

Θεραπευτικές Στρατηγικές στην Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση με ή Χωρίς Συγγενείς Καρδιοπάθειες: Τι Νεότερο στις Οδηγίες 2015;

ΣΩΤΗΡΙΑ Κ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ

Τμήμα Παίδων & Συγγενών Καρδιοπαθειών Ενηλίκων
Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα, Ελλάδα

Λέξεις Ευρητηρίου:

Στοχευμένη θεραπεία,
Συγγενή ελλείμματα,
Εκτίμηση κινδύνου

Σωτηρία Κ. Αποστολοπούλου, MD, PhD

Καρδιολόγος

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Τμήμα Παίδων & Συγγενών Καρδιοπαθειών Ενηλίκων
Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα, Ελλάδα
Συγγρού 356, GR 17674, Αθήνα, Ελλάδα
Email: riapos@hol.gr

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) είναι μια σπάνια, προοδευτική νόσος με πολλαπλή παθοφυσιολογία, δύσκολη αντιμετώπιση και πτωχή πρόγνωση. Χαρακτηρίζεται από συστηματική απώλεια λειτουργικών αγγείων αντίστασης στους πνεύμονες οδηγώντας σε αύξηση πνευμονικών πιέσεων και αντιστάσεων που προκαλεί δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας και τελικώς θάνατο. Η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΠΑΥ υπολογίζονται σε 2.4–7.6 περιστατικά/εκατομμύριο/έτος και 15–26 περιστατικά/εκατομμύριο/έτος αντίστοιχα σε μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες με λόγο 2:1 γυναικών:ανδρών.^{1,2} Μελέτη του μεγαλύτερου σύγχρονου μητρώου REVEAL καταδεικνύει ακόμα μέτρια πρόγνωση με επιβίωση σε 1, 3, 5 και 7 έτη από το διαγνωστικό καθετηριασμό στα 85%, 68%, 57% και 49%, αντίστοιχα.³

Σύμφωνα με την τελευταία κλινική ταξινόμηση της πνευμονικής υπέρτασης,⁴ η ΠΑΥ ταξινομείται στην Ομάδα 1 και περιλαμβάνει διάφορες μορφές: ιδιοπαθή, κληρονομική λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο BMPR2 ή άλλα γονίδια, οφειλόμενη σε φάρμακα ή τοξίνες, και σχετιζόμενη με νοσήματα του συνδετικού ιστού, λοίμωξη HIV, πυλαία υπέρταση, συγγενείς καρδιοπάθειες (ΣΚ) και σχιστοσωμίαση. Αγγειοσύσπαση, φλεγμονή, ανωμαλίες απόπτωσης, αποφρακτική αναδιαμόρφωση των πνευμονικών αγγείων και θρόμβωση in situ έχουν ενοχοποιηθεί στην παθοφυσιολογία της ΠΑΥ. Διάφοροι διαβιβαστές παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της ΠΑΥ και οι τρεις σημαντικότερες παθογενετικές οδοί στην ΠΑΥ, της ενδοθηλίνης, του οξειδίου του αζώτου και των προστανοειδών (εικόνα 1) έχουν αποτελέσει αντικείμενο έρευνας που οδήγησε σε ανάπτυξη φαρμακευτικών σκευασμάτων.⁵

Η εισαγωγή των στοχευμένων θεραπειών στην ΠΑΥ άλλαξε εκ βάθρων την κλινική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών βελτιώνοντας σημαντικά την πρόγνωση και οδήγησε στην ανάγκη νέων και συνεχώς μεταβαλλόμενων οδηγιών για την διάγνωση, αντιμετώπιση και παρακολούθηση ασθενών με ΠΑΥ, καθώς και στο σχεδιασμό νέων τυχαίοποιημένων μελετών με νέα σπιρτότερα καταληκτικά σημεία θνητότητας και νοσηρότητας στη θέση των μετρήσεων ανοχής στην κόπωση. Οι πρώτες κλινικές οδηγίες στην ΠΑΥ δημοσιεύτηκαν το 2004 και επικαιροποιήθηκαν το 2009^{6,7} και πρόσφατα το 2015.⁸ Αυτή η ανάλυση παρουσιάζει τις τελευταίες εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση και παρακολούθηση ασθενών με ΠΑΥ συμπεριλαμβανομένης μιας βραχείας αναφοράς σε νεότερες φαρμακευτικές και επεμβατικές στρατηγικές.

Διαφορές στις πρόσφατες οδηγίες ΠΑΥ

Οι πρόσφατες οδηγίες ΠΑΥ⁸ εισάγουν αρκετά διαφορετικά στοιχεία σχετικά με τις προηγούμενες.

Ορισμοί. Η διαστολική κλίση πίεσης, η διαφορά μεταξύ διαστολικής πνευμονικής πίεσης και πνευμονικής πίεσης ενσφύωσης και οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (ΠΑΑ) έχουν αντικαταστήσει τη διαπνευμονική κλίση πίεσης στα κριτήρια

Πίνακας 1. Εκτίμηση κινδύνου σε ΠΑΥ (με άδεια από την Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, www.escardio.org³)

DETERMINANTS OF PROGNOSIS (estimated 1-year mortality)	LOW RISK < 5%	INTERMEDIATE RISK 5-10%	HIGH RISK >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165-440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36-44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18-26 cm ² No or minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥ 2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8-14 mmHg CI 2.0 - 2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

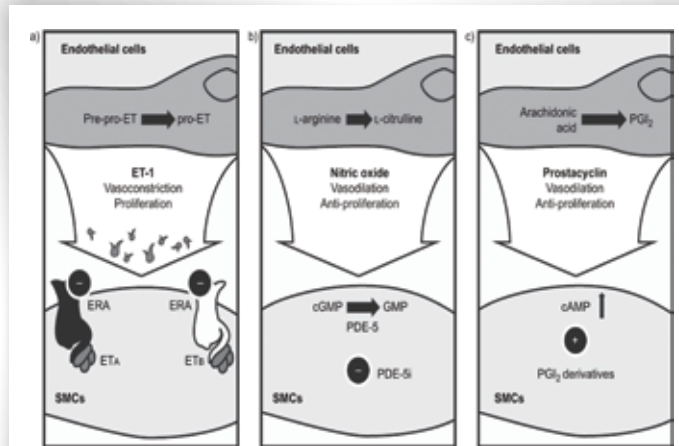
6MWD – απόσταση βαδίσσεως 6 λεπτών; BNP – εγκεφαλικό νατριουρπικό πεπτιδίο; CI – καρδιακός δείκτης; CMR – καρδιακός μαγνητικός συντονισμός; NT-proBNP - N-τελικό προ-εγκεφαλικό νατριουρπικό πεπτιδίο; pred. - προβλεπόμενης; RA – δεξιός κόλπος; RAP – πίεση δεξιού κόλπου; SvO₂ – μικτός φλεβικός κορεσμός οξυγόνου; VE/VCO₂ – αναπνευστικό ισοδύναμο διοξειδίου του άνθρακα; VO₂ – κατανάλωση οξυγόνου; WHO – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

αιμοδυναμικού ορισμού της μετατριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης που συνήθως δηλώνει αριστερή καρδιακή νόσο. Διαστολική κλίση πίεσης <7mmHg με ΠΑΑ <3μονάδες Wood δηλώνει μεμονωμένη μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση ενώ διαστολική κλίση πίεσης >7mmHg με ΠΑΑ >3μονάδες Wood δηλώνει συνδυασμένη προ και μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση.

Στην ΠΑΥ σχετιζόμενη με ΣΚ από αριστεροδεξιές διαφυγές (Πίνακας 5), οι ασθενείς διαχωρίζονται σε διορθώσιμους και μη ανάλογα με την αιμοδυναμική συνέπεια του ελλείμματος, την κλίση πίεσης, το μέγεθος και την κατεύθυνση της διαφυγής, το λόγο πνευμονικής προς συστηματική παροχή και τις ΠΑΑ.

Διάγνωση. Η υπερηχοκαρδιογραφική πιθανότητα της ΠΑΥ εξαρτάται όχι μόνο από την ταχύτητα της ανεπάρκειας της τριγλώχινας αλλά επίσης από συγκεκριμένα επιπλέον στοιχεία όπως το μέγεθος της δεξιάς κοιλίας, δεξιού κόλπου, πνευμονικής αρτηρίας και κάτω κοιλίας φλέβας, επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και ταχύτητες πρόσωροής και ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας.

