8%)	3 (23%)	5 (17.2%)	5 (100%)	-	-	ΔΠ
Mansencal N. et al, 2011	12 (3,5%)	5 (41.6%)	1 (20%)	2 (16.6%)	0 (0%)	-	-	1 θάνατος από μείζονα αιμορραγία μετα απο θρομβόλυση
Ando T. et al, 2011	4 (100%)	-	-	4 (100%)	0 (0%)	-	-	ΚΕ
Sareyyupoglu B. et al, 2010	7 (38,8%)	-	-	7 (100%)	1(14.2%)	-	-	ΚΕ
Mollazadeh R. et al, 2009	12 (12%)	3 (25%)	1 (33.3%)	4 (33.3%)	1 (25%)	-	-	ΚΕ
Kirin M. et al, 2008	6 (12,2%)	4 (66.6%)	0 (0%)	-	-	-	-	ΚΕ
Fauveau E. et al, 2008	4 (100%)	1 (25%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	-	-	ΚΕ
Pierre-Justin G. et al, 2005	12 (3,5%)	9 (75%)	1 (11%)	2 16(%) *	1 (50%) *	-	-	1 υποψία αιμορραγίας 1 υποτροπή ΠΕ
Ferrari E. et al, 2005	18 (5.2%)	16 (88%)	0 (0%)	1 (5.5%)	0 (0%)	-	-	ΚΕ
Rosenberger P. et al, 2004	13 (26%)	-	-	13 (100%)	2 (15.3%)	-	-	ΔΑ
Torbicki A. et al, 2003	42 (37,1%)	24 (57%)	5 (20.8%)	4 (10%)	1 (25%)	-	-	ΔΑ
Aklog L. et al, 2002	7 (24,1%)	-	-	7 (100%)	2 (28,5 %)	-	-	ΔΠ
Fukui T. et al, 2001	4 (100%)	-	-	4 (100%)	1 (25%)	-	-	1 θάνατος λόγω ενδοβρογχικής αιμορραγίας διεγχειρητικά
Greco F. et al, 1999	7 (23,3%)	7 (100%)	0 (0%)	-	-	-	-	ΚΕ
Chartier L et al, 1999	38 (100%)	9 (23%)	2 (22.2%)	17 (44.7%)	8 (47.1%)	4 (10.5%)	2 (50%)	2 υποτροπές υπό αντιπηκτική αγωγή. 1 ανεπιτυχής ενδαγγειακή αντιμετώπιση.
Shah C. et al, 1996	6 (100%)	1 (16.6%)	1 (100%)	1 (16.6%)	0 (0%)	-	-	ΔΑ
Chapoutot L. et al, 1996	14 (7%)	2 (14.2%)	0 (0%)	8 (57.1%)	1 (12.5%)	-	-	ΔΑ
Cuccia. C. et al, 1993	7 (85,7%)	7 (100%)	0 (0%)	-	-	-	-	ΔΑ
Proano M. et al, 1988	3 (100%)	3 (100%)	0 (0%)	-	-	-	-	ΔΑ
Crowell et al, 1988	3 (100%)	-	-	2 (66.6%)	1 (50%)	-	-	ΔΑ
Mancuso L. et al, 1987	6 (100%)	1 (16.6%)	1 (100%)	-	-	-	-	ΔΑ
Cameron J. et al, 1985	4 (75%)	-	-	3 (75%)	0 (0%)	-	-	ΔΑ
Kumar A. et al, 1985	3 (100%)	-	-	2 (66.6%)	1 (50%)	-	-	ΔΑ

ΔΑ=δεν αναφέρεται, ΔΠ=δεν προσδιορίζεται, ΚΕ=καμία επιπλοκή.

ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation (Εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη), ICH= IntraCranial Hemorrhage (εγκεφαλική αιμορραγία), PFO= Patent Foramen Ovale (ανοικτό σπείραμα), AEE=αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ONB= Οξεία νεφρική βλάβη

Κεφάλαιο 6 - Συζήτηση

6.1 Θνητότητα

Από την ανάλυση των μελετών αναδεικνύονται υψηλά ποσοστά θνητότητας των ασθενών με ΠΕ & RHT. Τα ευρισκόμενα ποσοστά ποικίλλουν από 0% έως 66,6%.

Σε αρκετές από τις μελέτες αναφέρονται μηδενικά ποσοστά θνητότητας. 5 από αυτές ήταν μονοκεντρικές αναδρομικές,^{142,144,153,158,172} 3 ήταν μονοκεντρικές προοπτικές^{160,177,182} & 8 Case Series^{148,150,154,163,166,170,183,186}

Αρκετές είναι οι μελέτες που αναφέρουν ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά θνητότητας, >20%. 10 από αυτές είναι μονοκεντρικές αναδρομικές μελέτες κοόρτης,^{143,145,151,152,164,169,176,178-180} 2 είναι μονοκεντρικές προοπτικές μελέτες κοόρτης,^{175,181} 2 είναι πολυκεντρικές αναδρομικές μελέτες κοόρτης,^{159,174} 2 είναι πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες κοόρτης^{168,171} και 2 είναι case series.^{184,187}

Οι Barrios D. και συνεργάτες,¹⁵⁶ σε πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης 325 ασθενών με ΠΕ & RHT από τα δεδομένα της καταγραφής RIETE που περιλαμβάνει 30254 ασθενείς, βρήκαν ποσοστά ολικής θνητότητας 30 ημερών 2,9% έναντι 8,6% στους ασθενείς με ΠΕ χωρίς RHT και στους ασθενείς με ΠΕ & RHT αντίστοιχα. Τα ποσοστά θνητότητας που αποδόθηκαν στην ΠΕ ήταν 0,9% έναντι 5,2% στους ασθενείς με ΠΕ χωρίς RHT και στους ασθενείς με ΠΕ & RHT αντίστοιχα. Η μεταξύ τους διαφορά στην πολυπαραγοντική ανάλυση της μελέτης τους, αναφέρεται ως στατιστικά σημαντική ($p < 0.001$) και οι συγγραφείς αναδεικνύουν τους RHT ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας.

Οι Kukla P. και συνεργάτες,¹⁵⁹ σε πολυκεντρική αναδρομική μελέτη κοόρτης με 975 ασθενείς με ΠΕ εκ των οποίων οι 50 με RHT, αναφέρουν ποσοστά ολικής ενδονοσοκομειακής θνητότητας 13,1% έναντι 32%, στους ασθενείς με ΠΕ χωρίς RHT και στους ασθενείς με ΠΕ & RHT αντίστοιχα. Και εδώ η διαφορά των ποσοστών στην πολυπαραγοντική ανάλυση που διεξήγαγαν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.001$). Έτσι η ύπαρξη RHT χαρακτηρίστηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας.

Οι Torbicki A. και συνεργάτες,¹⁷⁴ σε πολυκεντρική αναδρομική μελέτη κοόρτης 1113 ασθενών με ΠΕ εκ των οποίων 42 εμφάνιζαν RHT, αναφέρουν υψηλή θνητότητα 14 ημερών (χωρίς προσδιορισμό της αιτίας) στους ασθενείς με ΠΕ & RHT παρά την ταχεία διάγνωση. Τα ποσοστά ήταν 11% έναντι 21,4% ($p = 0.032$) στους ασθενείς με και χωρίς RHT αντίστοιχα.

Οι Casazza F. και συνεργάτες,¹⁶² σε πολυκεντρική αναδρομική μελέτη κοόρτης 1275 ασθενών με ΠΕ εκ των οποίων οι 57 με RHT, παρατήρησαν αυξημένη θνητότητα στην ομάδα ασθενών με RHT. Τα ποσοστά ενδονοσοκομειακής ολικής θνητότητας ήταν 6,4% και 20,8% και ενδονοσοκομειακής θνητότητας οφειλόμενης σε ΠΕ ήταν 3,94% και 19,2% στους ασθενείς χωρίς RHT και στους ασθενείς με RHT αντίστοιχα. Στην μονοπαραγοντική ανάλυση οι RHT φάνηκαν να είναι προγνωστικοί παράγοντες. Όμως, στην πολυπαραγοντική ανάλυση της μελέτης τους, η διαφορά μεταξύ των ποσοστών δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Αντίθετα, οι Koc M. και συνεργάτες¹⁵⁷ διεξήγαγαν πολυκεντρική μελέτη ασθενών μαρτύρων, που περιελάμβανε 138 ασθενείς με ΠΕ & RHT. Παρατήρησαν αυξημένα ποσοστά θνητότητας 30 ημερών οφειλόμενης στην ΠΕ, στους ασθενείς με ΠΕ & RHT. (19% έναντι 8% στους ασθενείς με ΠΕ χωρίς RHT). Όμως, παρά τα υψηλότερα ποσοστά στους ασθενείς με RHT, δεν κατάφεραν να αναδείξουν τους RHT ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας στην μονοπαραγοντική ή στην πολυπαραγοντική ανάλυσή τους.

Ομοίως, οι Mollazadeh R. και συνεργάτες,¹⁶⁸ σε πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης 100 ασθενών με RHT, εκ των οποίων οι 12 με ταυτόχρονη ΠΕ, παρότι παρατήρησαν πολύ υψηλά ποσοστά ολικής ενδονοσοκομειακής θνητότητας, 50% στους ασθενείς με ΠΕ & RHT έναντι 9% στους ασθενείς με ΠΕ χωρίς RHT, δεν αναγνώρισαν τους RHT ως προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας, καθώς αυτή αποδόθηκε κυρίως στην αιμοδυναμική αστάθεια των ασθενών.

