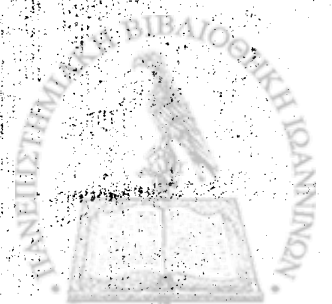


ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



82600034532





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΙΛΔΕΝΑΦΙΛΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΝΟ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

ΣΜΑΡΩ Γ. ΠΑΜΠΟΡΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2012



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).



Ημερομηνία αίτησης της κ. Παμπόρη Σμαρώς: 18-12-2006

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 601^α/27-3-2007

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Νάκος Γεώργιος, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Μέλη

Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 11-5-2007

«Επίδραση της σιλδεναφίλης και του νιτρικού οξειδίου σε ασθενείς με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 735^α/8-5-2012

1. Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Νάκος Γεώργιος, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Κωλέττης Θεόφιλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Βούλγαρη Παρασκευή, Επίκουρη Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Κουλούρας Βασίλειος, Επίκουρος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Κωνσταντινίδης Αθανάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 13-6-2012

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Τσαφλίδου Μαργαρίτα

Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής

Η Γραμματέας της Σχολής

ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ



Σ' αυτούς που αναζήτησαν...

Σε όσους δεν δίστασαν...

Σε εκείνους που συνεχίζουν.....

Στο σύντροφό μου Βασίλη
Στις κόρες μου Νατάσα και Νάνσυ
Στη μητέρα μου Αθανασία
Στον αδελφό μου Τηλέμαχο

Στη μνήμη του πατέρα μου Γιώργη



Πρόλογος

Η πνευμονική υπέρταση αποτελεί ενδιαφέρον αντικείμενο μελέτης για μια πλειάδα ιατρικών ειδικοτήτων, λόγω της πολυπλοκότητας των αιτιοπαθογενετικών της μηχανισμών και της δυσκολίας που παρουσιάζει στην αντιμετώπισή της. Στους γιατρούς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας η διερεύνηση και η θεραπευτική της προσέγγιση προκαλεί ενθουσιασμό, καθώς συνδέεται άρρηκτα με την ανάγνωση, κατανόηση και ερμηνεία του αιμοδυναμικού και αναπνευστικού monitoring.

Ήταν ιδιαίτερα σημαντική και τιμητική ταυτόχρονα για μένα η ημέρα της γνωριμίας μου με τον Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Νάκο Γεώργιο, τον οποίο μέχρι εκείνη τη στιγμή γνώριζα μόνο μέσω των συγγραμμάτων και των δημοσιεύσεών του. Η αναγνώριση εκ μέρους του της κοινής μας αγάπης για το συγκεκριμένο αντικείμενο οδήγησε στο να μου ανυπερβεί προς εκπόνηση το θέμα της παρούσας διδακτορικής διατριβής, το κλινικό μέρος της οποίας πραγματοποιήθηκε στη ΜΕΘ του Γ.Ν.Θ. Παπαγεωργίου. Στο σημείο αυτό θα ήθελα να του εκφράσω ένα τεράστιο ευχαριστώ για την ευκαιρία που μου έδωσε ως νέου γιατρό, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, τη σταθερή του καθοδήγηση και τη βοήθειά του σε όλα τα βήματα μου στο παρόν εγχείρημα. Η πολύτιμη βοήθειά του οδήγησε όχι μόνο στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας αλλά και στη διεθνή δημοσίευση των αποτελεσμάτων της.

Σταθεροί υποστηρικτές σε όλη αυτή τη διαδικασία υπήρξαν τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, ο Καθηγητής Παθολογίας / Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Γουδέβενος Ιωάννης και ο καθηγητής Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Μιχάλης Λάμπρος. Τους ευχαριστώ θερμά που με την βαθιά και εμπειριστατωμένη γνώση τους και την κλινική και συγγραφική τους εμπειρία βοήθησαν στην πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση του θέματος.

Ευχαριστώ από βάθους καρδιάς τα μέλη της επιμελούς εξεταστικής επιτροπής, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Κωλέττη Θεόφωλο, την Επικουρή Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Βοδύληρη Παρασκευή, τον Επικουρο Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Κουλόβρα Βασίλειο και τον Επικουρο



Καθηγητή Πνευμονολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Κωνσταντίνου Αθανάσιου για την βοήθεια και την υποστήριξή τους.

Παρά το γεγονός των δυσκολιών που αντιμετώπισα κατά τη διάρκεια της διενέργειας του κλινικού μέρους, η παρουσία στο πλευρό μου του Διευθυντή της ΜΕΘ του Γ.Ν.Θ. Παπαγεωργίου κ. Ματάμη Δημήτρη, μου έδινε πάντα κουράγιο να συνεχίσω το έργο μου. Είναι ο άνθρωπος που με το δυναμικό του χαρακτήρα, την πολύπλευρη προσωπικότητά του, τη βαθιά επιστημονική του γνώση και την αγάπη του για τον άνθρωπο με ενέπνευσε και με εμπνέει και έπαιξε καθοριστικό ρόλο στις επαγγελματικές μου επιλογές. Θα ήθελα να του εκφράσω τον απεριόριστο σεβασμό και τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες.

Στο ίδιο χρονικό διάστημα αλλά και στη συνέχεια, στις ατέλειωτες ώρες δουλειάς και εφημερίας η αρχικά συνάδελφος και στη συνέχεια φίλη κ. Παπακωνσταντίνου Παναγιώτα, αναισθησιολόγος-εντατικολόγος, στάθηκε δίπλα μου προσφέροντάς μου απλόχερα τη βοήθειά της και τη φιλία της. Την ευχαριστώ επειδή για μένα θα είναι πάντα μια σταθερή αξία στο χρόνο.

Θα ήταν παράληψη να μην αναφερθώ στο πρόσωπο της κ. Ζυγούρη Μαρίας, γραμματέως της κλινικής Εντατικής Θεραπείας, η οποία σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διατριβής έδειξε απεριόριστο ενδιαφέρον και υπήρξε σημαντική αρωγός σε όλη μου την προσπάθεια.

Κατά τη συγγραφή της εργασίας μου ιδιαίτερη ήταν η προσφορά της κ. Λαϊλόγλου Αλεξάνδρας Ε.Ε.Δ..Ι.Π. Φυσικής Αγωγής του Πανεπιστημίου Μακεδονίας, για την διεξαγωγή των στατιστικών αποτελεσμάτων και την παρουσίασή τους, της φιλόλογου κ. Μπογιάννου Ευαγγελίας για την φιλολογική επιμέλεια του συγγράμματος, του συζύγου μου Ευαγγελινού Βασίλη για την εικονογράφηση και της νοσηλεύτριας Δημητριάδου Νικολέτας για την διαμόρφωση του κειμένου.

Η συγγραφή της διατριβής έλαβε χώρα κατά το χρονικό διάστημα που εργάζομαι στη ΜΕΘ της Βιοκλινικής Θεσσαλονίκης και συνεργάζομαι με μία καταπληκτική ομάδα γιατρών, νοσηλευτών και παράλληλα φίλων, που μου συμπαράσταθηκαν στις όποιες δυσκολίες και ο καθένας με το δικό του τρόπο μου έδωσε δύναμη να συνεχίσω. Ευχαριστώ τον κ. Καραβά Ιωάννη καρδιολόγο, τον κ. Μυζήθρα Παναγιώτη αναισθησιολόγο, τον κ. Βαϊδη Γιώργο αναισθησιολόγο, την κ. Κεμανετζή Ιωάννα αναισθησιολόγο, τον κ. Χρίσκο Νίκο παθολόγο και ιδιαιτέρως την κ. Κακαφίκα Άννα παθολόγο, που με το ζεστό της χαμόγελο δίνει ένα βαθύτερο νόημα στις ανθρώπινες



σχέσεις. Στον ίδιο χώρο δύο ξεχωριστές ανθρώπινες παρουσίες δυναμώνουν καθημερινά την εσωτερική μου ανάγκη για συνεχή προσπάθεια, οι αναισθησιολόγοι κ. Ατματζίδης Δημήτρης και κ. Τσαουσίδης Παύλος.

Στην πορεία μου, στην μαθητική, φοιτητική και επαγγελματική μου ζωή ξεχωριστή θέση είχαν οι δάσκαλοι μου. Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ σε εκείνους που μου δίδαξαν να λυπάμαι τη μέρα που έφυγε και δεν έμαθα τίποτα, τη μέρα που χάθηκε χωρίς προσφορά.

Στην προσωπική μου ζωή καθοριστικό ρόλο διαδραματίζουν ο αδερφός μου Τηλέμαχος και οι φίλοι μου. Τους ευχαριστώ που είναι πάντα παρόντες.

Ευχαριστώ το σύντροφό μου Βασίλη και τις κόρες μου Νατάσα και Νάνσυ που είναι πάντα εκεί και υπομονετικά περιμένουν, που με εμπνέουν με την εμπιστοσύνη τους και με αγαπούν χωρίς ανταλλάγματα.

Στη μητέρα μου Αθανασία, που με συνοδεύει από τα πρώτα μου βήματα, μου δίδαξε τις αξίες της ζωής, φρόντισε για την ολοκλήρωση των σπουδών μου, υποστηρίζοντας πάντα τις επιλογές μου και συνεχίζει να φροντίζει καθημερινά εμένα και την οικογένειά μου είμαι ευγνώμων.



Περιεχόμενα

Πρόλογος	Σελ. 1
Περιεχόμενα	5
Συντομογραφίες και Σύμβολα ξενόγλωσσων όρων	9
Συντομογραφίες ελληνικών όρων	19
Ευρετήριο εικόνων	21
Ευρετήριο πινάκων	23
Ευρετήριο σχημάτων	25
1. Εισαγωγή	27
2. Στοιχεία ανατομικής και φυσιολογίας της πνευμονικής κυκλοφορίας	29
3. Πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις	31
3.A Παθητικοί μηχανισμοί ελέγχου των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων	34
3.B Ενεργητικοί μηχανισμοί ελέγχου των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων	36
3.B.1 Νευρονικός έλεγχος	36
3.B.2 Ο ρόλος του ενδοθηλίου και του NO	42
3.B.2.α Ενδοθήλιο των πνευμονικών αγγείων	42
3.B.2.β Ενδογενές NO	45
3.B.3 Υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση	49
4. Δευτεροπαθής πνευμονική υπέρταση	53
4.A Ορισμός και κατάταξη σύμφωνα με τα κριτήρια του 4^{ου} Συμπόσιου της Πνευμονικής Υπέρτασης	53
4.B Παθοφυσιολογία της Πνευμονικής Υπέρτασης	59
4.B.1 Χυμικές μεταβολές	60



4.B.2 Αιμοδυναμικές μεταβολές.....	66
4.B.3 Μεταβολές στην ανταλλαγή αερίων	71
4.Γ Διάγνωση.....	73
4.Γ.1 Διαγνωστική προσέγγιση Πνευμονικής Υπέρτασης κατηγορίας 2..	74
4.Γ.1.α Το υπερηχοκαρδιογράφημα στη διάγνωση και εκτίμηση της Πνευμονικής Υπέρτασης.....	75
4.Γ.1.β Καθετηριασμός δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων στη διάγνωση και εκτίμηση της Πνευμονικής Υπέρτασης	82
4.Δ. Πρόγνωση της νόσου και προγνωστικοί δείκτες.....	85
4.Ε Θεραπεία.....	85
4.Ε.1 Εισπνεόμενο NO	91
4.Ε.1.α Γενικά χαρακτηριστικά και συστήματα χορήγησης.....	91
4.Ε.1.β Δράση	93
4.Ε.1.γ Κλινικές εφαρμογές στην πνευμονική υπέρταση	97
4.Ε.1.δ Δότες NO	100
4.Ε.2 Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 - Σιλденаφίλη.....	102
4.Ε.2.α Γενικά χαρακτηριστικά.....	102
4.Ε.2.β Δράση	103
4.Ε.2.γ Κλινικές εφαρμογές στην πνευμονική υπέρταση	105
4.Ε.3 Συνδυασμένη θεραπεία εισπνεόμενου NO και σιλденаφίλης στην πνευμονική υπέρταση	113
5. Σκοπός της μελέτης.....	115
6. Υλικά και μέθοδοι.....	119
6.A Πληθυσμός της μελέτης	119
6.B Προετοιμασία για την μελέτη.....	126
6.Γ Κύρια φάση της μελέτη	131
7. Στατιστική ανάλυση	137



8. Αποτελέσματα	139
8.Α Συγκριτικά αποτελέσματα των γενικών χαρακτηριστικών των ασθενών μεταξύ των ομάδων Α και Β	139
8.Β Αποτελέσματα ομάδας Α	142
8.Γ Αποτελέσματα ομάδας Β	148
8.Δ Συγκριτικά αποτελέσματα των τελικών μετρήσεων μεταξύ των ομάδων Α και Β	154
 9. Συζήτηση	 163
 10. Συμπεράσματα	 177
 11. Περίληψη	 179
 12. Summary	 183
 13. Βιβλιογραφία	 185
 14. Δημοσιεύσεις	 203



Συντομογραφίες και σύμβολα ξενόγλωσσων όρων

AcT:	Acceleration time
ADMA:	asymmetric dimethyl-arginine
Aj :	Adherent junctions
ALK1:	Activin-like Kinase 1
AMP:	Adenosinemonophosphoric acid
ANCA:	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody
APs:	Action Potentials
ARDS:	Adult Respiratory Distress Syndrom
ATP:	Adenosine-5' - triphosphate
AT2:	Antithrombin 2
AV :	Aortic Valve
BH4 :	Tetrahydrobiopterin
BMP:	Bone Morphogenetic Protein
BMPR2:	Bone Morphogenetic Protein receptor 2
BNP:	Brain Natriuretic Peptide or B-type Natriuretic Peptide



Ca⁺⁺ :	Calcium ion
CaO₂:	Arterail Oxygen Content
cAMP:	cyclic adenosinemonophosphoric acid
CABG:	Coronary Artery Bypass Graft
cc :	Cubic centimeter
CCBs:	Calcium Channel Blockers
CcO₂:	Capillary Oxygen Content
cGK Ia :	Protein Kinase Isoenzyme a
cGMP:	cyclic Guanosinemonophosphoric acid
CGS:	Centimeter Gram Second System
CI :	Cardiac Index
Cl⁻ :	Chloride ion
cNOS :	Constituve Nitric Oxide Synthase
CO :	Cardiac output
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CvO₂:	Mixed Venus Oxygen Content



CVP :	Central Venus Pressure
DAG :	Dialglycerol
DDAH:	Dimethylarginine
DNA:	Deoxyribonucleic acid
ECMO:	Extracorporeal Membrane oxygenation
EDRF:	Endothelium Derived Releasing Factor
EF :	Ejection Fraction
EMEA:	European Medicines Agency
eNOS :	Endothelial Nitric Oxide Synthase
ET:	Endothelin -1
FAD :	Flavin-Adenine-Dinucleotide
FDA:	Food and Drug Administration
FiO₂ :	Fraction of inspired oxygen
FMN:	Flavin-Mono-Nucleotide
FRC:	Functional Residual Capacity
GMP:	Guanosinemonophosphoric acid



GTP:	Guanosine-5' - triphosphate
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
HPV :	Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction
H₂O₂:	Superoxide
5-HT:	5-Hydroxytryptamine (serotonin)
5-HT_{2A}:	5-Hydroxytryptamine receptor 2A
5-HT_{1B}:	5-Hydroxytryptamine receptor 1B
5-HT_{2B} :	5-Hydroxytryptamine receptor 2B
IL 1:	Interleukine 1
INF-γ :	Interferon-γ
iNO:	Inhaled Nitric Oxide
iNOS:	Inducible Nitric Oxide Synthase
IPAH:	Idiopathic Pulmonary Hypertension
IP3 :	Inositol triphosphate
K⁺:	Potassium or Kalium ion
L-NAME :	L-Nitro-Arginine-Methyl Ester



LTB4:	Leukotriene B4
LV:	Left Ventricular
LVEDP :	Left Ventricular End Diastolic Pressure
mAP:	mean Arterial Pressure
MAPK:	mitogen activated protein kinase
MLCK :	Myocin Light Chain Kinase
MMP :	Matrix Metalloproteinase
mPAP:	mean Pulmonary Arterial Pressure
mRNA :	messenger Ribonucleic acid
MV :	Mitral Valve
n :	Number
Na⁺ :	Sodium or Natrium ion
NADPH :	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NAION :	Non-Arteritic-anterior-Ischaimic-Optic-Neuropathy
NANC :	Non- Adrenergic-Non-Cholinergic nerves
NO :	Nitric Oxide



NO₂ :	Nitric Dioxide
NOS :	Nitric Oxide Synthase
NS :	Not Statistical
NT-proBNP :	N-terminal pro b-type natriuretic peptide
NYHA :	New York Heart Association
OONO⁻ :	Peroxynitrate
PAEDP :	Pulmonary Artery End Diastolic Pressure
PAF :	Platelet Activated Factor
PAH :	Pulmonary Arterial Hypertension
PAI :	Plasminogen activator inhibitor
PAOP :	Pulmonary Artery Occlusive Pressure or Wedge
PaO₂ :	Partial arterial Pressure of Oxygen
PAP :	Pulmonary Artery Pressure
PEEP :	Positive End Expiratory Pressure
PDEs :	Phosphodiesterases
PDGF :	Platelet Derived Growth Factor



PFO :	Patent Foramen Ovale
PGD :	Prostaglandin D
PGE2 :	Prostaglandin E2
PGF :	Prostaglandin F
PGI2 :	Prostacyclin
PH :	Pulmonary Hypertension
PKA :	Protein Kinase cAMP
PKC :	Protein Kinase C
PKG :	Protein Kinase cGMP
PMCA :	Ca-ATPase Plasma Membrane
PO₂ :	Partial Pressure of Oxygen
PPB :	Parts Per Billion
PPM :	Parts Per Million
PR :	Pulmonary Regurgitation
PREDV:	Pulmonary Regurgitation End Diastolic Velocity
PvO₂ :	Mixed Venus Partial Oxygen Pressure



PVR:	Pulmonary Vascular Resistances
PVRI :	Pulmonary Vascular Resistances Index
Q :	Perfusion
Qs :	Shunt (venous admixture)
Qt :	Total Cardiac output
RAP :	Right Atrial Pressure
RHC :	Right Heart Catheterization
RNA :	Ribonucleic Acid
RNS :	Reactive Nitrogen Species
RVe :	Right Ventricular
RVEDP :	Right Ventricular End Diastolic Pressure
RVo :	Residual Volume
RVOT :	Right Ventricular Outflow Track
SAP :	Systolic Arterial Pressure
SD :	Standard Deviation
SERCA :	Sarcoplasmatic Reticulum Ca-ATPase



SPAP :	Systolic Pulmonary Arterial Pressure
SvO₂ :	Mixed Venus Oxygen Saturation
SVR :	Systemic Vascular Resistances
SVRI :	Systemic Vascular Resistances Index
TNF-a :	Tumor Necrosis Factor- activated
TPG :	Transpulmonary Gradient
TRV :	Tricuspid Regurgitation Velocity
TTE	Transthoracic Echo
TV :	Tricuspid Valve
TVI :	Time Velocity Integral
VIP :	Vasoactive Intestinal Peptide
V :	Alveolar Ventilation



Συντομογραφίες ελληνικών όρων

ΑΠ	Αρτηριακή Πίεση
ΔΑΠ	Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
ΠΥ	Πνευμονική Υπέρταση
ΣΑΠ	Συστολική Αρτηριακή Πίεση

A/A	Ευρετήριο εικόνων	Σελ.
Εικόνα 1	Έγχρωμο TTE Doppler : Jet ανεπάρκειας τριγλώχινας βαλβίδας.....	76
Εικόνα 2	Έγχρωμο TTE Doppler : Ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας, με υπολογιζόμενη μέγιστη κλίση πίεσης.....	76
Εικόνα 3	Έγχρωμο TTE Doppler : Δισδιάστατη παραστερνική λήψη μιτροειδούς βαλβίδας με επασβέστωση	78
Εικόνα 4	Έγχρωμο TTE Doppler : Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας- κύμα εισόδου	78
Εικόνα 5	Δισδιάστατο TTE Doppler: Λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων. Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας - κύμα εισόδου.....	80
Εικόνα 6	Δισδιάστατο TTE Doppler: Τροποποιημένη κορυφαία λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων. Πλάνιμέτρηση αριστερού κόλπου. Διάταση αρ. κόλπου σε έδαφος στένωσης μιτροειδούς βαλβίδας.....	80
Εικόνα 7	Θεραπευτικές προσεγγίσεις της πνευμονικής υπέρτασης	90
Εικόνα 8	Μοριακοί μηχανισμοί της καρδιοπροστατευτικής, αντιυπερτροφικής δράσης της σιλδεναφίλης στο μυοκαρδιακό κύτταρο.....	110
Εικόνα 9	Στόχοι της θεραπείας με NO και αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5	112



Ευρετήριο πινάκων

Α/Α		Σελ.
Πίνακας 1	Κλινική κατάταξη της πνευμονικής υπέρτασης (Dana-Point 2008)	55
Πίνακας 2	Αιμοδυναμικοί ορισμοί της πνευμονικής υπέρτασης	57
Πίνακας 3	Κατάταξη των ασθενών με βάση τη φυσική δραστηριότητα κατά NYHA	58
Πίνακας 4	Κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη	120
Πίνακας 5	Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη	120
Πίνακας 6	Δημογραφικά χαρακτηριστικά, αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ και τελική έκβαση του συνόλου των ασθενών	123
Πίνακας 7	Δημογραφικά χαρακτηριστικά, αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ και τελική έκβαση των ασθενών της ομάδας Α	124
Πίνακας 8	Δημογραφικά χαρακτηριστικά, αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ και τελική έκβαση των ασθενών της ομάδας Β	125
Πίνακας 9	Μετεγχειρητικά υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα των ασθενών της ομάδας Α	129
Πίνακας 10	Μετεγχειρητικά υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα των ασθενών της ομάδας Β	130
Πίνακας 11	Αποτελέσματα της ομάδας Α μετά από τη χορήγηση του πρώτου φαρμάκου	142
Πίνακας 12	Αποτελέσματα της ομάδας Α μετά από τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων	144
Πίνακας 13	Συνολικά αποτελέσματα της ομάδας Α και σύγκριση της επίδρασης του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά	146
Πίνακας 14	Αποτελέσματα της ομάδας Β μετά από τη χορήγηση του πρώτου φαρμάκου	148
Πίνακας 15	Αποτελέσματα της ομάδας Β μετά από τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων	150



Πίνακας 16	Συνολικά αποτελέσματα της ομάδας Β και σύγκριση της επίδρασης του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά	152
Πίνακας 17	Συγκριτικά αποτελέσματα των τελικών μετρήσεων των αιμοδυναμικών παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων	154
Πίνακας 18	Συγκριτικά αποτελέσματα των τελικών μετρήσεων των πνευμονικών αιμοδυναμικών παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων	157
Πίνακας 19	Συγκριτικά αποτελέσματα των τελικών μετρήσεων των παραμέτρων οξυγόνωσης μεταξύ των δύο ομάδων	160

Σχήμα 1	Πληθυσμός της μελέτης	122
Σχήμα 2	Πρωτόκολλο της μελέτης	133
Σχήμα 3	Γράφημα δημογραφικών χαρακτηριστικών της ομάδας Α	139
Σχήμα 4	Γράφημα δημογραφικών χαρακτηριστικών της ομάδας Β	140
Σχήμα 5	Γράφημα κλάσματος εξώθησης αριστεράς κοιλίας των ασθενών της ομάδας Α	141
Σχήμα 6	Γράφημα κλάσματος εξώθησης αριστεράς κοιλίας των ασθενών της ομάδας Β	141
Σχήμα 7	Γράφημα MAP της ομάδας Α	155
Σχήμα 8	Γράφημα MAP της ομάδας Β	155
Σχήμα 9	Γράφημα SVRI της ομάδας Α	155
Σχήμα 10	Γράφημα SVRI της ομάδας Β	155
Σχήμα 11	Γράφημα CI της ομάδας Α	156
Σχήμα 12	Γράφημα CI της ομάδας Β	156
Σχήμα 13	Γράφημα CVP της ομάδας Α	156
Σχήμα 14	Γράφημα CVP της ομάδας Β	156
Σχήμα 15	Γράφημα mPAP της ομάδας Α	158
Σχήμα 16	Γράφημα mPAP της ομάδας Β	158
Σχήμα 17	Γράφημα PAOP της ομάδας Α	158
Σχήμα 18	Γράφημα PAOP της ομάδας Β	158
Σχήμα 19	Γράφημα PVRI της ομάδας Α	159
Σχήμα 20	Γράφημα PVRI της ομάδας Β	159
Σχήμα 21	Γράφημα SvO ₂ της ομάδας Α	161
Σχήμα 22	Γράφημα SvO ₂ της ομάδας Β	161
Σχήμα 23	Γράφημα PaO ₂ / FiO ₂ της ομάδας Α	161
Σχήμα 24	Γράφημα PaO ₂ / FiO ₂ της ομάδας Β	161



1. Εισαγωγή

Η πνευμονική υπέρταση (Pulmonary Hypertension-PH) είναι μία πολύπλοκη, πολυπαραγοντική διαταραχή. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από υπερτροφία των μικρών πνευμονικών αρτηριών και αναδιαμόρφωσή τους, με αποτέλεσμα την σταδιακή αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και την ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας.

Ιστορικά, η κατανόηση της παθογένειάς της ήταν πάντα δύσκολη, καθώς αναπτύσσεται είτε στο έδαφος μιας πληθώρας διαφορετικών νοσημάτων, ως δευτεροπαθής διαταραχή (secondary Pulmonary Hypertension-sPH), είτε αυτόνομα ως ιδιοπαθής (idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension-iPAH) ή κληρονομική-οικογενής (familiar). Παρά το γεγονός της ανομοιογένειας των αιτιολογικών παραγόντων φαίνεται ότι υπάρχει ένας κοινός μηχανισμός που οδηγεί στην αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Οι βασικοί παράγοντες που συμμετέχουν σε αυτό το μηχανισμό είναι τρεις: η αγγειοσύσπαση, η αναδιαμόρφωση του τοιχώματος των πνευμονικών αγγείων και η θρόμβωση in situ.

Ο ρόλος του ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών ινών των πνευμονικών αγγείων στην παθογένεια της νόσου τα τελευταία χρόνια είναι ξεκάθαρος, χωρίς ωστόσο να έχουν διερευνηθεί πλήρως όλοι οι κυτταρικοί και μοριακοί παθογενετικοί οδοί που εμπλέκονται. Η διαταραχή των ισορροπιών των αγγειοσυσπαστικών/αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών και των μηχανισμών υπερπλασίας/απόπτωσης αποτελεί πεδίο εκτεταμένων ερευνών τα τελευταία χρόνια.

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO), ένας ισχυρός ενδογενής αγγειοδιασταλτικός παράγοντας του ενδοθηλίου δρα μέσω της οδού του κυκλικού GMP (cGMP). Η συμμετοχή της οδού του NO-cGMP στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος και διάφορες ερευνητικές ομάδες στρέφουν το ενδιαφέρον τους στην ανεύρεση φαρμακευτικών παραγόντων που θα παρεμβληθούν σε αυτή την οδό.

Το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (iNO) και η σιλδεναφίλη, με διαφορετικό μηχανισμό δράσης το καθένα, αλλά με κοινό στόχο την παθογενετική οδό του NO-cGMP, δοκιμάζονται τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης.

Η μετατριχοειδική Πνευμονική Υπέρταση (Κατηγορία 2), αν και αποτελεί συχνό νόσημα, τις περισσότερες φορές αντιμετωπίζεται με τα συνήθη φάρμακα της καρδιακής ανεπάρκειας ή και με χειρουργική διόρθωση/ αντικατάσταση των αριστερών βαλβίδων της



1. Εισαγωγή

Η πνευμονική υπέρταση (Pulmonary Hypertension-PH) είναι μία πολύπλοκη, πολυπαραγοντική διαταραχή. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από υπερτροφία των μικρών πνευμονικών αρτηριών και αναδιαμόρφωσή τους, με αποτέλεσμα την σταδιακή αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και την ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας.

Ιστορικά, η κατανόηση της παθογένειάς της ήταν πάντα δύσκολη, καθώς αναπτύσσεται είτε στο έδαφος μιας πληθώρας διαφορετικών νοσημάτων, ως δευτεροπαθής διαταραχή (secondary Pulmonary Hypertension-sPH), είτε αυτόνομα ως ιδιοπαθής (idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension-iPAH) ή κληρονομική-οικογενής (familiar). Παρά το γεγονός της ανομοιογένειας των αιτιολογικών παραγόντων φαίνεται ότι υπάρχει ένας κοινός μηχανισμός που οδηγεί στην αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Οι βασικοί παράγοντες που συμμετέχουν σε αυτό το μηχανισμό είναι τρεις: η αγγειοσύσπαση, η αναδιαμόρφωση του τοιχώματος των πνευμονικών αγγείων και η θρόμβωση *in situ*.

Ο ρόλος του ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών ινών των πνευμονικών αγγείων στην παθογένεια της νόσου τα τελευταία χρόνια είναι ξεκάθαρος, χωρίς ωστόσο να έχουν διερευνηθεί πλήρως όλοι οι κυτταρικοί και μοριακοί παθογενετικοί οδοί που εμπλέκονται. Η διαταραχή των ισορροπιών των αγγειοσυσπαστικών/αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών και των μηχανισμών υπερπλασίας/απόπτωσης αποτελεί πεδίο εκτεταμένων ερευνών τα τελευταία χρόνια.

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO), ένας ισχυρός ενδογενής αγγειοδιασταλτικός παράγοντας του ενδοθηλίου δρα μέσω της οδού του κυκλικού GMP (cGMP). Η συμμετοχή της οδού του NO-cGMP στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος και διάφορες ερευνητικές ομάδες στρέφουν το ενδιαφέρον τους στην ανεύρεση φαρμακευτικών παραγόντων που θα παρεμβληθούν σε αυτή την οδό.

Το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (iNO) και η σιλденаφίλη, με διαφορετικό μηχανισμό δράσης το καθένα, αλλά με κοινό στόχο την παθογενετική οδό του NO-cGMP, δοκιμάζονται τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης.

Η μετατριχοειδική Πνευμονική Υπέρταση (Κατηγορία 2), αν και αποτελεί συχνό νόσημα, τις περισσότερες φορές αντιμετωπίζεται με τα συνήθη φάρμακα της καρδιακής ανεπάρκειας ή και με χειρουργική διόρθωση/ αντικατάσταση των αριστερών βαλβίδων της



καρδιάς, όταν η βαλβιδοπάθεια αποτελεί την αιτία του νοσήματος. Η συνύπαρξη πνευμονικής υπέρτασης ή η παραμονή της μετά από χειρουργική αποκατάσταση της βαλβιδοπάθειας αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη και αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα αυτών των ασθενών. Επομένως η προσπάθεια ανεύρεσης πιο εξειδικευμένων θεραπειών για την αντιμετώπισή της αποτελεί δόκιμο και πολύ ελκυστικό στόχο. Παρ' όλα αυτά ελάχιστες έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί σε αυτό το πεδίο, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι φτωχά και αρκετές φορές τα αποτελέσματά τους αντικρουόμενα.

Μια βαθύτερη κατανόηση των παθογενετικών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου και πιο εκτεταμένες έρευνες απαιτούνται προκειμένου να αντιμετωπιστεί στο μέλλον ένα νόσημα, το οποίο εξακολουθεί να έχει, παρά τις προόδους που έχουν γίνει, υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα.



2. Στοιχεία ανατομικής και φυσιολογίας της πνευμονικής κυκλοφορίας

Η κύρια λειτουργία της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι να μεταφέρει οξυγόνο στο αίμα και να απελευθερώσει διοξείδιο του άνθρακα στην ατμόσφαιρα. Αυτός ο στόχος επιτυγχάνεται με τη δίοδο του αίματος μέσα από τους πνεύμονες.

Η δεξιά καρδιά στέλνει αίμα στην πνευμονική κυκλοφορία, ενώ η αριστερή στέλνει στην περιφέρεια το αίμα που επιστρέφει από τους πνεύμονες. Γι' αυτό το λόγο εφόσον η παροχή και των δύο πλευρών είναι η ίδια ο όγκος αίματος που μένει στους πνεύμονες είναι σταθερός¹.

Η καρδιακή παροχή της δεξιάς κοιλίας είναι κατάτι μικρότερη της αριστερής, περίπου 1-2%. Αυτό συμβαίνει λόγω του ότι μία ποσότητα αίματος δεν φτάνει ποτέ στο δεξιό κόλπο, αλλά τον παρακάμπτει και μεταφέρεται απ' ευθείας στον αριστερό κόλπο. Αυτό είναι το αίμα που αντιστοιχεί στη βρογχική κυκλοφορία και σε ένα μικρό ποσοστό της στεφανιαίας κυκλοφορίας, το οποίο εκβάλλει στις θεβεσιανές φλέβες, προκαλώντας έτσι μια μικρή παράκαμψη (shunt).

Οι αντιστάσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας (Pulmonary vascular Resistance-PVR) μαζί με την καρδιακή παροχή (Cardiac output-CO) καθορίζουν την ποσότητα του αίματος που διέρχεται από τον πνεύμονα.



3. Πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις

Στην πνευμονική κυκλοφορία η πίεση πέφτει κατά μήκος των αρτηριολίων, είναι πολύ μικρότερη από ότι στη συστηματική κυκλοφορία και κατά προσέγγιση, οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις είναι παρόμοια κατανεμημένες μεταξύ των αρτηριών, των τριχοειδών και των φλεβών.

Προκειμένου να γίνει κατανοητός ο μηχανισμός ανάπτυξης των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και ο ρόλος τους στη φυσιολογία της δεξιάς και κατά συνέπεια και της αριστεράς κυκλοφορίας, κρίνεται σκόπιμη μία περιληπτική προσέγγιση των πιέσεων των πνευμονικών αγγείων.

Η πίεση των πνευμονικών αρτηριών ισούται περίπου με το $1/6$ της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, ωστόσο η πίεση των τριχοειδών και των φλεβών δεν παρουσιάζει σημαντικές διαφορές στις δύο κυκλοφορίες.

Ως ενδοαγγειακή πίεση ορίζεται η πίεση σε οποιοδήποτε σημείο της κυκλοφορίας σε σχέση με την ατμόσφαιρα. Αυτός είναι ο συνήθης τρόπος μέτρησης των πιέσεων της συστηματικής κυκλοφορίας και ο πιο κοινός τρόπος αναφοράς των πνευμονικών πιέσεων.

Η ενδοαγγειακή πίεση παρουσιάζει μία μέγιστη τιμή, η οποία αντιστοιχεί στην περίοδο συστολής της δεξιάς κοιλίας και καλείται συστολική πίεση με φυσιολογική τιμή περίπου 25 mmHg και ελάχιστη τιμή που αντιστοιχεί στη διαστολική φάση της δεξιάς κοιλίας και οφείλεται στην ελαστικότητα του αρτηριακού τοιχώματος είναι δε περίπου ίση με 10 mmHg. Ο μέσος όρος των πιέσεων που επικρατεί στα μεγάλα αγγεία καθ' όλη την διάρκεια των καρδιακών κύκλων καλείται μέση αρτηριακή πίεση και ισούται με $MAP = (\Sigma AP + 2\Delta AP)/3$, επειδή η διαστολική φάση καταλαμβάνει περίπου τα $6/10$ του καρδιακού κύκλου. Στην πνευμονική αρτηρία η φυσιολογική της τιμή είναι περίπου 15 mmHg².

Διατοιχωματική πίεση (transmural pressure): Είναι η διαφορά της πίεσης ανάμεσα σε αυτή που επικρατεί μέσα στα αγγεία και σε αυτή που εξασκείται από τους ιστούς που τα περιβάλλουν. Στην περίπτωση των μεγαλύτερων πνευμονικών αγγείων, η εξωτερική πίεση είναι η ενδοθωρακική, η οποία συνήθως μετράται ως οισοφάγεια πίεση, ενώ στην περίπτωση των κυψελιδικών τριχοειδών η εξωτερική πίεση ισούται με την κυψελιδική πίεση. Η μέτρηση της οισοφάγιας πίεσης πρέπει να χρησιμοποιείται για να αποκλείσει τις φυσικές επιδράσεις από μεγάλες αλλαγές στην ενδοθωρακική πίεση.



Οδηγός πίεση (driving pressure). Είναι η διαφορά πίεσης ανάμεσα σε ένα σημείο της κυκλοφορίας και σε ένα άλλο κατωφερέστερο. Η οδηγός πίεση στην πνευμονική κυκλοφορία σαν σύνολο, είναι η διαφορά πίεσης ανάμεσα στην πνευμονική κυκλοφορία και στον αριστερό κόλπο. Αυτή είναι η πίεση που υπερνικά τις αντιστάσεις ροής και πρέπει να χρησιμοποιείται για των προσδιορισμό των πνευμονικών αντιστάσεων. Επομένως, κατά την μέτρηση των πνευμονικών πιέσεων θα πρέπει να συνεκτιμώνται όλοι οι παράγοντες οι οποίοι επιδρούν στη διαμόρφωση της οδηγού πίεσης.

Θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν ότι η εξωαγγειακή (ενδοθωρακική) πίεση μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην ενδοαγγειακή πίεση και επίσης ότι η οδηγός πίεση μεταξύ της πνευμονικής κυκλοφορίας μπορεί να επηρεαστεί αξιοσημείωτα από την πίεση στις πνευμονικές φλέβες. Το τελευταίο θα πρέπει να συνεκτιμάται κατά την μέτρηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων.

Σε φυσιολογικές καταστάσεις την κυριότερη επίδραση στην ενδοθωρακική πίεση ασκεί η μεταβολή στην ενδοκυψελιδική πίεση σύμφωνα με την ακόλουθη σχέση:

$$\text{Ενδοθωρακική πίεση} = \text{κυψελιδική πίεση} - \text{κυψελιδική διατοιχωματική πίεση}$$

Η κυψελιδική διατοιχωματική πίεση είναι το αποτέλεσμα της επίδρασης που ασκεί ο πνευμονικός όγκος, όταν εκπνύσσονται οι πνεύμονες κι όταν αυτοί εκπνύσσονται παθητικά, η ενδοθωρακική πίεση θα αυξηθεί φυσιολογικά λίγο λιγότερο από το μισό της πίεσης έκπτυξης. Οι ενδοαγγειακές πιέσεις αυξάνουν ευθέως και σταθερά με την δράση των μεταβολών της ενδοθωρακικής πίεσης. Έτσι εξηγούνται οι κυκλικές μεταβολές στην πνευμονική αρτηριακή πίεση κατά την διάρκεια της αυτόματης αναπνοής, με πιέσεις μεγαλύτερες κατά την εκπνοή απ' ότι κατά την εισπνοή. Αυτές οι αλλαγές δεν θα παρατηρηθούν, αν μετρηθεί η διατοιχωματική πίεση. Επιπλέον θα πρέπει να συνυπολογίσουμε τις αλληλεπιδράσεις κατά την πλήρωση των φλεβών.

Οι αγγειακές αντιστάσεις είναι μία έκφραση της σχέσης ανάμεσα στην οδηγό πίεση και στη ροή, όπως και στην περίπτωση της ροής των αερίων. Μπορεί να εκφραστεί με παρόμοιους όρους ως ακολούθως:

$$\text{Πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις} = \text{διαπνευμονική οδηγός πίεση} / \text{καρδιακή παροχή}$$



όπου διαπνευμονική οδηγός πίεση = μέση πίεση της πνευμονική αρτηρίας – πίεση αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας και συνεπώς

$$PVR = (mPAP - PAOP) / CO$$

Υπάρχουν ωστόσο σημαντικές διαφορές και ο υπολογισμός των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων δεν μπορεί να γίνει με έναν απλό παραλληλισμό με τον νόμο του Ohm, ανάλογο με την ευθεία ροή.

Η ροή του αίματος μέσα στα αγγεία είναι μικτή (ευθεία και στροβιλώδης) και επιπλέον υπάρχουν δύο συνθήκες οι οποίες περιπλέκουν περαιτέρω τους υπολογισμούς. Πρώτον, οι σωλήνες στους οποίους ρέει το αίμα δεν είναι ανελαστικοί αλλά διατείνονται όσο αυξάνει η ροή, ειδικά στην πνευμονική κυκλοφορία, όπου ο αγγειακός τόνος είναι μικρός. Δεύτερον, οι αντιστάσεις τείνουν να μειωθούν όσο αυξάνει η ροή.

Παρόλο που η σχέση μεταξύ ροής και πίεσης απέχει σημαντικά από την απλή γραμμική, κατά συνθήκη οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις εκφράζονται με έναν νόμο όπως ο παραπάνω.

Οι αγγειακές αντιστάσεις εκφράζονται σε μονάδες που παίρνουμε από αυτές που χρησιμοποιούμε για την έκφραση της πίεσης και του ρυθμού ροής. Χρησιμοποιώντας συμβατικές μονάδες, οι αγγειακές αντιστάσεις συχνά εκφράζονται σε mmHg/l/min. Σε απόλυτες CGS μονάδες, οι αγγειακές αντιστάσεις συχνά εκφράζονται σε dynes* sec * cm⁻⁵.

Οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις αποτελούν ουσιαστικά ένα άθροισμα των εν σειρά ευρισκόμενων αντιστάσεων των εξωκυψελιδικών και κυψελιδικών αγγείων.

Οι πνευμονικές αρτηρίες και τα αρτηριόλια, μαζί με το μυϊκό τοίχωμα των αγγείων, είναι κυρίως εξωκυψελιδικά και αναμιγνύονται στον ενεργητικό έλεγχο των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν την απάντηση των εξωκυψελιδικών αγγείων είναι νευρικοί και ορμονικοί. Σημαντικό ρόλο επίσης διαδραματίζει η υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση¹.

Σε αντίθεση, τα πνευμονικά τριχοειδή σχετίζονται άμεσα με τις κυψελίδες, έτσι ώστε οι αντιστάσεις αυτών των αγγείων να δέχονται μεγαλύτερη επίδραση από τις κυψελιδικές πιέσεις και τους πνευμονικούς όγκους. Λόγω της λειτουργικής κατάστασης στην πνευμονική αγγείωση είναι πιο βολικό να σκεφτόμαστε την πνευμονική μικροκυκλοφορία, παρά μόνο τα πνευμονικά τριχοειδή. Η μικροκυκλοφορία ορίζεται ως



τα αγγεία τα οποία στερούνται μυϊκής στιβάδας, ξεκινά από τα αρτηριόλια διαμέτρου 75 μm και συνεχίζει μέχρι τα τριχοειδή που φτάνουν μέχρι τα φλεβίδια και είναι διαμέτρου 200 μm .

3.Α. Παθητικοί μηχανισμοί ελέγχου των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων

Η πνευμονική κυκλοφορία μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλες μεταβολές της καρδιακής παροχής, με μικρή μόνο αύξηση στην πνευμονική αρτηριακή πίεση (ΡΑΡ). Έτσι οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις πρέπει να πέσουν καθώς η ροή αυξάνει. Η πτώση των αντιστάσεων συνεπάγεται μία αύξηση στην ολική επιφάνεια της πνευμονικής αγγειακής κοίτης και κυρίως των τριχοειδών. Αυτή η προσαρμογή στην αύξηση της ροής οφείλεται εν μέρει στην παθητική διάταση των αγγείων και εν μέρει στην διάνοιξη των συμπεπτοκότων αγγείων.

Η διάνοιξη των προηγούμενα μη αρδευόμενων αγγείων αποτελεί την απάντηση στην αύξηση της πνευμονικής ροής. Αυτό είναι εν μέρει αληθές για τις περιοχές των τριχοειδών που δεν υπόκεινται σε οποιοδήποτε έλεγχο του αγγειακού τόνου και έτσι επιτρέπουν την διάνοιξη νέων δρόμων στο δίκτυο των τριχοειδών που εφάπτονται στην κυψελιδική μεμβράνη. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η σφυγμική αιματική ροή προκαλεί στα τριχοειδή διάνοιξη μεγαλύτερη από ότι η σταθερή ροή στα ίδια επίπεδα πιέσεων. Ωστόσο διάφορες μελέτες σε συνθήκες φυσιολογικού αερισμού έδειξαν ότι υπάρχει ροή σε όλα τα τριχοειδή. Σε σειρά μελετών φάνηκε ότι διάταση σε ολόκληρη την πνευμονική αγγείωση προκαλείται ως απάντηση στην αύξηση της διατοιχωματικής κλίσης πίεσης κι αυτό είναι επίσης πιθανό να προκαλείται σε αγγεία που δεν υπόκεινται σε μυϊκό έλεγχο. Όπως περιγράφηκε παραπάνω φαίνεται ότι τα τριχοειδή ποτέ δεν συμπίπτουν τελείως κι άρα το φαινόμενο της παθητικής διάτασης είναι ξεκάθαρα ο πιο σπουδαίος μηχανισμός αύξησης της αιματικής ροής.

Οι πνευμονικές αντιστάσεις επηρεάζονται επίσης από τον όγκο του πνεύμονα. Η διάμετρος των εξωκυψελιδικών αγγείων καθορίζεται από μία ισορροπία μεταξύ διαφόρων δυνάμεων. Καθώς ο πνεύμονας εκπύσσεται, τα αγγεία διανοίγονται. Κατά συνέπεια, οι αγγειακές αντιστάσεις είναι χαμηλές σε μεγάλους πνευμονικούς όγκους. Από την άλλη πλευρά τα τοιχώματα των εξωκυψελιδικών αγγείων περιέχουν λείες μυϊκές ίνες και ελαστικό ιστό, που ανθίστανται στη διάταση και τείνουν να προκαλέσουν μείωση της διαμέτρου τους. Επομένως, εμφανίζουν μεγάλες αντιστάσεις σε χαμηλούς πνευμονικούς



όγκους. Πραγματικά, αν επέλθει πλήρης σύμπτωση των πνευμόνων, ο τόνος των λείων μυϊκών ινών αυτών των αγγείων είναι τόσο δραστικός, που η πίεση στην πνευμονική αρτηρία θα πρέπει να αυξηθεί κατά αρκετά cm H₂O προτού εμφανιστεί οποιαδήποτε ροή. Η πίεση αυτή λέγεται κρίσιμη πίεση διάνοιξης³.

Στα κυψελιδικά τριχοειδή οι αγγειακές αντιστάσεις μεταβάλλονται σε σχέση με την πίεση μέσα στα τριχοειδή, δηλαδή με την μεταβολή της διατοιχωματικής πίεσης. Εάν η κυψελιδική πίεση αυξάνεται σε σχέση με την τριχοειδική πίεση, τα αγγεία τείνουν να συμπέσουν και η αντίστασή τους αυξάνεται. Αυτό παρατηρείται συνήθως, όταν ένα άτομο παίρνει βαθιά εισπνοή, επειδή οι αγγειακές αντιστάσεις μειώνονται (η καρδιά περιβάλλεται από υπεζωκοτική πίεση, που μειώνεται στην εισπνοή). Ωστόσο, οι πιέσεις στην πνευμονική κυκλοφορία δεν παραμένουν σταθερές μετά από έναν τέτοιο χειρισμό. Ένας επιπρόσθετος παράγοντας που αυξάνει τις τριχοειδικές αντιστάσεις σε μεγάλους πνευμονικούς όγκους είναι η διάταση και η συνακόλουθη λέπτυνση των κυψελιδικών τοιχωμάτων. Αυτό το φαινόμενο προκαλεί μείωση της διαμέτρου των τριχοειδών και συνεπώς αύξηση των αντιστάσεών τους. Κατά συνέπεια, ακόμη και όταν η διατοιχωματική πίεση των τριχοειδών δεν μεταβάλλεται σε μεγάλη διάταση των πνευμόνων, οι αγγειακές αντιστάσεις αυξάνουν³.

Οι συνολικές αντιστάσεις έχουν τη χαμηλότερη τιμή τους όταν ο όγκος του πνεύμονα είναι ίσος με τη ζωτική υπολειπόμενη χωρητικότητα (functional residual capacity – FRC). Επειδή η διάταση ή συμπίεση των αγγείων εξαρτάται από τη διατοιχωματική διαφορά πίεσης, όσο αυξάνει ο όγκος του πνεύμονα πάνω από την FRC, τα κυψελιδικά αγγεία συμπιέζονται αυξάνοντας τις συνολικές αντιστάσεις. Αντίθετα, όταν ελαττώνεται ο όγκος του πνεύμονα προς τον υπολειπόμενο όγκο (residual volume, RV₀), αναπτύσσονται περιοχές με χαμηλή σχέση αερισμού - αιμάτωσης, εκλύεται η υποξική αγγειοσύσπαση και αυξάνουν οι αντιστάσεις των εξωκυψελιδικών αγγείων.

Ιδιαίτερη συμμετοχή στη διαμόρφωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων έχει η βαρύτητα, επειδή η υδροστατική πίεση εντός των πνευμονικών αγγείων δεν είναι η ίδια από τα κατωφερέστερα στα ανώτερα πνευμονικά πεδία σε όρθια θέση και επομένως υπάρχει μεγάλη ανισοτιμία στην αιματική ροή μέσα στους ανθρώπινους πνεύμονες.

Έτσι στην πνευμονική κυκλοφορία τα αγγεία, χωρίς την ισχύ μιας ενεργητικής αγγειορύθμισης, παίζουν σπουδαίο ρόλο στη διαχείριση των συνολικών αγγειακών αντιστάσεων και στην κατανομή της πνευμονικής αγγειακής ροής.



3.B Ενεργητικοί μηχανισμοί έλεγχου των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων

Οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις ελέγχονται και με ενεργητικούς μηχανισμούς αγγειοσύσπασης και αγγειοδιαστολής και είναι πλέον γνωστό ότι η πνευμονική αγγείωση παραμένει σε μία κατάσταση ενεργού αγγειοδιαστολής.

Έχει βρεθεί μία σειρά κυτταρικών μηχανισμών, οι οποίοι συμμετέχουν στην ρύθμιση του αγγειακού τόνου των πνευμονικών αγγείων. Οι σπουδαιότεροι εξ'αυτών είναι οι μηχανισμοί που σχετίζονται με τη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, με ορμονικούς μηχανισμούς, με το ενδοθήλιο των πνευμονικών αγγείων και με την υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση.

3.B.1. Νευρονικός έλεγχος

Στον οργανισμό γενικότερα η μεταφορά διαφόρων ουσιών μέσω της κυτταρικής μεμβράνης μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους μηχανισμούς και ανάλογα με το αν απαιτούν ή όχι δαπάνη ενέργειας για να επιτελεστούν χαρακτηρίζονται ως ενεργητικοί και παθητικοί αντίστοιχα.

Στους παθητικούς μηχανισμούς ανήκει η διάχυση, σύμφωνα με την οποία μία ουσία μεταφέρεται διαμέσω διαύλων της κυτταρικής μεμβράνης, από την πλευρά της υψηλότερης συγκέντρωσής της στην πλευρά της χαμηλότερης συγκέντρωσης και εξαρτάται από παράγοντες όπως : η κλίση συγκέντρωσης της ουσίας, η διαπερατότητα της μεμβράνης στη διαλυμένη ουσία, η διαφορά δυναμικού μεταξύ των δύο πλευρών της μεμβράνης, η απόσταση διάχυσης και η επιφάνεια της μεμβράνης.

Στους ενεργητικούς μηχανισμούς απαιτείται η παρουσία πρωτεϊνών φορέων (αντλίες) που βρίσκονται στη μεμβράνη του κυττάρου και οι οποίες, όταν δεσμεύονται με ειδικά υποστρώματα, υφίστανται αλλαγές στην στερεοχημική τους δομή με αποτέλεσμα το υπόστρωμα να μεταφέρεται δια μέσου της μεμβράνης και να απελευθερώνεται στην άλλη πλευρά. Στους ενεργητικούς μηχανισμούς ανήκουν η πρωτοταγής και η δευτεροταγής ενεργητική μεταφορά, οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την πηγή ενέργειας που χρησιμοποιούν

Ένας ενδιαμέσος τρόπος μεταφοράς είναι η διευκολυνόμενη διάχυση, όπου η ουσία μεταφέρεται με βάση την κλίση της πυκνότητάς της εκατέρωθεν της μεμβράνης και την διαθεσιμότητα των πρωτεϊνών - φορέων της μεμβράνης χωρίς να δαπανάται ενέργεια.



Επίσης πολλές λειτουργίες του κυττάρου ελέγχονται από χημικά σήματα με τη μορφή μορίων αγγελιοφόρων που εκκρίνονται στον εξωκυττάριο χώρο. Οι χημικοί αγγελιοφόροι επιτυγχάνουν τη δράση τους αφού πρώτα συνδεθούν με ειδικούς υποδοχείς του κυττάρου. Ο υποδοχέας συνήθως είναι μία πρωτεΐνη η οποία βρίσκεται είτε στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, είτε στο εσωτερικού του κυττάρου.

Η σύνδεση αυτού του πρώτου αγγελιοφόρου στον υποδοχέα οδηγεί σε μία λειτουργική απάντηση. Έτσι εξηγείται γιατί ουσίες που κυκλοφορούν σε ολόκληρο τον οργανισμό, όπως π.χ. οι κατεχολαμίνες δρουν ειδικά σε ορισμένα κύτταρα στόχους. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η ενεργοποίηση ενός συγκεκριμένου υποδοχέα μπορεί να προκαλέσει διαφορετικούς τύπους αντίδρασης σε διαφορετικά κύτταρα.

Η αλλαγή ενός χημικού σήματος σε λειτουργική απάντηση ονομάζεται μετατροπή ή μεταγραφή του σήματος. Μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στη διαδικασία μετατροπής του σήματος και εξαρτώνται από υποδοχείς είναι :

α. Διάυλοι ιόντων: οι υποδοχείς μπορεί να ανοίγουν και να κλείνουν διαύλους ιόντων στην κυτταρική μεμβράνη οδηγώντας σε αλλαγές της αγωγιμότητας των ιόντων στο κύτταρο. Αυτό αποτελεί ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των υποδοχέων των νευροδιαβιβαστών που βρίσκονται σε διεγερσιμους ιστούς, όπως νευρικά κύτταρα και μυς. Ο υποδοχέας μπορεί να δρα απ' ευθείας στους διαύλους των ιόντων ή έμμεσα μέσω μιας ομάδας πρωτεϊνών της μεμβράνης, που ονομάζονται G- πρωτεΐνες, γιατί συνδέονται με τριφωσφορική γουανοσίνη (GTP) στο εσωτερικό του κυττάρου. Οι απαντήσεις που σχετίζονται με διαύλους ιόντων είναι πολύ γρήγορες.

β. Δευτερογενείς αγγελιοφόροι: οι υποδοχείς μπορεί να προκαλέσουν αλλαγή στη συγκέντρωση μιας ενδοκυττάριας ουσίας που ονομάζεται δευτερογενής αγγελιοφόρος. Μερικές G-πρωτεΐνες συχνά δρουν ως μεσάζοντες μεταξύ του υποδοχέα και του υπεύθυνου ενζύμου για τη σύνθεση του δευτερογενή αγγελιοφόρου.

Κάποιες πρωτεΐνες είναι διεγερτικές (δηλαδή προκαλούν αύξηση των επιπέδων των δευτερογενών αγγελιοφόρων) και κάποιες είναι ανασταλτικές (δηλαδή προκαλούν ελάττωση των επιπέδων των δευτερογενών αγγελιοφόρων). Η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) είναι ένας σημαντικός δευτερογενής αγγελιοφόρος που σχηματίζεται από το ATP με τη δράση της αδενυλικής κυκλάσης. Η 1,4,5 τριφωσφορική ινositόλη (IP3) σχηματίζεται από την φωσφατιδυλινositόλη, που είναι λιπίδιο της μεμβράνης, με τη δράση φωσφολιπάσης. Σε πολλούς τύπους κυττάρων το ελεύθερο ασβέστιο αποτελεί



επίσης ένα σημαντικό ενδοκυττάριο αγγελιοφόρο. Οι απαντήσεις στους δευτερογενείς αγγελιοφόρους είναι συνήθως γρήγορες (δευτερόλεπτα).

γ. Κινάσες: οι ίδιοι υποδοχείς μπορούν να δρουν ως ένζυμα κινάσες, που φωσφορυλιώνουν άλλα ενδοκυττάρια ένζυμα, αυξάνοντας τη δραστηριότητά τους. Ο χρόνος απάντησής τους είναι ενδιάμεσος (δευτερόλεπτα ως λεπτά).

δ. Ενδοκυτταριοι υποδοχείς: είναι υποδοχείς που βρίσκονται μέσα στο κύτταρο και ενεργοποιούνται από τον πρώτο αγγελιοφόρο, όπως για παράδειγμα η ενεργοποίηση των ενδοκυττάρων υποδοχέων από τις στεροειδείς ορμόνες. Οι στεροειδείς ορμόνες έχουν την ικανότητα να τροποποιούν τη μεταγραφή του DNA μεταβάλλοντας την παραγωγή λειτουργικών πρωτεϊνών του κυττάρου, όπως ειδικά ένζυμα ή φορείς. Οι απαντήσεις είναι βραδείες (ώρες) ⁴.

Τόσο το ενδοθήλιο, όσο και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των πνευμονικών αγγείων έχουν το καθένα από ένα μεγάλο αριθμό τύπου υποδοχέων ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_2, M_2, H_1, H_2$ κ.λ.π.) και οι αγωνιστές και ανταγωνιστές που δρουν σε αυτούς μπορούν να προέρχονται από τις απολήξεις των νεύρων, να παράγονται τοπικώς ή να φτάνουν μέσω του αίματος ^{1,2}.

