

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Τρέχουσες και αναδυόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης

Η πνευμονική υπέρταση (ΠΥ) χαρακτηρίζεται από αυξημένη πίεση (>20 mmHg) στις πνευμονικές αρτηρίες, οδηγώντας σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, αν δεν αντιμετωπιστεί. Προκαλείται από διάφορους παθολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με βλάβες στο καρδιοπνευμονικό σύστημα και επηρεάζει κυρίως γυναίκες ηλικίας >65 ετών (1% του παγκόσμιου πληθυσμού). Οι σοβαρές μορφές έχουν πτωχή πρόγνωση. Το κύριο σύμπτωμα είναι η δύσπνοια, που αρχικά εμφανίζεται κατά την άσκηση και στη συνέχεια ακόμη και σε κατάσταση ηρεμίας. Η διάγνωση περιλαμβάνει λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις και επιβεβαίωση μέσω δεξιού καρδιακού καθετηριασμού. Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει γενικά υποστηρικτικά μέτρα, ενώ η ειδική φαρμακευτική αγωγή αφορά κυρίως στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ), με φάρμακα που στοχεύουν στην ενδοθηλίνη, στο μονοξείδιο του αζώτου (NO) και στην προστακυκλίνη. Η συνδυασμένη θεραπεία δύο ή τριών φαρμάκων είναι συχνά πιο αποτελεσματική. Η χειρουργική αντιμετώπιση είναι επίσης επιλογή σε ορισμένες περιπτώσεις. Η ανάπτυξη νεότερων, εξειδικευμένων φαρμάκων υπόσχεται σημαντικές βελτιώσεις στη διαχείριση της νόσου.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πνευμονική υπέρταση (ΠΥ) συνιστά μια προοδευτική εξελισσόμενη και σοβαρή πάθηση που χαρακτηρίζεται από την οποιαδήποτε αιτιολογία παθολογική αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία πάνω από συγκεκριμένα φυσιολογικά όρια (>20 mmHg) σε κατάσταση ηρεμίας, όπως αυτή υπολογίζεται επεμβατικά με τον δεξιό καθετηριασμό.<sup>1</sup> Κύρια χαρακτηριστικά της ΠΥ είναι η έντονη αναδιαμόρφωση των πνευμονικών αγγείων και η προοδευτική αύξηση του πνευμονικού αγγειακού τόνου. Έχει χαρακτηριστεί ως ψευδοκακοήθης νόσος (vascular cancer), με παρόμοια με τον καρκίνο χαρακτηριστικά, όπως αλλοιωμένο μεταβολισμό, αυξημένο πολλαπλασιασμό και αποπτωτική αντίσταση, υπερέκφραση υποδοχέων αυξητικού παράγοντα κ.ά.,<sup>2</sup> ενώ η μη έγκαιρη διάγνωση και η καθυστερημένη αντιμετώπισή της μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, και κατά συνέπεια σε σοβαρότατη επιδείνωση της κατάστασης των ασθενών, ακόμη και να αποβεί μοιραία.<sup>3</sup> Η ΠΥ εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 1% του παγκόσμιου πληθυσμού και οι σοβαρές

μορφές της έχουν κακή πρόγνωση. Είναι συχνότερη στις γυναίκες, με την εκτιμώμενη αναλογία ανδρών-γυναικών να κυμαίνεται στο 1,7–3,5, ανάλογα βέβαια και με την ηλικιακή τους ομάδα.<sup>4</sup>

Η ιδιοπαθής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) (IPAH) θεωρείται ο πλέον κοινός τύπος ΠΑΥ, ακολουθούμενος από τη σχετιζόμενη με νόσους του συνδετικού ιστού (connective tissue diseases, CTD), συγγενείς καρδιοπάθειες (congestive heart disease, CHD), πυλαία υπέρταση (portal-pulmonary hypertension, PoPH), χρόνιες πνευμονοπάθειες (chronic lung disease associated pulmonary hypertension, CLD-PH), χρόνια θρομβοεμβολική νόσο (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) και από ασαφείς ή πολυπαράγοντικούς μηχανισμούς ανάπτυξής της.<sup>5</sup> Στα πρώιμα στάδια η νόσος μπορεί να είναι ασυμπτωματική, παρ' ότι ενδέχεται να έχουν επέλθει διάφορες παθολογικές αλλοιώσεις. Γι' αυτόν τον λόγο, πολλές φορές καθυστερεί η διάγνωση και η ταυτοποίηση της νόσου. Όσον αφορά στη διαγνωστική προσέγγιση, κάποια από τα βασικότερα φυσικά ευρήματα από την κλινική εξέταση που υποδηλώνουν ΠΥ περιλαμβάνουν αυξημένο πνευμονικό στοιχείο δεύτερου

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2026, 43(4):456–466  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2026, 43(4):456–466

Γ.Θ. Παπαμητούκα,  
Π. Θεοδόσης-Νόμπελος,  
Γ. Παπαγιουβάννης

Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή  
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο  
Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

Current and emerging therapeutic  
approaches in the management  
of pulmonary hypertension

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αναδυόμενες θεραπείες  
Νεότερες θεραπευτικές επιλογές  
Οδός ενδοθηλίνης  
Οδός μονοξειδίου του αζώτου  
Οδός προστακυκλίνης  
Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση  
Πνευμονική υπέρταση

Υποβλήθηκε 29.5.2025  
Εγκρίθηκε 19.6.2025

καρδιακού τόνου, παρουσία τρίτου καρδιακού τόνου, ολοσυστολικό ή διαστολικό φύσημα λόγω ανεπάρκειας της τριγλώχινας ή της πνευμονικής βαλβίδας, αντίστοιχα, αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση και περιφερικά οιδήματα, ως ένδειξη υπερφόρτωσης όγκου της δεξιάς κοιλίας. Άλλα ευρήματα που μπορεί να υποδηλώνουν μια υποκείμενη αιτία της ΠΥ, περιλαμβανομένων των χρόνιων ηπατικών ή ρευματολογικών διαταραχών, ενδέχεται να είναι ασκίτης, ηπατομεγαλία, τηλεαγγειεκτασίες. Επίσης, κυάνωση και πληκτροδακτυλία μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με ΠΥ, ως απόρροια ύπαρξης συγγενούς καρδιοπάθειας ή πνευμονικής νόσου.<sup>6</sup> Τελικά, σε κάθε περίπτωση εμφανίζονται συμπτώματα δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, όπως οιδήματα στα κάτω άκρα και στους αστραγάλους, καθώς και στην περιοχή της κοιλιάς (ασκίτης) και ηπατομεγαλία, συνοδευόμενα συνήθως από αύξηση βάρους λόγω αυτών.<sup>7</sup>

