



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική εργασία

**ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΚΑΙ ΣΥΖΕΥΞΗ ΜΕ ΤΗΝ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ
ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΜΕΝΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ**

υπό

**ΚΑΛΑΜΠΟΚΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑΣ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**



Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, 2023



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)

Right Ventricular Function and Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction



«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή: Καλαμπόκη Ευαγγελία

ΚΑΛΑΜΠΟΚΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων

Γιαμούζης Γρηγόριος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας- (Επιβλέπων)
2. Χαλικιάς Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας , Ιατρικής Σχολής
Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
3. Ξανθόπουλος Ανδρέας , Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Ανυφαντάκης Αλέξανδρος, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα Αγγλικά:

«Right Ventricular Function and Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure
with Preserved Ejection Fraction»

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με το τέλος της εκπόνησης αυτής της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη-καθηγητές αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος όπου με τα μαθήματά τους συνέβαλλαν στην απόκτηση σημαντικών και απαραίτητων γνώσεων. Επίσης δεν μπορώ να παραλείψω να ευχαριστήσω την επιμελήτρια μου Κότσια Άννα για την συνεχή μετάδοση γνώσεων στον τομέα της καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και στην εκπόνηση αυτής της εργασίας.

Καλαμπόκη Ευαγγελία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δεξιά κοιλία συνιστά έναν τριγωνικό ελλειψοειδές σχηματισμό με ρόλο να μεταφέρει όλο το αίμα που δέχεται σε μία χαμηλών αντιστάσεων και υψηλής διατασιμότητας πνευμονική αγγειακή κυκλοφορία. Για να επιτευχθεί αυτό θα πρέπει να υπάρχει βέλτιστη σύζευξή της με την πνευμονική κυκλοφορία, η λεγόμενη κοιλιοαρτηριακή σύζευξη, που συμβαίνει όταν η αρτηριακή και η κοιλιακή ελαστικότητα είναι περίπου ίσες. Σε αιμοδυναμικές αλλαγές της κυκλοφορίας δηλαδή σε μεταβολές που συμβαίνουν στο προφόρτιο ή στο μεταφόρτιο, η δεξιά κοιλία έχει δύο μηχανισμούς αυτορρύθμισης, τον ετερομετρικό και τον ομοιομετρικό. Η δυσλειτουργία της αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό των ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησεως και με πνευμονική υπέρταση. Ο αυξημένος αγγειακός όγκος του πνευμονικού δικτύου μεταφέρεται στην δεξιά κοιλία προκαλώντας μεταβολές στη μορφολογία αλλά και στη λειτουργικότητά της, γεγονός που οδηγεί σε κοιλιοαρτηριακή αποσύζευξη. Επιπλέον στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησεως, οι χρόνια αυξημένες πιέσεις της αριστερής κοιλίας προκαλούν παθοφυσιολογικές μεταβολές στα αγγεία και οδηγούν σε ανάπτυξη χρόνιων αυξημένων πιέσεων στην πνευμονική κυκλοφορία και στη δημιουργία πνευμονικής υπέρτασης που οφείλεται σε νόσους της αριστερής καρδιάς.

Λέξεις – κλειδιά: κοιλιοαρτηριακή σύζευξη, ετερομετρική αυτορρύθμιση, ομοιομετρική αυτορρύθμιση, πνευμονική υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Abstact

The role of the right ventricle is to carry all the blood it receives in a low-resistance and highly distensible pulmonary vascular circulation. In order to achieve this, there should be an optimal coupling of the right ventricle with the pulmonary circulation, the so-called ventriculo-arterial coupling, which occurs when the arterial and ventricular elastances are approximately equal. In hemodynamic changes of the preload or afterload, the right ventricle has two mechanisms of adaptation, the heterometric and the homeometric. Dysfunction of the right ventricle is a common feature of people with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF) and also with pulmonary hypertension (PH). The increased vascular volume of the pulmonary network is transferred to the right ventricle, causing changes in its morphology and function, which leads to ventricular-arterial uncoupling. In addition, in patients with heart failure and preserved ejection fraction, chronically elevated left ventricular pressures cause pathophysiological changes in vessels and lead to development of chronically elevated pressures in the pulmonary circulation and in pulmonary hypertension due to left heart disease.

Key-words: Ventricular–Arterial Coupling, heterometric adaptation, homeometric adaptation, HFpEF, PH

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Ευχαριστίες

Περίληψη

Abstract

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ- ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ

Εισαγωγή.....	1
1.Η ΔΕΞΙΑ ΚΟΙΛΙΑ.....	2
1.1 Ανατομία της δεξιάς κοιλίας.....	2
1.2 Μηχανική σύσπαση της δεξιάς κοιλίας.....	3
1.3 Αιμάτωση της δεξιάς κοιλίας.....	4
1.4 Λειτουργικότητα δεξιάς κοιλίας.....	4
1.5 Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά δεξιάς κοιλίας.....	5
2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΠΙΕΣΗΣ-ΟΓΚΟΥ.....	5
3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ.....	7
4. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ	8
5. ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	9
6. ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	10
7. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	11
8. ΑΛΛΗΛΕΞΑΡΤΗΣΗ ΤΩΝ ΚΟΙΛΙΩΝ ΚΑΙ ΔΥΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΣ	11
9. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΜΕΝΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΕΩΣ (HFpEF)...	12
9.1.Ορισμός	12
9.2.Παθογένεση	13
9.3.Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί	13
9.4.Αλγόριθμος διάγνωσης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως.	14
9.4.1. Αρχική διερεύνηση (Pretest Assessment).....	14
9.4.2.Διαγνωστικές εξετάσεις (Echocardiographic and Natriuretic peptide score)	15

9.4.3.Προχωρημένες διαγνωστικές εξετάσεις (Functional testing).....	17
9.4.4.Εύρεση τελικής αιτιολογίας (Final aetiology).....	17
10.Υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με HFpEF σύμφωνα με τη μελέτη PARAGON.....	18
11.ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	19
11.1.Εισαγωγή	19
11.2.Ορισμός	19
11.3.Κατηγοριοποίηση	20
11.4.Παθοφυσιολογικός μηχανισμός.....	21
11.5.Διάγνωση.....	22
11.5.1.Κλινική εικόνα.....	22
11.5.2.Ηλεκτροκαρδιογράφημα	22
11.5.3.Ακτινογραφία θώρακος	23
11.5.4.Εργαστηριακές εξετάσεις αίματος.....	23
11.5.5.Υπερηχογράφημα.....	23
11.5.6.Σπινθηρογράφημα πνευμόνων αερισμού-αιμάτωσης	24
11.5.7.Αξονική τομογραφία.....	25
11.5.8.Μαγνητική καρδιάς.....	25
11.5.9.Υπέρηχος κοιλίας.....	25
11.5.10.Εργοσπιρομετρία.....	25
11.5.11.Δεξιός καθετηριασμός	25
11.5.12.Δοκιμασία χορήγησης υγρών.....	27
11.6.ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	27
11.6.1.Η χρήση του Riociguat στην PH-HFpEF (μελέτη haemoDYNAMIC)	28
12.ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΤΟ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΜΕΤΑΦΟΡΤΙΟ	29
13.ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗΝ PH-HFpEF...31	

14.ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ HFpEF – PH	33
15.ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PAH – PH HFpEF.....	34
Συμπεράσματα.....	34
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	36

Εισαγωγή

Η δεξιά κοιλία αποτελεί έναν ελλειψοειδές σχηματισμό με μικρότερη μάζα και πάχος τοιχώματος συγκριτικά με την αριστερή κοιλία, αλλά με μεγαλύτερους όγκους. Φυσιολογικά συνδέεται με μία χαμηλών αντιστάσεων αλλά υψηλής ευενδοτότητας πνευμονική κυκλοφορία και ο ρόλος της είναι να μεταφέρει το αίμα που δέχεται στην πνευμονική κυκλοφορία χωρίς να προκαλείται αύξηση των πιέσεων του δεξιού κόλπου και χωρίς να επηρεάζεται η πλήρωση της αριστερής κοιλίας και η απάντηση στις αυξημένες ενεργειακές ανάγκες. Επίσης δεδομένου ότι η καρδιακή παροχή είναι συνάρτηση των μεταβολικών αναγκών, η ροή της δεξιάς κοιλίας μπορεί να ποικίλει ευρέως. Φυσιολογικά η ροή του αίματος διαφοροποιείται με ελάχιστες αλλαγές στην πνευμονική αρτηριακή πίεση. Όταν οι πνευμονικές εφεδρείες επηρεάζονται, επηρεάζεται και η απόδοση της δεξιάς κοιλίας, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την μέγιστη καρδιακή παροχή. Διάφορες πνευμονικές νόσοι θα επιδράσουν στη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας και λόγω του φαινομένου της κοιλιακής αλληλεξάρτησης θα επηρεαστεί και η λειτουργικότητά της, οδηγώντας μέχρι και σε θανατηφόρες καταστάσεις για τον οργανισμό. Χρόνιες νόσοι της πνευμονικής κυκλοφορίας, όπως η πνευμονική υπέρταση οδηγούν σε προοδευτική υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας και μέσω διάφορων παθοφυσιολογικών μηχανισμών σε μείωση της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και εμφάνιση συμπτωμάτων στους ασθενείς που επηρεάζουν την καθημερινή λειτουργικότητά τους, όπως μειωμένη ανοχή στην άσκηση. Επιπλέον παρατηρείται αύξηση των περιστατικών όπου η πνευμονική υπέρταση οφείλεται σε νόσους της αριστερής κοιλίας (group 2), αποτελώντας τη πιο συχνή μορφή της νόσου (65-80% σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ESC) και αποτελώντας συχνή επιπλοκή που επηρεάζει ποσοστό >50% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. Συνεπώς παίζει πολύ σημαντικό ρόλο η έγκαιρη διάγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως, σύμφωνα με τον διαγνωστικό αλγόριθμο που θα αναλυθεί στη συνέχεια, καθώς και η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών για την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης.

1.Η ΔΕΞΙΑ ΚΟΙΛΙΑ

1.1 Ανατομία της δεξιάς κοιλίας

Η δεξιά κοιλία συνιστά έναν τριγωνικό ελλειψοειδές σχηματισμό που εκτείνεται από την αύλακα της τριγλώχινας βαλβίδας μέχρι την πνευμονική βαλβίδα. Η κοιλότητα της αφορίζεται προσθίως από το ελεύθερο τοίχωμα της, κάτω από το διαφραγματικό τοίχωμα και πίσω από το διάφραγμα. Η κορυφή της δεξιάς κοιλίας σχηματίζεται από το ελεύθερο τοίχωμα και το διαφραγματικό τοίχωμα.(1)

Ο όγκος της είναι 10% με 15% μεγαλύτερος από αυτού της αριστερής κοιλίας (τελοδιαστολικός όγκος 49 έως 101mm). Το τοίχωμα της είναι λεπτότερο -3 έως 5 χιλιοστά στους ενήλικες-, και η μάζα της είναι το 1/6 συγκριτικά με τη μάζα της αριστερής κοιλίας (17 έως 34 g/m²). (1,2) Παρόλο που αποτελεί το ένα έκτο της μάζας της αριστερής κοιλίας παράγει τον ίδιο όγκο παλμού χρησιμοποιώντας μόνο το 25% της ενέργειας που χρησιμοποιεί η αριστερή κοιλία. Απεικονιστικά η δεξιά κοιλία μπορεί να διαιρεθεί σε τρία τοιχώματα: πρόσθιο, πλάγιο και κατώτερο. (3)

Η δεξιά κοιλία μπορεί να χωριστεί ανατομικά σε τρία στοιχεία. Αρχικά στο τμήμα της εισόδου που αποτελείται από την τριγλώχινα βαλβίδα, τις τενόντιες χορδές και τους θηλοειδείς μύες. Η τριγλώχινα βαλβίδα έχει χοανοειδή μορφολογία και αποτελείται από 3 γλωχίνες (πρόσθια, οπίσθια και διαφραγματική). Οι τενόντιες χορδές αποτελούνται από ινώδη ανελαστικό συνδετικό ιστό και συνδέουν τους θηλοειδείς μυς με την τριγλώχινα βαλβίδα. Οι θηλοειδείς μυς της δεξιάς κοιλίας είναι τρεις: ο πρόσθιος, ο οπίσθιος και ο έσω. Επίσης αποτελείται από την κορυφή ένα λεπτό δοκιδωτό σχηματισμό, καθώς και το τμήμα της εξόδου έναν σωληνοειδή μυϊκό σχηματισμό (αρτηριακός κώνος) ο οποίος υποστηρίζει την πνευμονική βαλβίδα. Ο αρτηριακός κώνος διαχωρίζεται από το φλεβικό κολποκοιλιακό τμήμα με την crista supraventricularis. Η crista supraventricularis είναι μία μυϊκή δέσμη που εκτείνεται από την τριγλώχινα έως την πνευμονική βαλβίδα, στο σημείο σύνδεσης του ελεύθερου πρόσθιου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Στην κορυφή του αρτηριακού κώνου βρίσκεται το αρτηριακό τμήμα (ostium arteriosum), ένα βαλβιδικό σύστημα από τρεις ημισεληνοειδείς βαλβίδες (μία πρόσθια και δύο οπίσθιες) (1,3)

Η δεξιά κοιλία αποτελείται από τρεις κύριες μυϊκές δομές, την βρεγματική, την διαφραγματική και την ενδιάμεση δέσμη (moderator band). Αποτελείται από δύο επίπεδα μυϊκών ινών ένα επιφανειακό το οποίο είναι εγκάρσιο, παράλληλο προς την κολποκοιλιακή αύλακα, και εκτείνεται από τη μία κοιλία στην άλλη, και από το εν τω βάθει το οποίο είναι επίμηκες, εκτείνεται από την κορυφή της κοιλίας προς τους θηλοειδείς μυς, το κανάλι της τριγλώχινας βαλβίδας και το χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας και είναι συνέχεια των ινών του διαφράγματος. (1)

Αξίζει επίσης να αναφερθούν κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της δεξιάς κοιλίας τα οποία την διακρίνουν μορφολογικά από την αριστερή. Αυτά είναι τα εξής:

- Η πιο κορυφαία τοποθέτηση της διαφραγματικής γλωχίνας της τριγλώχινας βαλβίδας συγκριτικά με την πρόσθια γλωχίνα της μιτροειδούς βαλβίδας.

