

# Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

## Χαμένες ευκαιρίες για διάγνωση και θεραπεία

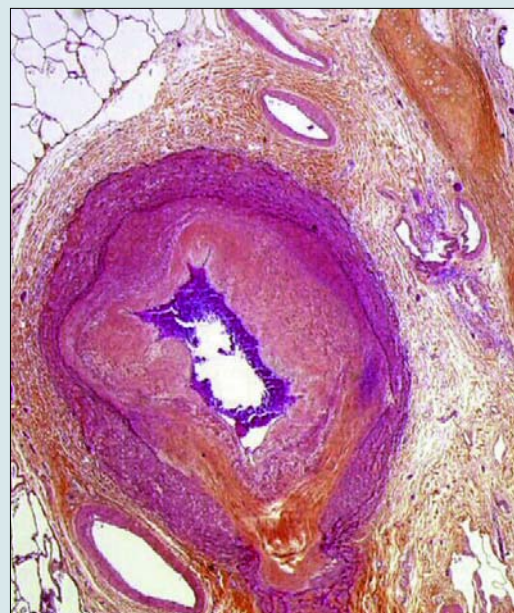
Επιμέλεια φακέλου: ΒΑΣΩ ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ<sup>1</sup>, ΦΩΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΣ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Αν. Διευθύντρια Πνευμονολογικού Τμήματος Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»,

<sup>2</sup>Επιμελητής Α' Κέντρου Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία»

*Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση αποτελεί διαγνωστικό και κλινικό πρόβλημα πολλών ειδικοτήτων (πνευμονολόγων, καρδιολόγων, ρευματολόγων κ.λπ.) και απαιτεί αυξημένο βαθμό κλινικής υποψίας για πρώιμη διάγνωση και έγκαιρη θεραπεία, αφού η πρόγνωση συσχετίζεται με τη βαρύτητα. Στα κείμενα που ακολουθούν είναι συγκεντρωμένα τα νέα δεδομένα για τη συχνή όσο και υποδιαγνωσκόμενη αυτή νόσο, όπως αυτά κωδικοποιήθηκαν στο τελευταίο συνέδριο του Αμερικανικού Κολλεγίου Πνευμονολογίας (ACCP) το Νοέμβριο του 2005 στο Μόντρεαλ και αποτυπώνονται στο άρθρο των D. Montani, X. Jaïs, O. Sitbon, et al. Rev Mal Respir 2005; 22:651-66.*

Καλή ανάγνωση.



**Τ**ο ζωνρό ενδιαφέρον για τη νόσο οφείλεται στη σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί τα τελευταία 10 χρόνια στον τομέα της αναγνώρισης των παθογενετικών μηχανισμών της πνευμονικής υπέρτασης και στην επίτευξη στοχευμένης φαρμακευτικής αγωγής.

Επίσης η εφαρμογή βελτιωμένων χειρουργικών τεχνικών που αφορούν στη μεταμόσχευση, στη θρομβοληκτομή και διάνοιξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος αποτελεί ένα τελευταίο όπλο στην αντιμετώπιση προχωρημένων περιπτώσεων.

Η κλινική υποψία περιλαμβάνει κυρίως ασθενείς με συμπτωματολογία «ανεξήγητης» δύσπνοιας στην κόπωση σε ποσοστό που φθάνει μέχρι 60% και αποτελεί το πρωιμότερο σύμπτωμα, ενώ η εύκολη κόπωση, η καταβολή, η εξάντληση, ο ασυμπτωτικός θωρακικός πόνος και τα συγκοπτικά επεισόδια συνυπάρχουν συχνά.

Αυξημένη κλινική υποψία πρέπει να υπάρχει επίσης και σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες και αυξημένο κίνδυνο, όπως φαίνεται στον πίνακα 1, όπου περιγράφονται τα αίτια πνευμονικής υπέρτασης σύμφωνα με την ταξινόμηση του 2004 (World Conference on Pulmonary

Hypertension in Venice, 2003). Εξ ορισμού οι περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης που χαρακτηρίζονται ως δευτεροπαθείς και συνδέονται με μια γνωστή παθολογία μπορούν να αντιμετωπισθούν θεραπευτικά εφόσον αντιμετωπισθεί η βασική νόσος. Για παράδειγμα, η χρόνια πνευμονική καρδιά μετά από πνευμονική εμβολή (αποφρακτική ΠΥ), η αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια (παθητική μετατριοειδική ΠΥ) και οι χρόνιες παθήσεις του αναπνευστικού (υποξυγοναιμική ΠΥ) συνδέονται με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση. Επιπλέον έχουν αναγνωρισθεί ορισμένες σπάνιες παθολογικές οντότητες που μπορεί να προκαλέσουν πνευμονική υπέρταση (ιστιοκυττάρωση Χ, λεμφαγγειοθηλωμάτωση). Τέλος, διακρίνεται και μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών με ΠΥ που οφείλεται σε εξωτερική πίεση των αγγείων από όγκο, λεμφαδενοπάθεια ή μεσοθωρακική ίνωση.

Στον πίνακα 2 αποτυπώνονται οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης, τους οποίους θα πρέπει να έχουμε κατά νου κατά τη λήψη του ιστορικού.

Ο ορισμός της ΠΑΥ είναι η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία εν ηρεμία

>25mmHg και κατά την άσκηση >30mmHg, με φυσιολογική πίεση ενσφηνώσης <15mmHg.

### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Δεν υπάρχουν παθογνωμονικές κλινικές εκδηλώσεις της ΠΠΥ. Οι εκδηλώσεις της δεν χαρακτηρίζουν παρά τον αντίκτυπο της νόσου στη δεξιά καρδιά (χρόνια πνευμονική καρδιά) ή τις εκδηλώσεις της υποκείμενης νόσου. Η δύσπνοια προσπαθείας είναι συνήθως προοδευτική και διαφεύγει της προσοχής του ασθενούς για καιρό, γεγονός που εξηγεί τη συνήθη καθυστέρηση στη θεραπευτική αντιμετώπιση (περίπου 2 χρόνια από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων). Τα άτυπα θωρακικά άλγη, οι λιποθυμίες ή οι συγκοπές μπορούν να συμβούν κυρίως στην προσπάθεια και αποτελούν μείζονα κριτήρια της βαρύτητας της νόσου. Το αίσθημα προκάρδιων παλμών είναι συχνό στην προσπάθεια και ενίοτε υποδηλώνει αρρυθμίες. Αιμοπτύσεις μπορεί να εμφανιστούν ως επιπλοκή της ΠΠΥ. Συνήθως είναι μικρής βαρύτητας, ενώ άλλοτε απαιτούν εμβολισμό της βρογχικής αρτηρίας, λόγω υπερτροφίας

των βρογχικών αρτηριών σε αυτούς τους ασθενείς. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί δυσφωνία, η οποία υποδηλώνει παράλυση του αριστερού παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου μετά από πίεση που ασκείται στο νεύρο από τον κώνο της διασταλμένης αριστερής πνευμονικής αρτηρίας (σύνδρομο Ortner). Η αναζήτηση σημείων δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να είναι συστηματική.

Η διαστολή των σφαγιτίδων, το ηπατοσφαγιτιδικό αντανakλαστικό και η ηπαταλγία είναι τα συνηθέστερα σημεία. Τα οίδημα των κάτω άκρων, ο ασκίτης και το οίδημα ανά σάρκα υπογραμμίζουν τη βαρύτητα της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Η καρδιακή ακρόαση εντοπίζει ένα έντονο πνευμονικό στοιχείο του δεύτερου τόνου στην εστία ακρόασης της πνευμονικής, ένα συστολικό φύσημα ανεπάρκειας της τριγλώχινας (60% των περιστατικών) και σπανιότερα ένα διαστολικό φύσημα ανεπάρκειας της πνευμονικής. Η πνευμονική ακρόαση είναι συνήθως φυσιολογική και αντιδιαστέλλεται με τη βαρύτητα της δύσπνοιας. Κατά τη φυσική εξέταση και τη λήψη του ιστορικού πρέπει να αναζητήσουμε ένα σύνδρομο Raynaud, το οποίο ανευρίσκεται συχνότερα στις περιπτώσεις ΠΠΥ που συνδέονται με κολληγονώσεις, ιδιαίτερα με τη σκληροδερμία.

