



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ PESI SCORE, s PESI SCORE ΚΑΙ GENEVA SCORE ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ

ΚΑΡΑΔΟΝΤΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ζωή Δανιήλ Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Δημοσθένης Μακρής Επίκουρος Καθηγητής Εντατικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, 2017



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ



**CORRELATION OF THE PREDICTION MODELS PESI
SCORE, s PESI SCORE AND GENEVA SCORE IN PATIENTS
WITH PULMONARY EMBOLISM.**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη στα ελληνικά	4
Περίληψη στα αγγλικά	5
Εισαγωγή	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Επιδημιολογία	7
Παράγοντες κινδύνου	9
Παθοφυσιολογία	11
Κλινική εικόνα	21
Διάγνωση	30
Εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας	33
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Σκοπός μελέτης	38
Πληθυσμός μελέτης και μέθοδος	39
Αποτελέσματα	41
Συζήτηση	65
Βιβλιογραφικές αναφορές	72

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) αποτελεί μια νόσο η οποία εμφανίζεται σε μεγάλη συχνότητα στο γενικό πληθυσμό και μπορεί να αποτελέσει μια δυνητικά θανατηφόρο κατάσταση. Από επιδημιολογικές μελέτες σε νοσοκομεία της Αμερικής έχει υπολογιστεί ότι η συχνότητα εμφάνισης της ΠΕ αντιστοιχεί σε 1 ανά 1000 ετησίως. Η κλινική υποψία της ΠΕ βασίζεται σε κλινικά σημεία και συμπτώματα τα οποία δεν είναι ειδικά για τη νόσο.

Στη κλινική πράξη έχει προγνωστική αξία η χρήση των προγνωστικών μοντέλων οι οποίοι συμβάλλουν στην αξιολόγηση της πιθανότητας ενός ασθενή να εκδηλώσει τη νόσο. Στη παρούσα μελέτη συλλέχθηκαν στοιχεία από 53 ασθενείς με πνευμονική εμβολή. Καταγράφηκαν δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και κλινικοί δείκτες (PESI, s Pesí, Geneva, Wells και Wicki). Ακουλούθησε εξάμηνη παρακολούθηση και καταγραφή της επιβίωσής τους. Για τη σύγκριση της προβλεπτικής ικανότητας των δεικτών χρησιμοποιήθηκε η ROC ανάλυση και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC=Area Under the Curve), καθώς και Cox ανάλυση επιβίωσης. Ο δείκτης PESI βρέθηκε να συσχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών. Συγκεκριμένα για αύξηση του PESI κατά μια τάξη ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 77% (HR=1,77; 95% CI: 1,12-2,80; p=0,014). Ο δείκτης Geneva δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα για την επιβίωση (HR=2,84; 95% CI: 0,90-8,98; p=0,075).

Οι δείκτες s PESI και Geneva δεν είχαν σημαντική προβλεπτική ικανότητα για την επιβίωση των ασθενών. Το βέλτιστο όριο του δείκτη PESI για την πρόβλεψη της επιβίωσης ήταν ίσο με >3 με ευαισθησία να είναι ίση με 58,3% και ειδικότητα ίση με 82,9%. Η χρήση των κλινικών δεικτών σε συνδυασμό με τον εργαστηριακό έλεγχο μπορούν να βοηθήσουν τον κλινικό γιατρό στην κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση και στη σωστή στρατηγική αντιμετώπισης της νόσου

Λέξεις κλειδιά: πνευμονική εμβολή, κλινικοί δείκτες, PESI, s PESI, Geneva

Abstract

Pulmonary embolism (PE) is a disease which appears at a high frequency in the general population and may be a potentially fatal condition. According to epidemiological studies conducted in American hospitals, it has been calculated that the frequency of pulmonary embolism corresponds to 1 to 1000 per year. The clinical suspicion of PE is based on clinical signs and symptoms which are not specific to the disease. In clinical practice, the use of prediction models, has a predictive value. These prediction models contribute to the evaluation of clinical possibility for the patients to have the disease.

In the current study, data of 53 patients with pulmonary embolism were collected. Demographic and clinical characteristics have been recorded, as well as prediction models (Pesi, sPesi, Geneva, Wells and Wicki). A six month observation and register of the patients survival took place. For the comparison of the predictive value of models, ROC analysis and the area under the curve has been used (AUC= Area Under the Curve), as well as Cox survival analysis.

PESI model was found to be closely related to patients' survival. In particular, one PESI grade augmentation increases risk by 77% (HR=1,77, 95% CI: 1.12-2.80, p=0,014). Geneva score, did not reach statistical significance for survival (HR=2,84, 95% CI: 0,90-8,98, p=0,075). sPESI and Geneva score, proved of not being of a significant predictive capacity as far as patients' survival is concerned. The optimum limit of PESI score to predict survival was > 3 with sensitivity being equal to 82,9%. The use of clinical symptoms in combination with laboratory tests, can help clinical doctors in the appropriate therapeutic approach and disease control strategy.

Key words : pulmonary embolism, prediction models, PESI, sPESI, Geneva

Εισαγωγή

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) αποτελεί μια νόσο η οποία μπορεί να εξελιχτεί σε μια δυνητικά θανατηφόρο κατάσταση όταν παραμένει αδιάγνωστη αποτελώντας βασικό πρόβλημα για τον κλινικό γιατρό [1]. Ο Pollack και οι συνεργάτες του μελετώντας τα κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΠΕ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών διαπίστωσαν ότι παρουσίαζαν μη ειδικά σημεία και συμπτώματα [37]. Επίσης οι γενικές και βιοχημικές εργαστηριακές εξετάσεις παρέχουν ευρήματα τα οποία είναι μη ειδικά και η συμβολής τους δεν αποτελεί ισχυρό κριτήριο για τη διάγνωση της ΠΕ. Η πνευμονική αγγειογραφία αποτελεί το gold standard στη διάγνωση της ΠΕ με ευαισθησία ως και 98% και ειδικότητα 97%, παρ' όλα αυτά απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό και ακριβό εξοπλισμό, που σε πολλά κεντρά δεν υπάρχει [38].

Η αξιολόγηση της κλινικής πιθανότητας της ΠΕ μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω των διαφόρων κλινικών κανόνων που αποτελούνται από διαφορετικές παραμέτρους αξιολογώντας με διαφορετική βαρύτητα τα συμπτώματα της ΠΕ. Ο κλινικοί κανόνες αναπτύχθηκαν λόγω της ιδιαιτερότητας της νόσου όσον αφορά τα μη ειδικά κλινικοεργαστηριακά ευρήματα και της διαφορικής διάγνωσης που πολλές φορές διχάζουν τον κλινικό γιατρό. Ο δείκτης PESI δημιουργήθηκε από τους Aujesky et al το 2005 και αποδείχθηκε ότι έχει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα στην εκτίμηση της θνησιμότητας εντός 30 ημερών σε ασθενείς με οξεία ΠΕ [58].

Η δημιουργία του s PESI έγινε για λόγους απλοποίησης του αρχικού δείκτη PESI και πιο εύκολης χρήσης του στο χώρο του ΤΕΠ. Από διάφορες μελέτες φάνηκε ότι και οι δύο κανόνες αποτελούν αξιόπιστους προγνωστικούς δείκτες [40,60,61].

Ο κλινικός δείκτης της Γενεύης από τη μελέτη του Douma φάνηκε ότι έχει μεγαλύτερη ευαισθησία όταν συσχετίζεται με τις τιμές των δ διμερών [54].

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συσχέτιση του *δείκτη βαρύτητας της πνευμονικής εμβολής* (Pulmonary Embolism Severity Index, PESI) με την απλοποιημένη του μορφή (s PESI) και το Geneva score. Μέσω αυτής της σύγκρισης θα βγάλουμε συμπεράσματα ως προς τη διαγνωστική αξία των τριών αυτών κλινικών δεικτών αξιολογώντας την ευαισθησία και την ειδικότητα που έχουν στη πρόγνωση της ΠΕ κάτι που θα οδηγήσει στην έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Επιδημιολογία

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) αποτελεί μια νόσο η οποία εμφανίζεται σε μεγάλη συχνότητα στο γενικό πληθυσμό και μπορεί να αποτελέσει μια δυνητικά θανατηφόρο κατάσταση όταν παραμένει αδιάγνωστη. Εξαιτίας λοιπόν της δυσκολίας που παρουσιάζει η κλινική της διάγνωση καθώς και τα αυξημένα ποσοστά της θνητότητας αποτελεί μείζον θέμα τόσο για τον κλινικό γιατρό στη καθημερινή πράξη όσο και σε ερευνητικό επίπεδο [1]. Σε ποσοστό που ξεπερνάει το 50 % η ΠΕ εμφανίζεται ως επακόλουθο της εν τω βάθη φλεβοθρόμβωσης (acute deep vein thrombosis- DVT) και έχει διαπιστωθεί ότι αποτελεί την τρίτη πιο κοινή καρδιαγγειακή διαταραχή στις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες με συνολική ετήσια επίπτωση 100-200 ανά 100.000 κατοίκους [2,3,4].

Από επιδημιολογικές μελέτες σε νοσοκομεία της Αμερικής έχει υπολογιστεί ότι η συχνότητα εμφάνισης της ΠΕ αντιστοιχεί 1 ανά 1000 ετησίως, ενώ η συχνότητα της οξείας πνευμονικής εμβολής (acute pulmonary embolism-APE) σε νοσηλεύομενους ασθενείς της Αμερικής σύμφωνα με στοιχεία από το 1979 ως και το 1999 ήταν 0,4% [5].

Στην Ευρώπη από στατιστικά στοιχεία των τελευταίων ετών έχει αυξηθεί δραματικά το ποσοστό της APE αρκεί να αναφερθεί ότι το 2004 έχουν καταγραφεί πάνω από 317.000 θάνατοι οι οποίοι οφείλονταν σε φλεβική θρομβοεμβολή (Venous thromboembolism-VTE) στο συνολικό πληθυσμό έξι Ευρωπαϊκών χωρών.

Από επιδημιολογικά δεδομένα σε χώρες της Ασίας το ποσοστό της APE από το 1997 ως το 2008 είχε ετήσια επίπτωση 0,1% στο συνολικό πληθυσμό [6,7].

Στην Ελλάδα το ετήσιο ποσοστό ασθενών με DVT αντιστοιχεί στους 20.000 ασθενείς εκ των οποίων το 50% αναμένεται ότι θα εμφανίσει ΠΕ. Από αυτούς τους ασθενείς οι μισοί περίπου θα εμφανίσουν κλινική συμπτωματολογία ενώ οι 900 ασθενείς αναμένεται ότι θα αποβιώσουν σε χρονική διάρκεια ενός τριμήνου [8]. Συνεπώς αν λάβουμε υπόψη το γεγονός ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΠΕ αυξάνεται σε ασθενείς άνω των 40 ετών και ότι η συχνότητα εμφάνισης της νόσου παρουσιάζει αυξητική τάση στην επόμενη δεκαετία, είναι αναμενόμενο να διπλασιαστεί ο αριθμός των ασθενών με ΠΕ στο μέλλον [9].

Στη πραγματικότητα η συχνότητα της ΠΕ είναι πιθανό να είναι μεγαλύτερη δεδομένου ότι ο προσδιορισμός της επιδημιολογίας αυτής της νόσου παρουσιάζει πολλές αποκλίσεις. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι πολλοί από τους ασθενείς με ΠΕ παραμένουν ασυμπτωματικοί και η διάγνωση της νόσου μπορεί να γίνει από κάποιο τυχαίο εύρημα, χωρίς να αποκλειστεί η πιθανότητα ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η εμφάνιση της νόσου συνοδεύεται από αιφνίδιο θάνατο [10].

Ο Ρούντολφ Βίρχοβ (Rudolf Virchow 1821-1902) θεμελιωτής της σύγχρονης Παθολογικής Ανατομικής ήταν ο πρώτος ο οποίος κατάφερε να μελετήσει τον μηχανισμό της ΠΕ και διαπίστωσε ότι οι θρόμβοι του αίματος στην πνευμονική αρτηρία προέρχονται από φλεβικούς θρόμβους.

Στη συνέχεια έφτασε στο συμπέρασμα ότι οι θρόμβοι μεταφέρονται από το φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων δια μέσου της συστηματικής κυκλοφορίας προκαλώντας απόφραξη στο δίκτυο της πνευμονικής κυκλοφορίας καταλήγοντας το 1856 στην κλασική τριάδα του Virchow που είναι η βλάβη του ενδοθηλίου, η φλεβική στάση και η υπερπηκτικότητα του αίματος παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται στον μηχανισμό της DVT και ΠΕ [11].

Παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες κινδύνου για VTE αποτελούν:

- 1) ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ
 - ορθοπαιδικές επεμβάσεις λεκάνης, ισχίων, μηρών
 - ογκολογικές επεμβάσεις
- 2) ΤΡΑΥΜΑ
 - τραυματισμός σπονδυλικής στήλης
 - πολυτραυματίες
- 3) ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ
 - χημειοθεραπεία
 - ακτινοθεραπεία
- 4) ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ
 - προηγούμενη VTE
 - παχυσαρκία
 - εγκυμοσύνη
 - ηλικία άνω των 60 ετών
 - οιστρογονική θεραπεία
 - παρατεταμένη ακινητοποίηση
 - πολύωρα αεροπορικά ταξίδια
- 5) ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ
 - δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια
 - αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
 - μυελούπερπλαστικά νοσήματα [12]

Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση υπό γενική ή περιοχική αναισθησία (υπαραχνοειδή ή επισκληρίδιο αναισθησία) ή σε πολυτραυματίες (κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, κατάγματα κάτω άκρων και σπονδυλικής στήλης) παρουσιάζουν αυξημένο παράγοντα κινδύνου για VTE και αυτό οφείλεται ως ένα βαθμό στην έκκριση θρομβοπλαστίνης που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της υπερπηκτικότητας στην κυκλοφορία του ασθενή καθώς επίσης και στην παρατεταμένη ακινησία [14] .

Οι ορθοπαιδικές επεμβάσεις κυρίως στην περιοχή της λεκάνης, στο γόνατο ή στην περιοχή του ισχίου προκαλούν τραυματισμό του ενδοθηλίου του φλεβικού συστήματος αυξάνοντας τον κίνδυνο για VTE. Από διάφορες κλινικές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι το 25% των συμβαμάτων ΠΕ

προκύπτει στον πρώτο μήνα μετά το χειρουργείο, ενώ περίπου σε ποσοστό 15% έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΠΕ ασθενείς μετά το πέρας του πρώτου μήνα [8].

Αυξημένο κίνδυνο VTE διατρέχουν οι γυναίκες κυρίως κατά την διάρκεια της κύησης και σε μικρότερο ποσοστό οι λεχwoίδες, επιβαρυντικό παράγοντα έχουν οι γυναίκες άνω των 40 ετών καθώς η καισαρική τομή μπορεί να συμβάλλει στη αύξηση της πιθανότητας για VTE [8].

Οι γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση οι οποίες λαμβάνουν ορμονοθεραπεία έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση VTE κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου που λαμβάνουν την αγωγή.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος γυναίκες μεταξύ 50 -79 ετών που λάμβαναν θεραπεία οιστρογόνου και προγεστερόνης παρουσίασαν διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν ΠΕ σε σχέση με γυναίκες που δεν λάμβαναν τη θεραπεία. Επίσης γυναίκες που λαμβάνουν εκλεκτικούς ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων με ορμονοευαίσθητο καρκίνο εμφανίζουν διπλάσια κλινική πιθανότητα να νοσήσουν από ΠΕ [15].

Παθοφυσιολογία

Η αιμόσταση αποτελείται από τα ακόλουθα στάδια:

1. ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Στο στάδιο αυτό πραγματοποιείται σύσπαση του αγγείου που έχει υποστεί τη βλάβη και στη συνέχεια ξεκινάει η διαδικασία σχηματισμού του αιμοπεταλιακού θρόμβου.

2. ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Στο στάδιο αυτό πραγματοποιείται η ανάπτυξη ινώδους ιστού μέσα στον θρόμβο του αίματος για απόφραξη του αγγείου.

3. ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ

Αυτή η φάση περιλαμβάνει την διάλυση του θρόμβου.

Όταν επέρχεται βλάβη στο αγγείο πραγματοποιείται έκκριση του παράγοντα Von Willebrand ο οποίος συμμετέχει στην προσκολληση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο του υποενδοθηλίου. Επίσης προκαλείται αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων και πραγματοποιείται η ενεργοποίησή τους καθώς και απελευθέρωση ουσιών από τα κοκκία (ADP, σεροτονίνη, θρομβοξάνη A₂) που συμβάλλουν στη συσσώρευση και την ενεργοποίηση επιπλέον αιμοπεταλίων. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ενώνονται μεταξύ τους με τη βοήθεια του ινωδογόνου, της βιτρονεκτίνης και της φιβρονεκτίνης συντελώντας στη δημιουργία αιμοστατικού θρόμβου [16].

Η πήξη του αίματος ενεργοποιείται μέσω δύο οδών (Εικόνα 1) :

-ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΟΔΟΣ ΠΗΞΗΣ

Αρχικά ενεργοποιείται ο παράγοντας XII σε XIIa, από την προκαλλικρεΐνη, το κινινογόνο και τον παράγοντα XI. Στη συνέχεια ο XIIa ενεργοποιεί τον παράγοντα XI σε XIa, ο οποίος ενεργοποιεί τον παράγοντα IX σε IXa με την βοήθεια των ιόντων Ca⁺⁺. Ο IXa συνδέεται με τον παράγοντα VIII. Μέσω των Ca⁺⁺ ο IXa ενεργοποιεί τον παράγοντα X σε Xa.

-ΕΞΩΓΕΝΗΣ ΟΔΟΣ ΠΗΞΗΣ

Μετά από τραυματισμό ενός αγγείου ο ιστικός παράγοντας (TF), έρχεται σε επαφή με τον παράγοντα VII σχηματίζοντας ένα σύμπλεγμα. Το σύμπλεγμα αυτό ενεργοποιεί τον παράγοντα X σε Xa και τον παράγοντα IX σε IXa.

-ΚΟΙΝΗ ΟΔΟΣ

Σε αυτή τη φάση πραγματοποιείται η μετατροπή της προθρομβίνης, σε θρομβίνη. Με τη βοήθεια της θρομβίνης δημιουργείται ένας ασταθής θρόμβος, ο οποίος μετατρέπεται σε αδιάλυτο θρόμβο ινώδους μέσω του XIIIa [32]. Ο έλεγχος του σχηματισμού του θρόμβου αποτελεί απαραίτητη διαδικασία, για να επέλθει η λύση του όταν χρειαστεί. Αυτό πραγματοποιείται μέσω δύο συστημάτων, ένα άμεσο σύστημα και ένα έμμεσο σύστημα μέσα από τα οποία ελέγχεται η θρομβίνη (Εικόνα 2) .

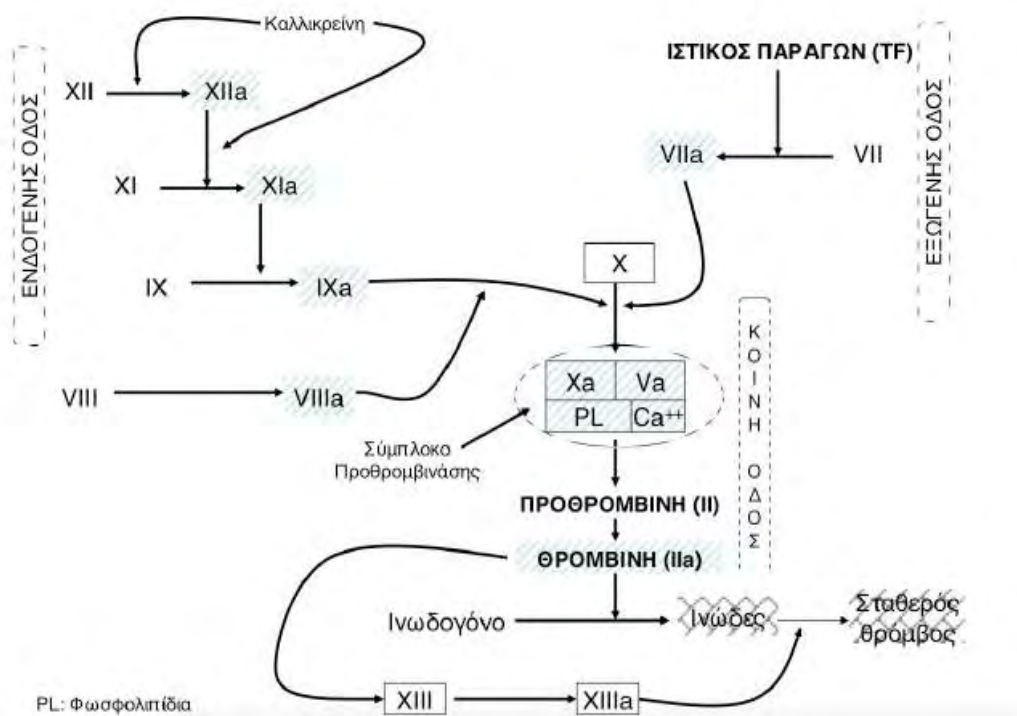
-Το άμεσο σύστημα αναστολέων αποτελείται από την αντιθρομβίνη και τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα. Η αντιθρομβίνη συμμετέχει στην απενεργοποίηση της θρομβίνης, και στην αναστολή των παραγόντων IXa, Xa, XIa. Ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα προκαλεί την απενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα.

-Το έμμεσο σύστημα αποτελείται από την πρωτεΐνη C και την πρωτεΐνη S.

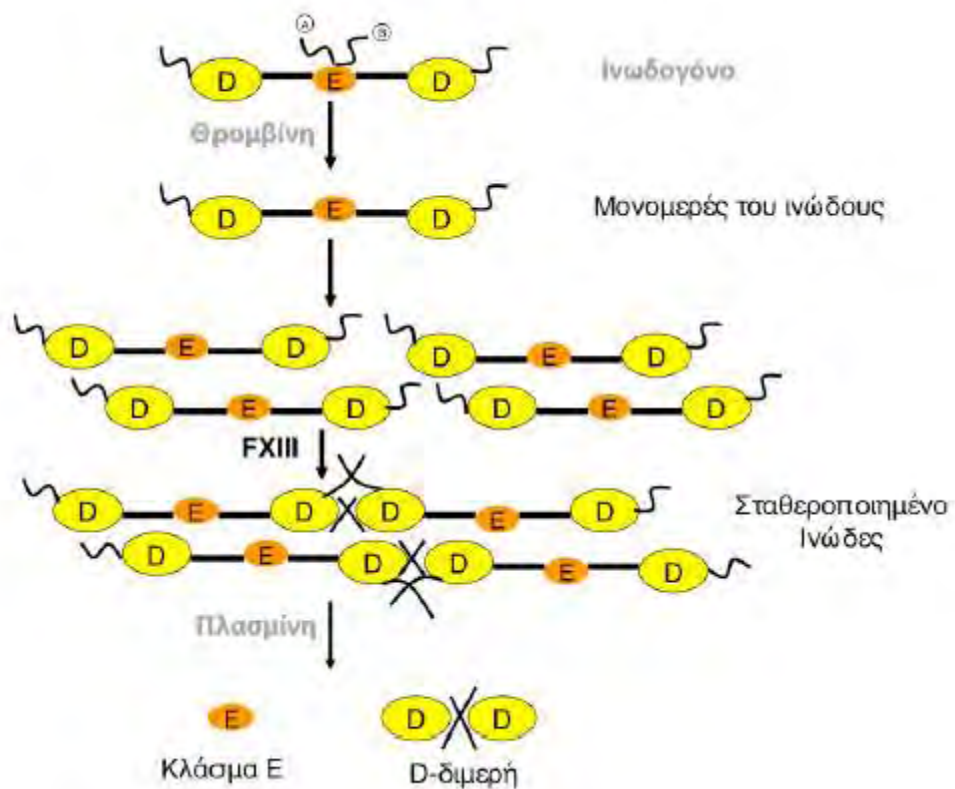
Η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C πραγματοποιείται από το σύμπλεγμα θρομβίνης-θρομβομοντουλίνης και στη συνέχεια με τη βοήθεια της πρωτεΐνης S αναστέλει το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης και τενάσης.