Υπάρχουν τρία συστήματα που εμπλέκονται στον αυτόνομο έλεγχο της πνευμονικής κυκλοφορίας και είναι όμοια με αυτά που ελέγχουν τον τόνο των αεραγωγών. Η επίδραση του συμπαθητικού συστήματος δεν είναι τόσο ισχυρή όπως στη συστηματική κυκλοφορία.

1. Τα αδρενεργικά συμπαθητικά νεύρα ξεκινούν από τα πρώτα 5 θωρακικά νεύρα και ταξιδεύουν στα πνευμονικά αγγεία δια μέσω των υποκλειδίων γαγγλίων και ενός πλέγματος νεύρων γύρω από την τραχεία και τους μικρότερους αεραγωγούς. Δρούν κυρίως στις λείες μυϊκές ίνες των αρτηριών και των αρτηριολίων με διάμετρο μικρότερη από 60 μm .

Αγγειοσύσπαση προκαλείται από διέγερση των α_1 -υποδοχέων από την νοραδρεναλίνη και είναι αυτοί που υπερέχουν στα πνευμονικά αγγεία.

Αγγειοδιαστολή προκαλείται μέσω της διέγερσης των β_2 -υποδοχέων από την κυκλοφορούσα αδρεναλίνη και των α_2 -υποδοχέων, οι οποίοι, είτε ευρισκόμενοι προσυναπτικά, αναστέλλουν την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης, είτε ευρισκόμενοι μετασυναπτικά αυξάνουν την παραγωγή NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

2. Τα χολινεργικά νεύρα του παρασυμπαθητικού συστήματος μεταφέρονται μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου και προκαλούν πνευμονική αγγειοδιαστολή



μέσω απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης και διέγερσης των μουσκαρινικών M3-υποδοχέων. Η αγγειορύθμιση που γίνεται μέσω τη ακετυλοχολίνης είναι αποδεκτό ότι είναι εξαρτώμενη από το ενδοθηλίο και το NO και επί απουσίας του ενδοθηλίου η δράση της είναι αγγειοσυσπαστική.

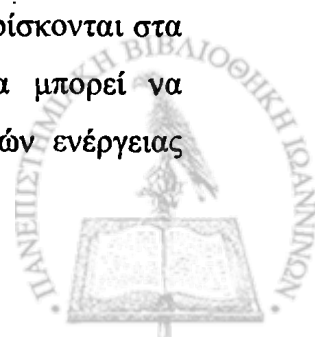
3. Μη αδρενεργικά- μη χολινεργικά νεύρα (NANC) σχετίζονται στενά ανατομικά με άλλους αυτόνομους μηχανισμούς, αλλά με διαφορετικούς νευρομεταβιβαστές είναι όμοιοι με τα NANC νεύρα που ελέγχουν τις λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών. Στους πνεύμονες τα περισσότερα NANC νεύρα είναι αγγειοδιασταλτικά.

Οι υποδοχείς της νορεπινεφρίνης και άλλων σημαντικών αγγειοσυσπαστών όπως η ενδοθηλίνη, η θρομβοξάνη A₂, η αγγειοτενσίνη II και η βαζοπρεσίνη προκαλούν αγγειοσύσπαση μέσω των οδών που μεσολαβεί η G- πρωτεΐνη.

Η σύνδεση των αγγειοσυσπαστικών ουσιών με τους υποδοχείς, ενεργοποιεί την G- πρωτεΐνη – G_q, η οποία ενεργοποιεί το ένζυμο φωσφολιπάση C. Η φωσφολιπάση C διασπά το φωσφολιπίδιο της μεμβράνης φωσφατιδυλινοσιτόλη σε 1,4-διφωσφατάση, παράγοντας στη συνέχεια το δεύτερο αγγελιοφόρο ινοσιτόλη 1,4,5- τριφωσφατάση (IP₃) και διακυλγλυκερόλη (DAG). Η IP₃ συνδέεται και ανοίγει τους διαύλους ασβεστίου στη μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου. Αυτό επιτρέπει στο ασβέστιο (Ca⁺⁺), το οποίο είναι αποθηκευμένο μέσα στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, να εκκριθεί στο κυτταρόπλασμα και να αυξηθεί γρήγορα η συγκέντρωσή του σ' αυτό. Η διακυλγλυκερόλη (DAG) ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση.

Οι αγγειοσυσπαστές επίσης προκαλούν αποπόλωση της μεμβράνης με διάφορους μηχανισμούς. Πρώτον, προκαλούν απελευθέρωση του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, η οποία ξεκινά με το άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου- χλωρίου (Ca⁺⁺- Cl⁻) στη μεμβράνη του δικτύου. Δεύτερον, αναστέλλουν τη λειτουργία των διαύλων καλίου (K⁺) και έτσι μπορεί να εκπολώνεται το κύτταρο. Τρίτον, εκπολώνουν την κυτταρική μεμβράνη και εισάγουν ασβέστιο μέσα στα λεία μυϊκά κύτταρα, ανοίγοντας τους υποδοχείς-διαύλους των κατιόντων και επιτρέποντας την εισροή ιόντων νατρίου (Na⁺) και ασβεστίου (Ca⁺⁺).

Η εκπόλωση της μεμβράνης προκαλείται ακόμη από αγγειοσυσπαστές οι οποίοι ανοίγουν τασεοεξαρτώμενους διαύλους ασβεστίου όμοιους με αυτούς που βρίσκονται στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Σε μία ικανοποιητική εκπόλωση κάποια αγγεία μπορεί να πυροδοτήσουν σύντομα διαύλους ασβεστίου με τη μεσολάβηση δυναμικών ενέργειας



(AP₅) τα οποία προκαλούν μεταδιδόμενη σύσπαση. Ωστόσο, πιο συχνά τα αγγεία απαντούν στους αγγειοσυσπαστές με μεγαλύτερη εκπόλωση, κατά τη διάρκεια της οποίας εισέρχεται αρκετή ποσότητα ασβεστίου προκαλώντας πιο παρατεταμένη σύσπαση.

Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι οι αγγειοσυσπαστές προάγουν την εισροή ασβεστίου με δύο επιπρόσθετους μηχανισμούς που σχετίζονται με τις οδούς που περιγράφηκαν προηγουμένως. Πρώτον, η εκκένωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, που οφείλεται στη δράση της IP₃, ανοίγει ενεργοποιημένα κανάλια που απελευθερώνουν ασβέστιο στην κυτταρική μεμβράνη και έτσι εισέρχεται ασβέστιο στο κύτταρο. Δεύτερον, οι μηχανισμοί που ορίζονται από την G-πρωτεΐνη αυξάνουν άμεσα την διάνοιξη των καναλιών ασβεστίου που εξαρτώνται από το δυναμικό, πιθανώς με φωσφορυλίωση των καναλιών.

Μετά την αύξηση της συγκέντρωσης ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα, αυτό συνδέεται με μία πρωτεΐνη την καλμοδουλίνη. Το σύμπλεγμα ασβεστίου-καλμοδουλίνης ενεργοποιεί το ένζυμο κινάση της ελαφράς αλύσου της μυοσίνης (MLCK) που φωσφορυλιώνει την μυοσίνη των λείων μυϊκών ινών. Αυτό ενεργοποιεί το σύστημα της ΑΤΡασης και αρχίζει η κυκλική εναλλαγή σύνδεσης-αποσύνδεσης των εγκαρσίων γεφυρών.

Καθώς αυξάνει η συγκέντρωση του ασβεστίου, οι αγγειοσυσπαστές προάγουν την σύσπαση με μια διαδικασία μη τερματισμού της ασβέστιο-ευαισθητοποίησης. Η διαδικασία αυτή προκαλείται από την αναστολή της φωσφατάσης της μυοσίνης (PKC), η οποία είναι υπεύθυνη για την αποφωσφορυλίωση της μυοσίνης. Αυτή η διεργασία αυξάνει την φωσφορυλίωση των ελαφρών αλύσεων της μυοσίνης και γι' αυτό αναπτύσσονται δυνάμεις ακόμη και με μικρή αύξηση της συγκέντρωσης ασβεστίου και της δραστηριότητας της MLCK (κινάση της μυοσίνης). Η αναστολή της φωσφατάσης μπορεί να προκαλείται πρωτογενώς από την rhoA κινάση, ένα ένζυμο που διεγείρεται από την gas τύπου πρωτεΐνη - G rhoA. Η PKC μπορεί επίσης να συμβάλλει στην ασβέστιο-ευαισθητοποίηση.

Η σχετική σπουδαιότητα των μηχανισμών που περιγράφηκαν παραπάνω ποικίλουν μεταξύ διαφόρων αγγειοσυσπαστών και τμημάτων των αγγείων. Στις αρτηρίες που είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία αντιστάσεων η εκπόλωση και η εισροή ασβεστίου μέσω καναλιών που σχετίζονται με το δυναμικό είναι μάλλον οι πιο σημαντικοί.

Η μετακίνηση του ασβεστίου από το κυτταρόπλασμα γίνεται με διάφορους μηχανισμούς. Αυτοί είναι συνεχώς ενεργοί προκειμένου να βοηθούν το κύτταρο να



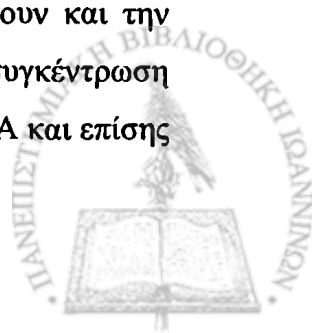
ανανήψει από μία συνεχόμενη συστολή και επιτρέποντας μικρές μόνο συγκεντρώσεις ασβεστίου να βρίσκονται στην επιφάνεια μιας μεγάλης ηλεκτροχημικής βαθμίδωσης, έχοντας την τάση να μεταφέρουν ασβέστιο μέσα στα κύτταρα ακόμη και όταν αυτό δεν βρίσκεται σε φάση διέγερσης.

Η Ca-ATPase (SERCA) του λείου ενδοπλασματικού δικτύου αντλεί ασβέστιο από το κυτταρόπλασμα μέσα στο σαρκοπλασματικό δίκτυο. Αυτή η διαδικασία είναι γνωστή ως διαδικασία απομείωσης του ασβεστίου.

Μία παρόμοια Ca^{++} -ATPase στην κυτταρική μεμβράνη (PMCA) αντλεί ασβέστιο από το κυτταρόπλασμα στον εξωκυττάριο χώρο (Ca^{++} extrusion – εκβολή). Τα κύτταρα επίσης εξάγουν ασβέστιο δια μέσου μιας διπλής αντλίας Na^{+} - Ca^{++} , η οποία βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη και είναι όμοια με αυτή που βρίσκουμε στα καρδιακά κύτταρα. Η διπλή αντλία Na^{+} - Ca^{++} μπορεί να βρίσκεται σε περιοχές της κυτταρικής μεμβράνης, οι οποίες βρίσκονται σε επαφή με το σαρκοπλασματικό δίκτυο, επιτρέποντας έτσι οποιαδήποτε διαφυγή ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο να αποβάλλεται από το κύτταρο χωρίς να προκαλεί ανάπτυξη τάσης. Μετά από την πτώση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα, απενεργοποιείται η MLCK, η μυοσίνη αποφωσφορυλιώνεται από την φωσφατάση της μυοσίνης (PKC) και έτσι τερματίζεται η συστολή.

Οι αγγειοδιασταλτικοί μηχανισμοί προκαλούνται κάτω από την επίδραση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων μέσω δεύτερων αγγελιοφόρων, είτε του κυκλικού GMP (μέσω του NO και του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου- BNP), είτε του κυκλικού AMP (μέσω της αδενοσίνης, της προστακυκλίνης και των β - αγωνιστών). Και οι δύο δεύτεροι αγγελιοφόροι ενεργοποιούν κινάσες, οι οποίες δρουν φωσφορυλιώνοντας αλληλοεπικαλυπτόμενες ομάδες κυτταρικών πρωτεϊνών. Το κυκλικό GMP (cGMP) ενεργοποιεί την κυκλική- GMP εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση (PKG). Οι μηχανισμοί με τους οποίους η PKG προκαλεί χάλαση δεν έχουν επακριβώς διευκρινιστεί. Υποστηρίζεται ότι προκαλεί υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, ενεργοποιώντας διαύλους καλίου και έτσι διεγείρεται και η διαδικασία απομείωσης του ασβεστίου και η αποβολή ασβεστίου από το κυτταρόπλασμα μέσω ενεργοποίησης των SERCA και των PMCA.

Το κυκλικό AMP εκφράζει τη δράση του μέσω της κυκλικής-AMP εξαρτώμενης κινάσης (PKA), αλλά έχει φανεί ότι υψηλά επίπεδα κυκλικού AMP διεγείρουν και την PKG. Η PKA προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών ελαττώνοντας την συγκέντρωση ασβεστίου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτό επιτυγχάνεται διεγείροντας τη SERCA και επίσης



ανοίγοντας ATP-ευαίσθητους διαύλους και διαύλους K^+ , που ενεργοποιούνται από το ασβέστιο. Έτσι, προκαλείται υπερπόλωση της μεμβράνης, η οποία αναστέλλει την εκροή ασβεστίου κλείνοντας τους τασσεοεξαρτώμενους διαύλους ασβεστίου, ένα τμήμα το οποίο είναι ανοιχτό ακόμη και στη φάση ηρεμίας της μεμβράνης. Επιπροσθέτως, η υπερπόλωση αναφέρεται ότι αναστέλλει την δραστηριότητα της φωσφολιπάσης C και έτσι μειώνει την παραγωγή της IP3. Η PKA επίσης φωσφορυλιώνει την MLCK και έτσι μειώνει τη δραστηριότητάς της².

Η δράση του cAMP και του cGMP τερματίζεται με τη διάσπαση τους από μία οικογένεια φωσφοδιεστερασών (PDEs).

Επιπλέον θα πρέπει να εξετάσουμε το ρόλο του ενδοθηλίου των πνευμονικών αγγείων που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή μίας σειράς χημικών παραγόντων, οι οποίοι παίζουν ενεργό ρόλο στην αγγειορύθμιση, όπως αναφέρθηκε παραπάνω και κυρίως του NO που αποτελεί και ένα από τα αντικείμενα μελέτης στην παρούσα διδακτορική διατριβή.

3.B.2. Ο ρόλος του ενδοθηλίου και του ενδογενούς NO

3.B.2.α. Ενδοθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών

Η εσωτερική επένδυση όλων των αιμοφόρων αγγείων αποτελείται από μία συνεχή στοιβάδα απλών πεπλατυσμένων επιθηλιακών κυττάρων μεσεγγυματικής προέλευσης, τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Το σύνολο του αγγειακού ενδοθηλίου είναι ένα υψηλής διαφοροποίησης και μεταβολικά δραστικό όργανο, με σημαντικές φυσιολογικές, ανοσολογικές και συνθετικές λειτουργίες. Η στρατηγική θέση του πνεύμονα, ο οποίος παρεμβάλλεται μεταξύ της μικρής και της μεγάλης κυκλοφορίας και η τεράστια επιφάνεια, που δημιουργείται από το ενδοθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών, επιτρέπει στο τελευταίο να φιλτράρει τον ολικό όγκο του αίματος πριν να εισέλθει στην συστηματική κυκλοφορία. Η λειτουργική και δομική ακεραιότητα του πνευμονικού ενδοθηλίου είναι ουσιαστική στην διατήρηση της πνευμονικής και καρδιαγγειακής ομοιόστασης⁵.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα στην λεπτομερή ανατομική και λειτουργική τους μορφή είναι όμοια με ενδοθηλιακά κύτταρα σε άλλα μέρη του σώματος, όντας λεπτά αποπεπλατυσμένα και έχοντας άφθονα μικροσωμάτια γύρω από την έσω πλευρά της επιφάνειας του κυττάρου προς τον αυλό. Περιέχουν μεγάλο αριθμό



αναβολικών και καταβολικών ενζύμων καθώς και μετατροπείς διαφόρων ουσιών. Είναι επίσης διαταγμένα σε συνεχή μονοστοιβαδική διάταξη, η οποία σχηματίζει έναν στεγανό φραγμό. Μεγάλης σημασίας παράγοντες, που καθορίζουν την ενδοθηλιακή στεγανότητα-διαπερατότητα, είναι οι διακυτταρικές γέφυρες μεταξύ των κυττάρων, οι οποίες ονομάζονται στεγανές και γειτονικές συνδέσεις (tight and adherent junctions, AJ) καθώς και τα σημεία επαφής με το υπόστρωμα, τα οποία αποκαλούνται τοπικές προσκολήσεις (focal adhesions)⁶.

Ένα ξεχωριστά αναπτυγμένο σύστημα από κυστιδιακούς μεταφορείς επιτρέπει την πρόσληψη μακρομορίων εντός των ενδοθηλιακών κυττάρων και την μεταφορά τους διαμέσου αυτών με μια πολύ επιλεκτική διαδικασία. Μέσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα υπάρχει ένας κυτταρικός σκελετός αποτελούμενος κυρίως από ακτίνη. Ο κυτταροσκελετός της ακτίνης των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι ένα σύμπλοκο δίκτυο από μόρια ακτίνης τα οποία πολυμερίζονται σε ινίδια (filaments).

Υπάρχουν πολλαπλές συνδέσεις του κυτταροσκελετού με τις συνδετικές πρωτεΐνες, τον γλυκοκάλυκα και τις κατά τόπους προσκολήσεις. Ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων από διάφορους διεγέρτες ή από τη θρομβίνη σηματοδοτεί την επαναδιάταξη των ινιδίων της ακτίνης σε παχύτερους σχηματισμούς, τις επιμήκεις ίνες, τροποποιώντας έτσι την διαδράση μεταξύ ακτίνης και μυοσίνης.

Η σύσπαση του κυτταροσκελετού, η οποία διευκολύνεται από την κίνηση της μυοσίνης κατά μήκος των ινιδίων της ακτίνης, δημιουργεί, κατόπιν βλαβερών επιδράσεων, συνθήκες τάσης που ωθούν τα κύτταρα μακριά το ένα από το άλλο δημιουργώντας χάσματα μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, αυξάνοντας έτσι την διαπερατότητα και διευκολύνοντας τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων^{7,8}.

Ένα δεύτερο αλλά λιγότερο μελετημένο τμήμα του κυτταροσκελετού των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι το σύστημα των μικροσωληνώσεων (microtubules), το οποίο αποτελείται από πολυμερισμένα μόρια τουμπουλίνης (tubulin) και έχει ραβδωτή διάταξη εκτεινόμενο από το κέντρο προς την περιφέρεια^{9,10}. Αποσταθεροποίηση του συστήματος αυτού οδηγεί στην αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου, ενώ αντίθετα η αναστολή της αποσταθεροποίησης αυξάνει τη στεγανότητα του ενδοθηλιακού φραγμού.

Το πνευμονικό ενδοθήλιο είναι το κυριότερο δομικό στοιχείο της τριχοκυψελιδικής μονάδας. Οι κυριότερες φυσιολογικές λειτουργίες του πνευμονικού ενδοθηλίου περιλαμβάνουν :



1. Την προαγωγή της αντισυγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων και την ρευστότητα του αίματος
2. Τη δυναμική λειτουργία του πνευμονικού φραγμού
3. Τη σύνδεση, μεταβολισμό ή πρόσληψη αγγειοδραστικών παραγόντων, οι οποίοι ρυθμίζουν το συστηματικό και πνευμονικό αγγειακό τόνο. Οι πιο γνωστές από αυτές τις ουσίες, οι οποίες ουσιαστικά ανήκουν στους μηχανισμούς ορμονικού ελέγχου του τόνου των αγγείων είναι :

- Κατεχολαμίνες: Η κυκλοφορούσα αδρεναλίνη, καθώς και αυτή που χορηγείται εξωγενώς και παράγωγή της, όπως η ντοπαμίνη, προκαλούν κατά επικράτηση αγγειοσύσπαση μέσω της δράσης της στους α και β-υποδοχείς.
- Εικοσανοειδή: Τα μεταβολικά παράγωγα του αραχιδονικού οξέος που προκύπτουν μέσω της οδού της κυκλοξυγενάσης (προσταγλανδίνη και θρομβοξάνη) και της οδού της λιποξυγενάσης (λευκοτριένια) συμμετέχουν στην αγγειορύθμιση των πνευμονικών αγγείων. Το ίδιο το αραχιδονικό οξύ και τα παράγωγά του η θρομβοξάνη A₂, οι προσταγλανδίνες PGF₂, PGD, PGE₂ και η λευκοτριένη B₄ (LTB₄) προκαλούν αγγειοσύσπαση, ενώ η προστακυκλίνη (PGI₂) αγγειοδιαστολή.
- Αμίνες: Η ισταμίνη προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών των πνευμονικών αγγείων κατά την διάρκεια αγγειοσύσπασης που προκαλεί η αδρεναλίνη, αλλά προκαλεί σύσπαση στις άλλες λείες μυϊκές ίνες. Η σύσπαση προκαλείται ως απάντηση στη διέγερση των H₁-υποδοχέων στις λείες μυϊκές ίνες, ενώ η χάλαση προκαλείται είτε μέσω των H₁-υποδοχέων στο ενδοθήλιο (NO εξαρτώμενο) ή μέσω των H₂-υποδοχέων στις λείες μυϊκές ίνες. Μία άλλη αμίνη, η 5-υδροξυτρυπταμίνη (σεροτονίνη - 5HT), που απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, είναι ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας.
- Πεπτίδια: Οι αντιδράσεις είναι ποικίλες. Αρκετά συστήματα προκαλούν αγγειοδιαστολή μέσω ενδοθηλιακών υποδοχέων και αγγειοσύσπαση μέσω άμεσης δράσης στις λείες μυϊκές ίνες (π.χ υπόστρωμα P και νευροκίνη Α).



- Πουρινικά νουκλεοτίδια: Είναι ισχυρά αγγειοδραστικά, όπως η αδενοσίνη και το ATP, με ποικίλες αντιδράσεις.

Οι περισσότερες λειτουργίες προκαλούνται από συστατικά στοιχεία των ίδιων των επιθηλιακών κυττάρων, ενώ άλλες προέρχονται από την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων μετά από έκθεση σε διάφορα προφλεγμονώδη ερεθίσματα, όπως η ενδοτοξίνη ή οι κυτοκίνες. Φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως η σήψη, προκαλούν μία φαινοτυπική αλλαγή στα ενδοθηλιακά κύτταρα με απέκκριση φλεγμονωδών και χημειοτακτικών ουσιών, έκφραση μορίων προσκόλλησης, αύξηση της διαπερατότητας και απώλεια της αντυπηκτικής λειτουργίας¹.

3.B.2.β. Ενδογενές NO

Το 1980 οι Furchgott και Zawadski παρατήρησαν ότι αγγεία με άθικτο ενδοθήλιο διαστέλλονται παρουσία ακετυλοχολίνης, ενώ σε περίπτωση βλάβης του ενδοθηλίου αυτά συσπώνται. Αυτή η εκ του ενδοθηλίου προερχόμενη ουσία πήρε το όνομα ενδοθηλιακός παράγοντας χάλασης (EDRF-endothelium-derived releasing factor). Επτά χρόνια αργότερα αυτός ο παράγοντας προσδιορίστηκε από διάφορες ερευνητικές ομάδες ως πρωτοξείδιο του αζώτου (NO). Το NO αποτελεί έναν ενδογενή αγγειοδιασταλτικό παράγοντα, που απελευθερώνεται από τα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου. Το NO είναι μία ελεύθερη ρίζα με πολύ μικρή διάρκεια ζωής και είναι πολύ ασταθής στα βιολογικά συστήματα. Προκύπτει από την επίδραση του ενζύμου του ενδοθηλίου NO συνθάση (NOS) επί του αμινοξέος L-αργινίνη.

Το πρωτοξείδιο του αζώτου συντίθεται από την συνθάση του NO μέσω της μετατροπής της L-αργινίνης σε L-κιτρουλίνη. Στους πνεύμονες συντίθεται στο ενδοθήλιο των αγγείων, στα επιθηλιακά κύτταρα, στις λείες μυϊκές ίνες, στα νευρικά κύτταρα και σε φλεγμονώδη κύτταρα, όπως τα μακροφάγα. Επίσης παράγεται από κύτταρα του ανωτέρου αναπνευστικού και κυρίως της μύτης και των παραρρινίων κοιλοτήτων και εισπνέεται σε μεγάλες ποσότητες, ώστε να επηρεάζεται η οξυγόνωση, όταν η εισπνοή γίνεται από τη μύτη. Απελευθερώνεται σε συνεχή βάση από το ενδοθήλιο των αγγείων και συμβάλλει σημαντικά στον έλεγχο του τόνου των αγγείων μέσω της χάλασης των λείων μυϊκών ινών τους. Άλλες σημαντικές πνευμονικές και συστηματικές δράσεις του NO συμπεριλαμβάνουν την επέμβασή του στην πνευμονική αγγειοσύσπαση σε



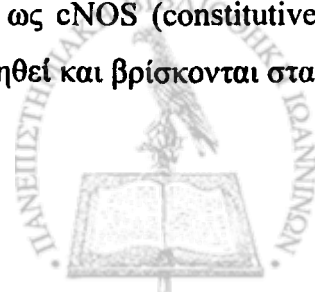
υποαεριζόμενες κυψελίδες, στην βρογχοδιαστολή, στην αύξηση της συχνότητας σύσπασης του κροσσώτου επιθηλίου, στην αναστολή και διέγερση της έκκρισης βλέννης, στην αναστολή της δραστηριότητας του επιφανειοδραστικού παράγοντα, στη ρύθμιση και διανομή της συστηματικής κυκλοφορίας του αίματος, στην αύξηση της νεφρικής παροχής, στην συγκόλληση των αιμοπεταλίων, στην μείωση της σύζευξης των ουδετεροφίλων με το ενδοθήλιο και στην αδρανοποίηση των ελευθέρων ριζών υπεροξειδίου (scavenging) που απελευθερώνονται από τα λευκά αιμοσφαίρια¹¹.

Ο μηχανισμός προστασίας της L-αργινίνης πιθανόν να περιλαμβάνει την διατήρηση της ακεραιότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων και την απομάκρυνση ελευθέρων ριζών μέσω της παραγωγής NO και την ελάττωση της διήθησης με ουδετερόφιλα. Η L-αργινίνη αποτελεί σημαντικό αμινοξύ που συμμετέχει σε πολλές βιοχημικές αντιδράσεις οι οποίες σχετίζονται με τις φυσιολογικές δραστηριότητες του οργανισμού. Θεωρείται ημι-απαραίτητο αμινοξύ, που σημαίνει ότι συμπληρωματικές ποσότητες της αργινίνης αντλούνται από τη διαίτα. Η L-αργινίνη αποτελεί το 57% των αμινοξέων που λαμβάνονται από τη διαίτα. Το τελικό στάδιο της βιοσύνθεσης της L-αργινίνης γίνεται στα εγγύς σωληνάρια του νεφρού.

Η συνθάση NO απαιτεί, εκτός των παραπάνω δύο ουσιών, τους παράγοντες νικοτιναμίδο-αδενο-δινουκλεοτίδιο φωσφατάση (NADPH), τετραϋδροβιοπτερίνη(BH₄), φλαβινο-αδενο-δινουκλεοτίδιο(FAD), φλαβινο-μονονουκλεοτίδιο (FMN), O₂ και την πρωτοπορφυρίνη IX. Αρχικά η L-αργινίνη υδροξυλιώνεται από O₂ και NADPH σχηματίζοντας N-υδροξυλο- αργινίνη. Στη συνέχεια η ουσία αυτή οξειδώνεται και σχηματίζει L- κιτρολίνη και NO.

Υπάρχουν τρία ισομερή της NOS κωδικοποιημένα από συγκεκριμένα γονίδια: ένα νευρονικό(NOS I), ένα το οποίο βρίσκεται σε διάφορα κύτταρα π.χ. μακροφάγα (NOS II- iNOS,inducible) και η δημιουργία του προκαλείται από διάφορους παράγοντες, όπως βακτηριακές ενδοτοξίνες ή προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1, INF- γ, TNF- α) και ένα το οποίο βρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα (NOS III – e NOS). Το ισομερές NOS III βρίσκεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά και σε άλλα κύτταρα όπως τα αιμοπετάλια και ως επί το πλείστον εντοπίζεται στη μεμβράνη, ενώ ένα πολύ μικρό ποσοστό εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων αυτών¹².

Η ενεργοποίηση του NOS III κατά κύριο λόγο ρυθμίζεται από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του Ca⁺⁺. Η NOS I και NOS II συνταξινομούνται ως cNOS (constitutive NOS). Οι χημικές μορφές της cNOS και της iNOS έχουν κλωνοποιηθεί και βρίσκονται στα



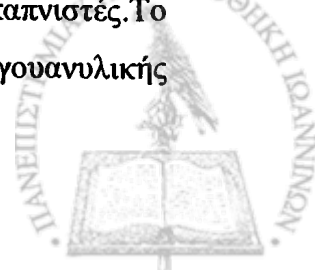
χρωμοσώματα 7 και 17 αντίστοιχα. Η ενδοθηλιακή NOS είναι το κύριο ένζυμο το οποίο εμπλέκεται στον αγγειακό τόνο και στην ρύθμισή του. Έλλειψη της L-αργινίνης ή του συνενζύμου της NOS, τετραϋδροβιοπτερίνη, μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποιημένο O_2 προκαλούμενο από την e-NOS αντί για NO ή παράλληλα με αυτό, να προάγει το σχηματισμό δραστικών νιτρωδών ριζών (RNS) όπως το υπεροξειδίο του αζώτου (peroxinitrate, ONOO⁻).

Ο κύριος μηχανισμός παραγωγής NO γίνεται με την ενζυματική δράση της NOS. Υπάρχει όμως η δυνατότητα σύνθεσης NO και με μη ενζυματικούς μηχανισμούς. Παραδείγματα αποτελούν η παραγωγή NO με την αλληλεπίδραση του H_2O_2 και του L-NAME (N-νιτρο- L- αργινο- μεθυλ- εστέρας), παραγωγή NO από αντιουδετεροφιλικά αντισώματα του κυτταροπλάσματος (ANCA) και τέλος παραγωγή NO από ασκορβικό οξύ και άλλες αντιοξειδωτικές ουσίες.

Καταστάσεις οι οποίες οδηγούν σε αδυναμία σύζευξης, όπως έλλειψη BH_4 , ή εξάντληση των αποθεμάτων της ενδοκυττάριας L-αργινίνης, έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Σε έλλειψη BH_4 τα ηλεκτρόνια, τα οποία ρέουν από τη NOS II, εκτρέπονται προς το μοριακό οξυγόνο παρά προς την αργινίνη, οδηγώντας σε σχηματισμό O_2 παρά NO. Η αντίδραση μεταξύ των δύο τελευταίων μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό υπεροξειδίου του αζώτου (peroxinitrite). Το προϊόν αυτό ταχύτατα οξειδώνει το συνένζυμο NOS III, BH_4 , σε μη δραστικά μόρια όπως BH_2 , στρέφοντας το NOS III από ένζυμο το οποίο παράγει NO σε τέτοιο που να δημιουργεί O_2^{-13} .

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, άλλος μηχανισμός ο οποίος οδηγεί στην αδυναμία σύζευξης του NOS III, είναι η ελάττωση των ενδοκυττάρων αποθεμάτων της L-αργινίνης. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν τόσο in vivo όσο και in vitro ότι σχεδόν σε όλες τις καταστάσεις όπου επιδρούν οξειδωτικά stress στο αγγειακό τοίχωμα, η συγκέντρωση τόσο ενδοκυττάρια όσο και στο πλάσμα της ADMA (asymmetric dimethyl-arginine) αυξάνεται. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να εξηγηθεί είτε με την αύξηση των ενζύμων μεθυλίωσης, όπως η s-adenosylmethionine ή ελάττωση της δράσης των ενζύμων απομεθυλίωσης. Όλα οδηγούν στην αύξηση της ADMA, η οποία με τη σειρά της παρεμποδίζει την ενεργοποίηση της NOS III.

Φαίνεται σε πολλές καταστάσεις, όπου συντρέχουν συνθήκες οξειδωτικού stress, ότι η NOS III είναι σε κατάσταση αδυναμίας σύζευξης, όπως τουλάχιστον παρατηρήθηκε σε πειράματα αλλά και σε ασθενείς με υπερχοληστεριναιμία και σε χρόνιους καπνιστές. Το NO προκαλεί αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του cGMP μέσω της γουανυλικής



κυκλάσης. Το cGMP ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση PKG, η οποία ρυθμίζει διάφορα κανάλια και μεταφορείς της κυτταρικής μεμβράνης και με αυτό τον τρόπο το NO εμμέσως ασκεί πολλές επιδράσεις σε κυτταρικές λειτουργίες. Το NO προκαλεί χάλαση του ενδοθηλίου των αγγείων με την επίδραση της c-GK Ia, ισοενζύμου της PKG που βρίσκεται στα αγγεία και τα αιμοπετάλια. Το ισοένζυμο αυτό επίσης αναστέλλει την αγγειοσύσπαση μέσω φωσφορυλίωσης. Το NO συμβάλλει στην αγγειακή χάλαση μέσω της ρύθμισης του ασβεστίου στα λεία μυϊκά και ενδοθηλιακά κύτταρα¹⁴.

Μέσω της αναστολής της MAPK (mitogen activated protein kinase), το NO αποτρέπει τον πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών ινών και του αγγειακού ενδοθηλίου. Αυτό ασκεί προστατευτική δράση στα αγγειακά τοιχώματα. Από την άλλη μεριά, το NO υποβοηθά στην παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών στρώματος (MMP-matrix metalloproteinases) που προάγουν την φλεγμονή και την αθηρομάτωση¹⁵.

Η απελευθέρωση του NO γίνεται μέσω διαφόρων διεγερτών της NOS III, οι οποίοι επιδρούν επί των ενδοθηλιακών κυττάρων και προκαλούν άνοδο του ενδοκυττάριου ασβεστίου και μέσω αυτού ενεργοποίηση της NOS. Το παραγόμενο NO διαχέεται στο τοίχωμα των αγγείων, επιδρά επί των λείων μυϊκών ινών προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Οι αγγειοδιασταλτικές δράσεις του ενδογενούς NO έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί συντελεστές στη φυσιολογική δραστηριότητα και δομή των αγγείων. Δυσλειτουργία στη ρύθμιση του ενδογενούς NO μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό παράγοντα στην παθογένεση πολλών καρδιαγγειακών διαταραχών. Η ελάττωση του παραγόμενου NO μπορεί να είναι μερικώς σημαντική στην φυσιολογική αποκατάσταση της κυκλοφορίας κατά τη γέννηση και πιθανώς να συμμετέχει στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης στα νεογνένητα. Στην πνευμονική κυκλοφορία η σύνθεση του NO ελαττώνεται στην υποξία και, σαν τέτοιο γεγονός, ρυθμίζει την υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση, δράση η οποία χάνεται σε ασθενείς με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (Adult Respiratory distress syndrome ARDS).

Όγκος εργασιών έδειξε ότι το NO μπορεί να εμφανίζει οξειδωτικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες εξαρτώμενες από τον τύπο και την ποσότητα των υπαρχόντων ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Επιπρόσθετα, μπορεί να ελαττώσει την διαπερατότητα του πνεύμονα. Η θεραπευτική χορήγησή του στο μίγμα των εισπνεόμενων αερίων μπορεί να βελτιώσει την οξυγόνωση σε ορισμένους ασθενείς με πνευμονικό τραύμα, μπορεί όμως και να επιδεινώσει το πνευμονικό βραχυκύκλωμα (shunt) ή την οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος¹⁵.



3.B.3 Υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση

Η φυσιολογική ανταλλαγή των αερίων του αίματος προϋποθέτει πέραν των άλλων και αναλογική σχέση αερισμού/αιμάτωσης για τις περιοχές του πνεύμονα, όπου αυτή λαμβάνει χώρα. Το τμήμα της καρδιακής παροχής που δε συμμετέχει στην ανταλλαγή των αερίων (βρογχική κυκλοφορία, τμήμα στεφανιαίας κυκλοφορίας που χύνεται στην αριστερή κοιλία μέσω των θεβεσιανών φλεβών) προκαλεί πτώση του PaO_2 . Η ολική καρδιακή παροχή (Q_t) μεταφέρει οξυγονωμένο αίμα (CaO_2) και αποτελείται από το τμήμα της κυκλοφορίας του shunt (Q_s) που μεταφέρει αίμα με κορεσμό ίδιο με του μικτού φλεβικού αίματος (CvO_2) και από το τμήμα που διέρχεται τον πνεύμονα ($Q_t - Q_s$) και μεταφέρει μετατριχοειδικό οξυγονωμένο αίμα (CcO_2). Επομένως, $Q_t * CaO_2 = Q_s * CvO_2 + (Q_t - Q_s) * CcO_2$ ή $Q_s/Q_t = CcO_2 - CaO_2 / CcO_2 - CvO_2$ (Εξίσωση του shunt).

Ανάλογα με την κατανομή του αερισμού και της αιμάτωσης διακρίνουμε τρεις διαφορετικές καταστάσεις για συγκεκριμένη περιοχή στον πνεύμονα:

1. Περιοχή με ιδανική σχέση $V/Q = 1$. Οι τιμές των αερίων στην κυψελίδα είναι PO_2 100 mmHg και PCO_2 40 mmHg, λόγω της αφαίρεσης CO_2 από το φλεβικό αίμα και της προσθήκης O_2 .
2. Περιοχή με απουσία αερισμού $V=0$. Οι τιμές των αερίων είναι ίσες με αυτές του μικτού φλεβικού αίματος (περιοχή shunt, PO_2 40 mmHg, PCO_2 45 mmHg)
3. Περιοχή με απουσία αιμάτωσης $Q=0$. Οι τιμές των αερίων είναι PO_2 150 mmHg και $PCO_2=0$, ίσες με αυτές των εισπνεόμενων αερίων, γιατί κανένα αέριο δεν προστίθεται ή αφαιρείται.

Τόσο ο αερισμός όσο και η αιμάτωση αυξάνουν από την κορυφή προς τη βάση του πνεύμονα, όχι όμως με τον ίδιο ρυθμό. Στην κορυφή ο αερισμός υπερτερεί της αιμάτωσης ενώ στη βάση συμβαίνει το αντίθετο σύμφωνα με τις ζώνες του West.

Με τον όρο υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση (Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction- HPV) περιγράφεται η αγγειοσύσπαση που προκαλείται στα πνευμονικά αγγεία ως απάντηση στο υποξικό ερέθισμα και είναι ένα χαρακτηριστικό που τα διαφοροποιεί από τα υπόλοιπα αγγεία του σώματος. Κατά την περίοδο υποξίας προκαλείται αγγειοσύσπαση κυρίως των μικρών αρτηριολίων διαμέτρου 30-200 μm . Ο μηχανισμός πρόκλησης είναι πολύπλοκος και δεν έχει διερευνηθεί πλήρως. Φαίνεται να είναι κυρίως τοπικός από την επίδραση της υποξίας που προκαλείται λόγω του



υποαερισμού κάποιων κυψελίδων με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση των κυψελιδικών τριχοειδών που περιβάλλουν τις αντίστοιχες κυψελίδες. Η υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση επηρεάζεται από το PO_2 των κυψελίδων, του μικτού φλεβικού αίματος (PvO_2) και το αρτηριακό PO_2 των βρογχικών αγγείων, το οποίο μέσω των αγγείων των αγγείων (vasa vasorum) επηρεάζει τον τόνο των μεγαλύτερων πνευμονικών αγγείων. Πιθανολογείται η συμμετοχή των πνευμονικών ενδοθηλιακών κυττάρων τα οποία εκκρίνουν αγγειοδραστικές ουσίες μέσω της παρακρινικής τους δράσης, οι οποίες με τη σειρά τους προκαλούν ευαισθητοποίηση στο ασβέστιο των λείων μυϊκών ινών των πνευμονικών τριχοειδών, μαζί με τις άλλες αγγειοδραστικές ουσίες, NO και ενδοθηλίνη. Ωστόσο παρατηρείται ότι και κατά την συστηματική αρτηριακή υποξαιμία μέσω ερεθισμού περιφερικών χημειούποδοχών της συμπαθητικής οδού, μπορεί να προκληθεί κάποιου μικρού βαθμού πνευμονική αγγειοσύσπαση, ενώ δεν έχει αποδειχθεί η συμμετοχή νευρικών μηχανισμών.

Η τοπική υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση είναι ωφέλιμη ως μέσο μεταφοράς της πνευμονικής αιματικής ροής μακριά από περιοχές στις οποίες η τάση του οξυγόνου είναι χαμηλή. Με τον τρόπο αυτό ελαττώνεται η φλεβική πρόσμιξη στο αρτηριακό αίμα και βελτιώνεται η κατανομή αερισμού - αιμάτωσης. Σε ανθρώπους, η υποξία σε ένα μόνο λοβό των πνευμόνων προκαλεί μία ταχεία εκτροπή του αίματος του αποκλεισμένου λοβού προς άλλες καλά αεριζόμενες περιοχές, τόση ώστε μετά από 5 min η τοπική αιματική ροή να είναι η μισή από ότι στην νορμοξία. Παρά την ωφέλιμη κατά κανόνα δράση του φαινομένου σε περιπτώσεις χρόνιες και διάμεσες, επιδρά στην πνευμονική πίεση και τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και αυτό αποτελεί μειονέκτημα σε πολλές κλινικές καταστάσεις.

Η υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση είναι σίγουρα μία πολυπαρογοντική κατάσταση, όπως αναφέρθηκε και προηγούμενα, και πιθανότατα να προκαλείται από τον συνδυασμό της άμεσης επίδρασης της υποξίας στις λείες μυϊκές ίνες διαμορφούμενη από ενδοθηλιακά εξαρτώμενους παράγοντες

Κυτταρικοί μηχανισμοί οι οποίοι έχουν προταθεί :

1. Η υποξία αναστέλλει την παραγωγή NO από το ενδοθήλιο και έτσι προκαλείται αγγειοσύσπαση. Ωστόσο τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντιφατικά και μάλλον φαίνεται το NO να εμπλέκεται στη ρύθμιση της υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης και να την ανταγωνίζεται διατηρώντας κάποια αιμάτωση σε περιοχές υποξίας.



2. Αναστολή της δράσης της κυκλοξυγενάσης από την υποξία, με αποτέλεσμα την μείωση της επίδρασης αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, όπως η προστακυκλίνη. Επίσης τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντιφατικά.

3. Η υποξία προάγει την παραγωγή της ενδοθηλίνης, ενός αγγειοσυσπαστικού πεπτιδίου, το οποίο έχει μία παρατεταμένη δράση στα αγγεία.

4. Οι λείες μυϊκές ίνες των πνευμονικών αγγείων, σε αντίθεση με των συστηματικών, φέρουν τασεοεξαρτώμενους διαύλους καλίου, οι οποίοι κάτω από συνθήκες υποξίας μεταβάλλουν το διαμεμβρανικό δυναμικό των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών και έτσι επιτρέπουν στους διαύλους ασβεστίου, που εξαρτώνται από τη διαφορά δυναμικού, να ανοίξουν και να προκαλέσουν σύσπαση. Παραμένει αδιευκρίνιστο αν η υποξία δρα άμεσα στους διαύλους ή αν υπάρχει ένας χημειοϋποδοχέας οξυγόνου ο οποίος μεσολαβεί. Ένας τέτοιος πιθανός χημειοϋποδοχέας οξυγόνου θα μπορούσε να είναι η β-υποομάδα των διαύλων καλίου, χρησιμοποιώντας μέρος οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια ή από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ATP¹.



4. Δευτεροπαθής πνευμονική υπέρταση

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (PAH) είναι νόσος των μικρών πνευμονικών αρτηριών, η οποία χαρακτηρίζεται από υπερτροφία των αγγείων και αναδιαμόρφωσή τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία σταδιακή αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και κατά συνέπεια, ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας της καρδιάς και θάνατο¹⁶.

Ιστορικά η κατανόηση της παθογένειας, η κατάταξη και η θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης (PH) ήταν πάντα δύσκολες. Μέχρι περίπου τα μέσα της δεκαετίας του 1980 η ιδιοπαθής (IPAH) ή όπως είναι γνωστή πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση συνοδευόταν από πολύ κακή πρόγνωση. Τις τελευταίες δεκαετίες μετά από εκτεταμένες μελέτες έγινε μία βαθύτερη προσέγγιση στην αιτιολογία, την παθογένεια και την παθοφυσιολογία της νόσου, με αποτέλεσμα να αναπτυχθούν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις με βελτίωση του μέσου χρόνου επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Ωστόσο παραμένει ακόμη μία χρόνια νόσος, η οποία οδηγεί σταδιακά ή και αιφνίδια λόγω επιπλοκών στο θάνατο.

Στα πλαίσια της προσπάθειας αυτής το 2008 θεσπίστηκαν τα αναθεωρημένα κριτήρια για τη διάγνωση και τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης κατά τη διάρκεια του 4ου Συμπόσιου της Πνευμονικής Υπέρτασης στην Dana-Point της Καλιφόρνια. Από τις μέχρι τότε κατατάξεις από το 1973 έως το 2003 οι ασθενείς κατηγοριοποιούνταν σε 5 ομάδες με κριτήρια παθολογικά, παθολογοανατομικά και θεραπευτικά. Παρά τη συγκρίσιμη αύξηση των πιέσεων της πνευμονικής αρτηρίας και των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, ο υποκείμενος μηχανισμός και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν σημαντικές διαφορές. Έτσι στο τελευταίο συνέδριο συμφωνήθηκε η παραμονή στη γενική φιλοσοφία των προηγούμενων κατατάξεων, ενώ ταυτόχρονα προστέθηκαν κάποια ειδικά σημεία και ελήφθησαν υπόψιν κάποιες νέες πληροφορίες.

4.A. Ορισμός και κατάταξη σύμφωνα με τα κριτήρια του 4ου Συμπόσιου της Πνευμονικής Υπέρτασης

Ως πνευμονική υπέρταση ορίζεται η αύξηση της μέσης αρτηριακής πνευμονικής πίεσης (mPAP) ≥ 25 mmHg σε ηρεμία, όπως αυτή μετράται μετά από καθετηριασμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων (Right Heart Catheterization- RHC). Πρόσφατες μελέτες



έχουν δείξει ότι η φυσιολογική τιμή της mPAP σε ηρεμία είναι 14 ± 3 mmHg με ανώτερο όριο περίπου 20 mmHg. Τιμές μεταξύ 21-24 mmHg δεν είναι ξεκάθαρες. Ασθενείς με αυτές τις τιμές χρειάζονται περαιτέρω επιδημιολογική εκτίμηση.

Ο ορισμός της πνευμονικής Υπέρτασης κατά την άσκηση ως $mPAP > 30$ mmHg, όπως μετράται με καθετηριασμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, δεν υποστηρίζεται από δημοσιευμένα στοιχεία και παρατηρείται ότι υγιής πληθυσμός (υγιείς εθελοντές) μπορεί να αναπτύξει πολύ υψηλότερες τιμές. Έτσι αυτή τη στιγμή δεν μπορεί να προταθεί ορισμός για την πνευμονική υπέρταση κατά την άσκηση, όπως αυτή θα μετρηθεί με καθετηριασμό δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων.

Ανάλογα με την αιτιολογία της νόσου οι ασθενείς κατατάσσονται σε 5 κατηγορίες (πίνακας 1).

Σύμφωνα με διάφορους συνδυασμούς τιμών της πίεσης ενσφήνωσης, των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και της καρδιακής παροχής προκύπτουν διαφορετικοί αιμοδυναμικοί ορισμοί της πνευμονικής υπέρτασης (πίνακας 2). Η προτριχοειδική πνευμονική υπέρταση συμπεριλαμβάνει τις ομάδες 1, 3, 4, και 5, ενώ η μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση συμπεριλαμβάνει την ομάδα 2. Ακόμη ανάλογα με την κλινική βαρύτητα οι ασθενείς σταδιοποιούνται σύμφωνα με την κατάταξη κατά NYHA (New York Heart Association), όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 3¹⁷.



Πίνακας 1.

Κλινική κατάταξη της πνευμονικής υπέρτασης (DanaPoint, 2008)

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση
 - 1.1 Ιδιοπαθής
 - 1.2 Κληρονομική
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK1, ενδογλίνη (με ή χωρίς κληρονομική αιμορραγική τελαγγειεκτασία)
 - 1.2.3 Άγνωστη
 - 1.3 Προκαλούμενη από φάρμακα και τοξίνες
 - 1.4 Σχετιζόμενη με (ΑΡΑΗ)
 - 1.4.1 Νοσήματα του συνδετικού ιστού
 - 1.4.2 Λοίμωξη HIV
 - 1.4.3 Πυλαία Υπέρταση
 - 1.4.4 Συγγενείς καρδιοπάθειες
 - 1.4.5 Σχιστοσωμίαση
 - 1.4.6. Χρόνια αιμολυτική αναιμία
 - 1.5 Εμμένουσα πνευμονική υπέρταση των νεογνών
1. Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος και ή πνευμονική τριχοειδική αιμαγγειομάτωση.
2. Πνευμονική Υπέρταση σε έδαφος αριστερής καρδιακής νόσου
 - 2.1 Συστολική δυσλειτουργία
 - 2.2 Διαστολική δυσλειτουργία
 - 2.3 Βαλβιδοπάθειες
3. Πνευμονική Υπέρταση σε έδαφος πνευμονικής νόσου και/ ή υποξία
 - 3.1 Χρόνια αποφρακτική νόσος των πνευμόνων
 - 3.2 Διάμεσες πνευμονοπάθειες
 - 3.3 Άλλα πνευμονικά νοσήματα με περιοριστική ή αποφρακτική παθολογία
 - 3.4 Διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο
 - 3.5 Διαταραχές κυψελιδικού υποαερισμού



- 3.6 Χρόνια έκθεση σε υψηλό υψόμετρο
- 3.7 Αναπτυσσόμενες ανωμαλίες
- 4. Χρόνια θρομβοεμβολική Πνευμονική Υπέρταση
- 5. Πνευμονική υπέρταση με μη ξεκάθαρο και ή πολυπαραγοντικό μηχανισμό
 - 5.1 Αιματολογική διαταραχή: μυελοϋπερπλαστική διαταραχή, σπληνεκτομή
 - 5.2 Συστηματική διαταραχή: σαρκοείδωση, πνευμονική ιστιοκύτωση του Langerhans, λεμφαγγειολειομυώματωση, νευροινωμωμάτωση, αγγείτιδα
 - 5.3 Μεταβολικές διαταραχές : αποθηκευτικές νόσοι του γλυκογόνου, Νόσος του Gaucher, διαταραχές του θυρεοειδούς
 - 5.4 Άλλα: Διηθητικοί όγκοι, μεσεγγυματική ινωμάτωση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση



Πίνακας 2.

Αιμοδυναμικοί ορισμοί της πνευμονικής υπέρτασης

Ορισμός	Χαρακτηριστικά	Κλινική ομάδα
Πνευμονική Υπέρταση	$mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$	Όλες
Προτριχοειδική ΠΥ	$mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$ $PAOP \leq 15 \text{ mmHg}$ CO φυσιολογική ή μειωμένη	1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση 3. ΠΥ οφειλόμενη σε πνευμονική νόσο 4. Χρόνια θρομβοεμβολική ΠΥ 5. ΠΥ οφειλόμενη σε μη ξεκάθαρο ή πολυπαραγοντικό μηχανισμό
Μετατριχοειδική ΠΥ	$mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$ $PAOP > 15 \text{ mmHg}$ CO φυσιολογική ή μειωμένη	2. ΠΥ οφειλόμενη σε αριστερή καρδιακή νόσο
Παθητική	$TPG \leq 12 \text{ mmHg}$	
Αντιδραστική ή δυσανάλογη “ out of proportion ”	$TPG > 12 \text{ mmHg}$	

Πίνακας 3.

Κατάταξη με βάση τη φυσική δραστηριότητα κατά NYHA

Τάξη	Περιγραφή
Τάξη I	Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση χωρίς περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Συνηθισμένη δραστηριότητα δεν προκαλεί δύσπνοια ή καταβολή, πόνο στο στήθος ή προσυγκοπή.
Τάξη II	Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, η οποία προκαλεί μικρό περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί κατά την ηρεμία, αλλά συνηθισμένη φυσική δραστηριότητα προκαλεί αδικαιολόγητη δύσπνοια ή καταβολή, πόνο στο στήθος και προσυγκοπή.
Τάξη III	Πνευμονική υπέρταση που προκαλεί αξιοσημείωτο περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα. Οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί στην ηρεμία, αλλά σε φυσική δραστηριότητα μικρότερη από την συνηθισμένη παρουσιάζουν ασύμμετρη δύσπνοια ή καταβολή, πόνο στο στήθος ή προσυγκοπή.
Τάξη IV	Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση κατά την οποία ο ασθενής είναι ανίκανος για οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα, χωρίς την παρουσία συμπτωμάτων. Δύσπνοια, καταβολή ή και τα δύο μπορεί να παρουσιαστούν ακόμη και κατά την ηρεμία και η δυσανοχή μπορεί να αυξηθεί σε οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα.



4.B. Παθοφυσιολογία της Πνευμονικής υπέρτασης

Σε κάθε κατηγορία πνευμονικής υπέρτασης υπάρχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά και δεν είναι ξεκάθαρο πότε οι διάφοροι αυτοί τύποι μοιράζονται μία κοινή παθογένεια¹⁸. Ωστόσο τρεις φαίνεται να είναι οι παράγοντες που συμμετέχουν στην αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων και χαρακτηρίζουν τη νόσο: η αγγειοσύσπαση, η αναδιαμόρφωση του τοιχώματος των πνευμονικών αγγείων και η θρόμβωση *in situ*¹⁹. Η εκτενής αναφορά σε όλες τις κατηγορίες ξεφεύγει από τον στόχο του παρόντος συγγράμματος και θα αναφερθούμε στα χαρακτηριστικά της πνευμονικής υπέρτασης της Ομάδας 2.

Στην κατηγορία 2 υπάγονται ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε νοσήματα της αριστερής καρδιάς και ειδικότερα σε συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία και σε βαλβιδοπάθεια των βαλβίδων των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων.

Οι μηχανισμοί που προκαλούν αύξηση της PAP είναι πολλαπλοί και συμπεριλαμβάνουν την παθητική προς τα πίσω μεταφορά της αυξημένης πίεσης (μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση). Σε κάποιες περιπτώσεις η διαπνευμονική κλίση πίεσης ($TPG = mPAP - Wedge \leq 12 \text{ mmHg}$) και οι PVR είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια, ενώ σε άλλες περιπτώσεις η αύξηση της PAP είναι αναλογικά μεγαλύτερη από την αύξηση της Wedge (αύξηση της $TPG > 12 \text{ mmHg}$) και μία αύξηση των PVR επίσης παρατηρείται (μετατριχοειδική αντιδραστική ή “out of proportion”, δυσανάλογη πνευμονική υπέρταση). Η αύξηση των PVR οφείλεται σε μία αύξηση του αγγειοκινητικού τόνου των πνευμονικών αρτηριών και/ή των σταθερών δομικών αποφρακτικών αναδιαμορφώσεων των αγγείων αντίστασης της πνευμονικής αρτηρίας. Η πρώτη περίπτωση της αντιδραστικής πνευμονικής υπέρτασης (αγγειοκινητική) μπορεί να αναστραφεί κάτω από οξεία φαρμακολογική δοκιμή, ενώ η δεύτερη που χαρακτηρίζεται από διάμεση υπερτροφία και υπερπλασία του έσω χιτώνα δεν απαντά στην οξεία πρόκληση. Ποιοι παράγοντες οδηγούν σε αντιδραστική πνευμονική υπέρταση και γιατί κάποιοι ασθενείς αναπτύσσουν την οξεία αναστρεφόμενη αγγειοσύσπαση ή την σταθερή αποφρακτική σύσπαση ή και τα δύο δεν είναι καλά κατανοητό. Οι αγγειοσυσπαστικοί μηχανισμοί μπορεί να ξεκινούν από υποδοχείς σύσπασης που εδράζουν στον αριστερό κόλπο και στις πνευμονικές φλέβες και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των πνευμονικών αρτηριών, η οποία μπορεί να προκαλεί αγγειοσύσπαση και υπερπλασία των κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων²⁰. Πιστεύεται ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν ένα επιτρεπτικό γονότυπο (permissive) ώστε όταν εκτίθενται



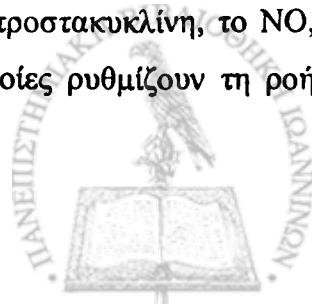
σε μεγάλες πνευμονικές φλεβικές αντιστάσεις να αναπτύσσουν αντιδραστική πνευμονική υπέρταση με περισσότερο σοβαρές αρτηριακές μεταβολές, όπως την δημιουργία έσω νεοχιτώνα, περισσότερο από ότι άλλες υποομάδες²¹.