Οι Rosenberger P. και συνεργάτες¹⁷³ επίσης δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική διαφορά των ποσοστών ολικής ενδονοσοκομειακής θνητότητας μεταξύ των ασθενών με ΠΕ & RHT και ΠΕ χωρίς RHT (15,3% έναντι 16,2% αντίστοιχα). Η μελέτη τους ήταν μονοκεντρική προοπτική κοόρτης και περιελάμβανε 50 ασθενείς με ΠΕ που υποβλήθηκαν σε χειρουργική πνευμονική θρομβεκτομή. Από τους 50 οι 13 εμφάνιζαν ταυτόχρονα RHT. Η αδυναμία ανάδειξης στατιστικά σημαντικής διαφοράς στα ποσοστά θνητότητας ίσως οφείλεται στην βαριά κλινική εικόνα των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Οι Jenab Y. και συνεργάτες,¹⁴⁷ σε μονοκεντρική αναδρομική μελέτη κοόρτης με 622 ασθενείς με ΠΕ εκ των οποίων οι 30 με RHT, κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα. Αυξημένη θνητότητα υπέρ της ομάδας των ασθενών με RHT, χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά. Τα ποσοστά θνητότητας ήταν 9,5% και 14,3%.

Σε άλλη μελέτη, οι Casazza F. και συνεργάτες¹⁷⁹ δεν παρατήρησαν διαφορές στις θνητότητες των ασθενών των δύο ομάδων, με παρόμοια ποσοστά ενδονοσοκομειακής

ολικής θνητότητας (22% και 20%) στους ασθενείς με ΠΕ, με και χωρίς RHT αντίστοιχα. Μελέτησαν 130 ασθενείς με ΠΕ εκ των οποίων οι 23 με RHT σε μονοκεντρική αναδρομική μελέτη κοόρτης.

Το υψηλότερο ποσοστό θνητότητας ήταν 66,6% και αναφέρεται από τους Crowell R. και συνεργάτες¹⁸⁴ σε ένα case series με 3 ασθενείς με ΠΕ & RHT, όπου οι δύο κατέληξαν κατά τη νοσηλεία. Πρόκειται για ένα μη αξιολογήσιμο αποτέλεσμα λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που συμπεριλήφθηκαν.

Δύο είναι οι μελέτες που αναφέρουν μικρότερο ποσοστό θνητότητας των ασθενών με ΠΕ & RHT. Οι Sareyyuroglu B. και συνεργάτες¹⁶⁷ διεξήγαγαν μονοκεντρική αναδρομική μελέτη κοόρτης με 18 ασθενείς με ΠΕ που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική πνευμονική θρομβεκτομή. Από αυτούς στους 7 παρατηρήθηκε συνυπάρχων RHT. Τα ποσοστά ολικής ενδονοσοκομειακής θνητότητας στους ασθενείς με RHT και χωρίς, ήταν 14% και 27% αντίστοιχα. Οι Yavuz S. και συνεργάτες¹⁶¹ αναφέρουν 13 ασθενείς με ΠΕ που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική πνευμονική θρομβεκτομή, 7 εκ των οποίων παρουσίαζαν RHT. Η ολική ενδονοσοκομειακή θνητότητα στις δύο ομάδες ήταν 40% και 14,2% για τους ασθενείς χωρίς και με RHT αντίστοιχα. Φυσικά, από τις δύο αυτές μελέτες δεν προκύπτουν αξιόλογα συμπεράσματα. Ο λόγος είναι ότι το δείγμα των ασθενών είναι πολύ μικρό, η σοβαρότητα της πνευμονικής εμβολής υψηλή και η θεραπευτική παρέμβαση υψηλού κινδύνου, τόσο στους ασθενείς με ΠΕ & RHT όσο στους ασθενείς με ΠΕ χωρίς RHT.

Απο τα παραπάνω προκύπτει, πως η μεγάλη πλειοψηφία των ερευνών αναφέρει υψηλότερη θνητότητα των ασθενών με ΠΕ όταν συνυπάρχει RHT. Κάποιες, τους αναδεικνύουν σε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας, ενώ κάποιες άλλες απέτυχαν να το αναδείξουν. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο διαφορετικό σχεδιασμό των μελετών, τον τυχαίο τρόπο επιλογής των ασθενών ή μη, τον μικρότερο ή μεγαλύτερο αριθμό των συμπεριληφθέντων ασθενών, την ανομοιογένεια μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών, την εξατομικευμένη επιλογή θεραπείας η οποία βασίστηκε στην κλινική κρίση των ιατρών, αλλά και την εμπειρία των κέντρων στις αντίστοιχες παρεμβάσεις, οι οποίες είναι επιθετικές και ενέχουν σημαντικές επιπλοκές. Τα ποσοστά θνητότητας επομένως είναι άμεσα εξαρτώμενα από όλα τα παραπάνω.

6.2 Αιμοδυναμική αστάθεια

Η θνητότητα εξαρτάται επίσης από την κατηγορία κινδύνου στην οποία κατατάσσεται ο ασθενής με ΠΕ & RHT. Από τις μελέτες οι οποίες αναφέρουν δεδομένα σχετικά με την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών, παρατηρείται συσχέτιση της ανεύρεσης RHT με βαριά κλινική εικόνα των ασθενών με ΠΕ. Αναφέρεται ένα μεγάλο ποσοστό αιμοδυναμικής αστάθειας στους ασθενείς με ΠΕ & RHT. Σε αρκετές από τις μελέτες τα ποσοστά αιμοδυναμικής αστάθειας υπερβαίνουν το 50%. Επίσης, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι οι ασθενείς με ΠΕ & RHT έχουν συχνότερα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, BNP και παρουσία RVD (δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης και δυσλειτουργίας), συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς RHT.

Οι Muramoto H. και συνεργάτες¹⁴⁶ διεξήγαγαν πολυκεντρική προοπτική μελέτη με 2698 ασθενείς με ΠΕ εκ των οποίων οι 166 παρουσίαζαν RHT. Αναφέρουν πως η ανεύρεση θρόμβου ήταν συχνότερη όσο επιδειωνόταν η κλινική εικόνα των ασθενών (3,8% στους χαμηλού κινδύνου, 5% στους ενδιάμεσου κινδύνου, 7,9% στους υψηλού κινδύνου, 9,5% σε όσους παρουσιάζονταν με αιμοδυναμική κατάρρευση). Στην προσπάθεια ανάλυσης της θνητότητας, χώρισαν τους ασθενείς με RHT και χωρίς RHT στις κατηγορίες κινδύνου προκειμένου να αποφύγουν το συστηματικό σφάλμα της κλινικής εκδήλωσης. Παρατήρησαν σημαντικότερη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, κυρίως στις θνητότητες των ασθενών υψηλού (19,8% έναντι 7,7%, $p=0.002$) και ενδιάμεσου κινδύνου (8% έναντι 2,8%, $p=0.0018$). Τα ποσοστά θνητότητας στους ασθενείς που παρουσιάστηκαν σε καταπληξία (51,7% έναντι 52,1%, $p=0.960$) και στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου (1,6% έναντι 0%, $p=0.596$) δεν διέφεραν σημαντικά. Το εύρημα αυτό ίσως οφείλεται στο ότι η θνητότητα μιας αιμοδυναμικά ασταθούς ΠΕ είναι εξ ορισμού αυξημένη, ανεξάρτητα από την παρουσία θρόμβου ή όχι.

Οι Koc M. και συνεργάτες,¹⁵⁷ σε πολυκεντρική μελέτη ασθενών μαρτύρων με 138 ασθενείς με ΠΕ & RHT, αναφέρουν επίσης εμφανέστερη διαφορά στις θνητότητες των ασθενών ενδιάμεσου κινδύνου όταν εμφάνιζαν ή όχι RHT (16% έναντι 7%, $p=0,02$) και μικρότερη στους υψηλού κινδύνου (42% έναντι 22%, $p=0,07$).

Επίσης, οι Mansencal N. και συνεργάτες,¹⁶⁵ σε πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης 340 ασθενών με ΠΕ, 12 εκ των οποίων παρουσίαζαν RHT, αναφέρουν συχνότερη πνευμονική καρδιά (cor pulmonale) στους ασθενείς με RHT (92% έναντι 35%, $p=0.0001$), ενώ δεν υπήρχαν θάνατοι στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου σε καμία από τις δύο ομάδες.

Οι Garvey S. και συνεργάτες,¹⁴⁹ σε μονοκεντρική αναδρομική μελέτη 665 ασθενών με ΠΕ εκ των οποίων 58 με RHT, αναφέρουν αποτελέσματα θνητότητας στις κατηγορίες κινδύνου αντίστοιχα με των άλλων συγγραφέων. Τα ποσοστά αιμοδυναμικής αστάθειας στους ασθενείς με ΠΕ & RHT ήταν πολύ αυξημένα (50% έναντι 27,2% στους ασθενείς χωρίς RHT).

Φαίνεται πως η παρουσία RHT οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά θνητότητας στους ασθενείς με ΠΕ, τόσο στους υψηλού κινδύνου όσο και στους μη υψηλού κινδύνου ασθενείς. Είτε αυτό αποδίδεται άμεσα στον ίδιο τον θρόμβο είτε έμμεσα μέσω της συχνότερης αιμοδυναμικής επιβάρυνσης που παρουσιάζουν οι ασθενείς με RHT.

Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανάλυση, λίγες είναι εκείνες που αναφέρονται στην μακροχρόνια εξέλιξη των ασθενών με ΠΕ και RHT,^{142,147,150,154-156,161,166,168-171,174,178,179} με διαφορετικό χρονικό εύρος παρακολούθησης των ασθενών, γεγονός που καθιστά πολύπλοκη την εξαγωγή συμπερασμάτων. Φαίνεται ωστόσο πως τα ποσοστά μακροχρόνιας θνητότητας στους ασθενείς με ΠΕ & RHT δεν διαφέρουν σημαντικά από εκείνα των ασθενών χωρίς RHT. Επιπλέον, είναι ελάχιστα ή καθόλου μεγαλύτερα των ποσοστών την πρόωρης θνητότητας. Αυτό ίσως υποδηλώνει ότι η επιπλοκές των RHT αφορούν περισσότερο το άμεσο διάστημα μετά την ΠΕ.