Η θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται στους ασθενείς με ΠΥ συνιστά μια πολύπλοκη διαδικασία, που έχει στόχο τόσο τη μείωση των συμπτωμάτων των ασθενών όσο και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσής τους. Για τον λόγο αυτόν θα πρέπει να ακολουθούνται κάποια γενικά και υποστηρικτικά μέτρα και να τίθενται ορισμένοι περιορισμοί όσον αφορά στον τρόπο ζωής των ασθενών με ΠΥ. Σημαντική κρίνεται η αποφυγή καταστάσεων που προκαλούν αύξηση της πνευμονικής πίεσης, καθώς και επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας, ελαττώνοντας την καρδιακή παροχή.<sup>8</sup> Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται οι θεραπευτικές προσεγγίσεις, τρέχουσες και υπό μελέτη, που εφαρμόζονται στην αντιμετώπιση της ΠΥ.

## 2. ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Συστήνεται η τακτική διενέργεια εμβολιασμών κατά της γρίπης, του πνευμονιόκοκκου και του SARS-CoV-2, καθώς οι εν λόγω αναπνευστικές λοιμώξεις μπορεί να αποδειχθούν ιδιαίτερα επικίνδυνες για τα άτομα με ΠΥ.<sup>9</sup> Η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής κρίνεται απαραίτητη, περιλαμβάνοντας ισορροπημένη διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο (Na), διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους και καλή φυσική κατάσταση. Οι ασθενείς με ΠΥ ωφελούνται από την ενσωμάτωση ήπιας σωματικής δραστηριότητας στην καθημερινότητά τους, υπό ιατρική καθοδήγηση, ενώ παράλληλα πρέπει να αποφεύγουν δραστηριότητες υψηλής έντασης, οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν συγκοπτικά επεισόδια.<sup>10</sup> Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να βελτιωθεί τόσο η ικανότητα άσκησης όσο και η συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών. Η ψυχολογική και η κοινωνική υποστήριξη αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη διαχείριση της νόσου, καθώς έχει διαπιστωθεί ότι η ΠΥ, όπως και άλλες χρόνιες

παθήσεις, μπορεί να οδηγήσει σε κοινωνική απομόνωση, εντείνοντας αισθήματα άγχους και κατάθλιψης. Οι συγκεκριμένες ψυχολογικές επιπτώσεις επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, καθιστώντας αναγκαία την παροχή κατάλληλης υποστήριξης.<sup>11</sup> Για τις γυναίκες με ΠΥ, ιδίως εκείνες που ανήκουν σε κατηγορία ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου, συστήνεται η αποφυγή εγκυμοσύνης ή ακόμη και η διακοπή της σε αρχικό στάδιο. Οι έντονες αιμοδυναμικές και ορμονικές μεταβολές που συμβαίνουν κατά την κύηση, τον τοκετό και την περίοδο λοχείας μπορεί να αποδειχθούν μοιραίες για τη μητέρα, με τη μητρική θνησιμότητα να έχει καταγραφεί στο παρελθόν έως και στο 56%, ενώ σήμερα κυμαίνεται στο 10–25%. Παράλληλα, η νεογνική θνησιμότητα πιθανόν να ανέλθει έως και το 13%. Είναι σημαντικό να παρέχεται έγκυρη ενημέρωση σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης, προσαρμοσμένες στις ατομικές ανάγκες κάθε γυναίκας. Ορισμένα αντισυλληπτικά μπορεί να εμφανίζουν μειωμένη αποτελεσματικότητα λόγω αλληλεπιδράσεων με φάρμακα τα οποία λαμβάνει η ασθενής, όπως η βοσεντάνη (bosentan), που συνιστά ειδική θεραπεία για την ΠΑΥ.<sup>12</sup> Αντίθετα, άλλα αντισυλληπτικά, όπως τα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία, μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η χρήση τους ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο προθρομβωτικών επιπλοκών, γεγονός που μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την κατάσταση της ασθενούς. Παρ' όλα αυτά, ο κίνδυνος που ενέχει η εγκυμοσύνη στις γυναίκες με ΠΥ είναι σαφώς υψηλότερος και πιθανόν να οδηγήσει σε σοβαρότερες επιπλοκές.<sup>1</sup> Η διακοπή του καπνίσματος αποτελεί απαραίτητο μέτρο για την προστασία της υγείας των ασθενών με ΠΥ. Παράλληλα, συνιστάται η αποφυγή μετακίνησης σε περιοχές με μεγάλο υψόμετρο (>1.500 m), εκτός αν διατίθεται συμπληρωματικό οξυγόνο, καθώς η μείωση της περιεκτικότητας του αέρα σε οξυγόνο ενδέχεται να οδηγήσει σε αγγειοσπασση και αύξηση της πίεσης στις πνευμονικές αρτηρίες. Σε περιπτώσεις όπου απαιτείται χειρουργική επέμβαση, προτείνεται η χρήση επισκληρίδιας αναισθησίας, ενώ η γενική αναισθησία θα πρέπει να αποφεύγεται, εφόσον αυτό είναι εφικτό. Η γενική αναισθησία έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και θανάτου. Για τη λήψη απόφασης σχετικά με την καταλληλότερη προσέγγιση συνιστάται η διεπιστημονική διαβούλευση σε εξειδικευμένο κέντρο ΠΥ, προκειμένου να αξιολογηθεί ο κίνδυνος και το όφελος της κάθε θεραπευτικής επιλογής.<sup>13</sup>

## 3. ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Η θεραπεία με διουρητικά συμβάλλει στη διατήρηση φυσιολογικού ενδοαγγειακού όγκου, μειώνοντας τις κα-