- Η παρουσία ενδιάμεσης δέσμης (moderator band).

- Η παρουσία περισσότερων των τριών θηλοειδών μυών, καθώς και

- Η παρουσία δοκίδων με τραχεία διαμόρφωση.(1)

Η σύσπαση της δεξιάς κοιλίας πραγματοποιείται από τρεις ξεχωριστούς μηχανισμούς: με μία προς τα έσω κίνηση του ελεύθερου τοιχώματος, με σύσπαση των επιμήκων ινών η οποία προκαλεί βράχυνση κατά τον επιμήκη άξονα και συμπαρασύρει το κανάλι της τριγλώχινας βαλβίδας προς την κορυφή της κοιλίας και τέλος με σύσπαση του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας δευτερευόντως κατά τη συστολή της αριστερής κοιλίας. Εφόσον απουσιάζει η εξωτερική στιβάδα μυϊκών ινών όπου είναι τοποθετημένες λοξά, δεν παρατηρείται περιστροφική κίνηση.(1,3)

1.2 Μηχανική σύσπαση της δεξιάς κοιλίας

Η αρχιτεκτονική των μυοκαρδιακών ινών της δεξιάς κοιλίας προκαλεί τριών διαφορετικών ειδών μοτίβα συσταλτικότητας.(4)

1. Επιμήκης βράχυνση όπου συμπαρασύρεται το κανάλι της τριγλώχινας βαλβίδας προς την κορυφή.
2. Ακτινική βράχυνση του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας.
3. Προσθιοπίσθια βράχυνση της κοιλίας όπου το ελεύθερό της τοίχωμα πλησιάζει το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. (5)

Παρόλο που η επιμήκης βράχυνση φαίνεται να επηρεάζεται πιο συχνά στην πλειονότητα των περιστατικών με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, έχει βρεθεί ότι στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης φαίνεται να υπάρχει μία πρόιμη μείωση στην ακτινική βράχυνση σε αντίθεση με την καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης όπου πρώτη επηρεάζεται η επιμήκης βράχυνση.(6,7)

1.3 Αιμάτωση της δεξιάς κοιλίας

Η αιμάτωση της δεξιάς κοιλίας πραγματοποιείται κυρίως από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία η οποία τροφοδοτεί με αίμα το μεγαλύτερό της μέρος. Το πλάγιο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας τροφοδοτείται από κλάδους της δεξιάς στεφανιαίας, ενώ το οπίσθιο τοίχωμα και το κατωτεροδιαφραγματικό τροφοδοτούνται από τον οπίσθιο κατιόν κλάδο. Το πρόσθιο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας και το προσθιοδιαφραγματικό, τροφοδοτούνται από κλάδους του πρόσθιου κατιόντα.

Η αιμάτωση πραγματοποιείται και στις δύο φάσεις του κύκλου, κατά την συστολή και την διαστολή, όμως ο χρόνος αιμάτωσης κατά τη διαστολή υπερέχει του χρόνου της συστολής.(1)

1.4 Λειτουργικότητα δεξιάς κοιλίας

Ο ρόλος της δεξιάς κοιλίας είναι να μεταφέρει όλο το αίμα που δέχεται (φλεβική επιστροφή) στην πνευμονική κυκλοφορία χωρίς να προκληθεί αύξηση των πιέσεων του δεξιού κόλπου.(6) Η πνευμονική κυκλοφορία αποτελείται από βραχείες αρτηρίες και φλέβες, μεγαλύτερες αρτηρίες υψηλής διατασιμότητας καθώς και ένα μεγάλο αριθμό περιφερικών αρτηριών. Όλα αυτά την κατατάσσουν ως μια χαμηλών αντιστάσεων και υψηλής διατασιμότητας πνευμονική αγγειακή κυκλοφορία. Οι χαμηλές αντιστάσεις την καθιστούν επιρρεπή σε εμφάνιση δυσλειτουργίας, καθώς και σε εμφάνιση βαλβιδοπαθειών.(8) Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η ευενδοτότητα των πνευμονικών αρτηριών είναι επαρκής και οι πνευμονικές αντιστάσεις αυξάνονται τόσο όσο για να δεχτούν αυξημένο όγκο φλεβικής επιστροφής, χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική αύξηση στην πνευμονική αρτηριακή πίεση.(6)

1.5 Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά δεξιάς κοιλίας

Η τριγωνικού ημισελινοειδούς σχήματος δεξιά κοιλία παρουσιάζει σύμπλοκη γεωμετρία και για την εκτίμηση της λειτουργικότητάς της χρησιμοποιούμε τις παρακάτω παραμέτρους

- Διάμετρος της δεξιάς κοιλίας
- Κατακόρυφη μετατόπιση του τριγωνικού δακτυλίου (TAPSE)
- Το συστολικό ιστικό κύμα S του πλαγίου τριγωνικού δακτυλίου.
- Κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας.

Το κλάσμα εξωθήσεως αποτελεί δείκτη συνολικής απόδοσής της και εξαρτάται τόσο από τη συσταλτικότητά της όσο και από τις συνθήκες φόρτισης. Επίσης από το φύλο, την ηλικία και θεωρείται φυσιολογικό όταν έχει τιμές $>45\%$. (9)

Η επιμήκης παραμόρφωση της δεξιάς κοιλίας που αποτελεί σημαντικό δείκτη για τη συνολική αλλά και τη τμηματική λειτουργικότητά της, υπολογίζεται ως ο μέσος όρος επιμήκους βράχυνσης των επιμέρους τμημάτων του ελευθέρου πλαγίου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και τιμές $>-20\%$ θεωρούνται παθολογικές. (9)

2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΠΙΕΣΗΣ-ΟΓΚΟΥ

Ιδανική σύζευξη της δεξιάς κοιλίας με την πνευμονική κυκλοφορία θεωρείται όταν διατηρείται η καρδιακή παροχή ενώ υπάρχει μεγιστοποίηση της μηχανικής απόδοσης της δεξιάς κοιλίας. (8)

Η δεξιά κοιλία σε σχέση με την αριστερή, παρουσιάζει χαμηλότερες πιέσεις γεγονός που την καθιστά πιο επιρρεπή στην εμφάνιση δυσλειτουργίας λόγω πολλών παθήσεων. Επίσης τα τοιχώματά της είναι λεπτότερα λόγω των χαμηλότερων πιέσεων (σύμφωνα με το νόμο Laplace). Συνεπώς το ελλειψοειδές σχήμα της σε συνδυασμό με τα λεπτά τοιχώματά της, της προσφέρουν μεγαλύτερη ευενδοτότητα σε σύγκριση με την αριστερή. (8)

Τα διαγράμματα πίεσης-όγκου έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς για να περιγράψουν τη σχέση μεταξύ της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η συστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας είναι μία αντανάκλαση της συσταλτικότητας, του

προφορτίου και του μεταφορτίου. Το προφόρτιο ορίζεται ως ο τελοδιαστολικός όγκος της δεξιάς κοιλίας δηλαδή η στιγμή της μέγιστης διάτασης των μυοκαρδιακών ινών ακριβώς πριν τη στιγμή της ισοογκοτικής σύσπασης. Το μεταφόρτιο από την άλλη πλευρά μπορούμε να το περιγράψουμε με αρκετούς όρους. Αρχικά, ως τη μέγιστη τοιχωματική τάση η οποία είναι ευθέως ανάλογη του όγκου και της πίεσης και αντιστρόφως ανάλογη του πάχους των τοιχωμάτων. Αλλιώς ως την ενέργεια που καταναλώνεται από τη δεξιά κοιλία κατά την εξώθηση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία. Τέλος το μεταφόρτιο μπορεί να μετρηθεί ως η αρτηριακή ελαστικότητα(Ea), η οποία εκφράζει την αλλαγή στην πίεση για μία δεδομένη αλλαγή του όγκου. Η αρτηριακή ελαστικότητα μπορεί να μετρηθεί από τις καμπύλες πίεσης-όγκου ως η τελοσυστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας διαιρούμενη υπό τον όγκο παλμού. Η κλίση μεταξύ της γραμμής που δηλώνει την τελοσυστολική πίεση και του όγκου παλμού ονομάζεται αρτηριακή ελαστικότητα (Ea).(6, 10)

Επιπρόσθετα η μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση ισούται σχεδόν υπό φυσιολογικές συνθήκες με την τελοσυστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας έτσι ώστε η αρτηριακή ελαστικότητα να μπορεί να υπολογιστεί ως η μέση πνευμονική πίεση διαιρούμενη υπό τον όγκο παλμού. (6,10)

Η μέγιστη τιμή της κοιλιακής ελαστικότητας (Ees) είναι η καλύτερη μέθοδος για να εκτιμήσουμε την συσταλτικότητα και συμβαίνει ελάχιστα πριν την τελοσυστολή σε φυσιολογικές δεξιές κοιλίες αλλά ακριβώς κατά την τελοσυστολή σε παρουσία πνευμονικής υπέρτασης.(10)

Το διάγραμμα πίεσης όγκου δημιουργείται συνδυάζοντας στιγμιαίες μετρήσεις από την πίεση της κοιλίας καθώς και του όγκου σε μία ή πολλές καρδιακές σφίξεις. Η ευθεία που ενώνει όλα τα σημεία των τελοσυστολικων πιέσεων όπου έχουμε υπολογίσει ή αλλιώς των σημείων της μέγιστης ελαστικότητας αντιπροσωπεύει την τελοσυστολική σχέση πίεσης-όγκου. Η κλίση αυτής της ευθείας δηλώνει την μέγιστη κοιλιακή ελαστικότητα Ees (11)

Η σύγκριση του μεταφορτίου και της κοιλιακής ελαστικότητας μας επιτρέπει να καθορίσουμε την προσαρμοστικότητα της δεξιάς κοιλίας στο μεταφόρτιο ή αλλιώς τη σύζευξη μεταξύ της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής κυκλοφορίας.

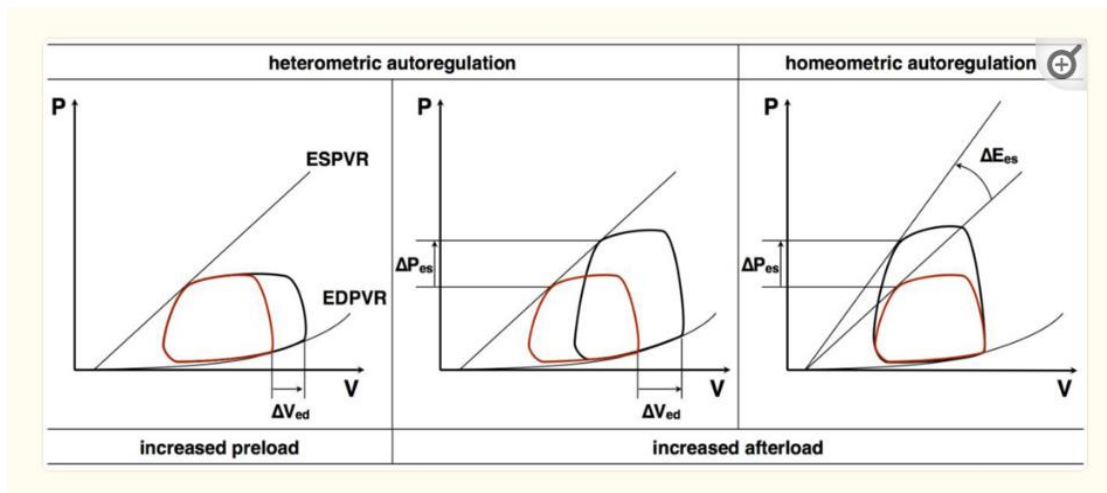
Η βέλτιστη αρτηριακή σύζευξη συμβαίνει όταν έχουμε τη μέγιστη δυνατή μεταφορά ενέργειας από μία ελαστική κοιλία (δεξιά κοιλία) σε μία άλλη (πνευμονικό αρτηριακό σύστημα) και αυτό συμβαίνει όταν και οι δύο ελαστικότητες είναι ίσες ($E_{es}/E_a=1$). Ωστόσο ο βέλτιστος λόγος E_{es}/E_a για την ελάχιστη κατανάλωση ενέργειας όπως

παρατηρείται σε μία φυσιολογική δεξιά κοιλία ισούνται με 1,5-2. Τις μετρήσεις αυτές τις λαμβάνουμε από τις καμπύλες πίεσης όγκου.(6)

