

# Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση: Κατευθυντήριες οδηγίες διάγνωσης και θεραπείας

ΛΑΖΑΡΟΣ Ι. ΣΑΚΚΑΣ, MD, PhD  
(Λονδίνο)

Ως πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (pulmonary arterial hypertension, PAH) ορίζεται η αυξημένη πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (μέση πίεση > 25 mm Hg με πίεση ενσφίνωσης πνευμονικών τριχοειδών  $\leq$  15 mm Hg) που οφείλεται σε βλάβη των αρτηριδίων της πνευμονικής αρτηρίας. Αντίθετα, ο όρος πνευμονική υπέρταση (pulmonary hypertension, PH) αναφέρεται σε αύξηση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας οποιασδήποτε αιτιολογίας<sup>1</sup>.

Η πνευμονική υπέρταση ταξινομείται σε<sup>2</sup>:

## 1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (PAH)

1.1. Ιδιοπαθή PAH

1.2. Οικογενή PAH.

Έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα II της οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης (bone morphogenetic protein receptor II) και μπορεί να εκδηλωθεί σε ηλικία 1 έως 74 ετών.

1.3. Συσχετιζόμενη με άλλες νόσους και φάρμακα PAH

- νοσήματα κολλαγόνου (κυρίως συστηματική σκληροδερμία/σκλήρυνση)
- συγγενή επικοινωνία συστηματικής κυκλοφορίας-πνευμονικής αρτηρίας
- πυλαία υπέρταση
- λοίμωξη με τον ιό HIV
- νοσήματα του θυρεοειδούς
- αιματολογικά νοσήματα (αιμοσφαιρινοπάθειες, μυελο-υπερπλαστικά νοσήματα)
- κληρονομική αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία
- νόσος Gaucher
- σπληνεκτομή
- φάρμακα (ανορεξιογόνα, κοκαΐνη, αμφεταμίνες)

1.4. PAH συσχετιζόμενη με νόσο των τριχοειδών

Διευθυντής Σύνταξης  
Πανεπιστημιακή Ρευματολογική Κλινική,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
και Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο Λάρισας  
Διεύθυνση αλληλογραφίας:  
e-mail: lsakkas@med.uth.gr

- αποφρακτική νόσο πνευμονικών φλεβών
- αιμαγγειομάτωση πνευμονικών τριχοειδών

## 2. ΡΗ με νόσο της αριστερής καρδιάς (κοιλοτήτων ή βαλβίδων)

## 3. ΡΗ με πνευμονοπάθεια και/ή υποξαιμία

- χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- διάμεση νόσος των πνευμόνων
- παθήσεις υποαερισμού των πνευμόνων
- άπνοια ύπνου
- χρόνια διαβίωση σε μεγάλο υψόμετρο

## 4. ΡΗ με θρομβοεμβολική νόσο των πνευμονικών αρτηριών

## 5. ΡΗ ποικίλης αιτιολογίας

- σαρκοείδωση,
- συμπίεση αρτηρίας από όγκο, λεμφαδενοπάθεια, ή ίνωση.

Στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΡΑΗ) έχουν βρεθεί σε αυξημένα επίπεδα η αγγειοσπαστική ουσία ενδοθηλίνη και σε μειωμένα οι αγγειοδιασταλτικές ουσίες προστακυκλίνη και οξειδιο του αζώτου (NO). Η ενδοθηλίνη δρα στο αγγείο μέσω της σύνδεσής της με τους ειδικούς υποδοχείς της,  $ET_A$  και  $ET_B$ , ενώ το NO δρα μέσω της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP). Το cGMP διασπάται με τη φωσφοδιεστεράση-5 (PDE5). Είναι επίσης γνωστό ότι η υποξία στο πνευμονικό αγγείο αναστέλλει τους διαύλους  $K^+$  και η προκαλούμενη εκπόλωση της μεμβράνης του λείου μυϊκού κυττάρου, προκαλεί άνοιγμα των διαύλων  $Ca^{2+}$  με συνέπεια την αύξηση του ενδοκυτταρικού  $Ca^{2+}$  και την αγγειοσύσπαση.

