

Πνευμονική Υπέρταση

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΔΗΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΣ

Πνευμονολόγος, Επικ. Επιμελητής Β', 9η Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Βασισμένο στις οδηγίες αντιμετώπισης της Πνευμονικής Υπέρτασης που δημιούργησαν και εξέδωσαν από κοινού η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική και Πνευμονολογική Εταιρεία (ESC - ERS), με τη συμβολή της Διεθνούς Εταιρείας Μεταμόσχευσης Καρδιάς και Πνευμόνων και της Ευρωπαϊκής Ένωσης Παιδιατρικής Καρδιολογίας.

Galie N, Hoeper M, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal 2009; 30:2493-2537.

Η Πνευμονική Υπέρταση, πολύπλοκη αιμοδυναμική και παθοφυσιολογική οντότητα, σήμερα πολύ πιο συχνή απ' ό,τι άλλοτε, παρατηρείται σε πολλές εντελώς διαφορετικές μεταξύ τους κλινικές καταστάσεις: Από την ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση ως τη δευτεροπαθή σε έδαφος πνευμονοπάθειας, αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας, φλεβοαποφρακτικής νόσου και χρόνιας θρομβοεμβολικής νόσου, οι διαφορές είναι πολλές, τόσο στη διαγνωστική προσέγγιση όσο και στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Στο κείμενο που ακολουθεί, μεταφέρουμε συνοπτικά τα βασικότερα συμπεράσματα και τις αρχές στις οποίες κατέληξε διεθνής ομάδα ειδικών, στην προσπάθεια να αποκτήσουμε πνευμονολόγοι και καρδιολόγοι από κοινού, ένα σύστημα οδηγιών αναφοράς για το συχνό και συχνά δυσεπίλυτο αυτό κλινικό πρόβλημα.

Ορισμοί - Ταξινόμηση

Α' ΜΕΡΟΣ

ΑΠΟΔΟΣΗ: ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΚΟΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Ειδικευόμενη Πνευμονολόγος, 9η Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Η Πνευμονική Υπέρταση (ΠΥ) ορίζεται ως η αύξηση της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (ΠΑΠ) πάνω από 25mmHg σε ηρεμία, όπως αυτή εκτιμάται με το δεξιό καρδιακό καθετηριασμό (πίνακες 1, 3). Αυτή η τιμή έχει χρησιμοποιηθεί για την επιλογή ασθενών σε όλες τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και τα μητρώα για την ΠΑΥ. Πρόσφατη επανεκτίμηση δεδομένων έδειξε πως η φυσιολογική μέση ΠΑΠ σε ηρεμία είναι 12 ± 3 mmHg, με ανώτερο φυσιολογικό όριο τα 20mmHg. Η σημασία της μέσης ΠΑΠ σε ηρεμία μεταξύ 21-24 mmHg δεν είναι γνωστή και άτομα που παρουσιάζονται με τέτοιες τιμές χρήζουν περαιτέρω ελέγχου σε επιδημιολογικές μελέτες.

Ο ορισμός της ΠΥ σε άσκηση ως μέση ΠΑΠ >30 mmHg στον καθετηριασμό δεξιάς καρδιάς (ΚΔΚ) δεν υποστηρίζεται από δημοσιευμένα δεδομένα και υγιή άτομα

μπορούν να παρουσιάσουν πολύ υψηλότερες πιέσεις. Οπότε δεν μπορεί σήμερα να δοθεί ορισμός της ΠΥ στην άσκηση όπως αυτή εκτιμάται από τον ΚΔΚ.

Κλινική ταξινόμηση της ΠΥ

Η κλινική ταξινόμηση της ΠΥ έχει υποστεί διάφορες αλλαγές από τότε που η πρώτη εκδοχή είχε προταθεί με την υποστήριξη του ΠΟΥ το 1973. Η νέα κλινική ταξινόμηση (που προήλθε από τη συνάντηση Dana Point της California) φαίνεται στον πίνακα 2. Για την αποφυγή πιθανής σύγχυσης μεταξύ της ΠΥ και της ΠΑΥ, οι ορισμοί τους φαίνονται στον πίνακα 3.

Οι αλλαγές σε σχέση με την προηγούμενη ταξινόμηση είναι οι ακόλουθες:

- Ομάδα 1, ΠΑΥ (πίνακες 2, 4, 5): ο όρος οικογενής ΠΑΥ αντικαταστάθηκε από τον όρο κληροδοτούμενη ΠΑΥ λόγω της ανακάλυψης συγκεκριμένων γονιδιακών μεταλλάξεων σε σποραδικά περιστατικά χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Οι κληρο-

δοτούμενες μορφές της ΠΑΥ περιλαμβάνουν την κλινικά σποραδική ιδιοπαθή ΠΑΥ (ΙΠΑΥ) με μεταλλάξεις στα γενετικά κύτταρα και τις κλινικές οικογενείς περιπτώσεις με ή χωρίς αναγνωρισμένες μεταλλάξεις στα γενετικά κύτταρα. Αυτή η νέα κατηγορία της κληροδοτούμενης ΠΑΥ δεν καθιστά υποχρεωτικό το γενετικό έλεγχο των ασθενών με ΙΠΑΥ ή των οικογενών περιπτώσεων ΠΑΥ, καθώς δεν αλλάζει η κλινική αντιμετώπιση. Η ταξινόμηση της συγγενούς καρδιοπάθειας που προκαλεί ΠΑΥ έχει τροποποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει μια κλινική και μια ανατομική - παθοφυσιολογική εκδοχή (πίνακες 4, 5) για την καλύτερη περιγραφή του κάθε ασθενή. Η δευτεροπαθής ΠΑΥ (ΔΠΑΥ) (πίνακας 2) περιλαμβάνει καταστάσεις που μπορεί να έχουν παρόμοια κλινική παρουσίαση με αυτή της ΙΠΑΥ, καθώς και τα ίδια ιστολογικά ευρήματα περιλαμβανόμενης της δημιουργίας δικτυωτών αλ-

⇒ λιώσεων. Η ΔΠΑΥ απαρτίζεται περίπου τα μισά περιστατικά ΠΑΥ που παρακολουθούνται σε εξειδικευμένα κέντρα. Η σκιστοσωμίαση έχει περιληφθεί πλέον στις μορφές ΔΠΑΥ με μηχανισμό ανάπτυξης μάλλον πολυπαραγοντικό που περιλαμβάνει την πυλαία υπέρταση και την τοπική αγγειακή φλεγμονή που προκαλείται από τα αυγά του παρασίτου. Οι χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες μπορεί να οδηγήσουν επίσης σε ΠΑΥ και περιλαμβάνονται στις μορφές ΔΠΑΥ. Ο μηχανισμός της ΠΑΥ στη χρόνια αιμόλυση σχετίζεται με αυξημένο ρυθμό κατανόησης NO, που οδηγεί σε μια κατάσταση αντίστασης στη βιολογική δράση του NO.

- Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος (ΠΦΑΝ) και πνευμονική τριχοειδική αιμαγγειώματωση, ομάδα 1^α: δύσκολες διαταραχές όσον αφορά στην ταξινόμηση, καθώς μοιράζονται ορισμένα χαρακτηριστικά με την ΙΠΑΥ, αλλά έχουν και αρκετές διαφορές. Θα έπρεπε λοιπόν να αποτελούν ξεχωριστή κατηγορία, όχι όμως εντελώς ανεξάρτητη από την ΠΑΥ και έτσι τοποθετήθηκαν στην κλινική ομάδα 1^α.
- Η ομάδα 2 και η ομάδα 3 που περιλαμβάνουν την ΠΥ που οφείλεται σε νόσο της δεξιάς καρδιάς και σε πνευμονικές νόσους και υποξία δεν άλλαξαν.
- Ομάδα 4, ΧΘΠΥ: αποφασίστηκε να διατηρηθεί μια ενιαία κατηγορία ΧΘΠΥ, καθώς δεν υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια για τη διάκριση μεταξύ των εγγύς και άπω μορφών.
- Ομάδα 5, ΠΥ με αδιευκρίνιστους και/ή πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς: ετερογενής ομάδα νοσημάτων με αβέβαιους παθογενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε ΠΥ και περιλαμβάνουν αιματολογικές, συστηματικές, μεταβολικές και άλλες σπάνιες διαταραχές.

Βιοπαθολογία της ΠΥ

Διαφορετικά βιοπαθολογικά χαρακτηριστικά χαρακτηρίζουν τις διαφορετικές κλινικές ομάδες της ΠΥ.

- **Ομάδα 1:** οι ακριβείς διεργασίες που προκαλούν τις παθολογοανατομικές αλλαγές στην ΠΑΥ είναι ακόμα άγνωστες. Η αύξηση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης σχετίζεται με διαφορετικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν την αγγειοσυσπαστική, αυξητική και αποφρακτική αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος, τη φλεγμονή και τη θρόμβωση. Η μεγάλη αγγειοσύσπαση έχει συσχετιστεί με ανώμαλη λειτουργία ή έκφραση των καναλιών K⁺ στα λεία μυϊκά κύττα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ Π.Υ.Α.^a

Ορισμός	Χαρακτηριστικά	Κλινική(ες) ομάδα(ες) ^b
Πνευμονική υπέρταση (ΠΥ)	Μέση ΠΑΠ ≥ 25 mmHg	Όλες
Προ - τριχοειδική ΠΥ	Μέση ΠΑΠ ≥ 25 mmHg Πνευμονική πίεση ενσφηνώσεως ≤ 15 mmHg Καρδιακή παροχή φυσιολογική ή μειωμένη ^c	1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση 2. ΠΥ που οφείλεται σε πνευμονικές παθήσεις 3. Χρόνια θρομβοεμβολική ΠΥ 4. ΠΥ με ασαφείς ή/και πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς
Μετα - τριχοειδική ΠΥ	Μέση ΠΑΠ ≥ 25 mmHg Πνευμονική πίεση ενσφηνώσεως > 15 mmHg Καρδιακή παροχή φυσιολογική ή μειωμένη ^c Διαπνευμονική κλίση πίεσης ≤ 12 mmHg	
Παθητική	Καρδιακή παροχή φυσιολογική ή μειωμένη ^c Διαπνευμονική κλίση πίεσης ≤ 12 mmHg	
Αντιδραστική (απρόσφορη)	Διαπνευμονική κλίση πίεσης > 12 mmHg	

^a όλες οι τιμές είναι μετρημένες σε ηρεμία.

^b σύμφωνα με τον πιν. 2

^c υψηλή καρδιακή παροχή μπορεί να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις υπερκινητικών συνδρόμων όπως η παρουσία shunt της συστηματικής προς την πνευμονική κυκλοφορία (μόνο στην πνευμονική κυκλοφορία), αναιμία, υπερθυρεοειδισμός, κ.λπ.

ΠΑΠ = πνευμονική αρτηριακή πίεση, **ΠΥ** = πνευμονική υπέρταση

ρα και με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που οδηγεί σε χρόνια διαταραχή της παραγωγής αγγειοδιασταλτικών και αντι-αυξητικών παραγόντων (NO, προστακυκλίνη), σε συνδυασμό με υπερέκφραση των αγγειοσυσταλτικών και αυξητικών ουσιών (θρομβοξάνη A2, ενδοθηλίνη-1, αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο). Πολλές από αυτές τις διαταραχές αυξάνουν τον αγγειακό τόνο και προάγουν την αγγειακή αναδιαμόρφωση μέσω αυξητικών διαταραχών που περιλαμβάνουν διάφορους τύπους κυττάρων (ενδοθηλιακών, λείων μυϊκών κυττάρων, ινοβλαστών). Επιπλέον στον εξωτερικό συνδετικό ιστό υπάρχει αυξημένη παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας (κολλαγόνου, ελαστίνης, φιβρονεκτίνης, τενασίνης). Σημαντικό ρόλο μπορεί να παίζουν ακόμα και τα κύτταρα της φλεγμονής και τα αιμοπετάλια (μέσω της οδού της σεροτονίνης). Έχουν διαπιστωθεί προθρομβωτικές αλλαγές στους ασθενείς με ΠΑΥ και υπάρχουν θρόμβοι τόσο στις μικρές άπω πνευμονικές αρτηρίες, όσο και στις εγγύς ελαστικές πνευμονικές αρτηρίες.