τακρατήσεις υγρών και περιορίζοντας τα οιδήματα, αποτρέποντας έτσι την υπερφόρτωση της καρδιάς. Ωστόσο, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή του κατάλληλου διουρητικού, στη δοσολογία και στον τρόπο χορήγησής του, προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως υποκαλιαίμια, μεταβολική αλκάλωση ή υπερβολική διούρηση, που μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της καρδιακής παροχής. Παράλληλα, είναι απαραίτητος ο περιορισμός της κατανάλωσης νατρίου σε επίπεδα  $<2,4$  g/ημέρα.<sup>14</sup> Προς αυτή την κατεύθυνση, η τακτική διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων κρίνεται αναγκαία για την παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών στο πλάσμα, καθώς και των παραμέτρων εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας. Επί πλέον, συνιστάται η συστηματική παρακολούθηση του σωματικού βάρους. Στα προτεινόμενα διουρητικά περιλαμβάνονται τα διουρητικά της αγκύλης, όπως η φουροσεμίδη (Lasix) και η βουμετανίδη (Burinex), καθώς και οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, όπως η σπειρονολακτόνη (Aldactone). Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθούν τα θειαζιδικά διουρητικά.<sup>15</sup>

Η αντιπηκτική αγωγή από το στόμα ενδείκνυται σε ορισμένους ασθενείς με ΠΑΥ, ιδίως σε εκείνους με CTEPH. Ιστοπαθολογικές μελέτες έχουν δείξει εκτεταμένη *in situ* θρόμβωση των πνευμονικών αγγείων, ενώ δεδομένα από μητρώα ασθενών καταδεικνύουν ότι η προληπτική χρήση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με IPAH μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα και να παρουσιάσει πιθανό όφελος επιβίωσης. Στο παρελθόν, η αντιπηκτική αγωγή θεωρείτο γενικά ωφέλιμη για τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με ΠΑΥ. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι η συγχορήγησή της με σύγχρονα πνευμονικά αγγειοδιασταλτικά μπορεί να είναι επιβλαβής, καθώς παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στο πηκτικό και στο ινωδολυτικό σύστημα. Επί πλέον, η μακροχρόνια χρήση αντιπηκτικών παραγόντων ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο πνευμονικής αιμορραγίας λόγω ρήξης των αγγείων. Αντίθετα, σε ασθενείς με CTEPH συνιστάται ισόβια χορήγηση θεραπευτικών δόσεων αντιπηκτικής αγωγής.<sup>16</sup>

Η διόρθωση της σιδηροπενικής αναιμίας συνιστά επίσης σημαντική θεραπευτική παρέμβαση, καθώς η έλλειψη σιδήρου σχετίζεται με μειωμένη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου, επιδείνωση των συμπτωμάτων και αυξημένο κίνδυνο θανάτου.<sup>15</sup> Σε περιπτώσεις σοβαρής αναιμίας, όπου οι τιμές αιμοσφαιρίνης (Hb) είναι  $<7-8$  g/dL, συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου, καθώς η από του στόματος λήψη θειικού, γλυκονικού ή φουμαρικού σιδήρου ( $Fe^{2+}$ ) θεωρείται ανεπαρκής και μειωμένης αποτελεσματικότητας στις συγκεκριμένες περιπτώσεις.<sup>17</sup>

Η χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων μπορεί να είναι απαραίτητη όταν υπερισχύει η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Οι γλυκοζίτες της δακτυλίτιδας δρουν ως καρδιοτονωτικοί παράγοντες με αρνητική δρομότροπη επίδραση στην κολλοκοιλιακή αγωγή. Επί πλέον, η δοβουταμίνη (dobutamine) και η μιλρινόνη (milrinone) ανήκουν στην ίδια κατηγορία φαρμάκων.<sup>18</sup> Αντίθετα, καρδιαγγειακά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs), οι αναστολείς υποδοχέα αγγειοτασίνης-νεπριλυσίνης (angiotensin receptor neprilysin inhibitors, ARNIs), οι αναστολείς υποδοχέα αγγειοτασίνης (angiotensin receptor blockers, ARBs), οι β-αναστολείς (β-blockers), οι αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου-2 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT-2Is) και η ιβαμπραδίνη (ivabradine), γενικά δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ΠΑΥ, εκτός εάν είναι απαραίτητα λόγω συννοσηροτήτων.<sup>1</sup>

Η αγγειοσύσπαση αποτελεί χαρακτηριστικό όλων των μορφών ΠΥ, ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Ωστόσο, η θεραπεία με αγγειοδιασταλτικά δεν είναι πάντοτε αποτελεσματική και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι επιζήμια. Η χρήση τους είναι περιορισμένη και ωφελεί μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών με IPAH, με κληρονομική πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (HPAH) και με επαγόμενη από φάρμακα πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (DPAH), οι οποίοι εμφανίζουν θετική ανταπόκριση στη δοκιμασία οξείας αγγειοδραστικότητας κατά τον δεξιό καρδιακό καθετηριασμό.<sup>19</sup> Σε αυτούς τους ασθενείς, οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (calcium channel blockers, CCBs) συμβάλλουν στη χαλάρωση των αιμοφόρων αγγείων, προκαλώντας κυρίως διαστολή των αρτηριδίων. Η επιλογή του κατάλληλου παράγοντα εξαρτάται από την καρδιακή συχνότητα, με τις διυδροπυριδίνες να προτιμώνται σε περιπτώσεις σχετικής βραδυκαρδίας και τη διλτιαζέμη (diltiazem) να επιλέγεται σε περιπτώσεις ταχυκαρδίας. Παρ' όλα αυτά, η χορήγηση CCBs μπορεί να εγκυμονεί κινδύνους, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη στενή παρακολούθηση των ασθενών και τον τακτικό επανέλεγχο κάθε 3–4 μήνες. Αν διαπιστωθεί σημαντική βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, συνιστάται η συνέχιση της χορήγησης υψηλών δόσεων των CCBs, ενώ σε αντίθετη περίπτωση απαιτείται η έναρξη ειδικής θεραπείας για ΠΑΥ.<sup>19</sup> Η οξυγονοθεραπεία αποτελεί σημαντική υποστηρικτική παρέμβαση για ασθενείς με μερική πίεση οξυγόνου στο αίμα  $<60$  mmHg. Είναι απαραίτητη η διατήρηση του κορεσμού του οξυγόνου σε επίπεδα  $>92-93\%$ , προκειμένου να αποφευχθεί η υποξαιμία τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και κατά την κόπωση ή την έκθεση σε μεγάλο υψόμετρο.<sup>20</sup>