## ΕΞΕΤΑΣΙΣ

### Στοιχεία που προσανατολίζουν τη διάγνωση

Η ακτινογραφία του θώρακα αναδεικνύει συχνά μια υπερτροφία του κώνου έκφυσης της πνευμονικής και των κύριων κλάδων της και μια αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη. Επιτρέπει επίσης την αναζήτηση παρεγχυματικών ανωμαλιών, που υποδηλώνουν συνυπάρχουσα πνευμονική παθολογία. Η παρουσία διάμεσου συνδρόμου πρέπει να εμβάλει την υποψία ορισμένων μορφών ΠΥ (μετατριχοειδική, διάμεση πνευμονοπάθεια, φλεβοαποφρακτική νόσος, τριχοειδική πνευμονική αιμαγγειώματωση). Το ηλεκτροκαρδιογράφημα ανευρίσκει σημεία δεξιάς καρδιακής υπερτροφίας, τόσο κοιλιακής (ευρύ P στις απαγωγές II και III και δισχιδές στην V1) όσο και κοιλιακής (μεγάλο R στην απαγωγή V1, R<S στην V6, δεξιά στροφή με εικόνα S1A3, διαταραχές της επαναπόλησης στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές).

Το υπερηχογράφημα καρδιάς με Doppler

### Πίνακας 1. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.

- Ιδιοπαθής
- Οικογενής
- Συνδεόμενη με
  - Κολληγονώσεις (σκληροδερμία κ.λπ.)
  - Συγγενείς καρδιοπάθειες με shunt
  - Πυλαία υπέρταση
  - Λοίμωξη από HIV
  - Ανορεξιόγωνα
  - Φάρμακα
  - Άλλους παράγοντες (βλ. πίνακα 2)
- Σχετιζόμενη με παθήσεις των τριχοειδών
  - Φλεβοαποφρακτική νόσος
  - Αιμαγγειώματωση των πνευμονικών τριχοειδών
- Εμμένουσα πνευμονική υπέρταση των νεογνών

Πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με πάθηση της αριστερής καρδιάς

- Παθήσεις του αριστερού κόλπου ή της αριστερής κοιλίας
- Βαλβιδοπάθειες της αριστερής καρδιάς

Πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις

- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- Χρόνια διάμεση πνευμονοπάθεια
- Παθήσεις του ύπνου
- Κυψελιδικός υποαερισμός
- Μακρά διαβίωση σε υψόμετρο
- Ανωμαλίες της ανάπτυξης

Πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με χρόνια θρομβοεμβολική νόσο

- Εγγύς θρομβοεμβολική απόφραξη
- Περιφερική θρομβοεμβολική απόφραξη
- Απόφραξη μη οφειλόμενη σε θρόμβο (ξένο σώμα, μεταστάσεις κ.λπ.)

Διάφορες παθολογίες

- Σαρκοείδωση, ιστιοκυττάρωση Χ, λεμφαγγειοθηλιομυώματωση, συμπίεση των πνευμονικών αγγείων [λεμφαδενοπάθεια, ίνωση μεσοθωρακίου, όγκος ή ινοποιός μεσοθωρακίτιδα (fibrosing mediastinitis) κ.λπ.]

### Πίνακας 2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.

#### Ιατρογενείς και τοξικοί

- Αποδεδειγμένοι ή πολύ πιθανοί
  - Ανορεξιόγωνα
  - Αμφεταμίνες
  - L-τρυπτοφάνη
- Πιθανοί
  - Κοκαΐνη
  - Μεταμφεταμίνες
  - Χημειοθεραπεία

#### Δημογραφικοί παράγοντες

- Αποδεδειγμένοι ή πολύ πιθανοί
  - Θήλυ φύλο
  - Εγκυμοσύνη
  - Συστηματική αρτηριακή υπέρταση
- Πιθανοί
  - Παχυσαρκία

#### Παθολογικές καταστάσεις

- Αποδεδειγμένες ή πολύ πιθανές
  - Λοίμωξη με HIV
  - Χρόνια ηπατοπάθεια, πυλαία υπέρταση
- Πιθανές
  - Παθήσεις του θυρεοειδούς

είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της ΠΠΥ, καθώς επιτρέπει την εκτίμηση της συστολικής πίεσης στην πνευμονική κυκλοφορία (PAP), μέσω της μέτρησης της ταχύτητας ροής της ανεπαρκούς τριγλώχινας.

Το υπερηχογράφημα απεικονίζει συνήθως μια διαστολή των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, σε συνδυασμό με παράδοξη

κινητικότητα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Σε ιδανικές συνθήκες επιτρέπει τη μέτρηση της διαστολικής PAP και της καρδιακής παροχής, αλλά αυτές οι συνθήκες σπάνια συναντώνται. Η ύπαρξη περικαρδιακού υγρού επιβαρύνει την πρόγνωση.

Η εξέταση αυτή επιτρέπει την αναζήτηση συγγενούς καρδιοπάθειας ή διαφυγής

από τα δεξιά στα αριστερά λόγω μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Η τεχνική μπορεί να βελτιωθεί με τη χορήγηση μικροσφαιριδίων σκιαγραφικού ώστε να απεικονισθεί η πρώιμη δίοδος του σκιαγραφικού στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες. Το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα είναι ενίοτε απαραίτητο για την ανάδειξη καρδιακών ανωμαλιών, κυρίως στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα.

### Διαγνωστικά στοιχεία

Ο δεξιός καθετηριασμός είναι η μόνη εξέταση που επιτρέπει την εδραίωση της διάγνωσης της ΠΠΥ. Επιβεβαιώνεται η προτριχοειδική προσβολή όταν η μέση PAP είναι μεγαλύτερη από 25mmHg σε συνθήκες ηρεμίας ή μεγαλύτερη από 30mmHg στην προσπάθεια, απουσία αύξησης της PAP ενσφήνωσης, η οποία αποτελεί αντανάκλαση της τριχοειδικής πίεσης (<15mmHg). Η μέτρηση αυτή μπορεί να αποβεί λεπτομερέστερη με την πραγματοποίηση μιας δοκιμασίας φόρτισης ώστε να αποκαλυφθεί τυχόν δυσλειτουργία της αριστερής καρδιάς. Στην περίπτωση μιας επιβεβαιωμένης ΠΠΥ είναι απαραίτητη η δοκιμασία αγγειοδιαστολής με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ή ενδοφλέβια προστακυκλίνη. Πράγματι, η θετική δοκιμασία αγγειοδιαστολής (μείωση της μέσης PAP περισσότερο από 10mmHg, με μια μέση PAP μικρότερη από 40mmHg και καρδιακή παροχή φυσιολογική ή αυξημένη) επιτρέπει να ορισθεί μια υποομάδα ασθενών με καλύτερη πρόγνωση, οι οποίοι μπορούν να προσβλέπουν σε μια μακρόχρονη αγωγή με ανταγωνιστές ασβεστίου<sup>16</sup>.

Η αξονική τομογραφία με σκιαγράφιση των πνευμονικών αγγείων αναζητά στοιχεία υπέρ χρόνιας πνευμονικής καρδιάς μετά από πνευμονική εμβολή (οργανωμένοι θρόμβοι στους εγγύς κλάδους της πνευμονικής, ελλείμματα, εικόνα μωσαϊκού). Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία υπογραμμίζουν τα όρια της τομογραφίας για τη διάγνωση της ΠΠΥ, η οποία διαγιγνώσκεται καλύτερα με το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης.

Η πραγματοποίηση λεπτών τομών επιτρέπει την αναζήτηση στοιχείων που υποδηλώνουν φλεβοαποφρακτική νόσο των πνευμόνων ή αιμαγγειώματωση των πνευμονικών τριχοειδών (πάχυνση των διαφραγματιών, οζία με ασαφή όρια, μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια). Με βάση αυτή την εξέταση μπορεί να διαπιστωθεί υποκείμενη νόσος που συνδέεται με την υποξική ΠΠΥ (εμφύσημα, πνευμονική ίνωση κ.ά.).

Το πνευμονικό σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης αναζητά στοιχεία δηλωτικά εμβολής. Σε περίπτωση υποψίας μετεμβολικής χρόνιας πνευμονικής καρδιάς (ακόμη και απουσία ορατών θρόμβων), η πνευμονική αγγειογραφία θεωρείται απαραίτητη για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση και να καθορίσει τις πιθανότητες επιτυχίας της χειρουργικής επέμβασης (θρομβοendarterεκτομή).

Οι λειτουργικές δοκιμασίες της αναπνοής αποβαίνουν συνήθως φυσιολογικές, αλλά η διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων στο μονοξείδιο του άνθρακα είναι μειωμένη, γεγονός που οφείλεται στην προσβολή των πνευμονικών αγγείων. Σε συνδυασμό με τα αέρια αίματος, οι δοκιμασίες αυτές μπορεί να αποκαλύψουν υποκείμενη πνευμονική νόσο.

