

CZU: 616.131-005.6/.7-037

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.04>

PROGNOSTICUL PACIENŢILOR CU TROMBOEMBOLISM PULMONAR LA SUPRAVEGHERE DE DURATĂ

Lilia DAVID, doctor habilitat științe medicale, conf. cercetător

Sabina RĂCILĂ, medic cardiolog

Irina MITROFAN, medic cardiolog

Nadejda DIACONU, doctor în științe medicale, conf. cercetător

IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chişinău

e-mail: likadav27@yahoo.com

Rezumat.

Tromboembolismul venos (TEV), exprimat clinic prin tromboză venoasă profundă (TVP) sau embolie pulmonară (EP), este, la nivel global, al treilea cel mai frecvent întâlnit sindrom cardiovascular acut după infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral. Embolia pulmonară este asociată cu morbiditate și mortalitate ridicată. Prognosticul acestor pacienți pe termen lung este puțin studiat.

Scop: Analiza mortalității și a evenimentelor clinice la supraveghere de durată la pacienții cu EP confirmat.

Material și metode: În studiu au fost incluși 168 pacienți cu EP, 53% bărbați și 47% femei, vârsta medie 61,2±12,8 ani, spitalizați consecutiv și tratați în Institutul de Cardiologie. Pacienții au fost clasificați în 4 grupuri de risc conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie din 2019. Durata de supraveghere în lotul de studiu a constituit 11,4±0,9 luni.

Rezultate. Au decedat pe parcursul studiului 23 de persoane (13,7%), 8 dintre acestea în timpul spitalizării și alte 15 – după externare din spital; la ultimii decesul a survenit subit – în 4 cazuri (26,6%), a fost de cauză cardiovasculară – în 4 cazuri (26,6%), prin cancer – la 5 (30%) persoane și de alte cauze – la 2 (13,3%) pacienți. TEV repetat a fost urmărit la 4 (2,5%) persoane, inclusiv EP – la 3 și TVP la 1 pacient. Au dezvoltat accident vascular cerebral în perioada de supraveghere – 4 (2,5%) pacienți, infarct miocardic acut – 5 (3,1%), un alt eveniment arterial – 1 (0,2%) pacient. Complicații hemoragice au suportat 20 pacienți. Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică a fost depistată la 12,4% persoane peste 5,4±2,8 luni de la EP primar. Cancer nou depistat a fost urmărit la 2 (1,25%) persoane.

Concluzii. Rata de mortalitate la pacienții cu EP pe o perioadă medie de 11,4±0,9 luni a constituit 13,7%, inclusiv 4,7% – în spital și 8,9% - la urmărire de durată, decesul în spital fiind înregistrat în proporție semnificativ mai mare la pacienții din categoria de risc înalt și intermediar înalt comparativ cu cei cu risc intermediar-redus și redus, totodată, nu au fost stabilite diferențe statistice semnificative între aceste grupuri în rata de mortalitate la distanță; principala cauză de deces în spital a fost EP, iar în perioada de supraveghere a predominat decesul de cauză cardiovasculară, urmat de decesul prin cancer.

Cuvinte cheie: embolie pulmonară, mortalitate, prognostic.

Резюме. Прогноз пациентов с легочной тромбоэмболией при длительном наблюдении.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ), которая включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочную эмболию (ЛЭ), является третьим по распространенности острым сердечно-сосудистым синдромом после инфаркта миокарда и инсульта. Легочная эмболия связана с высокой морбидностью и смертностью. Отдаленный прогноз этих пациентов мало изучен.

Цель: Проанализировать смертность и клинические исходы при длительном наблюдении у пациентов с подтвержденной ТЭЛА.

Материал и методы. В исследование включили 168 больных ТЭЛА, 53% мужчин и 47% женщин, средний возраст 61,2±12,8 года, последовательно госпитализированных и находящихся на лечении в НИИ кардиологии. Пациенты были разделены на 4 группы риска согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2019 г. Продолжительность наблюдения в составила 11,4±0,9 мес.

Результаты. За время исследования смертность составила 13,7% (умерло 23 человека, 8 - во время первичной госпитализации и 15 – после выписки из стационара, в том числе внезапную смерть наблюдали в 4 случаях (26,6%), по сердечно-сосудистой причине - в 4 случаях (26,6%), от рака - у 5 (30%) человек и по другой причине – у 2 (13,3%) пациентов. Повторную ВТЭ наблюдали у 4 (2,5%) больных, в том числе ТЭЛА – у 3 и ТГВ – у 1 пациента. За период наблюдения у 4 (2,5%) больных развился инсульт, у 5 (3,1%) - острый инфаркт миокарда. Геморрагические осложнения развились у 20 пациентов. Хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию установили у 12,4% лиц через 5,4±2,8 мес после первичной ТЭЛА. Впервые выявленный рак наблюдался у 2 (1,25%) человек.