6.3 Επιπολασμός RHT

Παρατηρείται αύξηση της ανεύρεσης των περιστατικών ΠΕ με συνοδό RHT. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην αυξανόμενη τάση προς χρήση του υπερήχου στους ασθενείς με ΠΕ λόγω της αναγνώρισης της διαγνωστικής και διαφοροδιαγνωστικής του αξίας στην επείγουσα φάση, αλλά και της σπουδαιότητάς του στην διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με ΠΕ, όπως προαναφέρθηκε.

Οι μελέτες που περιλαμβάνονται στην παρούσα ανάλυση εμφανίζουν ένα μεγάλο εύρος συχνότητας εμφάνισης RHT στους ασθενείς με ΠΕ (2,6% έως 100%), διότι δεν είναι σχεδιασμένες με τρόπο που να εξυπηρετούν αυτό το σκοπό. Η αναντιστοιχία των ποσοστών πιθανώς οφείλεται στον διαφορετικό τρόπο επιλογής των ασθενών προς ανάλυση από τις εκάστοτε μελέτες, το δείγμα ασθενών των μελετών και την διαφορετική χρονική στιγμή που διενεργείται ο υπερηχογραφικός έλεγχος από την έναρξη των συμπτωμάτων. Επομένως, δεν μπορεί να εξαχθεί με ασφάλεια κάποιο συμπέρασμα.

Σε πολλές μελέτες ο αριθμός του δείγματος των ασθενών είναι ιδιαίτερα μικρός. Ορισμένοι συγγραφείς συμπεριέλαβαν στις μελέτες τους αποκλειστικά ασθενείς με RHT.^{142(ρ20),150,154,157,163,170,176,178,180,183-185,187} Άλλοι επέλεξαν ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα (νοσηλεία σε ΜΕΘ, μαζική ΠΕ που αντιμετώπιστηκε χειρουργικά).^{151,161,166,169,173,175,177,178,181}

Οι Greco F. και συνεργάτες¹⁷⁷ αναφέρουν υψηλή συχνότητα ανεύρεσης RHT στους ασθενείς με ΠΕ (23,3%), που την αποδίδουν στην άμεση διενέργεια υπερήχου από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η μελέτη τους ήταν μονοκεντρική προοπτική κούρτης και περιελάμβανε 30 ασθενείς με ΠΕ που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ, εκ των οποίων οι 7 με ταυτόχρονη ανεύρεση RHT.

Οι Rosenberger P. και συνεργάτες¹⁷³ αναφέρουν επιπλέον ανεύρεση RHT κατά την διεγχειρητική χρήση διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος. Η μελέτη ήταν μονοκεντρική προοπτική κούρτης και περιελάμβανε 50 ασθενείς με ΠΕ που αντιμετώπιστηκαν χειρουργικά. Στους 13 παρατηρήθηκε ταυτόχρονη ύπαρξη RHT (26%), εκ των οποίων οι 5 (38,4%) ανευρέθηκαν μόνο με το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Αυτό ίσως υποδηλώνει, πως παρότι ο διαθωρακικός υπέρηχος είναι η εξέταση εκλογής για την ανεύρεση RHT, συνεχίζει να έχει περιορισμούς ως εργαλείο.

Σε μεγαλύτερες μελέτες αναφέρεται εύρος ποσοστών συχνότητας ανεύρεσης RHT από 2,6% έως 17,69%.^{145-147,149,156,159,162,164,172,174,179} Ωστόσο δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

6.4 Θνητότητα βάσει θεραπείας

Η θεραπεία εκλογής των ασθενών με ΠΕ & RHT δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί και δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες ως προς τον ορθότερο τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών αυτών από τους διεθνείς οργανισμούς. Παρ' όλα αυτά, οι συγγραφείς αναφέρουν μία τάση πιο επιθετικής αντιμετώπισης στους ασθενείς με ΠΕ & RHT συγκριτικά με τους ασθενείς μόνο με ΠΕ. Αυτό ενδεχομένως οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς με ΠΕ & RHT εμφανίζονται πολύ συχνά με βαρύτατη κλινική εικόνα και αιμοδυναμική αστάθεια, αλλά και στον φόβο επικείμενης μεγάλης εμβολής ή παρεμπόδισης της ροής της τριγλώχινας βαλβίδας στους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς.

Οι Κοc Μ. και συνεργάτες¹⁵⁷ διεξήγαγαν πολυκεντρική μελέτη ασθενών μαρτύρων, που περιελάμβανε 138 ασθενείς με ΠΕ & RHT. Αναφέρουν ποσοστά

θνητότητας 62% τις πρώτες 24 ώρες για τους ασθενείς με ΠΕ & RHT. Οι Chartier L. και συνεργάτες¹⁷⁸ παρατήρησαν ποσοστά θνητότητας την πρώτη μέρα 21,1% και αναφέρουν τον θρόμβο ως “extreme therapeutic emergency”, κατάσταση δηλαδή που χρήζει άμεσης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η μελέτη τους ήταν μονοκεντρική αναδρομική με 38 ασθενείς με ΠΕ & RHT που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ.

Οι Muramoto H., Jenab Y., Casazza F., Barrios D., Torbicki A.^{146,147,156,162,174} στις μελέτες τους, αναφέρουν συχνότερη χορήγηση θρομβόλυσης στους ασθενείς με ΠΕ παρουσία RHT. Οι Garvey S. και συνεργάτες¹⁴⁹ διεξήγαγαν μονοκεντρική αναδρομική μελέτη που περιελάμβανε 665 ασθενείς με ΠΕ, εκ των οποίων οι 57 με RHT. Αναφέρουν πως η χορήγηση θρομβόλυσης στους ασθενείς με και χωρίς RHT ήταν ίδιας συχνότητας, αλλά ήταν συχνότερη η διενέργεια θρομβεκτομής στους ασθενείς με RHT (19% έναντι 2%). Το αποδίδουν στο γεγονός πως και οι δύο ομάδες ασθενών παρουσιάστηκαν με σοβαρή κλινική εικόνα.

Όσες μελέτες αναφέρουν δεδομένα σχετικά με την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΠΕ & RHT και τα αντίστοιχα ποσοστά θνητότητας, αναλύθηκαν περαιτέρω. Συνολικά ήταν 40 μελέτες και τα αποτελέσματά τους παρατίθενται στον πίνακα 5.2.

Τόσο στην ομάδα της επαναιμάτωσης όσο και στην ομάδα της απλής αντιπηκτικής αγωγής, τα ποσοστά θνητότητας κυμαίνονται από 0% έως 100%. Από τις μελέτες που χρησιμοποίησαν και τις δύο θεραπευτικές μεθόδους, 7 αναφέρουν υψηλότερα ποσοστά θνητότητας στην κατηγορία της επαναιμάτωσης (4 μονοκεντρικές αναδρομικές κούρτης,^{152,164,179,180} μία πολυκεντρική προοπτική κούρτης,¹⁶⁵ 2 case series^{185,187}) και 8 μελέτες αναφέρουν υψηλότερα ποσοστά θνητότητας στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν μόνο αντιπηκτική αγωγή (3 μονοκεντρικές αναδρομικές κούρτης,^{149,169,178} 3 πολυκεντρικές προοπτικές κούρτης,^{155,168,171} μία μονοκεντρική προοπτική¹⁸² και ένα case series¹⁸⁴).

Οι Barrios D. και συνεργάτες,¹⁵⁵ σε πολυκεντρική προοπτική μελέτη κούρτης 325 ασθενών με ΠΕ & RHT από τα δεδομένα της καταγραφής RIETE που περιλαμβάνει 30254 ασθενείς, δεν παρατήρησαν σημαντική διαφορά στα ποσοστά της οφειλόμενης σε ΠΕ θνητότητας μεταξύ των δύο θεραπευτικών επιλογών (4.3% έναντι 5.5%, για την ομάδα της επαναιμάτωσης και της αντιπηκτικής αγωγής αντίστοιχα, $p=0.69$). Το ίδιο και οι Torbicki A. και συνεργάτες,¹⁷⁴ σε πολυκεντρική αναδρομική μελέτη 1113 ασθενών με ΠΕ από τους οποίους 42 εμφάνιζαν RHT.

Αντίθετα οι Akilli H. και συνεργάτες,¹⁶⁴ σε μονοκεντρική αναδρομική μελέτη με 312 ασθενείς με ΠΕ από τους οποίους 29 είχαν RHT, παρατήρησαν σημαντική διαφορά στις θνητότητες μετά από απλή αντιπηκτική αγωγή ή επαναιμάτωση, με ποσοστά 27,2% και 44% αντίστοιχα.

Ενώ οι Chartier L. και συνεργάτες¹⁷⁸ παρατήρησαν ιδιαίτερα υψηλότερη θνητότητα στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν μόνο αντιπηκτική αγωγή (62.5%), συγκριτικά με εκείνους που ανήκαν στην ομάδα επαναιμάτωσης. Η μελέτη τους ήταν μονοκεντρική αναδρομική με 38 ασθενείς με ΠΕ & RHT που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ.

Οι μελέτες που αναφέρουν τα ακριβή ποσοστά θνητότητας των τεχνικών επαναιμάτωσης ξεχωριστά αναφέρονται στον πίνακα 5.3.

14 μελέτες χρησιμοποίησαν περισσότερες της μίας τεχνικές. Στη μεταξύ τους σύγκριση ως προς την θνητότητα, τα αποτελέσματα που προκύπτουν είναι μικτά. Σε ορισμένες μελέτες παρατηρήθηκε μεγαλύτερη θνητότητα στην ομάδα ασθενών που έλαβαν θρομβόλυση.^{149,152,165,168} Άλλες ανέδειξαν μεγαλύτερη θνητότητα όταν ο θρόμβος αντιμετωπίστηκε με χειρουργική θρομβεκτομή^{164,174,181} και μία όταν αντιμετωπίστηκε ενδαγγειακά.¹⁷⁸

Η θνητότητα αποτελεί την βασικότερη παράμετρο επιτυχίας μιας θεραπείας. Η ποικιλία και οι αντιφάσεις που παρατηρούνται στα αποτελέσματα της θνητότητας των θεραπειών οφείλονται στον σχεδιασμό των μελετών, ο οποίος δεν εστίαζε στην ανάδειξη της αποτελεσματικότερης θεραπευτικής επιλογής. Επιπλέον, το δείγμα των ασθενών με ΠΕ & RHT στην πλειοψηφία των μελετών ήταν μικρό και ανομοιογενές και η επιλογή της χορηγούμενης θεραπείας εξαρτιομικευμένη βάσει των συννοσηροτήτων και της κλινικής εικόνας κάθε ασθενούς.