Όταν αυξάνονται οι πιέσεις στη δεξιά καρδιά, μπορεί να εμφανισθεί μια υποξυγοναιμία λόγω διαφυγής από τα δεξιά προς τα αριστερά (επιβεβαιώνεται με λήψη αερίων αίματος μετά από εισπνοή καθαρού οξυγόνου). Συνιστάται μελέτη ύπνου ώστε να ερευνηθεί πιθανό υπνο-απνοϊκό σύνδρομο.

Το υπερηχογράφημα κοιλίας αναζητά σημεία πυλαίας υπέρτασης. Σε περίπτωση αμφιβολίας για πιθανή συνύπαρξη αριστερής κοιλιακής δυσλειτουργίας συνιστάται η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία ή ο αριστερός καρδιακός καθετηριασμός με στεφανιογραφία.

Στον έλεγχο περιλαμβάνονται επίσης ο έλεγχος για HIV, ηπατίτιδα Β ή C, ο κολληγονικός έλεγχος και ο έλεγχος της πήξης του αίματος. Αν και στο 40% των ασθενών με ΠΠΥ έχουν βρεθεί θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα, απαιτούνται συμπληρωματικές εξετάσεις ώστε να τεκμηριωθεί η υπόθεση της παρουσίας κολληγονώσεως<sup>17</sup>. Θρομβοπενία ή διαταραχές της ηπατικής βιολογίας (χολόσταση ή προσβολή των ηπατοκυττάρων) αποτελούν συχνά ευρήματα, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει αρρυθμιστή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι χειρουργικές πνευμονικές βιοψίες ή οι θωρακοσκοπήσεις δεν έχουν συνήθως ένδειξη, καθώς αποτελούν χειρισμούς υψηλού κινδύνου, και δεν συνεισφέρουν στη βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης. Μόνο η υπόνοια της φλεβοαποφρακτικής νόσου ή της τριχοειδικής αιμαγγειώματωσης μπορεί να δικαιολογήσει μια τέτοια διαγνωστική πράξη.

Ακολουθεί η σταδιοποίηση της βαρύτητας της δύσπνοιας κατά την NYHA (New York Heart Association) και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η οποία

περιγράφεται στον πίνακα 3 και αφορά όλες τις περιπτώσεις ΠΑΥ.

Μετά τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση της ΠΑΥ θα πρέπει να μελετηθούν επιπλέον οι λειτουργικές παράμετροι που περιγράφονται στον πίνακα 4. Οι παράμετροι αυτές είναι χρήσιμες τόσο για την έναρξη της θεραπείας όσο και για την παρακολούθηση. Η ορθή αντιμετώπιση της ΠΑΥ από το θεράποντα ιατρό προϋποθέτει: α) τη διάγνωση της αιτίας της πνευμονικής υπέρτασης, β) την εκτίμηση της βαρύτητας και γ) τον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής αναλόγως της αιτιολογίας. Εάν δεν βρεθεί άλλη αιτιολογία με τον αλγόριθμο που περιγράφεται στον πίνακα 2, τότε η διάγνωση της ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης είναι η επικρατέστερη. Η συνύπαρξη καρδιοπάθειας της αριστερής καρδιάς, που είναι η συχνότερη αιτία ΠΑΥ, δυσχεραίνει τη διάγνωση της ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης και απαιτείται καθετηριασμός.

Ο δεξιός καθετηριασμός και η μέτρηση φυσιολογικής πίεσης ενσφήνωσης δεν αποκλείει πάντα την αριστερή καρδιακή νόσο σε μερικούς ασθενείς, γιατί όταν υπάρχει πνευμονική υπέρταση μπορεί η διάγνωση της αριστερής καρδιακής νόσου να διαφύγει.

Εάν υπάρχει πνευμονική νόσος, η χορήγηση οξυγόνου ή μη επεμβατικού αερισμού για 4 μήνες και εν συνεχεία η επανεκτίμηση θα βοηθήσουν στην επανεξιολόγηση συνυπάρχουσας ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης.

## ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ

Οι γνώσεις μας σχετικά με τις βλάβες που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΠΥ προέρχονται από την ιστολογική μελέτη των πνευμονικών τεμαχιδίων, κυρίως μετά το θάνατο των ασθενών, και σπανίως από χειρουργικές πνευμονικές βιοψίες. Η εκτίμηση και η κατάταξη των βλαβών των τριχοειδών και των φλεβιδίων είναι πρόσφατες και εισήχθησαν στη νέα ταξινόμηση των πνευμονικών αγγειοπαθειών. Οι αγγειακές ιστολογικές βλάβες συνοψίζονται στον πίνακα 5 και απεικονίζονται στην εικόνα 1.

## ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΗΝ ΠΥ

Η δικτυακή αρτηριοπάθεια (plexiform) είναι η χαρακτηριστική βλάβη στην ΠΥ και ➔

⇒ δεν έχει παρατηρηθεί, εξ όσων γνωρίζουμε, στην αμιγή θρομβοεμβολική νόσο (ενίοτε η επανασηραγγοποίηση και η οργάνωση των μετεμβολικών βλαβών μπορεί να προσομοιάζει με δικτυακές βλάβες). Ιστολογικά η δικτυακή αρτηριοπάθεια συμπεριλαμβάνει υπερτροφία του μέσου χιτώνα, ίνωση του εσωτερικού χιτώνα, δικτυακές βλάβες και οργανωμένες θρομβώσεις με επανασηραγγοποίηση (εικόνα 1).

Οι αρτηριακές βλάβες μπορεί να είναι πανομοιότυπες ή να ποικίλλουν στον ίδιο ασθενή. Η υπερτροφία του μέσου χιτώνα έπεται της υπερτροφίας και της υπερπλασίας των λείων μυϊκών ινών και της αύξησης του συνδετικού ιστού και των ελαστικών ινών του μέσου χιτώνα. Η πάχυνση του εσωτερικού χιτώνα των αρτηριών έπεται της παρουσίας στο χιτώνα αυτό των ινοβλαστών, των μυοϊνοβλαστών και των λείων μυϊκών ινών.

Οι δικτυακές βλάβες υποδηλώνουν έναν επιτόπιο πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία περιβάλλονται από μυοϊνοβλάστες, λεία μυϊκά κύτταρα και εξωκυττάρια ουσία. Οι βλάβες επιπλέκονται με την πάροδο του χρόνου. Ενίοτε συνυπάρχουν με βλάβες του διάμεσου ιστού (όταν συνυπάρχει διάμεση νόσος ή ως επιπλοκή), με φλεγμονώδεις βλάβες και με νεκρωτικές βλάβες των μικρών αρτηριών (αρτηρίτιδα).

### Φλεβοαποφρακτική νόσος και αιμαγγειώμα των πνευμονικών τριχοειδών

Η φλεβοαποφρακτική νόσος των πνευμόνων χαρακτηρίζεται από διάχυτη και εκτεταμένη απόφραξη των πνευμονικών φλεβιδίων από ινώδη ιστό (εικόνα 2). Οι βλάβες αυτές συνοδεύονται από επανιδιάταξη των αρτηριών και των αρτηριδίων του πνεύμονα στο 50% των περιπτώσεων, αλλά οι δικτυακές βλάβες και η αρτηρίτιδα δεν αποτελούν χαρακτηριστικές βλάβες της φλεβοαποφρακτικής νόσου.

Η αιμαγγειώμα των πνευμονικών τριχοειδών χαρακτηρίζεται από διάχυτο πολλαπλασιασμό των πνευμονικών τριχοειδών. Αυτά τα τριχοειδή μπορούν να σχηματίσουν οζία που καταλαμβάνουν το διάμεσο χώρο και διηθούν τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων και των λεμφαγγείων, αποφράσσοντας τον αυλό τους (εικόνα 2). Ενίοτε τα τριχοειδή αυτά αποφράσσουν τις πνευμονικές φλέβες.

Η διάκριση ανάμεσα στις δύο αυτές παθολογίες γίνεται με βάση τη φύση της απόφραξης των πνευμονικών φλεβών.

Στην περίπτωση φλεβοαποφρακτικής νόσου παρατηρείται ίνωση του έσω και

## ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΠΝΟΙΑΣ ΣΕ ΠΑΥ.

### Κατηγορία I

Ασθενείς με ΠΠΥ χωρίς περιορισμό της φυσικής τους δραστηριότητας. Οι καθημερινές τους δραστηριότητες δεν προκαλούν συμπτωματολογία (δύσπνοια, θωρακικά άλγη κ.λπ.).