Выводы. При проспективном наблюдении в течении $11,4 \pm 0,9$ мес летальность у больных ТЭЛА составила 13,7%, в том числе 4,7% – в стационаре и 8,9% – при отдаленном наблюдении, при этом летальность в стационаре была достоверно выше у больных группы высокого и средневысокого риска по сравнению с пациентами средненизкого и низкого риска; в то же время, не установлено статистически значимых различий между этими группами по отдаленной смертности; основной причиной смерти в больнице была ТЭЛА, а то время как при длительном наблюдении преобладала сердечно-сосудистая смерть и смерть от рака.

Ключевые слова: легочная эмболия, смертность, прогноз.

Summary. Long-term prognosis in patients with pulmonary embolism.

Venous thromboembolism (VTE), clinically expressed as deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE), is, globally, the third most common acute cardiovascular syndrome after myocardial infarction and stroke. Pulmonary embolism is associated with high morbidity and mortality. The long-term prognosis of these patients is insufficiently studied.

Aim: To analyze mortality and clinical events at long-term follow-up in patients with confirmed PE.

Material and methods: The study included 168 patients with PE, 53% men and 47% women, mean age 61.2 ± 12.8 years, consecutively hospitalized in the Institute of Cardiology. Patients were classified into four risk groups according to the 2019 European Society of Cardiology Guidelines. Patients were followed-up for a mean period of 11.4 ± 0.9 months.

Results. During the study period died 23 people (13.7%), 8 of them during hospitalization and another 15 – after discharge from the hospital; in the latter, death occurred suddenly – in 4 cases (26.6%), it was due to cardiovascular causes - in 4 cases (26.6%), through cancer - in 5 (30%) people and from other causes - in 2 (13.3%) patients. Recurrent VTE was observed in 4 (2.5%) subjects, including PE – in 3 and DVT in 1 patient. During the surveillance period 4 (2.5%) patients developed stroke, 5 (3.1%) - acute myocardial infarction, 1 (0.2%) patient - another arterial event. Hemorrhagic complications suffered 20 patients. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension was detected in 12.4% of people over 5.4 ± 2.8 months after primary PE. Newly diagnosed cancer was observed in 2 (1.25%) people.

Conclusions. The mortality rate in PE patients over an average period of 11.4 ± 0.9 months was 13.7%, including 4.7% - in hospital and 8.9% - at long-term follow-up; in-hospital death was significantly higher in patients in the high and intermediate high risk category compared to those with intermediate-low and low risk and no statistically significant differences were established between these groups in the long-term mortality rate; the main cause of death in the hospital was PE, and during the surveillance period death from cardiovascular causes predominated, followed by death from cancer.

Key words: pulmonary embolism, mortality, prognosis.

Introducere.

Tromboembolismul venos (TEV), exprimat clinic prin tromboză venoasă profundă (TVP) sau embolie pulmonară (EP), este, la nivel global, al treilea cel mai frecvent întâlnit sindrom cardiovascular (CV) acut după infarctul miocardic (IM) și accidentul vascular cerebral (AVC). Incidența anuală a EP variază între 39-115 cazuri la 100 000 de locuitori. Incidența EP este de aproape 8 ori mai mare la persoanele peste 80 ani, comparativ cu cei aflați în a 5-a decadă a vieții [1].

Embolia pulmonară este asociată cu morbiditate și mortalitate ridicată. În mai multe publicații a fost analizată mortalitatea pe termen scurt și raportate rate de 4 – 17% la 3 luni după eveniment, variația largă fiind datorată diferențelor dintre surse (studii clinice, analize retrospective, date din registre). Riscul sporit de mortalitate la pacienții cu EP nu se limitează doar la faza timpurie a bolii. Au fost relatate rate de mortalitate pe termen lung de >30% după 5 ani, depășind de 2,5 ori riscul de deces în populația generală raportat la vârstă și sex [2]. Totodată, datele literaturii cu privire la evoluția pe termen lung a EP, prognosticul acestor pacienți și evenimentele dezvoltate la distanță de la debutul

bolii sunt puțin numeroase. Un număr mic de studii s-a axat nemijlocit pe acest subiect, datele existente fiind în mare parte selectate din studii clinice care au evaluat noi medicamente antitrombotice și care au inclus atât pacienți cu EP, cât și pacienți cu TVP, iar rezultatele pentru pacienții cu EP nu sunt prezentate separat. În plus, aceste studii respectă, de regulă, un șir de criterii de excludere (vîrstă, instabilitate hemodinamică, speranța de viață limitată, etc), astfel că nu reflectă populația din practica clinică reală. Urmărirea de durată a pacienților cu EP în contextul comorbidităților și factorilor de risc asociați ar permite evidențierea unor aspecte care pot contribui la optimizarea managementului acestei categorii de bonavi în vederea ameliorării prognosticului și reducerea poverii complicațiilor pe termen lung.

În studiul realizat ne-am propus să analizăm rezultatele clinice pe termen lung într-o cohortă neselectată de pacienți consecutivi cu EP din „practica clinică reală”.

Material și metode.

În studiu au fost incluși toți pacienții cu EP spitalizați consecutiv în Institutul de Cardiologie în perioada ianuarie 2020 – decembrie 2022. Pacienții cu vîrsta sub 18 ani și cei cu hipertensiune pulmonară

cronică tromboembolică (HPTCTE) cunoscută nu au fost înrolați.