- **Ομάδα 2:** οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την αύξηση της ΠΑΠ είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν την παθητική παλίνδρομη μετάδοση της αυξημένης πίεσης (μετατριχοειδική παθητική ΠΥ, πίνακας 1). Στην περίπτωση αυτή η διαπνευμονική κλίση πίεσης (ΔΚΠ = μέση ΠΑΠ - μέση ΠΠΕ) και η ΠΑΑ είναι φυσι-

ολογικές. Σε άλλες περιπτώσεις, η αύξηση της ΠΑΑ είναι μεγαλύτερη από αυτή της ΠΠΕ (αυξημένη ΔΚΠ) και παρατηρείται επίσης μια αύξηση της ΠΑΑ (μετατριχοειδική αντιδραστική ΠΥ, πίνακας 1). Η αύξηση της ΠΑΑ οφείλεται στην αύξηση του αγγειοδραστικού τόνου των πνευμονικών αρτηριών και/ή σε σταθερή δομική αποφρακτική αναδιαμόρφωση των πνευμονικών αρτηριών: το πρώτο συστατικό της αντιδραστικής ΠΥ είναι αναστρέψιμο με οξεία φαρμακολογική δοκιμασία, ενώ το δεύτερο που χαρακτηρίζεται από υπερτροφία του μέσου χιτώνα και αύξηση του έσω χιτώνα των πνευμονικών αρτηριοθλίων δεν ανταποκρίνεται στην οξεία δοκιμασία. Δεν είναι κατανοητό ποιοι παράγοντες οδηγούν σε αντιδραστική ΠΥ και γιατί κάποιοι ασθενείς αναπτύσσουν την άμεσα αναστρέψιμη αγγειοσυσταλτική ή τη μόνιμη αποφρακτική μορφή. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειοσυσπαστικά αντανακλαστικά που προέρχονται από υποδοχείς τάσης του δεξιού κόλπου και των πνευμονικών φλεβών, και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των πνευμονικών αρτηριών που μπορεί να ευνοούν την αγγειοσύσπαση και την αύξηση των κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος.

- **Ομάδα 3:** οι βιοπαθολογικοί και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτή την ομάδα είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν την υποξική αγγειοσύ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ (DANA POINT, 2008).

1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

- 1.1. ιδιοπαθής
- 1.2. κληροδοτούμενη
 - 1.2.1. οστικός μορφογενετικός πρωτεϊνικός υποδοχέας τύπου 2
 - 1.2.2. γονίδιο της όμοιας με τον υποδοχέα της ακτιβίνης κινάσης τύπου 1, ενδογλήνη (με ή χωρίς κληρονομική αιμορραγική τελαγγειεκτασία)
 - 1.2.3. άγνωστη
- 1.3. προκληθείσα από φάρμακα και τοξίνες
- 1.4. συσχετιζόμενη με
 - 1.4.1. νόσους του συνδετικού ιστού
 - 1.4.2. HIV λοίμωξη
 - 1.4.3. πυλαία υπέρταση
 - 1.4.4. συγγενή καρδιακή νόσο
 - 1.4.5. σχιστοσωμίαση
 - 1.4.6. χρόνια αιμολυτική αναιμία

1' Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος και/ή πνευμονική τριχοειδική αιμαγγειώματωση

2. Πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε αριστερή καρδιακή νόσο

- 2.1. συστολική δυσλειτουργία
- 2.2. διαστολική δυσλειτουργία
- 2.3. βαλβιδοπάθεια

3. Πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε πνευμονικές νόσους και/ή υποξία

- 3.1. χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- 3.2. διάμεση πνευμονική νόσος
- 3.3. άλλες πνευμονικές νόσοι με μικτό περιοριστικό και αποφρακτικό πρότυπο
- 3.4. διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο
- 3.5. σύνδρομο κυψελιδικού υποαερισμού
- 3.6. χρόνια έκθεση σε υψηλό υψόμετρο
- 3.7. αναπτυξιακές ανωμαλίες

4. Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση

5. Πνευμονική υπέρταση με ασαφείς και /ή πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς

- 5.1. αιματολογικές διαταραχές: μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, σπληνεκτομή
- 5.2. συστηματικά νοσήματα: σαρκοείδωση, πνευμονική ιστιοκυττάρωση Langerhans, λεμφαγγειοληϊωμάτωση, νευροϊνωμάτωση, αγγειίτιδα
- 5.3. μεταβολικές διαταραχές: νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου, νόσος Gaucher, νόσοι θυρεοειδούς
- 5.4. άλλα: απόφραξη από όγκο, ινωτική μεσοθωρακίτιδα, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση

σπαση, το μηχανικό stress του υπερδιατεταμένου πνεύμονα, την απώλεια τριχοειδών, τη φλεγμονή και τις τοξικές επιδράσεις του καπνού του τσιγάρου. Υπάρχουν επίσης δεδομένα που υποστηρίζουν τη συμμετοχή μιας ανισορροπίας μεταξύ των ενδοθηλιακών αγγειοσυσταλτικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών.

• **Ομάδα 4:** ο πιο σημαντικός βιοπαθολογικός μηχανισμός είναι η μη διάλυση των προσφάτων εμβόλων που στη συνέχεια υφίστανται ίνωση, η οποία οδηγεί σε μηχανική απόφραξη των πνευμονικών αρτηριών. Η πνευμονική θρομβοεμβολή (ΠΕ) ή η θρόμβωση in situ μπορεί να προκληθούν ή να επιδεινωθούν από ανωμαλίες στη διαδικασία της πήξης, στα ενδοθηλιακά κύτταρα ή στα αιμοπετάλια, καταστάσεις που όλες παρεμβαίνουν στη διαδικασία της πήξης του αίματος. Ανωμαλίες των αιμοπεταλίων και βιοχημικά χαρακτηριστικά ενός προ-θρομβωτικού περιβάλλοντος μέσα στα πνευμονικά αγγεία, υποστηρίζουν τον πιθανό ρόλο της τοπικής θρόμβωσης ως έναρξη της νόσου, σε ορισμένους ασθενείς. Παραμένει αδιευκρίνιστο αν η θρόμβωση και η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων είναι αιτία ή αποτέλεσμα της νόσου. Μελέτες θρομβοφιλίας έχουν δείξει πως το αντιπηκτικό του λύκου ανευρίσκεται στο 10% των ασθενών αυτών και πως το 20% έχει αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, αντιπηκτικό του λύκου, ή και τα δύο. Μια πρόσφατη έρευνα δείχνει πως υπάρχει αυξημένο επίπεδο στο πλάσμα του παράγοντα VIII, ενώ δεν έχουν αναγνωριστεί ανωμαλίες της ινωδόλυσης. Οι αποφρακτικές βλάβες που παρατηρούνται στις άπω πνευμονικές αρτηρίες σε μη-αποφρακτικές περιοχές (πρακτικά ίδιες με αυτές της ΠΑΥ) μπορεί να σχετίζονται με πληθώρα παραγόντων, όπως η τοξωματική τάση, η πίεση, η φλεγμονή και η απελευθέρωση κυτοκινών και αγγειοτροφικών μεσάζοντων.

• **Ομάδα 5:** η βιοπαθολογία στην ομάδα αυτή είναι αδιευκρίνιστη ή πολυπαραγοντική.

Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου για την ΠΥ

Δεν υπάρχουν συγκριτικά επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τη συχνότητα των διαφορετικών ομάδων της ΠΥ. Σε μια μελέτη που έγινε σε εργαστήριο υπερηχοκαρδιογραφίας, η συχνότητα της ΠΥ (οριζόμενη ως συστολική πίεση της ΠΑ >40mmHg) σε 4.579 ασθενείς ήταν 10.5%. Στις 483 περιπτώσεις με ΠΥ, το 78.7% είχε δεξιά καρδιακή νόσο και υπο-

ξία (ομάδα 3), 4.2% είχε ΠΑΥ (ομάδα 1), 0.6% είχε ΧΘΠΥ (ομάδα 4) και σε 6.8% δεν ήταν δυνατό να τεθεί διάγνωση.

• **Ομάδα 1:** Οι μετριοπαθέστερες εκτιμήσεις της συχνότητας της ΠΑΥ και της ΙΠΑΥ στο γενικό πληθυσμό είναι 15 και 5.9 περιστατικά/εκατομμύριο ενήλικων αντίστοιχα. Πρόσφατα δεδομένα από τη Σκωτία και άλλες χώρες έχουν επιβεβαιώσει ότι η συχνότητα της ΠΑΥ είναι μεταξύ 15-50 περιστατικά/εκατομμύριο πληθυσμού στην Ευρώπη. Στα γαλλικά μητρώα 39.2% των ασθενών είχαν ΠΑΥ και 3.9% είχαν οικογενειακό ιστορικό ΠΑΥ. Στην υποομάδα της ΔΠΑΥ, 15.3% είχαν νόσημα του συνδετικού ιστού (ΝΣΙ) (κυρίως συστηματική σκλήρυνση), 11.3% είχαν συγγενείς καρδιοπάθειες, 10.4% είχε πυλαία υπέρταση, 9.5% είχε σχετιζόμενη με ανορεξιόγωνα ΠΑΥ και το 6.2% είχε λοίμωξη με HIV.

• **Ομάδα 2:** αν και ιδιοσυγκρασιακοί παράγοντες μπορεί να παίξουν ένα ρόλο στην ανάπτυξη ΠΥ στην ομάδα αυτή, δεν έχουν αναγνωριστεί συγκεκριμένοι γενετικοί παράγοντες. Η συχνότητα της ΠΥ σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνει με την αύξηση του λειτουργικού σταδίου της ανεπάρκειας. Σχεδόν το 60% των ασθενών με βαριά αριστερή κοιλιακή συστολική δυσλειτουργία και σχεδόν το 70% των ασθενών με μεμονωμένη αριστερή κοιλιακή διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να παρουσιαστούν με ΠΥ. Σε αριστερές βαλβιδικές νόσους, η συχνότητα της ΠΥ αυξάνει με τη βαρύτητα της βλάβης και των συμπτωμάτων. Η ΠΥ μπορεί να ανιχνευθεί σε πρακτικά όλους τους ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική νόσο της μιτροειδούς και στο 65% αυτών με συμπτωματική στένωση της αορτικής βαλβίδας.

• **Ομάδα 3:** ο πολυμορφισμός του γονιδίου της σεροτονίνης φαίνεται να καθορίζει τη βαρύτητα της ΠΥ σε υποξαιμικούς ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Η εμφάνιση σημαντικής ΠΥ σε ασθενείς με ΧΑΠ, με τουλάχιστον μια νοσηλεία για παρόξυνση αναπνευστικής ανεπάρκειας, κυμαίνεται στο 20%. Σε προχωρημένη ΧΑΠ υπάρχει υψηλή συχνότητα ΠΥ (>50%), αν και γενικά είναι συνήθως μετρίου βαθμού. Σε διάμεση πνευμονική νόσο, η συχνότητα της ΠΥ είναι μεταξύ 32-39%. Ο συνδυασμός πνευμονικής ίνωσης και εμφυσήματος σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ΠΥ.

• **Ομάδα 4:** δεν υπάρχει συσχέτιση συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων με την ανάπτυξη ΧΘΠΥ. Αν και πιο πρόσφατες έρευνες δείχνουν πως η συχνότητα ⇨

⇒ ΧΘΠΥ σε επιζώντες οξείας ΠΕ είναι μέχρι και 3.8%, οι περισσότεροι ειδικοί πιστεύουν πως η πραγματική επίπτωση ΧΘΠΥ μετά από οξεία ΠΕ είναι 0.5-2%. Η ΧΘΠΥ μπορεί να ανεβρεθεί σε ασθενείς χωρίς κανένα προηγούμενο κλινικό επεισόδιο οξείας ΠΕ ή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μέχρι και σε 50%.

• **Ομάδα 5:** η ετερογένεια της ομάδας αυτής δεν επιτρέπει τη σωστή περιγραφή της γενετικής, επιδημιολογίας και των παραγόντων κινδύνου σε αυτές τις οδηγίες.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (Ομάδα 1)

Η ΠΑΥ αντιπροσωπεύει τον τύπο εκείνο της ΠΥ όπου έχει γίνει η πιο σημαντική πρόοδος όσον αφορά την κατανόηση και θεραπεία κατά την τελευταία δεκαετία. Είναι επίσης η ομάδα όπου η ΠΥ είναι ο «πυρήνας» των κλινικών προβλημάτων και μπορεί να θεραπευτεί με συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή.

Η ΠΑΥ περιλαμβάνει φαινομενικά ετερογενείς καταστάσεις (πίνακας 2) που μοιράζονται συγκρίσιμες κλινικές και αιμοδυναμικές εικόνες και πρακτικά πανομοιότυπες παθολογοανατομικές αλληλαγές στην πνευμονική μικροκυκλοφορία.

Αν και πολλοί βιοπαθολογικοί μηχανισμοί έχουν αναγνωριστεί στα κύτταρα και τους ιστούς ασθενών με ΠΑΥ, οι ακριβείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους στην έναρξη και εξέλιξη των παθολογικών διεργασιών δεν είναι καλά κατανοητές.

