



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

**ΔΗΜΗΤΡΑ ΛΕΠΙΔΑ  
ΙΑΤΡΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

**ΔΗΜΗΤΡΑ ΛΕΠΙΔΑ  
ΙΑΤΡΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019**



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής 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. Ρόππα-Λεπίδα Δήμητρας: 25-5-2009**

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 664<sup>α</sup>/23-6-2009**

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Νάκος Γεώργιος, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Κωνσταντόπουλος Σταύρος, Καθηγητής Παθολογίας-Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κουλούρας Βασίλειος, Επίκουρος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος: 12-1-2010**

*«Καρδιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια»*

**Ημερομηνία ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 878<sup>α</sup>/29-1-2019**

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Κουλούρας Βασίλειος, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Νάκος Γεώργιος, ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωνσταντόπουλος Σταύρος, ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 895<sup>α</sup>/19-6-2019**

<b>Κουλούρας Βασίλειος</b>	Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Κοραντζόπουλος Παναγιώτης</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Λιάμης Γεώργιος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Τσιμχόδημος Βασίλειος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Κωνσταντινίδης Αθανάσιος</b>	Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Παπαθανάκος Γεώργιος</b>	Επίκουρος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Τζίμας Πέτρος**

Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος  
Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 7-10-2019

**Ιωάννινα 16-10-2019**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Άννα Μπατιστάτου**

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

## Ευχαριστίες

Η διεξαγωγή και η περαίωση της διδακτορικής διατριβής μου αποτέλεσε μια δύσκολη, αλλά συγχρόνως εποικοδομητική εμπειρία. Φθάνοντας στο τέλος της συγγραφής της παρούσας διατριβής συνειδητοποίησα ότι αποτέλεσε τον καρπό μιας συλλογικής προσπάθειας και δε θα ήταν δυνατόν να ολοκληρωθεί από ένα άτομο. Όλο το διάστημα της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής είχα τη χαρά να συνεργαστώ και να έχω την πολύτιμη υποστήριξη πολλών ανθρώπων, καθένας από τους οποίους έπαιξαν σημαντικό ρόλο στην ολοκλήρωση της έρευνας και στους οποίους θέλω να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τον καθηγητή της Εντατικής Θεραπείας κ. Γεώργιο Νάκο, επιβλέποντα, ο οποίος με παρακίνησε στην εκπόνηση της διατριβής και αποφάσισε το ερευνητικό της πεδίο. Ευχαριστώ επίσης τον καθηγητή Εντατικής Θεραπείας κ. Κουλούρα Βασίλειο, ο οποίος ήταν αρχικά μέλος της τριμελούς επιτροπής, και μετά τη συνταξιοδότηση του κου Νάκου ανέλαβε την επίβλεψη και την ολοκλήρωση της διατριβής μου.

Ευχαριστώ επίσης τους κ Κωνσταντόπουλο Σταύρο ομότιμο καθηγητή Πνευμονολογίας και κ. Νάκο Γεώργιο ομότιμο Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας μέλη της τριμελούς επιτροπής. Τους ευχαριστώ για τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της ερευνητικής εργασίας.

Ιδιαίτερη μνεία και θερμές ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στους καρδιολόγους κ. Αθανάσιο Παπαθανασίου και κ. Έφη Γαλιάτσου, οι οποίοι ανέλαβαν τόσο το δύσκολο έργο της υπερηχογραφικής αξιολόγησης των ασθενών της μελέτης όσο και τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων των ασθενών. Πολύτιμη ήταν επίσης η συνδρομή τους στη συγγραφή των δημοσιεύσεων που προέκυψαν από το υλικό της μελέτης μας.

Ευχαριστώ θερμά από τα βάθη της καρδιάς μου τον κ. Παπαθανάκο Γεώργιο επίκουρο καθηγητή Εντατικής Θεραπείας, ο οποίος με την πολύτιμη εμπειρία του στην επεξεργασία των δεδομένων συνέβαλε τα μέγιστα στην ολοκλήρωση του ερευνητικού πονήματος.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους και συνεργάτες που συμμετείχαν στην έρευνα διαθέτοντας τον πολύτιμο χρόνο τους για τη συμπλήρωση των φύλλων καταγραφής των ασθενών.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

### A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.	ΧΑΠ	
1.1	Ορισμός, σταδιοποίηση, παθοφυσιολογία	1
1.2	Η σοβαρότητα της ΧΑΠ (επιδημιολογία: επίπτωση, νοσηρότητα, θνητότητα)	8
1.3	ΧΑΠ και συννοσηρότητες	18
1.4	Η επίδραση των συννοσηροτήτων στην έκβαση της ΧΑΠ	22
1.5	Παρόξυνση της ΧΑΠ	29
2.	ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	
2.1	Ορισμός, επιδημιολογικά χαρακτηριστικά	34
2.2	Καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο και με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης σε ασθενείς με ΧΑΠ: κλινική εικόνα, επιδημιολογία	42
2.3	Παθοφυσιολογία: συσχέτιση της ΧΑΠ με την καρδιακή ανεπάρκεια	48
2.4	Απεικονιστικά ευρήματα	54
2.5	Ο ρόλος της δεξιάς κοιλίας στην παθοφυσιολογία ασθενών με ΧΑΠ	57
2.6	Πρόγνωση ασθενών με ΧΑΠ και συνυπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια	64
3.	ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ (ΡΗ)	
3.1	Ορισμός, κατάταξη	66
3.2	ΡΗ λόγω καρδιοπαθειών (Κατηγορία 2)	70
3.3	Πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με αναπνευστικά νοσήματα ή /και υποξαιμία (Κατηγορία 3)	
I.	Εκτίμηση και ορισμός της ΡΗ λόγω της ΧΑΠ (Group 3)	74
II.	Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης ΡΗ σε ασθενείς με ΧΑΠ	78
III.	Κλινική εικόνα ασθενών με ΧΑΠ και ΡΗ	87
IV.	Επιπολασμός και επίπτωση της ΡΗ σε ασθενείς με ΧΑΠ	90
V.	Αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά της ΡΗ στη ΧΑΠ	93

VI.	Η προγνωστική σημασία της ΡΗ στη ΧΑΠ	95
4.	ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ - ΣΑΑΥ (σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	
4.1	Ορισμός, επιδημιολογία	96
4.2	Επίπτωση του ΣΑΑΥ στη ΧΑΠ - παθοφυσιολογία	97
4.3	Overlap syndrome - κλινική εικόνα - αντιμετώπιση	99
4.4	Καρδιακή λειτουργία σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα	101
4.5	Δεξιά κοιλία στο ΣΑΑΥ	103
4.6	ΣΑΑΥ και πνευμονική υπέρταση	104
5.	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	107

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

6.	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	108
7.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	119
8.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	119
9.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	127
10.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	133
12.	ABSTRACT	141
13.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	149

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
PH	Pulmonary Hypertension
ΣΑΑΥ	Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume in 1 second
FVC	Forced Vital Capacity
CT	Computed Tomography
V/Q	Ventilation / Perfusion ratio
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
WHO	World Health Organization
CAT	COPD Assessment Tool
mMRC	modified Medical Research Council
GBD	Global Burden of Disease
BMI	Body Mass Index
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Partial pressure arterial oxygen/Fraction of inspired oxygen
PAL	Physical Activity Level
BODE index	Body mass index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index
CSIS	Chronic Systemic Inflammatory Syndrome
CVD	Cardiovascular Disease
IHD	Ischemic Heart Disease
HF	Heart Failure
LV	Left Ventricular
LVH	Left Ventricular Hypertrophy
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
hs-cTnT	High Sensitive Cardiac Troponin T
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
PAP	Pulmonary Arterial Pressure
BNP	Brain Natriuretic Peptide
NT-proBNP	N Terminal proBNP
NYHA	New York Heart Association
EF	Ejection Fraction
ESC	European Society of Cardiology

HF-rEF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction
HF-pEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
HfmrEF	Heart Failure with mid-range Ejection Fraction
LA	Left Atrium
ΣΔΑΚ	Συστολική Δυσλειτουργία της Αριστερής Κοιλίας
LVDD	Left Ventricular Diastolic Dysfunction
mPAP	Mean Pulmonary Arterial Pressure
CHF	Chronic Heart Failure
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
TTE	Transthoracic Echocardiography
CMR	Cardiovascular Magnetic Resonance
RV	Right Ventricular
PVR	Pulmonary Vascular Resistance
RA	Right Atrium
6MWT	6 Minute Walk Test
RHF	Right Heart Failure
CTD	Connective Tissue Diseases
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension
HPAH	Heritable Pulmonary Arterial Hypertension
CTEPH	Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
CO	Cardiac Output
DPG	Diastolic Pulmonary Gradient
MR	Mitral valve Regurgitation
ET-1	Endothelin 1
sPAP	Systolic Pulmonary Arterial Pressure
RHC	Right Heart Catheterisation
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPFE	Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema
CI	Cardiac Index
CO / VO <sub>2</sub>	Cardiac Output / Oxygen uptake
HPV	Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
ADP	Adenosine Diphosphate
IPAH	Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension
ILD	Interstitial Lung Diseases



LHD	Left Heart Diseases
OSA	Obstructive Sleep Apnea
DLCO	Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon monoxide
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis
CPFE	Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema syndrome
CTEPH	Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
LTOT	Long-Term Oxygen <i>Therapy</i>
SvO <sub>2</sub>	Mixed Venous Oxygen Saturation
ΣΑΑΥ	Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο
AHI	Apnea Hypopnea Index
REM	Rapid Eye Movement
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
MPI	Myocardial Performance Index
LVM	Left Ventricular Mass
CxR	Chest x-Ray
NIMV	Noninvasive Mechanical Ventilation
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
RVEDA	Right Ventricular End-Diastolic Area
LVEDA	Left Ventricular End-Diastolic Area
PAOP	Pulmonary Artery Occlusion Pressure
DPD	Diastolic Pressure Difference
CAD	Coronary Artery Disease
ACEi	Angiotensin Converting Enzyme inhibitors
TR max	Tricuspid Regurgitation Maximum
CVP	Central Venous Pressure
SVR	Systemic vascular resistance
PVR	Pulmonary vascular resistance

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### 1. ΧΑΠ

#### 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ, ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ, ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι το αποτέλεσμα μιας μη φυσιολογικής και επίμονης φλεγμονώδους διαδικασίας που καταστρέφει την αρχιτεκτονική των πνευμόνων, με αποτέλεσμα την προοδευτική φυσιολογική φθορά (τουλάχιστον σε ορισμένους ασθενείς).(1)

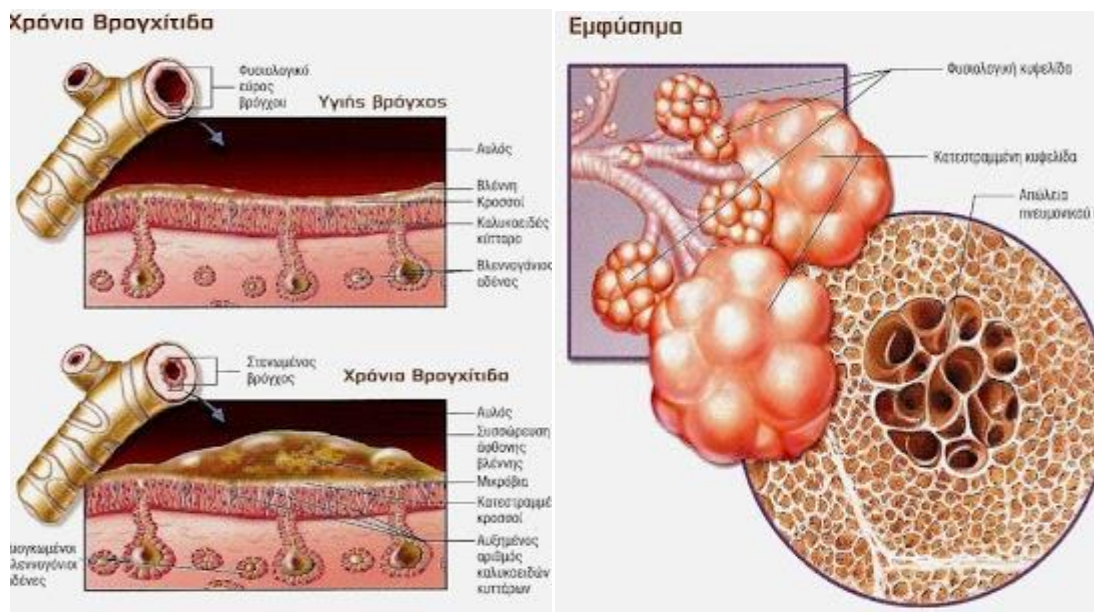
Πρόσφατα, η Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) καθόρισε τη ΧΑΠ ως μία συχνή αναστρέψιμη και θεραπεύσιμη ασθένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από επίμονα συμπτώματα του αναπνευστικού συστήματος και περιορισμό της ροής του του αέρα που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Οφείλεται σε ανωμαλίες των αεραγωγών ή/και των κυψελίδων που προκαλούνται συνήθως από σημαντική έκθεση σε επιβλαβή σωματίδια ή αέρια (Εικόνα 1). Πρόκειται για νόσο με εξάρσεις και συνοδά νοσήματα που συμβάλλουν στη συνολική βαρύτητα της νόσου στους ασθενείς αυτούς.(2-4)

Στη ΧΑΠ ο χρόνιος περιορισμός της ροής του αέρα οφείλεται στον συνδυασμό νόσου των μικρών αεραγωγών (αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και στην καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα), καταστάσεις οι οποίες ποικίλλουν από άτομο σε άτομο και συμβάλλουν στη συνολική βαρύτητα της νόσου στους ασθενείς αυτούς. Η χρόνια φλεγμονή που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ, προκαλεί δομικές αλλαγές, στένωση των μικρών αεραγωγών και καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος, μέσω των χρόνιων φλεγμονωδών διαδικασιών,

οδηγεί τελικά στην απώλεια των κυψελίδων στους μικρούς αεραγωγούς των πνευμόνων και σε μείωση της ελαστικής επαναφοράς των πνευμόνων. Οι μεταβολές αυτές μειώνουν την ικανότητα των αεραγωγών να παραμείνουν ανοιχτοί κατά την εκπνοή.(2-4)

Αν και οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της ΧΑΠ δε δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στη χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα, περιγράφονται στη συνέχεια λόγω της κλινικής χρησιμότητάς τους.

Ως εμφύσημα ορίζεται η παρουσία μόνιμης διάτασης των αεραγωγών περιφερικά των τελικών βρογχιολίων (κυψελίδες), με συνοδό καταστροφή των τοιχωμάτων τους χωρίς εμφανή ίνωση. Είναι ένας παθολογοανατομικός όρος που συχνά (αλλά λανθασμένα) χρησιμοποιείται κλινικά και περιγράφει μόνο μία από τις πολλές δομικές ανωμαλίες που υπάρχουν στους ασθενείς με ΧΑΠ (Εικόνα 1).



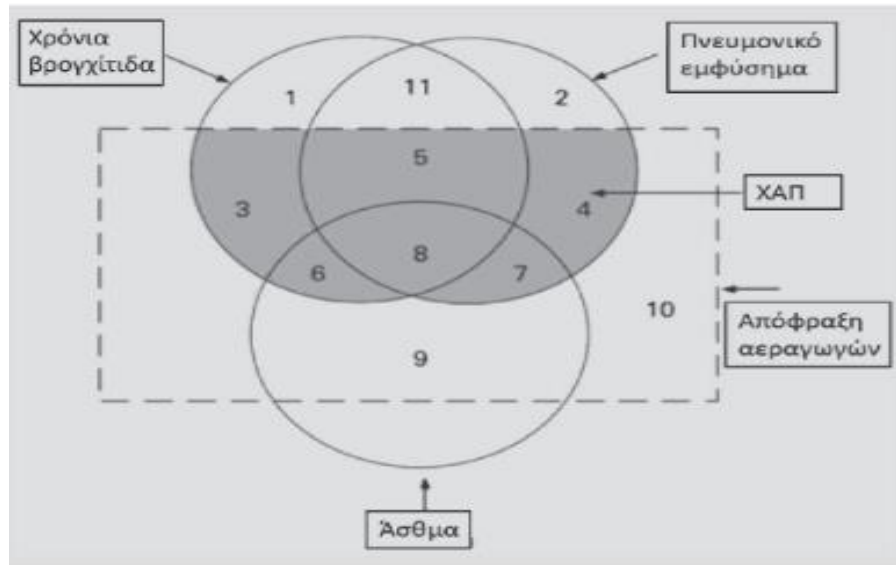
**Εικόνα 1.** Παθολογοανατομικές βλάβες στη ΧΑΠ και στη χρόνια βρογχίτιδα.

Η χρόνια βρογχίτιδα (Εικόνα 1) παραμένει ένας χρήσιμος κλινικός και επιδημιολογικός όρος και ορίζεται ως η παρουσία βήχα και απόχρεμψης για τουλάχιστον 3 μήνες για δύο συναπτά έτη.(2-4)

Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι ο χρόνιος βήχας και η παραγωγή πτυέλων στη χρόνια βρογχίτιδα είναι μια ανεξάρτητη νοσολογική οντότητα που μπορεί να προηγείται ή να ακολουθεί την εξέλιξη του περιορισμού της ροής του αέρα. Η χρόνια βρογχίτιδα υπάρχει επίσης και σε ασθενείς με φυσιολογική σπιρομέτρηση.(5) Αντιστρόφως, δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ συμπτωματική υπερέκκριση βλέννας. Σε ασθενείς με ΧΑΠ και υπερέκκριση της βλέννας όταν υπάρχει, παρατηρείται αυξημένος αριθμός κυψελιδικών κυττάρων και διογκωμένων υποβλεννογόνιων αδένων, τόσο λόγω χρόνιου ερεθισμού των αεραγωγών από τον καπνό των τσιγάρων όσο και από άλλους επιβλαβείς παράγοντες. Αρκετοί μεσολαβητές και πρωτεάσες μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor, EGFR) διεγείρουν την υπερέκκριση βλέννας.(6)

Παρότι το κάπνισμα είναι ο πιο καλά μελετημένος παράγοντας κινδύνου της ΧΑΠ, δεν είναι ο μοναδικός παράγοντας κινδύνου. Από επιδημιολογικές μελέτες είναι γνωστό ότι οι μη καπνιστές με χρόνια περιορισμό της ροής του αέρα έχουν λιγότερα συμπτώματα, ήπια νόσο και μικρότερη επιβάρυνση από τη συστηματική φλεγμονή.(7)

Σε ασθενείς με ΧΑΠ, τόσο το εμφύσημα όσο και η βρογχίτιδα μπορεί να συνυπάρχουν (Εικόνα 2). Ωστόσο, η σχετική συμβολή κάθε μίας στη διαδικασία της νόσου συχνά είναι δύσκολο να διακριθεί.



**Εικόνα 2.** Κατηγοριοποίηση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) με μη αναλογικά διαγράμματα κατά Venn, στην οποία απεικονίζονται οι τρεις βασικοί φαινότυποι και οι επικαλύψεις μεταξύ τους.(8)

Ο περιορισμός της ροής του αέρα μετράται καλύτερα με τη σπιρομέτρηση, καθώς αυτή είναι η πιο ευρέως διαθέσιμη και αναπαραγώγιμη δοκιμασία της λειτουργίας των πνευμόνων. Οι στόχοι της αξιολόγησης της ΧΑΠ είναι να καθοριστεί το επίπεδο του περιορισμού της ροής του αέρα, ο αντίκτυπος της ασθένειας στην κατάσταση υγείας του ασθενούς και ο κίνδυνος μελλοντικών συμβάντων (όπως π.χ. παροξύνσεις, νοσηλεία στο νοσοκομείο ή θάνατος), προκειμένου να καθοδηγηθεί η θεραπεία.(4)

Η αλλαγή στην  $FEV_1$  με την πάροδο του χρόνου έχει εκτιμηθεί σε αρκετές μελέτες και επηρεάζεται από το κάπνισμα, αλλά είναι επίσης εξαιρετικά μεταβλητή μεταξύ μεμονωμένων ασθενών.

Σε μια μελέτη διάρκειας τριών ετών, αξιολογήθηκαν 2163 ασθενείς με ΧΑΠ και μετρήθηκαν οι αλλαγές στην  $FEV_1$  μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών. Ο

μέσος ρυθμός της μείωσης της FEV<sub>1</sub> ήταν 33 ml ανά έτος, αν και σχεδόν το 40% των ασθενών είχαν μείωση μεγαλύτερη από 40 ml ανά έτος. Η υψηλή μεταβλητότητα του ρυθμού μείωσης της FEV<sub>1</sub> σημειώθηκε, σε υψηλότερα ποσοστά σε νυν καπνιστές (54 ml ανά έτος), σε ασθενείς με αναστρεψιμότητα στα βρογχοδιασταλτικά και σε ασθενείς με διαπιστωμένο εμφύσημα στην υπολογιστική τομογραφία (CT).(9)

Ο ρυθμός μείωσης της FEV<sub>1</sub> μετά βρογχοδιαστολή εκτιμήθηκε σε 5887 καπνιστές με ήπια έως μέτρια ΧΑΠ, στις Ηνωμένες Πολιτείες, από τη μελέτη Lung Health Study. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μη προσαρμοσμένη ετήσια μείωση ήταν 53,1 ml/έτος κατά το 5ο έτος και 53,9 ml/έτος κατά το 12ο έτος, ημερομηνία κατά την οποία το 46% των μελετηθέντων ήταν ακόμη ενεργοί καπνιστές.(10)

Σε μία μετα-ανάλυση τριών μεγάλων και ανεξάρτητων μελετών κοόρτης (Framingham Offspring Cohort, Copenhagen City Heart Study, Lovelace Smokers Cohort), σε καπνιστές και ασθενείς με ΧΑΠ, παρατηρήθηκε ότι η κλασική πορεία μιας επιταχυνόμενης μείωσης της FEV<sub>1</sub>, δεν αποτελεί υποχρεωτικό χαρακτηριστικό στη ΧΑΠ και ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων στα οποία αναπτύσσεται η ΧΑΠ, έχει χαμηλή τιμή FEV<sub>1</sub> στην πρώιμη ενηλικίωση, συμπεραίνοντας έτσι ότι η χαμηλή FEV<sub>1</sub> στην πρώιμη ενηλικίωση είναι σημαντική στη γένεση της ΧΑΠ.(1)

Η ταξινόμηση της σοβαρότητας του περιορισμού της ροής αέρα στη ΧΑΠ (με βάση την FEV<sub>1</sub> μετά από βρογχοδιαστολή) σύμφωνα με τα κριτήρια της GOLD απεικονίζεται στον Πίνακα 1.(3) Η διάγνωση και η βαρύτητα της ΧΑΠ

εκτιμώνται με σπιρομέτρηση μετά από βρογχοδιαστολή και αυτοί που έχουν  $FEV_1/FVC < 0.70$  ορίζονται ως ασθενείς με ΧΑΠ. Οι παραπάνω ασθενείς την κατατάσσονται σε 4 στάδια κατά GOLD ανάλογα με την τιμή  $FEV_1$  ως εξής:

**Πίνακας 1.** Στάδια κατά GOLD ανάλογα με τη τιμή  $FEV_1$ .

Τιμή $FEV_1$ *	Βαρύτητα	Στάδιο GOLD
$FEV_1 \geq 80\%$ της προβλεπόμενης	Ήπια	GOLD 1
$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ της προβλεπόμενης	Μέτρια	GOLD 2
$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ της προβλεπόμενης	Σοβαρή	GOLD 3
$FEV_1 < 30\%$ της προβλεπόμενης	Πολύ Σοβαρή	GOLD 4

\*  $FEV_1$ : forced expiratory volume in 1 second, FVC: forced expiratory vital capacity (δείκτης Tiffeneau-Pinelli)

Η φλεγμονή του πνεύμονα στη ΧΑΠ προκαλείται συνήθως από τον καπνό του τσιγάρου, αλλά μπορεί επίσης να προκληθεί από άλλα επιβλαβή σωματίδια, όπως ο καπνός από καύσιμα βιομάζας. Το πρότυπο των κυττάρων που διηθούν τους αεραγωγούς στη ΧΑΠ είναι τα CD8+ T λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα, ενώ σε σοβαρές μορφές της ΧΑΠ η διήθηση των ουδετερόφιλων γίνεται εμφανής.(11) Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με ΧΑΠ έχει βρεθεί ότι η φλεγμονή σχετίζεται με τη μεσολάβηση ηωσινόφιλων, μια σημαντική διάκριση επειδή αυτή η ομάδα μπορεί να ανταποκριθεί πιο ευνοϊκά στα κορτικοστεροειδή.(12)

Η συστηματική φλεγμονή φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στις πολλαπλές συννοσηρές καταστάσεις που απαντώνται σε ασθενείς με ΧΑΠ.(13) Η συστηματική φλεγμονή αυξάνεται στη ΧΑΠ, ιδιαίτερα σε σοβαρή νόσο και κατά τη διάρκεια της παροξύνσεως, όπως αποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα

φλεγμονωδών βιοδεικτών. Η επίμονη συστηματική φλεγμονή συνδέεται με την ανάπτυξη της καρδιακής νόσου ως συννοσηρότητα και χειρότερες κλινικές εκβάσεις.(14)

Η έκταση της φλεγμονής, της ίνωσης και της απόφραξης των μικρών αεραγωγών από βλέννη συσχετίζεται με τη μείωση της FEV<sub>1</sub> και της αναλογίας FEV<sub>1</sub>/FVC που είναι χαρακτηριστικά της ΧΑΠ.(15)

Η απόφραξη και ο περιορισμός των περιφερικών αεραγωγών προκαλεί σταδιακή παγίδευση αέρα κατά την εκπνοή, με αποτέλεσμα την υπερδιάταση. Η στατική υπερδιάταση περιορίζει την ικανότητα εισπνοής και συσχετίζεται συνήθως με τη δυναμική υπερδιάταση κατά τη διάρκεια της άσκησης, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη δύσπνοια και περιορισμό της ικανότητας άσκησης. Θεωρείται ότι η υπερδιάταση αναπτύσσεται νωρίς στην εξέλιξη της νόσου και είναι ο κύριος μηχανισμός για τη δύσπνοια κατά την άσκηση.(16) Σε μία προοπτική μελέτη κοόρτης, που περιελάμβανε 389 ασθενείς ηλικίας 40-75 ετών με κλινικά σταθερή ΧΑΠ σταδίου II-IV κατά GOLD, οι ασθενείς με μικρότερη υπερδιάταση των πνευμόνων κατά την έναρξη της μελέτης διατηρούσαν τη λειτουργική τους ικανότητα άσκησης κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (3 έτη) ενώ αυτή μειώθηκε σημαντικά σε ασθενείς με αυξημένη υπερδιάταση του πνεύμονα.(17)

Οι διαταραχές ανταλλαγής αερίων καταλήγουν σε υποξαιμία και υπερκαπνία μέσω διαφόρων μηχανισμών στη ΧΑΠ. Γενικά, η μεταφορά των αερίων αίματος, του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα, επιδεινώνεται καθώς η νόσος εξελίσσεται. Η διαταραχή αερισμού αιμάτωσης και το γνήσιο



shunt είναι αναπόφευκτοι μηχανισμοί στη ΧΑΠ και οδηγούν σε υποξυγοναιμία με ή χωρίς κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα. Η υπερκαπνία είναι αποτέλεσμα του υποαερισμού περιοχών του πνεύμονος, που οφείλεται σε σημαντικού βαθμού διαταραχή αερισμού-αιμάτωσης. Ο μειωμένος αερισμός μπορεί επίσης να οφείλεται σε μειωμένη αναπνευστική ώση (ventilatory drive) ή σε αυξημένο αερισμό του νεκρού χώρου. Όταν συνδυάζεται ο μειωμένος αερισμός με κόπωση των αναπνευστικών μυών μπορεί να προκληθεί σοβαρή κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα. Οι διαταραχές του κυψελιδικού αερισμού και η μειωμένη πνευμονική αγγειακή κοίτη επιδεινώνουν περαιτέρω τις διαταραχές τη σχέσης αερισμού-αιμάτωσης (V/Q).(18, 19)

## 1.2 Η ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΧΑΠ (επιδημιολογία: επίπτωση, νοσηρότητα, θνητότητα)

Η εκτίμηση με βάση την παρουσία του περιορισμού της ροής αέρα είναι η πιο ακριβής, αφού τα συμπτώματα είναι αυτοαναφερόμενα και η κλινική διάγνωση στερείται ευαισθησίας και ειδικότητας. Μια τιμή της  $FEV_1/FVC < 70\%$  μετά βρογχοδιαστολή, σε συνδυασμό με μία  $FEV_1 < 80\%$  του προβλεπόμενου, σε ένα άτομο με βήχα, παραγωγή πτυέλων ή δύσπνοια και έκθεση σε παράγοντες κινδύνου, επιβεβαιώνει τη διάγνωση.(20)

Οι εκτιμήσεις για την επίπτωση της ΧΑΠ εξαρτώνται από τα διαγνωστικά κριτήρια και τις αναλυτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται. Σε μια διασταυρούμενη μελέτη (ELISABET), δείγματος 3276 ενηλίκων, ηλικίας 40 έως 64 ετών σε δύο αστικές περιοχές στη βόρεια Γαλλία, ο επιπολασμός της

απόφραξης αεραγωγών κυμάνθηκε από 9,5% έως 16,0%, ανάλογα με το κέντρο και τον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε. Η απόφραξη συσχετίστηκε με την ηλικία, το φύλο, την κατανάλωση καπνού και το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος. Το ποσοστό υποδιάγνωσης ήταν μεγαλύτερο από 70%.(21)

Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ σε ενήλικες ηλικίας  $\geq 40$  ετών είναι 9-10%.(22) Ο επιπολασμός της ΧΑΠ ποικίλλει από χώρα σε χώρα και εξαρτάται από την έκθεση του γενικού πληθυσμού σε παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ, ιδιαίτερα στο κάπνισμα. Στη μελέτη BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease), χρησιμοποιήθηκε μια τυποποιημένη μεθοδολογία με ερωτηματολόγια και σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολής για την εκτίμηση της επικράτησης και των παραγόντων κινδύνου για τη ΧΑΠ σε άτομα ηλικίας 40 ετών και άνω σε όλο τον κόσμο. Φάνηκε ότι η επικράτηση του σταδίου II ή υψηλότερου της ΧΑΠ ήταν 10,1% συνολικά, 11,8% για τους άνδρες και 8,5% για τις γυναίκες.(23)

Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από 123 μελέτες, βασισμένες σε μια καθορισμένη από σπιρομέτρηση επικράτηση της νόσου, βρέθηκαν περίπου 227,3 εκατομμύρια περιπτώσεις ΧΑΠ το 1990 μεταξύ ατόμων ηλικίας 30 ετών και άνω, που αντιστοιχούσαν σε παγκόσμιο επιπολασμό 10,7% (95% CI 7,3% - 14,0%) σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Ο αριθμός των κρουσμάτων ΧΑΠ αυξήθηκε σε 384 εκατομμύρια το 2010, με παγκόσμιο επιπολασμό 11,7% (8,4% - 15,0%). Η αύξηση αυτή του 68,9% οφείλεται κυρίως στις παγκόσμιες δημογραφικές μεταβολές. Από όλες τις περιοχές του WHO (World Health Organization) ο υψηλότερος επιπολασμός βρέθηκε στην Αμερική (13,3% το 1990

και 15,2% το 2010) και ο χαμηλότερος στη Νοτιοανατολική Ασία (7,9% το 1990 και 9,7% το 2010). Η ποσοστιαία αύξηση των περιστατικών ΧΑΠ μεταξύ 1990 και 2010 ήταν υψηλότερη στην περιοχή της Ανατολικής Μεσογείου (118,7%), ακολουθούμενη από την περιοχή της Αφρικής (102,1%), ενώ η ευρωπαϊκή περιοχή παρουσίασε τη χαμηλότερη αύξηση (22,5%). Το 1990 υπολογίστηκαν περίπου 120,9 εκατομμύρια περιπτώσεις ΧΑΠ στους αστικούς κατοίκους (επικράτηση 13,2%) και 106,3 εκατομμύρια περιπτώσεις στους κατοίκους της υπαίθρου (επικράτηση 8,8%). Το 2010, υπήρχαν περισσότερα από 230 εκατομμύρια κρούσματα ΧΑΠ στους αστικούς κατοίκους (επικράτηση 13,6%) και 153,7 εκατομμύρια στους κατοίκους της υπαίθρου (επικράτηση 9,7%). Ο συνολικός επιπολασμός στους άνδρες ηλικίας 30 ετών και άνω ήταν 14,3% (95% CI 13,3% - 15,3%) σε σύγκριση με 7,6% (95% CI 7,0% - 8,2%) στις γυναίκες.(24)

Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η νοσηρότητα λόγω της ΧΑΠ αυξάνει με την ηλικία και είναι μεγαλύτερη στους άνδρες από τις γυναίκες. Τα δεδομένα της νοσηρότητας περιλαμβάνουν επισκέψεις σε ιατρούς, επισκέψεις στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και νοσηλείες. Ο κίνδυνος αύξησης της νοσηρότητας συσχετίζεται με την εισαγωγή στο νοσοκομείο, με την επιδείνωση της λειτουργικότητας των πνευμόνων και με την παρουσία χρόνιων συμπτωμάτων από το αναπνευστικό.(25)

Η σοβαρότητα του περιορισμού της ροής αέρα συνδέεται με την αύξηση της επίπτωσης των παροξύνσεων, της νοσηλείας και του κινδύνου θανάτου.(26, 27) Η νοσηλεία για παρόξυνση της ΧΑΠ σχετίζεται με κακή πρόγνωση και αυξημένο κίνδυνο θανάτου.(28) Σε επίπεδο πληθυσμού, περίπου το 20% των

ασθενών σταδίου 2 κατά GOLD μπορεί να παρουσιάσει συχνές παροξύνσεις που απαιτούν θεραπεία με αντιβιοτικά ή/και συστηματικά κορτικοστεροειδή. Ο κίνδυνος παροξυσμών είναι σημαντικά υψηλότερος για τους ασθενείς σταδίου 3 και 4 κατά GOLD.(29)

Τα ποσοστά εισαγωγής είναι επίσης αυξημένα σε ασθενείς με χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.(30) Η νοσηρότητα είναι πιθανόν να αυξηθεί στο μέλλον, όχι μόνο λόγω αλλαγών στη συνήθεια του καπνίσματος, αλλά κυρίως λόγω της γήρανσης του πληθυσμού.(31)

Η σωστή εκτίμηση της κλινικής εικόνας, της βαρύτητας και του ιστορικού παραμένει ζωτικής σημασίας για τη διάγνωση, την πρόγνωση και την εκτίμηση θεραπευτικών προσεγγίσεων. Σύμφωνα με αυτές τις οδηγίες, για την εκτίμηση του κινδύνου έξαρσης και την καθοδήγηση της θεραπείας χρησιμοποιείται ο συνδυασμός των συμπτωμάτων ενός ατόμου, του ιστορικού των παροξύνσεων (του αριθμού και της συχνότητας των νοσηλειών λόγω παροξύνσεων) και των τιμών της FEV<sub>1</sub>.(4)

Για την εκτίμηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων χρησιμοποιούνται εργαλεία όπως το CAT (COPD Assessment Tool) ή του mMRC (modified Medical Research Council).(32, 33) Η πνευμονική λειτουργία σε συνδυασμό με τον αριθμό των παροξύνσεων και των νοσηλειών για εξάρσεις κατά τους προηγούμενους 12 μήνες μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει το μελλοντικό κίνδυνο εξάρσεων. Ιστορικό με καμία ή με μία έξαρση τους τελευταίους 12 μήνες και με επίπεδο σπιρομέτρησης σταδίου της GOLD 1 ή 2 υποδηλώνει χαμηλό μελλοντικό κίνδυνο εξάρσεων, ενώ δύο ή περισσότερες

εξάρσεις ή παρόξυνση με νοσηλεία ή επίπεδο σπιρομέτρησης σταδίου της GOLD 3 ή 4 δείχνουν υψηλό μελλοντικό κίνδυνο. Αυτές οι τρεις συνιστώσες συνδυάζονται σε τέσσερις ομάδες ως ακολούθως:

**Ομάδα Α:** Χαμηλού κινδύνου, λιγότερα συμπτώματα: Σταδίου GOLD 1 ή 2 (ήπιος ή μέτριος περιορισμός της ροής του αέρα) και 0-1 παρόξυνση ανά έτος, χωρίς νοσηλεία για παρόξυνση και σκορ CAT < 10 ή mMRC βαθμού 0-1.

**Ομάδα Β:** Χαμηλού κινδύνου, περισσότερα συμπτώματα: Σταδίου GOLD 1 ή 2 (ήπιος ή μέτριος περιορισμός της ροής του αέρα) και 0-1 παρόξυνση ανά έτος, χωρίς νοσηλεία για παρόξυνση και CAT σκορ  $\geq 10$  ή βαθμό mMRC  $\geq 2$ .

**Ομάδα Γ:** υψηλού κινδύνου, λιγότερα συμπτώματα: Συνήθως της GOLD 3 ή 4 (σοβαρός ή πολύ σοβαρός περιορισμός της ροής του αέρα) ή/και  $\geq 2$  παροξύνσεις ανά έτος ή τουλάχιστον μία νοσηλεία για παρόξυνση και σκορ CAT < 10 ή mMRC βαθμού 0-1.

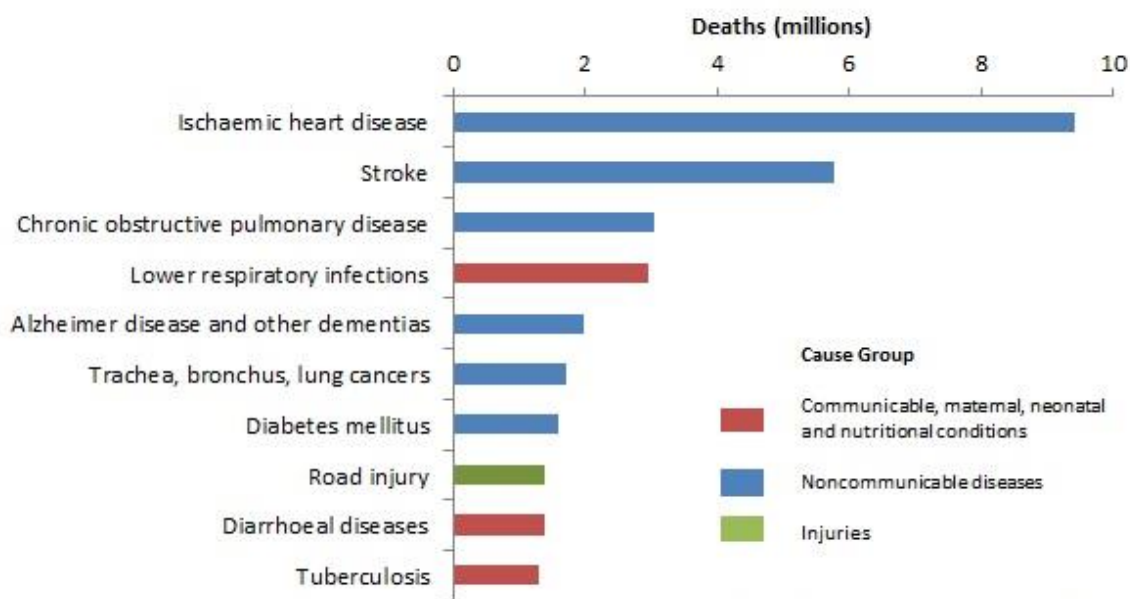
**Ομάδα Δ:** υψηλού κινδύνου, περισσότερα συμπτώματα: Συνήθως της GOLD 3 ή 4 (σοβαρός ή πολύ σοβαρός περιορισμός της ροής του αέρα) ή/και  $\geq 2$  παροξύνσεις ανά έτος ή τουλάχιστον μία νοσηλεία για παρόξυνση και CAT σκορ  $\geq 10$  ή mMRC βαθμό  $\geq 2$ .(3)

Οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά έχουν σημαντικές συννοσηρότητες κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Οι συνήθεις συννοσηρότητες περιλαμβάνουν καρδιαγγειακές παθήσεις, δυσλειτουργία σκελετικών μυών, μεταβολικό σύνδρομο, οστεοπόρωση, κατάθλιψη, άγχος και καρκίνο του πνεύμονα.(34, 35) Οι συννοσηρότητες μπορούν να εμφανιστούν σε ασθενείς με ήπιο, μέτριο ή σοβαρό περιορισμό της ροής του αέρα και επηρεάζουν ανεξάρτητα τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα της ΧΑΠ.(36)

Η ετήσια θνητότητα των ασθενών με ΧΑΠ με σταθερή νόσο στην κοινότητα είναι σχετικά χαμηλή (περίπου 3%) (37), αντίθετα η ετήσια θνητότητα μετά από νοσηλεία λόγω της ΧΑΠ είναι σημαντικά μεγαλύτερη και φτάνει έως και 25%.(38) Μια πρόσφατη ανάλυση δεδομένων από τις ΗΠΑ που βασίστηκε σε 47 εκατομμύρια εξιτήρια από τα νοσοκομεία από το 1979 έως το 2001 σε ενήλικες > 25 ετών, έδειξε ότι ο επιπολασμός και η νοσοκομειακή θνητότητα ήταν υψηλότερες σε όσους είχαν τη ΧΑΠ ως πρωταρχική ή δευτερεύουσα διάγνωση. Ειδικότερα, η υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε ασθενείς με πνευμονία, υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια και ενδοθωρακικές νεοπλασίες σχετίστηκε με τη διάγνωση της ΧΑΠ.(39)

Παγκοσμίως, η ΧΑΠ το 1990 ήταν η έκτη κύρια αιτία θανάτου. Σύμφωνα με τα δεδομένα της Global Burden of Disease (GBD) για το 2016, η ΧΑΠ ήταν η τρίτη αιτία θανάτου παγκοσμίως (Εικόνα 3).(40, 41)

## Top 10 global causes of deaths, 2016



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.