Πιο συγκεκριμένα, τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά αυτής της κατηγορίας ασθενών συμπεριλαμβάνουν μία ανώμαλη λέπτυνση και επιμήκυνση των φλεβών και δημιουργία έσω νεοχιτώνα. Η δημιουργία έσω νεοχιτώνα μπορεί να είναι αρκετά εκτεταμένη. Επίσης παρατηρείται διάταση των πνευμονικών τριχοειδών, διάμεσο οίδημα, κυψελιδική αιμορραγία και αύξηση του μεγέθους των λεμφαγγείων και των λεμφαδένων^{22,23}. Δευτεροπαθώς παρατηρείται υπερτροφία του μέσου χιτώνα και με την πάροδο του χρόνου λέπτυνση του έσω νεοχιτώνα στην αρτηριακή πλευρά της πνευμονικής κυκλοφορίας. Υπάρχει υψηλό ενδεχόμενο να αναστραφούν αυτές οι βλάβες με την βελτίωση της αιτίας της φλεβικής υπέρτασης. Η διαφορά στην αντίδραση της πνευμονικής αρτηριακής κυκλοφορίας στην αύξηση της φλεβικής πίεσης υποδεικνύει, όπως έχει ήδη λεχθεί, την συμβολή γενετικών παραγόντων στην αναστρεψιμότητα ή μη της νόσου. Έχει δειχθεί πειραματικά ότι σε ασθενείς με αντοχή στην ινσουλίνη, συχνά συνυπάρχει διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και αυτή δεν σχετίζεται με την ανάπτυξη ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης²⁴. Επίσης είναι γνωστό ότι, όταν η φλεβική πνευμονική υπέρταση δεν είναι αποτέλεσμα διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή απόφραξης στο επίπεδο της μιτροειδούς βαλβίδας, όπως π.χ. φλεβοαποφρακτική νόσος, η γενετική αιτιολογία μπορεί να είναι παρόμοια με αυτή της ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης²⁵.

Με βάση τα προαναφερθέντα, οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο μπορούν να διακριθούν σε χυμικές και αιμοδυναμικές και ως συνέπεια αυτών παρατηρούνται και διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων.

4.B.1. Χυμικές μεταβολές

Οι χυμικές μεταβολές σχετίζονται κυρίως με τη λειτουργία του ενδοθηλίου. Έχει ήδη αναφερθεί ότι το ενδοθήλιο των τριχοειδών αγγείων κάτω από φυσιολογικές συνθήκες διατηρεί τα αγγεία σε κατάσταση αγγειοδιαστολής, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει τη θρόμβωση και την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επεξεργάζονται μία σειρά από διάφορους παράγοντες όπως την προστακυκλίνη, το NO, την ενδοθηλίνη, τη θρομβομοντουλίνη, τη θεική ηπαρίνη, οι οποίες ρυθμίζουν τη ροή



αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία και τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις²⁶⁻²⁸. Κοινό χαρακτηριστικό των διαφορετικών τύπων της πνευμονικής υπέρτασης αποτελεί μία διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ του πηκτικού και ινωδολυτικού συστήματος και μεταξύ της υπερπλασίας των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων και των κυττάρων του έσω χιτώνα. Το ενδοθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών ασθενών με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση χαρακτηρίζεται από διεργασίες αγγειοσύσπασης, μιτώσεων και παρουσία προθρομβωτικών και προφλεγμονωδών μεσολαβητών (όπως η θρομβοξάνη, η ενδοθηλίνη, η 5-λιποξυγενάση και ο αναστολέας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου). Ακόμη, παρατηρείται μία μικρότερη επίδραση από τους αντισταθμιστικούς παράγοντες, όπως είναι το NO και η προστακυκλίνη²⁹⁻³³. Επομένως μία χρόνια διαταραχή των αγγειοδιασταλτικών μεσολαβητών και μια παρατεταμένη υπερέκφραση των αγγειοσυσπαστικών μεσολαβητών μπορεί να οδηγήσει όχι μόνο σε αύξηση του αγγειακού τόνου αλλά και σε προαγωγή της αναδιαμόρφωσης των αγγείων³⁴⁻³⁷.

Η προστακυκλίνη και η θρομβοξάνη A2 είναι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος των αγγειακών κυττάρων. Η προστακυκλίνη, ένας ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και έχει αντιυπερπλαστικές ιδιότητες. Αντίθετα η θρομβοξάνη A2 είναι ένας ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας και αγωνιστής των αιμοπεταλίων³⁸. Στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, η ισορροπία μεταξύ αυτών των δύο παραγόντων είναι διαταραγμένη υπέρ της θρομβοξάνης A2. Στα ούρα ασθενών με πνευμονική υπέρταση, τα επίπεδα του μεταβολίτη της προστακυκλίνης, 6-κετο- προστακυκλίνη F2α, είναι μειωμένα, ενώ τα επίπεδα του μεταβολίτη της θρομβοξάνης A2, θρομβοξάνη B2, είναι αυξημένα. Επιπλέον, η παραγωγή της συνθάσης της προστακυκλίνης είναι μειωμένη στις μικρού και μέσου μεγέθους πνευμονικές αρτηρίες ασθενών με πνευμονική υπέρταση και κυρίως σε αυτούς με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση³⁹.

Η ενδοθηλίνη-1, ένας ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας, διεγείρει την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών των πνευμονικών αγγείων. Τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 στο πλάσμα των ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι αυξημένα^{40,41} και είναι αντιστρόφως ανάλογα με το μέγεθος της πνευμονικής ροής αίματος και της καρδιακής παροχής, υποδηλώνοντας ότι αυτές οι αιμοδυναμικές μεταβολές επηρεάζονται άμεσα από αυτό τον παράγοντα¹⁶.



Οι Cella και συν. υποστήριξαν την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, διότι βρήκαν πτώση του ενδογενούς NO, μείωση των επιπέδων της sL-σελεκτίνης και της θρομβομοντουλίνης και αύξηση των επιπέδων της sE-σελεκτίνης⁴².

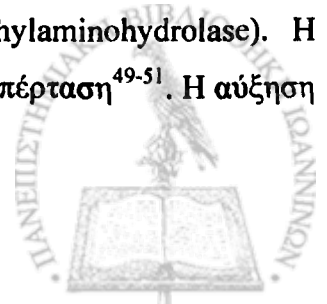
Η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του ενδογενούς NO έχει από καιρό διατυπωθεί ότι εμπλέκεται στην παθογένεια της πνευμονικής υπέρτασης. Επιπλέον, η πρόταση ότι η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO οφείλεται σε μείωση της έκφρασης της ενδοθηλιακής NO συνθάσης (eNOS) είχε αντιφατικά αποτελέσματα σε διάφορες μελέτες^{35,39,43}.

Σε ποντίκια, στα οποία προκλήθηκε πνευμονική υπέρταση με υποξία, η δραστηριότητα της NOS αναστάλθηκε από ανώμαλη σύζευξή της με την καβεολίνη, η οποία είναι γνωστό ότι μειώνει την δραστηριότητα της NOS⁴⁴.

Ένας διαφορετικός μηχανισμός για την ελάττωση της δραστηριότητας της NOS προτάθηκε σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση σε έδαφος Sickle cell disease. Αυτοί οι ασθενείς είχαν αυξημένη ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στο πλάσμα η οποία απομακρύνει το μονοξείδιο του αζώτου και επίσης είχαν αυξημένα επίπεδα αργινάσης. Η αργινάση μετατρέπει την αργινίνη σε ορνιθίνη και ουρία, περιορίζοντας την διαθεσιμότητά της για παραγωγή NO. Επομένως στους ασθενείς αυτούς η αυξημένη δραστηριότητα της αργινάσης μπορεί να μειώσει την μετατροπή μέσω της NOS της αργινίνης σε NO. Εάν αυτό συμβαίνει, τότε η χορήγηση αργινίνης θα μπορούσε να αντιστρέψει αυτή την ανωμαλία. Πράγματι, η από του στόματος χορηγούμενη αργινίνη προκάλεσε μία μείωση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης κατά 15mmHg σε αυτούς τους ασθενείς⁴⁵⁻⁴⁷.

Επίσης οι Demoncheaux και συν. έδειξαν πρόσφατα ότι το ολοσωματικό μονοξείδιο του αζώτου μετά από έγχυση αργινίνης ήταν χαμηλό, κάτι που υποδεικνύει είτε την ελαττωμένη παραγωγή του, είτε την αυξημένη αποδόμηση, είτε και τα δύο. Στην ίδια κατεύθυνση σε νεογνήτα με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση, βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα αργινίνης, τα οποία σχετίζονταν με μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα NO. Η έγχυση L-αργινίνης μείωσε τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και βελτίωσε την οξυγόνωση σε βρέφη με αυτή την παθογένεια^{47,48}.

Μία άλλη εξήγηση για την μειωμένη βιοσύνθεση του NO, παρά την φυσιολογική δραστηριότητα της NOS, θα μπορούσε να αποδοθεί στην αύξηση της ADMA (asymmetric dimethylarginine) του ενδογενούς αναστολέα της NOS. Η ADMA μεταβολίζεται από το ένζυμο DDAH (dimethylarginine dimethylaminohydrolase). Η έκφραση του ισοενζύμου της DDAH μειώνεται στην πνευμονική υπέρταση⁴⁹⁻⁵¹. Η αύξηση

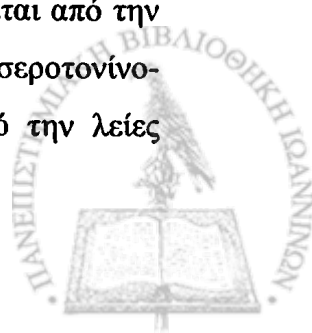


των επιπέδων της ADMA δεν προκαλεί μόνο αναστολή της NOS αλλά μπορεί επίσης να αποσυνθέσει το ένζυμο, προκαλώντας παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου, που με τη σειρά του προκαλεί οξειδωτικό stress και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου^{52,53}.

Οι Kinsella και οι συν. υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO θα μπορούσε εν μέρει να οφείλεται σε οξειδωτικό stress, το οποίο προκαλεί μείωση και απενεργοποίηση του μονοξειδίου του αζώτου από ρίζες οξυγόνου, χορήγησαν αντιοξειδωτικά ένζυμα σε πειραματόζωο με αναπνευστική βλάβη και βελτίωσαν την οξυγόνωση και πρόλαβαν την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης^{54,55}.

Σχετικά με διαταραχές στο επίπεδο του 2ου αγγελιοφόρου του cGMP έχουν αναπτυχθεί σκέψεις για την καταστολή της διαλυτής γουανυλική κυκλάσης, κυρίως από οξειδωτικά ένζυμα που ενεργοποιούνται κατά το οξειδωτικό stress, και κατά συνέπεια της ανικανότητας δράσης του εξωγενώς χορηγούμενου NO και των αναστολέων της PDE5 (όπως η σιλδεναφίλη). Σε αυτή την κατεύθυνση ετοιμάζονται καινούργιες φαρμακευτικές δοκιμές, όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία⁵⁶⁻⁶⁰.

Στην πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση ο ρόλος της σεροτονίνης (5-hydroxytryptamine, 5-HT) αποτελεί ένα αίνιγμα. Η σεροτονίνη προάγει την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών, την πνευμονική αγγειοσύσπαση και την τοπική μικροθρόμβωση. Ένας προτεινόμενος παθογενετικός μηχανισμός υποστηρίζει ότι η μεταβολή της δραστηριότητας της σεροτονίνης οδηγεί σε αύξηση της διαθεσιμότητας της ελεύθερης μορφής της στην περιοχή των πνευμονικών αγγείων. Η μεγαλύτερη πηγή αποθηκευμένης σεροτονίνης είναι τα πυκνά κοκκία των αιμοπεταλίων. Υπάρχουν στοιχεία ότι η μεταβολή της συσσώρευσης σεροτονίνης ή και η αύξηση της κατανάλωσης αιμοπεταλίων από τους πνεύμονες μπορεί να αποτελεί το ερέθισμα για την ανάπτυξη της πνευμονικής υπέρτασης. Η μείωση της συγκέντρωσης της σεροτονίνης στα αιμοπετάλια μαζί με μία αύξηση της ελεύθερης μορφής της έχει περιγραφεί σε αρκετές διαταραχές, οι οποίες σχετίζονται με την πνευμονική υπέρταση, όπως η πρόσληψη ανορεξιογόνων, η πυλαία υπέρταση, το φαινόμενο Raynaud, αγγειακές νόσοι του κολλαγόνου. Στις πνευμονικές αρτηρίες των ανθρώπων η σεροτονίνη δρα κυρίως μέσω των υποδοχέων 5-HT_{1B} και όχι μέσω των 5-HT_{2A}. Η πνευμονική αγγειοσύσπαση επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της ενεργοποίησης των 5-HT_{1B} και η υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών μέσω των 5-HT_{2A}. Σε μία μελέτη των Launay και συν.⁶¹ φάνηκε ότι η πνευμονική υπέρταση σε ποντίκια, που επάγεται από την υποξία, σχετίστηκε με αύξηση της έκφρασης των 5-HT_{2B}, προκαλώντας μία σεροτονίνο-εξαρτώμενη αγγειακή αναδιαμόρφωση. Η σεροτονίνη προσλαμβάνεται από την λείες



μυϊκές ίνες μέσω ενός μεταφορέα της σεροτονίνης. Η εμπλοκή του μεταφορέα της σεροτονίνης στην πνευμονική υπέρταση και στην αναδιαμόρφωση στηρίζεται σε αρκετές πειραματικές παρατηρήσεις. Υποστηρίζεται ότι παίζει σπουδαίο ρόλο στην υποξία που προκαλείται από την αγγειακή αναδιαμόρφωση λόγω της διαμεσολάβησής του στη μιτογόννο δράση της σεροτονίνης.

Η αδρενομοντουλίνη (adrenomedulin), η οποία συντίθεται από διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς στους φυσιολογικούς πνεύμονες, διαστέλλει τα πνευμονικά αγγεία και αυξάνει την πνευμονική αιματική ροή. Υψηλά επίπεδα αγγελιοφόρου RNA (mRNA) για την αδρενομοντουλίνη και τον υποδοχέα της στους πνεύμονες, υποδηλώνουν τον ομοιοστατικό ρόλο αυτού του πεπτιδίου στην πνευμονική κυκλοφορία. Τα επίπεδα της αδρενομοντουλίνης στο πλάσμα είναι αυξημένα και σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με υποξία^{62,63}. Η αύξηση αυτή συσχετίζεται με την αύξηση της μέσης πίεσης του δεξιού κόλπου, των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης⁶⁴. Ωστόσο η αύξηση αυτή μπορεί να αποτελεί ένα δείκτη της πνευμονικής υπέρτασης, παρά έναν αιτιολογικό παράγοντα.

Το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (vasoactive intestine peptide, VIP) ένας ισχυρός συστηματικός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, μειώνει την πνευμονική αρτηριακή πίεση και τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις σε κουνέλια με πνευμονική υπέρταση προκαλούμενη από μονοκροταλίνη⁶⁵ και σε υγιείς ανθρώπους⁶⁶. Επίσης αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι τα επίπεδα του αγγειοδραστικού εντερικού πεπτιδίου ήταν μειωμένα στον ορό και στους πνεύμονες ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και ότι η θεραπεία με εισπνεόμενο αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο βελτίωσε την κλινική κατάσταση και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους αυτών των ασθενών⁶⁷.

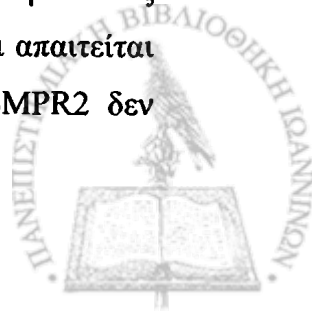
Στην οξεία και χρόνια υποξία, η παραγωγή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor-VEGF) αυξάνει μέσω των υποδοχέων του στους πνεύμονες, VEGF-υποδοχέα-1 και VEGF-υποδοχέα-2. Στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, η διαταραχή στην αγγειογενετική απάντηση φαίνεται να είναι ο υποκείμενος μηχανισμός σχηματισμού των πλεξοειδών περιοχών (plexiform) και της κλωνικής ανάπτυξης των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσα σε αυτές τις περιοχές⁶⁸.



Η υποξία επάγει την αγγειοδιαστολή στα συστηματικά αγγεία και την αγγειοσύσπαση στα αγγεία της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η οξεία επίδραση της υποξίας ρυθμίζεται από δύο ενδοθηλιακούς παράγοντες, την ενδοθηλίνη και την σεροτονίνη και εν μέρει από τις αλλαγές που προκαλεί στην δραστηριότητα των διαύλων των ιόντων στα λεία μυϊκά κύτταρα των πνευμονικών αγγείων⁶⁹. Η οξεία υποξία αναστέλλει τη δράση των τασεο-εξαρτώμενων διαύλων καλίου, προκαλώντας εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, αύξηση της συγκέντρωσης του κυτταροπλασματικού ασβεστίου και αγγειοσύσπαση⁷⁰. Η οξεία υποξία προκαλεί αναστρέψιμες αλλαγές στον αγγειακό τόνο, ενώ η χρόνια προκαλεί δομική αναδιαμόρφωση με υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων και με αύξηση της έκτοπης μεσεγχυματικής ουσίας των αγγείων. Παρά του ότι η υποξία δεν είναι βασικής σημασίας στην αρχική ανάπτυξη της πνευμονικής υπέρτασης, μπορεί να συμβάλλει στην αναδιαμόρφωση της πνευμονικής αγγείωσης κατά την πρόοδο της νόσου.

Επίσης στην παθοφυσιολογία της πνευμονικής υπέρτασης πιθανολογείται η εμπλοκή των διαύλων καλίου. Έχει προταθεί ότι στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (PAH) συμπεριλαμβάνονται διαταραχές του δείκτη απόπτωσης/υπερπλασίας. Σε αυτές τις διαταραχές είναι πιθανό ότι οφείλεται η μείωση του αριθμού ή της λειτουργικότητας των διαύλων καλίου στις μεμβράνες των λείων μυϊκών ινών των πνευμονικών αγγείων και της de novo έκφρασης της αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης survivin. Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν αυτή η διαταραχή των διαύλων καλίου είναι η απαρχή ή ο συντηρητής της αύξησης της πίεσης στην πνευμονική κυκλοφορία.

Μία άλλη παθογενετική οδός η οποία έχει προταθεί και διερευνάται κυρίως σε ασθενείς με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση είναι η μετάλλαξη του υποδοχέα-2 της οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης (Bone morphogenetic protein receptor-2, BMPR2), μιας πρωτεΐνης μέλους της οικογένειας των πρωτεϊνών του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα (transforming growth factor- β , TGF- β). Η μετάλλαξη αυτή έχει παρατηρηθεί και σε σποραδικές περιπτώσεις. Η μετάλλαξη του BMPR2 έχει συνδεθεί με την υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, αλλά δεν είναι κατανοητός όλος ο καταρράκτης των αντιδράσεων που οδηγεί στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Η διάρρηξη της διέγερσης (signaling) από την οστική μορφογενετική πρωτεΐνη (Bone morphogenetic protein-BMP) των BMPR2, οδηγεί σε ενεργοποίηση άλλων υποδοχέων της οικογένειας των TGF- β , οι οποίοι μπορεί να είναι υπεύθυνοι για την επαγωγή υπερπλασίας των λείων μυϊκών ινών των πνευμονικών αγγείων⁷¹. Έχει προταθεί επίσης ότι απαιτείται ένα δεύτερο ερέθισμα επειδή κάποια άτομα που έχουν μετάλλαξη των BMPR2 δεν



παρουσιάζουν πνευμονική υπέρταση. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση^{72,73}. Επιπλέον έχει γίνει η σκέψη, χωρίς να αποδειχθεί, για την πιθανή ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι των BMPR2 και άλλων πρωτεϊνών που θα μπορούσαν να έχουν υποστεί μετάλλαξη και να σχετίζονται με υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών, όπως η ALK 1 (activin – like Kinase-1), σε ασθενείς με νόσο του κολλαγόνου και πνευμονική υπέρταση⁷⁴.

Στον ίδιο δρόμο των γονιδιακών μεταλλάξεων αναφέρονται και άλλες μελέτες, οι οποίες έχουν δημοσιευτεί ή είναι ανέκδοτες, των οποίων όμως τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά⁷⁵⁻⁷⁷.

4.B.2 Αιμοδυναμικές μεταβολές

Οι αιμοδυναμικές διαταραχές που παρατηρούνται σε ασθενείς με πνευμονική φλεβική υπέρταση είναι ένα σύνολο που προκύπτει αρχικά από την πρωτοπαθή αιτία που εδράζεται στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες και των αιμοδυναμικών διαταραχών που είναι συνέπεια της. Οι διαταραχές αυτές μπορούν να διαχωριστούν σε προς τα πρόσω και προς τα οπίσω σε σχέση με το επίπεδο διαταραχής αλλά και σε σχέση με την αλληλεπίδραση των κοιλιών μεταξύ τους. Στις προς τα πρόσω διαταραχές ανήκουν η μείωση της καρδιακής παροχής και συνεπώς και του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας και στις οπίσω η επιστροφή ή στάση του αίματος στο πνευμονικό φλεβικό δίκτυο μαζί με την διαταραχή των διαστάσεων και της συσταλτότητας των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων, η οποία αυξάνει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και το μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας.

Παρότι η βαλβιδοπάθεια της μιτροειδούς αποτελεί το πιο συχνό αίτιο στις προηγούμενες δεκαετίες, η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι η πιο συχνή αιτία της πνευμονικής υπέρτασης τα τελευταία χρόνια. Συμπεραίνεται ότι ο μηχανισμός και στις δύο είναι ο ίδιος. Ειδικότερα, μία χρόνια αύξηση στην διαστολική πίεση πλήρωσης της αριστερής καρδιάς προκαλεί επιστροφή της πίεσης στις πνευμονικές φλέβες, η οποία αποτελεί το ερέθισμα της αγγειοσύσπασης στις περιοχές των πνευμονικών αρτηριών.

Δύο αιμοδυναμικές εικόνες έχουν περιγραφεί ως συνήθεις σε αυτούς τους ασθενείς. Κάποιοι ασθενείς έχουν μία αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης με τη μικρότερη μόνο αύξηση στην διαπνευμονική κλίση πίεσης (mPAP- Wedge) ως αντίδραση



στην παθητική αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης, η οποία είναι απαραίτητη, ώστε να προσπεράσει την αύξηση των κατωφερέστερων (παρακάτω) αντιστάσεων. Πράγματι, η προστατευτική δράση της δεξιάς κοιλίας πρέπει να παράγει υψηλές συστολικές πιέσεις ώστε να διασφαλίσει επαρκή ροή αίματος προς τα εμπρός σε αυτούς τους ασθενείς και έτσι να αναπτυχθούν διάφοροι βαθμοί πνευμονικής υπέρτασης, οι οποίοι είναι επιθυμητοί. Με την πάροδο του χρόνου μπορεί να αυξηθούν οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις ως προστατευτικός μηχανισμός στην εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος. Έτσι, ένα υποσύνολο αυτών των ασθενών έχει αντιδραστική πνευμονική αγγειοσύσπαση, προκαλώντας μία αξιοσημείωτη αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης πέρα από αυτή που είναι απαραίτητη, για να υποστηρίξει την καρδιακή παροχή. Αυτοί οι ασθενείς συχνά διακρίνονται από μία αξιοσημείωτη αύξηση της διαστολικής πνευμονικής αρτηριακής πίεσης. Αυτό μελετήθηκε εκτενώς σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας και είναι λιγότερο χαρακτηριστικό σε ασθενείς με διαστολική διαταραχή της αριστεράς κοιλίας. Πιστεύεται ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν ένα επιτρέποντα (permissive) γονότυπο, ο οποίος, όταν εκτεθεί σε υψηλές πνευμονικές φλεβικές αντιστάσεις, αναπτύσσει αντιδραστική πνευμονική υπέρταση με πιο σοβαρές αρτηριακές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένης της δημιουργίας έσω νεοχιτώνα από ότι άλλες υποομάδες^{6,20}.

Μία φυσιολογική τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας (left ventricular end diastolic pressure- LVEDP) μπορεί να είναι παρούσα κατά την ηρεμία σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας. Όταν αυτό απαντάται κατά την ομαδοποίηση των ασθενών με αντιδραστική πνευμονική υπέρταση, είναι πολύ δύσκολο να γνωρίζουμε πότε αυτοί οι ασθενείς πάσχουν από ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση ή πνευμονική φλεβική υπέρταση. Η χρήση αγγειοδιαστολέων ή ινοτρόπων κατά την διάρκεια του διαγνωστικού καρδιακού καθετηριασμού, ώστε να προκληθεί αύξηση της καρδιακής παροχής, θα μπορούσε να βοηθήσει. Αν μία σημαντική αύξηση στην καρδιακή παροχή δεν συνοδεύεται από μία αύξηση της πίεσης ενσφήνωσης των τριχοειδών, οι ασθενείς πιθανότερα πάσχουν από πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση. Από την άλλη πλευρά, αν η αύξηση της καρδιακής παροχής συνοδεύεται από αύξηση της πνευμονικής τριχοειδικής πίεσης ενσφήνωσης, οι ασθενείς πιθανώς πάσχουν από πνευμονική φλεβική υπέρταση. Αυτή η δοκιμασία όμως δεν είναι καλά τεκμηριωμένη. Είναι ενδιαφέρον ότι σε πειραματικές μελέτες φάνηκε ότι αύξηση της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης μπορεί στην πραγματικότητα να προηγείται από μία αύξηση στην πνευμονική φλεβική



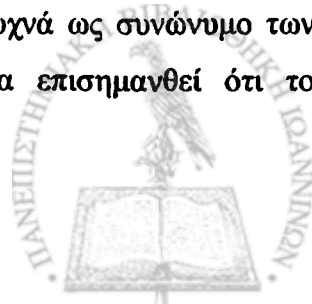
πίεση. Έτσι, μπορεί να μην υπάρχει οριστικός τρόπος για την αιμοδυναμική ταυτοποίηση της φλεβικής αρτηριακής υπέρτασης σε κάποιους ασθενείς⁷⁸⁻⁸¹.

Αποτέλεσμα της στάσης στην πνευμονική κυκλοφορία και της αύξησης των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων είναι η αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας, η οποία μέχρι κάποιο σημείο μπορεί να ανταποκριθεί σε αυτές τις μεταβολές με υπερτροφία και υπερπλασία των μυοκαρδιακών ινών της, αντιρροπώντας έτσι την υπάρχουσα κατάσταση. Η δυνατότητα αντιρρόπησης ωστόσο έχει συγκεκριμένα όρια και η περαιτέρω επιβάρυνση οδηγεί σταδιακά σε ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας με όλα τα συνοδά ευρήματα της στάσης του αίματος στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες και στο περιφερικό φλεβικό δίκτυο. Σταδιακά παρατηρείται διάταση της δεξιάς κοιλίας και του δεξιού κόλπου και αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης (Central Venous Pressure-CVP), στάση του αίματος στο ήπαρ με συνέπεια καρδιακή κίρρωση ήπατος, ασκίτη και οιδήματα κάτω άκρων. Επιπλέον η υπερτροφία και η διάταση της δεξιάς κοιλίας αυξάνει το τοιχωματικό stress και τις απαιτήσεις της σε οξυγόνο, επιβαρύνοντας κατ' αυτό τον τρόπο περαιτέρω την λειτουργικότητά της⁸². Σε μεγάλη αύξηση των πιέσεων των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων μπορεί να διανοιχθεί το ωοειδές τρήμα (patent foramen ovale-PFO), το οποίο υπολογίζεται ότι υπάρχει στο 30% των ενηλίκων, ή κάποια μεσοκοιλιακή επικοινωνία με αποτέλεσμα την δεξιοαριστερή διαφυγή αίματος, η οποία μπορεί να ανακουφίσει τη δεξιά κοιλία από ένα μέρος του μεταφορτίου της με το τίμημα της υποξυγοναιμίας. Η επίδραση της διαφυγής του αίματος στις αριστερές κοιλότητες εξαρτάται από την αρχική παθολογία της αριστεράς κοιλίας και από το επίπεδο στο οποίο θα αναπτυχθεί η διαφυγή.

Πιο συγκεκριμένα η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας επηρεάζεται τόσο από ενδογενείς παράγοντες (όπως είναι η ενδογενής κατάσταση συσταλτικότητας του μυοκαρδίου της), όσο και από εξωγενείς παράγοντες. Οι εξωγενείς παράγοντες είναι το προφορτίο, το μεταφορτίο, η περιοριστική δράση την οποία ασκεί το περικάρδιο, η ενδοπερικαρδιακή πίεση, η πίεση άρδευσης της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και η κατάσταση συσταλτικότητας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

Η δύναμη με την οποία συσπάται η δεξιά κοιλία σχετίζεται άμεσα με το μήκος των ινών του μυοκαρδίου της στο τέλος της διαστολής, δηλαδή με το προφορτίο της.

Ο όρος μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας χρησιμοποιείται συχνά ως συνώνυμο των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Είναι όμως χρήσιμο να επισημανθεί ότι το



μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας είναι μία σύνθετη οντότητα, την οποία απαρτίζουν η συστολική τάση του τοιχώματος και η χαρακτηριστική αντίσταση στη ροή κατά την έναρξη της εξώθησης του αίματος από τη δεξιά κοιλία. Οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις αποτελούν ουσιαστικά ένα άθροισμα των εν σειρά ευρισκόμενων αντιστάσεων των εξωκυψελιδικών και κυψελιδικών αγγείων. Η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας είναι εξαιρετικά ευαίσθητη σε μεταβολές του μεταφορτίου της, λόγω των λεπτών τοιχωμάτων της, και αντισταθμίζει πτωχά τέτοιες μεταβολές. Κλινικά η κατάσταση αυτή εκδηλώνεται με προοδευτική ελάττωση της εξωθητικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Η πνευμονική υπέρταση, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, αποτελεί την κλασσική κλινική κατάσταση η οποία οδηγεί σε τέτοιες μεταβολές.

Οι κοιλίες αλληλοεξαρτώνται μεταξύ τους λόγω της στενής ανατομικής τους σχέσης, καθώς αυτές περιβάλλονται από κοινές μυοκαρδιακές ίνες και έχουν κοινό το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και τον περικαρδιακό σάκο. Ως αλληλεξάρτηση των κοιλιών (ventricular interdependence) ορίζεται το σύνολο των επιδράσεων της μίας κοιλίας στη λειτουργικότητα της άλλης, που αναπτύσσονται μέσω του μυοκαρδίου και του περικαρδίου, ανεξάρτητα από άλλες νευρικές, ορμονικές ή κυκλοφορικές επιδράσεις. Η εκδήλωση της αλληλεξάρτησης αυτής των κοιλιών είναι άμεση, σε αντίθεση με τις καρδιαγγειακές μεταβολές, η εγκατάσταση των οποίων απαιτεί αρκετές καρδιακές συστολές⁸³.

Η διαστολική αλληλεξάρτηση των κοιλιών υφίσταται ανά πάσα χρονική στιγμή, σε κάθε καρδιακό κύκλο, καθώς μέρος της αναπτυσσόμενης διαστολικής πίεσης κάθε κοιλίας προκαλείται από την άλλη κοιλία. Αν λοιπόν η διαστολική πίεση στην αριστερή κοιλία είναι 12mmHg, ένα μέρος της πίεσης αυτής οφείλεται στον όγκο της αριστερής κοιλίας και στα χαρακτηριστικά του τοιχώματος της. Επιπλέον, ένα μέρος της πίεσης αυτής οφείλεται στον όγκο της δεξιάς κοιλίας και στην περιοριστική δράση που ασκεί το περικάρδιο. Έχει παρατηρηθεί ότι η διαστολική αλληλεπίδραση των κοιλιών παρατηρείται ακόμη και με ανοιχτό περικάρδιο, ενώ είναι πιο έντονη, όταν το περικάρδιο είναι κλειστό.

Σε καταστάσεις όπου συμβαίνει απότομη αύξηση του όγκου των κοιλιών το φαινόμενο αυτό επιτείνεται, όπως για παράδειγμα σε μεταβολές της θέσης του σώματος και κατά την αυτόματη αναπνοή.

Ένα μεγάλο ποσοστό της πίεσης που αναπτύσσεται στη δεξιά κοιλία αλλά και του όγκου αίματος που εξωθείται από αυτήν εξαρτάται από τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Από τις μελέτες που ασχολήθηκαν με το θέμα αυτό προκύπτει ότι η συστολική



αλληλεξάρτηση είναι άμεση. Η ταχεία αφαίρεση ή έγχυση υγρού στην κοιλότητα της αριστερής κοιλίας προκαλεί άμεσες μεταβολές στην πίεση που αναπτύσσεται αλλά και στον όγκο που εξωθείται από τη δεξιά κοιλία^{84,85}.

Λόγω της ανατομικής του θέσης, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα έχει θεωρηθεί ως καθοριστικός παράγοντας για την αλληλεξάρτηση των κοιλιών. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει επηρεασμό του φυσιολογικού τελοσυστολικού σχήματος και της θέσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε περιπτώσεις κατά τις οποίες επηρεάζονται οι συνθήκες συστολικής φόρτισης της δεξιάς κοιλίας. Για παράδειγμα, η ανάπτυξη υπέρτασης στην κοιλότητα της δεξιάς κοιλίας προκαλεί μία προοδευτική μετατόπιση της θέσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά κατά τη διάρκεια της συστολής. Σημειώνεται επίσης ότι το σχήμα και η θέση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στο τέλος της συστολής εξαρτώνται άμεσα από την κλίση πίεσης εκατέρωθεν αυτού. Αυτή η άποψη υποστηρίζεται και από το γεγονός της αυστηρά γραμμικής συσχέτισης που υπάρχει ανάμεσα στην κλίση πίεσης εκατέρωθεν του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και στην απόσταση του από το έξω τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας κατά το τέλος της συστολής. Επίσης η φόρτιση με όγκο της δεξιάς κοιλίας μετατοπίζει το μεσοκοιλιακό διάφραγμα προς τα αριστερά κατά το τέλος της διαστολής, προκαλώντας παθητική διάταση των μυοκαρδιακών ινών του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Αυτό έχει ως συνέπεια την αυξημένη ενεργό συστολική βράχυνση των μυοκαρδιακών ινών. Ο επηρεασμός αυτός της συσταλτικότητας μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή της διαμόρφωσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος κατά το τέλος της συστολής, άσχετα με την κλίση πίεσης εκατέρωθεν αυτού⁸⁶.

Ακόμη, οι μεταβολές της διαμόρφωσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος που συνοδεύουν τις μεταβολές του όγκου της δεξιάς κοιλίας μπορεί να επηρεάσουν τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Λόγω της εξάρτησης αυτής από το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και της μετατόπισής του προς την αριστερή κοιλία, όταν αυξηθεί το μεταφορτίο της, περιορίζεται η διαστολική ικανότητα της αριστεράς κοιλίας και η πλήρωσή της γίνεται κατά το τέλος της διαστολής⁸⁷.

Από την άλλη πλευρά η διαστολική ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή βαλβιδοπάθεια των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων συχνά οδηγεί σε ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας με μείωση της καρδιακής παροχής. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη άρδευση της ίδιας της καρδιάς μέσω της στεφανιαίας



κυκλοφορίας και συνεπώς την περαιτέρω επιδείνωση της λειτουργικότητας αμφοτέρων των κοιλιών, αλλά και την πτωχή άρδευση των περιφερικών οργάνων και την ελάττωση του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας⁸⁸. Ακόμη, επειδή η δεξιά κοιλία αρδεύεται και κατά τη συστολική και κατά την διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου, στην πνευμονική υπέρταση μία αύξηση του τοιχωματικού stress της δεξιάς κοιλίας προκαλεί δραματική πτώση της στεφανιαίας άρδευσης κατά τη διάρκεια της συστολής, αν η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας είναι ίση ή μεγαλύτερη από τη συστηματική αρτηριακή πίεση. Επίσης, η άρδευση των δεξιών στεφανιαίων μπορεί να περιορίζεται κατά τη διαστολική φάση, αν η τελοδιαστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας (right ventricular end diastolic pressure – RVEDP) είναι αυξημένη. Η ελάττωση του προφορτίου της δεξιάς οδηγεί σταδιακά σε ελάττωση του προφορτίου της αριστερής κοιλίας. Σταδιακά δηλαδή οι ασθενείς μπορεί να οδηγηθούν σε ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας σε έδαφος μιας ήδη διαταραγμένης λειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή σε ολική καρδιακή ανεπάρκεια. Η υπεροχή της μίας ή της άλλης αιμοδυναμικής εικόνας καθώς και η βαρύτητά τους εξαρτώνται κατά κανόνα από την πρωταρχική διαταραχή και από την ταχύτητα και τη βαρύτητα της ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης. Είναι πιθανό κατά την σοβαρή επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας να παρατηρηθεί πτώση των πνευμονικών πιέσεων, η οποία να μην αποτελεί απάντηση στην εφαρμοζόμενη θεραπευτική αγωγή αλλά ένα κακό προγνωστικό δείκτη της σοβαρής πλέον ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας.

4.B.3 Μεταβολές στην ανταλλαγή αερίων

Στην πνευμονική υπέρταση οι μεταβολές στην ανταλλαγή αερίων εξαρτώνται άμεσα από την αιτία της πνευμονικής υπέρτασης και αποτελούν αντίστοιχα είτε την αιτία είτε σύμπτωμα της νόσου π.χ σε ασθενείς με νοσήματα του αναπνευστικού οι διαταραχές των αερίων αίματος προηγούνται, ενώ στους ασθενείς με νόσημα της αριστερής καρδιάς αποτελούν συνέπεια των αιμοδυναμικών μεταβολών.

Σε ασθενείς με νοσήματα της αριστερής καρδιάς οι κύριοι μηχανισμοί υποξαιμίας είναι οι ακόλουθοι, με διαφορετικό βαθμό συμμετοχής του καθενός, ανάλογα με την υποκείμενη παθολογία της αριστερής καρδιάς και του βαθμού της πνευμονικής υπέρτασης:



- Η χαμηλή καρδιακή παροχή της αριστερής κοιλίας με συνέπεια την ανεπαρκή προσφορά αίματος στην περιφέρεια και την ελάττωση του προφορτίου της δεξιάς καρδιάς.
- Η χαμηλή καρδιακή παροχή της δεξιάς κοιλίας με αποτέλεσμα την μείωση του διερχόμενου αίματος από τους πνεύμονες
- Η στάση του αίματος λόγω παλινδρόμησης από τις αριστερές κοιλότητες στην πνευμονική μικροκυκλοφορία με συνέπεια την δημιουργία διάμεσου οιδήματος
- Η αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και η επιδείνωση του ενδοπνευμονικού Shunt
- Η παρουσία δεξιοαριστερής διαφυγής αίματος μέσω μεσοκοιλιακών ή μεσοκοιλιακών ελλειμμάτων⁸².

Συνέπεια της συμφόρησης σταδιακά παρατηρείται διάμεσο οίδημα και στους βρόγχους, με αποτέλεσμα την παρουσία βρογχοσπάσμου και την περαιτέρω επιδείνωση της υποξυγοναιμίας. Σταδιακά, ενώ αρχικά παρατηρείται υποκαπνία στην προσπάθεια υπεραερισμού για την αντιμετώπιση της υποξυγοναιμίας, αναπτύσσεται υπερκαπνία ως αποτέλεσμα αναπνευστικού καμάτου, ο οποίος οφείλεται αφενός στο αυξημένο έργο αφετέρου στην κακή οξυγόνωση των αναπνευστικών μυών λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής.

Από την άλλη πλευρά η υποξυγοναιμία αποτελεί ερέθισμα για περαιτέρω αγγειοσύσπαση των πνευμονικών αγγείων με ακόμη μεγαλύτερη αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων.

Η βαρύτητα των διαταραχών στην ανταλλαγή των αερίων ποικίλλει και εξαρτάται άμεσα από το στάδιο της νόσου και από τους αιμοδυναμικούς συσχετισμούς που ισχύουν κάθε φορά. Γενικότερα θεωρείται αποδεκτός ένας κορεσμός αρτηριακού αίματος (Arterial Oxygen Saturation -SPO2) > 90% κατά την ηρεμία και αν είναι δυνατό και κατά την άσκηση και τον ύπνο.



4.Γ Διάγνωση

Η οριστική διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης τίθεται με τον καθετηριασμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων και την άμεση μέτρηση των πνευμονικών πιέσεων και τον υπολογισμό των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Προκειμένου ωστόσο να γίνει η περαιτέρω κατάταξη του τύπου της πνευμονικής υπέρτασης ανάλογα με την αιτιολογία, την παθοφυσιολογία και την απάντησή της στη θεραπεία απαιτείται μία σειρά εξετάσεων, η οποία ακολουθεί έναν αλγόριθμο όπως έχει οριστεί από τις τελευταίες Διεθνείς οδηγίες της Dana-Point της Καλιφόρνια του 2008.

Η διαγνωστική διαδικασία ξεκινά με την ταυτοποίηση των πιο συχνών ομάδων πνευμονικής υπέρτασης (ομάδες 2 και 3), προχωρά με την διάγνωση της ομάδας 4 και τελικά τίθεται η διάγνωση και η αναγνώριση των διαφορετικών τύπων της ομάδας 1 και των σπάνιων καταστάσεων της ομάδας 5.

Η υποψία για παρουσία πνευμονικής υπέρτασης πρέπει να τίθεται σαν διαφορική διάγνωση σε παρουσία επιδεινούμενης δύσπνοιας, συγκοπής, στηθάγχης ή εξελισσόμενου περιορισμού της ικανότητας για άσκηση, κυρίως σε ασθενείς χωρίς εμφανείς παράγοντες κινδύνου, δηλαδή συμπτώματα ή σημεία συνηθισμένων καρδιαγγειακών ή αναπνευστικών διαταραχών. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ιστορικό νοσημάτων που μπορεί να αποτελούν πιθανή αιτία πνευμονικής υπέρτασης. Πιο συχνά ωστόσο η πνευμονική υπέρταση αποτελεί τυχαίο εύρημα κατά τη διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος για άλλο λόγο.

Αν η μη επεμβατική προσέγγιση συνάδει με πνευμονική υπέρταση ομάδας 2 και 3 τότε απαιτούνται η λήψη ενός λεπτομερέστερου ιστορικού, η αναγνώριση συμπτωμάτων και σημείων συμβατών με πνευμονική υπέρταση, το ΗΚΓ, η ακτινογραφία θώρακα, οι λειτουργικές δοκιμασίες πνεύμονα (συμπεριλαμβανομένης και της νυχτερινής οξυμετρίας) και η αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας. Σε δυσανάλογη αύξηση της πνευμονικής πίεσης τότε θα πρέπει να αναζητηθούν πιο σπάνια αίτια και να γίνουν πιο ειδικές εξετάσεις όπως το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης, η αξονική αγγειογραφία θώρακα, η εκλεκτική αγγειογραφία πνευμόνων και αιματολογικός, βιοχημικός και ανοσολογικός έλεγχος.

Ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός απαιτείται εξ' ορισμού για την διάγνωση, ειδικά για την ομάδα 2, προσφέροντας επιπλέον πληροφορίες για το αν πρόκειται για δυσανάλογη πνευμονική υπέρταση ("out of proportion")¹⁷.



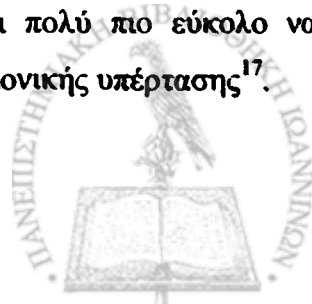
4.Γ.1 Διαγνωστική προσέγγιση πνευμονικής υπέρτασης κατηγορίας 2

Η διαγνωστική προσέγγιση της πνευμονικής υπέρτασης συνέπεια αριστερής καρδιακής νόσου είναι η ίδια με αυτή της πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης¹⁷.

Η κλινική εικόνα της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας έχει μελετηθεί εκτενώς και χαρακτηριστικά παρατηρείται σε ασθενείς μεγαλύτερων ηλικιών με υπέρταση, διαβήτη, στεφανιαία νόσο ή και παχυσαρκία. Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα, χαρακτηριστικά της πνευμονικής φλεβικής υπέρτασης, συμπεριλαμβάνουν δύσπνοια στην προσπάθεια και περιστασιακά δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια με οίδημα, παρόμοιο με αυτό στην πνευμονική υπέρταση κατηγορίας I. Ωστόσο, σοβαρά και ειδικά συμπτώματα είναι η ορθόπνοια και η παροξυντική νυχτερινή δύσπνοια, οι οποίες δεν είναι χαρακτηριστικά της πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης.

Κλινικές δοκιμασίες συχνά αποκαλύπτουν ευρήματα τα οποία υποδεικνύουν ότι ο ασθενής πιθανώς έχει πνευμονική φλεβική υπέρταση και όχι πρωτοπαθή. Το ΗΚΓ μπορεί να δείχνει υπερτροφία της αριστερής κοιλίας περισσότερο παρά της δεξιάς κοιλίας. Η ακτινογραφία θώρακα συχνά δείχνει συμφόρηση των πνευμονικών αγγείων, πλευριτική συλλογή και περιστασιακά πνευμονικό οίδημα. Η αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας μπορεί να βοηθήσει επειδή συχνά αποκαλύπτει περιοχές θολής υάλου και εικόνα διήθησης μωσαϊκού συνέπεια πνευμονικού οιδήματος. Η καρδιακή μαγνητική τομογραφία δίνει τη δυνατότητα της άμεσης αξιολόγησης του μεγέθους της δεξιάς κοιλίας, της μορφολογίας και της λειτουργικότητάς της και επιτρέπει την μη επεμβατική εκτίμηση της ροής αίματος συμπεριλαμβανομένων και του όγκου παλμού, της καρδιακής παροχής, της διατασιμότητας της πνευμονικής αρτηρίας και της μάζας της δεξιάς κοιλίας. Η μέτρηση του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (Brain natriuretic peptide or B-type natriuretic peptide –BNP) και του παραγώγου του pro-BNP δεν είναι διαφωτιστική, αφού αυξάνει και κατά την πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση. Η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης T και I συνοδεύει κυρίως την οξεία μυοκαρδιακή βλάβη, αλλά επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως οι μεταβολές του ολοσωματικού όγκου υγρών και η νεφρική ανεπάρκεια και συνεπώς σε χρόνιες καταστάσεις δεν έχει ιδιαίτερη αξία^{89,90}.

Η διάγνωση όμως τίθεται μόνο με καθετηριασμό δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, ενώ ιδιαίτερη αξία στην εκτίμηση και διάγνωση αυτών των ασθενών έχει το υπερηχοκαρδιογράφημα, το οποίο ως αναίμακτη μέθοδος είναι πολύ πιο εύκολο να διενεργηθεί και χρησιμοποιείται ως ανιχνευτική μέθοδος της πνευμονικής υπέρτασης¹⁷.



4.Γ.1.α Το υπερηχοκαρδιογράφημα στην διάγνωση και εκτίμηση της πνευμονικής υπέρτασης

Ουσιαστικό για την εκτίμηση αυτών των ασθενών είναι το υπερηχοκαρδιογράφημα, το οποίο επιτρέπει την εκτίμηση με ευχέρεια της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Έχει τονιστεί ότι η διαφορά ανάμεσα στη συστολική και τη διαστολική δυσλειτουργία δεν μπορεί να στηριχθεί στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση και την ακτινογραφία θώρακα. Η πνευμονική υπέρταση, η οποία παρουσιάζεται στα πλαίσια μείωσης του κλάσματος εξώθησης, έχει καλά περιγραφεί και φαίνεται ότι είναι ένας από τους πιο ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες για τους ασθενείς με ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας⁸⁹.

Τα κλασικά ευρήματα της πνευμονικής υπέρτασης σε υπερηχογράφημα M-Mode και δύο διαστάσεων είναι τα εξής:

1. Μειωμένο ή απουσία του κύματος a της πνευμονικής βαλβίδας.
2. Μεσοσυστολική σύγκλειση ή εντομή της πνευμονικής βαλβίδας
3. Διατεταμένα τα διαμερίσματα της δεξιάς καρδιάς.
4. Κοιλότητα αριστεράς κοιλίας σχήματος D, λόγω επιπέδωσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος^{91,92}.

Η εκτίμηση της PAP βασίζεται στο μέγιστο της ταχύτητας του πήδακα (jet) της ανεπάρκειας της τριγλώχινας στο υπερηχογράφημα Doppler. Με την απλοποίηση του τύπου του Bernuli περιγράφεται η σχέση της ταχύτητας της ανεπάρκειας της τριγλώχινας και το μέγιστο της κλίσης πίεσης της ανεπάρκειας της τριγλώχινας το οποίο ισούται με: $4 \times (\text{το μέγιστο της ταχύτητας του jet της ανεπάρκειας της τριγλώχινας})^2$. Αυτός ο τύπος επιτρέπει την εκτίμηση της συστολικής πνευμονικής αρτηριακής πίεσης υπολογίζοντας την πίεση του δεξιού κόλπου: Συστολική πνευμονική αρτηριακή πίεση = κλίση πίεσης ανεπάρκειας της τριγλώχινας + υπολογιζόμενη πίεση του δεξιού κόλπου (Εικόνες 1 και 2). Η πίεση του δεξιού κόλπου μπορεί να εκτιμηθεί βασιζόμενη στη διάμετρο και τις αναπνευστικές μεταβολές της κάτω κοίλης φλέβας, ωστόσο χρησιμοποιείται συχνά μια προκαθορισμένη τιμή 5 mmHg ή 10 mmHg. Σε φυσιολογικό εύρος της κάτω κοίλης φλέβας προσθέτουμε την τιμή 5 mmHg, σε διατεταμένη κάτω κοίλη φλέβα της οποίας όμως το εύρος επηρεάζεται από τις αναπνευστικές κινήσεις προστίθεται η τιμή 10 mmHg,



και σε διατεταμένη κάτω κοίλη φλέβα, που δεν επηρεάζεται από τις αναπνευστικές κινήσεις, προστίθεται η τιμή 15 mmHg. Όταν η ανεπάρκεια της τριγλώχινας είναι ανύπαρκτη ή ασήμαντη και είναι αδύνατη η μέτρηση της ταχύτητας του jet της ανεπάρκειάς της, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί υλικό αντίθεσης (contrast - π.χ φυσιολογικός ορός), το οποίο αυξάνει σημαντικά το σήμα Doppler. Επίσης μεγάλη κλίση πίεσης μεταξύ της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής αρτηρίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν (στένωση της πνευμονικής βαλβίδας και στένωση του χώρου εξώθησης της δεξιάς κοιλίας). Θεωρητικά είναι δυνατός ο υπολογισμός της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης η οποία ισούται με $mPAP = 0,61 \times SPAP + 2 \text{ mmHg}$, όπου $SPAP$ = Συστολική πνευμονική αρτηριακή πίεση. Αυτό μπορεί να επιτρέψει τη χρήση του Doppler, για την εφαρμογή του αποδεκτού ορισμού της πνευμονικής υπέρτασης ως $mPAP > 25 \text{ mmHg}$. Δυστυχώς παρά την ισχυρή σχέση της ταχύτητας του jet της ανεπάρκειας της τριγλώχινας και της κλίσης πίεσης, η εκτίμηση μπορεί να μην είναι σωστή σε κάποιους ασθενείς. Σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια τριγλώχινας, η χρήση της απλοποιημένης μορφής του τύπου του Bernuli μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της συστολικής πνευμονικής αρτηριακής πίεσης. Επίσης υπερεκτίμηση της πίεσης του δεξιού κόλπου για τιμή πάνω από 10 mmHg είναι συνήθης. Η εκτίμηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης βασισόμενη στις μετρήσεις του διαθωρακικού Doppler δεν είναι ικανοποιητική σε ασθενείς με ήπια ή ασυμπτωματική πνευμονική υπέρταση. Γι'αυτό η πνευμονική υπέρταση δεν μπορεί να οριστεί αποκλειστικά από το Doppler⁹³.

Η αξιοπιστία των τιμών της ταχύτητας του jet της ανεπάρκειας της τριγλώχινας σε διάφορες τιμές βασίστηκε σε δύο μεγάλες μελέτες. Πρόσφατα μία μελέτη που χρησιμοποίησε την κλίση πίεσης ανεπάρκειας της τριγλώχινας σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση, με ορισμένα κριτήρια, για την μέτρηση των πνευμονικών πιέσεων, οι μετρήσεις ήταν αξιόπιστες σε όλους τους ασθενείς. Στις μελέτες αυτές όμως δεν λήφθηκαν υπόψιν τα λανθασμένα αρνητικά αποτελέσματα⁹⁴⁻⁹⁶.

Επίσης δεδομένα μπορούμε να πάρουμε από την ταχύτητα ανεπάρκειας της πνευμονικής σε υπερηχογράφημα Doppler, με τον περιορισμό ότι αποτελούν εκτίμηση και όχι επιβεβαιωμένες τιμές. Είναι δυνατός ο υπολογισμός και της τελοδιαστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας (PAEDP) και της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (mPAP) και των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (PVR).



Έτσι :

$$PAEDP = 4 \times PREDV^2 + RAP \text{ όπου}$$

PAEDP = τελοδιαστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας

PREDV² = τελοδιαστολική ταχύτητα της ανεπάρκειας της πνευμονικής

RAP = πίεση του δεξιού κόλπου

Για τον υπολογισμό της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (mPAP) χρησιμοποιείται ο τύπος του Masuyama ⁹⁷:

$$mPAP = 4 \times \text{Peak PR velocity}^2 \text{ όπου}$$

mPAP= μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση

PeakPRvelocity = μέγιστο της ταχύτητας ανεπάρκειας της πνευμονικής

Επίσης μπορεί να υπολογιστεί:

$$mPAP = 79 - 0,45 (AcT) \text{ όπου}$$

AcT = acceleration time

Η

$$mPAP = PAEDP + 1/3 (SPAP - PAEDP) \text{ όπου}$$

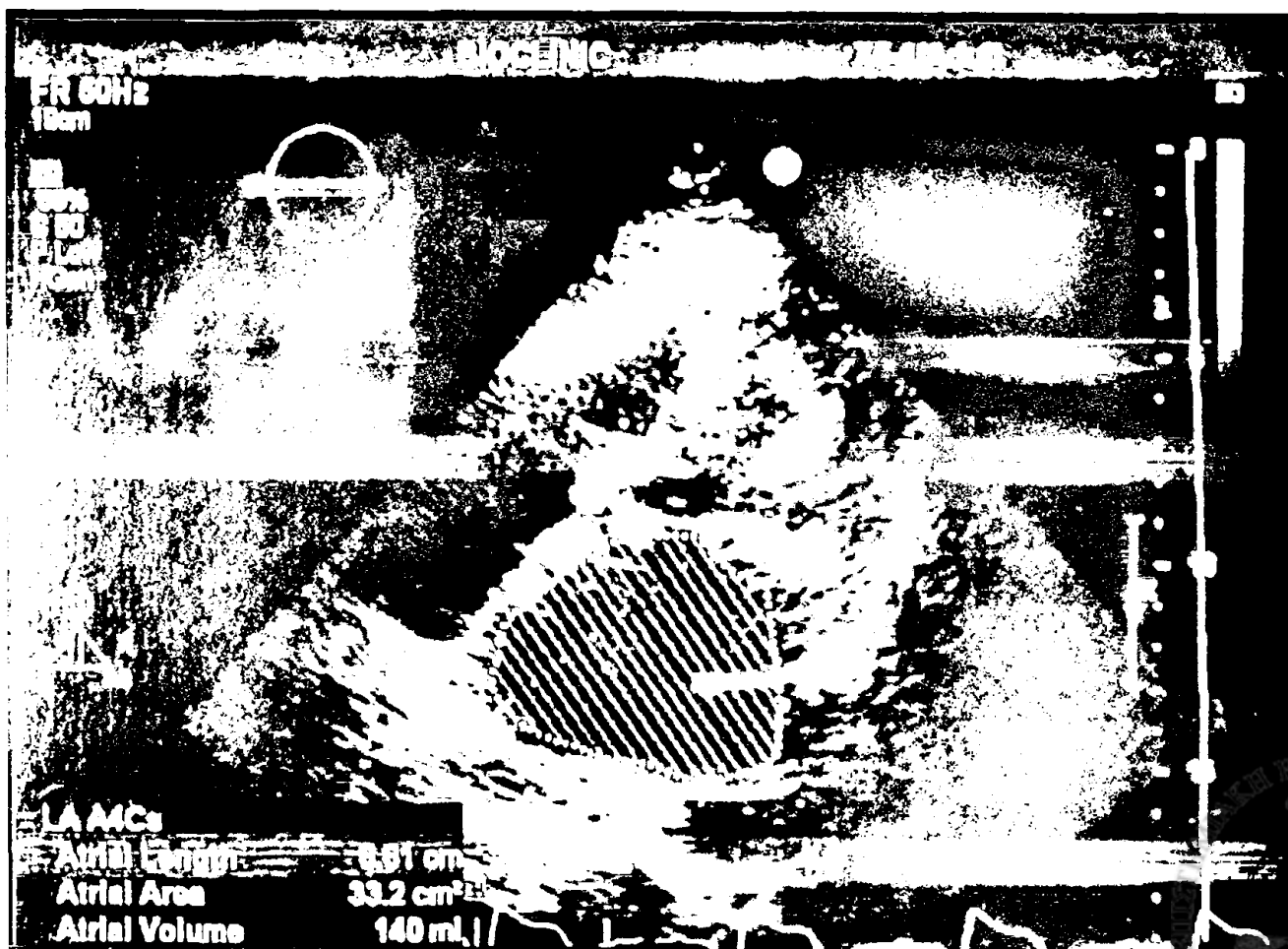
PAEDP= τελοδιαστολική πνευμονική αρτηριακή πίεση

SPAP= συστολική πνευμονική αρτηριακή πίεση





Εικόνα 5. Αισδιάστατο TTE Doppler : Λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων. Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας- κύμα εισόδου



Για τον υπολογισμό των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (PVR) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο παρακάτω τύπος :

$$PVR = 10 \times (TRV/RVOT TVI) + 0,16 \text{ όπου}$$

TRV = ταχύτητα ανεπάρκειας της τριγλώχινας

RVOT = χώρος εξώθησης της δεξιάς κοιλίας

TVI = «φάκελος» της κυματομορφής της εξώθησης στη συστολική φάση της δεξιάς κοιλίας⁹⁸.