Caracteristicile demografice, inclusiv vârsta, sexul, indicele masei corporale, parametrii clinici standard (frecvența respiratorie, frecvența cardiacă, saturația de oxigen în sânge, tensiunea arterială sistolică și diastolică) și investigațiile de laborator (inclusiv nivelul d-dimerilor plasmatici, troponina cantitativă și concentrația serică a peptidei natriuretice – NTproBMP) au fost obținuți la momentul spitalizării. Toți pacienții au fost supuși radiografiei toracice, examenului ecocardiografic transtoracic (cu determinarea supraîncărcării presionale și disfuncției de ventricul drept (VD)), 70% din pacienți au fost evaluați prin angiografie pulmonară prin tomografie computerizată.

Factorii de risc pentru EP au fost definiți în felul următor: diagnostic anterior de EP sau TVP, diagnostic de cancer, suplimentarea cu estrogeni, trombofilia, oricare dintre următoarele condiții suportată în ultimele șase săptămâni până la prezentare: intervenție chirurgicală, traumatisme sau fracturi, infarct miocardic acut, călătorie de peste patru ore durată, imobilitatea de peste o săptămână, sarcina sau perioada postpartum.

Pacienții au fost clasificați în 4 grupuri de risc conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie 2019 pentru diagnosticul și abordarea terapeutică a emboliei pulmonare acute [1] Pacienții cu instabilitate hemodinamică (stop cardiac, șoc cardiogen, hipotensiune arterială persistentă) au fost categorizați în grupul cu risc înalt. Riscul intermediar-înalt a fost constatat în prezența disfuncției de VD și valori crescute ale troponinei cardiace, în același timp prezența doar unui dintre acești parametri a clasificat pacientul în grupul cu risc intermediar-scăzut. În lipsa semnelor și simptomelor enumerate pacienții au fost considerați a avea risc redus.

Toți pacienții au administrat tratament anticoagulant în spital, acesta fiind recomandat și după externare pentru o durată apreciată în fiecare caz în funcție de riscul individual de recurență a tromboembolismului venos conform recomandărilor Ghidului SEC [1].

Pacienții au fost urmăriți până la data decesului sau până la finele studiului (01/02/2023) prin vizite repetate la 6 luni și la un an sau au fost contactați prin telefon sau s-a discutat prin telefon cu rudele pacientului și cu medicul de familie. Au fost urmărite următoarele evenimente clinice adverse: decesul, diagnostic nou stabilit de cancer, evenimente CV (IMA, AVC), TEV recurent, HPTCTE, reacții hemoragice.

Analiza statistică

Variabilele categoricale sunt prezentate ca numărători și proporții și variabilele continue sunt

prezentate ca medie (deviație standard). A fost utilizat testul Chi-pătrat pentru a compara variabilele categoricale, analiză ANOVA pentru a compara variabile continue cu distribuție normală și testul Kruskal-Wallis pentru a compara variabile continue cu distribuție anormală. Curbele de supraviețuire ale pacienților cu EP în raport cu categoria de risc atestată au fost evaluate folosind metoda Kaplan-Meier. Valoarea p considerată pentru semnificația statistică a fost 0,05.

Rezultate.

În studiu au fost incluși 168 pacienți cu EP, 89 (53%) bărbați și 80 (47%) femei, vârsta medie 61,2±12,8 ani (între 29 și 92 ani). Caracteristica clinică a pacienților și frecvența factorilor de risc pentru EP în lotul de studiu sunt prezentate în tabelul 1 și tabelul 2, respectiv.

Tabelul 1.

Caracteristica clinică a pacienților lotului de studiu

Parametrul	
Vârsta, ani	61,2 ± 1,0
Bărbați (%)	89 (52,7%)
Femei	80 (47,3%)
Greutatea, kg	85,1 ± 1,3
IMC, kg/m ²	29,4 ± 0,4
Diabet zaharat (%)	29 (17,2%)
Hipertensiune arterială (%)	112 (66,3%)
Dislipidemie (%)	102 (60,4 %)
Fumat (%)	21 (12,4%)

După clasificarea severității EP recomandată de SEC [1] pacienții lotului de studiu au fost stratificați după cum urmează: risc înalt -3,8% (6), intermediar înalt - 17,1% (29), intermediar redus - 48,7% (82) și scăzut - 30,4% (51).

Durata de supraveghere a pacienților a constituit 11,4±0,9 luni. Durata aflării în spital a fost de 8,9±0,4 zile. Au decedat pe parcursul studiului 23 de persoane (13,7%), 8 dintre acestea în timpul spitalizării și alte 15 - după externare din spital, în medie peste 333,1±76,6 zile de la includere în studiu; la ultimii decesul a survenit subit - în 4 cazuri (26,6%), a fost de cauză CV - în 4 cazuri (26,6%), prin cancer - la 5 (30%) persoane și de alte cauze - 2 (13,3%) pacienți.

Tabelul 2.