#### 4. ΕΙΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Για πολλά χρόνια δεν υπήρχε ειδική και στοχευμένη φαρμακευτική αγωγή για την ΠΑΥ και το προσδόκιμο επιβίωσης ήταν πολύ μικρό. Η διαθέσιμη ειδική φαρμακευτική αγωγή που έχει εγκριθεί και χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα στοχεύει σε τρεις διαφορετικές βιοχημικές οδούς, οι οποίες φαίνεται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη και στην παθογένεση της νόσου και αυτές είναι (α) η οδός της ενδοθηλίνης, (β) η οδός του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και (γ) η οδός της προστακυκλίνης.

##### 4.1. Οδός της ενδοθηλίνης

Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (endothelin receptor antagonists, ERAs), οι οποίοι παρεμβαίνουν στο μονοπάτι της ενδοθηλίνης, δεσμεύοντας είτε τους υποδοχείς ενδοθηλίνης A (endothelin receptors type A, ETAR) είτε τους υποδοχείς ενδοθηλίνης B (endothelin receptors type B, ETBR), δρουν στα πνευμονικά ενδοθηλιακά κύτταρα προάγοντας την αγγειοδιαστολή, μέσω της επιταχυνόμενης παραγωγής προστακυκλίνης και NO, καθώς και την κάθαρση της ενδοθηλίνης.<sup>21</sup> Η ενδοθηλίνη-1 συνιστά μόριο με ισχυρή αγγειοσυσπαστική, καθώς και μιτογόνο δράση. Έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση αγγειοσυσπασσης και χαρακτηριστικών αναδιαμορφώσεων των πνευμονικών αγγειακών τοιχωμάτων, μέσω παθοβιοχημικών μεταβολών που οδηγούν σε διατάραξη της ομαλής λειτουργίας της πνευμονικής κυκλοφορίας και στην ανάπτυξη της ΠΥ, καθώς και μέσω ενεργοποίησης του καταρράκτη των υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G (GPCR). Η ενεργοποίηση αυτή αυξάνει την ενδοκυτταρική συγκέντρωση  $Ca^{2+}$  και, τελικά, προάγει την αγγειοσυσπασση και τον πολλαπλασιασμό (σε λεία και ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και σε ινοβλάστες).<sup>22</sup> Στις πλείστες των περιπτώσεων ΠΑΥ τα επίπεδα της ενδοθηλίνης στο πλάσμα των ασθενών εμφανίζονται αυξημένα, χωρίς να έχει διαλευκανθεί αν το γεγονός αυτό αποτελεί αιτία ή συνέπεια της ΠΥ. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων της συγκεκριμένης κατηγορίας περιλαμβάνονται ήπιες εκδηλώσεις, όπως ναυτία, ρινική συμφόρηση και αναιμία, ενώ έχει βρεθεί ότι έχουν τερατογόνο δράση.<sup>23</sup>

Η βοσεντάνη αποτελεί μη ειδικό (διπλό) ανταγωνιστή των υποδοχέων ενδοθηλίνης ET1 (ETa-αγγειοσυσπαστικό και ETβ-αγγειοδιασταλτικό), ο οποίος με τη δράση του επιφέρει μείωση των πνευμονικών καθώς και των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων και αύξηση της καρδιακής παροχής, χωρίς την ταυτόχρονη αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Επίσης, συνιστά και αντιφλεγμονώδη παράγοντα και αποτελεί το πρώτο εγκεκριμένο φάρμακο, καθώς και το φάρμακο εκλογής αυτής της κατηγορίας. Μετά από σχετικές μελέτες

αποδείχθηκε ότι η χρήση της συντελεί στη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της ικανότητας για άσκηση, των αιμοδυναμικών, καθώς και των υπερηχογραφικών παραμέτρων, και στην παράταση του χρόνου μέχρι την κλινική επιδείνωση των ασθενών αυτών.<sup>8</sup> Η χορήγηση βοσεντάνης απαιτεί τακτικό βιοχημικό έλεγχο, με παρακολούθηση των επιπέδων των τρανσαμινασών για εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας, καθ' όσον έχει παρατηρηθεί πως σε ένα ποσοστό 10% προκαλεί ηπατοτοξικότητα (αναστρέψιμη και δοσοεξαρτώμενη). Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι κεφαλαλγία, υπόταση, αίσθημα παλμών, οιδήματα των κάτω κυρίως άκρων και πολύ σπάνια αναιμία (λευκοπενία, θρομβοπενία).<sup>24</sup>

Η αμπρισεντάνη (ambrisentan), από την άλλη, αποτελεί έναν ειδικό και εκλεκτικό από του στόματος χορηγούμενο ανταγωνιστή των υποδοχέων A της ενδοθηλίνης (ETA). Η χρήση της στη ΠΑΥ έχει αποδειχθεί ότι συντελεί, σε μεγαλύτερο βαθμό από τη βοσεντάνη, στη βελτίωση των συμπτωμάτων, καθώς και του χρόνου εκδήλωσής τους, των αιμοδυναμικών παραμέτρων, της ανοχής στην κόπωση-ικανότητα άσκησης (6-minute walk test, 6MWT), και του χρόνου μέχρι την κλινική επιδείνωση της νόσου. Η χρήση της ενοχοποιείται συχνά (σε μεγαλύτερη συχνότητα συγκριτικά με τους διπλούς ανταγωνιστές) για περιφερικά οίδημα, ενώ η συχνότητα εμφάνισης ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συγκριτικά με τη βοσεντάνη, είναι μειωμένη.<sup>25</sup>