**Εικόνα 3.** Οι 10 κύριες αιτίες θανάτου το 2016 σύμφωνα με τη Global Burden of Disease.(41)

Η αύξηση της θνητότητας έχει συσχετιστεί με μια σειρά από παραμέτρους όπως:

- τη βαρύτητα της ΧΑΠ

Από 200 ασθενείς με ΧΑΠ, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για 15 χρόνια, μετά από έλεγχο για την ηλικία, η μεταβρογχοδιασταλτική FEV<sub>1</sub> ήταν ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης (Πίνακας 2). Ωστόσο, παρατηρήθηκε ευρεία ατομική μεταβλητότητα στην πρόγνωση.(42)

Ωστόσο, η FEV<sub>1</sub> από μόνη της δε διαθέτει επαρκή ακρίβεια για κλινική χρήση ως προγνωστικός παράγοντας επιδείνωσης ή θνητότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ.(27)

**Πίνακας 2.** Ποσοστά επιβίωσης στη ΧΑΠ σύμφωνα με το προβλεπόμενο ποσοστό μετά βρογχοδιαστολής FEV<sub>1</sub> (PB FEV<sub>1</sub>) σε ασθενείς ≤ 65 ετών.(42)

Αρχικό PB FEV <sub>1</sub> (προβλεπόμενο ποσοστό)	Αριθμός Ασθενών	Συνολικό ποσοστό επιβίωσης(%)			
		Σε 2 έτη	Σε 5 έτη	Σε 10 έτη	Σε 15 έτη
< 20	9	44	11	11	0
20-29	40	65	30	10	3
30-39	43	83	47	21	7
40-49	26	92	89	39	30
50-59	21	95	95	57	32
60+	9	100	89	89	67

FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second/ PB: postbronchodilator.

- Το φύλο

Τα ποσοστά θνητότητας από όλα τα αίτια ήταν υψηλότερα στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες (106.8 έναντι 82.2 ανά 1000 άτομα-έτος), με σταθερά αυξημένο σχετικό κίνδυνο στους άνδρες 1,3 ακόμη και μετά τον έλεγχο της σοβαρότητας της ΧΑΠ. Σημαντικά αυξημένα ποσοστά θνητότητας παρατηρήθηκαν επίσης σε ενήλικες ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Ενώ τα ποσοστά επικράτησης της ΧΑΠ στο Ηνωμένο Βασίλειο φαίνεται ότι έχουν κορυφωθεί στους άνδρες, συνεχίζουν να αυξάνονται στις γυναίκες. Αυτή η τάση, μαζί με τη γήρανση του πληθυσμού και τη μακροπρόθεσμη σωρευτική επίδραση του καπνίσματος στις γυναίκες, είναι πιθανό να αυξήσει τη σημερινή επίπτωση της ΧΑΠ στο Ηνωμένο Βασίλειο. (43)



- Τον αυξημένο αριθμό συννοσηροτήτων

Οι συννοσηρότητες μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε στάδιο της ΧΑΠ και επηρεάζουν τη θνητότητα και τη νοσηρότητα της ΧΑΠ ανεξάρτητα.(36)

- Τις συχνές παροξύνσεις της ΧΑΠ

Οι ασθενείς με ΧΑΠ νοσηλεύονται συχνά στο νοσοκομείο για εξάρσεις (αύξηση του βήχα, παραγωγή πτυέλων ή/και δύσπνοια), συνήθως σε συνδυασμό με λοιμώξεις του αναπνευστικού. Η επίδραση αυτών των εξάρσεων στην επιβίωση είναι ασαφής, με τις εκτιμήσεις να δίνουν διαφορετικά ποσοστά. Σε μια μελέτη με 1016 νοσηλευόμενους ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και υπερκαπνία ( $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$  κατά την εισαγωγή), το ποσοστό της ενδονοσοκομειακής θνητότητας καθώς και στις 60, 180 ημέρες και στο ένα και στα δύο έτη ήταν 11, 20, 33, 43, και 49% αντίστοιχα.(44) Οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου που συσχετίστηκαν με το χρόνο επιβίωσης ήταν η βαρύτητα της νόσου, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), η ηλικία, η προηγούμενη λειτουργική κατάσταση, ο λόγος  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η λευκωματίνη ορού και η παρουσία πνευμονικής καρδιάς. Ο καρδιακός ρυθμός και το ιστορικό των καρδιακών παθήσεων δε σχετίζονταν ανεξάρτητα με την επιβίωση. Η παρουσία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή πνευμονικής καρδιάς συσχετίστηκε με μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης μετά την προσαρμογή για τις άλλες μεταβλητές του μοντέλου. Αυτό μπορεί να είναι το

αποτέλεσμα της σχετικά καλής ανταπόκρισης αυτών των διαταραχών στην άμεση θεραπεία.(44)

- Την έλλειψη φυσικής άσκησης

Η αντικειμενικά μετρούμενη σωματική δραστηριότητα είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της θνησιμότητας, από όλες τις αιτίες, σε ασθενείς με ΧΑΠ. Μετά από προσαρμογές, κάθε αύξηση του PAL (physical activity level) κατά 0,14 συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου (HR, 0,46, 95% CI, 0,33-0,64,  $P < .001$ ). (45)

- Τις μεγαλύτερες τιμές του BODE index (46)

Ο BODE index, ένας πολυδιάστατος δείκτης ο οποίος αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου θανάτου ενός ατόμου από ΧΑΠ. Οι τέσσερις παράγοντες που περιλαμβάνονται στο δείκτη, είναι το βάρος (BMI), η απόφραξη των αεραγωγών ( $FEV_1$ ), η δύσπνοια (Medical Research Council dyspnea score), και η ικανότητα άσκησης (six-minute walk distance). Η χρησιμότητα του BODE index δεν περιορίζεται μόνο στην εκτίμηση του κινδύνου θανάτου, αλλά αποτελεί δείκτη πρόβλεψης εισαγωγής στο νοσοκομείο.(47) Η πλειονότητα των ασθενών με ΧΑΠ έχουν σταθερό BODE index με την πάροδο του χρόνου, όπως καταδεικνύεται σε μια διαχρονική μελέτη 751 ασθενών οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο διάστημα 64 μηνών. Μια στατιστικά σημαντική αύξηση του BODE index σημειώθηκε στο 14 %. Αυτοί οι ασθενείς είχαν πιο

σοβαρή απόφραξη κατά την έναρξη της μελέτης συγκριτικά με εκείνους που παρουσίασαν σταθερό BODE index.(48)

- Την αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι μία πρωτεΐνη οξείας φάσης που είναι ευαίσθητος, αλλά όχι ειδικός προγνωστικός δείκτης φλεγμονής. Η αυξημένη CRP έχει συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και μείωση της πνευμονικής λειτουργίας σε ορισμένες μελέτες ασθενών με ΧΑΠ.(49, 50)

### 1.3 ΧΑΠ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Η ΧΑΠ δεν είναι μόνο μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών και των πνευμόνων, αλλά περιλαμβάνει επίσης συστηματική κυτταρική και χυμική φλεγμονή, καθώς και συστηματικό οξειδωτικό στρες, με σημαντικές επιδράσεις στις αγγειοκινητικές και ενδοθηλιακές λειτουργίες σε όλο τον οργανισμό.(51, 52)

Η προέλευση της συστηματικής φλεγμονής στη ΧΑΠ δεν είναι σαφής, αλλά πιθανότατα είναι πολυπαραγοντική. Οι δυνητικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την επέκταση της πνευμονικής φλεγμονής στη συστηματική κυκλοφορία, την ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων κατά τη διέλευσή τους από τον 'φλεγμαίνοντα' πνεύμονα, την πνευμονική υπερδιάταση, την ιστική υποξία, τη δυσλειτουργία των σκελετικών μυών ή/και την παθολογική απάντηση του μυελού των οστών. Οι συστηματικές αυτές επιδράσεις στη ΧΑΠ εμπλέκονται επίσης στη δημιουργία καρδιαγγειακών και μεταβολικών διαταραχών.(53)

Σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι γνωστό ότι:

- Ο περιορισμός της ροής του αέρα και κυρίως η υπερδιάταση των πνευμόνων επηρεάζουν αρνητικά την καρδιακή λειτουργία.(54)
- Φλεγμονώδεις μεσολαβητές στην κυκλοφορία, μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν καταστάσεις συννοσηρότητας όπως την ισχαιμική καρδιακή νόσο, την καρδιακή ανεπάρκεια, την οστεοπόρωση, τη νορμοκυτταρική αναιμία, το διαβήτη, το μεταβολικό σύνδρομο, και την κατάθλιψη.(55)

Η συχνή παρουσία συνοδών νοσημάτων οδήγησαν στη θεωρία ότι η ΧΑΠ είναι μια συστηματική διαταραχή πολλών οργανικών συστημάτων που συμμετέχει ή συμβάλει στην ανάπτυξη μιας νέας διακριτής οντότητας που ονομάζεται **σύνδρομο χρόνιας συστηματικής φλεγμονής** (Chronic systemic inflammatory syndrome, CSIS). Η διάγνωση του CSIS τεκμηριώνεται από την παρουσία τουλάχιστον τριών συννοσηροτήτων από το σύνολο των εμπλεκομένων, με τις πιο συχνές από αυτές που προκαλούν κλινικές και λειτουργικές διαταραχές να είναι του αναπνευστικού, του καρδιαγγειακού και του μεταβολικού συστήματος.(53)

Διαγνωστικά στοιχεία του συνδρόμου χρόνιας συστηματικής φλεγμονής:

- Ηλικία > 40 ετών
- Κάπνισμα > 10 pack-yrs
- Συμπτώματα και παθολογική λειτουργία των πνευμόνων συμβατά με ΧΑΠ
- Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια
- Μεταβολικό σύνδρομο

- Αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
- Αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. (53)

Έτσι σήμερα αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα ότι πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ έχουν αρκετές συννοσηρότητες, που αυξάνουν σημαντικά το κόστος της θεραπείας, τις ημέρες νοσηλείας, τη νοσηρότητα και τη θνητότητα.(55, 56) Ορισμένες από αυτές υπάρχουν ανεξάρτητα της ΧΑΠ, ενώ άλλες μπορεί να σχετίζονται αιτιολογικά, είτε με κοινούς παράγοντες κινδύνου ή η μια ασθένεια να αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της άλλης. Είναι πιθανό ότι η συστηματική φλεγμονή που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ να είναι επίσης κοινός παθοφυσιολογικός μηχανισμός και σε άλλες ασθένειες και ως εκ τούτου η συστηματική φλεγμονή να είναι ο κοινός παθοφυσιολογικός δρόμος μεταξύ της ΧΑΠ και κάποιων από τις καταστάσεις συννοσηρότητας.(57)

Ο βαθμός στον οποίο τα συνοδά νοσήματα συμβάλλουν στη βαρύτητα της ΧΑΠ δεν έχει ακόμη πλήρως τεκμηριωθεί.

Εκτός από τον καρκίνο του πνεύμονα, οι πιο συνηθισμένες καταστάσεις συννοσηρότητας είναι οι καρδιαγγειακές (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), οι μεταβολικές (διαβήτης τύπου II), η νεφρική ανεπάρκεια, οι μυοσκελετικές διαταραχές (δυσλειτουργία σκελετικών μυών και οστεοπόρωση). Οι συννοσηρότητες ενδέχεται να παρουσιαστούν σε οποιοδήποτε στάδιο της ΧΑΠ, και συχνά είναι περισσότερες από μία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προφίλ υψηλού κινδύνου.(53, 58, 59)

Από τη 12ετή μελέτη παρακολούθησης Finnmark (139.836 άτομα-έτη), επιβεβαιώθηκε ότι το κάπνισμα, τα λιπίδια του ορού και η αρτηριακή πίεση

αποτελούν μείζονες παράγοντες κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου και στα δύο φύλα. Επίσης παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης στους νυν καπνιστές και των δύο φύλων. Μικρότερη επίπτωση παρατηρήθηκε στους πρώην καπνιστές, αλλά ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, μόνο στους άνδρες (σχετικός κίνδυνος 1,5, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 1,1 έως 2,4). Σε κάθε κατηγορία καπνίσματος, οι άνδρες είχαν υψηλότερο ποσοστό εμφράγματος από ό, τι οι γυναίκες. Ωστόσο, ο κίνδυνος που συνδέεται με το μεγάλο αριθμό τσιγάρων ήταν μεγαλύτερος στις γυναίκες. Οι γυναίκες που καπνίζουν 20 τσιγάρα την ημέρα ή περισσότερο έχουν σχεδόν έξι φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου σε σύγκριση με γυναίκες που δεν καπνίζουν, ενώ ο αντίστοιχος κίνδυνος στους άνδρες ήταν μικρότερος από τρία.(60) Οι γυναίκες μπορεί να είναι πιο ευαίσθητες από τους άνδρες σε ορισμένες από τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών του καπνού και των ορμονικών παραγόντων μπορεί να εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ισχαιμικής καρδιοπάθειας.(61)

Από τους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, όσοι συνεχίζουν να καπνίζουν έχουν 80% κίνδυνο μικρότερης επιβίωσης, ενώ αυτοί που διακόπτουν έχουν παρόμοια επιβίωση με τους μη καπνιστές.(62, 63)

Συνεπώς, οι συννοσηρότητες αυτές πρέπει να αναζητούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα όταν παρουσιάζονται καθώς μπορούν να επηρεάσουν ανεξάρτητα τόσο τη θνητότητα όσο και την ανάγκη νοσηλείας.(4)

## 1.4 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΧΑΠ

### **Καρδιαγγειακή νόσος (cardiovascular disease, CVD)**

Η CVD είναι μια σημαντική συννοσηρότητα στη ΧΑΠ, η πιο συχνή και η πιο σοβαρή. Οι τέσσερις ξεχωριστές οντότητες της CVD θεωρούνται: η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η κολπική μαρμαρυγή και η υπέρταση. Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και η καρδιαγγειακή νόσος (CVD) συχνά συνυπάρχουν, και η παρουσία της μίας μπορεί να επηρεάσει την έκβαση της άλλης.(3)

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΧΑΠ, η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Στη Lung Health Study (64), η οποία μελέτησε περίπου 6.000 καπνιστές, των οποίων η FEV<sub>1</sub> ήταν μεταξύ 55% και 90% της προβλεπόμενης, διαπιστώθηκε ότι οι καρδιαγγειακές παθήσεις ήταν η κύρια αιτία νοσηλείας, αντιπροσωπεύοντας σχεδόν το 50% όλων των εισαγωγών στο νοσοκομείο και η δεύτερη αιτία θνησιμότητας, που αντιπροσωπεύει το ένα τέταρτο όλων των θανάτων.(64) Ωστόσο, σε πιο σοβαρά στάδια της νόσου (στάδια 3 και 4 κατά GOLD), η κλινική σημασία της καρδιαγγειακής νόσου είναι λιγότερο βέβαιη. Το σκεπτικό είναι ότι σε αυτές τις ομάδες ασθενών η «ανεπάρκεια των πνευμόνων» είναι ο κυρίαρχος παράγοντας της νοσηρότητας και της θνητότητας και ότι άλλες "συννοσηρότητες", συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, παίζουν λιγότερο σημαντικό ρόλο. Η έννοια αυτή υποστηρίζεται από μελέτες μεγάλης κλίμακας

όπως αυτές του Celli et al, (46) οι οποίες διαπίστωσαν ότι το 61% των ασθενών κατά κύριο λόγο σταδίων 3 και 4 κατά GOLD πέθαναν από αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ μόνο το 14% πέθανε από ισχαιμία του μυοκαρδίου.(46) Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, οι επιστήμονες από τη μελέτη Towards a Revolution in COPD Health (or TORCH) (65) απέδειξαν ότι το 35% ασθενών σταδίου GOLD 3 και 4 πέθαναν από αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ μόνο το 10% πέθανε από εμφανές καρδιαγγειακό επεισόδιο, όπως ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

### **Ισχαιμική καρδιοπάθεια (Ischemic Heart Disease, IHD)**

Η σοβαρή υποκλινική αθηρωμάτωση των αρτηριών σε καπνιστές με περιορισμό της ροής του αέρα, δείχνει ότι η διαδικασία της αθηρωμάτωσης συμβαίνει νωρίς στη διαδικασία της νόσου της ΧΑΠ. Εκτεταμένη υποκλινική αθηρωμάτωση των αρτηριών έχει βρεθεί σε καπνιστές με απόφραξη αεραγωγών σε σύγκριση με υγιείς καπνιστές χωρίς απόφραξη αεραγωγών και υγιείς μη καπνιστές. Η συστηματική φλεγμονή σχετίζεται κυρίως με την αθηρωματική πλάκα. Η μειωμένη λειτουργία των πνευμόνων συνδέεται με την αύξηση του πάχους του μέσου χιτώνα, αλλά ο υποκείμενος μηχανισμός σε αυτή τη συσχέτιση είναι ασαφής.(66) Οι ασθενείς με ΧΑΠ και ταυτόχρονα χρόνια στεφανιαία νόσο, παρουσιάζουν πιο έντονη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, με διαταραχή των εξαρτώμενων από το ενδοθήλιο αγγειοκινητικών αντιδράσεων.(67)



Η επίδραση της ήπιας ή σύντομης διάρκειας υποξαιμίας φαίνεται να είναι ασήμαντη στην καρδιά. Αυτό φάνηκε σε μια μελέτη 38 ασθενών με συμπτώματα καρδιακής νόσου στους οποίους διενεργήθηκε δοκιμασία κόπωσης, από τους οποίους 11 ασθενείς εμφάνισαν μεταβολές θετικές για καρδιακή ισχαιμία και σε 5 ασθενείς το αποτέλεσμα ήταν αμφίβολο. Όταν οι ασθενείς είχαν ανακάμψει από τη δοκιμασία κόπωσης, ανέπνευσαν υποξικό μίγμα προκειμένου να μειωθεί ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος στο 85% για 3 λεπτά και δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές του ST σε κανένα άρρωστο. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι περίοδος υποξαιμίας 3 λεπτών με κορεσμό οξυγόνου 85% σε κατάσταση ηρεμίας δεν προκάλεσε κατάσπαση του τμήματος ST σε ασθενείς με θετικές ή αρνητικές δοκιμασίες κόπωσης.(68) Η ισχαιμία του μυοκαρδίου φαίνεται πιο πιθανό να επιδεινώνεται με μεγαλύτερης διάρκειας υποξαιμία, περισσότερο από πέντε λεπτά ή με σοβαρότερο βαθμό υποξαιμίας ( $SpO_2 < 85\%$ ). (69)

Η διάγνωση της ΧΑΠ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για καρδιοαγγειακές νόσους. Οι καπνιστές με ΧΑΠ είχαν 7.7 φορές μεγαλύτερη επίπτωση καρδιοαγγειακών νόσων σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ΧΑΠ. Επίσης παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίπτωση των οξέων καρδιοαγγειακών επεισοδίων στις νεότερες ηλικιακές ομάδες.(70)

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ΙΗΔ υποδιαγιγνώσκεται σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η αδιάγνωστη ισχαιμική καρδιοπάθεια είναι συχνή σε ασθενείς που νοσηλεύονται με παροξυσμό της ΧΑΠ. Λιγότερο από το ένα τρίτο των ασθενών με

ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα που αποδεικνύουν παλαιότερο έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν πραγματικά τη διάγνωση στα ιατρικά τους αρχεία.(71)

Σε μια μελέτη 351 ασθενών με προχωρημένη ΧΑΠ, κλινικά σημαντική στεφανιαία νόσος ταυτοποιήθηκε με αγγειογραφία στο 60% αυτών και το 53% αυτών δε συνοδεύονταν από άμεσα διακριτά σημεία ή συμπτώματα.(72)

Οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν υψηλό επιπολασμό καρδιαγγειακών παθήσεων και είναι αναγκαία η χρήση φαρμακευτικής αγωγής σε όλα τα στάδια βαρύτητας της νόσου. Η συνυπάρχουσα ΙHD σε ασθενείς με ΧΑΠ επηρεάζει σημαντικά τη διαχείριση αυτών των ασθενών, με δυσμενείς επιπτώσεις στη συνολική κατάσταση υγείας τους, στην ικανότητα άσκησης, και στο σκορ δύσπνοιας σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ. Σχετίζεται επίσης με μεγαλύτερο χρόνο αποκατάστασης της έξαρσης, με παρατεταμένη δύσπνοια και συριγμό κατά τη διάρκεια των επεισοδίων αυτών.(73)

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών παρατήρησης έχουν δείξει ότι η συνύπαρξη ΧΑΠ και καρδιαγγειακών παθήσεων έχει σημαντικό αντίκτυπο στην κλινική έκβαση:

Ο Chen και συν.(74) ανέφεραν ότι συνυπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος ήταν συχνή σε νοσηλευόμενους με ΧΑΠ (26,3% των ασθενών είχαν ισχαιμική καρδιακή νόσο) και σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για επανεισαγωγή, κυρίως σε γυναίκες ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί χρήζουν πρόσθετης προσοχής για να εξασφαλιστεί η ορθή διαχείριση της στεφανιαίας νόσου και στενή παρακολούθηση μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.(74)

Σε άλλη μελέτη 25.857 ασθενών με ΧΑΠ, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 2,27 φορές (95% CI, 1.1-4.7, P = 0.03) και εγκεφαλικού επεισοδίου 1,26 φορές (95% CI, 1.0-1.6) κατά τις πρώτες 5 ημέρες στη παρόξυνση της ΧΑΠ.(75)

Σε μια κλινική μελέτη φαρμάκου που περιλάμβανε 911 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ ( $FEV_1 < 60\%$  του προβλεπόμενου), τουλάχιστον στο 27% των ασθενών η αιτία θανάτου ήταν καρδιαγγειακής αιτιολογίας.(76)

Έχει υπολογιστεί ότι για κάθε μείωση κατά 10% στη  $FEV_1$  η καρδιαγγειακή θνησιμότητα αυξάνεται κατά 28% και τα μη θανατηφόρα στεφανιαία επεισόδια σχεδόν κατά 20%.(77)

### **Καρδιακή Ανεπάρκεια (heart failure, HF)**

Οι ασθενείς με ΧΑΠ είναι μια ομάδα ασθενών στην οποία οι χρόνιες καρδιαγγειακές ασθένειες συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίζονται πολύ συχνότερα από ότι στο γενικό πληθυσμό.(78) Τα αποτελέσματα από μια μεγάλη επιδημιολογική αναδρομική μελέτη έδειξαν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι σημαντικά υψηλότερος (OR 3.84, CI: 3.56-4.14) από τον αντίστοιχο πληθυσμό ελέγχου με πανομοιότυπα χαρακτηριστικά και ηλικία.(79)

Μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ, η επικράτηση της HF είναι 20%.(80, 81) Επειδή η HF, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το άσθμα μπορεί να συγχέονται λόγω του κοινού βασικού συμπτώματος της δύσπνοιας, απαιτείται

προσοχή στη διάγνωση και στη διαχείριση των εν λόγω καταστάσεων συννοσηρότητας. Η συνύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας και ΧΑΠ μπορεί να αγνοηθεί λόγω ομοιοτήτων στα συμπτώματα και αποτελεί ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα. Σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με σοβαρή έξαρση της ΧΑΠ, στο 41% αποκαλύφθηκε η παρουσία μη αναγνωρισμένης δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.(82) Μάλιστα, η μη αντιρροπούμενη ΗΦ μπορεί να αντιπροσωπεύει το κύριο κλινικό πρόβλημα και να αποτελεί εσφαλμένη η διάγνωση σε μια ομάδα ασθενών με ΧΑΠ που εμφανίζουν σοβαρή παρόξυνση.(44)

Οι ασθενείς με συνυπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια και ΧΑΠ έχουν υψηλότερα επίπεδα άλλων συννοσηροτήτων (όπως αρτηριακή υπέρταση, κοιλιακή μαρμαρυγή, σακχαρώδη διαβήτη, ισχαιμική καρδιοπάθεια) σε σύγκριση με τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή ΧΑΠ μόνο.(83) Ταυτόχρονα οι ασθενείς με συνύπαρξη ΗΦ και ΧΑΠ εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν μόνο ΗΦ ή ΧΑΠ.(81)

Περίπου το 30% των ασθενών που νοσηλεύονται για ΗΦ πάσχουν από ΧΑΠ και συχνά η ΧΑΠ αποτελεί την αιτία εισαγωγής σε αυτή την ομάδα ασθενών με αρνητικές επιπτώσεις στην πρόγνωση καθώς η FEV<sub>1</sub> αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας στη ΗΦ.(84)

## **Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (left ventricular hypertrophy, LVH)**

Η LVH ως συνέπεια της υπέρτασης χαρακτηρίζεται συνήθως από αύξηση του πάχους του τοιχώματος του μυοκαρδίου, με ή χωρίς αύξηση του μεγέθους της κοιλότητας. Αυτή η αύξηση της μάζας απορρέει κατά κύριο λόγο από μια χρόνια αύξηση του μεταφορικού φορτίου της LV που προκαλείται από την υπέρταση, αν και υπάρχει και μια γενετική συνιστώσα.(85)

Η στεφανιαία νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να μην είναι οι μοναδικές αιτίες της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στη ΧΑΠ. Ένας άλλος παράγοντας είναι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH). Η μελέτη Framingham έδειξε ότι η υπερηχοκαρδιογραφική παρουσία της LVH είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης των καρδιαγγειακών συμβάντων και της θνησιμότητας.(86) Η LVH είναι αναμφισβήτητα αρρυθμογόνα και υπεύθυνη για αιφνίδιους θανάτους.(87) Οι διαταραχές συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με LVH μπορούν να οδηγήσουν σε διαστολική και τελικά σε συστολική δυσλειτουργία, κολπική διάταση, και επακόλουθη κολπική μαρμαρυγή (AF).(88) Επιπλέον, η LVH μειώνει τις εφεδρείες αιμάτωσης των στεφανιαίων και επομένως προάγει τη μυοκαρδιακή ισχαιμία και την καρδιακή ανεπάρκεια.(89)

Επίσης έχει βρεθεί αυξημένη επίπτωση της LVH σε ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς υποξυγοναιμία και υπέρταση, με ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό στις γυναίκες.(90) Η αναγνώριση της LVH είναι σημαντική, διότι η αιτιολογική θεραπεία μπορεί να συμβάλει στην αποκατάσταση της υπερτροφίας και οδηγεί σε σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.(86)

## 1.5 ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ ΤΗΣ ΧΑΠ.

Η οξεία παρόξυνση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας είναι μια κλινική διάγνωση και αποτελεί εκδήλωση της φυσικής πορείας της νόσου. Παρουσιάζεται όταν ένας ασθενής με ΧΑΠ εμφανίζει παρατεταμένη (π.χ. 24-48 ώρες) αύξηση του βήχα, παραγωγή πτυέλων ή/και δύσπνοια. Η οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ έχει κλινικές συνέπειες που κυμαίνονται από την αυτοπεριοριζόμενη νόσο μέχρι την προοδευτική ανάπτυξη αναπνευστικής ανεπάρκειας.(91)

Κατατάσσεται με βάση τη βαρύτητα στις παρακάτω κατηγορίες:

1) Ήπια: Αντιμετωπίζεται εξωνοσοκομειακά με βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης.

2) Μέτρια: Αντιμετωπίζεται εξωνοσοκομειακά με βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης συν αντιβιοτικά ή/και από του στόματος κορτικοστεροειδή.

3) Σοβαρή: Απαιτεί νοσοκομειακή περίθαλψη ή φροντίδα στο τμήμα εκτάκτων περιστατικών.(4)

Ο μέσος ασθενής με ΧΑΠ βιώνει δύο επεισόδια οξείας παρόξυνσης της ΧΑΠ ετησίως. Ο μέσος όρος διάρκειας ενός επεισοδίου είναι 7 ημέρες, αν και μπορεί να απαιτηθούν αρκετοί μήνες μέχρι ο ασθενής να επιστρέψει στην αρχική του λειτουργική κατάσταση.(92, 93) Σύμφωνα με τη post hoc-ανάλυση της μελέτης WISDOM (94) παρατηρήθηκε μικρή απώλεια της πνευμονικής λειτουργίας σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ δυο εβδομάδες πριν από την έναρξη

των συμπτωμάτων ενός παροξυσμού και ο FEV<sub>1</sub> δεν ανακτήθηκε πλήρως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη του παροξυσμού.

Οι περισσότεροι παροξυσμοί σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι σχετικά ήπιοι, απαιτώντας μόνο εξωνοσοκομειακή περίθαλψη, αλλά σε ποσοστό 3-16% απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο και σε ορισμένες περιπτώσεις είναι αρκετά σοβαροί ώστε να οδηγήσουν σε αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτεί νοσηλεία στη ΜΕΘ.(95) Οι νοσηλείες για παροξύνσεις της ΧΑΠ στις Ηνωμένες Πολιτείες αντιστοιχούν σε άμεσες δαπάνες 18 δισεκατομμυρίων δολαρίων ετησίως και συνδέονται με θνητότητα 21% στο 1 έτος και 55% στα 5 έτη.(96)

Περίπου το 50% των παροξύνσεων οφείλονται σε αναπνευστικές λοιμώξεις, ενώ το άλλο μισό οφείλονται στην καρδιακή ανεπάρκεια, στη ρύπανση του περιβάλλοντος ή σε άλλες μη γνωστές αιτίες.(97)

Οι πιο κοινοί ιοί που σχετίζονται με τις παροξύνσεις της ΧΑΠ είναι οι Ρινοϊοί, οι ιοί της Ινφλουένζας, της Παραϊνφλουένζας, οι Κοροναϊοί και οι Αδενοϊί.(98) Ο *Haemophilus influenzae*, η *Moraxella catarrhalis* και ο *Streptococcus pneumoniae* είναι τα βακτηρίδια που απομονώνονται συχνότερα βρογχοσκοπικά από ασθενείς που έχουν παρόξυνση της ΧΑΠ. Η *Pseudomonas aeruginosa* και τα *Enterobacteriaceae* συχνά απομονώνονται, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ.(99, 100) Σήμερα πιστεύουμε ότι οι εξάρσεις της ΧΑΠ οφείλονται στην προσβολή ενός νέου στελέχους βακτηρίων και όχι στην παλαιότερη υπόθεση ότι οι αυξήσεις στη συγκέντρωση του αποικισμού των βακτηριδίων είναι η κύρια αιτία των παροξύνσεων.(101)

Σε περίπου 30% των περιπτώσεων οξέων παροξύνσεων της ΧΑΠ δεν μπορεί να προσδιοριστεί συγκεκριμένη αιτιολογία. Πολλά από αυτά τα επεισόδια μπορεί να αντιπροσωπεύουν την κυμαινόμενη φυσική εξέλιξη της ΧΑΠ ή τη μη συμμόρφωση με τη θεραπεία συντήρησης.(102)

Φαίνεται πως υπάρχει ένας ανεξάρτητος φαινότυπος ευπάθειας των ασθενών με ΧΑΠ που παρατηρείται σε όλα τα στάδια βαρύτητας της ΧΑΠ και ευθύνεται για συχνές παροξύνσεις.(103)

Σύμφωνα με μελέτες παρατήρησης, ο κίνδυνος εκδήλωσης μιας έξαρσης της ΧΑΠ συσχετίζεται με την προχωρημένη ηλικία, το χρόνια παραγωγικό βήχα, τη διάρκεια της ΧΑΠ, την αντιβιοτική θεραπεία που έλαβε ο ασθενής κατά το παρελθόν, τις νοσηλείες λόγω ΧΑΠ εντός του προηγούμενου έτους, την παρουσία αυξημένων τιμών ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα, τη θεραπεία με θεοφυλλίνη και την παρουσία ενός ή περισσότερων συνοδών νοσημάτων (π.χ., ισχαιμική καρδιακή νόσο, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ή σακχαρώδη διαβήτη).(104-107)

Κατά τη διάρκεια παρόξυνσης της ΧΑΠ μπορεί να υπάρχουν ενδείξεις επιδείνωσης της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, συμπεριλαμβανομένης της διάτασης της σφαγίτιδων φλεβών, της ηπατικής συμφόρησης και του οιδήματος των κάτω άκρων, ειδικά σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΑΠ και χρόνια υποξαιμία. Πολλοί παράγοντες που προκαλούν οξείες παροξύνσεις επιδεινώνουν τυπικά την αναντιστοιχία της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης και την υποξαιμία,(108) με αποτέλεσμα την επιδείνωση της πνευμονικής υπέρτασης, την υπερφόρτωση της δεξιάς κοιλίας και τελικά πνευμονική καρδιά.(109)



Η δευτεροπαθής πνευμονική υπέρταση μπορεί να είναι ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου παροξύνσεων της ΧΑΠ.(110, 111) Όπως διαπιστώθηκε από μελέτη με υπολογιστική τομογραφία θώρακα στην οποία υπολογίστηκε η αναλογία της διαμέτρου της πνευμονικής αρτηρίας και της αορτής (PA:A ratio), ένας δείκτης PA:A ratio μεγαλύτερος  $> 1$  ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μελλοντική σοβαρή παρόξυνση (OR 3.44, 95% CI 2.78-4.25) ενώ ταυτόχρονα ένας δείκτης PA:A ratio  $> 1$  διαπιστώθηκε πως αποτελεί στοιχείο πιθανής πνευμονικής υπέρτασης, αν και δε διευκρινίσθηκε η αιτία της (π.χ. υποξαιμία λόγω ΧΑΠ ή άλλη ασθένεια των πνευμόνων, αριστερά καρδιακή ανεπάρκεια, σύνδρομο άπνοιας ύπνου, κλπ).(112)

Η συχνότητα των παροξύνσεων είναι πλέον ευρέως αναγνωρισμένη ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την επιδείνωση της εξέλιξης της ΧΑΠ. Ασθενείς με συχνές παροξύνσεις έχουν χειρότερη κατάσταση υγείας,(113) επιταχυνόμενη μείωση της λειτουργικότητας των πνευμόνων,(114) και μεγαλύτερη θνητότητα (28).

Επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά γεγονότα τη χρονική περίοδο μετά από οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις στο γενικό πληθυσμό (115) και στις παροξύνσεις ασθενών με ΧΑΠ.(75) Η παρόξυνση της ΧΑΠ σχετίζεται με υψηλότερη high sensitive cardiac troponin T (hs-cTnT) σε σύγκριση με τη σταθερή ΧΑΠ. Σε σταθερή ΧΑΠ η hs-cTnT φαίνεται να συνδέεται θετικά με δείκτες βαρύτητας της ΧΑΠ, ενώ δεν αναγνωρίστηκε ως σημαντικός καθοριστικός παράγοντας στην παρόξυνση της ΧΑΠ.(116)

Η καρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που συμμετέχει στην οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ αφού έχει διαπιστωθεί ότι η συνύπαρξη της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας είναι συχνή ενώ πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ έχουν στεφανιαία νόσο και υπερτασική καρδιοπάθεια ως συννοσηρότητες.(117) Έχει διαπιστωθεί ότι η οξεία δυσλειτουργία της αριστερής καρδιάς ήταν παρούσα σε 25-30% των ασθενών με οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ.(82, 118) ενώ η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την επιβίωση σε ασθενείς με ΧΑΠ που είχαν οξείες παροξύνσεις και που χρειάστηκαν νοσηλεία.(44)

Σε μία μελέτη 81 ασθενών με ΧΑΠ, οι οποίοι εισήχθησαν με παρόξυνση της νόσου, αυτοί που είχαν ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας ή ετερόπλευρα πνευμονικά διηθήματα παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο πρόωρης επανεισαγωγής. Κατά τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο των ασθενών παρατηρήθηκε EFLV (ejection fraction of left ventricle) < 55% σε 8 ασθενείς (13,8%) και διαστολική δυσλειτουργία σε 50 ασθενείς (91,3%), φυσιολογική PAP (πίεση πνευμονικής αρτηρίας < 30 mm Hg) σε 14 ασθενείς (29,8%), ήπια PAP (30-40 mm Hg) σε 12 ασθενείς (25,5%), μέτρια PAP (41-50 mm Hg) σε 13 ασθενείς (27,7%), σοβαρή PAP (μεγαλύτερη από 50 mm Hg) σε 8 ασθενείς (17%) και cor pulmonale (βασιζόμενη στη διάταση της δεξιά κοιλίας) σε 11 ασθενείς (20,4%).(119)

Η αύξηση τροπονίνης έχει συσχετιστεί με αυξημένη βαρύτητα της παρόξυνσης.(120) Έχει διαπιστωθεί ότι η TroponinT, το BNP και το NT-proBNP είναι αυξημένα σε ασθενείς με οξεία ανεπάρκεια αριστερής καρδιάς, εξετάσεις

που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τον αποκλεισμό δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ως αιτία της οξείας παρόξυνσης της ΧΑΠ.(118) Τα αυξημένα επίπεδα του NT-proBNP και της τροπονίνης Τ είναι ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες της πρόωρης θνητότητας μεταξύ των ασθενών, οι οποίοι νοσηλεύονται με οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ ανεξάρτητα από άλλους γνωστούς προγνωστικούς δείκτες. Η παθοφυσιολογική βάση για αυτό είναι άγνωστη, αλλά δείχνει ότι η καρδιακή συμμετοχή στις παροξύνσεις της ΧΑΠ μπορεί να είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της πρόγνωσης.(121)

Η αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, μπορεί να βοηθήσει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της οξείας παρόξυνσης της ΧΑΠ, αλλά είναι μη ειδική και δεν μπορεί να διακρίνει τα αίτια μεταξύ λοιμώδους και μη λοιμώδους αιτιολογίας οξείας παρόξυνσης της ΧΑΠ.(122)

Τα D-διμερή μπορούν επίσης να βοηθήσουν στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής που σχετίζεται με οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ.(123)

## 2. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.

### 2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

#### Ορισμός

Πολλοί ορισμοί για την καρδιακή ανεπάρκεια (HF) έχουν χρησιμοποιηθεί τα τελευταία 50 χρόνια. Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο, μπορεί να προκύψει από οποιαδήποτε δομική ή λειτουργική καρδιακή

διαταραχή που επηρεάζει την ικανότητα πλήρωσης με αίμα της κοιλίας ή εξώθησης του αίματος.