Για την εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερή κοιλίας και των πιέσεων πλήρωσής της χρησιμοποιείται ο λόγος E/E'. Δεδομένα του παλμικού και του ιστικού Doppler που δείχνουν ότι το κλάσμα E/E' της πρώιμης διαστολικής ταχύτητας ροής διαμέσου της μιτροειδούς βαλβίδας (E) προς την πρώιμη διαστολική ταχύτητα του μιτροειδούς δακτυλίου (E') σχετίζεται στενά με τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Έτσι όταν το κλάσμα E/E' ξεπερνά το 15 τότε οι πιέσεις πλήρωσης είναι αυξημένες, ενώ, όταν το κλάσμα είναι κάτω από 8, οι πιέσεις πλήρωσης είναι χαμηλές. Αν το κλάσμα βρίσκεται σε ενδιάμεσες τιμές (μεταξύ 8 και 15), τότε απαιτείται επιπλέον διερεύνηση⁹⁹.

Το υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί επίσης να ανιχνεύσει την διαστολική δυσλειτουργία και οποιαδήποτε σημαντική υποκείμενη μιτροειδική ή αορτική βαλβιδοπάθεια (Εικόνες 3,4,5 και 6). Το υπερηχοκαρδιογράφημα Doppler χρησιμοποιήθηκε ευρέως για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας σε ασθενείς με φυσιολογικές τις βαλβίδες της αριστερής καρδιάς και με μείωση της συστολικής δραστηριότητας της αριστερής κοιλίας. Ωστόσο, επειδή η πνευμονική υπέρταση από μόνη της μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες στη διαστολική πλήρωση το υπερηχοκαρδιογράφημα Doppler δεν μπορεί να διαχωρίσει την κατηγορία I από την κατηγορίας II πνευμονική υπέρταση¹⁰⁰.

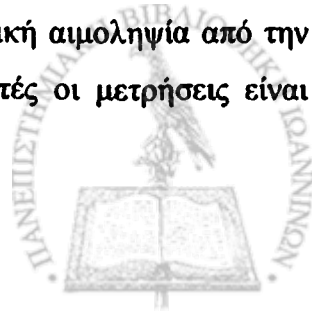


4.Γ.1.β Καθετηριασμός δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων στη διάγνωση και εκτίμηση της πνευμονικής υπέρτασης

Ο καθετηριασμός των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων απαιτείται για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης, να ορίσει την βαρύτητα της αιμοδυναμικής κατάστασης και να γίνει η δοκιμασία αγγειοδραστικότητας. Αποτελεί επεμβατική μέθοδο και ως εκ τούτου συνεπάγεται επιπλοκές. Σε εξειδικευμένα κέντρα οι επιπλοκές ελαχιστοποιούνται και η νοσηρότητα και η θνητότητα κατά την εξέταση σε εξειδικευμένα κέντρα είναι 1,1% και 0,055% αντίστοιχα¹⁰¹.

Οι πληροφορίες που λαμβάνονται είναι σημαντικές, με τον περιορισμό ότι ο καθετήρας έχει τοποθετηθεί στη σωστή θέση και οι μετρήσεις γίνονται με τον ενδεδειγμένο τρόπο. Η ακτινογραφία θώρακα και η λήψη ενός δείγματος αίματος από αυτόν για την μέτρηση του κορεσμού σε οξυγόνο μπορεί να βοηθήσει στην επιβεβαίωση της σωστής θέσης του καθετήρα. Ως η καλύτερη δυνατή θέση του καθετήρα ορίζεται η ζώνη III των πνευμόνων, όπως αυτή ορίζεται ανάλογα με τη θέση του ασθενούς (όρθια ή κατακεκλιμένη), με επίπεδο μηδέν την μέση μασχαλιαία γραμμή. Ο κορεσμός του αίματος από την λήψη του δείγματος θα πρέπει να αντιστοιχεί με τις τιμές του μικτού φλεβικού αίματος (Mixed venous oxygen saturation-SvO₂) και όχι του αρτηριακού (λαμβάνεται συγκριτικός έλεγχος αρτηριακού δείγματος αίματος). Σε λάθος μετρήσεις μπορεί επίσης να οδηγήσει ο όγκος διάτασης του μπαλονιού κατά την μέτρηση της πίεσης αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας (PAOP ή Wedge).

Κατά τον καθετηριασμό οι παράμετροι μετρώνται άμεσα ή υπολογίζονται με ειδικούς τύπους. Άμεσα μετράται η PAP (συστολική και διαστολική), η κεντρική φλεβική πίεση (Central Venous Pressure-CVP), η πίεση του δεξιού κόλπου (Right Atrial Pressure-RAP), η πίεση στη δεξιά κοιλία (Right Ventricular Pressure- RVP) και η πίεση αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας (Pulmonary Artery Occlusive Pressure-PAOP). Η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και η μέση πίεση αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας υπολογίζονται μέσω ενός ηλεκτρονικού συστήματος. Η καρδιακή παροχή πρέπει να μετρηθεί με τη μέθοδο θερμοαραίωσης ή με τη μέθοδο του Fick, εφόσον μπορεί να μετρηθεί η πρόσληψη οξυγόνου. Η μέθοδος του Fick είναι κορυφαία σε περίπτωση συστηματικού-πνευμονικού shunt. Επίσης μπορεί να γίνεται συνεχής καταγραφή του κορεσμού του μικτού φλεβικού αίματος, μετά από μία πρώτη αρχική αιμοληψία από την πνευμονική αρτηρία και την βαθμονόμηση του συστήματος. Αυτές οι μετρήσεις είναι



απαραίτητες για τον υπολογισμό των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις είναι εξ' ορισμού αυξημένες στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον διαχωρισμό ασθενών με παθητική αύξηση της mPAP (αυξημένη mPAP και φυσιολογικές PVR) από αυτούς με πνευμονική υπέρταση που προκαλείται από αγγειακή πνευμονική νόσο. Σε ασθενείς με αριστερή καρδιακή νόσο που πάσχουν από «out of proportion» πνευμονική υπέρταση οι PVR είναι επίσης αυξημένες.

Η παρουσία μιας αυξημένης πνευμονικής τριχοειδικής πίεσης wedge κατά τον καρδιακό καθετηριασμό πρέπει να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της πνευμονικής φλεβικής υπέρτασης. Τιμή Wedge μεγαλύτερη από 15 mmHg σχεδόν αποκλείει την προτριχοειδική πνευμονική υπέρταση και συνηγορεί για συνεισφορά φλεβικής στάσης. Ωστόσο, ο καθορισμός είναι συχνά δύσκολος επειδή είναι συνήθως δύσκολη η ακριβής μέτρηση της πίεσης Wedge. Από την άλλη πλευρά η παρουσία πνευμονικής φλεβικής στάσης δεν οφείλεται απαραίτητα πάντα σε νόσο των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων αλλά μπορεί να οφείλεται σε φλεβοαποφρακτική νόσο. Σε σπάνιες περιπτώσεις απαιτείται και καθετηριασμός των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων για την απ'ευθείας εκτίμηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας. Έχει βρεθεί ότι η μέτρηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας κατά την ώρα της αρχικής διάγνωσης βοηθάει πολύ στην επιβεβαίωση της μέτρησης της πίεσης ενσφήνωσης. Σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας, η επίδραση του περιορισμού από το περικάρδιο και η μεταβίβαση της αυξημένης πίεσης πλήρωσης της δεξιάς κοιλίας στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα μπορούν επίσης να αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν την αξιοπιστία των μετρήσεων. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να έχουν ένα αξιοσημείωτα επαυξημένο κύμα a το οποίο μπορεί να αυξάνει την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας πάνω από την πίεση ενσφήνωσης των τριχοειδών. Μία ακριβής εκτίμηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας ή της πίεσης ενσφήνωσης των τριχοειδών μπορεί να ληφθεί κατά το τέλος της εκπνοής, κατά την αυτόματη αναπνοή και σε μηχανικό αερισμό θετικών πιέσεων. Χρησιμοποιώντας ένα ψηφιακό σύστημα μέτρησης της μέσης πίεσης ενσφήνωσης Wedge μπορεί να αποδοθούν εσφαλμένες πληροφορίες και να τοποθετηθούν οι ασθενείς σε λάθος κατηγορία καθώς φαίνεται να έχουν φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης^{99,102}.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (Ejection Fraction-EF). Σε αυτό τον



πληθυσμό η πίεση αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας μπορεί να είναι φυσιολογική ή ελαφρά αυξημένη, οπότε μία δοκιμασία άσκησης ή φόρτισης όγκου μπορεί να αποκαλύψει μία δυσανάλογη αύξησή της. Η αξία όμως αυτών των στοιχείων αμφισβητείται. Ακόμη σε σοβαρή ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας λόγω της χαμηλής καρδιακής παροχής στην πνευμονική κυκλοφορία, οι πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας μπορεί να είναι φυσιολογικές και να διαλανθάνει η παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, οπότε απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση με απευθείας καθετηριασμό των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων.

Κατά την διάρκεια του καθετηριασμού ιδιαίτερη αξία έχει η δοκιμασία αγγειοδραστικότητας, ώστε να αποκαλύψει ασθενείς κυρίως με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, οι οποίοι μπορεί να ωφεληθούν με μακράς διάρκειας θεραπεία με αναστολείς ασβεστίου. Στη διάρκεια του χρόνου διάφοροι παράμετροι είχαν χρησιμοποιηθεί για να οριστεί η δοκιμασία ως θετική. Η πιο πρόσφατη είναι η παρακάτω από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία. Ως θετική οξεία απάντηση ορίζεται η πτώση της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης ίση ή πάνω από 10 mmHg ή πτώση ώστε η μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση, να είναι ίση ή μικρότερη από 40 mmHg κατά απόλυτη τιμή, με ταυτόχρονα βελτιούμενη ή αμετάβλητη καρδιακή παροχή και χωρίς σημαντική επίδραση στη συστηματική αρτηριακή πίεση. Το πιο ασφαλές φάρμακο μέχρι τώρα για την διενέργεια της δοκιμασίας φαίνεται να είναι το εισπνεόμενο NO σε δόσεις από 20 έως 40 ppm για 5 min, το οποίο λόγω της τοπικής δράσης του δεν προκαλεί συστηματικές αιμοδυναμικές διαταραχές. Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ενδοφλεβίως είναι η εποπροστενόλη και η αδενοσίνη. Οι θετικοί άμεσα ανταποκριτές (acute responders) είναι αυτοί που συνήθως δείχνουν μία σταθερή απάντηση στη μακράς διάρκειας θεραπεία με υψηλές δόσεις αναστολέων ασβεστίου (calcium channel blockers- CCBs) και είναι οι μόνοι που με ασφάλεια μπορούν να λάβουν αυτή τη θεραπεία. Από αυτούς (οι οποίοι είναι περίπου το 10% των εξεταζομένων) περίπου οι μισοί έχουν θετική απάντηση σε μακράς διάρκειας θεραπεία με αναστολείς ασβεστίου (CCBs) και μόνο σε αυτή την περίπτωση οι αναστολείς ασβεστίου χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Η αξία της δοκιμασίας είναι ξεκάθαρη στην ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση ενώ αμφισβητείται σε άλλους τύπους πνευμονικής υπέρτασης όπως η κληρονομική, η οφειλόμενη σε HIV, η κατηγορίας 2 και η χρόνια θρομβοεμβολική νόσος^{103,104}.

Η δοκιμασία αγγειοδραστικότητας θα πρέπει να εφαρμόζεται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε αντιρροπούμενη αριστερή



καρδιακή ανεπάρκεια και σε φλεβοαποφρακτική νόσο, διότι ενέχεται ο κίνδυνος εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος, πιθανώς ως συνέπεια της εκλεκτικής αγγειοδιαστολής και της αύξησης της αιματικής ροής στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο¹⁰⁵.

4.Δ Πρόγνωση της νόσου και προγνωστικοί δείκτες

Η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται άμεσα από την αιτία της. Σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση κατηγορίας II η πρόγνωση είναι φτωχή. Σε μία μελέτη η θνητότητα κατά τον επανέλεγχο 28 μήνες μετά από την αρχική διάγνωση ήταν 57% σε ασθενείς με μέτρια πνευμονική υπέρταση, συγκριτικά με το 17% σε ασθενείς χωρίς πνευμονική υπέρταση. Επιπλέον ασθενείς με πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις από 480-640 dynes $\text{sec}^{-1} \text{cm}^{-5}$ είχαν αυξημένο μετεγχειρητικό κίνδυνο για ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας μετά από μεταμόσχευση¹⁰⁶.

Από τους κλινικούς δείκτες οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι, οι οποίοι φαίνεται να έχουν προγνωστική αξία, είναι η δοκιμασία βάδισης για 6min και η δοκιμασία καρδιοπνευμονικής άσκησης.

Οι μέχρι τώρα μελέτες έδειξαν ότι η φτωχή πρόγνωση αυτών των ασθενών σχετίζεται με την ανάπτυξη δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, με στάδιο III ή IV κατά την κατάταξη NYHA (New York Heart Association), με αύξηση της πίεσης του δεξιού κόλπου της καρδιάς, μείωση της καρδιακής παροχής, αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και χαμηλό κορεσμό του μικτού φλεβικού αίματος και με την μη απάντηση στη δοκιμασία αγγειοδραστικότητας^{107,108}.

Από τους βιοχημικούς δείκτες ιδιαίτερη σημασία δίνεται στο κλάσμα BNP/NT-proBNP τόσο για την αρχική αξιολόγηση των ασθενών όσο και για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου και της απάντησης στην εφαρμοζόμενη θεραπεία¹⁰⁹.

Υπερηχογραφικά στοιχεία με προγνωστική αξία είναι: η περικαρδιακή διήθηση, περιοχή του δεξιού κόλπου indexed, LV έκκεντρη index και RV Doppler index, καθώς και η TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) της τριγλώχινας βαλβίδας^{110,111}.

4.Ε Θεραπεία

Τα προηγούμενα χρόνια έγινε επανάσταση στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης και εγκρίθηκαν καινούργιες κατηγορίες φαρμάκων. Η θεραπεία βεβαίως πρέπει



να εξατομικεύεται και δεν πρέπει να θεωρείται ως απλή συνταγογράφηση φαρμάκων αλλά να χαρακτηρίζεται από μια πολύπλοκη στρατηγική, η οποία να συμπεριλαμβάνει την αναγνώριση της αιτίας, την εκτίμηση της βαρύτητας, υποστηρικτικά και γενικά μέτρα, την εκτίμηση της απάντησης στη δοκιμασία αγγειοδραστικότητας, την αξιολόγηση της δραστηριότητας των φαρμάκων και των θεραπευτικών φαρμακευτικών συνδυασμών καθώς και άλλων πιο εξειδικευμένων παρεμβάσεων. Γενικότερα, η θεραπεία περιλαμβάνει γενικά υποστηρικτικά μέτρα, που κατά κανόνα εφαρμόζονται σε όλους τους ασθενείς με πνευμονική υπέρταση ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, αφού σε όλες τις ομάδες υπάρχουν κοινά παθολογοανατομικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά, και σε ειδικά μέτρα ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κάθε ομάδας και πιο συγκεκριμένα ακόμη, του κάθε ασθενούς.

Έχουν γίνει διάφορες σκέψεις για τον τρόπο επιλογής της θεραπείας και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της. Κυρίως προτείνεται να χρησιμοποιηθεί η μεταβολή των προγνωστικών δεικτών. Ωστόσο δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος παρακολούθησης, πότε οι ασθενείς χρειάζεται να περάσουν από ένα θεραπευτικό σχήμα σε κάποιο άλλο ή πότε πρέπει να προστεθούν ή να αντικατασταθούν φάρμακα.

Ο Stuart Rich το 2006 σχετικά με τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες υποστήριξε ότι είναι ουσιαστικό να κατανοήσουμε τι ακριβώς κάνουν ή τι δεν κάνουν τα φάρμακα που χρησιμοποιούμε. Πρότεινε οι μελλοντικές μελέτες για την πνευμονική υπέρταση να συμπεριλαμβάνουν:

1. Έναν τελικό στόχο που να σχετίζεται με την άσκηση, ώστε να αξιολογείται η θεραπεία με βάση την επίδρασή της στην ικανότητα για άσκηση.
2. Έναν τελικό στόχο που να σχετίζεται με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, πώς δηλαδή η θεραπεία επιδρά στην πνευμονική αρτηριακή πίεση και στην ροή του αίματος.
3. Έναν παθολογοανατομικό στόχο, πώς δηλαδή επιδρά η θεραπεία στην αγγείωση π.χ. στην αναδιαμόρφωση των αγγείων. Η εκτίμηση αυτή μπορεί να γίνεται με απεικονιστική μέθοδο.
4. Έναν βιολογικό στόχο, ώστε να κατανοήσουμε τις παθογενετικές οδούς μέσω των οποίων η θεραπεία μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της νόσου.



5. Έναν τελικό στόχο που να σχετίζεται με την επιβίωση, ώστε να υπάρχει η επιβεβαίωση ότι το άμεσο, μικρής διάρκειας θεραπευτικό όφελος δεν σχετίζεται με την αύξηση αργότερα της θνητότητας¹¹².

Με βάση τις Διεθνείς Οδηγίες του 2008 ορίστηκε ένα θεραπευτικός αλγόριθμος από τον οποίο εξαιρούνται οι ασθενείς της Κατηγορίας 2.

Ειδικότερα στην ομάδα αυτή των ασθενών θα πρέπει κυρίως να λαμβάνουμε υπόψιν ότι δεν υπάρχει ειδική θεραπεία καθώς επίσης και την αιτία της αριστερής καρδιακής νόσου, ώστε όταν αυτή μπορεί να διορθωθεί, αυτό μπορεί να αποτελεί και τον ακρογωνιαίο θεραπευτικό λίθο όπως π.χ. η αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας. Η υποστηρικτική θεραπεία εξαρτάται κυρίως από τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας (αριστερής ή και δεξιάς) και την εμφάνιση αρρυθμιών και συμπεριλαμβάνει τη χορήγηση οξυγόνου, διουρητικών, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου, δακτυλιτίδας, αντιαρρυθμικών φαρμάκων, αντιπηκτικής αγωγής και γενικότερα όλων των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς κανένα από αυτά να αντενδείκνυται λόγω της παρουσίας πνευμονικής υπέρτασης¹¹³. Επιπροσθέτως μπορεί να γίνουν παρεμβάσεις με στόχο την ταχύτερη κατά το δυνατό μείωση των πνευμονικών πιέσεων μέσω μείωσης των πιέσεων πλήρωσης των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων, όπως π.χ. η τοποθέτηση αντλίας υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας¹¹⁴.

Οι περισσότερες πρόοδοι στην θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης έγιναν στην πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση. Με την πάροδο του χρόνου τα φάρμακα αυτά δοκιμάστηκαν και σε άλλους τύπους πνευμονικής υπέρτασης, όπως στους ασθενείς της κατηγορίας 2, αφού όλοι οι τύποι πνευμονικής υπέρτασης μοιράζονται κάποια κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά. Ωστόσο λίγες μόνο σχετικές μελέτες υπάρχουν, κάποιες από τις οποίες έχουν και αντιφατικά αποτελέσματα και συνεπώς δεν μπορεί να υποστηριχθεί προς το παρόν καμία ειδική θεραπεία.

Σε όλα τα θεραπευτικά σχήματα θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν το πόσο εύχρηστο είναι το φάρμακο από άποψη οδού χορήγησης και ειδικού εξοπλισμού που απαιτείται, τα όρια ασφάλειας της θεραπευτικής δόσης, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και το άμεσο και μακροπρόθεσμο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στα φάρμακα της πνευμονικής υπέρτασης παρουσιάζει η οδός χορήγησης, η οποία σχετίζεται άμεσα με την επίδραση του φαρμάκου τόσο στην αιμοδυναμική εικόνα του ασθενούς, όσο και στην ανταλλαγή των αερίων. Τα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, τα οποία χορηγούνται συστηματικά, είναι δραστικά στην



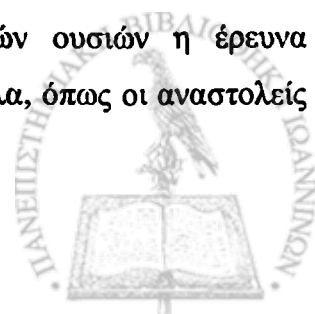
θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης, αλλά αυτή η κλινική τους προσφορά περιορίζεται από την μη εκλεκτική τους επίδραση στην αρτηριακή πίεση και στην οξυγόνωση. Τα συστηματικώς χορηγούμενα αγγειοδιασταλτικά επιδρούν στον τόνο των αγγείων σε όλες τις περιοχές του οργανισμού, προκαλώντας και συστηματική και πνευμονική αγγειοδιαστολή. Η συστηματική αγγειοδιαστολή μειώνει τη μέση αρτηριακή πίεση και μπορεί να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη υπόταση. Επίσης η μη ειδική αγγειοδιαστολή στους πνεύμονες μπορεί να προκαλέσει ανακατανομή της αιματικής ροής σε περιοχές με φτωχό αερισμό, επιδεινώνοντας έτσι την σχέση αερισμού-αιμάτωσης και την υποξαιμία. Η χορήγηση εισπνεόμενων αγγειοδιασταλτικών προκαλεί εκλεκτική χάλαση των πνευμονικών τριχοειδών σε κυψελίδες με καλό αερισμό, μειώνοντας έτσι την πνευμονική αρτηριακή πίεση και ταυτόχρονα βελτιώνοντας την οξυγόνωση. Οι πιο πρόσφατες και εξελισσόμενες θεραπείες για την πνευμονική υπέρταση συμπεριλαμβάνουν εισπνεόμενους αγγειοδιασταλτές ώστε να επιτύχουν εκλεκτική πνευμονική αγγειοδιαστολή.

Τα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα (Εικόνα 7) που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια ή βρίσκονται υπό κλινική δοκιμή περιλαμβάνουν :

- Αναστολείς διαύλων ασβεστίου
- Εισπνεόμενο NO
- Δότες NO
- Προστανοειδή
- Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης
- Ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης

Παράλληλα αναπτύσσεται η τάση για συνδυασμένες θεραπείες των αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων, που δρουν σε διαφορετική παθογενετική οδό με στόχο μία συνεργική δράση ώστε να επιτευχθεί είτε το ισχυρότερο δυνατό αποτέλεσμα, είτε η ελαχιστοποίηση της δόσης του κάθε φαρμάκου. Αναπτυσσόμενες θεραπείες με καινούρια αγγειοδιασταλτικά συμπεριλαμβάνουν τα μακράς διάρκειας προστανοειδή, τους δότες NO, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 3 και 4, εκλεκτικούς ανταγωνιστές των υποδοχέων τύπου A της ενδοθηλίνης¹¹⁵.

Φυσικά στην προσπάθεια ανεύρεσης νέων θεραπευτικών ουσιών η έρευνα περιλαμβάνει παράγοντες που δοκιμάζονται σε πειραματικά μοντέλα, όπως οι αναστολείς



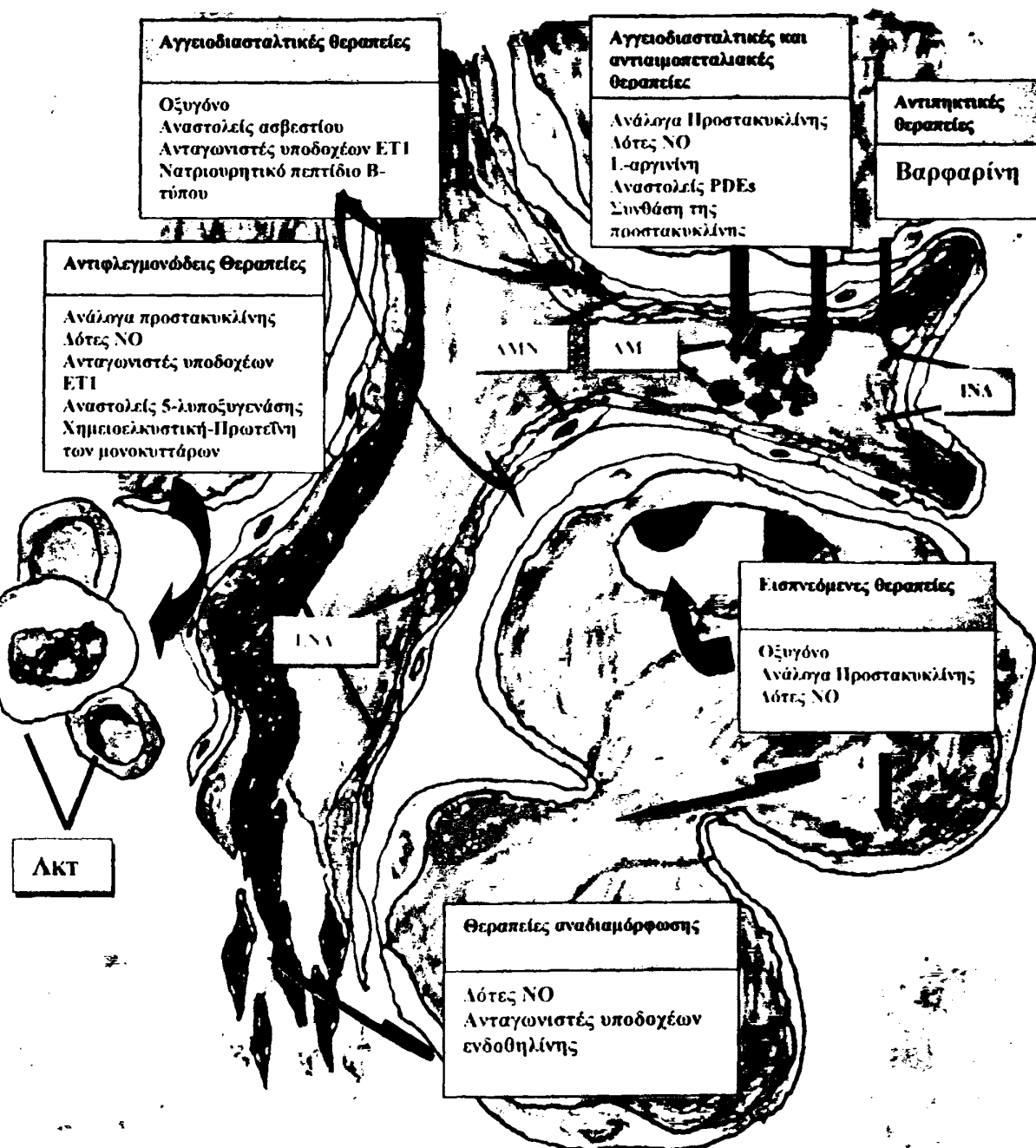
της Rho κινάσης και οι αναστολείς των φορέων της σεροτονίνης. Επίσης γίνεται προσπάθεια εφαρμογής γονιδιακών θεραπειών με αδενοϊούς. Ένα άλλο πεδίο στο οποίο κινείται η έρευνα είναι η δέσμευση των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων των πνευμονικών αγγείων. Τελευταία έχει δοκιμαστεί η ιματινίμπη που είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης, η οποία αναστέλει τη δράση του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων.

Για λόγους οικονομίας του κειμένου θα γίνει μία σύντομη αναφορά στις 3 κύριες κατηγορίες των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην πνευμονική υπέρταση και εκτενέστερη αναφορά στο εισπνεόμενο NO (inhaled nitric oxide-iNO) και τους δότες του και στη σιλδεναφίλη (αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης), τα οποία και αποτελούν το αντικείμενο της παρούσας μελέτης.

Αναστολείς ασβεστίου: Οι αναστολείς ασβεστίου (Calcium channel blockers- CCBs) αποτελούν τα κλασικά αγγειοδιασταλτικά φάρμακα και, επειδή η πνευμονική υπέρταση χαρακτηρίζεται από υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων και αγγειοσύσπαση, έχουν χρησιμοποιηθεί από το 1980. Δεν απαντά μεγάλος αριθμός ασθενών στη χορήγησή τους. Έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως είτε η νιφεδιπίνη είτε η διλτιαζέμη με κριτήριο την καρδιακή συχνότητα. Λόγω της επίδρασής τους στη συστηματική κυκλοφορία υφίστανται δοσολογικό περιορισμό.

Προστανοειδή: Η προστακυκλίνη (prostacyclin-PGI₂) παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και έχει ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση, αναστέλλει τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων και παρουσιάζει κυτταροπροστατευτική και αντιυπερπλαστική δράση. Σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση παρατηρήθηκε μείωση της σύνθεσής της μέσω της οδού της συνθάσης της προστακυκλίνης ή άλλων μεταβολικών οδών. Έτσι δημιουργήθηκαν συνθετικά ανάλογα της προστακυκλίνης, η χρήση των οποίων περιορίζεται κυρίως λόγω του ότι κατά κανόνα χορηγούνται ενδοφλέβια ή υποδόρια, ενώ η χορήγηση νεότερων σκευασμάτων από το στόμα είναι προς αξιολόγηση.





Εικόνα 7. Θεραπευτικές προσεγγίσεις της πνευμονικής υπέρτασης

Απεικονίζεται το σύστημα του πνευμονικού αρτηριολίου και της κυψελίδας και οι θέσεις και δράσεις των έξι κύριων θεραπευτικών ομάδων που χρησιμοποιούνται στην πνευμονική υπέρταση.

AMN=Λείες μυϊκές ίνες, AMI= Αιμοπετάλια, INA= Ινώδες, ENA= Ενδοθήλιο,

ΛΚΤ =Λευκά αιμοσφαίρια

Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης: Η ενδοθηλίνη 1 (Endothelin-1, ET-1) παράγεται από το ενδοθήλιο των αγγείων και είναι ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας, δρώντας στους υποδοχείς της ενδοθηλίνης τύπου A, στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Με την δράση της στους υποδοχείς της ενδοθηλίνης τύπου B των λείων μυϊκών ινών των αγγείων μέσω απελευθέρωσης NO και προστακυκλίνης προκαλεί αγγειοδιαστολή. Έτσι δημιουργήθηκαν εκλεκτικοί και μη εκλεκτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης και τα θεραπευτικά αποτελέσματα μεταξύ τους ήταν συγκρίσιμα. Η επίδρασή τους στην ηπατική λειτουργία με άνοδο των τρανσαμινασών αποτελεί τον πιο συχνό περιοριστικό παράγοντα στη χρήση τους.

4.E.1 Εισπνεόμενο NO

Το μονοξείδιο του αζώτου μπορεί να χορηγηθεί εξωγενώς αυτούσιο ως εισπνεόμενο NO (inhaled Nitric Oxide-iNO), είτε ως μεταβολίτης ενός αριθμού άλλων φαρμακευτικών παραγόντων, όπως το νιτροπρωσσικό νάτριο και η νιτρογλυκερίνη μέσω διαφόρων οδών χορήγησης.

Το εισπνεόμενο NO είναι ο πρώτος εκλεκτικός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας της πνευμονικής κυκλοφορίας που εγκρίθηκε από το FDA. Εγκρίθηκε για την θεραπεία σε τελειόμηνα και σχεδόν τελειόμηνα νεογνά, τα οποία χρειάζονταν μηχανικό αερισμό και έπασχαν από υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια και συνοδεύονταν από κλινικά και υπερηχογραφικά στοιχεία εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης των νεογνών. Σε αυτούς τους ασθενείς η ανάλυση πολλών τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι το εισπνεόμενο NO βελτιώνει την οξυγόνωση και μειώνει την ανάγκη εφαρμογής ECMO (extracorporeal membrane oxygenation), αλλά δεν μειώνει την θνησιμότητα¹¹⁶.

4.E.1.α Γενικά χαρακτηριστικά και συστήματα χορήγησης

Το NO είναι ένα στοιχείο περιβαλλοντικής μόλυνσης που παράγεται από την ανάφλεξη ορυκτών καυσίμων. Επίσης παράγεται κατά την καύση των τσιγάρων. Η ατμοσφαιρική συγκέντρωση του NO είναι γενικά 10-500ppb, αλλά μπορεί να φτάσει και το 1,5ppm σε περιοχές με κυκλοφορική συμφόρηση. Η συγκέντρωση του NO μπορεί να φτάσει τα 1000ppm στον καπνό του τσιγάρου από μία μόνο εισπνοή των 40ml.



Είναι ένα σταθερό, άχρωμο αέριο το οποίο μετατρέπεται γρήγορα με οξείδωση στους μεταβολίτες του νιτρικό και νιτρώδες σε διάλυση, όπου ο υπολογιζόμενος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 4 min¹¹⁷. Στα βιολογικά συστήματα ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 3-30 sec, μετά από αδρανοποίηση από ανιόντα υπεροξειδίου ή από οξυαιμοσφαιρίνη. Όταν αντιδρά με οξυγόνο, σχηματίζει το διοξείδιο του αζώτου. Το μοριακό NO ως ελεύθερη ρίζα είναι ασταθές και γι' αυτό οξειδώνεται, διασπάται ή συμπλέκεται με άλλα βιομόρια ανάλογα με το μικροπεριβάλλον που βρίσκεται^{118,119}. Μελέτες δείχνουν ότι το μοριακό NO από μόνο του είναι τοξικό για το πνευμονικό παρέγχυμα, αλλά δεν είναι δυνατός ο έλεγχος της οξείδωσης του σε νιτρικό διοξείδιο (NO₂) κατά την παρουσία οξυγόνου. Η εισπνοή μεγάλης συγκέντρωσης NO και NO₂ μαζί προκαλούν θανατηφόρο πνευμονικό οίδημα και μεθαιμοσφαιριναιμία σε ανθρώπους και σε πειραματόζωα στο εργαστήριο. Η μετατροπή του NO σε NO₂ και στη συνέχεια σε νιτρικό και νιτρώδες οξείδιο προκάλεσε αιφνίδιο θάνατο λόγω σοβαρής πνευμονικής βλάβης και μεθαιμοσφαιριναιμία σε σκύλους στο εργαστήριο, οι οποίοι εκτέθηκαν σε 5000-20000ppm NO^{120,121}.

Μελέτες όπου η έκθεση στο NO ήταν καλά ελεγχόμενη, έδειξαν ότι το NO₂ και όχι το NO ήταν το τοξικό. Αρουραίοι που εισέπνευσαν NO 1000ppm για 30 λεπτά δεν παρουσίασαν νόσο των πνευμόνων ούτε και ποντίκια που εισέπνευσαν NO 43ppm και NO₂ 3,6ppm για 6 ημέρες. Ωστόσο η προσθήκη NO για 53 ημέρες σε ασθενή με ARDS προκάλεσε πνευμονική βλάβη. Επίσης ασθενείς που περίμεναν για μεταμόσχευση καρδιάς ανέπτυξαν άμεσα μετά την έναρξη της χορήγησης πνευμονικό οίδημα¹²²⁻¹²⁴.

Όταν το NO χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τοξικότητα της μεθαιμοσφαιρίνης και του NO₂.

Η επιμόλυνση του πεπιεσμένου αέρα στα νοσοκομεία με NO έχει μελετηθεί καλά. Τα νοσοκομεία αυτά χρησιμοποιούν συστήματα αποθήκευσης με συμπύκνωση του αντλούμενου από το τοπικό περιβάλλον αέρα για την άμεση μεταφορά του στους ασθενείς. Η επιμόλυνση με NO του συμπυκνωμένου αέρα των νοσοκομείων βρέθηκε να ποικίλει κατά τις διάφορες ώρες της ημέρας και κατά τις ημέρες της εβδομάδας και να είναι σε αντιστοιχία με τα επίπεδα του NO στο περιβάλλον. Η μεταβαλλόμενη συγκέντρωση του NO στον συμπυκνωμένο αέρα των νοσοκομείων, που δεν είναι σκόπιμη και χορηγείται σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό, μπορεί να φτάσει σε επίπεδα τέτοια, ώστε να προκαλέσει σημαντικές μεταβολές στην οξυγόνωση, στην PAP και στις PVR. Έχει προταθεί ότι η



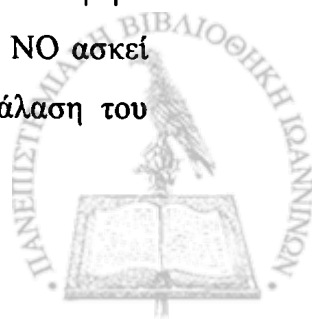
εξ'αμελείας αυτή αντικατάσταση του ενδογενούς NO, που μπορεί να εμπλέκεται με τη θεραπευτική του χρήση, μπορεί να προκαλέσει μια μεγάλη σύγχυση στην επιλογή της θεραπείας των ασθενών και μπορεί να έχει επηρεάσει τα αποτελέσματα παλαιότερων κλινικά τυχαιοποιημένων μελετών. Η ακούσια εισπνοή NO μπορεί επιπλέον να επηρεάσει την ενδογενή παραγωγή NO και να έχει άγνωστη μακροπρόθεσμη κλινική σημασία¹²⁵⁻¹²⁸.

Το σύστημα μεταφοράς του εισπνεόμενου NO το οποίο έχει εγκριθεί από τον οργανισμό Χορήγησης τροφής και φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA) είναι καλά σχεδιασμένο, εύκολο στη χρήση, αλλά περίπλοκο κατά κάποιο τρόπο. Η χρήση του κυκλώματος NO σε σύνδεση με το κύκλωμα του αναπνευστήρα κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού απαιτεί εκτεταμένη εκπαίδευση και ένα υψηλό επίπεδο τεχνικής υποστήριξης και service. Το εισπνεόμενο NO έχει επίσης χορηγηθεί σε ενήλικες και παιδιά σε μηχανικό αερισμό δια μέσω τραχειακού καθετήρα και ρινικής κάνουλας για πάνω από 30 μήνες^{129,130}.

Τα κυκλώματα εισπνοής για χορήγηση NO θα πρέπει να εξασφαλίζουν την ακριβή χορήγηση του NO ενώ ταυτόχρονα θα πρέπει να διατηρούν χαμηλά επίπεδα NO₂. Θα πρέπει να είναι ικανά να χορηγούν συγκεντρώσεις NO από 1 έως 100 ppm σε περιβάλλον συγκέντρωσης οξυγόνου (Fraction of inspired Oxygen- FiO₂) από 0,21 έως και 1,0. Το κύκλωμα θα πρέπει να επιτρέπει διορθώσεις του NO ανεξάρτητα από τη ρύθμιση της FiO₂, του αναπνεόμενου όγκου και της πίεσης στους αεραγωγούς. Επειδή η μετατροπή του NO σε NO₂ εξαρτάται από το χρόνο παραμονής του NO στο μίγμα των εισπνεόμενων αερίων, η ανάμειξη του αποθηκευμένου με τα υπόλοιπα αέρια θα πρέπει να γίνεται αμέσως πριν την εισπνοή του μίγματος. Τα δοχεία διατήρησης του NO παρέχονται σαν μίγμα NO και αζώτου¹³¹.

4.E.1.β Δράση

Το εισπνεόμενο NO διαχέεται ταχέως δια μέσου της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και μεσολαβεί στην χάλαση. Όπως έχει ήδη αναφερθεί στη συνέχεια προκαλεί αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του cGMP μέσω της γουανυλικής κυκλάσης. Το cGMP ενεργοποιεί την PKG η οποία ρυθμίζει διάφορα κανάλια και μεταφορείς της κυτταρικής μεμβράνης και με αυτό τον τρόπο το NO ασκεί εμμέσως πολλές επιδράσεις σε κυτταρικές λειτουργίες. Το NO προκαλεί χάλαση του



ενδοθηλίου των αγγείων με την επίδραση της cGKIa, ισοενζύμου της PKG που βρίσκεται στα αγγεία και αιμοπετάλια. Το ισοένζυμο αυτό επίσης αναστέλλει την αγγειοσύσπαση μέσω φωσφορυλίωσης. Το NO συμβάλλει στην αγγειακή χάλαση μέσω της ρύθμισης της συγκέντρωσης του ασβεστίου στα λεία μυϊκά και ενδοθηλιακά κύτταρα. Μέσω της αναστολής της MAPK, το NO αποτρέπει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών και του αγγειακού ενδοθηλίου¹³.

Το κύριο πλεονέκτημα του iNO είναι η τοπική του δράση, αφενός λόγω του ότι χορηγείται ως εισπνεόμενο φάρμακο, αφετέρου λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής του. Επιπλέον λόγω της οδού χορήγησης φτάνει στις κυνελίδες που αερίζονται, προκαλώντας αγγειοδιαστολή στα σύστοιχα αγγεία και βελτιώνοντας έτσι τη σχέση αερισμού-αιμάτωσης.

Η αγγειοδιασταλτική δράση του μπορεί να μειώσει την PAP και ταυτόχρονα το μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας. Βελτίωση του δείκτη αερισμού αιμάτωσης και της οξυγόνωσης προκαλείται περίπου στο 60% των ασθενών που λαμβάνουν εισπνεόμενο NO. Αμέσως μετά την μεταφορά του στην κυκλοφορία, μεταβολίζεται μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα και η διάρκεια της δράσης του είναι μόλις λίγα λεπτά. Εξαιτίας της βραχύβιας δράσης του, το εισπνεόμενο NO είναι χρήσιμο για την διερεύνηση με ασφάλεια της ταυτοποίησης των ασθενών με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, που θα απαντήσουν στην από του στόματος αγωγή με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, μέσω της δοκιμασίας αγγειοδραστικότητας κατά την διάρκεια καρδιακού καθετηριασμού¹³²⁻¹³⁴.

Η θεραπεία με εισπνεόμενο NO έχει υψηλή τοξικότητα και τοξικούς μεταβολίτες. Το NO είναι ασταθές παρουσία οξυγόνου, μετατρέπεται με οξείδωση σε νιτρικό διοξείδιο, το οποίο είναι τοξικό, όταν εισπνέεται. Ο σχηματισμός του νιτρικού διοξειδίου κατά την διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο NO εξαρτάται από την δόση χορήγησης, το κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου και τον χρόνο παραμονής στο σύστημα μεταφοράς και το αναπνευστικό κύκλωμα. Η έκθεση σε νιτρικό διοξείδιο ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα της τάξης του 1,5ppm μπορεί να αυξήσει την αντιδραστικότητα των αεραγωγών. Έκθεση σε υψηλά επίπεδα μπορεί να προκαλέσει πνευμονικό οίδημα και θάνατο. Μετά την εισπνοή το NO διαχέεται στην κυκλοφορία ταχέως και αντιδρά με την αιμοσφαιρίνη σχηματίζοντας μεθαιμοσφαιρίνη. Παρότι είναι σπάνιο έχει αναφερθεί σε παιδιά και ενήλικες, που έλαβαν υψηλές δόσεις εισπνεόμενου NO, σημαντική αύξηση της μεθαιμοσφαιρίνης. Η μεθαιμοσφαιρίνη μετατρέπεται ξανά σε αιμοσφαιρίνη με την ενζυμική δράση της μεθαιμοσφαιρινικής αναγωγάσης^{135,136}.



Η μεθαιμοσφαιρίνη παράγεται, όταν ο δισθενής σίδηρος της αιμοσφαιρίνης μετατρέπεται σε τρισθενή. Ο τρισθενής σίδηρος δεν συνδέεται με το οξυγόνο και άρα η μεθαιμοσφαιρίνη δεν μεταφέρει οξυγόνο. Επιπλέον μαζί με την ανικανότητα της μεθαιμοσφαιρίνης να μεταφέρει οξυγόνο, μετατοπίζει και την καμπύλη σύνδεσης οξυγόνου αιμοσφαιρίνης προς τα αριστερά και έτσι ελαττώνει την αποδέσμευση του οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη. Τα φυσιολογικά επίπεδα της μεθαιμοσφαιρίνης στο αίμα κυμαίνονται από 0%-3%. Συμπτώματα υποξίας παρατηρούνται, όταν τα επίπεδα αυτά ανεβαίνουν. Τιμές από 0%-15% κατά κανόνα δεν προκαλούν συμπτώματα, ενώ σε επίπεδα από 15%-20% μπορεί να παρατηρηθεί ασυμπτωματική κυάνωση. Όταν τα επίπεδα φτάσουν το 20%-25%, τότε προκαλείται αδυναμία που εξελίσσεται σε οξέωση και κώμα σε επίπεδα μεθαιμοσφαιρίνης από 50% έως 70%. Επίπεδα άνω του 70% συνεπάγονται το θάνατο. Παρά την εισπνοή NO σε υψηλές δόσεις (80ppm) για παρατεταμένες περιόδους, η μεθαιμοσφαιριναιμία είναι σπάνια. Οι Adatia και συν. αναφέρουν επίπεδα έως 9% σε παιδιά που ελάμβαναν NO 80ppm. Τα νήπια και τα παιδιά είναι πιο επιρρεπή στην ανενεργότητα της αναγωγής και έτσι βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη μεθαιμοσφαιριναιμίας κατά την διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο NO¹³⁷.

Τα επίπεδα μεθαιμοσφαιρίνης πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε βρέφη, τα οποία μπορούν να έχουν έλλειψη της αναγωγής της μεθαιμοσφαιρίνης.

Η τοξικότητα του NO επίσης προκαλείται από την αντίδρασή του με ενώσεις του οξυγόνου, όπως το υπεροξείδιο με το οποίο σχηματίζει περοξυνιτρικό (peroxynitrate). Το περοξυνιτρικό είναι ένας ισχυρός κυτταροτοξικός οξειδωτικός και προφλεγμονώδης διαμεσολαβητής, ο οποίος μπορεί να μεταβάλλει την λειτουργία του επιφανειοδραστικού παράγοντα. Με έκθεση στο Οξυγόνο, το NO οξειδώνεται σε NO₂. Το διοξείδιο του αζώτου είναι πολύ κυτταροτοξικό, επειδή με το νερό μετατρέπεται ραγδαία σε νιτρικό οξύ. Σε υδατικό περιβάλλον, το NO₂ μετατρέπεται πολύ γρήγορα σε περοξυνιτρίτη (OONO⁻) που το ίδιο γρήγορα αποδομείται με κυτταροτοξική υδροξυλίωση. Πρώιμα πειράματα παραπλανητικά συνέδεσαν πνευμονικές ιστοπαθολογικές βλάβες με το NO όταν προφανώς τις βλάβες αυτές τις προκαλούσε το NO₂ που παράγονταν. Ο ρυθμός μετατροπής του NO σε NO₂ εξαρτάται από το τετράγωνο της συγκέντρωσης του NO και από την αναλογία του εισπνεόμενου O₂ (FiO₂) στην οποία αυτό εκτίθεται. Για παράδειγμα, 10.000 ppm NO σε FiO₂ 1,0 μετατρέπονται σε NO₂ κατά 50% σε 24 δευτερόλεπτα, αλλά σε συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, όπως 10 ppm NO με FiO₂ 1,0 χρειάζονται επτά ώρες για να μετατραπεί το ίδιο ποσοστό NO.



Για να παρεμποδίσουμε την τοξικότητα του NO_2 , η συγκέντρωση του εισπνεόμενου NO και του οξυγόνου πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Το εισπνεόμενο NO συνήθως χορηγείται σε συγκεντρώσεις από 1 έως 80 ppm. Η συγκέντρωση του εισπνεόμενου NO που χορηγείται στον ασθενή και του ποσού του NO_2 πρέπει να παρακολουθούνται με χημειοσκόπηση (chemiluminescence) σε σταθερή βάση ή με συχνό έλεγχο της συγκέντρωσης του NO που χορηγείται. Η Εταιρεία Επαγγελματικής Ασφάλειας και Υγείας έχει καθιερώσει το όριο των 5 ppm ανά 8 ώρες το εικοσιτετράωρο σαν το ανώτερο όριο της ασφαλούς έκθεσης του ανθρώπου. Ακόμη και συγκεντρώσεις των 2 έως 3 ppm NO_2 μπορούν να είναι υπερβολικά κυτταροτοξικές σε ιστολογικές μελέτες των πνευμόνων. Το NO_2 , στο οποίο εκτίθεται ο ασθενής, μειώνεται με την τοποθέτηση ενός δοχείου με σόδα λάιμ στο εισπνευστικό τμήμα του κυκλώματος του αναπνευστήρα¹³⁸.

Όταν παρακολουθείται στενά το εισπνεόμενο NO χρησιμοποιείται με ασφάλεια. Είναι σημαντικό να ελέγχεται το εκπνεόμενο αέριο των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με εισπνεόμενο NO .

Οι άλλες αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν ατυχηματικά λάθη στη δοσολογία που σχετίζονται με το σύστημα μεταφοράς, πονοκεφάλους στο προσωπικό υγείας το οποίο εκτίθεται σε περιβαλλοντικό NO , υπόταση, υποξία, η οποία συνοδεύει την ταχεία απόσυρση του εισπνεόμενου NO και πνευμονικό οίδημα σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης (Ejection Fraction-EF) της αριστεράς κοιλίας.

Παρά τις ισχυρά σοβαρές τοξικές δράσεις του, ο σχετικός κίνδυνος κατά την θεραπεία με εισπνεόμενο NO είναι μικρός και δίνεται βάση στη χρήση εγκεκριμένου συστήματος μεταφοράς και στην εφαρμογή της συνιστώμενης δόσης. Η σπουδαιότητα της εισπνοής του ενδογενούς NO , της λανθάνουσας επιμόλυνσης του συμπτυκνωμένου αέρα στα νοσοκομεία και η σειρά των πολύπλοκων βιολογικών δράσεων του NO χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση για να κατανοήσουμε πλήρως τα οφέλη και τις ανεπιθύμητες ενέργειές του. Η ευρεία χρήση της θεραπείας με εισπνεόμενο NO δικαιολογείται λόγω του μικρού χρόνου της ωφέλιμης δράσης του. Ωστόσο εξαιτίας της πολυπλοκότητας της χορήγησης, της μη αποδεδειγμένης μείωσης της θνησιμότητας και του κόστους της θεραπείας, υπάρχει ισχυρή ανάγκη για διερεύνηση με στόχο την ανεύρεση άλλων εναλλακτικών πνευμονικών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων.



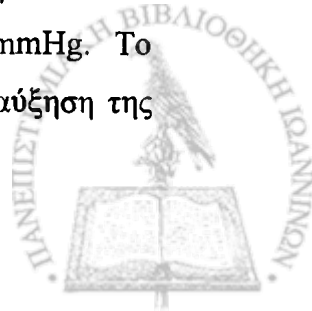
4.Ε.1.γ Κλινικές εφαρμογές στην πνευμονική υπέρταση

Η αξία του NO στην ιατρική πράξη έχει αναγνωρισθεί εδώ και πάνω από έναν αιώνα. Έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα για αναλγησία και αναισθησία από τον 18ο αιώνα¹³⁹. Χρησιμοποιήθηκε ευρέως τις τελευταίες δεκαετίες τόσο στην αντιμετώπιση της οξείας όσο και της χρόνιας πνευμονικής υπέρτασης.

Το εισπνεόμενο NO έχει καταστεί ευρέως κλινικά αποδεκτό ως υποστηρικτική θεραπεία σε απειλητική υποξία, πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια σε περιεγχειρητικούς, διεγχειρητικούς και βαρέως πάσχοντες ασθενείς, αλλά η εδραίωση στη μείωση της θνησιμότητας δεν έχει αποδειχθεί και δεν υποστηρίζεται με στοιχεία σε τυχαιοποιημένες μελέτες.

Στην πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, ένα ποσοστό της αντίστασης στην κυκλοφορία του αίματος είναι σταθερό λόγω των δομικών αλλαγών που συμβαίνουν στις λείες μυϊκές ίνες των πνευμονικών αγγείων και έτσι ανταποκρίνεται λιγότερο στην αγγειοδιασταλτική αγωγή. Οι Perke-Zaba και συν.¹⁴⁰ βρήκαν ότι το εισπνεόμενο NO το οποίο χορηγήθηκε συγκριτικά με ενδοφλέβια προστακυκλίνη μείωσε την PAP και τις PVR σε επίπεδα αντίστοιχα με αυτά της προστακυκλίνης, χωρίς να προκαλέσει πτώση στην αρτηριακή πίεση και στις συστηματικές αντιστάσεις (Systemic Vascular Resistance-SVR). Η μεγάλης διάρκειας χορήγηση εισπνεόμενου NO μειώνει την PAP και τις PVR και βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση και την οξυγόνωση και αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο ως ενδιάμεση γέφυρα σε ασθενείς που περιμένουν για μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων.

Το iNO χρησιμοποιήθηκε στην εμμένουσα πνευμονική υπέρταση των νεογνών το 1992 από ομάδες γιατρών στα παιδιατρικά νοσοκομεία του Ντένβερ και της Βοστώνης. Στα νεογνήνητα η αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων προκαλεί δεξιοαριστερά διαφυγή είτε στο επίπεδο των κόλπων είτε στο επίπεδο του βοτάλειου πόρου. Οι καρδιοχειρουργοί σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιούν εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (extracorporeal membrane oxygenation- ECMO). Βασιζόμενοι στην αναφορά των Perke-Zaba και συν., κατά την οποία σύντομη εισπνοή NO σε ενήλικες με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση ελάττωσε τις PVR, οι Kinsella και συν.⁵⁴ χορήγησαν εισπνεόμενο NO από 10 έως 20 ppm σε 9 παιδιά, τα οποία έτσι κι αλλιώς ήταν υποψήφια για ECMO. Όλα τα παιδιά είχαν μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα 40mmHg. Το εισπνεόμενο NO που χρησιμοποιήθηκε αρχικά στα 20 ppm οδήγησε σε μία αύξηση της



μερικής πίεσης οξυγόνου του αρτηριακού αίματος στα 80 mmHg. Μετά από 12 ώρες χορήγησης η δόση μειώθηκε στα 6 ppm και διακοπή μετά από 12-24 ώρες. Η βελτίωση της οξυγόνωσης διατηρήθηκε και μετά τη διακοπή του NO. Σε όλα τα παιδιά που έλαβαν NO αποφεύχθηκε το ECMO.

Στην υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση, που παρατηρείται στο πνευμονικό τραύμα, μετά από την παρατήρηση σε πρόβατα ότι το εισπνεόμενο NO σε δόση 40-80 ppm προκάλεσε πνευμονική αγγειοδιαστολή σε υποξυγοναιμία, οι Frostell και συν.¹⁴¹ απέδειξαν την δράση του σε εθελοντές ανθρώπους. Εννέα ενήλικες ανέπνεαν οξυγόνο 12% για 30 λεπτά και μειώθηκε η μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα από 106 mmHg σε 47 mmHg, οι PVR αυξήθηκαν από 70 σε 125 dynes*sec*cm⁻⁵. Στη συνέχεια οι εθελοντές εισέπνευσαν NO 40 ppm και παρατηρήθηκε επιστροφή της PAP και PVR στις αρχικές τιμές. Είναι ενδιαφέρον ότι και μετά την διακοπή του NO οι πνευμονικές αντιστάσεις παρέμειναν στις αρχικές τιμές παρά το γεγονός ότι οι συμμετέχοντες συνέχιζαν να αναπνέουν υποξικό αέρα.

Μελέτες σχετικά με την δράση του εισπνεόμενου NO στη μείωση του ενδοπνευμονικού shunt και στη βελτίωση της οξυγόνωσης σε πρόωρα νήπια με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια και ασθενείς με ARDS είχαν ανάμικτα αποτελέσματα. Η μετα-ανάλυση και συστηματική ανασκόπηση 7 τυχαιοποιημένων μελετών σε πρόωρα νήπια δεν έδειξε σημαντική επίδραση του NO στην θνησιμότητα, στην πρόληψη της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας ή στον κίνδυνο ενδοκοιλιακής αιμορραγίας¹⁴². Αυτές οι αναλύσεις όμως δεν συμπεριέλαβαν στοιχεία από 2 πρόσφατες μελέτες, οι οποίες έδειξαν να μειώνεται η χρόνια αναπνευστική νόσος και να βελτιώνεται η επιβίωση σε πρόωρα νεογνά με βάρος γέννησης από 750-1200 gr^{143,144}. Η προσθήκη στη θεραπεία iNO σε υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια δευτεροπαθή σε ARDS σε παιδιά και ενήλικες έδειξε μια προσωρινή βελτίωση στην οξυγόνωση αλλά όχι σημαντική επίδραση στη θνησιμότητα^{145,146}.

Σε οξεία πνευμονική υπέρταση μετά από χορήγηση θειϊκής πρωταμίνης σε πειραματικά μοντέλα φαίνεται ότι το NO ελαττώνει τις πνευμονικές αντιστάσεις¹⁴⁷.

Σε ενήλικες καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη και παρουσίασαν αυξημένη πνευμονική αρτηριακή πίεση, το εισπνεόμενο NO πέτυχε χάλαση των λείων μυϊκών ινών ανεξάρτητα από το ενδοθόγιο^{148,149}.