Η ινωδύλωση αποτελεί το τελευταίο στάδιο της αιμόστασης και περιλαμβάνει τη διάλυση του θρόμβου συμβάλλοντας στη προστασία του αγγειακού συστήματος από τη θρόμβωση. Με την ολοκλήρωση της αιμόστασης το πλασμινογόνο ενεργοποιείται και τελικά μετατρέπεται σε πλασμίνη, διασπώντας την ινική σε προϊόντα αποδόμησης που περιέχουν δ διμερή (D dimers). Αύξηση των D dimers παρατηρείται σε καταστάσεις αυξημένης ινωδύλωσης, αντανακλώντας τη διάσπαση της ινικής[32]. Τα επίπεδα των D dimers παρουσιάζουν αύξηση σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως στη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, σε διάφορες κακοήθειες, στη καρδιακή ανεπάρκεια, στις λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της κύησης ακόμα και σε προχωρημένη ηλικία.

Η μέτρηση τους παρουσιάζει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία αλλά χαμηλή ειδικότητα , ενώ σε νοσηλεύομενους ασθενείς και στους βαρέως πάσχοντες ειδικά σε ασθενείς της ΜΕΘ η μέτρηση των επιπέδων τους δεν θεωρείται διαγνωστική ενώ η ευαισθησία και η ειδικότητα ελαττώνεται. Η ευαισθησία και η ειδικότητα επηρεάζεται επίσης και από την διαγνωστική μέθοδο που χρησιμοποιείται στο εργαστήριο. Η μέθοδος αναφοράς θεωρείται η Elisa με ευαισθησία που πλησιάζει το 100%. Ασθενείς χαμηλής κλινικής πιθανότητας για ΠΕ και τιμές D dimers εντός φυσιολογικών ορίων δεν είναι απαραίτητο να υποβληθούν σε περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο [44].



Εικόνα 1 Μαθήματα Αιματολογίας Δημήτρης Λουκόπουλος Μαριάννα Πολίτου κεφάλαιο 17



Εικόνα 2 Μαθήματα Αιματολογίας Δημήτρης Λουκόπουλος Μαριάννα Πολίτου κεφάλαιο 17

Στους παράγοντες κινδύνου για VTE ανήκουν και οι κληρονομικές ανωμαλίες όσον αφορά την πήξη του αίματος όπως:

- έλλειψη της πρωτεΐνης C
- έλλειψη αντιθρομβίνης III
- έλλειψη πρωτεΐνης S
- ανεπάρκεια του παράγοντα XII
- μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης G20210A
- μετάλλαξη του παράγοντα V [13].

Η πρωτεΐνη C βρίσκεται στο πλάσμα και η λειτουργία της είναι ότι αναστέλλει τους παράγοντες V και XIII. Οι ανεπάρκειες της πρωτεΐνης S και C έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για DVT ως και 10 φορές μολονότι είναι αρκετά σπάνιες και αντιστοιχούν στο 3-5% των ασθενών [16]. Ο παράγοντας V αποτελεί ένα παράγοντα πήξεως ο οποίος κατά την διάρκεια της αιμόστασης ενεργοποιεί την προθρομβίνη να σχηματίσει την θρομβίνη. Η μετάλλαξη του παράγοντα V-Leiden (FVL) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση και είναι η πλέον συχνή από τις μεταλλάξεις που έχουν ενοχοποιηθεί για τη κληρονομικότητα στη VTE. Προκαλείται από την

αντικατάσταση της γουανίνης με αδενίνη και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της αργινίνης με γλουταμίνη στη θέση 506 του παράγοντα V-Leiden (R506Q).

Η μετάλλαξη του παράγοντα V εμφανίζει ανθεκτικότητα στην αντιπηκτική ενεργοποίηση του από τη πρωτεΐνη C, προκαλώντας κατά αυτό τον τρόπο λειτουργική ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C. Οι ετεροζυγώτες έχουν δεκαπλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν VTE, ενώ στους ομοζυγώτες αυτός ο κίνδυνος μπορεί να εκατονταπλασιαστεί. Αυτού του είδους η μετάλλαξη εμφανίζεται στο 15-20% των ασθενών που νοσούν για πρώτη φορά από DVT [16].

Η μετάλλαξη 20210 στο γονίδιο της προθρομβίνης (G20210A) προκαλείται εξαιτίας της αντικατάστασης της γουανίνης με αδενίνη και έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της προθρομβίνης στο πλάσμα αυξάνοντας τον κίνδυνο για DVT. Η ετερόζυγη μορφή στο γονίδιο της προθρομβίνης (G20210A) καθώς και η ετερόζυγη μετάλλαξη του παράγοντα V αποτελούν τις δύο πιο κοινές γεννητικές μεταλλάξεις σε ασθενείς με VTE και συνυπάρχουν σε ποσοστό ως και 10% [17].

Η παθοφυσιολογία της ΠΕ καθώς και τα κλινικά συμπτώματα που θα εμφανίσει ο ασθενής σχετίζονται με την έκταση του αγγείου που έχει αποφραχθεί και το μέγεθος του θρόμβου.

Σε απόφραξη κεντρικών αγγείων όπως η πνευμονική αρτηρία παρατηρείται αιμοδυναμική κατέρρευση του ασθενούς που μπορεί να οδηγήσει και στο θάνατο, ενώ σε πιο περιφερική απόφραξη του αγγειακού δέντρου τα συμπτώματα είναι πιο ήπια και πολλές φορές περιορίζονται σε ήπια δύσπνοια με ή χωρίς πλευριτικό πόνο.

Η καρδιοαναπνευστική κατάσταση του ασθενούς, ο χρόνος που έχει μεσολαβήσει από την είσοδο των εμβόλων στην πνευμονική κυκλοφορία, καθώς και η περιφερική αγγειοδιαστολή που προκαλείται εξαιτίας της μετατροπής του αραχιδονικού οξέος σε A2 θρομβοξάνη στο κυταταρόπλασμα συμμετέχουν στη κλινική εικόνα και την έκβαση του ασθενούς με ΠΕ [18].

Η ΠΕ εκτός από την επίδραση που έχει στη πνευμονική κυκλοφορία επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό και την ανταλλαγή αερίων με αποτέλεσμα πρόκληση υποξυγοναιμίας και υποκαπνίας.

Κατά την διάρκεια ενός φυσιολογικού αναπνευστικού κύκλου η συνεχής καταγραφή των μεταβολών του διοξειδίου του άνθρακα (CO_2) πραγματοποιείται μέσω της καπνογραφίας. Συνήθως στην κλινική πράξη πραγματοποιείται η μέτρηση των μεταβολών του CO_2 σε σχέση με το χρόνο, παράλα αυτά για τη μελέτη της λειτουργικής κατάστασης των πνευμόνων θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν συσκευές οι οποίες καταγράφουν τις μεταβολές του CO_2 έναντι στον εκπνεόμενο όγκο [19].

Μέσω της καπνογραφίας κατά τη διάρκεια ενός αναπνευστικού κύκλου πραγματοποιούνται οι ακόλουθες φάσεις (εικόνα 3) :

ΦΑΣΗ I:

Αντιπροσωπεύει το τέλος της εισπνοής και την αρχή της εκπνοής όπου η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PCO_2) στον ανατομικό νεκρό χώρο είναι ίση με μηδεν

ΦΑΣΗ II:

Αντιπροσωπεύει την ταχέως αυξανόμενη PCO_2 καθώς ο εκπνεόμενος κυψελιδικός αέρας αναμιγνύεται με τον αέρα του νεκρού χώρου.

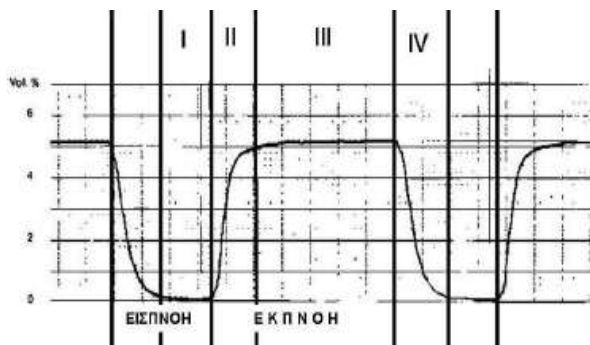
ΦΑΣΗ III:

Αντιστοιχεί στο μεγαλύτερο διάστημα της εκπνοής, όπου η καμπύλη επιπεδώνεται (Plateau) και αντιπροσωπεύει τον μικτό κυψελιδικό αέρα με την μέγιστη συγκέντρωση CO_2 . Κάτω από ιδανικές συνθήκες η καμπύλη θα πρέπει να είναι οριζόντια, στην πράξη όμως έχει μια μικρή κλίση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στον φυσιολογικό πνεύμονα όλες οι κυψελίδες αδειάζουν με διαφορετικό ρυθμό, με αποτέλεσμα οι κυψελίδες οι οποίες αδειάζουν με πιο αργό ρυθμό περιέχουν υψηλότερη τιμή CO_2 . Θα πρέπει επίσης να λάβουμε υπόψη το γεγονός ότι η καρδιακή παροχή καθώς μεταβάλλεται επηρεάζει τον λόγο αερισμού/αιμάτωσης (V/Q) και συνεπώς συμβάλλει στην μετατόπιση της καμπύλης της Plateau [21]. Η τιμή στο τέλος της Plateau ονομάζεται τελοεκπνευστική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PetCO_2$). Στη συνέχεια το εκπνεόμενο CO_2 μειώνεται σταδιακά παίρνοντας την τιμή μηδέν πριν την έναρξη της εισπνοής.

ΦΑΣΗ IV:

Αντιστοιχεί στη φάση της εισπνοής κατά την διάρκεια της οποίας παρατηρείται ραγδαία πτώση της τιμής του CO_2 έως ότου τελικά μηδενιστεί για το λόγο ότι σε αυτή την φάση παρατηρείται είσοδος του ατμοσφαιρικού αέρα στο βρογχικό δέντρο.

Σε ασθενείς με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία η διαφορά της $PetCO_2$ και της μερικής πίεσης του CO_2 που αντιστοιχεί στο αρτηριακό αίμα ($PaCO_2$) παρουσιάζει διακυμάνσεις από 0-5 mmHg [20].



Εικόνα 3 (ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ & ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ –ΘΕΟΔΩΡΑ ΓΕΩΡΓΙΑΔΟΥ ΦΩΤΗΣ ΚΑΝΑΚΟΥΔΗΣ

Στον υγιή πληθυσμό το τελοεκπνευστικό CO₂ (etCO₂) αντιστοιχεί περίπου με το PaCO₂ παρ' όλα αυτά αυτή η σχέση παρουσιάζει μεγάλες αποκλίσεις στον πάσχοντα και επηρεάζεται από διαφόρους παράγοντες όπως :

- η αναλογία του κυψελιδικού αερισμού σε σχέση με το φλεβικό CO₂
- το μέγεθος του κυψελιδικού νεκρού χώρου
- τη διαταραχή της σχέσης μεταξύ αερισμού και αιμάτωσης που εμφανίζεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις
- η αυξημένη παραγωγή CO₂
- αλλαγές στην καρδιακή παροχή
- ο χρόνος εκπνοής όταν ο ασθενής βρίσκεται σε μηχανικό αερισμό
- διαφορές στη μεικτή φλεβική και αρτηριακή PaCO₂
- διαφορές ανομοιογένειες που σχετίζονται με τη γεωμετρία των αεραγωγών [22].

Κατά τη διάρκεια της ΠΕ η λειτουργική συμπεριφορά της πνευμονικής κυκλοφορίας επηρεάζεται σημαντικά έχοντας άμεση επίδραση στην ανταλλαγή αερίων προκαλώντας υποκαπνία και υποξυγοναιμία. Το έμβολο προκαλεί απόφραξη σε κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας δημιουργώντας περιοχές στις οποίες κάποιες κυψελίδες ενώ δεν αιματώνονται αερίζονται φυσιολογικά αυξάνοντας κατά αυτό τον τρόπο τον νεκρό χώρο διαταράσσοντας τη σχέση αερισμού-αιμάτωσης (V/Q) που τείνει προς το άπειρο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο ασθενής να εμφανίζει αντιρροπιστικούς μηχανισμούς αυξάνοντας τον κατά λεπτό αερισμό στην προσπάθεια να αποβάλλει το CO₂ με επακόλουθο την υποκαπνία [24].

Σε ποσοστό 60% των ασθενών εμφανίζουν υποξυγοναιμία ενώ το υπόλοιπο 40% διατηρεί φυσιολογικές τιμές PO₂ λόγω αύξησης του κατά λεπτού αερισμού. Επίσης η διαταραχή της παραγωγής του επιφανειοδραστικού παράγοντα προκαλεί ατελεκτασία σε περιοχές του βρογχικού δέντρου που έχουν αποφραχθεί επιτείνοντας την υποξυγοναιμία [21]. Κάποια τμήματα του κυψελιδικού δικτύου υπεραιματώνονται με αποτέλεσμα διαταραχή της σχέσης αερισμού αιμάτωσης (V/Q < 1) επιτείνοντας την υποξυγοναιμία (εικόνα 4).

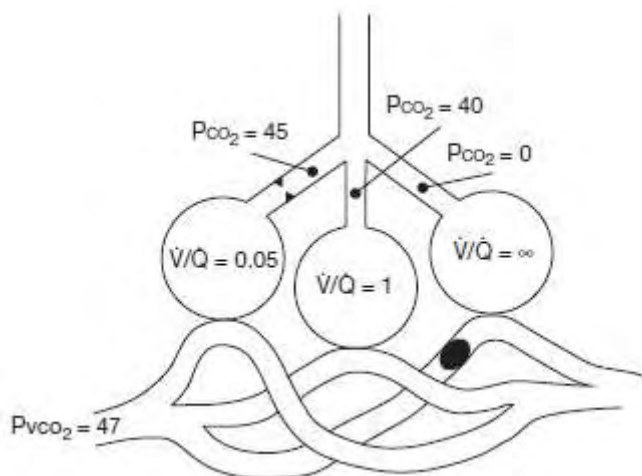
Κατά τη διάρκεια της ΠΕ παρατηρείται αύξηση των αντιστάσεων στα πνευμονικά αγγεία που προκαλείται είτε λόγω απόφραξης του πνευμονικού αγγειακού συστήματος από το έμβολο, είτε

λόγω αγγειοσυστολής δια μέσου ορμονικών παραγόντων όπως της A2 θρομβοξάνη σε συνδυασμό με τη σεροτονίνη [25].

Οι αυξημένες αντιστάσεις των πνευμονικών αγγείων σε συνδυασμό με την υποξυγοναιμία έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του μεταφόρτιου. Λόγω του αυξημένου μεταφόρτιου και της αναμενόμενης ταχυκαρδίας προκαλείται υπερκατανάλωση οξυγόνου (O_2) από τη δεξιά κοιλία. Αυτό προκαλεί αύξηση της τάσης των τοιχωμάτων της δεξιάς κοιλίας, τα τοιχώματα της οποίας διατείνονται, λεπταίνουν ενώ η παροχή αίματος από τα στεφανιαία αγγεία παρεμποδίζεται.

Η υποξυγοναιμία επιδεινώνεται περαιτέρω και εξαιτίας της ελατωμένης καρδιακής παροχής.

Συνεπώς λόγω των αυξημένων αναγκών της καρδιάς για O_2 σε συνδυασμό με τις συνθήκες υποξυγοναιμίας που επικρατούν θέτουν σε άμεσο κίνδυνο τη δεξιά κοιλία για εμφάνιση ισχαιμικού επεισοδίου [23].



Εικόνα 4 Boulos S. Nassar et-al Capnography During Critical Illness CHEST 2016

Η έκταση της ΠΕ έχει άμεση σχέση με την νοσηρότητα και τη θνητότητα της νόσου και εξαρτάται από την ήδη υπάρχουσα καρδιοαναπνευστική κατάσταση του ασθενούς. Συνεπώς μικρής έκτασης ΠΕ προκαλεί μικρή αιμοδυναμική αστάθεια και συνοδεύεται με ήπια κλινική εικόνα σε υγιείς άτομα. Παρ' όλα αυτά αυτά ασθενείς με επιβαρυσμένη καρδιοαναπνευστική λειτουργία ανήκουν στη κατηγορία υψηλού κινδύνου για εκδήλωση δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας.

Σε περιπτώσεις που η ΠΕ προκαλεί απόφραξη κύριων αγγείων και συνοδεύεται με αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων που υπερβαίνουν τα 40mmHg αυξάνεται η πιθανότητα ισχαιμίας του μυοκαρδίου με άμεσο κίνδυνο για τη ζωή [26].

Σε καταστάσεις σοβαρής υποξυγοναιμίας, χωρίς να υπάρχει σαφή εικόνα υποάρδευσης, ο κλινικός γιατρός πρέπει να προσανατολιστεί στο ενδεχόμενο ύπαρξης ανοικτού ωοειδούς τρήματος. Το ανοιχτό ωοειδές τρήμα PFO (patent foramen ovale) αποτελεί μια μεσοκοιλιακή επικοινωνία ως αποτέλεσμα μη σύγκλησης μεταξύ του πρωτογενούς και δευτερογενούς μεσοκοιλιακού τμήματος η οποία είναι απαραίτητη στην εμβρυακή κυκλοφορία. Αυτή η μεσοκοιλιακή επικοινωνία κάτω από φυσιολογικές συνθήκες κλείνει αυτομάτως συνήθως μετά τη γέννηση [27]. Η παρουσία PFO στο γενικό πληθυσμό εμφανίζεται σε ποσοστό 30% και συνήθως είναι ασυμπτωματική χωρίς να προκαλεί αιμοδυναμική επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας και αποτελεί συνήθως τυχαίο εύρημα στο υπέρηχο καρδιάς. Σε ασθενείς με ΠΕ λόγω αυξημένων πιέσεων στις δεξιές κοιλότητες παρατηρείται παράκαμψη της κυκλοφορίας και ενδοκαρδιακή επικοινωνία με διαφυγή αίματος προς την αριστερή κυκλοφορία της καρδιάς (shunt). Αυτή η κατάσταση οδηγεί σε πνευμονική υπέρταση και επιδείνωση της υποξυγοναιμίας καθώς και αυξημένο κίνδυνο παράδοξης εμβολής σε άλλες περιοχές της συστηματικής κυκλοφορίας. Ακόμα και σε διασωληνωμένους ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό είναι πιθανό να εκδηλωθεί υποξυγοναιμία ιδιαίτερα σε καταστάσεις όπου διατηρούνται υψηλές τιμές υψηλής τελοεκπνευστικής πίεσης (positive and expiratory pressure PEEP) λόγω αυξημένων ενδοθωρακικών πιέσεων [27,28].

Το 2010 μελετήθηκε από τους Mekontso et al η επίδραση της PEEP σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας που νοσηλεύονταν στη Μ.Ε.Θ υπό μηχανικό αερισμό. Από το σύνολο των ασθενών οι 85 είχαν PFO ενώ οι 31 όχι .

Οι ασθενείς με PFO παρουσίασαν:

- μεγαλύτερες διαστάσεις της δεξιάς κοιλίας
- υψηλότερη συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας
- χειρότερο κλάσμα PaO₂/FiO₂ που δεν ανταποκρινόταν στη PEEP
- μεγαλύτερο διάστημα σε πρηνή θέση
- παρατεταμένη νοσηλεία στη ΜΕΘ [29].

Σε μία άλλη μελέτη του Κωνσταντινίδη et al μελετήθηκε κατά πόσο το PFO είναι κακός προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με ΠΕ. Από το σύνολο των 139 ασθενών 48 διαγνώστηκαν με PFO και από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης περιφερικού εμβολισμού και μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας. Συγκεκριμένα το 33% των ασθενών με PFO απεβίωσε ενώ το ποσοστό των νοσούντων χωρίς PFO που απεβίωσε περιορίστηκε στο 13%. Αντίστοιχα το 15% εμφάνισε περιφερικό αρτηριακό εμβολισμό, ενώ δεν παρουσιάστηκε κανένα τέτοιο σύμβαμα σε ασθενείς χωρίς PFO. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι οι ασθενείς με PFO και ΠΕ διατρέχουν 5,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση επιπλοκής κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους [30].

Συνεπώς σε ασθενείς με ΠΕ και βαριά υποξυγοναιμία όταν υπάρχει υποψία PFO είναι απαραίτητος ο υπερηχογραφικός έλεγχος με τους ακόλουθους μεθόδους:

- διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (**TTE: TransThoracic Echocardiogram**).
- διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (**TEE: Transesophageal echocardiogram**).
- διακρανιακό Doppler (**TCD: transcrania lDoppler**).

Στην αρχική εκτίμηση πλεονεκτεί το TCD έναντι των άλλων μεθόδων διότι η εξέταση μπορεί να γίνει πιο γρήγορα με μικρότερο κόστος και χωρίς να αποκλίνει σημαντικά από το TEE ούτε προς την ευαισθησία ούτε προς την ειδικότητα [31].

Κλινική εικόνα

Η διαγνωστική προσέγγιση της ΠΕ είναι ιδιαίτερα δύσκολη διότι η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό ασθενειών ενώ η προγνωστική αξία των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων τις περισσότερες φορές διχάζει.

Μια από τις πρώτες μελέτες όπου έγινε διαγνωστική προσέγγιση των συμπτωμάτων ασθενών με ΠΕ ήταν αυτή του RIOPED το 1990. Πρόκειται για μια πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 1000 ασθενείς με υποψία ΠΕ και ήταν υπό παρακολούθηση για χρονικό διάστημα 20 ημερών. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή φάνηκε ότι η ΠΕ δεν παρουσιάζει κάποια συγκεκριμένη κλινική εικόνα ενώ τα συνηθέστερα ευρήματα ήταν η δύσπνοια και η ταχύπνοια με ποσοστά 73% και 70% αντίστοιχα και ακολουθούσε ο θωρακικός πόνος, ο βήχας, η ταχυκαρδία και η αιμόπτυση με φθίνοντες ρυθμούς [38]. Η διαφορούμενη κλινική διάγνωση της ΠΕ επιβεβαιώνεται σε μια ανασκόπηση του Magana M. et al που δημοσιεύτηκε το 2011 όπου φάνηκε μεγάλη ποικιλομορφία στην εκτίμηση της επίπτωσης και της θνησιμότητας της ΠΕ. Παρ' όλα αυτά τα ετήσια ποσοστά VTE στην συγκεκριμένη μελέτη πλησιάζουν τους 200.000 ασθενείς ετησίως στον πληθυσμό της Αμερικής εκ των οποίως οι 50.000 καταλήγουν [34]. Σε μια άλλη μελέτη του 2005 αξιολογήθηκαν 583 ασθενείς στο ΤΕΠ για την πιθανότητα εκδήλωσης ΠΕ, όπου φάνηκε ότι από το σύνολο των ασθενών που αξιολογήθηκαν μόνο στο 10% επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη ΠΕ [35].

