Πνευμονική Υπέρταση

Νέα αιμοδυναμική και κλινική ταξινόμηση πνευμονικής υπέρτασης
Μηνύματα για τον κλινικό γιατρό

No conflicts of interest

Σταγάκη Ελένη
Πνευμονολόγος- Επιμελήτρια Β’, Σισμανόγλειο ΓΝΑ
Υπεύθυνη ομάδας «Φυσιολογία-Παθοφυσιολογία του Αναπνευστικού συστήματος- Πνευμονική Υπέρταση- Εντατική Θεραπεία»

Η ιστορία…

- Geneva 1973, 1st world symposium on PH
- Evian 1998, 2nd world symposium on PH
- Venice 2003, 3rd world symposium on PH
- Dana Point 2008, 4th world symposium on PH
- Nice 2013, 5th world symposium on PH
- Nice 2018, 6th world symposium on PH

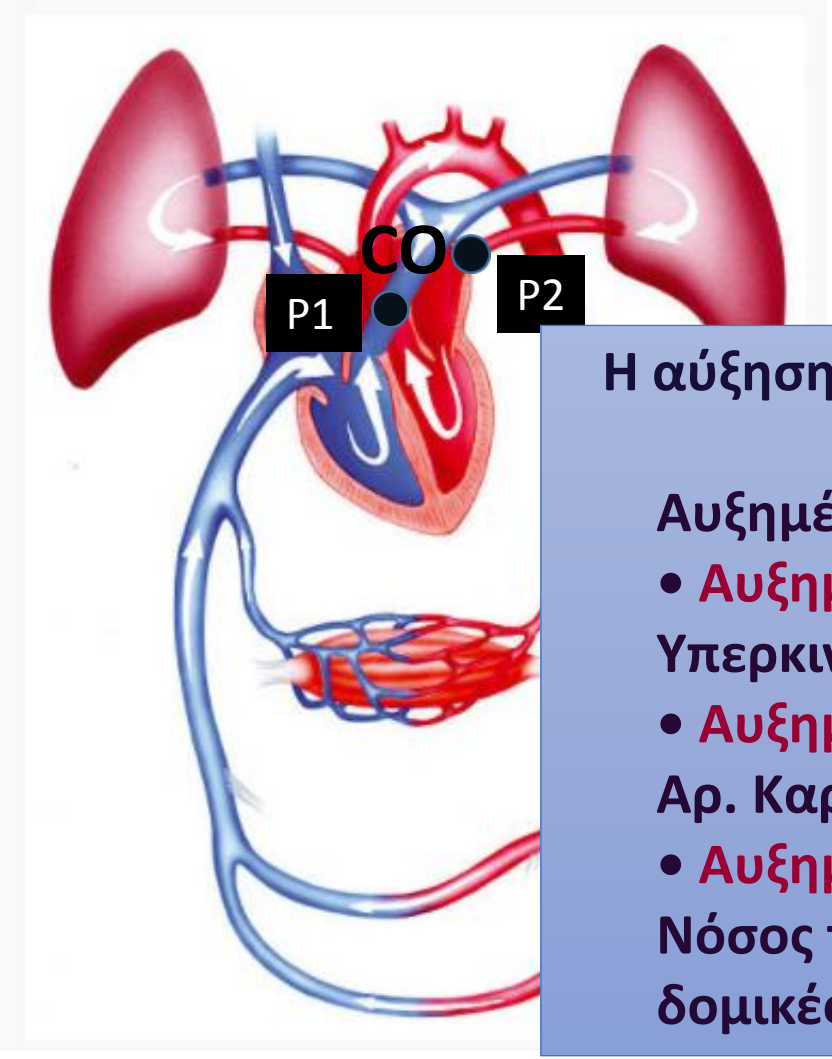
Ποια η σημασία και ανάγκη ταξινόμησης

- Διάκριση του παθολογικού από το φυσιολογικό

- Αναγνώριση κοινών
  - Παθοφυσιολογικών μηχανισμών
  - Κλινικών εκδηλώσεων
  - Αιμοδυναμικών χαρακτηριστικών

- Αναγνώριση των ασθενών που θα ωφεληθούν από ειδική αγγειοδιασταλτική θεραπεία ή άλλες θεραπείες για την Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση

Πνευμονική κυκλοφορία



Βασικές αρχές

- Όλος ο όγκος παλμού /όλη η καρδιακή παροχή (CO) «άγεται» με πολύ χαμηλές πιέσεις
- Οδηγός πίεση P1-P2→ mPAP-PCWP

  (πίεση LA εκφράζεται με PAWP)

Η αύξηση της mPAP αποτέλεσμα διαφορετικών παθολογιών

mPAP= PAWP+ (CO x PVR)

Αυξημένη PH

- **Αυξημένο CO**

Υπερκινητική κυκλοφορία, L-R shunts

- **Αυξημένη PCW**

Αρ. Καρδιακή Νόσο και υπερπηκτικότητα

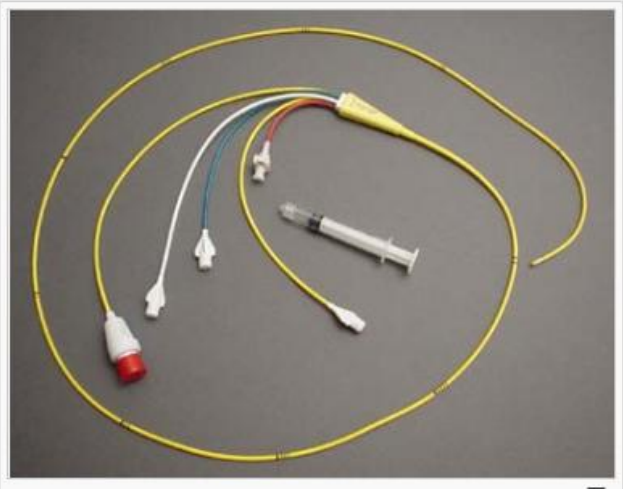
- **Αυξημένες PVR**

Νόσος της πνευμονικής κυκλοφορίας- PVD

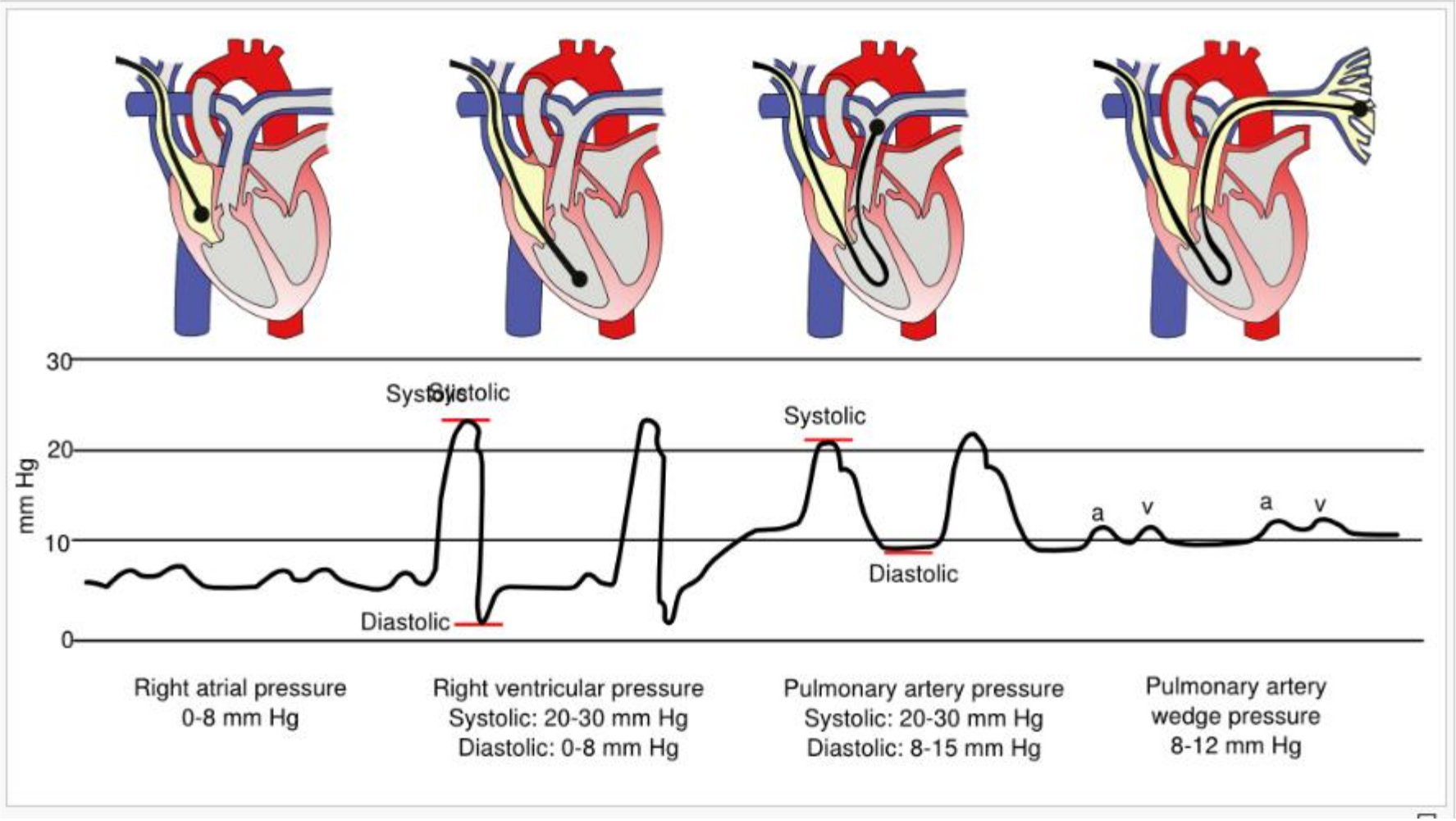
δομικές βλάβες στα αγγεία της μικροκυκλοφορίας

- Στρατολόγηση – Διάταση τριχοειδών

Δεξιός καρδιακός καθετηριασμός- RHC



- **mPAP**
- **PAWP**
- **PVR**



Οι αιμοδυναμικοί ορισμοί της Πνευμονικής Υπέρτασης (ΠΥ) έχουν αλλάξει με την πρόοδο του χρόνου

Ο αρχικός ορισμός της mPAP ≥ 25mmHg ήταν αυθαίρετος και διευκόλυνε τους κλινικούς στο να διακρίνουν τις πιο σοβαρές περιπτώσεις ΠΥ

Arbitrary Definition (1973)

- Mean PAP ≥ 25 mmHg at rest measured by RHC

Evolving Definition (1998-2013)

- Mean PAP ≥ 25 mmHg or > 30 mmHg during exercise
- Normal left heart filling pressure (PAWP ≤ 15 mmHg)
- PVR ≥ 3 Wood units

New Definition (2018)

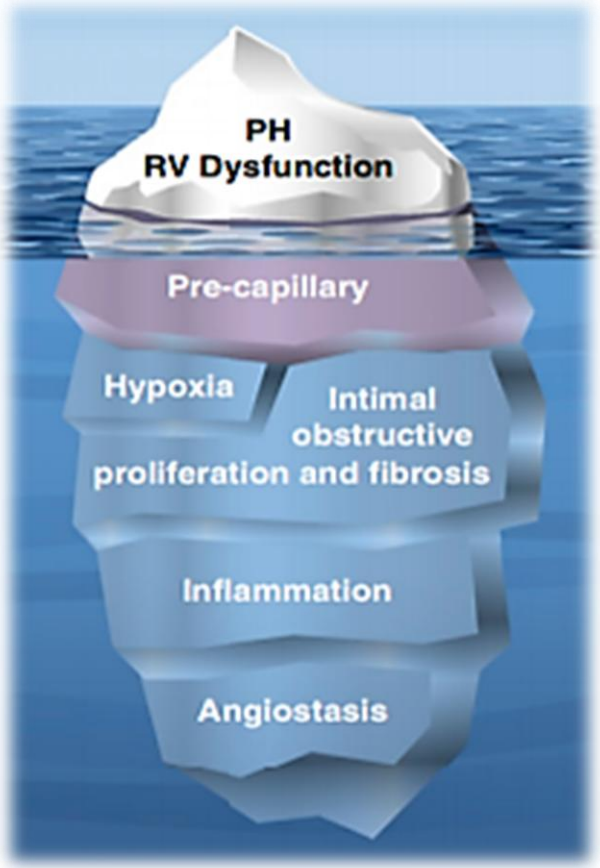
- Mean PAP ≥ 20 mmHg
- PAWP ≤ 15 mmHg
- PVR ≥ 3 Wood units (for all forms of pre-capillary PH)

Πως να γίνει η διάκριση φυσιολογικού από παθολογικό;

Simonneau G, et al. *Eur Respir J.* 2018. [Epub ahead of print]; Hoeper MM. *Eur Respir J.* 2009;34:790-791.