### Κατηγορία II

Ασθενείς με ΠΠΥ που εμφανίζουν ελαφρύ περιορισμό στην κινητικότητα τους. Δεν έχουν ενοχλήσεις στην ηρεμία. Οι καθημερινές δραστηριότητες τους προκαλούν δύσπνοια ή υπερβολική κόπωση, θωρακικά άλγη, τάση λιποθυμίας ή συγκοπτικά.

### Κατηγορία III

Ασθενείς με ΠΠΥ που έχουν σοβαρό περιορισμό στην κινητικότητα τους. Δεν εμφανίζουν συμπτωματολογία στην ηρεμία. Η ελάχιστη κινητικότητα προκαλεί δύσπνοια ή υπερβολική κόπωση, θωρακικά άλγη, τάση λιποθυμίας ή συγκοπτικά.

### Κατηγορία IV

Ασθενείς με ΠΠΥ που αδυνατούν να διατηρήσουν οποιαδήποτε κινητικότητα χωρίς να εμφανίσουν συμπτωματολογία. Οι ασθενείς αυτοί υποφέρουν από δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Παραπονούνται για δύσπνοια ακόμη και στην ηρεμία.

του μέσου χιτώνα, ενώ στην περίπτωση της αιμαγγειώμα των πνευμονικών τριχοειδών παρατηρούνται μιτώσεις των τριχοειδών. Και στις δύο παθολογικές οντότητες παρατηρείται πνευμονική αιμοσιδήρωση με μεγάλη ποσότητα αιμοσιδήρινης στο κυτταρόπληγμα των μακροφάγων (εικόνα 2).

Το βρογχοκυψελιδικό έκπλημα αυτών των ασθενών μπορεί να αναδείξει υποκλινική ενδοκυψελιδική αιμορραγία, πράγμα που δεν συμβαίνει στις αμιγείς αρτηριοπάθειες.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η πνευμονική κυκλοφορία είναι μια κυκλοφορία υψηλής παροχής και χαμηλής πίεσης που διαθέτει μεγάλη δυνατότητα επιστράτευσης συμπληρωματικών πνευμονικών αγγείων. Γίνεται δεκτό ότι η αγγειοσύσπαση αποτελεί ένα αρχικό φαινόμενο που εμπλέκεται στη γένεση της ΠΥ. Ωστόσο, συζητείται η έκταση αυτής της αγγειοσύσπασης, ενώ η έντονη αγγειακή αναδόμηση στο επίπεδο των πνευμονικών αγγείων μικρής διαμέτρου (<500μm) και των προτριχοειδικών αρτηριολίων φαίνεται ότι προεξάρχει στην ανάπτυξη μιας εμμένουσας αγγειακής απόφραξης, η οποία προκαλεί μια σταθερή αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Αυτή η απόφραξη επιδεινώνεται από τις θρομβώσεις in situ, οι οποίες ευνοούνται από τη δυσλειτουργία του επιθηλίου και τη μείωση της αιματικής ροής στις πνευμονικές αρτηρίες. Η δυσλειτουργία του ενδοθη-

λίου που συνδυάζεται με ανωμαλίες των αγγειακών λείων μυϊκών ινών αποτελεί κεντρικό χαρακτηριστικό της ΠΠΥ. Αυτή η δυσλειτουργία εμφανίζει απορύθμιση στην παραγωγή ενδοθηλιακών διαβιβαστικών ουσιών, γεγονός που ευνοεί την αγγειοσύσπαση, τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών ινών και την αναδόμηση του αγγείου (εικόνα 1). Πράγματι η μείωση της παραγωγής διαβιβαστικών αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO) ή η προστακυκλίνη, σε συνδυασμό με την υπερπαραγωγή αγγειοσυσπαστικών ενδοθηλιακών ουσιών, όπως η ενδοθηλίνη, όχι μόνο επηρεάζει τον αγγειακό τόνο, αλλά ευνοεί και την αγγειακή αναδόμηση. Δεν υπάρχει ενιαίος μηχανισμός που να επιτρέπει τη συνολική παθοφυσιολογική ερμηνεία της ΠΠΥ. Συνεπώς, θα παρουσιασθούν οι γνωστοί επιμέρους παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου.

### Προστακυκλίνη

Η προστακυκλίνη (προσταγλανδίνη PGI<sub>2</sub>) είναι ένα προϊόν του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος που συντίθεται από το αγγειακό ενδοθήλιο. Αποτελεί ισχυρό ενδογενή αγγειοδιασταλτικό παράγοντα που επάγει τη χάλυση του λείου αγγειακού μυός, αυξάνοντας το κυκλικό AMP. Η προστακυκλίνη αναστέλλει επίσης τον πολλαπλασιασμό των λείων αγγειακών μυών και μειώνει τη συσώρευση των αιμοπεταλίων.

Έχει δειχθεί ότι η σύνθεση της προστακυκλίνης μειώνεται στα κύτταρα των ασθενών με ΠΠΥ.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΥ.**

- Ικανότητα άσκησης
  - Υπομέγιστη (6 λεπτά βόδισμα)
  - Μέγιστη ( $VO_2 \text{ max VE-VCO}_2$ )
- Αιμοδυναμικός έλεγχος (PAP, PVR, PWP CO κ.λπ.)
- Λειτουργική ικανότητα (II, III, IV)
- Βαθμός δύσπνοιας (Borg dyspnea index)
- Ποιότητα ζωής
- Διάστημα κλινικής επιδείνωσης
- Τελική επιβίωση

**Ενδοθηλίνη-1**

Η ενδοθηλίνη-1 (ET-1) συμβάλλει πιθανότατα στην αγγειοσύσπαση και στην αγγειακή αναδόμηση. Σε ασθενείς με ΠΠΥ έχει δειχθεί μια αύξηση της ET-1 του ορού. Η ET-1 δρα συνδεδεμένη με δύο είδη υποδοχέων: τους ETA και ETB. Συνδεδεμένη με τους υποδοχείς ETA στα λεία μυϊκά κύτταρα των πνευμονικών αρτηριών, η ET-1 προκαλεί αγγειοσύσπαση, αυξάνοντας το ενδοκυττάριο ασβέστιο και ενεργοποιώντας την πρωτεΐνη κινάση C. Επιπλέον, η ET-1 έχει μιτωτική επίδραση στα λεία μυϊκά κύτταρα, συνδεδεμένη με τους υποδοχείς ETA και ETB.

**Δίαυλοι καλίου**

Η πνευμονική αγγειοσύσπαση που παρατηρείται σε καταστάσεις υποξυγοναιμίας αναπτύσσεται μέσω αναστολής ενός ή περισσότερων διαύλων καλίου (voltage-

dependent, Kv) στα λεία μυϊκά κύτταρα των πνευμονικών αρτηριών. Αυτή η αναστολή των Kv προκαλεί εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου και σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των πνευμονικών αγγείων. Έχει δειχθεί μια δυσλειτουργία αυτών των διαύλων καλίου στα λεία μυϊκά κύτταρα ασθενών με ΠΠΥ, χωρίς να είναι γνωστό εάν πρόκειται για γενετική ή για επίκτητη ανωμαλία.

**Μονοξείδιο του αζώτου (NO)**

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) συντίθεται από την L-αργινίνη με τη συνδρομή της συνθετάσης του NO. Έχει αγγειοδιασταλτική και αντιμιτωτική δράση δρώντας στο κυκλικό GMP (cGMP). Η μείωση στην έκφραση της συνθετάσης του NO, που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΠΠΥ, συμμετέχει στην έκπτωση των αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών, λόγω δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των πνευμονικών αγγείων.