Ο ορισμός της καρδιακής ανεπάρκειας περιγράφει ένα «κλινικό σύνδρομο», το οποίο χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (αδυναμία, δύσπνοια, οίδημα) και μπορεί να συνοδεύεται από σημεία όπως η αυξημένη πίεση στις σφαγίτιδες, υγρούς ρόγχους και περιφερικό οίδημα. Οφείλεται σε δομική ή λειτουργική καρδιακή ανωμαλία που οδηγεί σε μειωμένη καρδιακή παροχή ή/και αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις στην ηρεμία ή κατά την άσκηση.(124)

Η προσέγγιση του ασθενούς με υποψία καρδιακής ανεπάρκειας (HF) περιλαμβάνει το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και διαγνωστικές εξετάσεις που βοηθούν στην τεκμηρίωση της διάγνωσης, της βαρύτητας της νόσου και της αιτιολογίας. Οι ασθενείς με HF παρουσιάζουν:

- Τυπικά συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια ηρεμίας ή στην προσπάθεια, εύκολη κόπωση, αδυναμία, οίδημα σφυρών)
- Τυπικά σημεία (π.χ. ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υγρούς ρόγχους πνευμόνων, πλευριτική συλλογή, αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση, περιφερικό οίδημα, ηπατομεγαλία κ.λπ.). Αντικειμενικά ευρήματα δομικής ή λειτουργικής ανωμαλίας του μυοκαρδίου σε ηρεμία (μεγαλοκαρδία, 3ος καρδιακός τόνος, καρδιακό φύσημα, ανωμαλίες στο υπερηχοκαρδιογράφημα, αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων).(125, 126)

Οι ασυμπτωματικές δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες της καρδιάς θεωρούνται πρόδρομοι της συμπτωματικής HF και σχετίζονται με υψηλή

θνητότητα. Η αναγνώριση αυτών των πρόδρομων συμπτωμάτων είναι σημαντική επειδή σχετίζονται με αρνητική έκβαση ενώ η έναρξη της θεραπείας σε αυτό το στάδιο μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της LV.(127)

Η διάγνωση της HF πρέπει να ακολουθείται και από τη διερεύνηση της υποκείμενης αιτιολογίας, η ανεύρεση της οποίας αποτελεί ουσιώδες συστατικό για την αντιμετώπιση της HF. Η συστολική δυσλειτουργία της κοιλίας συνήθως οφείλεται σε μυοκαρδιακή βλάβη. Ωστόσο, οι διαταραχές της κοιλιακής διαστολικής λειτουργίας, των βαλβίδων, του περικαρδίου, του ενδοκαρδίου, του καρδιακού ρυθμού και της αγωγιμότητας μπορούν επίσης να προκαλέσουν HF (περισσότερες από μία διαταραχές μπορεί να συνυπάρχουν). Η αναγνώριση του υποκείμενου καρδιακού προβλήματος είναι επίσης ζωτικής σημασίας για θεραπευτικούς λόγους, καθώς η ακριβής παθολογία καθορίζει την ειδική αγωγή που χρησιμοποιείται (π.χ. χειρουργική αποκατάσταση βαλβίδας σε βαλβιδοπάθεια, ειδική φαρμακευτική θεραπεία για τη συστολική δυσλειτουργία LV, κλπ.).(124)

Το πλέον χρησιμοποιούμενο σύστημα ταξινόμησης για την ποσοτικοποίηση του βαθμού περιορισμού της λειτουργικότητας που προκαλείται από τη HF αναπτύχθηκε από την NYHA (New York Heart Association) και κατατάσσει ασθενείς σε μία από τις τέσσερις λειτουργικές κατηγορίες, ανάλογα με το βαθμό της προσπάθειας που απαιτείται για να προκληθούν συμπτώματα:

- **Κλάση I** - Ασθενείς με καρδιακή νόσο, χωρίς περιορισμό της σωματικής δραστηριότητας. Η συνήθης σωματική δραστηριότητα δεν προκαλεί συμπτώματα HF όπως κόπωση ή δύσπνοια.
- **Κλάση II** - Ασθενείς με καρδιακή νόσο που παρουσιάζουν ήπιο περιορισμό της σωματικής δραστηριότητας. Τα συμπτώματα της HF εμφανίζονται με τη συνήθη δραστηριότητα, αλλά δεν υπάρχουν συμπτώματα κατά την ηρεμία.
- **Κλάση III** - Ασθενείς με καρδιακή νόσο που παρουσιάζουν αξιοσημείωτο περιορισμό της σωματικής δραστηριότητας. Τα συμπτώματα της HF εμφανίζονται με λιγότερο από τη συνηθισμένη φυσική δραστηριότητα, αλλά δεν υπάρχουν συμπτώματα κατά την ηρεμία.
- **Κλάση IV** - Ασθενείς με καρδιακή νόσο που παρουσιάζουν αδυναμία να ασκήσουν οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα. Τα συμπτώματα της HF μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και σε κατάσταση ηρεμίας.(128)

Η κύρια παράμετρος που χρησιμοποιείται στη HF είναι η μέτρηση του κλάσματος εξώθησης (EF) της LV, το οποίο θεωρείται φυσιολογικό σε τιμές LVEF  $\geq$  50%. Σε ασθενείς με μειωμένη συσταλτικότητα και παροχή της αριστερής κοιλίας (δηλαδή συστολική δυσλειτουργία), αρχικά ο όγκος παλμού (stroke volume) διατηρείται λόγω της αύξησης του τελοδιαστολικού όγκου (επειδή η αριστερή κοιλία διατείνεται) και έτσι η καρδιά εξωθεί ένα μικρότερο κλάσμα ενός μεγαλύτερου όγκου. Όσο πιο σοβαρή γίνεται η συστολική δυσλειτουργία, το EF μειώνεται περισσότερο και εν γένει, αυξάνονται περαιτέρω ο τελοδιαστολικός και ο τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας. Το EF θεωρείται σημαντικό στη

HF, όχι μόνο λόγω της προγνωστικής σημασίας (όσο χαμηλότερο είναι το EF τόσο πιο φτωχή είναι η επιβίωση), αλλά επειδή οι περισσότερες κλινικές δοκιμές σε επιλεγμένους ασθενείς βασίζονται στο EF. Για την περιγραφή των παραπάνω χρησιμοποιούνται διάφοροι περιγραφικοί όροι της HF, όπως για παράδειγμα συστολική και διαστολική HF. Πρόσφατα, αντί για συστολική και διαστολική HF, προτιμάται η ορολογία HF με μειωμένο και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF), καθώς η διαστολική δυσλειτουργία εμφανίζεται τόσο στη διαστολική όσο και στη συστολική HF.(129)

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC (European Society of Cardiology) σχετικές με τη διάγνωση και τη θεραπεία της οξείας και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας του 2012, αναφέρεται ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο EF (HF-rEF), ή «συστολική HF», είναι αυτοί με  $EF \leq 35\%$ . Σε άλλες μελέτες η καρδιακή ανεπάρκεια ορίστηκε ως κλάσμα εξώθησης 40 έως 45% (γενικά θεωρείται φυσιολογικό όταν είναι τουλάχιστον 50%) και καμία άλλη συναφή καρδιακή ανωμαλία (όπως βαλβιδική ή περικαρδιακή νόσο). Εξαιτίας αυτού, ο όρος καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης HF-rEF δημιουργήθηκε για να περιγράψει αυτούς τους ασθενείς. Οι ασθενείς με EF 40-49% αντιπροσωπεύουν μια «γκρίζα ζώνη» και πιθανότατα έχουν κυρίως ήπια συστολική δυσλειτουργία αλλά με τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της διαστολικής δυσλειτουργίας.(130)

Η διάγνωση της HFpEF είναι πιο δύσκολη από τη διάγνωση της HFrEF επειδή είναι σε μεγάλο βαθμό διάγνωση εξ αποκλεισμού, αφού θα πρέπει πρώτα να αποκλειστεί ότι τα συμπτώματα του ασθενούς οφείλονται σε μη καρδιακά αίτια

(όπως αναιμία ή χρόνια πνευμονική νόσο). Συνήθως αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν διατεταμένη καρδιά και πολλοί έχουν αύξηση του πάχους τοιχώματος της LV και αύξηση των διαστάσεων του αριστερού κόλπου (LA). Οι περισσότεροι έχουν ενδείξεις διαστολικής δυσλειτουργίας, η οποία είναι γενικά αποδεκτή ως η πιθανή αιτία της HF σε αυτούς τους ασθενείς (εξ ου και ο όρος «διαστολική ΚΑ»).(129, 131)

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) για τη διάγνωση και θεραπεία της οξείας και της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας του 2016 (124) η HF περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ασθενών όπως:

- HF με μειωμένο LVEF < 40% (HF with reduced EF, (HF<sub>r</sub>EF)
- HF με διατηρημένο EF (HF with preserved EF, HF<sub>p</sub>EF)
- HF με μεσαίου εύρους LVEF: 40-49% (HF with mid-range EF, HF<sub>mr</sub>EF), πρόκειται για ασθενείς με LVEF στην περιοχή από 40-49% που αντιπροσωπεύουν μια «γκρίζα ζώνη».

Για τη διάγνωση της **HF-rEF** (heart failure and a reduced ejection fraction) πρέπει να πληρούνται οι παρακάτω προϋποθέσεις:

1. Τυπικά συμπτώματα της HF ± σημεία της HF
2. Μειωμένο κλάσμα εξώθησης (EF αριστερής κοιλίας < 40%)

Η διάγνωση της **HF-pEF** (heart failure with 'preserved' ejection fraction) απαιτεί τέσσερις προϋποθέσεις:

1. Τυπικά συμπτώματα της HF ± σημεία της HF



2. Φυσιολογικό ή ελαφρώς μόνο μειωμένο κλάσμα εξώθησης (EF αριστερής κοιλίας  $\geq 50\%$ )
3. Αυξημένα επίπεδα στον ορό νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP>35 pg/ml ή/και NT-proBNP > 125 pg/mL).
4. Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

- Συναφή δομική καρδιακή νόσο (υπερτροφία της LV, διάταση του LA)
- Διαστολική δυσλειτουργία

Η διάγνωση της **HFmrEF** (heart failure with mid-range EF) απαιτεί να πληρούνται τέσσερις προϋποθέσεις :

1. Τυπικά συμπτώματα της HF  $\pm$  σημεία της HF
2. EF αριστερής κοιλίας 40 - 49%
3. Αυξημένα επίπεδα στον ορό νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP>35 pg/ml ή/και NT-proBNP >125 pg/mL.
4. Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια.
  - Συναφή δομική καρδιακή νόσο (υπερτροφία της LV, διάταση του LA)
  - Διαστολική δυσλειτουργία

Τα τυπικά σημεία της HF μπορεί να μην είναι παρόντα στα αρχικά στάδια της HF (ειδικά σε HFpEF) καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά.(132)

#### Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζει το 1-3% του γενικού πληθυσμού. Η ετήσια θνησιμότητα σε σταθεροποιημένους ασθενείς της κοινότητας είναι περίπου 5-7% (133), ενώ η μέση επιβίωση μετά από νοσηλεία παραμένει μόλις 2

χρόνια (134). Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με HF έχουν διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και οι άλλοι μισοί συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (ΣΔΑΚ). Η επίπτωση της τελευταίας είναι επομένως περίπου 1% του γενικού πληθυσμού.(135)

Μεταξύ των ασθενών ηλικίας > 65 ετών που επισκέπτονται την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας με δύσπνοια στην κόπωση, ένας στους έξι θα έχει μη αναγνωρισμένη HF (κυρίως HFpEF).(136)

Η βελτίωση της θεραπείας και η εφαρμογή της έχει βελτιώσει την επιβίωση και τη μείωση του ποσοστού νοσηλείας σε ασθενείς με HFrEF.(137) Τα πιο πρόσφατα ευρωπαϊκά δεδομένα (ESC-HF pilot study) δείχνουν ότι τα ποσοστά θνησιμότητας στους 12 μήνες ασθενών με HF από κάθε αίτιο, νοσηλευόμενοι και σταθεροί/περιπατητικοί ήταν 17% και 7% αντίστοιχα, και τα ποσοστά νοσηλείας στους 12 μήνες ήταν 44% και 32% αντίστοιχα.(137)

Στους ασθενείς με HF (νοσηλευόμενοι και περιπατητικοί), οι περισσότεροι θάνατοι οφείλονται σε καρδιαγγειακά αίτια, κυρίως από αιφνίδιο θάνατο και από επιδείνωση της HF. Η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες είναι γενικά υψηλότερη στην HFrEF συγκριτικά με τη HFpEF.(137, 138)

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από τη μετα-ανάλυση MAGGIC που περιέλαβε 39.372 ασθενείς με HF με μειωμένο όσο και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας το 40,2% των ασθενών πέθαναν κατά τη διάρκεια της μέσης παρακολούθησης των 2,5 ετών. Οι σημαντικοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες θνητότητας ήταν κατά σειρά προγνωστικής δύναμης: ηλικία, χαμηλότερο EF, τάξη NYHA, κάπνισμα τσιγάρων, κρεατινίνη ορού,

διαβήτη, μη συνταγογράφηση βήτα-αναστολέα, χαμηλότερη συστηματική αρτηριακή πίεση, μικρότερη μάζα σώματος, χρόνος από τη διάγνωση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αντρικό φύλο και μη συνταγογράφηση αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης/ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης.(138)

## 2.2 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΕ ΕΠΗΡΕΑΣΜΕΝΟ ΚΑΙ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΜΕΝΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΠ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.

Η καρδιακή ανεπάρκεια (HF) και η ΧΑΠ αποτελούν κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Είναι και οι δύο συχνές ασθένειες, με σημαντικό αντίκτυπο και φαίνεται ότι συνυπάρχουν συχνότερα από το αναμενόμενο σε σύγκριση με την ξεχωριστή τους πληθυσμιακή επικράτηση.(4, 139) Μέσω κοινών παραγόντων κινδύνου και παθολογικών μηχανισμών συχνά συνυπάρχουν και παρουσιάζουν διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις.(4, 81) Κάθε μία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα νοσηρότητας, θνητότητας, μειωμένης λειτουργικής κατάστασης και χρήσης των υπηρεσιών υγείας.(140)

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι 4,5 φορές υψηλότερος από ότι σε μάρτυρες με πανομοιότυπα χαρακτηριστικά στην ηλικία.(79)

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΧΑΠ ή το αντίστροφο περιπλέκεται από την επικάλυψη σημείων και συμπτωμάτων. Λόγω

διαγνωστικών και θεραπευτικών επιπτώσεων, πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στην ταυτόχρονη παρουσία και των δύο συνδρόμων στην κλινική πρακτική και στην έρευνα.(117)

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από έναρξη της νόσου στη μέση ηλικία, τα συμπτώματα παρουσιάζονται αργά/προοδευτικά, υπάρχει μακροχρόνιο ιστορικό καπνίσματος, η δύσπνοια εμφανίζεται αρχικά κατά τη διάρκεια της άσκησης και οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας παρουσιάζουν μεγάλο μη αναστρέψιμο περιορισμό ροής αέρα. Οι εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν λεπτούς μη μουσικούς ήχους στις βάσεις των πνευμόνων στην ακρόαση, τη διάταση της καρδιάς/πνευμονικό οίδημα στην ακτινογραφία θώρακα ενώ οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας υποδεικνύουν συνήθως περιοριστικού τύπου διαταραχή, και σπανιότερα αποφρακτικού. Η μειωμένη ανοχή στην άσκηση και οι διαταραχές αερισμού είναι κοινές επιπτώσεις αυτών των νόσων με επακόλουθο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και στην υγειονομική περίθαλψη των ασθενών.(2)

Περίπου το 30% των ασθενών που νοσηλεύονται με HF πάσχουν από ΧΑΠ και συχνά η ΧΑΠ αποτελεί την αιτία εισαγωγής σε αυτή την ομάδα ασθενών (με σοβαρές συνέπειες στη πρόγνωση καθώς η FEV<sub>1</sub> αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα θνητότητας στη HF).(84)

Οι ασθενείς με HFpEF είναι πιο πιθανό να έχουν ιστορικό ΧΑΠ σε σύγκριση με ασθενείς με HFrEF.(141) Σε ασθενείς με HFpEF έχει αναγνωριστεί μια συστηματική προφλεγμονώδης κατάσταση που προκαλείται από τις συννοσηρότητες της ΧΑΠ, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και η

παχυσαρκία. Αυτή η προφλεγμονώδης κατάσταση οδηγεί σε δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου μέσω αυξημένου οξειδωτικού στρες στο αγγειακό ενδοθήλιο. Επιπλέον, η υποξαιμία και η συστηματική φλεγμονή μπορεί να επηρεάσουν άμεσα τη λειτουργία του μυοκαρδίου της LV.(142, 143)

Η αριστερή καρδιακή δυσλειτουργία και η συστηματική φλεγμονή σχετίζονται με μειωμένη φυσική δραστηριότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ, ανεξάρτητα από τα στάδια της ΧΑΠ κατά GOLD ή τον πολυδιάστατο BODE index.(144)

Η διαστολική δυσλειτουργία της LV ως επιπλοκή της ΧΑΠ μπορεί να συσχετιστεί με το μηχανικό περιορισμό της καρδιάς από την πνευμονική υπερδιάταση, τουλάχιστον σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Σε μια πληθυσμιακή μελέτη, το εκτεταμένο εμφύσημα στην υπολογιστική τομογραφία και η πιο σοβαρή απόφραξη της ροής του αέρα σχετίστηκαν γραμμικά με επηρεασμένη πλήρωση της αριστερής κοιλίας (LV), μειωμένο όγκο παλμού (stroke volume) και χαμηλότερη καρδιακή παροχή χωρίς μεταβολές στο κλάσμα εξώθησης.(54) Επιπλέον, σε ασθενείς με σοβαρό εμφύσημα που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση μείωσης του όγκου του πνεύμονα, οι διαστάσεις των κοιλοτήτων της LV βελτιώθηκαν μετά την επέμβαση.(145, 146)

Ο λόγος του κύματος E της διαμυροειδικής ροής προς το κύμα e' του μυροειδικού δακτυλίου όπως εκτιμάται με το ιστικό Doppler από το πλάγιο τοίχωμα (E/e') μελετήθηκε σε ασθενείς με ΧΑΠ και σε ομάδα ελέγχου. Ο δείκτης της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (E/e' ορίσθηκε ως  $E/e' \geq 15$ ) και το ποσοστό των ασθενών με υψηλό E/e' ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σχέση με τους μάρτυρες (10,5% έναντι 9,1%  $p = 0,009$  και 11,3%

έναντι 4,3%,  $p = 0,046$ ). Το E/e' συσχετίστηκε σημαντικά με το λόγο υπολειπόμενου όγκου/ολική πνευμονική χωρητικότητα. Μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις αποκάλυψαν ότι η σοβαρή ΧΑΠ (σταδίου III ή IV κατά GOLD) ήταν ένας σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης για υψηλό E / e' (OR 5,81, 95% CI 2.13-15.89,  $p = 0,001$  και OR 6,00, 95% CI 2,08-17,35,  $p = 0,001$  αντίστοιχα).(147)

Σε άλλη μελέτη σε ογδόντα εξωτερικούς ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ σταδίου II-IV, το κλάσμα εξώθησης της LV βρέθηκε διατηρημένο (EF  $\geq 55\%$ ) στο 91% των συμμετεχόντων, ενώ ήταν ήπια μειωμένο (EF 45-54%) στο 9% των συμμετεχόντων. Διαστολική δυσλειτουργία της LV βρέθηκε στο 74%, ενώ η πίεση πλήρωσης της LV ήταν αυξημένη στο 43% των ασθενών (διαστολική δυσλειτουργία βαθμού I και βαθμού II 31% και 43% αντίστοιχα). Οι τιμές S του μιτροειδικού δακτυλίου σημείωσαν σημαντική μείωση σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Αυτή η υποκλινική συστολική δυσλειτουργία της LV συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με επηρεασμένη διαστολική λειτουργία της LV, ως ένδειξη της αλληλεξάρτησης μεταξύ συστολής και χάλασης. Ο LA area index παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με τη λειτουργική ικανότητα ( $r = -0,319$ ,  $p = 0,011$ ). (148)

Από τη μελέτη 90 ασθενών με ΧΑΠ όλων των σταδίων παρατηρήθηκε διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF  $64,3\% \pm 8,6\%$ ). Διαπιστώθηκε επίσης ότι ανάλογα με τη σοβαρότητα της ΧΑΠ και την υπερδιάταση ο όγκος παλμού μειώθηκε ενώ η καρδιακή συχνότητα αυξήθηκε. Στο 66% των ασθενών υπήρχε κάποιος βαθμός διαστολικής δυσλειτουργίας και ανάλογα με τη σοβαρότητα της ΧΑΠ και την υπερδιάταση αυξήθηκε και η

παλινδρόμηση τριγλώχινας (TR). Τα κύρια αποτελέσματα ήταν ότι η παλινδρόμηση της τριγλώχινας ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ανοχής στην άσκηση σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ. Επίσης η σοβαρότητα της ΧΑΠ σχετίζεται με σημαντικές μεταβολές στους όγκους της καρδιακής κοιλότητας, της καρδιακής συχνότητας και τις ιδιότητες πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.(149)

Σε μία άλλη διασταυρούμενη προοπτική μελέτη κοόρτης ασθενών με σταθερή σοβαρή ΧΑΠ διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός της LVDD (Left Ventricular Diastolic Dysfunction) είναι υψηλός (90%), γεγονός που μπορεί να συμβάλει στη μείωση της ανοχής στην άσκηση, με την υποξαιμία να έχει ένα σημαντικό ρόλο. (150)

Η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι παρούσα σε ασθενείς με ΧΑΠ με φυσιολογική mPAP (Mean Pulmonary Arterial Pressure) και επιδεινώνεται με την αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας.(151)

Στην πολυκεντρική μελέτη SUSPIRIUM, μελετήθηκε η ύπαρξη ΧΑΠ (τεκμηριωμένη, ύποπτη ή νεοδιαγνωσθείσα) σε εξωτερικούς ασθενείς με σταθερή CHF (chronic heart failure) που επισκέφθηκαν καρδιολόγους και αντιστρόφως η ύπαρξη CHF (τεκμηριωμένη, ύποπτη ή νεοδιαγνωσθείσα) σε εξωτερικούς ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ που επισκέφθηκαν πνευμονολόγους. Ο συνολικός επιπολασμός της CHF ως συννοσηρότητας στη ΧΑΠ ήταν 11,9% και ο συνολικός επιπολασμός της ΧΑΠ ως συννοσηρότητας σε CHF ήταν 31,5%. Η συνολική εμφάνιση τεκμηριωμένης ΧΑΠ σε ασθενείς με σταθερή CHF ήταν πολύ υψηλότερη από αυτή της τεκμηριωμένης CHF σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ (δηλ.

31,5% έναντι 11,9%), παρά το γεγονός ότι το ποσοστό των ασθενών που εξετάστηκαν για την παρουσία της συννοσηρότητας ήταν παρόμοιος. Οι ασθενείς με συνυπάρχουσα CHF-ΧΑΠ είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης, και ήταν συχνότερα ΧΑΠ σταδίου III ή IV κατά GOLD. Σε σύγκριση με τους ασθενείς με CHF μόνο, οι ασθενείς με CHF-ΧΑΠ ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας, βαρύτεροι καπνιστές, σε σοβαρότερο αναπνευστικό κίνδυνο και σε υψηλότερη κατηγορία της New York Heart Association. Αντιστρόφως, η υπερχοληστερολαιμία, το οικογενειακό ιστορικό ισχαιμικής καρδιακής νόσου, η κατακράτηση υγρών και οι συννοσηρότητες ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με ΧΑΠ-CHF από ότι σε ασθενείς με ΧΑΠ.(152)

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι γεμάτη με δυσκολίες κυρίως από ομοιότητες στα κλινικά σημεία και τα συμπτώματα. Η επίπτωση αδιάγνωστης HF ήταν 20,9% σε ασθενείς με ΧΑΠ ή άσθμα που παρουσιάστηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών.(153)

Σε μια διασταυρούμενη μελέτη, 405 σταθεροί ασθενείς με διάγνωση ΧΑΠ από ιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας, ηλικίας  $\geq 65$  ετών ελέγχθηκαν για πιθανή αδιάγνωστη καρδιακή ανεπάρκεια. Τελικά επελέγησαν μόνο 194 ασθενείς με διάγνωση ΧΑΠ σύμφωνα με τα κριτήρια GOLD, από τους οποίους 50 ασθενείς (20,5%) είχαν ΧΑΠ σε συνδυασμό με αδιάγνωστη καρδιακή ανεπάρκεια. Κανένας από τους ασθενείς με ΧΑΠ και καρδιακή ανεπάρκεια δεν είχε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, παρά μόνο δύο ασθενείς (0,5%) είχαν πιθανή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Εάν στα παραπάνω ποσοστά συμπεριληφθούν και



οι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιακή ανεπάρκεια (οι οποίοι δεν κλήθηκαν να συμμετάσχουν) δίνει μια εκτίμηση επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας έως 26% σε μη επιλεγμένους ασθενείς με ΧΑΠ της πρωτοβάθμιας φροντίδας στη σταθερή φάση της ασθένειάς τους. Η συστολική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν πιο συχνή σε νεότερους άνδρες ασθενείς, ενώ «μεμονωμένη» διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν πιο συχνή σε ηλικιωμένες γυναίκες (154).

Μεταξύ 218 ηλικιωμένων ασθενών της κοινότητας με σταθερή ΧΑΠ ο επιπολασμός της δυσλειτουργίας της LV ήταν 17% (37 ασθενείς). Από αυτούς, 30 είχαν συστολική δυσλειτουργία ( $EF \leq 40\%$ ) και επτά ασθενείς ταξινομήθηκαν ως έχοντες σοβαρή διαστολική δυσλειτουργία. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης η παρουσία δυσλειτουργίας της LV σε ασθενείς με ΧΑΠ έδειξε ότι αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας (OR 2,34, 95% CI 0,99-5,54,  $p = 0,053$ ). (155) Ο υψηλός επιπολασμός της συνύπαρξης ΧΑΠ και CHF απαιτεί ολοκληρωμένη διαχείριση της νόσου μεταξύ των καρδιολόγων και των πνευμονολόγων.

### 2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΧΑΠ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η υπόθεση «cardiovascular disease continuum», που πλαισιώνει τις καρδιαγγειακές παθήσεις ως μια αλυσίδα εκδηλώσεων, συνδέει ως συνέχεια τη παρουσία παραγόντων κινδύνου με την εξέλιξη της νόσου μέσω πολυάριθμων

παθοφυσιολογικών οδών στην ανάπτυξη τελικού σταδίου καρδιακή νόσο και HF.(156)

Επιδημιολογικές παρατηρήσεις μας δίνουν στοιχεία προκειμένου να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογική σχέση μεταξύ του «πνευμονικού και καρδιαγγειακού continuum». Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι η HF και η ΧΑΠ συνυπάρχουν συχνότερα από ότι αναμένεται, σε σχέση με τους επιπολασμούς των αντίστοιχων πληθυσμών τους.(157)

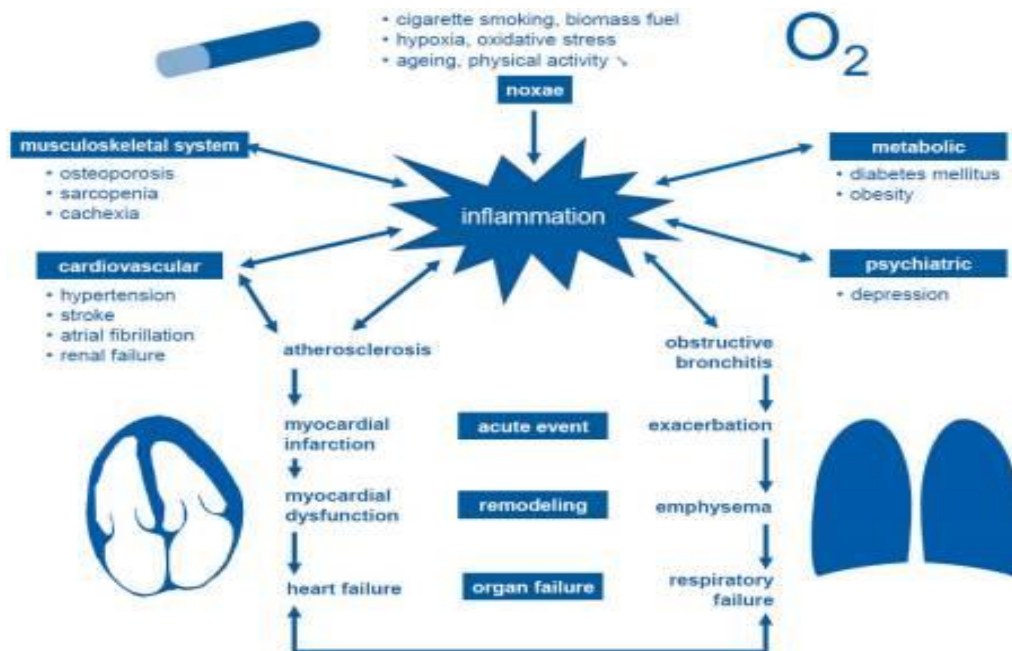
Εκτός από το κάπνισμα ως κοινό παράγοντα κινδύνου, οι ασθενείς με ΧΑΠ μοιράζονται ένα επιπλέον καθοριστικό παράγοντα της καρδιαγγειακής νόσου, τη χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή.(77) Ο κίνδυνος υποκείμενης ισχαιμικής καρδιακής νόσου είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με απόφραξη της ροής του αέρα και με αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. (158)

Επιπλέον, σχεδόν στο 50% των ασθενών με ΧΑΠ συνυπάρχει μεταβολικό σύνδρομο, καθώς και αυξημένα επίπεδα δεικτών συστηματικής φλεγμονής, ανεξάρτητα από τη διαταραχή της λειτουργίας των πνευμόνων.(159)

Ομοίως, ο διαβήτης συνδέεται ανεξάρτητα με μειωμένη πνευμονική λειτουργία, ενώ η παχυσαρκία μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω τη μηχανική του αερισμού.(160) Ο διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο και η έλλειψη σωματικής άσκησης αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη και την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου. Το γεγονός ότι το κάθε ένα δρα μέσω προφλεγμονωδών μηχανισμών, ενισχύει την άποψη ότι η χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή αποτελεί κοινή παθοφυσιολογική σχέση μεταξύ ΧΑΠ και των καρδιαγγειακών παθήσεων.(53)

Αυτή η ιδέα τεκμηριώνεται από την παρουσία προ-φλεγμονωδών παραγόντων, όπως το κάπνισμα, η ρύπανση του αέρα, και η επαγγελματική έκθεση, τα οποία επάγουν συστηματική κυτταρική και χημική φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, εντυπωσιακές αλλαγές των αγγειοκινητικών και ενδοθηλιακών λειτουργιών και αυξημένες κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις διαφόρων προπηκτικών παραγόντων.(51, 52, 161)

Έτσι, «καρδιαγγειακοί» και «πνευμονικοί» παράγοντες κινδύνου δημιουργούν το «πνευμονικό και καρδιαγγειακό continuum», μέσω κοινών συστηματικών φλεγμονωδών διεργασιών, προκαλώντας καταρράκτες από εκδηλώσεις, οι οποίες αποτελούν ουσιώδη στοιχεία σε χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων της ΧΑΠ, της στεφανιαίας νόσου και της HF (Εικόνα 4).(157, 162)



**Εικόνα 4.** Καρδιαγγειακή και πνευμονική νόσος στο πλαίσιο της φλεγμονής, «πνευμονικό και καρδιαγγειακό continuum».(163)

Αυτή η παθοφυσιολογική σχέση περιστρέφεται γύρω από κοινά μονοπάτια της φλεγμονής. Ο TNF-α (tumor necrosis factor alpha) διαδραματίζει ένα κεντρικό ρόλο στις χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες του αναπνευστικού και του καρδιαγγειακού συστήματος και εμπλέκεται στην ενεργοποίηση των δευτερογενών διαμεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών.(57, 164, 165)

Μια πρόκληση για το μέλλον είναι να κατανοηθεί ο ρόλος των γενετικών παραγόντων και η συσχέτισή τους στο επίπεδο του γονότυπου-φαινότυπου, καθώς και οι κλινικές επιπτώσεις αυτών. Η διαθεσιμότητα τεχνικών, όπως μελέτες στο επίπεδο συνδέσεως γονιδιώματος, αύξησε την αναγνώριση των ευπαθών γονιδίων για τους φαινοτύπους της ΧΑΠ και των καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας και της στεφανιαίας νόσου.(166, 167) Ενώ η συσχέτιση μεταξύ των γονιδίων και των παραγόντων κινδύνου είναι καθορισμένη, π.χ. τα γονίδια CHRA3-5 ή FAM13A9 συνδέονται με την ευπάθεια της ασθένειας, η κληρονομικότητα και ο φαινότυπος είναι λιγότερο σαφής.(166, 168)

Αξίζει να σημειωθεί ότι, δεν έχει ακόμη ταυτοποιηθεί εν δυνάμει κοινό υποψήφιο γονίδιο για τους φαινοτύπους της ΧΑΠ και της καρδιαγγειακής νόσου, ενώ η αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο κοινών πολυγονιδιακών ασθενειών δεν έχει βρεθεί.

Μέχρι στιγμής, η κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ καρδιαγγειακών και πνευμονικών νόσων προέρχεται από καταγραφές και από post-hoc αναλύσεις υποομάδων πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων μελετών. Παρ' όλα

αυτά, σε μεγάλες αναδρομικές αναλύσεις διαπιστώθηκε ότι οι στατίνες και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου βελτιώνουν την καρδιακή και την πνευμονική έκβαση σε ασθενείς με ΧΑΠ και τα μεγαλύτερα οφέλη επιτυγχάνονται με το συνδυασμό θεραπειών.(169)

Στη συσχέτιση της ΧΑΠ και της καρδιαγγειακής νόσου εμπλέκεται και η κακή λειτουργία των πνευμόνων μέσω του χαμηλού FEV<sub>1</sub>. Το χαμηλό FEV<sub>1</sub> έχει άμεση συσχέτιση με τη στεφανιαία νόσο και αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας στη ΗΦ.(84) Το κάπνισμα επηρεάζει το προφίλ των λιπιδίων το οποίο γίνεται πιο αθηρογόνο, προκαλεί αλλαγές στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω της βλάβης ελευθέρων ριζών, αυξάνοντας το SICAM-1 (διαλυτό ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1), το ινωδογόνο, τα μονοκύτταρα και τη CRP, διαταραχές οι οποίες αποτελούν τη βάση της αθηρογένεσης. Η διακοπή του καπνίσματος φαίνεται να μεταβάλλει το προφίλ των λιπιδίων και να επιταχύνει ευνοϊκά τη μείωση της πλάκας των αγγείων.(170)

Η χαμηλή FEV<sub>1</sub> έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής, καθώς και με διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης, όπως η χαμηλή PaO<sub>2</sub> και η υψηλή PCO<sub>2</sub>. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε υψηλότερες πιέσεις στην πνευμονική αρτηρία και επιδείνωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας.(171)

Η χρόνια πνευμονική καρδιά, η οποία συχνά εμφανίζεται σε προχωρημένα στάδια ΧΑΠ, χαρακτηρίζεται από αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα τη μείωση πλήρωσης της

αριστερής κοιλίας, τη μείωση του όγκου παλμού αριστεράς κοιλίας και τη μείωση της καρδιακής παροχής, αν και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι γενικά διατηρημένο.(172, 173) Η διαταραχή αυτή μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας της πνευμονικής αγγειακή κοίτης λόγω της καταστροφής του παρεγχύματος,(174) την υποξική πνευμονική αρτηριακή αγγειοσυστολή, (175) και την πνευμονική υπερδιάταση μέσω της αυξημένης ενδοθωρακικής πίεσης.(176)

Σε μια μελέτη μετρήθηκε η δομή και η λειτουργία της αριστεράς κοιλίας με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας, σε 2816 άτομα με εμφύσημα. Η έκταση του εμφυσήματος ελέγχθηκε στο πνευμονικό παράθυρο αξονικής υπολογιστικής τομογραφίας καρδιάς. Οι ασθενείς επιπλέον υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση, η οποία πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακος. Η αύξηση σε ποσοστιαίες μονάδες του εμφυσήματος ήταν συνδεδεμένη γραμμικά με τη μείωση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας, του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής. Στη μελέτη αυτή ο βαθμός απόφραξης της ροής του αέρα συνδεόταν επίσης με τη δομή και τη λειτουργία τη αριστερής κοιλίας. Ωστόσο, η σοβαρότητα του εμφυσήματος και η απόφραξη της ροής του αέρα δε συσχετίστηκαν με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.(54)

## 2.4 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

### **Ακτινογραφία θώρακα**

Η ακτινογραφία θώρακος αποτελεί πρώτης γραμμής διαγνωστική εξέταση στην HF, ιδιαίτερα στην εκτίμηση ασθενών οι οποίοι προσέρχονται με δύσπνοια και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, προκειμένου να αποκλειστεί η πιθανότητα πνευμονικής νόσου.