Συμπερασματικά η κλινική υποψία της ΠΕ βασίζεται σε κλινικά σημεία και συμπτώματα τα οποία δεν είναι ειδικά για τη νόσο και εξαρτώνται από το μέγεθος της απόφραξης και την γενική κατάσταση του ασθενούς.

Τα συνηθέστερα ευρήματα είναι η δύσπνοια, η ταχυκαρδία, η ταχύπνοια, το πλευριτικό άλγος, ο βήχας, αίσθημα παλμών, η υποξαιμία, η αιμόπτυση, έντονος 3^{ος} καρδιακός τόνος, η αύξηση των δ διμερών. Παρ' όλα αυτά όπως φαίνεται και στη (εικόνα 5) από όλα τα κλινικά σημεία και συμπτώματα κανένα δεν παρουσιάζει ιδιαίτερα θετική προγνωστική αξία. Υψηλότερη ευαισθησία έχει η δύσπνοια (37%), η ταχυκαρδία (47%) και η ταχύπνοια (48%) αλλά τα ποσοστά κυμαίνονται σε χαμηλά επίπεδα και αποτελούν κλινικά σημεία που με τη διαφορική διάγνωση μπορούν να εμφανιστούν και σε άλλα νοσήματα. Επίσης τα ευρήματα με υψηλή αρνητική προγνωστική αξία είναι η δύσπνοια (75%) η ταχυκαρδία (86%), η ταχύπνοια (75%) και η αύξηση των δ- διμερών (92%). Παρά το γεγονός ότι τα ποσοστά είναι υψηλά κανένα δεν μπορεί να αποκλείσει με βεβαιότητα τη διάγνωση της ΠΕ [36].

Σε μια πολυκεντρική μελέτη του Pollack et al μελετήθηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά 1880 ασθενών με ΠΕ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Οι ασθενείς με ΠΕ εμφάνισαν δύσπνοια (50%), θωρακικό άλγος (39%), βήχα (23%) και DVT (24%), ενώ οι ασθενείς χωρίς ΠΕ παρουσίασαν

τα ίδια συμπτώματα χωρίς διαφορά στα ποσοστά. Συμπερασματικά η εξατομικευμένη κλινική διάγνωση αποτελεί τη πιο ασφαλή διαγνωστική προσέγγιση (Εικόνα 6) [37].

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΨΙΑ Π.Ε.

ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΘΕΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ	ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ
Δύσπνοια	37%	75%
Ταχυκαρδία	47%	86%
Ταχύπνοια	48%	75%
Πλευριτικός πόνος	39%	71%
Αιμόπτυση	32%	67%
Πνευμονική πύκνωση	33%	71%
Πλευριτική συλλογή	40%	69%
Υποξαιμία	34%	70%
Αύξηση Δ-διμερών	27%	92%

Εικόνα 5. . Paul L. Marino Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ,4^η έκδοση , Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Λαγός Δημήτριος 2016: 94-95

**ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕ ΥΠΟΨΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ
ΕΜΒΟΛΗΣ ΣΤΟ Τ.Ε.Π (POLLACK ET AL 2011)**

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΗ ΠΕ (n =1880)	ΜΗ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΗ ΠΕ (n = 528)
ΔΥΣΠΝΟΙΑ	50%	51%
ΘΩΡΑΚΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	39%	28%
ΒΗΧΑΣ	23%	23%
ΟΠΙΣΘΟΣΤΕΡΝΙΚΟ ΑΛΓΟΣ	15%	17%
ΠΥΡΕΤΟΣ	10%	10%
ΑΙΜΟΠΤΥΣΗ	8%	4%
ΣΥΓΚΟΠΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ	6%	6%
ΑΛΓΟΣ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ	6%	5%
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ DVT	24%	18%

Εικόνα 6 European Heart Journal (2014) 35, 3033–3080

Η οξεία ΠΕ μπορεί να παρουσιάζει διαφορετική κλινική βαρύτητα και όπως έχει ήδη αναφερθεί εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως την έκταση του αποφραγμένου αγγείου, την προϋπάρχουσα κλινική κατάσταση του ασθενούς, το μέγεθος της αιμοδυναμικής αστάθειας και τη βαρύτητα της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Η σταδιοποίηση της βαρύτητας της ΠΕ πραγματοποιείται με τη βοήθεια διαφόρων κλινικών δεικτών και ανάλογα με την θνητότητα των ασθενών στο πρώτο μήνα (οξεία φάση της νόσου) κατατάσσονται ως : (Εικόνα 7)

-ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι ασθενείς που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου έχουν ποσοστό θνητότητας που αντιστοιχεί στο 15%. Το ποσοστό αυτό των θανάτων εκδηλώνεται κατά κύριο λόγο στο πρώτο 24ώρο της νοσηλείας τους. Τα κύρια κλινικά συμπτώματα που εκδηλώνουν σχετίζονται με :

-δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας

- αιμοδυναμική κατέρρευση (πτώση της συστολικής πίεσης κάτω από 90 mm Hg, ή ελάττωση της μέσης αρτηριακής πίεσης μέχρι 40 mm Hg για χρονικό διάστημα πάνω από δεκαπέντε λεπτά).

-ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Το ποσοστό θνητότητας των ασθενών ενδιάμεσου κινδύνου κυμαίνεται από 3 ως 15%. Τα κλινικά τους συμπτώματα που παρουσιάζουν συνοδεύονται από δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας πιο ήπιου βαθμού, που δεν είναι ικανή να προκαλέσει έντονη αιμοδυναμική αστάθεια. Μείζονος σημασίας θεωρείται η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής.

-ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σε αυτή την κατηγορία ο κίνδυνος θνητότητας είναι χαμηλός και αντιστοιχεί κάτω από 1% , χωρίς ιδιαίτερα κλινικά συμπτώματα (απουσία δυσλειτουργίας δεξιάς κοιλίας και αιμοδυναμικής αστάθειας) [33].

Κίνδυνος Θνητότητας στην οξεία φάση της ΠΕ		Δείκτες Κινδύνου		
		Κλινικοί δείκτες (υπόταση ή Shock)	Δείκτες δυσλειτουργίας ΔΕ κοιλίας (Echo, MDCT, νατριουρητικά πεπτιδία)	Δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης (Τροπονίνη, Η-FABP)
Υψηλός (> 15%)		+	(+)	(+)
Μη υψηλός	Ενδιάμεσος (3-15%)	-	+	-
			-	+
	Χαμηλός (<1%)	-	-	-

Τροποποιημένο από (1) και ανανεωμένο με σύγχρονα δημοσιευμένα δεδομένα. Η-FABP heart-type fatty acid binding protein; MDCT, αξονική τομογραφία πολλαπλής ανίχνευσης; ΠΕ; Πνευμονική εμβολή, ΔΕ; δεξιά κοιλία

Εικόνα 7. Πνεύμων συμπληρωματικό τεύχος 1, Τόμος 25^{ος}, 2012

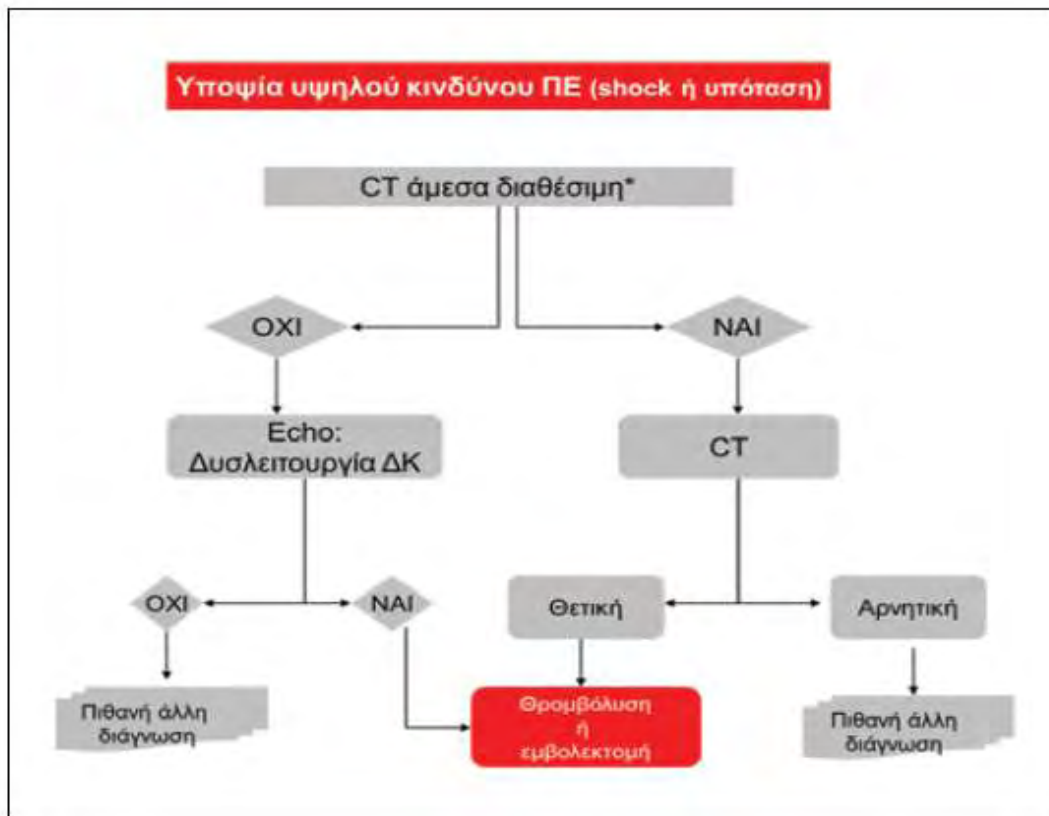
Στη κλινική πράξη έχει μεγάλη προγνωστική αξία η έγκαιρη σταδιοποίηση της βαρύτητας της ΠΕ διότι συμβάλλει ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου σε διαφορετικές στρατηγικές αντιμετώπισης. Όταν ένας ασθενής προσέλθει στο ΤΕΠ με εικόνα έντονης αιμοδυναμικής αστάθειας ή shock ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να έχει την υποψία ότι ο ασθενής αυτός ανήκει στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Στη περίπτωση αυτή εφόσον η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει θα πρέπει να προσανατολιστεί στη εξέταση αναφοράς (gold standard) στη διάγνωση της ΠΕ που είναι η αξονική αγγειογραφία πνευμόνων (CT pulmonary angiography-CTPA) (Τάξη σύστασης I, επίπεδο ένδειξης C) [39].

Αν τα αποτελέσματα της CTPA είναι συμβατά με ΠΕ η στρατηγική αντιμετώπισης (σε απειλητικές καταστάσεις για τη ζωή) αποτελεί την θρομβόλυση ή εναλλακτικά την χειρουργική εμβολέκτομη ή τη διακαθετηριακή λύση και αναρρόφηση του θρόμβου. Σε περίπτωση που η διενέργεια της CTPA δεν είναι εφικτή, ή η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς δεν το επιτρέπει, η εξέταση εκλογής είναι το υπερηχοκαρδιογράφημα (τάξη σύστασης I, επίπεδο ένδειξης C).

Αν κατά την διάρκεια της εξέτασης παρατηρείται πνευμονική υπέρταση και διάταση της δεξιάς κοιλίας, καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς η θεραπεία εκλογής είναι αυτή που προαναφέρθηκε (θρομβόλυση , εμβολεκτομή ή διακαθετηριακή λύση του θρόμβου) [39] (Εικόνα 8).

Στις προτεινόμενες εξετάσεις που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη διάγνωση της ΠΕ αποτελεί το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς (τάξη σύστασης IIb, επίπεδο ένδειξης C). Αυτή η εξέταση παρέχει την ιδιαιτερότητα της άμεσης διάγνωσης εμβολής είτε σε κάποιον από τους κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας, είτε στην ίδια τη πνευμονική αρτηρία.

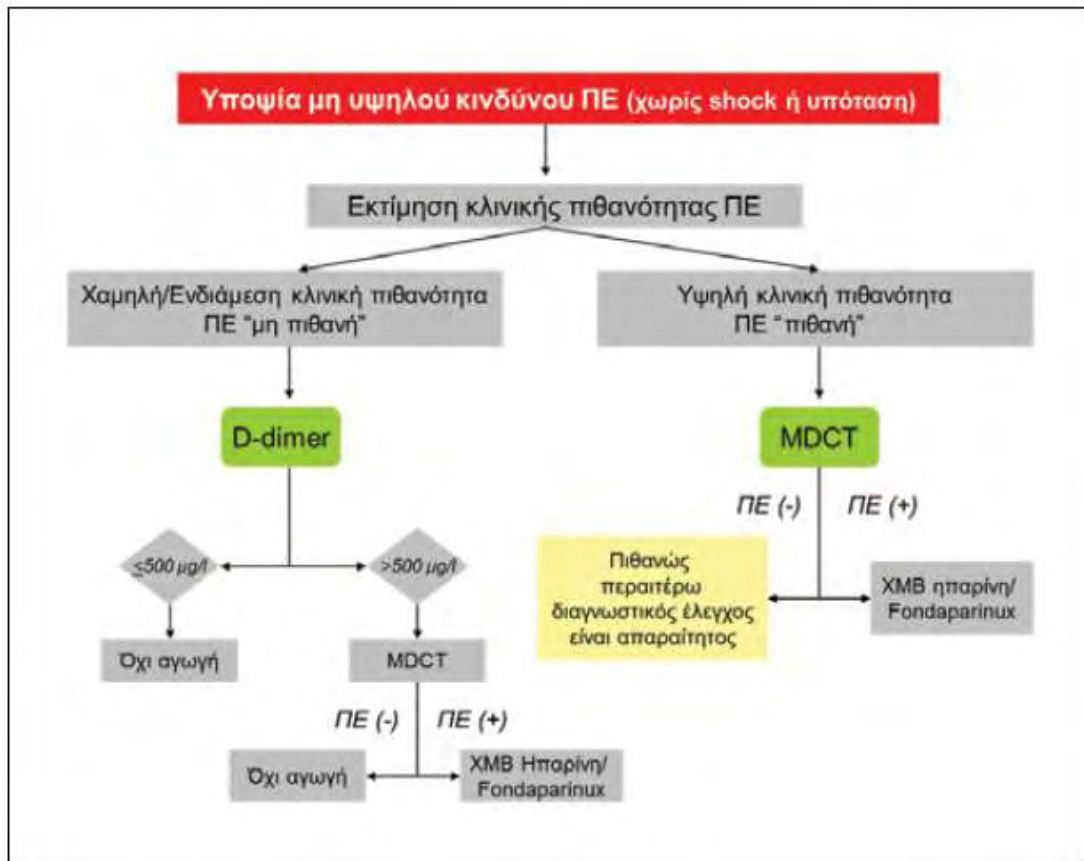
Άλλη μία απεικονιστική μέθοδο είναι και το υπερηχογράφημα φλεβών, το οποίο μπορεί να μας δώσει πληροφορίες για την ύπαρξη μιας DVT. Μια άλλη απεικονιστική μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση της ΠΕ με υψηλή ευαισθησία (65% ως 98%) και ειδικότητα που πλησιάζει το 100% είναι η ελικοειδή υπολογιστική τομογραφία (Spiral Computed Tomography). Αποτελεί μια μέθοδο που παρέχει την δυνατότητα διάγνωσης χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού υλικού ή ακτινοβολίας. Επίσης συμβάλει στη διάγνωση θρόμβων τόσο στα πνευμονικά αγγεία όσο και στα αγγεία της πυέλου και των κάτω άκρων, δίνοντας στο κλινικό γιατρό ασφαλή συμπεράσματα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΠΕ [40].



Εικόνα 8. Πνεύμων συμπληρωματικό τεύχος 1, Τόμος 25^{ος}, 2012

Όταν ένας ασθενής προσέλθει στο ΤΕΠ χωρίς στοιχεία αιμοδυναμικής αστάθειας ή shock ο κλινικός γιατρός πρέπει να προσανατολιστεί στην εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας, καθώς και στον προσδιορισμό των D-dimers. Ο προσδιορισμός αυτών των δύο παραγόντων βοηθάει στον αποκλεισμό πιθανής διάγνωσης ΠΕ στο 30% των ασθενών. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2014 ο προσδιορισμός των D-dimers δεν συστήνεται σε ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα διότι δεν μπορεί να αποκλείσει με ασφάλεια τη διάγνωση της ΠΕ [40].

Σε ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα και αυξημένες τιμές D-dimers στα περισσότερα ιατρικά κέντρα πραγματοποιείται αξονική αγγειογραφία ενώ η αξονική τομογραφία πολλαπλών ανιχνευτών (Multiple detector computed tomography or MDCT) χρησιμοποιείται ως διαγνωστική μέθοδος δεύτερης επιλογής. Αν τα αποτελέσματα της CTPA είναι συμβατά με ΠΕ συστήνεται η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής, σε περίπτωση αρνητικής CTPA είναι απαραίτητος περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος. Σε ασθενείς με χαμηλή ή ενδιάμεση κλινική πιθανότητα συστήνεται ο προσδιορισμός των D-dimers. Σε περίπτωση αύξηση των τιμών τους απαιτείται έλεγχος με CTPA. Αν τα αποτελέσματα της εξέτασης είναι συμβατά με ΠΕ απαιτείται έναρξη αντιπηκτικής αγωγής ενώ αν οι τιμές των D-dimers είναι φυσιολογικές δεν συστήνεται αντιπηκτική αγωγή [40]. (Εικόνα 9)



Εικόνα 9. Πνεύμων συμπληρωματικό τεύχος 1, Τόμος 25^{ος}, 2012

Οι γενικές και βιοχημικές εργαστηριακές εξετάσεις παρέχουν ευρήματα τα οποία είναι μη ειδικά και η συμβολής τους δεν αποτελεί ισχυρό κριτήριο για τη διάγνωση της ΠΕ. Συνήθως παρατηρείται λευκοκυττάρωση, καθώς και αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) που λόγω της ευρείας κατανομής στον οργανισμό η μέτρηση της αποτελεί μη ειδικό δείκτη κυτταρικής βλάβης. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της οξαλικής τρανσαμινασής (SGOT) ένζυμο που βρίσκεται συνήθως στη καρδιά, το συκώτι και τους μύς. Ο βαθμός της αύξησης των επιπέδων της SGOT μας δίνει πληροφορίες χρήσιμες για την πιθανή αιτία του προβλήματος. Οι πιθανές ερμηνείες αυξημένων τιμών αυτού του ενζύμου αποτελούν μια σειρά παθολογικών καταστάσεων μη ειδικές στη ΠΕ.

Ο προσδιορισμός της ταχυτάτας καθιζήσεως των ερυθρών ΤΚΕ αποτελεί επίσης μια άλλη μη ειδική δοκιμασία που αυξάνεται στη ΠΕ. Χρησιμοποιείται για τη διάγνωση καταστάσεων που σχετίζονται με την οξεία και χρόνια φλεγμονή και δεδομένου ότι η τιμή της επηρεάζεται από διαφορετικούς παράγοντες είναι απαραίτητο να αξιολογείται σε συνάρτηση και με άλλες δοκιμασίες. [41].

Οι μεταβολές των αερίων αίματος είναι αποτέλεσμα των συμπτωμάτων της ΠΕ (ταχύπνοια, υποκαπνία και υποξαιμία). Παρατηρείται αναπνευστική αλκάλωση με μείωση του PaCO₂ και πολλές φορές και του PaO₂, αν και μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΠΕ έχει στα αέρια αίματος τιμές PaO₂ 80-100 mmHg.

Η υπερκαπνία δε συνηθίζεται και υποδηλώνει την ύπαρξη σημαντικής πνευμονικής νόσου. Σε μια μελέτη του . Rodger et al μελετήθηκε η διαγνωστική αξία των αερίων αίματος σε άτομα με ΠΕ και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αέρια αίματος δεν μπορούν να αποτελέσουν διαγνωστικό κριτήριο στη ΠΕ [42].

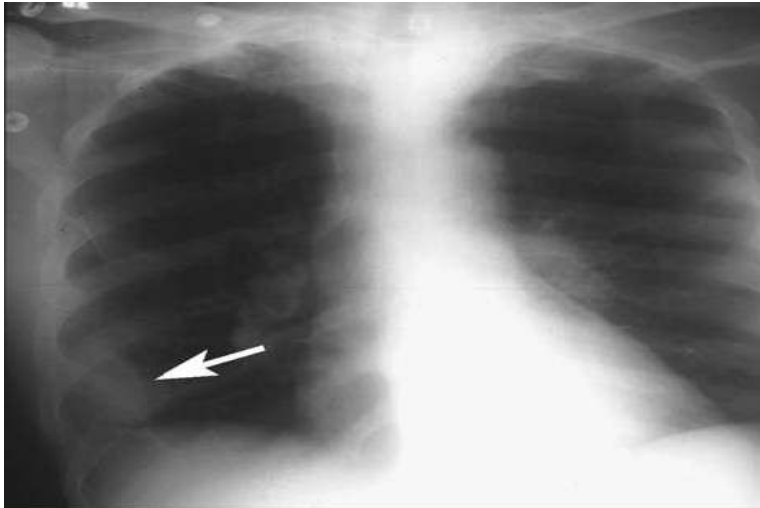
Η ακτινογραφία θώρακα παρά το γεγονός ότι αποτελεί και αυτή μια μη ειδική εξέταση παρέχει ακτινολογικά ευρήματα (καρδιομεγαλία, ατελεκτασία, υπεζωκοτική συλλογή, άνωση ημδιαφράγματος, διάταση πνευμονικής αρτηρίας, παρεγχυματικά διηθήματα) χρήσιμα για διάγνωση συνυπαρχόντων παθολογικών καταστάσεων. Ειδικά ακτινολογικά ευρήματα όπως τμηματική περιφερική ολιγαμία (το σημείου Westermark), σκίαση με βάση στον υπεζωκότα (Hampton hump) ή διάταση πνευμονικής αρτηρίας (Westermark's sign) δεν παρατηρούνται συχνά.(Εικόνα 10)

Η ακτινογραφία θώρακα πάντως μπορεί να μη παρουσιάζει παθολογικά ευρήματα στο 10–15% των ασθενών με ΠΕ και χρησιμεύει κυρίως στον αποκλεισμό άλλων παθήσεων που έχουν παρόμοια κλινική εικόνα με τη ΠΕ, καθώς παρέχει και χρήσιμες πληροφορίες για την ερμηνεία απεικονιστικών μεθόδων κυρίως V/Q scan [43].