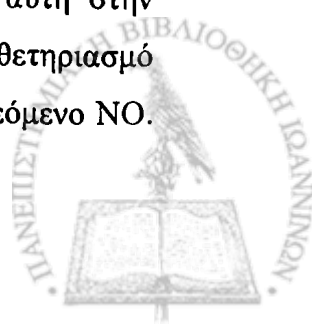
Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση πνεύμονα, ο μεταμοσχευμένος πνεύμονας υφίσταται βλάβες από την ισχαιμία - επαναιμάτωση, που μεγεθύνονται με την εφαρμογή καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Αυτές οι βλάβες προκαλούν πνευμονική αγγειοκινητική δυσλειτουργία, η οποία συμμετέχει στην αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων στο μεταμοσχευμένο πνεύμονα. Οι Adatia και συν.¹⁵⁰ έδειξαν σε μία μικρή μελέτη ότι το εισπνεόμενο NO μείωσε την μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση και βελτίωσε την οξυγόνωση μέσω ελάττωσης του ενδοπνευμονικού shunt.

Σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς οι αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις αποτελούν αντένδειξη για την επέμβαση. Οι πιθανοί λήπτες καρδιακών μοσχευμάτων πρέπει να εκτιμώνται προσεκτικά για το αν οι αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις μειώνονται με τη χορήγηση αγγειοδιασταλτικών. Ωστόσο, επειδή τις περισσότερες φορές οι ασθενείς αυτοί πάσχουν και από σοβαρή ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και η πτώση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του προφορτίου της αριστερής κοιλίας και των πιέσεων πλήρωσής της, σε έναν ασθενή που δεν μπορεί να αυξήσει την καρδιακή παροχή, μπορεί να επιδεινώσει την κλινική του κατάσταση.

Οι Loh και συν.¹⁵¹ μελέτησαν 19 ασθενείς με ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας και παρά το γεγονός ότι το εισπνεόμενο NO σε δόση 80 ppm για 10min, μείωσε τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις προκάλεσε αύξηση στις πιέσεις πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας. Στο πεδίο αυτό χρειάζονται περισσότερες μελέτες^{152,153}.

Σε μετεγχειρητικούς ασθενείς ωστόσο μετά από μεταμόσχευση καρδιάς οι αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις μπορεί να προκαλέσουν ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας. Η χορήγηση εισπνεόμενου NO μείωσε εκλεκτικά την PAP και τις PVR χωρίς να επηρεάσει τις συστηματικές πιέσεις και αντιστάσεις¹⁵⁴.

Πνευμονική υπέρταση δευτεροπαθής λόγω αυξημένων PVR επιπλέκει συχνά την περιεγχειρητική αντιμετώπιση ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση διόρθωσης συγγενούς καρδιοπάθειας. Αυτή η αύξηση των PVR προκύπτει από τις δομικές αλλαγές που προκαλούνται από την υπερβολική ροή αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία και από την αγγειοσύσπαση. Δεδομένα από πειραματόζωα και από παιδιά με συγγενή καρδιακή νόσο δείχνουν ότι η δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου προκαλείται από την χρόνια υπερβολική ροή αίματος και συμμετέχει και αυτή στην πνευμονική υπέρταση. Σε 10 ασθενείς που μελετήθηκαν με καρδιακό καθετηριασμό προεγχειρητικά, οι Roberts και συν.¹⁵⁵ μείωσαν με επιτυχία τις PVR με εισπνεόμενο NO.



Οι Journois και συν.¹⁵⁶ χορήγησαν εισπνεόμενο NO σε 17 ασθενείς με ανθεκτική πνευμονική υπέρταση κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο μετά από επέμβαση διόρθωσης συγγενούς καρδιοπάθειας. Το εισπνεόμενο NO μείωσε την PAP σε 12 από τους 17 ασθενείς. Ποσοστό 29% των ασθενών δεν ανταποκρίθηκε στη χορήγηση εισπνεόμενου NO. Παράλληλα η αγωγή με iNO συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της μέσης συστηματικής αρτηριακής πίεσης σε 4 (24%) από τους 17 ασθενείς.

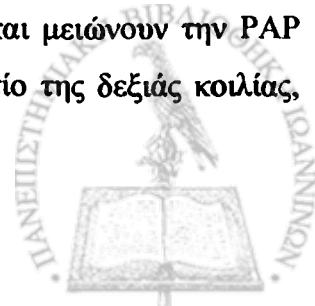
Η πνευμονική υπέρταση σε ασθενείς με βαλβιδοπάθεια μιτροειδούς, κυρίως με στένωση, προκύπτει και από το αγγειοσυσπαστικό στοιχείο και από τις δομικές αλλαγές που προκαλούνται από την χρόνια υπέρταση των πνευμονικών φλεβών (out of proportion). Επειδή η αύξηση των PVR προκύπτει σε μεγάλο βαθμό από την αναδιαμόρφωση των αγγείων από την χρόνια αύξηση της πίεσης των πνευμονικών φλεβών, η πνευμονική υπέρταση σε ασθενείς με μιτροειδική βαλβιδοπάθεια είναι συχνά ανθεκτική στην αγγειοδιασταλτική αγωγή. Το εισπνεόμενο NO δεν φαίνεται να είναι τόσο αποτελεσματικό σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση από μιτροειδική βαλβιδοπάθεια, όσο σε άλλες κλινικές καταστάσεις.

Οι Girard και συν.¹⁵⁷ μελέτησαν 6 ασθενείς μετά από αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας λόγω βαλβιδικής στένωσης και αναφέρουν πολύ μικρή ελάττωση της PAP μετά από εισπνοή 40 ppm NO. Η αλλαγή της PAP ήταν μικρή και μάλλον αντικατοπτρίζει τις δομικές αλλαγές που προκαλούνται από την χρόνια υπέρταση στις πνευμονικές φλέβες.

4.Ε.1.δ Δότες NO

Το NO απελευθερώνεται από έναν αριθμό συνθετικών παραγόντων, είτε αυθόρμητα είτε με ενζυμική κατάλυση και μπορεί να μεταφερθεί προς την οδό δράσης του στις λείες μυϊκές ίνες και να μεσολαβήσει έτσι στην αγγειοδιαστολή. Αρκετοί διαθέσιμοι δότες NO μεταφέρονται μέσω εισπνοής και δρουν εκλεκτικά στην πνευμονική κυκλοφορία και μπορούν κατά αυτό τον τρόπο να αποτελέσουν εναλλακτικές λύσεις του εισπνεόμενου NO.

Το νιτροπρωσσικό νάτριο είναι ένας ισχυρός, μικρής διάρκειας δράσης αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, ο οποίος έχει εγκριθεί από τον FDA για ενδοφλέβια χρήση για την αντιμετώπιση οξείας υπερτασικής κρίσης. Χαμηλές δόσεις ενδοφλέβιου νιτροπρωσσικού νατρίου προκαλούν πνευμονική αγγειοδιαστολή και μειώνουν την PAP και τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις καθώς και το μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας,



αλλά δεν έχουν εκλεκτική δράση¹⁵⁸. Η επίτευξη εκλεκτικότητας στην πνευμονική κυκλοφορία με χορήγηση νιτροπρωσσικού νατρίου με νεφελοποίηση και άλλων φαρμάκων δοτών NO έγινε για πρώτη φορά σε ένα πειραματόζωο στο εργαστήριο με πνευμονική υπέρταση. Σε άθιχτα ζώα, το νιτροπρωσσικό νάτριο που χορηγήθηκε με νεφελοποίηση μείωσε την PAP και βελτίωσε την οξυγόνωση, χωρίς συστηματική αγγειοδιαστολή^{159,160}. Τόσο το εισπνεόμενο NO όσο και το εισπνεόμενο νιτροπρωσσικό νάτριο προκάλεσαν σημαντική πνευμονική αγγειοδιαστολή χωρίς μεταβολή της συστηματικής αιμοδυναμικής σε γουρούνια με υποξία και δευτεροπαθή σε αυτή πνευμονική υπέρταση. Το εισπνεόμενο νιτροπρωσσικό νάτριο αυξάνει σημαντικά την οξυγόνωση, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποσοστό 60%-90% σε πρόωρα και τελειόμνηνα νεογνά με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια¹⁶¹.

Η ισχυρή τοξική δράση του νιτροπρωσσικού νατρίου κατά την ενδοφλέβια χορήγηση συμπεριλαμβάνει την δηλητηρίαση με κυανιούχα και την μεθαιμοσφαιριναιμία, της οποίας ο βαθμός σοβαρότητας είναι δόσοεξαρτώμενος και αθροιστικός. Το νιτροπρωσσικό νάτριο είναι επίσης φωτοευαίσθητο και πρέπει να προστατεύεται από το φως.

Η νιτρογλυκερίνη είναι ένας άλλος δότης NO, ο οποίος δρα εκλεκτικά, όταν χορηγείται με νεφελοποίηση. Σε μία μελέτη με ζώα με προκλητή υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση, η εισπνεόμενη και όχι η ενδοφλέβια νιτρογλυκερίνη μείωσε την PAP και τις PVR. Πάντως και οι δύο οδοί χορήγησης μειώνουν τη συστηματική αρτηριακή πίεση¹⁶². Αντίθετα σε ασθενείς με αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας και σε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες, η εισπνεόμενη νιτρογλυκερίνη μείωσε δραστικά την PAP χωρίς να προκαλέσει συστηματική αγγειοδιαστολή^{163,164}.

Η ανάπτυξη ανοχής και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μετά από παρατεταμένη έκθεση σε ενδοφλέβια νιτρογλυκερίνη αποτελούν ισχυρές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά δεν έχουν ανιχνευθεί σε μικρής διάρκειας χορήγηση περίπου 24 ωρών. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν την μεθαιμοσφαιριναιμία, όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις και για παρατεταμένη διάρκεια. Επίσης η νιτρογλυκερίνη με ευκολία μετακινείται μέσα στα πλαστικά κατά την ενδοφλέβια χορήγηση και πιθανά και κατά την νεφελοποίηση και έτσι μπορεί να μειωθεί η χορηγούμενη δόση. Επιπλέον θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι απορροφάται από το δέρμα.



Μία άλλη τάξη δοτών NO το νουκλεόφιλο προσαγωγό NO έχει μελετηθεί σε ζώα και σε μία μικρής φάσης I κλινική μελέτη σε ανθρώπους με ARDS. Δεν έχει ακόμη καταδειχθεί η ασφάλεια στη μακροχρόνια χορήγηση καθώς και η δράση του φαρμάκου.

Με βάση τα συγκρίσιμα αποτελέσματα μεταξύ του εισπνεόμενου NO και των δοτών NO σε εισπνεόμενη μορφή, μπορεί αυτοί να αποτελούν μία καλή εναλλακτική λύση εφόσον είναι δραστικοί, εύκολα διαθέσιμοι, με χαμηλό κόστος και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν γέφυρα στη θεραπεία με NO, ιδίως σε περιοχές όπου η διάθεση του NO δεν είναι εφικτή ούτε και του ECMO.

4.E.2 Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 - Σιλδεναφίλη

4.E.2.α Γενικά χαρακτηριστικά

Στα μέσα της δεκαετίας του 1980 στα πλαίσια της έρευνας για την ανεύρεση νέων θεραπευτικών παραγόντων για την αρτηριακή υπέρταση, οι ερευνητές εστίασαν το ενδιαφέρον τους στις θεραπευτικές προοπτικές που θα προσέφερε η ρύθμιση των επιπέδων του ενδοκυττάριου cGMP. Τα νιτρώδη ως δότες NO βρισκόταν ήδη σε ευρεία χρήση. Ωστόσο ο θεραπευτικός τους στόχος περιοριζόταν από την γρήγορη ανάπτυξη ταχυφυλαξίας σε παρατεταμένη χορήγηση¹⁶⁵. Αυτός ο περιορισμός οδήγησε τους ερευνητές στην σκέψη μιας εναλλακτικής λύσης στη ρύθμιση της σηματοδότησης του NO. Έτσι προτάθηκε ένας θεραπευτικός στόχος που να αποτελεί ένα από τα επόμενα βήματα της οδού του NO και του cGMP. Τα κυκλικά νουκλεοτίδια cAMP και cGMP διασπώνται από τις φωσφοδιεστεράσες (Phosphodiesterases-PDEs). Την ίδια χρονική περίοδο πέντε υποτύποι των φωσφοδιεστερασών ήταν γνωστοί. Οι PDE3 και PDE4 καταλύουν ειδικά την διάσπαση του cAMP, ενώ η PDE1 και η PDE2 καταλύουν τη διάσπαση και του cAMP και του cGMP. Η PDE5 καταλύει αποκλειστικά τη διάσπαση του cGMP. Η PDE5 βρίσκεται στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων της συστηματικής κυκλοφορίας και στα αιμοπετάλια¹⁶⁶. Το 1986 δημιουργήθηκε μία πυραζολοπυριμιδίνη, ένας συνθετικός εκλεκτικός αναστολέας της PDE5. Ονομάστηκε αρχικά UK-92,480, αλλά στη συνέχεια έγινε γνωστό με το όνομα σιλδεναφίλη, της οποίας το κιτρικό άλας κυκλοφορεί στην αγορά με το όνομα Viagra. Ο παράγοντας αυτός φάνηκε να είναι ισχυρός και να έχει εξαιρετική εκλεκτικότητα. Επιπλέον στις προκλινικές μελέτες υπήρξαν στοιχεία που υποστήριζαν την αγγειοδιασταλτική του δράση, την δράση του ενάντια στη συσσώρευση



των αιμοπεταλίων¹⁶⁷ και στην αναστολή της δημιουργίας θρόμβου σε καρωτίδες με διαταραγμένο ενδοθήλιο. Έτσι το 1989 το UK-92,480 επελέγη για περαιτέρω έρευνα και τελικά εισήχθη σε κλινικές μελέτες το 1991. Τα επόμενα χρόνια αναγνωρίστηκαν άλλες 6 οικογένειες φωσφοδιεστερασών (PDEs 6-11). Η δραστικότητα της σιλденаφίλης αξιολογήθηκε έναντι των αντιπροσωπευτικών μελών κάθε οικογένειας. Φάνηκε να έχει εκλεκτικότητα έναντι των οικογενειών PDE 7-11 και δεκαπλάσια εκλεκτικότητα στην οικογένεια PDE5 συγκριτικά με την οικογένεια PDE6¹⁶⁸.

Ο μεταβολισμός της σιλденаφίλης πραγματοποιείται πρωτίστως στο ηπατικό κυττόχρωμα P450 αποδίδοντας έναν ενεργό μεταβολίτη, του οποίου η δραστικότητα είναι περίπου 50% σε σχέση με τη μητρική ουσία. Ασθενείς μεγαλύτεροι από 65 ετών, με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 και με ηπατική κίρρωση έχουν μειωμένη κάθαρση του φαρμάκου¹⁶⁹. Η συγχορήγησή του με φάρμακα όπως η κετοконаζόλη, η ιτραконаζόλη, η ερυθρομυκίνη, η σιμετιδίνη και τα αντιρρετροϊκά, που έχουν ηπατικό μεταβολισμό πρέπει να αποφεύγεται.

4.Ε.2.β Δράση

Η σιλденаφίλη αρχικά ερευνήθηκε ως φάρμακο για την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και κυρίως της υπέρτασης και της στηθάγχης.

Κατά την διάρκεια μελετών για την στηθάγχη από το 1991 έως το 1993 παρατηρήθηκε ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου στο πλάσμα είναι περίπου 4 ώρες, η μέγιστη δράση επιτυγχάνεται σε μία ώρα και ότι η αγγειοδιασταλτική του δράση και η εμφάνιση παρενεργειών σχετίζεται με την χορηγούμενη δόση. Χορήγηση μέσω και υψηλότερων δόσεων προκάλεσαν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγγειοδιαστολή, όπως πονοκέφαλο και ερύθημα. Επίσης αναφέρθηκαν δυσπεψία, μυϊκή άλγη και σποραδικές περιπτώσεις διαταραχής της ακοής^{166,170}.

Η συγχορήγησή του με νιτρώδη έδειξε να είναι προβληματική, διότι υπάρχει ισχυρή συνέργεια μεταξύ των δύο φαρμάκων στην αγγειοδιασταλτική και στην αντιυπερτασική τους δράση με απειλητική μερικές φορές για τη ζωή υπόταση, οπότε και θα πρέπει να αποφεύγεται¹⁷¹.

Ακόμη παρατηρήθηκε ότι, όταν συγχορηγείται με δότες NO, επιδρά στη συνάθροιση των αιμοπεταλίων και έχει ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή δράση¹⁷².



Όταν το φάρμακο χορηγήθηκε σε δόση πάνω από 150 mg παρατηρήθηκαν διαταραχές στην όραση, στην αντίληψη των χρωμάτων. Σε μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαιώθηκε ότι η διαταραχή αυτή οφείλεται στην ασθενή δράση της σιλденаφίλης στην PDE6 η οποία μεταβολίζει το cGMP και βρίσκεται αποκλειστικά στους φωτοϋποδοχείς¹⁷³. Ωστόσο ακόμη και μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου με αναστολή της PDE6, δεν οδηγεί σε χρόνια βλάβη στη δομή και στη λειτουργία των οφθαλμών¹⁷⁴. Το 2000 περιγράφηκαν τυχαία περιστατικά μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy – NAION). Η νόσος αυτή είναι η πιο συχνή οπτική νευροπάθεια σε ανθρώπους άνω των 50 ετών και σχετικά σπάνια ως νόσος. Προκαλεί μερική απώλεια της όρασης στον ένα οφθαλμό και σχετίζεται με διάφορους παράγοντες κινδύνου όπως η καρδιαγγειακή νόσος και ο χαμηλός δείκτης θηλής/δίσκου. Σειρά μελετών έδειξε ότι η επίπτωση της νόσου δεν ήταν μεγαλύτερη από ότι αυτή στο γενικό πληθυσμό και η σιλденаφίλη είναι ένα φάρμακο με υψηλές πωλήσεις κυρίως σε ασθενείς μεγαλύτερων ηλικιών με αγγειοπάθεια, οπότε οι λήπτες βρίσκονται ήδη κάτω από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Έτσι ασθενείς οι οποίοι θα πρέπει να αποκλειστούν από τη χορήγηση του φαρμάκου, θα πρέπει να είναι αυτοί που υποφέρουν ήδη από NAION στο ένα μάτι¹⁷⁵⁻¹⁷⁶.

Κατά την έναρξη των κλινικών μελετών αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια η στύση. Αρχικά δεν αξιολογήθηκε ως ιδιαίτερα σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια, αλλά στη συνέχεια καθώς το ενδιαφέρον των ουρολόγων αυξανόταν σχετικά με την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας οι αναστολές της φωσφοδεστεράσης τέθηκαν κάτω από κλινικές δοκιμές. Παράλληλα η αναφορά ότι η στύση ήταν αρκετά συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σε όσους έλαβαν πολλαπλές δόσεις σιλденаφίλης υποστήριξε επιπλέον την δοκιμή του φαρμάκου σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία. Το 1990 οι Ignarro και συν.¹⁷⁷ παρατήρησαν ότι το NO είναι ένας νευρομεταβιβαστής, ο οποίος απελευθερώνεται από τα σπυραγγώδη νεύρα κατά τη διάρκεια του σεξουαλικού ερεθισμού. Το NO διαχέεται στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων του πέους και ενεργοποιεί την παραγωγή cGMP, οδηγώντας σε χάλαση των λείων μυϊκών ινών των σπυραγγωδών σωμάτων, αγγειακή συμφόρηση και φλεβική απόφραξη (μέσω περίσφιξης της φλεβικής αποχέτευσης από το πέος στον ινώδη χιτώνα) και συνεπώς στύση. Η τοπική νευρική παραγωγή υψηλών συγκεντρώσεων NO κατά την παρουσία σεξουαλικού ερεθισμού δίνει τη δυνατότητα της εκλεκτικής αγγειοδιαστολής στο αγγειακό δίκτυο του πέους. Έτσι η χορήγηση ενός εκλεκτικού



αναστολέα, ο οποίος μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος χωρίς να προκαλεί συστηματική αγγειοδιαστολή, θα ήταν ιδιαίτερα ελκυστικός¹⁷⁸⁻¹⁸⁰.

Από το 1997 περισσότεροι από 4500 άνθρωποι είχαν λάβει σιλденаφίλη για στυτική δυσλειτουργία. Το 1998 αναφέρθηκαν σποραδικές περιπτώσεις μυοκαρδιακών εμφραγμάτων, εγκεφαλικών και αιφνίδιων θανάτων, οι οποίες κάποιες φορές σχετίζονταν με τη σεξουαλική δραστηριότητα. Σειρά μελετών δεν έδειξε συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση σιλденаφίλης και πρόκλησης μυοκαρδιακών εμφραγμάτων ή εγκεφαλικών, αντίθετα φάνηκε μία μάλλον προστατευτική δράση σε αυτές τις ομάδες ασθενών¹⁸¹⁻¹⁸⁵.

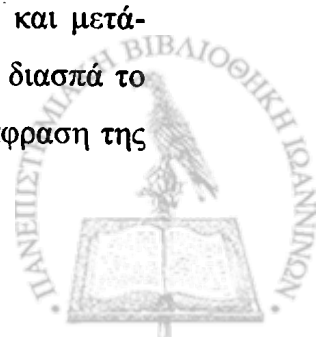
Οι Tawakol και συν.¹⁸⁶ μελετώντας 14 ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο διαπίστωσαν ότι, όταν η σιλденаφίλη συγχωρηγείται με αδενοσίνη, βελτιώνει την αιματική ροή στο μυοκάρδιο.

Στις αντενδείξεις του φαρμάκου συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με απόφραξη στο χώρο εξώθησης της αριστεράς κοιλίας, ατροφία σε πολλαπλά συστήματα, ενώ ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν α-αποκλειστές.

Στη συνέχεια το ενδιαφέρον των ερευνητών στράφηκε σε άλλες ενδείξεις του φαρμάκου. Η παρατήρηση από τους Sanchez και συν.¹⁸⁷ ότι υπάρχει μία αυξημένη έκφραση της PDE5 στους πνεύμονες που πάσχουν από πνευμονική υπέρταση οδήγησε σε σειρά ερευνών για την δραστηριότητα και ασφάλεια του φαρμάκου σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση. Η έρευνα για ένα ιδανικό αγγειοδιαστολέα της πνευμονικής κυκλοφορίας, ο οποίος θα συνδυάζει υψηλό θεραπευτικό αποτέλεσμα, εκλεκτική δράση στην πνευμονική κυκλοφορία, απλότητα στη χορήγηση και ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, έστρεψε το ενδιαφέρον στη σιλденаφίλη.

4.E.2.γ Κλινικές εφαρμογές στην πνευμονική υπέρταση

Η προσαρμογή της κατανομής της αιμάτωσης στις καλά αεριζόμενες περιοχές του πνεύμονα (σχέση αερισμού/αιμάτωσης) ρυθμίζεται πρωτίτως από την τοπική παραγωγή NO, επειδή το προεξέχον ερέθισμα για την τοπική παραγωγή του NO στους πνεύμονες είναι η διάταση των κυψελίδων κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Γι' αυτό το λόγο η τοπική απελευθέρωση NO αναδιανέμει την αιματική ροή στις καλά αεριζόμενες περιοχές του πνεύμονα (σχέση αερισμού/αιμάτωσης). Η NOS ρυθμίζεται στα μεταγραφικά και μεταμεταφραστικά επίπεδα. Η πιο σημαντική φωσφοδιαστεράση, η PDE5, η οποία διασπά το cGMP, εκφράζεται άφθονα στον πνευμονικό ιστό. Όταν συγκρίνεται με την έκφραση της

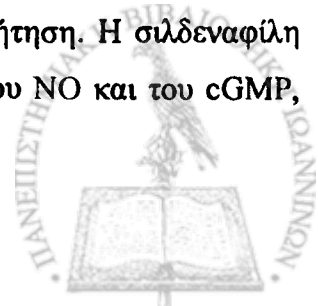


PDE5 σε άλλους ιστούς, όπως το μυοκάρδιο, η έκφραση και η δραστηριότητά της είναι σημαντικά ψηλότερη στον πνευμονικό ιστό. Έτσι η PDE5 αποτελεί έναν ιδανικό στόχο για την φαρμακευτική θεραπεία των αγγειακών διαταραχών της πνευμονικής κυκλοφορίας, όπως της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και της πνευμονικής υπέρτασης που σχετίζεται με υποκείμενες διαταραχές του πνεύμονα. Επιπλέον, η σιλденаφίλη είναι ο πρώτος από του στόματος φαρμακευτικός παράγοντας, ο οποίος δυνητικά μπορεί να αυξήσει δυναμικά την σχετιζόμενη με το NO αγγειοδιαστολή σε περιοχές με απαιτήσεις αιμάτωσης, και στην περίπτωση των πνευμόνων, προλαμβάνει την αποτυχημένη αιμάτωση και τον αποτυχημένο αερισμό¹⁸⁸⁻¹⁹¹.

Επίσης οι Zhao και συν.¹⁹² έδειξαν ότι στα ποντίκια όχι μόνο το NO που προέρχεται από την eNOS συνέβαλε στη δράση των αναστολέων της PDE5, αλλά και η εμπλοκή του νατριουρητικού πεπτιδίου, το οποίο αυξάνει το ενδοκυττάριο cGMP δια μέσω υποδοχέων που συνδέονται με την ενεργοποίηση της γουανυλικής κυκλάσης.

Στη συνέχεια μία σειρά από μελέτες υποστήριξε ότι οι αναστολείς της PDE5 έχουν αντιυπερτασική δράση στον πνεύμονα και μειώνουν τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, με εκλεκτικό τρόπο, γεγονός που επιβεβαιώνει την υψηλή συγκέντρωση της PDE5 στον πνεύμονα, όπως παρατηρήθηκε και στα σπυραγγώδη σώματα¹⁹³. Η δράση αυτή υποστηρίζεται ότι είναι δόσοεξαρτώμενη και ότι φτάνει στο μέγιστο, όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα είναι 100ng/ml, όπως βρέθηκε σε μία μελέτη όπου η σιλденаφίλη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως¹⁶⁶. Υπάρχουν νεότερα δεδομένα από κλινικές και πειραματικές εργασίες, οι οποίες υποστηρίζουν ότι η διάρκεια δράσης της σιλденаφίλης μπορεί να μην αντανάκλαται από τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα. Έχει υποστηριχθεί ότι η συνένωση του φαρμάκου με την PDE5 συνεχίζει να αυξάνει μετά την ενδοκυττάρια φωσφορυλίωση του ενζύμου. Επιπλέον, οι αλλαγές στη διαμόρφωση της PDE5 και ο αργός ρυθμός αποσύνδεσης του φαρμάκου από το ένζυμο μπορεί να συμβάλει σε μία επίπεδη δόσο-ενεργό σχέση. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι η σιλденаφίλη συνδέεται στην καταλυτική πλευρά της PDE5 και μπορεί να προκληθεί μια υψηλότερη ενδοκυττάρια συγγένεια από αυτή που είχε υπολογιστεί αρχικά, η οποία μπορεί να επιβραδύνει την κάθαρση του φαρμάκου από τα κύτταρα¹⁹⁴⁻¹⁹⁷.

Οι αγγειοδιαστολείς μπορεί να βελτιώνουν τα αιμοδυναμικά στοιχεία, αλλά η θεραπεία η οποία αναστέλλει ή αναστρέφει την αγγειακή αναδιαμόρφωση, ώστε να επιβραδυνθεί η αναπόφευκτη πρόοδος της νόσου είναι προς αναζήτηση. Η σιλденаφίλη μπορεί να εμποδίζει ή να αναστρέφει την αναδιαμόρφωση μέσω του NO και του cGMP,



μεταβάλλοντας την υπερτροφία και την απόπτωση των λείων μυϊκών ινών. Στους ανθρώπους η έκφραση της PDE5 αυξάνει σε ασθενείς με ιδιοπαθή και οικογενή πνευμονική υπέρταση. Η ενεργοποίηση της οδού του cGMP, μέσω μιας δυνητικής δράσης της σιλденаφίλης, αναστέλλει τη σύνθεση του DNA και την υπερπλασία των κυττάρων και την προοδευτική απόπτωση στα λεία μυϊκά κύτταρα απομονωμένης πνευμονικής αρτηρίας¹⁹¹.

Τυχαιοποιημένες μελέτες για τον έλεγχο της επίδρασης της σιλденаφίλης στην πνευμονική υπέρταση συγκρινόμενη με placebo, συνέτειναν ότι η σιλденаφίλη βελτιώνει τη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, τη δύσπνοια και την ποιότητα ζωής^{198,199}.

Με βάση τα προηγούμενα δεδομένα το 2002 σχεδιάστηκε η μελέτη SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary HyperTension), η οποία συμπεριέλαβε 278 ασθενείς που υπέφεραν από συμπτωματική πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και οι οποίοι έλαβαν είτε placebo είτε σιλденаφίλη (20, 40 ή 80mg) τρεις φορές ημερησίως για 12 εβδομάδες. Ο τελικός σκοπός ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης του φαρμάκου στην δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών. Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση στη δοκιμασία βάδισης, στη κατηγορία NYHA και στις αιμοδυναμικές παραμέτρους στην ομάδα που έλαβε 80 mg σιλденаφίλης τρεις φορές ημερησίως συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε placebo. Στη συνέχεια οι ασθενείς, οι οποίοι συμπλήρωσαν την διπλή-τυφλή φάση μπορούσαν να συμμετάσχουν σε μία πιο μακράς διάρκειας μελέτη δύο ετών κατά την οποία θα ελάμβαναν 80mg σιλденаφίλης τρεις φορές την ημέρα. Η βελτίωση που είχε παρατηρηθεί στις 12 εβδομάδες στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών και στην κατηγορία NYHA παρέμεινε και για 1 χρόνο μετά. Αυτά αποτελούν ισχυρά στοιχεία της διατήρησης του αποτελέσματος παρά τη σοβαρότητα της νόσου. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο χρόνο επιδείνωσης της νόσου, αλλά λιγότεροι ασθενείς νοσηλεύτηκαν για επιδείνωση της πνευμονικής υπέρτασης. Ένας ασθενής ανέπτυξε δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας της καρδιάς και ένας παρουσίασε ορθοστατική υπόταση η οποία σχετίστηκε με τη σιλденаφίλη. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερη δόση από τα 80 mg²⁰⁰.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης η σιλденаφίλη εγκρίθηκε από το FDA και το EMEA (European Medicines Agency) το 2005 για την θεραπεία της πρωτοπαθούς πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε δόση 20 mg τρεις φορές ημερησίως, ένα δοσολογικό σχήμα που αμφισβητείται από πολλούς ερευνητές και θεωρούν τους ασθενείς υποθεραπευόμενους¹⁶⁶.



Είναι ενδιαφέρον ότι η σιλденаφίλη φαίνεται να είναι επίσης δραστική στη θεραπεία ασθενών με άλλου τύπου πνευμονική υπέρταση και όχι μόνο στην πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση. Σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση σε έδαφος HIV η χορήγηση του φαρμάκου μείωσε τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις^{201,202}. Πρόσφατα στοιχεία υποστηρίζουν ότι η μακρά χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με μη- χειρουργήσιμη χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, είναι ωφέλιμη²⁰³. Θετικά αποτελέσματα βρέθηκαν και σε ασθενείς με μαζική πνευμονική εμβολή²⁰⁴, με sickle cell disease²⁰⁵, με πυλαία υπέρταση²⁰⁶ και σε νεογνήτα με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση²⁰⁷⁻²⁰⁹.

Σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση, διόρθωση συγγενούς καρδιοπάθειας και σύνδρομο Eisenmenger, οι οποίοι μετεγχειρητικά μελετήθηκαν για 12 μήνες μετά από χορήγηση σιλденаφίλης παρατηρήθηκε πτώση της μέσης πνευμονικής πίεσης, των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και βελτίωση της δοκιμασίας βάρδιας 6 λεπτών, ενώ δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι²¹⁰.

Πιο πρόσφατα στοιχεία που εξάχθηκαν από μία έρευνα σε παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια, τα οποία έλαβαν μεταγχειρητικά ενδοφλέβια σιλденаφίλη λόγω εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης, υποστηρίζουν την βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων της πνευμονικής κυκλοφορίας, την απουσία συστηματικής υπότασης, τον ταχύτερο απογαλακτισμό από την μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και το μικρότερο χρόνο παραμονής των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Σχετικά με την επίδραση του φαρμάκου στην οξυγόνωση υπάρχει η πεποίθηση ότι δεν υπήρξε σημαντική διαταραχή, γεγονός που δεν μπορεί να τεκμηριωθεί λόγω του τρόπου σχεδιασμού της μελέτης²¹¹.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη ασθενών, των οποίων το υποκείμενο νόσημα της πνευμονικής υπέρτασης προκαλεί υποξυγοναιμία, όπως η πνευμονική ίνωση, η χρόνια νόσος των ορέων, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το ARDS. Επειδή στους ασθενείς αυτούς η συστηματική χορήγηση αγγειοδιαστολέων μπορεί να αυξήσει την αιματική ροή σε περιοχές του πνεύμονα που υποαερίζονται, αίροντας την φυσιολογική υποξική αγγειοσύσπαση και να οδηγήσει σε επιδείνωση του ενδοπνευμονικού shunt και έτσι της σχέσης αερισμού - αιμάτωσης με αποτέλεσμα την επιδείνωση της υποξυγοναιμίας, προτιμώνται οι εισπνεόμενες θεραπείες.

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη με 16 ασθενείς που έπασχαν από πνευμονική ίνωση, μετά από δοκιμασία αγγειοδραστικότητας με NO οι ασθενείς έλαβαν είτε ενδοφλέβια εποπροστενόλη είτε από του στόματος σιλденаφίλη. Η ομάδα της σιλденаφίλης παρουσίασε βελτίωση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και επίσης παρατηρήθηκε μη



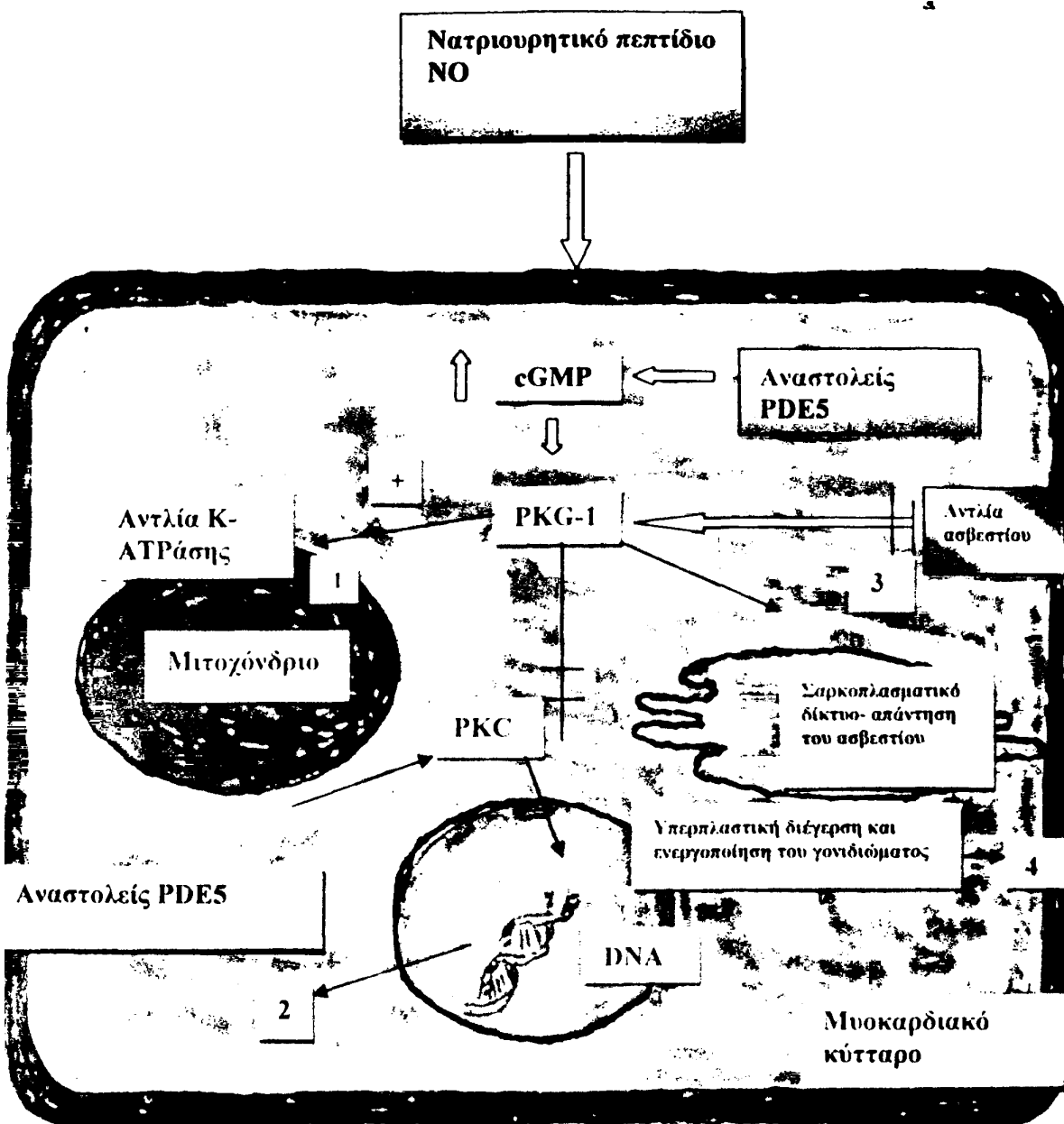
σημαντική μείωση του ενδοπνευμονικού shunt και βελτίωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η σιλδεναφίλη δρα εκλεκτικά στις καλά αεριζόμενες περιοχές του πνεύμονα, δρώντας σε ενδογενείς μηχανισμούς αγγειοδιαστολής/αγγειοσύσπασης²¹².

Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα σε ασθενείς με χρόνια νόσο των ορέων²¹³ και σε αυτούς που εκτέθηκαν οξέως σε μεγάλο ύψος²¹⁴. Βελτίωση των αερίων αίματος παρατηρήθηκε και σε επιλεγμένους ασθενείς με ARDS¹²⁴ καθώς και σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD)^{215,216}, όπως προκύπτει από νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα. Ωστόσο σε μία πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με COPD και PH η σιλδεναφίλη βελτίωσε τις αιμοδυναμικές παραμέτρους της πνευμονικής κυκλοφορίας, προκάλεσε όμως διαταραχές οξυγόνωσης, αίροντας την υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση²¹⁷.

Στην χρόνια πνευμονική υπέρταση η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας είναι η κατά κανόνα τελική αιτία που οδηγεί στο θάνατο. Η χρόνια υπερφόρτωση της καρδιάς οδηγεί σε υπερτροφία των κοιλιών σαν μια διαδικασία προσαρμογής αρχικά και οδηγεί σταδιακά σε διάταση των κοιλιών και ανεπάρκειά τους, όταν παραμένει χωρίς θεραπεία. Παρά την ομοιότητα στη διαδικασία ανάμεσα στη δεξιά και στην αριστερή κοιλία, υπάρχει μία σημαντική διαφορά. Η δεξιά κοιλία ακόμη και σε προχωρημένα στάδια διάτασης και αντιρρόπησης μπορεί να επιστρέψει σχεδόν σε φυσιολογική κατάσταση και λειτουργικότητα, αμέσως μετά την αποσυμφόρηση. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι μόνο μερικώς αντιστρεπτή από την ώρα που κάποιου βαθμού υπερτροφία έχει προκληθεί. Σε πρόσφατες μελέτες φάνηκε ότι η χορήγηση σιλδεναφίλης σε ασθενείς με υπερτροφία και δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας βελτίωσε την ικανότητα για δραστηριότητα και ελάττωσε τη μάζα της δεξιάς κοιλίας, όπως αποδείχθηκε με απεικονιστικό έλεγχο. Η ελάττωση της μάζας της δεξιάς κοιλίας αποδόθηκε στην ελάττωση του μεταφορτίου της, λόγω πτώσης της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων²¹⁸. Στη συνέχεια καινούργιες μελέτες έδειξαν ότι η σιλδεναφίλη έχει μία άμεση αντιυπερτροφική δράση στα μυοκαρδιακά κύτταρα²¹⁹ (Εικόνα 8).

Σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, (η οποία συσχετίστηκε με τη μάζα και το μεταφορτίο της), οι οποίοι έπασχαν από πνευμονική υπέρταση, η χορήγηση σιλδεναφίλης βελτίωσε τη διαστολική δυσλειτουργία με τη μείωση του μεταφορτίου. Η συσχέτιση ανάμεσα στη διαστολική λειτουργία και στην πρόγνωση έδειξε ότι η διαστολική λειτουργία είναι περισσότερο επηρεασμένη σε προχωρημένο στάδιο της νόσου²²⁰.





Εικόνα 8.Μοριακοί μηχανισμοί της καρδιοπροστατευτικής,αντιυπερτροφικής δράσης της σιλденаφίλης στο μυοκαρδιακό κύτταρο. Φυσιολογική απάντηση ή τελικό αποτέλεσμα:

- 1.Πρώιμης προκαθορισμένης απάντησης
- 2.Ωψιμης προκαθορισμένης απάντησης
- 3.Μείωσης του ενδοκυττάριου ασβεστίου και πιθανώς μείωσης της μυοκαρδιακής αδράνειας ή σύσπασης
- 4.Αντιυπερτροφική απάντηση στην πίεση του προφορτίου

PKC = πρωτεϊνική κινάση C PKG = πρωτεϊνική κινάση του cGMP
PDE5=Φωσφοδιεστεράση τύπου 5

Επίσης λόγω της βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου σε ασθενείς με χρόνια ανεπάρκεια αριστερής καρδιάς η χορήγηση σιλденаφίλης έχει ρόλο. Οι Katz και συν.²²¹ έδειξαν ότι η σιλденаφίλη μπορεί να επιφέρει βελτίωση στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Επίσης παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες ότι η αγγειοδιασταλτική δράση του φαρμάκου προκαλεί μείωση στην πίεση της αορτής και επομένως θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως αντιυπερτασικό φάρμακο²²².

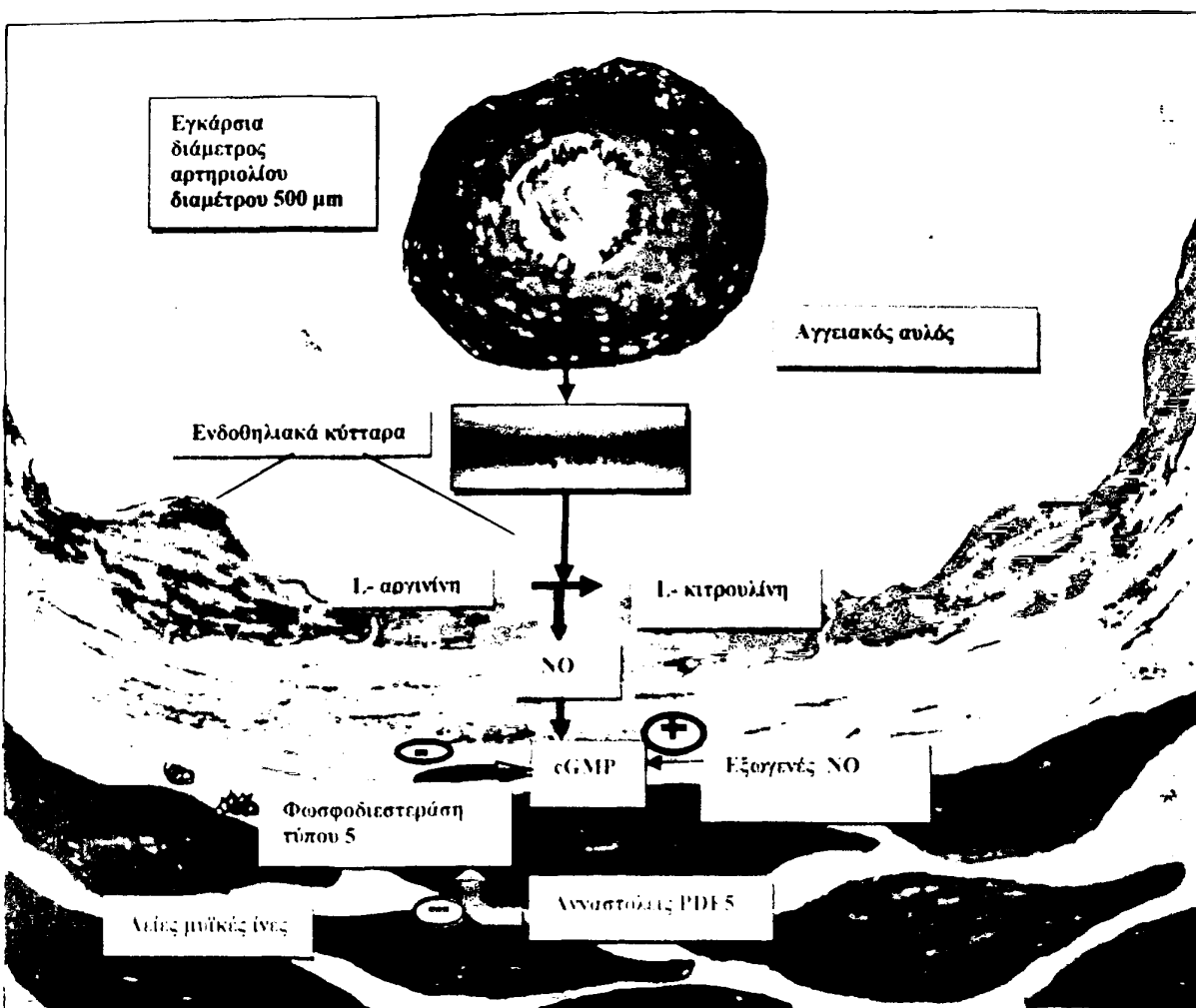
Οι Lewis και συν.²²³ μελέτησαν την επίδραση της σιλденаφίλης σε 34 ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και πνευμονική υπέρταση. Το φάρμακο χορηγήθηκε για 12 εβδομάδες και παρατηρήθηκε βελτίωση της ικανότητας για άσκηση και της ποιότητας ζωής.

Η πνευμονική υπέρταση συνέπεια αριστερής καρδιακής νόσου αποτελεί σχετική αντένδειξη για μεταμόσχευση καρδιάς. Σε ασθενείς που χορηγήθηκε προεγχειρητικά σιλденаφίλη ως δοκιμασία αγγειοδραστικότητας και στη συνέχεια θεραπευτικά, βελτίωσε την πνευμονική υπέρταση, η οποία διαφορετικά αποτελούσε αντένδειξη για τη μεταμόσχευση^{224,225}. Η χορήγηση σιλденаφίλης και κατά την μετεγχειρητική περίοδο μετά από στεφανιαία παράκαμψη, βαλβιδοπλαστική μιτροειδούς, τοποθέτησης συσκευής υποβοήθησης της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, επίσης είχε θετικά αποτελέσματα^{226,227}.

Οι αγγειοδιαστολές μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σαν επόμενο βήμα σε ασθενείς που λάμβαναν NO κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού, με καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ο απογαλακτισμός από το NO σε ασθενείς με ARDS επετεύχθη με τη βοήθεια της σιλденаφίλης²²⁸.

Η αποτελεσματικότητα της σιλденаφίλης είχε σαν αποτέλεσμα την περαιτέρω δοκιμασία του φαρμάκου σε άλλες παθολογικές οντότητες, όπως το φαινόμενο Reynaud's και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, με μάλλον θετικά αποτελέσματα και σε αυτές τις ομάδες.





Εικόνα 9. Στόχοι της θεραπείας με NO και αναστολείς της φωσφαδιεστεράσης τύπου 5. Στο επάνω μέρος της εικόνας απεικονίζεται πνευμονικό αρτηριόλιο διαμέτρου 500μm, σε εγκάρσια διάμετρο.

Η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων μειώνει την παραγωγή του ενδογενούς NO από την L-αργινίνη και στη συνέχεια λόγω μειωμένης παραγωγής NO μειώνεται η παραγωγή του cGMP. Αποτέλεσμα αυτής της διεργασίας είναι η ανεπαρκής αγγειοχάλαση και η υπεροχή των αγγειοσυσπαστικών και υπερπλαστικών μηχανισμών.

Η διάσπαση του cGMP με τη δράση της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, παρεμποδίζεται από τους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 και παρατείνεται η δράση του cGMP. Με αυτό τον τρόπο ευοδώνεται ο μηχανισμός της αγγειοχάλασης.

4.Ε.3 Συνδυασμένη θεραπεία ΝΟ και σιλденаφίλης

Η σοβαρότητα της νόσου και η σταδιακή της εξέλιξη προς το θάνατο επιβάλλει την συνεχή αναζήτηση νέων θεραπειών ή την εφαρμογή συνδυασμού φαρμάκων. Όπως και σε άλλα νοσήματα έτσι και στην πνευμονική υπέρταση οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από την συνεργική δράση κάποιων φαρμάκων. Η συγχορήγηση όμως φαρμακευτικών ουσιών είναι δυνατό να επιφέρει μερικές φορές αντίθετα από τα επιθυμητά αποτελέσματα, γι' αυτό θα πρέπει να γίνεται κάτω από αυστηρό έλεγχο, ώστε να υπάρχει ασφάλεια. Είναι δυνατή κάποιες φορές η πολύ ισχυρή συνεργική δράση και άλλες φορές η αρνητική αλληλεπίδραση των φαρμάκων, οπότε το αποτέλεσμα να είναι μικρότερο από ότι του ενός μόνο φαρμάκου ή άλλες φορές και αρνητικό.

Τα συγχορηγούμενα φάρμακα είναι δυνατό να έχουν την ίδια ή διαφορετική οδό χορήγησης, να δρουν στην ίδια ή διαφορετική παθογενετική οδό, να μεταβολίζονται από την ίδια ή διαφορετική μεταβολική οδό. Αυτοί οι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια στη χορήγηση και στο τελικό αποτέλεσμα.

Στην πνευμονική υπέρταση έχουν δοκιμαστεί διάφοροι συνδυασμοί φαρμάκων. Η συγχορήγηση ΝΟ και σιλденаφίλης (Εικόνα 9) αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης σε διάφορες ομάδες πνευμονικής υπέρτασης με στόχο να διερευνηθούν τα κλινικά, τα αιμοδυναμικά και τα δεδομένα οξυγόνωσης ανάμεσα σε ένα αγγειοδιαστολέα με τοπική δράση και σε ένα με συστηματική, οι οποίοι δρουν στην ίδια παθογενετική οδό.

Σε μία μελέτη με γουρούνια τα οποία έπασχαν από πνευμονική υπέρταση σε έδαφος οξείας βλάβης του πνεύμονα μετά από εισρόφηση συγχορηγήθηκε εισπνεόμενο ΝΟ και ενδοφλέβια σιλденаφίλη. Αποτέλεσμα ήταν η περαιτέρω πτώση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης μετά την προσθήκη της σιλденаφίλης, αλλά και η συστηματική αγγειοδιαστολή με σοβαρή υπόταση και σοβαρή επιδείνωση της οξυγόνωσης²²⁹.

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη με 14 βρέφη σε μηχανικό αερισμό μετά από σύγκλειση μεσοκοιλιακής ή μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, στα οποία χορηγήθηκε εισπνεόμενο ΝΟ και στη συνέχεια σιλденаφίλη ή με την αντίθετη σειρά, παρά το γεγονός ότι η σιλденаφίλη μείωσε την μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση και τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, η μελέτη διακόπηκε πρόωρα εξαιτίας της επιδείνωσης της οξυγόνωσης και της συστηματικής υπότασης που συσχετίστηκαν με τη σιλденаφίλη²³⁰.



Αντίθετα σε μετεγχειρητική κρίση πνευμονικής υπέρτασης σε βρέφος 9 μηνών μετά από αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας η προσθήκη σιλденаφίλης στο iNO οδήγησε σε πτώση της mPAP χωρίς να επηρεάσει την οξυγόνωση και τις συστηματικές πιέσεις²³¹.

Οι Michelakis και συν.²³² συγχορήγησαν μία μόνο δόση των 75mg σιλденаφίλης από το στόμα και εισπνεόμενο NO 80 ppm σε ασθενείς με πρωτοπαθή και δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση και παρατήρησαν ότι αυξήθηκε ο καρδιακός δείκτης και δεν επηρεάστηκαν οι συστηματικές πιέσεις. Η συγχορήγηση των φαρμάκων προκάλεσε μεγαλύτερη πτώση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων από ότι το κάθε ένα φάρμακο ξεχωριστά, ενώ η χορήγηση μόνο της σιλденаφίλης μείωσε και την πίεση αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας.

Οι Lepore και συν.²³³ σε μία σειρά 9 ενηλίκων ασθενών με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση χορήγησαν αρχικά μόνο σιλденаφίλη και παρατήρησαν πτώση των πνευμονικών και συστηματικών πιέσεων και αύξηση του καρδιακού δείκτη. Μετά από συγχορήγηση με NO αυξήθηκε και παρατάθηκε η πνευμονική αγγειοδιαστολή και επιπλέον προλήφθηκε το rebound φαινόμενο της απόσυρσης του NO.

Σε ασθενείς με διαφορετικής αιτιολογίας πνευμονική υπέρταση η συγχορήγηση NO και σιλденаφίλης είχε πιο ισχυρό αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα από ότι ο κάθε ένας παράγοντας ξεχωριστά²³⁴.

Η προσθήκη σιλденаφίλης σε μετεγχειρητικούς ασθενείς μετά από τοποθέτηση αντλίας υποβοήθησης της αριστεράς κοιλίας με υποτροπή πνευμονικής υπέρτασης ή δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας κατά την φάση του απογαλακτισμού, οι οποίοι λάμβαναν εισπνεόμενο NO και ινότροπα, οδήγησε σε περαιτέρω μείωση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον βοήθησε στον απογαλακτισμό από το NO και τα ινότροπα²³⁵.

Στην πορεία του χρόνου έχουν γίνει διάφοροι συνδυασμοί φαρμάκων σε διάφορες ομάδες ασθενών με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση. Παρόλα αυτά υπάρχουν ομάδες ασθενών οι οποίες έχουν μελετηθεί πολύ λιγότερο και λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που συμμετέχουν στις μελέτες τα αποτελέσματα δεν είναι ακόμη ασφαλή. Στις λιγότερο διερευνημένες ομάδες ανήκουν οι μετεγχειρητικοί ασθενείς της ομάδας 2 της πνευμονικής υπέρτασης και κυρίως αυτοί με “out of proportion” πνευμονική υπέρταση.



5. Σκοπός της μελέτης

Οι ασθενείς που πάσχουν από δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση κατηγορίας 2, οφειλόμενης δηλαδή σε νόσο της αριστερής καρδιάς, παρουσιάζουν σημαντικές αιμοδυναμικές διαταραχές. Η παραμονή της πνευμονικής υπέρτασης μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση σε αυτή την ομάδα των ασθενών μπορεί να επηρεάσει τόσο το άμεσο μετεγχειρητικό τους αποτέλεσμα, όσο και την τελική τους έκβαση. Άμεσα, μετεγχειρητικά, κάτω από την επίδραση και του μηχανικού αερισμού παρουσιάζουν μεγαλύτερη αύξηση των πνευμονικών αγγειακών πιέσεων που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές αιμοδυναμικές διαταραχές και σε παράταση ή/και αδυναμία απογαλακτισμού από τον μηχανικό αερισμό. Μακροπρόθεσμα, η παραμονή της πνευμονικής υπέρτασης χωρίς αντιμετώπιση επηρεάζει την τελική τους έκβαση.

Σε παθήσεις των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων έχουν περιγραφεί δύο αιμοδυναμικές εικόνες. Στην πρώτη ομάδα η αύξηση των πνευμονικών πιέσεων είναι παθητική και οφείλεται στην παλινδρόμηση αίματος λόγω της αύξησης των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και η διαπνευμονική κλίση πίεσης δεν ξεπερνά τα 12 mmHg. Στην δεύτερη ομάδα η αύξηση των πνευμονικών αγγειακών πιέσεων είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη, λόγω της αύξησης των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και η διαπνευμονική κλίση πίεσης ξεπερνά τα 12 mmHg. Η δυσανάλογη αυτή αύξηση οφείλεται είτε σε αντιδραστική αγγειοσυσπάση των πνευμονικών αγγείων, είτε και σε δομικές αλλαγές τους, οδηγώντας έτσι στην αποκαλούμενη “out of proportion” πνευμονική υπέρταση.

Ο ρόλος του αγγειακού ενδοθηλίου της πνευμονικής κυκλοφορίας στην παθογένεια της νόσου είναι σημαντικός. Στους προτεινόμενους παθογενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε “out of proportion” πνευμονική υπέρταση έχει υποστηριχθεί ότι συμμετέχει η οδός του NO και του μέσω αυτού παραγόμενου ενδοκυττάριου δεύτερου αγγελιοφόρου cGMP.