DECEMBER 13, 2018

ERJ Early View



Έως τώρα ≥25mmHg

Am J Respir Crit Care Med.2018

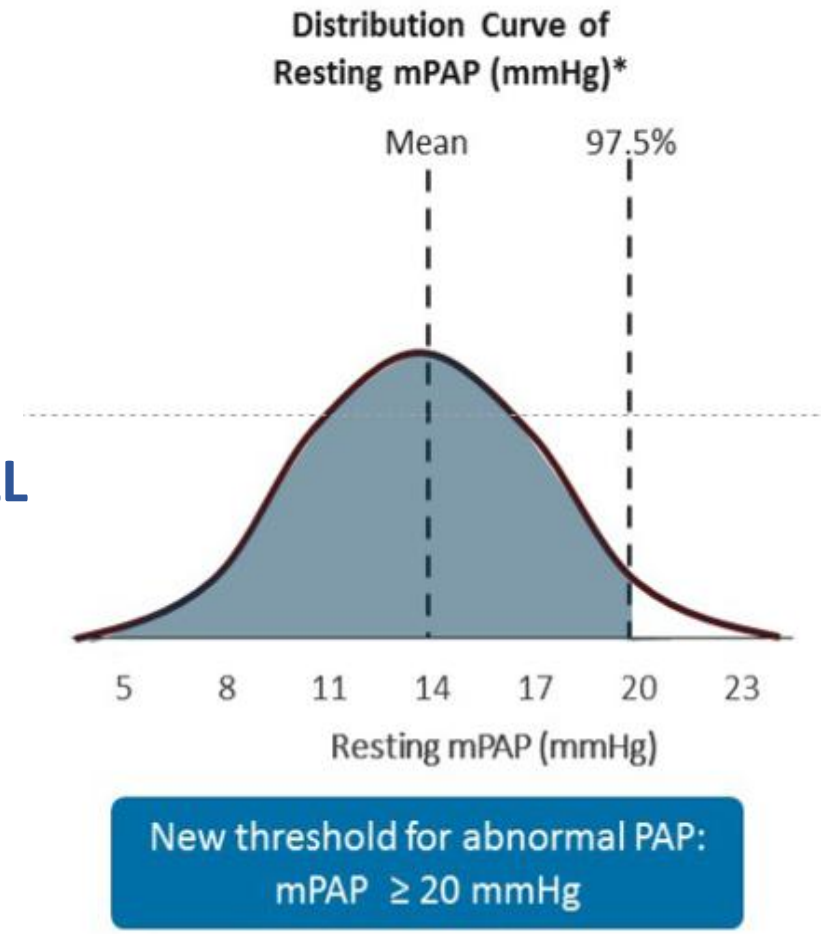
Φυσιολογική mPAP

14± 3.3 mmHg

Upper Limit of Normal ULL

20mmHg

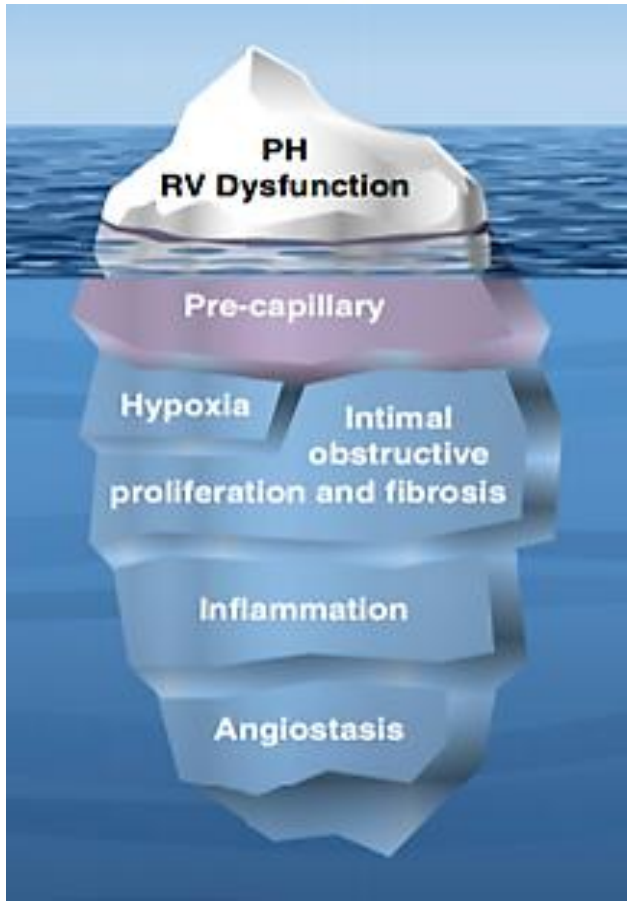
Kovacs G, et al.
Eur Respir J 2009; 34: 888–894.



τώρα ≥20mmHg

DECEMBER 13, 2018

ERJ Early View



Am J Respir Crit Care Med.2018

Φυσιολογική mPAP= 14± 3.3 mmHg

Upper Limit of Normal ULL=20mmHg

Kovacs G, et al. Eur Respir J 2009; 34: 888–894.

mPAP >20mmHg

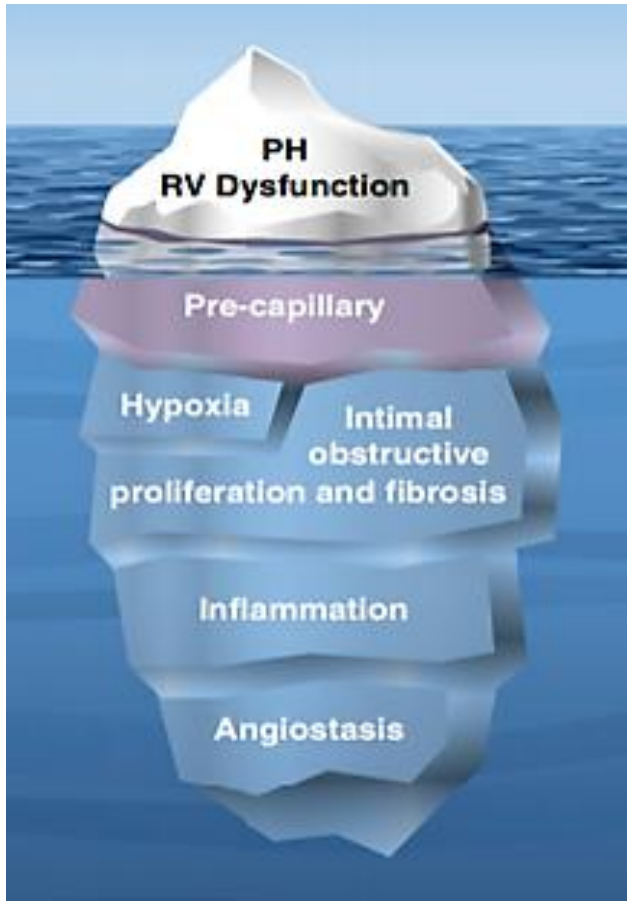
2018 Nice

Απλοποίηση ορισμών

- PVR = πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις
- mPAP= μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία
- PAWP=πνευμονική πίεση ενσφήνωσης
- ~~DPG-Δεν περιλαμβάνεται η διαστολική κλίση πίεσης~~

DECEMBER 13, 2018

ERJ Early View



Am J Respir Crit Care Med.2018

Φυσιολογική mPAP= 14± 3.3 mmHg

Upper Limit of Normal ULL=20mmHg

Kovacs G, et al. Eur Respir J 2009; 34: 888–894.

mPAP >20mmHg

2018 Nice

Απλοποίηση ορισμών

PVR ≥3WU γγειακές αντιστάσεις

- mPAP= μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία

PAWP ≤15mmHg εση ενσφήνωσης

- ~~DPG-Δεν περιλαμβάνεται η διαστολική κλίση πίεσης~~

Αιμοδυναμικοί Ορισμοί Πνευμονικής Υπέρτασης(ΠΥ)

mPAP >20mmHg

TABLE 1 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension (PH)

Definitions	Characteristics	Clinical groups#
1.Προτριχοειδική ΠΥ	mPAP >20mmHg PAWP≤15mmHg PVR≥3WU	
2.Μεμονωμένη μετατριχοειδική ΠΥ (IpcPH)	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR <3 WU	
3.Συνδυασμός προ και μετατριχοειδικής ΠΥ (CpcPH)	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ⩾3 WU	

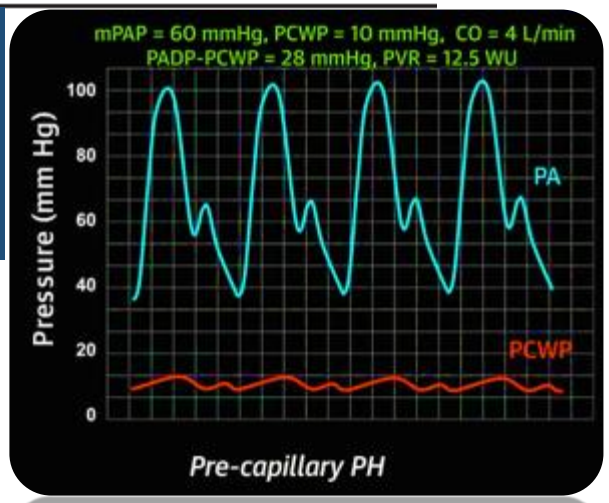
Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Simonneau G et al. Eur Respir J. (2019)

Αιμοδυναμικοί Ορισμοί Πνευμονικής Υπέρτασης(ΠΥ)

mPAP >20mmHg

TABLE 1 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension (PH)

Definitions	Characteristics	Clinical groups#
Προτριχοειδική ΠΥ	**mPAP >20mmHg PAWP≤15mmHg PVR≥3WU**	
Μεμονωμένη μετατριχοειδική ΠΥ (IpcPH)	PAWP >15 mmHg PVR <3 WU	
Συνδυασμός προ και μετατριχοειδική ΠΥ (CpcPH)	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ⩾3 WU	



Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Simonneau G et al. Eur Respir J. (2019)

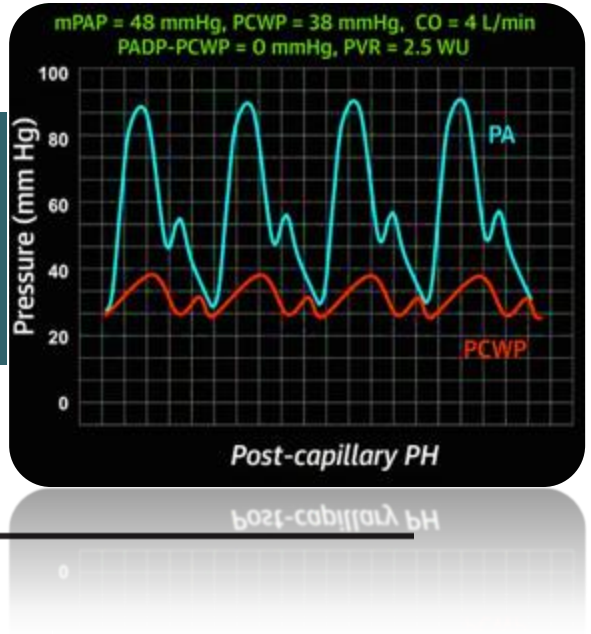
Αιμοδυναμικοί Ορισμοί Πνευμονικής Υπέρτασης(ΠΥ)

mPAP >20mmHg

TABLE 1 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension (PH)

Definitions	Characteristics	Clinical groups#
Προτριχοειδική ΠΥ	mPAP >20 mmHg PAWP ⩽15 mmHg PVR >3 WU	
Μεμονωμένη μετατριχοειδική ΠΥ (IpcPH)		
Συνδυασμός προ και μετατριχοειδική ΠΥ (CpcPH)	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ⩾3 WU	

mPAP >20mmHg
PAWP >15mmHg
PVR <3WU



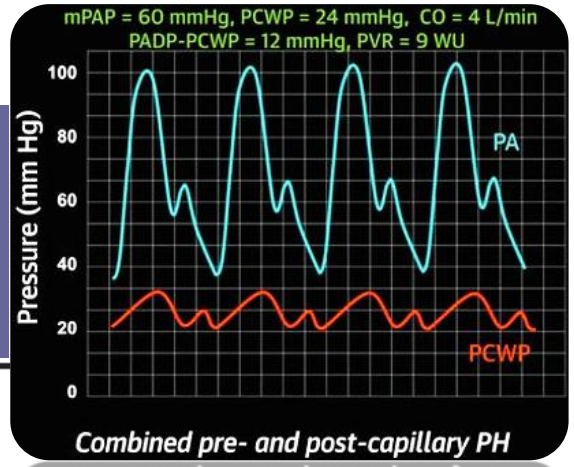
Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Simonneau G et al. Eur Respir J. (2019)