Αντίστοιχα, η μασιτεντάνη (macitentan) συνιστά έναν νεότερο, διπλό, μη εκλεκτικό, από του στόματος χορηγούμενο ανταγωνιστή τόσο των A- όσο και των B-υποδοχέων ενδοθηλίνης, με παρατεταμένη δέσμευση υποδοχέα και ενισχυμένη διείσδυση στους ιστούς. Αναπτύχθηκε ως δομικό ανάλογο της βοσεντάνης με σκοπό τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας αυτής λόγω των φυσικών ιδιοτήτων της, όπως η υδροφοβικότητα, καθώς και της συγγένειας και της δέσμευσης με τον υποδοχέα. Η χρήση της έχει βρεθεί ότι βοηθά στη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, στην καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου και στη μείωση της θνητότητας, καθώς και στην αύξηση της ικανότητας άσκησης σε ασθενείς με ΠΑΥ. Η χορήγηση της μασιτεντάνης δεν απαιτεί τακτικό βιοχημικό έλεγχο για παρακολούθηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, αλλά απαιτεί την παρακολούθηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης του αίματος, η οποία μπορεί να εμφανιστεί μειωμένη.<sup>26,27</sup>

Σε κάποιες χώρες χρησιμοποιήθηκε και το sitaxentan, που συνιστά εκλεκτικό ανταγωνιστή των υποδοχέων ETA, το οποίο όμως, τελικά, αποσύρθηκε λόγω πρόκλησης θανατηφόρου ιδιοσυγκρασιακής ηπατοτοξικότητας.<sup>22</sup> Ακόμη, το getagozumab (GMA30), ένα ανασυνδυασμένο

μονοκλωνικό αντίσωμα, ανταγωνιστής ETA, βρίσκεται υπό κλινικές δοκιμές φάσης I για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής του, καθώς και της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς του.<sup>28</sup>

#### 4.2. Οδός του μονοξειδίου του αζώτου

Η φωσφοδιεστεράση-5 (phosphodiesterase type 5, PDE-5), που εκφράζεται σε αφθονία στα πνευμονικά αγγεία, συνιστά ένζυμο το οποίο απαντάται σε σημαντικές ποσότητες, μεταξύ άλλων, και στην πνευμονική κυκλοφορία. Το NO οδηγεί στην ενεργοποίηση της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης (sGC) και στην παραγωγή της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) και κατ'επέκταση στη χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Επίσης, εμφανίζει αντιπολλαπλασιαστικές, αντιφλεγμονώδεις, καθώς και αντιαιμοπεταλιακές επιδράσεις, εξ αιτίας αλλαγών στη γονιδιακή έκφραση, που έχουν να κάνουν με συστολή, μετανάστευση, διαφοροποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων και αναστολή ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, αντίστοιχα. Κατά συνέπεια, η δράση των φαρμάκων της εν λόγω κατηγορίας επιφέρει αγγειοδιαστολή στα πνευμονικά αγγεία, καθώς και περιορισμό του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>29</sup>

Η σιλденаφίλη (sildenafil) αποτελεί τον πρώτο ισχυρό και εκλεκτικό αναστρέψιμο συναγωνιστικό αναστολέα PDE-5 που μελετήθηκε και εγκρίθηκε για χρήση στην ΠΥ. Τα αποτελέσματα μελετών έδειξαν βελτίωση στα συμπτώματα, στις αιμοδυναμικές παραμέτρους, καθώς και στην ικανότητα άσκησης αυτών των ασθενών, ενώ οι βασικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί από τη χρήση της σχετίζονται με αγγειοδιαστολή και περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, έξαψη, επίσταξη και δυσπεψία.<sup>30</sup> Στην κατηγορία αυτή, η βαρδεναφίλη (vardenafil) και η ταδαλαφίλη (tadalafil) αποδείχθηκαν επωφελείς και στην ΠΥ. Με τη χρήση τους διαπιστώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις των αιμοδυναμικών παραμέτρων, των συμπτωμάτων, καθώς και της ικανότητας άσκησης των εν λόγω ασθενών. Στις ανεπιθύμητες ενέργειές τους αναφέρονται η κεφαλαλγία, η ναυτία και οι μυαλγίες.<sup>31</sup>

Σε αυτό το βιοχημικό μονοπάτι δρα και η ριοσιγουάτη (riociguat), η οποία συνιστά διεγέρτη της γουανυλικής κυκλάσης, που οδηγεί σε ενίσχυση της παραγωγής της cGMP καθώς και στη σταθεροποίηση της σύνδεσης της cGMP με το ενδογενές NO, προκαλώντας αγγειοδιαστολή των πνευμονικών αγγείων. Μάλιστα, εμφανίζει διπλό τρόπο δράσης καθ'ότι αυξάνει την ευαισθησία της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης στο NO και διεγείρει άμεσα τη διαλυτή γουανυλική κυκλάση, ανεξαρτήτως της παρου-

σίας του NO, με αποτέλεσμα τη χάλαση των αγγείων της πνευμονικής αρτηρίας και την παρεμπόδιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού.<sup>32</sup> Η μελετημένη χρήση της σε ασθενείς με ΠΑΥ οδήγησε σε βελτίωση της ανοχής στην κόπωση και της λειτουργικής ταξινόμησης του χρόνου μέχρι την κλινική επιδείνωση, καθώς και σε μείωση των επιπέδων των Β-τύπου νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP) και των εγκεφαλικών νατριουρητικών πεπτιδίων (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP). Ακόμη, επέφερε βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων των ασθενών, περιλαμβανομένων των πνευμονικών και των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων, καθώς και της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας. Στις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται η υπόταση, η δυσπεψία, η καρδιακή ανακοπή και τα περιφερικά οιδήματα. Παρ'όλα αυτά, το κόστος της παραμένει αρκετά υψηλό.<sup>33</sup>