Τα συχνότερα συμπτώματα της πνευμονικής υπέρτασης είναι η προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια προσπάθειας, και το θωρακικό άλγος, ενώ στην κλινική εξέταση βρίσκεται έντονος ο δεύτερος καρδιακός τόνος. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου υπάρχει κυάνωση, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια με περιφερικά οιδήματα και χαμηλή αρτηριακή πίεση με μειωμένο καρδιακό κλάσμα εξώθησης.

Η δύσπνοια προσπάθειας διαβαθμίζεται σε τάξεις, ως λειτουργική κατάσταση του ασθενούς σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), ως εξής:

**Τάξη I.** Ασθενής χωρίς περιορισμό της συνήθους φυσικής δραστηριότητας.

**Τάξη II.** Ασθενής με ήπιο περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Φυσιολογική δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια, εξάντληση, θωρακικό άλγος, ή προ-συγκοπή.

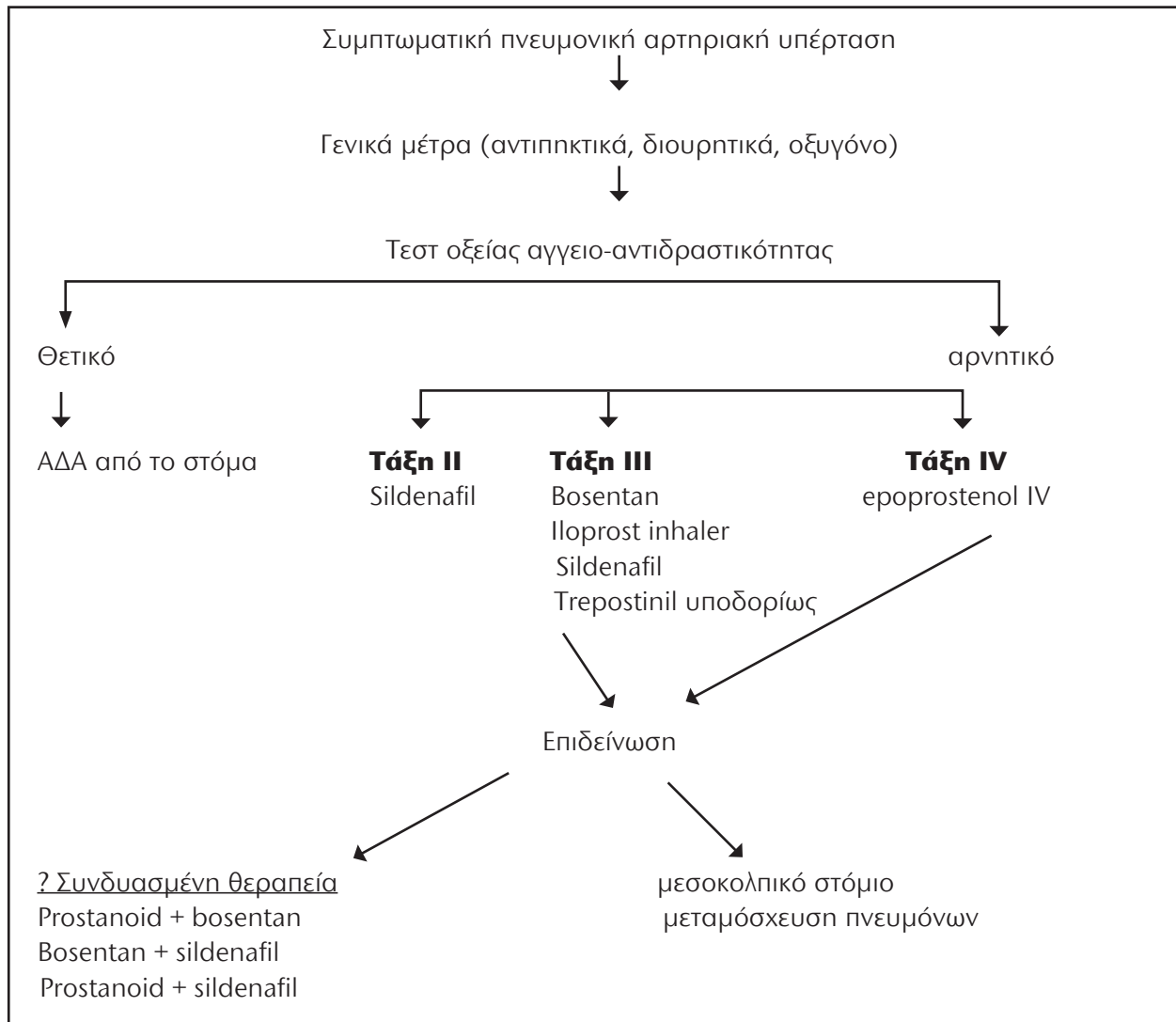
**Τάξη III.** Ασθενής με μεγάλο περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Λιγότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια, εξάντληση, θωρακικό άλγος, ή συγκοπή.