Αιμοδυναμικοί Ορισμοί Πνευμονικής Υπέρτασης(ΠΥ)

mPAP >20mmHg

TABLE 1 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension (PH)

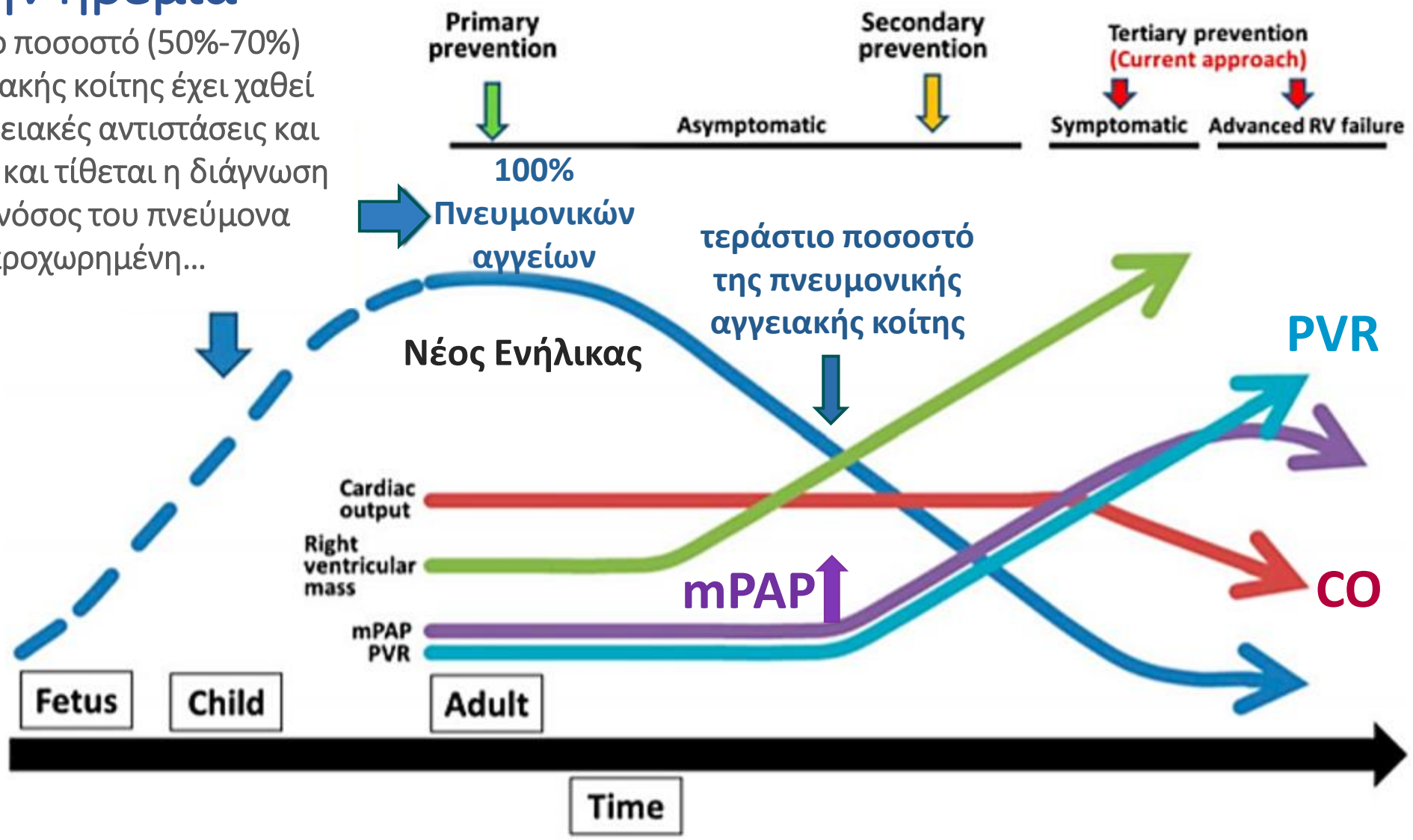
Definitions	Characteristics	Clinical groups#
Προτριχοειδική ΠΥ	mPAP >20 mmHg PAWP ⩽15 mmHg PVR ⩾3 WU	
Μεμονωμένη μετατριχοειδική ΠΥ (IpcPH)	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg	
Συνδυασμός προ και μετατριχοειδική ΠΥ (CpcPH)	**mPAP >20mmHg** **PAWP >15mmHg** **PVR ≥3WU**	



Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Simonneau G et al. Eur Respir J. (2019)

PAH στην ηρεμία

όταν ένα τεράστιο ποσοστό (50%-70%) πνευμονικής αγγειακής κοίτης έχει χαθεί οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και πιέσεις ανεβαίνουν και τίθεται η διάγνωση όταν η αγγειακή νόσος του πνεύμονα είναι ήδη προχωρημένη…



Annals ATS Volume 11 Supplement 3, April 2014

Πρόσφατα δεδομένα ασθενών με PVD και mPAP 21–24 mmHg

- Σκληρόδερμα

Σημαντικό ποσοστό ασθενών επιδείνωσε την ΠΑΥ σε 3 έτη από borderline 22±2mmHg και 2.9±0.6 WU κατά την αρχικό RHC σε overt 31.6mmHg και 6.9±1.7WU

Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. Arthritis Rheum 2013
Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. Am J Respir Crit Care Med 2018
Redefining pulmonary hypertension. Lancet Respir Med 2018

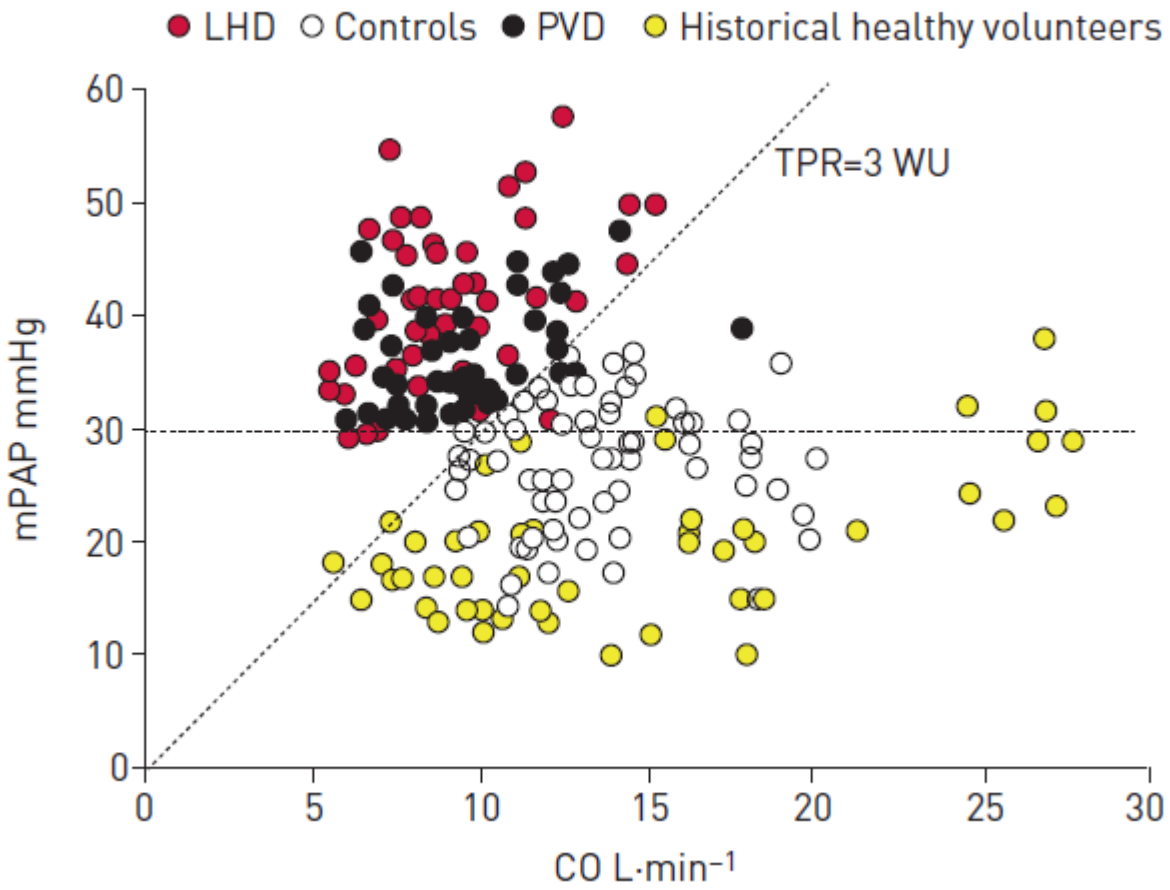
- Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (CTEPH)

Η παρουσία σημαντικού φορτίου θρόμβων στις πνευμονικές αρτηρίες (↑αερισμού νεκρού χώρου- ↑V/Q) προκαλεί περιορισμό στη λειτουργική κατάσταση των ασθενών παρότι οι τιμές τις mPAP-PVR στην ηρεμία ήταν εντός φυσιολογικών ορίων

Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. Eur Respir J 2014
Pulmonary endarterectomy for patients with chronic thromboembolic disease. Anatol J Cardiol 2018

ΠΥ στην ΑΣΚΗΣΗ

unmask PVD by "stressing" the pulmonary circulation



mPAP

⩾1 mmHg per litre /min of CO normal

⩾3 mmHg per litre/min of CO abnormal

LHD(↑PAWP) ή
PVD(↑PVR)

LHD: left heart disease
PVD: pulmonary vascular disease
TPR: total pulmonary resistance

Herve P, Lau EM, Sitbon O, et al, Eur Respir J 2015

ΠΥ στην ΑΣΚΗΣΗ

WSPH

Proposed criteria for Exercise – PH (consistent with ERS statement 2017)

- mPAP > 30mmHg AND TPR > 3mmHg per litre CO
- This could be due to
  - (I) Αποκαλύπτει Πνευμονική Αγγειακή Νόσο
  - (II) Αύξηση της πίεσης στον LA (που εκφράζεται με αύξηση της PAWP)
  - (III) Και τα δυο
- How to distinguish?? More research needed…
- Careful exercise-PAWP; Clinical Score for LHD; Exercise Echo/MRI; a good opportunity for AI/machine learning algorithms

Κλινική ταξινόμηση Πνευμονικής Υπέρτασης

Παθοφυσιολογικών μηχανισμών
Κλινικών εκδηλώσεων
Αιμοδυναμικών χαρακτηριστικών
Ανταπόκρισης στη θεραπεία

TABLE 2 Updated clinical classification of pulmonary hypertension (PH)

1

1 PAH
- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drug- and toxin-induced PAH (table 3)
- 1.4 PAH associated with:
  - 1.4.1 Connective tissue disease
  - 1.4.2 HIV infection
  - 1.4.3 Portal hypertension
  - 1.4.4 Congenital heart disease
  - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH long-term responders to calcium channel blockers (table 4)
- 1.6 PAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement (table 5)
- 1.7 Persistent PH of the newborn syndrome

2

2 PH due to left heart disease
- 2.1 PH due to heart failure with preserved LVEF
- 2.2 PH due to heart failure with reduced LVEF
- 2.3 Valvular heart disease
- 2.4 Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH

3

3 PH due to lung diseases and/or hypoxia
- 3.1 Obstructive lung disease
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Other lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern
- 3.4 Hypoxia without lung disease
- 3.5 Developmental lung disorders

4

4 PH due to pulmonary artery obstructions (table 6)
- 4.1 Chronic thromboembolic PH
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions

5

5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms (table 7)
- 5.1 Haematological disorders
- 5.2 Systemic and metabolic disorders
- 5.3 Others
- 5.4 Complex congenital heart disease

Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension
ERJ 2018

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

NICE 2018

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)

1.1 Ιδιοπαθής ΠΑΥ
1.2 Κληρονομική ΠΑΥ
1.3 Προκαλούμενη από φάρμακα και τοξίνες
1.4 Σχετιζόμενη με
- 1.4.1 Νοσήματα του συνδετικού ιστού
- 1.4.2 Λοίμωξη από HIV
- 1.4.3 Πυλαία Υπέρταση
- 1.4.4 Συγγενείς καρδιοπάθειες
- 1.4.5.Σχιστοσωμίαση