Εκτίμηση κινδύνου. Η αντιμετώπιση και παρακολούθηση της ΠΑΥ υπαγορεύεται από την εκτίμηση κινδύνου τους όπως καταγράφεται στον Πίνακα 1, όπου οι ασθενείς στις νέες οδηγίες χωρίζονται σε



Εικόνα 1. Οι τρεις κύριες οδοί στην παθογένεση της ΠΑΥ: α) οδός ενδοθηλίνης (ET), β) οδός νιτρικού οξειδίου και γ) οδός προστακυκλίνης (PGI₂). ERA - ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης; ETA/ETB - υπότυποι υποδοχέων ενδοθηλίνης A και B; SMCs - λείες μυϊκές ίνες; cGMP - κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (GMP); PDE-5 - φωσφοδιεστεράση τύπου 5; PDE-5i - αναστολέας PDE-5; cAMP - κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη. Αναπαραχθέν με άδεια από τον εκδότη⁵

3 αντί για 2 κατηγορίες. Οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε κατηγορία χαμηλού, μέτριου ή υψηλού κινδύνου με αντίστοιχα <5%, 5-10% και >5% εκτιμώμενη ετήσια θνητότητα, χρησιμοποιώντας προγνωστικούς παράγοντες όπως συμπτώματα και ση-

μεία, λειτουργική τάξη κατά WHO, απόσταση βαδίσσεως 6 λεπτών (6MWD) (>440m, 165-440m, <165m αντίστοιχα), μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (>15ml/min/kg, 11-15ml/min/kg, <11ml/min/kg αντίστοιχα), βιοδείκτες, απεικονιστικούς και αιμοδυναμικούς δείκτες. Η επιφάνεια δεξιού κόλπου <18cm², 18-26cm², >26cm² αντίστοιχα έχει αντικαταστήσει την συστολική μετακίνηση του τριγωνικού δακτυλίου (TAPSE) στα απεικονιστικά κριτήρια και ο μικτός φλεβικός κορεσμός οξυγόνου έχει προστεθεί στα αιμοδυναμικά κριτήρια. Η μόνη αποδεκτή κατηγορία είναι αυτή του χαμηλού κινδύνου με λειτουργική τάξη I ή II, σχεδόν φυσιολογικό μέγεθος και λειτουργικότητα δεξιάς κοιλίας υπερηχοκαρδιογραφικά, αιμοδυναμικά ή με μαγνητικό συντονισμό, καλή ανοχή στην κόπωση με 6MWD>440m και μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου>15ml/kg/min και φυσιολογικό νατριουρητικό πεπτίδιο Β τύπου. Αποτυχία βελτίωσης στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου πρέπει να οδηγήσει σε διπλή ή τριπλή συνδυασμένη θεραπεία ή/και προώθηση του ασθενούς για κολπική διαφραγματοστομία ή μεταμόσχευση.

Θεραπεία. Αμέσως μετά τη θεμελίωση της διάγνωσης της ΠΑΥ σε ειδικό κέντρο, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται με γενικά μέτρα και υποστηρικτική θεραπεία. Ο δεξιός καθετηριασμός και η δοκιμασία οξείας αγγειοδραστικότητας είναι απαραίτητοι πριν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Οι ασθενείς με αγγειοδραστικότητα πρέπει να λαμβάνουν ανταγωνιστές υποδοχέων ασβεστίου ενώ οι ασθενείς χωρίς αγγειοδραστικότητα πρέπει να λαμβάνουν μόνο ή συνδυαστική θεραπεία από του στόματος αν είναι σε κατηγορία χαμηλού ή μέτριου κινδύνου (τάξη II ή III), και αρχική συνδυαστική θεραπεία συμπεριλαμβανομένης και εποπροστενόλης αν είναι σε κατηγορία υψηλού κινδύνου (τάξη IV). Σε αντίθεση με τις οδηγίες του 2009 που συνιστούσαν διαδοχική συνδυαστική θεραπεία μόνο σε ανεπαρκή κλινική απάντηση, οι οδηγίες του 2015 συνιστούν πιθανή αρχική συνδυαστική θεραπεία από του στόματος ιδιαίτερα με τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης AMBITION με αμβρισεντάνη/ταδαλαφίλη που συζητούνται παρακάτω.

Ο ανταγωνιστής υποδοχέων ενδοθηλίνης (AYE) σιταξεντάνη, παρών στις οδηγίες του 2009, έχει αφαιρεθεί στις οδηγίες του 2015 μετά από την απόσυρσή του λόγω πιθανών παρενεργειών. Νέοι παράγοντες που αναφέρονται στις οδηγίες του 2015 όπως ο AYE μασιπεντάνη, ο διαλυτός αγωνιστής της γουανυλικής κυκλάσης risociguat και ο αγωνιστής των IP υποδοχέων selecirag εξετάζονται εκτενώς παρακάτω.

Γενικά μέτρα

Τα γενικά μέτρα περιλαμβάνουν εμβολιασμούς για πνευμονιόκοκκο και γρίπη, ψυχοκοινωνική υποστήριξη και χορήγηση O₂ στις αεροπορικές πτήσεις σε ασθενείς σε λειτουργική τάξη III και IV αν raO₂<60mmHg.⁹ Η κύηση πρέπει να αποφεύγεται καθώς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας δεξιάς κοιλίας και θανάτου, αν και έχουν αναφερθεί επιτυχείς κύσεις με σωστή φαρμακευτική θεραπεία και μειωτική φροντίδα.¹⁰ Η άσκηση χωρίς υπερβολική σωματική καταπόνηση συνιστάται για βελτίωση της φυσικής κατάστασης, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι συμμετοχή σε προπονητικό πρόγραμμα βελτιώνει τη λειτουργική κατάσταση, την ανοχή στην κόπωση και την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.¹¹ Οι χειρουργικές επεμβάσεις παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο στην ΠΑΥ και χρειάζεται ιδιαίτερη μέριμνα, πιθανή επισκληρίδια αναισθησία και χειρουργική ομάδα με εμπειρία σε ασθενείς με ΠΑΥ.¹²

Υποστηρικτικά μέτρα

Τα υποστηρικτικά μέτρα περιλαμβάνουν διουρητικά σε παρουσία οιδημάτων και σημείων δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας¹³ και συνεχή χορήγηση O₂ αν raO₂ είναι σταθερά <60mmHg.¹⁴ Η διγοξίνη έχει αποδειχθεί ωφέλιμη βραχυχρόνια¹⁵ με ασαφή μακρόχρονη επίδραση. Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί παρά τις αντικρουόμενες αποδείξεις καθώς έχουν αναφερθεί ανωμαλίες ινωδόλυσης και πήξης σε ΠΑΥ.¹⁶ Αναιμία και έλλειψη σιδήρου συνυπάρχουν σε πολλές μορφές ΠΑΥ και προκαλούν μείωση στην ανοχή στην κόπωση και πιθανά στην επιβίωση, επομένως αναπλήρωση σιδήρου μπορεί να χορηγείται σε συγκεκριμένους ασθενείς.¹⁷ Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης-2, β-αναστολείς και ιβμοπραδίνη δεν έχουν ένδειξη σε ΠΑΥ εκτός αν χορηγούνται για συν-νοσηρότητες (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια).

Δοκιμασίες αγγειοδραστικότητας

Μετά τη διάγνωση της ΠΑΥ, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε αιμοδυναμική μελέτη με δοκιμασία οξείας αγγειοδραστικότητας ώστε να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, να αποκλειστούν άλλα αίτια πνευμονικής υπέρτασης όπως αριστερή καρδιακή νόσος, και

να εντοπιστούν αγγειοδραστικοί ασθενείς που θα ωφεληθούν από χρόνια χορήγηση ανταγωνιστών υποδοχέων αβεστίου. Η δοκιμασία αγγειοδραστικότητας πρέπει να διενεργείται μόνον σε ειδικά κέντρα με ικανό αριθμό ασθενών και εμπειρία και ενδείκνυται μόνο σε ΠΑΥ ιδιοπαθή, κληρονομική ή οφειλόμενη σε φάρμακα, ενώ αντενδείκνυται στις άλλες μορφές πνευμονικής υπέρτασης.⁸ Ως θετική απόκριση, η οποία απαντάται μόνο σε 10% των ασθενών, ορίζεται η μείωση της μέσης πνευμονικής πίεσης ≥ 10 mmHg με απόλυτη τιμή ≤ 40 mmHg και ίδιο ή αυξημένο καρδιακό δείκτη. Εισπνεόμενο οξειδίου του αζώτου 10–20 ppm ή ενδοφλέβια εποπροστενόλη είναι οι συνηθισμένοι παράγοντες για δοκιμασία αγγειοδραστικότητας, εισπνεόμενη ιλοπρόστη και αδενοσίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ενώ οι ανταγωνιστές υποδοχέων αβεστίου αντενδείκνυται.

Φαρμακευτικές Θεραπείες

Εκτός από τη χρήση ανταγωνιστών υποδοχέων αβεστίου σε συγκεκριμένους ασθενείς με ΠΑΥ, τρεις κύριες οδοί έχουν ενοχοποιηθεί στην παθο-

φυσιολογία της ΠΑΥ (εικόνα 1): της ενδοθηλίνης, του οξειδίου του αζώτου και της προστακυκλίνης. Η έρευνα στην ΠΑΥ έχει οδηγήσει σε εξέλιξη ειδικών ουσιών που στοχεύουν κάθε οδό και έχουν βελτιώσει σημαντικά την αντιμετώπιση και πρόγνωση αυτής της νόσου.