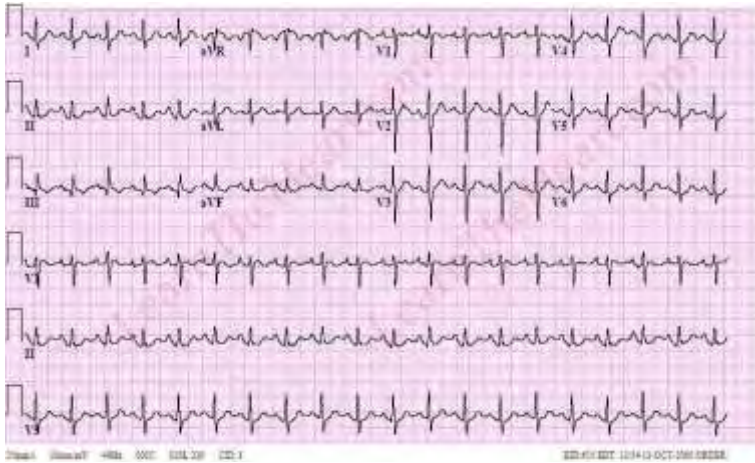
Το ηλεκτροκαρδιογράφημα ΗΚΓ στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΠΕ (περίπου 70%) έχει παθολογικά ευρήματα τα οποία όμως δεν είναι ειδικά για τη νόσο

Τα πιο συχνά χαρακτηριστικά είναι η φλεβοκομβική ταχυκαρδία (στο 40% των ασθενών), η αναστροφή Τ στην ΙΙI απαγωγή, ο πλήρης αποκλεισμός του δεξιού σκέλους(στο 16% των ασθενών), η αναστροφή Τ κυμάτων στις V1 – V, πνευμονικά Ρ, κολπική μαρμαρυγή (στο 14% των ασθενών). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι παρά τη χαμηλή διαγνωστική αξία των αερίων, του ΗΚΓ και της ακτινογραφίας θώρακα παίζουν σημαντικό ρόλο στην κλινική συνεκτίμηση.(εικόνα 11).

Ο κλινικός γιατρός συνυπολογίζοντας αυτά τα ευρήματα με τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του ασθενούς μπορεί να βγάλει ασφαλή συμπεράσματα που θα τον κατευθύνουν στη σταδιοποίηση της βαρύτητας της ΠΕ και κατ' επέκταση στη κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση [8].



Εικόνα 10. Χαράλαμπος Ρούσος Εντατική Θεραπεία 3^η έκδοση



Εικόνα 11. Χαράλαμπος Ρούσος Εντατική Θεραπεία.

Διάγνωση

Όπως φαίνεται η κλινική εικόνα της ΠΕ περιλαμβάνει κλινικά συμπτώματα τα οποία είναι μη ειδικά, ενώ τα ευρήματα των εργαστηριακών εξετάσεων πολλές φορές δεν είναι διαφωτιστικά για τη διάγνωση της ΠΕ. Γι αυτό το λόγο έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές που συμβάλουν στην ασφαλή διάγνωση της ΠΕ όπως:

- **-Το σπινθηρογράφημα αερισμού – αιμάτωσης**
- **-Η πνευμονική αγγειογραφία**
- **-Υπερηχογράφημα καρδιάς**
- **-Υπερηχογράφημα φλεβών**

Το σπινθηρογράφημα αερισμού – αιμάτωσης αποτελεί μια επεμβατική μέθοδο η οποία εκπέμπει λιγότερη ακτινοβολία από την αξονική προς τον ασθενή (1,1 mSv έναντι 2-6 mSv αντίστοιχα) και χρησιμοποιείται συχνά στον έλεγχο ασθενών με υποψία ΠΕ. Η εξέταση πραγματοποιείται με την χρήση ραδιενεργών ουσιών που χορηγούνται στο αρτηριακό δίκτυο του πνεύμονα. Η τεχνική για την πραγματοποίηση αυτής της μεθόδου απαιτεί ειδικό εξοπλισμό και αποτελείται από τα ακόλουθα βήματα:

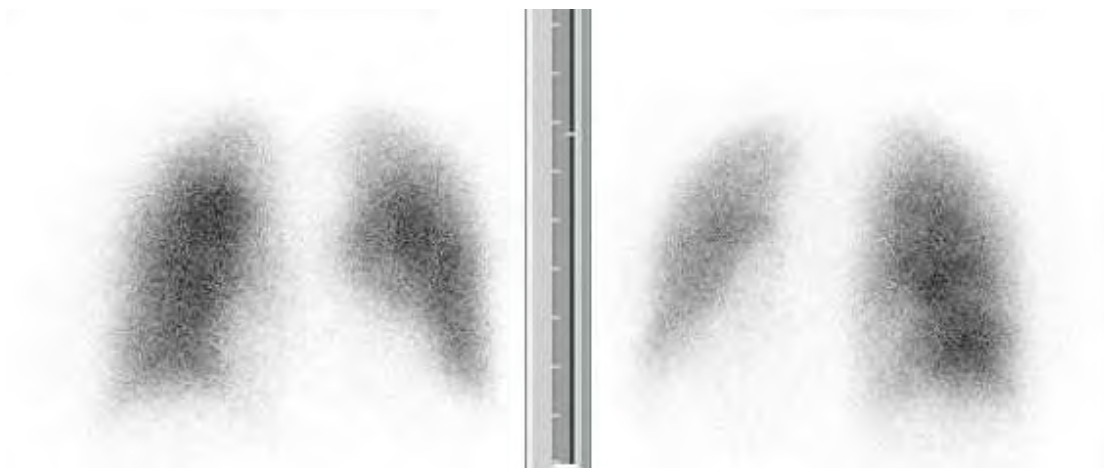
- Μέγιστη εισπνοή μετά από πλήρη εκπνοή (10-20 sec – φάση wash in)
- Αναπνοή μέσω κλειστού κυκλώματος(3-5 min – φάση ισορροπίας equilibrium).
- Αναπνοή αέρα περιβάλλοντος (6-10 min – φάση wash out).

Όταν σε κάποιο αγγείο υπάρχει απόφραξη παρατηρείται φυσιολογική απεικόνιση στο σπινθηρογράφημα αερισμού, ενώ λόγω εμβολής του αγγείου στο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης παρατηρείται έλλειμα. Το σπινθηρογράφημα αερισμού – αιμάτωσης για να είναι διαγνωστικό θα πρέπει να διενεργείται ταυτόχρονα για να μπορέσει να απεικονιστεί στον ίδιο χρόνο η διαταραχή στην αιμάτωση συγκριτικά με τον αερισμό [41]. Σύμφωνα με τη μελέτη του PIOPED η ερμηνεία αυτής της διαγνωστικής μεθόδου στηρίζεται σε κριτήρια που ταξινομούν το σπινθηρογράφημα ως:

- ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ που αποκλείει την διάγνωση της ΠΕ.
- ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ δεν είναι από μόνο του διαγνωστικό και δεν μπορεί να αποκλείσει την εκδήλωση ΠΕ. Απαιτείται η διενέργεια και σύγκριση με άλλες διαγνωστικές τεχνικές όπως το υπερηχογράφημα κάτω άκρων.

-

- **ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ** όταν το σπινθηρογράφημα δεν είναι διαγνωστικό και κρίνεται αναγκαία άλλη διαγνωστική μέθοδος για την διερεύνηση της ΠΕ όπως είναι η πνευμονική αγγειογραφία.
- **ΥΨΗΛΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ** όπου η πιθανότητα ασφαλούς διάγνωσης της νόσου είναι υψηλή σε ποσοστό 90% [38]. (Εικόνα 12)



Εικόνα 12 PIOPED Jama 1990;263(20):2753-9

Το σπινθηρογράφημα αερισμού – αιμάτωσης παρουσιάζει μικρή διαγνωστική αξία σε ασθενείς με νοσήματα του πνευμονικού παρεγχύματος όπως εμφύσημα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Σε αυτές τις περιπτώσεις παρουσιάζει παθολογικά ευρήματα ως και 90% των περιπτώσεων [38].

Η πνευμονική αγγειογραφία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής (gold standard) στη διάγνωση της ΠΕ με ευαισθησία ως και 98% και ειδικότητα 97%.

Ενδείκνυται σε ομάδες ασθενών που η CT πνευμονικών αγγείων δεν είναι διαγνωστική.

Πραγματοποιείται μέσω της μηριαίας αρτηρία η οποία διαπερνάται με ειδικούς καθετήρες που ακτινοσκοπικά καταλήγουν στη πνευμονική αρτηρία μέσω της οποίας εγχύεται σκιαγραφικό.

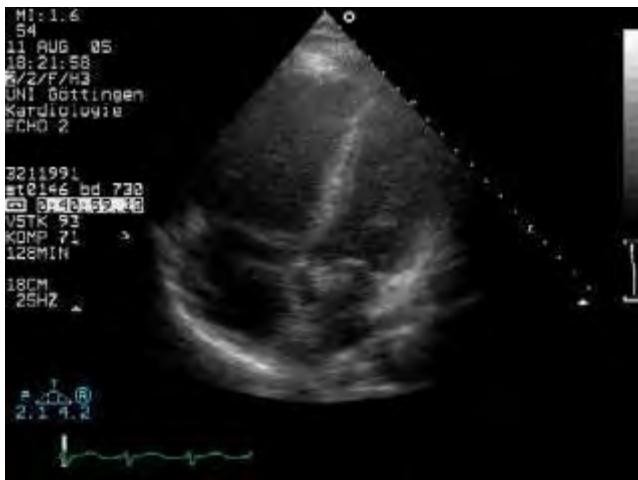
Τα διαγνωστικά ευρήματα στη ΠΕ σχετίζονται συνήθως με έλλειμμα πλήρωσης των αγγείων ή απόφραξη του αγγείου στο σημείο του εμβόλου [45].

Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα της μεθόδου κυμαίνονται σε χαμηλά ποσοστά, αν και σε αρκετές μελέτες έχουν αναφερθεί συμβάματα που σχετίζονται με επιπλοκές όπως σε ασθενείς με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι περισσότερες επιπλοκές αναφέρονται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ [38].

Το υπερηχογράφημα καρδιάς αποτελεί μια διαγνωστική μέθοδο η οποία παρέχει αρκετές πληροφορίες στη διάγνωση της ΠΕ αν λάβουμε υπόψη το γεγονός ότι το 25% των ασθενών με ΠΕ παρουσιάζουν διάταση δεξιάς κοιλίας. Έχει διαγνωστική αξία σε ασθενείς με μαζική ΠΕ αλλά δεν συνιστάται στον διαγνωστικό αλγόριθμο της ΠΕ για ασθενείς χαμηλής ή μέτριας βαρύτητας.

Η διάταση και η υποκινησία της δεξιάς κοιλίας, η πνευμονική υπέρταση (> 30 mmHg), η επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, η διάταση της κάτω κοίλης φλέβας, αποτελούν ευρήματα που παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με ΠΕ και βοηθούν στη ασφαλή διάγνωση της νόσου [23].

(Εικόνα 13)

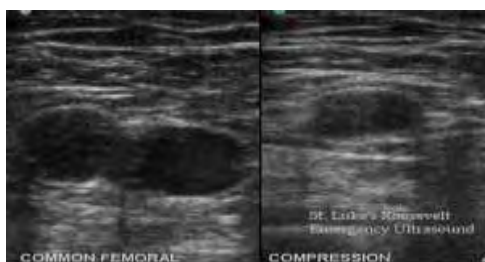


Εικόνα 13. The heart.org Medspace

Το υπερηχογράφημα φλεβών αποτελεί μια τεχνική η οποία στηρίζεται στη διερεύνηση της ΕΒΦΘ των κάτω άκρων και πραγματοποιείται με τις παρακάτω μεθόδους:

-Το υπερηχογράφημα υψηλής συμπίεσης αποτελεί τεχνική κατά την οποία ασκείται πίεση με τον ηχοβολέα στη περιοχή του δέρματος πάνω από το αγγείο που διερευνάται. Αν δεν υπάρχει απόφραξη στον αυλό του από κάποιο θρόμβο τότε προκαλείται σύμπτωση των τοιχωμάτων του αγγείου. Αν ο αυλός του αγγείου είναι αποφραγμένος από κάποιο θρόμβο τα τοιχώματα του αγγείου δεν μπορούν να συμπιεστούν .

-Το υπερηχογράφημα με έγχρωμο Doppler στηρίζεται στη ανίχνευση της ροής του αίματος στον αυλό του αγγείου που διερευνάται. Αν υπάρχει απόφραξη του αγγείου η ροή του αίματος στον αυλό του είναι μειωμένη ή και ανύπαρκτη [46]. (Εικόνα 14)



Εικόνα 14. The heart.org Medspace

Εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας

Η διάγνωση της ΠΕ αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό γιατρό εξαιτίας της διαφορεικής διάγνωσης που πολλές φορές διχάζει καθώς και των μη ειδικών κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων. Οι απεικονιστικές μέθοδοι που αναφέρθηκαν απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό και ακριβό εξοπλισμό που δεν διαθέτουν όλα τα ιατρικά κέντρα. Για τον λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί διάφοροι προγνωστικοί κλινικοί κανόνες οι οποίοι περιλαμβάνουν κλινικά σημεία και συμπτώματα και συμβάλουν στην αξιολόγηση της κλινικής πιθανότητας των ασθενών να εμφανίσουν ΠΕ [47].

- -Κλίμακα Wells
- -Κλίμακα Wells για ΕΒΦΘ
- -Κλίμακα της Γενεύης (Geneva score)
- -Δείκτης βαρύτητας της ΠΕ (Pulmonary Embolism Severity Index, PESI)
- -Απλοποιημένος δείκτης του PESI score (simplified PESI – sPesi)
- -Προγνωστικός κλινικός κανόνας του Wicki et al

Στον πίνακα 1 φαίνεται η εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας για ΠΕ σύμφωνα με το Wells score.

Ένα από τα κριτήρια αυτής της κλίμακας αποτελεί και το ενδεχόμενο μιας

Εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας: Wells Score

Ιστορικό / κλινικά ευρήματα	Score
Συμπτώματα και σημεία ε.τ.β. φλεβοθρόμβωσης	3.0
Ταχυκαρδία >100 /min	1.5
Ακινητοποίηση στο κρεβάτι (εγχείρηση, τραύμα, εγκεφαλικό)	1.5
Ιστορικό φλεβοθρόμβωσης ή Π.Ε.	1.5
Αιμόπτυση	1.0
Κακοήθεις όγκοι	1.0
Π.Ε. κλινικά «πιθανότερη από εναλλακτική διάγνωση» (κλίμαξη εξέταση, ακτινογραφία θώρακα, ΗΚΓ, αξονοαίματος)	3.0

<2: χαμηλή, 2-6: ενδιάμεση, >6: υψηλή πιθανότητα

Πίνακας 1 PS Wells. Ann Intern Med 2001;135:98-107

άλλης διάγνωσης από την ΠΕ ως λιγότερο πιθανή.

Η εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας να εκδηλώσει ασθενής ΕΒΦΘ μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη βοήθεια της κλίμακας Wells η οποία συνδυάζει τους παράγοντες που προδιαθέτουν την εμφάνιση ΕΒΦΘ με τα συμπτώματα και κλινικά σημεία του ασθενή. Σύμφωνα με το τελικό σκορ βαρύτητας ορίστηκε ως μεγάλη πιθανότητα για ΕΒΦΘ όταν η τελική βαθμολογία είναι πάνω από τρεις βαθμούς ,ενώ όταν είναι μηδέν ή το σκορ είναι αρνητικό η πιθανότητα για ΕΒΦΘ είναι μικρή [48]. (Πίνακας 2)

ΚΛΙΜΑΚΑ WELLS ΓΙΑ ΕΒΦΘ	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΚΙΝΔΥΝΟΥ
ΒΑΘΜΟΣ	
Καρκίνος	1
Παράλυση κάτω άκρων	1
Ακινητοποίηση κάτω άκρων	1
Πρόσφατο χειρουργείο	1
Πρόσφατη ακινησία	1
ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	-
Ευαίσθησία ψηλάφησης κάτω άκρου	1
Οίδημα μηρού και κνήμης	1
Οίδημα κνήμης (διαφορά διαμέτρου >3cm)	1
Διάταση επιπολής φλεβών κάτω άκρου	1
Ζυμώδες οίδημα	1
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	-
Υπαρξη άλλης νόσου πιο πιθανή από ΕΒΦΘ	1

Πίνακας 2. PNEUMON Number 2, Vol. 16, 1ay - August 2003

ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΓΕΝΕΥΗΣ

<u>ΠΡΟΣΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</u>	<u>ΒΑΘΜΟΙ</u>
Ηλικία >65	1
Προηγούμενη ΕΒΦΘ ή ΠΕ	3
Χειρουργείο ή καταγμά εντός μηνός	2
Ενεργή κακοήθεια	2
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	
Ετερόπλευρο άλγος κάτω άκρου	3
Αιμόπτυση	2
ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ	
75 έως 94 σφίξεις	3
>95 σφύξεις/min	5
Άλγος ΕΒΦΘ κάτω άκρων στη ψηλάφηση και οίδημα ετερόπλευρο	4
<u>ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ</u>	
Χαμηλή	0-3
Μεσαία	4-10
Υψηλή	>11

Πίνακας 3. PNEUMON Number 2, Vol. 16, Ιay - August 2003

Στη κλίμακα της Γενεύης ο κλινικός γιατρός μέσω του ιστορικού του ασθενούς λαμβάνει στοιχεία για τους προδιαθεσικούς δείκτες της κλίμακας και ανάλογα με το σκορ ορίζεται ως χαμηλή, μεσαία ή υψηλή η κλινική πιθανότητα για ΠΕ. (Πίνακας 3)

Ο δείκτης βαρύτητας της πνευμονικής εμβολής (Pulmonary Embolism Severity Index, PESI) αξιολογεί τον κίνδυνο θνητότητας από ΠΕ σε χρονικό διάστημα 30 ημερών. Ανάλογα με συνολικό σκορ οι ασθενείς διαχωρίζονται σε τέσσερις διαφορετικές τάξεις βαρύτητας (I, II, III, IV) με πολύ χαμηλό, χαμηλό, ενδιάμεσο, υψηλό και πολύ υψηλό κίνδυνο. Η δυσκολία του PESI έγκειται στο γεγονός ότι περιλαμβάνει 11 διαφορετικές μεταβλητές που μπορεί να δυσκολέψουν τον κλινικό γιατρό, έτσι για λόγους χρηστικότητας δημιουργήθηκε μια απλοποιημένη μορφή του αρχικού δείκτη ο *simplified PESI (sPESI)* [40]. (Πίνακας 4)

Ο κλινικός κανόνας του Wicki et al στηρίζεται σε παραμέτρους που έχουν σχέση με το ιστορικό του ασθενούς αλλά και με μετρήσεις των αερίων αίματος καθώς και με διαγνωστικά στοιχεία της ακτινογραφίας θώρακα. Από την εκτίμηση όλων αυτών των στοιχείων προσδιορίζεται η κλινική πιθανότητα για ΠΕ ως χαμηλή, μέτρια και υψηλή [40].(Πίνακας 5)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	PESI	s PESI
Ηλικία > 80 ετών	+10	-
Άρρεν φύλο	+30	-
Καρκίνος	+30	1
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	+10	1
Χρόνια πνευμονική νόσος	+10	1
Σφύξεις > 100/min	+20	1
Συστολική πίεση < 100 mmHg	+30	1
>30 ανάσες/min	+20	-
T < 36 C	+20	-
Έκπτωση επιπέδου συνείδησης	+60	-
Spo2 < 90%	+20	1

PESI	s PESI
Τάξη I: ≤ 65 βαθμοί Πολύ χαμηλός κίνδυνος θνητότητας στις 30 ημέρες (0-1,6%) Τάξη II: 66-85 βαθμοί Χαμηλός κίνδυνος θνητότητας (1,7-3,5%) Τάξη III: 86-105 βαθμοί Ενδιάμεσος κίνδυνος θνητότητας (3,2-7,1%) Τάξη IV: 106-125 βαθμοί Υψηλός κίνδυνος θνητότητας (4-11,4%) Τάξη V: > 125 βαθμοί Πολύ υψηλός κίνδυνος θνητότητας (10,4-24,5%)	0 βαθμοί: κίνδυνος θνητότητας στις 30 ημέρες 1% (95% ΟΑ 0%-2,1%) ≥1 βαθμοί: κίνδυνος θνητότητας στις 30 ημέρες 10,9% (95% ΟΑ 8,5%-13,2%)

Πίνακας 4. Konstantinides et al. 2014 ESC Guidelines

ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΚΑΝΟΝΑΣ Wicki et

<i>Παράμετροι</i>	<i>Βαθμός</i>
1) Ηλικία	
60-79	+1
>80	+2
2) Προηγούμενη ΠΕ ή ΕΦΘ	+2
3) Πρόσφατη επέμβαση	+3
4) Καρδιακή συχνότητα > 100	+1
5) PaCO ₂ , kPa	
<4.8	+2
4.8-5.19	+1
6) PaO ₂ , kPa	
<6.5	+4
6.5 -7.99	+3
8-9.49	+2
9.5-10.99	+1
A/A Θώρακα:	
Δισκοειδής ατελεκτασία	+1
Ανύψωση ημιδιαφράγματος	+1
<i>Βαθμολογία:</i>	
1) Μικρότερη ή ίση του 4 ⇔ χαμηλή κλινική πιθανότητα (10,3%)*	
2) 5- 8 βαθμοί ⇔ μετρίου βαθμού κλινική πιθανότητα (38%)*	
3) 9 βαθμοί και πάνω π υψηλή κλινική πιθανότητα (81%)*	
* Η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής στην κάθε ομάδα	

Πίνακας 5. Konstantinides et al. 2014 ESC Guidelines

Ειδικό Μέρος

Σκοπός μελέτης

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) αποτελεί μια νόσο η οποία εμφανίζεται σε μεγάλη συχνότητα στο γενικό πληθυσμό και παρουσιάζει υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Το ποσοστό των θανάτων στη πρώτη ώρα νοσηλείας στο νοσοκομείο αντιστοιχεί στο 60%, ενώ το 80% των θανάτων από ΠΕ συμβαίνει 2,5 ώρες μετά την εισαγωγή. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΠΕ παραμένουν χωρίς κλινικά συμπτώματα ενώ η διάγνωση της νόσου πολλές φορές γίνεται από κάποιο τυχαίο εύρημα, χωρίς να αποκλειστεί η πιθανότητα ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η εμφάνιση της νόσου συνοδεύεται από αιφνίδιο θάνατο [10].

Ιδιαιτερότητα της νόσου αποτελεί η δυσκολία που παρουσιάζει η κλινική της διάγνωση λόγω των μη ειδικών συμπτωμάτων και κλινικών σημείων. Τα εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα παραμένουν μη ειδικά και η συμβολή τους δεν αποτελούν ισχυρό κριτήριο για τη διάγνωση της ΠΕ [41]. Η πραγματοποίηση αξονικής τομογραφίας πνευμονικών αγγείων έχει υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία στη διάγνωση της ΠΕ παρόλα αυτά είναι απαραίτητος ο ειδικός εξοπλισμός και απαιτεί έμπειρο προσωπικό. Στη κλινική πράξη έχει μεγάλη προγνωστική αξία η έγκαιρη σταδιοποίηση της βαρύτητας της ΠΕ διότι συμβάλλει ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου σε διαφορετικές στρατηγικές αντιμετώπισης. Η αξιολόγηση της κλινικής πιθανότητας της ΠΕ μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω των διαφόρων κλινικών κανόνων. Καθένας από αυτούς τους κανόνες χρησιμοποιεί διαφορετικές παραμέτρους αξιολογώντας με διαφορετική βαρύτητα τα συμπτώματα της ΠΕ .