Μείζων παράμετρος μιας θεραπευτικής παρέμβασης είναι επίσης οι επιπλοκές που πιθανώς την συνοδεύουν και καθορίζουν την ασφάλειά της. Και εδώ τα δεδομένα των μελετών είναι ανεπαρκή. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως πολλές από τις μελέτες κατά βάση συγκρίνουν τους ασθενείς με και χωρίς RHT. Ως αποτέλεσμα, οι επιπλοκές των θεραπειών δεν παρουσιάζονται αναλυτικά για κάθε θεραπευτική κατηγορία, αλλά συνολικά για τους ασθενείς με θρόμβο. Σε άλλες, το δείγμα της μελέτης και κατ'έπекταση ο αριθμός των ασθενών με θρόμβο ήταν μικρός, με αποτέλεσμα οι επιπλοκές που πιθανώς αναφέρονται να είναι μη αξιολογήσιμες. Άλλες μελέτες ήταν case series με καλά αποτελέσματα χωρίς επιπλοκές, ίσως λόγω συστηματικού σφάλματος επιλογής των ασθενών. Τέλος, πολλές μελέτες δεν αναφέρονται καθόλου σε επιπλοκές καθώς η θεραπεία δεν αποτελούσε το ζητούμενο.

Άλλη σημαντική παράμετρος μιας θεραπείας είναι η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε, διότι αντικατοπτρίζει τόσο την επιτυχία της όσο και την νοσηρότητά της. Επηρεάζει επίσης τα συστήματα υγείας. Ελάχιστες είναι οι μελέτες που παρέχουν τα αντίστοιχα δεδομένα.^{147,148,160,164,169,173} Από αυτές, η διάρκεια νοσηλείας προκύπτει στις 12 μέρες κατά μέσο όρο.

Οι Akilli H. και συνεργάτες¹⁶⁴ διεξήγαγαν μονοκεντρική αναδρομική μελέτη κούρτης με 312 ασθενών με ΠΕ εκ των οποίων οι 29 με συνυπάρχοντα RHT. Αναφέρουν μικρότερη μέση νοσηλεία για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με θρομβόλυση (3 ημέρες), συγκριτικά με όσους αντιμετωπίστηκαν μόνο με αντιπηκτική αγωγή (8 ημέρες). Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.01$).

Στην παρούσα ανάλυση, τα δεδομένα σχετικά με την θεραπεία είναι αντιφατικά ως προς την θνητότητα και ανεπαρκή ως προς τις επιπλοκές. Επομένως, δεν είναι δυνατή η εξαγωγή κατάλληλου συμπεράσματος ως προς την αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη θεραπευτική προσέγγιση ή μέθοδο επαναιμάτωσης.

6.5 Λοιπά ευρήματα

Κατά την ανάγνωση των άρθρων παρατηρήθηκε πως οι θρόμβοι στην πλειονότητά τους ήταν τύπου Α και ανευρίσκονταν εντός του δεξιού κόλπου. Αρκετά συχνά αναφέρεται η ταυτόχρονη παρουσία PFO.

Ενδιαφέρον εύρημα αρκετών μελετών είναι η συσχέτιση της αυξημένης παρουσίας RHT σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ). Αυτό πιθανώς εξηγείται από τις συνθήκες μειωμένης ροής και στάσης τους αίματος εντός των καρδιακών κοιλοτήτων, που δημιουργεί η ΚΑ. Επιτρέπεται έτσι είτε ο *in situ* σχηματισμός του θρόμβου είτε η παγίδευση ενδοκαρδιακά ενός θρόμβου από την περιφέρεια. Είναι επίσης πιθανό η οξεία δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια που δημιουργείται στους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ, να εξηγεί την αυξημένη ανεύρεση θρόμβου στους συγκεκριμένους ασθενείς. Κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν την ΚΑ ως πιθανό προγνωστικό παράγοντα ανεύρεσης RHT,^{146,156,174} ενώ άλλοι δεν αναγνωρίζουν συσχέτιση.^{147,168,172} Το εύρημα αυτό δεν θα αναλυθεί περαιτέρω καθώς δεν εξυπηρετεί τους σκοπούς της παρούσας ανάλυσης.

6.6 Περιορισμοί

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιλαμβάνει μελέτες με διαφορετικό σχεδιασμό και καταληκτικό σημείο. Επιπλέον, το δείγμα πληθυσμού διαφέρει μεταξύ των μελετών και σε μεγάλο ποσοστό αυτών ο αριθμός των συμπεριληφθέντων ασθενών είναι ιδιαίτερα μικρός. Παραμένει επομένως ανοιχτό το ενδεχόμενο συστηματικού σφάλματος επιλογής από τους συγγραφείς. Επίσης, ανάμεσα στις μελέτες, υπάρχει ανομοιογένεια στα χαρακτηριστικά των ασθενών. Παράλληλα, οι μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικό χρονικό όριο υπολογισμού της θνητότητας και διαφορετικό ορισμό αυτής. Ένας άλλος περιορισμός είναι η μη τυχαιοποίηση των ασθενών στις θεραπείες, αλλά αντίθετα η εξατομικευμένη προσέγγιση. Επιπροσθέτως, οι περισσότερες μελέτες ήταν μονοκεντρικές, με συνέπεια τα αποτελέσματα να επηρεάζονται από την εμπειρία του εκάστοτε κέντρου στις θεραπευτικές τεχνικές. Τέλος, δεν υπάρχει χρονολογικός περιορισμός στις μελέτες. Η παλαιότερη μελέτη που συμπεριλήφθηκε, δημοσιεύτηκε το 1985 ενώ η πιο πρόσφατη το 2023. Ως εκ τούτου, η σύγκριση των αποτελεσμάτων τους είναι δύσκολη, με δεδομένη την εξέλιξη στην ιατρική γνώση και τα διαθέσιμα διαγνωστικά και θεραπευτικά μέσα.

Κεφάλαιο 7 - Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, φαίνεται πως η παρουσία RHT σε ασθενείς με ΠΕ αυξάνει την πρόωγη θνητότητα. Φαίνεται επίσης, πως η παρουσία RHT συσχετίζεται με σοβαρή κλινική εκδήλωση της ΠΕ, όπως υποδηλώνεται από τα υψηλά ποσοστά αιμοδυναμικής αστάθειας των ασθενών με ΠΕ & RHT που ανευρέθηκαν. Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανάλυση δεν είναι σαφές εάν οι RHT αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας ή αποτελούν απλώς σημείο προχωρημένης νόσου, καθώς τα αποτελέσματα των συγγραφέων είναι αντικρουόμενα. Στη βιβλιογραφία οι RHT αναφέρονται ως σπάνιο εύρημα, παρατηρείται όμως μια τάση συχνότερης ανεύρεσής τους. Αυτό υποδεικνύεται από το υψηλά ποσοστά ανεύρεσής τους σε πολλές από τις μελέτες. Από τα υπάρχοντα δεδομένα, δεν ήταν δυνατόν να διαπιστωθεί η επίδραση των RHT στη μακροχρόνια θνητότητα. Φαίνεται όμως πως δεν έχουν ισχυρή επίδραση σε αυτήν.

Η βέλτιστη θεραπευτική επιλογή δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί για τους ασθενείς με ΠΕ & RHT. Μέχρι στιγμής η επιλογή της θεραπείας βασίζεται στην εκτίμηση του

ιατρού, βάσει των χαρακτηριστικών ασθενούς και θρόμβου. Τα δεδομένα που προκύπτουν από τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα ανάλυση είναι αντικρουόμενα και σε πολλές περιπτώσεις αναξιόπιστα. Επομένως, δεν μπορούν να αξιολογηθούν προς αυτήν την κατεύθυνση.

Λαμβάνοντας υπόψιν την αυξημένη επίπτωση της ΠΕ παγκοσμίως, την αυξανόμενη ανεύρεση RHT στους ασθενείς αυτούς και τα υψηλά ποσοστά θνητότητας και αιμοδυναμικής επιβάρυνσης που παρατηρούνται, είναι μείζονος σημασίας ο σχεδιασμός νέων, καλύτερα σχεδιασμένων, προοπτικών, τυχαιοποιημένων μελετών. Μελέτες που θα στοχεύουν στην διαπίστωση της συχνότητάς τους, της επίπτωσής τους στην πρόωρη και μακροχρόνια θνητότητα, αλλά και της βέλτιστης στρατηγικής αντιμετώπισής τους. Έτσι, θα προκύψει ορθότερη, σφαιρική κατανόηση όλων των πτυχών της ιδιαίτερης αυτής κλινικής οντότητας. Βέβαια, ένα τέτοιο εγχείρημα ενέχει αρκετές δυσκολίες και ίσως αυτός είναι ο λόγος που δεν έχει ακόμη υλοποιηθεί. Τέτοιες δυσκολίες αποτελούν το μικρό ποσοστό των ασθενών με θρόμβο, οι σημαντικές διαφορές στην κλινική τους εκδήλωση, η μεγάλη ετερογένεια του πληθυσμού αυτού και η ποικιλία των θεραπευτικών επιλογών που παρατηρείται μεταξύ των διαφορετικών κέντρων.