#### 4.3. Οδός της προστακυκλίνης

Η προστακυκλίνη (προσταγλανδίνη I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) προάγει το σήμα για την αύξηση της δραστηριότητας της αδενυλικής κυκλάσης (AC). Η μεταβολική οδός της προστακυκλίνης είναι απορρυθμισμένη σε ασθενείς με ΠΑΥ, όπου παρατηρείται ελάττωση της έκφρασης της συνθάσης της προστακυκλίνης στις πνευμονικές αρτηρίες, οδηγώντας συνεπώς σε μείωση των επιπέδων της προστακυκλίνης.<sup>34</sup> Ανάλογα προστακυκλίνης και αγωνιστές υποδοχέων προστακυκλίνης, τα οποία παρεμβαίνουν στο μονοπάτι της προστακυκλίνης, εμφανίζουν αγγειοδιασταλτική, αντιθρομβωτική, καθώς και κυτταροπροστατευτική και αντιπολλαπλασιαστική δράση. Η προστακυκλίνη, καθώς και τα σταθερά ανάλογά της, θεωρούνται θεραπεία εκλογής για την ΠΥ. Η χρήση της επέδειξε σημαντικά οφέλη στην ποιότητα ζωής και γενικότερα στην επιβίωση των ασθενών, σε σοβαρή μορφή ΠΥ, λειτουργικής κατάταξης III, IV. Τα ανάλογα προστακυκλίνης παρουσιάζουν παρόμοια φαρμακοδυναμική δράση ως προς αυτή, με διαφορές ως προς κάποιες φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Η αγωγή με την παραπάνω κατηγορία φαρμάκων οδηγεί σε βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και της ανοχής στην κόπωση των ασθενών, επιτείνοντας τον χρόνο εξέλιξης της νόσου και περιορίζοντας τον κίνδυνο νοσηλείας για ΠΑΥ. Σήμερα υπάρχουν διαθέσιμα διάφορα προστανοειδή που μπορούν να χορηγηθούν από διαφορετικές οδούς χορήγησης, όπως ενδοφλέβια, υποδόρια ή εισπνεόμενα. Ωστόσο, απαιτούν ειδικούς χειρισμούς, γι'αυτό και η χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται σε ειδικά κέντρα από έμπειρο ιατρικό-νοσηλευτικό προσωπικό, λόγω της πολυπλοκότητας του τρόπου χορήγησής τους και της ιδιαιτερότητάς τους ως προς το κατάλληλο εκάστοτε δοσολογικό σχήμα, καθώς και λόγω των ενδεχόμενων επιπλοκών και ανεπιθύμητων ενεργειών

τους. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με συστηματική αγγειοδιαστολή και περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, έξαψη, πόνο στη γνάθο και διάρροια. Ακόμη, μπορεί να εμφανιστούν ναυτία, δερματικό εξάνθημα, καθώς και τοπικές λοιμώξεις (στις περιπτώσεις συνεχούς υποδόριας έγχυσης) και μικροβιαίμια (που συνδέεται με τη χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων), η οποία μάλιστα μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα απειλητική.<sup>35</sup>

Η εποπροστενόλη (eporostenol) αποτελεί το κυριότερο και το πλέον σταθερό ανάλογο προστακυκλίνης, ενώ συνιστάται ως ύστατη επιλογή, κατόπιν δοκιμής και αποτυχίας-αναποτελεσματικότητας άλλων αναλόγων προστακυκλίνης ή αναστολέων ενδοθηλίνης. Η χορήγησή της πραγματοποιείται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, προϋποθέτοντας έτσι την ύπαρξη μόνιμου κεντρικού φλεβικού καθετήρα, καθώς και μιας φορητής αντλίας έγχυσης. Αν και αποτελεί ένα ακριβό φάρμακο που απαιτεί ειδικό χειρισμό, εν τούτοις είναι το πιο αποτελεσματικό και πλέον συνιστώμενο για σοβαρές μορφές ΠΑΥ παγκοσμίως.<sup>36</sup>

Η τρεπροστινίλη (treprostiniil) συνιστά σταθερό ανάλογο της προστακυκλίνης (ανάλογο της εποπροστενόλης), που εμφανίζει τον μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής ( $t_{1/2}=4-4,5$  ώρες) μεταξύ αυτών των παραγώγων. Έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις ασθενών με ΠΥ λειτουργικής κατάταξης III ή και IV. Η τρεπροστινίλη αποτελεί αγγειοδιασταλτικό παράγοντα της πνευμονικής κυκλοφορίας και εμφανίζει ταυτόχρονα αντιθρομβωτική δράση. Η χρήση της σε ασθενείς με ΠΑΥ επέφερε βελτίωση της ικανότητάς τους για άσκηση, του βιοδείκτη NT-proBNP, των αιμοδυναμικών παραμέτρων, καθώς και της ποιότητας ζωής, συνδυαστικά με θεραπεία με βοσεντάνη ή σιλδεναφίλη.<sup>37</sup>

Η ιλοπρόστη (iloprost) αποτελεί ένα σταθερό χημικό ανάλογο προστακυκλίνης, που όμως λόγω μικρού χρόνου ημιζωής ( $t_{1/2}=20-30$  min) απαιτεί συχνή χορήγηση διά εισπνοής με τη βοήθεια κατάλληλης συσκευής, σε 6-9 δόσεις/ημέρα. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η εκλεκτική δράση της επί της πνευμονικής κυκλοφορίας. Είναι εγκεκριμένη από τον FDA και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις ασθενών με ΙΡΑΗ, καθώς και σε άλλες περιπτώσεις ασθενών λειτουργικής κατάταξης III ή IV με ΡΑΗ και CTEPH που δεν είχαν λάβει προηγουμένως άλλη θεραπεία. Εμφανίζεται περισσότερο ασφαλής και αποτελεσματική ως πρόσθετη θεραπεία για ΠΥ (ασφαλέστερη και ευκολότερη στη χρήση από τα δύο προηγούμενα παράγωγα της κατηγορίας), απαιτώντας όμως συχνότερη χορήγηση.<sup>23</sup>

Η βεραπρόστη (beraprost) συνιστά το πρώτο σταθερό (από χημικής άποψης) και δραστικό ανάλογο προστακυ-

κλίνης, με χρόνο ημιζωής 35-40 min. Η από του στόματος χορήγησή της σε ασθενείς με ΠΥ επιφέρει βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση. Όμως, τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν λιγότερο ισχυρά συγκριτικά με άλλα ενδοφλέβια ανάλογα, και μπορεί να παρατηρηθούν μόνο κατά τις πρώτες φάσεις της θεραπείας, δηλαδή βραχυπρόθεσμα, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο μακροπρόθεσμα.<sup>38</sup>