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συσχέτιση του δείκτη βαρύτητας της πνευμονικής εμβολής (Pulmonary Embolism Severity Index, PESI) με την απλοποιημένη του μορφή (simplified PESI s PESI) και την κλίμακα της Γενεύης (Geneva score). Μέσω αυτής της σύγκρισης θα βγάλουμε συμπεράσματα ως προς τη διαγνωστική αξία των τριών αυτών κλινικών δεικτών αξιολογώντας την ευαισθησία και την ειδικότητα που έχουν στη πρόγνωση της ΠΕ και την χρησιμότητα που παρέχουν στον κλινικό γιατρό στη καθημερινή κλινική πράξη.

Πληθυσμός μελέτης και μέθοδος

Στην μελέτη έλαβαν μέρος 53 ασθενείς με διάγνωση ΠΕ οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Η διάρκεια της έρευνας ήταν περίπου ένας χρόνος συγκεκριμένα από τον Δεκέμβριο του 2014 ως και τον Μάρτιο του 2016, ενώ ο χρόνος παρακολούθησης για κάθε ασθενή ήταν έξι μήνες από την ημέρα εισαγωγής τους στο νοσοκομείο όπου υπήρξε παρακολούθηση και καταγραφή της επιβίωσης τους μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας. Όλο το δείγμα των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη πριν την εισαγωγή τους στην κλινική είχε υποβληθεί σε υπολογιστική τομογραφία πνευμονικών αρτηριών λόγω της υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας της μεθόδου στη διάγνωση της ΠΕ. Με την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο γινόταν πλήρης εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε γενική εξέταση αίματος, βιοχημικό έλεγχο, έλεγχο πήκτικότητας καθώς γινόταν και μέτρηση των επιπέδων των δ – δημερών στο αίμα. Αυτός ο έλεγχος επαναλαμβανόταν για ακόμη μία φορά τρεις μήνες μετά τη διαγνώση της ΠΕ και γινόταν σύγκριση των εργαστηριακών ευρημάτων.

Επίσης σε κάθε ένα ασθενή γινόταν ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος καθώς και λήψη αερίων αίματος. Οι μεταβολές των αερίων αίματος αξιολογούνταν σε συνδυασμό με τα συμπτώματα και τα κλινικά σημεία των ασθενών. Σε όλους τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν πραγματοποιήθηκε ακτινογραφία θώρακος κυρίως για την αξιολόγηση και άλλων ευρημάτων που έχουν παρόμοια κλινική εικόνα με την ΠΕ. Επίσης σε όλους τους συμμετέχοντες με τη βοήθεια της κλινικής εικόνας του ατομικού ιστορικού και των εργαστηριακών ευρημάτων πραγματοποιούνταν η εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας για ΠΕ σύμφωνα με τους κλινικούς κανόνες PESI score, s PESI score, κλιμακά Wells για ΕΒΦΘ, εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας Wells score, την αναθεωρημένη κλίμακα της Γενεύης και του κλινικού κανόνα Wicki et al. Επιπλέον, μελετήσαμε τη σημασία των συνοδών νοσηρών καταστάσεων με τον δείκτη συνοσηρότητας (δείκτης Charlson Comorbidity Index, CCI) με σκοπό την πρόβλεψη της θνησιμότητας.

Οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση των περιστατικών ανά εποχή χρησιμοποιήθηκε το χ^2 test για ομοιογένεια. Για τη σύγκριση των αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών μεταξύ των μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε το paired t-test ή το Wilcoxon signed test. Για να ελεγχθεί εάν οι δείκτες βαρύτητας είχαν προβλεπτική ικανότητα για την επιβίωση χρησιμοποιήθηκε η ROC ανάλυση και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC=Area Under the Curve). Μέσω της ROC ανάλυσης υπολογίστηκαν επίσης η ευαισθησία και η ειδικότητα

για το βέλτιστο σημείο (optimal cut-off). Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών έγινε μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση επιβίωσης με χρήση μοντέλων αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportional-hazard models) με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwise) με $p_{\text{entry}}=0,05$ και $p_{\text{removal}}=0,10$. από την οποία προέκυψαν σχετικοί κίνδυνοι (Hazard ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Οι αλληλεπιδράσεις των μεταβλητών με το χρόνο χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να ελεγχθούν οι θεωρητικές προϋποθέσεις του μοντέλου. Για την απεικόνιση της αθροιστικής πιθανότητας επιβίωσης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kaplan-Meier. Με την χρήση life tables υπολογίστηκαν οι αθροιστικοί ρυθμοί επιβίωσης για συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Για τη προβλεπτική ικανότητα των δεικτών PESI, s PESI και GENOVA υπολογίστηκαν οι επιφάνειες κάτω από την καμπύλη με δυο διαφορετικούς τρόπους (AUC_g , AUC_i) [49,50]. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 19.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα αποτελείται από 53 ασθενείς. Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών.

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

		N	%
Φύλο	Άντρες	28	52,8
	Γυναίκες	25	47,2
Ηλικία	20-30	4	7,5
	30-40	3	5,7
	40-50	3	5,7
	50-60	7	13,2
	60-70	9	17,0
	70-80	12	22,6
	80-90	15	28,3
Κάπνισμα	Όχι	27	50,9
	Ναι	13	24,5
	Πρώην	13	24,5

Το 52,8% των ασθενών ήταν άντρες ενώ το 47,2% γυναίκες. Επίσης, το 28,3% ήταν 80-90 ετών και το 22,6% ήταν 70-80 ετών, ενώ 13,2% ήταν 50-60 ετών. Οι ηλικιακές ομάδες 20-30, 30-40 και 40-50 ήταν 7,5%, 5,7% και 5,7% αντίστοιχα. Σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς (50,9%) δεν ήταν καπνιστές ενώ σε ποσοστό 24,5% ήταν πρώην καπνιστές, ενώ καπνιστές ήταν σε ποσοστό 24,5%. Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η εποχή που εισήχθησαν στο νοσοκομείο οι ασθενείς

ΕΠΟΧΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

Εποχή	N	%
Άνοιξη	13	24,5
Καλοκαίρι	12	22,6
Φθινόπωρο	7	13,2
Χειμώνας	21	39,6

Το 39,6% των ασθενών εισήχθησαν χειμώνα στο νοσοκομείο και το 24,5% άνοιξη ενώ το φθινόπωρο το ποσοστό των ασθενών που νόσησαν ήταν το μικρότερο με ποσοστό 13,2% και το καλοκαίρι 22,6%. Βάσει του τεστ ομοιογένειας υπήρχε μια τάση να είναι πιο συχνά τα περιστατικά το χειμώνα ($p=0,055$).

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η αιτία και η συνοσηρότητα των ασθενών

ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ

	N	%
Χ/Ο 6 ΜΗΝΟΥ	10	18,9
Α.Ε	6	11,3
ΣΝ	8	15,1
ΑΥ	14	26,4
Ca	7	13,2
Κλινοστατισμός	9	17,0
ΑΝΤΙΣΥΛ	1	1,9
Λεχοϊδα	3	5,7

Το 18,9% των ασθενών είχε κάνει χειρουργείο σε χρονικό διάστημα 6 μηνών πριν από την εμφάνιση τη ΠΕ. Επίσης το 26,4% έπασχε από αρτηριακή υπέρταση, το 15,1% από στεφανιαία νόσο και το 13,2% είχε καρκίνο ενώ παρατεταμένη ακινησία για τουλάχιστον ένα μήνα υπήρξε στο 17,0% των περιπτώσεων. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν σε ποσοστό 11,3%. Χρήση αντισυλληπτικών ουσιών είχε χρησιμοποιήσει το 1,9% του δείγματος. Τέλος από το σύνολο των ασθενών το 5,7% ήταν λεχοϊδες.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι δείκτες βαρύτητας των ασθενών κατά την εισαγωγή τους.

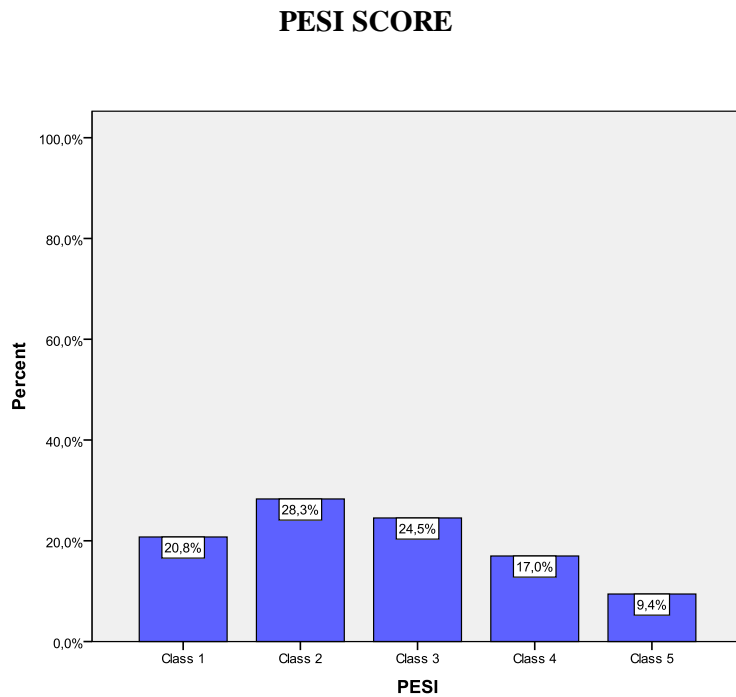
ΔΕΙΚΤΕΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

		N	%
PESI	Class 1	11	20,8
	Class 2	15	28,3
	Class 3	13	24,5
	Class 4	9	17,0
	Class 5	5	9,4
s PESI	Low risk	8	15,1
	High risk	45	84,9
wells	Χαμηλή Κ.Π	10	18,9
	Μέτρια Κ.Π	34	64,2
	Υψηλή Κ.Π	9	17,0
Geneva	Χαμηλή	5	9,4
	Μέτρια	36	67,9
	Υψηλή	12	22,6
WELLS	Μικρή ΕΦΘ	29	54,7
	Μέτρια ΕΦΘ	24	45,3
	Υψηλή ΕΦΘ	0	0,0
Wicki	Χαμηλού	9	17,0
	Μέτριου	30	56,6
	Υψηλού	14	26,4
CCI, μέση τιμή (SD)		5,0 (2,6)	

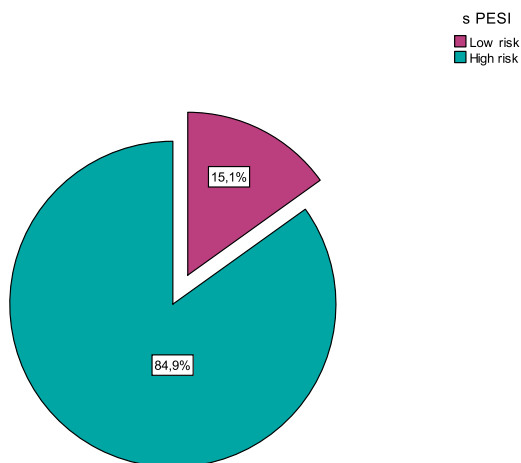
Το 28,3% των ασθενών ήταν σταδίου II, βάσει του δείκτη PESI και το 24,5% ήταν σταδίου III, σταδίου IV και V ήταν το 17,0% και το 9,4% αντίστοιχα. Επίσης, το 84,9% των ασθενών ήταν υψηλού κινδύνου βάσει του δείκτη s PESI, ενώ χαμηλού κινδύνου ήταν το 15,1%.

Η πλειονότητα των ασθενών ήταν μέτριας ΚΠ (64,2%) σύμφωνα με τον κλινικό δείκτη WELLS, ενώ υψηλής ΚΠ ήταν το 17,0% και χαμηλής το 18,9%. Το 54,7% ήταν μικρής ΕΦΘ βάσει του δείκτη WELLS, ενώ μέτριας ΕΦΘ και υψηλής ΕΦΘ ήταν το 45,3% και 0,0 αντίστοιχα. Μέτρια ήταν η κατάσταση του 67,9% των ασθενών βάσει του δείκτη Geneva, ενώ χαμηλή και υψηλή 9,4% και 22,6% αντίστοιχα. Όμοια, το 56,6% των ασθενών ήταν μέτριου Wicki, ενώ χαμηλού ήταν 17,0% και υψηλού 26,4%. Η μέση τιμή του δείκτη CCI ήταν 5,0 μονάδες (SD=2,6 μονάδες).

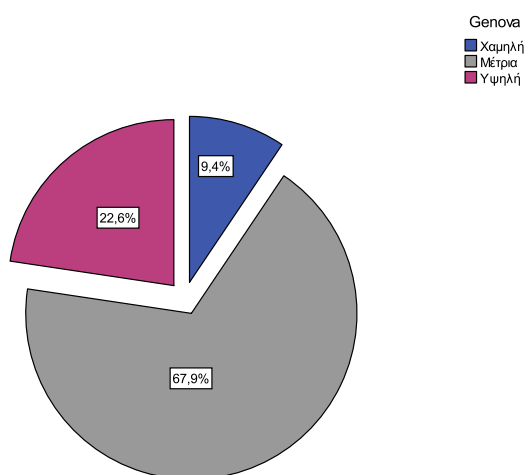
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ταξινόμηση των ασθενών βάσει του δείκτη PESI.



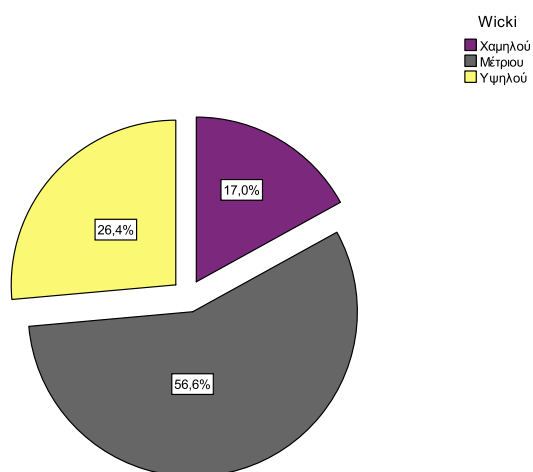
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ταξινόμηση των ασθενών βάσει του δείκτη s PESI.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ταξινόμηση των ασθενών βάσει του δείκτη Geneva.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ταξινόμηση των ασθενών βάσει του δείκτη Wicki.



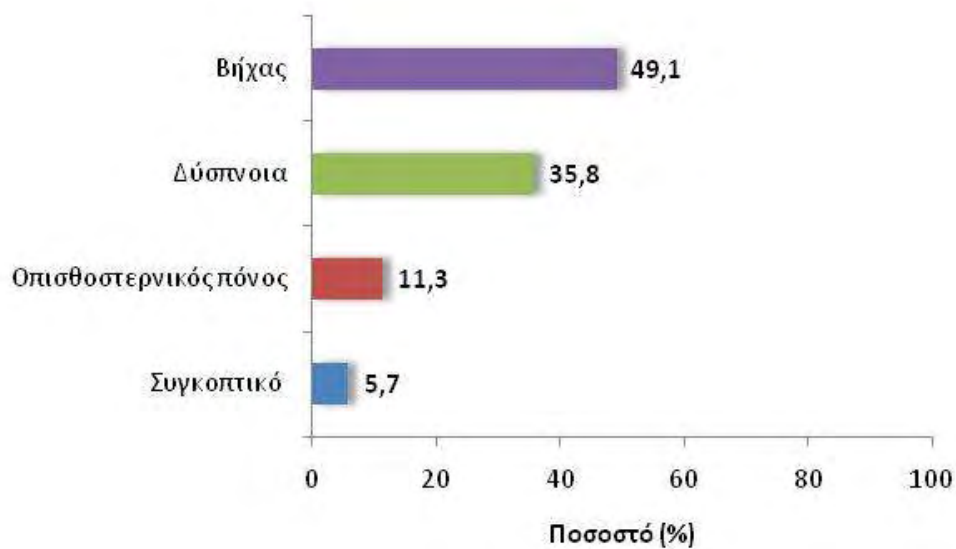
Στον παρακάτω πίνακα δίνονται τα συμπτώματα των ασθενών.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

		N	%
Οπισθοστερνικός πόνος	Όχι	47	88,7
	Ναι	6	11,3
Βήχας	Όχι	27	50,9
	Ναι	26	49,1
Δύσπνοια	Όχι	34	64,2
	Ναι	19	35,8
Συγκοπτικό επεισόδιο	Όχι	50	94,3
	Ναι	3	5,7

Το 11,3% των ασθενών είχε οπισθοστερνικό πόνο. Το 49,1% βήχα, το 35,8% δύσπνοια και το 5,7% συγκοπτικό επεισόδιο.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα συμπτώματα των ασθενών, με φθίνουσα σειρά.



Στον παρακάτω πίνακα δίνονται τα σημεία των ασθενών.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

		N	%
Ταχυκαρδία > 100	Όχι	26	49,1
	Ναι	27	50,9
Ταχυπνοια>20	Όχι	26	49,1
	Ναι	27	50,9

Ίδιο ποσοστό ασθενών (50,9%) είχε ταχυκαρδία και ταχύπνοια.

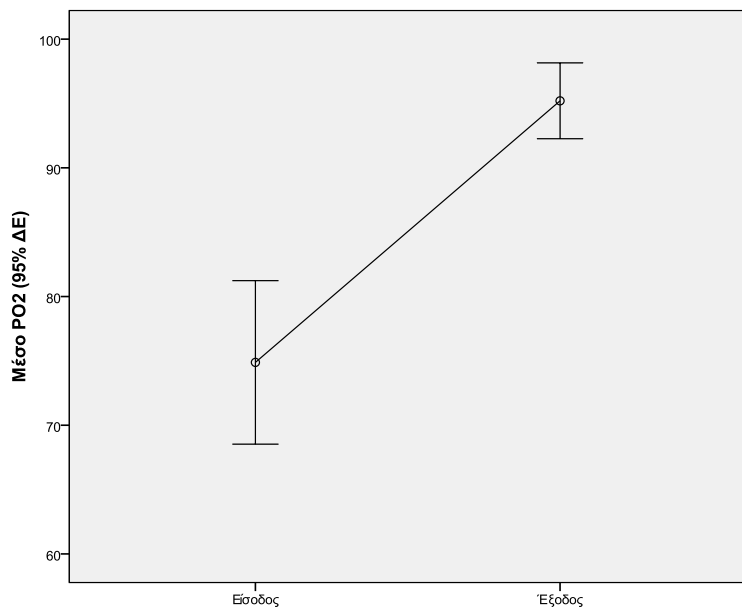
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα αέρια αίματος των ασθενών όπως μετρήθηκαν στην είσοδο και μετά από 3 μήνες.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΕΡΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

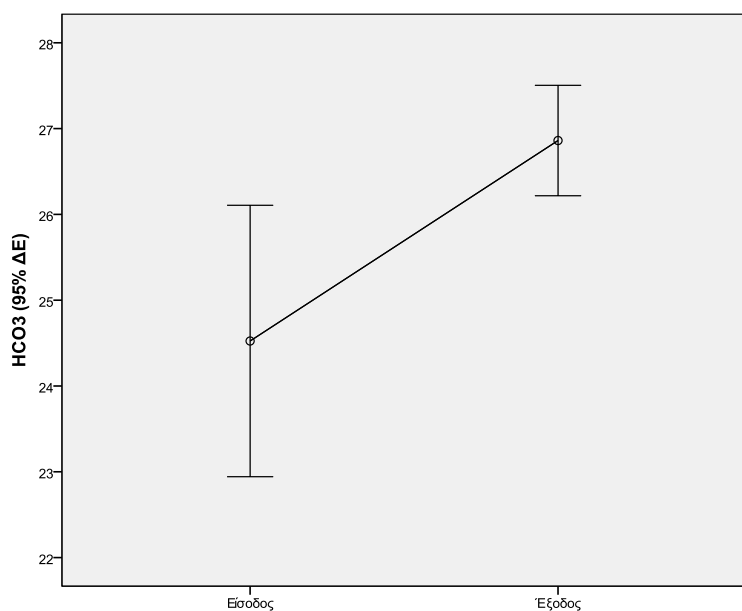
	Είσοδος		3 Μήνες μετά		Μεταβολή		P Paired t-test
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
ph	7,44	0,04	7,43	0,03	-0,01	0,04	0,206
Po ₂	74,88	18,20	95,21	8,44	20,32	19,49	<0,001
Pco ₂	36,82	7,52	38,41	3,44	1,59	7,56	0,228
HCO ₃	24,52	4,46	26,86	1,82	2,34	4,11	0,003
Sato ₂	93,67	4,85	97,38	1,91	3,71	4,90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

Υπήρξε σημαντική αύξηση (3 μήνες μετά) στις τιμές των PO₂, HCO₃ και SatO₂ των ασθενών. Αντίθετα, υπήρξε σημαντική μείωση στις τιμές της Lac. Στα υπόλοιπα στοιχεία του πίνακα δεν υπήρξαν σημαντικές μεταβολές μεταξύ των δύο μετρήσεων. Συγκεκριμένα η μεταβολή της μέσης τιμής του PO₂ ήταν 20,32 (p < 0,001) στατιστικά σημαντική μεταβολή, το ίδιο και η μεταβολή της τιμής των HCO₃ ήταν 2,34 (p =0,003) επίσης στατιστικά σημαντική μεταβολή, τέλος η μεταβολή της μέσης τιμής των γαλακτικών ήταν -0,77 με (p <0,001) τιμή με στατιστική σημαντικότητα.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του PO₂ των ασθενών κατά την είσοδο και 3 μήνες μετά.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του HCO₃ των ασθενών κατά την είσοδο και 3 μήνες μετά.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία από τις βιοχημικές εξετάσεις των ασθενών όπως μετρήθηκαν κατά την είσοδο τους, και 3 μήνες μετά.