Η προσδευτική αύξηση της ΠΑΑ οδηγεί σε δεξιά κοιλιακή υπερφόρτιση, υπερτροφία και διάταση, και τελικά σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο. Η σημασία της προόδου της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας στην πορεία των ασθενών με ΙΠΑΥ επιβεβαιώνεται με την προγνωστική σημασία της πίεσης του δεξιού κόλπου, του καρδιακού δείκτη και της ΠΑΠ, που είναι οι τρεις κύριες παράμετροι της εκτίμησης της δεξιάς κοιλιακής λειτουργίας ως αντλία. Η ανεπαρκής προσαρμογή της μυοκαρδιακής συσπαστικότητας φαίνεται πως είναι ένα από τα πρώιμα συμβάντα στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας σε μια χρόνια υπερφορτωμένη δεξιά κοιλία (ΔΚ). Αλληλαγές στις αδρενεργικές οδούς των μυοκαρδιακών κυττάρων της ΔΚ που οδηγούν σε μειωμένη συσπαστικότητα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΙΠΑΠ. Η αύξηση του μεταφορτίου παραμένει ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΠΑΥ και ΧΘΠΥ, ενώ η διόρθωσή της (μετά από επιτυχή πνευμονική ενδαρτηρεκτομή ή μεταμόσχευση πνευμόνων)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ.

Η **πνευμονική υπέρταση (ΠΥ)** είναι μια **αιμοδυναμική** και **παθοφυσιολογική κατάσταση** που ορίζεται ως μια αύξηση στη μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (ΠΑΠ) ≥ 25 mmHg σε ηρεμία όπως αυτή εκτιμάται με το δεξιό καρδιακό καθετηριασμό (πίνακας 1). Η ΠΥ μπορεί να παρατηρηθεί σε πολλαπλές κλινικές καταστάσεις (πίνακας 2).

Ο **ορισμός της ΠΥ** στην άσκηση ως μέση ΠΑΠ > 30 mmHg όπως αυτή εκτιμάται από το δεξιό καρδιακό καθετηριασμό δεν υποστηρίζεται από δημοσιευμένα δεδομένα.

Η **πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ, ομάδα 1)** είναι μια **κλινική κατάσταση** που χαρακτηρίζεται από την παρουσία προ – τριχοειδικής ΠΥ όπως η ΠΥ που οφείλεται σε πνευμονικές νόσους, χρόνια θρομβοεμβολική ΠΥ ή άλλες σπάνιες νόσους (πιν 2). Η ΠΑΥ περιλαμβάνει διάφορες μορφές που μοιράζονται μια παρόμοια κλινική εικόνα και πρακτικά πανομοιότυπες παθολογικές μεταβολές της πνευμονικής κυκλοφορίας (πιν 2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΥΓΓΕΝΩΝ SHUNTS ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.

A. Σύνδρομο Eisenmenger

Το σύνδρομο Eisenmenger περιλαμβάνει όλα τα shunts της συστηματικής προς την πνευμονική κυκλοφορία που οφείλονται σε μεγάλα ελλείμματα που οδηγούν σε σοβαρή αύξηση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης και οδηγούν σε ανάστροφο (από την πνευμονική προς τη συστηματική κυκλοφορία) ή σε αμφίδρομο shunt. Παρατηρείται κυάνωση, ερυθροκυττάρωση και συμμετοχή πολλαπλών οργάνων.

B. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με shunts της συστηματικής προς την πνευμονική κυκλοφορία

Στους ασθενείς αυτούς με μέτρια προς μεγάλα ελλείμματα, η αύξηση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης είναι ήπια προς μέτρια, το shunt της συστηματικής προς την πνευμονική κυκλοφορία συνεχίζει να υπάρχει και δεν παρατηρείται κυάνωση στην ηρεμία.

Γ. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση με μικρά^a ελλείμματα

Σε περιπτώσεις με μικρά ελλείμματα (συνήθως ελλείμματα του μεσοκοιλιακού τοιχώματος < 1 cm και ελλείμματα του μεσοκοιλιακού τοιχώματος < 2 cm της αποτελεσματικής διαμέτρου όπως αυτή εκτιμάται με υπερηχοκαρδιογραφία), η κλινική εικόνα είναι πολύ όμοια με την ιδιοπαθή ΠΑΥ.

Δ. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση μετά από διορθωτική καρδιοχειρουργική

Στις περιπτώσεις αυτές, η συγγενής καρδιοπάθεια έχει διορθωθεί αλλά η ΠΑΥ είναι είτε ακόμα παρούσα αμέσως μετά την επέμβαση, είτε επανεμφανίζεται αρκετούς μήνες ή έτη μετά, σε απουσία σημαντικών υπολειμματικών συγγενών βλαβών ή ελλειμμάτων που είναι επακόλουθα προηγούμενης επέμβασης.

^a το μέγεθος αναφέρεται σε ενήλικες ασθενείς.

ΠΑΥ = πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

οδηγεί σχεδόν πάντα σε σταθερή επάνοδο της λειτουργίας της ΔΚ.

Διάγνωση

Η διαδικασία εκτίμησης ενός ασθενούς με υποψία ΠΥ απαιτεί μια σειρά εξετάσεων προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, να διευκρινιστεί η ομάδα της ΠΥ και η συγκεκριμένη αιτιολογία μέσα στην ομάδα ΠΑΥ και να αξιολογηθεί ο βαθμός της λειτουργικής και αιμοδυναμικής βλάβης.

Κλινική παρουσίαση

Τα συμπτώματα της ΠΑΥ είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν δύσπνοια, κόπωση, αδυναμία, στηθάγχη, συγκοπή και κοιλιακή διάταση. Συμπτώματα στην ηρεμία παρατηρούνται μόνο σε πολύ προχωρημένες περιπτώσεις. Τα φυσικά σημεία της ΠΑΥ περιλαμβάνουν τη μετατό-

πιση της ώσης της κορυφής της καρδιάς αριστερά παραστερνικά, αυξημένο πνευμονικό στοιχείο του δεύτερου καρδιακού τόνου, πανσυστολικό φύσημα παλινδρόμησης της τριγλώχινας, διαστολικό φύσημα της ανεπάρκειας της πνευμονικής και τρίτο τόνο της ΔΚ. Διάταση των σφαγίτιδων, ηπατομεγαλία, περιφερικό οίδημα, ασκίτης και κρύα άκρα χαρακτηρίζουν ασθενείς σε πιο προχωρημένα στάδια. Η ακρόαση των πνευμόνων είναι συνήθως φυσιολογική. Η εξέταση μπορεί επίσης να παρέχει στοιχεία όσον αφορά την αιτία της ΠΥ. Τελλαγγιεκτασία, έλκη των δακτύλων και σκληροδακτυλία παρατηρούνται στο σκληρόδερμα, ενώ εισπνευστικοί τρίζοντες μπορεί να αποδίδονται σε διάμεσο πνευμονικό νόσημα. Στίγματα ηπατικής νόσου θα πρέπει να αναζητούνται. Πληκτροδακτυλία σε «ΠΑΥ» θα πρέπει να κατευθύνει τη διαγνωστική σκέψη σε

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΓΓΕΝΩΝ SHUNTS ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΑΠΟ VENICE, 2003).

1. Τύπος
1.1. απλή προ - τριγώνωχινικά shunts 1.1.1. έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος 1.1.1.1. δευτερογενές τρήμα 1.1.1.2. έλλειμμα του φλεβώδους κόλπου 1.1.1.3. πρωτοπαθές τρήμα 1.1.2. πλήρης ή μερική ελεύθερη ανώμαλη πνευμονική φλεβική επαναφορά
1.2. απλή μετα - τριγώνωχινικά shunts 1.2.1. έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος 1.2.2. παραμονή αρτηριακού πόρου
1.3. συνδυαστικά shunts
Περιέγραψε το συνδυασμό και καθόρισε το μείζον έλλειμμα.
1.4. σύνθετες συγγενείς καρδιακές νόσοι 1.4.1. πλήρες κοιλιοκοιλιακό διαφραγματικό έλλειμμα 1.4.2. truncus arteriosus 1.4.3. φυσιολογία μονής κοιλίας με ελεύθερη πνευμονική αιματική ροή 1.4.4. μετάθεση των μεγάλων αρτηριών με έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (χωρίς στένωση της πνευμονικής) και/ή παραμονή αρτηριακού πόρου 1.4.5. άλλα
2. Διάσταση (διευκρίνισε για κάθε έλλειμμα αν υπάρχει πάνω από ένα συγγενές καρδιακό έλλειμμα)
2.1. αιμοδυναμική (διευκρίνισε Q_p/Q_s) 2.1.1. περιοριστική (κλίση πίεσης μέσω του ελλείμματος) 2.1.2. μη - περιοριστική
2.2. ανατομική ^β 2.2.1. μικρό προς μέσο (μεσοκοιλιακό έλλειμμα $\leq 2.0\text{cm}$ και μεσοκοιλιακό έλλειμμα $\leq 1.0\text{cm}$) 2.2.2. μεγάλο (μεσοκοιλιακό έλλειμμα $> 2.0\text{cm}$ και μεσοκοιλιακό έλλειμμα $> 1.0\text{cm}$)
3. Κατεύθυνση του shunt
3.1. κυρίως από τη συστηματική προς την πνευμονική κυκλοφορία
3.2. κυρίως από την πνευμονική προς τη συστηματική κυκλοφορία
3.3. αμφίδρομο
4. Σχετιζόμενες καρδιακές και εξωκαρδιακές ανωμαλίες
5. Κατάσταση επιδιόρθωσης
5.1. μη χειρουργημένο
5.2. ανακουφισμένο (καθόρισε τύπο επέμβασης (ων), ηλικία κατά την επέμβαση)
5.3. διορθωμένο (καθόρισε τύπο επέμβασης (ων), ηλικία κατά την επέμβαση)
^α Λόγος της πνευμονικής Q_p προς τη συστηματική Q_s αιματική ροή. ^β Το μέγεθος αναφέρεται σε ενήλικες ασθενείς.

άλλη διάγνωση, π.χ. χρόνια καρδιακή νόσος ή ΠΦΑΝ.

Το ΗΚΓ μπορεί να είναι ενδεικτικό ή και υποστηρικτικό της ΠΥ δείχνοντας δεξιά υπερτροφία και strain της δεξιάς κοιλίας και δεξιά κοιλιακή διάταση. Στο 87% των ασθενών με ΙΠΑΥ παρατηρούνται στο ΗΚΓ σημεία υπερτροφίας της ΔΚ και στο 79% δεξιά στροφή του άξονα. Η απουσία ευρημάτων στο ΗΚΓ δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΠΥ ούτε και την ύπαρξη σημαντικών αιμοδυναμικών ανωμαλιών. Το ΗΚΓ έχει ανεπαρκή ευαισθησία (55%) και ειδικότητα (70%) για να χρησιμοποιηθεί

ως εργαλείο ελέγχου για την ανίχνευση σημαντικής ΠΥ. Οι κοιλιακές αρρυθμίες είναι σπάνιες. Οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες μπορεί να παρατηρηθούν σε προχωρημένα στάδια και κυρίως κοιλιακός πτερυγισμός αλλά και κοιλιακή μαρμαρυγή, που σχεδόν πάντα οδηγούν σε περαιτέρω κλινική επιδείνωση.

Ακτινογραφία θώρακα

Στο 90% των ασθενών με ΙΠΑΥ η ακτινογραφία θώρακος είναι παθολογική κατά τη διάγνωση. Ευρήματα περιλαμβάνουν την κεντρική διάταση της πνευμονι-

κής, σε αντίθεση με την «απώλεια» των περιφερικών αιμοφόρων αγγείων. Σε προχωρημένες περιπτώσεις μπορεί να υπάρξει αύξηση των ορίων της ΔΚ και του δεξιού κόλπου. Με την ακτινογραφία θώρακος μπορεί να αποκλειστούν με σχετική ασφάλεια μέτριες και σοβαρές πνευμονικές νόσοι, αλλά ο βαθμός της ΠΥ δε σχετίζεται με την έκταση των ακτινογραφικών αλλοιώσεων.

Δοκιμασίες ελέγχου πνευμονικής λειτουργίας - αέρια αίματος

Οι δοκιμασίες ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας και τα αρτηριακά αέρια αίματος θα ανιχνεύσουν τη συμμετοχή υποκείμενης νόσου των αεραγωγών ή του παρεγχύματος. Ασθενείς με ΠΑΥ έχουν συνήθως μειωμένη ικανότητα διάχυσης για το CO (DLCO: 40-80% της προβλεπόμενης τιμής) και ήπιο έως μέτριο περιορισμό των πνευμονικών όγκων. Επίσης μπορεί να ανιχνευθεί απόφραξη των περιφερικών αεραγωγών. Η pO_2 είναι φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη κατά την ηρεμία και η pCO_2 είναι μειωμένη λόγω του κυψελιδικού υπεραερισμού. Η διάγνωση της ΧΑΠ ως αίτιο υποξαιμικής ΠΥ μπορεί να γίνει βασιζόμενη στη μη αναστρέψιμη απόφραξη της ροής του αέρα σε συνδυασμό με αύξηση του RV και μείωση της DLCO με φυσιολογική ή αυξημένη pCO_2 . Μείωση των πνευμονικών όγκων μαζί με μείωση της DLCO μπορεί να οφείλονται σε διάμεσο πνευμονικό νόσημα. Η βαρύτητα του εμφυσήματος και της διάμεσης πνευμονικής νόσου μπορεί να φανεί με την HRCT θώρακα. Εάν υπάρχει η κλινική υποψία, η νυχτερινή οξυμετρία και/ή η πολυσομογραφία θα αποκλείσουν τυχόν σημαντική αποφρακτική υπνική άπνοια/υπόπνοια.