Τα ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος που συνηγορούν υπέρ της HF είναι η μεγαλοκαρδία (καρδιοθωρακικός δείκτης > 50%), η αναστροφή της ροής των πνευμονικών αγγείων, οι γραμμές Kerley B, η περιφερική επέκταση των πνευμονικών αγγείων, το διάμεσο οίδημα, το κυψελιδικό οίδημα και η πλευριτική συλλογή (δεξιά, αριστερή ή αμφοτερόπλευρη).(177)

Η απουσία στην ακτινογραφία θώρακος των συμβατών με ύπαρξη HF ευρημάτων (μεγαλοκαρδία, αγγειακή ανακατανομή και διάμεσο ή κυψελιδικό οίδημα), δεν αποκλείει την υψηλή PCWP (Pulmonary capillary wedge pressure). Τα ακτινολογικά ευρήματα πνευμονικής συμφόρησης απουσιάζουν στο 50% των ασθενών με PCWP 16-29 mm Hg και στο 40% των ασθενών με PCWP  $\geq$  30 mm Hg.(178)

Τα ακτινολογικά στοιχεία της HF επηρεάζονται από την παρουσία της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Η υπερδιάταση του θώρακα μειώνει ψευδώς τον καρδιοθωρακικό δείκτη. Η αναδόμηση των πνευμονικών αγγείων και τα ακτινοδιαυγαστικά πνευμονικά πεδία συγκαλύπτουν τα χαρακτηριστικά των

κυψελιδικών σκιάσεων του πνευμονικού οιδήματος. Ωστόσο το ασύμμετρο, περιφερικό και δικτυωτό πρότυπο του πνευμονικού οιδήματος είναι σύνηθες σε ασθενείς με HF και ταυτόχρονη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.(179, 180)

Σαφώς σε ασθενείς με ΧΑΠ η ακτινογραφία θώρακος είναι λιγότερο ευαίσθητη για την ανίχνευση της καρδιακής ανεπάρκειας, επειδή ο καρδιοθωρακικός δείκτης επηρεάζεται αρνητικά από τους υπερδιατεταμένους πνεύμονες και η διάταση της αριστερής κοιλίας μπορεί να επικαλυφθεί από τη δεξιά κοιλιακή διεύρυνση που προκαλείται στη ΧΑΠ. Επιπλέον, σε σοβαρή ΧΑΠ μπορεί να εμφανιστεί στην ακτινογραφία θώρακος κάποιος βαθμός πνευμονικής συμφόρησης, ακόμη και ακτινολογικά στοιχεία πνευμονικού οιδήματος, χωρίς προφανή καρδιακή ανεπάρκεια.(181, 182)

Η μεμονωμένη δεξιά HF αναφέρεται επίσης ότι μπορεί να προκαλέσει πλευριτική συλλογή μέσω διαταραγμένης υπεζωκοτικής λεμφικής παροχέτευσης απότοκης της αυξημένης συστηματικής φλεβικής πίεσης. Ωστόσο, στην κλινική πράξη, πλευριτικές συλλογές σπάνια οφείλονται μόνο σε δεξιά HF.(183, 184)

### **Διαθωρακικό υπερηχογράφημα**

Η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία (ΤΤΕ) είναι η μέθοδος επιλογής για την εκτίμηση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου αμφότερων των κοιλιών, αριστερών και δεξιών. Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα μπορεί να επηρεάζεται από ένα κακό ακουστικό παράθυρο που προκαλείται από τις παθολογικές μεταβολές που συνδέονται με τη χρόνια αποφρακτική



πνευμονοπάθεια.(185) Η ανεπαρκής απεικόνιση μπορεί να σχετίζεται με την παγίδευση αέρα. Σε μια πρόσφατη μελέτη της πρωτοβάθμιας φροντίδας, οι υπερηχοκαρδιογραφικές εικόνες δεν ήταν ικανοποιητικές στο 10,4% των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.(186) Αυτό το ποσοστό αυξάνεται μέχρι 35% σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονική ασθένεια και 50% σε εκείνους με πολύ σοβαρή απόφραξη της ροής του αέρα.(187)

Σε υποψηφίους για μεταμόσχευση πνεύμονα, η εκτίμηση με Doppler της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας ήταν περιορισμένη, κυρίως στους ασθενείς με υπολειπόμενο όγκο πάνω από 150% του προβλεπόμενου.(188)

### **Καρδιακή μαγνητική τομογραφία (CMR)**

Η CMR είναι αξιόπιστη μέθοδος για τη μέτρηση όγκου της LV και το κλάσμα εξώθησης αυτής. Τα αποτελέσματα είναι ακριβή, αναπαραγώγιμα και σε μεγάλο βαθμό έχουν επικυρωθεί.(189) Η CMR επιτρέπει την ακριβή μέτρηση όγκου της RV, τη λειτουργία της, και τις διαβαλβιδικές ροές.(190) Η ιστική απεικόνιση του μυοκαρδίου έχει προσδιορίσει ότι η ίνωση του μυοκαρδίου μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο αρρυθμιών.(191) Αποτελεί εναλλακτική λύση της υπερηχοκαρδιογραφίας στους ασθενείς με ΧΑΠ καθώς δεν επηρεάζεται από τους υπερδιατεταμένους πνεύμονες. Η CMR προτείνεται προκειμένου να αξιολογηθεί η λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΧΑΠ και ΚΑ με εικόνες υπερηχοκαρδιογραφήματος περιορισμένες τεχνικά.(192)

Τα μειονεκτήματα αυτής της εξέτασης είναι ότι αποτελεί μια χρονοβόρα διαδικασία απόκτησης και επεξεργασίας δεδομένων, έχει υψηλότερο κόστος σε σύγκριση με την υπερηχοκαρδιογραφία, η αβεβαιότητα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς με μεταλλικά εμφυτεύματα και οι λιγότερο αξιόπιστες μετρήσεις σε ασθενείς με ταχυαρρυθμίες.(124)

## 2.5 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΠ.

Ο όρος *cor pulmonale* (πνευμονική καρδία) εισήχθη το 1931 από τον Δρ Paul D. White.(193) Ο τρέχων ορισμός της χρόνιας πνευμονικής καρδίας είναι υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας (RV), διάταση ή και τα δύο ως αποτέλεσμα της πνευμονικής υπέρτασης που προκαλείται από αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με το πνευμονικό παρέγχυμα, τη λειτουργία των αεραγωγών, των πνευμονικών αγγείων ή το διαταραγμένο ventilatory drive.(194)

Το λεπτό και ευένδοτο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας είναι εκ κατασκευής προσαρμοσμένο στις χαμηλές πιέσεις και χαμηλές αντιστάσεις του πνευμονικού αγγειακού συστήματος. Έτσι, σε περίπτωση αύξησης των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (pulmonary vascular resistance, PVR) η RV αρχικά υπερτρέφεται προκειμένου να τις ξεπεράσει. Σε ασθενείς με χρόνια πνευμονική αγγειακή νόσο ή δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση, αναπτύσσεται αρχικά υπερτροφία της RV με διατήρηση του όγκου της κοιλίας, αλλά τελικά

ακολουθείται από προοδευτική διάταση της κοιλίας και επιδείνωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής λειτουργίας.(195, 196)

Η διάταση της δεξιάς κοιλίας ή η υπερτροφία στη χρόνια πνευμονική καρδιά είναι το αντισταθμιστικό αποτέλεσμα της χρόνιας πνευμονικής αγγειοσύσπασης και της επακόλουθης πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, που οδηγεί σε αυξημένο έργο της δεξιάς κοιλίας. Όταν η δεξιά κοιλία δεν μπορεί πλέον να αντιρροπήσει μέσω της διάτασης ή της υπερτροφίας, εμφανίζεται η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας.(197)

Η κλασική άποψη που επικρατεί για την ανάπτυξη της υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας (RV) σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι ότι οφείλεται στη μείωση της πνευμονικής αγγειακής κοίτης και στην υποξία που προκαλεί η πνευμονική αγγειοσύσπαση, με αποτέλεσμα την αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, οδηγώντας σε πνευμονική υπέρταση. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υποξαιμία είναι ένας από τους βασικότερους παράγοντες της πνευμονικής υπέρτασης.(198)

Η πνευμονική αγγειακή αναδιαμόρφωση εμφανίζεται όχι μόνο σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΑΠ, αλλά και σε ασθενείς με ήπια νόσο, ακόμη και σε καπνιστές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία. Αυτή η διαδικασία της στένωσης και της σκλήρυνσης εμφανίζεται τόσο στις εγγύτερες όσο και στις περιφερικότερες πνευμονικές αρτηρίες και έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) και τη μειωμένη ενδοτικότητα της πνευμονικής αρτηρίας (PA).(199)

Διάφορα μοντέλα αιμοδυναμικών διαταραχών έχουν περιγραφεί στη ΧΑΠ. Ασθενείς με σοβαρή αποφρακτική διαταραχή, αλλά με σχετικά φυσιολογικές τιμές αερίων αρτηριακού αίματος δεν εμφανίζουν συνήθως πνευμονική υπέρταση κατά τη διάρκεια της ηρεμίας. Αντίθετα ασθενείς με υποξαιμία συνήθως παρουσιάζουν πνευμονική υπέρταση σε κατάσταση ηρεμίας συνοδευόμενη από κλινικές και ΗΚΓ ενδείξεις υπερτροφίας της RV.(200, 201)

Κατά τον Hilde και συν. (202), σε ασθενείς με ΧΑΠ η μειωμένη συστολική λειτουργία, η υπερτροφία και η διάταση της RV υπάρχουν ακόμη και σε ήπια αύξηση της mPAP, γεγονός που υποδηλώνει μια πρώιμη επίδραση στη λειτουργία και τη δομή της RV σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι μεταβολές αυτές είναι αθροιστικές, οδηγούν σε μείωση της λειτουργικότητας της RV ακόμη και σε υποκλινικά επίπεδα αυξημένης mPAP και PVR. Η επιτάχυνση του δακτυλίου κατά την ισογκοτική φάση (RV isovolumic acceleration), ο δείκτης απόδοσης (performance index) και η παραμόρφωση (strain) της RV μπορούν να ανιχνεύσουν υποκλινική νόσο.(202)

Η εξήγηση για αυτές τις διαταραχές, απουσία είτε σοβαρής πνευμονικής νόσου είτε πνευμονικής υπέρτασης, πιθανά να βρίσκεται σε γεγονότα της κυκλοφορίας, που δεν αναδεικνύονται κατά τη διάρκεια του καθετηριασμού της δεξιάς καρδιάς. Η φυσιολογική πνευμονική κυκλοφορία έχει την ικανότητα να φιλοξενεί πολλαπλάσια της καρδιακής παροχής κατά την ηρεμία με μικρή ή καμία αλλαγή στην πίεση, λόγω της αγγειοδιαστολής των υφιστάμενων αγγείων και της επαναδιάνοιξης αχρησιμοποίητου αγγειακού συστήματος. Συνεπώς, η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας σε κατάσταση ηρεμίας παραμένει κανονική έως ότου το

50% της επιφάνειας των αγγείων να εξαλειφθεί από διάχυτη πνευμονική νόσο.(203)

Στο διάστημα μέχρι την εμφάνιση της πνευμονικής υπέρτασης στην ηρεμία, είναι πιθανό η αρχική πνευμονική αγγειακή νόσος να είναι παρούσα και να εξελίσσεται κατά την πορεία της νόσου των πνευμόνων. Αυτό μπορεί να αποκαλυφθεί κατά την άσκηση, όπου η πνευμονική κυκλοφορία δεν έχει πλέον την ικανότητα προσαρμογής και η πίεση αυξάνει μαζί με την αύξηση της ροής του αίματος. Σε συνδυασμό με τη δυναμική υπερδιάταση κατά τη διάρκεια της άσκησης, που έχει ως αποτέλεσμα την αγγειακή συμπίεση καθώς η κυψελιδική πίεση υπερβαίνει την ενδοαγγειακή πίεση, είναι πιθανό ότι η δεξιά κοιλία σε αυτό στάδιο της πνευμονικής νόσου αντιμετωπίζει αυξημένη επιβάρυνση καθ' όλη τη διάρκεια της καθημερινής φυσικής δραστηριότητας. Τέλος, η νυκτερινή υποξαιμία, η οποία είναι συχνή σε χρόνια πνευμονική νόσο, συμβάλλει περαιτέρω στην αλλοίωση της αγγειακής ενδοτοκότητας και στη μειωμένη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας.(204)

Η αύξηση του μεταφορτίου της RV επαγόμενη από τη χρόνια πνευμονική υπέρταση, αυξάνει την τάση του τοιχώματος της RV, οδηγώντας σε προοδευτική υπερτροφία της RV, διάταση της κοιλίας και διαταραχές της χάλασης. Ωστόσο, η διαστολική δυσλειτουργία της RV σχετίζεται με πολλά παθολογικά φαινόμενα που επηρεάζουν άμεσα τη χάλαση της RV συμπεριλαμβανομένης της υποξίας, της φλεγμονής, της μικροαγγειακής ισχαιμίας, της συστημικής υπέρτασης και της παχυσαρκίας.(205-208)

Η μειωμένη λειτουργική ικανότητα κατά την άσκηση στη ΧΑΠ έχει παραδοσιακά αποδοθεί σε πνευμονικούς παράγοντες, όπως το αυξημένο μηχανικό φορτίο των εισπνευστικών μυών, τη δυναμική υπερδιάταση, τις αυξημένες απαιτήσεις αερισμού, τις διαταραχές ανταλλαγής αερίων, τη δυναμική συμπίεση των αεραγωγών και τη δυσλειτουργία των περιφερικών μυών.(209)

Η διαστολική δυσλειτουργία της RV μπορεί να αναπτυχθεί ως συνέπεια της ΧΑΠ και να συμβάλει στη μείωση της αντοχής κατά την άσκηση στη ΧΑΠ μέσω της μείωσης του προφορτίου της RV και συνεπώς του όγκου παλμού. Η διαστολική δυσλειτουργία της RV μπορεί να αποτελεί έναν επιπρόσθετο παθοφυσιολογικό μηχανισμό για τη μειωμένη ικανότητα άσκησης στη ΧΑΠ σύμφωνα με τις παρακάτω μελέτες:

- Κατά τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο σε ογδόντα εξωτερικούς ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ σταδίου II-IV, διαστολική δυσλειτουργία της LV παρουσίασαν το 74% και πνευμονική υπέρταση (RV systolic pressure  $\geq 35$  mmHg) το 14% των ασθενών. Το πάχος τοιχώματος της RV, η επιφάνεια του RA και η βασική διάμετρος της RV βρέθηκαν με σημαντική αύξηση. Η συστολική δυσλειτουργία της RV ήταν σπάνια, ενώ η πίεση πλήρωσης του RV ήταν αυξημένη στο 45% των ασθενών. Κατά τη σταδιακή ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise multiple linear regression analysis), ο λόγος ε'/α της τριγλώχινας βαλβίδας, ο δείκτης συμπίεσης της κάτω κοίλης φλέβας (collapsibility index), η διορθωμένη επιφάνεια του ΔΕ κόλπου (RA area index) και η επιφάνεια σώματος ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της δοκιμασίας 6MWT. Με βάση τα

παραπάνω ευρήματα οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η διαστολική λειτουργία της RV και η πίεση πλήρωσης φαίνεται να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη λειτουργική ικανότητα ασθενών με ΧΑΠ.(148)

- Σε ασθενείς με εμφύσημα οι όγκοι της RV είναι μικρότεροι χωρίς σημαντικές μεταβολές στη μάζα της RV και διατηρημένη συστολική λειτουργία στη ΧΑΠ. Αυτή η μείωση σχετίζεται με μεγαλύτερο ποσοστό εμφυσήματος στην υπολογιστική τομογραφία.(210)
- Σε μια μελέτη με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ και φυσιολογικό LVEF, ο λόγος του κύματος E προς το κύμα A της διατριγλώχινης ροής (TV E/A) συσχετίστηκε με το 6MWT ακόμα και μετά την προσαρμογή για ηλικία, φύλο, περιορισμό της ροής αέρα, καρδιακή συχνότητα και χρήση οξυγόνου κατά τη διάρκεια του 6MWT. Η διαστολική δυσλειτουργία της RV μπορεί ανεξάρτητα να συμβάλει στην μειωμένη λειτουργική ικανότητα κατά την άσκηση στη ΧΑΠ.(211)

Τα κλινικά συμπτώματα της RHF (right heart failure) είναι σχετικά μη ευαίσθητα και μερικά από αυτά (σημεία που σχετίζονται με αυξημένη φλεβική πίεση της σφαγίτιδας) συχνά καλύπτονται από την υπερδιάταση του θώρακα που υπάρχει σε έναν αριθμό ασθενών με ΧΑΠ. Επιπλέον, τα κλινικά σημεία εμφανίζονται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, πολύ μετά την ανάπτυξη της πνευμονικής υπέρτασης. Το περιφερικό οίδημα είναι το σημαντικό σημείο της RHF, αλλά δεν είναι ειδικό και μπορεί να προκύψει από άλλες αιτίες. Το καρδιακό φύσημα παλινδρόμησης της τριγλώχινας που υποδηλώνει διάταση της δεξιάς κοιλίας, εμφανίζεται πολύ καθυστερημένα σε ασθενείς με αναπνευστική νόσο,

ενώ η εμφάνιση του πνευμονικού συστατικού του δεύτερου τόνου της καρδιάς παρατηρείται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση.(193)

Πολλοί ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ παρουσιάζουν οίδημα κάτω άκρων, αλλά φυσιολογικές πιέσεις του δεξιού κόλπου (σε ηρεμία). Αυτό το παράδοξο φαινόμενο έχει εγείρει προβληματισμούς, με ορισμένους μελετητές να υποστηρίζουν ότι το οίδημα στη ΧΑΠ μπορεί να είναι μία νεφρική διαταραχή και όχι διαταραχή της δεξιάς κοιλίας.(212, 213)

Ωστόσο, είναι τώρα καλύτερα αντιληπτό ότι το οίδημα των κάτω άκρων στην ΧΑΠ είναι πιθανό να προκαλείται:

- Αρχικά από τις επανειλημμένες διατάσεις του δεξιού κόλπου λόγω της αύξησης της διαστολικής πίεσης της δεξιάς κοιλίας κατά την άσκηση.
- Λόγω του αποκορεσμού του οξυγόνου κατά τη διάρκεια του ύπνου, ο οποίος προκαλεί αυξημένη συμπαθητική διέγερση και την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και ως επακόλουθο τη νεφρική κατακράτηση άλατος και ύδατος.
- Μέσω της υπερκαπνίας, η οποία μπορεί να επιδεινώνει τη νεφρική κατακράτηση άλατος και νερού, αυξάνοντας άμεσα την εγγύς σωληναριακή επαναπορρόφηση του νατρίου. Ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης προκαλώντας πρόσθετα άπω σωληναριακή επαναπορρόφηση του νατρίου μέσω ευαίσθητων στην αμιλορίδη διαύλων νατρίου.(214)

Εν ολίγοις, η συστηματική συμφόρηση στη ΧΑΠ προκαλείται από τη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια με τη συμμετοχή μηχανισμών που είναι παρόμοιοι με



εκείνους που προκαλούν τη συστηματική και πνευμονική συμφόρηση στην αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά με τη σημαντική συμπληρωματική συνεισφορά της υπερκαπνίας.(214) Η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (RV) είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονική υπέρταση.(215-217)

## 2.6 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΠ ΚΑΙ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Στη μελέτη των Mentz et al. (218) η παρουσία της ΧΑΠ σε ασθενείς με HF και συστολική δυσλειτουργία σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση συννοσηροτήτων, μικρότερη χρήση φαρμάκων για τη HF, μεγαλύτερες νοσηλείες σε χρόνο και αύξηση της ενδονοσοκομειακής μη καρδιαγγειακής θνησιμότητας.(218)

Η πρόσφατα διαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια σε ηλικιωμένους ασθενείς της κοινότητας με ΧΑΠ, σχετίστηκε με διπλασιασμό της θνητότητας.(218, 219) Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που νοσηλεύονται, τα άτομα που είχαν ΧΑΠ είχαν υψηλότερη θνητότητα ανεξαρτήτου αιτίας στα 5 χρόνια. Η συνυπάρχουσα ΧΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.(81, 220) Παρά την έλλειψη δεδομένων, δε φαίνεται να υπάρχει καμία σημαντική διαφορά στην πρόγνωση μεταξύ ασθενών με HF-rEF και HF-pEF και συνυπάρχουσα ΧΑΠ.(221)

Επιπλέον, η μεγαλύτερη απόφραξη ροής αέρα σχετίζεται με χειρότερη επιβίωση.(222, 223) Η FEV<sub>1</sub> ως ποσοστό της προβλεπόμενης τιμή, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ανεξαρτήτου αιτίας θνησιμότητας σε ασθενείς που έχουν εισαχθεί με καρδιακή ανεπάρκεια.(84)

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΧΑΠ, η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι η καρδιαγγειακή νόσος. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης The Lung Health Study (64), η οποία συμπεριέλαβε σχεδόν 6.000 καπνιστές στους οποίους η FEV<sub>1</sub> ήταν μεταξύ 55% και 90% της προβλεπόμενης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις ήταν η κυριότερη αιτία νοσηλείας, αποτελώντας σχεδόν το 50% των εισαγωγών στο νοσοκομείο αυτών των ασθενών. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτέλεσαν τη δεύτερη κύρια αιτία της θνησιμότητας, αντιπροσωπεύοντας το ένα τέταρτο του συνόλου των θανάτων.(64)

Μεταγενέστερες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι κατά μέσο όρο οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα νοσηλείας για καρδιαγγειακές παθήσεις (συμπεριλαμβάνοντας την ισχαιμική καρδιακή νόσο, το εγκεφαλικό επεισόδιο και την καρδιακή ανεπάρκεια) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ΧΑΠ.(224)

Η κλασική γνώση είναι ότι σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, η "πνευμονική ανεπάρκεια" είναι ο κυρίαρχος οδηγός της νοσηρότητας και της θνητότητας, και ότι άλλα "συνοδά νοσήματα", συμπεριλαμβανομένων της καρδιαγγειακής νόσου, παίζουν λιγότερο σημαντικό ρόλο. Αυτή η ιδέα υποστηρίζεται από μελέτες μεγάλης κλίμακας, όπως των Celli et al (46), οι οποίοι ανέφεραν ότι το 61% των ασθενών με ΧΑΠ, κατά κύριο λόγο σταδίου 3-4 της νόσου κατά τη GOLD,

πέθαναν από αναπνευστική ανεπάρκεια, λαμβάνοντας υπόψη ότι μόνο το 14% πέθαναν από ισχαιμία του μυοκαρδίου.(46)

Στην πιο πρόσφατη μελέτη TORCH, οι ερευνητές απέδειξαν ότι το 35% των ασθενών σταδίου 3 και 4 πέθαναν από αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ μόνο 10% πέθαναν από εξακριβωμένο καρδιαγγειακό επεισόδιο, όπως ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, ή εγκεφαλικό επεισόδιο.(76)

### 3. ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ (PH)

#### 3.1.ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑΤΑΞΗ

Η πνευμονική υπέρταση (ΠΥ ή PH) ορίζεται ως η αύξηση της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (mPAP)  $\geq 25$  mm Hg σε κατάσταση ηρεμίας, όπως τεκμηριώνεται από το καθετηριασμό της δεξιάς καρδιάς (RHC, right heart catheterization). Τα διαθέσιμα δεδομένα έχουν δείξει ότι η φυσιολογική mPAP σε ανάπαυση είναι  $14 \pm 3$  mm Hg με ένα ανώτερο φυσιολογικό όριο περίπου τα 20 mm Hg.(225) Η κλινική σημασία της mPAP που κυμαίνεται μεταξύ 21 και 24 mm Hg είναι ασαφής και έτσι οι ασθενείς που βρίσκονται σε αυτό το φάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν είναι σε κίνδυνο για ανάπτυξη PH [π.χ. ασθενείς με νόσο του συνδετικού ιστού (CTD) ή μέλη οικογένειας ασθενών με κληρονομική πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (HPAH)].(225)

Ο όρος πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (PAH) περιγράφει μία ομάδα ασθενών με PH η οποία χαρακτηρίζεται αιμοδυναμικά από την παρουσία προτριχοειδικής PH και για το ορισμό της απαιτούνται τα παρακάτω:

- Η πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας (Pulmonary Artery Wedge Pressure, PAWP) είναι  $\leq 15$  mmHg
- Η PVR (pulmonary vascular resistance) είναι  $> 3$  μονάδες Wood (WU) και
- έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια προ-τριχοειδικής PH, όπως PH που οφείλεται σε νόσους των πνευμόνων, χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, CTEPH) ή άλλες σπάνιες ασθένειες.(225)

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, είναι μια μάλλον σπάνια κατάσταση, ενώ στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με πνευμονική υπέρταση, οι αυξημένες πιέσεις στην πνευμονική κυκλοφορία είναι δευτεροπαθείς και οφειλόμενες σε πνευμονική ή καρδιακή νόσο, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και η αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>r</sub>EF και HF<sub>p</sub>EF αντίστοιχα).(225-227)

Για την καλύτερη περιγραφή της PH χρησιμοποιούνται διάφοροι συνδυασμοί της PAP, PAWP, καρδιακής παροχής (CO, cardiac output), κλίση διαστολικής πίεσης (DPG-diastolic pressure gradient) και PVR, που αξιολογήθηκαν σε σταθερές κλινικές συνθήκες (Πίνακας 3). Η κλίση διαστολικής πίεσης (DPG) ισούται με τη διαφορά diastolic PAP–PAWP.(225-227)

**Πίνακας 3.** Αιμοδυναμικοί ορισμοί της πνευμονικής υπέρτασης. (226)

ΟΡΙΣΜΟΙ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ
PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg	Όλες
"προ-τριχοειδική PH"	PAPm $\geq$ 25 mm Hg, PAWP $\leq$ 15 mm Hg	1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση 3. Πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με αναπνευστικά νοσήματα 4. Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση 5. Πνευμονική υπέρταση με ασαφή ή/ και πολυπαραγοντικό μηχανισμό
"μετα-τριχοειδική PH"  "μεμονωμένη μετα-τριχοειδική PH" "συνδυασμένη μετα-τριχοειδική PH" και "προ-τριχοειδική PH"	PAPm $\geq$ 25 mm Hg, PAWP $>$ 15 mm Hg DPG $<$ 7 mm Hg, PVR $\leq$ 3 WU DPG $\geq$ 7 mm Hg, PVR $>$ 3 WU	2. Πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε AP καρδιακή νόσο 5. Πνευμονική υπέρταση με ασαφή ή/ και πολυπαραγοντικό μηχανισμό

### Κλινική κατάταξη της πνευμονικής υπέρτασης

Με βάση τις διεθνείς οδηγίες για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση των ασθενών με PH, η νόσος χωρίζεται σε 5 ομάδες ανάλογα με την αιτιολογία (Πίνακας 4.)

**Πίνακας 4.** Κλινική κατάταξη της πνευμονικής υπέρτασης. (226, 227)

<p><b>1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση</b></p> <p>1.1 Ιδιοπαθής</p> <p>1.2 Κληρονομική</p> <p>1.2.1 BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor, type 2) μετάλλαξη</p> <p>1.2.2 Άλλες μεταλλάξεις</p> <p>1.3 Επαγόμενη από φάρμακα και τοξίνες</p> <p>1.4 Σχετιζόμενη με:</p> <p>1.4.1 Νοσήματα Συνδετικού Ιστού</p> <p>1.4.2 Λοίμωξη από HIV (AIDS)</p> <p>1.4.3 Πυλαία Υπέρταση</p> <p>1.4.4 Συγγενείς καρδιοπάθειες</p> <p>1.4.5 Σχιστοσωμίαση</p> <p><b>1'. Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος ± πνευμονική τριχοειδική αιμαγγειομάτωση</b></p> <p>1'.1 Ιδιοπαθής</p> <p>1'.2 Κληρονομική</p> <p>1'.2.1 EIF2AK4 (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4) μετάλλαξη</p> <p>1'.2.2 Άλλες μεταλλάξεις</p> <p>1'.3 Επαγόμενη από ναρκωτικά, τοξίνες και ακτινοβολία</p>
--

1'.4 Σχετιζόμενη με:

1'.4.1 Νοσήματα Συνδετικού Ιστού

1'.4.2 Λοίμωξη από HIV (AIDS)

1". Εμμένουσα Πνευμονική Υπέρταση νεογνού

## **2. Πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε αριστερή καρδιακή νόσο**

2.1 Συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

2.2 Διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

2.3 Βαλβιδοπάθειες

2.4 Συγγενής / επίκτητη απόφραξη του συστήματος εισόδου/εξόδου της αριστερής καρδιάς και συγγενείς μυοκαρδιοπάθειες

2.5 Συγγενής / επίκτητη στένωση πνευμονικών φλεβών

## **3. Πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με αναπνευστικά νοσήματα ή/και υποξαιμία**

3.1 Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

3.2 Διάμεση πνευμονική νόσος

3.3 Άλλες πνευμονοπάθειες με μικτό περιοριστικό και αποφρακτικό πρότυπο

3.4 Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο

3.5 Διαταραχές κυψελιδικού υποαερισμού

3.6 Η χρόνια έκθεση σε μεγάλο υψόμετρο

3.7 Παθήσεις ανάπτυξης του πνεύμονα

## **4. Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση και άλλες αποφράξεις της πνευμονικής αρτηρίας**

4.1 Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση

4.2 Άλλες αποφράξεις της πνευμονικής αρτηρίας

4.2.1 Αγγειοσάρκωμα

4.2.2 Άλλοι ενδαγγειακοί όγκοι

4.2.3 Αρτηρίτιδα

4.2.4 Συγγενείς στενώσεις πνευμονικών αρτηριών

4.2.5 Παράσιτα (εχινοκοκκίαση)

## **5. Πνευμονική υπέρταση με ασαφή ή/και πολυπαραγοντικό μηχανισμό**

5.1 Αιματολογικές διαταραχές: χρόνια αιμολυτική αναιμία, μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές, σπληνεκτομή

5.2 Συστηματικές διαταραχές: σαρκοείδωση, πνευμονική ιστιοκύτωση, λεμφαγγειολεϊμομμάτωση, νευροϊνωμάτωση

5.3 Μεταβολικές διαταραχές: νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου, νόσο Gaucher, διαταραχές του θυρεοειδούς

5.4 Άλλα: πνευμονική καρκινική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, ινοποιός μεσοθωρακίτιδα, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (με / χωρίς αιμοκάθαρση), τμηματική πνευμονική υπέρταση.

### 3.2 ΡΗ ΛΟΓΩ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΩΝ (ΡΗ-LHD) - ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 2

Η ΡΗ-LHD μπορεί να περιπλέξει διαταραχές της αριστερής καρδιάς, όπως συστολική/διαστολική δυσλειτουργία και παθήσεις των καρδιακών βαλβίδων. Ωστόσο, έχει μελετηθεί συχνότερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και με διατηρημένο ή μειωμένο κλάσμα εξώθησης.(227) Η ΡΗ είναι συχνή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (HF), με διατηρημένο ή μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Όταν εμφανίζεται η ΡΗ-LHD, οδηγεί σε πιο σοβαρά συμπτώματα, χειρότερη ανοχή στην άσκηση και ασκεί αρνητική επίδραση στην έκβαση της υποκείμενης νόσου.(228)

Οι περισσότεροι ασθενείς με HFpEF και ΡΗ έχουν αυξημένη πνευμονική αρτηριακή πίεση (PAP) λόγω της αυξημένης πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, με φυσιολογικές PVR ή διαπνευμονική κλίση (TPG - transpulmonary pressure gradient). Εντούτοις, ένα υποσύνολο ασθενών με HFpEF αναπτύσσει εγγενή πνευμονική αγγειακή νόσο επιπρόσθετα της αυξημένης πίεσης πλήρωσης, οδηγώντας όχι μόνο σε αυξημένη PAP, αλλά και αυξημένη PVR και διαπνευμονική κλίση (TPG).(229) Η ΡΗ-HFpEF μπορεί συχνά να ταξινομηθεί λανθασμένα ως πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, (ομάδα I), επειδή και οι δύο αυτές ομάδες ασθενών μπορούν να έχουν φυσιολογικό LVEF και στοιχεία διαστολικής δυσλειτουργίας της LV.(230)

Σε σύγκριση με την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (PAH), οι ασθενείς με ΡΗ-LHD είναι συχνά μεγαλύτερης ηλικίας, γυναίκες, με υψηλή επίπτωση καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων και έχουν λιγότερο σοβαρή ΡΗ.(231)

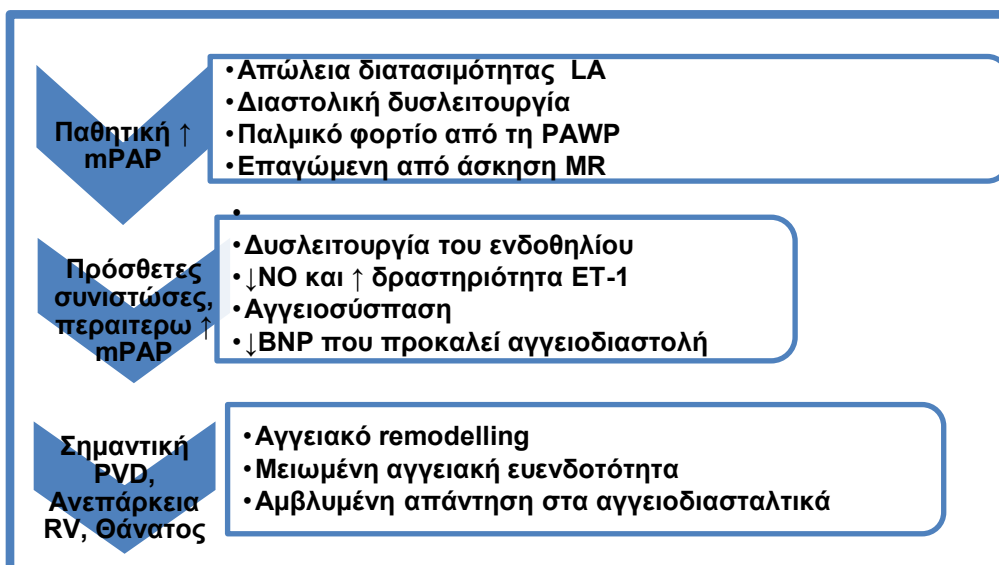
Οι καθοριστικοί παράγοντες ανάπτυξης της PH-LHD (Εικόνα 5) είναι οι παρακάτω:

1. Η παθητική μετάδοση προς τα πίσω των πιέσεων πλήρωσης, κυρίως λόγω της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.(232).
2. Η προκύπτουσα αύξηση της PAWP μπορεί να ενισχυθεί με την επαγόμενη από την άσκηση μιτροειδική ανεπάρκεια, σε συνδυασμό με την απώλεια της διατασιμότητας του αριστερού κόλπου (LA).(233)
3. Το παλμικό φορτίο που προκύπτει από μια χρονίως αυξημένη PAWP θα μπορούσε επίσης να παίξει ένα ρόλο στην ανάπτυξη της PH.(234)
4. Τα μηχανικά δομικά στοιχεία της φλεβικής συμφόρησης μπορεί να πυροδοτήσουν μια διαδικασία που συνδυάζει πνευμονική αγγειοσύσπαση μέσω:
  - μειωμένης διαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (Nitric Oxide,NO),
  - αυξημένης έκφρασης της ενδοθηλίνης (ET),
  - απευαισθητοποίησης του νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) που προκαλεί αγγειοδιαστολή
  - του αγγειακού remodeling.(234, 235)

Σε αυτό το στάδιο, έχουμε περαιτέρω αύξηση της mPAP, και αυτή η αύξηση φαίνεται να υπερβαίνει την αύξηση της PAWP. Τέλος, αυτές οι αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε πνευμονική αγγειακή νόσο, αυξημένο μεταφορτίο της RV και ανεπάρκεια της RV.(232)

Έτσι, σύμφωνα με τα παραπάνω ο αιμοδυναμικός ορισμός της PH-LHD συνδυάζει,  $mPAP \geq 25 \text{ mm Hg}$ ,  $PAWP > 15 \text{ mm Hg}$  και κανονική ή μειωμένη καρδιακή παροχή (CO).(227, 236)





Εικόνα 5. παράγοντες ανάπτυξης PH λόγω παθήσεων της αριστερής καρδιάς

Στη διαφορική διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης χρησιμοποιήθηκε η διαπνευμονική κλίση πίεσης (transpulmonary gradient, TPG) που υπολογίζεται από τη διαφορά μεταξύ mPAP και PAWP. Χρησιμοποιήθηκε συνήθως για τη διάκριση της «παθητικής» PH (TPG  $\leq$  12 mm Hg) και της “αντιδραστικής” ή “out-of-proportion”-PH η οποία χαρακτηρίζεται από TPG  $>$  12 mm Hg.(236)

Ωστόσο, ο ορισμός της PH-LHD με τη σχετική ορολογία «παθητικής» και “αντιδραστικής”, δεν ήταν ικανοποιητικός για το χαρακτηρισμό των ασθενών με σημαντικές αλλαγές στην πνευμονική κυκλοφορία.(226)

Στις νεότερες οδηγίες (225, 226) συστήνεται να εγκαταλειφθεί ο όρος “αντιδραστικής” PH σε ασθενείς με μετα-τριχοειδική αιμοδυναμική διαταραχή, αναγνωρίζοντας παράλληλα τη σημασία της παρουσίας ενός προ-τριχοειδικού συστατικού σε ορισμένες περιπτώσεις PH-LHD που δεν μπορεί να εκτιμηθεί κλινικά. Έτσι με βάση την τιμή της διαστολικής πνευμονικής κλίσης (diastolic

pulmonary gradient, DPG), η οποία υπολογίζεται ως η διαφορά της διαστολικής PAP- PAWP, προτείνονται δύο τύποι PH-LHD:

1. **"Μεμονωμένη μετα-τριχοειδική PH"**, η οποία χαρακτηρίζεται: PAWP >15 mm Hg, DPG < 7 mm Hg, PVR ≤ 3 WU
2. **"Συνδυασμένη μετα-τριχοειδική PH" και "προ-τριχοειδική PH"**, η οποία χαρακτηρίζεται: PAWP > 15 mm Hg, DPG ≥ 7 mm Hg, PVR >3 WU. (225-227)

Η TPG επηρεάζεται από όλους τους καθοριστικούς παράγοντες της mPAP, συμπεριλαμβανομένης της ροής, της αντίστασης και τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής καρδιάς. Αντίθετα, η διαστολική PAP σε σύγκριση με τη sPAP και mPAP επηρεάζεται λιγότερο από τη PAWP σε οποιοδήποτε επίπεδο καρδιακής παροχής. Επομένως, η DPG φαίνεται να προσεγγίζει καλύτερα τα χαρακτηριστικά που απαιτούνται για τον προσδιορισμό της πνευμονικής αγγειακής νόσου. Σε φυσιολογικά άτομα, η DPG κυμαίνεται μεταξύ 1-3 mm Hg και στους ασθενείς που αξιολογήθηκαν για καρδιακή νόσο (εξαιρουμένων των shunts), το DPG παραμένει ≤ 5 mm Hg στις περισσότερες περιπτώσεις.(227, 232) Συνεπώς, συνιστάται η χρήση συνδυασμού της DPG και της PVR για τον καθορισμό των διαφόρων τύπων PH-LHD.(226, 232)

Ο επιπολασμός της PH σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνεται με την πρόοδο της επιδείνωσης της λειτουργικής κατάστασης. Το 60% των ασθενών με σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και έως το 70% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης μπορεί να παρουσιάζουν PH.(237) Σε ασθενείς με αριστερές βαλβιδικές νόσους, ο επιπολασμός της PH αυξάνεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της βλάβης και των

συμπτωμάτων. Η ΡΗ μπορεί να βρεθεί σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική νόσο των μιτροειδικών βαλβίδων και σε ποσοστό έως και 65% των ασθενών με συμπτωματική στένωση της αορτικής.(238)

### 3.3 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ Η /ΚΑΙ ΥΠΟΞΑΙΜΙΑ - ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 3

#### I. Εκτίμηση και ορισμός της ΡΗ σε έδαφος ΧΑΠ (Group 3).

Η ηχοκαρδιογραφία αποτελεί την αρχική εκτίμηση στη μη επεμβατική διάγνωση της ΡΗ στη ΧΑΠ. Τα ευρήματα από τον διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο (ΤΤΕ) έχουν συγκριθεί με αυτά του RHC (Right heart catheterisation) σε ασθενείς με πνευμονική νόσο και έχει βρεθεί ότι το ΤΤΕ σε σύγκριση με το RHC έχει ευαισθησία 60%, ειδικότητα 74%, θετική προγνωστική αξία 68% και αρνητική προγνωστική αξία 67%.(239)

Ο RHC είναι η ιδανική εξέταση για τη διάγνωση της ΡΗ και θα πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς με χρόνια νόσο των πνευμόνων όταν:

- 1) κρίνεται απαραίτητη στην αξιολόγηση ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση πνεύμονα
- 2) η κλινική επιδείνωση και ο σταδιακός περιορισμός στην άσκηση είναι δυσανάλογα σε σχέση με την αναπνευστική δυσλειτουργία
- 3) οι διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων είναι δυσανάλογες σε σχέση με τη αναπνευστική δυσλειτουργία

- 4) θεωρείται κρίσιμη μια ακριβής προγνωστική αξιολόγηση
- 5) υπάρχει υπόνοια σοβαρής PH από το μη επεμβατικό έλεγχο και τότε η θεραπεία ή η συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές είναι υπό εξέταση
- 6) υπάρχει υποψία συστολικής/διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και η βαθμονόμηση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας μπορεί να μεταβάλει τη διαχείριση της νόσου.(226, 240).

Η χρήση του όρου "in proportion" PH σε πνευμονοπάθεια βασίζεται στην υπόθεση ότι η υποκείμενη παρεγχυματική διαδικασία αναδιαμόρφωσης με τη συνοδό υποξία προκαλεί κάποια "φυσική" απώλεια της συνολικής εγκάρσιας διατομής του αγγειακού δικτύου και ως εκ τούτου αύξηση στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις.(227)

Σε αντίθεση ο όρος "out of proportion" PH, δηλώνει ότι η σοβαρότητα της PH είναι δυσανάλογη του βαθμού των διαταραχών του παρεγχύματος του πνεύμονα. Ωστόσο, με δεδομένο το γεγονός ότι απώλεια μεγαλύτερη από 80% της φυσιολογικής πνευμονικής δομής θα προκαλέσει PH, πρακτικά οποιαδήποτε τιμή mPAP >25 mm Hg μπορεί να θεωρηθεί "Out of proportion" PH.(227)

Στις νεότερες διεθνείς οδηγίες (226, 227) προτείνεται ο όρος "out of proportion" να εγκαταλειφθεί και να χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι ορισμοί για τη COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) - CPFE (Combined pulmonary fibrosis and emphysema):

1. **COPD / CPFE χωρίς PH:** mPAP < 25 mm Hg
2. **COPD / CPFE με PH:** mPAP ≥ 25 mm Hg: PH-COPD, και PH-CPFE

**3. COPD / CPFE με σοβαρή PH:** mPAP  $\geq$  35 mm Hg ή mPAP  $\geq$  25 mm Hg με χαμηλό CI ( $<$  2.0 L/min/m<sup>2</sup>): σοβαρή PH-COPD και σοβαρή PH-CPFE).

Οι μετρήσεις θα πρέπει να εκτελούνται σε κατάσταση ηρεμίας με συμπληρωματικό οξυγόνο αν απαιτείται.

Σε ασθενείς με πνευμονικές νόσους (ειδικότερα στη ΧΑΠ), η ανάπτυξη της PH δεν είναι κατ' ανάγκη το αποτέλεσμα αυτών των ασθενειών της ομάδας 3, αλλά μπορεί να οφείλεται και σε άλλες ασθένειες που σχετίζονται με PH. Όταν υπάρχει αβεβαιότητα όσον αφορά στην κατάταξη ενός ασθενούς με πνευμονική νόσο και PH, στην ομάδα 1 (PAH) ή στην ομάδα 3 (PH που σχετίζεται με πνευμονική νόσο), ο ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί σε κέντρα με εμπειρία. Μερικές προτάσεις για τα κριτήρια διάκρισης μεταξύ της ομάδας 1 και της ομάδας 3 συνοψίζονται στον Πίνακα 5.(227)

Η επιλογή της mPAP  $\geq$  35 mm Hg ως όριο για τη σοβαρή PH σε ασθενείς με χρόνια νόσο των πνευμόνων βασίζεται στις ακόλουθες διαπιστώσεις:

Η ομάδα με "σοβαρή PH" περιλαμβάνει μόνο ένα μικρό αριθμό ασθενών με χρόνια νόσο των πνευμόνων, υπάρχουν υπόνοιες ότι οι ασθενείς αυτής της ομάδας έχουν σοβαρές αγγειακές ανωμαλίες (αναδιαμόρφωση) που συνοδεύουν τη νόσο του παρεγχύματος. (241) Για τη ΧΑΠ, αυτό αντιστοιχεί περίπου στο 1% του συνολικού πληθυσμού που περιλαμβάνονται στη μελέτη NETT (National Emphysema Treatment Trial).(242)

Η παρουσία PH στη ΧΑΠ υποτίθεται ότι προκαλεί κυκλοφορική δυσλειτουργία, που χειροτερεύει αισθητά την ήδη μειωμένη ικανότητα άσκησης, απότοκη της αποφρακτικής διαταραχής των αεραγωγών. Μια πρόσφατη μελέτη

τεκμηριώνει το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και mPAP ~ 40 mm Hg παρουσίασαν σαφώς εξαντλημένο αποθεματικό του κυκλοφορικού κατά το τέλος της άσκησης (τεκμηριώνεται από το χαμηλό κορεσμό του μεικτού φλεβικού οξυγόνου και τη μείωση της κλίσης καρδιακής παροχής/κατανάλωσης οξυγόνου), με το αναπνευστικό απόθεμα όμως να διατηρείται (τεκμηριώνεται από τη χαμηλή αρτηριακή PaCO<sub>2</sub>). Σε αντίθεση, οι ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς PH ή μέτρια PH (mPAP 31 mmHg) περιορίζονται από την αναπνευστική ανεπάρκεια (εξάντληση των αποθεματικών αναπνοής, το οποίο τεκμηριώνεται από την αύξηση της PaCO<sub>2</sub> στο τέλος της άσκησης), ενώ το αποθεματικό του κυκλοφορικού διατηρείται.(243)

**Πίνακας 5:** Διαφορική διάγνωση μεταξύ ομάδας 1 (PAH) και ομάδας 3 (PH που σχετίζεται με πνευμονική νόσο).

Κριτήρια υπέρ του Group 1 (PAH)	Παράμετρος	Κριτήρια υπέρ του Group 3 (PH εξαιτίας νόσου των πνευμόνων)
Φυσιολογική ή ήπια επηρεασμένη  FEV1 > 60%της προβλεπόμενης FVC > 70%	Αναπνευστική λειτουργία	Μέτρια έως πολύ σοβαρά επηρεασμένη  FEV1<60%της προβλεπόμενης FVC<70%
Απουσία ή μέτριες διαταραχές των αεραγωγών ή του παραγχύματος	Υψηλής ευκρίνειας CT scan	Χαρακτηριστικές διαταραχές των αεραγωγών ή/ και του παραγχύματος
Χαρακτηριστικά του εξαντλημένου κυκλοφορικού αποθέματος Μειωμένο oxygen pulse, Χαμηλή κλίση CO / VO <sub>2</sub> , Κορεσμός μικτού φλεβικού οξυγόνου στο κατώτερο όριο,	Εξέταση καρδιοπνευμονικής άσκησης	Χαρακτηριστικά του εξαντλημένου εφεδρικού αερισμού Φυσιολογικό oxygen pulse, Φυσιολογική κλίση CO / VO <sub>2</sub> , Κορεσμός μικτού φλεβικού οξυγόνου πάνω από το κατώτερο όριο,

Καμία αλλαγή ή μείωση της PaCO <sub>2</sub> κατά τη διάρκεια της άσκησης		Αύξηση της PaCO <sub>2</sub> κατά την άσκηση
--	--	--

CO / VO<sub>2</sub> : λόγος καρδιακής παροχής / κατανάλωσης οξυγόνου

Τα παραπάνω ευρήματα ότι ο περιορισμός της ικανότητας άσκησης σε ασθενείς με ΧΑΠ και σοβαρή ΡΗ οφείλεται σε διαταραχή του κυκλοφορικού συμπίπτουν με αυτά των Chaouat A. και συν.(244), οι οποίοι διαπίστωσαν ότι τιμές της FEV<sub>1</sub> ήταν υψηλότερες στην ομάδα ασθενών με ΧΑΠ και mPAP ≥ 40 mm Hg σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών με ΧΑΠ χωρίς ΡΗ, ενώ η 6MWD ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα ασθενών με ΧΑΠ και mPAP ≥ 40 mm Hg.