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΕΙΣΟΔΟΥ κ 3μ. ΜΕΤΑ

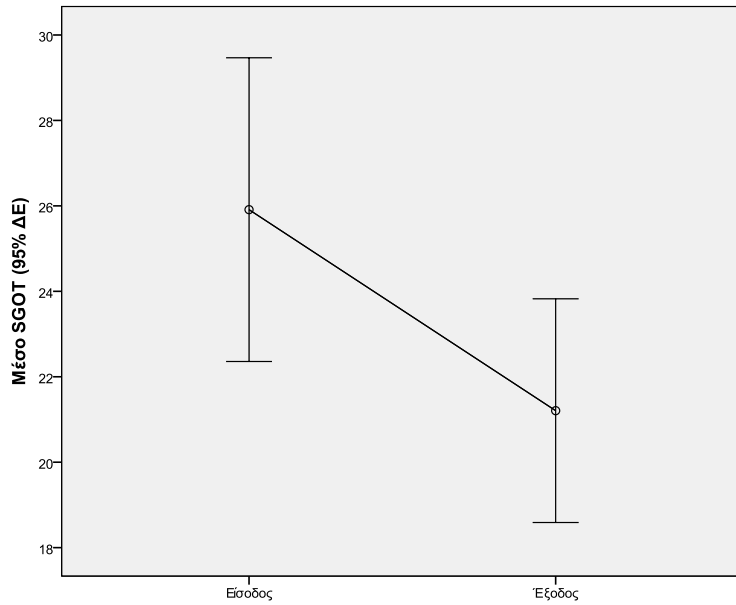
	Είσοδος		3 Μήνες μετά		Μεταβολή		P Paired t-test
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
Κρεατινίνη	0,88	0,21	0,88	0,16	0,00	0,15	0,944
Ουρία	34,33	14,69	38,68	12,31	4,35	14,33	0,086
SGOT	25,91	10,19	21,21	7,50	-4,71	11,37	0,022
SGPT	22,82	15,93	19,94	13,51	-2,88	16,29	0,310
ALP	85,39	36,38	80,79	25,26	-4,61	27,19	0,338
Ggt	48,79	50,45	32,21	24,46	-16,58	43,91	0,038
LDH	228,09	92,75	171,12	53,05	-56,97	94,27	0,002
Glu	135,53	48,26	110,62	32,41	-24,91	50,32	0,007
CPK	95,93	92,51	75,20	38,13	-20,73	81,14	0,180
Bil direct	0,59	0,44	0,28	0,26	-0,31	0,27	0,009
Na	139,31	3,18	140,31	2,74	1,00	3,99	0,166
protein	6,91	0,71	7,33	0,52	0,42	0,73	0,003
K	4,33	0,53	4,24	0,34	-0,09	0,52	0,343
Albumin	3,70	0,89	3,84	0,64	0,13	0,91	0,420
CRP	6,98	8,89	1,08	1,48	-5,90	8,56	0,001

Υπήρξε σημαντική μείωση (3 μήνες μετά) στις τιμές των SGOT, Ggt, LDH, Glu, Bil direct και CRP των ασθενών. Αντίθετα, υπήρξε σημαντική αύξηση στις τιμές της protein. Στα υπόλοιπα στοιχεία του πίνακα δεν υπήρξαν σημαντικές μεταβολές μεταξύ των δύο μετρήσεων. Συγκεκριμένα η μεταβολή της μέσης τιμής του SGOT ήταν -4,71 ($p=0,022$) τιμή στατιστικά σημαντική, το ίδιο και η μεταβολή της μέσης τιμής της GGT ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,038$).

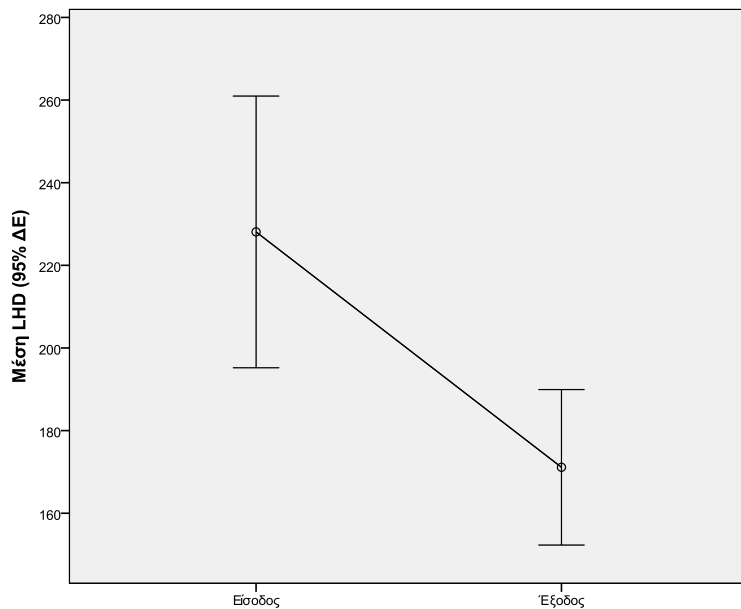
Η μείωση της LDH παρουσίασε στατιστική σημαντικότητα με ($p=0,002$) καθώς οι μεταβολές της μέσης τιμής του σακχάρου, της άμεσης χολερυθρίνης και της CRP παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση με $p=0,007$, $p=0,009$ και $p=0,001$ αντίστοιχα.

Αντίθετα η μεταβολή της μέσης τιμής των πρωτεϊνών κατά της έξοδο ήταν 0,42 με $p=0,003$ στατιστικά σημαντική αύξηση.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του SGOT των ασθενών κατά την είσοδο και 3 μήνες μετά.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές της LHD των ασθενών κατά την είσοδο και 3 μήνες μετά.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία από τις γενικές εξετάσεις των ασθενών όπως μετρήθηκαν κατά την είσοδο και 3 μήνες μετά.

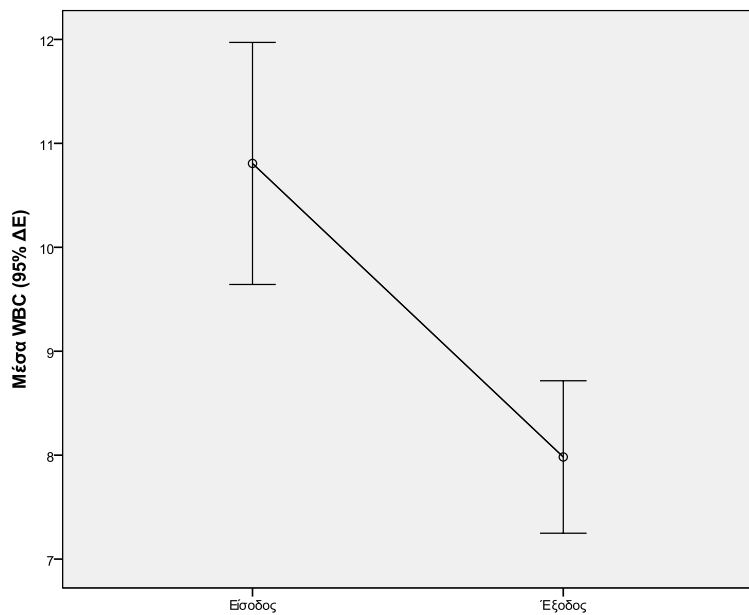
ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΕΙΣΟΔΟΥ Κ 3μ. ΜΕΤΑ

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

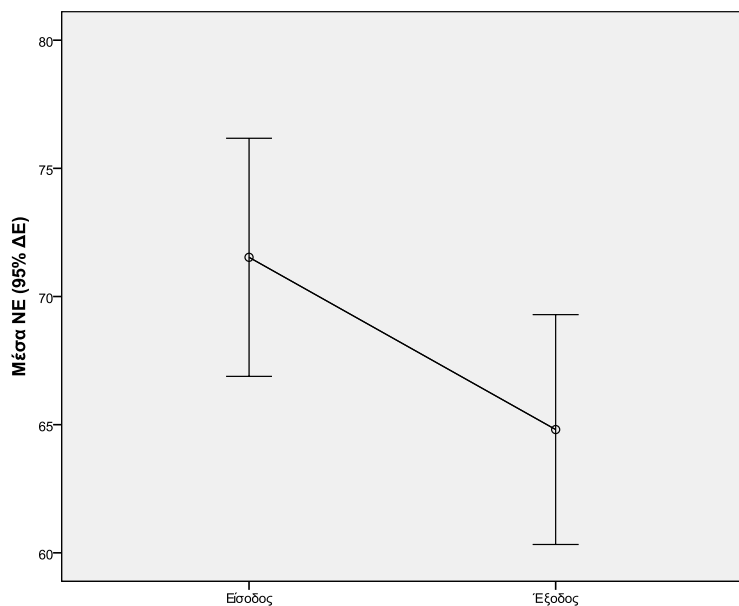
Υπήρξε σημαντική μείωση (3 μήνες μετά) στις τιμές των WBC και NE των ασθενών. Αντίθετα, υπήρξε σημαντική αύξηση στις τιμές του LY. Στα υπόλοιπα στοιχεία του πίνακα δεν υπήρξαν σημαντικές μεταβολές μεταξύ των δύο μετρήσεων.

Συγκεκριμένα η μεταβολή της μέσης τιμής των λευκοκυττάρων ήταν -2,82 (<0,001) στατιστικά σημαντική διαφορά, ομοίως η μεταβολή της μέσης τιμής των ουδετερόφιλων ήταν -6,72 (0,014) στατιστικά σημαντική, ενώ και η μεταβολή της μέσης τιμής των ουδετερόφιλων ήταν 8,83 (<0,001) με στατιστικά σημαντική αύξηση.

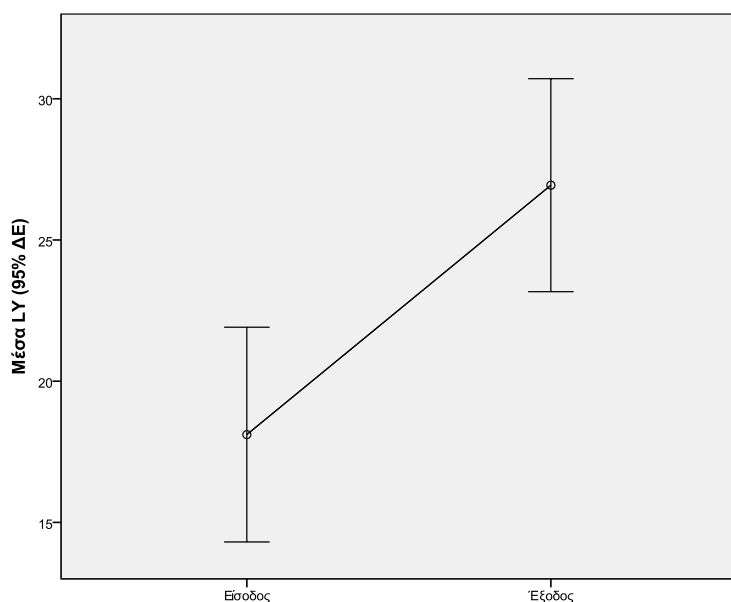
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές των WBC των ασθενών κατά την είσοδο και 3 μήνες μετά.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές των NE των ασθενών κατά την είσοδο και 3 μήνες μετά.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές των LY των ασθενών κατά την είσοδο και 3 μήνες μετά.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στην πήξη των ασθενών καθώς και οι τιμές του D-Di όπως μετρήθηκαν κατά την είσοδο και 3 μήνες μετά

D-dimers ΕΙΣΟΔΟΥ ΚΑΙ 3 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ

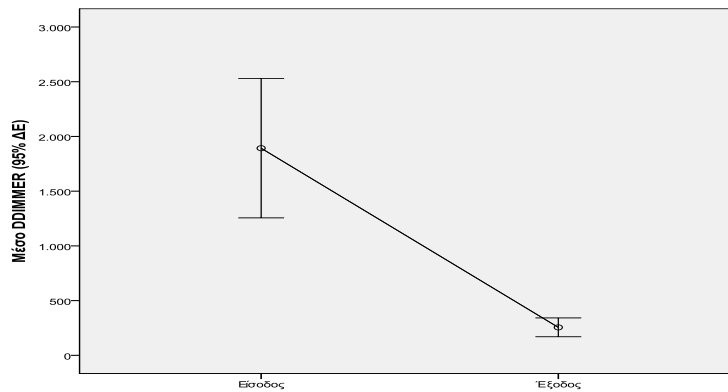
	Είσοδος		3 Μήνες μετά		Μεταβολή		P Paired t-test
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
PT	13,24	3,14	13,89	3,09	0,65	4,39	0,395
PTT	28,92	5,99	31,45	6,70	2,53	6,84	0,039
INP	1,15	0,28	1,25	0,34	0,10	0,42	0,195
FIB	374,69	136,59	343,23	97,35	-31,46	131,20	0,404
D-dimers	1892,35	1825,16	255,38	246,06	-1636,97	1813,48	<0,001*

*Wicoxon test

Υπήρξε σημαντική αύξηση στις τιμές του PPT και σημαντική μείωση των τιμών των D-dimers. Συγκεκριμένα η μεταβολή της μέσης τιμής του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής Θρομβοπλαστίνης (APPT) ήταν 2,55 (p=0,039) τιμή στατιστικά σημαντική.

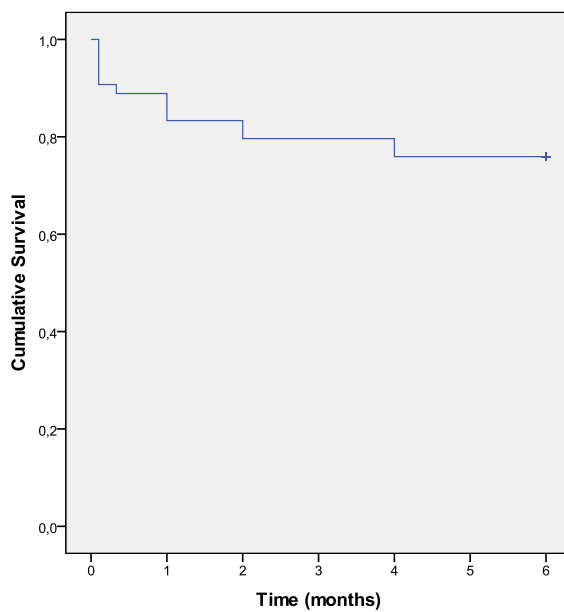
Επειδή η κατανομή των D dimers ήταν ασύμμετρη έγινε Wilcoxon test όπου η μεταβολή της μέσης τιμής τους ήταν -1636,97 ($p < 0,001$) στατιστικά σημαντική.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές των D dimers των ασθενών κατά την είσοδο 3 μήνες μετά.



ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Το 24,1% των ασθενών (N=13) απεβίωσε. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 4,85 μήνες (SE=0,29 μήνες). Η καμπύλη της επιβίωσης με τη μέθοδο Kaplan-Meier δίνεται ακολούθως:



Life tables ανάλυση

Η αθροιστική πιθανότητα επιβίωσης στον 1 μήνα ήταν 88,9% (SE=4,3%), στους 2 μήνες ήταν 83,3% (SE=5,1%), στους 3 μήνες ήταν 79,6% (SE=5,5%) και στους 6 μήνες ήταν 75,9% (SE=5,8%).

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά θανάτου των ασθενών ανάλογα με τους δείκτες βαρύτητας τους.

ΠΟΣΟΣΤΑ ΘΑΝΑΤΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

		Θάνατος			
		Όχι		Ναι	
		N	%	N	%
PESI	Class 1	11	100,0	0	0,0
	Class 2	12	80,0	3	20,0
	Class 3	11	84,6	2	15,4
	Class 4	4	44,4	5	55,6
	Class 5	3	60,0	2	40,0
s PESI	Low risk	8	100,0	0	0,0
	High risk	33	73,3	12	26,7
wells	Χαμηλή Κ.Π	9	90,0	1	10,0
	Μέτρια Κ.Π	28	82,4	6	17,6
	Υψηλή Κ.Π	4	44,4	5	55,6
Geneva	Χαμηλή	5	100,0	0	0,0
	Μέτρια	29	80,6	7	19,4
	Υψηλή	7	58,3	5	41,7
WELLS	Μικρή ΕΦΘ	24	82,8	5	17,2
	Μέτρια ΕΦΘ	17	70,8	7	29,2
Wicki	Χαμηλού	7	77,8	2	22,2
	Μέτριου	27	90,0	3	10,0
	Υψηλού	7	50,0	7	50,0
CCI, μέση τιμή (SD)		4,22 (2,43)		7,38 (1,56)	

Το 55,6% των ασθενών με PESI 4 και το 40,0% των ασθενών με PESI 5 πέθαναν. Τα ποσοστά θανάτου με PESI 2 και PESI 3 ήταν 20,0% και 15,4% αντίστοιχα, ενώ δεν υπήρξε κανένας θάνατος από τους ασθενείς με PESI 1. Επίσης, το 26,7% των ασθενών υψηλού κινδύνου βάσει του s PESI απεβίωσε, ενώ οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου βάσει του s PESI επιβίωσαν όλοι. Ακόμα, το 55,6% των ασθενών με υψηλή ΚΠ και το 29,2% εκείνων με μέτρια ΕΦΘ του δείκτη Wells πέθαναν. Οι ασθενείς με μέτρια και χαμηλή ΚΠ του δείκτη Wells πέθαναν σε ποσοστό 17,6% και 10,0% αντίστοιχα.

Επιπροσθέτως, το 41,7% των ασθενών υψηλού κινδύνου βάσει του δείκτη Geneve και το 50,0% των ασθενών υψηλού επιπέδου βάσει του δείκτη Wicki πέθαναν. Οι ασθενείς μετρίου κινδύνου

βάσει του δείκτη Geneva απεβίωσαν σε ποσοστό 19,4%, ενώ αυτοί που ήταν χαμηλού κινδύνου επιβίωσαν όλοι. Αντίστοιχα οι ασθενείς μετρίου κινδύνου βάσει του δείκτη Wicki πέθαναν σε ποσοστό 10,0%, ενώ αυτοί που ήταν χαμηλού κινδύνου απεβίωσαν σε ποσοστό 22.2%. Ο μέσος δείκτης CCT για τους ασθενείς που πέθαναν ήταν 7,38 μονάδες (SD=1,56 μονάδες) και για τους ασθενείς που δεν πέθαναν ήταν 4,22 μονάδες (SD=1,56 μονάδες). Τα ποσοστά θανάτου διέφεραν σημαντικά ανάλογα με τους δείκτες PESI (p=0,039), wells (p=0,031) και Wicki (p=0,012). Επίσης, ο δείκτης CCT διέφερε σημαντικά μεταξύ εκείνων που είχαν πεθάνει και εκείνων που δεν είχαν πεθάνει (p<0,001).

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα των μονομεταβλητών μοντέλων Cox έχοντας σαν ανεξάρτητες μεταβλητές τους δείκτες βαρύτητας της νόσου των ασθενών.

ΜΟΝΟΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΩΝ Cox ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

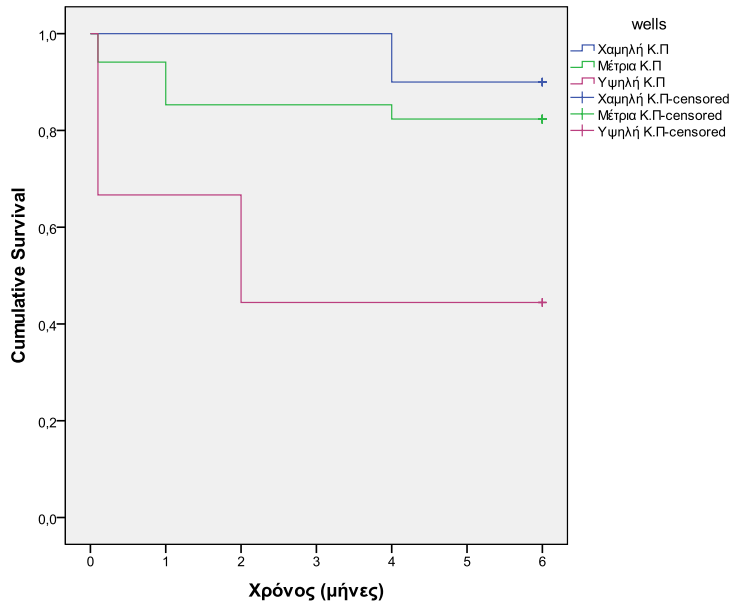
		HR (95% ΔΕ)‡	P
PESI		1,77 (1,12 - 2,8)	0,014
s PESI	Low risk	1,00 ⁺	
	High risk	26,59 (0,04 - 19603,63)	0,330
wells	Υψηλή Κ.Π	1,00	
	Χαμηλή Κ.Π	0,13 (0,02 - 1,14)	0,066
	Μέτρια Κ.Π	0,25 (0,08 - 0,83)	0,024
Geneva	Χαμηλή/ μέτρια	1,00	
	Υψηλή	2,84 (0,9 - 8,98)	0,075
WELLS	Μικρή ΕΦΘ	1,00	
	Μέτρια ΕΦΘ	1,86 (0,59 - 5,88)	0,288
Wicki	Υψηλού	1,00	
	Χαμηλού	0,36 (0,07 - 1,75)	0,206
	Μέτριου	0,15 (0,04 - 0,6)	0,007
Wicki	Χαμηλού/ Μέτριου	1,00	
	Υψηλού	4,98 (1,57 - 15,8)	0,006
CCI		1,41 (1,18 - 1,68)	<0,001

‡Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) ⁺υποδηλώνει κατηγορία αναφοράς

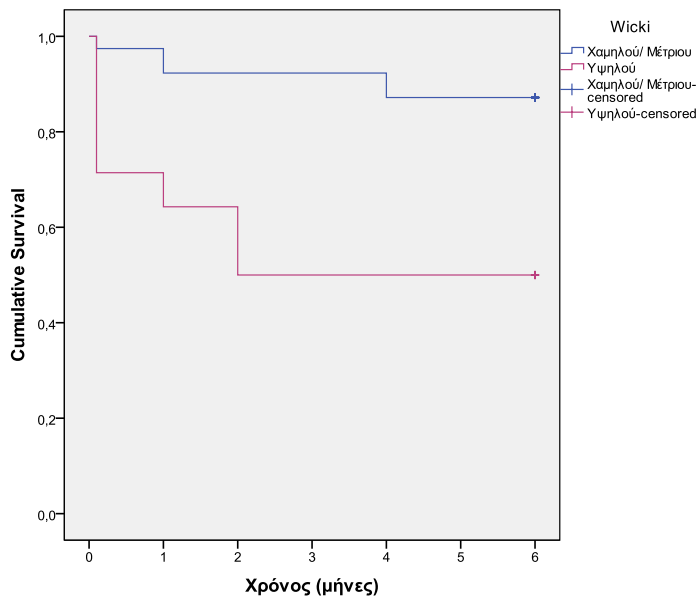
Οι δείκτες PESI, Wells, Wicki και CCI βρέθηκαν να σχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών. Συγκεκριμένα, όσο υψηλότερης τάξης ήταν οι ασθενείς βάσει του δείκτη PESI, τόσο αυξανόταν ο κίνδυνός τους. Επίσης, οι ασθενείς με μέτρια ΚΠ βάσει του δείκτη Wells είχαν κατά 75% μικρότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με υψηλή ΚΠ. Ακόμα, οι ασθενείς μέτριου

Wicki είχαν κατά 85% μικρότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς υψηλού Wicki. Όμοια, οι ασθενείς υψηλού Wicki είχαν 4,98 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς χαμηλού/μέτριου Wicki. Επίσης, όσο αυξάνεται ο δείκτης CCI των ασθενών τόσο αυξάνεται και ο κίνδυνός τους.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι καμπύλες επιβίωσης ανάλογα με το δείκτη Wells.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι καμπύλες επιβίωσης ανάλογα με το δείκτη Wicki.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα των μονομεταβλητών μοντέλων Cox έχοντας σαν ανεξάρτητες μεταβλητές στοιχεία που αφορούν στη συνοσηρότητα των ασθενών και στις καπνιστικές τους συνήθειες.

ΜΟΝΟΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΩΝ Cox ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

		HR (95% ΔΕ)‡	P
ΣΝ	Όχι	1,00 [†]	
	Ναί	1,1 (0,24 - 5,03)	0,901
ΑΕ	Όχι	1,00	
	Ναί	1,52 (0,33 - 6,94)	0,589
ΑΥ	Όχι	1,00	
	Ναί	0,53 (0,12 - 2,44)	0,418
Ca	Όχι	1,00	
	Ναί	2,44 (0,66 - 9,05)	0,181
ΚΛΙΝΟΣΤΑΤΙΣΜΟΣ	Όχι	1,00	
	Ναί	1,73 (0,47 - 6,4)	0,411
Καπνισμα	Όχι	1,00	
	Ναί	2,08 (0,6 - 7,18)	0,247
	Πρώην	0,82 (0,16 - 4,22)	0,811

‡Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) [†] υποδηλώνει κατηγορία αναφοράς

Τα συνοδά νοσήματα και οι καπνιστικές συνήθειες των ασθενών δεν βρέθηκαν να σχετίζονται με την επιβίωση τους.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα των μονομεταβλητών μοντέλων Cox έχοντας σαν ανεξάρτητες μεταβλητές τα αέρια αίματος των ασθενών κατά την εισαγωγή τους.

ΜΟΝΟΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΩΝ Cox ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΑ ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

	HR (95% ΔΕ)‡	P
ph	1,07 (0,94 - 1,22)	0,279
Po2	0,97 (0,93 - 1,01)	0,095
Pco2	0,88 (0,80 - 0,97)	0,011
HCO₃	0,95 (0,83 - 1,08)	0,443
Sato2	0,94 (0,86 - 1,02)	0,121
Na	0,88 (0,73 - 1,06)	0,169
k	1,26 (0,69 - 2,29)	0,459
Lac	1,83 (0,57 - 5,93)	0,310
Hct	0,96 (0,87 - 1,07)	0,500

‡Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

Οι τιμές του PCO₂ των ασθενών κατά την εισαγωγή τους βρέθηκαν να σχετίζονται με την επιβίωσή τους. Όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές του τόσο μικρότερος ήταν ο κίνδυνος των ασθενών. Συγκεκριμένα, για μια μονάδα αύξησης του PCO₂, ο κίνδυνος μειώνεται κατά 12%.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα των μονομεταβλητών μοντέλων Cox έχοντας σαν ανεξάρτητες μεταβλητές τις εργαστηριακές μετρήσεις των ασθενών κατά την εισαγωγή τους.

**MONOMETABΛΗΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΩΝ Cox ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΑ ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ
ΣΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

	HR (95% ΔΕ)‡	P
Κρεατινίνη	0,29 (0,01 - 10,46)	0,498
Ουρία (για αύξηση 10 μονάδων)	1,33 (1,11 - 1,60)	0,002
SGOT (για αύξηση 10 μονάδων)	1,59 (1,02 - 2,50)	0,042
SGPT (για αύξηση 10 μονάδων)	1,18 (0,89 - 1,56)	0,257
ALP (για αύξηση 10 μονάδων)	1,09 (0,99 - 1,20)	0,084
Γgt (για αύξηση 10 μονάδων)	1,08 (0,99 - 1,17)	0,098
LDH (για αύξηση 10 μονάδων)	1,03 (0,96 - 1,10)	0,435
Glu (για αύξηση 10 μονάδων)	1,10 (1,01 - 1,20)	0,050
CPK (για αύξηση 100 μονάδων)	1,20 (0,84 - 1,72)	0,319
Bil direct	2,05 (0,74 - 5,64)	0,165
Na	0,88 (0,73 - 1,04)	0,139
protein	0,54 (0,24 - 1,19)	0,127
K	1,18 (0,36 - 3,88)	0,788
Albumin	0,44 (0,18 - 1,08)	0,074
CRP	1,04 (0,99 - 1,1)	0,136

‡Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

Οι τιμές της ουρίας, του SGOT και της γλυκόζης των ασθενών κατά την εισαγωγή τους βρέθηκαν να σχετίζονται με την επιβίωσή τους. Συγκεκριμένα, όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές των συγκεκριμένων τόσο μεγαλύτερος ήταν ο κίνδυνος των ασθενών. Η τιμή της SGOT παρουσίασε HR = 1,59 με (p= 0,042) στατιστικά σημαντική τιμή, ενώ τιμή της ουρίας είχε HR = 1,33 με (p= 0,002) επίσης στατιστικά σημαντική μεταβολή. Αντίστοιχα η τιμή της γλυκόζης είχε HR = 1,10 με (p= 0,050) στατιστικά σημαντική αύξηση.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα των μονομεταβλητών μοντέλων Cox έχοντας σαν ανεξάρτητες μεταβλητές τις μετρήσεις των ασθενών από τις γενικές εξετάσεις που έκαναν κατά την εισαγωγή τους.

ΜΟΝΟΜΕΤΑΒΛΗΤΑ ΜΟΝΤΕΛΑ Cox ΓΕΝΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

	HR (95% ΔΕ)‡	P
WBC	1,22 (1,06 - 1,41)	0,006
NE	1,1 (1,02 - 1,18)	0,009
LY	0,94 (0,87 - 1,02)	0,157
HCT	0,98 (0,87 - 1,1)	0,704
HGB	0,92 (0,64 - 1,31)	0,631
MCV	1,04 (0,96 - 1,14)	0,317
MCH	1,11 (0,89 - 1,38)	0,359
MCHC	1,67 (0,69 - 4,04)	0,256
PLT (για αύξηση 100 μονάδων)	0,72 (0,40 - 1,31)	0,285

‡Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

Οι τιμές των WBC και NE των ασθενών κατά την εισαγωγή τους βρέθηκαν να σχετίζονται με την επιβίωσή τους. Συγκεκριμένα, όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές των συγκεκριμένων τόσο μεγαλύτερος ήταν ο κίνδυνος των ασθενών.

Συγκεκριμένα οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων (WRC) παρουσίασαν HR=1,22 με p = 0,006 στατιστικά σημαντικά μεταβολή, ενώ οι τιμές των ουδετερόφιλων (NE) παρουσίασα HR=1,10 με p = 0,009 στατιστικά σημαντικά μεταβολή επίσης.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα των μονομεταβλητών μοντέλων Cox έχοντας σαν ανεξάρτητες μεταβλητές τις μετρήσεις των ασθενών από τις εξετάσεις για την πήξη που έκαναν κατά την εισαγωγή τους καθώς και τις τιμές των D dimers κατά την εισαγωγή.

**MONOMETABΛΗΤΑ ΜΟΝΤΕΝΑ Cox ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΠΗΞΗ ΑΙΜΑΤΟΣ
ΚΑΙ D dimers ΣΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

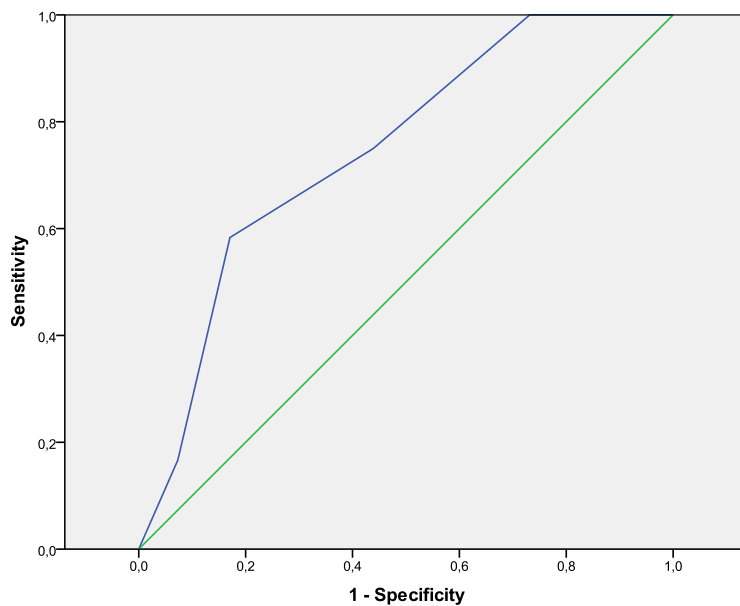
	HR (95% ΔΕ)‡	P
PT	1,12 (0,99 - 1,28)	0,074
PTT	0,94 (0,83 - 1,08)	0,382
INP	2,80 (0,51 - 15,46)	0,239
FIB	1,00 (0,99 - 1,01)	0,921
D dimers (για αύξηση 100 μονάδων)	1,02 (0,99 - 1,04)	0,141

‡Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

Δεν βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την επιβίωση των ασθενών τα στοιχεία που αφορούσαν στην πήξη αλλά ούτε και οι τιμές των D dimers κατά την εισαγωγή.

ROC ANALYΣΗ

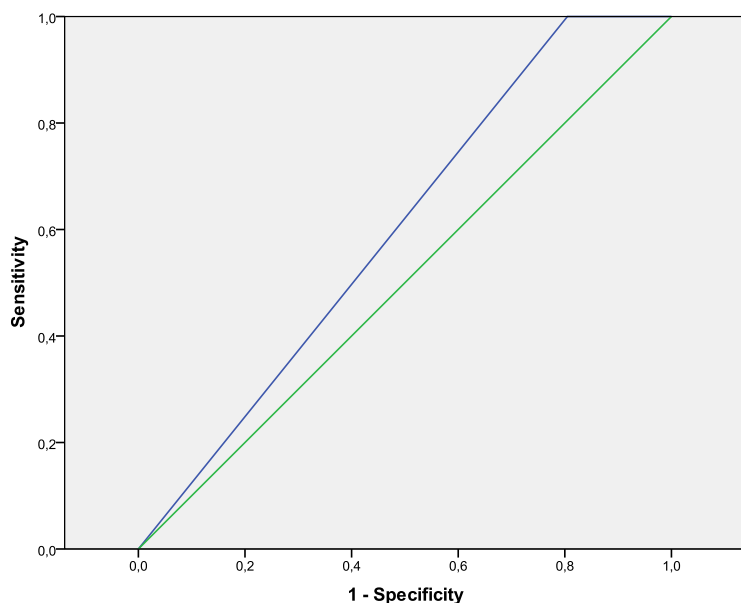
Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζεται η ROC καμπύλη για την πρόβλεψη της επιβίωσης από τον δείκτη PESI



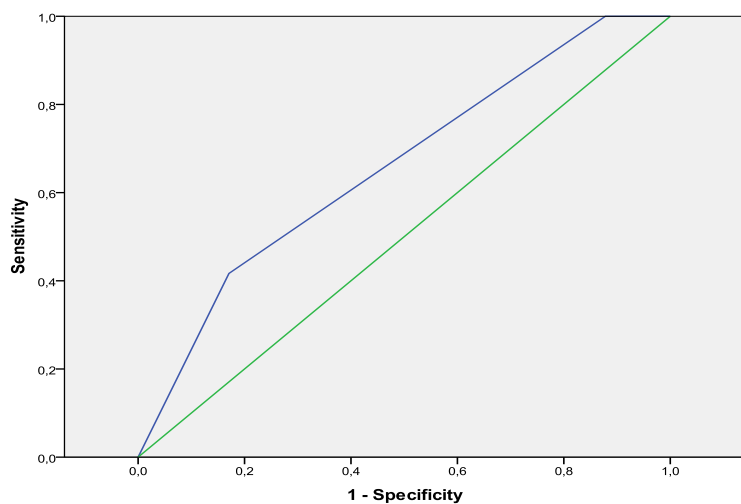
Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν ίση με 0,75 (95% ΔΕ: 0,60-0,90, $p=0,010$). Βρέθηκε ότι το βέλτιστο όριο του δείκτη PESI για την πρόβλεψη της επιβίωσης ήταν ίσο με >3 με ευαισθησία να είναι ίση με 58,3% και ειδικότητα ίση με 82,9%.

Οι δείκτες *s* PESI και Geneva δεν βρέθηκαν να έχουν σημαντική προβλεπτική ικανότητα για την επιβίωση των ασθενών καθώς οι επιφάνειες κάτω από την καμπύλη για τον δείκτη *s* PESI ήταν 0,60 (95% ΔΕ: 0,43-0,77, $p=0,308$) και για τον δείκτη Geneva ήταν 0,66 (95% ΔΕ: 0,48-0,83, $p=0,097$).

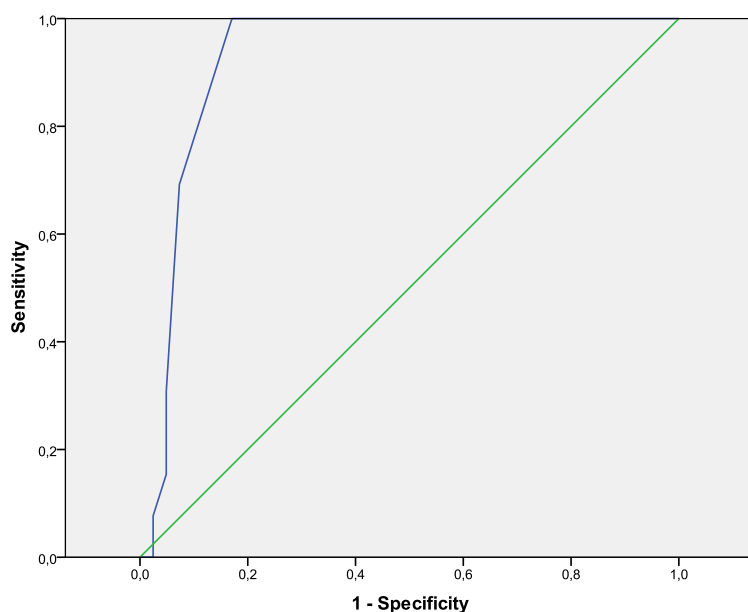
Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζεται η ROC καμπύλη για την πρόβλεψη της επιβίωσης από τον δείκτη s PESI.



Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζεται η ROC καμπύλη για την πρόβλεψη της επιβίωσης από τον δείκτη Geneva.



Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζεται η ROC καμπύλη για την πρόβλεψη της επιβίωσης από τον δείκτη CHARLSON (CCI).



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

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική Cox ανάλυση με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης, τα αποτελέσματα της οποίας δίνονται στον παρακάτω πίνακα.

ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ Cox ΑΝΑΛΥΣΗ

	HR (95%CI) ‡	P
PESI	2,32(1,22-4,41)	0,010
Urea	1,04(1,02-1,06)	0,002
WBC	1,17(1,03-1,39)	0,025

‡Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

Το PESI score, η ουρία (Urea) και τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC) βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την επιβίωση των ασθενών. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με αυξημένες τιμές PESI, ουρίας και WBC είχαν υψηλότερο κίνδυνο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συλλέχθηκαν στοιχεία από 53 ασθενείς με πνευμονική εμβολή. Κατά την εισαγωγή τους καταγράφηκαν δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά καθώς πραγματοποιήθηκε η εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας για ΠΕ σύμφωνα με τους κλινικούς κανόνες PESI score, s PESI score, κλιμακά Wells για ΕΒΦΘ, εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας Wells score, την αναθεωρημένη κλίμακα της Γενεύης και του κλινικού κανόνα Wicki et al.

Επιπλέον, μελετήθηκε η σημασία των συνοδών νοσηρών καταστάσεων με τον δείκτη συνοσηρότητας (δείκτης Charlson Comorbidity Index, CCI) με σκοπό την πρόβλεψη της θνησιμότητας. Επίσης υπήρξε εξάμηνη παρακολούθηση και καταγραφή της επιβίωσής τους. Για τη σύγκριση της προβλεπτικής ικανότητας των δεικτών χρησιμοποιήθηκε η ROC ανάλυση και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC=Area Under the Curve), καθώς και Cox ανάλυση επιβίωσης.

Το δείγμα αποτελείται από 28 άνδρες και 25 γυναίκες. Το 28,3% του δείγματος ήταν 80-90 ετών, το 22,6% 70-80 ετών, το 17% 60-70 ετών και το 32,1% κάτω των 60 ετών. Το 24,5% ήταν καπνιστές. Στο 11,3%, 15,1%, 26,4%, 13,2% και 17% συνυπήρχαν ΑΕ, ΣΝ, ΑΥ, Ca και κλινοστατισμός, αντιστοίχως. Το 20,8% των ασθενών ήταν τάξης 1 βάσει του δείκτη PESI, το 28,3% τάξης 2, το 24,5% τάξης 3, το 17% τάξης 4 και το 9,4% τάξης 5. Επίσης, το 84,9% των ασθενών ήταν υψηλού κινδύνου βάσει του δείκτη s PESI. Βάσει του δείκτη Geneva το 9,4% ήταν χαμηλής βαρύτητας, το 67,9 μέτριας και το 22,6% υψηλής. Το 24,1% των ασθενών απεβίωσε. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 4,85 μήνες (SE=0,29 μήνες). Οι δείκτης PESI και όχι ο s PESI ($p=0,330$) βρέθηκε να συσχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών. Συγκεκριμένα για αύξηση του PESI κατά μια τάξη ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 77% (HR=1,77, 95% CI: 1.12-2.80, $p=0,014$). Ο δείκτης Geneva δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα για την επιβίωση (HR=2,84, 95% CI: 0,90-8,98, $p=0,075$). Επίσης, η ROC ανάλυση έδειξε ότι οι δείκτες s PESI και Geneva δεν είχαν σημαντική προβλεπτική ικανότητα για την επιβίωση των ασθενών καθώς οι επιφάνειες κάτω από την καμπύλη για τον δείκτη s PESI ήταν 0,60 (95% ΔΕ: 0,43-0,77, $p=0,308$) και για τον δείκτη Geneva ήταν 0,66 (95% ΔΕ: 0,48-0,83, $p=0,097$). Για τον PESI η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν ίση με 0,75 (95% ΔΕ: 0,60-0,90, $p=0,010$). Βρέθηκε ότι το βέλτιστο όριο του δείκτη PESI για την πρόβλεψη της επιβίωσης ήταν ίσο με >3 με ευαισθησία να είναι ίση με 58,3% και ειδικότητα ίση με 82,9%.

Από το δείγμα των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη υπήρχε μια τάση να εμφανίζονται πιο συχνά τα περιστατικά το χειμώνα ($p=0,055$) κάτι που έχει επιβεβαιωθεί και από μελέτες όπου η συχνότητα εμφάνισης της νόσου ήταν αυξημένη τους χειμερινούς μήνες ($p=0,006$) [51].

Από τις 25 γυναίκες του δείγματος 3 γυναίκες ήταν λεχοίδες οι οποίες είχαν υποβληθεί σε καισαρική τομή. Η καισαρική τομή μπορεί να αποτελέσει επιβαρυντικό παράγοντα εκδήλωσης VTE και ΠΕ αν και μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν οι γυναίκες κατά την διάρκεια της κύησης [8].

Τα συμπτώματα και κλινικά σημεία που εκδήλωσαν οι ασθενείς ήταν κυρίως ο βήχας (49,1%), ενώ η ταχυκαρδία και η ταχύπνοια εκδηλώθηκε στο 50% του δείγματος. Παρόλα αυτά είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα συμπτώματα που εκδηλώνονται στη ΠΕ είναι μη ειδικά και μπορούν να εμφανιστούν και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις.

Στη μελέτη του Pollack et al τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΠΕ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών δεν διέφεραν σημαντικά από τα συμπτώματα που εμφάνιζαν ασθενείς με άλλες νοσογόνες καταστάσεις, παρέχοντας χαμηλή προγνωστική αξία. Συνεπώς ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να προσαρμόσει τη κλινική διάγνωση σε κάθε ένα ασθενή ξεχωριστά.

Στη κλινική πράξη έχει μεγάλη προγνωστική αξία η αξιολόγηση των συμπτωμάτων και η έγκαιρη σταδιοποίηση της βαρύτητας της ΠΕ [37].

Οι μεταβολές των αερίων αίματος που παρουσίασε το δείγμα της παρούσας μελέτης ήταν αποτέλεσμα των συμπτωμάτων και κλινικών σημείων που εκδήλωσαν οι ασθενείς. Η ταχύπνοια σε συνδυασμό με την υποκαπνία που εμφάνισαν συνέβαλε στην μείωση του PaCO_2 και πολλές φορές και του PaO_2 , αν και μεγάλο ποσοστό του δείγματος έχει στα αέρια αίματος φυσιολογικές τιμές του PaO_2 .

Από την σύγκριση των αερίων αίματος των ασθενών με την εισαγωγή τους στη κλινική και μετά από 3 μήνες, φάνηκε ότι υπήρξε σημαντική αύξηση στις τιμές των PO_2 και SatO_2 των ασθενών που ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Παρόλα αυτά όταν έγινε η Cox ανάλυση επιβίωσης οι τιμές του PO_2 δεν βρέθηκαν να σχετίζονται με την επιβίωση ($p=0,095$), σε αντίθεση με τις τιμές του PCO_2 των ασθενών κατά την εισαγωγή τους, που βρέθηκε να σχετίζονται με την επιβίωση τους. Συγκεκριμένα όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές του PCO_2 , τόσο μικρότερος ήταν ο κίνδυνος των ασθενών ($p=0,011$). Οι μεταβολές του O_2 και του CO_2 στα αέρια αίματος οφείλονται στη διαταραχή της λειτουργικής συμπεριφοράς της πνευμονικής κυκλοφορίας έχοντας άμεση επίδραση στην ανταλλαγή αερίων επηρεάζοντας την σχέση αερισμού αιμάτωσης με αποτέλεσμα την υποκαπνία και την υποξυγοναιμία [24].

Επιπλέον μια άλλη σημαντική μείωση που παρατηρήθηκε στα αέρια ήταν στις τιμές του γαλακτικού οξέος με $p < 0,001$. Η αύξηση του γαλακτικού οξέος στο πλάσμα αποτελεί προγνωστικό παράγοντα όσον αφορά τις βραχυπρόθεσμες επιπλοκές της ΠΕ, παρέχοντας έτσι σημαντικές πληροφορίες για τις στρατηγικές αντιμετώπισης της νόσου [52].

Θα πρέπει να τονιστεί πάντως ότι τα αέρια αίματος έχουν μικρή διαγνωστική αξία στη ΠΕ διότι θεωρείται μη ειδικός δείκτης. Σε αυτό το συμπέρασμα κατέλειξε και μια μελέτη του Rodger όπου αξιολογήθηκε η προγνωστική τους αξία των αερίων αίματος στη ΠΕ και διαπίστωσε ότι δεν μπορούν να αποτελέσουν διαγνωστικό κριτήριο στη ΠΕ [42].

Σημαντική πτώση παρατηρήθηκε επίσης στις τιμές των λευκοκυττάρων (WBC) και ουδετερόφιλων (NE) του δείγματος 3 μήνες μετά από την διάγνωση της ΠΕ.

Όταν έγινε η μονομεταβλητή ανάλυση επιβίωσης φάνηκε ότι οι τιμές των WBC και NE των ασθενών κατά την εισαγωγή τους βρέθηκαν να σχετίζονται με την επιβίωση τους, καθώς όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές τους τόσο μεγαλύτερος ήταν ο κίνδυνος των ασθενών με $p=0,006$ και $p=0,009$ αντίστοιχα. Επίσης στη πολυπαραγοντική Cox ανάλυση τα WBC βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την επιβίωση των ασθενών με $p=0,025$. Η αύξηση των WBC δικαιολογείται και μπορεί να προκληθεί από την ΠΕ όπως φαίνεται σε μία αναδρομική μελέτη όπου διερευνήθηκε η αιτία της λευκοκυττάρωσης σε 386 φακέλους ασθενών με διάγνωση οξείας ΠΕ.

Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι προκαλείται μια μέτρια αύξηση των WBC από την ίδια την νόσο χωρίς να συμμετέχουν άλλοι παράγοντες, ενώ σε μία άλλη μελέτη φαίνεται ότι η αύξηση των WBC σε ασθενείς με ΠΕ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη αυξημένης θνησιμότητας [53,54].

Από τις βιοχημικές εξετάσεις οι τιμές της ουρίας, του SGOT και της γλυκόζης των ασθενών κατά την εισαγωγή τους βρέθηκαν να σχετίζονται με την επιβίωσή τους. Όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές των συγκεκριμένων τόσο μεγαλύτερος ήταν ο κίνδυνος των ασθενών με $p=0,002$, $0,042$ και $0,050$ αντίστοιχα. Στη πολυπαραγοντική Cox ανάλυση η ουρία βρέθηκε να σχετίζεται ανεξάρτητα με την επιβίωση των ασθενών, ενώ από το δείγμα των ατόμων που είχε αυξημένη ουρία είχε υψηλότερο κίνδυνο με $p=0,002$.