Υπερηχοκαρδιογραφία

Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία προσφέρει διάφορες μεταβλητές που σχετίζονται με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους της δεξιάς καρδιάς, περιλαμβανομένης της ΠΑΠ και θα πρέπει να γίνεται πάντα σε υποψία ΠΥ.

Η εκτίμηση της ΠΑΠ βασίζεται στη μέγιστη ταχύτητα του πίδακα της παλινδρόμησης της τριγλώχινας. Η απλοποιημένη εξίσωση Bernoulli περιγράφει τη σχέση μεταξύ της ταχύτητας παλινδρόμησης της τριγλώχινας και της μέγιστης κλίσης πίεσης της παλινδρόμησης της τριγλώχινας = $4 \times$ (ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας)². Αυτή η εξίσωση επιτρέπει την εκτίμηση της συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας, λαμβάνοντας υπ' \Rightarrow

⇒ όψιν την πίεση του δεξιού κόλπου: συστολική πίεση της ΠΑ = κλίση πίεσης της παλινδρόμησης της τριγλώχινας + εκτιμώμενη πίεση του δεξιού κόλπου. Η πίεση του δεξιού κόλπου μπορεί να εκτιμηθεί βασιζόμενη στη διάμετρο και στην αναπνευστική μεταβολή της κάτω κοίλης φλέβας, αν και συνήθως χρησιμοποιείται μια σταθερή τιμή 5-10mmHg. Όταν είναι δύσκολο να μετρηθεί η μέγιστη ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας (π.χ. ελάχιστη/μικρή παλινδρόμηση τριγλώχινας), η χρήση υπερηχοκαρδιογραφίας με σκιαγραφικό (π.χ. agitated saline) αυξάνει σημαντικά το σήμα Doppler, επιτρέποντας έτσι τη σωστή μέτρηση της μέγιστης ταχύτητας παλινδρόμησης της τριγλώχινας. Επίσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τυχόν συστολικές κλίσεις μεταξύ της ΔΚ και της ΠΑ. Θεωρητικά, ο υπολογισμός της μέσης ΠΑΠ από τη συστολική πίεση της ΠΑ είναι δυνατός (μέση ΠΑΠ = 0.61 x συστολική πίεση της ΠΑ + 2mmHg). Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να επιτρέψει τη χρήση μετρήσεων Doppler εφαρμόζοντας ως αποδεκτό ορισμό της ΠΥ τη μέση ΠΑΠ ≥ 25 mmHg. Δυστυχώς, παρά την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας παλινδρόμησης της τριγλώχινας και την κλίση πίεσης παλινδρόμησης της τριγλώχινας, η εκτίμηση της πίεσης μέσω Doppler μπορεί να είναι ανακριβής στον κάθε ασθενή. Σε ασθενείς με σοβαρή παλινδρόμηση της τριγλώχινας, η χρήση της απλοστευμένης εξίσωσης Bernoulli μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της συστολικής πίεσης της ΠΑ. Ακόμα, είναι συνήθεις οι υπερεκτιμήσεις της συστολικής πίεσης της ΠΑ κατά 10mmHg. Έτσι, η ΠΥ δεν μπορεί να οριστεί αξιόπιστα με τη χρήση μιας συγκεκριμένης τιμής συστολικής πίεσης της τριγλώχινας που μετρήθηκε με την μέθοδο Doppler. Επομένως, η εκτίμηση της ΠΑΠ μέσω της διαχωρικής υπερηχογραφίας Doppler δεν είναι κατάλληλη για το screening της ήπιας, ασυμπτωματικής ΠΥ.

Μια εναλλακτική προσέγγιση στην υπερηχογραφική διάγνωση της ΠΥ βασίζεται στη σύγκριση της ταχύτητας παλινδρόμησης της τριγλώχινας με τιμές που αναφέρονται σε υγιή πληθυσμό. Ιδανικά, η επίδραση της ηλικίας, του φύλου και της μάζας σώματος θα πρέπει να συνεκτιμώνται. Η μέθοδος αυτή ελαχιστοποιεί το αθροιστικό λάθος, αλλά δε σχετίζεται τόσο άμεσα με τον αποδεκτό αιμοδυναμικό ορισμό της ΠΥ ως μέση ΠΑΠ >25 mmHg.

Η αξιοπιστία διάφορων οριακών τιμών (cut-off) ταχύτητας παλινδρόμησης της τριγλώχινας, χρησιμοποιώντας ως ανα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΑΥΘΑΙΡΕΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΠΥ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΗ ΣΤΗ ΜΕΓΙΣΤΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΓΛΩΧΙΝΑΣ ΚΑΙ ΤΗ DOPPLER – ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΜΕΝΗ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ ΣΕ ΗΡΕΜΙΑ (ΥΠΟΘΕΤΟΝΤΑΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΤΟΥ ΔΕΞΙΟΥ ΚΟΛΠΟΥ ΣΤΑ 5MMHG) ΚΑΙ ΣΕ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΠΟΥ ΠΙΘΑΝΟΛΟΓΟΥΝ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ Π.Υ.

	Τάξη	Επίπεδο
Υπερηχοκαρδιογραφική διάγνωση: ΠΥ απίθανη Ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας ≤ 2.8 m/s, συστολική πίεση της πνευμονικής ≤ 36 mmHg, και όχι επιπλέον υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβλητές που πιθανολογούν την ύπαρξη ΠΥ.	I	B
Υπερηχοκαρδιογραφική διάγνωση: ΠΥ πιθανή Ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας ≤ 2.8 m/s, συστολική πίεση της πνευμονικής ≤ 36 mmHg, αλλά υπάρχουν επιπλέον υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβλητές που πιθανολογούν την ύπαρξη ΠΥ. Ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας 2.9-3.4m/s, συστολική πίεση της πνευμονικής >50 mmHg με / χωρίς επιπλέον υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβλητές που πιθανολογούν την ύπαρξη ΠΥ.	IIa	C
Υπερηχοκαρδιογραφική διάγνωση: ΠΥ πολύ πιθανή Ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας >3.4 m/s, συστολική πίεση της πνευμονικής >50 mmHg με/χωρίς επιπλέον υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβλητές που πιθανολογούν την ύπαρξη ΠΥ.	I	B
Η Doppler υπερηχοκαρδιογραφία κατά την άσκηση δε συστήνεται για το screening της ΠΥ.	III	C

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΣΕΙΑΣ ΖΩΗΣ, ΔΟΣΕΙΣ, ΠΡΟΣΑΥΞΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΠΙΟ ΓΝΩΣΤΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΑ ΤΕΣΤ ΑΓΓΕΙΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ.

Φάρμακο	Οδός χορήγησης	Χρόνος ημίσειας ζωής	Δόση ^a	Προσαυξήσεις ^b	Διάρκεια ^c
Προσακακκλίνη	ενδοφλέβιο	3min	2-12ng/kg/min	2ng/kg/min	10min
Αδενοσίνη	ενδοφλέβιο	5-10s	50-350μg/kg/min	50μg/kg/min	2min
NO	εισπνεόμενο	15-30s	10-20p.p.m		5min ^d

^a αρχική και μέγιστη προτεινόμενη δόση.

^b αύξηση δόσης σε κάθε βήμα.

^c διάρκεια της χορήγησης σε κάθε βήμα.

^d για το NO προτείνεται ένα βήμα για τη διακύμανση της δόσης.

φορά τον ΚΔΚ, αξιολογήθηκε σε δύο μεγάλες μελέτες. Μια έρευνα που αξιολογούσε την αξιοπιστία του προληπτικού screening ασθενών με σκληρόδερμα, βασιζόμενο στην ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας >2.5 m/s σε συμπτωματικούς ασθενείς, και >3.0 m/s ανεξαρτήτως συμπτωμάτων, αποκάλυψε πως το 45% των περιπτώσεων των υπερηχοκαρδιογραφικών διαγνώσεων ΠΥ ήταν ψευδώς θετικές. Σε συμπτωματικούς ασθενείς (με δύσπνοια) και HIV λοίμωξη το κριτήριο της ΠΥ σύμφωνα με την ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας >2.5 και 2.8m/s βρέθηκε ψευδώς θετικό στο 72% και 29% αντίστοιχα.

Σε μια άλλη έρευνα επιβλήθηκε μια κλίση πίεσης παλινδρόμησης της τριγλώχινας >40 mmHg (ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας >3.2 m/s) με υποτιθέμενη πίεση του δεξιού κόλπου 10mmHg

(που αναλογεί σε μια συστολική ΠΑΠ >50 mmHg) ως οριακή τιμή διάγνωσης της ΠΥ. Τα κριτήρια αυτά εφαρμόστηκαν πρόσφατα σε συμπτωματικούς ασθενείς με σκληρόδερμα. Η διάγνωση με Doppler επιβεβαιώθηκε σε 32 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΚΔΚ. Όπως και σε προηγούμενες μελέτες, ο αριθμός των ψευδώς αρνητικών περιπτώσεων δεν μπόρεσε να εκτιμηθεί.

Άλλες υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβλητές που μπορεί να εγείρουν ή να ενισχύσουν την υποψία ΠΥ ανεξάρτητα από την ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη. Εδώ περιλαμβάνεται αυξημένη ταχύτητα παλινδρόμησης μέσω της πνευμονικής βαλβίδας και μικρός χρόνος επιτάχυνσης της εξώθησης της ΔΚ στην ΠΑ. Αυξημένες διαστάσεις των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, ανώμαλο σχήμα και

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ Η ΟΠΟΙΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΘΗΚΕ ΜΕΤΑ ΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΠΟΥ 1998 ΑΠΟ ΤΗ NEW YORK HEART ASSOCIATION.

Κλάση I	Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση χωρίς περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα. Η κοινή φυσική άσκηση δεν προκαλεί δύσπνοια, κόπωση, άλγος στο στήθος ή προ-συγκοπτικό επεισόδιο.
Κλάση II	Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση με μικρό περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα. Αισθάνονται άνετα στην ηρεμία. Η κοινή φυσική άσκηση προκαλεί δύσπνοια, κόπωση, άλγος στο στήθος ή προ-συγκοπτικό επεισόδιο.
Κλάση III	Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση με σημαντικό περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα. Αισθάνονται άνετα στην ηρεμία. Η ελάχιστη φυσική άσκηση προκαλεί δύσπνοια, κόπωση, άλγος στο στήθος ή προ-συγκοπτικό επεισόδιο.
Κλάση IV	Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση με συμπτωματολογία στην οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα. Ασθενείς με σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Δύσπνοια και / ή κόπωση μπορεί να υπάρχουν ακόμα και στην ηρεμία. Η δυσχέρεια επιβαρύνεται με την άσκηση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ, ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΠΑΥ (ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΟ ΑΠΟ MCLAUGHLIN AND MC GOON).

Καλύτερη πρόγνωση	Παράμετροι που καθορίζουν την πρόγνωση	Χειρότερη πρόγνωση
Όχι	Κλινικά στοιχεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας	Ναι
Αργή	Ταχύτητα εξέλιξης των συμπτωμάτων	Γρήγορη
Όχι	Συγκοπή	Ναι
1.11	WHO-FC	IV
Μεγαλύτερη >500m ^a	6MWT	Μικρότερη <300m
Μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου >15lt/min/kg	Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία	Μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου <12lt/min/kg
Φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό	Επίπεδα BNP / NT-proBNP στο πλάσμα	Αυξημένα με ανοδική πορεία
Χωρίς περικαρδιακή συλλογή TAPSE ^b >2cm	Ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα	Περικαρδιακή συλλογή TAPSE <1.5cm
RAP <8mmHg CI >2.5l/min/m ²	Αιμοδυναμική	RAP >15mmHg CI <2l/min/m ²

^a εξαρτάται από την ηλικία.
^b η περικαρδιακή συλλογή και το TAPSE επιλέχθηκαν γιατί μπορούν να μετρηθούν στην πλειοψηφία των ασθενών.
BNP: brain natriuretic peptide, **CI:** cardiac index, **6MWT:** 6 minute walk test, **RAP:** right atrial pressure, **TAPSE:** tricuspid annular plane systolic excursion, **WHO-FC:** WHO functional test.