3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Υπάρχουν δύο μηχανισμοί αυτορρύθμισης όταν συμβαίνει κάποια αλλαγή στο προφόρτιο ή στο μεταφόρτιο. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι εσωτερικοί των καρδιακών μυϊκών κυττάρων και ανεξάρτητοι από εξωτερικά ορμονικά ή νευρολογικά ερεθίσματα. Η ετερομετρική αυτορρύθμιση στηρίζεται στο νόμο του Frank-Starling και είναι μία άμεση ανταπόκριση σε κάποια μεταβολή του προφορτίου. Σύμφωνα με αυτόν τον μηχανισμό μία αύξηση στον τελοδιαστολικό όγκο προκαλεί μία όμοια αύξηση στον όγκο παλμού αποκαθιστώντας έτσι τον φυσιολογικό τελοσυστολικό όγκο. Επιπλέον ο τελοσυστολικός όγκος αποκαθίσταται χωρίς αλλαγές στην ινοτροπία της κοιλίας ή στις τελοσυστολικές πιέσεις. Παράλληλα η ετερομετρική αυτορρύθμιση μπορεί να προκληθεί από μία αύξηση του μεταφορτίου. Η αύξηση αυτή θα προκαλέσει αύξηση του τελοσυστολικού όγκου και συνεπώς μείωση του όγκου παλμού. Εν τέλει θα έχουμε αποκατάσταση του φυσιολογικού όγκου παλμού λόγω αύξησης του τελοδιαστολικού όγκου σύμφωνα με τον μηχανισμό Frank-Starling.(8,12)

Η ομοιομετρική αυτορρύθμιση από την άλλη πλευρά βασίζεται στο φαινόμενο του Anrep και συνιστά έναν ινότροπο μηχανισμό ως απάντηση στο αυξημένο μεταφόρτιο. Σύμφωνα με τον μηχανισμό αυτό η δεξιά κοιλία απαντά στο αυξημένο μεταφόρτιο με μία αύξηση της μυοκαρδιακής ινοτροπίας. Μία αύξηση του μεταφορτίου εξασθενεί την ικανότητα της κοιλίας να εξωθήσει αίμα και ο όγκος παλμού μειώνεται. Με τον ομοιομετρικό μηχανισμό επιτυγχάνεται αύξηση της ινοτροπίας και συνεπώς ικανοποιητική αύξηση του όγκου παλμού. Ο μηχανισμός αυτός δρα πιο αργά σε σύγκριση με τον ετερομετρικό.(8,12)



Ann Biomed Eng. 2013 Jul; 41(7): 1384–1398.

Οι δύο μηχανισμοί αυτορρύθμισης που αναφέρθηκαν απεικονίζονται στο ανωτέρω διάγραμμα. Στην ετερομετρική απάντηση του αυξημένου προφορτίου (αριστερό διάγραμμα), μία αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου αντισταθμίζεται από μία αύξηση του όγκου παλμού έτσι ώστε ο φυσιολογικός τελοσυστολικός όγκος να αποκαθίσταται χωρίς να παρατηρούνται αλλαγές στην ινοτροπία ή στην τελοσυστολική πίεση της κοιλίας. Όπως παρατηρούμε στο κεντρικό διάγραμμα, μία αύξηση του μεταφορτίου θα προκαλέσει αύξηση του τελοσυστολικού όγκου και συνεπώς μείωση του όγκου παλμού. Ο φυσιολογικός όγκος παλμού θα αποκατασταθεί με αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου σύμφωνα με τον μηχανισμό Frank-Starling. Στην ομοιομετρική αυτορρύθμιση (δεξί διάγραμμα) παρατηρούμε ότι για να μπορέσει η δεξιά κοιλία να ανταποκριθεί στο αυξημένο μεταφόρτιο, αυξάνει την ινοτροπία της έτσι ώστε να αποκατασταθεί ο όγκος παλμού χωρίς να συμβούν αλλαγές στο προφόρτιο. Εφόσον με αυτόν τον μηχανισμό δεν μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω η συστολική λειτουργία, παρατηρείται διάταση της δεξιάς κοιλίας ως απάντηση στο αυξημένο μεταφόρτιο.(8,12)

4.ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Η δεξιά κοιλία λειτουργεί ως παλμική αντλία και η ικανότητά της εξαρτάται από την σωστή αιμοδυναμική σύζευξη με την πνευμονική κυκλοφορία. Η ιδανική σύζευξη εξασφαλίζει ότι το μεγαλύτερο ποσοστό της αποθηκευμένης ενέργειάς της αξιοποιείται για την διακίνηση του αίματος . Η επάρκεια της δεξιάς κοιλίας αναφέρεται στην ισορροπία μεταξύ της ενέργειας που είναι απαραίτητη για την διακίνηση του αίματος

και στο καταναλώμενο οξυγόνο. Η ικανότητα να διατηρείται η ισορροπία αυτή παρατηρείται μειωμένη σε άτομα με πνευμονική υπέρταση. Η δεξιά κοιλία στηρίζεται στον αερόβιο μεταβολισμό για να παράγει ενέργεια. Συνεπώς η ισορροπία μεταξύ της κατανάλωσης μυοκαρδιακού οξυγόνου και των προμηθειών είναι κριτικής σημασίας για να μπορεί να λειτουργεί σωστά. Ωστόσο η μυοκαρδιακή αιμάτωση είναι μειωμένη σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, οδηγώντας τη δεξιά κοιλία σε συνθήκες χειμérias νάρκης και ισχαιμίας. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το μυοκάρδιο της δεξιάς κοιλίας αιματώνεται στη φάση της διαστολής και της συστολής λόγω της σημαντικής διαφοράς πίεσης μεταξύ της δεξιάς κοιλίας και της αορτής. Σε άτομα με πνευμονική υπέρταση η διαφορά αυτή είναι μειωμένη όπως και η διαφορά της διαστολικής πίεσης, οδηγώντας σε μείωση της ροής του αίματος στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Επιπρόσθετα έχει παρατηρηθεί μείωση των τριχοειδών σε δεξιές κοιλίες οι οποίες εκτίθενται σε αυξημένο μεταφόρτιο οδηγώντας σε μειωμένη αγγειογένεση.(8)

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως, με ή χωρίς πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, η παρουσία αποφρακτικής επικαρδιακής στεφανιαίας νόσου η νόσου της μικροκυκλοφορίας η οποία συσχετίζεται με συνοδές παθήσεις όπως η προχωρημένη ηλικία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία καθώς επίσης και η δυσλειτουργία του ενδοθελίου οδηγούν σε χειμέρια νάρκη της δεξιάς κοιλίας και σε ισχαιμία. Η επαρκής αιμάτωση των κοιλιών μπορεί να εκτιμηθεί με τις καμπύλες πίεσης όγκου, όπου η πραγματική ενέργεια που παράγεται αντιπροσωπεύεται από την περιοχή που περιέχεται μέσα σε αυτές τις καμπύλες.(8)

5.ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η διαστολική λειτουργία είναι ένας σημαντικός παράγοντας ο οποίος εξαρτάται από την διαστολική πλήρωση των κοιλιών η οποία επηρεάζεται από τη χάλαση του μυοκαρδίου, από δυνάμεις οι οποίες παράγονται από την ίδια ενέργεια που είναι αποθηκευμένη στο μυοκάρδιο και χρησιμοποιούνται για τη σύσπασή του. Η διαστολική πλήρωση αποτελείται από διαφορετικές φάσεις με μία αρχική περίοδο της ισοογκαιμικής χάλασης η οποία ακολουθείται από μία περίοδο ταχείας διαστολικής πλήρωσης (κύμα E), στη συνέχεια μια φάση πλατό, και τέλος την περίοδο της όψιμης πλήρωσης λόγω της κολπικής σύσπασης (κύμα A).(4)

Λόγω της πολυπλοκότητας χρησιμοποιούμε διαφόρους παραμέτρους για να περιγράψουμε την διαστολική λειτουργία και αυτοί είναι οι εξής

1. Πίεση του δεξιού κόλπου και τελοδιαστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας
2. Πρότυπο πλήρωσης της δεξιάς κοιλίας που βασίζεται στα κύματα E και A.
3. Χρόνος της ισοογκαιμικής χάλασης (IVRT)
4. Λόγος dP/dt minimum
5. Ύπαρξη περικαρδιακής συλλογής
6. Χαρακτηριστικά των κοιλιών όπως είναι η ακαμψία της δεξιάς κοιλίας, η οποία αναγνωρίζεται από τις καμπύλες πίεσης όγκου.(5)

Η πίεση του δεξιού κόλπου και η τελοδιαστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας μπορούν να μετρηθούν είτε επεμβατικά με τη χρήση του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού, είτε μη επεμβατικά με τη χρήση του υπερήχου λαμβάνοντας στοιχεία από τη διάμετρο και το ποσοστό αναπνευστικής διακύμανσης της κάτω κοίλης φλέβας.(12)

Επίσης η αύξηση της πίεσης του δεξιού κόλπου μεταβιβάζεται προς τις ηπατικές φλέβες, την πυλαία και τις νεφρικές. Συνεπώς μεταβολές στο πρότυπο ροής μπορούν να ανιχνευτούν μέσω του συνεχούς Doppler (12)

6.ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η διαστολική δυσλειτουργία είναι το αποτέλεσμα της εξασθενημένης χάλασης των κοιλιών καθώς επίσης και της αυξημένης ακαμψίας τους ως αποτέλεσμα των αυξημένων πιέσεων πλήρωσης. Η διαστολική δυσλειτουργία οδηγεί με τη σειρά της σε συστολική δυσλειτουργία μέσω του φαινομένου της αλληλεξάρτησης των κοιλιών. Η διάγνωση τίθεται εφόσον ισχύουν τα παρακάτω κριτήρια:

- Σημεία ή συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.
- Κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας $> 45\%$
- Διαταραχή χάλασης της αριστερής κοιλίας και μείωση της διατασιμότητας της.

Η εκτίμηση της διατασιμότητας και της χάλασης μπορεί να γίνει με τη χρήση του παλμικού Doppler της διαμυοειδικής ροής καθώς και της ροής των πνευμονικών φλεβών και του ιστικού Doppler (TDI) του μυοειδικού δακτυλίου. (13)

Στα πρώτα στάδια της διαστολικής δυσλειτουργίας παρατηρείται παρατεταμένη χάλαση με λόγο κυμάτων E/A < 1 . Στους ασθενείς με πιο προχωρημένο στάδιο καρδιακής

ανεπάρκειας έχουμε τον δεύτερο τύπο της ψευδο-φυσιολογικοποίησης όπου συναντάμε αυξημένες πιέσεις της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου και ο λόγος πλέον γίνεται $E/A > 1$. Στους ασθενείς σε πολύ προχωρημένο στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας έχουμε τον περιοριστικό τύπο με $E/A \gg 1$ λόγο μείωσης της ενδοτικότητας της αριστερής κοιλίας.(9)

7.ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Σε απουσία άλλων αιτιών όπως παραδείγματος χάρη σε νόσο της μιτροειδούς βαλβίδας, σε κολπική μαρμαρυγή είτε σε καταστάσεις υπερδυναμικής κυκλοφορίας, η διάταση του αριστερού κόλπου αντανakλάει την διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και χρονίως την αύξηση των πιέσεών του. Στα αρχικά στάδια (grade 1) διαστολικής δυσλειτουργίας, ο όγκος και η διάμετρος του αριστερού κόλπου μπορεί να παραμένουν φυσιολογικά, όπως όμως αυξάνεται η πίεση του αριστερού κόλπου αυξάνεται και η σοβαρότητα της διαστολικής δυσλειτουργίας και η διάτασή του. Έχει αποδειχτεί πλέον ότι ο μέγιστος όγκος του αριστερού κόλπου θεωρείται ανώτερος άλλων υπερηχογραφικών δεικτών. Ο δείκτης αυτός όμως περιέχει και διάφορους περιορισμούς όπως είναι η βραδυκαρδία, καταστάσεις υψηλής καρδιακής παροχής, κολπικές αρρυθμίες, σημαντική νόσο της μιτροειδούς βαλβίδας. Επιπλέον θεωρείται μη αξιόπιστος σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας και ως εκ τούτου έχουν φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Σε τέτοιες περιπτώσεις η ταχύτητα που μετράμε στην ανεπαρκούσα τριγλώχινα βαλβίδα ή ο υπολογισμός strain του αριστερού κόλπου μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να εκτιμήσουμε τις αυξημένες πιέσεις του.(13,14)

8.ΑΛΛΗΛΕΞΑΡΤΗΣΗ ΤΩΝ ΚΟΙΛΙΩΝ ΚΑΙ ΔΥΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΣ

Με την αύξηση της συστολικής πίεσης της δεξιάς κοιλίας συγκριτικά με της αριστερής και την προοδευτική διάτασή της το μεσοκοιλιακό διάφραγμα επιπεδώνεται και αποκλίνει προς την αριστερή κοιλία επηρεάζοντας έτσι τον όγκο πλήρωσής της,

διαδικασία γνωστή ως κοιλιακή αλληλεξάρτηση. Η αλληλεπίδραση των δύο κοιλιών παίζει σπουδαίο ρόλο στην απόδοση της δεξιάς κοιλίας καθώς το 40% της πίεσης και του όγκου της δεξιάς κοιλίας εξαρτάται από τη συσπαστικότητα της αριστερής. Επίσης ένα άλλο σημαντικό στοιχείο της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας στα άτομα με πνευμονική υπέρταση είναι η παρουσία ενδοκοιλιακού, διακοιλιακού και αρτηριοκοιλιακού δυσσυγχρονισμού, στοιχείο που έχει μελετηθεί καλύτερα στα άτομα με προτριχοειδική πνευμονική υπέρταση. Επαρκής καρδιακή παροχή επιτυγχάνεται μετά από συγχρονισμένη σύσπαση και χάλαση των 2 κοιλιών. (15)

Στην παρουσία πνευμονικής υπέρτασης ο χρόνος σύσπασης της δεξιάς κοιλίας είναι παρατεταμένος, έτσι ώστε συνεχίζει να εξωθεί αίμα ενώ η αριστερή κοιλία βρίσκεται ήδη στη διαδικασία της χάλασης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα αναπήδηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά και τον δυσσυγχρονισμό μεταξύ των δύο κοιλιών. Ο χρόνος που απαιτείται για τη σύσπαση και τη χάλαση τμημάτων του μυοκαρδίου παρουσιάζει ετερογένεια και αυτό επειδή η τοιχωματική τάση δεν είναι ομότιμα κατανεμημένη μέσα στη δεξιά κοιλία (ενδοκοιλιακός δυσσυγχρονισμός). Συνεπώς η καθυστερημένη σύσπαση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και η χάλαση του σε σύγκριση με το ελεύθερο πλάγιο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας οδηγεί στην ανεπαρκή σύσπαση της στα άτομα με πνευμονική υπέρταση. Οι ενδοκοιλιακοί και οι διακοιλιακοί δυσσυγχρονισμοί μπορούν να μετρηθούν με τη μέθοδο strain του υπερήχου ή με τη μέθοδο της μαγνητικής. (15)

9.ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΜΕΝΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΕΩΣ (HFpEF).