Από τις μέχρι τώρα μελέτες έχει υποστηριχθεί ότι το εισπνεόμενο NO προκαλεί αγγειοδιαστολή στην πνευμονική κυκλοφορία και μειώνει την πνευμονική αρτηριακή πίεση, τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και το μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας. Επιπλέον στην περίπτωση που παρατηρείται διαταραχή της οξυγόνωσης, κατά κανόνα βελτιώνει τη σχέση αερισμού αιμάτωσης. Αντίθετα στην αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια



μπορεί να προκαλέσει μείωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, αλλά είναι δυνατόν να αυξήσει την πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας και να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα, αν η ανεπαρκύσα αριστερή κοιλία δεν μπορέσει να εξωθήσει τον αυξημένο όγκο αίματος που φτάνει στον αριστερό κόλπο. Μειονεκτήματα της χρήσης του επίσης αποτελούν η εμφάνιση rebound φαινομένου κατά την απόσυρσή του και οι τεχνικές δυσκολίες στα συστήματα χορήγησής του.

Η από του στόματος χορηγούμενη σιλδεναφίλη, προλαμβάνει την διάσπαση του cGMP μέσω της φωσφοδιεσταρέσης τύπου 5 στην πνευμονική κυκλοφορία με εκλεκτικό τρόπο και ενισχύει τη δράση του NO. Η αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης φάνηκε να είναι ισάξια με του NO, με αντιφατικά όμως αποτελέσματα στην επίδρασή της στην οξυγόνωση και στις συστηματικές πιέσεις. Ωστόσο σε νεότερες μελέτες σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονική υπέρταση υποστηρίζεται η ασφάλεια στη χορήγησή της σε αυτούς τους ασθενείς. Επίσης υπάρχουν στοιχεία ότι συμβάλει στην αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου και στη μείωση της μάζας της δεξιάς κοιλίας. Σημαντικά πλεονεκτήματα αποτελούν ο απλός τρόπος χορήγησης και η απουσία φαινομένου rebound κατά την απόσυρσή της.

Παρά το γεγονός ότι τα νοσήματα της αριστερής καρδιάς αποτελούν την πιο συχνή αιτία πνευμονικής υπέρτασης, πολύ λίγα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την παθοφυσιολογία και την θεραπεία της “out of proportion” πνευμονικής υπέρτασης υπάρχουν. Τα δεδομένα για την συγχορήγηση των δύο φαρμάκων σε αυτή την κατηγορία των ασθενών είναι ελάχιστα.

Σκοπός της δικής μας μελέτης είναι να εκτιμήσουμε την επίδραση της συγχορήγησης των δύο φαρμάκων σε ασθενείς με “out of proportion” πνευμονική υπέρταση κατηγορίας 2, στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και στις παραμέτρους οξυγόνωσης των ασθενών αυτών. Οι δράσεις που έχουν παρατηρηθεί ανάμεσα στα δύο φάρμακα είναι όμοιες σε κάποιες παραμέτρους και αντίθετες σε κάποιες άλλες. Η αξιολόγηση επομένως της συνδυαστικής χορήγησης αποτελεί μια πρόκληση.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



6. Υλικά και μέθοδοι

6.A Πληθυσμός της μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Πολυδύναμη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του ΓΝ Παπαγεωργίου στη Θεσσαλονίκη. Η διάρκειά της ήταν 2 χρόνια, από τον Μάιο του 2005 έως τον Απρίλιο του 2007. Αρχικός σκοπός της μελέτης ήταν να συμπεριληφθούν ασθενείς με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση κατηγορίας 2, που οφείλεται σε αριστερή καρδιακή νόσο και ειδικότερα σε βαλβιδοπάθειες μιτροειδούς και αορτικής βαλβίδας και ήταν υποψήφιοι για χειρουργική αντιμετώπιση, με βάση την κατάταξη του 3^{ου} Παγκόσμιου Συμπόσιου της Πνευμονικής Υπέρτασης του 2003. Συνολικά διερευνήθηκαν 654 ασθενείς κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο ρουτίνας με στεφανιογραφία, οι οποίοι ελέγχθηκαν περαιτέρω για παρουσία πνευμονικής υπέρτασης στα πλαίσια της νόσου, με καθετηριασμό δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων. Από τους 654 ασθενείς, οι 62 έπασχαν από δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση και συμπεριλήφθηκαν αρχικά στη μελέτη.

Στην πορεία της έρευνας μας, η κατάταξη της πνευμονικής υπέρτασης μεταβλήθηκε από το 4^ο Παγκόσμιο Συμπόσιο της Πνευμονικής Υπέρτασης το 2008. Σύμφωνα με τα νέα δεδομένα και κριτήρια, δευτεροπαθής πνευμονική υπέρταση κατηγορίας 2, οφειλόμενη σε βαλβιδοπάθειες της αριστερής καρδιάς ορίστηκε: η μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση ίση ή μεγαλύτερη από 25 mmHg και η πίεση αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας μεγαλύτερη από 15 mmHg. Στα κριτήρια ορίστηκε επίσης ως μετατριχοειδική παθητική πνευμονική υπέρταση, όταν η διαπνευμονική κλίση πίεσης (TPG = mPAP- PAOP) είναι μικρότερη ή ίση με 12 mmHg και ως αντιδραστική ή δυσανάλογη “out of proportion ” πνευμονική υπέρταση, όταν η διαπνευμονική κλίση πίεσης είναι μεγαλύτερη από 12 mmHg. Οι ασθενείς όφειλαν να πληρούν όλα τα κριτήρια που περιγράφονται στον πίνακα 4 για να συμπεριληφθούν στην μελέτη. Τα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά κριτήρια αποκλεισμού παρουσιάζονται στον πίνακα 5.



Πίνακας 4.

A/a	Κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη
1	Ασθενείς με “out of proportion” πνευμονική υπέρταση σε έδαφος δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και βαλβιδοπάθειες των αριστερών βαλβίδων της καρδιάς, υποψήφιοι για αντικατάσταση της πάσχουσας βαλβίδας
2	mPAP $\geq$ 25 mmHg
3	PAOP > 15 mmHg
4	TPg > 12 mmHg

Πίνακας 5.

A/a	Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη
1	Ασθενείς με παθητική πνευμονική υπέρταση σε έδαφος δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και βαλβιδοπάθειες των αριστερών βαλβίδων της καρδιάς, υποψήφιοι για αντικατάσταση της πάσχουσας βαλβίδας (TPg $\leq$ 12 mmHg)
2	Σοβαρή μετεγχειρητική αιμοδυναμική αστάθεια
3	Μετεγχειρητικό σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής, με ανάγκη για υψηλές δόσεις ινοτρόπων και αγγειοδραστικών
4	Μετεγχειρητική αιμορραγία
5	Καρδιακός επιπωματισμός
6	Νεφρική ανεπάρκεια με τιμή κρεατινίνης >2,5
7	Μετρίου ή σοβαρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια
8	Χορήγηση νιτρωδών φαρμάκων
9	Χορήγηση κετοконаζόλης, ιτρακοναζόλης, ερυθρομυκίνης, σιμετιδίνης και αντιρροετροϊκών φαρμάκων
10	Σοβαρές διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού
11	Σοβαρή υποξυγοναιμία με ΔΟ< 150
12	Μη αντιρροπούμενη διαταραχή του pH
13	Θερμοκρασία σώματος > 38,5° C



Προκειμένου να ακολουθηθεί η καινούρια κατάταξη και να συμπεριληφθούν ασθενείς με “out of proportion” πνευμονική υπέρταση, αποκλείστηκαν από τους αρχικούς 62 οι 8 ασθενείς, με βάση τις προεγχειρητικές μετρήσεις κατά τον καθετηριασμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, ο οποίος συμπεριλήφθηκε στην μελέτη. Οι 8 ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια, όπως παρουσιάζεται στους πίνακες 4 και 5, αποκλείστηκαν από περαιτέρω διερεύνηση.

Άμεσα μετεγχειρητικά, από τους 54 ασθενείς αποκλείστηκαν άλλοι 34 εκ των οποίων οι 23 λόγω σοβαρής αιμοδυναμικής αστάθειας ή συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής, που απαιτούσε υψηλές δόσεις ινотρόπων και αγγειοσυσπαστικών, οι 8 ασθενείς λόγω επείγουσας επανεγχείρησης για μετεγχειρητική αιμορραγία και οι 3 ασθενείς λόγω καρδιακού επιπωματισμού (πίνακας 5).

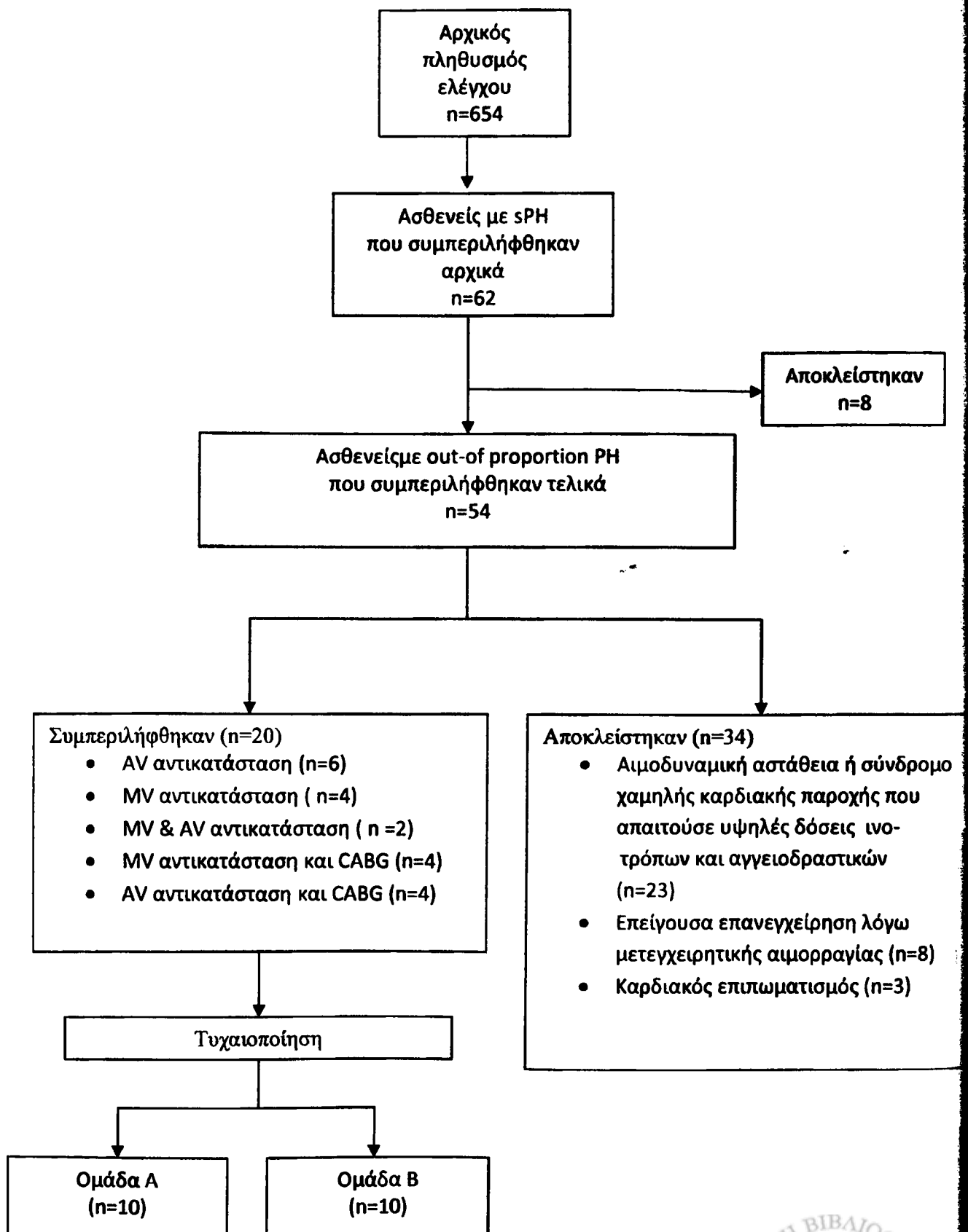
Τελικά το πρωτόκολλο συστάθηκε με τους εναπομείναντες 20 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς ανήκαν στην Καυκάσια φυλή, ο αριθμός μεταξύ ανδρών και γυναικών ήταν περίπου ίσος: 11 άνδρες και 9 γυναίκες και ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 65 ± 6 έτη (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση). Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, οι οποίες τελικά είχαν παρόμοια χαρακτηριστικά όσον αφορά στον συνολικό αριθμό των ασθενών, στην αναλογία ανδρών- γυναικών και στο μέσο όρο ηλικίας. Στην Ομάδα Α συμμετείχαν 10 ασθενείς, 5 άνδρες και 5 γυναίκες και ο μέσος όρος ηλικίας ήταν $65,8 \pm 7,8$ έτη (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση). Στην Ομάδα Β συμμετείχαν 10 ασθενείς, 6 άνδρες και 4 γυναίκες και ο μέσος όρος ηλικίας ήταν $63 \pm 8,4$ έτη (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση).

Από τους 20 αυτούς ασθενείς, 6 υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, 4 σε αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας, 4 σε αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη, 4 σε αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη και 2 σε διπλή αντικατάσταση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας (Σχήμα 1).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, η αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ καθώς και η τελική τους έκβαση παρουσιάζονται στους πίνακες 6,7 και 8.



Σχήμα 1. Πληθυσμός της μελέτης.



Πίνακας 6. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ και τελική έκβαση του συνόλου των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

A/a	Φύλο	Ηλικία	Αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ	Έκβαση
1	A	74	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Βελτίωση
2	A	59	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	Βελτίωση
3	A	68	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	Βελτίωση
4	A	61	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	Βελτίωση
5	Γ	67	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	Βελτίωση
6	Γ	58	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	Βελτίωση
7	A	58	Αντικατάσταση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας	Βελτίωση
8	A	67	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Βελτίωση
9	Γ	61	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	Βελτίωση
10	Γ	67	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Βελτίωση
11	Γ	72	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	Βελτίωση
12	A	63	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	Βελτίωση
13	Γ	65	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Θάνατος
14	Γ	55	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Βελτίωση
15	A	59	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	Βελτίωση
16	A	71	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Βελτίωση
17	A	65	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Βελτίωση
18	A	73	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Θάνατος
19	Γ	69	Αντικατάσταση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας	Βελτίωση
20	Γ	63	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	Βελτίωση



Πίνακας 7. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ και τελική έκβαση των ασθενών της ομάδας Α, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Ομάδα Α (n = 10)

A/a	Φύλο	Ηλικία	Αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ	Έκβαση
1	A	74	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Βελτίωση
2	A	68	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	Βελτίωση
3	Γ	67	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	Βελτίωση
4	A	58	Αντικατάσταση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας	Βελτίωση
5	Γ	61	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	Βελτίωση
6	Γ	72	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	Βελτίωση
7	Γ	65	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Θάνατος
8	A	59	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	Βελτίωση
9	A	65	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Βελτίωση
10	Γ	69	Αντικατάσταση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας	Βελτίωση



Πίνακας 8. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ και τελική έκβαση των ασθενών της ομάδας Β, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Ομάδα Β (n = 10)

A/a	Φύλο	Ηλικία	Αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ	Έκβαση
1	A	59	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	Βελτίωση
2	A	61	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	Βελτίωση
3	Γ	58	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	Βελτίωση
4	A	67	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Βελτίωση
5	Γ	67	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Βελτίωση
6	A	63	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	Βελτίωση
7	Γ	55	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Βελτίωση
8	A	71	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Βελτίωση
9	A	73	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Θάνατος
10	Γ	63	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	Βελτίωση

6.B Προετοιμασία για τη μελέτη

Η προετοιμασία των ασθενών γινόταν κατά την περιεγχειρητική και άμεση μετεγχειρητική περίοδο

1. Σε όλους τους ασθενείς τοποθετούνταν καθετήρας της πνευμονικής αρτηρίας τύπου Swan-Ganz, 8 F, 110 cm (Edwards Lifesciences) μέσω θηκαριού (sheath) 8,5 F, κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Η τοποθέτηση γινόταν με αγγειοσκόπηση και ως αγγείο εισόδου επιλέχθηκε η δεξιά έσω σφαγίτιδα φλέβα. Με τον καθετήρα Swan-Ganz είναι δυνατή η μέτρηση των πιέσεων πλήρωσης της καρδιάς (CVP, RAP, RVP, PAP, PAOP). Ο καθετήρας συνδεόταν μέσω μετατροπέα πίεσης με το monitor Space Labs Model N° 30303B (SpaceLabs Inc, Redmond, USA) για τη συνεχή παρακολούθηση των πιέσεων πλήρωσης της καρδιάς. Οι μορφομετατροπείς που χρησιμοποιήθηκαν, είχαν ως επίπεδο μηδενισμού τη μέση μασχαλιαία γραμμή.

Το συνεχές monitoring της καρδιακής παροχής (Continuous Cardiac Output – CCO), του καρδιακού δείκτη (Cardiac Index- CI), του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο του μικτού φλεβικού αίματος (Mixed Venous Oxygen Saturation- SvO₂) και της κεντρικής θερμοκρασίας σώματος (Central Body Temperature- CBT) πραγματοποιούνταν μέσω σύνδεσης του καθετήρα Swan- Ganz με ειδικό monitor CCO-SvO₂-PAC (CEDV Vigilance Volumetrics, Edwards Lab ®).

2. Οι ασθενείς μετά το τέλος του χειρουργείου μεταφέρονταν στη ΜΕΘ υπό γενική αναισθησία και μηχανικό αερισμό.

3. Αμέσως κατά την άφιξη τοποθετούνταν σε αναπνευστήρα Taetma, France σε μοντέλο ελεγχόμενου όγκου και σταθερής ροής. Ο ηλεκτρονικός αυτός αναπνευστήρας, εκτός από τα εξελεγμένα μοντέλα μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής που διαθέτει, παρέχει τη δυνατότητα της συνεχούς απεικόνισης σε οθόνη, (σε πραγματικό χρόνο), των αναπνευστικών παραμέτρων (πίεσης, ροής και όγκου) καθώς και των δυναμικών συσχετίσεών τους. Οι συνθήκες μηχανικού αερισμού παρέμεναν σταθερές σε όλη τη χρονική περίοδο εφαρμογής της μελέτης και ήταν οι εξής:

- Μοντέλο ελεγχόμενου όγκου (VCV)-σταθερής ροής (constant Flow)
- Εισπνεόμενος όγκος 6-8 ml/ Kg ΒΣ
- Αναπνευστική συχνότητα (Respiratory Rate- RR) 12-18 αναπνοές/min.



- Αναλογία εισπνευστικού/ εκπνευστικού χρόνου 1:2 (Inspiratory/expiratory time I : E time)
- Κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου (Fraction of inspired Oxygen- FiO_2) ώστε να επιτυγχάνεται κορεσμός οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα $> 90\%$.
- Θετική τελοεκπνευστική πίεση (Positive End Expiratory Pressure – PEEP) ίση με 3-7 cm H_2O .

4. Οι ασθενείς βρίσκονταν υπό συνεχές monitoring της καρδιακής συχνότητας, του ηλεκτροκαρδιογραφήματος δύο απαγωγών, του κορεσμού του αρτηριακού αίματος με παλμική οξυμετρία, της αρτηριακής πίεσης (αιματηρή μέθοδος – μέσω σύνδεσης με ειδικό μετατροπέα πίεσης και επίπεδο μηδενισμού τη μέση μασχαλιαία γραμμή), το οποίο πραγματοποιούνταν με τη βοήθεια του monitor Space Labs Model N° 30303B (SpaceLabs Inc, Redmond, USA).

5. Κατά την άφιξη των ασθενών λαμβάνονταν αρτηριακό δείγμα αερίων αίματος, προκειμένου να εκτιμηθεί ο δείκτης οξυγόνωσης του ασθενούς και να αποκλειστούν σοβαρές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Επίσης λαμβάνονταν δείγμα αερίων αίματος από την πνευμονική αρτηρία για την μέτρηση του SvO_2 και την αρχική βαθμονόμηση του monitor παρακολούθησης και συνεχούς καταγραφής του. Η ανάλυση των δειγμάτων των αερίων αίματος γινόταν με τη βοήθεια αναλυτή αερίων αίματος (ABL 70® Radiometer Copenhagen).

6. Στη συνέχεια λαμβάνονταν δείγματα αίματος για έλεγχο των επιπέδων της μετεγχειρητικής αιμοσφαιρίνης, του πηκτικού μηχανισμού, των τρανσαμινασών και της κρεατινίνης του αίματος, τα οποία αποστέλλονταν στο μικροβιολογικό εργαστήριο. Επίσης διενεργούνταν ακτινογραφία θώρακα (face) με φορητό ακτινολογικό μηχάνημα (Mobile Radiographic Unit, Intermedical Basic 100-30) για να εκτιμηθεί η κατάσταση των πνευμόνων και η σωστή θέση του τραχειοσωλήνα, του καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας και του ρινογαστρικού καθετήρα.

7. Η μετεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή όλων των ασθενών παρέμενε σταθερή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης και συμπεριελάμβανε :

- Καταστολή με μιδαζολάμη σε δόση 100 mcg/ Kg BΣ/h και Fentanyl 3 mcg/kg BΣ/h.
- Μυοχάλαση με Βεκουρόνιο σε δόση 0,0008 mg/Kg BΣ/min



- Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, νατριούχος ενοξαπαρίνη σε δόση 100 anti- Xa IU/Kg BΣ/day, διαιρεμένη σε δύο δόσεις.
- Διουρητικά
- Ντομπουταμίνη σε χαμηλή δόση $\leq 5 \text{ mcg/kg/min}$

8. Αμέσως μετά την βασική σταθεροποίηση του ασθενούς διενεργούνταν διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (Transesophageal Echocardiography-TEE), για να εκτιμηθεί η μετεγχειρητική λειτουργικότητα της δεξιάς και αριστερής κοιλίας και για να αποκλειστούν συνήθεις μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως: δυσλειτουργία της προσθετικής βαλβίδας, αιμοθώρακας, πνευμοθώρακας, καρδιακός επιπωματισμός και υποογκαιμία. Η μελέτη πραγματοποιούνταν με τη βοήθεια Διεπίπεδου Διοισοφάγειου Ηχομετατροπέα (V510B Biplane Transesophageal Transducer, Acuson Corporation, Mountain View, California) 5 MHz, που συνδεόταν με την Υπερηχογραφική Μονάδα Acuson 128XP/10c (Acuson Corporation, Mountain View, California). Ολόκληρη η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη καταγράφονταν σε βιντεοκασέτα με τη βοήθεια καταγραφέα Video VHS (Sony Video Cassete Recorder, SVO-170P).

Η εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής-κοιλίας γινόταν με τη λήψη εικόνων από όλες τις δυνατές θέσεις λήψης. Το κλάσμα εξώθησης υπολογιζόταν χρησιμοποιώντας την τελοδιαστολική και την τελοσυστολική διάμετρο της αριστεράς κοιλίας με λήψη εικόνας από τον διαγαστρικό άξονα στο επίπεδο των θηλοειδών μυών και ορίζονταν ως ο μέσος όρος τριών διαδοχικών μετρήσεων. Η εκτίμηση της δεξιάς κοιλίας γινόταν οπτικά και περιελάμβανε την παρουσία διάτασης και συνολικής υποκινησίας ή τμηματικών υποκινησιών του ελεύθερου μυοκαρδιακού τοιχώματός της. Ως δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας ορίζονταν η παρουσία διάτασης ή και συνολικής υποκινησίας ή τμηματικών υποκινησιών στο ελεύθερο μυοκαρδιακό της τοίχωμα.

Ο μέσος όρος του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο ομάδων Α και Β, δηλαδή στην ομάδα Α ήταν $34 \pm 6,3\%$ (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση) και στην ομάδα Β ήταν $35 \pm 8,1\%$ (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση). Σε κανένα ασθενή δεν βρέθηκε δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, όπως αυτή θα μπορούσε να οριστεί είτε ως διάταση είτε ως υποκινησία του ελεύθερου μυοκαρδιακού τοιχώματος. Τα ευρήματα του διοισοφάγειου υπερήχου παρουσιάζονται στους πίνακες 9 και 10.



Πίνακας 9. Μετεγχειρητικά υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα των ασθενών της ομάδας Α με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, κατά την άφιξή τους στη ΜΕΘ και πριν την έναρξη του θεραπευτικού πρωτοκόλλου

Ομάδα Α (n = 10)

A/a	Φύλο	Ηλικία	Αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ	EF % LV	Δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας
1	A	74	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	37%	OXI
2	A	68	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	40%	OXI
3	Γ	67	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	35%	OXI
4	A	58	Αντικατάσταση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας	40%	OXI
5	Γ	61	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	30%	OXI
6	Γ	72	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	35%	OXI
7	Γ	65	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	28 %	OXI
8	A	59	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	30%	OXI
9	A	65	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	30%	OXI
10	Γ	69	Αντικατάσταση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας	35%	OXI



Πίνακας 10. Μετεγχειρητικά υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα των ασθενών της ομάδας Β με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, κατά την άφιξή τους στη ΜΕΘ και πριν την έναρξη του θεραπευτικού πρωτοκόλλου

Ομάδα Β (n = 10)

A/a	Φύλο	Ηλικία	Αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ	EF % LV	Δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας
1	A	59	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	43%	OXI
2	A	61	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	30%	OXI
3	Γ	58	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας	43%	OXI
4	A	67	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	34%	OXI
5	Γ	67	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	40%	OXI
6	A	63	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	30%	OXI
7	Γ	55	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	35%	OXI
8	A	71	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	27%	OXI
9	A	73	Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη	30%	OXI
10	Γ	63	Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	38%	OXI



6.Γ Κύρια φάση της μελέτης

Πριν από την έναρξη του πρωτοκόλλου ορίστηκαν οι παρακάτω δύο συνθήκες:

1. Οι ασθενείς θα λάμβαναν τη φαρμακευτική αγωγή που απαιτείται αναλόγως του νοσήματός τους και θα την συνέχιζαν κατά τη διάρκεια διενέργειας του πρωτοκόλλου, χωρίς όμως αυτή να μεταβάλλονταν ποιοτικά ή ποσοτικά μέχρι το τέλος της διαδικασίας.

2. Το πρωτόκολλο θα διακόπτονταν, αν απαιτούνταν να μεταβληθούν οι σταθερές αυτές συνθήκες, όπως είχαν οι ίδιες οριστεί παραπάνω ή αν υπήρχε σημαντική αιμοδυναμική ή άλλη αποσταθεροποίηση του ασθενούς (σχετιζόμενη ή μη με το πρωτόκολλο).

Οι ασθενείς, μετά από την αρχική φάση σταθεροποίησης, διαχωρίστηκαν διαδοχικά σε δύο ομάδες Α και Β, οι οποίες ακολούθησαν με διαφορετική σειρά τη λήψη των φαρμάκων. Συγκεκριμένα οι ασθενείς της ομάδας Α έλαβαν αρχικά εισπνεόμενο NO και στη συνέχεια από του στόματος χορηγούμενη σιλδεναφίλη, ενώ οι ασθενείς της ομάδας Β έλαβαν αρχικά σιλδεναφίλη και στη συνέχεια iNO.

Το εισπνεόμενο NO μεταφέρονταν από μία δεξαμενή αερίων N₂ των 900 ppm NO. Η χορήγηση του γινόταν συνεχόμενα καθ' όλη τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου, μέσω ενός συστήματος γωνίας Υ του αναπνευστικού κυκλώματος του αναπνευστήρα, με στόχο να μειώνει το χρόνο επαφής του με το-οξυγόνο. Η συγκέντρωση του NO και των τοξικών μεταβολιτών του, γινόταν σε ένα κοινό άκρο του αναπνευστικού κυκλώματος και υπολογίζονταν χρησιμοποιώντας μιας γρήγορης απαντητικότητας συσκευή (DeINO Sensor Medics Crit. Care).

Η σιλδεναφίλη (Tb Viagra 100 mg) χορηγούνταν μέσω ρινογαστρικού καθετήρα, 1 tb διαλυμένη σε 50 ml ύδατος και στη συνέχεια χορηγούνταν 60 ml ύδατος.

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι και οι παράμετροι οξυγόνωσης που μελετήθηκαν ήταν οι εξής :

1. MAP
2. mPAP
3. PAOP
4. CVP
5. CI
6. SVRI



7. PVRI
8. SvO₂
9. PaO₂/FiO₂

Από αυτές τις παραμέτρους κάποιες μετρήθηκαν και κάποιες υπολογίστηκαν.

Μετρήθηκαν οι εξής:

1. MAP
2. mPAP
3. PAOP
4. CVP
5. SvO₂
6. PaO₂

Υπολογίστηκαν οι εξής :

1. SVRI όπου $SVRI = (MAP - CVP) / CI$
2. PVRI όπου $PVRI = (mPAP - PAOP) / CI$
3. CI όπου $CI = CO / BSA$ ο υπολογισμός του καρδιακού δείκτη γινόταν αυτόματα από το ειδικό monitor CCO-SvO₂-PAC (CEDV Vigilance Volumetrics, Edwards Lab ®), μετά από μία αρχική βαθμονόμηση του συστήματος και της εισαγωγής των ανθρωπομετρικών στοιχείων των ασθενών (ύψος και βάρος)
4. PaO₂/FiO₂

Το πρωτόκολλο μελέτης (Σχήμα 2) εξελισσόταν ως εξής:

Ομάδα Α : Εισπνεόμενο NO και σιλδεναφίλη

- Αρχικές μετρήσεις (αναφοράς) και καταγραφή των ανωτέρω παραμέτρων.
- Έναρξη χορήγησης εισπνεόμενου NO στα 10 ppm, η οποία θα συνεχιζόταν μέχρι το τέλος της διαδικασίας.
- Δεύτερες αιμοδυναμικές μετρήσεις και μετρήσεις των αερίων αίματος και καταγραφές αυτών σε 30 min από την έναρξη του NO.
- Στη συνέχεια χορήγηση από το ρινογαστρικό καθετήρα 100 mg σιλδεναφίλης διαλυμένης σε 50 cc ύδατος και ακολούθως χορήγηση 60 cc ύδατος.



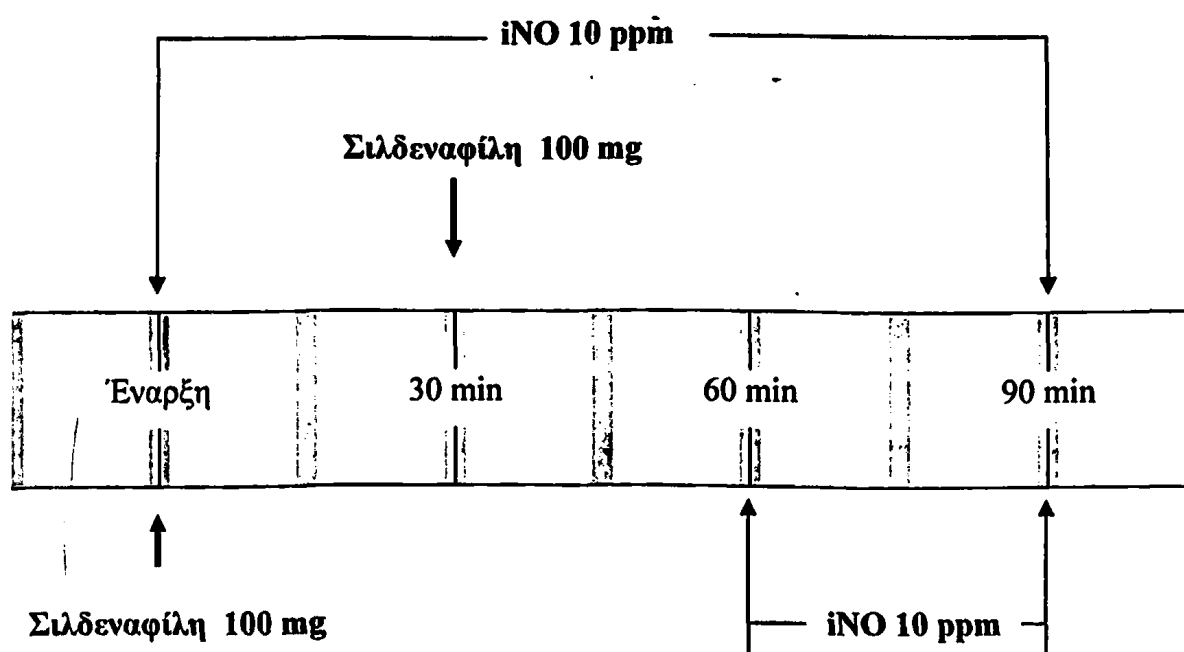
- Τρίτες μετρήσεις και καταγραφές 60 min μετά από την χορήγηση της σιλденаφίλης (90 min μετά από την έναρξη της διαδικασίας), στη συνέχεια διακοπή του NO και τέλος του πρωτοκόλλου.

Ομάδα Β : Σιλденаφίλη και Εισπνεόμενο NO

- Αρχικές μετρήσεις (αναφοράς) και καταγραφή των ανωτέρω παραμέτρων.
- Χορήγηση αμέσως μετά 100mg σιλденаφίλης διαλυμένης σε 50 cc ύδατος από ρινογαστρικό καθετήρα και ακολούθως χορήγηση 60cc ύδατος.
- Επανάληψη των μετρήσεων και εκ νέου καταγραφή των τιμών των παραμέτρων 60 min μετά τη χορήγηση της σιλденаφίλης.
- Έναρξη χορήγησης εισπνεόμενου NO στα 10ppm για 30 min.
- Τρίτη σειρά μετρήσεων στα 90 min από την έναρξη του πρωτοκόλλου.
- Στη συνέχεια διακοπή του NO και περάτωση της διαδικασίας.

Σχήμα 2. Πρωτόκολλο μελέτης

Ομάδα Α



Ομάδα Β



Οι εξεταζόμενες παράμετροι παρακολουθούνταν κάποιες με συνεχή καταγραφή και κάποιες μόνο στις παρακάτω χρονικές στιγμές:

1. Στην αρχή, πριν από την έναρξη χορήγησης των φαρμάκων.
2. Πριν από την έναρξη χορήγησης του δεύτερου φαρμάκου. Στην ομάδα Α η δεύτερη μέτρηση γινόταν 30 min μετά από την έναρξη της χορήγησης του εισπνεόμενου ΝΟ και αμέσως πριν την χορήγηση της σιλδεναφίλης από τον ρινογαστρικό καθετήρα. Στην ομάδα Β η δεύτερη μέτρηση γινόταν 60 min μετά από την χορήγηση της σιλδεναφίλης από τον ρινογαστρικό καθετήρα και αμέσως πριν ξεκινήσει η χορήγηση του εισπνεόμενου ΝΟ.
3. Οι τελικές μετρήσεις γινόταν 90 min μετά από την έναρξη της χορήγησης του πρώτου φαρμάκου και ενώ ο ασθενής βρισκόταν κάτω από την επίδραση και των δύο φαρμάκων.

Η καταγραφή όλων των παραμέτρων για την στατιστική ανάλυση και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων γινόταν στις προαναφερθείσες χρονικές στιγμές. Παράμετροι, που βρίσκονταν κάτω από συνεχή παρακολούθηση, ήταν η καρδιακή παροχή, ο καρδιακός δείκτης η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, η μέση αρτηριακή πίεση, η κεντρική φλεβική πίεση, ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο του μικτού φλεβικού αίματος. Η συνεχής καταγραφή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο του μικτού φλεβικού αίματος πραγματοποιούνταν μετά από μία αρχική αιμοληψία από την πνευμονική αρτηρία και την βαθμονόμηση του συστήματος με τις τιμές αναφοράς.

Σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές μετριόταν η πίεση αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας, στο τέλος της εκπνευστικής φάσης. Από δείγμα αρτηριακού αίματος καταγράφονταν η μερική πίεση του οξυγόνου και ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος, καθώς επίσης από δείγμα από την πνευμονική αρτηρία καταγράφονταν η μερική πίεση του οξυγόνου και του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο του μικτού φλεβικού αίματος.

Η μελέτη σχεδιάστηκε κατά τέτοιο τρόπο ώστε να δίνεται επαρκής χρόνος για να επιτευχθεί το μέγιστο της δράσης του κάθε φαρμάκου και να μπορεί να αξιολογηθεί τόσο η δράση του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά, όσο και η επίδραση της συγχορήγησης των δύο φαρμάκων. Η σιλδεναφίλη χρειάζεται περίπου 45 min για να επιτύχει το μέγιστο της δράσης της, όταν χορηγείται από το στόμα, με τον περιορισμό βεβαίως πάντα της απρόβλεπτης απορρόφησής της, όταν χορηγείται από την εντερική οδό. Το εισπνεόμενο



NO είναι ένας βραχείας δράσης παράγοντας, που φτάνει στο μέγιστο της δράσης του σε 3-6 min από την έναρξη χορήγησης του. Ο σχεδιασμός της μελέτης έγινε έτσι ώστε σε όλη τη διάρκεια της χορήγησής του να παραμένει στο μέγιστο της δράσης του.



7. Στατιστική ανάλυση

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η περιγραφική στατιστική (Descriptives) για μία περιληπτική παρουσίαση των δεδομένων. Οι εξεταζόμενες μεταβλητές (mPAP, PAOP, PVRI, CI, CVP, MAP, SVRI, SvO₂), της κάθε ομάδας ασθενών παρουσιάστηκαν με τους μέσους όρους και τις τυπικές αποκλίσεις (mean $\pm$ standard deviation). Ο δείκτης οξυγόνωσης PO₂/ FiO₂ παρουσιάστηκε με την απόλυτη τιμή. Επίσης χρησιμοποιήθηκε η επαγωγική στατιστική, όπως φαίνεται παρακάτω.

Για την κανονικότητα κατανομής της κάθε μεταβλητής χρησιμοποιήθηκε το Kolmogorov- Smirnov test. Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA- repeated measures) και το Friedman's test (non parametric test). Για τον αριθμό των συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η προσαρμογή κατά το Bonferroni's test. Τα χαρακτηριστικά των αρχικών και τελικών τιμών παρουσιάστηκαν χρησιμοποιώντας το Independent Samples t- test, επιλέγοντας το Mann Whitney test ως κατάλληλο. Το επίπεδο σημαντικότητας που χρησιμοποιήθηκε στην έρευνα ήταν το $\alpha = 0,05$ ($p < 0.05$) χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS 11,0 Software (SPSS, Inc, Chicago, III).



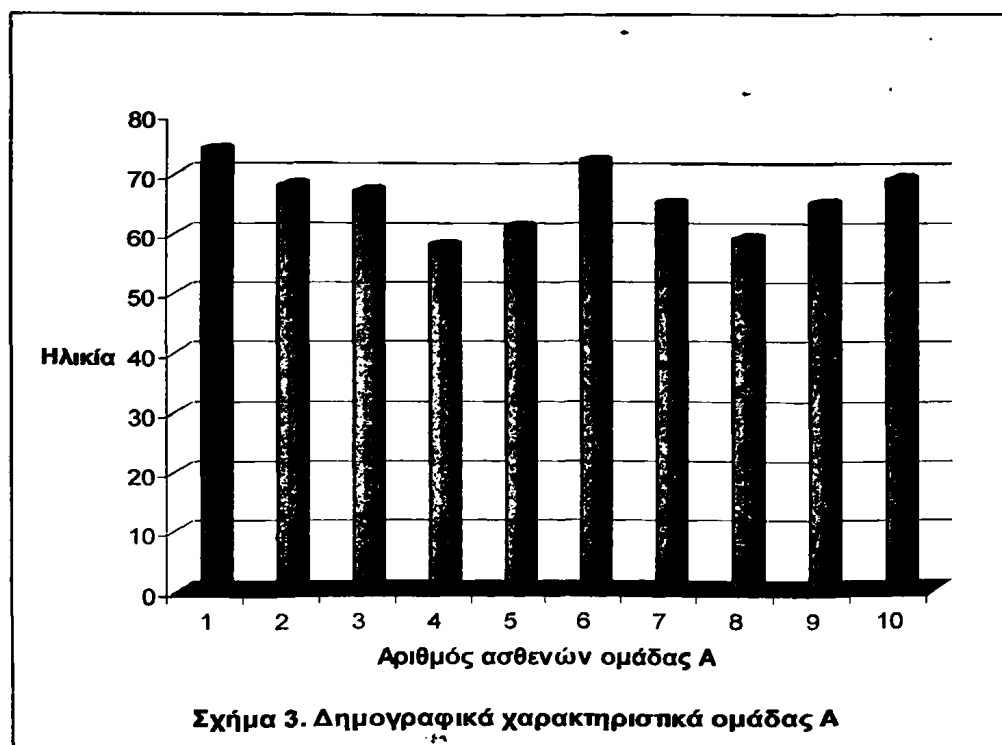
8. Αποτελέσματα

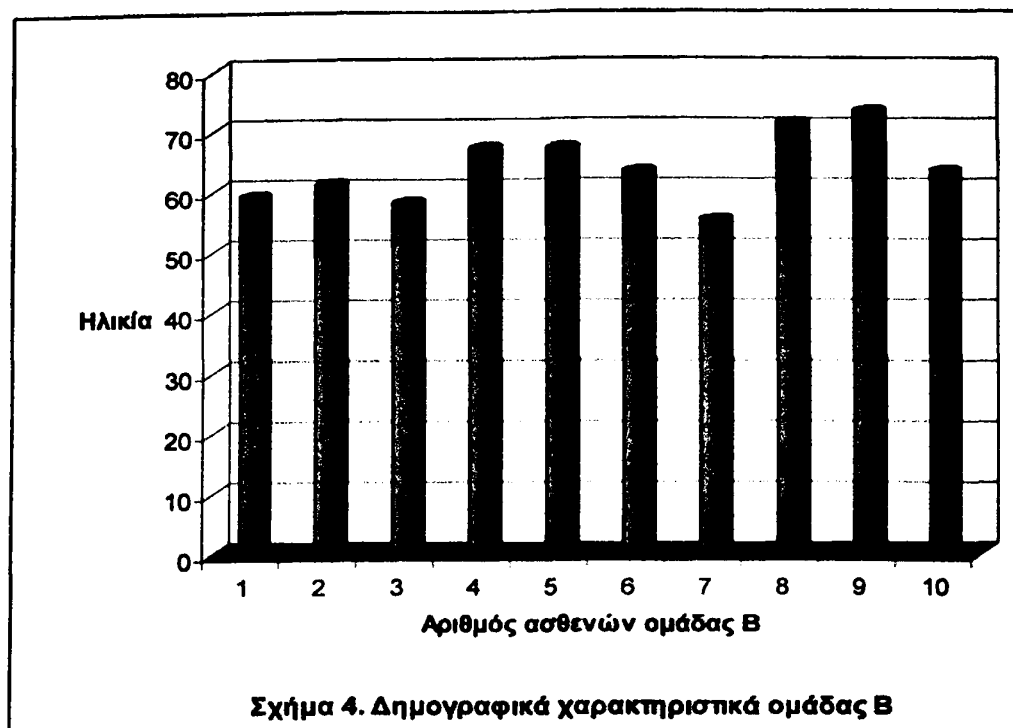
8.Α Συγκριτικά αποτελέσματα των γενικών χαρακτηριστικών των ασθενών μεταξύ των ομάδων Α και Β

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 20 ασθενείς, 11 άνδρες και 9 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας 65 ± 6 έτη. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες μελέτης, την ομάδα Α και την ομάδα Β. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά καθώς και τα μετεγχειρητικά υπερηχογραφικά ευρήματα του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας των ασθενών, μεταξύ των δύο ομάδων, πριν την έναρξη του πρωτοκόλλου, ήταν ομοιογενή.

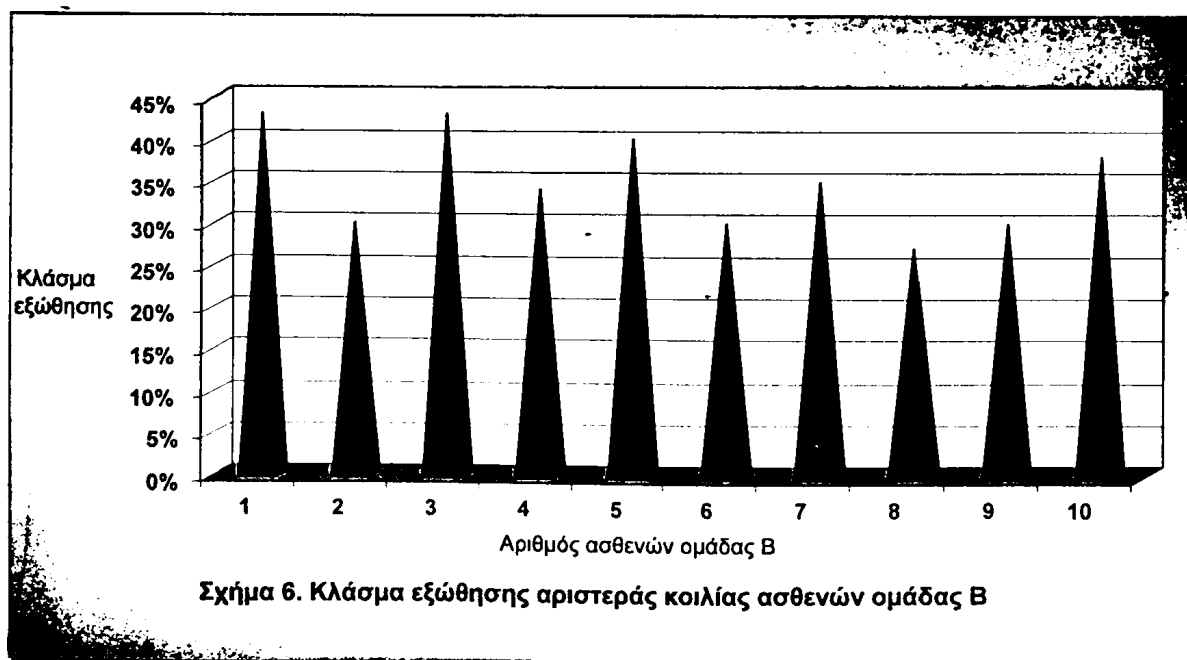
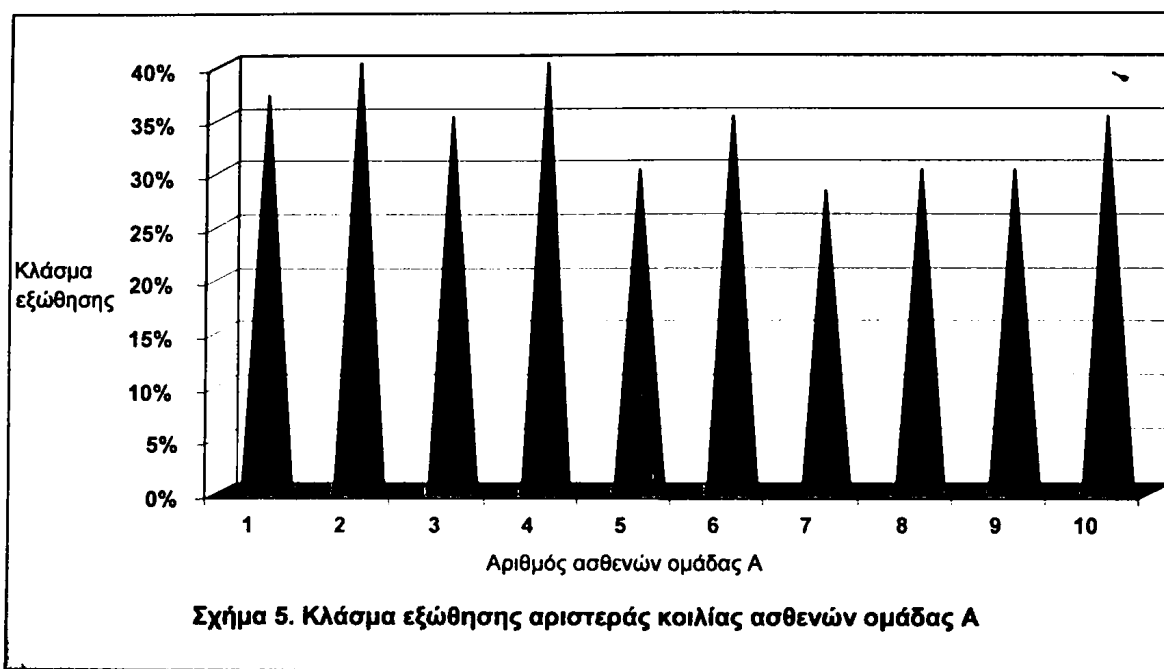
Επίσης, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στις αρχικές τιμές μετρήσεων τόσο των αιμοδυναμικών παραμέτρων όσο και των παραμέτρων οξυγόνωσης (πίνακες 11 και 14).

Στην ομάδα Α (Σχήμα 3) συμμετείχαν συνολικά 10 ασθενείς, 5 άνδρες και 5 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας $65 \pm 7,8$ έτη (μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση). Στην ομάδα Β (Σχήμα 4) συμμετείχαν συνολικά 10 ασθενείς, 6 άνδρες και 4 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας $63,7 \pm 8,4$ έτη (μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση).





Ο μέσος όρος του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, όπως εκτιμήθηκε με το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, πριν από την έναρξη του πρωτοκόλλου, ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης. Στην ομάδα A (Σχήμα 5) ο μέσος όρος του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν $34,2 \pm 6,3 \%$ (μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση) και στην ομάδα B (Σχήμα 6) αντίστοιχα $35,1 \pm 8,1 \%$ (μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση), ($p = 0,672$). Δεν βρέθηκε δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας της καρδιάς, σε κανέναν ασθενή των δύο ομάδων, όπως αυτή είχε εξ' αρχής οριστεί ως διάταση ή και ως συνολική ή τμηματική υποκινησία του ελεύθερου μυοκαρδιακού τοιχώματός της.



8.B Αποτελέσματα ομάδας Α

Πίνακας 11. Αρχικές μετρήσεις και μετρήσεις μετά από 30 min χορήγησης iNO των αιμοδυναμικών παραμέτρων και των παραμέτρων οξυγόνωσης των ασθενών της ομάδας Α. Σύγκριση των τιμών μεταξύ τους. Ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA – repeated measures).

Ομάδα Α (n=10)			
Παράμετροι	Αρχικές μετρήσεις	Μετά από 30 min χορήγησης iNO	Τιμή p συγκριτικά με τις αρχικές τιμές
MAP (mmHg)	78.4 ± 13.2	79.1 ± 14.7	0.876
mPAP (mmHg)	31.3 ± 3.9	28.3 ± 3.6	0.0001
PAOP (mmHg)	13.9 ± 2.6	13.6 ± 3.0	0.678
CVP (mmHg)	11.6 ± 3.0	11.0 ± 3.0	0.849
CI { L / (min·m ⁻²) }	2.8 ± 0.4	2.9 ± 0.4	0.943
SVRI (dynes · sec cm ⁻⁵ · m ⁻²)	1907.1 ± 440.6	1875.5 ± 516.0	0.464
PVRI (dynes · sec cm ⁻⁵ · m ⁻²)	504.4 ± 135.7	399.3 ± 111.0	0.002
SvO ₂ (%)	63.7 ± 11.3	66.7 ± 9.6	0.127
PaO ₂ / FiO ₂	305.7 ± 126.2	318.9 ± 118.6	0.118



Κατά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου στην ομάδα Α, μετά από την χορήγηση του εισπνεόμενου NO 10 ppm για 30 min (πίνακας 11), παρατηρήθηκε πτώση των τιμών της mPAP και των PVRI, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.0001$ και $p = 0.002$, αντίστοιχα). Η PAOP δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή συγκριτικά με τις αρχικές τιμές ($p = 0.678$). Οι αιμοδυναμικές παράμετροι της συστηματικής κυκλοφορίας MAP, SVRI, CVP δεν μεταβλήθηκαν στατιστικώς σημαντικά ($p = 0.876$, $p = 0.464$ και $p = 0.849$, αντίστοιχα), καθώς επίσης και ο CI δεν επηρεάστηκε συγκριτικά με τις αρχικές τιμές αναφοράς ($p = 0.943$). Οι εξεταζόμενες παράμετροι οξυγόνωσης SvO_2 και PaO_2/FiO_2 αυξήθηκαν αλλά δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές ($p = 0.127$ και $p = 0.118$ αντίστοιχα).



Πίνακας 12. Αρχικές μετρήσεις, μετρήσεις μετά από 30 min χορήγησης iNO και μετρήσεις μετά από συγχορήγηση iNO και σιλδεναφίλης για 60 min (90 min από την έναρξη), των αιμοδυναμικών παραμέτρων και των παραμέτρων οξυγόνωσης των ασθενών της ομάδας Α. Σύγκριση των μετρήσεων στα 30 min και 90 min με τις αρχικές τιμές. Ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA-repeated measures).

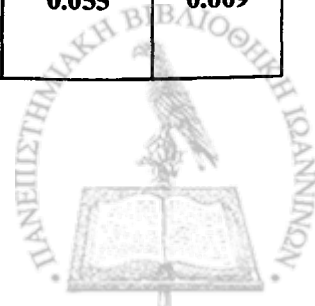
Ομάδα Α (n=10)					
Παράμετροι	Αρχικές μετρήσεις	Μετά από 30 min χορήγησης iNO	Τιμή p συγκριτικά με τις αρχικές τιμές	Χορήγηση iNO και σιλδεναφίλης 90 min από την έναρξη	Τιμή p συγκριτικά με τις αρχικές τιμές
MAP (mmHg)	78.4 ± 13.2	79.1 ± 14.7	0.876	69.4 ± 12.0	0.005
mPAP (mmHg)	31.3 ± 3.9	28.3 ± 3.6	0.0001	26.0 ± 4.3	0.0001
PAOP (mmHg)	13.9 ± 2.6	13.6 ± 3.0	0.678	12.5 ± 3.0	0.004
CVP (mmHg)	11.6 ± 3.0	11.0 ± 3.0	0.849	11.5 ± 3.0	0.924
CI {L/ (min· m ⁻²)}	2.8 ± 0.4	2.9 ± 0.4	0.943	2.9 ± 0.4	0.753
SVRI (dynes·sec· cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	1907.1 ± 440.6	1875.5 ± 516.0	0.464	1595.7 ± 401.2	0.008
PVRI (dynes·sec· cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	504.4 ± 135.7	399.3 ± 111.0	0.002	367.5 ± 105.8	0.001
SvO ₂ (%)	63.7 ± 11.3	66.7 ± 9.6	0.127	65.3 ± 10.9	0.283
PaO ₂ / FiO ₂	305.7 ± 126.2	318.9 ± 118.6	0.118	283.5 ± 126.2	0.055

Στους ασθενείς της ομάδας Α μετά από 60 min συγχορήγησης εισπνεόμενου NO 10 ppm και σιλδεναφίλης 100 mg από το στόμα, συνολικά 90 min από την έναρξη του πρωτοκόλλου (πίνακας 12) παρατηρήθηκε πτώση των τιμών των αιμοδυναμικών παραμέτρων της πνευμονικής κυκλοφορίας συγκριτικά με τις αρχικές τιμές αναφοράς. Η mPAP, η PAOP και ο PVRI παρουσίασαν στατιστικά σημαντική πτώση ($p = 0,0001$, $p = 0,004$ και $p = 0,001$ αντίστοιχα). Παράλληλα παρατηρήθηκε πτώση των αιμοδυναμικών παραμέτρων της συστηματικής κυκλοφορίας της MAP και του SVRI, στατιστικά σημαντικές ($p = 0,005$ και $p = 0,008$ αντίστοιχα). Οι παράμετροι οξυγόνωσης παρουσίασαν : μικρή πτώση το PaO_2 / FiO_2 και μικρή άνοδο το SvO_2 , η μεταβολή τους όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.055$ και $p = 0.283$ αντίστοιχα).



Πίνακας 13. Αρχικές μετρήσεις των αιμοδυναμικών παραμέτρων και των παραμέτρων οξυγόνωσης των ασθενών της ομάδας Α, μετρήσεις μετά από 30 min χορήγησης μόνο iNO, μετρήσεις μετά από τη συγχορήγηση iNO και σιλδεναφίλης για 60 min (90 min από την έναρξη). Σύγκριση των μετρήσεων στα 30 min και 90 min με τις αρχικές τιμές και σύγκριση των μετρήσεων συγχορήγησης των φαρμάκων με τις μετρήσεις της χορήγησης του iNO μόνου του. Ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA-repeated measures).

Ομάδα Α (n=10)						
Παράμετροι	Αρχικές μετρήσεις	Μετά από 30 min χορήγησης iNO	Τιμή p συγκριτικά με τις αρχικές τιμές	Χορήγηση iNO και σιλδεναφίλης 90min μετά την έναρξη	Τιμή p συγκριτικά με τις αρχικές τιμές	Τιμή p συγκριτικά με το iNO μόνο του
MAP (mmHg)	78.4 ± 13.2	79.1 ± 14.7	0.876	69.4 ± 12.0	0.005	0.004
mPAP (mmHg)	31.3 ± 3.9	28.3 ± 3.6	0.0001	26.0 ± 4.3	0.0001	0.005
PAOP (mmHg)	13.9 ± 2.6	13.6 ± 3.0	0.678	12.5 ± 3.0	0.004	0.103
CVP (mmHg)	11.6 ± 3.0	11.0 ± 3.0	0.849	11.5 ± 3.0	0.924	0.878
CI {L/(min·m ⁻²)}	2.8 ± 0.4	2.9 ± 0.4	0.943	2.9 ± 0.4	0.753	0.849
SVRI (dynes·sec·cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	1907. ± 440.6	1875.5 ± 516.0	0.464	1595.7 ± 401.2	0.008	0.023
PVRI (dynes·sec·cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	504.4 ± 135.7	399.3 ± 111.0	0.002	367.5 ± 105.8	0.001	0.034
SvO ₂ (%)	63.7 ± 11.3	66.7 ± 9.6	0.127	65.3 ± 10.9	0.283	0.465
PO ₂ /FiO ₂	305.7 ± 126.2	318.9 ± 118.6	0.118	283.5 ± 126.2	0.055	0.009



Στους ασθενείς της ομάδας Α, οι οποίοι έλαβαν αρχικά μόνο iNO 10 ppm για 30 min και στη συνέχεια συγχορηγήθηκαν iNO και σιλδεναφίλη 100mg από το στόμα, εξετάστηκαν και συγκρίθηκαν οι μεταβολές των εξεταζόμενων παραμέτρων, κατά τη χορήγηση μόνο του iNO και κατά τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων iNO και σιλδεναφίλης για 60 min (πίνακας 13), (90 min από την έναρξη του πρωτοκόλλου), με τα παρακάτω αποτελέσματα: παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική πτώση των mPAP του PVRI, της MAP και του SVRI ($p=0.005$, $p=0.034$, $p=0.004$ και $p=0.023$, αντίστοιχα). Η PAOP, η CVP, ο CI, ο SpO_2 δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές ($p=0.103$, $p=0.878$, $p=0.849$ και $p=0.465$, αντίστοιχα). Ενώ ο PaO_2 / FiO_2 παρουσίασε πτώση μετά τη χορήγηση της σιλδεναφίλης συγκριτικά με τη χορήγηση iNO μόνου του, στατιστικά σημαντική ($p=0.009$).