λειτουργία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, αυξημένο πάχος του τοιχώματος της ΔΚ και διατεταμένο στέλεχος της ΠΑ είναι επίσης ενδεικτικά ΠΥ, αλλά συνήθως εμφανίζονται αργότερα στην πρόοδο της νόσου. Η ευαισθησία τους είναι αμφισβητήσιμη.
 Η υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη στην ανίχνευση της αιτίας της πιθανής ή επιβεβαιωμένης ΠΥ. Δύο - διαστάσεων Doppler και εξετάσεις αντίθεσης μπορεί να χρησιμεύσουν στην αναγνώριση συγγενούς καρδιοπάθειας. Υψηλή πνευμονική ροή αίματος στο σφυγμικό κύμα Doppler, σε απουσία ανιχνεύσιμου shunt

ή σημαντική διάταση του στελέχους της ΠΑ, παρά τη μέτρια ΠΥ μπορεί να δικαιολογούν διοισοφαγική εξέταση με σκιαγραφικό, ή καρδιακό μαγνητικό συντονισμό για τον αποκλεισμό μεσοκοιλιακού ελλείμματος (τύπου ανοικτού ωοειδούς τρήματος), ή ανώμαλη πνευμονική φλεβική επαναφορά. Σε περιπτώσεις υποψίας διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας (ΑΚ) τα τυπικά Doppler - υπερηχοκαρδιογραφικά σήματα θα πρέπει να εκτιμώνται ακόμα και αν η αξιοπιστία τους θεωρείται χαμηλή και ο ΚΔΚ μπορεί να χρειαστεί σε συγκεκριμένες μόνο περιπτώσεις (βλέπε παρακάτω).

Σπινθηρογράφημα αερισμού - αιμάτωσης

Το σπινθηρογράφημα αερισμού - αιμάτωσης θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με ΠΥ για την πιθανότητα θεραπεύσιμης ΧΘΠΥ. Το σπινθηρογράφημα αερισμού - αιμάτωσης παραμένει η μέθοδος screening εκλογής για τη ΧΘΠΥ λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας από την αξονική τομογραφία. Ένα φυσιολογικό ή χαμηλής πιθανότητας σπινθηρογράφημα αερισμού - αιμάτωσης αποκλείει αποτελεσματικά τη ΧΘΠΥ με ευαισθησία 90-100% και ειδικότητα 94-100%. Ενώ στην ΠΑΥ το σπινθηρογράφημα αερισμού - αιμάτωσης μπορεί να είναι φυσιολογικό, μπορεί επίσης να αναδείξει μικρά περιφερικά χωρίς αντιστοιχία και μη τμηματικά ελλείμματα στην αιμάτωση. Αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική εξέταση αλλά δεν αντικαθιστά το σπινθηρογράφημα αερισμού - αιμάτωσης ή την κλασική πνευμονική αγγειογραφία. Ένα μειονέκτημα είναι ότι ελλείμματα αιμάτωσης χωρίς αντιστοιχία παρατηρούνται και στην ΠΦΑΝ.

HRCT, CT με σκιαγραφικό, πνευμονική αγγειογραφία

Η HRCT παρέχει λεπτομερή απεικόνιση του πνευμονικού παρεγχύματος και διευκολύνει τη διάγνωση διάμεσης πνευμονικής νόσου και εμφυσήματος και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν υπάρχει κλινική υποψία ΠΦΑΝ. Οι χαρακτηριστικές αλλαγές του διάμεσου οιδήματος με διάχυτη εικόνα θολής ύαλου και πάχυνση των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων θέτουν την υποψία ΠΦΑΝ. Επιπλέον ευρήματα μπορεί να είναι η λεμφαδενοπάθεια και η υπεζωκοτική συλλογή. Η διάχυτη αμφοτερόπλευρη πάχυνση των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων και η παρουσία μικρών κεντρολοβιδιακών, ασαφώς περιγεγραμμένων οζιδίων θέτουν την υποψία της πνευμονικής τριχοειδικής αιμαγγειώματος.

Η CT με σκιαγραφικό στην ΠΑ είναι χρήσιμη στην τυχόν αποκάλυψη στοιχείων χειρουργικώς αντιμετωπίσιμης ΧΘΠΥ. Μπορεί να αποκαλύψει τα τυπικά αγγειογραφικά ευρήματα της ΧΘΠΥ όπως τον πλήρη αποκλεισμό, τις ταινίες και τα δίκτυα, και τις ανωμαλίες του έσω χιτώνα με τόση ακρίβεια και αξιοπιστία όσο και η ψηφιακή αγγειογραφία. Με την τεχνική αυτή μπορούν να αναγνωριστούν παράπλευροι κλάδοι των βρογχικών αρτηριών.

Η κλασική πνευμονική αγγειογραφία είναι ακόμα απαραίτητη σε πολλά κέντρα στη διερεύνηση της ΧΘΠΥ για την ανα-

⇒ γνώριση ασθενών που θα ωφεληθούν από την πνευμονική ενδαρτηριεκτομή. Η αγγειογραφία μπορεί να γίνει με ασφάλεια από έμπειρο προσωπικό σε ασθενείς με βαριά ΠΥ χρησιμοποιώντας σύγχρονα σκιαγραφικά μέσα και επιλεκτικές εγχύσεις. Η αγγειογραφία μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση τυχόν αγγειίτιδας ή πνευμονικών αρτηριοφλεβικών δυσπλασιών.

Καρδιακή μαγνητική τομογραφία

Η καρδιακή μαγνητική τομογραφία παρέχει μια άμεση εκτίμηση του μεγέθους της ΔΚ, της μορφολογίας και της λειτουργίας της, και επιτρέπει τη μη επεμβατική εκτίμηση της αιματικής ροής συμπεριλαμβανομένων του όγκου παλμού, της καρδιακής παροχής, της διατασιμότητας της ΠΑ και της μάζας της ΔΚ. Τα δεδομένα από τον καρδιακό μαγνητικό συντονισμό μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων της δεξιάς καρδιάς ειδικά για την παρακολούθηση του ασθενή. Με πτωχή πρόγνωση συνδυάζονται ο εξαρχής μειωμένος όγκος παλμού, ο αυξημένος τελοδιαστολικός όγκος της ΔΚ και ο ελαττωμένος τελοδιαστολικός όγκος της ΑΚ. Από την τριάδα αυτή των προγνωστικών σημείων, ο αυξημένος τελοδιαστολικός όγκος της ΔΚ είναι ο πιο σωστός δείκτης της προοδευτικής ΔΚ ανεπάρκειας στην παρακολούθηση των ασθενών.

Εξετάσεις αίματος - ανοσολογία

Βιοχημικός έλεγχος ρουτίνας, αιματολογικός έλεγχος, έλεγχος του θυρεοειδούς καθώς και ένας αριθμός άλλων σημαντικών εξετάσεων αίματος, είναι απαραίτητα σε όλους τους ασθενείς. Ο ορολογικός έλεγχος είναι απαραίτητος για την ανίχνευση υποκείμενης ΝΣΙ, HIV και ηπατίτιδας. Μέχρι και το 40% των ασθενών με ΙΠΑΥ έχουν αυξημένα αντιπυρηνικά αντισώματα, συνήθως σε χαμηλούς τίτλους (1/80). Η συστηματική σκλήρυνση είναι η πιο σημαντική ΝΣΙ που θα πρέπει να αποκλειστεί καθώς η πάθηση αυτή συνδυάζεται με υψηλή επίπτωση ΠΑΥ. Αντικεντρομεριδιακά αντισώματα είναι τυπικά θετικά στο περιορισμένο σκληρόδερμα, όπως και άλλα αντιπυρηνικά αντισώματα περιλαμβανομένων των dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To και U1-RNP. Στο διάχυτο σκληρόδερμα το U3-RNP είναι τυπικά θετικό. Σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο μπορεί να ανευρεθούν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Ο έλεγχος για θρομβοφιλία θα πρέπει να περιλαμβάνει τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, το αντιπηκτικό του λύ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΗ ΕΠΑΡΚΟΥΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΥ.

Μη επαρκής ανταπόκριση ασθενών οι οποίοι ήταν αρχικά σε στάδιο WHO-FC II ή III:

- Η παρούσα κλινική κατάσταση ορίζεται ως σταθερή και μη ικανοποιητική.
- Η παρούσα κλινική κατάσταση ορίζεται ως μη σταθερή και επιδεινούμενη.

Μη επαρκής ανταπόκριση ασθενών οι οποίοι ήταν αρχικά σε στάδιο WHO-FC IV:

- χωρίς γρήγορη εξέλιξη σε WHO-FC 111 ή καλύτερα.
- η παρούσα κλινική κατάσταση ορίζεται ως σταθερή και μη ικανοποιητική.

κου και σε ΧΘΠΥ θα πρέπει να αναζητώνται τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα. Η εξέταση για HIV είναι υποχρεωτική. Σχεδόν 2% των ατόμων με ηπατική νόσο θα παρουσιάσουν ΠΑΥ και έτσι ο ηπατικός έλεγχος και ο έλεγχος για ηπατίτιδα θα πρέπει να γίνεται εφόσον υπάρχουν κλινικές ενδείξεις. Νόσος του θυρεοειδούς παρατηρείται επίσης συχνά στην ΠΑΥ και θα πρέπει πάντα να υπάρχει η υποψία της, ειδικά εάν παρατηρηθούν οξείες αλλαγές στην κλινική πορεία.

Υπερηχογραφικός έλεγχος κοιλίας

Η ηπατική κίρρωση και/ή η πυλαία υπέρταση μπορούν να αποκλειστούν με ακρίβεια με τον υπέρηχο κοιλίας. Η χρήση σκιαγραφικών και η προσθήκη έγχρωμου Doppler μπορεί να αυξήσουν την ακρίβεια της διάγνωσης. Η πυλαία υπέρταση μπορεί να επιβεβαιωθεί με την ανίχνευση αυξημένης κλίσης πίεσης μεταξύ ελεύθερης και αποφρακτικής (ενσφηνώσεως) πίεσης της ηπατικής φλέβας κατά τον ΚΔΚ.

Δεξιός καρδιακός καθετηριασμός - αγγειοδραστικότητα

Ο ΚΔΚ είναι απαραίτητος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΠΑΥ, την εκτίμηση της βαρύτητας της αιμοδυναμικής βλάβης και για την εξέταση της αγγειοδραστικότητας της πνευμονικής κυκλοφορίας. Όταν γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα ο ΚΔΚ έχει χαμηλό ποσοστό νοσηρότητας (1.1%) και θνησιμότητας (0.055%). Θα πρέπει να μετρώνται οι ακόλουθες μεταβλητές κατά τον ΚΔΚ: ΠΑΠ (συστολική, διαστολική και μέση), πίεση δεξιού κόλπου, ΠΠΕ και πίεση της ΔΚ. Η καρδιακή παροχή θα πρέπει να μετράται τρεις φορές και προτιμότερα μέσω της θερμοδιάλυσης, ή με τη μέθοδο Fick εάν υπολογίζεται και η κατανάλωση οξυγόνου. Η μέθοδος Fick είναι υπο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΥΝΟΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΟΠΩΣ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΜΕ DOPPLER (ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΑΠΟ HOEPER ET AL).

Κλινικά χαρακτηριστικά:

- Ηλικία >65 ετών
- Αυξημένη συστολική πίεση
- Αυξημένη πίεση παλμού
- Παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο
- Υπέρταση
- Νόσος των στεφανιαίων
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Κοιλιακή μαρμαρυγή

Υπερηχοκαρδιογραφία:

- Διάταση του αριστερού κόλπου
- Υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας
- Παρουσία υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.
- Κεντρική πάχυνση της αριστερής κοιλίας (σχετικό πάχος τοιχώματος >0.45)

Προσωρινή αξιολόγηση (μετά τον υπέρηχο):

- Ανταπόκριση στη διουρητική αγωγή
- Υπερβολική αύξηση στη συστολική πίεση με την άσκηση.
- Επαναξιολόγηση της ακτινογραφίας θώρακος συμβατή με καρδιακή ανεπάρκεια.

χρεωτική σε παρουσία shunt της συστηματικής προς την πνευμονική κυκλοφορία. Οι κορεσμοί οξυγόνου στην άνω κοίλη φλέβα, ΠΑ και συστηματική αρτηριακή κυκλοφορία θα πρέπει επίσης να μετρώνται (για τον υπολογισμό της ΠΑΑ). Επαρκής μέτρηση της ΠΠΕ είναι απαραίτητη για τη διαφορική διάγνωση της ΠΥ που οφείλεται σε δεξιά καρδιακή νόσο. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί ο αριστερός καρδιακός καθετηριασμός για την άμεση εκτίμηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας. Μια ΠΠΕ >15mmHg αποκλείει τη διάγνωση προτριχοειδικής ΠΑΥ. Μια από τις πιο απαιτητικές διαφορικές διαγνώσεις της ΠΑΥ είναι η καρδιακή ανεπάρκεια με φυσιολογικό κλάσμα εξωθήσεως της ΑΚ και διαστολική δυσλειτουργία. Στα άτομα αυτά, η ΠΠΕ μπορεί να είναι ήπια αυξημένη ή στο ανώτερο όριο του φυσιολογικού σε ηρεμία. Αιμοδυναμική στην άσκηση ή δοκιμασία όγκου μπορεί να δείξουν μια δυσανάλογη αύξηση στην ΠΠΕ, αν και η σχετικότητα του ευρήματος αυτού μένει να αποδειχθεί. Η στεφανιαία αγγειογραφία μπορεί να χρειάζεται σε περίπτωση ύπαρξης παραγόντων κιν-

δύνου για νόσο των στεφανιαίων αγγείων και στηθάγχη, ή σε περίπτωση προσθήκης στη λίστα για διπλή μεταμόσχευση πνευμόνων ή πνευμονικής ενδαρτηριεκτομής σε ασθενείς με ΧΘΠΥ.