9.1.Ορισμός

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από συμπτώματα (δύσπνοια, οιδήματα κάτω άκρων, κόπωση) αλλά και σημεία (διάταση των σφαγίτιδων, τρίζοντες πνευμόνων, περιφερικά οιδήματα) που οφείλονται σε δομική ή/και σε λειτουργική ανωμαλία της καρδιάς που οδηγεί σε αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις ή/και σε ανεπαρκή καρδιακή παροχή κατά την ηρεμία ή την άσκηση. Οι

ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, έχοντας δομική ή και λειτουργική ανωμαλία και σε συνδυασμό με αυξημένη τιμή νατριουρητικών πεπτιδίων, με κλάσμα εξωθήσεως $\geq 50\%$, πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. (7)

9.2.Παθογένεση

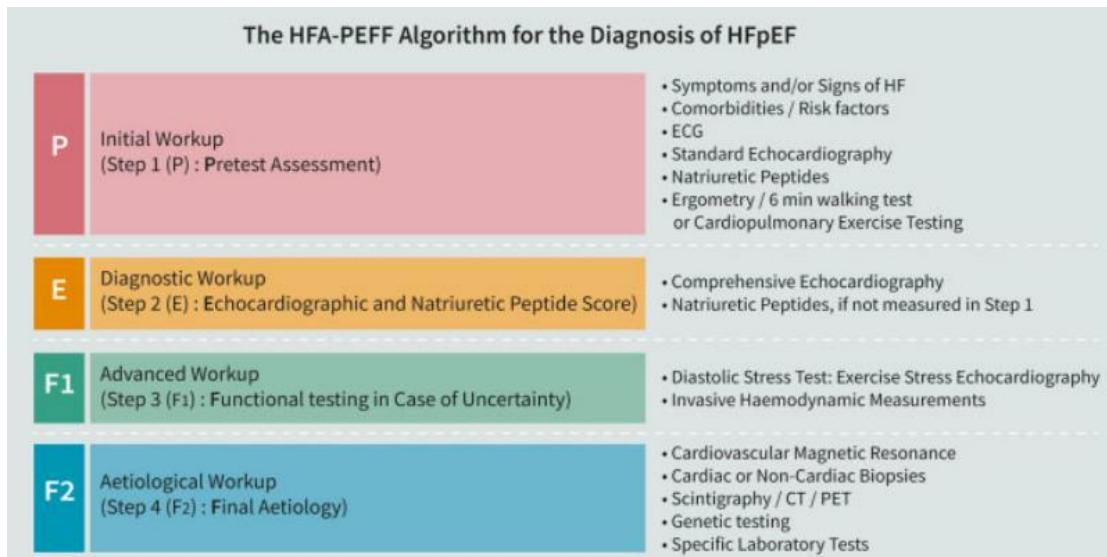
Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως αποτελεί έναν συνδυασμό παραγόντων κινδύνου και συννοσηροτήτων που περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, την παχυσαρκία, την συστηματική αρτηριακή υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη, τη νεφρική ανεπάρκεια, την αναιμία, διαταραχές του ύπνου και τη χρόνια αποφρακτική νόσο των πνευμόνων. Για τη διάγνωση της θα πρέπει να αποκλειστούν νοσήματα στα οποία οι ασθενείς έχουν διατηρημένο κλάσμα όπως είναι οι βαλβιδοπάθειες, οι αρρυθμίες και περιοριστικά νοσήματα του περικαρδίου όπως επίσης και η στεφανιαία νόσος. Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί οφείλεται επιπλέον, σε δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Η δομή και η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας παρουσιάζει αλλαγές σε συνθήκες υπερφόρτωσης όγκου ή πίεσης. Παρόλο που η χρόνια αιτιολογία της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας είναι η πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με δυσλειτουργία της αριστερής, υπάρχει πλήθος αιτιών που επηρεάζουν την λειτουργικότητα της. Σε αυτές ανήκουν το έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας, η αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας και οι βαλβιδοπάθειες.(7,16)

9.3.Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Βασικοί μηχανισμοί που επηρεάζουν το μυοκάρδιο στους ασθενείς αυτούς περιλαμβάνουν την υπερτροφία των μυοκυττάρων, την συστολική και διαστολική δυσλειτουργία, διάμεση ίνωση, φλεγμονή, αυξημένο οξειδωτικό στρες, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και εξασθενημένοι μηχανισμοί αυτορρύθμισης της μικροκυκλοφορίας. Σε επίπεδο παθοφυσιολογίας παρουσιάζουν αυξημένες συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, αυξημένη ακαμψία κοιλιών, επηρεασμένη κοιλιοαρτηριακή σύζευξη, μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, πρόωπη διαστολική χάλαση, μειωμένη ευενδοτότητα της αριστερής κοιλίας με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, μειωμένες εφεδρείες και συσπαστικότητα του αριστερού κόλπου και εξασθενημένη

λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας. Επίσης παρουσιάζουν τυπικά υψηλότερες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας στην ηρεμία ή και την άσκηση που οδηγεί σε κατακράτηση υγρών και αύξηση του όγκου πλάσματος.(7)

9.4.Αλγόριθμος διάγνωσης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως.



European Heart Journal (2019) 40, 3297–3317

Αναλυτικά τα τέσσερα στάδια σύμφωνα με τον αλγόριθμο HFA-PEFF τα οποία πρέπει να ακολουθήσουμε για να διαγνώσουμε τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως είναι τα εξής: (16,17)

9.4.1. Αρχική διερεύνηση (Pretest Assessment)

Το πρώτο αυτό βήμα θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε ασθενή που παρουσιάζεται με συμπτώματα ή και σημεία συμβατά με καρδιακή ανεπάρκεια. Θα πρέπει να γίνει λήψη λεπτομερούς ιστορικού, ηλεκτροκαρδιογραφήματος, εργαστηριακού ελέγχου καθώς επίσης και μια γρήγορη υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση για να αποκλείσουμε αιτίες που προκαλούν καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως όπως βαλβιδοπάθειες, ισχαιμία, αρρυθμίες και νόσοι των πνευμόνων. Οι ασθενείς αναφέρουν κυρίως δύσπνοια προσπαθείας η οποία είναι ένα σύμπτωμα με υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα. Η ορθόπνοια που περιγράφουν συχνά αποτελεί επίσης πολύ ειδικό σύμπτωμα αλλά και αυτή είναι

χαμηλής ειδικότητας.(18) Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν χαρακτηριστικά όπως υπεροτροφία της αριστερής κοιλίας. Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό είναι η διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής η οποία έχει υψηλή προγνωστική αξία.(18) Ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει μέτρηση του καλίου, του νατρίου, και των δεικτών της νεφρικής λειτουργίας, καθώς επίσης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, δείκτες αναιμίας καθώς και θυρεοειδικό έλεγχο.(19) Στους ασθενείς που προσέρχονται με δύσπνοια θα πρέπει να υπολογίζουμε και τις τιμές των νατριουρητικών πεπτιδίων, όπου τιμές <125 pg/mL NT-proBNP & <35 pg/mL BNP αποκλείουν δύσπνοια καρδιακής αιτιολογίας. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε παχύσαρκα άτομα καθώς και σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή επειδή τα όρια αυτά είναι διαφορετικά. Θα πρέπει να πραγματοποιείται και ένας βασικός υπερηχογραφικός έλεγχος που θα περιλαμβάνει εκτίμηση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, όγκους και διάμετρο της αριστερής κοιλίας, ύπαρξη βαλβιδοπαθειών, περικαρδιακής συλλογής καθώς και εκτίμηση της κάτω κοίλης φλέβας. (18)

9.4.2.Διαγνωστικές εξετάσεις (Echocardiographic and Natriuretic peptide score)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί κατά την υπερηχογραφική μελέτη θα πρέπει να γίνεται υπολογισμός του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας καθώς και της διαμέτρου της. Θα πρέπει να υπολογίζουμε επίσης τις εξής παραμέτρους: (16)

- Διαφραγματική (septal) και πλάγια (lateral) διαστολική ταχύτητα ε' του μιτροειδικού δακτυλίου.

Septal $e' < 7$ cm/s ή Lateral $e' < 10$ cm/s για ηλικίες < 75 ετών

Septal $e' < 5$ cm/s ή Lateral $e' < 7$ cm/s για ηλικίες > 75 ετών

Η ταχύτητα e' εκφράζει τη χάλαση της αριστερής κοιλίας και επηρεάζεται από το προφόρτιο.(16)

- Λόγο E/e'

Ο λόγος E/e' που υπολογίζεται με τη βοήθεια του ιστικού Doppler και έχει τιμές ≥ 15 στην ηρεμία είναι ενδεικτικός αυξημένων πιέσεων ενσφήνωσης των τριχοειδών,

αυξάνοντας την πιθανότητα διάγνωσης καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως.(16)

- Ταχύτητα ανεπαρκούς τριγλώχινας βαλβίδας (TR) ή πνευμονική αρτηριακή συστολική πίεση (PASP).(16)

TR >2.8 m/s

PASP>35mmHg

Η πνευμονική συστολική πίεση υπολογίζεται από το νόμο του Bernoulli μέσω της εξίσωσης $4 \times \text{μέγιστη ταχύτητα TR} - \text{εκτιμώμενη πίεση δεξιού κόλπου}$. Η αυξημένη PASP και η μειωμένη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας. Τιμή PASP>35mmHg διακρίνει την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως από άλλες παθήσεις. Επίσης ταχύτητα TR >2.8 m/s είναι ενδεικτική αυξημένης PASP και έμμεσος δείκτης διαστολικής δυσλειτουργίας. (16,20)

- Μέγιστη επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας (GLS)(16)

GLS<16%.

- Όγκος αριστερού κόλπου.(16)

>34 ml/m² (SR)

>40 ml/m² (AF)

Οι τιμές του παρουσιάζουν έμμεση συσχέτιση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Είναι ενδεικτικός της χρόνιας αναδιαμόρφωσης και συσχετίζεται με τη διαστολική δυσλειτουργία.(16)

- Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI) & σχετικό πάχος τοιχωμάτων (RWT)

LVMI ≥ 115 g/m² στους άντρες, LVMI ≥ 95 g/m² στις γυναίκες

RWT >0.42

Η παρουσία συγκεντρικής υπερτροφίας με αυξημένες τιμές LVMI, RWT είναι σημαντικό κριτήριο διάγνωσης.

➤ Νατριουρητικά πεπτίδια(16)

NT-proBNP >125 pg/ml (SR), >365 pg/ml (AF)

BNP >35 pg/ml (SR), >105pg/ml (AF)

9.4.3.Προχωρημένες διαγνωστικές εξετάσεις (Functional testing)

Πολλοί ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα έχουν συμπτώματα κυρίως στην άσκηση που οφείλονται σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας οι οποίες είναι απαραίτητες για να διατηρήσουν τον όγκο παλμού. Υπερηχογραφική μελέτη κατά την άσκηση με τη χρήση ποδηλάτου ή διαδρόμου μπορεί να αποκαλύψει διαστολική και συστολική δυσλειτουργία. Οι παράμετροι που έχουν μελετηθεί και χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια ή άμεσα μετά την άσκηση είναι ο λόγος E/e' και η μέγιστη ταχύτητα της τριγλώχινας βαλβίδας οι οποίοι δείχνουν αυξημένη πίεση ενσφήνωσης τριχοειδών και συστολική αρτηριακή πνευμονική αντιστοίχως. Η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως είναι επεμβατική και περιλαμβάνει τον δεξιό καρδιακό καθετηριασμό. Τιμές πίεσης ενσφήνωσης των τριχοειδών ≥ 15 mmHg στην ηρεμία ή ≥ 25 mmHg στην άσκηση και διαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας ≥ 16 mmHg σε ηρεμία θεωρούνται διαγνωστικές. (16)

9.4.4.Εύρεση τελικής αιτιολογίας (Final aetiology)

Οι περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται σε συγκεκριμένη αιτιολογία η οποία θα πρέπει να διαγιγνώσκεται. Υπάρχουν νόσοι του μυοκαρδίου που μπορεί να εμφανιστούν με καρδιακή ανεπάρκεια με τον φαινότυπό της όπως είναι η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η μυοκαρδίτιδα και χρόνια φλεγμονώδης μυοκαρδιοπάθεια, η μη διηθητική και διηθητικές καρδιομυοπάθειες εναπόθεσης και άλλες γενετικές διαταραχές. Θα πρέπει να αποκλείουμε και σπάνιες περιπτώσεις τοξικότητας από φάρμακα, και μεθόδους θεραπείας όπως η ακτινοβολία, μεταβολικές νόσους και ορμονικές. Σε αυτό το σημείο σημαντική είναι και η χρήση της μαγνητικής

τομογραφίας προς έλεγχο μυοκαρδιακής ισχαιμίας λόγω επικαρδιακής στεφανιαίας νόσου είτε μικροαγγειακής δυσλειτουργίας, όπως και η ακολουθία T2 που εντοπίζει το οίδημα και χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας.(36) Σε υποψία διηθητικών νοσημάτων όπως στην περίπτωση της αμυλοείδωσης σημαντική είναι και η χρήση του PET. (16)

10.Υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με HFpEF σύμφωνα με τη μελέτη PARAGON.