8.Γ Αποτελέσματα ομάδας Β.

Πίνακας 14. Αρχικές μετρήσεις και μετρήσεις μετά από 60 min χορήγησης σιλδεναφίλης των αιμοδυναμικών παραμέτρων και των παραμέτρων οξυγόνωσης των ασθενών της ομάδας Β. Σύγκριση των τιμών μεταξύ τους. Ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. (ANOVA – repeated measures)

Ομάδα Β (n=10)			
Παράμετροι	Αρχικές μετρήσεις	Μετά από 60 min χορήγησης σιλδεναφίλης	Τιμή p συγκριτικά με τις αρχικές τιμές
MAP (mmHg)	85.6 ± 11.3	69.8 ± 8.9	0.0001
mPAP (mmHg)	32.7 ± 5.5	25.5 ± 4.0	0.0001
PAOP (mmHg)	14.0 ± 4.2	11.8 ± 3.4	0.005
CVP (mmHg)	9.5 ± 4.0	7.5 ± 3.0	0.05
CI { L/ (min·m ⁻²) }	2.6 ± 0.7	2.7 ± 0.6	0.614
SVRI (dynes·sec· cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	2339.2 ± 673.8	1848.4 ± 491.5	0.004
PVRI (dynes·sec· cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	600.0 ± 171.4	410.5 ± 115.4	0.002
SvO ₂ (%)	59.2 ± 8.6	60.4 ± 10.1	0.483
PaO ₂ / FiO ₂	327.7 ± 63.4	283.4 ± 81.6	0.006

Κατά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου στην ομάδα Β, μετά από την χορήγηση 100 mg σιλδεναφίλης για 60 min (πίνακας 14), παρατηρήθηκε πτώση της mPAP, του PVRI και της PAOP συγκριτικά με τις αρχικές τιμές αναφοράς, στατιστικά σημαντική ($p = 0.0001$, $p = 0.0001$ και $p = 0.005$, αντίστοιχα). Οι αιμοδυναμικές παράμετροι της συστηματικής κυκλοφορίας η MAP, ο SVRI και η CVP παρουσίασαν επίσης στατιστικά σημαντική πτώση, ($p = 0.0001$, $p = 0.004$ και $p = 0.005$, αντίστοιχα). Ο CI και ο SvO_2 δεν επηρεάστηκαν και δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.614$, $p = 0.483$, αντίστοιχα). Ο δείκτης οξυγόνωσης PaO_2/FiO_2 επηρεάστηκε αρνητικά και η μεταβολή αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.006$).



Πίνακας 15. Αρχικές μετρήσεις, μετρήσεις μετά από 60 min χορήγησης μόνο σιλденаφίλης και μετρήσεις συγχορήγησης iNO και σιλденаφίλης για 30 min (90 min από την έναρξη) των αιμοδυναμικών παραμέτρων και των παραμέτρων οξυγόνωσης των ασθενών της ομάδας Β. Σύγκριση των μετρήσεων στα 60 min και 90 min με τις αρχικές τιμές. Ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA-repeated measures).

Ομάδα Β(n=10)					
Παράμετροι	Αρχικές μετρήσεις	Μετά από 60 min χορήγησης σιλденаφίλης	Τιμή p συγκριτικά με τις αρχικές τιμές	Χορήγηση σιλденаφίλης και iNO, 90 min μετά την έναρξη	Τιμή p συγκριτικά με τις αρχικές τιμές
MAP (mmHg)	85.6 ± 11.3	69.8 ± 8.9	0.0001	70.1 ± 10.6	0.0001
mPAP (mmHg)	32.7 ± 5.5	25.5 ± 4.0	0.0001	23.5 ± 4.0	0.0001
PAOP (mmHg)	14.0 ± 4.2	11.8 ± 3.4	0.005	11.7 ± 3.8	0.001
CVP (mmHg)	9.5 ± 4.0	7.5 ± 3.0	0.05	14.0 ± 4.0	0.05
CI {L/(min·m ⁻²)}	2.6 ± 0.7	2.7 ± 0.6	0.614	2.6 ± 0.6	0.654
SVRI (dynes·sec·cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	2339.2 ± 673.8	1848.4 ± 491.5	0.004	1725.5 ± 489.5	0.001
PVRI (dynes·sec·cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	600.0 ± 171.4	410.5 ± 115.4	0.002	356.8 ± 77.8	0.001
SvO ₂ (%)	59.2 ± 8.6	60.4 ± 10.1	0.483	60.3 ± 9.7	0.921
PaO ₂ / FiO ₂	327.7 ± 63.4	283.4 ± 81.6	0.006	298.5 ± 83.3	0.094



Στους ασθενείς της ομάδας Β μετά από 60 min χορήγησης από το στόμα 100 mg σιλδεναφίλης και στη συνέχεια συγχορήγησης iNO 10 ppm και σιλδεναφίλης για 30 min, (συνολικά 90 min από την έναρξη του πρωτοκόλλου), παρατηρήθηκε, συγκριτικά με τις αρχικές τιμές αναφοράς, πτώση όλων των αιμοδυναμικών παραμέτρων της πνευμονικής κυκλοφορίας (πίνακας 15). Η mPAP, η PAOP και ο PVRI παρουσίασαν πτώση, η μεταβολή τους ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.0001$, $p = 0.001$ και $p = 0.001$ αντίστοιχα). Παράλληλα παρατηρήθηκε πτώση των αιμοδυναμικών παραμέτρων της συστηματικής κυκλοφορίας της MAP, της CVP και του SVRI, στατιστικά σημαντική ($p = 0.0001$, $p = 0.05$ και $p = 0.001$, αντίστοιχα). Οι μεταβολές των CI, PaO_2/FiO_2 και ο SvO_2 δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.0654$, $p = 0.094$ και $p = 0.921$, αντίστοιχα).



Πίνακας 16. Αρχικές μετρήσεις, μετρήσεις μετά από 60 min χορήγησης μόνο σιλденаφίλης, μετρήσεις 90 min από την έναρξη μετά από συγχορήγηση iNO και σιλденаφίλης για 30 min, των αιμοδυναμικών παραμέτρων και των παραμέτρων οξυγόνωσης. Σύγκριση των μετρήσεων στα 60 min και 90 min με τις αρχικές τιμές και σύγκριση των μετρήσεων συγχορήγησης των φαρμάκων με τις μετρήσεις της χορήγησης του iNO μόνου του. Ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA-repeated measures).

Ομάδα Β (n=10)						
Παράμετροι	Αρχικές μετρήσεις	Μετά από 60 min χορήγησης σιλденаφίλης	Τιμή p συγκριτικά με τις αρχικές τιμές	Χορήγηση σιλденаφίλης και iNO 90min μετά την έναρξη	Τιμή p συγκριτικά με τις αρχικές τιμές	Τιμή p συγκριτικά με τη σιλденаφίλη μόνη της
MAP (mmHg)	85.6 ± 11.3	69.8 ± 8.9	0.0001	70.1 ± 10.6	0.0001	0.818
mPAP (mmHg)	32.7 ± 5.5	25.5 ± 4.0	0.0001	23.5 ± 4.0	0.0001	0.032
PAOP (mmHg)	14.0 ± 4.2	11.8 ± 3.4	0.005	11.7 ± 3.8	0.001	0.737
CVP (mmHg)	9.5 ± 4.0	7.5 ± 3.0	0.05	14.0 ± 4.0	0.05	0.05
CI {L/(min·m ⁻²)}	2.6 ± 0.7	2.7 ± 0.6	0.614	2.6 ± 0.6	0.654	0.723
SVRI (dynes·sec·cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	2339.2 ± 673.8	1848.4 ± 491.5	0.004	1725.5 ± 489.5	0.001	0.167
PVRI (dynes·sec·cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	600.0 ± 171.4	410.5 ± 115.4	0.002	356.8 ± 77.8	0.001	0.016
SvO ₂ (%)	59.2 ± 8.6	60.4 ± 10.1	0.483	60.3 ± 9.7	0.921	0.338
PO ₂ /FiO ₂	327.7 ± 63.4	283.4 ± 81.6	0.006	298.5 ± 83.3	0.094	0.046



Στους ασθενείς της ομάδας B μετά από 60 min χορήγησης από το στόμα 100mg σιλденаφίλης και στη συνέχεια συγχορήγησης iNO 10ppm και σιλденаφίλης για 30min (συνολικά 90min από την έναρξη του πρωτοκόλλου) βρέθηκαν συγκριτικά μεταξύ της σιλденаφίλης μόνης και της συγχορήγησης των δύο φαρμάκων, (πίνακας 16), τα παρακάτω αποτελέσματα: η mPAP και ο PVRI παρουσίασαν πτώση, η οποία ήταν συγκριτικά στατιστικά σημαντική ($p = 0.032$, $p = 0.016$, αντίστοιχα). Παράλληλα παρατηρήθηκε, με τη συγχορήγηση iNO, αύξηση συγκριτικά με την χορήγηση μόνο της σιλденаφίλης της CVP και του PaO_2/FiO_2 , οι οποίες ήταν στατιστικά σημαντικές ($p = 0.05$ και $p = 0.046$ αντίστοιχα). Ο CI, η MAP, η PAOP, ο SVRI και ο SvO_2 δεν επηρεάστηκαν και δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.723$, $p = 0.818$, $p = 0.737$, $p = 0.167$, $p = 0.338$, αντίστοιχα).



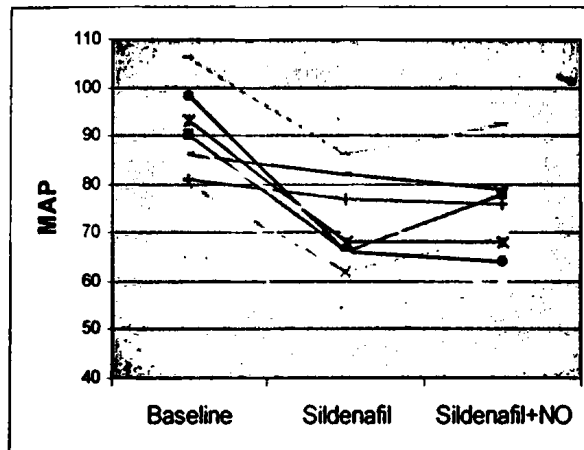
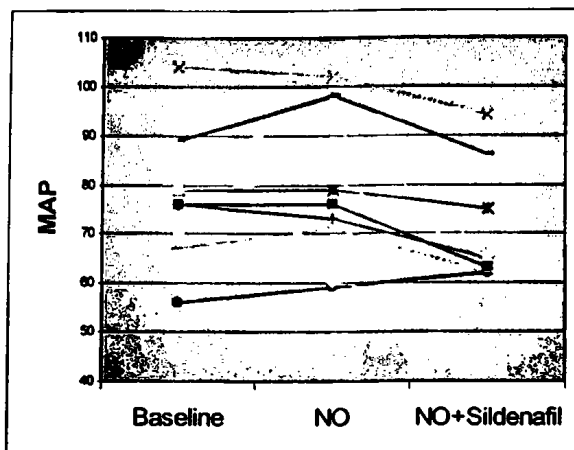
8.Δ Συγκριτικά αποτελέσματα των τελικών μετρήσεων μεταξύ των ομάδων Α και Β

Πίνακας 17. T-test για ανεξάρτητα δείγματα μεταξύ ασθενών της ομάδας Α και της ομάδας Β στις μεταβλητές των αιμοδυναμικών παραμέτρων της συστηματικής κυκλοφορίας.

	Ομάδες ασθενών	N	Mean	t	P
MAP	A	10	69.4	0.32	.128
	B	10	70.1		
CVP	A	10	11.5	5.70	.001
	B	10	14.0		
CI	A	10	2.9	0.95	.204
	B	10	2.6		
SVRI	A	10	1595	0.16	.352
	B	10	1725		

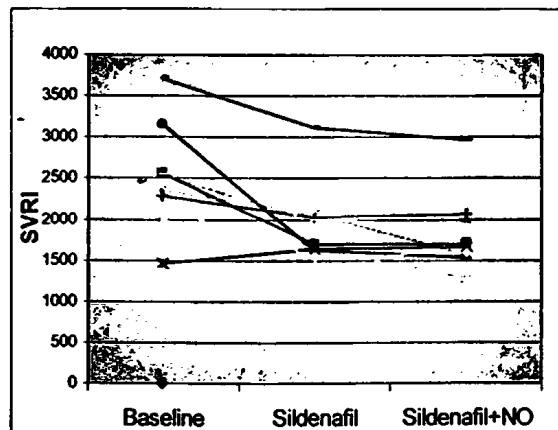
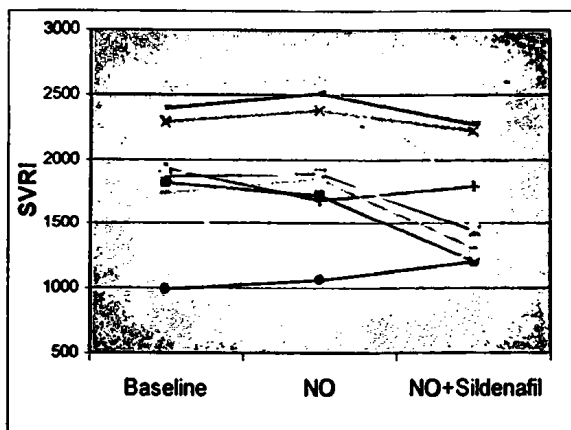
Με t-test για ανεξάρτητα δείγματα μεταξύ των ασθενών της ομάδας Α και των ασθενών της ομάδας Β στις μεταβλητές των τελικών μετρήσεων, (90 min από την έναρξη), των αιμοδυναμικών παραμέτρων της συστηματικής κυκλοφορίας φάνηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο στον μέσο όρο της CVP ($t=5,7$, $p< 0.01$). Επίσης, εφαρμόζοντας t-test για ανεξάρτητα δείγματα, δεν φάνηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μέσων όρων των υπολοίπων αιμοδυναμικών παραμέτρων της συστηματικής κυκλοφορίας, δηλαδή : της MAP ($t= 0,32$ $p>0.01$), του CI ($t=0.95$, $p>0.01$) και των SVRI ($t=0.16$, $p>0.01$), όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 17 (Σχήμα 7,8,9,10,11,12,13 και 14).



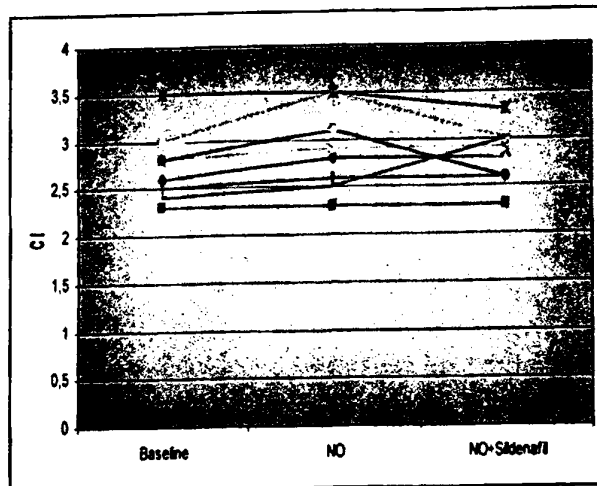


Σχήμα 7. Γράφημα MAP της ομάδας A

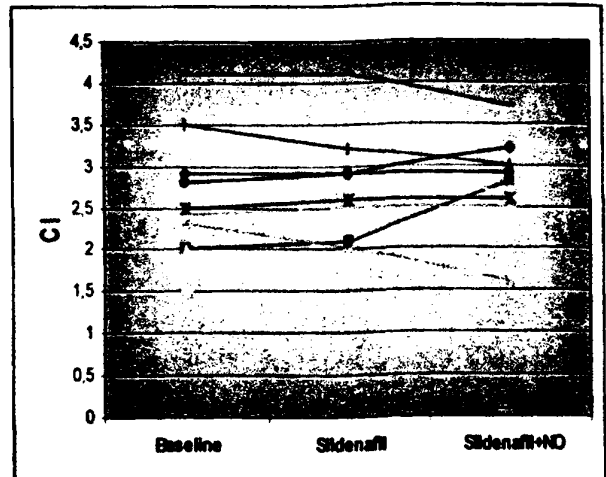
Σχήμα 8. Γράφημα MAP της ομάδας B



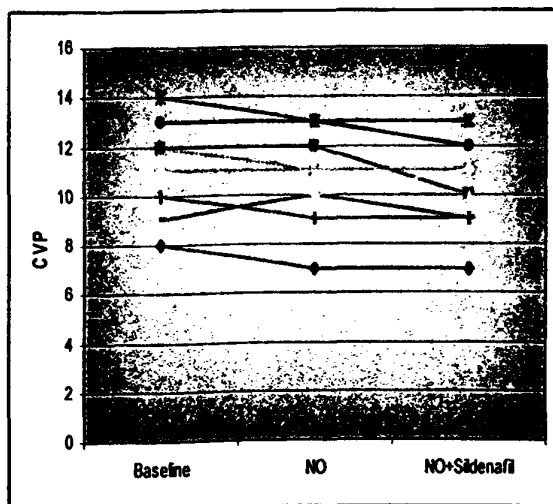
Σχήμα 9. Γράφημα SVRI της ομάδας A , Σχήμα 10. Γράφημα SVRI της ομάδας B



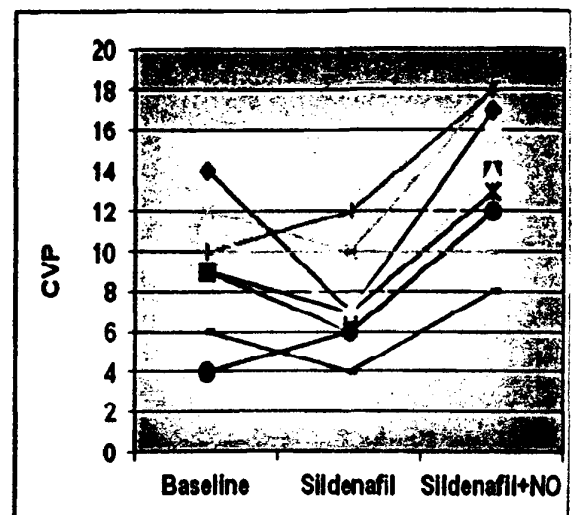
Σχήμα 11. Γράφημα CI της ομάδας A



Σχήμα 12. Γράφημα CI της ομάδας B



Σχήμα 13. Γράφημα CVP της ομάδας A



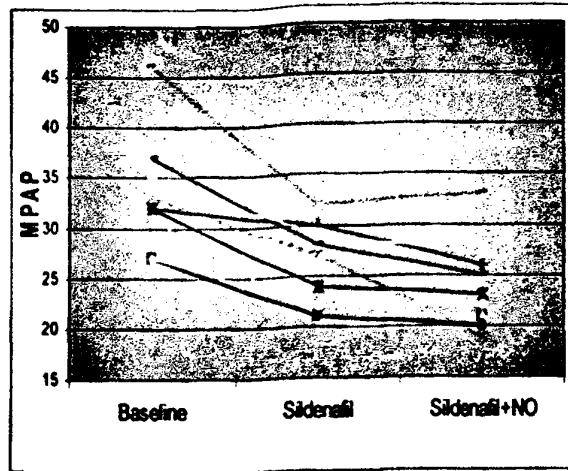
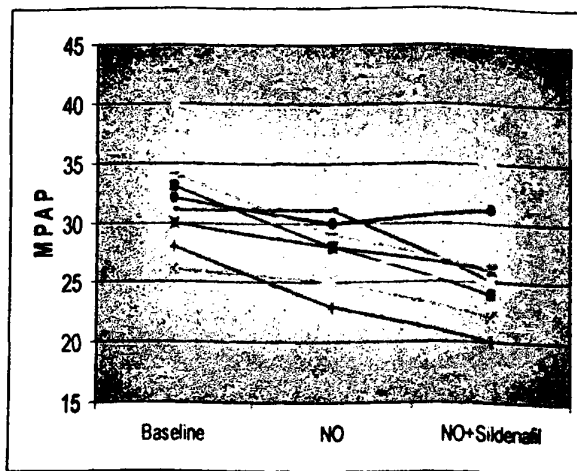
Σχήμα 14. Γράφημα CVP της ομάδας B

Πίνακας 18. T-test για ανεξάρτητα δείγματα μεταξύ ασθενών της ομάδας Α και της ομάδας Β στις μεταβλητές των πνευμονικών αιμοδυναμικών παραμέτρων.

	Ομάδες ασθενών	N	Mean	t	P
mPAP	A	10	26.0	0.32	.452
	B	10	23.5		
PAOP	A	10	12.5	0.49	.213
	B	10	11.7		
PVRI	A	10	367.5	1.03	.135
	B	10	356.8		

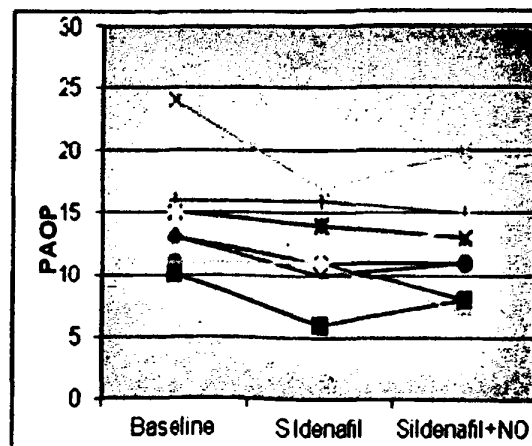
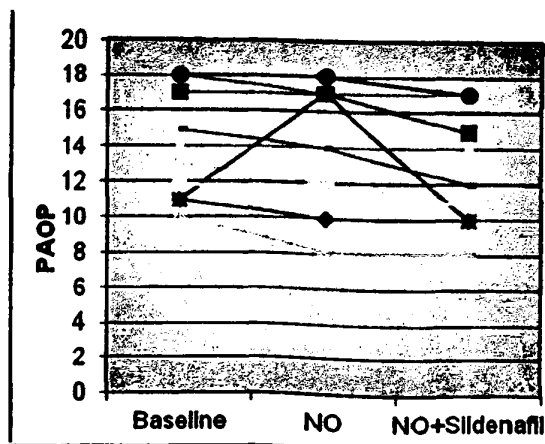
Με t-test για ανεξάρτητα δείγματα μεταξύ των ασθενών της ομάδας Α και των ασθενών της ομάδας Β στις μεταβλητές των τελικών μετρήσεων, (90 min από την έναρξη), των πνευμονικών αιμοδυναμικών παραμέτρων δεν φάνηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μέσων όρων, δηλαδή: της mPAP ($t=0,32$ $p>0.01$), της PAOP ($t=0.49$, $p>0.01$) και του PVRI ($t=1.03$, $p>0.01$), όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 18 (Σχήμα 15,16,17,18,19,20).





Σχήμα 15. Γράφημα mPAP της ομάδας Α

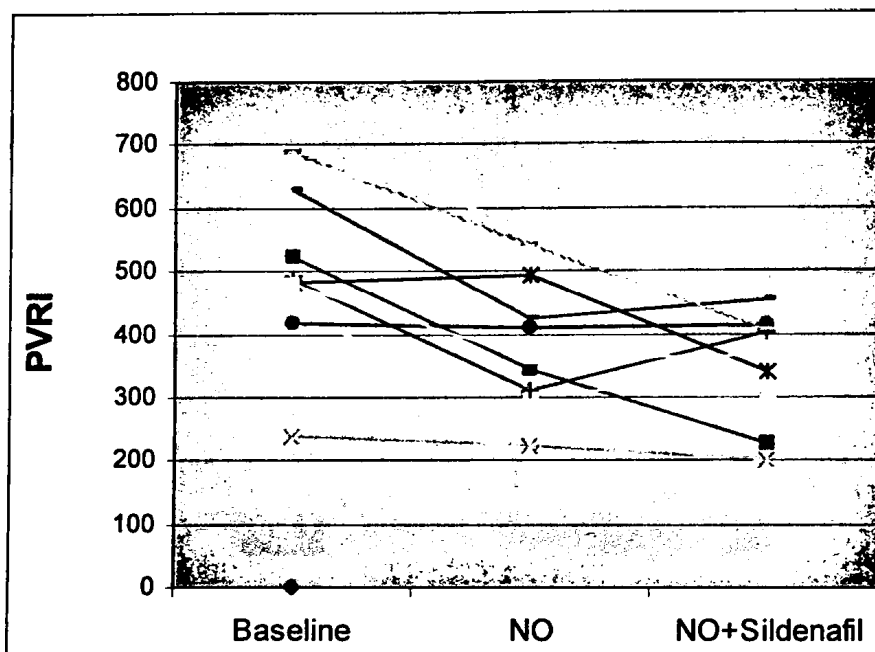
Σχήμα 16. Γράφημα mPAP της ομάδας Β



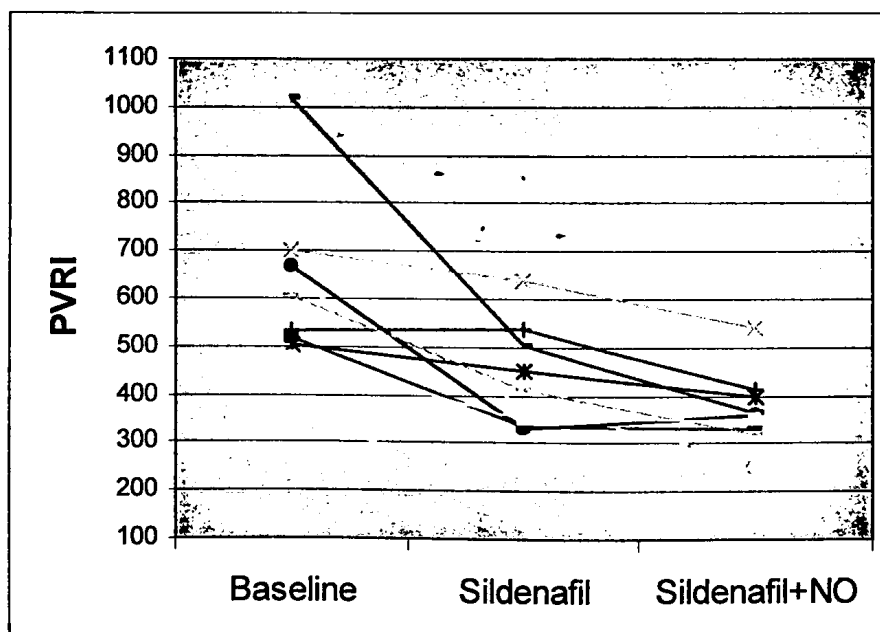
Σχήμα 17. Γράφημα PAOP της ομάδας Α

Σχήμα 18. Γράφημα PAOP της ομάδας Β





Σχήμα 19. Γράφημα PVRI της ομάδας A



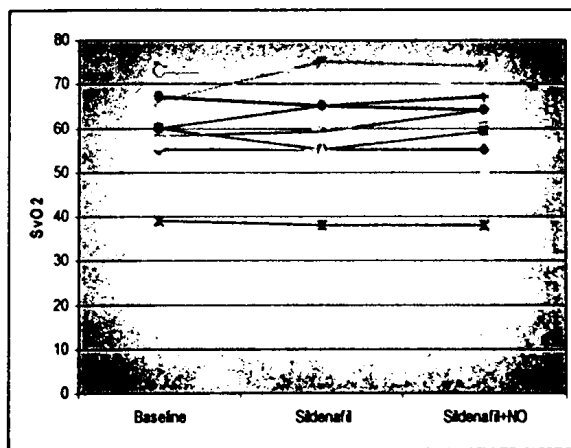
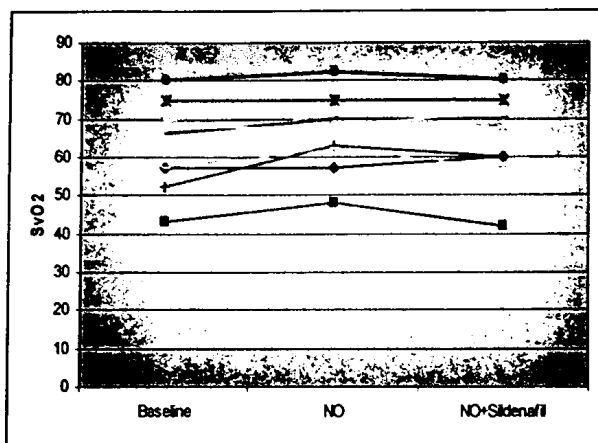
Σχήμα 20. Γράφημα PVRI της ομάδας B

Πίνακας 19. T-test για ανεξάρτητα δείγματα μεταξύ ασθενών της ομάδας A και της ομάδας B στις μεταβλητές των παραμέτρων οξυγόνωσης

	Ομάδες ασθενών	N	Mean	t	P
SvO ₂	A	10	65.3	0.45	.235
	B	10	60.3		
Pa O ₂ /Fi O ₂	A	10	283.5	0.23	.321
	B	10	298.5		

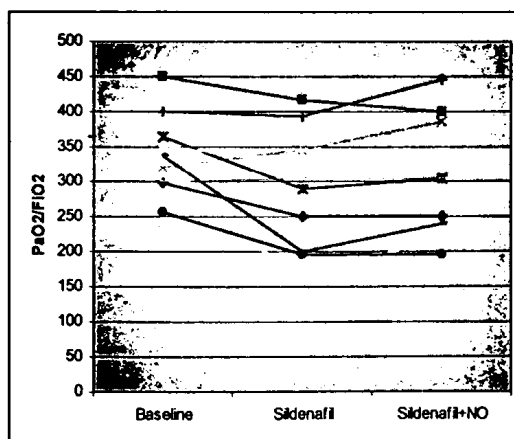
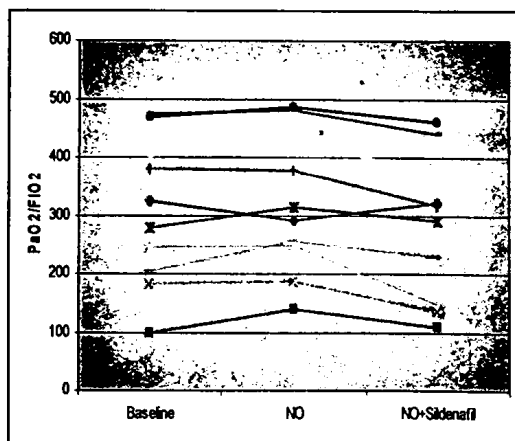
Με t-test για ανεξάρτητα δείγματα μεταξύ των ασθενών της ομάδας A και των ασθενών της ομάδας B στις μεταβλητές των τελικών μετρήσεων, (90 min από την έναρξη), των παραμέτρων οξυγόνωσης δεν φάνηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μέσων όρων, δηλαδή: του SvO₂ (t= 0.45, p>0.01), του PO₂/ FiO₂ (t=0.23, p>0.01), όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 19 (Σχήμα 21,22,23 και 24).





Σχήμα 21. Γράφημα SvO₂ της ομάδας A

Σχήμα 22. Γράφημα SvO₂ της ομάδας B



Σχήμα 23. Γράφημα PaO₂/FiO₂ της ομάδας A

Σχήμα 24. Γράφημα PaO₂/FiO₂ της ομάδας B

9. Συζήτηση

Η πνευμονική υπέρταση αποτελεί νόσο των μικρών πνευμονικών αρτηριών, η οποία χαρακτηρίζεται από υπερτροφία των αγγείων και αναδιαμόρφωσή τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία σταδιακή αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας, η οποία σταδιακά οδηγεί σε ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας και θάνατο.

Η πνευμονική υπέρταση, που οφείλεται σε ανεπάρκεια της αριστερής καρδιάς, κατηγορίας 2, χαρακτηρίζεται από επιστροφή του αίματος (πίεσεων) στο φλεβικό πνευμονικό αγγειακό δίκτυο (μετατριχοειδική) και μετάδοση αυτών των πιέσεων σε όλη την πνευμονική μικροκυκλοφορία και στη συνέχεια και στα μεγάλα αγγεία, η οποία στο πέραςμα του χρόνου συνοδεύεται από αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, πιθανά στα πλαίσια ανάπτυξης ενός προστατευτικού μηχανισμού από την ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος, (προτριχοειδική). Η δεξιά κοιλία από την άλλη πλευρά, προκειμένου να πετύχει επαρκή ροή αίματος στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο, αυξάνει τις πιέσεις της, πράγμα το οποίο μέχρι κάποιο σημείο είναι επιθυμητό. Η αγγειοσύσπαση και στη συνέχεια η υπερπλασία των μικρών πνευμονικών αγγείων μερικές φορές είναι υπέρμετρα αυξημένη σε σχέση με τον προστατευτικό αυτό μηχανισμό και παρατηρείται μία δυσανάλογη αύξηση των πνευμονικών αγγειακών πιέσεων και αντιστάσεων. Η δυσανάλογη αυτή αύξηση μπορεί να είναι είτε μόνο αντιδραστική, δηλαδή να οφείλεται σε αγγειοσύσπαση, είτε να περιέχει και στοιχεία υπερπλασίας και υπερτροφίας των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Η κατάσταση αυτή αναγνωρίζεται ως μία αυξημένη διαπνευμονική κλίση πίεσης ($TPG > 12 \text{ mmHg}$) και ορίζεται ως “out of proportion” πνευμονική υπέρταση²⁰.

Διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί σε επίπεδο μοριακής βιολογίας, γενετικής και βιοχημείας έχουν μέχρι τώρα διερευνηθεί, χωρίς να έχει δοθεί απάντηση σε όλα τα επίπεδα. Οι μέχρι τώρα έρευνες συνηγορούν ότι είναι τρεις οι κύριοι μηχανισμοί που συμμετέχουν στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης, πέρα από την παθητική πνευμονική υπέρταση από μεταβίβαση των πιέσεων. Έτσι στην “out of proportion” πνευμονική υπέρταση η διαταραχή των ισορροπιών αγγειοσύσπασης/αγγειοδιαστολής, υπερπλασίας/απόπτωσης, πηκτικού/ινωδολυτικού μηχανισμού αποτελούν τις γενεσιουργές αιτίες³⁴⁻³⁷.



Η φυσιολογική αγγειοδιασταλτική οδός του NO και του κυκλικού GMP έχει αποδειχτεί από τις μέχρι τώρα μελέτες ότι είναι διαταραγμένη. Έχει παρατηρηθεί μείωση του παραγόμενου NO, είτε λόγω διαταραχής της NOS^{33,35,39}, είτε λόγω μείωσης του υποστρώματος (L-αργινίνη)^{47,48}, είτε λόγω αυξημένης διάσπασής του⁴⁹⁻⁵², με συνέπεια και την μείωση του εξ' αυτού παραγόμενου cGMP.

Η παραγωγή του cGMP όμως, υποστηρίζεται ότι διεγείρεται και από άλλους παράγοντες, όπως το νατριουρητικό πεπτιδίο, το οποίο είναι αυξημένο στην καρδιακή ανεπάρκεια²³⁶.

Η κοινή οδός του NO με το cGMP, αλλά και η διαφορετική οδός παραγωγής του cGMP μέσω του νατριουρητικού πεπτιδίου, οδήγησαν στη σκέψη της ανάπτυξης θεραπευτικών τρόπων που θα μπορούσαν να στοχεύσουν, είτε στην κοινή, είτε στην ανεξάρτητη οδό.

Από την άλλη πλευρά ένας ανασταλτικός μηχανισμός στη διάσπαση του cGMP, ακόμη και όταν τα επίπεδα του είναι χαμηλά λόγω περιορισμού παραγωγής, θα οδηγούσε σε μία πιο παρατεταμένη δράση του. Η ανακάλυψη της οικογένειας των φωσφοδιεστερασών και κυρίως του τύπου 5, οι οποίες αποδείχθηκε ότι έχουν μία εκλεκτική συγκέντρωση στην πνευμονική κυκλοφορία και είναι υπεύθυνες για την διάσπαση του cGMP, αποτέλεσε σημαντικό θεραπευτικό στόχο.

Ωστόσο η χρήση φαρμακευτικών παραγόντων στις παραπάνω οδούς, παρότι φαίνεται ελκυστική στη γενικότερή τους χρήση στην πνευμονική υπέρταση, υπόκειται, κάτω από συγκεκριμένους περιορισμούς, σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση τύπου 2 και μάλιστα σε αυτούς που συνοδεύονται από ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας. Η κατηγορία αυτή των ασθενών παρουσιάζει αυξημένη πολυπλοκότητα στις αιμοδυναμικές διαταραχές λόγω της σύνθετης εμπλοκής και της μικρής και της μεγάλης κυκλοφορίας.

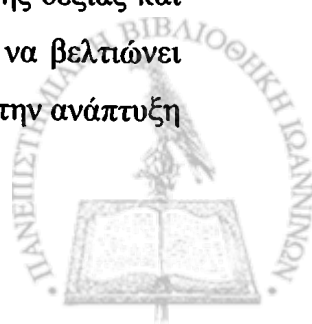
Πτώση των πνευμονικών πιέσεων και αντιστάσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας, οδηγεί σε ελάττωση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας, αύξηση της δεξιάς καρδιακής παροχής, αύξηση του προφορτίου της αριστερής κοιλίας με συνοδό αύξηση των πιέσεων πλήρωσής της, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει δυνητικά στην ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος, λόγω ανικανότητας της αριστεράς κοιλίας να διαχειριστεί αυτόν τον επιπλέον όγκο υγρών. Αυτό βεβαίως εξαρτάται κυρίως από το βαθμό της ανεπάρκειας της αριστεράς κοιλίας. Από την άλλη πλευρά, αν η δράση των φαρμάκων έχει και επίδραση στη συστηματική κυκλοφορία, η πτώση των συστηματικών πιέσεων και αντιστάσεων μπορεί να οδηγήσει αφενός στην ελάττωση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας και



κατά συνέπεια και στην ελάττωση του έργου της και να βελτιώσει έτσι την αριστερή καρδιακή παροχή και ενδεχομένως και το προφορτίο της δεξιάς κοιλίας, αφετέρου όμως μία σημαντική πτώση των συστηματικών πιέσεων μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή άρδευση, είτε των στεφανιαίων αγγείων, είτε άλλων ζωτικών οργάνων, όπως των νεφρών και του εγκεφάλου, με απρόβλεπτες συνέπειες⁸⁸. Επιπλέον, η μη εκλεκτική αγγειοδιαστολή και μεταξύ των πνευμονικών αγγείων μπορεί να άρει την φυσιολογική υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση, να αυξήσει το ενδοπνευμονικό shunt και να οδηγήσει σε υποξυγοναιμία.

Σε μετεγχειρητικούς ασθενείς μετά από αντικατάσταση βαλβίδων της αριστερής καρδιάς, η παραμονή μετεγχειρητικής "out of proportion" πνευμονικής υπέρτασης επιδεινώνει μακροπρόθεσμα τη νοσηρότητα και θνητότητα και άμεσα μετεγχειρητικά είναι ένας αρνητικός συντελεστής στον απογαλακτισμό των ασθενών από το μηχανικό αερισμό και από ινότροπους παράγοντες. Επομένως η αντιμετώπισή της είναι κριτική για την καλή έκβαση αυτής της ομάδας ασθενών. Ακόμη δεν πρέπει να παραγνωρίζεται το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της επέμβασης, η οποία μπορεί να μην αφορά αμιγώς στην αντικατάσταση της ή των πασχουσών βαλβίδων, αλλά να συμπεριλαμβάνει πολλές φορές και αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ο παρατεταμένος χρόνος του χειρουργείου καθώς και η χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας επιτείνουν τη διαταραχή του ενδοθηλίου των αγγείων με αποτέλεσμα μία επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας πνευμονικής υπέρτασης. Ένας δεύτερος παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν είναι η διατήρηση ικανοποιητικής καρδιακής παροχής, ειδικά σε αυτούς τους ασθενείς, προκειμένου τα μοσχεύματα των αγγείων που έχουν χρησιμοποιηθεί να διατηρήσουν ικανοποιητικές ροές και να διατηρήσουν τη βατότητά τους. Επιπλέον, επειδή οι παράγοντες αυτοί θα χρησιμοποιηθούν άμεσα μετεγχειρητικά δεν θα πρέπει να προκαλούν σοβαρές διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού προς καμία κατεύθυνση, ούτε προς την πλευρά της υπερπηκτικότητας, διότι υπάρχει ο δυνητικός κίνδυνος της απόφραξης των μοσχευμάτων, ούτε προς την πλευρά της αντιπηξίας, για να αποφευχθεί ο κίνδυνος της μετεγχειρητικής αιμορραγίας.

Κάτω από το βάρος όλων αυτών των επιπρόσθετων παραγόντων γίνεται φανερό η επιτακτική ανάγκη ανεύρεσης μιας θεραπευτικής στρατηγικής προσέγγισης που να βελτιώνει τις πνευμονικές πιέσεις και αντιστάσεις, να αποφορτίζει το έργο της δεξιάς και αριστερής κοιλίας χωρίς να έχει αρνητική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο, να βελτιώνει την καρδιακή παροχή και την άρδευση όλων των ιστών, να προστατεύει από την ανάπτυξη



πνευμονικού οιδήματος και να μην διαταράσσει τη σχέση αερισμού αιμάτωσης στον πνεύμονα και μακροπρόθεσμα να έχει αντιυπερτροφικές ιδιότητες.

Από τις μέχρι τώρα μελέτες φάνηκε ότι μία πλειάδα τέτοιων χαρακτηριστικών διαθέτει το iNO. Έχει ήδη λεχθεί ότι η ανεπάρκεια του ενδογενούς NO αποτελεί βασική παθοφυσιολογική διαταραχή στην πνευμονική υπέρταση. Επομένως η χορήγησή του θα μπορούσε να βελτιώσει την πνευμονική αγγειοσύσπαση και να μειώσει και τις πνευμονικές πιέσεις και τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις.

Εξαιτίας της οδού χορήγησής του το iNO δρα εκλεκτικά στην πνευμονική κυκλοφορία και κυρίως λόγω της συγκέντρωσής του στις καλά αεριζόμενες περιοχές του πνεύμονα, προκαλεί τοπική αγγειοδιαστολή, βελτιώνοντας την αιμάτωση των αεριζόμενων κυψελίδων, μειώνοντας το ενδοπνευμονικό shunt και αυξάνοντας έτσι το δείκτη οξυγόνωσης. Λόγω της τοπικής του δράσης και του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής δεν παρουσιάζει σημαντική συστηματική απορρόφηση και επομένως δεν επιδρά στις συστηματικές πιέσεις. Η αντιυπερτροφική του δράση καθώς και η προστατευτική του δράση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων του δίνουν δύο ακόμη πλεονεκτήματα¹³. Ακόμη, έχει βρεθεί ότι μειώνει την πνευμονική υπέρταση που προκαλείται μετά από χορήγησηθειϊκής πρωταμίνης, φάρμακο που χορηγείται συχνά για την αναστροφή της δράσης της κλασικής ηπαρίνης που χρησιμοποιείται μετά από εξωσωματική κυκλοφορία. Ωστόσο η χρήση του σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του προφορτίου της αριστερής κοιλίας και πνευμονικό οίδημα. Από την άλλη πλευρά η τοξικότητα των μεταβολιτών του αποτελεί πάντα ένα πιθανό κίνδυνο, όταν χορηγείται για μεγάλο χρονικό διάστημα και σε μεγάλες συγκεντρώσεις. Ένας άλλος σοβαρός περιορισμός στη χρήση του είναι ότι η απόσυρσή του μπορεί να οδηγήσει σε rebound φαινόμενο, με δυσάρεστες συνέπειες. Βεβαίως δεν θα πρέπει να παραβλέπεται και το γεγονός της πολυπλοκότητας των συστημάτων που απαιτούνται για τη χορήγησή του, τα οποία δεν είναι πάντα διαθέσιμα¹²²⁻¹²⁴.

Η σιλденаφίλη, η οποία είναι ένας αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, ο οποίος έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι τώρα κυρίως από την εντερική αλλά και από την ενδοφλέβια οδό, φαίνεται να υπόσχεται πολλά στην κατηγορία αυτή των ασθενών συγκριτικά με τα μέχρι τώρα αναπτυχθέντα εξειδικευμένα φάρμακα της πνευμονικής υπέρτασης. Σε μοριακό επίπεδο η σιλденаφίλη δρα αναστέλλοντας τη φωσφοδιεστεράση τύπου 5, η οποία εμφανίζει εκλεκτική συγκέντρωση στα πνευμονικά αγγεία και διασπά το cGMP¹⁸⁷. Επομένως με την αναστολή του ενζύμου παρατείνεται η δράση του κυκλικού



GMP. Από τότε που διαπιστώθηκε ότι το κυκλικό GMP δεν παράγεται μόνο συνέπεια της δράσης του NO αλλά και μέσω άλλης οδού, έγινε καλύτερα κατανοητός και ο τρόπος δράσης του φαρμάκου. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η καρδιακή ανεπάρκεια με αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων σχετίζεται με μία γενικότερη πνευμονική και συστηματική αγγειακή ακαμψία και μείωση της ευαισθησίας των πνευμονικών αγγείων, στους ενδογενείς αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες. Η διαταραχή αυτή φάνηκε να απαντά θετικά στη χορήγηση σιλδεναφίλης. Επιπλέον υποστηρίζεται ότι η σιλδεναφίλη παίζει ρόλο στην αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου και στην ελάττωση της μάζας του μυοκαρδιακού τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας^{218,219}. Δεν έχει σχετιστεί με rebound φαινόμενο και το γεγονός ότι έχει εύκολο τρόπο χορήγησης αποτελούν σημαντικά πλεονεκτήματα. Ωστόσο η συστηματική της χορήγηση μπορεί να προκαλέσει πτώση των συστηματικών πιέσεων και από την άλλη να άρει την υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση. Επίσης έχει βρεθεί ότι δρα αρνητικά στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αν συγχωρηγηθεί με νιτρώδη¹⁷² και ότι βελτιώνει την κυκλοφορία στα στεφανιαία αγγεία, αν συγχωρηγηθεί με αδενοσίνη¹⁸⁶. Η δράση της σε δύο πληθυσμούς του cGMP μέσω της PDE5 της δίνει ένα σημαντικό πλεονέκτημα και η συγχωρήγησης της μαζί με iNO αποτελεί πιθανώς μια καλή θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών κατηγορίας 2 με καρδιακή ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας και μετεγχειρητική πνευμονική υπέρταση μετά από χειρουργική αποκατάσταση βαλβίδας της αριστερής καρδιάς.

Στη δική μας μελέτη, σε ασθενείς με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση σε έδαφος ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας με βαλβιδοπάθεια μιτροειδούς, αορτικής ή και των δύο, οι οποίοι χειρουργήθηκαν για αντικατάσταση των πασχουσών βαλβίδων με ή χωρίς αορτοστεφανιαία παράκαμψη, χρησιμοποιήσαμε iNO σε δόση 10 ppm και σιλδεναφίλη από το στόμα 100 mg. Η μελέτη μας σχεδιάστηκε με τέτοιο τρόπο, ώστε να ελεγχθεί η άμεση επίδραση μετεγχειρητικά τόσο της ξεχωριστής χορήγησης του iNO και της σιλδεναφίλης, όσο και η συνεργική τους δράση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους της πνευμονικής και της συστηματικής κυκλοφορίας και στις παραμέτρους της ανταλλαγής των αερίων στους πνεύμονες.

Στις αιμοδυναμικές παραμέτρους της πνευμονικής κυκλοφορίας η χορήγηση του iNO είχε σαν αποτέλεσμα την σημαντική πτώση της mPAP(9,6%) και του PVRI (20,8%), χωρίς να έχει καμία επίδραση στην PAOP. Στις συστηματικές πιέσεις δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή, εκτός από μία αύξηση στη CVP και η καρδιακή παροχή παρέμεινε



αμετάβλητη καθώς και ο SnO_2 . Ο δείκτης οξυγόνωσης $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ παρουσίασε βελτίωση. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν κατά κανόνα με τη διεθνή βιβλιογραφία.

Η πτώση της mPAP και του PVRI απεικονίζει την τοπική αγγειοδιασταλτική δράση του iNO και έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε αύξηση του προφορτίου των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων και των πιέσεων πλήρωσής τους, που θα μπορούσε να απεικονιστεί με αύξηση της PAOP, κάτι το οποίο δεν παρατηρήθηκε στη δική μας μελέτη.

Η ανεπηρέστη συστηματική αρτηριακή πίεση και ο SVRI μπορούν να εξηγηθούν από την τοπική δράση του iNO, λόγω του ότι χορηγείται σε εισπνεόμενη μορφή και ο μικρός χρόνος μεταβολισμού του δεν επιτρέπει τη συστηματική του απορρόφηση σε συγκεντρώσεις τέτοιες που να επηρεάζουν τη συστηματική κυκλοφορία. Ο επίσης αμετάβλητος καρδιακός δείκτης ερμηνεύεται από το γεγονός της μη περαιτέρω επιβάρυνσης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και της μη επίδρασης του φαρμάκου στις συστηματικές πιέσεις.

Η δυνατότητα αυτή της εισπνεόμενης χορήγησης είχε σαν αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή των αγγείων στις καλά αεριζόμενες κυψελίδες με θετική επίδραση στο δείκτη οξυγόνωσης και με βελτίωση του ενδοπνευμονικού shunt.

Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τις περισσότερες μέχρι τώρα μελέτες. Οι PerKe-Zaba και συν.¹⁴⁰ έδειξαν ότι η χορήγηση iNO στην πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση προκάλεσε την πτώση των πνευμονικών πιέσεων και των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, (χωρίς επίδραση στις συστηματικές πιέσεις), και την βελτίωση της ικανότητας για άσκηση και της οξυγόνωσης του αίματος.

Η βελτίωση αυτών των παραμέτρων παρατηρήθηκε και σε άλλες έρευνες και η εφαρμογή του NO, τόσο προεγχειρητικά σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς πνευμόνων, όσο και μετεγχειρητικά σε αυτή την κατηγορία ασθενών, που παραμένει η πνευμονική υπέρταση, έδειξε να είναι μία ωφέλιμη θεραπευτική προσέγγιση¹⁵⁰.

Σε αντίθεση με τα δικά μας αποτελέσματα οι Girard και συν.¹⁵⁷ μελετώντας ένα μικρό αριθμό ασθενών με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση μετά από αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας παρατήρησαν ότι παρά τη σχετικά υψηλή δόση του iNO που χρησιμοποίησαν, (40 ppm), η πτώση των πνευμονικών πιέσεων δεν ήταν σημαντική, γεγονός που αποδόθηκε σε σημαντικού βαθμού αναδιαμόρφωση των αγγείων και σε μία



μειωμένη απαντητικότητα της αγγειοσύσπασης σε ενδογενείς αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες.

Επίσης οι Journois και συν.¹⁵⁶ χορήγησαν iNO σε παιδιά μετά από επέμβαση επιδιόρθωσης συγγενούς καρδιοπάθειας, τα οποία παρουσίαζαν εμμένουσα μετεγχειρητική υπέρταση, και παρατήρησαν εκτός από τη μείωση των πνευμονικών πιέσεων, πτώση και των συστηματικών πιέσεων σε ποσοστό 24% και καμία ανταπόκριση στη θεραπεία σε ποσοστό 29%.

Οι Loh και συν.¹⁵¹ μετά από χορήγηση iNO 80 ppm για 10 min σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας κατέγραψαν πτώση των πνευμονικών πιέσεων και αντιστάσεων, αλλά σημαντική αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Αυτό βέβαια μπορεί να ερμηνευτεί αφ' ενός μεν από το γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί έπασχαν από μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια με PAOP > 18 mmHg και CI < 2,1 L/(min · m⁻²), αφετέρου δε από την υψηλή δόση του φαρμάκου που είχε χρησιμοποιηθεί. Στη δική μας μελέτη η PAOP παρέμεινε αμετάβλητη πιθανότατα, επειδή οι ασθενείς μας έπασχαν από αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια με PAOP < 18 mmHg και CI > 2,1 L/(min · m⁻²) και η δόση του χορηγούμενου iNO ήταν μόνο 10 ppm.

Η άνοδος της κεντρικής φλεβικής πίεσης, η οποία (παρατηρήθηκε μετά από την προσθήκη του iNO στη σιλδεναφίλη, η οποία μόνη της είχε προκαλέσει πτώση της CVP) ήταν στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας και δεν συνοδεύτηκε από αντίστοιχη άνοδο της PAOP, δεν μπορεί να ερμηνευτεί ως επιδείνωση της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας ούτε και ως αύξηση του συνολικού όγκου υγρών των ασθενών, αφού οι ασθενείς καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης παρέμεναν κάτω από σταθερές συνθήκες. Η παραμονή επίσης του CI και του SvO₂ σε σταθερά επίπεδα δεν μπορεί να αποδώσει την άνοδο αυτή σε επιδείνωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής ή και της δεξιάς κοιλίας. Μία πιθανή ερμηνεία θα μπορούσε να είναι η επίδραση του αυξημένου προφορτίου του αριστερού κόλπου, το οποίο στα πλαίσια της αλληλεπίδρασης των καρδιακών διαμερισμάτων, θα μπορούσε να προκαλέσει μία αύξηση των πιέσεων πλήρωσης του δεξιού κόλπου, πληρώνοντας έτσι τα δεξιά διαμερίσματα της καρδιάς το τίμημα της ανεπάρκειας PAOP και της αποφυγής εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος. Ενδεχομένως σε ασθενείς με αυξημένο συνολικό όγκο υγρών ή με σοβαρότερη ανεπάρκεια της αριστερής καρδιάς ή με σοβαρή διαστολική δυσλειτουργία ένας τέτοιος πιθανός προστατευτικός μηχανισμός να μην επαρκούσε.



Σειρά μελετών έδειξε ότι βελτίωση του δείκτη αερισμού αιμάτωσης μπορεί να παρατηρηθεί στο 60% των ασθενών που λαμβάνουν iNO, γεγονός που συμφωνεί και με τα δικά μας ευρήματα.

Η εμφάνιση rebound φαινομένου μετά την απόσυρση του iNO δεν έχει αποδειχθεί σε όλες τις μέχρι τώρα εργασίες.

Στις εργασίες των Kinsella και συν.⁵⁴ σε παιδιατρικούς ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, που ήταν υποψήφιοι για ECMO και των Frostell και συν.¹⁴¹ σε ενήλικες με πνευμονική υπέρταση σε έδαφος υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης, οι οποίοι έλαβαν iNO, οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και στις παραμέτρους οξυγόνωσης και το θετικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε και μετά την απόσυρση του φαρμάκου, χωρίς την παρουσία rebound φαινομένου.

Στη δική μας μελέτη δεν μπορούμε να εκτιμήσουμε την παρουσία ή μη του φαινομένου, διότι η απόσυρση του iNO συνοδευόταν από την παραμονή της δράσης της σιλденаφίλης. Συνεπώς, είτε το φαινόμενο αυτό δεν θα παρατηρούνταν καθόλου, είτε άρθηκε εξαιτίας της δράσης της σιλденаφίλης.

Η χορήγηση μόνο της σιλденаφίλης προκάλεσε πτώση όλων των αιμοδυναμικών παραμέτρων της πνευμονικής κυκλοφορίας της mPAP (22%), του PVRI (31,6%) και της PAOP(15,7%). Η πτώση αυτή συνοδεύτηκε και από πτώση των συστηματικών πιέσεων (πτώση της MAP=18,7%) και αντιστάσεων (πτώση του SVRI=21,3%). Αυτές οι μεταβολές δεν συνοδεύτηκαν από μεταβολές του CI και του SvO₂. Ο δείκτης οξυγόνωσης παρουσίασε αρνητική μεταβολή (πτώση κατά 14%).

Από τις μέχρι τώρα αναφορές τα αποτελέσματά μας, όσον αφορά στις πνευμονικές παραμέτρους, συμφωνούν με πληθώρα μελετών. Αντίθετα, οι μεταβολές που παρατηρήσαμε στους δείκτες της συστηματικής κυκλοφορίας και στο δείκτη οξυγόνωσης, αν και με βάση τον τρόπο δράσης του φαρμάκου και την συστηματική χορήγησή του μπορούν να ερμηνευτούν, δεν συμφωνούν με μία σειρά μελετών.

Η πτώση της mPAP και του PVRI ήταν αναμενόμενες δεδομένου ότι το φάρμακο έχει ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση, δρώντας σε δύο διαφορετικούς πληθυσμούς του cGMP, και αυτού που παράγεται μέσω της οδού του NO και αυτού που παράγεται μέσω της οδού του pro-BNP.