1.5 ΠΑΥ με μακροχρόνια αγγειοδραστικότητα
1.6 Φλεβοαποφρακτική νόσος- πνευμονική τριχοειδική αμαγγειωμάτωση (PVOD/PCH)
1.7 Εμμένουσα Πνευμονική Υπέρταση νεογνού

2. ΠΥ λόγω αριστερής καρδιακής νόσου

1. ΠΥ λόγω Κ.Αν. με διατηρημένο EF
2. ΠΥ λόγω Κ.Αν. με ελαττωμένο EF
3. Βαλβιδοπάθειες
4. Συγγενείς μετατριχοειδικές αποφρακτικές βλάβες

3. Πνευμονική Υπέρταση (ΠΥ) λόγω αναπνευστικών νοσημάτων και/ή υποξία

3.1 Αποφρακτικά πνευμονικά νοσήματα
3.2 Περιοριστικά πνευμονικά νοσήματα
3.3 Άλλα πνευμονικά νοσήματα με μικτό Αποφρακτικό/Περιοριστικό πρότυπο
3.4 Υποξία χωρίς πνευμονική πάθηση
3.5 Νοσήματα του πνεύμονα κατά την ανάπτυξη

4. ΠΥ λόγω απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας

4.1 Χρόνια Θροεμβοεμβολική ΠΥ
4.2 Άλλες αιτίες απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας

5. ΠΥ ασαφούς αιτιολογίας

5.1 Αιματολογικά νοσήματα
5.2 Συστηματικά νοσήματα
5.3 Άλλα νοσήματα
5.4 Σύμπλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

NICE 2018

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)

Group1

mPAP >20mmHg

Προτριχοειδική ΠΥ

PAWP ≤15mmHg

PVR ≥3WU

Healthy Pulmonary Artery (click to view)

Arteries are healthy and flexible, blood flows easily through the vessels.

Mild PAH (click to view)

Thick and stiff artery walls limit blood flow and increase the resistance.

Moderate PAH (click to view)

Blood flow is restricted as the artery narrows.

Severe PAH with Plexiform Lessions (click to view)

Advanced vascular lesions (abnormal growth) and thrombi (blood clots) form.

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)

1.1 Ιδιοπαθής ΠΑΥ

1.2 Κληρονομική ΠΑΥ → Πολλά νέα γονίδια έχουν αναγνωριστεί

1.3 Προκαλούμενη από φάρμακα και τοξίνες → Αναθεώρηση της λίστας των φαρμάκων- τοξινών

1.4 Σχετιζόμενη με

- **1.4.1 Νοσήματα του συνδετικού ιστού**
- **1.4.2 Λοίμωξη από HIV**
- **1.4.3 Πυλαία Υπέρταση**
- **1.4.4 Συγγενείς καρδιοπάθειες**
- **1.4.5.Σχιστοσωμίαση**

→ Διασυνδετική πνευμονολογίας με άλλες ειδικότητες

1.5 ΠΑΥ με μακροχρόνια αγγειοδραστικότητα → Αγγειοδραστική ΠΑΥ

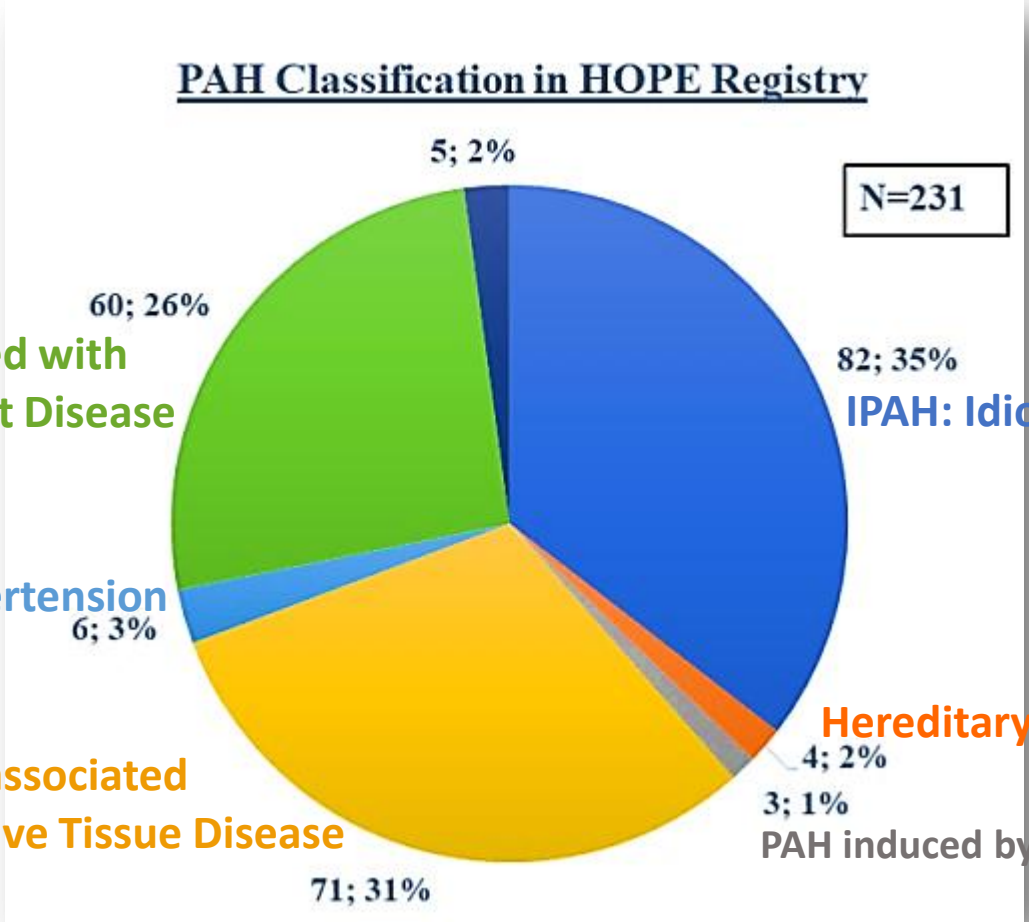
1.6 Φλεβοαποφρακτική νόσος- πνευμονική τριχοειδική αμαγγειωμάτωση (PVOD/PCH) → Διευκρίνηση της κατηγορίας PVOD/PCH

1.7 Εμμένουσα Πνευμονική Υπέρταση νεογνού

Επιδημιολογικά στοιχεία από την πρώτη ελληνική καταγραφή

231 ασθενείς (No, %)

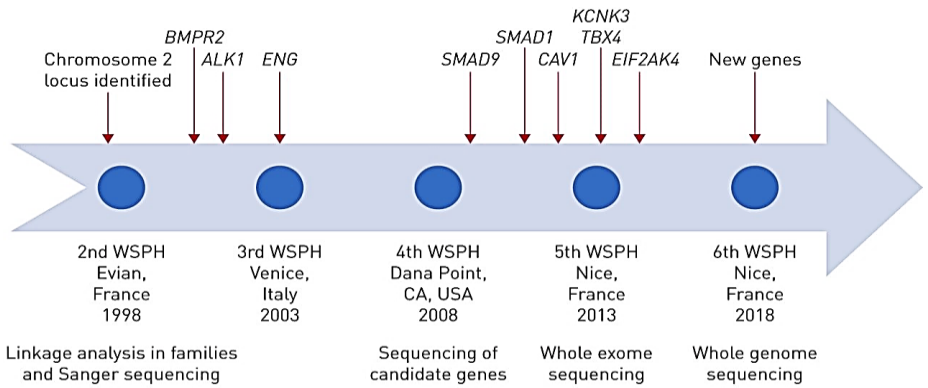
Hellenic pulmOnary hyPertension rEgistry(HOPE)



Epidemiology and initial management of pulmonary arterial hypertension: real-world data from the Hellenic pulmOnary hyPertension rEgistry(HOPE)

Pulmonary Circulation, First Published October 14, 2019.

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)
1.2 Κληρονομική ΠΑΥ (HPAP)

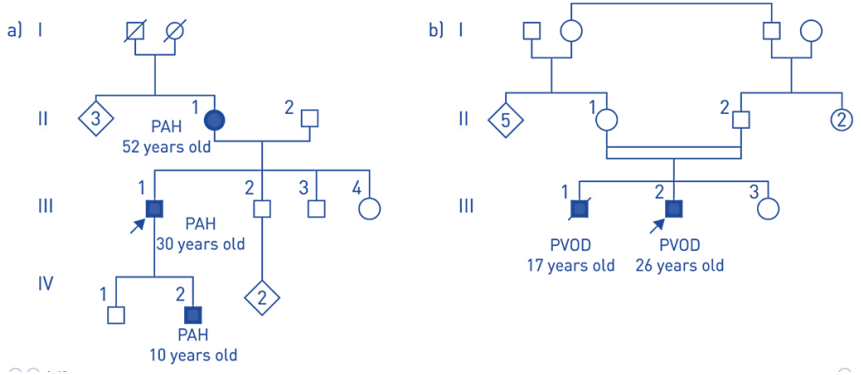


Υψηλή τεκμηρίωση για τον αιτιολογικό ρόλο στη νόσο
BMPR2/ EIF2AK4/ TBX4
ATP13A3/GDF2/SOX17
AQP1/ACVRL1/SMAD9
ENG/KCNK3/CAV1

BMPR2
Κίνδυνος ΠΑΥ σε ασυμπτωματικούς φορείς:
14% σε άνδρες- 42% σε γυναίκες

Nicholas W. Morrell et al. Eur Respir J 2019;53:1801899

Κλινικά μηνύματα



- **Λεπτομερές κληρονομικό - δημιουργία γενεαλογικού δέντρου**
- **Νεότερη ηλικία διάγνωσης, χειρότερο αιμοδυναμικό προφίλ, ανταπόκριση στη θεραπεία, πρόγνωση**
- **Γενετική συμβουλευτική στους πάσχοντες/φορείς (προεμφυτευτική διάγνωση) και δυνατότητα γενετικού ελέγχου σε συγγενείς ασθενών**
- **Ετησίως echo σε ασυμπτωματικούς φορείς**

Girerd B et al. Current opinion in pulmonary medicine. 2017;23(5):386-91.

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)
1.3 Προκαλούμενη από φάρμακα και τοξίνες

TABLE 3 Updated classification of drugs and toxins associated with PAH

Definite		Possible	
Aminorex	Ανορεξιογόνα	Cocaine	Κοκαΐνη
Fenfluramine		Phenylpropanolamine	Φενυλπροπανολαμινη
Dexfenfluramine	Μεθαμφεταμίνη	L-tryptophan	L-Τρυπτοφάνη
Benfluorex		St John's wort	Βαλσαμόχορτο
Methamphetamines	Tyrosine kinase inhibitor	Amphetamines	Αμφεταμίνες
Dasatinib		Interferon-α and -β	Ιντερφερονη α και b
Toxic rapeseed oil	Τοξικό έλαιο κράμβης	Alkylating agents	
		Bosutinib	Bosutinib- TKI- CML
		Direct-acting antiviral agents agains	Αντιϊκά φάρμα κατά της ηπατίτιδας
		Leflunomide	Λεφλουνομίδη- Arava
		Indirubin (Chinese herb Qing-Dai)	Indirubin

Κλινικό μήνυμα

Ιστορικό λήψης φαρμάκων μπορεί να καθοδηγήσει τη διάγνωση

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)
   1.4 Σχετιζόμενη με
      1.4.1 Νοσήματα του συνδετικού ιστού
      1.4.2 Λοίμωξη από HIV
      1.4.3 Πυλαία Υπέρταση
      1.4.4 Συγγενείς καρδιοπάθειες
      1.4.5.Σχιστοσωμίαση

1.4.1

- **Σκληρόδερμα (περιορισμένο) 5-12% PAH**

Συνύπαρξη άλλων παθολογιών που συμβάλουν σε αύξηση της mPAP (LHD, ILD)

Ετήσιο screening με TTE, DETECT algorithm

Pulmonary Hypertension Awareness Month

Scleroderma RESEARCH FOUNDATION

- ΣΕΛ
- Μικτή Νόσος Συνδετικού Ιστού
  - Σπανιότερα
    Ρευματοειδής Αρθρίτιδα,
    Δερματομυοσίτιδα,
    σύνδρομο Sjögren