Στη μελέτη PARAGON-HF μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης σακουμπιτρίλης-βαλσαρτάνης έναντι της μονής χορήγησης βαλσαρτάνης σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και κλάσμα εξώθησεως >45%. Περιλάμβανε 4822 ασθενείς με τα παρακάτω χαρακτηριστικά: ήταν ηλικίας >50 ετών, εμφάνιζαν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτούσαν θεραπεία με διουρητική αγωγή και ήταν λειτουργικής κλάσης NYHA II-IV, εμφάνιζαν κλάσμα εξώθησεως της αριστερής κοιλίας LVEF>45% το οποίο έπρεπε να έχει υπολογιστεί μέσα στους προηγούμενους έξι μήνες, διάταση του αριστερού κόλπου με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια (LA πλάτος ≥ 3.8 cm, LA μήκος >5cm, LA επιφάνεια ≥ 20 cm², LA όγκος ≥ 55 ml ή LA volume index ≥ 29 ml/m²) ή αλλιώς πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή του οπίσθιου τοιχώματος ≥ 1.1 cm. Τέλος οι ασθενείς πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια: νοσηλεία τους προηγούμενους 9 μήνες η οποία να προηγείται του ελέγχου και τιμή NT-proBNP >200 pg/ml σε φλεβόκομβο ή >600 pg/ml σε κολπική μαρμαρυγή. Η μελέτη έδειξε ότι στους ασθενείς αυτούς υπήρξαν τα παρακάτω υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά: διάταση του αριστερού κόλπου, διαστολική δυσλειτουργία (υψηλή τιμή ταχύτητας E κύματος, χαμηλότερη τιμή διαφραγματικού TDI e', αυξημένο λόγο E/e') , και πνευμονική υπέρταση. Οι ασθενείς εμφάνιζαν υψηλότερο λόγο E/e' ο οποίος είναι ενδεικτικός υψηλών πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, αυξημένη πνευμονική πίεση, μη ικανοποιητική σύζευξη της δεξιάς κοιλίας με την πνευμονική κυκλοφορία μετρώντας χαμηλή τιμή λόγου TAPSE/PASP, αυξημένη ταχύτητα ανεπάρκειας τριγλώχινας βαλβίδας και αυξημένο μέγεθος της δεξιάς κοιλίας. Όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά εκτός του μεγέθους του αριστερού κόλπου είναι ενδεικτικά

διαστολικής δυσλειτουργίας, πνευμονικής υπέρτασης και δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και αποτελούν παράγοντες κινδύνου για αυξημένο αριθμό νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακών θανάτων.(20,21,22)

11.ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

11.1.Εισαγωγή

Η πνευμονική υπέρταση είναι μία προοδευτική διαταραχή του πνευμονικού αγγειακού δικτύου η οποία διαγιγνώσκεται όλο και πιο συχνά λόγω της κατανόησης του παθοφυσιολογικού και του αιμοδυναμικού μηχανισμού καθώς και της εμπλοκή της δεξιάς κοιλίας.(23) Η πνευμονική υπέρταση καθορίζεται κυρίως από αιμοδυναμικές παραμέτρους μέσω του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού. Παρόλο που το αιμοδυναμικό κριτήριο είναι το πιο βασικό για να χαρακτηρίσουμε και να κατηγοριοποιήσουμε την πνευμονική υπέρταση θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν και τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς καθώς και το σύνολο των εξετάσεων που θα πραγματοποιήσουμε για να βρούμε την αιτιολογία της. (24)

11.2.Ορισμός

Η πνευμονική υπέρταση ορίζεται ως η μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (mPAP) >20 mmHg στην ηρεμία.

Θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν επίσης και τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις καθώς και την πνευμονική αρτηριακή πίεση ενσφήνωσης για να μπορέσουμε να την κατηγοριοποιήσουμε αιμοδυναμικά αναλόγως αν είναι:

- προ-τριχοειδικής αιτιολογίας (mPAP >20 mmHg, PAWP ≤15 mmHg, PVR >2 WU)
- συνδυασμός προτριχοειδικούς και μετατριχοειδικούς αιτιολογίας (mPAP >20 mmHg, PAWP >15 mmHg, PVR >2 WU) καθώς και
- μετατριχοειδικής αιτιολογίας (mPAP >20 mmHg, PAWP >15 mmHg, PVR ≤2 WU) (24)

11.3.Κατηγοριοποίηση

Η πνευμονική υπέρταση κατηγοριοποιείται σε 5 μεγάλες ομάδες. Στην πρώτη ομάδα ανήκουν οι ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση η οποία μπορεί να είναι είτε ιδιοπαθής είτε να οφείλεται σε κληρονομούμενα αιτία, να σχετίζεται με φάρμακα ή τοξίνες καθώς και με νόσους του συνδετικού ιστού, λοίμωξη από τον ιό του HIV, πύλαία υπέρταση καθώς και συγγενείς καρδιοπάθειες. Στη δεύτερη ομάδα ανήκουν οι ασθενείς στους οποίους η πνευμονική υπέρταση συσχετίζεται με νόσους της αριστερής καρδιάς, ασθενείς δηλαδή με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο, ελάχιστο μειωμένο ή μειωμένο κλάσμα εξώθησης καθώς και ασθενείς με βαλβιδοπάθειες. Η τρίτη κατηγορία περιλαμβάνει ασθενείς των οποίων η πνευμονική υπέρταση συσχετίζεται με νόσους των πνευμόνων-υποξία. Σε αυτή ανήκει η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το εμφύσημα, σύνδρομο υποαερισμού καθώς και ασθένειες με μικτό περιοριστικό και αποφρακτικό πρότυπο. Στην τέταρτη ομάδα ανήκουν οι ασθενείς με αποφρακτική νόσο των πνευμόνων και τέλος στην πέμπτη ασθενείς στους οποίους η πνευμονική υπέρταση είναι αγνώστου αιτιολογίας είτε οφείλεται σε πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς. (24)

Οι νόσοι της αριστερής κοιλίας, αλλιώς γνωστό ως group 2 της πνευμονικής υπέρτασης είναι το πιο συχνό αίτιο της. Η σταθερά αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας προκαλούν χρόνια αύξηση στην πνευμονική φλεβική πίεση και ως αποτέλεσμα αυτού διαταραχές της δομής των αγγείων και αναδιαμόρφωσή τους. Ο αιμοδυναμικός ορισμός της πνευμονικής υπέρτασης που σχετίζεται με νόσους της αριστερής κοιλίας περιλαμβάνει τη μέτρηση PAWP>15 mmHg.(11, 24)

Η πνευμονική υπέρταση που οφείλεται είτε σε μετατριχοειδικό είτε σε συνδυασμό και προ και μετατριχοειδικού αιτίου είναι συχνή επιπλοκή μεταξύ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Η μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση κατηγοριοποιείται σε μεμονωμένη μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση όπου η διαστολική κλίση πίεσης (DPG) είναι <7mmHg ή/και οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR) είναι ≤ 3 Wood Units (WU) και σε συνδυασμένη μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση όπου η διαστολική κλίση πίεσης >7 mmHg ή/και οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR) is >3WU. Ο τελευταίος αυτός αιμοδυναμικός φαινότυπος επηρεάζει κυρίως ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. (25)

11.4. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συνδέει την πνευμονική υπέρταση με παθήσεις της αριστερής κοιλίας είναι πολυπαραγοντικός. Περιλαμβάνει αρχικά μία παθητική αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και μεταφορά αυτών των πιέσεων προς την πνευμονική κυκλοφορία. Παρατηρείται επίσης αγγειόσπασμος του ενδοθηλίου των πνευμονικών αρτηριών, ανακατασκευή των αγγείων που μπορεί να συμβεί στα αρτηριόλια καθώς και στα φλεβίδια, διάταση και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας με λειτουργική ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας και τέλος επηρεάζεται η κοιλιοαρτηριακή σύζευξη. (24)

Η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας είναι συχνή και συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση στους ασθενείς που έχουν πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με παθήσεις της αριστερής κοιλίας. Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας σε απουσία πνευμονικής υπέρτασης μέσω πολύπλοκων μηχανισμών όπως η μειωμένη αρτηριακή ευενδοτότητα των πνευμονικών αγγείων, του μυοκαρδίου καθώς και με ανεπάρκεια της τριγλώχινας.

Η αυξημένη πίεση ενσφήνωσης προκαλεί μείωση της ευενδοτότητας των πνευμονικών αρτηριών. Η αύξηση των πιέσεων του αριστερού κόλπου προκαλεί ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης και οδηγεί σε παθητική αύξηση των πιέσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας. Επίσης προκαλεί μείωση στην ευενδοτότητα των πνευμονικών αρτηριών η οποία με τη σειρά της προκαλεί αύξηση στο μεταφόρτιο της δεξιάς κοιλίας, ανεξάρτητο γεγονός από την αύξηση των πιέσεων στην πνευμονική κυκλοφορία. Έτσι προκαλείται η κοιλιοαρτηριακή αποσύζευξη. Επίσης η δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου μπορεί να προϋπάρχει πριν από την αύξηση των πιέσεων του αριστερού κόλπου. Έτσι έχουμε το δυσπροσαρμοστικό φαινόμενο το οποίο οδηγεί είτε σε άμεση μυοκαρδιακή βλάβη είτε σε ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας. (7,26)

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης εμφανίζουν διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δυσλειτουργία και διάταση του αριστερού κόλπου, ακαμψία των κοιλιών καθώς και ανεπάρκεια μιτροειδούς. Αυτό οδηγεί σε αύξηση των πιέσεων του αριστερού κόλπου, μεταφορά αυτών των υψηλών πιέσεων προς την πνευμονική κυκλοφορία, μείωση της ευενδοτότητας του αγγειακού πνευμονικού δικτύου και αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας. Η αύξηση των πιέσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας οδηγεί σε αγγειόσπασμο, ανακατασκευή των αρτηριών και των φλεβών, περαιτέρω αύξηση της πίεσης της πνευμονικής

κυκλοφορίας, ανεξάρτητη πλέον από την αύξηση των πιέσεων του αριστερού κόλπου και αύξηση της διαφοράς της διαστολικής πίεσης καθώς και τον πνευμονικών αντιστάσεων. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε αποσύζευξη της δεξιάς κοιλίας με την πνευμονική κυκλοφορία. Σε αυτή τη διαδικασία συνεισφέρουν και δυσπροσαρμοστικοί μηχανισμοί όπως η ανεπαρκής αύξηση της συσταλτικότητας της δεξιάς κοιλίας με συνοδό υπερτροφία της καθώς και μηχανισμοί φλεγμονής και απόπτωσης. (7,26)

11.5.Διάγνωση

Σε ασθενείς με νόσο της αριστερής κοιλίας που υποψιαζόμαστε πνευμονική υπέρταση θα πρέπει να ακολουθούμε τον εξής διαγνωστικό αλγόριθμο.

11.5.1.Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα της πνευμονικής υπέρτασης σχετίζονται κυρίως με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας και συνήθως εμφανίζονται κατά την άσκηση. Αυτά είναι η δύσπνοια προσπαθείας, η εύκολη κόπωση, ορθόπνοια, αίσθημα παλμών, αιμόπτυση, αίσθημα κοιλιακής πλήρωσης κατά την άσκηση, αύξηση του σωματικού βάρους λόγω κατακράτησης υγρών, συγκοπή κατά τη διάρκεια η σύντομα μετά από άσκηση .