Ανταγωνιστές υποδοχέων αβεστίου

Υψηλές δόσεις ανταγωνιστών υποδοχέων αβεστίου συνιστώνται στους σπάνιους ασθενείς με ΠΑΥ ιδιοπαθή, κληρονομική ή από φάρμακα που έχουν αληθινή θετική απόκριση στη δοκιμασία αγγειοδραστικότητας.¹⁸ Η νιφεδιπίνη και σπανιότερα η αμλοδιπίνη προτιμώνται σε ασθενείς με σχετική βραδυκαρδία και η διλτιαζέμη σε ασθενείς με σχετική ταχυκαρδία. Παρενέργειες όπως υπόταση και οίδημα των άκρων είναι συνήθως οι περιοριστικοί παράγοντες για την αύξηση της δόσης ενώ συστατάι πλήρης έλεγχος και δεξιός καθετηριασμός 3–4μήνης μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι ανταγωνιστές υποδοχέων αβεστίου πρέπει να παραμένουν ως μόνη θεραπεία μόνο σε ασθενείς σε λειτουργική τάξη I

Πίνακας 2. Τυχαίοποιημένες μελέτες ανταγωνιστών υποδοχέων ενδοθηλίνης

	Channick et al.	BREATHE-1	EARLY	ARIES-1	ARIES-2	SERAPHIN
Ασθενείς	32	213	185	202	192	742
Φάρμακο	Βοσεντάνη	Βοσεντάνη	Βοσεντάνη	Αμβρισεντάνη	Αμβρισεντάνη	Μασσιπεντάνη
Follow-up (μήνες)	3	4	6	3	3	24
Αιτιολογία						
Ιδιοπαθής	85%	70%	58%	63%	65%	56%
Αυτοάνοση	15%	30%	20%	29%	30%	30%
ΣΚ			17%			8%
Άλλο			5%	8%	5%	4%
Λειτουργική τάξη						
II			100%	30%	45%	52%
III	100%	91%		60%	52%	46%
IV		9%		10%	3%	2%
Καταληκτικό σημείο	6MWD	6MWD	6MWD Αιμοδυναμικά	6MWD	6MWD	Θνητότητα Νοσηρότητα*
Αποτελέσματα						
6MWD	↑ 76m	↑ 44m	↑ 19m	↑ 31-51m	↑ 32-59m	↑ 17-22m
Αιμοδυναμικά	Βελτίωση		Βελτίωση	Ίδια	Ίδια	Βελτίωση
Κλινική επιδείνωση	Μείωση	Μείωση	Μείωση	Μείωση	Μείωση	Μείωση

BREATHE - Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy; EARLY - Endothelin Antagonist in mildLY symptomatic pulmonary arterial hypertension patients; ARIES - Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy study; SERAPHIN - Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve clinical outcome; Follow-up - παρακολούθηση; ΣΚ - Συγγενείς καρδιοπάθειες; 6MWD - απόσταση βαδίσως 6 λεπτών; * - χρόνος από την αρχική έναρξη θεραπείας έως το πρώτο περιστατικό σύνθετου σημείου θανάτου, διαφραγματοστομίας, μεταμόσχευσης πνευμόνων, έναρξης προστανοειδών, ή επιδείνωσης ΠΑΥ.

ή II με σχεδόν φυσιολογικά αιμοδυναμικά στοιχεία και αντενδείκνυνται σε ασθενείς χωρίς θετική απόκριση ή χωρίς προηγηθείσα δοκιμασία αγγειοδραστικότητας λόγω πιθανών σοβαρών παρενεργιών όπως υπόταση, συγκοπή και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁹ Ασθενείς με ανεπαρκή βελτίωση με αγωγή ανταγωνιστών υποδοχέων ασβεστίου πρέπει να λαμβάνουν επιπρόσθετες στοχευμένες θεραπείες για ΠΑΥ, συνήθως με διακοπή των ανταγωνιστών υποδοχέων ασβεστίου.

Η οδός της ενδοθηλίνης: Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει περιληπτικά τις τυχαιοποιημένες μελέτες με προστανοειδή. Το σύστημα της ενδοθηλίνης είναι ενεργοποιημένο στην ΠΑΥ,²⁰ αν και δεν είναι σαφές αν αυτή η ενεργοποίηση αποτελεί αίτιο ή αποτέλεσμα. Η ενδοθηλίνη προκαλεί μέσω των υποδοχέων ET_A και ET_B αγγειοσυσπασση και πολλαπλασιασμό στις λείες μυϊκές ίνες, σύσπασση, πολλαπλασιασμό και ίνωση στους ινοβλάστες

και πολλαπλασιασμό, αγγειοδιαστολή (μέσω NO και PGI₂) και αγγειοσύσπασση (μέσω θρομβοξάνης A₂) στο ενδοθήλιο. Οι ΑΥΕ αποτελούν μια από τις κύριες κατηγορίες στοχευμένων θεραπειών για ΠΑΥ. Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει περιληπτικά τις τυχαιοποιημένες μελέτες με ΑΥΕ από του στόματος.

Η αμβρισηντάνη είναι από του στόματος ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων ET_A που βελτιώνει σε μονοθεραπεία συμπτώματα, ανοχή στην κόπωση, αιμοδυναμικά στοιχεία και χρόνο ως την κλινική επιδείνωση.²¹ Έχει χαμηλή ηπατοτοξικότητα αλλά υψηλότερη συχνότητα περιφερικών οιδημάτων.²² Αρχική συνδυαστική θεραπεία στη μελέτη AMBITION με αμβρισηντάνη και ταδαλαφίλη σε 500 παρθέτους ασθενείς για 1.5 έτος μείωσε 50% τον κίνδυνο κλινικής αποτυχίας οριζόμενο ως θάνατο, νοσηλείες, πρόοδο της νόσου και μη ικανοποιητική μακροχρόνια κλινική ανταπόκριση συγκριτικά με μονοθεραπεία με αμβρισηντάνη και ταδαλαφίλη ξεχωριστά.²³

Η βοσηντάνη, ένας από του στόματος ανταγωνιστής των ET_A και των ET_B υποδοχέων έχει εκτιμηθεί σε πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες σε ΠΑΥ ιδιοπαθή, αυτοάνοση και οφειλόμενη σε ΣΚ που έδειξαν ότι βελτιώνει την ανοχή στην κόπωση, τη λειτουργική τάξη, αιμοδυναμική, δείκτες ηχωκαρδιογραφίας

Πίνακας 3. Τυχαιοποιημένες μελέτες αναστολέων PDE-5 και αγωνιστών sGC

	SUPER-1	PHIRST	EVALUATION	PATENT-1	
Ασθενείς	278	405	66	443	
Φάρμακο	Σιλδεναφίλη	Ταδαλαφίλη	Βαρδεναφίλη	Riociguat	
Follow-up (μήνες)	3	4	3	3	
Αιτιολογία					
Ιδιοπαθής/Κληρονομική	64%	60%		63%	
Αυτοάνοση	30%	24%		25%	
Συγγενείς καρδιοπάθειες	6%	11%		8%	
Άλλο		4%		4%	
Λειτουργική τάξη					
I				3%	
II	36%	34%		42%	
III	61%	62%		53%	
IV	3%	2%		1%	
Καταληκτικό σημείο	6MWD	6MWD	6MWD	6MWD	
Αποτελέσματα					
6MWD	↑ 45-50m	↑ 20-33m	↑ 69m	↑ 30m	
Αιμοδυναμικά	↓ μΠΠΑ, ↓ ΠΑΑ	↓ μΠΠΑ, ↓ ΠΑΑ	↓ ΠΑΑ	↓ ΠΑΑ	
Λειτουργική τάξη				↑	
NT-pro BNP				↓	
Κλινική επιδείνωση	Μείωση	Μείωση		Μείωση	

sGC – διαλυτή γουανυλική κυκλάση; SUPER - Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypertension; PHIRST - Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil; EVALUATION - Efficacy and Safety of Vardenafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension; PATENT - Pulmonary Arterial hyperTENSION Soluble Guanylate-Cyclase-Stimulator Trial; Follow-up – παρακολούθηση; 6MWD – απόσταση βοδίσσεως 6 λεπτών; μΠΠΑ – μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας; ΠΑΑ – πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις; NT-proBNP - Ν-τελικό προ-εγκεφαλικό ντριουρηπικό πεπτιδίο.

και Doppler και χρόνο ως κλινική επιδείνωση.²⁴⁻²⁷ Ηπατοτοξικότητα ανάλογη της δόσης εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 10% και αναστρέφεται με μείωση της δόσης ή διακοπή.

Η μασιπεντάνη είναι ένας νέος από του στόματος ανταγωνιστής των ET_A και ET_B υποδοχέων που, στη μελέτη SERAPHIN, βελτίωσε σημαντικά τη νοσηρότητα και θνητότητα ως το τέλος της θεραπείας, την ανοχή στην κόπωση και τους θανάτους και νοσηλείες λόγω ΠΑΥ σε 742 ασθενείς, τόσο παρθέτους όσο και ήδη σε θεραπεία.²⁸ Η μασιπεντάνη δεν έχει σημαντική ηπατοτοξικότητα ούτε αλληλεπιδράσεις με βαρφαρίνη, σιλδεναφίλη, κετοκοναζόλη ή κυκλοσπορίνη αλλά αναιμία με αιμοσφαιρίνη $\leq 8g/dl$ έχει αναφερθεί έως και σε 4.3% ασθενών που λαμβάνουν 10 mg ημερησίως.²⁸

Οδός του NO: Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 και αγωνιστές γουανυλικής κυκλάσης

Η παραγωγή του αγγειοδιαστολέα NO από το ενδοθήλιο υπολείπεται στην ΠΑΥ μειώνοντας τη επίδρασή του στην αγγειοδιαστολή και αναστολή πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών ινών. Το NO δρα μέσω ενεργοποίησης της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης που παράγει το δευτερογενή διαβιβαστή κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP).²⁹ Αγωνιστές της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης και αναστολείς του ενζύμου αποδόμησης του cGMP φωσφοδιεστεράση τύπου 5 (PDE-5) προκαλούν αγγειοδιαστολή και αναστολή πολλαπλασιασμού μέσω της οδού του NO σε περιοχές με υψηλή έκφραση του ενζύμου όπως τα πνευμονικά αγγεία.³⁰ Και οι τρεις αναστολείς PDE-5 αρχικά χορηγούμενοι για στυτική δυσλειτουργία, σιλδεναφίλη, ταδαλαφίλη και βαρδεναφίλη, προκαλούν σημαντική αγγειοδιαστολή³¹ με ελαφρές ή μέτριες παρενέργειες λόγω αυτής (οίδημα, πονοκέφαλος, έξαψη, επίσταση). Το tadalafil, άμεσος αγωνιστής της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης αυξάνει την παραγωγή cGMP και την ευαισθησία στα χαμηλά επίπεδα του NO.³² Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει περιληπτικά τις τυχαίοποιημένες μελέτες των από του στόματος αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 και αγωνιστών της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης.