**Τάξη IV.** Ασθενής που δεν μπορεί να κάνει καμία φυσική δραστηριότητα, και μπορεί να έχει σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Μπορεί να υπάρχει δύσπνοια ή εξάντληση σε ηρεμία, και τα συμπτώματα αυξάνουν με οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα.

Για την ικανότητα άσκησης του ασθενούς χρησιμοποιείται το τεστ βάρδισης 6 λεπτών (6 minute walk test, 6MWT ή SMWT).

Για τη διάγνωση της ΡΑΗ, η αρχική αδρή εκτίμηση (screening) γίνεται με δια-θωρακικό Doppler υπερηχογράφημα. Στις περισσότερες μελέτες, το Doppler υπερηχογράφημα δίνει ικανοποιητική μέτρηση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση θεωρείται όταν η συστολική της πίεση είναι  $> 35$  mm Hg ή η μέση πίεση είναι  $> 25$  mm Hg σε ηρεμία, ή η μέση πίεση είναι  $> 30$  mm Hg με άσκηση. Στην ίδια εξέταση εκτιμάται η αριστερή καρδιά (για κοιλιακή συστολική και διαστολική δυσλειτουργία, διάταση κοιλοτήτων, και βαλβιδοπάθεια), και τυχόν ενδοκαρδιακή διαφυγή (shunting).

Εάν με το Doppler βρεθεί αυξημένη πνευμονική πίεση, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με καθετηριασμό δεξιάς καρδιάς: μέση πνευμονική πίεση (PAPm)  $> 25$  mm Hg με πίεση ενσφύωσης πνευμονικών τριχοειδών  $\leq 15$  mm Hg. Στην ίδια εξέταση, σε περίπτωση ιδιοπαθούς ΡΑΗ, ο ασθενής υποβάλλεται σε τεστ οξείας αγγειοαντιδραστικότητας (vasoreactivity test) με βραχεί-



**Σχήμα 1.** Αλγόριθμος θεραπείας της ιδιοπαθούς πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (iPAH).

ας δράσης φάρμακα, όπως εισπνεόμενο οξείδιο αζώτου, adenosine ή IV eproprostenol.

**Για την ορθή ταξινόμηση της PAH πρέπει να γίνονται:**

- σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης για τον αποκλεισμό θρομβοεμβολικής νόσου ως αιτίας της ΡΗ.
- α/α θώρακος.
- δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας με διάχυση αερίων.
- αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευ-

κρίνειας για τον αποκλεισμό διαμέσου πνευμονικής νόσου.

- Doppler υπερηχογράφημα πυλαίας για τον αποκλεισμό θρόμβωσης.
- υπερηχογράφημα ήπατος για τον αποκλεισμό κίρρωσης.
- ανοσολογικό έλεγχος με αντιπυρηνικά αντισώματα, αντισώματα έναντι τοποϊσομεράσης και αντικεντρομεριδικά αντισώματα.
- αντισώματα για τον ιό HIV.
- μελέτη ύπνου για τον αποκλεισμό άπνοιας του ύπνου.