Κατά την κλινική εξέταση του ασθενούς εντοπίζουμε ευρήματα όπως κεντρική περιφερική κυάνωση, τρίτο καρδιακό τόνο, έντονο πνευμονικό στοιχείο κατά τον δεύτερο καρδιακό τόνο, συστολικό φύσημα λόγω ανεπάρκειας της τριγλώχινας, διαστολικό φύσημα λόγω ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας ,διάταση των σφαγίτιδων, κοιλιακή συμφόρηση, ηπατομεγαλία, ασκήτη, περιφερικά οιδήματα και παρατεταμένο χρόνο τριχοειδικής επαναιμάτωσης. (24)

11.5.2.Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Διαταραχές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος μπορεί να ενισχύσουν την υποψία πνευμονικής υπέρτασης. Παρόλο που ένα φυσιολογικό καρδιογράφημα δεν αποκλείει την παρουσία πνευμονικής υπέρτασης κάποια χαρακτηριστικά του σε συνδυασμό με άλλους δείκτες αυξάνουν την υποψία. Τα ευρήματα αυτά είναι τα εξής:

- Πνευμονικά P ($P > 0.25$ mV στην απαγωγή II)

- Δεξιά απόκλιση του άξονα
- Ευρήματα υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας ($R/S > 1$, με $R > 0.5$ mV στην V1, R στην V1+S στην V5 > 1 mV)
- RBBB, η ατελής RBBB
- Παράταση του QTc
- RV strain μοτίβο (κατάσπαση του ST / αναστροφή των κυμάτων T στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές V1–4 και στις κατώτερες II, III, aVF) (24,27)

11.5.3.Ακτινογραφία θώρακος

Παρόλο που μία φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος δεν αποκλείει την απουσία πνευμονικής υπέρτασης διάφορα ευρήματα που ενισχύουν την υποψία, που σχετίζεται με νόσο της αριστερής καρδιάς είναι τα εξής

- Πάχυνση των μεσολόβιων γραμμών- γραμμές Kerley B'.
- Πλευρικές συλλογές.
- Διάταση του αριστερού κόλπου ή και της αριστερής κοιλίας. (24,27)

11.5.4.Εργαστηριακές εξετάσεις αίματος

Θα πρέπει να περιλαμβάνουν την μέτρηση της αιμοσφαιρίνης, ηλεκτρολυτών όπως του καλίου, του νατρίου, τη νεφρική λειτουργία (μέτρηση ουρίας, κρεατινίνης και ρυθμού σπειραματικής διήθησης), του ουρικού οξέος, ηπατικών δεικτών (ast, alt, ggt, alp), μέτρηση σιδήρου, φερριτίνης και κορεσμού τρανσφερίνης, καθώς και μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων. Επιπλέον θα πρέπει να σταλεί έλεγχος δεικτών του θυρεοειδούς καθώς η πνευμονική υπέρταση σχετίζεται με διαταραχές του. Επίσης θα πρέπει να σταλεί και έλεγχος για ηπατίτιδες καθώς και τον ιό του HIV. Επιπλέον βασικός ανοσολογικός έλεγχος συστήνεται με μέτρηση των αντιπυρηνικών αντισωμάτων, αντικεντρομεριδιακά αντισώματα καθώς και μέτρηση των anti-Ro. (24,27)

11.5.5.Υπερηχογράφημα

Ανεξαρτήτως της υποκείμενης πάθησης η πνευμονική υπέρταση οδηγεί σε αύξηση των πιέσεων της δεξιάς κοιλίας και δυσλειτουργία της. Παρόλο που το υπερηχογράφημα από μόνο του δεν είναι αρκετό για να θέσει τη διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης, ο υπολογισμός της συστολικής πνευμονικής αρτηριακής πίεσης σε συνδυασμό με τα παρακάτω υπερηχογραφικά ευρήματα μπορεί να ενισχύσει την υποψία ύπαρξής της.

- Διάταση της δεξιάς κοιλίας στην παραστερνική τομή
- Διάταση της δεξιάς κοιλίας με λόγο βάσης $RV/LV > 1.0$ στην τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων
- Επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος που οδηγεί στην αλλαγή της μορφολογίας της δεξιάς κοιλίας παίρνοντας σχήμα D, στην παραστερνική τομή ή στην τομή βραχέος άξονα.
- Διάταση της κάτω κοίλης φλέβας χωρίς καθόλου αναπνευστική διακύμανση
- Ύπαρξη περικαρδιακής συλλογής λόγω κακής φλεβικής και λεμφικής απορροής που οφείλεται σε αυξημένη πίεση του δεξιού κόλπου.
- Ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας λόγω διάτασης του δακτυλίου της.
- Χρόνος επιτάχυνσης της ροής στον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας < 105 ms.
- $TAPSE < 18$ mm (συστολική μετατόπιση του τριγλωχινικού δακτυλίου)
- Διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας $E < A$.
- Μειωμένη συστολική ταχύτητα του ελεύθερου τοιχώματος του τριγλωχινικού δακτυλίου $< 9,5$ cm/s.
- Διάταση του δεξιού κόλπου > 18 cm² στην τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων.

Αυξημένη ταχύτητα της τριγλώχινας βαλβίδας $> 2,8$ m/s. Η μέτρηση της ταχύτητας της ανεπαρκούς τριγλώχινας βαλβίδας χρησιμοποιείται για να προσδιορίσουμε την συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας, η οποία θεωρείται ότι ισούται με της πνευμονικής αρτηρίας εφόσον δεν υπάρχει απόφραξη στον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας (βιβλίο) Επίσης ο λόγος $TAPSE/sPAP$ εκπροσωπεί μία μη επεμβατική μέτρηση της σύζευξης δεξιάς κοιλίας με την πνευμονική αρτηρία και μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης. (9,24)

11.5.6.Σπινθηρογράφημα πνευμόνων αερισμού-αιμάτωσης

Η εξέταση αυτή χρησιμοποιείται όταν θέλουμε να αποκλείσουμε πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε χρόνια θρομβοεμβολική νόσο.(24,27)

11.5.7.Αξονική τομογραφία

Ευρήματα της αξονικής τομογραφίας που υποδεικνύουν την ύπαρξη πνευμονικής υπέρτασης συμπεριλαμβάνουν την αύξηση της διαμέτρου της πνευμονικής αρτηρίας, λόγο της πνευμονικής αρτηρίας προς την αορτή $>0,9$, και αυξημένου μεγέθους δεξιές κοιλότητες. Συγκεκριμένα ο συνδυασμός της διατεταμένης πνευμονικής αρτηρίας >30 χιλιοστά, πάχους τοιχώματος του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας >6 χιλιοστά και ο λόγος $RV/LV \geq 1$ δείχνουν ότι ο ασθενής είναι υψηλής υποψίας για πνευμονική υπέρταση.(24)

11.5.8.Μαγνητική καρδιάς

Η εξέταση αυτή μας παρέχει πληροφορίες για το μέγεθος των κόλπων και των κοιλιών, τη μορφολογία και τη λειτουργία τους. Επίσης μπορούμε να λάβουμε επιπρόσθετες πληροφορίες για την επιμήκη παραμόρφωση της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας, τη μέτρηση της ροής στην πνευμονική αρτηρία, στην αορτική στην κάτω κοίλη φλέβα, καθώς και στον υπολογισμό του όγκου παλμού.(28,29)

11.5.9.Υπέρηχος κοιλίας

Είναι μία εξέταση που θα πρέπει να περιλαμβάνεται στον διαγνωστικό αλγόριθμο των ασθενών όταν αναζητάμε για νόσους του ήπατος ή για πυλαία υπέρταση.(24)

11.5.10.Εργοσπιρομετρία

Είναι μία σημαντική εξέταση που υποδεικνύει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε μη καλή ανοχή στην άσκηση των ασθενών. Οι ασθενείς με νόσο της αριστερής καρδιάς και πνευμονική υπέρταση παρουσιάζουν ένα τυπικό μοτίβο με μία χαμηλή τελική μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ,υψηλό αερισμό ισοδύναμο του διοξειδίου του άνθρακα (VE/VCO_2), Χαμηλό οξυγόνο παλμού (VO_2/HR) και χαμηλή πρόσληψη οξυγόνου.(17,30)

11.5.11.Δεξιός καθετηριασμός

Ο σκοπός του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού είναι να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης να καθορίσει την σοβαρότητα της να εντοπίσει την αιτιολογία της και να μας βοηθήσει να επιλέξουμε την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση. Είναι μία διαδικασία με πολύ χαμηλή θνητότητα και θνησιμότητα στην οποία θα πρέπει να υποβάλλονται όλοι οι ασθενείς πνευμονική υπέρταση.(24)

Οι παράμετροι που υπολογίζουμε είναι:

- Η μέση πίεση του αριστερού κόλπου 2–6mmHg
- Η συστολική αρτηριακή πνευμονική πίεση 15–30mmHg
- Η μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση 8–20mmHg
- Η πίεση ενσφήνωσης των τριχοειδών ≤ 15 mmHg
- Η καρδιακή παροχή 4–8L/min
- Ο κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος 65–80% και
- Ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος 95–100%

Από τις παραπάνω τιμές μπορούμε να υπολογίσουμε τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις ως το λόγο της μέσης πνευμονικής πίεσης μείον την πίεση ενσφήνωσης τριχοειδών προς την καρδιακή παροχή: $PVR = mPAP - PCWP / CO$ (0.3–2.0WU), το καρδιακό δείκτη (2.5–4.0 L/min·m²), τον όγκο παλμού (60–100mL) και την πνευμονική κλίση πίεσης ως τη διαφορά της μέσης αρτηριακής πνευμονικής πίεσης και της πίεσης ενσφήνωσης τριχοειδών. Σε όσους ασθενείς η πιθανότητα για πνευμονική υπέρταση είναι ενδιάμεση-υψηλή θα πρέπει να προχωρήσουμε σε καρδιακό καθετηριασμό για να λάβουμε περισσότερες πληροφορίες όσο αναφορά την πρόγνωση και τη διαχείρισή τους. Όσοι είναι υψηλής πιθανότητας η πνευμονική τους υπέρταση να οφείλεται σε νόσο της αριστερής καρδιάς, ή όσοι έχουν ήπια πνευμονική υπέρταση με διαγνωσμένη νόσο της αριστερής καρδιάς ο δεξιός καθετηριασμός δεν ενδείκνυται.(31-33)

Αντιθέτως οι ενδείξεις δεξιού καθετηριασμού σε νόσο της αριστερής καρδιάς είναι οι εξής:

- Υποψία πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης ή χρόνιας θρομβοεμβολικής νόσου
- Υποψία πνευμονικής υπέρτασης με συνδυασμό προτριχοειδικού και μετατριχοειδικού στοιχείου όπου χρειαζόμαστε πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία

- Σε προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια όσο οι ασθενείς βρίσκονται σε λίστα μεταμόσχευσης.

Στις αντενδείξεις του δεξιού καθετηριασμού περιλαμβάνονται ύπαρξη θρόμβου ή όγκου της δεξιάς κοιλίας ή του δεξιού κόλπου, πρόσφατη τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη σε διάστημα μικρότερο του ενός μηνός, η παρουσία TriClip, και πρόσφατη οξεία λοίμωξη. (31-33)

Οι ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε νόσους της αριστερής καρδιάς παρουσιάζουν μέση αρτηριακή πίεση $>20\text{mmHg}$, και πίεση ενσφήνωσης τριχοειδών $>15\text{mmHg}$ (μετατριχοειδική). Η μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση μπορεί επιπλέον να κατηγοριοποιηθεί σε μεμονωμένη μετατριχοειδική όταν οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις είναι $<3\text{WU}$, και μικτή προτριχοειδική και μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση όταν οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις είναι υψηλές, $>3\text{WU}$. Ένας ακόμη τρόπος διαχωρισμού είναι μέσω της διαστολικής κλίσης πίεσης όπου στην μεμονωμένη μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση θα είναι $<7\text{ mmHg}$, ενώ στη μικτή προτριχοειδική και μετατριχοειδική θα είναι $\geq 7\text{ mmHg}$.(31-34)

11.5.12.Δοκιμασία χορήγησης υγρών.

Η χορήγηση υγρών μπορεί να αποκαλύψει διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με $\text{PAWP} \leq 15\text{mmHg}$, ενώ ο κλινικός φαινότυπος υποδεικνύει νόσο της αριστερής κοιλίας.

Ταχεία χορήγηση περίπου 500 ml υγρών μέσα σε 5 με 10 λεπτά μπορεί να προκαλέσει μία μη φυσιολογική αύξηση στην $\text{PAWP} \geq 18\text{mmHg}$, υποδεικνύοντας την παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. (35,36)

11.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο πρωταρχικός στόχος στη θεραπεία των ασθενών με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονική υπέρταση είναι να θεραπεύσουμε το αίτιο της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας εφόσον η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας συνδέεται άμεσα με την πρόγνωση των ασθενών, συνεπώς στόχος είναι να διατηρηθεί η λειτουργικότητα της. Η θεραπεία θα πρέπει να στοχεύει σε έλεγχο της αρτηριακής πίεσης καθώς και του όγκου

των υγρών, σε αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου έτσι ώστε να έχουμε χαμηλότερες πιέσεις πλήρωσης και χαμηλές πνευμονικές αντιστάσεις. Σε περιπτώσεις ασθενών με υπερφόρτωση όγκου τα διουρητικά παραμένουν ως το σημαντικότερο κομμάτι της θεραπείας. Επίσης πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι οι αναστολείς SGLT-2 (εμπαγλιφλοζίνη), βελτιώνουν την πρόγνωση σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης 40-60%. Επίσης στους ασθενείς με προφίλ συνδυασμένης προτριχοειδικής και μετατριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης η χορήγηση της σιλδεναφίλης οδήγησε σε αιμοδυναμική βελτίωση καθώς σε βελτίωση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας. Αντιθέτως σε ασθενείς με μεμονωμένη προτριχοειδική πνευμονική υπέρταση δεν είχε κανένα κλινικό όφελος. (24)

11.6.1. Η χρήση του Riociguat στην PH-HFrEF (μελέτη haemoDYNAMIC)

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονική υπέρταση παρουσιάζουν αύξηση του οξειδωτικού στρες με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και μείωση της διαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου το οποίο διεγείρει τη cGMP, η οποία με τη σειρά της παράγει την cAMP που προκαλεί χάλαση του μυοκαρδίου. Το μονοπάτι που σχετίζεται με το μονοξείδιο του αζώτου και τη διαλυτή μορφή της γουανυλικής κυκλάσης προάγει την αγγειοδιαστολή, και έχει αντιφλεγμονώδεις και αντινωτικές δράσεις και εμπλέκεται στη παθοφυσιολογία της πνευμονικής υπέρτασης. Το Riociguat είναι διεγέρτης της διαλυτής μορφής της γουανυλικής κυκλάσης (sGC) το οποίο διεγείρει είτε άμεσα την sGC για να παράγει cGMP, είτε ευαισθητοποιεί την sGC στο μονοπάτι του μονοξειδίου του αζώτου προκαλώντας αύξηση της sGC.