Η σιλδεναφίλη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ανοχή στην κόπωση, τα συμπτώματα και τα αιμοδυναμικά στοιχεία στην ΠΑΥ τόσο ως μονοθεραπεία³³,³⁴ όσο και προστιθέμενη σε βοσεντάνη³⁵ ή εποπροστενόλη.³⁶

Η ταδαλαφίλη έχει ευνοϊκή επίδραση στην ανο-

χή στην κόπωση, συμπτώματα, αιμοδυναμικά στοιχεία και χρόνο ως την κλινική επιδείνωση σε 406 ασθενείς με ΠΑΥ, 53% των οποίων ήταν ήδη σε βοσεντάνη.³⁷

Η βαρδεναφίλη βελτίωσε την ανοχή στην κόπωση, αιμοδυναμικά στοιχεία και χρόνο ως την κλινική επιδείνωση σε 66 παρθέτους ασθενείς με ΠΑΥ.³⁸

Το tadalafil σε 443 παρθέτους και μη ασθενείς βελτίωσε ανοχή στην κόπωση, αιμοδυναμικά στοιχεία, λειτουργική τάξη, νατριουρητικό πεπτιδίο τύπου B, ποιότητα ζωής και χρόνο ως την κλινική επιδείνωση τόσο σε ΠΑΥ³⁹ όσο και σε χρόνια θρομβοεμβολική νόσο.⁴⁰

Η οδός της προστακυκλίνης: Ανάλογα προστακυκλίνης και αγωνιστές υποδοχέων IP

Η εποπροστενόλη, μια συνθετική προστακυκλίνη, χορηγείται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση μέσω μόνιμου ενδοφλέβιου καθετήρα λόγω της βραχείας ημιζωής της 3–5 λεπτών. Έχει αποδειχθεί δραστική σε ιδιοπαθή^{41,42} και αυτοάνοση⁴³ ΠΑΥ βελτιώνοντας συμπτώματα, ανοχή στην κόπωση, αιμοδυναμικά στοιχεία και επίσης μειώνοντας θνητότητα σε ιδιοπαθή ΠΑΥ.⁴² Η εποπροστενόλη μείωσε τη συνολική θνητότητα σχεδόν 70% σε μετα-ανάλυση 3 τυχαίοποιημένων μελετών,⁴¹⁻⁴³ ενώ έχουν καταδειχθεί μακροχρόνια αποτελέσματα σε ιδιοπαθή ΠΑΥ⁴⁴ και ΠΑΥ από σκληρόδερμα⁴⁵ και ΣΚ.⁴⁵ Η θεραπεία με εποπροστενόλη έχει σημαντικές παρενέργειες οφειλόμενες στο φάρμακο (έξαψη, πονοκέφαλος, διάρροια, πόνοι στα άκρα) και την οδό χορήγησης (δυσλειτουργία αντλίας, τοπική φλεγμονή, απόφραξη καθετήρα, σπυραιμία). Απότομη διακοπή της έγχυσης εποπροστενόλης μπορεί να προκαλέσει έξαρση πνευμονικής υπέρτασης με επιδείνωση συμπτωμάτων μέχρι και θάνατο. Έχει επίσης παραχθεί μια θερμοσταθερή μορφή εποπροστενόλης που δεν απαιτεί παγοκύστες για να παραμείνει ενεργή 8–12 ώρες.⁴⁶

Η ιλοπρόστη είναι ένα χημικά σταθερό ανάλογο της προστακυκλίνης που χορηγείται ενδοφλέβια, από του στόματος ή εισπνεόμενο 6-9 φορές ημερησίως. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη η ιλοπρόστη βελτίωσε ανοχή στην κόπωση, συμπτώματα, ΠΑΑ και κλινικά συμβάματα,⁴⁷ ενώ προστιθέμενη σε αγωγή με βοσεντάνη αύξησε την ανοχή στην κόπωση.⁴⁸ Έχει λίγες παρενέργειες όπως πόνο στη γνάθο και έξαψη αλλά η χρήση της περιορίζεται από την ανάγκη πολύ συχνής χορήγησης κάθε 2-3 ώρες.

Η τρεπροστινίλη είναι ένα σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου ανάλογο της εποπροστενόλης

Πίνακας 4. Τυχαίοποιημένες μελέτες προστανοειδών

	Rubin et al.	Barst et al.	Badesch et al.	AIR	Simmoneau et al.	TRIUMPH-1	FREEDOM-M
Ασθενείς	23	81	111	203	470	235	349
Φάρμακο	Εποπροστενόλη	Εποπροστενόλη	Εποπροστενόλη	Ιλοπρόσπ	Τρεπροστινίλη	Τρεπροστινίλη	Τρεπροστινίλη
Follow-up (μήνες)	2	3	3	3	3	3	3
Αιτιολογία							
Ιδιοπαθής	100%	100%		51%	58%	56%	74%
Αυτοάνοση			100%	13%	19%	33%	18%
ΣΚ					24%		7%
Άλλο				36%			1%
Λειτουργική τάξη							
II	9%		5%		11%		34%
III	65%	75%	78%	59%	82%	98%	66%
IV	26%	25%	17%	41%	7%	2%	
Καταληκτικό σημείο	Αιμοδυναμικά	Αιμοδυναμικά	6MWD	↑ τάξη + ↑ 6MWD	6MWD	6MWD	6MWD
Αποτελέσματα							
6MWD	↑ 45m	↑ 47m	↑ 94m	↑ 36m	↑ 16m	↑ 20m	↑ 23m
Αιμοδυναμικά	Βελτίωση	Βελτίωση	Βελτίωση	Βελτίωση	Βελτίωση		
Κλινική επιδείνωση	Μείωση	Μείωση ↑ επιβίωση	Ίδια	Μείωση	Μείωση	Ίδια	Ίδια

AIR - Aerosolized Iloprost Randomized; TRIUMPH - Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension; FREEDOM-M - Oral Treprostinil as Monotherapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension; Follow-up – παρακολούθηση; ΣΚ – Συγγενείς καρδιοπάθειες; 6MWD – απόσταση βαδίσσεως 6 λεπτών.

που έχει μελετηθεί σε χορήγηση ενδοφλέβια, από του στόματος και υποδόρια από μικρό υποδόριο καθετήρα και μικρο-αντλία. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη, η τρεπροστινίλη βελτίωσε ανοχή στην κόπωση, αιμοδυναμικά στοιχεία και συμπτώματα σε ΠΑΥ, ιδιαίτερα στους πλέον επηρεασμένους ασθενείς, ενώ ο πόνος στο σημείο έγχυσης ήταν η συχνότερη παρενέργεια που οδήγησε σε διακοπή και αδυναμία αύξησης της θεραπείας.⁴⁹ Εισπνεόμενη τρεπροστινίλη σε ασθενείς με ΠΑΥ ήδη λαμβάνοντας βοσεντάνη ή σιλδεναφίλη έδειξε βελτίωση στο 6MWD, νατριουρητικό πεπτιδίο τύπου Β και δείκτες ποιότητας ζωής.⁵⁰ Δύο άλλες μελέτες με τρεπροστινίλη από του στόματος δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές,^{51,52} ενώ η κύρια μελέτη αποτελεσματικότητας, η FREEDOM-M (Oral Treprostinil as Monotherapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension), διπλή τυφλή, τυχαίοποιημένη μελέτη με placebo σε 349 παρθέτους ασθενείς με ΠΑΥ έδειξε βελτίωση στο 6MWD χωρίς σημαντική επίδραση στην κλινική επιδείνωση.⁵³

Η βεραπρόστη, το πρώτο χημικά σταθερό ανάλογο της προστακυκλίνης, βελτίωσε την ανοχή στην κόπωση διαρκούσα 3–6 μήνες χωρίς αιμοδυναμικές αλλαγές ή μακροχρόνιο όφελος σε 2 τυχαίοποιημένες μελέτες.⁵⁴

Θεραπευτικοί συνδυασμοί

Η λογική για τη συνδυαστική φαρμακοθεραπεία πηγάζει από το γεγονός ότι διαφορετικά φάρμακα δρουν μέσω διαφορετικών οδών και πιθανά συνεργιστικά, επιτρέποντας χορήγηση χαμηλότερων δόσεων. Επιπλέον, η ΠΑΥ είναι σοβαρή πάθηση με πτωχή πρόγνωση και πιθανά πρέπει να αντιμετωπίζεται κατ'αναλογία με άλλες παθήσεις όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και οι κακοήθειες, όπου η συνδυαστική φαρμακοθεραπεία αποτελεί τη συνήθη πρακτική.