1.4.3

- **Πυλαία Υπέρταση (POPH) 2% με 6%** των ασθενών με απορρύθμιση ηπατικής νόσου

	mPAP*	CO†	PCWP‡	PVR§
High cardiac output and vasodilated	↑	↑↑	↓	↓↓
Fluid overload or diastolic dysfunction	↑	N ↑	↑↑	N
POPH	↑↑	↷	N	↑

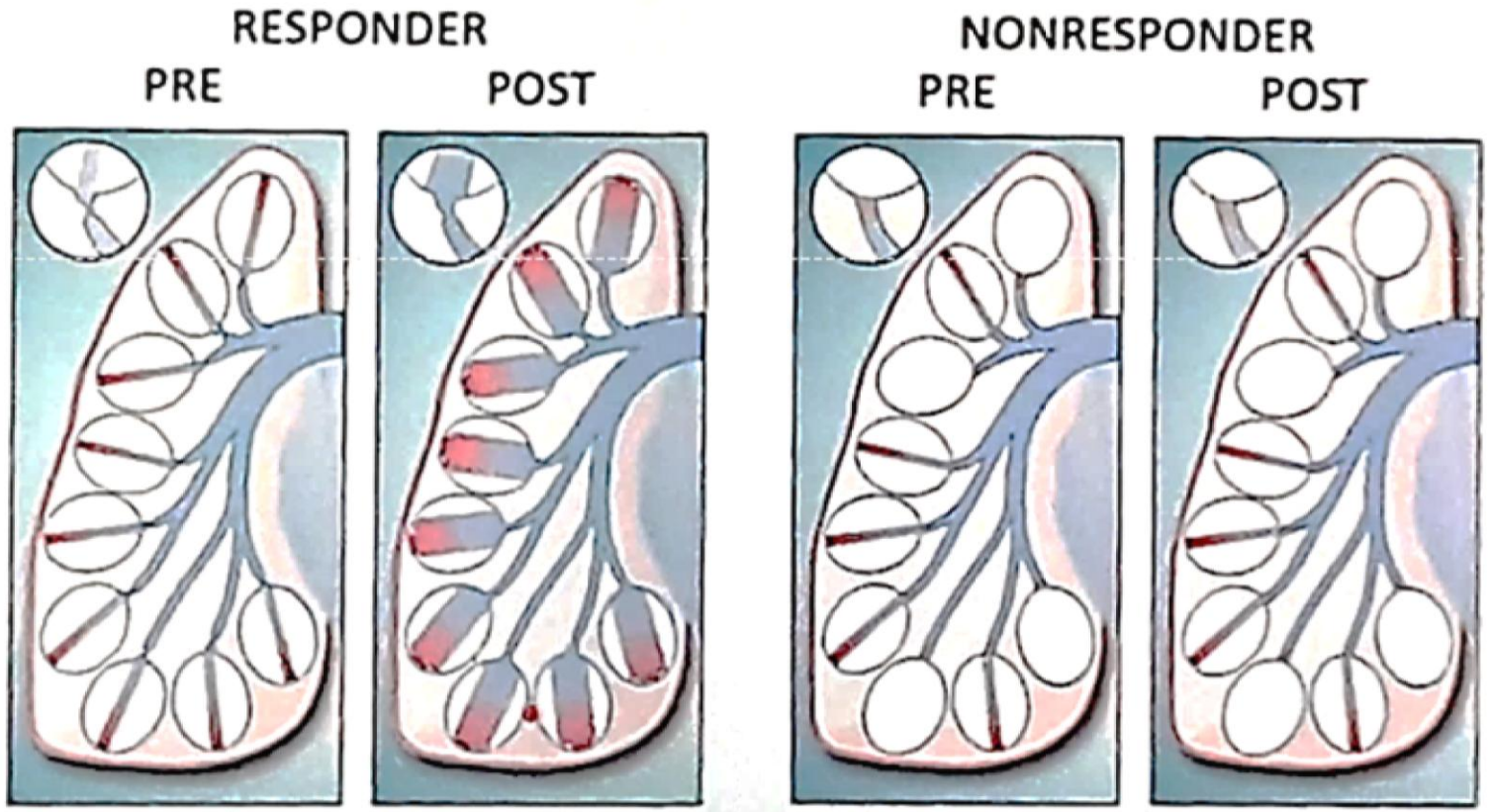
Κλινικό μήνυμα

Πνευμονολόγος και άλλες ειδικότητες

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)
1.5 ΠΑΥ με μακροχρόνια ανταπόκριση σε αποκλειστές διαύλων ασβεστίου

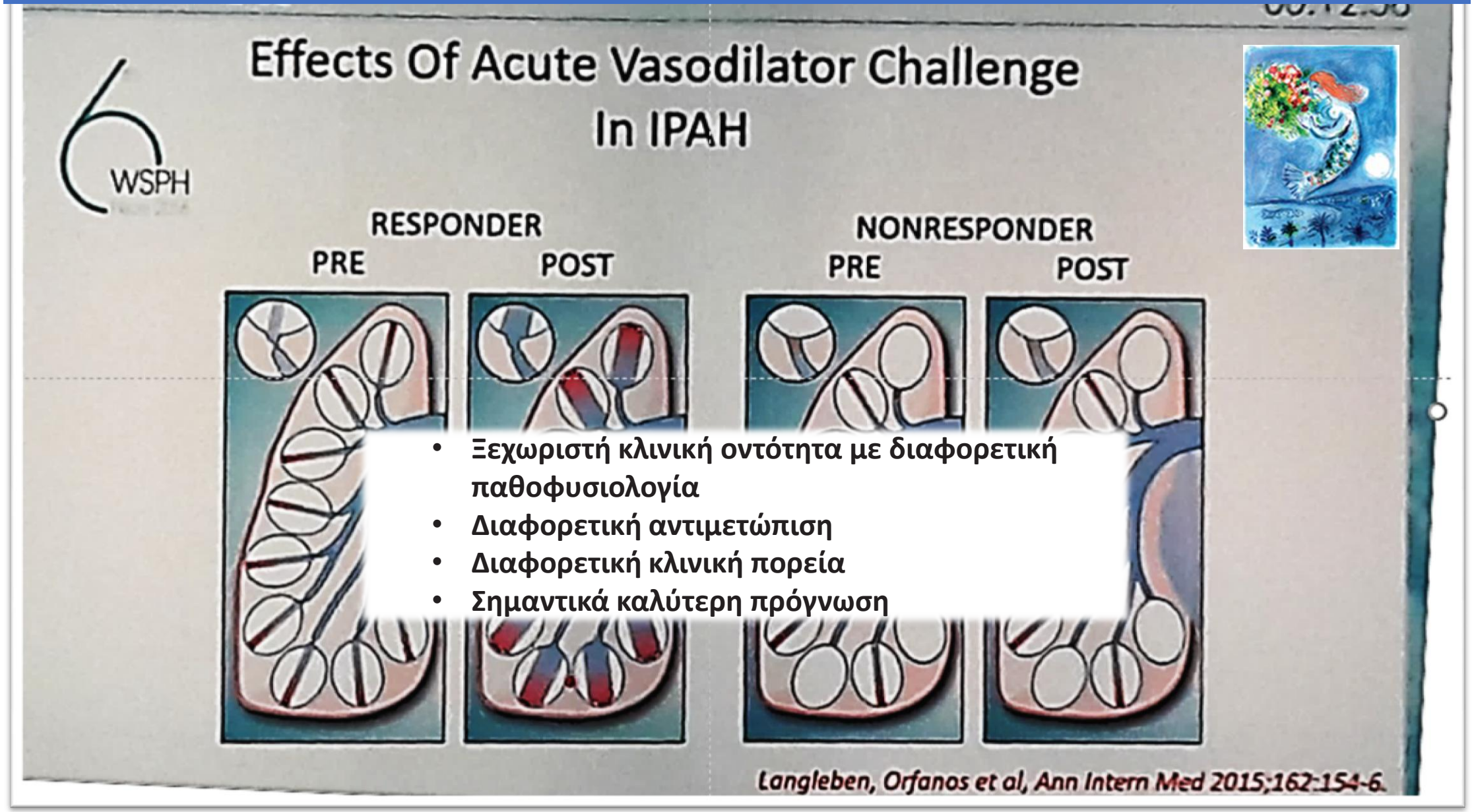
WSPH

Effects Of Acute Vasodilator Challenge In IPAH



Langleben, Orfanos et al, Ann Intern Med 2015;162:154-6.

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)
1.5 ΠΑΥ με μακροχρόνια ανταπόκριση σε αποκλειστές διαύλων ασβεστίου



- Ξεχωριστή κλινική οντότητα με διαφορετική παθοφυσιολογία
- Διαφορετική αντιμετώπιση
- Διαφορετική κλινική πορεία
- Σημαντικά καλύτερη πρόγνωση

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)
1.5 ΠΑΥ με μακροχρόνια ανταπόκριση σε αποκλειστές διαύλων ασβεστίου

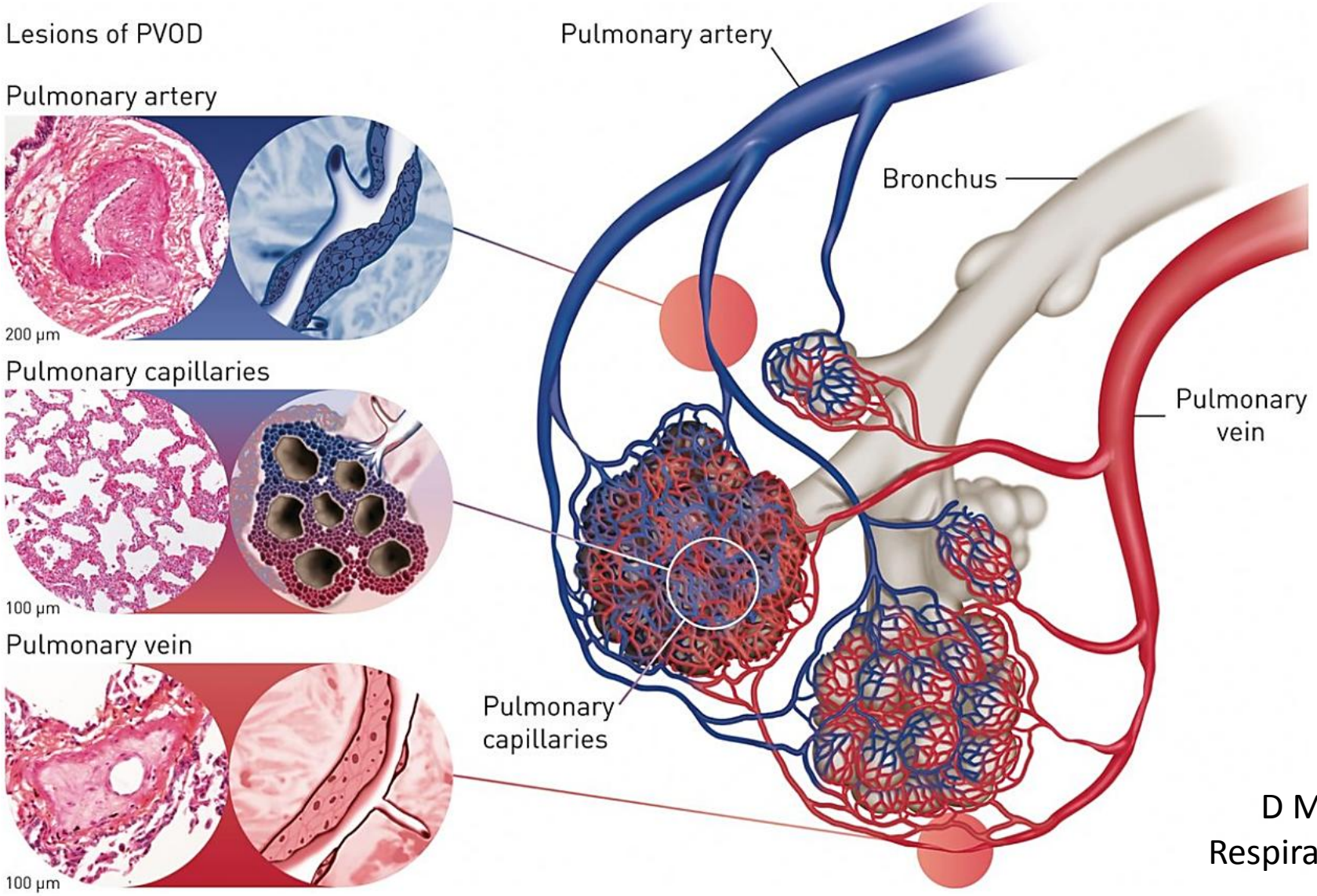
Τεστ οξείας αγγειοδραστικότητας μόνο σε IPAH, heritable PAH or drug-induced PAH