Στην παρακάτω μελέτη αναλύεται το πιθανό όφελος του σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησεως.

Η Dynamica είναι μία μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων που πραγματοποιήθηκε από το 2016 έως το 2020 σε πέντε νοσοκομεία της Αυστρίας και της Γερμανίας. Περιλάμβανε 114 ασθενείς ηλικίας 18 έως 80 ετών που είχαν διαγνωστεί με συμπτωματική PH-HFrEF σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια:

- Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας >50%
- WHO functional class 2-4
- mPAP $\geq$ 25 mmHg σε ηρεμία
- PAWP >15 mmHg σε ηρεμία

Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν μέσω του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού σε διάστημα 12 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση.

Οι μισοί ασθενείς έλαβαν αρχικά δόση riociguat 0,5mg τρεις φορές ημερησίως, ενώ οι υπόλοιποι έλαβαν την placebo μορφή. Πραγματοποιήθηκε τιτλοποίηση της δοσολογίας με αύξησή της έως 1,5mg τρεις φορές ημερησίως σε διάστημα 8 εβδομάδων.

Τα αρχικά αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της καρδιακής παροχής η οποία εκτιμήθηκε μέσω του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού. Η βελτίωση αυτή μπορεί να αποδοθεί σε μία αύξηση του όγκου παλμού λόγω αγγειοδιαστολής αλλά επίσης και σε μηχανισμούς αναδιαμόρφωσης των κοιλιών.

Επίσης σε ασθενείς με υψηλότερες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις ενδεικτικές συνδυασμένης προτριχοειδικής και μετατριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης (cpcPH), παρατηρήθηκε αιμοδυναμική βελτίωση στην λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας σε διάστημα μετά του ενός έτους. Δεν παρατηρήθηκαν όμως εξίσου σημαντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ηπιότερη μορφή cpcPH και σε μεμονωμένη μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση.

Επιπλέον παρατηρήθηκαν μικρές μεταβολές στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, με μικρή βελτίωσή τους ενώ δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στις τιμές της πίεσης ενσφήνωσης τριχοειδών και στην διαπνευμονική κλίση πίεσης.

Συνεπώς το Riociguat βελτίωσε την καρδιακή παροχή, τις πνευμονικές αντιστάσεις όπως επίσης και αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά των ασθενών όπως βελτίωση της αντοχής στην άσκηση και η χορήγησή του ήταν ασφαλής. (37)

12.ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΤΟ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΜΕΤΑΦΟΡΤΙΟ

Στην πνευμονική υπέρταση ο αυξημένος αγγειακός όγκος του πνευμονικού δικτύου μεταφέρεται στη δεξιά κοιλιά οδηγώντας σε ενεργοποίηση μηχανισμών προσαρμογής λόγω του αυξημένου μεταφορτίου της όπως σε υπερτροφία και αυξημένη συσταλτικότητα. Ωστόσο σε μεγάλο αριθμό ασθενών παρατηρούμε προοδευτική διάταση και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Η προοδευτική αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης ενεργοποιεί μηχανισμούς προσαρμογής και οδηγεί σε έκκεντρη υπερτροφία με αύξηση του λόγου μάζας προς τον όγκο της και αυξημένη συσταλτικότητα για να μπορέσει να διατηρηθεί η συστολική και διαστολική λειτουργία.

Η απάντηση της δεξιάς κοιλίας με αυτό το μηχανισμό στο αυξημένο μεταφόρτιο ονομάζεται κοιλιοαρτηριακή σύζευξη και είναι αυτή που διατηρεί την παραγωγή του όγκου παλμού της δεξιάς κοιλίας με την κατανάλωση της ελάχιστης ενέργειας και βασίζεται στην ικανότητα της να ενισχυθεί η συστατικότητα ως απάντηση στον αυξημένο όγκο παλμού. Η συστατικότητα της κοιλίας ορίζεται από την τελοσυστολική πίεση, ενώ ο τελοσυστολικός όγκος εκφράζει την τελοσυστολική ελαστικότητα (Es). Το μεταφόρτιο της κοιλίας ορίζεται από την αρτηριακή ελαστικότητα μια μέτρηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. (23,35,38,39)

Η ιδανική σύζευξη υπολογίζεται από τον λόγο μεταξύ της τελοσυστολικής ελαστικότητας προς τη αρτηριακή ελαστικότητα, όπου η ελάχιστη κατανάλωση ενέργειας αντανακλά ένα λόγο μεταξύ της τιμής του 1-2. Σε αυτό το στάδιο έχουμε ιδανική ισορροπία μεταξύ της δεξιάς κοιλίας και της κατανάλωσης οξυγόνου και μπορεί να συμβεί μία μικρή αύξηση της συστατικότητας (Ees).

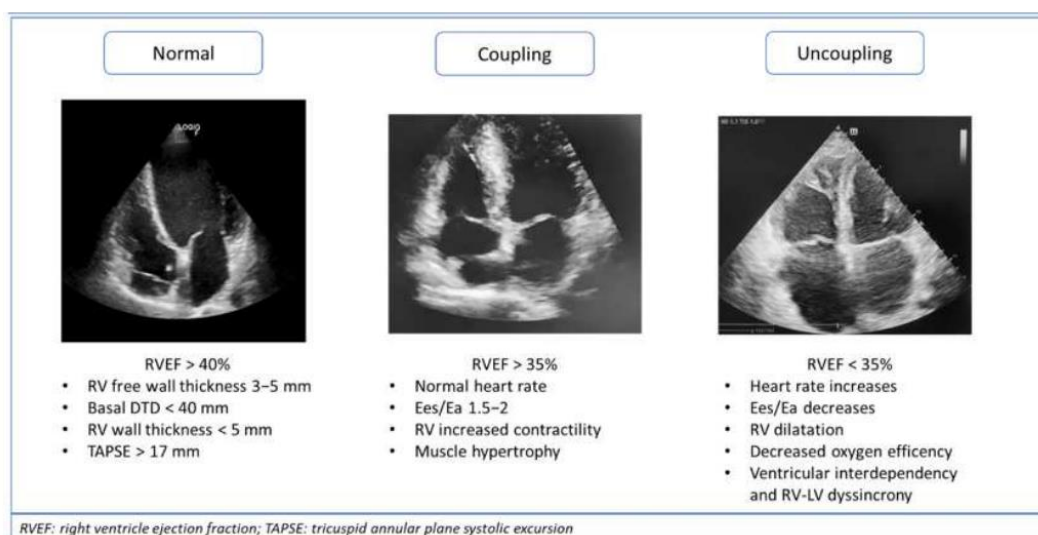


Figure 2. Mechanisms of RV adaptation in pulmonary hypertension (PH) progression related to heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): ventriculo-arterial coupling and uncoupling.

Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 4554

Προχωρημένα στάδια της νόσου οδηγούν σε μία μείωση της συστατικότητας λόγω της αναδιαμόρφωσης της κοιλίας. Ο παραπάνω προσαρμοστικός μηχανισμός επηρεάζεται λόγω της μείωσης του όγκου παλμού, συμβαίνει διάταση της κοιλίας και αποσύζευξη. Συνεπώς η κοιλιοαρτηριακή αποσύζευξη συμβαίνει όταν έχουμε διάταση των μυοκαρδιακών ινών και αύξηση της ακαμψίας των τοιχωμάτων της δεξιάς κοιλίας, μηχανισμοί που οδηγούν σε υπερτροφία της και έχουμε συνεπώς διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της καρδιακής συστατικότητας και του αγγειακού όγκου. (40)

Έχουμε λοιπόν τον δυσπροσαρμοστικό μηχανισμό όπου συναντάμε έκκεντρη υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας, συστολική και διαστολική δυσλειτουργία. Σε προχωρημένα στάδια που δεν επαρκεί να διατηρήσει τον όγκο παλμού, επηρεάζεται η συστολική λειτουργικότητα της και έχουμε υποκινησία του ελεύθερου τοιχώματος της, γεγονότα που οδηγούν σε προοδευτική διάταση της. Για να μπορέσει να ικανοποιήσει τις ενεργειακές της ανάγκες προκαλείται αύξηση του καρδιακού ρυθμού και δεδομένου ότι η αρτηριακή ελαστικότητα (E_a) υπολογίζεται από το γινόμενο των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων με την καρδιακή συχνότητα ($PVR \times HR$), παρατηρείται αύξηση του E_a , μείωση του E_{es}/E_a και κοιλιοαρτηριακή αποσύζευξη. (39,40)

Τότε παρατηρείται μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, αύξηση της ακαμψίας του και αύξηση των ενδοκαρδιακών πιέσεων οδηγώντας σε διαστολική δυσλειτουργία. Σε αυτή την φάση παρατηρούμε διάταση της κοιλίας για να μπορέσει να διατηρήσει τον όγκο παλμου (39)

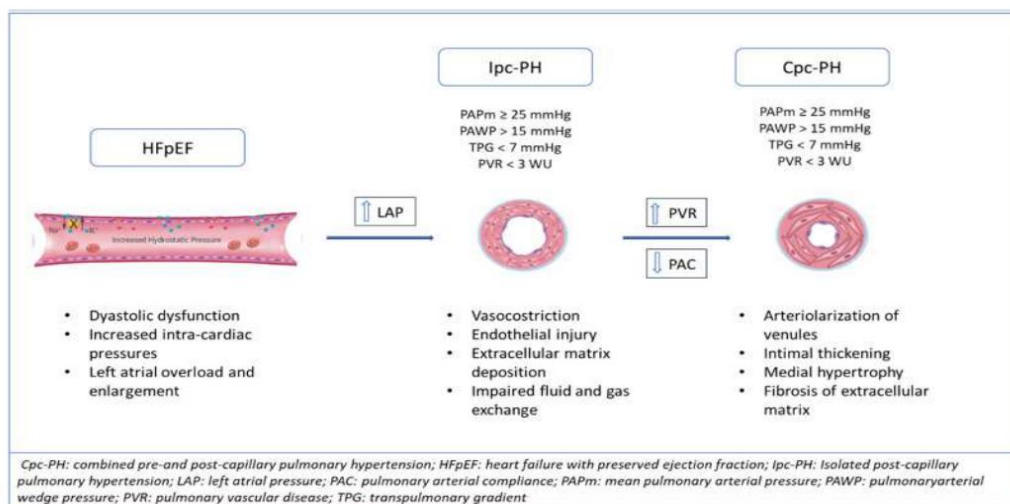
Η αποσύζευξη της αριστερής με τη δεξιά κοιλία οδηγεί σε δυσυγχρονισμό της δεξιάς κοιλίας. Η εξάρτηση των κοιλιών μπορεί να επηρεαστεί λόγω της μείωσης του όγκου παλμού της δεξιάς και της μετακίνησης συνεπώς του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς την αριστερή κοιλία γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την πλήρωση της. Σε προχωρημένα στάδια πνευμονικής υπέρτασης η φάση της ισοογαιμικής σύσπασης της δεξιάς κοιλίας παρατείνεται ενώ η αριστερή κοιλία βρίσκεται ήδη στην διαστολική φάση. (23,35,38,39)

13.ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗΝ PH-HFrEF

Η πνευμονική υπέρταση που συνδέεται με νόσους της αριστερής κοιλίας χαρακτηρίζεται από μέση πίεση ενσφήνωσης των τριχοειδών $>15\text{mmHg}$. Αυτό οφείλεται στην χρόνια αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας καθώς και στην αύξηση των πιέσεων του αριστερού κόλπου, τα οποία οδηγούν στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης στους ασθενείς με HFrEF. Η αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης στην στα αρχικά στάδια θεωρείται ότι αντανakλά την πίεση του αριστερού κόλπου στην πνευμονική κυκλοφορία. Σε μικροσκοπικό επίπεδο η διαταραχή της δομής των αγγείων του πνευμονικού δικτύου αρχικά συμβαίνει σε

επίπεδο φλεβών όπου συναντάμε αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου, αυξημένο πάχος και εναπόθεση κολλαγόνου. Στα αρχικά στάδια η εναπόθεση κολλαγόνου στο εξωκυττάριο στρώμα έχει τη δυνατότητα να απορροφά και να διακινεί τα υγρά στον ενδιάμεσο χώρο και έτσι έχουμε μεμονωμένη μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση. (23,25) Ωστόσο οι χρόνια αυξημένες πιέσεις οδηγούν σε ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεασών και στένωση του αυλού των αγγείων. Επιπρόσθετα μία συνεχώς αυξανόμενη πίεση του αριστερού κόλπου προκαλεί υπερτροφία του μέσου χιτώνα των αγγείων με εναπόθεση ινώδους και προοδευτικά δημιουργείται η στένωσή τους. (5)