Η μελέτη BREATHE-2 συνέκρινε το συνδυασμό βοσεντάνης και εποπροστενόλης με μόνη εποπροστενόλη σε 33 ασθενείς τάξης III/IV και έδειξε μεγαλύτερη μείωση ΠΑΑ χωρίς στατιστική σημαντικότητα και μικρή επίδραση στο 6MWD.⁵⁵ Στην STEP (Safety and Pilot Efficacy Trial of Inhaled Iloprost in Combination with Bosentan for Evaluation in Pulmonary Arterial Hypertension), πρόσθεση εισπνεόμενης ιλοπρόσπης σε 67 ασθενείς ήδη σε βοσεντάνη βελτίωσε 6MWD, μέση πνευμονική πίεση, λειτουργική τάξη και χρόνο ως την κλινική επιδείνωση.⁴⁸ Στην PACES (Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil),

πρόσθεση από του στόματος σιλδεναφίλης σε 267 ασθενείς με ΠΑΥ ήδη σε ενδοφλέβια εποπροστενόλη με μη ικανοποιητική απάντηση, βελτίωσε 6MWD, επιβίωση και κλινική επιδείνωση.⁵⁶

Η συνδυαστική θεραπεία έχει μελετηθεί σε αρκετές μη τυχαιοποιημένες μελέτες με ικανοποιητική ασφάλεια και συνεργιστική δράση σε διάφορους συνδυασμούς όπως πρόσθεση βοσεντάνης σε προστανοειδή,⁵⁷ σιλδεναφίλης σε εισπνεόμενη ιλοπρόστη,⁵⁸ σιλδεναφίλης σε τρεπροστινίλη⁵⁹ και σιλδεναφίλης σε βοσεντάνη.⁶⁰ Μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών έδειξαν βελτίωση ανοχής στην κόπωση, συμπτωμάτων και αιμοδυναμικών στοιχείων με συνδυαστική θεραπεία αλλά αντικρουόμενα κλινικά οφέλη π.χ μειωμένο^{61, 62} ή αναλλοίωτο⁶³ κίνδυνο κλινικής επιδείνωσης. Η πρόσφατη μελέτη AMBITION έδειξε ότι αρχικός συνδυασμός με ταδαφίλη και αμβρισεντάνη σε 500 παρθένους ασθενείς με ΠΑΥ μείωσε 50% τα συμβάματα κλινικής αποτυχίας (θάνατοι, νοσηλείες, πρόοδος ΠΑΥ, μη ικανοποιητική κλινική κατάσταση) σχετικά με μονοθεραπεία ταδαφίλης ή αμβρισεντάνης και βελτίωσε ανοχή στην κόπωση, νατριουρητικό πεπτιδίο τύπου Β και πιθανότητα ικανοποιητικής κλινικής ανταπόκρισης.²³

Η συνδυαστική θεραπεία μπορεί να είναι εξ' αρχής ή διαδοχική σε περίπτωση μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης στην αρχική θεραπεία. Πρόσφατα, εξ' αρχής συνδυαστική θεραπεία με εποπροστενόλη και βοσεντάνη σε 23 παρθένους ασθενείς με ΠΑΥ⁵⁵ και εξ' αρχής τριπλή θεραπεία σε ασθενείς με τάξη III και IV ΠΑΥ⁶⁴ αποδείχθηκαν ωφέλιμες σε μικρές αρχικές μελέτες. Στις πρόσφατες οδηγίες της ΠΑΥ υπάρχουν ειδικές συστάσεις για εξ' αρχής ή διαδοχική συνδυαστική θεραπεία ανάλογα με τη λειτουργική τάξη,⁸ ενώ η συνδυαστική θεραπεία έχει γίνει συνήθης πρακτική σε πολλά κέντρα ΠΑΥ παρά την ανάγκη περαιτέρω έρευνας με τυχαιοποιημένες μελέτες.

Νέες θεραπευτικές ουσίες

Διάφορες νέες ουσίες με αγγειοδιασταλτική αλλά και αντιπυλαπλασιαστική και αναδιαμορφωτική δράση έχουν εκτιμηθεί σε προκλινικές και κλινικές μελέτες στην ΠΑΥ.

Το *Selexiprag* είναι από του στόματος αγωνιστής του υποδοχέα IP της προσταγλανδίνης με χρόνο ημιζωής 8 ώρες και υψηλότερη ειδικότητα από τα άλλα προστανοειδή, γεγονός που επιτρέπει χορήγηση σε υψηλότερες δόσεις. Προκαταρκτικά αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης φάσης III GRIPHON (prostacyclin [PGI₂] Receptor agonist

in Pulmonary arterial HypertensiON) σε 1156 ασθενείς σε 4.3 έτη, έδειξαν 40% μείωση θνητότητας και νοσηρότητας με το *selexiprag* σε ασθενείς τόσο παρθένους όσο και σε αγωγή με ΑΥΕ ή αναστολείς PDE-5. Το φάρμακο είναι σε διαδικασία έγκρισης για θεραπεία ΠΑΥ από τις Αμερικανικές και Ευρωπαϊκές αρχές.

Παρουσιάζονται οι τελευταίες εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση και παρακολούθηση ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) με βραχεία αναφορά σε νεότερες φαρμακευτικές και επεμβατικές στρατηγικές με βάση τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του 2015. Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου ή να οδηγούνται κλιμάκωση της αντιμετώπισης και να παρακολουθούνται σε εξειδικευμένα κέντρα αναφοράς.

Αναστολείς κινάσης της τυροσίνης. Η ιματινίμπη είναι αναστολέας κινάσης της τυροσίνης του υποδοχέα PDGF και επηρεάζει τη δυσλειτουργία και πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών κυττάρων και τη μεταστέωση των λείων μυϊκών ινών. Έχει εγκριθεί για θεραπεία πολλαπλών κακοθηγιών. Η τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη IMPRES (IMatinib in Pulmonary arterial hypertension, a Randomized Efficacy Study) εξέτασε την επίδραση της ιματινίμπης σε ασθενείς με ΠΑΥ, συμπτωματικούς σε >2 θεραπείες ΠΑΥ και ΠΑΑ >800 dynes•sec•cm⁻⁵ και, μετά από 6 μήνες, έδειξε βελτίωση 6MWD και ΠΑΑ χωρίς διαφορά στη λειτουργική τάξη, χρόνο ως την κλινική επιδείνωση και θνητότητα, με σημαντικές όμως παρενέργειες.⁶⁵ Ο λόγος ωφέλειας/κινδύνου δεν θεωρείται ανεκτός για να επιτραπεί η χρήση της ιματινίμπης στην ΠΑΥ στην παρούσα φάση. Η νικοτινίμπη είναι ένας από του στόματος αναστολέας κινάσης της τυροσίνης νέας γενεάς με 20-50 φορές υψηλότερη ανασταλτική δράση από την ιματινίμπη που έχει ήδη χρησιμοποιηθεί σε κακοήθειες και είναι στη διαδικασία τυχαιοποιημένης μελέτης στην ΠΑΥ.

Αναστολείς της Rho-κινάσης. Η οδός της Rho-A/Rho-κινάσης επιδρά στον πολλαπλασιασμό, απόπτωση, κινητικότητα, μετανάστευση, φλεγμονή και αγγειοσύσπαση μέσω ενεργοποίησης από

διάφορες ουσίες εμπλεκόμενες στην ΠΑΥ όπως ενδοθηλίνη-1, θρομβοξάνη-A2 και σεροτονίνη, και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΠΑΥ. Η φασουδίλη, ένας ισχυρός αναστολέας της Rho-κινάσης που έχει επίδραση σε πειραματικά μοντέλα ΠΑΥ σε αρουραίους, έχει οξεία αγγειοδιασταλτική δράση σε ασθενείς με σοβαρή ΠΑΥ μη ανταποκρινόμενη σε συμβατική θεραπεία.⁶⁶ Κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η φασουδίλη μειώνει τις πνευμονικές πιέσεις και αντιστάσεις σε διάφορες μορφές ΠΑΥ.⁶⁷ Ο νέος αναστολέας της rho-κινάσης με υψηλή ειδικότητα αζαϊνδόλη-1 έχει επίδραση στην ΠΑΥ από υποξία και μονοκροταλίνη σε αρουραίους και μπορεί να αποτελέσει μια υποσχόμενη ουσία για τη θεραπεία της ΠΑΥ στο μέλλον.⁶⁸

Το *αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο*, ένα νευροπεπτίδιο της υπεροικογένειας έκκρισης του παράγοντα απελευθέρωσης γλυκαγονικής αυξητικής ορμόνης, έχει σημαντική αγγειοδιασταλτική, αντιπλλασιαστική και αντιφλεγμονώδη δράση. Έχει φανεί σε μικρές μελέτες ότι βελτιώνει ανοχή στην κόπωση και αιμοδυναμικά στοιχεία τόσο οξέως όσο και σε χορήγηση 3 μηνών χωρίς σημαντικές παρενέργειες,⁶⁹ αν και η μακροχρόνια χρήση του σε ΠΑΥ δεν έχει διευκρινιστεί.⁷⁰

Μεταμόσχευση αρχέγονων ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΠΑΥ. Τα αρχέγονα ενδοθηλιακά κύτταρα, έχοντας μερικούς κυτταρικούς ενδοθηλιακούς δείκτες και μεταφραστικούς παράγοντες του ώριμου ενδοθηλίου, μπορούν να κυκλοφορούν, να πολλαπλασιάζονται και να διαφοροποιούνται σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα και να λαμβάνουν μέρος σε νεοαγγείωση και νεοενδοθηλιοποίηση. Σε μια μικρή μελέτη σε ιδιοπαθή ΠΑΥ, έγχυση αυτόλογων αρχέγονων ενδοθηλιακών κυττάρων βελτίωσε ανοχή στην κόπωση και αιμοδυναμικούς δείκτες μετά από 12 εβδομάδες χωρίς σημαντικές παρενέργειες.⁷¹ Η τρέχουσα κλινική μελέτη φάσης I, PHACeT (Pulmonary Hypertension Assessment of Cell Therapy) μελετά στην παρούσα φάση την ανοχή, ασφάλεια και επίδραση των αυτόλογων αρχέγονων ενδοθηλιακών κυττάρων προγραμματισμένων να υπερεκκρίνουν τη συνθετάση του ενδοθηλιακού NO στην ΠΑΥ.