Distribuția factorilor de risc pentru EP în lotul de studiu

Factorul de risc	N (%)
TVP	97 (57,4%)
Arterita	6 (3,6%)
Varice	57 (33,7%)
TEV în antecedente	20 (11,8%)

Diabet zaharat	29 (17,2%)
Maladie autoimuna	9 (5,3%)
Cancer	20 (11,8%)
COVID19	26 (15,4%)
HTA	112 (66,3%)
Dislipidemie	102 (60,4%)
CI cu leziuni coronariene	41 (24,3%)
IM	17 (10,1%)
AVC	9 (5,3%)
FA	44 (26%)
IC	128 (75,7%)
Obezitate	38 (22,5%)
Boala respiratorie cronică	35 (20,7%)
Boli inflamatorii a intestinului	8 (4,7%)
Boala renală	11 (6,5%)
St I-III	10 (5,9%)
St IV	0
St V-VI	1 (0,5%)
Boala hepatică	7 (4,1%)
Tratament chirurgical recent	12 (7,1%)
Imobilizare	18 (10,7%)
Călătorie îndelungată	16 (9,5%)
Traumă	8 (4,7%)
Spitalizare cu limitarea mișcărilor (>3zile)	32 (18,9%)
Chimioterapie	7 (4,1%)
Radioterapie	4 (2,4%)
Transfuzii de sânge	4 (2,4%)
Fumator	21 (12,4%)

Legendă: AVC – Accident vascular cerebral; CI – Cardiopatie ischemică; FA – Fibrilație atrială; HTA – Hipertensiune arterială; IC – Insuficiență cardiacă; IM – Infarct miocardic; TEV – Tromboembolism venos; TVP – Tromboză venoasă profundă

TEV repetat a fost urmărit la 4 (2,5%) persoane, inclusiv EP – la 3 și TVP la 1; două persoane (1,25%) au suportat evenimente trombotice în alte regiuni: 1 – cerebrală și 1 – splanhnică; Au dezvoltat AVC în perioada de supraveghere – 4 (2,5%) pacienți, IMA – 5 (3,1%), un alt eveniment arterial – 1 (0,2%) pacient.

Complicații hemoragice au suportat 20 (12%) de pacienți, inclusiv cutanate – 3 cazuri, nazale – 9, gastrointestinale – 2, renale – 1, ginecologice – 2, dentare – 3, dintre acestea 14 au fost de un grad ușor, 5 – grad moderat și 1 – grad sever. La 55% din ei au fost înregistrate hemoragii recidivante, inclusiv la 10 – cu localizare similară și în un caz – cu o altă localizare; durata tratamentului anticoagulant pînă la dezvoltarea complicației hemoragice a constituit $53,6 \pm 15,8$ zile (între 15 și 365 zile)

HTPCTE s-a înregistrat la 12,4% persoane, diagnosticul fiind stabilit peste $5,4 \pm 2,8$ luni de la evenimentul primar de EP.

Cancer nou depistat în perioada de supraveghere a fost urmărit la 2 (1,25%) persoane, în un caz – primar diagnosticat cu localizare în tractul gastrointestinal și în alt caz – dezvoltarea metastazelor.

Am analizat de asemenea evoluția bolii pe termen lung în raport cu categoriile de risc stabilite după criteriile SEC (pacienții cu risc înalt și intermediar înalt au format un singur grup). Au decedat în spital 16,2% din grupul de risc înalt și intermediar înalt, 1,2% – din grupul cu risc intermediar și 2% din cel cu risc redus ($p=0,01$), iar după externare din spital la urmărire de durată au decedat 11,4% din grupul de risc înalt și intermediar înalt, 11% din cei cu risc intermediar și 4% din cei cu risc redus ($p>0,05$). Astfel, din totalul celor decedați în spital 75% (6 pacienți) au fost din categoria de risc înalt și intermediar înalt și 25% (2 pacienți) – din categoria cu risc intermediar; după externare din spital în prima lună au decedat 2 (1,25%) pacienți (unul – din grupul cu risc înalt și unul – din cel cu risc redus), în primele 6 luni au mai decedat 6 persoane (3,75%), inclusiv 5 din grupul cu risc intermediar și unul din cel cu risc redus, la un an din aceste grupuri a mai decedat cîte un pacient și restul 5 (3,1%) subiecți (2 din grupul cu risc înalt și intermediar-înalt, 2 din grupul cu risc intermediar și unul din cel cu risc redus) au pierdut viața după 2 ani; aceste date sunt reflectate de curbele Kaplan Meier prezentate în figura 1.

TEV repetat a fost înregistrat la 4 persoane, toate din grupul cu risc redus, inclusiv EP – la 3 și TVP la 1; două persoane au suportat evenimente trombotice în alte regiuni: 1 – cerebrală (pacient cu risc înalt) și 1 – splanhnică (pacient cu risc redus); În perioada de supraveghere au dezvoltat AVC – 4 pacienți (1 din grupul cu risc înalt și intermediar înalt și 3 din cei cu risc intermediar redus), IMA au suportat 5 persoane (1 din grupul cu risc înalt și intermediar înalt și 4 din cei cu risc intermediar redus), un alt eveniment arterial a prezentat – un pacient din grupul cu risc înalt. Cancer nou depistat a fost urmărit la 2 persoane (1 din grupul cu risc înalt și intermediar înalt și 1 în grupul cu risc redus).