TABLE 4 Definitions of acute and long-term response

Acute pulmonary vasoreactivity# for patients with idiopathic, hereditable or drug-induced PAH	Reduction of mPAP ⩾10 mmHg to reach an absolute value of mPAP ⩽40 mmHg Increased or unchanged cardiac output
Long-term response to CCBs	New York Heart Association Functional Class I/II With sustained haemodynamic improvement (same or better than achieved in the acute test) after at least 1 year on CCBs only

- **Ελάττωση mPAP ≥10mmHg όπου απόλυτη τιμή φτάνει mPAP ≤40mmHg, με διατήρηση ή αύξηση της καρδιακής παροχής**
- **NYHA I ή II με διατήρηση της αιμοδυναμικής βελτίωσης για τουλάχιστον 1 χρόνο μετά τους CCB**

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)
1.6 ΠΑΥ με χαρακτηριστικά Φλεβοαποφρακτικής νόσου- πνευμονικής τριχοειδικής αμαγγειωμάτωσης (PVOD/PCH)



D Montani et al., Respiratory Journal 2016

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)
1.6 ΠΑΥ με χαρακτηριστικά Φλεβοαποφρακτικής νόσου- πνευμονικής τριχοειδικής αμαγγειωμάτωσης (PVOD/PCH)

TABLE 5 Signs evocative of venous and capillary (pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary haemangiomatosis) involvement

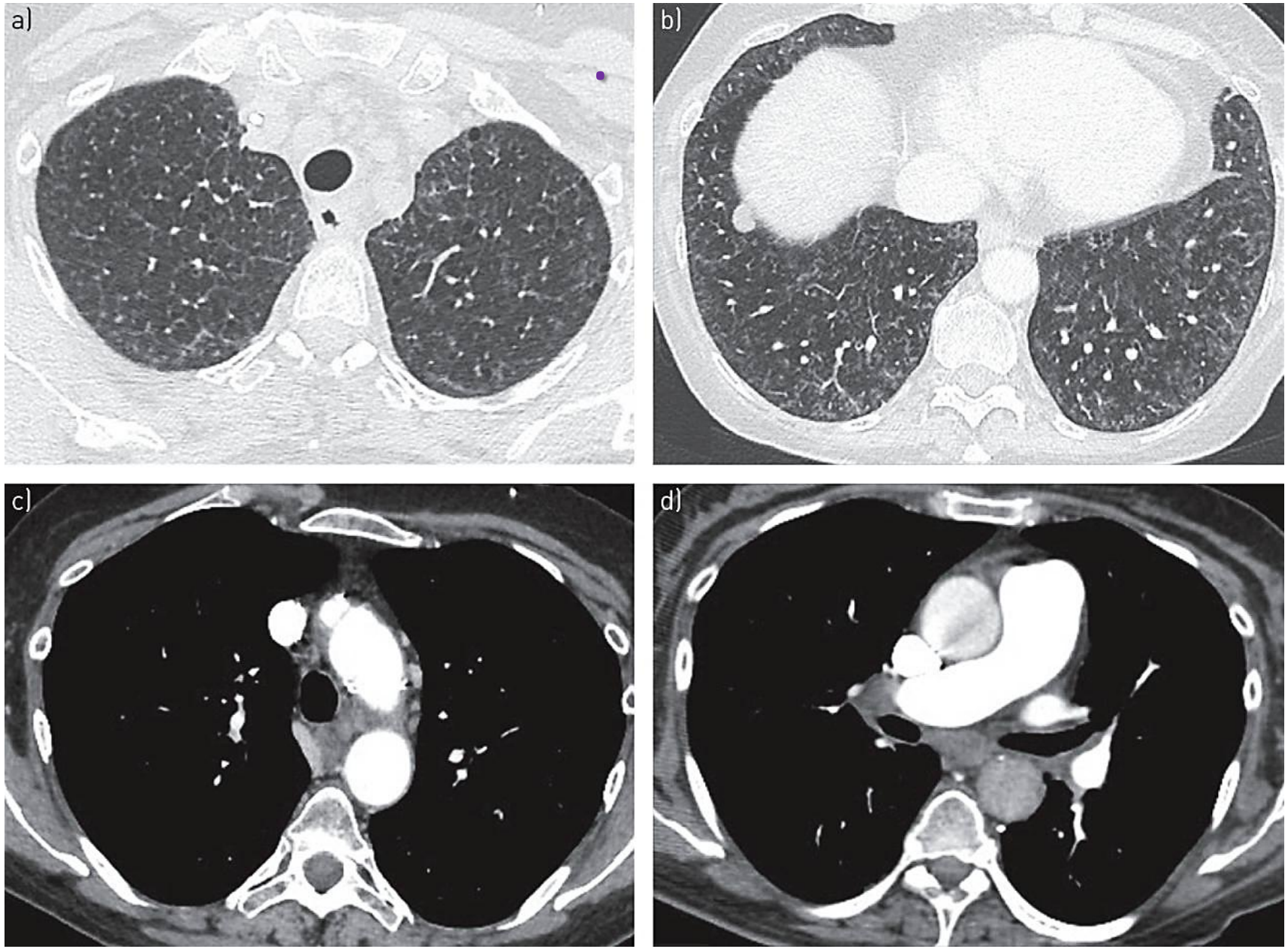
PFT's	Ελαττωμένη DLCO <50% Σοβαρή υποξαιμία
HRCT θώρακα	Μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια, πάχυνση μεσολοβιδίων διαφραγματίων, κεντρολοβιδιακά οζίδια θαμβής υάλου
Ανταπόκριση στην PAH θεραπεία	Πιθανό Πνευμονικό οίδημα
Γενετικό υπόβαθρο	Μεταλλάξεις EIF2K4
Επαγγελματική έκθεση	Οργανικοί διαλύτες(τριχλωροαιθυλένιο)

DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; HRCT: high-resolution computed tomography; PAH: pulmonary arterial hypertension.

HRCT features of PVOD

Πάχυνση μεσολοβιδίων διαφραγματίων και κεντρολοβιλιακά οζίδια θαμβής υάλου

Διογκωμένους παραορτικούς και υποτροπιδικούς λεμφαδένες



David Montani et al.
Eur Respir J 2016

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

NICE 2018

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)

Group 2
Μετατριχοειδική ΠΥ
Συνδυασμός προ και μετατριχοειδικής
PAWP >15mmHg
PVR ≥3WU ή <3WU

2. ΠΥ λόγω αριστερής καρδιακής νόσου

1. ΠΥ λόγω Κ.Αν. με διατηρημένο EF
2. ΠΥ λόγω Κ.Αν. με ελαττωμένο EF
3. Βαλβιδοπάθειες
4. Συγγενείς μετατριχοειδικές αποφρακτικές βλάβες

mPAP >20mmHg

Όλες οι περιπτώσεις, PAWP>15mmHg

Μεμονωμένη μετατριχοειδική ΠΥ (IpcPH)- PVR< 3WU

Συνδυασμός προ και μετατριχοειδικής ΠΥ(CpcPH)- PVR≥ 3WU

2.1 ΠΥ λόγω HFpEF

2.2 ΠΥ λόγω HFrEF

2.3 Βαλβιδοπάθειες

Ο ρόλος του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος TTE

- Screening για ΠΥ
- Διάγνωση της καρδιοπάθειας

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

NICE 2018

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)

mPAP >20mmHg

Group3

Προτριχοειδική ΠΥ

PAWP ≤15mmHg

PVR ≥3WU

2. ΠΥ λόγω αριστερής καρδιακής νόσου

3. Πνευμονική Υπέρταση (ΠΥ) λόγω αναπνευστικών νοσημάτων και/ή υποξία

3.1 Αποφρακτικά πνευμονικά νοσήματα
3.2 Περιοριστικά πνευμονικά νοσήματα
3.3 Άλλα πνευμονικά νοσήματα με μικτό Αποφρακτικό/Περιοριστικό πρότυπο
3.4 Υποξία χωρίς πνευμονική πάθηση
3.5 Νοσήματα του πνεύμονα κατά την ανάπτυξη

4. ΠΥ λόγω απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας

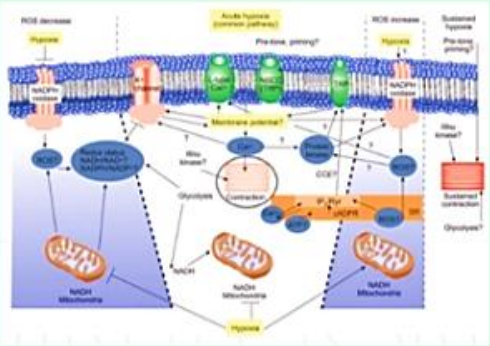
5. ΠΥ ασαφούς αιτιολογίας

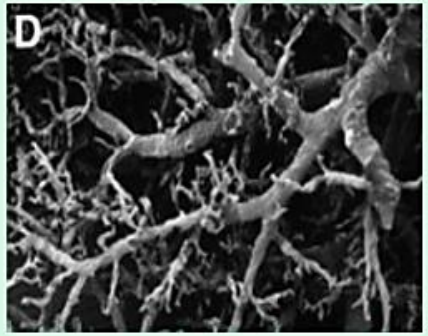
PH

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 3

Υποξία
Οξέωση

Καταστροφή της αγγειακής κοίτης

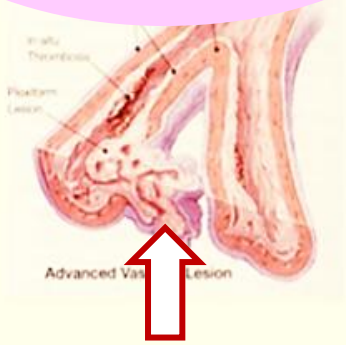




ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 3
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Φλεγμονή

Αυτοανοσία



Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
ET-1, NO, PGI2

Μηχανική πνεύμονα
(↑↑ ή ↓↓ πνευμονικών όγκων)

Αυξητικοί παράγοντες
VEGF, FGF, PDGF, ET-1

Eur Respir J 2015; 46: 903-75; Eur Heart J 2016; 37:67-119

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 3

- **ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

3 PH due to lung diseases and/or hypoxia
- 3.1 Obstructive lung disease
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Other lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern
- 3.4 Hypoxia without lung disease
- 3.5 Developmental lung disorders

LAM ΑΠΟ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 5→ 3

Πνευμονική Υπέρταση (ΠΥ) λόγω αναπνευστικών νοσημάτων και/ή υποξία

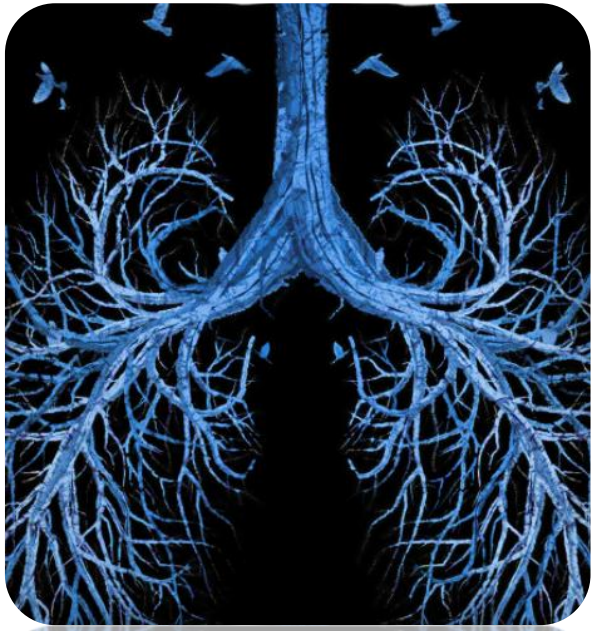
- **Αποφρακτικά πνευμονικά νοσήματα**
  - Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (COPD)
  - Αποφρακτική Βρογχιολίτιδα
- **Περιοριστικά πνευμονικά νοσήματα**
  - Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (IPF)
  - Χρόνια ΕΑΚ
  - Επαγγελματικά νοσήματα
- **Άλλα πνευμονικά νοσήματα με μικτό Αποφρακτικό/Περιοριστικό πρότυπο**
  - Συνδυασμός Πνευμονικής Ίνωσης Εμφυσήματος (CPEF)
  - **Λεμφαγγειολυομυωμάτωση (LAM)**
  - Κυστική ίνωση- Βρογχεκτασίες
  - Άλλα αποφρακτικά νοσήματα του πνεύμονα
- **Υποξία χωρίς πνευμονική πάθηση**
  - Διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο
  - Διαταραχές του θωρακικού τοιχώματος
  - Σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού
  - Χρόνια έκθεση σε υψόμετρο
- **Πνευμονικά νοσήματα κατά την ανάπτυξη**
  - Συγγενείς πνευμονικές παθήσεις
  - Βρογχοπνευμονική δυσπλασία