Επεμβατικές στρατηγικές

Διαδερμική Διαφραγματοστομία με Μπαλόνη. Η δημιουργία μεσοκοιλιακής επικοινωνίας σε ασθενείς με ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας επιτρέπει αποφόρτιση της δεξιάς καρδιάς, αυξάνοντας το προφόρτιο της αριστερής καρδιάς και την καρδιακή παροχή με κόστος την κυάνωση λόγω της δεξιοαριστερής διαφυ-

γής στο κολπικό επίπεδο, Έχει χρησιμοποιηθεί ως γέφυρα προς μεταμόσχευση αλλά συνοδεύεται από σημαντική θνητότητα λόγω της κρίσιμης κατάστασης των υποψηφίων ασθενών και του κινδύνου διάτρησης του αορτικού ή καρδιακού τοιχώματος κατά την παραδοσιακή διάτρηση του μεσοκοιλιακού με βελόνα,⁷² ως εκ τούτου πρέπει να διενεργείται μόνο σε ειδικά κέντρα. Διάφορες πειραματικές έως τώρα τεχνικές με διάτρηση με ρεύμα ραδιοσυχνότητας, διάταση αιχμηρών μπαλονιών ή τοποθέτηση ναρθίκων εν είδει πεταλούδας στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα υπό ενδοκαρδιακή ηχοκαρδιογραφία έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερη θνητότητα και επιπλοκές.⁷³ Επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών πιθανά να οδηγήσει σε προσπάθεια διαφραγματοστομίας νωρίτερα απ'ότι στις προηγούμενες συστάσεις. Πρώιμος διαδοχικός συνδυασμός διαφραγματοστομίας με μπαλόνη και στοχευμένης θεραπείας για ΠΑΥ είχε μεγαλύτερο όφελος στη μακροχρόνια επιβίωση από την απλή διαφραγματοστομία με μόνο 2% σχετιζόμενη με την επέμβαση θνητότητα.⁷⁴ Στην παρούσα φάση η διαφραγματοστομία με μπαλόνη πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια μη βελτιούμενη με φαρμακευτική θεραπεία, με ανεπαρκή κλινική βελτίωση σε μεγιστοποιημένη φαρμακευτική θεραπεία ή σε λίστα για μεταμόσχευση, ενώ πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς τελικού σταδίου με μέση πίεση δεξιού κόλπου >20 mmHg και κορεσμό O₂ σε ηρεμία <85% σε ατμοσφαιρικό αέρα.

Διαδερμική Απονεύρωση Πνευμονικής Αρτηρίας. Η διάταση του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας ή των κλάδων της πιθανώς παίζει ρόλο στην ΠΑΥ μέσω ενεργοποίησης τασεοϋποδοχέων στον δισασμό ή κοντά σε αυτόν. Πρόσφατα, η πρώτη σε ανθρώπους μελέτη PADN-1 (Pulmonary Artery DeNervation for treatment of pulmonary arterial hypertension) εξέτασε την επίδραση της πνευμονικής απονεύρωσης στο δισασμό του στελέχους και στις εκφύσεις των κλάδων με τη χρήση καθετήρα κατάλυσης με ρεύμα ραδιοσυχνότητας και έδειξε βελτίωση στο 6MWD και σε αιμοδυναμικές και ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους.⁷⁵ Χρειάζονται περαιτέρω μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες για πλήρη εκτίμηση αυτών των παρατηρήσεων και διευκρίνιση της πιθανής χρήσης της μεθόδου στην ΠΑΥ.⁷⁶

Η *Θεραπεία Καρδιακού Επανασυγχρονισμού* μπορεί να ωφελήσει ασθενείς με ΠΑΥ και διακοιλιακό μηχανικό δυσσυγχρονισμό, όπως έχει δείξει σε μικρή μελέτη όπου βηματοδότηση του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας βελτίωσε την καρδιακή συστολική λειτουργία σε σοβαρή πνευμονική υπέρταση λόγω χρόνιας θρομβοεμβολικής νόσου.⁷⁷

Η *εξωσωματική κυκλοφορία* μπορεί να χρειαστεί σε οξεία δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιογενή καταπληξία ή ως γέφυρα προς μεταμόσχευση. Μπο-

ρεί να εφαρμοστεί μέσω πολλαπλών οδών, συνήθως σε διασωληνωμένους ασθενείς, αλλά νεότερες τεχνικές επιτρέπουν τη χρήση της σε συγκεκριμένους περιπατητικούς ασθενείς.⁷⁸

Μεταμόσχευση

Αν και η πρόγνωση στη ΠΑΥ έχει σημαντικά βελτιωθεί με τις στοχευμένες θεραπείες, η μακροχρόνια έκβαση είναι επιφυλακτική και η μεταμόσχευση παραμένει μια επιλογή σε ασθενείς τελικού σταδίου με ανεπαρκή ανταπόκριση. Η επιβίωση μετά από μεταμόσχευση για ΠΑΥ είναι 52–75% στα 5 έτη και 45–66% στα 10 έτη⁷⁹⁻⁸¹ με αποδεκτή ποιότητα ζωής. Η παραπομπή για μεταμόσχευση πρέπει να συνυπολογίζει την ανεπαρκή ανταπόκριση ή κακές προγνωστικές κατηγορίες όπως αυτοάνοση ΠΑΥ που χρειάζεται πρωιμότερη παραπομπή και πνευμονική φλεβοποφρακτική νόσος και πνευμονική τριχοειδική αιμαγγειώματωση που πρέπει να παραπέμπονται αμέσως μετά τη διάγνωση. Οι περισσότεροι ασθενείς υποβάλλονται σε αμφοτερόπλευρη μεταμόσχευση πνευμόνων, ενώ μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων χρειάζεται σε περιπτώσεις με ανεπάρκεια συστολική δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας ή/και διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, ενώ μεταμόσχευση πνευμόνων με διόρθωση καρδιακών ελλειμμάτων μπορεί να γίνει σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger.⁸²

ΠΑΥ σχετιζόμενη με συγγενείς καρδιοπάθειες

Ο Πίνακας 5 περιγράφει την πρόσφατη κλινική ταξινόμηση της ΠΑΥ που οφείλεται σε ΣΚ. ΠΑΥ απαντάται σε 5–10% ενήλικων ασθενών με ΣΚ. Παρατεταμένη αύξηση πνευμονικής παροχής λόγω διαφυγών από τη συστηματική στην πνευμονική κυκλοφορία και αύξηση της πνευμονικής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε άτυπη πνευμονική αποφρακτική αρτηριοπάθεια ανάλογη με την ιδιοπαθή ΠΑΥ που προκαλεί αύξηση των ΠΑΑ. Αναστροφή της διαφυγής και κυάνωση εμφανίζεται όταν οι ΠΑΑ υπερβαίνουν τις συστηματικές (σύνδρομο Eisenmenger). Το σύνδρομο Eisenmenger αποτελεί μια πολυσυστηματική νόσο που χαρακτηρίζεται από κυάνωση και δευτεροπαθή ερυθροκυττάρωση, πολύ μειωμένη ανοχή στην κόπωση, θρομβοκυτταροπενία, αιμόπτυση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αποστήματα εγκεφάλου, διαταραχές πήξεως, αιφνίδιο θάνατο. Το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μειωμένο αλλά σημαντικά υψηλότερο από άλλες μορφές ΠΑΥ, φθάνοντας

έως 30, 40 και μερικές φορές 70 έτη. Η χειρότερη πρόγνωση, αντίστοιχη με την ιδιοπαθή ΠΑΥ, παρατηρείται σε ασθενείς με ΠΑΥ μετά από διόρθωση ΣΚ ή με μικρά/συμπτωματικά ελλείμματα. Η καλύτερη πρόγνωση πιθανόν οφείλεται στο ότι η δεξιά κοιλία παραμένει υπερτροφική με διατηρημένη λειτουργία χωρίς αναδιαμόρφωση μετά τη γέννηση καθώς και στη δυνατότητα που της δίνεται να χρησιμοποιεί τη δεξιοαριστερή διαφυγή για να αποφορτίζεται διατηρώντας την καρδιακή παροχή.

Οι ασθενείς με ΠΑΥ από ΣΚ πρέπει να παρακολουθούνται σε ειδικά κέντρα με ιδιαίτερη προσοχή στην περίπτωση ασθενειών, μη-καρδιακών εγχειρήσεων, γενικής αναισθησίας και μεγάλου υψομέτρου. Η έντονη άσκηση βλάπτει αλλά η ελαφρά άσκηση είναι ωφέλιμη. Η κύηση πρέπει να αποφεύγεται λόγω του πολύ υψηλού κινδύνου για τη μητέρα και το έμβryo και συνιστάται αντισύλληψη. Χρειάζεται επιθετική αντικατάσταση σιδήρου, ενώ αφαιμάξεις με ταυτόχρονη ισοογκαιμική αναπλήρωση ενδείκνυται μόνο σε συμπτώματα και σημεία υπεργλοιοπτικής, συνήθως σε αιματοκρίτη >65%. Αντιπηξία από του στόματος μπορεί να χορηγηθεί σε απουσία αιμόπτυσης και συμπτωματική οξυγονοθεραπεία συνιστάται αν προκαλεί σταθερή αύξηση αρτηριακού κορεσμού.⁸ Η διόρθωση αντενδείκνυται σε σύνδρομο Eisenmenger και σε ΠΑΥ με μικρές διαφυγές. Σε κυρίως αριστεροδεξιές διαφυγές, χειρουργική ή επεμβατική διόρθωση ενδείκνυται αν οι ΠΑΑ/επιφάνεια σώματος είναι <4 μονάδες Wood και αντενδείκνυται αν οι ΠΑΑ/επιφάνεια σώματος είναι >8 μονάδες Wood, ενώ ασθενείς με τιμές μεταξύ 4 και 8 μονάδες Wood πρέπει να αξιολογούνται ατομικά.⁸