Η πτώση της PAOP δείχνει παράλληλα την επίδραση της σιλденаφίλης τόσο στο μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας, όσο και ότι η ταυτόχρονη πτώση των συστηματικών πιέσεων οδήγησε σε ελάττωση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας με αποτέλεσμα να



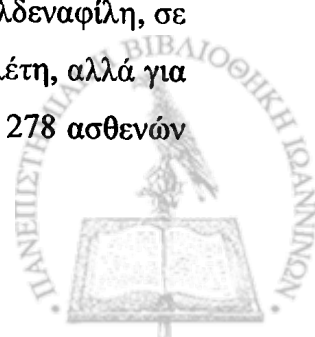
αποσυμφορηθεί περαιτέρω και η δεξιά κυκλοφορία. Παράλληλα οι σταθερές τιμές του CI και του $\text{SV} \cdot \text{O}_2$ συνηγορούν για την θετική επίδραση της σιλδεναφίλης στην αριστερή κυκλοφορία. Η επιπλέον σταθερή τιμή της κεντρικής φλεβικής πίεσης συνάδει με μία συνολικά καλύτερη κυκλοφορία, και της πνευμονικής και της συστηματικής.

Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με πρόσφατες μελέτες, στις οποίες η χορήγηση σιλδεναφίλης σε ασθενείς με υπερτροφία και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, μείωσε τη μάζα της δεξιάς κοιλίας λόγω της ελάττωσης του μεταφορτίου της και βελτίωσε τη δραστηριότητα των ασθενών. Επιπλέον έχει υποστηριχθεί ότι η σιλδεναφίλη έχει άμεση αντιυπερτροφική δράση στα μυοκαρδιακά κύτταρα, αλλά και μέσω της ενεργοποίησης του cGMP πιθανώς αναστέλλει τη σύνθεση του DNA και την υπερπλασία των κυττάρων και την προοδευτική απόπτωση στα λεία μυϊκά κύτταρα, όπως διαπιστώθηκε σε πειραματικό μοντέλο απομονωμένης πνευμονικής αρτηρίας^{218,219}.

Επιπροσθέτως οι Lewis και συν.²²³ μελετώντας ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και πνευμονική υπέρταση, παρατήρησαν ότι η χορήγηση του φαρμάκου βελτίωσε την ικανότητα για άσκηση και την ποιότητα ζωής.

Οι Jaw Kwang Shim και συν.²³⁷ σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση βαλβίδας και είχαν πνευμονική υπέρταση έδειξαν ότι η προεγχειρητική χορήγηση σιλδεναφίλης, πριν την εισαγωγή στην αναισθησία, προκάλεσε σημαντική πνευμονική αγγειοδιαστολή. Παρόμοια θετικά αποτελέσματα βρέθηκαν και σε ασθενείς που έλαβαν σιλδεναφίλη, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς και η παρουσία πνευμονικής υπέρτασης αποτελούσε αντένδειξη για τη μεταμόσχευση. Στην ίδια κατεύθυνση ήταν και τα αποτελέσματα σε παιδιατρικούς ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση, διόρθωση συγγενούς καρδιοπάθειας και σύνδρομο Eisenmenger, οι οποίοι έλαβαν σιλδεναφίλη μετεγχειρητικά²¹¹.

Επιπλέον η εκλεκτικότητα της σιλδεναφίλης στην πνευμονική κυκλοφορία εξηγεί το γεγονός της σημαντικότερης πτώσης των πιέσεων στην μικρή κυκλοφορία συγκριτικά με τη μεγάλη κυκλοφορία. Επίσης η μελέτη μας έδειξε ότι παρά την επίδραση της σιλδεναφίλης στις συστηματικές πιέσεις η πτώση που παρατηρήθηκε στη MAP και στο SVRI δεν ήταν τόσο σημαντική, ώστε να μην είναι ανεκτή από τους ασθενείς και να προκαλέσει ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με σειρά μελετών κατά τις οποίες οι ασθενείς έλαβαν για μεγάλο χρονικό διάστημα σιλδεναφίλη, σε μικρότερη ωστόσο δόση από τα 100 mg, που χορηγήθηκαν στη δική μας μελέτη, αλλά για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, όπως στη μελέτη SUPER1, όπου σε σύνολο 278 ασθενών



μόνο ένας παρουσίασε σοβαρή υπόταση. Η δράση αυτή του φαρμάκου υποστηρίχθηκε ότι είναι δόσοεξαρτώμενη, ωστόσο στη μελέτη SUPER 1 η δόση της χορηγούμενης σιλденаφίλης ήταν σχετικά μεγάλη (80 mg)²⁰⁰. Επίσης σε παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια και μετεγχειρητική πνευμονική υπέρταση η ενδοφλέβια χορήγηση σιλденаφίλης δεν επηρέασε τις συστηματικές πιέσεις.

Από την άλλη πλευρά η εκλεκτικότητα του φαρμάκου στην πνευμονική κυκλοφορία δεν συνοδεύτηκε από μία εκλεκτικότητα στα αγγεία των καλά αεριζόμενων περιοχών, μέσω της οδού του NO, όπως υποστήριξαν άλλοι ερευνητές και όπως αυτό αντικατοπτρίζεται από την πτώση του δείκτη οξυγόνωσης. Βεβαίως, παρά την στατιστική σημαντικότητα αυτής της μεταβολής, δεν παρατηρήθηκαν απειλητικές για τους ασθενείς διαταραχές οξυγόνωσης.

Τα ευρήματα των μέχρι τώρα μελετών σχετικά με την επίδραση του φαρμάκου στο δείκτη οξυγόνωσης είναι αντιφατικά.

Η συστηματική χορήγησή του είναι λογικό να προκαλεί αγγειοδιαστολή και σε αγγεία σε περιοχές του πνεύμονα με κακό ή ανύπαρκτο αερισμό και να διαταράσσεται ο δείκτης αερισμού/αιμάτωσης.

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με πνευμονική ίνωση η χορήγηση της σιλденаφίλης, εκτός από την βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων της πνευμονικής κυκλοφορίας, βελτίωσε την μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα των ασθενών, γεγονός που υποστηρίχθηκε ότι οφείλεται σε μία εκλεκτική δράση της σιλденаφίλης στις καλά αεριζόμενες περιοχές του πνεύμονα, δρώντας σε ενδογενείς μηχανισμούς αγγειοδιαστολής/αγγειοσύσπασης²¹². Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα σε ασθενείς που εκτέθηκαν οξέως σε μεγάλο ύψος και σε επιλεγμένους ασθενείς με ARDS^{124,213}.

Αντίθετα, σε μία πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με COPD η χορήγηση του φαρμάκου βελτίωσε τις αιμοδυναμικές παραμέτρους αλλά επιδείνωσε τις ήδη υπάρχουσες διαταραχές της οξυγόνωσης.

Η συγχορήγηση των δύο φαρμάκων προκάλεσε περαιτέρω πτώση των πνευμονικών αιμοδυναμικών παραμέτρων της mPAP και του PVRI από ότι το καθένα φάρμακο ξεχωριστά χωρίς να επηρεαστούν ο CI και ο SvO₂. Τα αποτελέσματά μας αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με τα ευρήματα των Preston και συν.²³⁴, οι οποίοι βρήκαν ότι σε ασθενείς με οξεία και χρόνια πνευμονική υπέρταση η προσθήκη iNO σε αυτούς που λάμβαναν σιλденаφίλη ισχυροποίησε τη δράση της τελευταίας στις αιμοδυναμικές παραμέτρους της πνευμονικής κυκλοφορίας και η δράση των δύο φαρμάκων ήταν θετικά



συνεργική. Η δράση αυτή μπορεί να εξηγηθεί από την δράση της σιλδεναφίλης στους δύο διαφορετικούς πληθυσμούς του cGMP.

Επίσης τα αποτελέσματά μας βρίσκονται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες σε μετεγχειρητικούς ασθενείς μετά από τοποθέτηση αντλίας υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας και υποτροπή πνευμονικής υπέρτασης ή δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας κατά τη φάση απογαλακτισμού από το μηχανικό αερισμό. Οι ασθενείς αυτοί λάμβαναν αρχικά iNO και μετά την προσθήκη σιλδεναφίλης μειώθηκαν περαιτέρω οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και οι πνευμονικές πιέσεις και οδηγήθηκαν σε ταχύτερο απογαλακτισμό από τα ινότροπα και το NO²³⁵.

Η δράση της σιλδεναφίλης στις παραπάνω παραμέτρους συνοδεύτηκε και από πτώση της PAOP, η οποία δεν παρατηρήθηκε, όταν χορηγήθηκε μόνο του το iNO, αλλά ούτε και ενισχύθηκε η δράση αυτή της σιλδεναφίλης μετά από συγχορήγηση με το NO. Η παρατήρηση αυτή εξηγείται από το γεγονός ότι το NO δεν έχει συστηματική δράση, ούτε και επίδραση άμεση στα μυοκαρδιακά κύτταρα και δεν επηρεάζει το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας, οπότε και δεν προκαλεί περαιτέρω αποσυμφόρηση της πνευμονικής κυκλοφορίας. Τα ευρήματά μας αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα της μελέτης των Michelakis και συν.²³² που παρατήρησαν σε συγχορήγηση των δύο φαρμάκων, μεγαλύτερη πτώση των πνευμονικών πιέσεων και πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων με επιπλέον θετική επίδραση της σιλδεναφίλης στην PAOP με πτώση της τελευταίας.

Στις συστηματικές πιέσεις και αντιστάσεις παρατηρήσαμε ότι η δράση της σιλδεναφίλης δεν ενισχύθηκε περαιτέρω από την χορήγηση iNO, αλλά και δεν παρουσίασε καμία άλλη αξιόλογη μεταβολή. Αυτό ήταν αναμενόμενο εφόσον το iNO έχει κατά κανόνα τοπική δράση. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν μερικώς με αποτελέσματα άλλων μελετών, στις οποίες όμως η προσθήκη σιλδεναφίλης στο iNO και σε πειραματικό μοντέλο σε γουρούνια²²⁹ και σε βρέφη σε μηχανικό αερισμό²³⁰, μετά από σύγκλειση μεσοκοιλιακής ή μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, παρουσίασαν σημαντική πτώση των συστηματικών πιέσεων και διαταραχή της οξυγόνωσης, με αποτέλεσμα στη δεύτερη μελέτη να γίνει πρόωγη διακοπή.

Η πρόληψη rebound φαινομένου σε ασθενείς μετά από την απόσυρση του iNO, φάνηκε να επιτυγχάνεται σε σειρά μελετών που συγχορήγηση στους ασθενείς σιλδεναφίλη, όπως φαίνεται στις παρατηρήσεις του Kloddel και συν.²³⁵ και των Lepore και συν.²³³ Στη δική μας μελέτη το φαινόμενο αυτό δεν μπόρεσε να εκτιμηθεί λόγω της μικρής



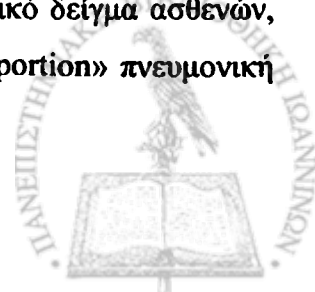
χρονικής διάρκειας της μελέτης (90 min), της αλληλεπίδρασης των φαρμάκων στον κοινό αυτό χρόνο και της μικρής δόσης του χορηγούμενου iNO.

Ο δείκτης οξυγόνωσης σημείωσε αύξηση μετά από την χορήγηση μόνο iNO και πτώση στατιστικά σημαντική όταν χορηγήθηκε μόνη της η σιλденаφίλη. Το φαινόμενο αυτό με βάση το μηχανισμό δράσης κάθε φαρμάκου μπορεί να εξηγηθεί, παρά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα στις μέχρι τώρα μελέτες για την επίδραση της σιλденаφίλης, κυρίως στο δείκτη οξυγόνωσης. Η συγχορήγηση των δύο φαρμάκων προκάλεσε άρση της διαταραχής της οξυγόνωσης, που παρατηρήθηκε από τη σιλденаφίλη, ενώ στην περίπτωση που χορηγήθηκε αρχικά το iNO η προσθήκη σιλденаφίλης επανέφερε τον δείκτη οξυγόνωσης στις αρχικές τιμές αναφοράς, οι οποίες όμως είχαν βελτιωθεί αρχικά με τη δράση του iNO.

Στη διάρκεια της μελέτης μας κανείς ασθενής δεν διέκοψε την εφαρμογή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου, διότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες δράσεις οι οποίες να επιβάλλουν μια τέτοια εξέλιξη. Επίσης κανείς θάνατος δεν σχετίστηκε με τη χορήγηση των δύο φαρμάκων. Οι δύο θάνατοι, που συνέβησαν κατά τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών, συνέβησαν μετά από πολλές ημέρες νοσηλείας και χρονικά μακριά από την πραγματοποίηση της μελέτης.

Τα φάρμακα έδειξαν ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, τόσο όταν χορηγήθηκαν το καθένα ξεχωριστά, όσο και όταν χορηγήθηκαν μαζί. Η διαπίστωση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική σε αυτή την κατηγορία ασθενών, όπου η έρευνα για την εφαρμογή εξειδικευμένων φαρμάκων της πνευμονικής υπέρτασης δεν έχει προχωρήσει ακόμη. Η μετεγχειρητική «out of proportion» πνευμονική υπέρταση μπορεί να παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την χειρουργική αποκατάσταση των πασχουσών βαλβίδων και να επηρεάσει αρνητικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα αυτών των ασθενών. Η ανεύρεση ενός ασφαλούς θεραπευτικού σχήματος, που θα χορηγείται για μακρό χρονικό διάστημα και θα έχει εύκολο τρόπο χορήγησης, αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω έρευνας.

Η δική μας μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση των δύο φαρμάκων είναι ασφαλής κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Η προοπτική της μακράς χορήγησης της σιλденаφίλης σε αυτούς τους ασθενείς θα μπορούσε να αποτελέσει μια μελλοντική θεραπευτική προοπτική. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματά μας χρειάζεται να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Οι περιορισμοί αυτοί στη μελέτη μας προέκυψαν από το γεγονός ότι παρά το μεγάλο αρχικό δείγμα ασθενών, πολλοί λίγοι ήταν τελικά οι ασθενείς που έπασχαν από «out of proportion» πνευμονική



υπέρταση. Από την άλλη πλευρά, ο βασικός στόχος της μελέτης μας ήταν να μελετήσουμε τους ασθενείς στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, κατά την οποία κατά κανόνα βρίσκονται και στην βαρύτερη κατάσταση. Επομένως, αν η απάντηση στα φάρμακα είναι θετική κάτω από αυτές τις συνθήκες πιθανολογούμε πως θα είναι ακόμη καλύτερα τα αποτελέσματα, όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε πιο φυσιολογικές συνθήκες.



10. Συμπεράσματα

Η δευτεροπαθής πνευμονική υπέρταση κατηγορίας 2, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επανορθωτική επέμβαση της πάσχουσας βαλβίδας, επηρεάζει αρνητικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών αυτών.

Η απάντηση της δευτεροπαθούς πνευμονικής υπέρτασης κατηγορίας 2 στα εξειδικευμένα φάρμακα της νόσου έχει ελάχιστα διερευνηθεί, αν και η κατηγορία αυτή είναι μία από τις συχνότερες της πνευμονικής υπέρτασης. Στη μελέτη μας διερευνήσαμε ασθενείς αυτής της κατηγορίας και πιο συγκεκριμένα ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση μιτροειδούς ή/και αορτικής βαλβίδας, με ή χωρίς συνοδό αορτοστεφανιαία παράκαμψη και αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια που έπασχαν από μετεγχειρητική “out of proportion” πνευμονική υπέρταση. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να ελέγξουμε την επίδραση της συγχορήγησης του iNO και της σιλденаφίλης στις πνευμονικές αιμοδυναμικές παραμέτρους, στις αιμοδυναμικές παραμέτρους της συστηματικής κυκλοφορίας και στις παραμέτρους οξυγόνωσης. Από όσο γνωρίζουμε από τη διεθνή βιβλιογραφία, μέχρι σήμερα δεν υπάρχει αντίστοιχη μελέτη σε τέτοιο πληθυσμό ασθενών, οι οποίοι να ελέγχθηκαν για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της συγχορήγησης NO και σιλденаφίλης.

Η χορήγηση άμεσα μετεγχειρητικά iNO σε δόση 10 ppm και σιλденаφίλης 100mg από το στόμα είχε ως αποτέλεσμα την θετική συνεργική δράση των δύο φαρμάκων. Συγκεκριμένα :

- Η επίδραση των δύο φαρμάκων, τόσο του καθενός ξεχωριστά όσο και των δύο μαζί, στις αιμοδυναμικές παραμέτρους της πνευμονικής κυκλοφορίας είχε σαν αποτέλεσμα την σημαντική πτώση της mPAP και του PVRI, ενώ πτώση της PAOP παρατηρήθηκε μόνο με την χορήγηση της σιλденаφίλης.
- Η δράση αυτή συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές στη συστηματική κυκλοφορία, με πτώση της MAP και του SVRI, οι οποίες οφείλονταν στη δράση της σιλденаφίλης. Η πτώση αυτή, παρά τη στατιστική της σημαντικότητα, αναλογικά ήταν μικρότερη από την πτώση των πνευμονικών πιέσεων και δεν προκάλεσε καμία σοβαρή κλινική διαταραχή.
- Ο δείκτης οξυγόνωσης επηρεάστηκε θετικά από το iNO και αρνητικά από τη σιλденаφίλη, χωρίς όμως κλινική σπουδαιότητα, και η αρνητική δράση της σιλденаφίλης αποσβέστηκε από τη θετική δράση του iNO.



- Ο CI και ο SnO_2 παρέμειναν αμετάβλητα με τη χορήγηση του καθενός φαρμάκου ξεχωριστά καθώς και με τη συγχορήγηση των δύο, γεγονός που σημαίνει ότι δεν επιδεινώθηκε η ήδη υπάρχουσα αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια.

Συμπερασματικά, η αντιμετώπιση με NO και σιλδεναφίλη άμεσα μετεγχειρητικά, ασθενών μετά από αντικατάσταση βαλβίδων της αριστερής καρδιάς σε έδαφος αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας, οι οποίοι πάσχουν από “out of proportion” πνευμονική υπέρταση, φάνηκε να είναι ωφέλιμη και ασφαλής. Παρά το μικρό δείγμα των ασθενών που μελετήθηκαν, η ομοιογένεια του εξετασθέντος πληθυσμού και ο βαθμός απάντησης στη θεραπεία, χωρίς την παρουσία ανεπιθύμητων συμβαμάτων, ισχυροποιούν περαιτέρω τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.



11. Περίληψη

Η πνευμονική υπέρταση είναι ένα χρόνια νόσημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερτροφία και αναδιαμόρφωση των μικρών πνευμονικών αγγείων, οδηγώντας σταδιακά σε αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Η πρόγνωση της νόσου μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1980 ήταν πολύ κακή. Τα τελευταία χρόνια, μετά από εκτεταμένες έρευνες, ανακαλύφθηκαν νέες κατηγορίες φαρμάκων, οι οποίες βελτίωσαν την πρόγνωση της νόσου. Ωστόσο, παρά την πρόοδο που έχει επιτευχθεί, εξακολουθεί να παραμένει ένα χρόνια νόσημα που σταδιακά οδηγεί στο θάνατο.

Η νόσος με βάση την αιτιολογία της κατατάσσεται σε 5 κατηγορίες. Στο 4^ο Παγκόσμιο Συμπόσιο της Πνευμονικής Υπέρτασης στην Dana - Point της Καλιφόρνιας το 2008 θεσπίστηκαν τα αναθεωρημένα κριτήρια για τη διάγνωση και θεραπεία της νόσου. Ως πνευμονική υπέρταση ορίζεται η αύξηση της mPAP > 25 mmHg. Η δευτεροπαθής πνευμονική υπέρταση κατηγορίας 2 συμπεριλαμβάνει ασθενείς που πάσχουν από πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε αριστερή καρδιακή νόσο, (συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία ή/και νόσο των αριστερών βαλβίδων της καρδιάς). Στην κατηγορία αυτή, η οποία χαρακτηρίζεται ως μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση, εξ'ορισμού απαιτείται PAOP > 15 mmHg. Επιπλέον οι ασθενείς της κατηγορίας αυτής διαχωρίζονται σε δύο κατηγορίες παθητικής και δυσανάλογης (αντιδραστικής) ή "out of proportion" πνευμονικής υπέρτασης, ανάλογα με την διαπνευμονική κλίση πίεσης. Ως παθητική ορίζεται, όταν η διαπνευμονική κλίση πίεσης ≤ 12 mmHg και ως "out of proportion", όταν η διαπνευμονική κλίση πίεσης είναι >12 mmHg.

Οι ασθενείς της κατηγορίας 2 αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με βάση το υποκείμενο νόσημά τους. Η αντιμετώπιση τους κατά κανόνα συμπεριλαμβάνει όλα τα μέχρι τώρα γνωστά φάρμακα της καρδιακής ανεπάρκειας, χωρίς κανένα από αυτά να αντενδείκνυται λόγω της παρουσίας πνευμονικής υπέρτασης, ή/και χειρουργική αντιμετώπιση, όταν το κύριο νόσημα είναι η βαλβιδοπάθεια της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας. Η ανάγκη για την εξειδικευμένη αντιμετώπιση της συνοδού πνευμονικής υπέρτασης εξατομικεύεται, ανάλογα με τη βαρύτητα και το είδος της τελευταίας, το είδος της καρδιοχειρουργικής επέμβασης που θα υποβληθεί ο ασθενής και την παραμονή της μετεγχειρητικά.



Παρά το γεγονός ότι η κατηγορία 2 έχει ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα μεταξύ των ασθενών με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση, είναι ένα πεδίο το οποίο δεν έχει ιδιαίτερος διερευνηθεί και ο αριθμός των μελετών με την εφαρμογή εξειδικευμένων φαρμάκων για την νόσο είναι μικρός. Ακόμη πιο μικρός αριθμός μελετών αναφέρεται σε ασθενείς μετά από αντικατάσταση βαλβίδων της αριστερής καρδιάς και πνευμονική υπέρταση.

Σκοπός της δικής μας μελέτης ήταν να διερευνήσουμε την επίδραση του iNO και της από του στόματος χορηγούμενης σιλденаφίλης στην δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση, άμεσα μετεγχειρητικά, σε ασθενείς μετά από αντικατάσταση αορτικής ή/και μιτροειδούς βαλβίδας με ή χωρίς συνοδό αορτοστεφανιαία παράκαμψη και ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας.

Το πρωτόκολλο της μελέτης συμπεριλάμβανε τη χορήγηση iNO 10 ppm και σιλденаφίλης 100 mg από το στόμα. Η χρονική του διάρκεια ήταν 90min και εξετάστηκε η επίδραση του καθενός φαρμάκου ξεχωριστά καθώς και η επίδραση της συγχορήγησης των δύο φαρμάκων στις πνευμονικές αιμοδυναμικές παραμέτρους, στις αιμοδυναμικές παραμέτρους της συστηματικής κυκλοφορίας και στις παραμέτρους οξυγόνωσης. Συνολικά 20 ασθενείς έλαβαν μέρος στη μελέτη, οι οποίοι διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 10 ατόμων η καθεμιά. Οι πληθυσμοί των δύο ομάδων ήταν ομοιογενείς τόσο στα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά, όσο και στην αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ και στη βαρύτητα της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας, όπως αυτή ορίστηκε υπερηχογραφικά άμεσα μετεγχειρητικά με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η κάθε ομάδα έλαβε με διαφορετική σειρά τα χορηγούμενα φάρμακα.

Τα αποτελέσματά μας, τα οποία συμφωνούν κατά κανόνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, έδειξαν θετική επίδραση του καθενός φαρμάκου ξεχωριστά και συνεργική επίδραση κατά τη συγχορήγηση στις πνευμονικές αιμοδυναμικές παραμέτρους, με στατιστικά σημαντική πτώση τους. Επίσης, παρουσίασαν πτώση οι συστηματικές πιέσεις και αντιστάσεις, συνέπεια της δράσης της σιλденаφίλης, που δεν παρατηρήθηκε από τη δράση του iNO και δεν επιτάθηκε το φαινόμενο κατά την συγχορήγηση των δύο φαρμάκων. Ανεπηρέαστες παρέμειναν οι τιμές του CI και του SV_{O_2} κάτω από όλες τις συνθήκες. Ο δείκτης οξυγόνωσης παρουσίασε πτώση μετά από τη χορήγηση της σιλденаφίλης και επαναφορά του στις αρχικές τιμές μετά από την προσθήκη iNO και αντιστρόφως παρατηρήθηκε αύξηση του δείκτη οξυγόνωσης με τη δράση του iNO και επιστροφή στις αρχικές τιμές αναφοράς μετά τη χορήγηση της σιλденаφίλης.



Οι διαταραχές στις συστηματικές πιέσεις και στο δείκτη οξυγόνωσης, παρά το γεγονός ότι ήταν στατιστικά σημαντικές, δεν επηρέασαν κλινικά τους ασθενείς. Κανείς ασθενής δεν διέκοψε την μελέτη, λόγω σοβαρού συμβάματος. Κανένας θάνατος δεν σημειώθηκε που να σχετίστηκε με τη δράση των φαρμάκων.

Η χορήγηση iNO και σιλδεναφίλης σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση κατηγορίας 2, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση αορτικής ή/ και μιτροειδούς βαλβίδας με ή χωρίς αορτοστεφανιαία παράκαμψη και αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια φάνηκε να είναι ωφέλιμη και ασφαλής. Παρά τους περιορισμούς της μελέτης μας λόγω του μικρού αριθμητικά δείγματος των εξετασθέντων ασθενών και της μικρής του χρονικής διάρκειας, η ομοιογένεια του πληθυσμού και ο βαθμός απάντησης στα χορηγούμενα φάρμακα, χωρίς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, ισχυροποιούν επιπλέον τα αποτελέσματά μας.



12. Summary

Pulmonary hypertension (PH) is a chronic disease which is characterized by hypertrophy and restructuring of pulmonary arterioles and gradually leads to increased pulmonary arterial resistance, increased right ventricular afterload and right heart failure. Until the 1980s the prognosis was dismal. But the last years new classes of drugs have emerged due to rigorous research and have improved the prognosis of the disease. Nevertheless, despite the current progress, PH remains a chronic disease that inevitably leads to death.

Based on etiology, PH is classified into 5 groups. The 4th International Symposium in PH (Dana – Point California 2008) established the revised criteria for diagnosis and treatment. PH was defined as an increase in mean PAP >25 mmHg. Group 2 PH encompasses PH due to left heart disease (systolic and/or diastolic dysfunction and/or valvular disease). This class (named postcapillary PH) requires, by definition, pulmonary artery occlusive pressure (PAOP) >15 mmHg. There are two subgroups of postcapillary PH: passive and out of proportion PH according to the transpulmonary pressure gradient (TPG). Passive PH requires $TPG \leq 12$ mmHg in distinction to out of proportion PH which is characterized by $TPG > 12$ mmHg.

Treatment in group 2 is based on the underlying dysfunction of the left heart. This includes all the known drugs for left heart failure (and none of these are contraindicated because of the accompanying PH) and/or surgery for the amelioration of aortic or mitral valve disease. The need for the targeted therapy of PH is individualized according to its classification, severity, operation that will be undertaken if needed and whether it persists postsurgically.

Despite the fact that PH group 2 encompasses a great number of patients worldwide, it is a field that has not been explored adequately and the number of studies that involve targeted therapy for PH in this group is limited. Even more limited is the study of patients that underwent left heart valve replacement with persistent PH postoperatively.

Our goal was to study the effect of inhaled nitric oxide and per os sildenafil in secondary PH early after surgery in patients that underwent replacement of the aortic and/or mitral valve (with or without coronary artery bypass graft surgery) and had concomitant left heart failure.



Based on our protocol inhaled nitric oxide 10 ppm and per os sildenafil 100 mg were administered. The effect of each drug separately and additively was studied within 90 minutes of its administration and any changes in the pulmonary and systemic circulation parameters and in the blood gas parameters were noted. Twenty patients were studied and were divided into two groups (ten patients in each group). The two groups were homogeneous as far as their demographics, the admitting diagnosis in ICU and the severity of left heart failure (as this was determined by the left ventricular ejection fraction echocardiographically in the early postoperative period) were concerned. The administered medications were given with a different order in each group.

Our results, which are in accordance with existing studies, have revealed a salutary effect of each medication (separately and additively) in pulmonary circulation with a statistical significant decrease in pulmonary arterial pressure and resistance. In addition it was noted a decrease in systemic arterial pressure and resistance due to the action of sildenafil that was not noted with nitric oxide and it was not magnified by the additive action of the two medications. The cardiac index and the mixed venous oxygen saturation were not affected under all circumstances. The oxygenation index diminished with the administration of sildenafil and returned to baseline value with the addition of nitric oxide. Accordingly, the oxygenation index increased with the action of nitric oxide and returned to baseline value with the administration of sildenafil. The changes in systemic pressure and the oxygenation index, despite the fact that they were statistically significant, did not have a clinical impact. No patient was removed from the study because of a serious adverse effect. No deaths were noted that were related to the action of the medications.

The administration of inhaled nitric oxide and per os sildenafil to patients with PH group 2, who have undergone replacement of the aortic and/or mitral valve with or without coronary artery bypass graft surgery and have left heart failure was shown to be safe and effective. Despite the limitations of our study, due to the small size of the study population and the short observation time, the homogeneity of the population and the degree of responsiveness to the administered medications without the emergence of untoward effects, reinforce our results.



13. Βιβλιογραφία

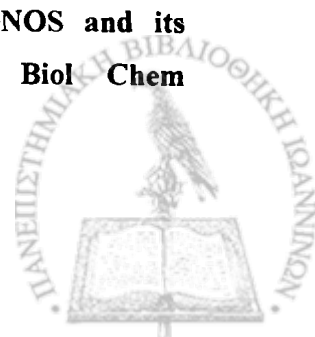
1. Lumb AB. The pulmonary circulation. In: Nunn's Applied Respiratory Physiology: Elsevier; 2005:92-107.
2. Aaronson P.I, Wiener C.M.,Schulman S.P.,Gill J.S.. In: The Cardiovascular System at a Glance. Third Edition ed: Wiley - Blackwell ; 2007 : 12-23.
3. West JB. In: Ρούσος Χ, ed. Φυσιολογία και Παθοφυσιολογία του αναπνευστικού. Πασχαλίδης Π.Χ.;2002:141 - 67.
4. Mc Geown JG. Basic principles of cellular physiology. In: Livingstone C, ed. Physiology : a core text with self-assessment; 2002:9-37.
5. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds. Circ Res 2007;100:174-90.
6. Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I, Roussos C. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. Intensive Care Med 2004;30:1702-14.
7. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. Physiol Rev 2006;86:279-367.
8. Dudek SM, Garcia JG. Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability. J Appl Physiol 2001;91:1487-500.
9. Reutershan J, Stockton R, Zarbock A, et al. Blocking p21-activated kinase reduces lipopolysaccharide-induced acute lung injury by preventing polymorphonuclear leukocyte infiltration. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1027-35.
10. Bogatcheva NV, Adyshev D, Mambetsariev B, Moldobaeva N, Verin AD. Involvement of microtubules, p38, and Rho kinases pathway in 2-methoxyestradiol-induced lung vascular barrier dysfunction. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007;292:L487-99.
11. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991;43:109-42.
12. Zhou JL, Jin GH, Yi YL, Zhang JL, Huang XL. Role of nitric oxide and peroxynitrite anion in lung injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats. World J Gastroenterol 2003;9:1318-22.
13. Sandera P, Hillinger S, Stammberger U, et al. 8-Br-cyclic GMP given during reperfusion improves post-transplant lung edema and free radical injury. J Heart Lung Transplant 2000;19:173-8.
14. Karamsetty MR, Klinger JR. NO: more than just a vasodilator in lung transplantation. Am J Respir Cell Mol Biol 2002;26:1-5.



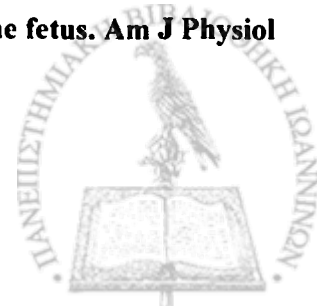
15. Tavaf-Motamen H, Miner TJ, Starnes BW, Shea-Donohue T. Nitric oxide mediates acute lung injury by modulation of inflammation. *J Surg Res* 1998;78:137-42.
16. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-36.
17. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
18. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:13S-24S.
19. Voelkel NF TR, Weir EK. Pathophysiology of primary pulmonary hypertension. In: Rubin L RS, ed. *Primary pulmonary hypertension*. New York: Mercel Dekker; 1997:83-129.
20. Rich S, Rabinovitch M. Diagnosis and treatment of secondary (non-category 1) pulmonary hypertension. *Circulation* 2008;118:2190-9.
21. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:500-9.
22. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:25S-32S.
23. Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S3-9.
24. Hansmann G, Wagner RA, Schellong S, et al. Pulmonary arterial hypertension is linked to insulin resistance and reversed by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Circulation* 2007;115:1275-84.
25. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:889-94.
26. Dinh-Xuan AT. Endothelial modulation of pulmonary vascular tone. *Eur Respir J* 1992;5:757-62.
27. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997;77:408-23.
28. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631-8.
29. Loscalzo J. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:117-9.



30. Higenbottam T. Pathophysiology of pulmonary hypertension. A role for endothelial dysfunction. *Chest* 1994;105:7S-12S.
31. Rich S, Braunwald, E., Grossman, W. Pulmonary hypertension. In: E B, ed. *Heart Disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1997:780-6.
32. Hassell KL. Altered hemostasis in pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:107-17.
33. Farber HW, Loscalzo J. Prothrombotic mechanisms in primary pulmonary hypertension. *J Lab Clin Med* 1999;134:561-6.
34. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003;361:1533-44.
35. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-21.
36. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-9.
37. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-5.
38. Gerber JG, Voelkel N, Nies AS, McMurtry IF, Reeves JT. Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: role of PGI₂. *J Appl Physiol* 1980;49:107-12.
39. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-32.
40. Allen SW, Chatfield BA, Koppenhafer SA, Schaffer MS, Wolfe RR, Abman SH. Circulating immunoreactive endothelin-1 in children with pulmonary hypertension. Association with acute hypoxic pulmonary vasoreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:519-22.
41. Vincent JA, Ross RD, Kassab J, Hsu JM, Pinsky WW. Relation of elevated plasma endothelin in congenital heart disease to increased pulmonary blood flow. *Am J Cardiol* 1993;71:1204-7.
42. Cella G, Bellotto F, Tona F, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1226-30.
43. Xue C, Johns RA. Endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:1642-4.
44. Murata T, Sato K, Hori M, Ozaki H, Karaki H. Decreased endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) activity resulting from abnormal interaction between eNOS and its regulatory proteins in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *J Biol Chem* 2002;277:44085-92.



45. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 2002;8:1383-9.
46. Morris CR, Morris SM, Jr., Hagar W, et al. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:63-9.
47. Mori M, Gotoh T. Regulation of nitric oxide production by arginine metabolic enzymes. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;275:715-9.
48. McCaffrey MJ, Bose CL, Reiter PD, Stiles AD. Effect of L-arginine infusion on infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol Neonate* 1995;67:240-3.
49. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J* 2005;19:1175-7.
50. Sydow K, Munzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003;4:41-51.
51. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1414-8.
52. Millatt LJ, Whitley GS, Li D, et al. Evidence for dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase I in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:1493-8.
53. Arrigoni FI, Vallance P, Haworth SG, Leiper JM. Metabolism of asymmetric dimethylarginines is regulated in the lung developmentally and with pulmonary hypertension induced by hypobaric hypoxia. *Circulation* 2003;107:1195-201.
54. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:819-20.
55. Vosatka RJ, Kashyap S, Trifiletti RR. Arginine deficiency accompanies persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol Neonate* 1994;66:65-70.
56. Phillips PG, Long L, Wilkins MR, Morrell NW. cAMP phosphodiesterase inhibitors potentiate effects of prostacyclin analogs in hypoxic pulmonary vascular remodeling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L103-15.
57. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488-96.
58. Hobbs AJ. Soluble guanylate cyclase: an old therapeutic target re-visited. *Br J Pharmacol* 2002;136:637-40.
59. Deruelle P, Grover TR, Storme L, Abman SH. Effects of BAY 41-2272, a soluble guanylate cyclase activator, on pulmonary vascular reactivity in the ovine fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L727-33.



60. Deruelle P, Grover TR, Abman SH. Pulmonary vascular effects of nitric oxide-cGMP augmentation in a model of chronic pulmonary hypertension in fetal and neonatal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;289:L798-806.
61. Launay JM, Herve P, Peoc'h K, et al. Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. *Nat Med* 2002;8:1129-35.
62. Kakishita M, Nishikimi T, Okano Y, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1999;96:33-9.
63. Shimokubo T, Sakata J, Kitamura K, Kangawa K, Matsuo H, Eto T. Augmented adrenomedullin concentrations in right ventricle and plasma of experimental pulmonary hypertension. *Life Sci* 1995;57:1771-9.
64. Nishikimi T, Nagata S, Sasaki T, et al. Plasma concentrations of adrenomedullin correlate with the extent of pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. *Heart* 1997;78:390-5.
65. Gunaydin S, Imai Y, Takanashi Y, et al. The effects of vasoactive intestinal peptide on monocrotaline induced pulmonary hypertensive rabbits following cardiopulmonary bypass: a comparative study with isoproterenol and nitroglycerine. *Cardiovasc Surg* 2002;10:138-45.
66. Soderman C, Eriksson LS, Juhlin-Dannfelt A, Lundberg JM, Broman L, Holmgren A. Effect of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on pulmonary ventilation-perfusion relationships and central haemodynamics in healthy subjects. *Clin Physiol* 1993;13:677-85.
67. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003;111:1339-46.
68. Tudor RM, Chacon M, Alger L, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001;195:367-74.
69. Dumas JP, Bardou M, Goirand F, Dumas M. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Gen Pharmacol* 1999;33:289-97.
70. Sweeney M, Yuan JX. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: role of voltage-gated potassium channels. *Respir Res* 2000;1:40-8.
71. Yu PB, Beppu H, Kawai N, Li E, Bloch KD. Bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor deletion reveals BMP ligand-specific gain of signaling in pulmonary artery smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2005;280:24443-50.
72. Song Y, Jones JE, Beppu H, Keaney JF, Jr., Loscalzo J, Zhang YY. Increased susceptibility to pulmonary hypertension in heterozygous BMPR2-mutant mice. *Circulation* 2005;112:553-62.



73. Richter A, Yeager ME, Zaiman A, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM. Impaired transforming growth factor-beta signaling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1340-8.
74. Satoh T, Kimura K, Okano Y, Hirakata M, Kawakami Y, Kuwana M. Lack of circulating autoantibodies to bone morphogenetic protein receptor-II or activin receptor-like kinase 1 in mixed connective tissue disease patients with pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:192-6.
75. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108:1141-50.
76. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;108:1839-44.
77. Vachharajani A, Saunders S. Allelic variation in the serotonin transporter (5HTT) gene contributes to idiopathic pulmonary hypertension in children. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;334:376-9.
78. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1277-82.
79. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:48-54.
80. Givertz MM, Hare JM, Loh E, Gauthier DF, Colucci WS. Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1775-80.
81. LaBourene JI, Coles JG, Johnson DJ, Mehra A, Keeley FW, Rabinovitch M. Alterations in elastin and collagen related to the mechanism of progressive pulmonary venous obstruction in a piglet model. A hemodynamic, ultrastructural, and biochemical study. *Circ Res* 1990;66:438-56.
82. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20.
83. Bove AA, Santamore WP. Ventricular interdependence. *Prog Cardiovasc Dis* 1981;23:365-88.



84. Langille BL, Jones DR. Mechanical interaction between the ventricles during systole. *Can J Physiol Pharmacol* 1977;55:373-82.
85. Woodard JC, Chow E, Farrar DJ. Isolated ventricular systolic interaction during transient reductions in left ventricular pressure. *Circ Res* 1992;70:944-51.
86. King ME, Braun H, Goldblatt A, Liberthson R, Weyman AE. Interventricular septal configuration as a predictor of right ventricular systolic hypertension in children: a cross-sectional echocardiographic study. *Circulation* 1983;68:68-75.
87. Chakinala MM. Changing the prognosis of pulmonary arterial hypertension: impact of medical therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:409-16.
88. Blaise G, Langleben D, Hubert B. Pulmonary arterial hypertension: pathophysiology and anesthetic approach. *Anesthesiology* 2003;99:1415-32.
89. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387-93.
90. Alexopoulos D, Lazzam C, Borrico S, Fiedler L, Ambrose JA. Isolated chronic mitral regurgitation with preserved systolic left ventricular function and severe pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:319-22.
91. Scapellato F, Temporelli PL, Eleuteri E, Corra U, Imparato A, Giannuzzi P. Accurate noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with chronic failure heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1813-9.
92. Weyman AE, Dillon JC, Feigenbaum H, Chang S. Echocardiographic patterns of pulmonic valve motion with pulmonary hypertension. *Circulation* 1974;50:905-10.
93. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615-21.
94. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108-13.
95. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:461-6.
96. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-800.



97. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S, Inoue M. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation* 1986;74:484-92.
98. JAE K. OH JBS, A. JAMIL TAJIK. In: *THE ECHO MANUAL*. third edition ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:143 - 53.
99. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
100. Louie EK, Rich S, Brundage BH. Doppler echocardiographic assessment of impaired left ventricular filling in patients with right ventricular pressure overload due to primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1298-306.
101. Hooper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546-52.
102. Al-Kharrat T, Zarich S, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Analysis of observer variability in measurement of pulmonary artery occlusion pressures. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:415-20.
103. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-11.
104. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:35S-62S.
105. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119:2250-94.
106. Grigioni F, Potena L, Galie N, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1241-6.
107. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
108. Mc Goon M. Prognostic and natural history. In: Rubin L RS, ed. *Primary pulmonary hypertension*. New York: Mercel Dekker; 1997:305-17.



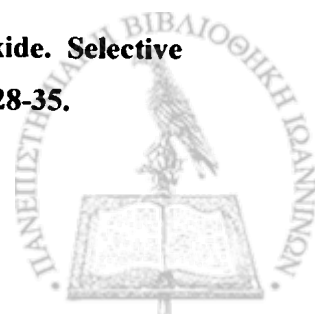
109. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-70.
110. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157-61.
111. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034-41.
112. Rich S. The current treatment of pulmonary arterial hypertension: time to redefine success. *Chest* 2006;130:1198-202.
113. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
114. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;28:233-41, x.
115. Siobal MS. Pulmonary vasodilators. *Respir Care* 2007;52:885-99.
116. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000399.
117. Steudel W, Hurford WE, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology* 1999;91:1090-121.
118. Henry Y, Lepoivre M, Drapier JC, Ducrocq C, Boucher JL, Guissani A. EPR characterization of molecular targets for NO in mammalian cells and organelles. *FASEB J* 1993;7:1124-34.
119. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.
120. Clutton-Brock J. Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1967;39:388-92.
121. Greenbaum R, Bay J, Hargreaves MD, et al. Effects of higher oxides of nitrogen on the anaesthetized dog. *Br J Anaesth* 1967;39:393-404.
122. Oda H, Kusumoto S, Nakajima T. Nitrosyl-hemoglobin formation in the blood of animals exposed to nitric oxide. *Arch Environ Health* 1975;30:453-6.



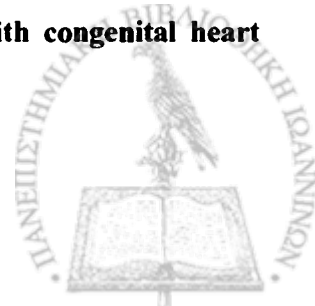
123. Hugod C. Effect of exposure to 43 ppm nitric oxide and 3.6 ppm nitrogen dioxide on rabbit lung. A light and electron microscopic study. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;42:159-67.
124. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
125. Tan PS, Genc F, Delgado E, Kellum JA, Pinsky MR. Nitric oxide contamination of hospital compressed air improves gas exchange in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002;28:1064-72.
126. Benzing A, Loop T, Mols G, Geiger K. Unintended inhalation of nitric oxide by contamination of compressed air: physiologic effects and interference with intended nitric oxide inhalation in acute lung injury. *Anesthesiology* 1999;91:945-50.
127. Lum LC, Tan PS, Saville A, Venkataraman ST, Pinsky MR. Occult nitric oxide inhalation improves oxygenation in mechanically ventilated children. *J Pediatr* 1998;133:613-6.
128. Lee KH, Tan PS, Rico P, Delgado E, Kellum JA, Pinsky MR. Low levels of nitric oxide as contaminant in hospital compressed air: physiologic significance? *Crit Care Med* 1997;25:1143-6.
129. Channick RN, Newhart JW, Johnson FW, et al. Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension: an ambulatory delivery system and initial clinical tests. *Chest* 1996;109:1545-9.
130. Yung GL, Kriett JM, Jamieson SW, et al. Outpatient inhaled nitric oxide in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis: a bridge to lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1224-7.
131. Fullerton DA, McIntyre RC, Jr. Inhaled nitric oxide: therapeutic applications in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1856-64.
132. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1998;26:15-23.
133. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1603-9.
134. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:265-70.
135. Frampton MW, Morrow PE, Cox C, Gibb FR, Speers DM, Utell MJ. Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:522-7.



136. Malatinsky J, Kadlic T, Kovacik V. Acute poisoning by higher nitrogen oxides. *Anesth Analg* 1973;52:94-9.
137. Price D. Methemoglobinemia. In: Goldfrank L, Flomenbaum NE, Lown NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, ed. *Toxicologic Emergencies*. 5th ed. New York: Appleton & Lange; 1994:1169-78.
138. NIOSH recommendations for occupational safety and health standards 1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988;37 Suppl 7:1-29.
139. Schroeder RA, Kuo PC. Nitric oxide: physiology and pharmacology. *Anesth Analg* 1995;81:1052-9.
140. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338:1173-4.
141. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993;78:427-35.
142. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000509.
143. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2006;355:343-53.
144. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Cecchi A, Rubaltelli FF. Inhaled nitric oxide in very preterm infants with severe respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2006;95:1116-23.
145. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med* 1999;25:911-9.
146. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1483-8.
147. Fratacci MD, Frostell CG, Chen TY, Wain JC, Jr., Robinson DR, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator of heparin-protamine vasoconstriction in sheep. *Anesthesiology* 1991;75:990-9.
148. Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, Thompson JE, Kulik TJ. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993;88:2128-38.
149. Rich GF, Murphy GD, Jr., Roos CM, Johns RA. Inhaled nitric oxide. Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993;78:1028-35.



150. Adatia I, Lillehei C, Arnold JH, et al. Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1311-8.
151. Loh E, Stamler JS, Hare JM, et al. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994;90:2780-5.
152. Adatia I, Perry S, Landzberg M, Moore P, Thompson JE, Wessel DL. Inhaled nitric oxide and hemodynamic evaluation of patients with pulmonary hypertension before transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1656-64.
153. Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O, et al. Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:366-75.
154. Girard C, Durand PG, Vedrinne C, et al. Case 4-1993. Inhaled nitric oxide for right ventricular failure after heart transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:481-5.
155. Roberts JD, Jr., Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993;87:447-53.
156. Journois D, Pouard P, Mauriat P, Malhere T, Vouhe P, Safran D. Inhaled nitric oxide as a therapy for pulmonary hypertension after operations for congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1129-35.
157. Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, Filley S, Ffrench P, Estanove S. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology* 1992;77:880-3.
158. Coddens J, Deloof T, Vandenbroucke G. Effects of dobutamine and/or nitroprusside on the pulmonary circulation in patients with pulmonary hypertension secondary to end-stage heart failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:321-5.
159. Yu XQ, Saugstad OD. Nebulization of sodium nitroprusside in lung-lavaged newborn piglets. *Pediatr Res* 1999;45:255-9.
160. Schreiber MD, Dixit R, Rudinsky B, et al. Direct comparison of the effects of nebulized nitroprusside versus inhaled nitric oxide on pulmonary and systemic hemodynamics during hypoxia-induced pulmonary hypertension in piglets. *Crit Care Med* 2002;30:2560-5.
161. Palhares DB, Figueiredo CS, Moura AJ. Endotracheal inhalatory sodium nitroprusside in severely hypoxic newborns. *J Perinat Med* 1998;26:219-24.
162. Bando M, Ishii Y, Kitamura S, Ohno S. Effects of inhalation of nitroglycerin on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Respiration* 1998;65:63-70.
163. Goyal P, Kiran U, Chauhan S, Juneja R, Choudhary M. Efficacy of nitroglycerin inhalation in reducing pulmonary arterial hypertension in children with congenital heart disease. *Br J Anaesth* 2006;97:208-14.



164. Yurtseven N, Karaca P, Kaplan M, et al. Effect of nitroglycerin inhalation on patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery. *Anesthesiology* 2003;99:855-8.
165. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998;338:520-31.
166. Ghofrani HA, Osterloh, J. H, Crimminger, F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nature Publishing Group*;5:689 - 702.
167. Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. *Am J Cardiol* 1999;83:3C-12C.
168. Gbekor EB, S. Fawcett, L. Mount, N. Philipps. Phosphodiesterase 5 inhibitor profiles against all human phosphodiesterase families : implications for use as pharmacological tools. *J Urol* 2002;167:246.
169. Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:411-22.
170. Walker DK, Ackland MJ, James GC, et al. Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog and man. *Xenobiotica* 1999;29:297-310.
171. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1999;83:21C-8C.
172. Fung E, Fiscus RR, Yim AP, Angelini GD, Arifi AA. The potential use of type-5 phosphodiesterase inhibitors in coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 2005;128:3065-73.
173. Laties A, Zrenner E. Viagra (sildenafil citrate) and ophthalmology. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:485-506.
174. Abbott D, Comby P, Charuel C, et al. Preclinical safety profile of sildenafil. *Int J Impot Res* 2004;16:498-504.
175. Egan R, Pomeranz H. Sildenafil (Viagra) associated anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2000;118:291-2.
176. Cunningham AV, Smith KH. Anterior ischemic optic neuropathy associated with viagra. *J Neuroophthalmol* 2001;21:22-5.
177. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Rajfer J. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;170:843-50.



178. Bush PA, Aronson WJ, Buga GM, Rajfer J, Ignarro LJ. Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. *J Urol* 1992;147:1650-5.
179. Azadzoï KM, Kim N, Brown ML, Goldstein I, Cohen RA, Saenz de Tejada I. Endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. *J Urol* 1992;147:220-5.
180. Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner LA, Price ME, Naylor AM. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J Urol* 1998;159:2164-71.
181. Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1622-6.
182. Arruda-Olson AM, Mahoney DW, Nehra A, Leckel M, Pellikka PA. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease: a randomized crossover trial. *JAMA* 2002;287:719-25.
183. DeBusk RF, Pepine CJ, Glasser DB, Shpilsky A, DeRiesthal H, Sweeney M. Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;93:147-53.
184. Wysowski DK, Farinas E, Swartz L. Comparison of reported and expected deaths in sildenafil (Viagra) users. *Am J Cardiol* 2002;89:1331-4.
185. Boshier A, Wilton LV, Shakir SA. Evaluation of the safety of sildenafil for male erectile dysfunction: experience gained in general practice use in England in 1999. *BJU Int* 2004;93:796-801.
186. Tawakol A, Aziz K, Migrino R, et al. Effects of sildenafil on myocardial blood flow in humans with ischemic heart disease. *Coron Artery Dis* 2005;16:443-9.
187. Sanchez LS, de la Monte SM, Filippov G, Jones RC, Zapol WM, Bloch KD. Cyclic-GMP-binding, cyclic-GMP-specific phosphodiesterase (PDE5) gene expression is regulated during rat pulmonary development. *Pediatr Res* 1998;43:163-8.
188. Grimminger F, Spriestersbach R, Weissmann N, Walmrath D, Seeger W. Nitric oxide generation and hypoxic vasoconstriction in buffer-perfused rabbit lungs. *J Appl Physiol* 1995;78:1509-15.
189. Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barbera JA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:68S-72S.
190. Michelakis ED. The role of the NO axis and its therapeutic implications in pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail Rev* 2003;8:5-21.



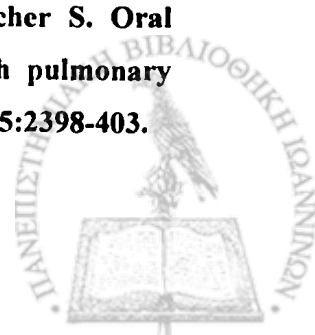
191. Wharton J, Strange JW, Moller GM, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:105-13.
192. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:424-8.
193. Corbin JD, Beasley A, Blount MA, Francis SH. High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;334:930-8.
194. Moncada I, Jara J, Subira D, Castano I, Hernandez C. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol* 2004;46:357-60; discussion 60-1.
195. Mullershausen F, Friebe A, Feil R, Thompson WJ, Hofmann F, Koesling D. Direct activation of PDE5 by cGMP: long-term effects within NO/cGMP signaling. *J Cell Biol* 2003;160:719-27.
196. Francis SH, Chu DM, Thomas MK, et al. Ligand-induced conformational changes in cyclic nucleotide phosphodiesterases and cyclic nucleotide-dependent protein kinases. *Methods* 1998;14:81-92.
197. Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract* 2002;56:453-9.
198. Bharani A, Mathew V, Sahu A, Lunia B. The efficacy and tolerability of sildenafil in patients with moderate-to-severe pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2003;55:55-9.
199. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-53.
200. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
201. Schumacher YO, Zdebik A, Huonker M, Kreisel W. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001;15:1747-8.
202. Wong AR, Rasool AH, Abidin NZ, Noor AR, Quah BS. Sildenafil as treatment for Human Immunodeficiency Virus-related pulmonary hypertension in a child. *J Paediatr Child Health* 2006;42:147-8.
203. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-41.
204. Ganiere V, Feihl F, Tagan D. Dramatic beneficial effects of sildenafil in recurrent massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2006;32:452-4.



205. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2005;130:445-53.
206. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:563-7.
207. Chaudhari M, Vogel M, Wright C, Smith J, Haworth SG. Sildenafil in neonatal pulmonary hypertension due to impaired alveolarisation and plexiform pulmonary arteriopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F527-8.
208. Hon KL, Cheung KL, Siu KL, et al. Oral sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension in an infant. *Biol Neonate* 2005;88:109-12.
209. Juliana AE, Abbad FC. Severe persistent pulmonary hypertension of the newborn in a setting where limited resources exclude the use of inhaled nitric oxide: successful treatment with sildenafil. *Eur J Pediatr* 2005;164:626-9.
210. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005;111:3274-80.
211. Fraisse A, Butrous G, Taylor MB, Oakes M, Dilleen M, Wessel DL. Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Intensive Care Med* 2011;37:502-9.
212. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.
213. Aldashev AA, Kojonazarov BK, Amatov TA, et al. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:683-7.
214. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 2004;141:169-77.
215. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892-905.
216. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:386-90.
217. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:270-8.
218. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1292-7.



219. Takimoto E, Champion HC, Li M, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2005;11:214-22.
220. Gan CT, Holverda S, Marcus JT, et al. Right ventricular diastolic dysfunction and the acute effects of sildenafil in pulmonary hypertension patients. *Chest* 2007;132:11-7.
221. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:845-51.
222. Mahmud A, Hennessy M, Feely J. Effect of sildenafil on blood pressure and arterial wave reflection in treated hypertensive men. *J Hum Hypertens* 2001;15:707-13.
223. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555-62.
224. Alaeddini J, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Mehra MR. Efficacy and safety of sildenafil in the evaluation of pulmonary hypertension in severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94:1475-7.
225. Gomez-Moreno S, Lage E, Hernandez A, et al. Use of oral sildenafil in patients with irreversible pulmonary hypertension not eligible for heart transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1550-1.
226. Madden B, Crerar-Gilbert A. Pulmonary hypertension and sildenafil. *Br J Anaesth* 2005;95:562.
227. Trachte AL, Lobato EB, Urdaneta F, et al. Oral sildenafil reduces pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79:194-7; discussion -7.
228. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999;91:307-10.
229. Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Interaction between inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in a porcine model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res* 2004;55:413-8.
230. Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003;29:1996-2003.
231. Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, Uber WE, Bradley SM. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:628-9.
232. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-403.



233. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2002;90:677-80.
234. Preston IR, Klinger JR, Houtches J, Nelson D, Farber HW, Hill NS. Acute and chronic effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2005;99:1501-10.
235. Klodell CT, Jr., Morey TE, Lobato EB, et al. Effect of sildenafil on pulmonary artery pressure, systemic pressure, and nitric oxide utilization in patients with left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2007;83:68-71; discussion
236. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725-48.
237. Shim J, Choi, YS., Oh, YJ., et al. Effect of oral sildenafil citrate on intraoperative hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:1420-5.



14. Δημοσιεύσεις

Από τα αποτελέσματα και τη μεθοδολογία της παρούσας διδακτορικής διατριβής προέκυψε η παρακάτω δημοσίευση :

Matamis D., Pampori S., Papathanasiou A., Papakonstantinou P., Tsagourias M., Galiatsou E., Koulouras V., Nakos G. Inhaled NO and sildenafil combination in cardiac surgery patients with out-of-proportion pulmonary hypertension : Accute effects on post-operative gas exchange and hemodynamics. Circ Heart Fail 2012; 5 (1) 47-53