Πνευμονική υπέρταση στα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα

Steven D. Nathan et al

European Respiratory Journal 2018

Φυσιολογική mPAP= 14± 3.3 mmHg



2018 Nice

Χωρίς PH	CLD without PH mPAP <21mmHg ή mPAP 21- 24 και PVR<3WU
PH	CLD with PH mPAP 21- 24 και PVR≥3WU ή mPAP≥ 25mmHg
Σοβαρή PH	mPAP >35mmHg mPAP≥ 25mmHg παρουσία χαμηλής καρδιακής παροχής (CI <2L/min/m^2)

Η χρήση ειδικών φαρμάκων
δε συστήνονται για ΠΥ σε πνευμονικά νοσήματα

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

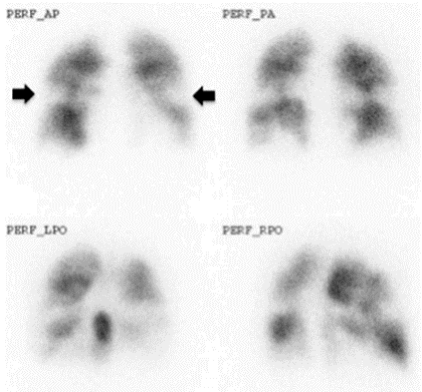
NICE 2018

Κατηγορία 4
Πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε αποφράξεις της πνευμονικής αρτηρίας

4.1 Χρόνια θρομβοεμβολική ΠΥ

4.2 Άλλες αποφράξεις της πνευμονικής αρτηρίας

- **4.2.1 Σάρκωμα ή αγγειοσάρκωμα (υψηλού ή ενδιάμεσου βαθμού κακοήθειας)**
- **4.2.2 Άλλοι κακοήθεις όγκοι**
  - **Νεφρικό καρκίνωμα**
  - **Καρκίνος της ουροδόχου κύστης**
  - **Καρκίνος όρχεων**
  - **Άλλοι όγκοι**
- **4.2.3 Καλοήθεις όγκοι**
  - **Λειομύωμα της ουροδόχου κύστης**
- **4.2.4 Αγγειίτιδα χωρίς νόσημα του συνδετικού ιστού**
- **4.2.5 Συγγενείς στενώσεις της πνευμονικής αρτηρίας**
- **4.2.6 Παρασιτώσεις- υδατίδωση**



4. ΠΥ λόγω απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας

4.1 Χρόνια Θροεμβοεμβολική ΠΥ
4.2 Άλλες αιτίες απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας

Group4
Προτριχοειδική ΠΥ
PAWP ≤15mmHg
PVR ≥3WU

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

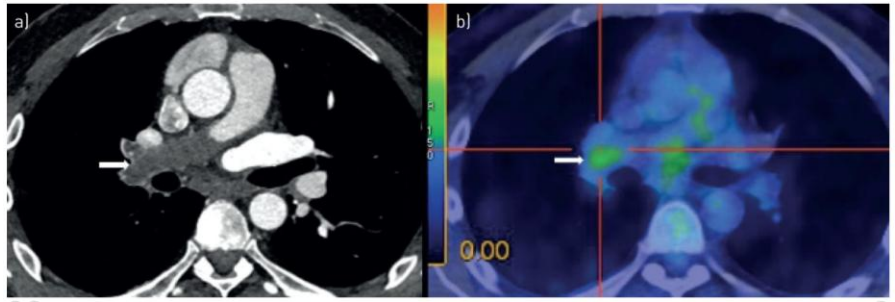
NICE 2018

Κατηγορία 4
Πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε αποφράξεις της πνευμονικής αρτηρίας

4.1 Χρόνια θρομβοεμβολική ΠΥ

4.2 Άλλες αποφράξεις της πνευμονικής αρτηρίας

- **4.2.1 Σάρκωμα ή αγγειοσάρκωμα (υψηλού ή ενδιάμεσου βαθμού κακοήθειας)**
- **4.2.2 Άλλοι κακοήθεις όγκοι**
  - **Νεφρικό καρκίνωμα**
  - **Καρκίνος της ουροδόχου κύστης**
  - **Καρκίνος όρχεων**
  - **Άλλοι όγκοι**
- **4.2.3 Καλοήθεις όγκοι**
  - **Λειομύωμα της ουροδόχου κύστης**
- **4.2.4 Αγγειίτιδα χωρίς νόσημα του συνδετικού ιστού**
- **4.2.5 Συγγενείς στενώσεις της πνευμονικής αρτηρίας**
- **4.2.6 Παρασιτώσεις- υδατίδωση**



4. ΠΥ λόγω απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας

4.1 Χρόνια Θροεμβοεμβολική ΠΥ
4.2 Άλλες αιτίες απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας

Group4
Προτριχοειδική ΠΥ
PAWP ≤15mmHg
PVR ≥3WU

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Κατηγορία 5
Πνευμονική υπέρταση με αδιευκρίνιστη και/ή πολυπαραγοντική αιτιολογία

5.1 Αιματολογιά νοσήματα:

χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες(δρεπανοκυτταρική, β-θαλασσαιμία)

μυελουπερπλαστικές διαταραχές

5.2 Συστηματικά νοσήματα:

Ιστιοκυττάρωση Langherhans, Σαρκοείδωση, Νευροινωμάτωση,

αθροιστικά λυσσοσωμικά νοσήματα (νόσος Gaucher, Γλυκογονιάσεις)

5.3 Άλλα νοσήματα:

Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια με ή χωρίς ΤΝ, ινώδης μεσοθωρακίτιδα

5.4 Σύμπλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες

Group 5
Προτριχοειδική ΠΥ
Μετατριχοειδική ή συνδυασμός

5. ΠΥ ασαφούς αιτιολογίας

- 5.1 Αιματολογιά νοσήματα
- 5.2 Συστηματικά νοσήματα
- 5.3 Άλλα νοσήματα
- 5.4 Σύμπλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες

- **LAM στην κατηγορία 3**
- **Αφαίρεση θυροειδοπαθειών και σπληνεκτομής**

Αιμοδυναμικοί Ορισμοί Πνευμονικής Υπέρτασης(ΠΥ)

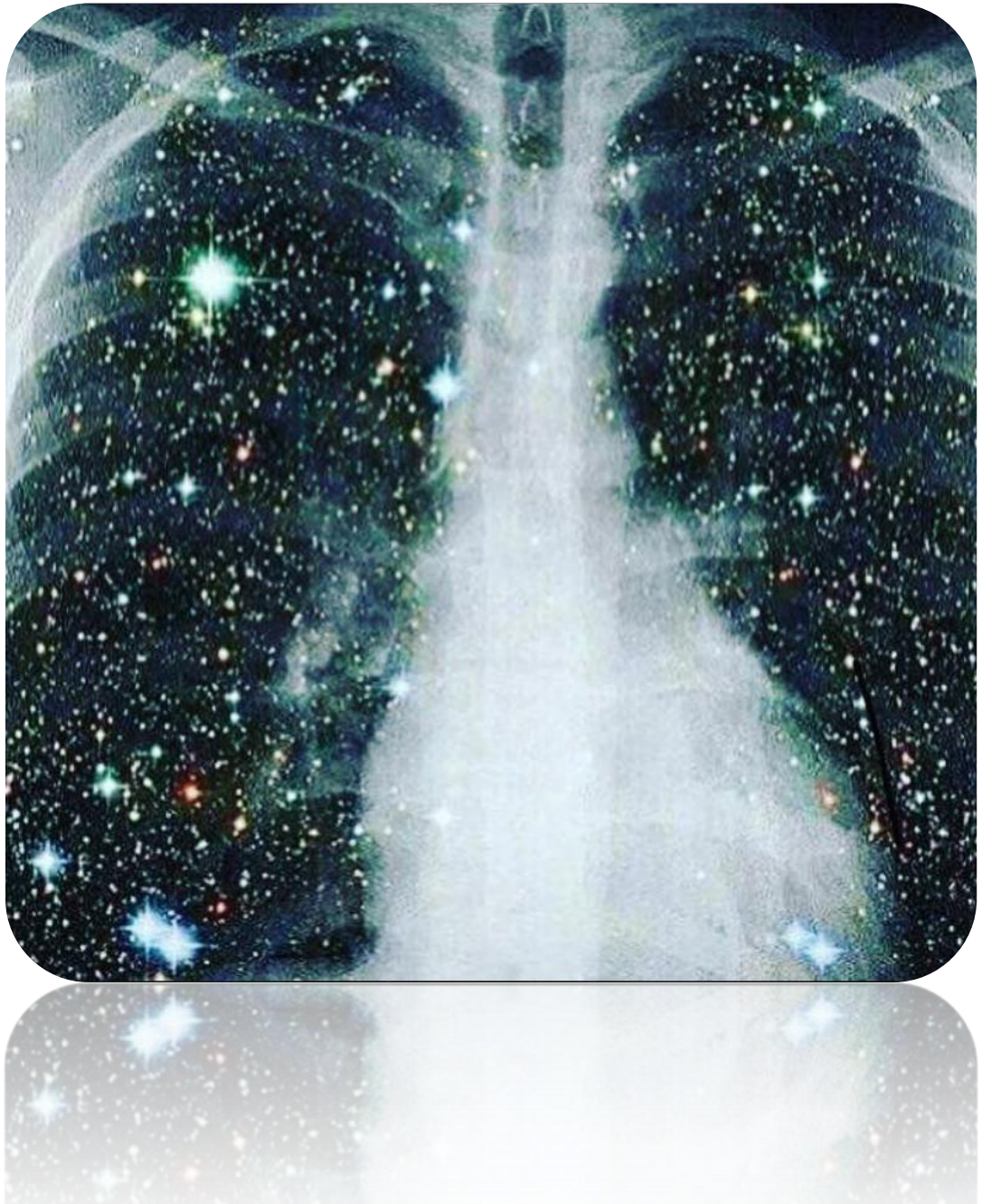
mPAP >20mmHg

TABLE 1 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension (PH)

Definitions	Characteristics	Κλινικές κατηγορίες
1.Προτριχοειδική ΠΥ	mPAP >20mmHg PAWP≤15mmHg PVR≥3WU	1, 3, 4, 5
2.Μεμονωμένη μετατριχοειδική ΠΥ (IpcPH)	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR <3 WU	2, 5
3.Συνδυασμός προ και μετατριχοειδικής ΠΥ (CpcPH)	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ⩾3 WU	2, 5