Η φαρμακευτική θεραπεία βασίζεται κυρίως σε γνώμες ειδικών και ακολουθεί τη στρατηγική άλλων μορφών ΠΑΥ. Η χρήση ανταγωνιστών ασβεστίου είναι επικίνδυνη και πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger αλλά στοχευμένες θεραπείες και από τις τρεις άλλες παθοφυσιολογικές οδούς της ΠΑΥ έχουν χρησιμοποιηθεί. Η βοσεντάνη αποτελεί το μόνο ειδικό φάρμακο που έχει εξεταστεί σε τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger και παρουσίασε βραχυ και μακροχρόνια βελτίωση σε ανοχή στην κόπωση και ΠΑΑ χωρίς επίδραση στη θνητότητα.²⁵ Η αμβρισεντάνη⁸³ και οι αναστολείς του PDE-5 σιλденаφίλη⁸⁴ και ταδαλαφίλη⁸⁵ έχουν χρησιμοποιηθεί με ωφέλιμη επίδραση, ενώ η εποπροστενόλη βελτιώνει αιμοδυναμικά στοιχεία και ανοχή στην κόπωση σε σύνδρομο Eisenmenger.⁴⁵ Συνδυαστική θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί με την ίδια λογική όπως στην ιδιοπαθή ΠΑΥ,³⁵ αλλά η χορήγηση θεραπείας σε ΠΑΥ από ΣΚ ώστε να επιτευχθούν τα απαραίτητα κριτήρια για διόρθωση ΣΚ είναι αμφιλεγόμενη και δεν συνιστάται επί του παρόντος.

Πίνακας 5. Ταξινόμηση ΠΑΥ με ΣΚ (προσαρμοσμένος με άδεια από την Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, www.escardio.org⁸)

1. ΣΥΝΔΡΟΜΟ EISENMENGER

Μεγάλα καρδιακά ελλείμματα με αρχικά διαφυγή από συστηματική προς πνευμονική κυκλοφορία, προοδευτική αύξηση ΠΑΑ και αναστροφή (Πνευμονική προς συστηματική) αμφίδρομη διαφυγή και κυάνωση

2. ΠΑΥ ΜΕ ΕΠΙΚΡΑΤΟΥΣΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΙΑΦΥΓΗ

- Διορθώσιμες
 - Μη διορθώσιμες
- Μέτρια προς μεγάλα ελλείμματα, ελαφρά προς μέτρια αύξηση ΠΑΑ, κυρίως συστηματική προς πνευμονική διαφυγή χωρίς κυάνωση σε ηρεμία

3. ΠΑΥ ΜΕ ΜΙΚΡΑ/ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ

Σοβαρή αύξηση ΠΑΑ παρουσία μικρών καρδιακών ελλειμμάτων (VSD <1cm και ASD <2cm ηχωκαρδιογραφικά σε ενήλικες), μη ευθυνόμενα για τον βαθμό της αύξησης των ΠΑΑ. Η κλινική εικόνα μοιάζει πολύ την ιδιοπαθή ΠΑΥ. Σύγκλιση των ελλειμμάτων ανενδείκνυται

4. ΠΑΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΟΣ

ΠΑΥ μετά από διόρθωση ΣΚ είτε παραμένουσα αμέσως μετά τη διόρθωση ή αναπτυσσόμενη μίνες ή χρόνια αργότερα χωρίς σημαντικές υπολειπόμενες βλάβες

ΠΑΥ – πνευμονική αρτηριακή υπέρταση; ΠΑΑ – πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις; VSD – μεσοκοιλιακό έλλειμμα; ASD – μεσοκοιλιακό έλλειμμα; ΣΚ – συγγενείς καρδιοπάθειες.

ΠΑΥ σχετιζόμενη με νοσήματα του συνδετικού ιστού

Η αυτοάνοση ΠΑΥ απαντάται κυρίως σε γυναίκες και έχει χειρότερη πρόγνωση από την ιδιοπαθή και κληρονομική ΠΑΥ. Θεραπεία με από του στόματος βοσεντάνη, μασιτεντάνη, σιλδεναφίλη, ρισοιγυατ και υποδόρια τρεπροστινίλη έχει αποδειχτεί ωφέλιμη σε μετα-ανάλυση των τυχαίοποιημένων μελετών.⁸⁶ Θεραπεία με εποπροστενόλη βελτίωσε ανοχή στην κόπωση, συμπτώματα και αιμοδυναμικά στοιχεία σε 3μηνη τυχαίοποιημένη μελέτη⁴³ αλλά με μικρότερη επίδραση στην επιβίωση από την ιδιοπαθή ΠΑΥ, πιθανά οφειλόμενη στις συν-νοσηρότητες.

Εκτίμηση και παρακολούθηση της ΠΑΥ

Ασθενείς με ΠΑΥ πρέπει να παρακολουθούνται στενά κάθε 3-6 μήνες όπως επίσης και σε κάθε κλινική επιδείνωση ή άλλη νόσο ώστε να παραμένουν στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου (Πίνακας 1) ή να οδηγούνται σε κλιμάκωση της θεραπείας.⁸ Η εκτίμηση πρέπει να περιλαμβάνει καθορισμό λειτουργικής τάξης, ανοχής στην κόπωση εναλλάξ με υπομεγί-

στη εκτίμηση με 6MWD και μέγιστη εκτίμηση με καρδιοαναπνευστική κόπωση, και λειτουργικότητας δεξιάς κοιλίας ηχωκαρδιογραφικά ή με μέτρηση νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου Β. Ηλεκτροκαρδιογραφήματα και περιοδικοί έλεγχοι Holter πρέπει να διενεργούνται για αποκλεισμό σημαντικών αρρυθμιών, ενώ εργαστηριακός έλεγχος με ηλεκτρολύτες, νεφρική λειτουργία και ηπατικές δοκιμασίες στους ασθενείς σε ΑΥΕ είναι απαραίτητος.

Οι ασθενείς πρέπει πάση θυσία να βρίσκονται στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου (Πίνακας 1) με λειτουργική τάξη I ή II, φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό μέγεθος και λειτουργικότητα δεξιάς κοιλίας με ηχωκαρδιογραφία ή μαγνητικό συντονισμό, φυσιολογικά αιμοδυναμικά στοιχεία δεξιάς κοιλίας με πίεση δεξιού κόλπου <8mmHg και καρδιακό δείκτη >2.5L/min/m², 6MWD >440m, μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου >15ml/kg/min, και φυσιολογικό νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β. Τέτοια κατάσταση συνήθως σχετίζεται με καλή ποιότητα ζωής και χαμηλή θνητότητα αλλά μπορεί να μην είναι δυνατόν να επιτευχθεί σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, σημαντικές συν-νοσηρότητες ή προχωρημένη ηλικία.

Η ηχωκαρδιογραφική εκτίμηση στην ΠΑΥ πρέπει να περιλαμβάνει μέγεθος και επιφάνεια δεξιάς κοιλίας και δεξιού κόλπου, ανεπάρκεια τριγλώχινας, δείκτη εκκεντρικότητας αριστερής κοιλίας, συσπαστικότητα δεξιάς κοιλίας, επιμήκη συστολική παραμόρφωση/ρυθμό παραμόρφωσης και κλασματική μεταβολή επιφάνειας δεξιάς κοιλίας, δείκτη T_{ei}, συστολική μετακίνηση του τριγλωχινικού δακτυλίου (TAPSE), διαμέτρους κάτω κοίλης φλέβας και πνευμονικής αρτηρίας, και παρουσία περικαρδιακής συλλογής.⁸⁷ Η τρισδιάστατη ηχωκαρδιογραφία μπορεί να επιτύχει καλύτερη εκτίμηση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας,⁸⁸ ενώ η ηχωκαρδιογραφία κατά την άσκηση μπορεί να εκτιμήσει τη δυνατότητα αύξησης πνευμονικής πίεσης >30 mmHg κατά την άσκηση, την επονομαζόμενη συστολική εφεδρεία της δεξιάς κοιλίας, που αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη σε σοβαρή ΠΑΥ.⁸⁹

Ο καρδιακός μαγνητικός συντονισμός υπερτερεί της ηχωκαρδιογραφίας στην εκτίμηση της μορφολογίας και λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας και επίσης υπολογίζει καρδιακό δείκτη και απεικονίζει πνευμονικές αρτηρίες και καθυστερημένη ενίσχυση με γαδολίνιο, αλλά έχει αυξημένο κόστος και δυσκολία στη χρήση του. Διαδοχικές μετρήσεις δεικτών μαγνητικού συντονισμού κατά την παρακολούθηση μπορεί να υποδείξουν δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας προ της κλινικής ανεπάρκειας και να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.⁹⁰

Ο δεξιός καθετηριασμός παρέχει πληροφορίες για πολύ σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες όπως

η πίεση δεξιού κόλπου, ο καρδιακός δείκτης και ο μικτό φλεβικό κορεσμό οξυγόνου. Είναι απαραίτητος κατά τη διάγνωση και στις θεραπευτικές αλλαγές, κλινική επιδείνωση και παραπομπή για μεταμόσχευση.

Η παρακολούθηση ασθενών με ΠΑΥ πρέπει να γίνεται σε ειδικά κέντρα που διαθέτουν ομάδα πολλαπλών ειδικοτήτων με γρήγορες διασυνδέσεις με άλλες ειδικότητες όπως ρευματολόγοι, ειδικοί ΣΚ και μεταμοσχεύσεων. Τα κέντρα παραπομπής πρέπει να παρακολουθούν τουλάχιστον 50 ασθενείς με ΠΑΥ, να δέχονται τουλάχιστον 2 νέες παραπομπές ανά μήνα με αποδεδειγμένη ΠΑΥ, να διενεργούν τουλάχιστον 20 δοκιμασίες αγγειοδραστικότητας ανά έτος και να λαμβάνουν μέρος σε κλινική έρευνα σε ΠΑΥ συμπεριλαμβανομένων κλινικών μελετών φάσης II και III.