Όταν πλέον επηρεάζονται οι φλέβες και οι μικρές αρτηρίες των πνευμόνων έχουμε αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων και πλέον συνδυασμένη προτριχοειδική και μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση. Στη φάση αυτή της νόσου παρατηρείται τριχοειδική και αρτηριακή αγγειοσύσπαση και ανακατανομή των πνευμονικών υγρών από τη βάση των πνευμόνων προς τη κορυφή. Η διαδικασία αυτή ξεκινάει από τα περιφερικά αγγεία αλλά γρήγορα μεταφέρεται και στα πιο κεντρικά. Οι παθοφυσιολογικές αυτές μεταβολές πιθανώς σχετίζονται με μία ανισορροπία μεταξύ του οξειδίου του αζώτου, της ενδοθηλίνης 1 και της αναστολής της διαλυτής μορφής της γουανιλικής κυκλάσης. (23,25)



Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 4554

14.ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ HFpEF – PH

Η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό στα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως καθώς και στα άτομα με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Το αυξημένο μεταφόρτιο καθώς και η αυξημένη τοιχωματική τάση είναι κύρια κοινή αιτία και στις δύο κατηγορίες ασθενών. Παρόλα αυτά στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας συναντάται πιο συχνά επикаρδιακή στεφανιαία νόσος και νόσος της μικροκυκλοφορίας, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και ίνωση, νεφρική ανεπάρκεια, αρρυθμίες όπως κολπική μαρμαρυγή, υπέρταση και δυσσυγχρονισμός της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με τοποθέτηση βηματοδότη. (23)

Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως συναντάμε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας χωρίς διάταση ενώ υπάρχει διάταση του αριστερού κόλπου. Έχουμε αύξηση της πίεσης του αριστερού κόλπου, αύξηση των πιέσεων των πνευμονικών φλεβών λόγω αύξησης της τοιχωματικής τάσης, ισχαιμία της δεξιάς κοιλίας και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Αντιθέτως στους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση συναντάται διάταση της δεξιάς κοιλίας με υπερτροφία της και διάταση του δεξιού κόλπου, με αύξηση των πιέσεών του, αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, της τοιχωματικής τάσης καθώς και ισχαιμία της δεξιάς κοιλίας. (41)

Και στις δύο ομάδες ασθενών συναντάμε μείωση στην ακτινική βράχυνση σε πρώιμα στάδια της νόσου. Ο υπέρηχος παίζει σημαντικό ρόλο στο να εντοπίσουμε αλλαγές που συμβαίνουν στη μορφολογία της δεξιάς κοιλίας καθώς και στη λειτουργικότητά της ώστε να μπορέσουμε να προσδιορίσουμε τους ασθενείς που έχουν πνευμονική υπέρταση. Αρχικά πραγματοποιείται μέτρηση της ταχύτητας της τριγλώχινας βαλβίδας η οποία συσχετίζεται με την πίεση του δεξιού κόλπου και επιτρέπει μία μη επεμβατική εκτίμηση της συστολικής πίεσης της δεξιάς κοιλίας. Επιπλέον μετρήσεις όπως ο λόγος της βάσης της δεξιάς προς την αριστερή κοιλία το μέγεθος του δεξιού κόλπου προς την μέγιστη ταχύτητα της τριγλώχινας βαλβίδας μας επιτρέπει να λάβουμε επιπλέον πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα ο ασθενής να έχει πνευμονική υπέρταση.(23)

15.ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΡΑΗ – ΡΗ HFpEF

Στην ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) υπάρχει μία αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των ασθενών με πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε HFpEF και του φαινοτύπου της ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης. Οι περισσότεροι ασθενείς με HFpEF έχουν μεμονωμένη μετατριχοειδική πνευμονική υπέρταση όπου μία εμμένουσα αύξηση των πνευμονικών πιέσεων ενσφήνωσης οδηγεί σε ανακατασκευή του αγγειακού πνευμονικού δικτύου χωρίς να προκαλεί αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων οι οποίες παραμένουν σε τιμή $<3\text{WU}$. Συνεπώς το χαρακτηριστικό αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών με πνευμονική υπέρταση και νόσο της αριστερής κοιλίας χαρακτηρίζεται από μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση(mPAP) η οποία κυμαίνεται από 25 έως 40 mmHg, από αυξημένη αρτηριακή πίεση ενσφήνωσης τριχοειδών (PAWP $>20\text{mmHg}$), με χαμηλή τιμή καρδιακού δείκτη και αυξημένη πίεση του αριστερού κόλπου $>10\text{mmHg}$. Αντιθέτως η ιδιοπαθής πνευμονική υπέρταση ορίζεται ως μέση πνευμονική πίεση $\geq 25\text{mmHg}$ στην ηρεμία, με πίεση ενσφήνωσης των τριχοειδών $<15\text{mmHg}$ και πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις $>3\text{WU}$ στα πλαίσια φυσιολογικών πιέσεων του αριστερού κόλπου. Επίσης στην ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση επηρεάζονται κυρίως τα αρτηριόλια χωρίς να συμμετέχει τόσο το φλεβικό δίκτυο. Αντιθέτως στην πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με νόσους της αριστερής κοιλίας αρχικά επηρεάζεται το εγγύς πνευμονικό δίκτυο οδηγώντας στην ανάπτυξη του προτριχοειδικού στοιχείου της πνευμονικής υπέρτασης δηλαδή αγγειακές αντιστάσεις $>3\text{WU}$ και έπειτα στην ύπαρξη συνδυασμένου προ και μετατριχοειδικού στοιχείου. (23,26)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με νόσους της αριστερής κοιλίας(group 2) συνιστά τη πιο συχνή μορφή εμφάνισης της νόσου καθώς τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ολοένα και αυξανόμενη επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησεως στον πληθυσμό. Όπως αναφέρθηκε στο ανωτέρω κείμενο, σε παθοφυσιολογικό επίπεδο το σημαντικό στοιχείο που συνδέει την πνευμονική υπέρταση με νόσους της αριστερής καρδιάς είναι οι αυξημένες πιέσεις

πλήρωσης της αριστερής κοιλίας καθώς και η αύξηση των διαστολικών, συστολικών και της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης. Συνεπώς η θεραπεία των ασθενών θα πρέπει να στοχεύει στη μείωση της συμφόρησης και των πιέσεων πλήρωσης, αρχικά με τη χρήση των διουρητικών και στη συνέχεια με στοχευμένες θεραπείες σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Σημαντικό ρόλο σε όλα τα παραπάνω έχει και η έγκαιρη διάγνωση μέσω κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου, της χρήση διαγνωστικών αλγορίθμων σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, σε στάδιο πριν γίνουν παθολογικές οι τιμές των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και έχει επιτευχθεί η ανακατασκευή του πνευμονικού δικτύου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Francois H, Sharon H, David R, Daniel M. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I. *Circulation*. 2008;117:1436–1448
2. Edward J, Banchs J, Parker H, Cornwell W. Right ventricular function across the spectrum of health and disease. *Heart*. 2023 Feb 14;109(5):349–355. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320526.
3. Javier S, Damián S Q, Eduardo B, Harm B, Robert N. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*. APRIL 2, 2019 :1463 – 82
4. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2014 Dec; 23(134): 476–487. doi: 10.1183/09059180.00007414
5. Lluçia-Valldeperas A, S. de Man F, Bogaard H. Adaptation and Maladaptation of the Right Ventricle in Pulmonary Vascular Diseases. *Clin Chest Med* 42 (2021) 179–194. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.11.010>.
6. Michael P. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care*. 2016; 20(1): 266. Sep 10. doi: 10.1186/s13054-016-1440-0
7. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2021) 42, 3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
8. Bellofiore A, Chesler N. Methods for measuring right ventricular function and hemodynamic coupling with the pulmonary vasculature. 2013 Feb 20. doi: 10.1007/s10439-013-0752-3
9. Αγγέλη Κ, Τούσουλης Δ. <<Υπερηχοκαρδιογραφία στην κλινική πράξη>> (Σελίδες 648, Π.Χ. Πασχαλίδης). ISBN 978-9925-575-78-7. Ημερ. Έκδοσης 2019.
10. Chirinos J, Sweitzer N. Ventricular–Arterial Coupling in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017 Apr; 3(1): 12–18. doi: 10.15420/cfr.2017:4:2
11. Monge Garcia M I, Santos A. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Ann Transl Med*. 2020 Jun; 8(12): 795. doi: 10.21037/atm.2020.04.10
12. Bernardo R, Haddad F, Couture E, Hansmann G, De Jesus Perez V, Denault A et al. Mechanics of right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020 Oct;10(5):1580–1603. doi: 10.21037/cdt-20-479.
13. Thomas L, Marwick T, Popescu B, Donal E, Badano L. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 23;73(15):1961–1977. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.059.
14. Thomas L, Marwick T, Popescu B, Donal E, Badano L. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 23;73(15):1961–1977. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.059.
15. Francois H, Doyle R, Murphy D, Hunt S. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part II. *Circulation*. 2008;117:1717–1731. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584>.
16. Pieske B, Tschipe C, de Boer R, Fraser A, Anker S, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2019) 40, 3297–3317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641
17. Finet J, Van Iterson E, Wilson Tang W. Invasive Hemodynamic and Metabolic Evaluation of HFpEF. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2021 May; 23(5): 32. doi: 10.1007/s11936-021-00904-7
18. Reddy Y, Carter R, Obokata M, Redfield M, Borlaug B. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.

- Circulation. 2018 Aug 28; 138(9): 861–870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
19. Thomas L, Marwick T, Popescu B, Donal E, Badano L. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Apr 23;73(15):1961-1977. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.059.
 20. Torrado J, Samidurai A. Right ventricular outflow tract assessment: Identification of right ventricle dysfunction in heart failure. *Indian Heart J.* 2016 Apr; 68(Suppl 1): S5–S7. doi: 10.1016/j.ihj.2015.08.028.
 21. Shah A, Cikes M, Prasad N, Li G, Getchevski S, Claggett B et al. Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Dec 10;74(23):2858-2873. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.063.
 22. Ran H, Schneider M, Pistrutto A, Gerges C, Heidari H, Binder T et al. Echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019; 35(5): 861–868. doi: 10.1007/s10554-019-01528-6
 23. Barilli M, Tavera M C, Valente S, Palazzuoli A. Structural and Hemodynamic Changes of the Right Ventricle in PH-HFpEF. *Int J Mol Sci.* 2022 May; 23(9): 4554. doi: 10.3390/ijms23094554
 24. Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, Badagliacca R, Berger R, Brida M, Carlsen J et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* (2022) 43, 3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
 25. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Apr 4;69(13):1718-1734. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.051.
 26. Melenovsky V, Hwang S, Lin G, Redfield M, Borlaug B. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2014 Dec 21; 35(48): 3452–3462. doi: 10.1093/eurheartj/ehu193
 27. Montani D, Gunther S, Dorfmueller P, Perros F, Girerd B, Garcia G et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 97. doi: 10.1186/1750-1172-8-97
 28. Aschauer S, Kammerlander A, Zotter-Tufaro C, Rostl R, Pfaffenberger S, Bachmann A et al. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. *European Journal of Heart Failure* (2016) 18, 71–80. doi:10.1002/ejhf.418
 29. Webb J, Fovargue L, Tondel K, Porter B, Sieniewicz B, Gould J et al. The Emerging Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Patients with HFpEF. *Curr Heart Fail Rep.* 2018; 15(1): 1–9. doi: 10.1007/s11897-018-0372-1
 30. Montani D, Gunther S, Dorfmueller P, Perros F, Girerd B, Garcia G et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 97. doi: 10.1186/1750-1172-8-97
 31. Hoeper M, Bogaard H, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
 32. Barrato C, Caravita S, Soranna D, Dewachter C, Bondue A, Zambon A et al. Exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure* 2022; 9: 3079–3091. DOI: 10.1002/ehf2.13979
 33. Baratto C, Caravita S, Dewachter C, Faini A, Battista Perego G, Bondue A et al. Right Heart Adaptation to Exercise in Pulmonary Hypertension: An Invasive Hemodynamic Study. *Journal of Cardiac Failure* Vol.29 No.9 2023. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.04.009>
 34. Tea I, Hussain I. Under Pressure: Right Heart Catheterization and Provocative Testing for Diagnosing Pulmonary Hypertension. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2021; 17(2): 92–100. Published online 2021 Jul 1. doi: 10.14797/AFUI4711

35. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 4;69(13):1718-1734. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.051.
36. Noordegraaf A, Chin K, Haddad F, Hassoun P, Hemnes A, Hopkins S et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J*. 2019 Jan; 53(1): 1801900. doi: 10.1183/13993003.01900-2018
37. Dachs T, Duca F, Rettl R, Binder-Rodriguez C, Dalos D, Camuz Ligios L et al. Riociguat in pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: the haemoDYNAMIC trial. *European Heart Journal* (2022) 43, 3402–3413. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac389>
38. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin K, Forfia P, Kawut S, Lumens J et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D22-33. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.027.
39. Vonk-Noordegraaf A, Westerhof B, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan 17;69(2):236-243. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.047.
40. Pinsky M. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care*. 2016; 20(1): 266. doi: 10.1186/s13054-016-1440-0
41. Rosch S, Kresoja K, Besler C, Fengler K, Schober A, von Roeder M et al. Characteristics of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Across the Range of Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation*. 2022 Aug 16;146(7):506-518. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059280.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>