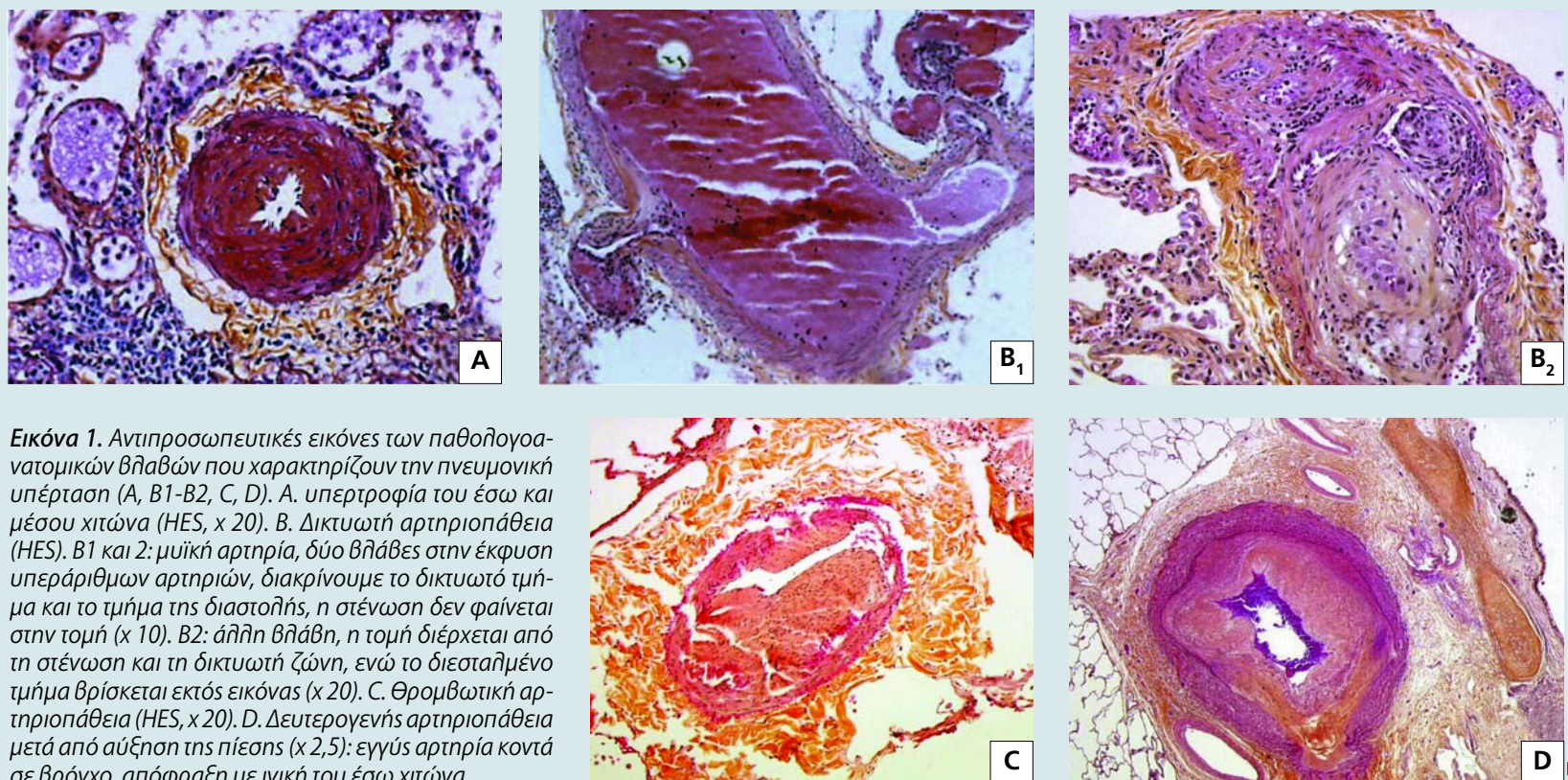
**Σεροτονίνη**

Στην ΠΠΥ η στάθμη της κυκλοφορούσας σεροτονίνης (5-HT) είναι αυξημένη, ενώ τα αιμοπετάλια είναι μειωμένα. Ο μηχανισμός που ευθύνεται για την επίδραση της σεροτονίνης στα πνευμονικά αγγεία είναι αντικείμενο συζητήσεων. Ωστόσο, έχει δειχθεί ότι τα ανορεξιόγωνα προκαλούν μια αύξηση της στάθμης της κυκλοφορούσας σεροτονίνης, αυξάνοντας την έκκρισή της από τα αιμοπετάλια και μειώνοντας την επαναδέσμευσή της. Ο μεταφορέας της

σεροτονίνης (5-HTT) κωδικοποιείται από ένα μόνο γονίδιο, για το οποίο έχει περιγραφεί ένας πολυμορφισμός. Μια από τις ποικιλίες του γονιδίου προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας του 5-HTT. Σε μια γαλλική σειρά, αυτή η ποικιλία βρέθηκε σε μορφή ομοζυγώτη στο 65% των ασθενών με ΠΠΥ και μόνο στο 27% των μαρτύρων. Αυτός ο πολυμορφισμός εμπλέκεται επίσης και στην ευαισθησία ορισμένων μόνο ασθενών με ΧΑΠ ώστε να αναπτύξουν χρόνια πνευμονική υπέρταση.

**Υπεροικογένεια του TGF-β**

Ο transforming growth factor (TGF) είναι ένας παράγοντας αύξησης και κυτταρικής διαφοροποίησης που δυναμικά εμπλέκεται στην κυτταρική αναδόμηση. Μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν για μέλη της οικογένειας των υποδοχέων TGFβ, όπως οι BMPR2 και ALK1, έχουν αναγνωρισθεί σε ασθενείς με ΠΠΥ που έχει ή όχι οικογενή χαρακτηριστικά, καθώς επίσης και σε ασθενείς με ΠΠΥ μετά από χρήση ανορεξιόγων ή ως επιπλοκή κατά τη διαδρομή της νόσου Rendu-Osler. Αυτές οι μεταλλάξεις προκαλούν μείωση των υποδοχέων της υπεροικογένειας των TGFβ, με αποτέλεσμα τη μείωση των αντιμιτωτικών δυνατοτήτων του οργανισμού. Πρόσφατα στοιχεία υποστηρίζουν τη δυσλειτουργία των υποδοχέων TGFβ στην παθογένεια της ΠΠΥ, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για τον υπέρμετρο πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών και των λείων μυϊκών κυττάρων των πνευμονικών αγγείων. Έχουν επίσης βρεθεί μεταλλά-



**Εικόνα 1.** Αντιπροσωπευτικές εικόνες των παθολογοανατομικών βλαβών που χαρακτηρίζουν την πνευμονική υπέρταση (A, B1-B2, C, D). A. υπερτροφία του έσω και μέσου χιτώνα (HES, x 20). B. Δικτυωτή αρτηριοπάθεια (HES). B1 και 2: μυϊκή αρτηρία, δύο βλάβες στην έκφραση υπεράρθρων αρτηριών, διακρίνουμε το δικτυωτό τμήμα και το τμήμα της διαστολής, η στένωση δεν φαίνεται στην τομή (x 10). B2: άλλη βλάβη, η τομή διέρχεται από τη στένωση και τη δικτυωτή ζώνη, ενώ το διεσταλημένο τμήμα βρίσκεται εκτός εικόνας (x 20). C. Θρομβωτική αρτηριοπάθεια (HES, x 20). D. Δευτερογενής αρτηριοπάθεια μετά από αύξηση της πίεσης (x 2,5): εγγύς αρτηρία κοντά σε βρόγχο, απόφραξη με ινική του έσω χιτώνα.

⇒ Ξεις των ΒΜΡ2 στο ήμισυ περίπου των οικογενειών με κρούσμα ΠΠΥ. Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταλλάξεις των ΒΜΡ2 ανευρίσκονται επίσης σε 10 έως 30% των ασθενών με ΠΠΥ (ιδιοπαθή ή μετά από χρήση ανορεξιογόνων), γεγονός που σημαίνει ότι μερικά σποραδικά κρούσματα είναι στην πραγματικότητα το πρώτο περιστατικό που αναγνωρίζεται σε μια οικογένεια, η οποία προηγουμένως αγνοούσε αυτό το κληρονομικό χαρακτηριστικό της.

Πολλοί άλλοι αυξητικοί παράγοντες εκφράζονται στους πνεύμονες των ασθενών με ΠΠΥ και εμπλέκονται δυναμικά στην εμφάνιση της νόσου (VEGF, PDGF, basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-1, epidermal growth factor). Εντέλει, φλεγμονώδη φαινόμενα θα μπορούσαν να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ή τη διατήρηση της ΠΠΥ, ιδιαίτερα σε ορισμένα νοσολογικά πλαίσια, όπου η ΠΠΥ συνδυάζεται με κολληγονώσεις ή με λοίμωξη από τον ιό HIV. Σε αυτό το πλαίσιο ορισμένες κυτταροκίνες και χυμοκίνες φαίνεται ότι παίζουν κάποιο ρόλο που ερευνάται ακόμη.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΥ

Η στρατηγική στην αντιμετώπιση της ΠΑΥ βασίζεται στην αναζήτηση της αιτίας, στην εκτίμηση της βαρύτητας και στην παρακολούθηση της εξέλιξης ανά τρίμηνο με αναπροσαρμογή της θεραπείας.