Πάντως θα πρέπει να τονιστεί το γεγονός ότι οι γενικές και βιοχημικές εργαστηριακές εξετάσεις παρέχουν ευρήματα τα οποία είναι μη ειδικά και η συμβολή τους δεν αποτελεί ισχυρό κριτήριο για τη διάγνωση της ΠΕ.

Από τις μετρήσεις των D dimers του δείγματος φάνηκε ότι υπήρξε σημαντική μείωση των τιμών τους μετά τον τρίμηνο εργαστηριακό έλεγχο με $p < 0,001$. Από τη Cox ανάλυση επιβίωσης όμως φάνηκε ότι οι τιμές των D dimers δεν σχετίζονται σημαντικά με την επιβίωση των ασθενών κατά την εισαγωγή.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2014 ο προσδιορισμός των D-dimers δεν συστήνεται σε ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα διότι δεν μπορεί να αποκλείσει με ασφάλεια τη διάγνωση της ΠΕ [40]. Η παρουσία φυσιολογικής τιμής D dimers έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία και αποκλείουν την ΠΕ σε περιπτώσεις χαμηλής κλινικής υποψίας, ενώ σε μέτρια κλινική υποψία θα πρέπει γίνει ELISA test [44].

Οι δείκτες PESI, Wells, Wicki και CCI βρέθηκαν να σχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών, φάνηκε ότι όσο υψηλότερης τάξης ήταν οι ασθενείς βάσει του δείκτη PESI, τόσο αυξανόταν ο κίνδυνός τους.

Επίσης, οι ασθενείς με μέτρια κλινική πιθανότητα βάσει του δείκτη Wells είχαν κατά 75% μικρότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα. Οι ασθενείς μέτριου Wicki είχαν κατά 85% μικρότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς υψηλού Wicki.

Όμοια, οι ασθενείς υψηλού Wicki είχαν 4,98 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς χαμηλού/μέτριου Wicki, ενώ αύξηση του δείκτη CCI συνεπάγεται και αύξηση και του κινδύνου.

Ο κλινικοί κανόνες αναπτύχθηκαν λόγω της ιδιαιτερότητας της νόσου όσον αφορά τα μη ειδικά κλινικοεργαστηριακά ευρήματα και της διαφορικής διάγνωσης που πολλές φορές διχάζει τον κλινικό γιατρό να οδηγηθεί σε ασφαλή διάγνωση. Παρόλα αυτά η αξιολόγηση των συμπτωμάτων γίνεται με διαφορετική βαρύτητα σε κάθε δείκτη με αποτέλεσμα αυξημένης πιθανότητας απόκλισης. Ο κλινικός δείκτης Wells βασίζεται σε κλινικά ευρήματα που προκύπτουν από το ιστορικό του ασθενή, στη δομή του όμως περιέχονται και υποκειμενικά κριτήρια όπως η πιθανότητα διάγνωσης μιας άλλης νόσου εκτός από την ΠΕ, ενώ τα κριτήρια στη κλίμακα της Geneva βασίζονται αποκλειστικά στη κλινική εξέταση και το ιστορικό. Στη παρούσα μελέτη ο δείκτης Wells, βρέθηκε να σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με μέτρια κλινική πιθανότητα βάσει του δείκτη Wells είχαν κατά 75% μικρότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα.

Ο κλινικός δείκτης της Geneva δεν βρέθηκε να έχει σημαντική προβλεπτική ικανότητα για την επιβίωση των ασθενών καθώς η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη για τον δείκτη Geneva ήταν 0,66 (95% ΔΕ: 0,48-0,83, $p=0,097$). Σε μια μελέτη του Janneke et al έγινε σύγκριση του κλινικού δείκτη Wells και του Geneva ως προς τη διαγνωστική τους αξία και φάνηκε ότι ο κλινικός δείκτης Wells είχε μεγαλύτερη διαγνωστική ικανότητα με μικρότερα ποσοστά αποτυχίας, ενώ από διάφορες μελέτες συστήνεται να λαμβάνονται υπόψιν και οι τιμές των D dimers [55].

Η βελτίωση της διαγνωστικής τους αξίας των δύο αυτών δεικτών όταν συνδυάζονται με τις τιμές των D dimers έχει διαπιστωθεί σε μία πρόσφατη μελέτη του Douma. Στη μελέτη αυτή έγινε συσχέτιση των δύο αυτών κανόνων και φάνηκε ότι έχουν υψηλή ευαισθησία στον αποκλεισμό της ΠΕ όταν συνδιάζονται με τις τιμές των D dimers που κυμαίνονται σε φυσιολογικά επίπεδα, ενώ το ποσοστό της ευαισθησίας ήταν χαμηλότερο όταν δεν λαμβάνονταν υπόψιν οι τιμές των D dimers [54].

Ο δείκτης Wicki βρέθηκε επίσης να σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς μέτριου Wicki είχαν κατά 85% μικρότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς υψηλού Wicki. Όμοια, οι ασθενείς υψηλού Wicki είχαν 4,98 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς χαμηλού/μέτριου Wicki. Η συσχέτιση του κλινικού κανόνα Wicki με την επιβίωση οφείλεται στο γεγονός ότι στηρίζεται σε αντικειμενικά κριτήρια όπως είναι οι τιμές των αερίων αίματος και στη διάγνωση ακτινογραφίας θώρακα. Η ακτινογραφία θώρακα παρά το γεγονός ότι αποτελεί και αυτή μια μη ειδική εξέταση βοήθησε στην αξιολόγηση των διαφόρων ακτινολογικών ευρημάτων που παρουσίασαν οι ασθενείς της παρούσας μελέτης και κρίθηκαν χρήσιμα στη διάγνωση συνυπαρχόντων παθολογικών καταστάσεων.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ειδικά ακτινολογικά ευρήματα που χαρακτηρίζουν τη νόσο όπως τμηματική περιφερική ολιγαϊμία (το σημείο Westermark), σκίαση με βάση στον υπεζωκότα (Hampton hump) ή διάταση πνευμονικής αρτηρίας (Westermark's sign) δεν παρατηρήθηκαν στο σείγμα της μελέτης.

Ο δείκτης Charlson CCI ήταν ακόμα ένας δείκτης που βρέθηκε στη παρούσα μελέτη να σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών. Συγκεκριμένα, όσο αυξάνεται ο δείκτης CCI των ασθενών τόσο αυξάνεται και ο κίνδυνός τους. Για τους ασθενείς που πέθαναν ήταν 7,38 μονάδες (SD=1,56 μονάδες) και για τους ασθενείς που επιβίωσαν ήταν 4,22 μονάδες (SD=1,56 μονάδες), ενώ βρέθηκε ότι το βέλτιστο όριο του δείκτη CCI για την πρόβλεψη της επιβίωσης ήταν ίσο με $\geq 5,5$ με ευαισθησία να είναι ίση με 100% και ειδικότητα ίση με 82,9%. Ο Charlson index είναι ένας δείκτης συνοσηρότητας με υψηλή προγνωστική αξία στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

Σε μια πρόσφατη μελέτη του 2013 διερευνήθηκε η πρόγνωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με οξεία ΠΕ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι είχε υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην πρόβλεψη της θνησιμότητας των ασθενών με ΠΕ τόσο στην οξεία φάση της νόσου κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους στο νοσοκομείο, όσο και στην μακροχρόνια θνησιμότητα. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με δείκτη Charlson= 0 είχαν καλύτερη επιβίωση μακροπρόθεσμα [56]. Ο Charlson index χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης πρόβλεψης βραχυπρόθεσμης θνησιμότητας σε ασθενείς με ΠΕ και σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Πνευμονολογική κλινική του Π.Γ.Ν.Α. Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής φάνηκε ότι ασθενείς με υψηλό δείκτη Charlson και ηλικία άνω των 67 ετών, έχουν αυξημένο κίνδυνο βραχυπρόθεσμης θνησιμότητας όταν νοσήσουν από ΠΕ, ενώ ασθενείς με χαμηλό δείκτη είχαν καλύτερη επιβίωση και η θεραπεία τους θα μπορούσε να γίνει ως εξωτερικοί ασθενείς [57].

Ο δείκτης PESI βρέθηκε και αυτός να σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών, όπου όσο υψηλότερης τάξης ήταν οι ασθενείς βάσει του δείκτη PESI, τόσο αυξανόταν ο κίνδυνός τους.

Αντίθετα ο δείκτης s PESI δεν βρέθηκε να έχει σημαντική προβλεπτική ικανότητα για την επιβίωση των ασθενών καθώς οι επιφάνειες κάτω από την καμπύλη για τον δείκτη s PESI ήταν 0,60 (95% ΔΕ: 0,43-0,77, $p=0,308$). Ο δείκτης PESI δημιουργήθηκε από τους Aujesky et al το 2005 και αποδείχθηκε ότι έχει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα στην εκτίμηση της θνησιμότητας εντός 30 ημερών σε ασθενείς με οξεία ΠΕ [58]. Εξαιτίας της πολύπλοκης δομής του (αποτελείται από 11 διαφορετικές μεταβλητές) το 2010 αναπτύχθηκε από τους Jimenez et al ο δείκτης s PESI που αποτελεί μια απλοποιημένη μορφή του αρχικού δείκτη που χρησιμοποιεί 6 από τις 11 μεταβλητές [59].

Δυο χρόνια αργότερα έγινε μια μετα-ανάλυση που αποτελούνταν από 21 διαφορετικές μελέτες και έγινε συσχέτιση του δείκτη PESI και s PESI. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι οι ασθενείς που άνηκαν στη κατηγορία υψηλού κινδύνου σύμφωνα με το δείκτη PESI είχαν

χειρότερη επιβίωση, ενώ από την συσχέτιση των δυο δεικτών δεν φάνηκε να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους [60].

Σε μια άλλη συστηματική ανασκόπηση όπου χρησιμοποιήθηκαν ο δείκτης PESI και s PESI φάνηκε ότι από το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας έντος των 30 ημερών το 2,3% άνηκε στην ομάδα χαμηλού κινδύνου, ενώ το 11,4% ήταν υψηλού σύμφωνα με το δείκτη PESI, ενώ δεν διέφεραν σημαντικά τα ποσοστά στο δείκτη s PESI (1,5% και 10,7% αντίστοιχα).

Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν 17 διαφορετικά προγνωστικά μοντέλα στη αξιολόγηση της ΠΕ. Από το σύνολο αυτών των μοντέλων μόνο ο δείκτης PESI και ο s PESI έχει αποδειχθεί ότι παρέχει τη μεγαλύτερη αξιοπιστία [61]. Λόγω της μεγάλης αξιοπιστίας αυτών των δυο μοντέλων, έχουν συμπεριφερθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2014 [40].

Σε μια αναδρομική μελέτη του 2016 αξιολογήθηκε η ακρίβεια του δείκτη PESI και s PESI σε σχέση με την θνησιμότητα στις 30 ημέρες σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη οξεία ΠΕ. Το δείγμα των ασθενών που έλαβαν μέρος στην μελέτη αποτελούνταν από 21 διαφορετικά κέντρα των επειγόντων περιστατικών. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι οι δύο αυτοί δείκτες είχαν υψηλή προγνωστική αξία στον προσδιορισμό ασθενών με χαμηλό κίνδυνο θνησιμότητας στις 30 ημέρες

Ωστόσο από το σύνολο των 3000 ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη ο δείκτης s PESI αξιολογούσε 400 άτομα ως υψηλού κινδύνου, ενώ σύμφωνα με τον κλινικό δείκτη PESI άνηκαν στην ομάδα χαμηλού κινδύνου. Αξίζει να σημειωθεί ότι το δείγμα αυτό των 400 ασθενών είχε τα ίδια ποσοστά θνησιμότητας (<1%), δείχνοντας μια υπερεκτίμηση του δείκτη s PESI ως προς την αξιολόγηση των ασθενών κάτι που θα μπορούσε να οδηγήσει σε λανθασμένες στρατηγικές αντιμετώπισης.

Στην παρούσα μελέτη όπως έχει ήδη αναφερθεί ο δείκτης s PESI δεν βρέθηκε να έχει σημαντική προβλεπτική ικανότητα για την επιβίωση των ασθενών. Αυτή η απόκλιση που παρουσίασε σε σχέση με τον δείκτη PESI οφείλεται σε αρκετούς περιορισμούς που έχει η συγκεκριμένη μελέτη.

Ο βασικός περιορισμός είναι ότι ο αριθμός του δείγματος που έλαβε μέρος στη μελέτη ήταν μικρός (53 σύνολο ασθενών) κάτι που μεγαλώνει την απόκλιση ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητα της μελέτης. Θα πρέπει να γίνει συλλογή περισσότερων δεδομένων από διάφορα κέντρα για να μπορέσει να πραγματοποιηθεί μετα-ανάλυση μέσα από την οποία θα έχουμε πιο αξιόπιστη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης. Επίσης θα πρέπει να τονιστεί το γεγονός ότι το μεγαλύτερο μέρος του δείγματος ήταν χαμηλού ή μεσαίου κινδύνου για ΠΕ χωρίς αιμοδυναμική κατάρριψη και σοκ.

Συγκεκριμένα από το συνολικό πληθυσμό του δείγματος μόνο ένας ασθενής παρουσίασε στοιχεία σοκ και βαριά υπόταση και οδηγήθηκε στη Μ.Ε.Θ όπου και κατέληξε.

Τελός θα πρέπει να αναφερθεί ότι δεν πραγματοποιήθηκε στους ασθενείς υπερηχογραφικός έλεγχος της δεξιάς κοιλίας ή έλεγχος θετικής τροπονίνης

Συμπερασματικά θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η διάγνωση της ΠΕ αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό γιατρό και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι πολλοί από τους ασθενείς με ΠΕ παραμένουν ασυμπτωματικοί ενώ η διάγνωση της νόσου μπορεί να γίνει από κάποιο τυχαίο εύρημα. Οι απεικονιστικές μέθοδοι που αναφέρθηκαν απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό και ακριβό εξοπλισμό που πολλές φορές δεν διαθέτουν τα ιατρικά κέντρα. Για τον λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη η χρήση των προγνωστικών κλινικών κανόνων οι οποίοι συμβάλουν στην αξιολόγηση της κλινικής πιθανότητας των ασθενών να εμφανίσουν ΠΕ.

Στη κλινική πράξη έχει μεγάλη προγνωστική αξία η αξιολόγηση των συμπτωμάτων και η έγκαιρη σταδιοποίηση της βαρύτητας της ΠΕ. Η χρήση των κλινικών κανόνων σε συνδιασμό με τον εργαστηριακό έλεγχο μπορούν να βοηθήσουν τον κλινικό γιατρό στη έγκαιρη διάγνωση, στη σταδιοποίηση της βαρύτητας της ΠΕ και κατ'επέκταση στη κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση και στη σωστή στρατηγική αντιμετώπισης της νόσου.

Το βέβαιο είναι ότι πάρα την βελτιώση που παρατηρείται τη τελευταία δεκαετία ως προς έγκαιρη πρόγνωση και αντιμετώπιση της ΠΕ, παραμένουν πολλές μεταβλητές που θα πρέπει να διερευνηθούν. Σε αυτή τη κατεύθυνση θα βοηθούσε η μελέτη νέων προγνωστικών παραγόντων που θα συντελούσε στην ελάττωση της θνητότητας και την έγκαιρη αντιμετώπιση της νόσου.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Altman D, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model. *Stat Med* 2000;19:453-73.
2. US Department of Health and Human Services. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism - 2008. US Department of Health and Human Services. <http://www.hhs.gov>. Accessed February 16, 2009
3. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):370–372.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756–764.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M: Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386-1389.
6. Kroeger K, Moerchel C, Moysidis T, et al: Incidence rate of pulmonary embolism in Germany: data from the federal statistical office. *J Thromb Thrombolysis* 2010, 29(3):349–353.
7. Yuanhua Y, Lirong L, Zhenguo Z, et al: Pulmonary Embolism Incidence and Fatality Trends in Chinese Hospitals from 1997 to 2008: A Multicenter Registration Study. *PLoS One* 2011, 6(11):e26861.
8. E.Kostadima, E.Zakynthinos Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment *Hellenic J Cardiol* 2007 48: 94-107, 2007
9. Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I9–I16.
10. Heit JA III, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809–815.
11. Bagot, C. N., Arya, R. (2008). < Virchow and his triad: a question of attribution >. *British Journal of Haematology* 143 (2): 180–189

12. James E. Dalen, MD, MPH, Master FCCP Pulmonary Embolism: What Have We Learned Since Virchow? * Natural History, Pathophysiology, and Diagnosis (CHEST 2002; 122:1440–1456)
13. Thomas DP, Roberts HR. Hypercoagulability in venous and arterial thrombosis. *Ann Intern Med* 1997; 126:638–644
14. McLeod AG, Geerts W. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2011; 27:765-780
15. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al: First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. *Lancet* 2003; 360: 817-824.
16. Hyers TH: Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1-14.
17. Antonio Marchiori et al: The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies; *Haematologica* 2007; 92:1107-1114
18. Smulders YM: Contribution of pulmonary vasoconstriction to hemodynamic instability after acute pulmonary embolism. Implications for treatment. *Neth J Med* 2001; 58:241-247.
19. Fletcher R, Johnson B, Cumming G, Brew J. The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *Br J Anaesth* 1981; 53:77-88
20. Raemer DB, Philip JH. Monitoring anesthetic and respiratory gases. In: Blitt CD (Ed.). *Monitoring in Anesthesia and Critical Care Medicine*. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone, 1990; p373-86
21. Boulos S. et al Capnography During Critical Illness; *Chest* 2016; 149(2):576-585
22. Kartal M, Goksu E, Eray O, et al. The value of ETCO₂ measurement for COPD patients in the emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2011;18(1):9-12.
23. Wood KE: Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877-905.
24. Chopin C, Fesard P, Mangalaboyi J, et al. Use of capnography in diagnosis of pulmonary embolism during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1990;18(4):353-357.

25. Elliot CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. Chest 1992;101(4 suppl): 163S-171S
26. Schmidt GA. Pulmonic Embolic disorders: Principles of Critical Care McGraw-Hill 1992;1476-92
27. Beaulieu Y, Marik PE. Bedside Ultrasonography in the ICU: Part 2, Chest 2005;128:1766-1781.
28. Cujec B, Polasek P et al. Positive end-expiratory pressure increases the right-to-left shunt in mechanically ventilated patients with patent foramen ovale. Ann Intern Med 1993;119:887-894.
29. Mekontso A, Boissier F et al. Prevalence and prognosis of shunting across patent foramen ovale during acute respiratory distress syndrome Crit Care Medicine 2010;9:17861792.
30. Konstantinides S, Geibel A et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. Circulation 1998; 97:1946-1951.
31. Stendel R, Gramm H-J, et al. Transcranial Doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position. Anesthesiology 2000;93:971-975.
32. Λουκόπουλος Δ., Πολίτου Μ. Μαθήματα Αιματολογίας Κλινική Αιματολογία, Αιμόσταση, Μετάγγιση Αίματος 2015; 17: 214-217 Ημερομηνία πρόσβασης από <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/gr/> Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο
33. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 29:2276-315.
34. Magana M, et al. Diagnostic approach to deep venous thrombosis and pulmonary embolism in the critical care setting. Crit Care Clin 2011;27:841-867
35. Kabrhel C et al. Clinical gestalt and the diagnosis of pulmonary embolism. Chest 2005;127:1627-1630
36. Paul L. Marino Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ,4^η έκδοση , Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Λαγός Δημήτριος 2016: 94-95
37. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial

report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the RealWorld Registry). J Am Coll Cardiol 2011;57(6):700–706.

38. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED).The PIOPED Investigator. Jama 1990;263(20):2753-9

39.. Χαλικιάς Γ.Κ Κωνσταντινίδης.Σ.Β Νεότερες στρατηγικές και κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της οξείας πνευμονικής εμβολής.2012,25(1):76-83

40. Stavros V. Konstantinides et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute

Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) :European Heart Journal (2014) 35, 3033–3080

41. Χαράλαμπος Ρούσσος Εντατική Θεραπεία 3^η έκδοση ,Αθήνα Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης 2009 :923-926

42. MARC A. RODGER M.A et al. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. Am J Respir Crit Care Med Vol 162. pp 2105–2108, 2000

43. Reichenberger F, Nachtmann et al. Pulmonary embolism and the consequences for the right heart. Eur Respir Mon 2006; 36:136-164.

44. De Monye W, Sanson BJ, MacGillavry MR et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative d-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:345–348.

45. Advances in diagnosing and excluding pulmonary embolism: spiral CT and D-dimer measurement.Cleve Clin J Med 2002;69(9):721-9

46. Tracey JA, Edlow JA, Ultrasound diagnosis of deep venous thrombosis.Emerg.Med Clin N Am 2004;22:775-796

47. Zidane M, Schram MT, Planken EW, et al. Frequency of major hemorrhage in patients treated with unfractionated intravenous heparin for deep vein thrombosis or pulmonary embolism; a study in routine clinical practise. Arch Intern Med 2000; 160: 2369-73

48. Wells PS, Anderson DR, Bormani J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-8.
49. Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmidt G, Hellhammer DH (2003) Two formulas for the computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 28:916–931
50. Fekedulegn, D. B., Andrew, M. E., Burchfiel, C. M., Violanti, J. M., Hartley, T. A., Charles, L. E., & Miller, D. B. (2007). Area under the curve and other summary indicators of repeated waking cortisol measurements. *Psychosomatic Medicine*, 69, 651– 659.
51. Manfredini R et al. Seasonal variation in onset of pulmonary embolism is independent of patients' underlying risk comorbid conditions..*Clin Appl Thromb Hemost* 2004 Jan;10(1):39-43
52. Vanni S et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate.*Thorax* 2015;70:333-338
53. Afzal A, Noor HA,Gill SA,Brawer C,Stein PD. Leukocytosis in acute pulmonary embolism.*Chest* 1999 May;115(5):1329-32.54. Venetz C,Labarere J,Aujeski D. White blood cell count and mortality in patients with acute pulmonary embolism.*Am J Hematol* 2013 Aug;88(8):677-81
54. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, et al. Performance of 4 Clinical Decision Rules in the Diagnostic Management of Acute Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2011;154:709-18.
55. Janneke M T et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ* 2015;351
56. Chin Chwan A, Chow V,Chiang YonG,Chung T. Prognostic Impact of the Charlson Comorbidity Index on Mortality following Acute Pulmonary Embolism. 2013;85:408–416
- 57.. Papaioannou A et al. Predicting Short-term Mortality in Patients With Pulmonary Embolism: A Simple Model .*Am J Med Sci* 2013;345(6):462–469
58. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al: Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172(8):1041–1046. 59. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, usen RD: RIETE

Investigators: Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010, 9;170 (15):1383–1389.

60. Yu Zhou X et al . The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis *Respiratory Research* 2012, 13:111

61. Elias A. et al. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis *Open* 2016,6: 2-20

62. Vinson D et al. Risk stratifying emergency department patients with acute pulmonary embolism: Does the simplified Pulmonary Embolism Severity Index perform as well as the original? *Thrombosis Research* 2016 ,(148) :1-8