Στην ΠΑΥ, η δοκιμασία αγγειοδραστικότητας θα πρέπει να εκτελείται κατά τη διάρκεια του διαγνωστικού ΚΔΚ για την αναγνώριση ασθενών που θα είχαν πιθανό όφελος από τη μακροπρόθεσμη θεραπεία με αναστολείς διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ). Οξεία αγγειοδιασταλτική δοκιμασία θα πρέπει να γίνεται μόνο με φάρμακα βραχείας δράσης, ασφαλή και εύκολα στη χορήγηση και με καθόλου ή ελάχιστες συστηματικές επιδράσεις. Ο παράγοντας που χρησιμοποιείται σήμερα περισσότερο είναι το NO (πίνακας 6). Βασίζόμενοι σε προηγούμενη εμπειρία, το ενδοφλέβιο εροprostenoI, ή το ενδοφλέβιο adenosin μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικές (αλλά με κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών αγγειοδιασταλτικών δράσεων) (πίνακας 7).

Το εισπνεόμενο ilorprost και το per os sildenafil μπορεί να συσχετίζονται με σημαντικές αγγειοδιασταλτικές δράσεις. Ο ρόλος τους στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με ΑΔΑ δεν είναι ακόμα γνωστός. Λόγω του κινδύνου των πιθανά απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών, η χρήση ΑΔΑ per os ή ενδοφλέβια ως οξεία δοκιμασία αντενδείκνυται. Μια θετική οξεία ανταπόκριση ορίζεται ως η μείωση της μέσης ΠΑΠ ≥ 10 mmHg ώστε να φτάσει μια απόλυτη τιμή ΠΑΠ ≤ 40 mmHg με αυξημένη ή αμετάβλητη καρδιακή παροχή. Μόνο το περίπου 10% των ασθενών με ΙΠΑΠ πληρούν αυτά τα κριτήρια. Άτομα με θετική οξεία ανταπόκριση είναι πιο πιθανά να δείξουν μια σταθερή ανταπόκριση στη μακροπρόθεσμη θεραπεία με υψηλές δόσεις ΑΔΑ και είναι οι μόνοι ασθενείς που μπορούν να αντιμετωπιστούν ασφαλώς με αυτόν τον τύπο θεραπείας. Σχεδόν οι μισοί ασθενείς με ΙΠΑΥ και θετική οξεία ανταπόκριση έχουν επίσης θετική μακροπρόθεσμη ανταπόκριση στους ΑΔΑ και μόνο σε αυτές τις περιπτώσεις δικαιολογείται η συνέχιση των ΑΔΑ ως μονοθεραπεία. Η χρησιμότητα των δοκιμασιών οξείας ανταπόκρισης στην αγγειοδιαστολή και της μακροπρόθεσμης θεραπείας με ΑΔΑ σε ασθενείς με άλλους τύπους ΠΑΥ (κληροδοτούμενη ΠΑΥ, ΝΣΙ, ασθενείς με HIV) δεν είναι ξεκαθαρισμένη όπως στην ΙΠΑΥ. Παρά το γεγονός αυτό, οι ειδικοί συνιστούν τη διενέργεια μελετών με δοκιμασίες οξείας ανταπόκρισης στην αγγειοδιαστολή στους ασθενείς αυτούς και τη

διερεύνηση τυχόν μακροπρόθεσμης ανταπόκρισης στους ΑΔΑ σε αυτούς που η δοκιμασία θα είναι θετική. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά τη χρησιμότητα της μακροπρόθεσμης θεραπείας με ΑΔΑ σε ασθενείς με ΠΥ σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια και γι' αυτό η αξία της εκτέλεσης δοκιμασίας αγγειοδιαστολής στα άτομα αυτά είναι αμφισβητήσιμη. Μελέτες δοκιμασιών οξείας αγγειοδιαστολής για την ανίχνευση ασθενών με μακροπρόθεσμη καλή ανταπόκριση στους ΑΔΑ συνίσταται στις κλινικές ομάδες 2, 3, 4 και 5 (πίνακας 2).

Διαγνωστικός αλγόριθμος

Ο διαγνωστικός αλγόριθμος παρουσιάζεται στο σχήμα 1: η διαγνωστική διαδικασία ξεκινά με την ανίχνευση των πιο κοινών κλινικών ομάδων της ΠΥ (ομάδα 2 - δεξιά καρδιακή νόσος και ομάδα 3 - πνευμονική νόσος), μετά διευκρινίζει την ομάδα 4 - ΧΘΠΥ και τέλος κάνει τη διάγνωση και αναγνωρίζει τους διαφορετικούς τύπους στην ομάδα 1 - ΠΑΥ και τις σπανιότερες καταστάσεις στην ομάδα 5.

Η ΠΑΥ θα πρέπει να μπαίνει στη διαφορική διάγνωση της δύσπνοιας στην κόπωση, της συγκοπής, της στηθάγχης και/ή του προσδευτικού περιορισμού της ικανότητας άσκησης ειδικά σε ασθενείς χωρίς οφθαλμοφανείς παράγοντες κινδύνου, συμπτώματα ή σημεία κοινών καρδιαγγειακών και πνευμονολογικών διαταραχών. Ειδική επαγρύπνηση θα πρέπει να υπάρχει στην κατεύθυνση των ασθενών με σχετιζόμενες καταστάσεις και/ή παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΠΑΥ (οικογενειακό ιστορικό, ΝΣΙ, συγγενής καρδιοπάθεια, HIV, πυλαία υπέρταση, αιμολυτική αναιμία, ιστορικό χρήσης φαρμάκων και τοξινών γνωστών για την πρόκληση ΠΑΥ). Στην καθημερινή κλινική πρακτική η επαγρύπνηση αυτή είναι χαμηλή. Πιο συχνά η ΠΥ ανακαλύπτεται τυχαία σε διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία που γίνεται για άλλα αίτια.

Εάν η μη επεμβατική εκτίμηση συνηγορεί για ΠΥ, το ιστορικό, τα συμπτώματα, τα σημεία, το ΗΚΓ, η ακτινογραφία θώρακος, η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία, οι πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες και η HRCT χρειάζονται για την αναγνώριση της παρουσίας της ομάδας 2 - δεξιά καρδιακή νόσος ή της ομάδας 3 - πνευμονικές νόσοι. Εάν αυτές δεν ανεβρεθούν ή εάν η ΠΥ φαίνεται υπερβολική σε σχέση με τη βαρύτητα τους, τότε θα πρέπει να αναζητηθούν

οι πιο σπάνιες αιτίες ΠΥ. Θα πρέπει να σκεφτούμε επίσης το σπινθηρογράφημα αερισμού - αιμάτωσης. Αν αυτό δείχνει πολλαπλά τμηματικά ελλείμματα αιμάτωσης θα πρέπει να υποψιαστούμε τη διάγνωση της ομάδας 4 - ΧΘΠΥ. Η τελική διάγνωση της ΧΘΠΥ (και η αξιολόγηση της καταλληλότητας για πνευμονική ενδαρτηριεκτομή) θα απαιτήσει τη διενέργεια αξονικής πνευμονικής αγγειογραφίας, ΚΔΚ, και εκλεκτικής πνευμονικής αγγειογραφίας. Η CT μπορεί επίσης να δείξει σημάδια ενδεικτικά της ομάδας 1' - ΠΦΑΝ. Εάν το σπινθηρογράφημα αερισμού - αιμάτωσης είναι φυσιολογικό ή δείχνει μόνο υποτμηματικά «ανομοιόμορφα» ελλείμματα αιμάτωσης, τότε γίνεται μια «δοκιμαστική» διάγνωση της ομάδας 1 - ΠΑΥ ή των σπανιότερων νοσημάτων της ομάδας 5. Επιπλέον, ειδικές διαγνωστικές δοκιμασίες που περιλαμβάνουν αιματολογικές, βιοχημικές, ανοσολογικές, ορολογικές και υπερηχογραφικές εξετάσεις διευκολύνουν την τελική διάγνωση. Η ανοιχτή ή η θωρακοσκοπική βιοψία πνεύμονα ενέχει σημαντικό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας. Λόγω της χαμηλής πιθανότητας της αλλαγής της διάγνωσης ή της θεραπείας, η βιοψία ρουτίνας αντενδείκνυται στους ασθενείς με ΠΑΥ.

Αξιολόγηση βαρύτητας

Η αξιολόγηση της βαρύτητας σε ασθενείς με ΠΑΥ γίνεται μεταξύ του χρόνου της διαγνωστικής διαδικασίας και της θεραπευτικής απόφασης. Η κλινική αξιολόγηση του ασθενή έχει κεντρικό ρόλο στην απόφαση της αρχικής αντιμετώπισης, την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την πιθανή κλιμάκωσή της, αν χρειαστεί.

Κλινικές, υπερηχοκαρδιογραφικές, αιμοδυναμικές παράμετροι

Τόσο οι κλινικές όσο και οι αιμοδυναμικές αξιολογήσεις παρέχουν σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες που μπορεί να καθοδηγήσουν την κλινική αντιμετώπιση. Η πρόγνωση επηρεάζεται σημαντικά από την αιτιολογία της ΠΑΥ.

Παρά τη μεγάλη μεταβλητότητα στη μέτρηση ανάλογα με τον παρατηρητή, η λειτουργική τάξη κατά WHO (WHO-FC) (πίνακας 8) παραμένει ένας ισχυρός δείκτης πρόγνωσης της επιβίωσης. Σε μη θεραπευόμενους ασθενείς με ΙΠΑΥ ή κληροδοτούμενη ΠΑΥ, τα ιστορικά δεδομένα δείχνουν μια μέση επιβίωση 6 μηνών για το στάδιο WHO-FC IV, 2.5 έτη για το στάδιο WHO-FC III, και 6 έτη για τα στά-

⇒ δια WHO-FC II και I. Ακραίες ηλικίες (<14 ή >65 έτη), μειούμενη ικανότητα άσκησης, συγκοπή, αιμόπτυση και σημεία ΔΚ ανεπάρκειας, επίσης συνοδεύονται από πτωχή πρόγνωση στην ΙΠΑΥ.

Η υπερηχοκαρδιογραφία παρέχει πολλούς δείκτες και αυτοί με την καλύτερη προγνωστική αξία είναι η περικαρδιακή συλλογή, ο όγκος του δεξιού κόλπου, ο δείκτης εκκεντρικότητας της ΑΚ, και ο δείκτης Doppler της ΔΚ. Η εκτιμώμενη συστολική ΠΑΠ όπως υπολογίζεται από την ταχύτητα ροής της παλινδρόμησης της τριγλώχινας δεν είναι προγνωστική. Η δακτυλιοειδής εξώθηση της τριγλώχινας (tricuspid annular plane systolic excursion) έχει αναφερθεί ως προγνωστικός παράγοντας.