Εάν οφείλεται σε υποκείμενο νόσημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται το νόσημα και ταυτόχρονα χορηγείται η κλασική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει οξυγονοθεραπεία (εάν  $SO_2 < 90\%$ ), διούρηση, αντιπηκτική αγωγή (INR = 1,5-2,5) ± δακτυλίτιδα.

Επανεκτίμηση θα γίνει μετά από τρίμηνο θεραπείας. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση ή και επιδείνωση, τότε θα πρέπει να γίνει επανεκτίμηση με δεξιό ή και αριστερό καθετηριασμό για τυχόν συνύπαρξη και ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης.

Εάν δεν υπάρχει υποκείμενο νόσημα ή το υποκείμενο νόσημα είναι νόσημα κολληγονώδους, πυλίσια υπέρταση, HIV λοίμωξη, λήψη τοξικών παραγόντων ή εμμένουσα πνευμονική υπέρταση μετά από χειρουργική διόρθωση συγγενούς αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας, θα πρέπει να γίνεται πάντα δεξιός καθετηριασμός για επιβεβαίωση και εκτίμηση όλων των παραμέτρων.

Οι παράμετροι που μετρώνται είναι οι

## ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΠΥ, ΣΤΗ ΦΛΕΒΟΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟ, ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΓΓΕΙΩΜΑΤΩΣΗ ΤΩΝ ΤΡΙΧΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΆΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΠΥ.

### Αρτηριοπάθειες (αρτηρίες μικρής διαμέτρου <200μm)

- Απλή υπερτροφία του μέσου χιτώνα
- Δικτυακή αρτηριοπάθεια. Σύνθετες εικόνες αποτελούμενες από 3 επάλληλες βλάβες:
  - Συγκεντρική στένωση των αρτηριών
  - Δικτυακές βλάβες
  - Διαστολικές βλάβες
- Θρομβωτική αρτηριοπάθεια (απόφραξη, επανασπραγγοποίηση)

### Βλάβες των φλεβιδίων και των τριχοειδών

- Φλεβοαποφρακτική νόσος
  - Προσβολή των φλεβιδίων των υμένων
  - Απόφραξη λόγω ίνωσης του εσωτερικού χιτώνα και αύξησης των μυϊκών ινών στο αγγειακό τοίχωμα
  - Επανασπραγγοποίηση
  - Μπορεί οι παραπάνω βλάβες να συνδυάζονται με:
    - Πολλαπλασιασμό των τριχοειδών
    - Υπερτροφία των μικρών διαθλοβιδιακών αρτηριών
    - Αιμοσιδήρωση, οίδημα και διάταση λεμφαγγείων
- Αιμαγγειώματωση των τριχοειδών (μικροαγγειοπάθεια)
  - Πολλαπλασιασμός των κυψελιδικών τριχοειδών που συνδυάζεται με:
    - Αποφρακτική φλεβοπάθεια των ενδοθλοβιδιακών φλεβιδίων
    - Υπερτροφία των διαθλοβιδιακών αρτηριδίων
    - Αιμοσιδήρωση, οίδημα και διάταση λεμφαγγείων

### Βλάβες που οφείλονται στη σημαντική αύξηση της πίεσης στα πνευμονικά αγγεία (ΧΑΠ ή διάμεσες πνευμονοπάθειες)

- Δυστροφικές βλάβες των ελαστικών αγγείων (παρατηρούνται επίσης ως δευτεροπαθείς βλάβες στην ΠΠΥ)
  - Ίνωση του εσωτερικού χιτώνα των μεγάλων αγγείων
  - Αρτηριοσκλήρωση και αθηρωματικές πλάκες
  - Θρομβώσεις
- Βλάβες των αγγείων μυϊκού τύπου
  - Ίνωση του εσωτερικού χιτώνα των αγγείων
  - Μυοποίηση του εσωτερικού χιτώνα
  - Θρομβωτικές βλάβες

πίεσεις του δεξιού κόλπου, της δεξιάς κοιλίας, η συστολική και η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, η πίεση ενσφήνωσης, οι πνευμονικές αντιστάσεις, η περιεκτικότητα σε  $O_2$  του μικτού φλεβικού αίματος και κυρίως η καρδιακή παροχή. Η τελευταία αποτελεί σημαντικό δείκτη ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή, δηλαδή αξιολογείται το εάν αυξάνεται ή δεν μειώνεται ενώ μειώνεται η πνευμονική πίεση. Ο καθετηριασμός αυτός για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και την εκτίμηση της βαρύτητας αλληλά και όλων των υπόλοιπων παραμέτρων είναι απαραίτητος όμως και για την εκτίμηση της ανταπόκρισης σε βραχείας δράσης αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες όπως είναι η εποπροστενόλη, η αδενοσίνη και η εισπνοή NO. Διότι εάν υπάρχει ανταπόκριση στους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, δηλαδή μείωση της πνευμονικής πίεσης  $\leq 40\text{mmHg}$  και πτώση της μέσης πνευμονικής πίεσης  $>10\text{mmHg}$  χωρίς μείωση της καρδιακής παροχής, τότε χορηγούνται ανταγωνιστές ασβεστίου με καλά αποτελέσματα και καλή πρόγνωση.

Ακολουθεί επανεκτίμηση ανά τρίμηνο και συνέχιση της ίδιας αγωγής.

Δυστυχώς, μόνο μικρό ποσοστό (περίπου 10%) της ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης εμφανίζει απάντηση στους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες.

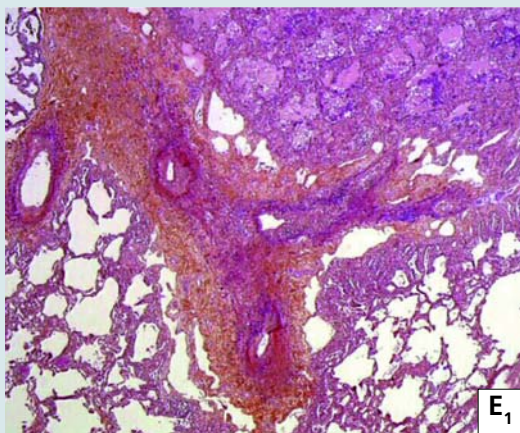
Το υπόλοιπο 90% δεν ανταποκρίνεται. Στους ασθενείς αυτούς εφαρμόζονται νεότερες στοχευμένες θεραπείες ή συνδυασμοί αναλόγως του σταδίου βαρύτητας, συγκεκριμένα στα στάδια III και IV.

Εάν δεν υπάρχει βελτίωση και με τους συνδυασμούς, ο ασθενής προωθείται για μεταμόσχευση και στο μεσοδιάστημα μεσοκοιλιακή διαφραγματεκτομή. Πάντα χορηγείται και η κλασική θεραπεία παράλληλα με τις νεότερες θεραπείες, οι οποίες ταξινομούνται σε 3 κατηγορίες:

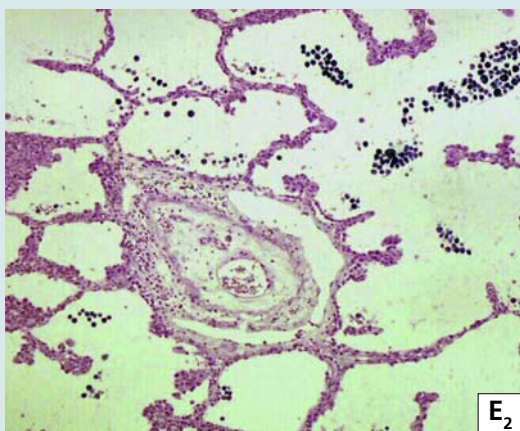
α) Προστανοειδή (μιμούμενα την αγγειοδιασταλτική δράση της προστακυκλίνης) όπως εποπροστενόλη.

β) Αναστολείς υποδοχέων ενδοθηλίνης (bosentan: αναστολέας υποδοχέων A και B).

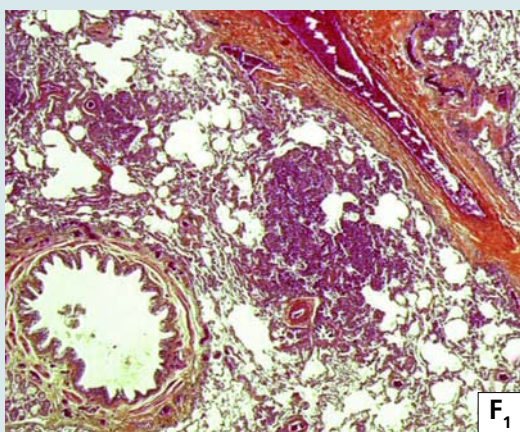
γ) Αναστολέας φωσφοδιεστεράσης (sildenafil).