Discuții.

Publicații cu privire la prognosticul pacienților cu EP sunt puține la număr. Datele cunoscute au fost în mare parte selectate din studii clinice dedicate evaluării unor medicamente antitrombotice la pacienții TEV, care au un șir de criterii de excludere și în care pacienții cu EP, de regulă, nu sunt analizați separat. O altă sursă de informații sunt analizele retrospective din registre naționale sau baze de date

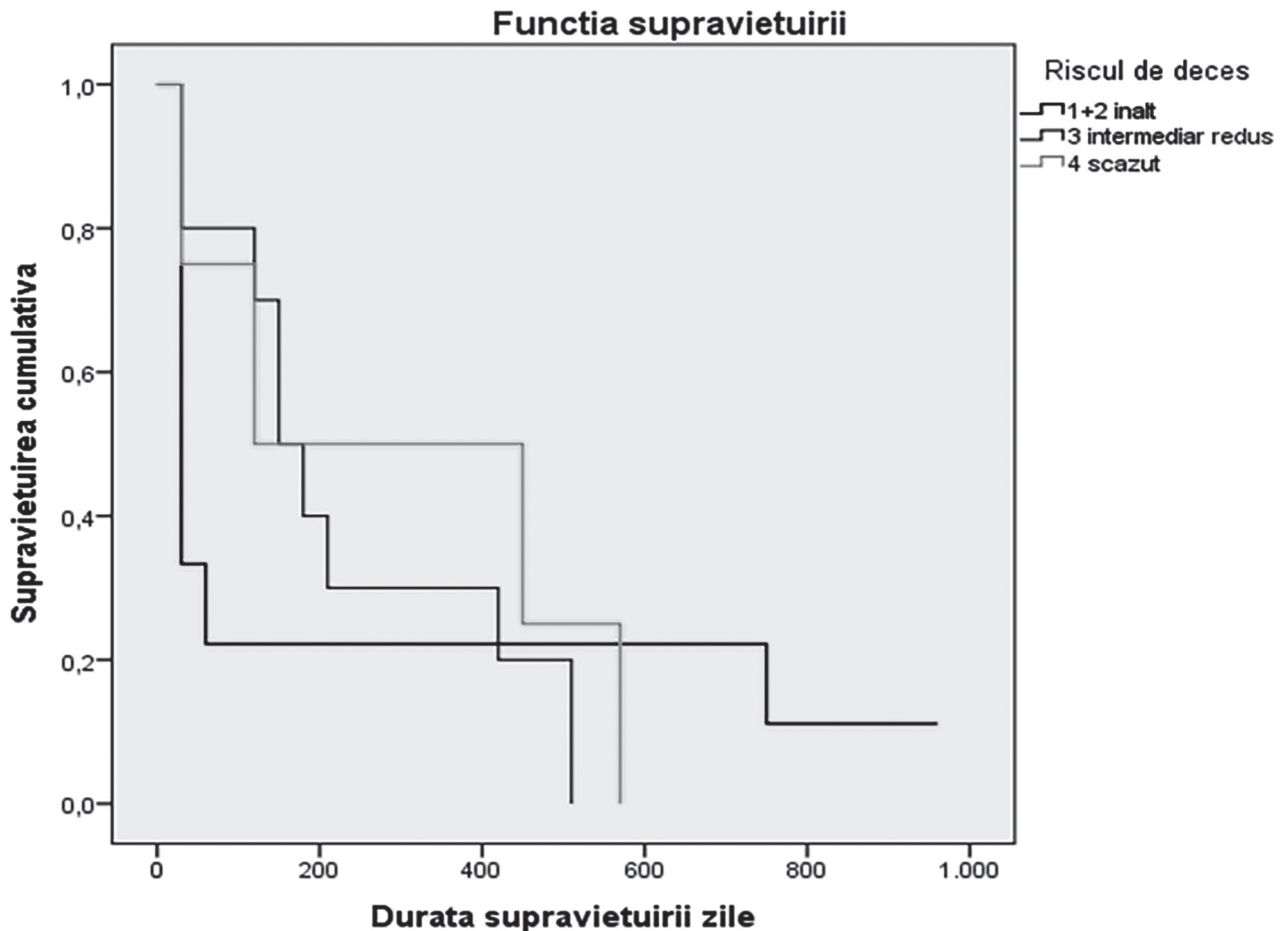


Figura 1. Curbele Kaplan Meier în raport cu grupurile de risc stratificate după criteriile SEC

ale unor spitale, care conțin doar parametri pre-selectați, o parte din caracteristicile bolnavului fiind omise.

În studiul realizat, pe un lot de pacienți consecutivi din practica clinică reală, care au fost tratați în Institutul de Cardiologie și urmăriți pe o perioadă de $11,4 \pm 0,9$ luni (între 1 și 48 luni), am evaluat evenimentele clinice survenite după stabilirea diagnosticului de EP.