## II. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης ΡΗ σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Η παθογένεση της ΡΗ στην ΧΑΠ είναι πολυπαραγοντική και όχι πλήρως τεκμηριωμένη. Περιλαμβάνει την υποξία, την πνευμονική αγγειοσύσπαση, τη μείωση του συνολικού αριθμού των πνευμονικών αγγείων (απώλεια τριχοειδών), την πνευμονική αγγειακή θρόμβωση και τη φλεγμονή που προκαλεί αγγειακή αναδιαμόρφωση, η οποία συνδέεται με συνοδά νοσήματα όπως διαταραχές του ύπνου, χρόνια θρομβοεμβολική νόσο, και αριστερή καρδιακή νόσο.(245, 246)

Τόσο η επαγόμενη από υποξία αγγειοσύσπαση όσο και οι δομικές μεταβολές των πνευμονικών αγγείων συμβάλλουν στην αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία. Η απώλεια των πνευμονικών αγγείων μπορεί να συμβάλει στη δευτερογενή πνευμονική υπέρταση στη ΧΑΠ. Η μείωση και στένωση των

πνευμονικών αγγείων που έχει αναδειχθεί σε αγγειογραφικούς ελέγχους σε ασθενείς με ΧΑΠ (247) καθώς και η μείωση του αριθμού των μικρών πνευμονικών αγγείων, τα οποία αξιολογήθηκαν με αξονική τομογραφία, συμβάλλουν στη σοβαρότητα της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΑΠ (174).

### Υποξία και υπερκαπνία

Η υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση (HPV) αντανακλά στη συστολή των μικρών ενδοπνευμονικών αρτηριών ως απάντηση στη κυψελιδική υποξία. Η HPV αποτελεί βασική προστατευτική λειτουργία του υγιή πνεύμονα ως απάντηση προκειμένου να διατηρηθεί η βέλτιστη αναλογία αερισμού-αιμάτωσης, με την εκτροπή του αίματος μακριά από τις υποξαιμικές περιοχές.(248) Το πνευμονικό αγγειακό ενδοθήλιο πιστεύεται ότι ρυθμίζει την HPV με πρωταρχικό ρόλο να διαδραματίζουν τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Δεδομένα μελετών υποδηλώνουν ότι τα μιτοχόνδρια των λείων μυϊκών κύτταρων της πνευμονικής αρτηρίας χρησιμεύουν ως αισθητήρας οξυγόνου προκειμένου να ενεργοποιηθεί η HPV.(249)

Η μικρή διάρκειας υποξία (ώρες έως ημέρες) προκαλεί άμεση αγγειοσύσπαση του προτριχοειδικού αρτηριολίου, η οποία φαίνεται ότι προάγεται μέσω μιτοχονδριακής σηματοδότησης και διαύλων ιόντων στα κύτταρα λείων μυϊκών ινών, διαταραχή η οποία μπορεί να αντιστραφεί πλήρως με οξυγονοθεραπεία.(250-252)



Η χρόνια υποξία (ημέρες έως εβδομάδες), αντίθετα προκαλεί πνευμονική αγγειοσύσπαση με διάφορους μηχανισμούς και συχνά είναι μόνο μερικώς αναστρέψιμη.(253, 254) Στους μηχανισμούς με τους οποίους η χρόνια υποξία προκαλεί αγγειοσύσπαση συμπεριλαμβάνονται:

- Η μείωση του νιτρικού οξειδίου, ενός ενδογενούς αγγειοδιασταλτικού παράγοντα, εξαιτίας της μειωμένης παραγωγής της συνθετάσης ενδοθηλιακού νιτρικού οξειδίου (eNOS).(255)
- Η αύξηση του ενδοκυτταρικού ελεύθερου ασβεστίου με αποτέλεσμα την συστολή των μυϊκών ινών της πνευμονικής αρτηρίας.(256)
- Η αύξηση της δραστηριότητας της Cytosolic phospholipase A2 (cPLA2), η οποία απελευθερώνει αραχιδονικό οξύ από μεμβράνες του φωσφολιπιδίου. Το αραχιδονικό οξύ μπορεί στη συνέχεια να μεταβολιστεί από τις κυκλοοξυγενάσες και τις λιποξυγενάσες σε έναν αριθμό διαφορετικών αγγειοδραστικών εικοσανοειδών, συμπεριλαμβανομένων των προσταγλανδινών, των θρομβοξανών και των λευκοτριενίων.(257, 258)
- Η αυξημένη έκφραση της ενδοθηλίνης-1 με αποτέλεσμα την αγγειοσυστολή, το πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και εναπόθεση matrix.(259-261)

Σε ζωικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι η PCO<sub>2</sub> και το pH έχουν αθροιστική δράση όσο αφορά την αύξηση της αγγειοσυσπαστικής απάντησης στην υποξία.(262)

### Αγγειακή αναδιαμόρφωση (Vascular remodeling)

Το παραδοσιακό μοντέλο της υποξικής αιτιολογίας στη ΡΗ βασίζεται στην υπόθεση ότι η χρόνια υποξία ενεργοποιεί την αγγειακή αναδιαμόρφωση οδηγώντας σε μόνιμες αλλαγές του τοιχώματος των πνευμονικών αγγείων. Η υποξία μπορεί να επάγει την απελευθέρωση κυτοκινών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας σε υπερτροφία των κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων καθώς και αύξηση της εξωκυττάριας ουσίας προκαλώντας συγκεντρική στένωση των πνευμονικών αρτηριών.(263)

Οι αρχικές αλλαγές περιλαμβάνουν την περιφερική neomuscularization των αρτηριδίων, την πύκνωση του έσω χιτώνα και την υπερτροφία του μέσου χιτώνα. Σε επόμενη φάση παρατηρείται παθολογική εναπόθεση matrix κολλαγόνου εντός του έξω χιτώνα. (264, 265) Είναι πιθανό ότι τελικά αυτή η αποφρακτική αναδιαμόρφωση να οδηγεί σε λιγότερα περιφερικά αιμοφόρα αγγεία και κατά συνέπεια αυξημένη περιφερική αγγειακή αντίσταση, η οποία είναι και η βασική παθοφυσιολογική αιτία για την εκδήλωση ΡΗ.(266)

### Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Οι πνεύμονες των ασθενών με ΧΑΠ εμφανίζουν διαταραχές όσον αφορά στη διαστολή των πνευμονικών αγγείων, όταν συγκριθούν με ασθενείς χωρίς ΧΑΠ. Σε *in vitro* χάλαση της πνευμονικής αρτηρίας που λαμβάνεται από ασθενείς με ΧΑΠ, αποκαλύπτεται διαταραχή της αγγειοδιαστολής με μηχανισμό που

σχετίζεται με τη διφωσφορική αδενοσίνη (ADP). Γεγονός που υποδηλώνει ότι η συγκεκριμένη διαταραχή της χάλασης σχετίζεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.(267)

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO), προερχόμενο από το ενδοθήλιο, αναγνωρίζεται ως ένας ισχυρός αγγειοδιασταλτικός μεσολαβητής με αντιυπερπλαστική δράση, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του αγγειακού τόνου στην πνευμονική αγγείωση σε καταστάσεις νορμοξαιμίας.(268)

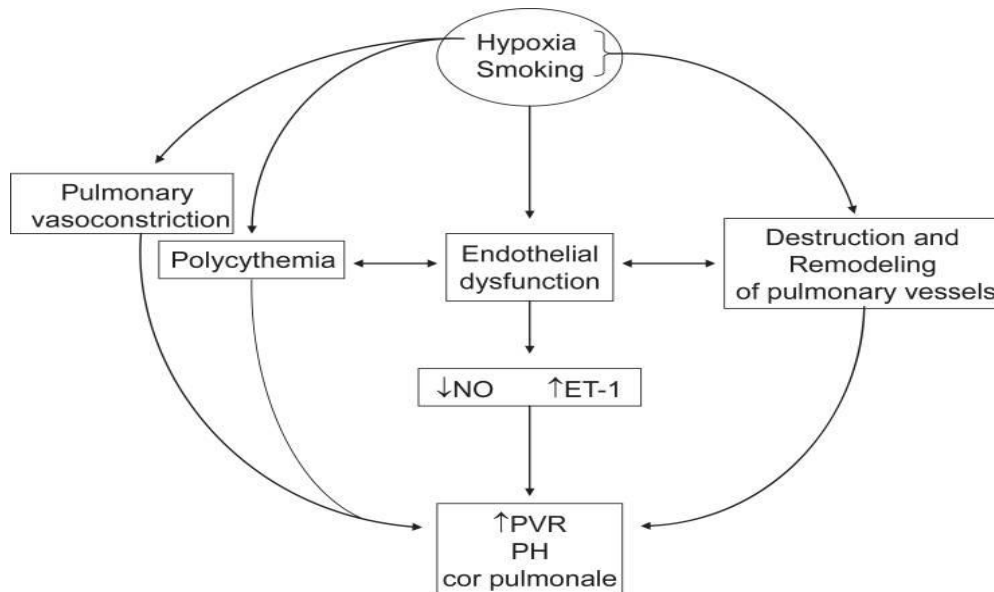
Το ενδογενές μονοξείδιο του αζώτου (NO) παράγεται από την L-αργινίνη στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω της συνθετάσης ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου (eNOS). Με τη βοήθεια πολλών συμπαραγόντων-κλειδιά, το eNOS καταλύει μια αντίδραση πολλαπλών σταδίων στην οποία η L-αργινίνη και το οξυγόνο μετατρέπονται σε L-κιτρουλλίνη και NO. Το NO που συντίθεται από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα διαχέεται στο παρακείμενο αγγειακό λείο μυ και μειώνει τον αγγειακό τόνο στη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία.(269, 270)

Οι καπνιστές έχουν μειωμένη έκφραση της eNOS στο πνευμονικό ενδοθήλιο. (271) Η μειωμένη παραγωγή NO εξαιτίας δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου ενδέχεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη PH σε ασθενείς με ΧΑΠ. Αυτές οι παθολογικές αλλαγές έχουν κλινική σημασία για τη θεραπεία, αφού σήμερα υπάρχουν αρκετοί παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν τα επίπεδα του NO και προκαλούν πνευμονική αγγειοδιαστολή.

Η προστακυκλίνη είναι ένας ισχυρός αγγειοδιασταλτικός μεσολαβητής προερχόμενος από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και αναστέλλει τη συσσώρευση των

αιμοπεταλίων.(272) Συντίθεται από τη συνθάση προστακυκλίνης (prostacyclin synthase) μέσω του μονοπατιού του αραχιδονικού οξέος.(273, 274) Η συνθάση προστακυκλίνης μειώνεται σε ασθενείς με ΙΡΑΗ (ιδιοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση) (275) και σε ασθενείς με εμφύσημα.(276)

Η ενδοθηλίνη (ET-1) είναι ένα ισχυρό αγγειοσυσπαστικό (277) και παράγεται από το ενδοθήλιο.(278) Τα επίπεδα ενδοθηλίνης αυξάνονται σε ασθενείς με ΧΑΠ (279) και αυξάνονται περαιτέρω κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της ΧΑΠ (280). Επίσης αυξάνονται σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΡΑΗ) και ΡΗ που σχετίζεται με τη ΧΑΠ, τις διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILD) και τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) (Εικόνα 6).(281)



**Εικόνα 6.** Παθοφυσιολογία πνευμονικής υπέρτασης στη ΧΑΠ  
Συνομογραφίες: NO: οξείδιο του αζώτου, ET-1: ενδοθηλίνη-1, PVR: πνευμονική αγγειακή αντίσταση, ΡΗ: πνευμονική υπέρταση.(282)

## Φλεγμονή

Ιστοπαθολογικά ευρήματα δείχνουν ότι οι μορφολογικές αλλαγές στις πνευμονικές αρτηρίες ξεκινούν από τις τοξικές επιδράσεις του καπνίσματος και εξελίσσονται παράλληλα με τις παρεγχυματικές αλλαγές της ΧΑΠ. Αυτά τα πολύ πρώιμα ιστοπαθολογικά ευρήματα μπορεί να είναι σημαντικά στην τελική ανάπτυξη της πνευμονικής υπέρτασης και της πνευμονικής καρδιάς.(283) Σε ασθενείς με ήπια ΧΑΠ και σε καπνιστές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία, έχουν τεκμηριωθεί λειτουργικές και δομικές αλλαγές της πνευμονικής αγγειακής κοίτης. Το κάπνισμα προκαλεί διήθηση από CD8 (+) T-λεμφοκύτταρα στην πνευμονική αρτηρία και αυτό φαίνεται να σχετίζεται με τη διαταραχή της δομής και της λειτουργίας του αγγείου, υποδηλώνοντας την πιθανή εμπλοκή μιας φλεγμονώδους διαδικασίας στην παθογένεση των διαταραχών των πνευμονικών αγγείων στο αρχικό στάδιο της ΧΑΠ.(284) Οι δομικές μεταβολές των αγγείων είναι το αποτέλεσμα του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, της υπερτροφίας και της απόθεσης των συστατικών της extracellular matrix.(285-287)

Οι χρόνιαι καπνιστές με νόσο των αεραγωγών παρουσιάζουν αλλαγές στην αγγειακή δομή σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Η ιστολογική εξέταση πνευμονικών αγγείων έδειξε ότι οι καπνιστές είχαν διπλάσιες σε διάμετρο muscularized αρτηρίες, σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Επιπλέον, βρέθηκε αυξημένη ίνωση του έσω χιτώνα των αρτηριών.(288)

Η εξέταση των πνευμόνων σε καπνιστές ασθενείς με ΧΑΠ με φυσιολογική PAP, στο υλικό λοβεκτομής / πνευμονεκτομής, αποκάλυψε αυξημένο αριθμό των λευκοκυττάρων που διεισδύουν το αρτηριακό χιτώνα, ειδικά CD8 + λεμφοκύτταρα. (267)

Η έκθεση σε μονοκροταλίνη έχει δείξει ότι επηρεάζει το πνευμονικό αγγειακό ενδοθήλιο και οδηγεί στην ανάπτυξη της PH με έντονη φλεγμονώδη διήθηση των αγγείων.(289)

Φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α είναι δείκτες της αυξημένης PAP στην ΧΑΠ.(290, 291)

### Shear Stress

Το Shear Stress είναι η βλάβη που προκαλείται λόγω αυξημένης ροής, παράλληλης με την επιφάνεια του αγγείου. Τα υγρά αυξημένου ιξώδους κινούμενα επί μίας κυλινδρικής δομής προκαλούν shear stress στο τοίχωμα του αγγείου. Εάν η ροή παραμένει σταθερή, το shear stress είναι αντιστρόφως ανάλογο προς τον εσωτερικό αυλό της ακτίνας του αγγείου. Δεδομένου ότι η διάμετρος του αυλού μειώνεται με την αγγειοσύσπασση, η διατμητική τάση αυξάνεται στα αγγεία.(292, 293) Αυτή η σταθερή τάση επί των αγγειακών τοιχωμάτων προκαλεί αυξημένη αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων, αύξηση στην απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών, αύξηση στην έκφραση των μορίων προσκόλλησης, μείωση στην παραγωγή της συνθάσης νιτρικού οξειδίου και αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης. Όλες αυτές οι μοριακές αλλαγές μπορούν να

προκαλούν αλλοιώσεις στα πνευμονικά αγγεία και αύξηση των PVR.(294, 295)  
Υπάρχουν μελέτες οι οποίες εμπλέκουν το shear stress κατά την υποξία, στην αγγειακή αναδιαμόρφωση. (296)

### Πολυκυτταραιμία

Η δευτερογενής πολυκυτταραιμία εμφανίζεται στη ΧΑΠ με συνοδό υποξυγοναιμία και προκαλεί αύξηση του ιξώδους του αίματος.(297) Η πολυκυτταραιμία μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολή των πνευμονικού αγγειακού τόνου. Σε ζωικά μοντέλα έχει παρατηρηθεί ότι η πολυκυτταραιμία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα PAP. Αυτές οι μελέτες αποδίδουν ένα ρόλο της πολυκυτταραιμίας στη παθογένεση της PH.(298, 299)

### Γενετικοί Πολυμορφισμοί

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί μπορεί να εξηγήσουν τη σημαντική μεταβλητότητα στον επιπολασμό της PH σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι ασθενείς με υποξαιμική ΧΑΠ που φέρουν τον πολυμορφισμό του γονιδίου LL μεταφορέα της σερτονίνης (5-HTT) είχαν υψηλότερη μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mPAP) σε σχέση με αυτούς που έχουν την παραλλαγή LS ή SS (34 mm Hg έναντι 23 mm Hg και 22 mm Hg αντίστοιχα).(300) Ο πολυμορφισμός του γονιδίου IL-6 συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα ορού IL-6 και υψηλότερη PAP στην ΧΑΠ.(291)

Η συμβολή κάθε μιας από αυτές τις δομικές αλλαγές στη σοβαρότητα της ΡΗ δεν είναι καλά καθορισμένη και μπορεί να διαφέρουν μεταξύ επιμέρους ασθενών.

### III. Κλινική εικόνα ασθενών με ΧΑΠ και ΡΗ

Η ΧΑΠ μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά ως δύσπνοια και δυσανεξία κατά την άσκηση αλλά μέχρι να εμφανιστούν τα συμπτώματα της πνευμονικής καρδιάς η ΡΗ είναι δύσκολο να εντοπιστεί κλινικά σε αυτούς τους ασθενείς. Η ΡΗ στην ΧΑΠ είναι συνήθως ήπια και είναι δύσκολο να οριοθετηθεί κλινικά από τη νόσο των αεραγωγών.(244)

Τα συμπτώματα επί παρουσίας της ΡΗ είναι μη ειδικά και σχετίζονται κυρίως με την προοδευτική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Τα πρώτα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται κατά την άσκηση και περιλαμβάνουν δύσπνοια, κόπωση, αδυναμία, στηθάγχη και συγκοπή. Λιγότερο συχνά περιγράφονται ξηρός βήχας, ναυτία και έμετος προκαλούμενα από άσκηση. Τα συμπτώματα σε κατάσταση ηρεμίας εμφανίζονται μόνο σε προχωρημένες περιπτώσεις. Κοιλιακή διάταση και οιδήματα κάτω άκρων θα εμφανιστούν σε προχωρημένα στάδια δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Η εκδήλωση της ΡΗ μπορεί να τροποποιηθεί από νόσους που προκαλούν ή συνδέονται με ΡΗ καθώς και από άλλες ασθένειες οι οποίες πιθανά συνυπάρχουν.(301)

Σε ορισμένους ασθενείς η κλινική εκδήλωση μπορεί να σχετίζεται με μηχανικές επιπλοκές της ΡΗ ή/και με τη παθολογική κατανομή της ροής του αίματος στην πνευμονική αγγειακή κοίτη. Αυτές περιλαμβάνουν, αιμόπτυση που



σχετίζεται με τη ρήξη των υπερτροφικών βρογχικών αρτηριών, βράγχος φωνής που προκαλείται από τη συμπίεση του αριστερού παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου λόγω της διάτασης της πνευμονικής αρτηρίας, συριγμό προκαλούμενο από πίεση των μεγάλων αεραγωγών και στηθάγχη, η οποία οφείλεται σε ισχαιμία του μυοκαρδίου που προκαλείται από τη συμπίεση της αριστερής κύριας στεφανιαίας αρτηρίας από τη διατεταμένη πνευμονική. Η σημαντική διάταση της PA μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη ή διαχωρισμό, οδηγώντας σε σημεία και συμπτώματα καρδιακού επιπωματισμού.(301)

Τα αντικειμενικά σημεία της PH περιλαμβάνουν ψηλαφητή παραστερνική ώση της RV, έντονο δεύτερο καρδιακό τόνο της πνευμονικής συνιστώσας, τρίτο καρδιακό ήχο (S3) της RV, ολοσυστολικό φύσημα ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας και πιθανά διαστολικό φύσημα ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας. Η διόγκωση σφαγίτιδων, η ηπατομεγαλία, ο ασκίτης, το περιφερικό οίδημα και τα ψυχρά άκρα χαρακτηρίζουν ασθενείς με προχωρημένη νόσο.(301)

Πολλά σημεία της κλασικής μορφής PH μπορεί να τροποποιηθούν λόγω της παρουσίας της ΧΑΠ. Σε ασθενείς με σοβαρό εμφύσημα η ακρόαση είναι δύσκολη σε αυτούς τους ασθενείς και οφείλεται στην αλλαγή της θέσης της καρδιάς, το σημείο ψηλαφητής παραστερνικής ώσης μπορεί να μην είναι εμφανές, ενώ μπορεί να έχουν μικρή και κάθετη καρδιά (σταγονοειδής καρδιά). (302) Το οίδημα μπορεί να είναι παρόν σε ασθενείς με ΧΑΠ, με ή χωρίς πνευμονική καρδιά κατά τη διάρκεια της οξείας παρόξυνσης.(303) Σε ασθενείς με πνευμονική νόσο, το περιφερικό οίδημα μπορεί να μην υποδεικνύει απαραίτητα ανεπάρκεια της RV, αλλά μπορεί να προκύπτει από την επίδραση

της υποξαιμίας και της υπερκαπνίας στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.(214)

Η συνυπάρχουσα LHD (Left Heart Disease), η οποία εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις, μπορεί επίσης να συμβάλει και στην ανάπτυξη της PH. Οι ασθενείς με ΧΑΠ στους οποίους τα συμπτώματα είναι δυσανάλογα με αυτά που αντιστοιχούν στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας τους, θα πρέπει να αξιολογηθούν περαιτέρω, κυρίως με υπερηχοκαρδιογραφία, για την ταυτόχρονη αναζήτηση LHD ή PH.(301)

Η παρουσία του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο (OSA) θα πρέπει να ελέγχεται όταν υπάρχει υποψία, επειδή μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη της PH στη ΧΑΠ. Τα συμπτώματα που υποδηλώνουν OSA περιλαμβάνουν το ροχαλητό, τις άπνοιες και την ημερήσια υπνηλία.(304)

Μετά τη διάγνωση της PH, οι ασθενείς ταξινομούνται ανάλογα με τη βαρύτητα της σε τέσσερις λειτουργικές τάξεις, οι οποίες περιγράφουν το αντίκτυπο της νόσου στη ζωή του ασθενούς.

### **Ταξινόμηση Λειτουργικής Κατάστασης Ασθενών με Πνευμονική Υπέρταση κατά NYHA/WHO**

**I** Ασθενείς χωρίς περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας

**II** Ασθενείς με ήπιο περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Αισθάνονται άνετα στην ηρεμία. Η συνήθης σωματική δραστηριότητα προκαλεί αδικαιολόγητη δύσπνοια ή κόπωση, θωρακικό πόνο ή συγκοπτικό επεισόδιο.

**III** Ασθενείς με αξιοσημείωτο περιορισμό της σωματικής δραστηριότητας. Σε λιγότερη από τη συνήθη σωματική δραστηριότητα προκαλείται αδικαιολόγητη δύσπνοια ή κόπωση, θωρακικός πόνος ή συγκοπτικό επεισόδιο.

**IV** Ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αδυναμία διεκπεραίωσης οποιασδήποτε σωματικής δραστηριότητας χωρίς συμπτώματα. Η δύσπνοια ή/και κόπωση παρουσιάζονται ακόμη και σε κατάσταση ηρεμίας και εμφανίζουν σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.

#### IV. Επιπολασμός - επίπτωση της ΡΗ σε ασθενείς με ΧΑΠ

Στις διάφορες μελέτες η επίπτωση της ΡΗ σε ασθενείς με ΧΑΠ ποικίλλει ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου και ανάλογα με τον ορισμό της ΡΗ που χρησιμοποιείται στην εκάστοτε μελέτη.(282) Διάφορες μελέτες ασθενών με ΧΑΠ σταδίου IV έδειξαν ότι μέχρι και το 90% αυτών των ασθενών έχουν μέση πνευμονική πίεση (mPAP) > 20mmHg, κυμαινόμενη μεταξύ 20 και 35 mm Hg και περίπου το 3% έως 5% των ασθενών παρουσιάζουν mPAP > 35 έως 40 mm Hg. Παρ'όλα αυτά, η παρουσία της ΡΗ, ακόμη και μέτριας βαρύτητας αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας στη ΧΑΠ.(305)

Η σοβαρή ΡΗ στη ΧΑΠ μπορεί να είναι δυσανάλογη σε σχέση με το βαθμό της απομείωσης της πνευμονικής λειτουργίας.(244) Ο ρυθμός της επιδείνωσης της ΡΗ στη ΧΑΠ είναι συνήθως αργός (αύξηση < 1 mm Hg ανά έτος).(306)

Τρεις πρόσφατες μελέτες σε μεγάλες σειρές ασθενών, στην πλειονότητα αυτών σταδίου IV (GOLD) μας έχουν δώσει ενδιαφέροντα στοιχεία. Στην πρώτη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 120 ασθενείς με σοβαρό εμφύσημα ( $FEV_1$  στο 27% της προβλεπόμενης), που υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση για χειρουργική επέμβαση μείωσης του όγκου του πνεύμονα. Η παρουσία ΡΗ που ορίστηκε ως μια μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (mPAP) > 20 mm Hg βρέθηκε στο 91% των ασθενών, αν και η πλειοψηφία των ασθενών (86%) είχε ήπια έως μέτρια (mPAP 20 έως 35 mm Hg). Μόνο το 5% των ασθενών παρουσίασε mPAP > 35 mmHg.(307) Η συσχέτιση μεταξύ mPAP και πνευμονικής λειτουργίας δεν ήταν ισχυρή ( $FEV_1, r^2 = 0.11$  και  $PaO_2, r^2 = 0.03$ ). Η mPAP περισσότερο συσχετίστηκε με την πνευμονική τριχοειδική πίεση ενσφήνωσης ( $r^2=0.32$ ), η οποία ήταν ελαφρώς αυξημένη στην πλειονότητα των ασθενών, υποδηλώνοντας την παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε προχωρημένη ΧΑΠ. Ωστόσο, η αυξημένη PCWP μπορεί να οφείλεται στο air trapping που προκαλεί αυξημένες ενδοθωρακικές πιέσεις.(307)

Σε μία αναδρομική ανάλυση, 998 ασθενών με ΧΑΠ που υποβλήθηκαν σε καθετηριασμό της δεξιάς καρδιάς, οι 27 ασθενείς έπασχαν από σοβαρή ΡΗ (ορίστηκε ως mPAP ~ 40 mm Hg.(244) Από τους 27, οι 16 είχαν επιπρόσθετες αιτίες για τη ΡΗ. Μεταξύ των υπόλοιπων 11 (1,1% του συνόλου της ομάδας μελέτης), η ΧΑΠ ήταν η μόνη αναγνωρίσιμη αιτία της ΡΗ. Αυτό το υποσύνολο των ασθενών είχε μόνο μέτρια απόφραξη των αεραγωγών ( $FEV_1$  50% της προβλεπόμενης), αλλά την ίδια στιγμή, είχαν σοβαρή υποξαιμία και μια πολύ χαμηλή διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα για το μονοξείδιο του άνθρακα (DLCO,

diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide). Ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών αυτών ήταν πολύ μικρότερος σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς της μελέτης. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι υπάρχει μία υποομάδα ασθενών με ΧΑΠ στους οποίους η ΡΗ είναι “out of proportion” και οι οποίοι πιθανά μοιράζονται κάποια κλινικά χαρακτηριστικά με την ιδιοπαθή ΡΗ.(244)

Σε μια μελέτη 215 ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ ( $FEV_1$  24% της προβλεπόμενης), οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση μείωσης του όγκου των πνευμόνων ή μεταμόσχευση πνεύμονα, η ΡΗ που ορίστηκε ως  $mPAP > 25$  mm Hg, ήταν παρούσα στο 50%, αν και ήταν ως επί το πλείστον ήπια ( $mPAP$  26 έως 35 mm Hg). Στο 9,8% αυτών των ασθενών η ΡΗ θεωρήθηκε μέτρια ( $mPAP$  36 - 45 mmHg), και στο 3,7% σοβαρή ( $mPAP > 45$  mm Hg).(308)

Η Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (IPF) αποτελεί μια σοβαρή χρόνια νόσο, αγνώστου αιτιολογίας, με τη μέση επιβίωση στα 3 έτη. Σε κάποιους καπνιστές, το εμφύσημα μπορεί να συνδυάζεται με IPF.(309)

Ασθενείς με πνευμονική ίνωση και εμφύσημα (CPFE - Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome) είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην ανάπτυξη ΡΗ, με εκτιμώμενη επίπτωση που ξεπερνάει το 50%.(310, 311) Στην ομάδα των ασθενών αυτών η σοβαρή ΡΗ συνδυάζεται με σημαντικά μειωμένη DLCO, με φυσιολογικούς ή ήπια κάτω του φυσιολογικού όγκους των πνευμόνων ή και απουσία της απόφραξης των αεραγωγών, σοβαρή διαταραχή της ανταλλαγής αερίων, και κακή επιβίωση. Το 47% των ασθενών παρουσίασαν συστολική πίεση δεξιάς κοιλίας περίπου 45 mm Hg. Η ΡΗ συμβάλλει προφανώς

στο λειτουργικό προφίλ των ασθενών με CPFE (σοβαρή δύσπνοια και υποξαιμία κατά την άσκηση) και σχετίζεται με κακή επιβίωση.(310)

Ο κίνδυνος ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης και η θνησιμότητα ήταν κατά πολύ υψηλότερα στο σύνδρομο CPFE σε σχέση με την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση χωρίς εμφύσημα.(311)

Σε μία άλλη μελέτη, που περιελάμβανε 40 ασθενείς (38 άνδρες και δύο γυναίκες), με μέση ηλικία  $68,2 \pm 8,9$  ετών με διάγνωση CPFE, διενεργήθηκε δεξιός καθετηριασμός (RHC). Η ΡΗ ήταν αιμοδυναμικά σοβαρή, περίπου στο ήμισυ των ασθενών (mPAP > 35 mm Hg στο 68%, mPAP > 40 mm Hg στο 48% των ασθενών, PVR :  $603 \pm 181$  dyn/s/cm<sup>-5</sup>, cardiac index:  $2.5 \pm 0.7$  L/min/m<sup>2</sup>), ενώ ο CI ήταν ο πιο ακριβής προγνωστικός παράγοντας.(312)

#### V. Αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά της ΡΗ στη ΧΑΠ

Η αιμοδυναμική κατάταξη της ΡΗ εξαιτίας νόσων των πνευμόνων από τους Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al (227) παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 6):

**Πίνακας 6.** Αιμοδυναμική ταξινόμηση ΡΗ εξαιτίας νοσημάτων του πνεύμονα.

<b>Ορολογία</b>	<b>Αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά RHC</b>
COPD / IPF / CPFE χωρίς ΡΗ	mPAP < 25 mm Hg
COPD / IPF / CPFE με ΡΗ	mPAP ≥ 25 mm Hg
COPD / IPF / CPFE με σοβαρή ΡΗ	mPAP ≥ 35 mm Hg ή mPAP ≥ 25 mm Hg με χαμηλό CI (<2.0 L/min/m <sup>2</sup> ή δεν εξηγείται από άλλες αιτίες

(CPFE: Combined pulmonary fibrosis and emphysema, IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis).

Τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά διαφέρουν από εκείνα που παρατηρούνται στη PAH. Σε γενικές γραμμές, ο βαθμός της PH είναι ήπιος προς μέτριος, με τη mPAP σπάνια να υπερβαίνει τα 35-40 mm Hg. Η πίεση του δεξιού κόλπου και η PCWP τείνουν να είναι φυσιολογικές ή ελαφρώς αυξημένες.(313) Ο ρυθμός εξέλιξης της PH στη ΧΑΠ είναι αργή, με ετήσια αύξηση της mPAP από 0.4 έως 0.7 mm Hg ανά έτος.(266) Ακόμη και υπό μέτριες συνθήκες άσκησης, οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν συνήθως μια περαιτέρω ταχεία αύξηση της mPAP, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να παρουσιάζουν απώλεια της πνευμονικής αγγειακής διατασιμότητας ή/και την ικανότητα recruitment των αγγείων.(314) Οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά αναπτύσσουν διαστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (RV) με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της RV, με αποτέλεσμα την κατακράτηση υγρών και το οίδημα, ειδικά κατά τη διάρκεια παροξύνσεων της ΧΑΠ. Η καρδιακή παροχή στη ΧΑΠ συνήθως διατηρείται και μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια επεισοδίων έξαρσης. Χαμηλή καρδιακή παροχή της RV, όπως συνήθως παρατηρείται στη τελικού σταδίου PAH, είναι εξαιρετικά σπάνια σε ασθενείς με ΧΑΠ και PH, και ο θάνατος από δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια είναι κάτι σπάνιο σε αυτή την ομάδα ασθενών.(266, 313)

Σε περιπτώσεις σοβαρής PH, θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες, όπως LHD ή CTEPH (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension). Σε ορισμένους ασθενείς με πνευμονική νόσο και PH, ειδικά σε κάποιους με ήπια νόσο των πνευμόνων, αλλά σοβαρή PH, μπορεί να είναι δύσκολο να προσδιοριστεί αν η PH οφείλεται σε ασθένεια των πνευμόνων ή εάν ο ασθενής πάσχει από δύο ασθένειες, δηλαδή PAH όσο και χρόνια πνευμονοπάθεια. Αυτοί

οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό κέντρο ΡΗ όπου υπάρχει επίσης εμπειρία στις πνευμονικές νόσους.(227)

#### VI.H προγνωστική σημασία της ΡΗ στη ΧΑΠ

Ανεξάρτητα από την αιτιολογία της ΡΗ στη ΧΑΠ, η σοβαρή ΡΗ συνδέεται με αρνητική έκβαση σε αυτούς τους ασθενείς, και η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας αποτελεί το πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της θνητότητας στη ΧΑΠ.(315, 316)

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία ακόμη και ήπιας ΡΗ έχει προγνωστική σημασία σε ασθενείς με ΧΑΠ. Σε μελέτη 84 ασθενών με ΧΑΠ που ελάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με οξυγόνο (LTOT), ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας δεν ήταν ο FEV<sub>1</sub> ούτε ο βαθμός υποξαιμίας ή υπερκαπνίας, αλλά το επίπεδο της ΡΑΡ. Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης των ασθενών με ΧΑΠ και mPAP > 25 mm Hg είναι μόλις 36% ενώ σε ασθενείς με mPAP < 25 mm Hg, το ποσοστό επιβίωσης ήταν 62%.(317)

Σε παλαιότερη μελέτη μεταξύ 175 ασθενών με ΧΑΠ, τα άτομα με mPAP > 20mmHg είχαν μικρότερο χρόνο επιβίωσης από εκείνους στους οποίους η ΡΑΡ ήταν φυσιολογική. Το ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης ήταν 56% έναντι 92% αντίστοιχα.(316)

Στην καταγραφή ASPIRE με τη μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με ΧΑΠ και σοβαρή ΡΗ, η ηλικία, η διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα για το μονοξείδιο του άνθρακα (DLCO), ο κορεσμός του οξυγόνου στο μικτό φλεβικό αίμα (SvO<sub>2</sub>) και η



λειτουργική κατηγορία κατά WHO, ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της επιβίωσης. Επίσης η σοβαρή ΡΗ σε έδαφος ΧΑΠ έχει κακή πρόγνωση, με την επιβίωση στα 3 χρόνια να εκτιμάται στο 33%.(318)

Αν και η κλινική διάγνωση της ΡΗ στην ΧΑΠ είναι εξαιρετικά δύσκολη η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να είναι επωφελής, αλλά δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες γραμμές για πρώιμο έλεγχο ή έλεγχο ρουτίνας στη ΧΑΠ.(226)

#### 4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ - ΣΑΑΥ (σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο)

##### 4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Κατά την έναρξη του ύπνου, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ υποφέρουν από επαναλαμβανόμενες αποφράξεις του φάρυγγα και προσωρινή διακοπή της αναπνοής (άπνοια). Αυτές οι καταστάσεις άπνοιας προκαλούν επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας και υπερκαπνίας και οδηγούν σε αφυπνίσεις (arousals), που αποκαθιστούν τη ροή του αέρα. Ωστόσο, από τη στιγμή που συνεχίζει η διαταραχή του ύπνου, η φαρυγγική απόφραξη και η επακόλουθη άπνοια επαναλαμβάνεται. Η παρουσία και η σοβαρότητα της διαταραχής επιβεβαιώνεται από τη μελέτη ύπνου. Η διαταραχή του ΣΑΑΥ εν γένει ορίζεται με ένα apnea hypopnea index (AHI) >5 events/ h. Οι ασθενείς είναι δυνατόν να εμφανίσουν ημερήσιες διαταραχές (υπνηλία, κόπωση, κακή συγκέντρωση) ή/και νυχτερινές (ροχαλητό, ανησυχία). Συχνά οι στενοί συγγενείς

ή οι σύντροφοι είναι οι πρώτοι που θα πιάσουν για την ιατρική βοήθεια, λόγω ανησυχιών όσον αφορά το ροχαλητό ή / και των επεισοδίων άπνοιας.(319)

Το ΣΑΑΥ επηρεάζει το  $\leq 4-6\%$  του συνόλου των ανδρών μέσης ηλικίας και το 2% των γυναικών μέσης ηλικίας.(320)

Ορισμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες όπως η ηλικία, η παχυσαρκία, το ενεργητικό κάπνισμα, το περιφερικό οίδημα και τα κορτικοστεροειδή, αυξάνουν τον κίνδυνο συμβάντων αποφρακτικής άπνοιας. Η παχυσαρκία, όταν υπάρχει στους ασθενείς με ΧΑΠ, αποτελεί βασικό παράγοντα για διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, με εξελισσόμενη πνευμονική υπέρταση και σύνδρομο υποαερισμού παχυσαρκίας, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της απόφραξης της ροής του αέρα.(244)

#### 4.2 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΣΑΑΥ ΣΤΗ ΧΑΠ-ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες το 20% των ασθενών με ΣΑΑΥ έχουν ΧΑΠ (321), και το 10% ασθενών με ΧΑΠ ανεξάρτητα από το βαθμό της λειτουργικής κατάσταση τους παρουσιάζουν ΣΑΑΥ.(322)

Το ΣΑΑΥ μοιράζεται αρκετά σημαντικά χαρακτηριστικά με τη ΧΑΠ:

- Στο 63% των ασθενών με ΣΑΑΥ υπάρχει ιστορικό καπνίσματος, το οποίο είναι προδιαθεσικός παράγοντας τόσο για το ΣΑΑΥ όσο και για τη ΧΑΠ. (322)
- Το ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από την παρουσία φλεγμονής των ανώτερων αεραγωγών και συστηματικής φλεγμονής. Αυτό αποδεικνύεται από την παρουσία κυκλοφορούντων παραγόντων φλεγμονής και του οξειδωτικού

stress, τα οποία εμφανίζονται σε ασθενείς με ΣΑΑΥ (323, 324), ενώ άλλες πρόσφατες μελέτες ανέφεραν μια έντονα θετική συσχέτιση μεταξύ της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ.(325) Μία αιτία της αυξημένης φλεγμονής στο ΣΑΑΥ είναι πιθανόν η ενεργοποίηση του nuclear factor-κB από το στρες της υποξίας ή/ και οι αυξημένες adipokines και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα οποία απελευθερώνονται από τη περίσσεια λιπώδους ιστού και αντιπροσωπεύουν το τελικό κοινό μονοπάτι της φλεγμονώδους διαδικασίας που συνδέει την παχυσαρκία, το ΣΑΑΥ και το μεταβολικό σύνδρομο, τόσο μεμονωμένα όσο και συνεργικά σε πολλές περιπτώσεις.(326)

Αυτοί οι ασθενείς έχουν προβλήματα έναρξης ή διατήρησης του ύπνου, μείωση της διάρκειας του REM ύπνου, συχνές εναλλαγές των σταδίων του ύπνου και μικρο-αφυπνίσεις. Η ποιότητα του ύπνου είναι συχνά επηρεασμένη στους ασθενείς με ΧΑΠ, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στα συμπτώματα της χρόνιας κόπωσης, της υπνηλίας και της συνολικής επιδείνωσης της ποιότητας ζωής που αναφέρονται από τους ασθενείς αυτούς.(327) Φαίνεται ότι σε ασθενείς με ήπια αποφρακτική νόσο των αεραγωγών, υπάρχει μικρή επίδραση στην ποιότητα του ύπνου.(328) Ωστόσο, καθώς η ΧΑΠ γίνεται πιο σοβαρή, υπάρχει ένας αυξανόμενος αριθμός των αναφερόμενων διαταραχών του ύπνου, με ενδεχομένως πιο επιβλαβείς επιπτώσεις.(329, 330)

Κατά τη διάρκεια του ύπνου σε φυσιολογικά άτομα παρουσιάζονται διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων, σε μεγάλο βαθμό συνέπεια του υποαερισμού, αλλά και σε διαταραχές αερισμού/αιμάτωσης (V/Q) που μπορεί

επίσης να συνυπάρχουν. Σε ασθενείς με ΧΑΠ η διαταραχή του υποαερισμού είναι πιο έντονη, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του REM-ύπνου, που οφείλεται σε έναν αριθμό παραγόντων που περιλαμβάνουν: απόφραξη της ροής αέρα, υπερδιάταση, δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών, αμβλυμένες απαντήσεις αερισμού στην υπερκαπνία ή/και στην υποξία, διαταραχές V/Q και φάρμακα όπως διουρητικά της αγκύλης και από του στόματος στεροειδή.(331)

Τέλος, έχει δειχθεί ότι σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και ΧΑΠ (σύνδρομο επικάλυψης), υπάρχει ένας επαυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης αναπνευστικής ανεπάρκειας, πνευμονικής υπέρτασης και πνευμονικής καρδιάς, σε σύγκριση με τους ασθενείς με μόνο ΧΑΠ, ανεξάρτητα από το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών.(332)

#### 4.3 OVERLAP SYNDROME - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η συνύπαρξη ΧΑΠ και αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο περιεγράφηκε για πρώτη φορά ως “Overlap Syndrome” από τον David Flenley σχεδόν πριν από 30 χρόνια. Επεσήμανε ότι μια μελέτη ελέγχου διαταραχής του ύπνου θα πρέπει να γίνεται σε παχύσαρκους, σε ασθενείς με ΧΑΠ, σε αυτούς που ροχαλίζουν, ή σε εκείνους που παραπονιούνται για πονοκέφαλο μετά από νυκτερινή οξυγονοθεραπεία για να προσδιοριστεί αν οι παραπάνω διαταραχές συνδέονται με το ΣΑΑΥ. Αμφισβήτησε τη νυκτερινή χορήγηση οξυγόνου σε αυτούς τους ασθενείς και υποστήριξε ότι η κλινική πορεία και η πρόγνωση των ασθενών με σύνδρομο επικάλυψης είναι χειρότερη από αυτή των ασθενών που

πάσχουν μόνο από ΧΑΠ ή ΣΑΑΥ.(333) Αυτές οι απόψεις εξακολουθούν να ισχύουν και σήμερα.