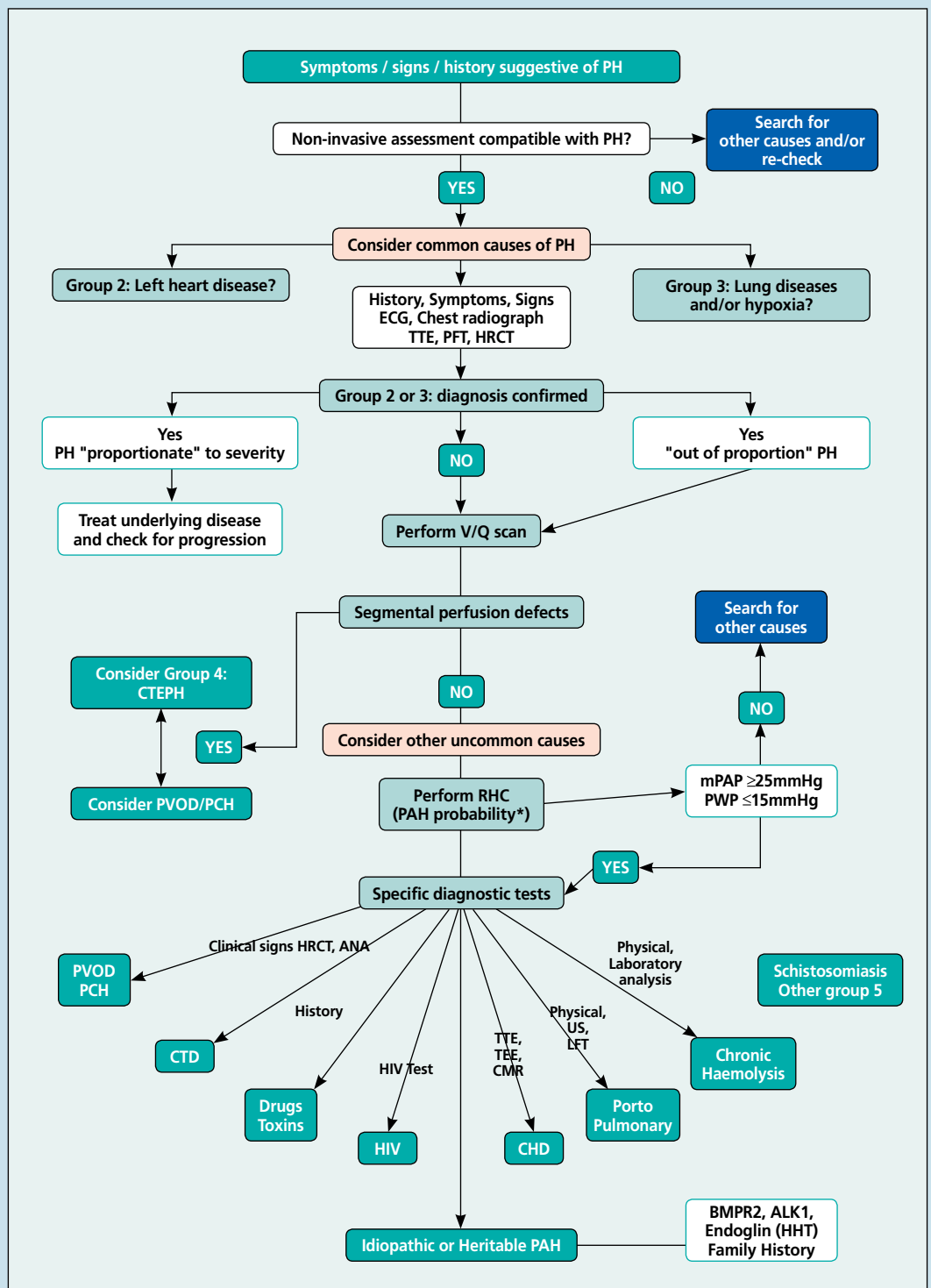
Οι αιμοδυναμικές παράμετροι που μετρώνται στην ηρεμία με τον ΚΔΚ προβλέπουν την πρόγνωση. Εδώ περιλαμβάνεται ο κορεσμός οξυγόνου της ΠΑ, η πίεση του δεξιού κόλπου, η ΚΠ, η ΠΑΑ και μια εκσεσημασμένη αγγειοδραστική ανταπόκριση. Η ΠΑΠ είναι επίσης προγνωστική αλλά λιγότερο αξιόπιστη καθώς μπορεί να πέσει προς το τελικό στάδιο της νόσου καθώς ανεπαρκεί η ΔΚ. Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν πως ο μειωμένος αρτηριακός κορεσμός οξυγόνου, η χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση και ο αυξημένος καρδιακός ρυθμός σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση.

Η πίεση του δεξιού κόλπου, το ΚΕ, και η μέση ΠΑΠ έχουν ενσωματωθεί σε μια φόρμουλα για την πρόβλεψη της πρόγνωσης. Δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτή η φόρμουλα είναι εφαρμόσιμη στην τωρινή κλινική πρακτική.

Ικανότητα άσκησης

Για την αντικειμενική εκτίμηση της ικανότητας άσκησης σε ασθενείς με ΠΑΥ γίνονται συχνά δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6MWT) και καρδιοπνευμονικές δοκιμασίες.

Η 6MWT είναι τεχνικά απλή, ανέξοδη, αναπαραγώγιμη, και καλά τυποποιημένη. Επιπρόσθετα από την απόσταση βάρδισης μετράται επίσης η δύσπνοια στην άσκηση (κλίμακα Borg) και ο περιφερικός κορεσμός οξυγόνου. Αποστάσεις βάρδισης <332m και <250m καθώς και αποκορεσμός οξυγόνου >10%, σημαίνουν πτωχή πρόγνωση στην ΠΑΥ. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της θεραπείας, απόλυτες τιμές >380m μετά από 3 μήνες ενδοφλέβιας λήψης epoprostenol συσχετίστηκαν με βελτιωμένη επιβίωση σε ασθενείς με ΙΠΑΥ, ενώ η αύξηση της απόστασης από την τιμή εκκίνησης,

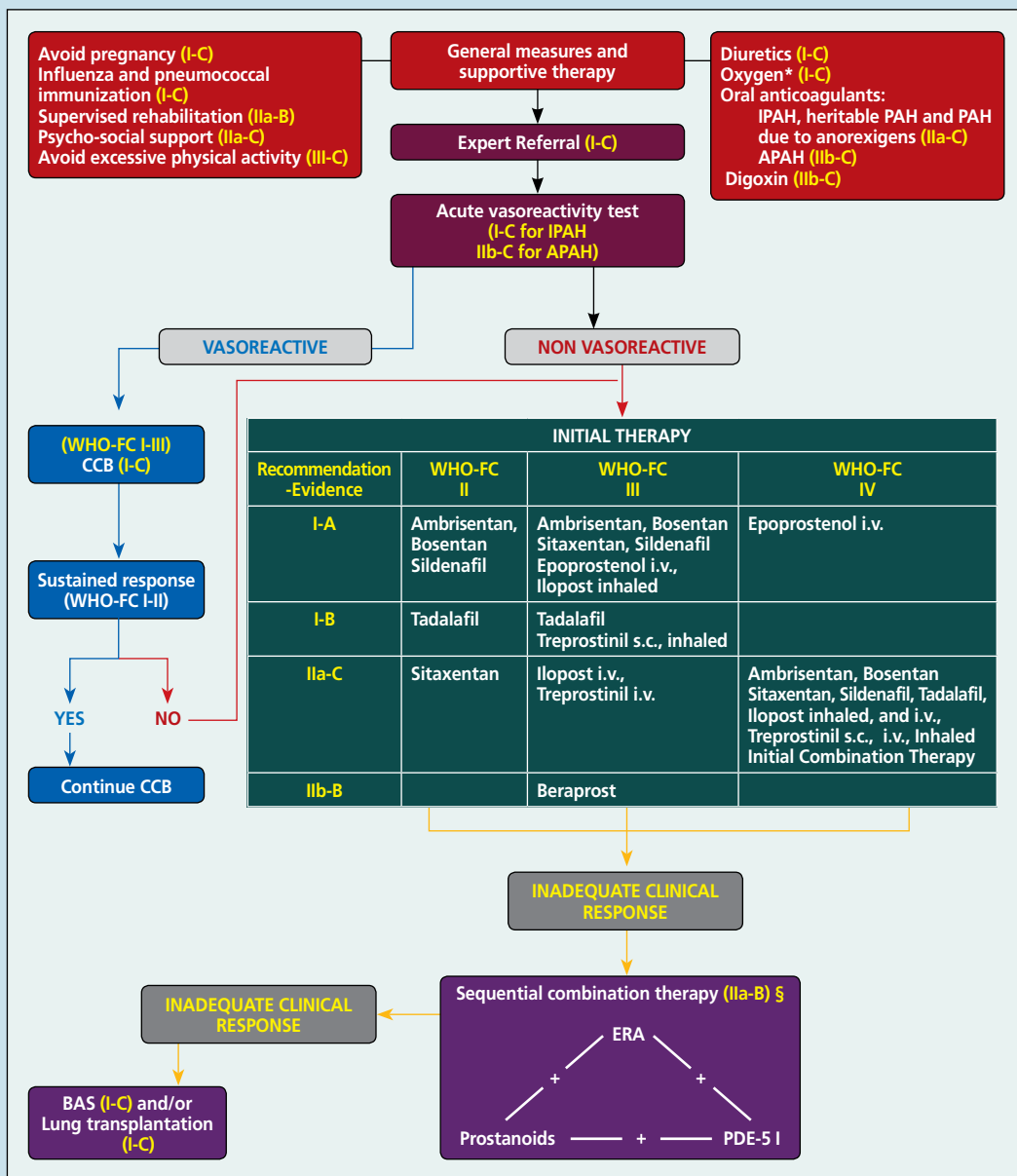


Σχήμα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος. ALK-1 = κίνηση που προσομοιάζει με τον υποδοχέα της ακτιβίνης, ANA = αντιπυρηνικά αντισώματα, BMPR2 = υποδοχέας 2 της οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης, CHD = συγγενείς καρδιοπάθειες, CMR = καρδιακή μαγνητική αντήχηση, CTD = νοσήματα συνδετικού ιστού, Group = κλινική ομάδα (πίνακας 2), HHT = κληρονομική αιμορραγική τετραγυειεκτασία, HIV = ιός ανθρώπινος ανοσοανεπάρκειας, HRCT = υπολογιστική τομογραφία υψηλής ανάλυσης, LFT = εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, mPAP = μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση, PAH = πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, PCH = πνευμονική τριχοειδική αιμαγγειωμάτωση, PFT = έλεγχος πνευμονικής λειτουργίας, PH = πνευμονική υπέρταση, PVOD = πνευμονική φλέβο-αποφρακτική νόσος, PWP = πνευμονική πίεση ενσφηνώσης, RHC = δεξιός καρδιακός καθετηριασμός, TEE = διοισοφάγιος ηχοκαρδιογραφία, TTE = διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία, US = υπερηχογραφία, V/Q scan = πνευμονικός έλεγχος αερισμού - αιμάτωσης.

όχι. Η βελτίωση στην 6MWT παραμένει ο βασικός σκοπός στις περισσότερες κεντρικές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για ΠΑΥ. Η δοκιμασία δεν έχει επικυρωθεί επαρκώς για τις διάφορες υποομάδες της ΠΑΥ και επηρεάζεται από (αλλά δε διορθώνεται για) το βάρος σώ-

ματος, το φύλο, το ύψος, την ηλικία και το βαθμό κινήτρων του ασθενή.

Στην καρδιοπνευμονική δοκιμασία άσκησης καταγράφονται συνεχώς η ανταλλαγή αερίων και ο αερισμός κατά τη διάρκεια άσκησης αυξανόμενης έντασης. Στην ΠΑΥ η πρόσληψη O₂ στον αναερό-



Σχήμα 2. Θεραπευτικός αλγόριθμος βασισμένος σε στοιχεία για ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (μόνο για τους ασθενείς της ομάδας 1). *Για να διατηρηθεί η αρτηριακή $pO_2 \geq 60 \text{ mmHg}$. Υπό ρυθμιστική επιθεώρηση στην Ευρωπαϊκή Ένωση. §IIa-C για τον WHO-FC II. APAH = δευτεροπαθής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, BAS = διατομή μεσοκοιλιακού διαφράγματος με μπαλόνι, CCB = αναστολέας διαύλων ασβεστίου, ERA = ανταγωνιστής υποδοχέα ενδοθηλίνης, IPAH = ιδιοπαθής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, PDE5 I = τύπου 5 αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης, WHO-FC = λειτουργική ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

βιο ουδό και η μέγιστη άσκηση είναι ελλειπόμενα σε σχέση με τη βαρύτητα της νόσου, όπως είναι και ο μέγιστος ρυθμός έργου, ο μέγιστος καρδιακός ρυθμός, ο παλμός O_2 και η αποτελεσματικότητα του αερισμού. Σε ανάλυση πολλοπλών μεταβλητών των κλινικών, αιμοδυναμικών και ασκτικών παραμέτρων, η μέγιστη πρόσληψη O_2 ($< 10 \text{ ml } O_2 / \text{kg} / \text{min}$) και η μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση κατά την άσκηση ($< 120 \text{ mmHg}$), ανεξάρτητα προβλέπουν χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με IPAY.

Αν και τα αποτελέσματα και των δύο μεθόδων είναι συγκρίσιμα στην ΠΑΥ, η δοκιμασία καρδιοπνευμονικής άσκησης δεν πέτυχε στο να επιβεβαιώσει τις βελτιώσεις που διαπιστώθηκαν με την 6MWT

σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Αν και η έλλειψη τυποποίησης και η ανεπαρκής εμπειρία στην εκτέλεση δοκιμασιών καρδιοπνευμονικής άσκησης θεωρήθηκαν οι κύριοι λόγοι για αυτή την ασυμφωνία, η 6MWT παραμένει ως τώρα ο μόνος αποδεκτός από τον FDA και την ΕΑΕΜΡ τελικός σκοπός για τις μελέτες που αξιολογούν τα αποτελέσματα της θεραπείας στην ΠΑΥ. Παρά τις λεπτομερείς συστάσεις, δεν υπάρχει μια γενικά αποδεκτή τυποποίηση της δοκιμασίας καρδιοπνευμονικής άσκησης βάσει της λήψης και της ανάλυσης δεδομένων στην ΠΑΥ.