Ratele de mortalitate raportate pe termen lung la pacienții cu EP variază destul de mult între studii datorită unui șir de cauze, precum specificul studiului, diferențele între cohortele de studiu după criteriile de selecție, după vârstă, frecvența comorbidităților, statutul oncologic, perioada de urmărire și particularitățile sistemelor naționale de asistență medicală.

În câteva studii clinice care au evaluat diferite tratamente anticoagulante la pacienți cu EP rata de mortalitate raportată la 3 luni a variat între 0% și 4,7%, cu o medie de 4,3%. Totodată mortalitatea datorată EP a fost mult mai mică, 0% – 2,2%, cu o medie de 0,8% [3-5]. În trialul van Gogh cu 2110 pacienți tratați cu anticoagulante mortalitatea la 6

luni a constituit 5,2% [6]. Analiza datelor din trei studii multicentrice [7-9] care au evaluat pacienți cu EP relatează o mortalitate generală medie la 3 luni de 7,2% (de la 3,8% la 14,3%), totodată rata de deces legată de EP a fost de 1,8%.

Mortalitatea la 3 și 6 luni pentru pacienții cu EP a fost, de asemenea, raportată din datele unor registre mari. Analiza din Registrul Internațional (ICOPER), care a inclus 2393 de pacienți cu EP a anunțat o rata cumulativă a mortalității la 3 luni de 15,3%, decesul atribuit emboliei pulmonare constituind 6,9% [10]. În publicația semnată de Murin cu colegii și bazată pe datele registrului din California cu 21.625 de pacienți cu EP [11] 6,0% din subiecți au decedat în timpul spitalizării, alți 8,7% – pînă la 6 luni după externare, rata totală a mortalității la 6 luni însumînd 14,7%. La pacienții din Registrul Spaniol RIETE (*Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembolica Española*) rata de mortalitate a fost de 4,4% și 9,5% la ziua 15 și ziua 90, respectiv, pentru analiza data fiind excluși pacienții cu insuficiență cardiacă cronică concomitentă sau boală pulmonară cronică. Embolia pulmonară a fost cauza a 56,4% dintre decesele

survenite în primele 15 zile, dar a reprezentat doar 9,9% din decesele urmărite între ziua 15 și 90 [12].

Analizând datele din Registrul PERGO (*The Pulmonary Embolism Registry of Göttingen*) un grup de autori din Germania au raportat o mortalitate la 5 ani de 37,1% [13]. Indicatori similari au fost publicați din registrul Australian (31,6%) [2] și din bază de date regională canadiană (26,0%) [14]. În cohorta de pacienți din registrul PERGO 71% dintre decesele urmărite au avut loc în primii 3 ani după EP. Mortalitatea în această cohortă a fost de 3 ori mai mare decât în populația generală în perioada respectivă și această tendință s-a menținut pe toată durata de urmărire, în plus, cei care au supraviețuit peste 5 ani după EP au prezentat o probabilitate de deces pe termen lung cu 40% mai înaltă față de cea așteptată în raport cu vârsta, sexul și anul de naștere.

Puține studii clinice au evaluat mortalitatea pe termen lung la pacienții cu EP. Singurul studiu clinic randomizat realizat de echipa lui Agnelli G pe un lot de 326 pacienți cu un prim episod de EP, care au primit 3 luni de tratament anticoagulant fără recidivă sau sângerare, ulterior fiind separate în două brațe: unul a oprit medicația anticoagulantă, al doilea – a prelungit tratamentul pentru încă 3-9 luni, a raportat 19 decese (5,8%) pe o perioadă de urmărire de 33,8 luni, două decese (0,6%) fiind atribuite EP [15].

În analiza semnată de Pengo și colab. pe un lot de 223 de pacienți cu EP recrutați într-un singur centru au decedat 41 de pacienți (18,4%) la o durată de urmărire de 94,3 luni, 18 pacienți (8,1%) au decedat în timpul spitalizării, ca urmare a episodului inițial de EP, doar un singur deces fiind legat de EP după externare. Rata cumulativă a mortalității a fost de 10,3% la 3 luni, 13,4% la 1 an, 20,1% la 5 ani și 25,1% la 10 ani [16]. Un alt studiu a raportat o rată de mortalitate mult mai mare, de 43,4%, la 2,1 ani după un episod de EP, embolia pulmonară constituind cauza de deces la 9,7% dintre pacienți [17]. Majoritatea pacienților din acest studiu au suferit EP în timpul spitalizării pentru altă boală, iar vârsta medie a acestor pacienți a fost de 71-74 de ani.

Un studiu populațional a urmărit o cohortă de 819 persoane cu EP pentru o perioadă medie de 6,1 ani [18]. Rata cumulativă a mortalității la 7 zile a fost de 7,7%, la 30 zile –13,1% și la un an 25,4%. Astfel, ratele mortalității pe termen lung diferă considerabil în funcție de tipul de studiu, diferențe în selecția pacienților, durata de urmărire. În general, cele mai multe decese în timpul urmăririi pe termen lung par să fie legate de boala asociată mai degrabă decât de EP recurentă sau de episodul inițial de EP.