Προγνωστικοί δείκτες σε ΠΑΥ

Η πρόβλεψη της πρόγνωσης στην ΠΑΥ αποτελεί πρόκληση αλλά είναι εξαιρετικά σημαντική. Τρία πρόσφατα μητρώα, το French Network on Pulmonary Hypertension registry,⁹¹ το Pulmonary Hypertension Connection registry,⁹² και το REVEAL, ένα μητρώο παρατηρήσεων από 55 κέντρα με βάση τις ΗΠΑ,⁹³ έχουν δείξει βελτιωμένη πρόγνωση στην ΠΑΥ σε σχέση με το αρχικό μητρώο ΠΑΥ του NIH.⁹⁴ Οι προγνωστικοί δείκτες περιλαμβάνουν το γένος, καρδιακό δείκτη και απόσταση βάρδισης για το γαλλικό μητρώο, και την ηλικία, αιμοδυναμικά στοιχεία και αυτοάνοσο νόσημα για το μητρώο Pulmonary Hypertension Connection, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη προγνωστικών εξισώσεων. Ο υπολογιστής της REVEAL αποτελεί ένα πολύπλοκο εργαλείο που συνυπολογίζει δημογραφικά στοιχεία, αιτιολογία, λειτουργική τάξη, ζωτικά σημεία, 6MWD, νατριουρητικό πεπτιδίο τύπου Β, περικαρδιακή συλλογή, διάχυση μονοξειδίου του άνθρακα και υπολογίζει έναν δείκτη προγνωστικού κινδύνου.^{95H} Η επιβίωση μειώνεται απότομα σε δείκτες REVEAL κοντά στο 10, υποδηλώνοντας πιθανά ανάγκη κλιμάκωσης θεραπείας σε ασθενείς με δείκτη κοντά στο 8.

Σχεδιασμός και καταληκτικά σημεία μελετών στην ΠΑΥ

Οι παραδοσιακές μελέτες στην ΠΑΥ χρησιμοποιούν βραχείς χρόνους παρακολούθησης 3-4 μηνών και παρένθετα καταληκτικά σημεία, κυρίως το 6MWD μελετώντας μικρούς πληθυσμούς λόγω της μικρής

συχνότητας της νόσου. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 3.112 ασθενών από 22 κλινικές μελέτες έδειξε ότι οι αλλαγές στο 6MWD δεν προέβλεπαν την επίδραση στα κλινικά συμβάματα,⁹⁶ ενώ ασθενείς σε ήδη ικανοποιητική θεραπεία ή με ήδη υψηλή αρχική απόσταση βάρδισης παρουσιάζουν «φαινόμενο οροφής» και δεν μπορούν να αυξήσουν περαιτέρω το 6MWD.⁹⁷ Επομένως, παραδεκτά καταληκτικά σημεία στις τρέχουσες μελέτες φάσης III νέων θεραπειών στην ΠΑΥ θα πρέπει να είναι νοσηρότητα, θνητότητα ή κλινική επιδείνωση.⁹⁸ Κλινικά σημαντικά καταληκτικά σημεία στην ΠΑΥ θα μπορούσε να είναι θάνατος, μεταμόσχευση, ανάγκη προστανοειδών, νοσηλεία για επιδεινούμενη ΠΑΥ, ανεπαρκής απόντηση σε θεραπεία ή συμπτώματα ΠΑΥ από ειδικά πρωτόκολλα αναφοράς των ασθενών. Οι μελέτες ΠΑΥ πρέπει να περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών, γεγονός που υποδεικνύει το σχεδιασμό πολυεθνικών, πολυκεντρικών μελετών για να εξασφαλιστεί ο αναγκαίος πληθυσμός. Επιπρόσθετα, η παρακολούθηση πρέπει να είναι σημαντικά μεγαλύτερη, σε έτη, ιδιαίτερα για μια χρόνια προοδευτική νόσο όπως η ΠΑΥ. Δεδομένης της χρονιότητας, προοδευτικότητας και πτωχής πρόγνωσης της ΠΑΥ, όλα τα σκέλη της μελέτης πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία, εξαλείφοντας έτσι το ηθικό θέμα της μη θεραπείας σε κάποιο πληθυσμό και κάνοντας ευκολότερη την εκτίμηση συνδυαστικών θεραπειών.

Συμπέρασμα

Η πρόοδος στη διάγνωση αλλά και στη γενική, φαρμακολογική και επεμβατική θεραπεία της ΠΑΥ έχει μεταβάλλει σημαντικά την αντιμετώπιση και βελτιώσει πολύ την πρόγνωση αυτής. Περαιτέρω έρευνα σε συνδυαστικές θεραπείες και στιβαρά καταληκτικά σημεία θνητότητας και νοσηρότητας είναι απαραίτητα για τη βελτίωση της πρόγνωσης και ποιότητας ζωής ασθενών με αυτή τη σοβαρή θανατηφόρα νόσο.

Βιβλιογραφία

1. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexia-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122:156-163.
2. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30:104-109.
3. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost

- AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; 142:448-456.
4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D34-41.
 5. Sitbon O, Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev* 2012; 21:321-327.
 6. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30:2493-2537.
 7. 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. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1573-1619.
 8. Authors/Task Force M, Galie N, Humbert M, 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* 2015.
 9. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493-498.
 10. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012; 40:881-885.
 11. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114:1482-1489.
 12. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013; 41:1302-1307.
 13. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001; 111:577.
 14. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1682-1687.
 15. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114:787-792.
 16. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22:451-458.
 17. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014; 175:233-239.
 18. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111:3105-3111.
 19. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75:55A-62A.
 20. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328:1732-1739.
 21. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117:3010-3019.
 22. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009; 135:122-129.
 23. Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373:834-844.
 24. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119-1123.
 25. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114:48-54.
 26. Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:2093-2100.
 27. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896-903.
 28. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809-818.
 29. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114:1417-1431.
 30. Wharton J, Strange JW, Moller GM, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibi-

- tion in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:105-113.
31. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1488-1496.
 32. Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33:785-792.
 33. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-2157.
 34. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1149-1153.
 35. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010; 31:1124-1131.
 36. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33:689-697.
 37. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119:2894-2903.
 38. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1723-1729.
 39. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:330-340.
 40. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:319-329.
 41. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:485-491.
 42. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334:296-301.
 43. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:425-434.
 44. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106:1477-1482.
 45. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99:1858-1865.
 46. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014; 167:210-217.
 47. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322-329.
 48. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1257-1263.
 49. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:800-804.
 50. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1915-1922.
 51. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013; 144:952-958.
 52. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012; 142:1383-1390.
 53. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013; 127:624-633.
 54. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1496-1502.
 55. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31:150-158.
 56. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149:521-530.
 57. Hoepfer MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekeroetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003; 22:330-334.
 58. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J*

- Am Coll Cardiol 2003; 42:158-164.
59. Gombert-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, Rich S. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96:1334-1336.
 60. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29:469-475.
 61. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31:2080-2086.
 62. Zhu B, Wang L, Sun L, Cao R. Combination therapy improves exercise capacity and reduces risk of clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60:342-346.
 63. Fox BD, Shimony A, Langleben D. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Cardiology* 2012; 123:41; author reply 42.
 64. Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; 43:1691-1697.
 65. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013; 127:1128-1138.
 66. Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, et al. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels* 2010; 25:144-149.
 67. Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, et al. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2005; 91:391-392.
 68. Dahal BK, Kosanovic D, Pamarthi PK, et al. Therapeutic efficacy of azaindole-1 in experimental pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36:808-818.
 69. Leuchte HH, Baezner C, Baumgartner RA, et al. Inhalation of vasoactive intestinal peptide in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32:1289-1294.
 70. Said SI. Vasoactive intestinal peptide in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:786; author reply 786.
 71. Wang XX, Zhang FR, Shang YP, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1566-1571.
 72. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:73S-80S.
 73. Baglini R. Atrial septostomy in patients with end-stage pulmonary hypertension. No more needles but wires, energy and close anatomical definition. *J Interv Cardiol* 2013; 26:62-68.
 74. Sandoval J, Gaspar J, Pena H, et al. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 38:1343-1348.
 75. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary arterial hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1092-1100.
 76. Galie N, Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1101-1102.
 77. Lumens J, Arts T, Broers B, et al. Right ventricular free wall pacing improves cardiac pump function in severe pulmonary arterial hypertension: a computer simulation analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297:H2196-2205.
 78. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:763-768.
 79. de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143:910-918.
 80. Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38:277-284.
 81. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1116-1122.
 82. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, et al. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:661-669.
 83. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 107:1381-1385.
 84. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J* 2014; 35:716-724.
 85. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006; 114:1807-1810.
 86. Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:808-814.
 87. Mocerri P, Baudouy D, Chiche O, et al. Imaging in pulmonary hypertension: Focus on the role of echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107:261-271.
 88. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accu-

- racy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:943-953.
89. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2013; 128:2005-2015.
90. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7:100-106.
91. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023-1030.
92. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007; 30:1103-1110.
93. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137:376-387.
94. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-349.
95. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141:354-362.
96. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1192-1201.
97. Frost AE, Langleben D, Oudiz R, et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascul Pharmacol* 2005; 43:36-39.
98. Gomberg-Maitland M, Bull TM, Saggarr R, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D82-91.