Βιβλιογραφία

1. Nielsen JD. The incidence of pulmonary embolism during deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2013;28:29-33. doi:10.1177/0268355513477009
2. van Langevelde K, Šrámek A, Vincken PWJ, van Rooden JK, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica*. 2013;98(2):309-315. doi:10.3324/haematol.2012.069195
3. McCabe BE, Veselis CA, Goykhman I, Hochhold J, Eisenberg D, Son H. Beyond Pulmonary Embolism; Nonthrombotic Pulmonary Embolism as Diagnostic Challenges. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2019;48(4):387-392. doi:10.1067/j.cpradiol.2018.07.007
4. Fletcher-Sanfeliu D, Redon J, García-Granero Á, et al. “Pulmonary thrombosis in situ”: risk factors, clinic characteristics and long-term evolution. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020;31(7):469-475. doi:10.1097/mbc.0000000000000949
5. Lubberts B, N. R. Paulino Pereira, Pereira NRP, Kabrhel C, Kuter DJ, DiGiovanni CW. What is the effect of venous thromboembolism and related complications on patient reported health-related quality of life? *Thromb Haemost*. 2016;116(3):417-431. doi:10.1160/th16-02-0152
6. Eno-Obong Essien, Parth Rali, Stephen C. Mathai. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am*. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.013
7. David Jiménez, David Jiménez, Jiménez D, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):162-170. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.060
8. Minges KE, Bikdeli B, Wang Y, et al. National Trends in Pulmonary Embolism Hospitalization Rates and Outcomes for Adults Aged ≥ 65 Years in the United States (1999 to 2010). *Am J Cardiol*. 2015;116(9):1436-1442. doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.068
9. Ebner M, Eckelt J, Hobohm L, et al. Causes of death and predictors of long-term mortality after pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2022;43(Supplement_2):ehac544.1896. doi:10.1093/eurheartj/ehac544.1896
10. Fredslund Madsen S, Moelager Christensen D, Strange JE, et al. Increased risk of long-term mortality following pulmonary embolism in Denmark, 2000–2020: a nationwide trend study. *Eur Heart J*. 2022;43(Supplement_2):ehac544.1875. doi:10.1093/eurheartj/ehac544.1875
11. Barco S, Valerio L, Gallo A, et al. Global reporting of pulmonary embolism–related deaths in the World Health Organization mortality database: Vital registration data from 123 countries. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(5). doi:10.1002/rth2.12520
12. Sean B. Smith, Smith SB, Geske JB, et al. Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism. *Chest*. 2016;150(1):35-45. doi:10.1016/j.chest.2016.02.638
13. Raptis DG, Gourgoulianis KI, Konstantinos I. Gourgoulianis, Konstantinos I. Gourgoulianis, Daniil Z, Malli F. Time trends for pulmonary embolism incidence in Greece. *Thromb J*. 2020;18(1):1-9. doi:10.1186/s12959-020-0215-7
14. Wendelboe AM, Raskob GE. global burden of thrombosis table epidemiologic aspects. *Circ Res*. Published online 2016. doi:10.1161/circresaha.115.306841
15. Ishan K. Shah, John M. Merfeld, Jimy Chun, Tahir Tak. Pathophysiology and Management of Pulmonary Embolism. *Int J Angiol*. 2022;31(03):143-149. doi:10.1055/s-0042-1756204
16. Giordano N, Jansson PS, Michael N. Young, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20(3):135-140. doi:10.1053/j.tvir.2017.07.002
17. Konstantinides S, Meyer G, Meyer G, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
18. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J*. 2016;48(3):780-786. doi:10.1183/13993003.00024-2016
19. Libby P, Bonow R, Mann D, Tomaselli G, Bhatt D, Solomon S, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 12th ed. Elsevier; 2021.
20. Aharoni M, Nir Horesh, Horesh N, et al. Unprovoked pulmonary embolism in older adults: incidence and prognosis. *Arch Med Sci*. 2021;17(2):337-342. doi:10.5114/aoms/90673

21. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788-1830. doi:10.1161/CIR.0b013e318214914f
22. Joshua Goldberg, Jay Giri, Taisei J Kobayashi, et al. Surgical Management and Mechanical Circulatory Support in High-Risk Pulmonary Embolisms: Historical Context, Current Status, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. Published online 2023. doi:10.1161/cir.0000000000001117
23. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-1411. doi:10.1056/NEJMoa1302097
24. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1536-1544. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.039
25. S. Weintraub, Joseph You, Sean Wilson, Andrew M. Galmer. The Challenge of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Am J Ther*. Published online 2023. doi:10.1097/mjt.0000000000001605
26. Tapson VF, Tapson VF, Weinberg AS. Overview of Management of Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism. *Crit Care Clin*. 2020;36(3):449-463. doi:10.1016/j.ccc.2020.02.003
27. Arkadiusz Pietrasik, Aleksandra Gasecka, Aleksander Kotulecki, et al. Catheter-directed therapy to treat intermediate- and high-risk pulmonary embolism: Personal experience and review of the literature. *Cardiol J*. Published online August 11, 2022. doi:10.5603/cj.a2022.0075
28. Dana Semaan, Amanda R. Phillips, Katherine Reitz, et al. Improved long-term outcomes with catheter directed therapies over medical management in patients with submassive pulmonary embolism – a retrospective matched cohort study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. Published online October 1, 2022. doi:10.1016/j.jvsv.2022.09.007
29. Keller K, Tesche C, Gerhold-Ay A, et al. Quality of life and functional limitations after pulmonary embolism and its prognostic relevance. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1923-1934. doi:10.1111/jth.14589
30. Anette Arbjerg Højen, Peter Brønnum Nielsen, Overvad TF, et al. Long-Term Management of Pulmonary Embolism: A Review of Consequences, Treatment, and Rehabilitation. *J Clin Med*. 2022;11(19):5970-5970. doi:10.3390/jcm11195970
31. Sista AK, Klok FA. Late outcomes of pulmonary embolism: The post-PE syndrome. *Thromb Res*. 2017;164:157-162. doi:10.1016/j.thromres.2017.06.017
32. Klok FA, Barco S. Follow-up after acute Pulmonary Embolism. *Hamostaseologie*. 2018;38(1):22-32. doi:10.5482/hamo-17-06-0020
33. Dorfmueller P, Günther S, Ghigna MR, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1275-1288. doi:10.1183/09031936.00169113
34. Kahn SR, Houweling AH, Granton J, et al. Long-term outcomes after pulmonary embolism: current knowledge and future research. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(5):407-415. doi:10.1097/mbc.0000000000000070
35. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2317-2327. doi:10.1056/nejmoa052367
36. Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur J Echocardiogr*. doi:10.1093/ehjci/jev014
37. Falster C, Jacobsen N, Karen Ehlers Coman, et al. Diagnostic accuracy of focused deep venous, lung, cardiac and multiorgan ultrasound in suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. Published online September 8, 2021. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-216838
38. Adriana M Girardi, Eduardo E Turra, Melina Loreto, et al. Diagnostic accuracy of multiorgan point-of-care ultrasound compared with pulmonary computed tomographic angiogram in critically ill patients with suspected pulmonary embolism. *PLOS ONE*. 2022;17(10):e0276202-e0276202. doi:10.1371/journal.pone.0276202
39. Kagima J, Stolbrink M, Masheti S, et al. Diagnostic accuracy of combined thoracic and cardiac sonography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2020;15(9). doi:10.1371/journal.pone.0235940
40. Stangenes J. Sensitivity of single organ versus multiorgan point-of-care ultrasound compared to computed tomography pulmonary angiography in detecting pulmonary embolism in adult patients. Published online January 1, 2019.

41. Falsetti L, Zaccone V, Marra AM, et al. Clinical Method Applied to Focused Ultrasound: The Case of Wells' Score and Echocardiography in the Emergency Department: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Med-B Aires*. 2021;57(8):766. doi:10.3390/medicina57080766
42. Nagueh SF. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure: Non-invasive estimation of LV filling pressure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):38-48. doi:10.1002/ejhf.971
43. Abbas AE, Franey LM, Marwick T, et al. Noninvasive Assessment of Pulmonary Vascular Resistance by Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(10):1170-1177. doi:10.1016/j.echo.2013.06.003
44. Dabbouseh NM, Patel JJ, Bergl PA. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism. *Heart*. 2019;105(23):1785-1792. doi:10.1136/heartjnl-2019-314776
45. Levitov A, Frankel HL, Blaivas M, et al. Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients—Part II: Cardiac Ultrasonography. *Crit Care Med*. 2016;44(6):1206-1227. doi:10.1097/CCM.0000000000001847
46. Fields JM, Davis J, Girson L, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(7):714-723. doi:10.1016/j.echo.2017.03.004
47. Ludovica Anna Cimini, M. Candeloro, M. Pływaczewska, et al. Prognostic role of different findings at echocardiography in acute pulmonary embolism. A critical review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. Published online 2022. doi:10.1183/23120541.00641-2022
48. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-3080. doi:10.1093/eurheartj/ehu283
49. JK Oh, Jin Kyung Oh, JH Park, J. Park. Role of echocardiography in acute pulmonary embolism. *Korean J Intern Med*. Published online 2023. doi:10.3904/kjim.2022.273
50. Hariharan P, Dudzinski DM, Rosovsky R, et al. Relation Among Clot Burden, Right-Sided Heart Strain, and Adverse Events After Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol*. 2016;118(10):1568-1573. doi:10.1016/j.amjcard.2016.08.025
51. Jain CC, Chang Y, Kabrhel C, et al. Impact of Pulmonary Arterial Clot Location on Pulmonary Embolism Treatment and Outcomes (90 Days). *Am J Cardiol*. 2017;119(5):802-807. doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.018
52. Daley JM, Daley JI, James I. Daley, et al. Increased Sensitivity of Focused Cardiac Ultrasound for Pulmonary Embolism in Emergency Department Patients With Abnormal Vital Signs. *Acad Emerg Med*. 2019;26(11):1211-1220. doi:10.1111/acem.13774
53. Monika Lisicka, M. Skowrońska, B. Karolak, J. Wójcik, P. Pruszczyk, P. Bienias. Heart Rate Variability Impairment Is Associated with Right Ventricular Overload and Early Mortality Risk in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. Published online 2023. doi:10.3390/jcm12030753
54. 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. *BMJ*. 2005;331(7511):259. doi:10.1136/bmj.331.7511.259
55. Dresden SM, Mitchell PM, Rahimi L, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2014;63(1):16-24. doi:10.1016/j.annemergmed.2013.08.016
56. Filopei J, Filopei J, Acquah S, et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Ultrasound Performed by Pulmonary Critical Care Physicians for Right Ventricle Assessment in Patients With Acute Pulmonary Embolism*. *Crit Care Med*. 2017;45(12):2040-2045. doi:10.1097/ccm.0000000000002723
57. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):907-913. doi:10.1016/j.echo.2016.05.016
58. Rong Bing, Bing R, Chow VTK, et al. Prevalence of Echocardiography Use in Patients Hospitalized with Confirmed Acute Pulmonary Embolism: A Real-World Observational Multicenter Study. *PLOS ONE*. 2016;11(12):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0168554
59. Alerhand S, Sundaram T, Gottlieb M. What are the echocardiographic findings of acute right ventricular strain that suggest pulmonary embolism. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2021;40(2):100852. doi:10.1016/j.accpm.2021.100852
60. Dutta T, Frishman WH, Frishman WH, Aronow WS. Echocardiography in the Evaluation of Pulmonary Embolism. *Cardiol Rev*. 2017;25(6):309-314. doi:10.1097/crd.0000000000000158
61. Mohamed Eid, Ahmed Mohamed Boghdady, Mustafa Mohamed Ahmed, Lotfy Hamed Abu Dahab. Echocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism at Sohag University Hospitals. *Egypt J Intern Med*. 2022;34(1). doi:10.1186/s43162-022-00114-y