Σε αυτή τη βιοχημική οδό δρα και η νεότερης γενιάς σελεξιπάγκη (selexiprag), που αποτελεί εκλεκτικό αγωνιστή των υποδοχέων της προστακυκλίνης. Θεωρείται προφάρμακο και προκαλεί αγγειοδιαστολή των κεντρικών καθώς και των περιφερικών πνευμονικών αρτηριών, εμφανίζοντας συγχρόνως αντιπλλασιαστική και αντινωτική δράση. Η χρήση της σε ασθενείς με ΠΑΥ που λάμβαναν ήδη σταθερή θεραπεία με αναστολείς ERAs ή και PDE-5 επέφερε μείωση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (pulmonary vascular resistance, PVR), καθώς και του σχετικού κινδύνου νοσηρότητας και θνησιμότητας κατά 40%.<sup>39</sup> Μεταξύ των συχνότερων ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να εμφανιστούν με την από του στόματος χορήγησή της περιλαμβάνονται η κεφαλαλγία, η ναυτία, η διάρροια, ο πόνος των άκρων και της γνάθου, είναι ωστόσο λιγότερες συγκριτικά με εκείνες των άλλων φαρμάκων της συγκεκριμένης κατηγορίας, λόγω εκλεκτικής στόχευσης των υποδοχέων από αυτήν. Σημειώνεται ότι αν και η σελεξιπάγκη είναι διαφορετική από άποψη χημικής δομής και φαρμακοκινητικής από την προστακυκλίνη, εν τούτοις η ίδια, καθώς και ο ενεργός μεταβολίτης της, εμφανίζουν παρόμοια δράση με την ενδογενή προστακυκλίνη. Αντίστοιχα, το raliperag, που συνιστά έναν νεότερο εκλεκτικό αγωνιστή του υποδοχέα IP, μελετάται σε κλινική δοκιμή φάσης III και έχει επιδείξει σημαντική μείωση των αγγειακών αντιστάσεων.<sup>22</sup>

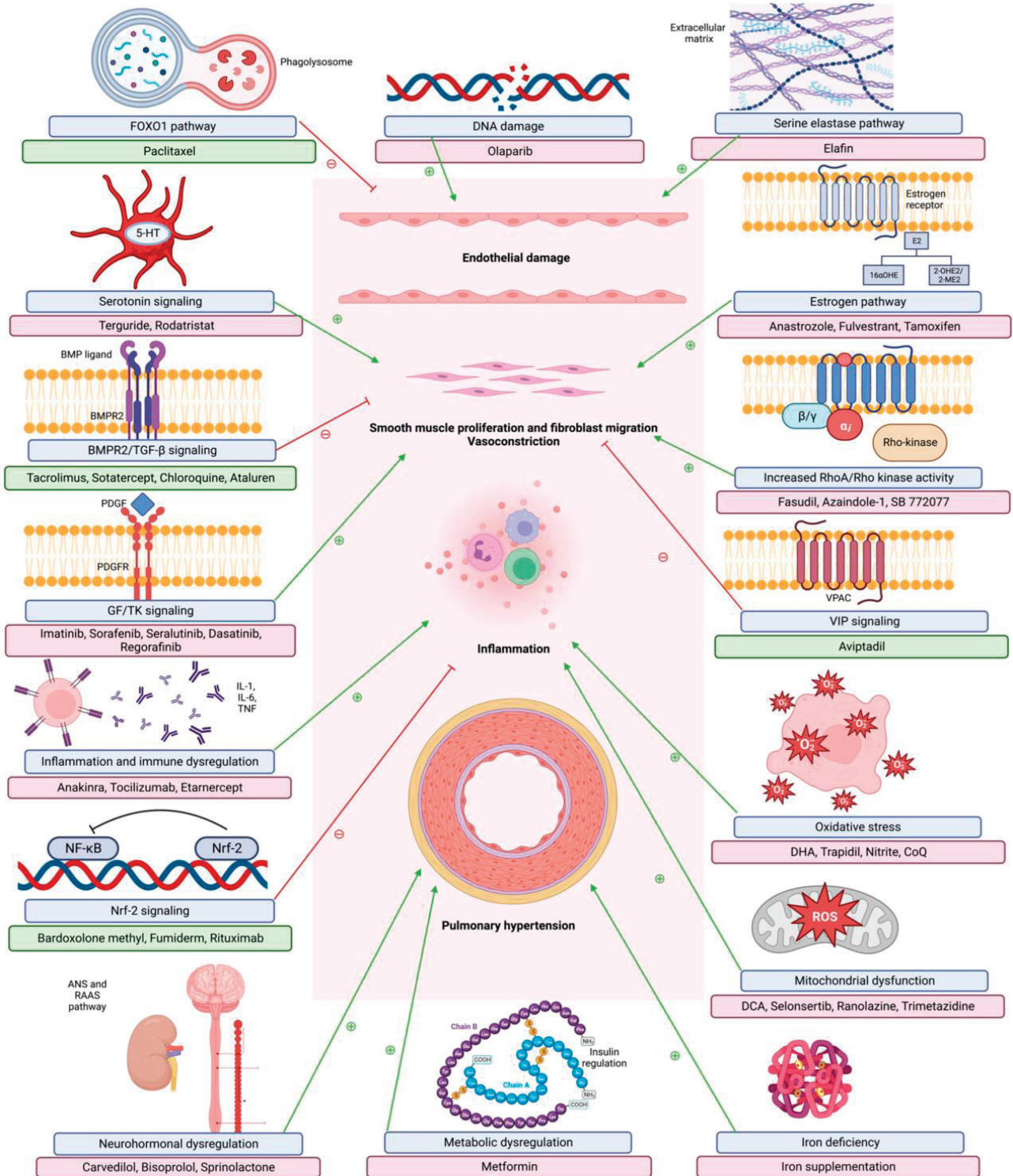
## 5. ΝΕΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Τα τελευταία έτη καταβάλλονται όλο και περισσότερες προσπάθειες για την ανακάλυψη νέων κατηγοριών φαρμάκων τα οποία θα επιτυγχάνουν εξειδικευμένη στόχευση των υποκείμενων οδών ανώμαλου πολλαπλασιασμού, μετανάστευσης, απόπτωσης, κινητοποίησης φλεγμονωδών διεργασιών, και γενικότερα των υποκείμενων μηχανισμών αναδιαμόρφωσης του ευρύτερου αγγειακού δικτύου που σχετίζονται με την ανάπτυξη της ΠΥ. Επομένως, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη ανάπτυξης νέων θεραπειών και θεραπευτικών στρατηγικών που θα στοχεύουν τους βασικούς θεμελιώδεις παράγοντες (τύπους κυττάρων, ιόντα, υποδοχείς, καθώς και βιολογικά και χημικά μόρια) σε κυτταρικό, μοριακό και γενετικό επίπεδο οι οποίοι εμπλέκονται στην πολυσύνθετη παθογένεση της νόσου, προσφέροντας έτσι

περαιτέρω ευκαιρίες για την καλύτερη και αναβαθμισμένη διαχείριση και, πολύ περισσότερο, τη βέλτιστη αντιμετώπιση και έκβαση της νόσου.<sup>40,41</sup> Ορισμένοι από τους στόχους αυτούς παρουσιάζονται στην εικόνα 1.