În lotul de pacienți cu EP studiat de noi pe o perioadă medie de 11,4±0,9 luni rata de mortalitate

pe toată durata urmăririi a constituit 13,7% (au decedat 23 de pacienți), inclusiv 8 (4,8%) dintre aceștea - în timpul spitalizării și alți 15 (8,9%) – după externare din spital, în medie peste 333,1±76,6 zile de la includere în studiu. La un termen de 3 luni după externare au decedat – 2 persoane, la 6 luni - 6, la un – 8, la 2 ani – 13, mai târziu – au fost înregistrate încă 2 decese.

În raport cu categoriile de risc stabilite după criteriile SEC mortalitatea s-a prezentat în felul următor. Au decedat în spital 16,2% din grupul de risc înalt și intermediar înalt, 1,2% – din grupul cu risc intermediar și 2% din cel cu risc redus ($p=0,01$), iar în perioada postspitalicească au decedat 11,4% din grupul de risc înalt și intermediar înalt, 11% din cei cu risc intermediar și 4% din cei cu risc redus ($p>0,05$).

Conform datelor din registrul PERGO pacienții cu EP și cancer au decedat de două ori mai frecvent decât cei fără malignitate și decesul a survenit la ei mai devreme după EP. Cancerul activ la momentul embolismului pulmonar a fost cel mai important factor de risc pentru mortalitate tardivă până la 3 ani după EP, decedând 2 din 3 pacienți cu cancer și mortalitatea fiind mai înaltă printre cei cu metastaze cunoscute. La pacienții care au supraviețuit primii 3 ani după EP, cancerul cunoscut nu s-a asociat cu o mortalitate mai mare în timpul urmăririi ulterioare, ceea ce, probabil ar putea fi explicat prin faptul vindecării sau remisieii bolii canceroase, afectând astfel riscul de mortalitate mai puțin decât factorii de risc cardiovascular și vârsta [13].

Datele din lotul nostru de pacienți cu EP sunt comparabile cu cele relatate de Eckelt J. cu colegii în baza indicatorilor din registrul PERGO, 40% dintre pacienții urmăriți de noi, care aveau boală canceroasă au decedat în primii 3 ani după epizodul inițial de EP.

Datele raportate din registrul PERGO arată că cancerul a fost o cauză prioritară de deces pe termen lung însumând 28,5%, fapt ce s-a corelat cu constatările rapoartelor anterioare [19]. Totodată, Ng et al. [2] a stabilit că bolile cardiovasculare (inclusiv EP) sunt cauza cea mai frecventă de mortalitate tardivă la pacienții cu EP, reprezentând 36% din decese. Mortalitatea datorată bolilor cardiovasculare sau legată de EP (19,5% după >30 de zile) a fost mai mica în registrul PERGO comparativ cu lotul lui Ng et al. în ciuda unei distribuții similare a comorbidităților CV și a cancerului în cohortele analizate, diferența fiind explicată prin cauze multifactoriale, dar și invocând tendința de scădere a mortalității CV în populație. Este remarcat faptul că cauzele de deces au o semnificație diferită în funcție de durata de supraviețuire după EP. În timp ce decesele timpurii ar putea fi atribuite EP sau complicațiilor asociate, cancerul a fost cauza predominantă de mortalitate în primii 3 ani după EP,

iar evenimentele cardiovasculare și infecțiile au fost cele mai frecvente motive de deces după 3 ani de la diagnosticarea EP la pacienții din registrul PERGO [13].

În lotul nostru de studiu mortalitatea intraspitalicească a fost cauzată în special de EP, iar la supraveghere de durată decesul a survenit subit – în 4 cazuri (26,7%), a fost de cauză CV – în 4 cazuri (26,7%), prin cancer – la 5 (30%) persoane și de alte cauze – la doi pacienți;

Mortalitatea din cauza sângerării a fost rară în cohorta registrului PERGO (2,5%) și a apărut mai târziu de 3 ani după EP în 6 din 9 cazuri. În schimb, decesul din cauza recidivei EP a avut loc aproape de două ori mai des (4,7%). Important, pe parcursul primului an după EP, au fost urmărite 9 recidive fatale de EP, dar doar 2 hemoragii fatale, deși informații detaliate despre durata anticoagulării nu au fost disponibile, s-a presupus subutilizare sau o durată insuficientă a tratamentului anticoagulant în cohorta acestui registru [13].

În lotul de pacienți cu EP urmărit de noi decese cauzate de hemoragii și recidive fatale de EP nu au fost documentate.