62. Dahhan T, Alenezi F, Samad Z, Rajagopal S. Echocardiography in the Risk Assessment of Acute Pulmonary Embolism. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(1):18-28. doi:10.1055/s-0036-1597563
63. Shah BR, Velamakanni SM, Patel A, et al. Analysis of the 60/60 Sign and Other Right Ventricular Parameters by 2D Transthoracic Echocardiography as Adjuncts to Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism. *Cureus*. 2021;13(3). doi:10.7759/cureus.13800
64. Afonso L, Sood A, Akintoye E, et al. A Doppler Echocardiographic Pulmonary Flow Marker of Massive or Submassive Acute Pulmonary Embolus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(7):799-806. doi:10.1016/j.echo.2019.03.004
65. Kurzyna M, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2002;90(5):507-511. doi:10.1016/s0002-9149(02)02523-7
66. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2002;136(9):691-700. doi:10.7326/0003-4819-136-9-200205070-00012
67. Trivedi SJ, Terluk AD, Kritharides L, et al. Right ventricular speckle tracking strain echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(5):865-872. doi:10.1007/s10554-020-01779-8
68. Liteplo AS, Huang CK, Zheng H, et al. Left Ventricular Dysfunction Correlates With Mortality in Pulmonary Embolism. *J Emerg Med*. 2021;60(2):135-143. doi:10.1016/j.jemermed.2020.09.041
69. R. Cires-Drouet, Allison LaRocco, Danielle Soldin, et al. Left ventricular systolic dysfunction during acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. Published online 2023. doi:10.1016/j.thromres.2023.01.011
70. Shiyang Qin, Huiling Liu, Xuesong Cao, Rui Zhang. Clinical application value of echocardiography in evaluating left ventricular diastolic function in patients with acute pulmonary embolism. *Perfusion*. Published online April 28, 2022:026765912110582-026765912110582. doi:10.1177/02676591211058287
71. Yuriditsky E, Mitchell OJL, Sibley RA, et al. Low left ventricular outflow tract velocity time integral is associated with poor outcomes in acute pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2020;25(2):133-140. doi:10.1177/1358863x19880268
72. Burgos LM, Scatularo CE, Cigalini I, et al. The addition of echocardiographic parameters to PESI risk score improves mortality prediction in patients with acute pulmonary embolism: PESI-Echo score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;10(3):250-257. doi:10.1093/ehjacc/zaaa007
73. Giri J, Sista AK, Weinberg I, et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(20). doi:10.1161/cir.0000000000000707
74. Kucher N, Kucher N, Rossi E, Elisa Rossi, 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. *JAMA Intern Med*. 2005;165(15):1777-1781. doi:10.1001/archinte.165.15.1777
75. Anthony J. Weekes, Denise N. Fraga, Vitaliy Belyshev, William Bost, Christopher A. Gardner, Nathaniel S. O'Connell. Intermediate-risk pulmonary embolism: echocardiography predictors of clinical deterioration. *Crit Care*. 2022;26(1). doi:10.1186/s13054-022-04030-z
76. Graeme Prospero-Porta, Paul Ronksley, Omid Kiamanesh, Solverson K, Pouya Motazedian, Weatherald J. Prognostic value of echocardiography-derived right ventricular dysfunction in haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31(166):220120-220120. doi:10.1183/16000617.0120-2022
77. Cho JH, Gurusaravanan Kutti Sridharan, Sridharan GK, et al. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14(1):64-64. doi:10.1186/1471-2261-14-64
78. Pruszczyk P, Kurnicka K, Ciurzyński M, et al. Defining right ventricular dysfunction by the use of echocardiography in normotensive patients with pulmonary embolism. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(9):741-747. doi:10.20452/pamw.15459
79. R. El-morshedy, M. El-kholy, D. Hamad, Rofaida R. El-Sokkary, Marwan N. Mohamed. Prognostic value of echocardiographic indices in risk stratification of intermediate-risk pulmonary embolism. *Egypt J Bronchol*. Published online 2023. doi:10.1186/s43168-023-00181-x
80. 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
81. Ciurzyński M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, 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*. 2018;82(4):1179-1185. doi:10.1253/circj.cj-17-0940
82. Lee K, Kwon O, Lee EJ, et al. Prognostic value of echocardiographic parameters for right ventricular function in patients with acute non-massive pulmonary embolism. *Heart Vessels*. 2019;34(7):1187-1195. doi:10.1007/s00380-019-01340-1
 83. 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*. 2013;27(5):558-565. doi:10.5603/cj.a2018.0145
 84. Babes EE, Babeş EE, Manuela Stoicescu, et al. Left Ventricle Outflow Tract Velocity-Time Index and Right Ventricle to Left Ventricle Ratio as Predictors for in Hospital Outcome in Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Diagnostics*. 2022;12(5):1226-1226. doi:10.3390/diagnostics12051226
 85. Yuriditsky E, Mitchell OJL, Sista AK, et al. Right ventricular stroke distance predicts death and clinical deterioration in patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2020;195:29-34. doi:10.1016/j.thromres.2020.06.049
 86. Faruk Aydinyilmaz, Nail Burak Özbeyaz, Algül E, et al. The relationship between pesi score and pulmonary venous flow parameters in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiogr- J Cardiovasc Ultrasound Allied Tech*. Published online November 8, 2022. doi:10.1111/echo.15483
 87. Juan A Quintero-Martinez, Waldemar E Wysokinski, Sandra N Cordova-Madera, et al. Pulmonary Artery Capacitance and Pulmonary Vascular Resistance as Prognostic Indicators in Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J Open*. Published online February 23, 2022. doi:10.1093/ehjopen/oeac007
 88. Acar E, İzci S, Inanir M, Yılmaz MF, İzgi IA, Kirma C. Right Ventricular Early Inflow-Outflow Index—A new method for echocardiographic evaluation of right ventricle dysfunction in acute pulmonary embolism. *Echocardiography*. 2020;37(2):223-230. doi:10.1111/echo.14591
 89. Prospero-Porta G, Solverson K, Howlett JG, et al. Echocardiography-Derived Stroke Volume Index Is Associated With Adverse In-Hospital Outcomes in Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: A Retrospective Cohort Study. *Chest*. 2020;158(3):1132-1142. doi:10.1016/j.chest.2020.02.066
 90. Lopez NR, Ramirez FI, Casado PM, et al. Diagnostic performance of conventional right ventricular function echocardiography parameters in acute pulmonary embolism. Comparison with 3D ejection fraction and longitudinal strain. *Eur Heart J*. 2021;42. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.078
 91. Vitarelli A, Barillà F, Capotosto L, et al. Right Ventricular Function in Acute Pulmonary Embolism: A Combined Assessment by Three-Dimensional and Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(3):329-338. doi:10.1016/j.echo.2013.11.013
 92. Becattini C, Maraziti G, Vinson DR, et al. Right ventricle assessment in patients with pulmonary embolism at low risk for death based on clinical models: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(33):3190-3199. doi:10.1093/eurheartj/ehab329
 93. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides S, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(11):902-910. doi:10.1093/eurheartj/ehy873
 94. Karolak B, M S Skowronska, Plywaczewska M, et al. Predictors of unfavourable outcome in clinically stable, low risk acute pulmonary embolism patients (sPESI 0). *Eur Heart J*. 2021;42. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.1903
 95. Becattini C, Agnelli G, Maggioni AP, et al. Contemporary Management and Clinical Course of Acute Pulmonary Embolism: The COPE Study. *Thromb Haemost*. Published online February 9, 2023:a-2031-3859. doi:10.1055/a-2031-3859
 96. Rotzinger DC, Knebel JF, Jouannic AM, Adler G, Qanadli SD. CT Pulmonary Angiography for Risk Stratification of Patients with Nonmassive Acute Pulmonary Embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(4). doi:10.1148/ryct.2020190188
 97. Gao Y, Chen L, Jia D. A predictive tool for the assessment of right ventricular dysfunction in non-high-risk patients with acute pulmonary embolism. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):1-9. doi:10.1186/s12890-020-01380-8
 98. Côté B, Côté B, Jiménez D, et al. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017;50(6):1701611. doi:10.1183/13993003.01611-2017
 99. Huber R, Chornenki NLJ, Nicholas L Jackson Chornenki, et al. Detection of Right Ventricular Dysfunction in Acute Pulmonary Embolism By CT Scan: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood*. 2020;136:25-26. doi:10.1182/blood-2020-138464