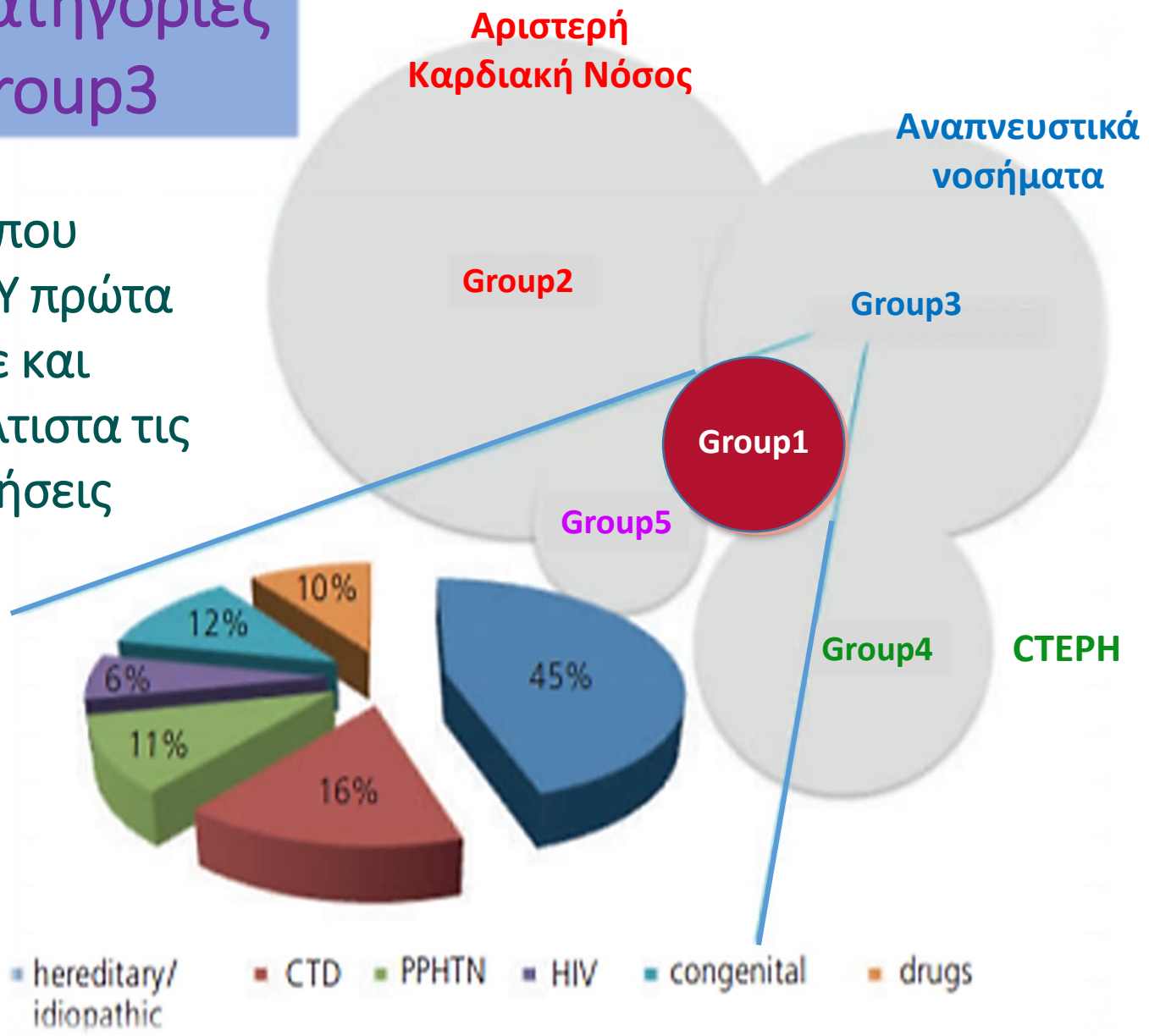
Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Simonneau G et al. Eur Respir J. (2019)

Μηνύματα για τον κλινικό γιατρό από την ταξινόμηση της ΠΥ



1. Πιο συχνές κατηγορίες Group2 + Group3

Σε ασθενή όπου διαπιστώνεται ΠΥ πρώτα σκεφτόμαστε και θεραπεύουμε βέλτιστα τις συνήθεις παθήσεις

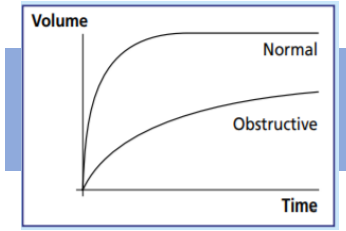


2. Εξατομίκευση περιστατικού

- Μελέτη κάθε περιστατικού και διερεύνηση των μηχανισμών που συντελούν στην ανάπτυξη Πνευμονικής Υπέρτασης

- Η αρχική διάγνωση-***υποκείμενη νόσος από μόνη της δεν επαρκεί*** για την ταξινόμηση του περιστατικού

- Παραδείγματα
  - Ασθενείς με ΧΑΠ μπορούν να έχουν CTEPH



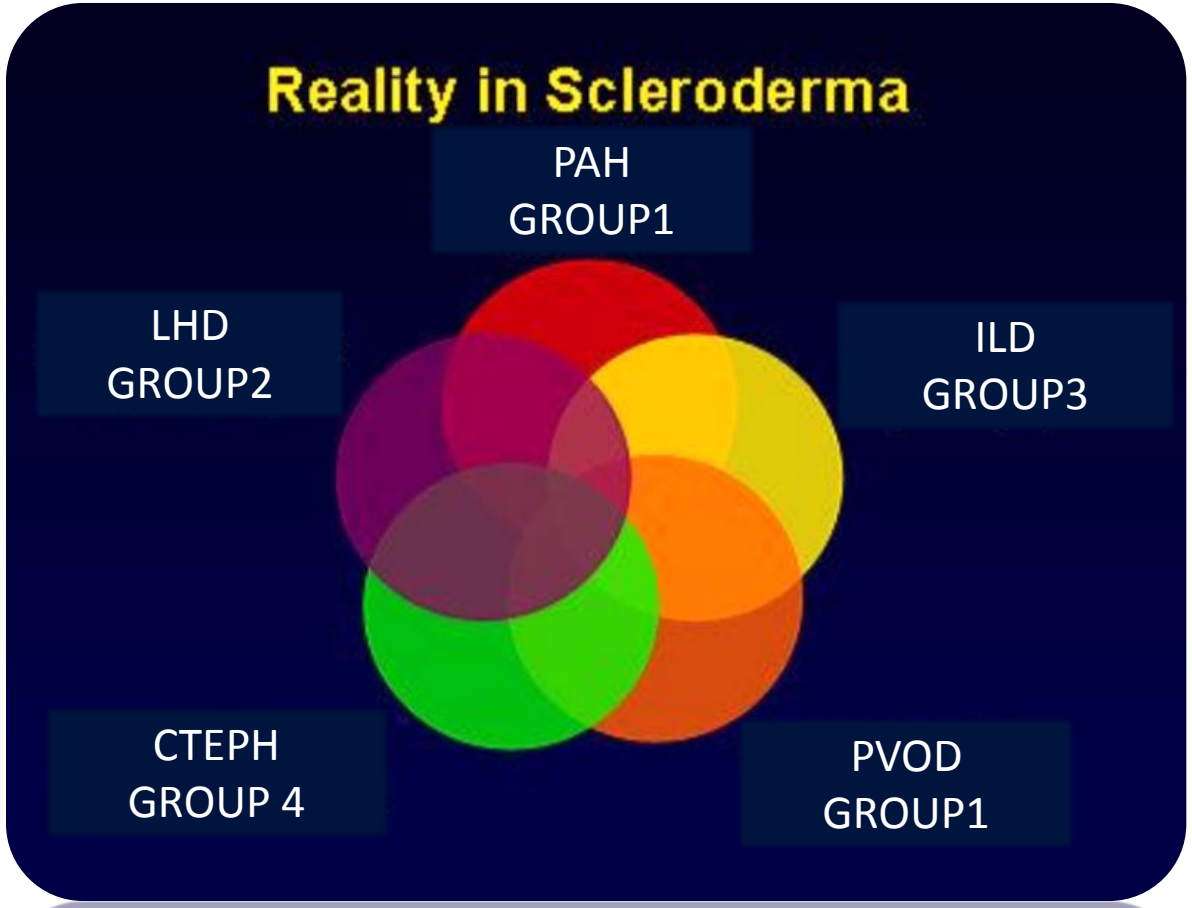
COPD- Group 3….όχι πάντα

Characteristics	NICE PH group	Phenotype	Airflow limitation	Pulmonary hemodynamics
Mild COPD and precapillary PH	1, 3, 4, 5	PAH, CTEPH, multifactorial	mild (FEV_1 > 60% predicted)	mPAP ≥ 25mmHg, PAWP ≤ 15mmHg
Mild to severe COPD and postcapillary PH (or air trapping)	2, 3, 5	left heart disease, air trapping, multifactorial	mild to severe	mPAP ≥ 25mmHg, PAWP > 15mmHg
Moderate to severe COPD with proportionate precapillary PH	3	COPD associated factors such as hypoxic vascular remodeling	moderate to severe (FEV_1 ≤ 60% predicted)	mPAP ≥ 25mmHg, PAWP ≤ 15mmHg
Moderate COPD with severe precapillary PH	3	COPD with pulmonary vascular phenotype	moderate	mPAP ≥ 35mmHg and PAWP ≤ 15mmHg or mPAP ≥ 25mmHg, PAWP ≤ 15mmHg and CI<2.0L/min/m^2

Pulmonary vascular involvement in copd - Is there a pulmonary vascular phenotype? AJRCCM 10 May 2018

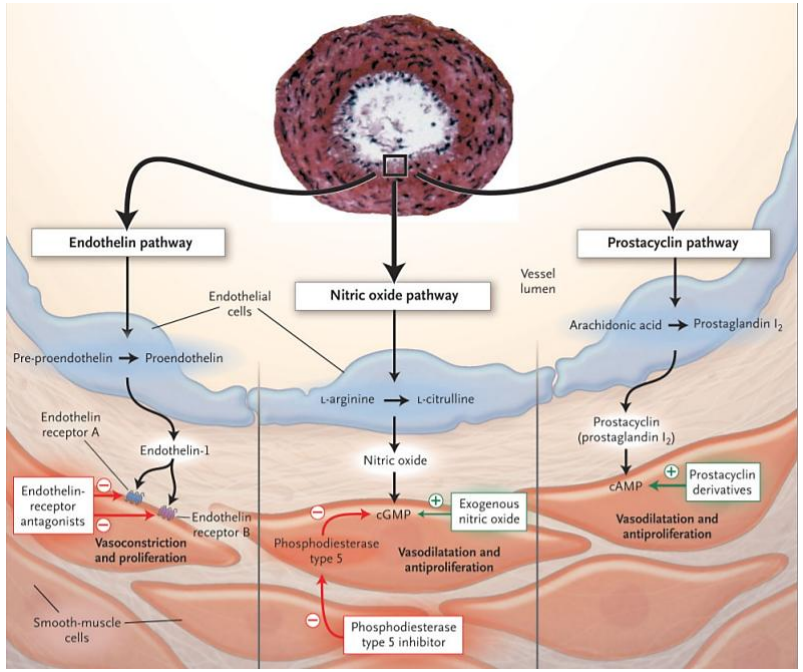
ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

Ασθενείς με scleroderma μπορούν να έχουν Πνευμονική Υπέρταση με διαφορετικούς μηχανισμούς HFrEF, ILD, PAH, PVOD, CTEPH που αντιμετωπίζονται με διαφορετικό τρόπο



"I know nothing about the subject,
but I'm happy to give you my expert opinion."

3. Διάκριση των ομάδων που θα ωφεληθούν από ειδική αγγειοδιασταλτική αγωγή για PAH



- **Oral Treatment Options**

  Endothelin Receptor Antagonists (ERAs)
  Ambrisentan (Letairis®)/ Bosentan (Tracleer®)/ Macitentan (Opsumit®)

  Phosphodiesterase Inhibitors (PDE 5 Inhibitors)
  Sildenafil (Revatio™)/Tadalafil (Adcirca®)/ Prostacyclin Analogue/Oral Treprostinil (Orenitram®)

  Selective IP Receptor Agonist
  Selexipag (Uptravi®)

  Soluble Guanylate Cyclase (sGC) Stimulators)
  Riociguat (Adempas®)

- **Inhaled Treatment Options**

  Iloprost (Ventavis®)/ Inhaled Treprostinil (Tyvaso™)

- **Intravenous Treatment Options**

  Intravenous Treprostinil (Remodulin®)/ Epoprostenol (Flolan)/ Epoprostenol (Veletri®)

- **Subcutaneous Treatment Options**

  Subcutaneous Treprostinil

Συμπεράσματα

- NICE 2018 Νέος αιμοδυναμικός ορισμός ΠΥ βασισμένος

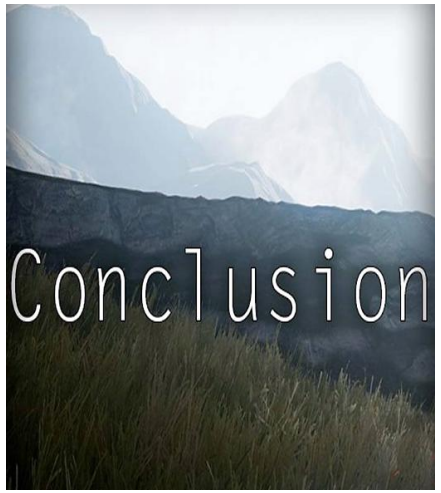
  σε επιστημονικά δεδομένα με νέο όριο mPAP>20mmHg και PVR ≥3WU

- 3 αιμοδυναμικές κατηγορίες

  προ, μετατριχοειδική ΠΥ και συνδυασμός- Διάκριση της ΠΥ από την ΠΑΥ

- 5 κλινικές κατηγορίες

- Συχνότερες, τα καρδιοαναπνευστικά νοσήματα (group 2+3)



- Σημαντική η εξατομίκευση και η μελέτη των περιστατικών για τους μηχανισμούς που ενέχονται στην εμφάνιση ΠΥ και εντοπισμός των ασθενών με ΠΑΥ που μπορούν να ωφεληθούν από αγγειοδιασταλτική αγωγή

Ευχαριστώ