Riscul de TEV recurent pe termen lung la pacienții cu EP a fost evaluat în câteva studii clinice [15,20, 21]. În studiul lui Agnelli et al., TEV recurent a apărut în 3,1 și 3,8% pe pacient-an după încetarea tratamentului anticoagulant [15]. Schulman S. cu colab. au raportat datele unui studiu multicentric cu 897 de pacienți cu TEV alocați pentru a primi 6 săptămâni sau 6 luni de terapie anticoagulantă și care au fost urmăriți timp de 2 ani. Dintre pacienții cu EP 20,5% au dezvoltat TEV recurent în perioada de urmărire (corespunzător unei rate de recidivă de 10,2% pe pacient-an), majoritatea recidivelor survinând după oprirea terapiei anticoagulante [20]. În majoritatea studiilor, au fost raportate rate similare de recurență la pacienții cu EP și la pacienții cu TVP. În plus, s-a observat, că pacienții care au prezentat inițial EP au înregistrat tendința de a avea recurențe sub forma unei alte EP, iar pacienții care au avut inițial TVP au dezvoltat recurențe sub formă similară [15, 21]. În analiza publicată de Pengo et al., incidența cumulată a TEV recurent a fost de 4,9% după 3 luni, 8,0% după 1 an, 22,1% după 5 ani și 29,1% după 10 ani de urmărire [16]. În rândul pacienților cu EP recurentă, rata letalității raportată variază de la 10 la 45% [4,15]. Această rată ar putea fi supraestimată, deoarece autopsia a fost efectuată rar atunci când EP a fost suspectată clinic drept cauza decesului, iar unii pacienți cu moarte subită inexplicabilă au fost considerați a fi avut epizod nou de EP în absența unei cauze alternative clare de deces.

Datele din studiul nostru se corelează cu cele raportate de alți autori, am urmărit 4 cazuri (2,5%) de TEV recurent, 3 dintre acestea prin EP și 1 prin TVP, cazuri letale nu s-au înregistrat.

Concluzii.

Rata de mortalitate la pacienții cu tromboembolism pulmonar pe o perioadă medie de urmărire de 11,4±0,9 luni a constituit 13,7%, inclusiv 4,7% – în spital și 8,9% – la urmărire de durată, decesul în spital fiind înregistrat în proporție semnificativ mai mare la pacienții din categoria de risc înalt și intermediar înalt comparativ cu cei cu risc intermediar redus și redus, totodată nu au fost stabilite diferențe statistice semnificative între aceste grupuri în rata de mortalitate la distanță; principala cauză de deces în spital a fost embolismul pulmonar, iar în perioada de supraveghere pe termen lung a predominat decesul de cauză cardiovasculară, urmat de decesul prin cancer.

Tromboembolism venos repetat la urmărire de durată s-a înregistrat la 2,4% (4) din pacienți, manifestat prin embolism pulmonar în 75% cazuri și tromboză venelor profunde – în 25% cazuri, toate evenimentele s-au dezvoltat în grupul cu risc redus.

Bibliografie.

1. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C., et al. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J 2020; 41: 543 - 603
2. Ng AC, Chung T, Yong AS, et al. *Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism.* Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;4:122–128.
3. Ebner M, Kresoja KP, Keller K, et al. *Temporal trends in management and outcome of pulmonary embolism: a single-centre experience.* Clin Res Cardiol. 2020;109:67–77.
4. Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al.: *Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism.* N. Engl. J. Med. 2003; 349, 1695–1702
5. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA et al.: *A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.* Arch. Intern. Med. 2005; 165, 733–738.
6. The van Gogh Investigators. *Idraparinux versus Standard Therapy for Venous Thromboembolic Disease.* N Engl J Med 2007; 357:1094-1104
7. Musset D, Parent F, Meyer G et al. *Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a*

- prospective multicentre outcome study.* Lancet 2002; 360, 1914–1920 .
8. Nijkeuter M, Sohne M, Tick LW *et al.*: *The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study.* Chest 2007;131, 517–523.
 9. Perrier A, Roy PM, Aujesky D *et al.*: *Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study.* Am. J. Med. 2004;116, 291–299.
 10. 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
 11. Murin S, Romano PS, White RH: *Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism.* Thromb. Haemost. 2002; 88, 407–414
 12. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F *et al.*: *Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: findings from the RIETE registry.* Chest 2006;130, 1817–1822
 13. Eckelt J., Hobohm L., Merten M., *et al.* *Long-term mortality in patients with pulmonary embolism: results in a single-center registry* Res Pract Thromb Haemost. 2023;7:e100280
 14. Alotaibi G, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. *Short- and longterm mortality after pulmonary embolism in patients with and without cancer.* Vasc Med. 2018;23:261–266
 15. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C *et al.*: *Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism.* Ann. Intern. Med. 2003;139, 19–25.
 16. Pengo V, Lensing AW, Prins MH *et al.*: *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism.* N. Engl. J. Med. 2004; 350, 2257–2264
 17. Miniati M, Monti S, Bottai M *et al.*: *Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism.* Medicine 2006; 85, 253–262.
 18. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, *et al.* *Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study.* Arch. Intern. Med. 1999; 159, 445–453
 19. Faller N, Limacher A, Mean M, *et al.* *Predictors and causes of long-term mortality in elderly patients with acute venous thromboembolism: a prospective cohort study.* Am J Med. 2017;130:198–206.
 20. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P *et al.*: *A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism.* N. Engl. J. Med. 1995; 332, 1661–1665
 21. Buller HR, Cohen AT, Davidson B *et al.*: *Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux.* N. Engl. J. Med. 2007; 357, 1105–1112