100. Dudzinski DM, Hariharan P, Parry BA, Chang Y, Kabrhel C. Assessment of Right Ventricular Strain by Computed Tomography Versus Echocardiography in Acute Pulmonary Embolism. *Acad Emerg Med.* 2017;24(3):337-343. doi:10.1111/acem.13108
101. Obeid AI, Al Mudamgha A, Smulyan H. Diagnosis of Right Atrial Mass Lesions by Transesophageal and Transthoracic Echocardiography. *Chest.* 1993;103(5):1447-1451. doi:10.1378/chest.103.5.1447
102. Ragland MM, Tak T. The Role of Echocardiography in Diagnosing Space-Occupying Lesions of the Heart. *Clin Med Res.* 2006;4(1):22-32. doi:10.3121/cm.4.1.22
103. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and Size of Patent Foramen Ovale During the First 10 Decades of Life: An Autopsy Study of 965 Normal Hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984;59(1):17-20. doi:10.1016/S0025-6196(12)60336-X
104. Miller SD, Lee DC, Dollar BT, Schepel SR, Shestopalov A, Culp WC. Transesophageal echocardiography guidance for atrial-caval thrombus removal with the AngioVac system. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2020;33(1):85-86. doi:10.1080/08998280.2019.1673920
105. Enriquez A, Saenz LC, Rosso R, et al. Use of Intracardiac Echocardiography in Interventional Cardiology: Working With the Anatomy Rather Than Fighting It. *Circulation.* 2018;137(21):2278-2294. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031343
106. Schwartzbard AZ, Tunick PA, Rosenzweig BP, Kronzon I. The Role of Transesophageal Echocardiography in the Diagnosis and Treatment of Right Atrial Thrombi. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(1):64-69. doi:10.1016/S0894-7317(99)70174-4
107. Nixdorff U, Erbel R, Drexler M, Meyer J. Detection of thromboembolus of the right pulmonary artery by transesophageal two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1988;61(6):488-489. doi:10.1016/0002-9149(88)90320-7
108. Nellessen U, Daniel WG, Matheis G, Oelert H, Depping K, Lichtlen PR. Impending paradoxical embolism from atrial thrombus: Correct diagnosis by transesophageal echocardiography and prevention by surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(4):1002-1004. doi:10.1016/S0735-1097(85)80449-6
109. Torbicki A, Pruszyński B, Chlebus M, et al. Noninvasive Diagnosis of Suspected Severe Pulmonary Embolism. *Chest.* 1997;112(3):722-728. doi:10.1378/chest.112.3.722
110. Crowley JJ, Kenny A, Dardas P, Connolly DI, Shapiro LM. Identification of right atrial thrombi using transoesophageal echocardiography. *Eur Heart J.* 1995;16(5):708-710. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060978
111. De Divitiis M, Omran H, Rabahieh R, et al. Right atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation: its frequency and its clinical predictors. *Am J Cardiol.* 1999;84(9):1023-1028. doi:10.1016/S0002-9149(99)00492-0
112. Cavero MA, Cristóbal C, González M, Gallego JC, Oteo JF, Artaza M. Fatal Pulmonary Embolization of a Right Atrial Mass During Transesophageal Echocardiography☆☆☆★. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998;11(4):397-398. doi:10.1016/S0894-7317(98)70110-5
113. Kwak KD, Mosher SF, Willis CL, Kimura BJ. Witnessed Embolization of a Right Atrial Mass During Transesophageal Echocardiography. *Chest.* 1999;115(5):1462-1464. doi:10.1378/chest.115.5.1462
114. Akhil Khosla, Hamid Mojibian, Roland Assi, Hossam Tantawy, Inderjit Singh, Jeffrey Pollak. Right Heart Thrombi (RHT) and Clot in Transit with Concomitant PE Management – Approach and Considerations. *Pulm Circ.* Published online April 9, 2022. doi:10.1002/pul2.12080
115. Plodkowski AJ, Chan A, Gupta D, et al. Diagnostic utility and clinical implication of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance for detection of catheter associated right atrial thrombus. *Clin Imaging.* 2020;62:17-22. doi:10.1016/j.clinimag.2020.01.021
116. Barkhausen J, Hunold P, Eggebrecht H, et al. Detection and Characterization of Intracardiac Thrombi on MR Imaging. *Am J Roentgenol.* 2002;179(6):1539-1544. doi:10.2214/ajr.179.6.1791539
117. El Ouazzani J, Jandou I, Thuair C. Thrombus or vegetation? Importance of cardiac MRI as a diagnostic tool based on case report and literature review. *Ann Med Surg.* 2020;60:690-694. doi:10.1016/j.amsu.2020.12.007
118. Srichai MB, Junor C, Rodriguez LL, et al. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: A comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation. *Am Heart J.* 2006;152(1):75-84. doi:10.1016/j.ahj.2005.08.021
119. Cornman-Homonoff J, Kishore S, Camacho JC, Winokur RS. Intravascular Ultrasound-Guided Extraction of Free-Floating Inferior Vena Cava Tumor Thrombus Using the ClotTrieve Mechanical Thrombectomy Device. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(10):1679-1682.e1. doi:10.1016/j.jvir.2019.04.035

120. Yastrebov K, Brunel L, Paterson HS, Williams ZA, Bannon PG. Three-dimensional intracardiac echocardiography and pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020;18(1):36. doi:10.1186/s12947-020-00220-3
121. Kronik G. The european cooperative study on the clinical significance of right heart thrombi. *Eur Heart J*. 1989;10(12):1046-1059. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059427
122. Momose T, Morita T, Misawa T. Percutaneous treatment of a free-floating thrombus in the right atrium of a patient with pulmonary embolism and acute myocarditis. *Cardiovasc Interv Ther*. 2013;28(2):188-192. doi:10.1007/s12928-012-0141-0
123. Janssens U, Klues HG, Hanrath P. Successful thrombolysis of right atrial and ventricle thrombi in a patient with peripartum cardiomyopathy and extensive thromboembolism. *Heart*. 1997;78(5):515-516. doi:10.1136/hrt.78.5.515
124. Gilon D, Schechter D, Rein AJJT, et al. Right atrial thrombi are related to indwelling central venous catheter position: Insights into time course and possible mechanism of formation. *Am Heart J*. 1998;135(3):457-462. doi:10.1016/S0002-8703(98)70322-9
125. Thompson CA, Skelton TN. Thromboembolism in the right side of the heart. *South Med J*. 1999;92(8):826-830. doi:10.1097/00007611-199908000-00018
126. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: A meta-analysis. *Am Heart J*. 1989;118(3):569-573. doi:10.1016/0002-8703(89)90274-3
127. Panidis IP, Kotler MN, Mintz GS, Ross J. Clinical and echocardiographic features of right atrial masses. *Am Heart J*. 1984;107(4):745-758. doi:10.1016/0002-8703(84)90324-7
128. Chakko S, Richards F. Right-sided cardiac thrombi and pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1987;59(1):195-196. doi:10.1016/S0002-9149(87)80114-5
129. Maddury J, Alla VM, Misra RC, Maddavapeddi A. Thrombus on the eustachian valve leading to recurrent pulmonary embolism: A rare problem requiring aggressive management. *Can J Cardiol*. 2009;25(12):e422-e423. doi:10.1016/S0828-282X(09)70537-9
130. Fuchs S, Pollak A, Gilon D. Central Venous Catheter Mechanical Irritation of the Right Atrial Free Wall:A Cause for Thrombus Formation. *Cardiology*. 1999;91(3):169-172. doi:10.1159/00006905
131. Pottecher T, Forrler M, Picardat P, Krause D, Bellocq JP, Otteni JC. Thrombogenicity of central venous catheters: prospective study of polyethylene, silicone and polyurethane catheters with phlebography or post-mortem examination. *Eur J Anaesthesiol*. 1984;1(4):361-365.
132. Hussain N, Shattuck PE, Senussi MH, et al. Large right atrial thrombus associated with central venous catheter requiring open heart surgery. *Case Rep Med*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/501303
133. Ducatman BS, McMichan JC, Edwards WD. Catheter-Induced Lesions of the Right Side of the Heart: A One-Year Prospective Study of 141 Autopsies. *JAMA J Am Med Assoc*. 1985;253(6):791-795. doi:10.1001/jama.1985.03350300079024
134. Shah A, Murray M, Nzerue C. Right Atrial Thrombi Complicating Use of Central Venous Catheters in Hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 2004;27(9):772-778. doi:10.1177/039139880402700907
135. Benjamin MM, Afzal A, Chamogeorgakis T, Feghali GA. Right atrial thrombus and its causes, complications, and therapy. *Proc Bayl Univ Med Cent*. 2017;30(1):54-56. doi:10.1080/08998280.2017.11929526
136. Dincer HE. Right heart thrombus. *Clin Pulm Med*. 2012;19(5):226-231. doi:10.1097/cpm.0b013e31826708a2
137. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending Paradoxical Embolism: Systematic Review of Prognostic Factors and Treatment. *Chest*. 2010;137(1):164-170. doi:10.1378/chest.09-0961
138. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. 2016;149(2):315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026
139. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2019;25:1076029619853037. doi:10.1177/1076029619853037
140. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest*. 2002;121(3):806-814. doi:10.1378/chest.121.3.806
141. Torbicki A, Pruszczyk P. The role of echocardiography in suspected and established PE. *Semin Vasc Med*. 2001;1(2):165-174. doi:10.1055/s-2001-18484