Βιοχημικοί δείκτες

Οι βιοχημικοί δείκτες έκαναν την εμφάνιση τους την τελευταία δεκαετία ως ένα

θελκτικό μη επεμβατικό εργαλείο στην εκτίμηση και παρακολούθηση της δυσλειτουργίας της ΔΚ σε ασθενείς με ΠΥ.

Το ουρικό οξύ (UA) στον ορό είναι δείκτης του διαταραγμένου οξειδωτικού μεταβολισμού του ισχαιμικού περιφερικού ιστού. Υψηλά επίπεδα UA φάνηκε να συσχετίζονται με πτωχή επιβίωση σε ασθενείς με IPAY. Όμως, η αλληλουρινολιθία συνταγογραφείται συχνά σε ασθενείς με ΠΑΥ και η υπερουριχαιμία και τα διουρητικά επηρεάζουν τα επίπεδα πλάσματος δυσχεραίνοντας τη χρήση των επιπέδων του UA για την κλινική παρακολούθηση.

Το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτιδίδιο και το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίδιο (BNP) μοιράζονται παρόμοιες φυσιολογικές ιδιότητες. Και τα δύο προκαλούν αγγειοδιαστολή και νατριούρηση και απελευθερώνονται από το μυοκάρδιο ως ανταπόκριση σε τοιχωματικό stress. Το ενδιαφέρον στην κλινική εφαρμογή των νατριουρητικών πεπτιδίων για την παρακολούθηση της ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας έχει εστιάσει στο BNP.

Το τελικό βήμα στη σύνθεση του BNP συνίσταται από ένα πρόδρομο μεγάλου M.B., το proBNP χωρισμένο σε βιολογικά ανενεργό N-τελικό τμήμα (NT-proBNP) και το κανονικό BNP χαμηλού M.B. Η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια είναι η κύρια αιτία θανάτου στην ΠΑΥ και τα επίπεδα BNP/NT-proBNP αντικατοπτρίζουν το βαθμό της δυσλειτουργίας της ΔΚ. Οι Nagaya et al έδειξαν πως η αρχική μέση τιμή του BNP (150 pg/ml) διαχώριζε ασθενείς με καλή ή κακή πρόγνωση. Στους 49 από 60 ασθενείς, η μέτρηση του BNP επαναλήφθηκε μετά από 3 μήνες στοχευμένης θεραπείας και ξανά το πάνω από το μέσο επίπεδο ($> 180 \text{ pg/ml}$) σχετιζόταν με χειρότερη μακροπρόθεσμη έκβαση. Το BNP ορού μειώθηκε σημαντικά στους επιζήσαντες αλλά αυξήθηκε στους μη - επιζήσαντες, παρά τη θεραπεία. Σε μια έρευνα που περιλάμβανε 68 ασθενείς με ΠΑΥ σχετιζόμενη με σκληρόδερμα, επίπεδα NT-proBNP κάτω μιας μέσης τιμής 533 pg/ml σχετιζόταν με καλύτερη 6μηνη και 1 έτους επιβίωση. Μια οριακή τιμή NT-proBNP στα 1400 pg/ml ήταν προγνωστική μιας τριετούς έκβασης σε 55 ασθενείς με σοβαρή προτριχοειδική ΠΥ. Επίπεδα ορού NT-proBNP $< 1400 \text{ pg/ml}$ φάνηκαν ιδιαίτερα χρήσιμα για την ανίχνευση ασθενών με καλή πρόγνωση, που δε θα χρειαζόταν κλιμάκωση της θεραπείας στο άμεσο μέλλον, και αυτό επιβεβαιώθηκε α-

⇒ νεξάρτητα. Μεγαλύτερες μελέτες έκβασης χρειάζονται ακόμα για να επιβεβαιώσουν το προτεινόμενο οριακό επίπεδο για το NT-proBNP.

Αυξήσεις στα επίπεδα πλάσματος του NT-proBNP στην παρακολούθηση έχουν σχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση. Τα αυξημένα επίπεδα πλάσματος της καρδιακής τροπονίνης T και I είναι κατοχυρωμένοι ειδικοί δείκτες της βλάβης του μυοκαρδίου και είναι προγνωστικοί δείκτες στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα και στην οξεία ΠΕ. Αυξημένη καρδιακή τροπονίνη T ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μοιραίας έκβασης σε μια διητή παρακολούθηση σε μία μελέτη σε 51 ασθενείς με ΠΑΥ και 5 ασθενείς με ΧΘΠΥ. Σε μερικούς ασθενείς η καρδιακή τροπονίνη T εξαφανίστηκε από το πλάσμα, είτε προσωρινά είτε μόνιμα, μετά την έναρξη θεραπείας. Η αξία της παρακολούθησης των επιπέδων της καρδιακής τροπονίνης T σε ασθενείς με ΠΥ χρειάζεται ακόμα να επιβεβαιωθεί σε μελλοντικές μελέτες. Άλλοι βιολογικοί δείκτες βρίσκονται τώρα υπο έρευνα.

Συμπερασματικά, διάφοροι κυκλοφορούντες βιολογικοί δείκτες περιέχουν δι-αγνωστική πληροφορία σε ασθενείς με ΠΑΥ, αλλά η αξία τους στην καθημερινή κλινική πρακτική δεν έχει ακόμα εδραιωθεί. Τα επίπεδα πλάσματος του BNP/NT-proBNP θα πρέπει να συνιστώνται ως αρχική αξιολόγηση του κινδύνου και μπορεί να ληφθούν υπόψη για την παρακολούθηση των επιδράσεων της θεραπείας, λόγω των προγνωστικών τους επιπτώσεων. Χαμηλά και σταθερά ή ελαττούμενα επίπεδα BNP/NT-proBNP μπορεί να είναι χρήσιμος δείκτης του επιτυχούς ελέγχου της νόσου στην ΠΑΥ.

Προγνωστική εκτίμηση

Η τακτική εκτίμηση ασθενών με ΠΑΥ θα πρέπει να εστιάζει σε μεταβλητές με εδραιωμένη προγνωστική σημαντικότητα όπως αναλύθηκε παραπάνω. Οι αποφάσεις για θεραπεία θα πρέπει να βασίζονται σε παραμέτρους που αντικατοπτρίζουν τα συμπτώματα και την ικανότητα για άσκηση και που είναι σχετικές στα πλαίσια της πρόγνωσης της έκβασης. Δεν είναι όλες οι παράμετροι που εκτιμώνται επανειλημμένα σε ασθενείς με ΠΑΥ εξίσου αποτελεσματικές στην εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου. Για παράδειγμα, η ΠΑΠ μετράται σε τακτική βάση είτε με ΚΔΚ είτε με υπερηχοκαρδιογραφία. Το μέγεθος της ΠΑΠ έχει πτωχή συσχέτιση με τα συμπτώματα και την έκβαση, καθώς καθορίζεται όχι μόνο από το βαθ-

μό αύξησης της ΠΑΑ, αλλά και από την απόδοση της ΔΚ. Έτσι, η ΠΑΠ μόνο, δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Στον πίνακα 9 παρατίθενται διάφορες παράμετροι γνωστής προγνωστικής σημασίας που χρησιμοποιούνται ευρέως ως εργαλεία παρακολούθησης. Δε χρειάζεται να εκτιμώνται όλες οι παράμετροι σε κάθε επίσκεψη, αλλά για να υπάρχει μια καθαρή εικόνα είναι σημαντικό να έχουμε ένα σύνολο δεδομένων που λαμβάνονται από την κλινική αξιολόγηση, τις δοκιμασίες άσκησης, τους βιοχημικούς δείκτες και τις υπερηχοκαρδιογραφικές και αιμοδυναμικές εκτιμήσεις. Είναι βασικό να μη βασιζόμαστε σε μια και μοναδική παράμετρο, καθώς διάφορες εκτιμήσεις μπορεί να μας δώσουν αποκλίνοντα αποτελέσματα. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν σταθερές οριακές τιμές για την κάθε παράμετρο που διαχωρίζουν τους ασθενείς με καλή, από αυτούς με κακή πρόγνωση.

Ορισμός κατάστασης ασθενή

Με βάση τα κλινικά, μη επεμβατικά και επεμβατικά ευρήματα, ένας ασθενής μπορεί να χαρακτηριστεί ως σταθερός και ικανοποιητικός, σταθερός αλλά όχι ικανοποιητικός και ως ασταθής και επιδεινούμενος.

- Σταθερός και ικανοποιητικός (πλειοψηφία ευρημάτων στήλης «καλύτερης πρόγνωσης» - πίνακας 9): ο ασθενής χαρακτηρίζεται από απουσία κλινικών σημείων δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, σταθερό WHO-FC II ή I χωρίς συγκοπή, 6MWT >500m ανάλογα με τον ασθενή, μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου >15ml/kg/min, φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα BNP/NT-pro BNP, απουσία περικαρδιακής συλλογής, TAPSE >2.0cm, πίεση δεξιού κόλπου <8mmHg, και καρδιακό δείκτη $\geq 2.5\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$.
- Σταθερός αλλά όχι ικανοποιητικός: εδώ ανήκει ο ασθενής που ενώ είναι σταθερός δεν έχει φτάσει στο σημείο που ο ίδιος και ο θεράπων ιατρός θεωρούν επιθυμητό. Κάποια από τα όρια, που περιγράφονται για την κατηγορία σταθερός και ικανοποιητικός και περιλαμβάνονται στην πρώτη στήλη του πίνακα 9, δεν πληρούνται. Οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται επανεκτίμηση και σκέψη για τυχόν επιπρόσθετα ή διαφορετική θεραπεία μετά από πλήρη αξιολόγηση σε κέντρο αναφοράς.
- Ασταθής και επιδεινούμενος (τα περισσότερα από τα κριτήρια που παρατίθε-

νται στην στήλη «χειρότερη πρόγνωση» - πίνακας 9): ο ασθενής χαρακτηρίζεται από αποδείξεις προόδου των συμπτωμάτων και σημείων της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, επιδεινούμενο στάδιο WHO, π.χ. από II σε III ή από III σε IV, 6MWT <300m, μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου <12ml/kg/min, αυξανόμενα επίπεδα BNP/NT-proBNP, περικαρδιακή συλλογή, TAPSE <1.5cm, πίεση δεξιού κόλπου >15mmHg και αυξανόμενη, ή καρδιακό δείκτη $\leq 2.0\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ και μειούμενο. Προειδοποιητικά κλινικά σημεία είναι το αυξανόμενο οίδημα ή/και η ανάγκη αύξησης της διουρητικής θεραπείας, νέα εμφάνιση ή αυξανόμενη βαρύτητα/συχνότητα της στηθάγχης που μπορεί να είναι σημείο επιδεινούμενης λειτουργίας της ΔΚ και η εμφάνιση ή αυξημένη συχνότητα της συγκοπής που είναι συχνά ζοφερό προγνωστικό σημάδι και απαιτεί άμεση προσοχή, καθώς πρεσβεύει καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλή παροχή. Στην κατάσταση αυτή μπορεί να παρατηρηθούν υπερκοιλιακές αρρυθμίες, που συμβάλλουν στην κλινική επιδείνωση.

Στόχοι θεραπείας - στρατηγική παρακολούθησης

Οι στόχοι της θεραπείας για τους ασθενείς με ΠΑΥ μπορεί να θεωρηθούν αυτοί που παρατίθενται στον ορισμό της κατηγορίας σταθερός και ικανοποιητικός και στη στήλη της «καλύτερης πρόγνωσης» του πίνακα 9.

Οι τιμές στόχοι και οι θεραπευτικοί στόχοι θα πρέπει να προσαρμόζονται στον εκάστοτε ασθενή. Για παράδειγμα, μια 6MWT >400m είναι συνήθως αποδεκτή σε ασθενείς με ΠΑΥ. Οι πιο νέοι ασθενείς είναι συχνά ικανοί να περπατήσουν 500m ή και παραπάνω παρά την ύπαρξη σοβαρής ΠΥ και δυσλειτουργίας της ΔΚ. Σε αυτούς τους ασθενείς επιπλέον εξέταση της αντοχής στην άσκηση με καρδιοπνευμονική δοκιμασία και/ή καρδιακό καθετηριασμό είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την πιο αξιόπιστη εκτίμηση της λειτουργίας της ΔΚ. Η μέγιστη κατανάλωση O_2 , ο παλμός O_2 , η μέγιστη συστολική πίεση του αίματος κατά την άσκηση και η αποτελεσματικότητα του αερισμού (κλίση κατά λεπτό αερισμού/παραγωγή CO_2) παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τη λειτουργία της ΔΚ στην άσκηση. Οι βιολογικοί δείκτες, η υπερηχοκαρδιογραφία και ο ΚΔΚ είναι χρήσιμα επιπρόσθετα εργαλεία για την απόφαση αν ένας ασθενής μπορεί να θεωρηθεί ή όχι σταθερός.