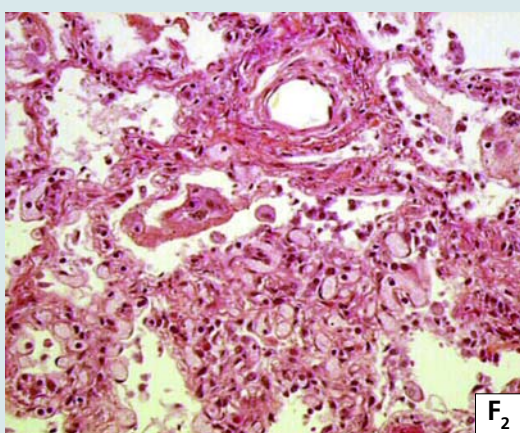
E<sub>1</sub>



E<sub>2</sub>



F<sub>1</sub>



F<sub>2</sub>

**Εικόνα 2.** Εικόνες αντιπροσωπευτικές των παθολογοανατομικών βλαβών που χαρακτηρίζουν τη φλεβοαποφρακτική νόσο (E1-E2) και την τριχοειδική αιμαγγειώματωση (F1-F2). E: αποφρακτική φλεβοπάθεια (φλεβοαποφρακτική νόσος). E1: αποφραγμένες φλέβες σε διαφραγμάτιο (x 10). E2: αποφραγμένο φλεβίδιο με κυψελιδική αιμοσιδήρωση (x 25). F: Αιμαγγειώματωση σε τριχοειδή. F1: οζώδης βλάβη σε μικρή μεγέθυνση (x 2,5). F2: λεπτομέρεια τριχοειδικού πολλαπλασιασμού (x 40).

## Προστανοειδή

1. Το ilorprost είναι ένα ανάλογο της προστακυκλίνης, που χορηγείται δια εισπνοής με τη βοήθεια νεφελοποιητή. Το κύριο μειονέκτημα αυτής της οδού χορήγησης του φαρμάκου είναι η μικρή διάρκεια ζωής, εφόσον απαιτούνται 6-12 νεφελοποιήσεις την ημέρα. Μια πολυκεντρική μελέτη ανέλυσε το όφελος αυτής της αγωγής μετά από 12 εβδομάδες σε ασθενείς με ΠΥ σχετιζόμενη με κολληγόνοση ή με μετεμβολική χρόνια πνευμονική καρδιά, μη χειρουργήσιμη (ασθενείς κατηγορίας III ή IV). Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της απόστασης βάρδισης (+36 μέτρα) και υποχώρηση των συμπτωμάτων στο 17% των ασθενών έναντι 4% στην ομάδα των μαρτύρων. Ο βήχας και τα συμπτώματα που συνδέονται με την αγγειοδιαστολή αποτελούν τις βασικές παρενέργειες της αγωγής. Σημειώθηκε ένας σημαντικός αριθμός συμβαμάτων λόγω συγκοπής. Η αποτελεσματικότητα του ilorprost σε βάθος χρόνου απαιτεί περισσότερες μελέτες.

2. Η τρεπροστινίνη είναι ανάλογο της προστακυκλίνης, χορηγούμενο υποδερματικά με τη βοήθεια ενός συστήματος μικροαντλίας, όμοιου με αυτό που χρησιμοποιείται για τη χορήγηση της ινσουλίνης στους διαβητικούς ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα μιας αγωγής 12 εβδομάδων αξιολογήθηκε σε ασθενείς με σοβαρή ΠΠΥ. Το φάρμακο βελτίωσε σημαντικά την απόσταση βάρδισης (+16 μέτρα), τη δύσπνοια και τα υπόλοιπα συμπτώματα, καθώς και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους).

Περιοριστικό παράγοντα για τη συνέχιση της αγωγής ή για την αύξηση της δοσολογίας αποτέλεσαν τα άλγη στα σημεία των ενέσεων στο 85% των ασθενών. Σήμερα το φάρμακο δοκιμάζεται για ενδοφλέβια χορήγηση ή για λήψη με εισπνοές.

3. Το νατριούχο veraprost. Πρόκειται για το πρώτο ανάλογο της προστακυκλίνης σε μορφή δισκίου. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της ουσίας σε ασθενείς με σοβαρή ΠΠΥ. Μετά από αγωγή 12 εβδομάδων, το veraprost βελτίωσε την απόσταση βάρδισης των ασθενών (+25 μέτρα), κυρίως στους ασθενείς με πρωτοπαθή ΠΥ. Συχνά παρατηρήθηκαν παρενέργειες σχετιζόμενες με περιφερική αγγειοδιαστολή, ενώ παραμένει η πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής σε μακρόχρονη αγωγή. Μια μελέτη αναφέρει μείωση της ωφέλειας από το φάρμακο με την πάροδο του χρόνου.

Πράγματι η δοκιμασία βάρδισης βελτιώ-

θηκε σημαντικά μετά από 3 έως 6 μήνες αγωγής, αλλά η στατιστική διαφορά εξαλείφθηκε μετά από αγωγή 9 έως 12 μηνών.

## Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης

Η μποσεντάνη (bosentan) είναι ένας μικτός ανταγωνιστής των υποδοχέων της ενδοθηλίνης ETA και ETB που χορηγείται από το στόμα.

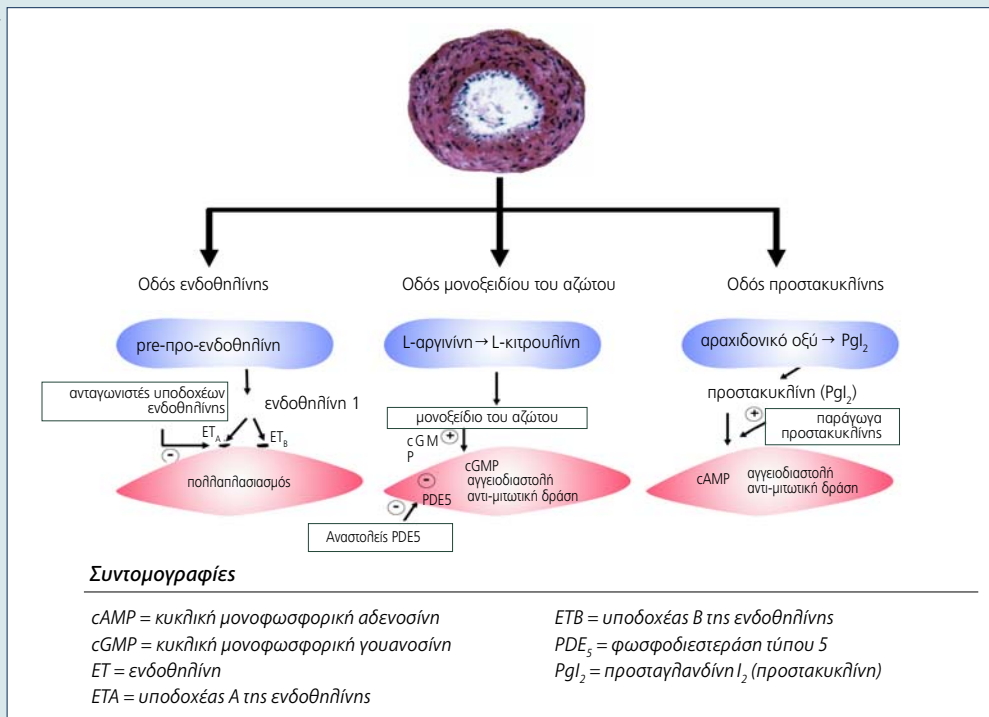
Δύο τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, σε ασθενείς με ΠΠΥ ή ΠΥ σχετιζόμενη με σκληροδερμία<sup>48,49</sup>. Στην πρώτη μελέτη, μετά από αγωγή 12 εβδομάδων σημειώθηκε βελτίωση της απόστασης βάρδισης (+76 μέτρα) και των αιμοδυναμικών παραμέτρων. Η δεύτερη μελέτη ανέδειξε μια επιμήκυνση του χρόνου κατά τον οποίο η νόσος παραμένει σταθερή (όχι αιφνίδιος θάνατος, όχι νοσηλείες, όχι μεταμόσχευση). Η μελέτη αυτή δεν ανέδειξε δόσοεξαρτώμενη δράση του φαρμάκου.