Όσον αφορά στις καρδιακές και μεταβολικές επιπτώσεις που αναφέρονται συχνά στη ΧΑΠ, τη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και τις συννοσηρότητες της αριστερής καρδιάς, συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και της συστηματικής αρτηριακής υπέρτασης, παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με ΣΑΑΥ.(334)

Η νυκτερινή υποξαιμία είναι μία από τις πιο σημαντικές διαταραχές του ύπνου στη ΧΑΠ και στο ΣΑΑΥ. Το σύνδρομο επικάλυψης προκαλεί πιο σοβαρή νυκτερινή υποξαιμία, σε σύγκριση με την κάθε νόσο. Οι υποξαιμικές εκδηλώσεις συνδέονται με αρρυθμίες και αύξηση της συστηματικής και πνευμονικής αρτηριακής πίεσης. Η χρόνια επίδραση αυτών των γεγονότων είναι η ανάπτυξη πνευμονικής καρδιάς. Το ΣΑΑΥ έχει αναγνωριστεί ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την υπέρταση και προκαλεί αρκετές δυσμενείς επιδράσεις στην καρδιά και το καρδιαγγειακό σύστημα. Έχουν επίσης αναφερθεί επεισόδια νυκτερινής ισχαιμίας του μυοκαρδίου, αυξημένη συχνότητα αιφνίδιου θανάτου κατά τη διάρκεια του ύπνου και αύξηση του επιπολασμού των αρρυθμιών που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ.(335-340) Οι νυκτερινοί θάνατοι φαίνεται να αυξάνουν σε ασθενείς με παρόξυνση της ΧΑΠ και ΣΑΑΥ. Επίσης οι νυχτερινοί θάνατοι φαίνεται να είναι αυξημένοι μεταξύ των ασθενών τύπου “blue bloater” με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II, ο φαινότυπος της ΧΑΠ που συνήθως συνδέεται περισσότερο με τις διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο.(341)

Σε ασθενείς με το σύνδρομο επικάλυψης, ο δείκτης βαρύτητας του ΣΑΥ όπως το ΑΗΙ, φαίνεται να παίζει έναν δευτερεύοντα ρόλο στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης σε σύγκριση με τις μεταβλητές εκείνες που αντικατοπτρίζουν τη σοβαρότητα της ΧΑΠ. Για παράδειγμα, η ημερήσια υποξαιμία, η υπερκαπνία και η μειωμένη FEV<sub>1</sub>, βρέθηκαν να είναι προγνωστικοί παράγοντες της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.(342)

Η συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (CPAP) εξαλείφει τον επιπλέον κίνδυνο θνητότητας του ΣΑΑΥ σε ασθενείς με σύνδρομο επικάλυψης, σε σύγκριση με τους ασθενείς μόνο με ΧΑΠ. Οι θάνατοι σε ασθενείς με σύνδρομο επικάλυψης που δεν λαμβάνουν θεραπεία αποδίδονται σε καρδιαγγειακές νόσους.(343)

Σε ασθενείς με σύνδρομο επικάλυψης και ημερήσια υποξαιμία, η χρήση CPAP επιπρόσθετα της θεραπείας με οξυγόνο (LTOT, Long term oxygen therapy), συνδυάστηκε με καλύτερη 5-ετή επιβίωση 71% έναντι μόνο 26% εκείνων που δεν συμμορφώθηκαν ή απέρριψαν τη θεραπεία με CPAP.(344)

#### 4.4 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΑΥ. ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με ΣΑΑΥ η συνύπαρξη υπερτροφίας, καθώς και συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Φαίνεται πιθανό ότι και η αριστερή και η δεξιά κοιλία επηρεάζονται από τις

επιδράσεις της υποξίας και της αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος. (345, 346)

Σε μία μελέτη ασθενών με διαταραχές του ύπνου χωρίς ενδείξεις καρδιακών προβλημάτων, διαπιστώθηκαν κατά τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο, διάταση δεξιάς κοιλίας, υπερτροφικό μεσοκοιλιακό διάφραγμα, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και μειωμένος όγκος παλμού αριστεράς κοιλίας, χαμηλές συστολικές και διαστολικές ταχύτητες στην αριστερή και στη δεξιά καρδιά καθορισμένες από το tissue Doppler και πίεση πνευμονικής αρτηρίας που μετρήθηκε στο  $32 \pm 10$  mm Hg. Οι δομικές και λειτουργικές παράμετροι συσχετίστηκαν σημαντικά με τον AHI. (347)

Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν αποδεδειγμένες καρδιακές ανωμαλίες που επιδεινώνονται με τη σοβαρότητα της άπνοιας. Σε σοβαρό ΣΑΑΥ, το MPI (myocardial performance index) ήταν σημαντικά υψηλότερο από ότι στο ήπιο ΣΑΑΥ, αλλά όχι σημαντικά υψηλότερο από το μέτριο ΣΑΑΥ. Θετική συσχέτιση παρουσιάστηκε μεταξύ MPI αριστεράς κοιλίας και AHI, και αντανάκλα στη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ. Το MPI αντανάκλα τη συνολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και υπολογίστηκε ως: ο υπό σταθερό όγκο χρόνος συστολής + τον υπό σταθερό όγκο χρόνος χάλασης / το χρόνο εξώθησης της αορτικής κατά την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη. (348)

Ο σκοπός άλλης μελέτης ήταν να προσδιοριστεί η LVM (left ventricular mass) και ο δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης (MPI), σε ασθενείς με ΣΑΑΥ χωρίς τη παρουσία άλλων υποκείμενων νοσημάτων. Το MPI της αριστεράς κοιλίας ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με σοβαρό ΣΑΑΥ. Η συγκεκριμένη μελέτη

δείχνει ότι οι ασθενείς με σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου έχουν δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Ο μυοκαρδιακός δείκτης απόδοσης είναι μία επαναλήψιμη, ευρέως εφαρμόσιμη και απλή μη επεμβατική μέθοδος για την εκτίμηση της συνολικής λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ.(349)

#### 4.5 ΔΕΞΙΑ ΚΟΙΛΙΑ ΣΤΟ ΣΑΑΥ

Οι ασθενείς με αποφρακτική άπνοια κατά τον ύπνο μπορεί να έχουν ανώμαλη δομή και λειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Έχει παρατηρηθεί μικρή αλλά σημαντική αύξηση του πάχους τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με σοβαρό ΣΑΑΥ (δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας AHI: 42), σε σύγκριση με τον ίδιο αριθμό ατόμων με ήπιο ΣΑΑΥ (AHI: 5)(350) καθώς και υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα μειωμένης συσταλτικότητας της δεξιάς κοιλίας μεταξύ ασθενών με σοβαρό ΣΑΑΥ. (351-353)

Εάν το ΣΑΑΥ μόνο του είναι αρκετό για να προκαλέσει διάταση και ανεπάρκεια της δεξιάς καρδιάς χωρίς άλλες συνυπάρχουσες αιτίες ΡΗ, όπως είναι η χρόνια πνευμονική νόσο ή αριστερά καρδιακή ανεπάρκεια είναι αβέβαιο, αλλά με βάση τα τρέχοντα στοιχεία, είναι μάλλον απίθανο.(354) Φαίνεται πιθανό ότι δύο ασθένειες που συνυπάρχουν και προκαλούν υποξαιμία, όπως η ΧΑΠ και το ΣΑΑΥ, να έχουν πιθανόν χειρότερη ΡΗ και υψηλότερο κίνδυνο νόσου της δεξιάς κοιλίας, σε σύγκριση με το ΣΑΑΥ μόνο του.(354, 355) Η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας στο ΣΑΑΥ φαίνεται να μην είναι συχνή και είναι πιο πιθανό αν



υπάρχει, να συνυπάρχει αριστερή καρδιακή νόσο ή χρόνια υποξική αναπνευστική νόσο.(304)

#### 4.6 ΣΑΑΥ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Το ΣΑΑΥ συνδέεται με επαναλαμβανόμενους νυχτερινούς αποκορεσμούς οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα, υπερκαπνία, μεγάλες διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής αρνητικής πίεσης, και οξείες αυξήσεις στη πίεση της πνευμονικής αρτηρίας.(304)

Μέχρι πρόσφατα όμως, δεν ήταν σαφές εάν τα επεισόδια νυχτερινής υποξαιμίας που σχετίζονται με αποφρακτική άπνοια του ύπνου είναι ικανά για να προκαλέσουν σημαντικές μεταβολές. Αυτή η διαμάχη φαίνεται να έχει επιλυθεί αφού πρόσφατες μελέτες που έχουν δείξει:

(α) παρουσία πνευμονικής υπέρτασης σε 20% έως 40% των ασθενών με ΣΑΑΥ, σε απουσία άλλων γνωστών καρδιοπνευμονικών διαταραχών

(β) τη μείωση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ μετά τη θεραπεία νυχτερινής συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (CPAP).(304, 356-358)

Η πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με το ΣΑΑΥ φαίνεται να είναι ήπια και μπορεί να οφείλεται σε ένα συνδυασμό προτριχοειδικών και μετατριχοειδικών παραγόντων. Οι τρεις κύριοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί ότι είναι υπεύθυνοι για την παρατηρούμενη ΡΗ σχετιζόμενη με το ΣΑΑΥ είναι: υποξαιμική πνευμονική αγγειοσύσπαση, μηχανικοί παράγοντες λόγω της αυξημένης

εισπνευστικής προσπάθειας (αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις), διακυμάνσεις στον καρδιακό ρυθμό και στην καρδιακή παροχή.

Έτσι, αν και υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση πιθανώς συμβάλλει σημαντικά στην οξεία αύξηση της PAP κατά τη διάρκεια της άπνοιας, πρέπει να υπάρχουν και άλλοι σημαντικοί παράγοντες που παίζουν ρόλο. Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι από αποκορεσμούς  $O_2$  - επανοξυγόνωσης στο ΣΑΑΥ προκαλούν οξειδωτικό στρες, που θεωρείται ότι συμβάλλει στις αλλαγές της λειτουργίας του ενδοθηλίου.(359, 360) Αυτό μελετήθηκε στη συστηματική κυκλοφορία, αλλά υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η ενδοθηλιακή απελευθέρωση νιτρικού οξειδίου μπορεί να είναι μειωμένη στη πνευμονική κυκλοφορία στους ασθενείς με ΣΑΑΥ συμβάλλοντας ενδεχομένως στην αύξηση του λείου μυϊκού τόνου των αγγείων και στην αγγειακή αναδιαμόρφωση.(361)

Οι μεγάλες διακυμάνσεις της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης κατά τη διάρκεια του ΣΑΥΥ προκαλούν μηχανική πίεση στην αριστερή κοιλία. Η οξεία διεύρυνση της δεξιάς κοιλίας που προκύπτει από την αυξημένη φλεβική επιστροφή, μπορεί να εμποδίζει την πλήρωση της αριστερής κοιλίας, ενώ οι αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις αυξάνουν το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας. Μαζί αυτές οι αλλαγές μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της πνευμονικής τριχοειδικής πίεσης και να προκαλέσουν μετατριχοειδική αύξηση της PAP. (362)

Η αύξηση της PAP στην άμεση μετααπνοϊκή περίοδο υπεραερισμού δεν φαίνεται να οφείλεται στην υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση, αλλά μπορεί αντίθετα να συσχετίζεται στην απότομη αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της καρδιακής παροχής που συμβαίνει κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης.(363)

Αν και είναι μάλλον βέβαιο ότι η διαλείπουσα υποξία είναι επαρκής για να προκαλέσει ΡΗ στο ΣΑΑΥ, η αύξηση της ΡΑΡ φαίνεται να είναι συνήθως ήπια (μέση ΡΑΡ περίπου 20-30 mm Hg) και είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΑΠ και ΡΗ.(364)

Μερικοί συγγραφείς που έχουν μετρήσει τη ΡΑΡ με Swan-Ganz καθετήρα, αναφέρουν φυσιολογικές πιέσεις ενσφήνωσης και προτριχοειδικά αιτία για τη ΡΗ στο ΣΑΑΥ.(365) Άλλοι έχουν βρει ορισμένους ασθενείς με προτριχοειδική ΡΗ και άλλοι με μετατριχοειδική ΡΗ.(366) Η αύξηση της ΡΗ παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια άσκησης σε μία άλλη μελέτη, η οποία οφειλόταν εν μέρει στην αυξημένη πίεση ενσφήνωσης των τριχοειδών.(355) Υπάρχουν στοιχεία ότι οι ασθενείς με σοβαρό ΣΑΑΥ μπορεί να έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή/και διάταση του αριστερού κόλπου τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε μετατριχοειδική ΡΗ.(346, 352, 356)

Η διαπίστωση της ήπιας υποξαιμίας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και ΡΗ, οι οποίοι δεν έχουν καμία προφανή πνευμονοπάθεια είναι περίεργη. Μια πιθανή εξήγηση μπορεί να είναι, λόγω των μικρών αλλαγών στην λειτουργία των μικρών αεραγωγών που συνδέονται με την παχυσαρκία και την επιβάρυνση του θωρακικού τοιχώματος.(365, 367) Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι ότι οι επανειλημμένοι νυχτερινοί αποκορεσμοί της αιμοσφαιρίνης μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση ΡΗ και πνευμονικής αγγειακής βλάβης που με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε ήπια υποξαιμία.(368)

## 5. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Στόχος της προοπτικής αυτής μελέτης ήταν η καταγραφή της συχνότητας εμφάνισης και των επιπτώσεων της ΡΗ σε ασθενείς με ΧΑΠ, όπως αυτή ανιχνεύτηκε με την υπερηχοκαρδιογραφία, είτε σε σταθερή νόσο είτε σε παροξυσμό, αλλά και της αλληλεπίδρασης εάν υπήρχε μεταξύ ΡΗ και αριστερής καρδιακής νόσου στη ΧΑΠ.

Επιπρόσθετος στόχος ήταν η καταγραφή της βαρύτητας της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΑΠ (ασθενείς στα διάφορα στάδια της ΧΑΠ, σταθεροί και σε παρόξυνση), και η επιβεβαίωση και η διερεύνηση της αιτίας αυτής με δεξιό καθετηριασμό καθώς και η παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου.

Σκοπό της μελέτης αποτέλεσε επίσης η εκτίμηση της επίπτωσης της αδιάγνωστης καρδιαγγειακής νόσου τόσο στους σταθερούς ασθενείς όσο και σε αυτούς με παρόξυνση της ΧΑΠ, καθώς και η μελέτη της επιβίωσης των ασθενών με ΧΑΠ σε παρόξυνση και η πιθανή εύρεση παραγόντων κινδύνου τόσο για τη ενδονοσοκομειακή θνητότητα όσο και στους 6 μήνες.

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **6.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

#### **Πληθυσμός μελέτης**

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ και την Πνευμονολογική Κλινική του Νοσοκομείου μας κατά τη διάρκεια περιόδου ενός έτους (1 Οκτωβρίου 2010 - 30 Σεπτεμβρίου 2011), οι οποίοι διαγνώστηκαν με παρόξυνση ΧΑΠ. Κατά την ίδια περίοδο συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, μη νοσηλευόμενοι εξωτερικοί ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, που εξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς ή οι νόμιμοι εκπρόσωποι τους έδωσαν γραπτή συγκατάθεση πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη και ακολούθως εκτιμήθηκαν για την παρουσία καρδιακής νόσου ή/και πνευμονικής υπέρτασης.

Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με ΧΑΠ (σύμφωνα με τα κριτήρια της GOLD):

- καπνιστές με συμπτώματα (βήχας, απόχρεμψη) και φυσιολογική σπιρομέτρηση
- ασθενείς με ΧΑΠ σταθερή σταδίου I-IV
- ασθενείς με ΧΑΠ σε παρόξυνση (όλων των σταδίων) νοσηλευόμενοι σε θάλαμο

- ασθενείς με ΧΑΠ σε παρόξυνση νοσηλευόμενοι στη ΜΕΘ, οι οποίοι είχαν ανάγκη μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού ή ήταν διασωληνωμένοι υπό μηχανική αναπνοή.

Σε κάθε ασθενή γινόταν πλήρης καταγραφή των συνθηκών αντιμετώπισης της νόσου (χρόνια οξυγονοθεραπεία, NIMV-Noninvasive Mechanical Ventilation, φαρμακευτική αγωγή), του χρόνου έναρξης της ΧΑΠ, άλλων συνοδών νοσημάτων, των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, της λειτουργικής κατάστασης κατά NYHA και πλήρη κλινική εξέταση.

### **Σχεδιασμός μελέτης**

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση και σε πλήρη έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος από πνευμονολόγο (αέρια αίματος, λειτουργικός έλεγχος πνευμόνων, ακτινογραφία θώρακα).

Η διάγνωση της ΧΑΠ βασίστηκε στο ιστορικό καπνίσματος για τουλάχιστον 20 πακέτα-έτη, στην παρουσία συμπτωμάτων συμβατών με ΧΑΠ (δύσπνοια κατά την ανάπαυση ή σε άσκηση, βήχας με ή χωρίς παραγωγή πτυέλων, προοδευτικός περιορισμός της δραστηριότητας), στον περιορισμό της ροής του αέρα (μετά από βρογχοδιαστολή  $FEV_1/FVC < 70\%$ ), στη φυσική εξέταση και στην ακτινογραφία θώρακος.

Η σταδιοποίηση της ΧΑΠ έγινε σύμφωνα με τα πρόσφατα κριτήρια της GOLD (Πίνακας 1).

Οι ασθενείς σε σταθερό στάδιο και σε παρόξυνση που ήταν σε θέση να υποβληθούν σε σπιρομέτρηση, υπεβλήθησαν σε σπιρομέτρηση κατά τη διάρκεια της προγραμματισμένης τους εξέτασης και αξιολογήθηκαν αναλόγως.(369) Όσον αφορά στους ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ και κυρίως στους νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ, που αδυνατούσαν να υποβληθούν σε σπιρομέτρηση, καταγράφηκε εάν υπήρχε η διαθέσιμη σπιρομέτρηση σε σταθερή κατάσταση εντός των τελευταίων 6 μηνών πριν από την εισαγωγή τους. Οι ασθενείς με παρόξυνση της ΧΑΠ χωρίς διαθέσιμη σπιρομέτρηση ή με τελευταία πραγματοποιηθείσα σπιρομέτρηση σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών από την εισαγωγή, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν στα τέσσερα στάδια της ΧΑΠ σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD με βάση τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης.(226)

Οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ ορίστηκε ως η οξεία επιδείνωση των συμπτωμάτων πέραν της συνήθους ημερήσιας διακύμανσης. Αυτή περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα:

1. Επιδείνωση του βήχα (συχνότητα και σοβαρότητα)
2. Αύξηση της παραγωγής των πτυέλων σε όγκο ή/και αλλαγή χαρακτήρα
3. Επιδείνωση της δύσπνοιας

Ο ορισμός της σοβαρής μορφής της οξείας παρόξυνσης της ΧΑΠ βασίστηκε σε κλινικά σημεία και σε διαταραχές αερίων αίματος, όπως είναι η σοβαρή υποξυγοναιμία, η αναπνευστική οξέωση, τα αυξημένα επίπεδα διττανθρακικών κατά την εισαγωγή, η μεταβολή του επιπέδου συνείδησης και τα

κλινικά σημεία της αναπνευστικής κόπωσης (αναπνευστική συχνότητα > 25 αναπνοές/λεπτό, εργώδη αναπνοή και αναποτελεσματικός βήχα).

Με βάση τα στοιχεία που καταγράφηκαν από το προαναφερόμενο έλεγχο, οι εξεταζόμενοι ταξινομήθηκαν ως ασθενείς με ΧΑΠ σε σταθερή κατάσταση **ομάδα Α** ή σε παρόξυνση **ομάδα Β**.

Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση. Ειδικότερα, οι ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ υποβλήθηκαν επιπρόσθετα και σε διοισοφάγεια υπερηχογραφική μελέτη.

Οι ασθενείς με ηλεκτροκαρδιογραφικές ή/και υπερηχοκαρδιογραφικές ενδείξεις αριστερής καρδιοπάθειας (βαλβιδικής ή δομικής) καθώς επίσης και οι ασθενείς με φυσιολογικά ευρήματα στο ΗΚΓ και στο υπερηχογράφημα καρδιάς, αλλά με συμπτώματα που υποδήλωναν στεφανιαία νόσο υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία.

Από τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο καταγράφηκαν σε CRF καθώς και σε ηλεκτρονική μορφή οι παρακάτω παράμετροι:

- Η συστολική και η διαστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (LV):
  - Το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας
  - Η παρουσία ή μη υπερτροφίας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας
  - Οι τιμές των κυμάτων E και A της διαμτροειδικής ροής



- Τα κύματα E' και A από την ιστική υπερηχοκαρδιογραφία του μιτροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας σε τομή κορυφαία 4 κοιλοτήτων
- Ο υπολογισμός του λόγου E/E'
- Οι διαστάσεις του αριστερού κόλπου
- Η ροή στην αορτική βαλβίδα
- Η ποιοτική περιγραφή της μιτροειδούς και της αορτικής βαλβίδας.

➤ Η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας (RV):

- Οι διαστάσεις της δεξιάς κοιλίας από την παραστερνική τομή κατά το βραχύ άξονα και από την κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων
- Ο λόγος της τελοδιαστολικής επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας προς την τελοδιαστολική επιφάνεια της αριστερής κοιλίας (λόγος RVEDA/LVEDA > 1 θεωρείται ενδεικτικός διάτασης της δεξιάς κοιλίας)
- Η προς τα πρόσω κίνηση του τριγλωχινικού δακτυλίου κατά τη συστολή (TAPSE)
- Η παρουσία υπερτροφίας του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας
- Οι διαστάσεις του δεξιού κόλπου
- Οι διαστάσεις και η αναπνευστική διακύμανση της κάτω κοίλης φλέβας
- Η μέγιστη ταχύτητα ροής της ανεπάρκειας τριγλώχινας.

- Οι διαστάσεις του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας από την παραστερνική τομή κατά τον βραχύ άξονα της βάσης της καρδιάς.

Τα ευρήματα αυτά αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα από δύο έμπειρους υπερηχοκαρδιογραφιστές και σε περίπτωση διαφωνίας η αξιολόγηση των εικόνων πραγματοποιήθηκε από έναν τρίτο υπερηχοκαρδιογραφιστή.

Η τεκμηρίωση της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας βασίστηκε σε υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια και ορίστηκε ως:

- αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) όταν η καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της LV,
- καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) όταν η καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, με μη φυσιολογικό πρότυπο του μιτροειδικού πρότυπου ροής, δηλαδή E και A τύπους κυμάτων, tissue velocities(e'), αυξημένη αναλογία E/e' ή αυξημένο atrial volume index ( $>34\text{mL/m}^2$ ). (370)

Η αξιολόγηση των ασθενών για την παρουσία PH ή/και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας έγινε με υπερηχοκαρδιογραφία και βασίστηκε στη μέγιστη ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας, το TAPSE, τη διάταση και τη συστολική δυσλειτουργία της RV, την αυξημένη αναλογία της τελοδιαστολικής επιφάνειας της RV προς τη τελοδιαστολική επιφάνεια της LV (αναλογία RVEDA/LVEDA) στην κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων και τη διάταση του δεξιού κόλπου και της κάτω κοίλης φλέβας. (371)

Η πιθανότητα παρουσίας της ΡΗ βασίστηκε σε υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC (372). Η ΡΗ χαρακτηρίστηκε ως 'likely' όταν η ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας ξεπερνούσε τα 3,4 m/sec, 'possible' εάν η ταχύτητα ήταν 2.9-3,4 m/sec ή  $\leq 2,8$  m/sec, αλλά με επιπλέον υπερηχογραφικά ευρήματα που υποδήλωναν ΡΗ, και 'unlikely' αν η ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας ήταν  $\leq 2.8$  m/sec χωρίς άλλα ευρήματα που να υποδήλωναν ΡΗ (Πίνακας 7). Οι ασθενείς, στους οποίους η παλινδρόμηση της τριγλώχινας δεν ήταν εμφανής ή η ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας (velocity of tricuspid regurgitation) δεν μπορούσε να εκτιμηθεί με ακρίβεια αποκλείστηκαν από τη περαιτέρω ανάλυση.

**Πίνακας 7.** Πιθανότητα παρουσίας της ΡΗ μέσω υπερηχοκαρδιογραφίας σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2009

---

**Κριτήρια για την ανίχνευση της παρουσίας της ΡΗ βασιζόμενα στην ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας και στη συστολική πίεση της ΡΑ σε ηρεμία υπολογιζόμενη με DOPPLER** (θεωρώντας ότι η πίεση στο δεξιό κόλπο είναι φυσιολογική: 5 mmHg) και σε επιπρόσθετα υπερηχογραφικά ευρήματα που υποδεικνύουν πιθανότητα ύπαρξης ΡΗ.

---

**Υπερηχοκαρδιογραφική διάγνωση: unlikely ΡΗ**

- η ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας  $\leq 2.8$  m/sec, συστολική πίεση ΡΑ  $\leq 36$  mmHg, χωρίς άλλα υπερηχογραφικά ευρήματα που υποδηλώνουν ΡΗ
- 

**Υπερηχοκαρδιογραφική διάγνωση: possible ΡΗ**

- η ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας  $\leq 2,8$  m/sec, συστολική πίεση ΡΑ  $\leq 36$  mmHg, αλλά παρουσία επιπλέον υπερηχογραφικών ευρημάτων που υποδηλώνουν ΡΗ
  - η ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας 2.9-3,4 m/sec, συστολική πίεση ΡΑ: 37-50 mmHg, με ή χωρίς άλλα υπερηχογραφικά ευρήματα που υποδηλώνουν ΡΗ
- 

**Υπερηχοκαρδιογραφική διάγνωση: likely ΡΗ**

- η ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας  $>3,4$  m/sec, συστολική πίεση ΡΑ  $>50$  mmHg, με ή χωρίς άλλα υπερηχογραφικά ευρήματα που υποδηλώνουν ΡΗ
- 

Το doppler υπερηχοκαρδιογράφημα κατά την άσκηση δε συνιστάται για τον έλεγχο της ΡΗ.

---

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο μελέτης, σε όλους τους ασθενείς με υπερηχογραφικά ευρήματα συμβατά με likely ή possible PH καθώς και σε εκείνους με επίμονη/σοβαρή δύσπνοια διενεργήθηκε δεξιός καρδιακός καθετηριασμός (RHC), μετά από γραπτή δήλωση συγκατάθεσης, για να επιβεβαιώσει την παρουσία της PH. Το σκεπτικό για την εκτέλεση του RHC σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ δεν ήταν μόνο να επιβεβαιώσει την παρουσία της PH, αλλά και να αξιολογήσει περαιτέρω την αιτία και τη σοβαρότητα της προκειμένου να εφαρμοστεί η κατάλληλη θεραπεία. Σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και likely ή possible PH σχεδιάστηκε επίσης να υποβληθούν σε RHC. Δυστυχώς κανένας από τους σταθερούς ασθενείς δεν έδωσε συγκατάθεση.

Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη PH και αυξημένη πίεση απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery occlusion pressure, PAOP) > 15 mm Hg στο RHC, η αιτία της PH θεωρήθηκε ότι είναι η αριστερή καρδιακή νόσος.

Οι ασθενείς με  $DPD < 7\text{mmHg}$  ταξινομήθηκαν ως ασθενείς με μεμονωμένη μετα-τριχοειδική PH, ενώ οι ασθενείς με  $DPD \geq 7\text{ mm Hg}$  ταξινομήθηκαν ως ασθενείς με προ/μετατριχοειδική PH. Η διαστολική πνευμονική διαφορά-Diastolic pressure difference (DPD) υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο:  $DPD = dPAP - PAOP$  (όπου:  $dPAP =$  διαστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και  $PAOP =$  πίεση απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας).(226, 372)

Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε πλήρης αιματολογικός έλεγχος: γενική αίματος, πλήρης βιοχημικός, τροπονίνη, θυροειδικές ορμόνες, λιπιδαιμικό profile, ουρικό οξύ, έλεγχος πηκτικότητας (INR, aPTT, ινωδογόνο, d-dimers), και ανοσολογικό έλεγχος για τον αποκλεισμό νοσημάτων του συνδετικού ιστού.

Κατά την πρώτη επίσκεψη στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο όλοι οι εξωτερικοί ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ υπεβλήθησαν σε κλινική εξέταση, αέρια αίματος, λειτουργικό έλεγχο πνευμόνων, λειτουργική κατάσταση κατά ΝΥΗΑ, ακτινογραφία θώρακα, υπερηχογράφημα καρδιάς και πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Ο επανέλεγχος των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ συστήθηκε να γίνει στους 6 μήνες και καταγράφηκαν η κλινική εξέταση, η λειτουργική κατάσταση κατά ΝΥΗΑ, ΗΚΓ, πλήρης υπερηχογραφικός έλεγχος καρδιάς, πνευμονικές δοκιμασίες (αέρια αίματος, λειτουργικός έλεγχος πνευμόνων), πλήρης αιματολογικός έλεγχος (όπως αναφέρθηκε παραπάνω). Με σκοπό να γίνει καταγραφή της νοσηρότητας, της θνητότητας και της εξέλιξης της ΧΑΠ. Δυστυχώς η προσέλευση για επανέλεγχο ήταν περιορισμένη.

Οι ασθενείς με παρόξυνση της ΧΑΠ υπεβλήθησαν στο παραπάνω έλεγχο όπως και στη σταθερή ΧΑΠ, αμέσως μετά τη σταθεροποίηση της νόσου (από τη πρώτη έως και την τέταρτη ημέρα μετά την εισαγωγή). Για τους ασθενείς που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ λόγω αδυναμίας διενέργειας σπιρομέτρησης, χρησιμοποιήθηκε η τελευταία σπιρομέτρηση σε σταθερή κατάσταση εντός των τελευταίων 6 μηνών πριν από την εισαγωγή εφόσον υπήρχε.

Οι παραπάνω παράμετροι εκτιμήθηκαν στους ασθενείς στη φάση της έξαρσης ανεξάρτητα της αγωγής που λάμβαναν. Οι ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία, με ή χωρίς πνευμονική υπέρταση ( $\pm$  ΔΕ καρδιακή ανεπάρκεια) έλαβαν την ανάλογη αγωγή της παρόξυνσης. Ενώ σε εκείνους τους ασθενείς στους οποίους ανιχνεύθηκε AP καρδιακή ανεπάρκεια εκτός από την αγωγή της παρόξυνσης τους χορηγήθηκε και αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν πλήρη αγωγή τόσο όσον αφορά την ΧΑΠ όσο και την καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες. Στους ασθενείς με έξαρση της ΧΑΠ χορηγήθηκε η συμβατική θεραπεία για τη παρόξυνση της νόσου και μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (NIMV) ή διασωλήνωση με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής σε όσους ασθενείς κρίθηκε αναγκαίο και πληρούσαν τα κριτήρια. Με βάση τα παραπάνω οι ασθενείς αυτοί νοσηλεύτηκαν είτε σε θάλαμο κλινικής (με ή χωρίς την ανάγκη για μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό) είτε στη ΜΕΘ διασωληνωμένοι λόγω ανάγκης μηχανικού αερισμού.

Αφού τέθηκε σε όλους τους ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ πλήρης φαρμακευτική και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής όταν ήταν απαραίτητη, ο επανέλεγχος ζητήθηκε μετά τη σταθεροποίηση της νόσου, στους έξι μήνες και ακολουθήθηκε το πρωτόκολλο των ασθενών με σταθεροποιημένη ΧΑΠ όπως αναφέρεται πιο πάνω. Επιπρόσθετα στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ καταγράφηκαν, οι αιμοδυναμικές παράμετροι, οι ημέρες μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής ο συνολικός χρόνος νοσηλείας και η θνητότητα στη ΜΕΘ. Οι ασθενείς που εξήλθαν από τη ΜΕΘ και διακομίστηκαν σε θάλαμο επανεκτιμήθηκαν προ της εξόδου από το νοσοκομείο με σκοπό την καταγραφή της ενδονοσοκομειακής νοσηρότητας και της θνητότητας. Επανέλεγχος ζητήθηκε μετά τη σταθεροποίηση της νόσου στους έξι μήνες και ακολουθήσαμε το πρωτόκολλο των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ. Δυστυχώς και σε αυτήν την ομάδα ασθενών, η προσέλευση για επανέλεγχο ήταν περιορισμένη.

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου.

### **Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη**

Οι ασθενείς με ιστορικό χορήγησης κατασταλτικών κατά τη διάρκεια των τελευταίων 72 ωρών πριν την εισαγωγή (2 ασθενείς), κακοήθειας (7 ασθενείς), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή άλλων κεντρικών νευρικών διαταραχών που δε σχετίζονται με υπερκαπνική εγκεφαλοπάθεια (3 ασθενείς), σοβαρών μεταβολικών διαταραχών (6 ασθενείς), γνωστής θρομβοεμβολικής νόσου (1 ασθενής), οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου εντός του τελευταίου μήνα (1 ασθενής), άσθματος ως πρωταρχική νόσο (5 ασθενείς), και οι ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν δώσει γραπτή συγκατάθεση να συμμετάσχουν (7 ασθενείς) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς με παρόξυνση της ΧΑΠ χωρίς διαθέσιμη σπιρομέτρηση (7 ασθενείς) ή με τελευταία πραγματοποιηθείσα σπιρομέτρηση σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών από την εισαγωγή (4 ασθενείς), αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Καθώς επίσης και οι ασθενείς, στους οποίους η παλινδρόμηση της τριγλώχινας δεν ήταν εμφανής (4 ασθενείς) ή η ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας (velocity of tricuspid regurgitation) δεν μπορούσε να εκτιμηθεί με ακρίβεια (2 ασθενείς) αποκλείστηκαν από την περαιτέρω ανάλυση.

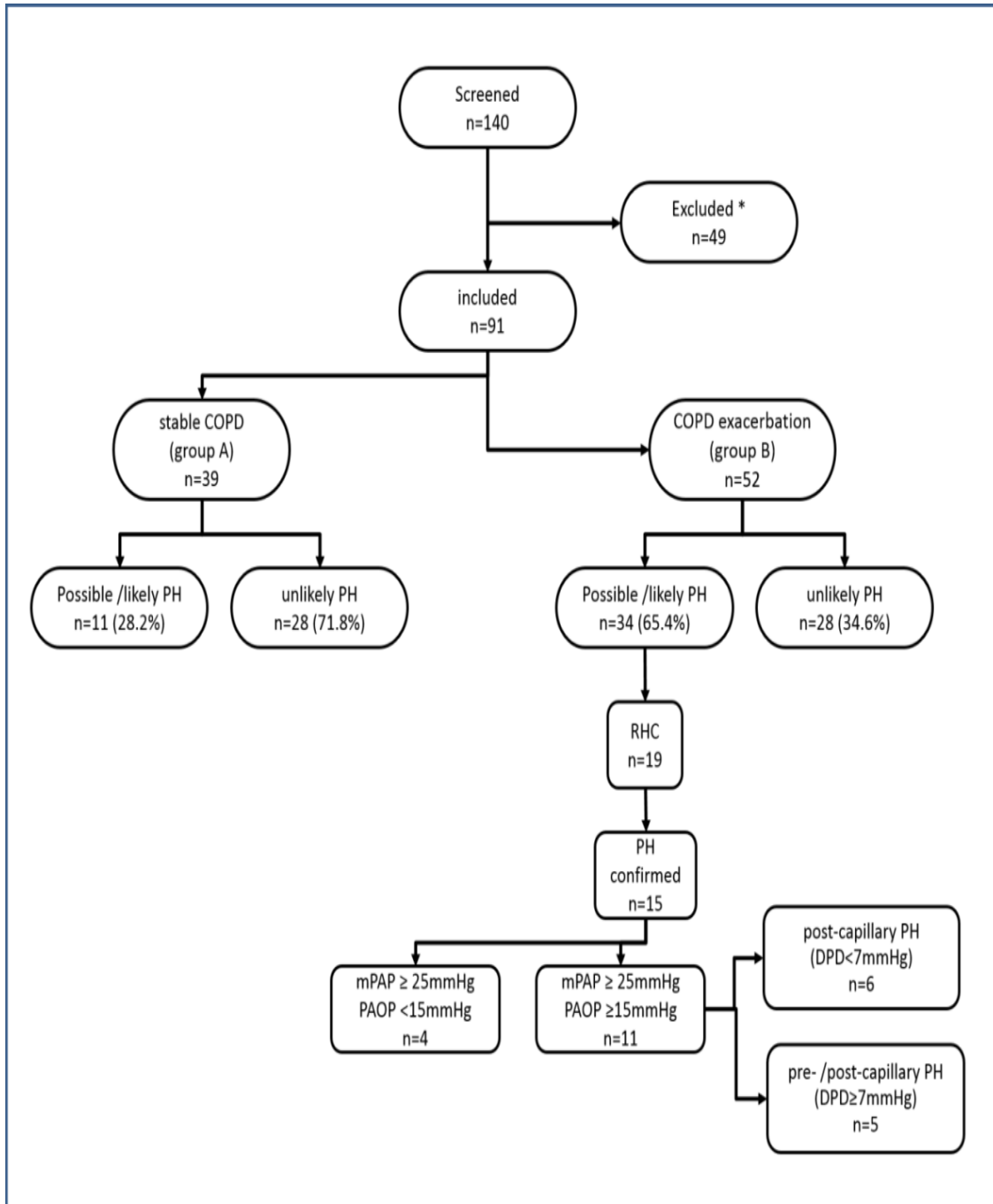
## 7. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές σε κάθε ομάδα ασθενών εκφράσθηκαν ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπική απόκλιση (SD), ενώ οι διακριτές μεταβλητές εκφράσθηκαν ως απόλυτο μέγεθος. Η κανονικότητα για κάθε μεταβλητή εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι διαφορές εντός των ομάδων αξιολογήθηκαν με ανάλυση των διακυμάνσεων (ANOVA) ή της δοκιμής Fischer όταν ήταν σκόπιμο. Για τις μη-παραμετρικές μεταβλητές, οι διαφορές μεταξύ των ομάδων συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το test  $\chi^2$ , το test Mann Whitney ή το test Kruskal-Wallis, όταν κρίθηκε σκόπιμο. Οι Kaplan Meir καμπύλες επιβίωσης δομήθηκαν και συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το test log-rank. Σε όλες τις περιπτώσεις μια p-value μικρότερη από 0.05 θεωρήθηκε σημαντική, όπως προσδιορίστηκε από το στατιστικό πρόγραμμα SPSS® 11.0 Software (SPSS, Inc, Chicago, I11).