142. Zieliński D, Zygier M, Dyk W, et al. Acute pulmonary embolism with coexisting right heart thrombi in transit-surgical treatment of 20 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. Published online January 20, 2023. doi:10.1093/ejcts/ezad022
143. Lahmidi I, Assoweh CD, Haddiya I, Bentata Y, ouafi NE, Ismaili N. Clinicopathological features of adult right-sided cardiac masses: Analysis of 19 cases. *Ann Med Surg*. 2022;77. doi:10.1016/j.amsu.2022.103613
144. Callese TE, O'Brien DP, Wilhalme H, Yang EH, Moriarty JM. AngioVac Aspiration Thrombectomy of Right Atrial Thrombus is Safe and Effective in Cancer Patients. *Ann Vasc Surg*. 2021;77:243-254. doi:10.1016/j.avsg.2021.05.057
145. Wong KJ, Kushnir M, Billett HH. Saddle Pulmonary Embolism: Demographics, Clinical Presentation, and Outcomes. *Crit Care Explor*. 2021;3(6):e0437. doi:10.1097/ccx.0000000000000437
146. Muramoto H, Niwa A, Satoh Y, et al. Clinical Significance and Prognosis of Right Heart Thrombi Associated With Acute Pulmonary Thromboembolism - Results of a Multicenter Registry of Thrombolysis in Japan. *Circ J*. 2021;85(4):353-360. doi:10.1253/circj.CJ-20-0501
147. Jenab Y, Ariannejad H, Rabbani Z, Soveyzi F, Hosseinsabet A, Shirani S. Pulmonary Embolism and Right Heart Thrombi: A Single-Center Experience. *J Tehran Heart Cent*. 2021;16(1):26-30. doi:10.18502/jthc.v16i1.6597
148. Layman SN, Guidry TJ, Gillion AR. Low-Dose Alteplase for the Treatment of Submassive Pulmonary Embolism: A Case Series. *J Pharm Pract*. 2020;33(5):708-711. doi:10.1177/0897190019855164
149. Garvey S, Dudzinski DM, Giordano N, Torrey J, Zheng H, Kabrhel C. Pulmonary embolism with clot in transit: An analysis of risk factors and outcomes. *Thromb Res*. 2020;187:139-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.01.006
150. Moosavi J, Shafe O, Alizadehasl A, et al. Half-dose thrombolytic therapy in patients with right heart thrombi. *J Int Med Res*. 2019;47(7):3400-3407. doi:10.1177/0300060519850399
151. Mkalaluh S, Szczechowicz M, Karck M, Szabo G. Twenty-year results of surgical pulmonary thromboembolism in acute pulmonary embolism. *Scand Cardiovasc J*. 2019;53(2):98-103. doi:10.1080/14017431.2019.1600013
152. Islam M, Nesheim D, Acquah S, et al. Right Heart Thrombi: Patient Outcomes by Treatment Modality and Predictors of Mortality: A Pooled Analysis. *J Intensive Care Med*. 2019;34(11-12):930-937. doi:10.1177/0885066618808193
153. Chung HC, Lee CC, Lin YH. Clinical Manifestations and Prognostic Factors of Pulmonary Embolism in Adult Patients Visiting the Emergency Department: A Single Institute Experience. *J Acute Med*. 2019;9(1):16-23. doi:10.6705/j.jacme.201903_9(1).0003
154. Galeano-Valle F, Demelo-Rodríguez P, García-Fernández-Bravo I, et al. Early surgical treatment in patients with pulmonary embolism and thrombus-in-transit. *J Thorac Dis*. 2018;10(4):2338-2345. doi:10.21037/jtd.2018.04.41
155. Barrios D, Chavant J, Jiménez D, et al. Treatment of Right Heart Thrombi Associated with Acute Pulmonary Embolism. *Am J Med*. 2017;130(5):588-595. doi:10.1016/j.amjmed.2016.11.027
156. Barrios D, Rosa-Salazar V, Vladimir Rosa-Salazar, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1377-1385. doi:10.1183/13993003.01044-2016
157. Koc M, Kostrubiec M, Elikowski W, et al. Outcome of patients with right heart thrombi: The Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J*. 2016;47(3):869-875. doi:10.1183/13993003.00819-2015
158. Al Badri A, Kliger C, Weiss D, et al. Right Atrial Vacuum-Assisted Thrombectomy: Single-Center Experience. *J Invasive Cardiol*. 2016;28(5):196-201.
159. Kukla P, McIntyre WF, Koracevic G, et al. Relation of atrial fibrillation and right-sided cardiac thrombus to outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2015;115(6):825-830. doi:10.1016/j.amjcard.2014.12.049
160. Azari A, Bigdelu L, Moravvej Z. Surgical embolectomy in the management of massive and sub-massive pulmonary embolism: The results of 30 consecutive ill patients. *ARYA Atheroscler*. 2015;11(3):208-213.
161. Yavuz S, Toktas F, Goncu T, et al. Surgical embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5362-5375.
162. Casazza F, Becattini C, Guglielmelli E, et al. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost*. 2014;111(1):53-57. doi:10.1160/th13-04-0303

163. Dzudovic B, Obradovic S, Rusovic S, et al. Therapeutic approach in patients with a floating thrombus in the right heart. *J Emerg Med.* 2013;44(2):e199-e205. doi:10.1016/j.jemermed.2012.02.087
164. Akilli H, Gül EE, Aribaş A, Özdemir K, Kayrak M, Erdoğan HI. Management of right heart thrombi associated with acute pulmonary embolism: A retrospective, single-center experience. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(6):528-533. doi:10.5152/akd.2013.173
165. Mansencal N, Attias D, Caille V, et al. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol.* 2011;21(2):240-245. doi:10.1007/s00330-010-1942-0
166. Ando T, Abe H, Nagata T, et al. Reports of four surgical treatments of acute pulmonary embolism with a floating thrombus in the right atrium. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(10):705-708. doi:10.1007/s11748-010-0732-6
167. Sareyyupoglu B, Greason KL, Suri RM, Keegan MT, Dearani JA, Sundt TM 3rd. A more aggressive approach to emergency embolectomy for acute pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):785-790. doi:10.4065/mcp.2010.0250
168. Mollazadeh R, Ostovan MA, Ardekani ARA. Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli. *Clin Cardiol.* 2009;32(6):E27-E30. doi:10.1002/clc.20386
169. Kirin M, Cerić R, Špoljarić M, et al. The right atrial thrombus: The sword of damocles with real risk of massive pulmonary embolism. *Angiology.* 2008;59(4):415-420. doi:10.1177/0003319707306218
170. Fauveau E, Cohen A, Bonnet N, Gacem K, Lardoux H. Surgical or medical treatment for thrombus straddling the patent foramen ovale: Impending paradoxical embolism? Report of four clinical cases and literature review. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008;101(10):637-644. doi:10.1016/j.acvd.2008.08.011
171. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol.* 2005;99(3):381-388. doi:10.1016/j.ijcard.2003.10.071
172. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest.* 2005;127(3):1051-1053. doi:10.1378/chest.127.3.1051
173. Rosenberger P, Shernan SK, Mihaljevic T, Eltzschig HK. Transesophageal echocardiography for detecting extrapulmonary thrombi during pulmonary embolectomy. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(3):862-866; discussion 866. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.02.069
174. Torbicki A, Galić 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(12):2245-2251. doi:10.1016/s0735-1097(03)00479-0
175. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: A contemporary approach. *Circulation.* 2002;105(12):1416-1419. doi:10.1161/01.CIR.0000012526.21603.25
176. Fukui T, Shimizu Y, Takanashi S, et al. Acute pulmonary thromboembolism with a floating right-heart thrombus. 4 surgical cases. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;49(2):113-116. doi:10.1007/bf02912127
177. Greco F, Bisignani G, Serafini O, Guzzo D, Stingone A, Plastina F. Successful treatment of right heart thromboemboli with IV recombinant tissue-type plasminogen activator during continuous echocardiographic monitoring: a case series report. *Chest.* 1999;116(1):78-82. doi:10.1378/chest.116.1.78
178. Chartier L, Béra J, Delomez M, et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation.* 1999;99(21):2779-2783. doi:10.1161/01.cir.99.21.2779
179. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1997;79(10):1433-1435. doi:10.1016/s0002-9149(97)00162-8
180. Shah CP, Thakur RK, Ip JH, Xie B, Guiraudon GM. Management of mobile right atrial thrombi: a therapeutic dilemma. *J Card Surg.* 1996;11(6):428-431. doi:10.1111/j.1540-8191.1996.tb00077.x
181. Chapoutot L, Nazeyrollas P, Metz D, et al. Floating right heart thrombi and pulmonary embolism: diagnosis, outcome and therapeutic management. *Cardiology.* 1996;87(2):169-174. doi:10.1159/000177081
182. Cuccia C, Campana M, Franzoni P, et al. Effectiveness of intravenous rTPA in the treatment of massive pulmonary embolism and right heart thromboembolism. *Am Heart J.* 1993;126(2):468-472. doi:10.1016/0002-8703(93)91075-p
183. PROANO M, OH JK, FRYE RL, JOHNSON CM, TAJIK AJ, TALIERCIO CP. Successful Treatment of Pulmonary Embolism and Associated Mobile Right Atrial Thrombus With Use of a Central Thrombolytic Infusion. *Mayo Clin Proc.* 1988;63(12):1181-1185. doi:10.1016/S0025-6196(12)65404-4

184. Crowell RH, Adams GS, Koilpillai CJ, McNutt EJ, Montague TJ. In vivo right heart thrombus. Precursor of life-threatening pulmonary embolism. *Chest*. 1988;94(6):1236-1239. doi:10.1378/chest.94.6.1236
185. Mancuso L, Marchi S, Mizio G, Iacona MA, Celona G. Echocardiographic detection of right-sided cardiac thrombi in pulmonary embolism. *Chest*. 1987;92(1):23-26. doi:10.1378/chest.92.1.23
186. Cameron J, Pohlner PG, Gregory Stafford E, O'Brien MF, Nicholas Bett JH, Murphy AL. Right heart thrombus: Recognition, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(5):1239-1243. doi:10.1016/S0735-1097(85)80031-0
187. Kumar A, Rose JS, Reid CL, Perera PF, Michael TA, Chandraratna PA. Echocardiographic demonstration of pulmonary embolism as it evolves through the right heart chambers. *Am J Med*. 1985;79(4):538-540. doi:10.1016/0002-9343(85)90047-6