- ΗΚΓ, που μπορεί να δείξει δεξιά στροφή του άξονα με μορφολογία R/S >1, qR, ή rSR στην απαγωγή V1, μολονότι δεν είναι ευαίσθητη εξέταση για την ΡΑΗ.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του Αμερικανικού Κολεγίου Πνευμονολογίας αναφέρονται σε ιδιοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, σε ΡΑΗ σχετιζόμενη με ρευματικά νοσήματα ή σε συγγενή καρδιακή νόσο<sup>3</sup>. Δεν αφορούν την πνευμονική υπέρταση τη συσχετιζόμενη με τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ή την αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια.

#### Στα γενικά μέτρα για τους ασθενείς με ιδιοπαθή ΡΑΗ περιλαμβάνονται οι ακόλουθες οδηγίες:

- λήψη κουμαρινικού αντιπηκτικού,
- λήψη O<sub>2</sub> όταν χρειάζεται για να διατηρούν τον κορεσμό του O<sub>2</sub> (SatO<sub>2</sub>) σταθερά > 90%,
- αποφυγή εγκυμοσύνης ή διακοπή.

#### Η ειδική φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει :

- ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθελίνης (Bosentan),
- ανάλογα προστακυκλίνης (προστανοειδή: eprostenol, treptostinil, iloprost) και
- αναστολείς φωσφοδιεστεράσης (sildenafil).
- ασθενείς με θετικό τεστ αγγειακής αντιδραστικότητας (πτώση της PAPm  $\geq$  10 mmHg σε  $\leq$  40 mm Hg με αυξημένη ή αμετάβλητη καρδιακή παροχή) και απουσία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να λάβουν από το στόμα ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ).

Οι ΑΔΑ δεν θα πρέπει να χορηγούνται εμπειρικά χωρίς ευνοϊκό τεστ οξείας αγγειοαντιδραστικότητας. Ασθενείς με ΡΑΗ και δυσμενή πρόγνωση παρά τη φαρμακευτική αγωγή (επί 3 μήνες) θα πρέπει να υποβάλλονται σε μεταμόσχευση πνευμόνων ή καρδιάς-πνευμόνων. Ο θεραπευτικός αλγόριθμος θεραπείας της ιδιοπαθούς πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης φαίνεται στο Σχήμα.

#### Δυσμενείς προγνωστικούς δείκτες αποτελούν:

- η επιδείνωση της λειτουργικής τάξης
- η μικρή απόσταση βάρδισης στη δοκιμασία 6MWT
- η περικαρδιακή συλλογή
- η αύξηση της μέσης πίεσης του δεξιού κόλπου
- η μείωση του καρδιακού δείκτη
- η αύξηση της PAPm

Η παρακολούθηση των ασθενών για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία, γίνεται με την περιοδική εκτίμηση της ικανότητας άσκησης με το τεστ βάρδισης των 6 λεπτών, και την εκτίμηση της λειτουργικής τάξης. Σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση, δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας με διάχυση αερίων (DLCO) πρέπει να γίνονται περιοδικά (κάθε 6-12 μήνες) για τη διάγνωση αγγειακής νόσου ή νόσου του διαμέσου ιστού των πνευμόνων.

Συμπερασματικά, η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι σχετικά σπάνια νόσος που απαιτεί επεμβατικά διαγνωστικά μέσα. Για το λόγο αυτό, ασθενείς, που στο Doppler υπερηχογράφημα φαίνεται να έχουν πνευμονική υπέρταση, πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω έλεγχο σε ειδικά νοσοκομεία που ασχολούνται με την πάθηση.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCarty DC, Fortin TA, et al. Screening early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical guidelines. Chest 2004;126 (suppl 1):14S-34S.
2. Simmoneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43(Suppl 12):5S-12S.
3. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007; 131:1917-28.