## 8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης 140 υποψήφιοι ασθενείς εξετάστηκαν και τελικά συμμετείχαν 91 άτομα αφού αποκλείστηκαν οι 49. Το διάγραμμα ροής των ασθενών της μελέτης παρουσιάζεται στην Εικόνα 7. Τριάντα εννέα (42.9%) ήταν σε σταθερή κατάσταση (ομάδα A) και 52 (57,1%) ήταν ασθενείς με ΧΑΠ σε παρόξυνση (Ομάδα B).





**Εικόνα 7.** Διάγραμμα ροής της μελέτης. (DPD: Diastolic Pressure Difference, RHC: Δεξιός καθετηριασμός). \* Για τα κριτήρια αποκλεισμού δείτε το κείμενο.

Οι παράγοντες κινδύνου και τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Στην ομάδα A οι ασθενείς φαίνεται να είναι

νεότεροι, σε καλύτερη κλινική κατάσταση και πιο ήπια ΧΑΠ. Η απόφραξη των αεραγωγών ήταν πιο σημαντική στην ομάδα Β. Δεν υπήρχε διαφορά στην επίπτωση στεφανιαίας νόσου, διαβήτη ή υπερλιπιδαιμίας μεταξύ των δύο ομάδων. Η αρτηριακή υπέρταση ήταν πιο συχνή στην ομάδα Β.

**Πίνακας 8.** Βασικά χαρακτηριστικά και κλινική κατάσταση των ασθενών.

Παράμετρος	Ομάδα Α n=39	Ομάδα Β n=52	p
Ανδρικό φύλο n (%)	32 (82.1)	48 (92.3)	NS
Ηλικία (έτη ± SD)	57.5 ± 10.7	68.4 ± 9.5	0.0001
Κάπνισμα n (%)	38 (97.4)	51 (98)	NS
*CAD n (%)	6 (15.4)	7(13.5)	NS
Υπέρταση n (%)	17 (43.6)	35 (67.3)	0.024
Σακχαρώδης διαβήτης n (%)	7 (18.0)	15 (28.8)	NS
Δυσλιπιδαιμία n (%)	32 (82.1)	48(92.3)	NS
<u>Φαρμακευτική αγωγή n (%)</u>			
Οξυγονοθεραπεία	2 (5.2)	14 (26.9)	0.01
Εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά ή/και κορτικοστεροειδή	11 (28)	41 (78.8)	0.001
Διουρητικά	7 (17.9)	17 (32.7)	0.034
**ACEi	15 (38.4)	26 (50)	NS
Beta blockers	12 (30.7)	11 (21.2)	NS
<u>Στάδιο ΧΑΠ</u>			
Στάδιο 0 n (%)	13 (33.3)	-	0.0001
Στάδιο 1 n (%)	6 (15.4)	-	
Στάδιο 2 n (%)	20 (51.3)	4 (7.7)	
Στάδιο 3 n (%)	-	6 (11.5)	
Στάδιο 4 n (%)	-	42 (80.7)	
FEV <sub>1</sub> % (±SD)	72.9 ± 23	44 ± 22.7	0.0001
<u>Λειτουργική τάξη</u>			
NYHA I n (%)	18 (46.1)	1 (1.9)	0.0001
NYHA II n (%)	21 (53.9)	2 (3.8)	
NYHA III n (%)	0 (0)	16 (30.7)	
NYHA IV n (%)	0 (0)	33 (63.4)	
WBC (κυτ/μl ± SD)	7814 ± 2427	11636 ± 7580	0.02
pO <sub>2</sub> (mmHg ± SD)	72.9 ± 15.2	45.9 ± 12.2	0.0001
pCO <sub>2</sub> (mmHg ± SD)	37.4 ± 5.8	47.2 ± 15.4	0.0001
pH (± SD)	7.41 ± 0.38	7.38 ± 0.07	0.02
*CAD: Coronary Artery Disease, ** ACEi: Angiotensin Converting Enzyme inhibitors			

Τα υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων της μελέτης φαίνονται στον Πίνακα 9.

**Πίνακας 9.** Υπερηχογραφικά ευρήματα μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης.

Παράμετρος	Ομάδα A n=39	Ομάδα B n=52	p
LVEF (% $\pm$ SD)	60 $\pm$ 13	55 $\pm$ 14	NS
Αποδεικτικά στοιχεία υπερτροφίας LV n (%)	12 (30.8)	19 (36.5)	NS
Διαμτρεϊδική ροή, λόγος κύμα E προς κύμα A (τιμή $\pm$ SD)	1.01 $\pm$ 0.4	0.97 $\pm$ 0.5	NS
Λόγος δακτυλίου κύμα E προς E' (τιμή $\pm$ SD)	7.3 $\pm$ 3.2	10.1 $\pm$ 6.3	0.04
Επιφάνεια LA στη 4CH (cm <sup>2</sup> $\pm$ SD)	18.6 $\pm$ 6.5	19.5 $\pm$ 7	NS
Αποδεικτικά στοιχεία διαστολικής δυσλειτουργίας LV n (%)	21 (53.8)	43 (82.7)	0.003
<b>Σοβαρότητα διαστολικής δυσλειτουργίας n (%)</b>			
GRADE I	14 (66.7)	21 (48.8)	0.05
GRADE II	6 (28.6)	17 (39.5)	
GRADE III	1 (4.7)	5 (11.6)	
Διάταση της RV n (%)	7 (18.0)	22 (42.3)	0.012
TAPSE (cm $\pm$ SD)	2.3 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 0.6	NS
Επιφάνεια RA σε 4CH (cm <sup>2</sup> $\pm$ SD)	15.9 $\pm$ 5.7	18.8 $\pm$ 6.7	NS
TR max grad (mmHg $\pm$ SD)	31.8 $\pm$ 15.5	34.6 $\pm$ 15.7	NS
Εκτιμώμενη SPAP (mmHg $\pm$ SD)	37.5 $\pm$ 15.1	43.9 $\pm$ 18.8	NS
LVEF = left ventricular ejection fraction, LV = left ventricle, RV = right ventricle, RA = right atrium, E = e wave of transmitral flow in Doppler, E' = e wave of mitral annulus in tissue Doppler, TR = tricuspid regurgitation, TAPSE = Tricuspid annular plane systolic excursion, SPAP = systolic pulmonary artery pressure.			

- Οι ασθενείς σε παρόξυνση ΧΑΠ έτειναν να έχουν μεγαλύτερη υπερηχοκαρδιογραφικά εκτιμώμενη συστολική PAP, αν και η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.
- Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συστολική λειτουργία της LV μεταξύ των δύο ομάδων, ωστόσο, υπήρχε διαφορά στην παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας της LV (53,8% έναντι 82,7% για την ομάδα A και B αντίστοιχα, p=0,003), με τους ασθενείς της ομάδα B να παρουσιάζουν πιο

σοβαρή διαστολική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας A.

- Η επίπτωση υπερτροφίας της LV ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες.
- Δεν υπήρχε διαφορά στη μέση (average) επιφάνεια του αριστερού κόλπου μεταξύ των δύο ομάδων.
- Η διάταση της RV ήταν αισθητά συχνότερη στην ομάδα B (42,3% έναντι 18%,  $p=0.012$ ). Η επιμήκης (longitudinal) συστολική λειτουργία της RV όπως εκφράζεται από το TAPSE, διατηρήθηκε και στις δύο ομάδες.

Μεταξύ των 91 ασθενών, 45 (49,5%) πληρούσαν τα υπερηχογραφικά κριτήρια της ESC για possible/likely PH. Η συχνότητα της possible/likely PH ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς της ομάδας B σε σύγκριση με της ομάδας A (11/39 ασθενείς 28,2% vs 34/52 ασθενείς 65,4%,  $p = 0,0001$  στην ομάδα A και B αντίστοιχα) (Πίνακας 10).

**Πίνακας 10.** Πιθανότητα για την παρουσία πνευμονικής υπέρτασης σύμφωνα με τα υπερηχογραφικά κριτήρια.(372)

Πιθανότητα για την παρουσία πνευμονικής υπέρτασης	Ομάδα A n=39	Ομάδα B n=52
Likely n (%)	2 (5.1)	13 (25%)
Possible n (%)	9 (23.1)	21 (40.4)
Unlikely n (%)	28 (71.8)	18 (34.6)
Likely/possible n (%)	11 (28.2)	34 (65.4) *
* $p=0.0001$		

Όσον αφορά στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, οι ασθενείς με possible/likely PH ήταν πιο πιθανό να παρουσιάζουν διαστολική δυσλειτουργία της LV σε σύγκριση με τους ασθενείς με unlikely PH (80,0% έναντι 60,1% για τους ασθενείς με possible/likely και unlikely PH αντίστοιχα,  $p=0,046$ ).

Οι ασθενείς με possible/likely PH κλήθηκαν να υποβληθούν σε RHC για να επιβεβαιωθεί η παρουσία, η σοβαρότητα και η αιτία της PH. Οι ασθενείς με σταθερή νόσο της ομάδας A, οι οποίοι παρουσίαζαν ηπιότερη νόσο (ήταν κυρίως σταδίου I-II της ΧΑΠ), δε συμφώνησαν να υποβληθούν σε RHC όταν εξετάστηκαν ως εξωτερικοί ασθενείς. Σε 19 από τους 34 ασθενείς της ομάδας B με possible/likely PH, λήφθηκε γραπτή συγκατάθεση και ο RHC πραγματοποιήθηκε, για να εκτιμηθεί η παρουσία και η σοβαρότητα της PH.

Σε 15 από αυτούς τους 19 ασθενείς επιβεβαιώθηκε η παρουσία PH. Ενώ μόνο σε 4 από αυτούς τους 15 ασθενείς η PAOP ήταν  $\leq 15$  mm Hg υποδεικνύοντας ότι η PH ήταν ανεξάρτητη της λειτουργικότητας της αριστερής καρδιάς. Αντίθετα, στην πλειοψηφία των ασθενών (11/15, 73.3%) η PAOP ήταν  $> 15$  mm Hg υποδεικνύοντας ότι η PH οφειλόταν σε αριστερή καρδιακή νόσο (η διαστολική δυσλειτουργία ήταν παρούσα και στους 11 ασθενείς, ενώ σε 5 από αυτούς ήταν παρούσα και συστολική δυσλειτουργία). Με βάση την DPD μεταξύ των 11 ασθενών, οι 6 είχαν μετα-τριχοειδική PH ( $DPD < 7$  mm Hg) και οι 5 είχαν συνδυασμένη προ και μετά τριχοειδική PH ( $DPD \geq 7$  mm Hg) (Πίνακας 11).

**Πίνακας 11.** Στοιχεία καθετηριασμών της δεξιάς καρδιάς από τους 19 ασθενείς της ομάδας Β με possible/likely PH.

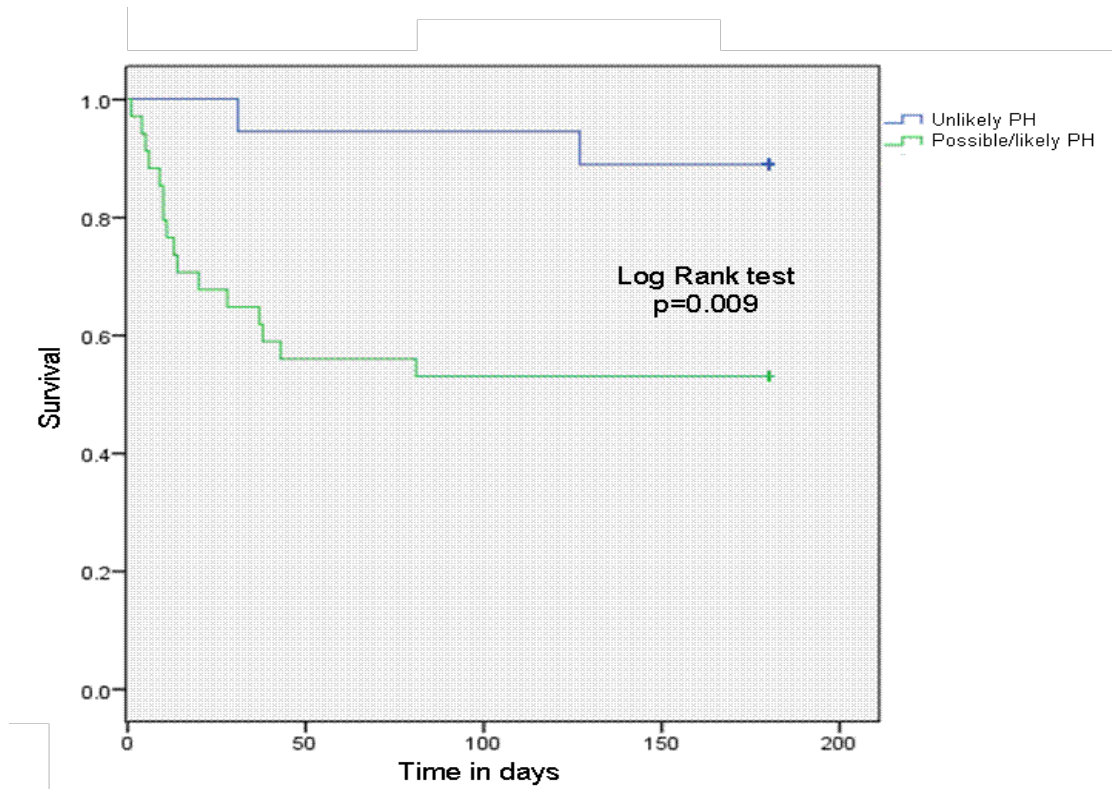
Παράμετρος	median	Min	max
Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)	86	70	100
CVP (mmHg)	12	3	22
RV συστολική πίεση (mmHg)	41	20	80
RV διαστολική πίεση (mmHg)	11	2	18
RV μέση πίεση (mmHg)	23	11	38
PA συστολική πίεση (mmHg)	44	23	80
PA διαστολική πίεση (mmHg)	24	13	39
PA μέση πίεση (mmHg)	32	19	53
PAOP (mmHg)	17	8	27
CO (lt/min)	5	3	7.3
SVR (dyn·s/cm <sup>5</sup> )	966	199	1400
PVR (woods)	2	1	5
DPD (mmHg)	6.8	1	17
CVP: Central venous pressure, PAOP: Pulmonary Artery Occlusion Pressure, CO: cardiac output, SVR: Systemic vascular resistance, DPD: Diastolic Pressure Difference, PVR: Pulmonary vascular resistance			

## Θνητότητα

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών μετά την αξιολόγηση, οι 18/52 ασθενείς της ομάδας Β πέθαναν. Μεταξύ των 18 θανάτων, οι 10 σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της αρχικής νοσηλείας (ενδονοσοκομειακή θνητότητα 19,2%) και 8 κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών (θνητότητα στους 6 μήνες 34,6%). Μεταξύ των ασθενών της ομάδας Β, η παρουσία possible/likely PH με βάση τα κριτήρια της ESC συσχετίσθηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση της θνητότητας

σε σύγκριση με εκείνους με unlikely PH (log Rank test chi square 6.7,  $p=0.009$ ).

Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan Meier παρουσιάζονται στην **Εικόνα 8**.



**Εικόνα 8.** Καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση των ασθενών της ομάδας Β σχετικά με την πιθανότητα PH σύμφωνα με τα κριτήρια ESC.

## 9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας:

- Επτά από τους 10 ασθενείς με ΧΑΠ παρουσίασαν υπερηχοκαρδιογραφικά στοιχεία διαστολικής δυσλειτουργίας της LV.
- Ένας στους δύο ασθενείς πληρούσαν τα υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια της ESC για possible/likely PH.
- Οκτώ από τα 10 άτομα με possible/likely PH παρουσίασαν ενδείξεις διαστολικής δυσλειτουργίας LV.
- Η επίπτωση possible/likely PH καθώς και η διάταση της RV ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ σε σύγκριση με τους ασθενείς σε σταθερή κατάσταση.
- Στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ και υπερηχοκαρδιογραφική possible/likely PH, αυτή επιβεβαιώθηκε και από τις μετρήσεις του RHC.
- Στο 80% των ασθενών με επιβεβαιωμένη PH από RHC, αυτή οφειλόταν σε αριστερή καρδιακή νόσο, είτε ως μετα-τριχοειδική PH ή συνδυασμένη προ και μετά τριχοειδική PH.
- Τέλος, σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, η παρουσία possible/likely PH σύμφωνα με τα υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια, συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικό υψηλότερο ποσοστό θνητότητας στους 6 μήνες.

Η συνύπαρξη ΧΑΠ και της καρδιακής ανεπάρκειας, π.χ. HFpEF ή HFrEF, είναι μια μάλλον κοινή, αλλά συχνά μη αναγνωρισμένη πάθηση (79, 82). Οι



ασθενείς με ΧΑΠ έχουν 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με μάρτυρες αναφοράς της ίδιας ηλικίας χωρίς ΧΑΠ (79).

Τα δεδομένα δείχνουν ότι η σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ΧΑΠ.(54) Στη μελέτη μας, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΧΑΠ παρουσίαζε στοιχεία HFpEF, αλλά η επίπτωση της HFpEF σε ασθενείς με προχωρημένα στάδια της ΧΑΠ και σε ασθενείς με παρόξυνση της ΧΑΠ ήταν σημαντικά υψηλότερη. Αυτό το εύρημα της μελέτης μας βρίσκεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα αρκετών μελετών.(147, 148, 150, 373, 374)

Η καρδιακή ανεπάρκεια συχνά συσχετίζεται με ΡΗ.(228) Μεταξύ των ασθενών με HFpEF, η συχνότητα εμφάνισης ΡΗ κυμαίνεται μεταξύ 20-100% και εξαρτάται από τους διαφορετικούς ορισμούς και τις διαγνωστικές μεθόδους.

Σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο της ΧΑΠ και σε ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση η συνύπαρξη της ΡΗ και της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας είναι προφανής. (227) Η ακριβής επικράτηση της ΡΗ στη ΧΑΠ είναι ασαφής (214) και η διάγνωση της είναι δύσκολη. Οι δημοσιευμένες μελέτες διαφέρουν ως προς στον ορισμό της, αλλά και στις κλινικές συνθήκες υπό τις οποίες η ΡΗ έχει διαπιστωθεί (σε ηρεμία, σε άσκηση, και σε παρόξυνση).(282, 375) Η παρουσία και η βαρύτητα της ΡΗ σε ασθενείς με ΧΑΠ σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου (282),(305), και είναι συνήθως ήπια στη ΧΑΠ, ενώ η διαπίστωση σοβαρής ΡΗ > 40 mm Hg, επιβάλλει την περαιτέρω διερεύνηση για την ανεύρεση και άλλων αιτιών ΡΗ.(376)

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί για την ανάπτυξη ΡΗ περιλαμβάνουν τη φλεγμονή (283), την υποξαιμία (249), την υπερκαπνία (262), την πολυκυτταραιμία (297), το shear stress (296) και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.(263, 267) Αν και όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΡΗ σε ασθενείς με ΧΑΠ, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΡΗ στο γενικό πληθυσμό είναι η αριστερή καρδιακή νόσος, ΗFrEF ή ΗFpEF (228), μια επαρκώς τεκμηριωμένη συννοσηρότητα στους ασθενείς με ΧΑΠ (78). Στη μελέτη μας, η πλειοψηφία των ασθενών με possible/likely ΡΗ σύμφωνα με τα υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια επίσης κατέδειξε αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια. Η ΗFpEF ήταν παρούσα σε όλους τους ασθενείς με επιβεβαιωμένη ΡΗ από τον RHC. Αυτά τα δεδομένα τονίζουν την κύρια συμβολή της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας στην ανάπτυξη της ΡΗ στους ασθενείς με ΧΑΠ, και μπορεί να εξηγήσει την παρουσία σοβαρής ΡΗ σε αυτούς τους ασθενείς.

Η διάγνωση της ΡΗ σε ασθενείς με ΧΑΠ δεν είναι εύκολη. Οι Arcasoy και συν.(188) έδειξαν σε ασθενείς με ΧΑΠ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική εξέταση και RHC, ότι η συσχέτιση μεταξύ της συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας υπολογισμένη υπερηχοκαρδιογραφικά και μετρημένη από καρδιακό καθετηριασμό ήταν ικανοποιητική. Ωστόσο, στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι το 52% των υπερηχογραφικών εκτιμήσεων πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας παρουσίαζε σημαντική απόκλιση, με διαφορά πάνω από 10 mm Hg σε σχέση με τη μετρούμενη πίεση του RHC και έτσι το 48% των ασθενών λανθασμένα ταξινομήθηκαν ως έχοντες ΡΗ από το

υπερηχοκαρδιογράφημα. Στη μελέτη μας, η εκτίμηση για την παρουσία PH από το υπερηχογράφημα βασίστηκε όχι μόνο στην εκτίμηση που προέρχεται από την ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας, αλλά και σε συνδυασμένα υπερηχογραφικά κριτήρια, όπως προτείνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC.(372)

Προηγούμενες μελέτες έχουν επίσης τονίσει τη σημασία της υπερηχοκαρδιογραφίας σε ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς οι πρώιμες μεταβολές της δεξιάς καρδιάς που τελικά οδηγούν σε βλάβη της δεξιάς κοιλίας, έχουν ανιχνευθεί ακόμη και σε ασυμπτωματική αυξημένη mPAP.(202) Μεταξύ των ασθενών μας με possible/likely PH που υποβλήθηκαν σε RHC, η παρουσία της PH επιβεβαιώθηκε σε 80% των περιπτώσεων. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα φαίνεται ότι τα συνδυασμένα υπερηχογραφικά κριτήρια είναι περισσότερο ακριβή για την εκτίμηση της παρουσίας και της σοβαρότητας της PH σε ασθενείς με ΧΑΠ από την ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας μόνο, και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στον έλεγχο για PH σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Στη δική μας μελέτη η υπερηχογραφική διάγνωση possible/likely PH συσχετίστηκε με σημαντική θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς, όπως φαίνεται στις καμπύλες Kaplan-Meier. Παρ όλα αυτά θα πρέπει να τονιστεί ότι η μέθοδος εκλογής για την επιβεβαίωση της παρουσίας και τη σοβαρότητα της PH σε αυτούς τους ασθενείς είναι ο RHC.

Ο καθετηριασμός της δεξιάς καρδιάς είναι επίσης η μέθοδος εκλογής για την ανεύρεση της αιτίας της PH σε ασθενείς με ΧΑΠ.(226, 240) Η αριστερή καρδιακή νόσος είναι μια κοινή συννοσηρότητα στη ΧΑΠ.(79) Στη μελέτη μας, σε

όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RHC τεκμηριώθηκε αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια που ήταν και το αίτιο της ΡΗ στην πλειοψηφία αυτών. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι, αν και η καρδιακή ανεπάρκεια και η ΡΗ είναι συχνά παρούσες σε ασθενείς με προχωρημένα στάδια της ΧΑΠ, σε ένα μικρό ποσοστό η ΡΗ ενδέχεται να μη σχετίζεται με ΗΦ και να χρειάζεται περαιτέρω αξιολόγηση της αιτίας. Από την άλλη πλευρά, στους ασθενείς τους οποίους ο RHC επιβεβαιώνει τη καρδιακή ανεπάρκεια ως κύρια αιτία για τη ΡΗ, αυτοί μπορεί να έχουν όφελος από πιο επιθετική θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια. Το μικρό δείγμα ασθενών με συνδυασμένη προ- και μετα-τριχοειδική ΡΗ, δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ανάγκη και την αποτελεσματικότητα της πιο επιθετικής θεραπείας και έτσι η μελέτη μας δεν έχει τη στατιστική δύναμη να προτείνει τέτοια στρατηγική. Θα πρέπει να πραγματοποιηθούν μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες για την επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων και την αξιολόγηση στρατηγικών θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς.

Συμπερασματικά, η χρήση των υπερηχογραφικών κριτηρίων της ESC για την ύπαρξη ΡΗ φαίνεται να είναι επαρκής για τη συστηματική εξέταση των ασθενών με ΧΑΠ. Οι ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και possible/likely ΡΗ με βάση τα υπερηχογραφικά κριτήρια της ESC, αποδεικνύεται ότι έχουν αυξημένη θνησιμότητα σε σύγκριση με τους ασθενείς με unlikely ΡΗ. Η παρουσία της καρδιακής ανεπάρκειας (ιδίως ΗFrEF) είναι εμφανής στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ και ΡΗ, η οποία αποτελεί και την αιτία της ΡΗ στην πλειονότητα αυτών των ασθενών.

Έτσι, οι ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και υπερηχογραφικές ενδείξεις παρουσίας ΡΗ, πρέπει να υποβάλλονται σε RHC, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να αξιολογηθεί η αιτία της ΡΗ. Οι ασθενείς με ΡΗ λόγω αριστερής καρδιακής νόσου μπορεί να επωφεληθούν από πιο επιθετική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ για τους ασθενείς με ΡΗ που δε σχετίζεται με την αριστερή καρδιακή νόσο μπορεί να χρειαστεί περαιτέρω αξιολόγηση.

## 10. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Εισαγωγή

Η αύξηση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας πάνω από 25 mm Hg ορίζεται ως πνευμονική υπέρταση (PH) και είναι μάλλον μια σπάνια κατάσταση. Οι αυξημένες πιέσεις στην πνευμονική κυκλοφορία, στην πλειοψηφία των ασθενών, είναι δευτεροπαθείς και οφείλονται σε πνευμονικές ή καρδιακές παθήσεις όπως τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και την αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>r</sub>EF και HF<sub>p</sub>EF αντίστοιχα). Η αναφερόμενη συχνότητα της PH σε ασθενείς με ΧΑΠ ποικίλλει ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και τον επιλεγμένο ορισμό της PH. Τα μέχρι τώρα δεδομένα υποδεικνύουν ότι σε περίπου 90% των ασθενών με σοβαρή νόσο, η μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mPAP) είναι μεγαλύτερη από 20 mm Hg, με μέγιστο εύρος μεταξύ 20 και 35 mm Hg, ενώ το 3% έως 5% των ασθενών παρουσιάζει mPAP > 35 έως 40 mm Hg. Η σοβαρή PH στη ΧΑΠ μπορεί να είναι δυσανάλογη σε σχέση με το βαθμό απομείωσης της πνευμονικής λειτουργίας. Στην ήπια ΧΑΠ και στους καπνιστές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία, έχουν τεκμηριωθεί λειτουργικές και δομικές αλλαγές της πνευμονικής αγγειακής κοίτης. Η παθογένεση της PH στη ΧΑΠ είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει την υποξία, την πνευμονική αγγειοσύσπαση, την άμεση επίδραση καπνού και τη φλεγμονή που προκαλεί αγγειακή αναδιαμόρφωση και σχετίζεται με τις συννοσηρότητες της ΧΑΠ, δηλαδή διαταραχές ύπνου, θρομβοεμβολική

νόσο και αριστερές καρδιακές παθήσεις. Η αριστερή καρδιακή νόσος είναι μια συνήθης αλλά συχνά υποδιαγνωσμένη συννοσηρότητα της ΧΑΠ που μπορεί να προκαλέσει πνευμονική υπέρταση, ανάλογη με τη βαρύτητα της νόσου.

Ανεξάρτητα από την αιτιολογία της ΡΗ στη ΧΑΠ, η σοβαρή ΡΗ σχετίζεται με αρνητική έκβαση σε αυτούς τους ασθενείς αφού είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης θνητότητας στη ΧΑΠ. Παρόλο που η κλινική διάγνωση της ΡΗ στη ΧΑΠ είναι δύσκολη, η έγκαιρη διάγνωση μπορεί ενδεχομένως να είναι επωφελής σε αυτούς τους ασθενείς.

Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν η διερεύνηση της συχνότητας της πνευμονικής υπέρτασης και της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας σε δυο διακριτές ομάδες ασθενών με ΧΑΠ (σταθερή νόσος είτε σε έξαρση) και η μελέτη της αλληλεπίδρασης της ΡΗ με την αριστερή καρδιακή νόσο καθώς και των επιπτώσεων αυτών στην έκβαση των ασθενών με ΧΑΠ.

### **Υλικό και Μέθοδος**

Όλοι οι διαδοχικοί ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ ή στην Πνευμονολογική Κλινική του Νοσοκομείου μας κατά τη διάρκεια ενός έτους (1 Οκτωβρίου 2010 - 30 Σεπτεμβρίου 2011), με παροξυσμό ΧΑΠ, ήταν επιλέξιμοι για τη μελέτη. Κατά την ίδια χρονική περίοδο μελετήθηκαν επίσης διαδοχικοί ασθενείς με ΧΑΠ σε σταθερή νόσο οι οποίοι προσήλθαν σε τακτικά εξωτερικά ιατρεία και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους να λάβουν μέρος στη μελέτη.

Μέθοδος: Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, ακτινογραφία θώρακα, ΗΚΓ και υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση. Οι ασθενείς με υπερηχοκαρδιογραφικές ενδείξεις αριστερής καρδιακής νόσου (βαλβιδικής ή δομικής), με μη φυσιολογικό ΗΚΓ, καθώς και ασθενείς με φυσιολογικά ευρήματα, αλλά συμπτώματα που υποδήλωναν στεφανιαία νόσο, υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία όταν υπήρχε ένδειξη.

Η διάγνωση της ΧΑΠ βασίστηκε στο ιστορικό του καπνίσματος (τουλάχιστον 20 πακέτα-έτη), στη παρουσία συμπτωμάτων συμβατών με τη ΧΑΠ (δύσπνοια σε κατάσταση ηρεμίας ή κατά τη άσκηση, βήχας με ή χωρίς παραγωγή πτυέλων, προοδευτικός περιορισμός της δραστηριότητας), στο περιορισμό της ροής αέρα (μετά βρογχοδιαστολή  $FEV_1/FVC < 70\%$ ) και στην κλινική εξέταση. Η οξεία έξαρση της ΧΑΠ ορίστηκε ως επιδείνωση της δύσπνοιας και του βήχα, με αύξηση της ποσότητας και διαπύησης των πτυέλων. Ο ορισμός της σοβαρής μορφής οξείας επιδείνωσης της ΧΑΠ, βασίστηκε σε διαταραχές των αερίων αίματος, όπως η αναπνευστική οξέωση και τα αυξημένα επίπεδα διττανθρακικών κατά την εισαγωγή, στην αλλαγή του επιπέδου συνείδησης και στα κλινικά συμπτώματα αναπνευστικής κόπωσης, ρυθμός αναπνοής  $> 25$  αναπνοές/min, εργώδη αναπνοή και αναποτελεσματικό βήχα.

Οι ασθενείς σε σταθερό στάδιο υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση κατά την προγραμματισμένη επίσκεψή τους. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Thoracic Society–European Respiratory Society. Όσον αφορά τους ασθενείς με παροξυσμό ΧΑΠ, χρησιμοποιήθηκε η τελευταία σπιρομέτρηση, σε σταθερή κατάσταση τους



τελευταίους 6 μήνες πριν από την εισαγωγή. Όλοι οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τα αποτελέσματα της σπυρομέτρησης σε ένα από τα τέσσερα στάδια της ΧΑΠ σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες της GOLD.

Υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση: Όλοι οι εξωτερικοί ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση κατά τη διάρκεια της προγραμματισμένης εξέτασης. Στους ασθενείς με παροξυσμό ΧΑΠ η υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση έγινε αμέσως μετά τη σταθεροποίηση της νόσου (1-4 ημέρες μετά την εισαγωγή). Καταγράφηκαν, η συστολική λειτουργία της δεξιάς (RV) και της αριστερής κοιλίας (LV), καθώς και η παρουσία σοβαρής βαλβιοπάθειας (της τριγλώχινας, της μιτροειδούς και της αορτικής βαλβίδας) και αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα από δύο έμπειρους υπερηχοκαρδιογραφιστές ή τρίτος σε ασυμφωνία. Η αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίστηκε ως ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>r</sub>EF) όταν συσχετίστηκε με ένα μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και ως αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>p</sub>EF) όταν συσχετίστηκε με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, με ένα μη φυσιολογικό πρότυπο mitral inflow pattern, π.χ. τύπους κυμάτων E και A, tissue velocities (e'), αυξημένη αναλογία E/e' ή αυξημένο atrial volume index ( πάνω από 34mL/m<sup>2</sup>).

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν υπερηχοκαρδιογραφικά για την παρουσία ΡΗ ή/και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας με βάση τη μέγιστη ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας, το TAPSE, τη διαστολική και συστολική δυσλειτουργία της RV, τον αυξημένο λόγο RVEDA/LVEDA στην κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων, τη διάταση του δεξιού κόλπου και της κάτω κοίλης φλέβας.

Η κατηγοριοποίηση της PH βασίστηκε στα υπερηχογραφικά ευρήματα της ESC. Η PH χαρακτηρίστηκε ως likely όταν η ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας ήταν μεγαλύτερη από 3,4 m/s, possible όταν η ταχύτητα ήταν 2,9-3,4 m/s ή  $\leq 2,8$  m/s, αλλά με επιπρόσθετα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα που υποδήλωναν PH και unlikely όταν η ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας ήταν  $\leq 2,8$  m/s, χωρίς άλλα ευρήματα που να υποδήλωνουν PH.

Οι ασθενείς με likely/possible PH, υποβλήθηκαν σε καθετηριασμό της δεξιάς καρδιάς (RHC), με στόχο την επιβεβαίωση της PH την εκτίμηση της βαρύτητας της αλλά και την διερεύνηση της αιτίας της. Στους ασθενείς με επιβεβαιωμένη PH και PAOP > 15 mm Hg στο RHC, η αιτία της PH θεωρήθηκε ότι είναι η αριστερή καρδιακή νόσος. Σε αυτούς τους ασθενείς υπολογίστηκε η διαστολική πνευμονική διαφορά (DPD) και κατηγοριοποιήθηκαν ως ασθενείς με μεμονωμένη μετα-τριχοειδική PH εάν είχαν DPD < 7 mm Hg, ή ως ασθενείς με προ-/μετατριχοειδική PH εάν είχαν DPD  $\geq 7$  mm Hg. Σε όλους τους ασθενείς προγραμματίστηκε επανέλεγχος στους επόμενους 6 μήνες.

## **Αποτελέσματα**

Κατά την περίοδο της μελέτης εξετάστηκαν 140 ασθενείς και τελικά συμμετείχαν 91 άτομα. Τριάντα εννέα (42,9%) ήταν σε σταθερή κατάσταση (ομάδα A) και 52 (57,1%) ήταν ασθενείς με παροξυσμό ΧΑΠ (ομάδα B). Οι ασθενείς στην ομάδα A ήταν νεότεροι, σε καλύτερη κλινική κατάσταση και με λιγότερο προχωρημένη ΧΑΠ. Η απόφραξη των αεραγωγών ήταν πιο εμφανής

στην ομάδα B. Δεν υπήρχε διαφορά στην επίπτωση της στεφανιαίας νόσου, του διαβήτη ή της υπερλιπιδαιμίας μεταξύ των δύο ομάδων. Η αρτηριακή υπέρταση ήταν πιο συνηθισμένη στην ομάδα B.

Οι ασθενείς με παροξυσμό ΧΑΠ έτειναν να έχουν υψηλότερη υπερηχοκαρδιογραφικά υπολογισμένη συστολική PAP, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συστολική λειτουργία της LV μεταξύ των δύο ομάδων, ωστόσο υπήρξε διαφορά στη διαστολική δυσλειτουργία της LV (53,8% έναντι 82,7% για την ομάδα A και την ομάδα B αντίστοιχα,  $p = 0,003$ ). Η συχνότητα εμφάνισης υπερτροφίας LV ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Δεν υπήρχε διαφορά στη μέση επιφάνεια του αριστερού κόλπου μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάταση της RV ήταν σημαντικά πιο συχνή στην ομάδα B (42,3% έναντι 18%,  $p = 0,012$ ). Η επιμήκης (longitudinal) συστολική λειτουργία της RV όπως εκφράζεται από το TAPSE, διατηρήθηκε και στις δύο ομάδες. Μεταξύ των 91 ασθενών, οι 45(49,5%) πληρούσαν τα υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια της ESC για possible/likely PH. Η επίπτωση της possible/likely PH ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς της ομάδας B σε σύγκριση με την ομάδα A (11/39 ασθενείς-28,2% έναντι 34/52 ασθενών-65,4%,  $p = 0,0001$  στην ομάδα A και B αντίστοιχα). Αναφορικά με το συνολικό πληθυσμό της μελέτης, οι ασθενείς με possible/likely PH ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν διαστολική δυσλειτουργία LV σε σύγκριση με τους ασθενείς με unlikely PH (80,0% έναντι 60,1% για τους ασθενείς με possible/likely και unlikely PH αντίστοιχα,  $p = 0,046$ ).

Από τους 34 ασθενείς της ομάδας B με possible/likely PH η συναίνεση για RHC ελήφθη στους 19/34 και η παρουσία της PH επιβεβαιώθηκε στους 15 από τους 19. Στους 4/15 ασθενείς η PH ήταν ανεξάρτητη της λειτουργικότητας της αριστερής καρδιάς αφού είχαν PAOP  $\leq$  15 mm Hg, ενώ αντίθετα η πλειονότητα των ασθενών (11 από τους 15, 73,3%) είχαν PH οφειλόμενη σε αριστερή καρδιακή νόσο επειδή η PAOP ήταν  $>$  15mm Hg. Η διαστολική δυσλειτουργία ήταν παρούσα και στους 11 ασθενείς ενώ σε 5 από αυτούς συνυπήρχε και συστολική δυσλειτουργία. Με βάση την DPD μεταξύ των 11 ασθενών, οι 6 είχαν μετατριχοειδική PH (DPD  $<$  7mm Hg) και 5 συνδυασμένη προ- και μετατριχοειδική PH (DPD  $\geq$  7 mm Hg). Κατά το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης που ανήλθε στους 6 μήνες απεβίωσαν συνολικά 18/52 ασθενείς της ομάδας B (θνητότητα 34,6%), οι 10/18 κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (ενδονοσοκομειακή θνητότητα, 19,2%) και οι 8/18 εντός του εξαμήνου. Μεταξύ των ασθενών της ομάδας B, η παρουσία possible/likely PH βάσει των υπερηχοκαρδιογραφικών κριτηρίων της ESC συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση της θνητότητας σε σύγκριση με εκείνους με unlikely PH (log Rank test chi square 6.7,  $p=0.009$ ).

### **Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, η χρήση των υπερηχογραφικών κριτηρίων της ESC για την ύπαρξη PH φαίνεται να είναι επαρκής για τη συστηματική εξέταση των ασθενών με ΧΑΠ. Οι ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και possible/likely PH με βάση

τα υπερηχογραφικά κριτήρια της ESC, αποδεικνύεται ότι έχουν αυξημένη θνητότητα σε σύγκριση με τους ασθενείς με unlikely PH. Η παρουσία της καρδιακής ανεπάρκειας (ιδίως HFpEF) είναι εμφανής στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ και PH, η οποία αποτελεί και την αιτία της PH στην πλειονότητα αυτών των ασθενών. Έτσι, οι ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και υπερηχογραφικές ενδείξεις παρουσίας PH, πρέπει να υποβάλλονται σε RHC, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να αξιολογηθεί η αιτία της PH. Οι ασθενείς με PH λόγω αριστερής καρδιακής νόσου μπορεί να επωφεληθούν από πιο επιθετική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ για τους ασθενείς με PH που δεν σχετίζεται με την αριστερή καρδιακή νόσο μπορεί να χρειαστεί περαιτέρω αξιολόγηση.

## ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) is defined as the elevation of mean pulmonary artery pressure above 25 mm Hg. Pulmonary arterial hypertension is a rather uncommon condition, while in the vast majority of patients with PH, elevated pressures in the pulmonary circulation are secondary to lung or heart disease, mainly chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and left failure with reduced or preserved ejection fraction (HFrEF and HFpEF respectively).

The reported prevalence of PH in COPD patients varies depending on the severity of the disease and the selected definition of PH. Accumulating data suggest that in approximately 90% of patients with severe disease mean pulmonary artery pressure (mPAP) was more than 20 mm Hg, with most ranging between 20 and 35 mm Hg, while 3% to 5% of patients demonstrated mPAP > 35 to 40 mm Hg. Severe PH in COPD may be disproportionate to the degree of impairment of lung function. At the other end of the spectrum, in mild COPD and smokers with normal lung function, functional and structural changes of the pulmonary vascular bed have been documented. The pathogenesis of PH in COPD is multifactorial but not fully unfolded: it involves hypoxia, airway obstruction, a direct tobacco effect, and inflammation inducing vascular remodelling, and is associated with comorbidities, i.e. sleep disorders, thromboembolism and left heart disease.

Left heart disease is a well-known but often underdiagnosed co-morbidity of COPD. Pulmonary hypertension is a common complication of left heart disease and often related to disease severity, especially to HFpEF.

Regardless of the aetiology of PH in COPD, severe PH is associated with an impaired outcome in such patients, and pulmonary artery pressure is the single most important predictor of mortality in COPD. Although the clinical diagnosis of PH in COPD is notoriously difficult and early diagnosis may potentially be beneficial in such patients, there are no clear guidelines for early or routine screening programmes in COPD.

This prospective study aimed to look at the incidence and impact of PH as detected by echocardiography in COPD patients either stable or on exacerbation, and the interaction, if any, between PH and left heart disease in COPD.

## **Methods**

All consecutive patients admitted either to the ICU or the Respiratory medicine ward of our hospital during one year-period (October 1, 2010-September 30, 2011) diagnosed with COPD exacerbation were eligible for the study. During the same time period we also enrolled consecutive stable COPD outpatients who gave their consent to take part in the study.

Clinical evaluation: All patients underwent clinical examination, chest x-ray and electrocardiogram, and echocardiography examination was performed. Patients with echocardiographic evidence of left heart disease (valvular or

structural), with abnormal ECG, as well as patients with normal findings but symptoms suggestive of coronary artery disease underwent a coronary angiography when indicated.

The diagnosis of COPD was based on smoking history for at least 20 pack-years, the presence of symptoms compatible with COPD (dyspnea at rest or on exertion, coughing with or without sputum production, progressive limitation of activity), airflow limitation (post-bronchodilator FEV1/FVC < 70 %), and a physical examination compatible with COPD. Acute exacerbation of COPD was defined as an increase in dyspnoea, coughing, and a change in sputum abundance and purulence. The definition of severe form of acute exacerbation of COPD was based on clinical and blood gas alterations, such as respiratory acidosis and an elevated bicarbonate level upon admission, change in the level of consciousness, and clinical signs of respiratory fatigue (respiratory rate > 25 breaths/min), paradoxical breathing and ineffective cough.

Patients in a stable stage underwent spirometry during their scheduled visit. Spirometric assessments were conducted in accordance with the American Thoracic Society–European Respiratory Society guidelines.

Regarding patients with COPD exacerbation, the last spirometry, if performed in stable condition within the last 6 months before admission, was used. All patients were categorized regarding the stage of the severity of COPD based on the results of the spirometry according to international guidelines to the four COPD-GOLD stages.



Echocardiographic examination: All out-hospital patients with stable COPD underwent echocardiography evaluation during routine examination. All patients with exacerbation of COPD underwent echocardiographical examination just after stabilisation (within the first 1-4 days after admission).

Echo data was digitally recorded and the systolic function of the right (RV) and left ventricle (LV) function, as well as the presence of severe valvulopathy of the tricuspid, mitral and aortic valve, were assessed independently by two experienced echocardiographers and in case of disagreement an evaluation of the images was performed by a third echocardiographer.

The presence of left heart failure was based upon echocardiographic criteria and defined as left heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) when evidence of heart failure was associated with a reduced ejection fraction of the left ventricle, and as left heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) when evidence of heart failure was associated with preserved ejection fraction with an abnormal pattern of mitral inflow pattern, i.e. E and A wave types, tissue velocities ( $e'$ ), increased  $E/e'$  ratio or increased atrial volume index (above  $34\text{mL/m}^2$ ).

Patients were evaluated by echocardiography for the presence of PH and/or right heart failure based on the maximum velocity of tricuspid regurgitation, TAPSE, dilatation and systolic dysfunction of RV, an increased RV end diastolic area to LV end diastolic area ratio (RVEDA/LVEDA ratio) in apical 4 chamber view and a dilatation of the right atrium and inferior vena cava.

The likelihood of the presence of PH was based on echocardiographic findings according to ESC guidelines. The presence of PH was characterized as likely when velocity of tricuspid regurgitation exceeded 3.4m/s, possible if velocity was 2.9-3.4m/s or  $\leq 2.8$ m/s but with additional echocardiographic findings suggestive of PH, and unlikely if tricuspid regurgitation velocity was  $\leq 2.8$ m/s with no other findings suggestive of PH.

Patients with likely/possible PH according to echo criteria underwent right heart catheterization (RHC), if a written consent form was obtained, to confirm its presence and to further evaluate its cause and severity. In patients with confirmed PH and increased pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) above 15mmHg in RHC, left heart disease is considered to be the cause of the PH. In these patients the diastolic pulmonary difference (DPD) was calculated. Patients with  $DPD < 7$ mmHg were categorized as patients with isolated post-capillary PH, while patients with  $DPD \geq 7$ mmHg were categorized as patients with pre-/post-capillary PH.

All patients were followed up for at least 6 months after study enrollment.

## **Results**

During the study period 140 patients were screened and finally 91 were enrolled. Thirty-nine (42.9%) were in a stable condition (group A) and 52 (57.1%) were patients with COPD exacerbation (group B). Patients in group A seem to be younger, in a better clinical condition and with less advanced COPD. Airway

obstruction was more prominent in group B. There was no difference in the incidence of coronary artery disease, diabetes or hyperlipidemia between the two groups. Arterial hypertension was more common in group B.

Patients with COPD exacerbation tended to have higher echocardiographically estimated systolic PAP, although this difference did not reach statistical significance.

There was no significant difference in LV systolic function between the two groups, however there was a difference in LV diastolic dysfunction (53.8% vs 82.7% for group A and group B respectively,  $p=0.003$ ). The incidence of LV hypertrophy was similar in both groups. There was no difference in the average left atrium area between the two groups. RV dilatation was significantly more common in group B (42.3% vs 18%,  $p=0.012$ ). Longitudinal RV systolic function as expressed by TAPSE was preserved in both groups. Among the 91 patients, 45 (49.5%) fulfilled the ESC echo criteria for possible/likely PH. The incidence of likely/possible PH was significantly higher in group B patients compared to group A (11/39 patients–28.2% vs 34/52 patients–65.4%,  $p=0.0001$  in group A and B respectively). Regarding the total study population, patients with possible/likely PH were more likely to demonstrate LV diastolic dysfunction compared to patients with unlikely PH (80.0% vs 60.1% for patients with possible/likely and unlikely PH respectively,  $p=0.046$ ).

Patients with likely/possible PH were asked to undergo RHC to confirm the presence, severity and cause of PH. In 19 out of 34 group B patients with likely/possible PH a written consent was obtained and RHC was performed. In 15

out of these 19 patients the presence of PH was confirmed. While only in 4 out of these 15 patients the PAOP was  $\leq 15$  mm Hg indicating that PH was undependable of the left heart functionality, in the majority (11 out of 15, 73.3%) PAOP was  $> 15$  mm Hg indicating PH is due to left heart disease (diastolic dysfunction was present in all 11 patients; in 5 of them systolic dysfunction was also present). Based on the DPD between the 11 patients, 6 demonstrated post-capillary PH (DPD  $< 7$  mm Hg) and 5 demonstrated combined pre- and post-capillary PH (DPD  $\geq 7$  mm Hg).

Mortality: During the first 6 months after evaluation, 18 patients of group B died. Between the 18 deaths, 10 occurred during the initial hospitalization (in-hospital mortality, 19.2%) and 8 during the first 6 months (6-month mortality was 34.6%). Between the group B patients, the presence of possible/likely PH based on ESC criteria was associated with a statistically significant increase in mortality compared to those with unlikely PH (log Rank test chi square 6.7,  $p=0.009$ ).

## **Conclusion**

In conclusion, the use of ESC echo criteria for the presence of PH seems to be adequate for screening COPD patients. Patients with AECOPD and possible/likely PH based on ESC echo criteria demonstrate worse mortality compared to patients with unlikely PH. The presence of heart failure (especially HFpEF) is evident in the vast majority of AECOPD patients with PH and is the cause of PH in the majority but not in all of these patients. Thus, patients with

AECOPD and echo evidence for the presence of PH should undergo RHC to confirm the diagnosis and evaluate the cause of PH. Patients with PH due to left heart disease may benefit from more aggressive HF therapy, while patients with PH not related to left heart disease may need further evaluation.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England journal of medicine*. 2015;373(2):111-22.
2. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-65.
3. Montes de Oca M, Perez-Padilla R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-2017: The alat perspective. *Archivos de bronconeumologia*. 2017.
4. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Global initiative for chronic obstructive lung disease*; 2019.
5. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *The New England journal of medicine*. 2016;374(19):1811-21.
6. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *The European respiratory journal*. 2008;32(4):1068-81.
7. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, et al. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1(7):543-50.
8. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*. 2003;124(2):474-81.
9. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *The New England journal of medicine*. 2011;365(13):1184-92.
10. Drummond MB, Hansel NN, Connett JE, et al. Spirometric predictors of lung function decline and mortality in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(12):1301-6.
11. Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2004;27(1):35-43.
12. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *The New England journal of medicine*. 2015;373(13):1241-9.
13. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;138(1):16-27.
14. Thomsen M, Dahl M, Lange P, et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):982-8.

15. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(26):2645-53.
16. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, et al. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(6):622-9.
17. Aalstad LT, Hardie JA, Espehaug B, et al. Lung hyperinflation and functional exercise capacity in patients with COPD - a three-year longitudinal study. *BMC pulmonary medicine*. 2018;18(1):187.
18. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1384-94.
19. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, et al. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *Journal of applied physiology*. 2009;106(6):1902-8.
20. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256-76.
21. Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respiratory medicine*. 2015;109(12):1553-61.
22. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2006;28(3):523-32.
23. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370(9589):741-50.
24. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*. 2015;5(2):020415.
25. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(5):1530-5.
26. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147(4):999-1007.
27. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(6):443-50.

28. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.
29. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2010;363(12):1128-38.
30. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(8):737-41.
31. Feenstra TL, van Genugten ML, Hoogerveen RT, et al. The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):590-6.
32. Ghobadi H, Ahari SS, Kameli A, et al. The Relationship between COPD Assessment Test (CAT) Scores and Severity of Airflow Obstruction in Stable COPD Patients. *Tanaffos*. 2012;11(2):22-6.
33. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6.
34. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128(4):2099-107.
35. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *American journal of epidemiology*. 2012;176(7):573-85.
36. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *The European respiratory journal*. 2008;32(4):962-9.
37. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):975-81.
38. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124(2):459-67.
39. Holguin F, Folch E, Redd SC, et al. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*. 2005;128(4):2005-11.
40. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-504.
41. WHO. Top 10 global causes of deaths, 2016 2016 [Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>].



42. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *The American review of respiratory disease*. 1979;119(6):895-902.
43. Soriano JB, Maier WC, Egger P, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax*. 2000;55(9):789-94.
44. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(4 Pt 1):959-67.
45. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011;140(2):331-42.
46. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(10):1005-12.
47. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005;128(6):3810-6.
48. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):1015-21.
49. Ahmadi-Abhari S, Kaptoge S, Luben RN, et al. Longitudinal association of C-reactive protein and lung function over 13 years: The EPIC-Norfolk study. *American journal of epidemiology*. 2014;179(1):48-56.
50. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest*. 2008;133(6):1336-43.
51. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, et al. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007;131(5):1557-66.
52. Agusti A, Thomas A. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(6):478-81.
53. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007;370(9589):797-9.
54. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *The New England journal of medicine*. 2010;362(3):217-27.
55. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155-61.
56. Barnes PJ. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33(1165):85.

57. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *The European respiratory journal*. 2008;31(1):204-12.
58. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest*. 2007;131(1):29-36.
59. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728-35.
60. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93(3):450-6.
61. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *Bmj*. 1998;316(7137):1043-7.
62. Yudi MB, Farouque O, Andrianopoulos N, et al. The prognostic significance of smoking cessation after acute coronary syndromes: an observational, multicentre study from the Melbourne interventional group registry. *BMJ open*. 2017;7(10):e016874.
63. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(3):671-719.
64. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *Jama*. 1994;272(19):1497-505.
65. McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007;62(5):411-5.
66. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):35-40.
67. Karoli NA, Rebrov AP. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(3):22-6.
68. Entwistle MD, Sommerville D, Tandon AP, et al. Effect of hypoxaemia on the resting electrocardiogram (ECG) in patients with cardiac ischaemia. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1994;23(4):460-4.
69. Gill NP, Wright B, Reilly CS. Relationship between hypoxaemic and cardiac ischaemic events in the perioperative period. *British journal of anaesthesia*. 1992;68(5):471-3.

70. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010;65(11):956-62.
71. Brekke PH, Omland T, Smith P, et al. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respiratory medicine*. 2008;102(9):1243-7.
72. Reed RM, Eberlein M, Girgis RE, et al. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease. *The American journal of medicine*. 2012;125(12):1228 e13- e22.
73. Patel AR, Donaldson GC, Mackay AJ, et al. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest*. 2012;141(4):851-7.
74. Chen Y, Li Q, Johansen H. Age and sex variations in hospital readmissions for COPD associated with overall and cardiac comorbidity. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2009;13(3):394-9.
75. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091-7.
76. McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007;62(5):411-5.
77. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):8-11.
78. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, et al. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *Copd*. 2010;7(1):5-10.
79. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Annals of epidemiology*. 2006;16(1):63-70.
80. Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P. Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treatment, course and mortality. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2010;16(2):106-11.
81. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *European journal of heart failure*. 2009;11(2):130-9.
82. Matamis D, Tsagourias M, Papatheanasiou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *Journal of critical care*. 2014;29(2):315 e7-14.
83. Kaszuba E, Odeberg H, Rastam L, et al. Heart failure and levels of other comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Swedish population: a register-based study. *BMC research notes*. 2016;9:215.

84. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *European journal of heart failure*. 2010;12(7):685-91.
85. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart failure*. 2017;5(8):543-51.
86. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *The New England journal of medicine*. 1990;322(22):1561-6.
87. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(5):1454-9.
88. Nakashima Y, Nii T, Ikeda M, et al. Role of left ventricular regional nonuniformity in hypertensive diastolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(3):790-5.
89. Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, et al. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(1):43-51.
90. Anderson WJ, Lipworth BJ, Rekhraj S, et al. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: the elephant in the room? *Chest*. 2013;143(1):91-7.
91. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 2007;29(6):1224-38.
92. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med*. 2001;134(7):600-20.
93. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest*. 1995;108(2 Suppl):43S-52S.
94. Watz H, Tetzlaff K, Magnussen H, et al. Spirometric changes during exacerbations of COPD: a post hoc analysis of the WISDOM trial. *Respiratory research*. 2018;19(1):251.
95. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *Respiratory care*. 2002;47(10):1184-99.
96. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(7):554-64.
97. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations . 2: aetiology. *Thorax*. 2006;61(3):250-8.
98. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1618-23.

99. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(4 Pt 1):1316-20.
100. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *The American review of respiratory disease.* 1990;142(5):1004-8.
101. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(4):356-61.
102. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007;370(9589):786-96.
103. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine.* 2010;363(12):1128-38.
104. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration; international review of thoracic diseases.* 2000;67(5):495-501.
105. Niewoehner DE, Likhnygina Y, Rice K, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest.* 2007;131(1):20-8.
106. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest.* 2009;135(4):975-82.
107. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(9):965-74.
108. Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, et al. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of clinical investigation.* 1977;59(2):203-16.
109. Keller CA, Ohar J, Ruppel G, et al. Right ventricular function in patients with severe COPD evaluated for lung transplantation. Lung Transplant Group. *Chest.* 1995;107(6):1510-6.
110. Kessler R, Faller M, Fournier G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):158-64.
111. McGhan R, Radcliff T, Fish R, et al. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest.* 2007;132(6):1748-55.
112. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine.* 2012;367(10):913-21.

113. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
114. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57(10):847-52.
115. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J.* 2008;29(1):96-103.
116. Soyseth V, Bhatnagar R, Holmedahl NH, et al. Acute exacerbation of COPD is associated with fourfold elevation of cardiac troponin T. *Heart.* 2013;99(2):122-6.
117. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *European journal of heart failure.* 2006;8(7):706-11.
118. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Nciri N, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(9):990-6.
119. Nantsupawat T, Limsuwat C, Nugent K. Factors affecting chronic obstructive pulmonary disease early rehospitalization. *Chron Respir Dis.* 2012;9(2):93-8.
120. Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas.* 2004;16(3):212-5.
121. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2011;66(9):764-8.
122. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2007;131(4):1058-67.
123. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax.* 2007;62(2):121-5.
124. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
125. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health technology assessment.* 2009;13(32):1-207, iii.

126. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *European journal of heart failure*. 2011;13(5):518-27.
127. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977-82.
128. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th ed. Boston: Little, Brown & Co; 1994.
129. 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(20):2539-50.
130. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2012;14(8):803-69.
131. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670-9.
132. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
133. Nielsen OW, McDonagh T, Cowburn P, et al. Patient differences related to management in general practice and the hospital: a cross-sectional study of heart failure in the community. *Eur Heart J*. 2004;25(19):1718-25.
134. McMurray JJ, Kjekshus J, Gullestad L, et al. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis. *Circulation*. 2009;120(22):2188-96.
135. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1214-20.
136. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, et al. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *European journal of heart failure*. 2014;16(7):772-7.

137. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure*. 2013;15(7):808-17.
138. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404-13.
139. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803-69.
140. Hawkins NM, Jhund PS, McMurray JJ, et al. Heart failure and socioeconomic status: accumulating evidence of inequality. *European journal of heart failure*. 2012;14(2):138-46.
141. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *The New England journal of medicine*. 2006;355(3):260-9.
142. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263-71.
143. Hannink JD, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, et al. Heart failure and COPD: partners in crime? *Respirology*. 2010;15(6):895-901.
144. Watz H, Waschki B, Boehme C, et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(7):743-51.
145. Jorgensen K, Houltz E, Westfelt U, et al. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. *Chest*. 2003;124(5):1863-70.
146. Criner GJ, Scharf SM, Falk JA, et al. Effect of lung volume reduction surgery on resting pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):253-60.
147. Kubota Y, Asai K, Murai K, et al. COPD advances in left ventricular diastolic dysfunction. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:649-55.
148. Faludi R, Hajdu M, Vertes V, et al. Diastolic Dysfunction Is a Contributing Factor to Exercise Intolerance in COPD. *Copd*. 2016;13(3):345-51.
149. Schoos MM, Dalsgaard M, Kjaergaard J, et al. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC cardiovascular disorders*. 2013;13:84.



150. Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, et al. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PloS one*. 2013;8(6):e68034.
151. Funk GC, Lang I, Schenk P, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest*. 2008;133(6):1354-9.
152. Griffo R, Spanevello A, Temporelli PL, et al. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(6):567-76.
153. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2003;10(3):198-204.
154. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J*. 2005;26(18):1887-94.
155. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *The European respiratory journal*. 2012;39(1):51-8.
156. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850-70.
157. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease. *Int J Cardiol*. 2010;145(2):172-6.
158. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514-9.
159. Watz H, Waschki B, Kirsten A, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest*. 2009;136(4):1039-46.
160. Poulain M, Doucet M, Major GC, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006;174(9):1293-9.
161. Hoffmann B, Moebus S, Dragano N, et al. Chronic residential exposure to particulate matter air pollution and systemic inflammatory markers. *Environ Health Perspect*. 2009;117(8):1302-8.
162. Boschetto P, Beghe B, Fabbri LM, et al. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: implication for clinical practice. *Respirology*. 2012;17(3):422-31.

163. Trinkmann F, Saur J, Borggreffe M, et al. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med*. 2019;8(1).
164. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity--a common inflammatory phenotype? *Respiratory research*. 2006;7:70.
165. Ceconi C, Boraso A, Mele D, et al. TNFalpha in patients with congestive heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2004;99(1):12-7.
166. Todd JL, Goldstein DB, Ge D, et al. The state of genome-wide association studies in pulmonary disease: a new perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):873-80.
167. Zeller T, Blankenberg S, Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease--an update 2011. *Clin Chem*. 2012;58(1):92-103.
168. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet*. 2010;42(3):200-2.
169. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(12):2554-60.
170. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Jama*. 1998;279(2):119-24.
171. Holmen TL, Barrett-Connor E, Clausen J, et al. Gender differences in the impact of adolescent smoking on lung function and respiratory symptoms. the Nord-Trondelag Health Study, Norway, 1995-1997. *Respiratory medicine*. 2002;96(10):796-804.
172. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(4):1158-68.
173. Steele P, Ellis JH, Van Dyke D, et al. Left ventricular ejection fraction in severe chronic obstructive airways disease. *The American journal of medicine*. 1975;59(1):21-8.
174. Matsuoka S, Washko GR, Yamashiro T, et al. Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(3):218-25.
175. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 2003;21(5):892-905.
176. Jorgensen K, Muller MF, Nel J, et al. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest*. 2007;131(4):1050-7.
177. Martin GS, Ely EW, Carroll FE, et al. Findings on the portable chest radiograph correlate with fluid balance in critically ill patients. *Chest*. 2002;122(6):2087-95.

178. Chakko S, Woska D, Martinez H, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *The American journal of medicine*. 1991;90(3):353-9.
179. Hublitz UF, Shapiro JH. Atypical pulmonary patterns of congestive failure in chronic lung disease. The influence of pre-existing disease on the appearance and distribution of pulmonary edema. *Radiology*. 1969;93(5):995-1006.
180. Milne EN. Correlation of physiologic findings with chest roentgenology. *Radiol Clin North Am*. 1973;11(1):17-47.
181. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest*. 2004;125(2):669-82.
182. Rao BS, Cohn KE, Eldridge FL, et al. Left ventricular failure secondary to chronic pulmonary disease. *The American journal of medicine*. 1968;45(2):229-41.
183. Wiener-Kronish JP, Goldstein R, Matthay RA, et al. Lack of association of pleural effusion with chronic pulmonary arterial and right atrial hypertension. *Chest*. 1987;92(6):967-70.
184. Gao ZC, Xue PL, Zhang Y, et al. Potential role of human visceral pleura in pleural fluid turnover. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119(3):250-4.
185. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, et al. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med*. 1993;86(1):17-23.
186. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *Bmj*. 2005;331(7529):1379.
187. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest*. 1998;113(3):576-83.
188. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):735-40.
189. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J*. 2004;25(21):1940-65.
190. Marcu CB, Beek AM, Van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging for the assessment of right heart involvement in cardiac and pulmonary disease. *Heart Lung Circ*. 2006;15(6):362-70.
191. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(10):1977-85.
192. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American

College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(7):1475-97.

193. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(3):833-52.
194. Niederman MS, Matthay RA. Cardiovascular function in secondary pulmonary hypertension. *Heart & lung : the journal of critical care*. 1986;15(4):341-51.
195. Ferlinz J. Right ventricular function in adult cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 1982;25(3):225-67.
196. Gorcsan J, 3rd, Murali S, Counihan PJ, et al. Right ventricular performance and contractile reserve in patients with severe heart failure. Assessment by pressure-area relations and association with outcome. *Circulation*. 1996;94(12):3190-7.
197. Schulman DS, Matthay RA. The right ventricle in pulmonary disease. *Cardiology clinics*. 1992;10(1):111-35.
198. Oswald-Mammosser M, Apprill M, Bachez P, et al. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 1991;58(5-6):304-10.
199. Wang Z, Chesler NC. Pulmonary vascular wall stiffness: An important contributor to the increased right ventricular afterload with pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation*. 2011;1(2):212-23.
200. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 1999;99(12):1600-5.
201. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *The New England journal of medicine*. 1972;286(17):912-8.
202. Hilde JM, Skjorten I, Grotta OJ, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(12):1103-11.
203. Harrison RW, Adams WE, Long ET, et al. The clinical significance of cor pulmonale in the reduction of cardiopulmonary reserve following extensive pulmonary resection. *The Journal of thoracic surgery*. 1958;36(3):352-68.
204. Weitzenblum E, Chaouat A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep medicine reviews*. 2004;8(4):281-94.

205. Huez S, Faoro V, Guenard H, et al. Echocardiographic and tissue Doppler imaging of cardiac adaptation to high altitude in native highlanders versus acclimatized lowlanders. *The American journal of cardiology*. 2009;103(11):1605-9.
206. Rawat DK, Alzoubi A, Gupte R, et al. Increased reactive oxygen species, metabolic maladaptation, and autophagy contribute to pulmonary arterial hypertension-induced ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Hypertension*. 2014;64(6):1266-74.
207. Cicala S, Galderisi M, Caso P, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2002;3(2):135-42.
208. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, et al. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(3):611-6.
209. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Berton DC, et al. Advances in the Evaluation of Respiratory Pathophysiology during Exercise in Chronic Lung Diseases. *Frontiers in physiology*. 2017;8:82.
210. Kawut SM, Poor HD, Parikh MA, et al. Cor pulmonale parvus in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: the MESA COPD study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(19):2000-9.
211. Fenster BE, Holm KE, Weinberger HD, et al. Right ventricular diastolic function and exercise capacity in COPD. *Respiratory medicine*. 2015;109(10):1287-92.
212. Campbell EJ, Short DS. The cause of oedema in "cor pulmonale". *Lancet*. 1960;1(7135):1184-6.
213. Baudouin SV. Oedema and cor pulmonale revisited. *Thorax*. 1997;52(5):401-2.
214. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):20-2.
215. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(1):183-8.
216. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*. 2010;121(2):252-8.
217. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, et al. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(5):1143-53.
218. Mentz RJ, Fiuzat M, Wojdyla DM, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF. *European journal of heart failure*. 2012;14(4):395-403.

219. Boudenstein LC, Rutten FH, Cramer MJ, et al. The impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European journal of heart failure*. 2009;11(12):1182-8.
220. Rusinaru D, Saaidi I, Godard S, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *The American journal of cardiology*. 2008;101(3):353-8.
221. Kwon BJ, Kim DB, Jang SW, et al. Prognosis of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and coexistent chronic obstructive pulmonary disease. *European journal of heart failure*. 2010;12(12):1339-44.
222. Mascarenhas J, Lourenco P, Lopes R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J*. 2008;155(3):521-5.
223. Arnaudis B, Lairez O, Escamilla R, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on symptoms and prognosis in patients with systolic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(9):717-26.
224. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, Jr., et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128(4):2068-75.
225. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Suppl):D42-50.
226. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
227. Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Suppl):D100-8.
228. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(9):913-33.
229. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(17):1573-619.

230. Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest*. 2007;131(1):94-100.

231. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):257-65.

232. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *The European respiratory journal*. 2013;41(1):217-23.

233. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation*. 2010;122(1):33-41.

234. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation*. 2012;125(2):289-97.

235. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*. 2012;126(8):975-90.

236. 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(20):2493-537.

237. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clinics in chest medicine*. 2007;28(1):233-41, x.

238. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-96.

239. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *The European respiratory journal*. 2007;30(5):914-21.

240. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *The European respiratory journal*. 2019;53(1).

241. Hoeper MM, Andreas S, Bastian A, et al. [Pulmonary hypertension due to chronic lung disease. Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Pneumologie*. 2011;65(4):208-18.

242. Weinmann GG, Chiang YP, Sheingold S. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): a study in agency collaboration. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):381-4.

243. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest*. 2012;142(5):1166-74.

244. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):189-94.
245. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2014;23(133):350-5.
246. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *The European respiratory journal*. 2008;32(5):1371-85.
247. Scarrow GD. The pulmonary angiogram in chronic bronchitis and emphysema. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1965;58(9):684-7.
248. Madden JA, Dawson CA, Harder DR. Hypoxia-induced activation in small isolated pulmonary arteries from the cat. *Journal of applied physiology*. 1985;59(1):113-8.
249. Ward JP, McMurtry IF. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new findings for an old problem. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(3):287-96.
250. Weissmann N, Ebert N, Ahrens M, et al. Effects of mitochondrial inhibitors and uncouplers on hypoxic vasoconstriction in rabbit lungs. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2003;29(6):721-32.
251. Mauban JR, Remillard CV, Yuan JX. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: role of ion channels. *Journal of applied physiology*. 2005;98(1):415-20.
252. Klinger JR. Group III Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments. *Cardiology clinics*. 2016;34(3):413-33.
253. Eddahibi S, Hanoun N, Lanfumey L, et al. Attenuated hypoxic pulmonary hypertension in mice lacking the 5-hydroxytryptamine transporter gene. *The Journal of clinical investigation*. 2000;105(11):1555-62.
254. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(12):5510-4.
255. McQuillan LP, Leung GK, Marsden PA, et al. Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *The American journal of physiology*. 1994;267(5 Pt 2):H1921-7.
256. Gelband CH, Gelband H. Ca<sup>2+</sup> release from intracellular stores is an initial step in hypoxic pulmonary vasoconstriction of rat pulmonary artery resistance vessels. *Circulation*. 1997;96(10):3647-54.
257. Murakami M, Kambe T, Shimbara S, et al. Functional coupling between various phospholipase A<sub>2</sub>s and cyclooxygenases in immediate and delayed prostanoid biosynthetic pathways. *The Journal of biological chemistry*. 1999;274(5):3103-15.



258. Murakami M, Kudo I, Inoue K. Molecular nature of phospholipases A2 involved in prostaglandin I2 synthesis in human umbilical vein endothelial cells. Possible participation of cytosolic and extracellular type II phospholipases A2. *The Journal of biological chemistry*. 1993;268(2):839-44.
259. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, et al. The pathobiology of pulmonary hypertension. *Endothelium*. *Clinics in chest medicine*. 2001;22(3):405-18.
260. Yamakami T, Taguchi O, Gabazza EC, et al. Arterial endothelin-1 level in pulmonary emphysema and interstitial lung disease. Relation with pulmonary hypertension during exercise. *The European respiratory journal*. 1997;10(9):2055-60.
261. Kirchengast M, Luz M. Endothelin receptor antagonists: clinical realities and future directions. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2005;45(2):182-91.
262. McFarlane PA, Gardaz JP, Sykes MK. CO2 and mechanical factors reduce blood flow in a collapsed lung lobe. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1984;57(3):739-43.
263. Jyothula S, Safdar Z. Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2009;4:351-63.
264. Vender RL. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Cell biology to pathophysiology*. *Chest*. 1994;106(1):236-43.
265. Tozzi CA, Poiani GJ, Harangozo AM, et al. Pressure-induced connective tissue synthesis in pulmonary artery segments is dependent on intact endothelium. *The Journal of clinical investigation*. 1989;84(3):1005-12.
266. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(2):219-24.
267. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *The American journal of physiology*. 1998;274(6 Pt 1):L908-13.
268. Stamler JS, Loh E, Roddy MA, et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation*. 1994;89(5):2035-40.
269. Stuehr DJ, Santolini J, Wang ZQ, et al. Update on mechanism and catalytic regulation in the NO synthases. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(35):36167-70.
270. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, et al. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2 Pt 1):538-51.
271. Barbera JA, Peinado VI, Santos S, et al. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):709-13.

272. Bunting S, Gryglewski R, Moncada S, et al. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation. *Prostaglandins*. 1976;12(6):897-913.
273. Alhenc-Gelas F, Tsai SJ, Callahan KS, et al. Stimulation of prostaglandin formation by vasoactive mediators in cultured human endothelial cells. *Prostaglandins*. 1982;24(5):723-42.
274. Hill NS, Farber, Harrison W. *Pulmonary Hypertension*. 1 ed: Humana Press; 2008.
275. 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(6):1925-32.
276. Lee JD, Taraseviciene-Stewart L, Keith R, et al. The expression of prostacyclin synthase is decreased in the small pulmonary arteries from patients with emphysema. *Chest*. 2005;128(6 Suppl):575S.
277. LaDouceur DM, Flynn MA, Keiser JA, et al. ETA and ETB receptors coexist on rabbit pulmonary artery vascular smooth muscle mediating contraction. *Biochemical and biophysical research communications*. 1993;196(1):209-15.
278. Wedgwood S, Dettman RW, Black SM. ET-1 stimulates pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation via induction of reactive oxygen species. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2001;281(5):L1058-67.
279. Spiropoulos K, Trakada G, Nikolaou E, et al. Endothelin-1 levels in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Respiratory medicine*. 2003;97(8):983-9.
280. Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56(1):30-5.
281. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 1993;328(24):1732-9.
282. Shujaat A, Minkin R, Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2007;2(3):273-82.
283. Hale KA, Niewoehner DE, Cosio MG. Morphologic changes in the muscular pulmonary arteries: relationship to cigarette smoking, airway disease, and emphysema. *The American review of respiratory disease*. 1980;122(2):273-8.
284. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1605-11.
285. Prosser IW, Stenmark KR, Suthar M, et al. Regional heterogeneity of elastin and collagen gene expression in intralobar arteries in response to hypoxic pulmonary hypertension as demonstrated by in situ hybridization. *The American journal of pathology*. 1989;135(6):1073-88.

286. Mecham RP, Stenmark KR, Parks WC. Connective tissue production by vascular smooth muscle in development and disease. *Chest*. 1991;99(3 Suppl):43S-7S.
287. Botney MD, Liptay MJ, Kaiser LR, et al. Active collagen synthesis by pulmonary arteries in human primary pulmonary hypertension. *The American journal of pathology*. 1993;143(1):121-9.
288. Hale KA, Ewing SL, Gosnell BA, et al. Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic air-flow obstruction. *The American review of respiratory disease*. 1984;130(5):716-21.
289. Voelkel NF, Tuder RM, Bridges J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist treatment reduces pulmonary hypertension generated in rats by monocrotaline. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1994;11(6):664-75.
290. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, et al. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;130(2):326-33.
291. Chaouat A, Savale L, Chouaid C, et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension. *Chest*. 2009;136(3):678-87.
292. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *The New England journal of medicine*. 1994;330(20):1431-8.
293. Fung YC. *Biomechanics*. 2 ed: Springer-Verlag New York; 1997.
294. Nomura S, Tandon NN, Nakamura T, et al. High-shear-stress-induced activation of platelets and microparticles enhances expression of cell adhesion molecules in THP-1 and endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2001;158(2):277-87.
295. Zhu ZG, Li HH, Zhang BR. Expression of endothelin-1 and constitutional nitric oxide synthase messenger RNA in saphenous vein endothelial cells exposed to arterial flow shear stress. *Ann Thorac Surg*. 1997;64(5):1333-8.
296. Rabinovitch M, Konstam MA, Gamble WJ, et al. Changes in pulmonary blood flow affect vascular response to chronic hypoxia in rats. *Circ Res*. 1983;52(4):432-41.
297. Semenza GL. Involvement of oxygen-sensing pathways in physiologic and pathologic erythropoiesis. *Blood*. 2009;114(10):2015-9.
298. McGrath RL, Weil JV. Adverse effects of normovolemic polycythemia and hypoxia on hemodynamics in the dog. *Circ Res*. 1978;43(5):793-8.
299. Hasegawa J, Wagner KF, Karp D, et al. Altered pulmonary vascular reactivity in mice with excessive erythrocytosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):829-35.
300. 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(15):1839-44.
301. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The European respiratory journal*. 2015;46(4):903-75.

302. Tokuda Y, Miyagi S. Physical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med*. 2007;46(23):1885-91.

303. Weitzenblum E, Apprill M, Oswald M, et al. Pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during an episode of peripheral edema. *Chest*. 1994;105(5):1377-82.

304. Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):363-70.

305. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(4):373-80.

306. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *The American review of respiratory disease*. 1984;130(6):993-8.

307. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):314-22.

308. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127(5):1531-6.

309. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respiratory medicine*. 1990;84(5):365-9.

310. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *The European respiratory journal*. 2005;26(4):586-93.

311. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136(1):10-5.

312. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *The European respiratory journal*. 2010;35(1):105-11.

313. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003;59(3):250-3.

314. Wrobel JP, Thompson BR, Williams TJ. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(6):557-64.

315. Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol.* 2011;154 Suppl 1:S54-60.
316. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1981;36(10):752-8.
317. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995;107(5):1193-8.
318. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *The European respiratory journal.* 2013;41(6):1292-301.
319. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):154-60.
320. Coughlin S, Calverley P, Wilding J. Sleep disordered breathing--a new component of syndrome x? *Obes Rev.* 2001;2(4):267-74.
321. Fletcher EC. Chronic lung disease in the sleep apnea syndrome. *Lung.* 1990;168 Suppl:751-61.
322. Alam I, Lewis K, Stephens JW, et al. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev.* 2007;8(2):119-27.
323. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep medicine reviews.* 2003;7(1):35-51.
324. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, et al. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest.* 2002;122(4):1162-7.
325. Chung S, Yoon IY, Shin YK, et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2007;30(8):997-1001.
326. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S, et al. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath.* 2006;10(1):43-50.
327. Breslin E, van der Schans C, Breukink S, et al. Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. *Chest.* 1998;114(4):958-64.
328. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(1):7-14.
329. McSharry DG, Ryan S, Calverley P, et al. Sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2012;17(7):1119-24.
330. Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest.* 1987;91(4):540-6.

331. Agustí A, Hedner J, Marin JM, et al. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2011;20(121):183-94.
332. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):82-6.
333. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clinics in chest medicine*. 1985;6(4):651-61.
334. Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *The European respiratory journal*. 2000;16(1):128-33.
335. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, et al. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet*. 1995;345(8957):1085-7.
336. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine*. 2005;352(12):1206-14.
337. Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103(6):1763-8.
338. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest*. 1994;106(2):466-71.
339. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation*. 2000;101(4):392-7.
340. Lavie P, Herer P, Peled R, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep*. 1995;18(3):149-57.
341. McNicholas WT, Fitzgerald MX. Nocturnal deaths among patients with chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6449):878.
342. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Sleep-related O<sub>2</sub> desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *The European respiratory journal*. 1997;10(8):1730-5.
343. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):325-31.
344. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *The European respiratory journal*. 2010;35(1):132-7.
345. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2002;122(4):1133-8.
346. Fung JW, Li TS, Choy DK, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest*. 2002;121(2):422-9.

347. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(7):1433-9.
348. Altintas N, Aslan E, Helvaci A, et al. Relationship between obstructive sleep apnea severity index and left ventricular function and volume. *Ann Saudi Med*. 2012;32(4):384-90.
349. Varol E, Akcay S, Ozaydin M, et al. Influence of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function: sleep apnea and myocardial performance index. *Heart Vessels*. 2010;25(5):400-4.
350. Guidry UC, Mendes LA, Evans JC, et al. Echocardiographic features of the right heart in sleep-disordered breathing: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):933-8.
351. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Kilic M. Impact of obstructive sleep apnea on right ventricular global function: sleep apnea and myocardial performance index. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2005;72(3):278-84.
352. Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *The American journal of cardiology*. 2007;99(9):1298-302.
353. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132(6):1863-70.
354. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *The American review of respiratory disease*. 1985;131(6):835-9.
355. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest*. 1996;109(2):380-6.
356. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J*. 2006;27(9):1106-13.
357. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):152-8.
358. Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kakouros S, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2001;68(6):566-72.
359. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117(17):2270-8.

360. Ip MS, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):348-53.
361. Lattimore JD, Wilcox I, Adams MR, et al. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to enhanced pulmonary vascular nitric oxide release. *Int J Cardiol.* 2008;126(2):229-33.
362. Buda AJ, Schroeder JS, Guilleminault C. Abnormalities of pulmonary artery wedge pressures in sleep-induced apnea. *Int J Cardiol.* 1981;1(1):67-74.
363. Guilleminault C, Motta J, Mihm F, et al. Obstructive sleep apnea and cardiac index. *Chest.* 1986;89(3):331-4.
364. Weitzenblum E, Loiseau A, Hirth C, et al. Course of pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1979;75(6):656-62.
365. Bady E, Achkar A, Pascal S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax.* 2000;55(11):934-9.
366. Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, et al. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med.* 1997;157(21):2483-7.
367. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(5 Pt 1):1518-26.
368. Fanfulla F, Grassi M, Taurino AE, et al. The relationship of daytime hypoxemia and nocturnal hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2008;31(2):249-55.
369. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal.* 2005;26(2):319-38.
370. Aggeli C, Tsiamis E, Tousoulis D. Left ventricular diastolic dysfunction: An old, known entity in a technologically modern era. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese.* 2016;57(2):99-100.
371. Howard LS, Grapsa J, Dawson D, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society.* 2012;21(125):239-48.
372. 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(20):2493-537.
373. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2009;4:337-49.



374. Stockley RA. Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention. *Current medical research and opinion*. 2009;25(5):1235-45.
375. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81.
376. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Suppl):D109-16.