Αντίθετα παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αύξηση των τρανσαμινασών. Συμπεραίνεται ότι η μέτρηση των ηπατικών ενζύμων επιβάλλεται κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε βελτίωση της επιβίωσης στους ασθενείς με ΠΠΥ που έλαβαν αγωγή με μποσεντάνη. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου δεν έχει διεχθεί για τις σοβαρότερες μορφές ΠΥ (κατηγορία IV). Σήμερα αξιολογούνται οι ειδικοί αναστολείς των υποδοχέων ETA (σιταξεντάνη, αμπισεντάνη).

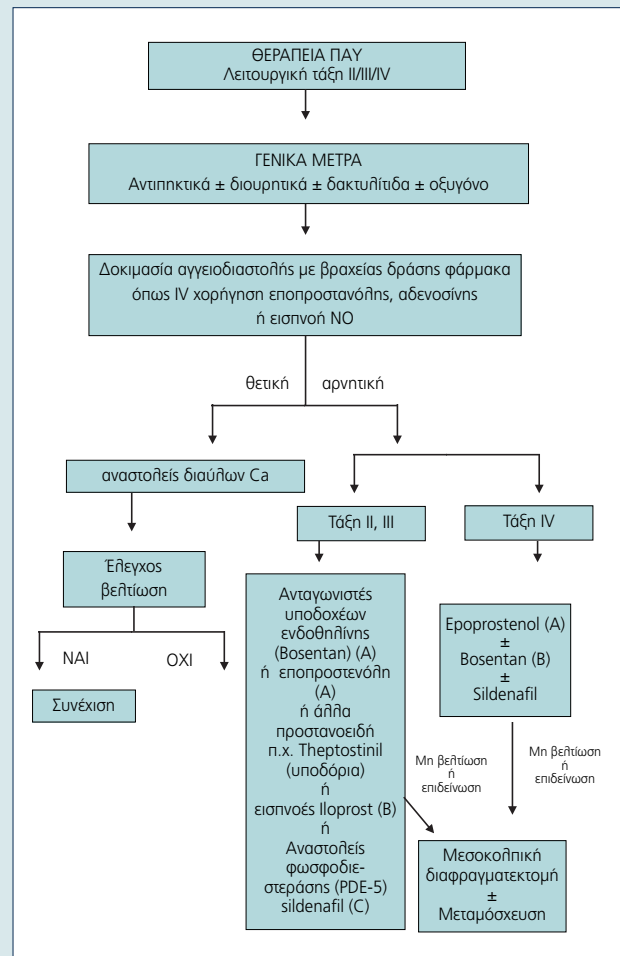
## Άλλες ουσίες

Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, όπως η σιλδεναφίλη (Viagra®), έχουν μια αγγειοδιασταλτική δράση στα πνευμονικά αγγεία, όπως δείχθηκε με αγγειοδιασταλτικές δοκιμασίες σε ασθενείς με ΠΠΥ. Πολυάριθμες δημοσιευμένες περιπτώσεις επιβεβαιώνουν την κλινική παρατήρηση.

Μια διπλή τυφλή μελέτη σε 22 ασθενείς με ΠΠΥ ανέδειξε την αποτελεσματικότητα της σιλδεναφίλης ως προς την ανοχή στην άσκηση και την αιμοδυναμική βελτίωση των ασθενών. Το φάρμακο χορηγείται από το στόμα (3 λήψεις κάθε μέρα) και εμφανίζει καλή ανοχή. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη αξιολόγησε τη δράση της τερμπογκρέλης, ενός αναστολέα της συνθετάσης της θρομβοξανίνης και ανταγωνιστή της θρομβοξανίνης A<sub>2</sub> που χορηγείται από το στόμα. Η μελέτη διακόπη-



**Σχήμα 1.** Διαθέσιμοι θεραπευτικοί στόχοι και στόχοι υπό έρευνα στην πνευμονική υπέρταση. Ανώτερο τμήμα: εγκάρσια τομή πνευμονικής αρτηρίας μικρής διαμέτρου (<500μm) ενός ασθενή με σοβαρή ΠΠΥ. Φαίνεται ο πολυπληθασισμός του έσω χιτώνα και η υπερτροφία του μέσου χιτώνα. Κατώτερο τμήμα: η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων των πνευμονικών αρτηριών υποδηλώνεται από τη μείωση της παραγωγής της προστακυκλίνης και του μονοξειδίου του αζώτου (NO), που συνδυάζεται με αύξηση της παραγωγής της ενδοθηλίνης-1. Αυτές οι μεταβολές οδηγούν σε αγγειοσύσπαση και σε πολυπληθασισμό των λείων μυϊκών κυττάρων των πνευμονικών αρτηριών.



**Σχήμα 2.** Θεραπευτικός αλγόριθμος σε ΠΥ.

κε πρόωρα λόγω εμφάνισης άλγους στα κάτω άκρα, γεγονός που προκαλούσε δυσκολίες στην αξιολόγηση της δοκιμασίας βάδισης.

## ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

### Καρδιοχειρουργική επέμβαση (atrioseptostomy)

Έχει ως στόχο τη μείωση της πίεσης του δεξιού κόλπου, δημιουργώντας μια διαφυγή από τα δεξιά προς τα αριστερά. Αυτή η τεχνική συνδέεται με βελτίωση της πρόγνωσης σε ασθενείς με ΠΥ λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας με διαφυγή δεξιά-αριστερά ή ανοικτού μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η επέμβαση αυτή έχει ένδειξη για τους ασθενείς των οποίων η κατάσταση επιβαρύνεται παρά τη φαρμακευτική αγωγή.

### Μεταμόσχευση

Η μεταμόσχευση δύο πνευμόνων ή καρδιάς-πνευμόνων αποτελεί τη μόνη ριζική θεραπευτική προσέγγιση της ΠΥ και τη μόνη εναλλακτική λύση σε περίπτωση αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής. Ενδείκνυται σε νέους ασθενείς (<50-55 ετών) με σοβαρή ΠΥ.

Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης πνευμόνων δείχνουν ποσοστά επιβίωσης 75% των ασθενών στο 1ο έτος και 50% στα 5 έτη. Είναι σημαντικό να μην καθυστερεί η εγγραφή του ασθενούς στη λίστα μεταμόσχευσης.

## ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΣΕΙΣ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

Πολλές θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν σήμερα εγκριθεί στην Αμερική (εποπροστενόλη, τρεπροστινίλη, μποσεντάνη) και στην Ευρώπη (εποπροστενόλη, μποσεντάνη, iloprost). Με την εξαίρεση πρόσφατων δεδομένων σχετικά με ασθενείς που λαμβάνουν εποπροστενόλη, η αποτελεσματικότητα αυτών των νέων φαρμάκων σε βάθος χρόνου μένει να αποδειχθεί. Απουσία συγκριτικών μελετών, η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος επαφίεται στην εμπειρία των διαφόρων ιατρικών ομάδων και από τους κατά τόπους κανονισμούς, από την κατάσταση του ασθενούς και από τη βούλησή του.

Οι περισσότερες ομάδες συνιστούν για τη σοβαρή ΠΥ αρχική αγωγή με εποπροστενόλη σε συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση. Πέρα από αυτή τη δραματική συγκυρία, οι θεραπευτικές πιθανότητες σήμερα στην

Ευρώπη περιλαμβάνουν την μποσεντάνη από το στόμα και το iloprost νεφελιοποιούμενο, χορηγούμενα υπό ιατρική επίβλεψη σε εξειδικευμένα κέντρα. Για τα αρχικά στάδια της ΠΠΥ τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ελάχιστα. Δεν υπάρχουν αρκετές θεραπευτικές μελέτες σε ασθενείς κατηγορίας I ή II στην Ευρώπη.

Στο κοντινό μέλλον νέες θεραπείες όπως οι ειδικοί αναστολείς των υποδοχέων ETA ίσως βρουν τη θέση τους στο θεραπευτικό οπλοστάσιο. Με βάση τα σημερινά δεδομένα προτείνεται ένας θεραπευτικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της ΠΥ (σχήμα 2).

Ένας άλλος θεραπευτικός δρόμος είναι ο συνδυασμός φαρμάκων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Τα πρώτα αποτελέσματα αυτής της στρατηγικής είναι ενθαρρυντικά.

### Βιβλιογραφία

1. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 176:1S-96S.
2. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43(Suppl):S81-8.
3. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004; 351(14):1325-36.
4. Hubert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension. BREATHE-2. Eur Respir J 2004; 24:353-9.