**6. ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

Εκτενείς ερευνητικές προσπάθειες οδήγησαν στην ανακάλυψη νέων καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσε-



**Εικόνα 1.** Στόχευση εναλλακτικών οδών που εμπλέκονται στην παθογένεση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ).<sup>41</sup>

ων που αφορούν στην ΠΑΥ. Πράγματι, τα αποτελέσματα που προέκυψαν από προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι (α) οι αναγεννητικές θεραπείες που βασίζονται σε κύτταρα, (β) οι γονιδιακές θεραπείες, (γ) τα επιγενετικά φάρμακα, (δ) τα miRNAs, καθώς και (ε) η ανοσοθεραπεία μπορεί να προσφέρουν μια νέα προοπτική στην αντιμετώπιση της ΠΑΥ.<sup>42</sup>

Οι θεραπείες με βλαστοκύτταρα βασίζονται στις αρχές επιδιόρθωσης κυττάρων και αναγέννησης ιστών. Στην ΠΑΥ, η αναγεννητική κυτταρική θεραπεία στοχεύει στην επιδιόρθωση και στην αποκατάσταση ενδοθηλιακών κακώσεων και δυσλειτουργιών, αποκαθιστώντας την περιφερική πνευμονική αγγείωση. Οι κυριότεροι τύποι θεραπείας με βλαστοκύτταρα που έχουν περιγραφεί αφορούν σε θεραπεία με (α) ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (endothelial progenitor cells, EPCs), (β) μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (mesenchymal stem cells, MSCs), (γ) επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (induced pluripotent stem cells, iPSCs) και (δ) αλλογενή βλαστοκύτταρα (allogeneic cardiosphere-derived cells, CDC).<sup>42</sup>

Τα μη φυσιολογικά ή δυσλειτουργικά γονίδια, τα οποία έχουν υποστεί μεταλλάξεις και κατά συνέπεια απορρυθμίστηκαν της γονιδιακής έκφρασής τους, μπορεί να προάγουν-πυροδοτήσουν την ανάπτυξη της ΠΑΥ, οδηγώντας σε διέγερση του πολλαπλασιασμού τόσο των λείων μυϊκών όσο και των ενδοθηλιακών κυττάρων και σε αντίσταση στην απόπτωση, με αποτέλεσμα την πρόκληση σχετικής αγγειακής αναδιαμόρφωσης. Οι σημαντικές εξελίξεις στις γενετικές τεχνολογίες επέτρεψαν την ταυτοποίηση των γονιδίων που υπόκεινται του παθολογικού υπόβαθρου της ΠΑΥ και η γονιδιακή θεραπεία (gene delivery) θα μπορούσε να αντικαταστήσει το μεταλλαγμένο γονίδιο ή την έκφραση μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης που συμβάλλει στην ανάπτυξη ΠΑΥ. Κύρια πρόκληση αποτελεί η διαμόλυνση των κυττάρων με το εξωγενές γενετικό υλικό. Για τον λόγο αυτόν, η ανάπτυξη ασφαλών και αποτελεσματικών συστημάτων μεταφοράς γονιδίων (gene delivery) αντιπροσωπεύει μια πρόκληση και μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στη θεραπεία της ΠΑΥ.<sup>41</sup>

Η επιγενετική ορίζεται ως η κληρονομήσιμη αλλαγή στη χρωματίνη, με αποτέλεσμα μια μετατόπιση της γονιδιακής έκφρασης χωρίς αλλαγή-αλλοίωση της αλληλουχίας του DNA. Καθεμιά από αυτές αλλάζει τον τρόπο έκφρασης των γονιδίων, χωρίς να μεταβάλλει την υποκείμενη αλληλουχία DNA. Τα εν λόγω επιγενετικά σημάδια επηρεάζουν τη συμπύκνωση της χρωματίνης, την προσβασιμότητα των μεταγραφικών παραγόντων, τη μεταγραφική ενεργοποίηση, καθώς και τη γονιδιακή έκφραση. Η επιγενετική μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση και στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΠΑΥ. Η γονιδιακή

έκφραση μπορεί να ελεγχθεί μέσω της δράσης πρωτεϊνών που προσκολλώνται σε μη εκφραζόμενες περιοχές του DNA, αλλάζοντας τον τρόπο έκφρασης των γονιδίων. Αντίστοιχα, τα microRNAs (miRNAs) στοχεύουν τόσο στην αποικοδόμηση του mRNA όσο και στην καταστολή της μετάφρασης των πρωτεϊνών και έχει βρεθεί ότι η δυσλειτουργία ή η αλλαγή στην έκφραση των miRNAs εμπλέκεται στην παθογένεση της ΠΑΥ.<sup>41</sup> Ακόμη, η μέθοδος επίκτητης ανοσοποίησης, μέσω αποτελεσματικών εμβολίων, συνιστά μια νέα και πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στη θεραπεία ογκολογικών και καρδιαγγειακών παθήσεων. Με την ανοσοποίηση δημιουργούνται αντισώματα έναντι συγκεκριμένων αντιγόνων-μορίων στόχων που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου.<sup>40,41</sup>

Προς την κατεύθυνση αυτή, κρίνεται σημαντική η ανάπτυξη και η χρησιμοποίηση εξειδικευμένων συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων για την αποτελεσματικότερη και επιλεκτικότερη απελευθέρωσή τους στο σημείο-στόχο. Τα εν λόγω συστήματα μεταφοράς βασίζονται στη στόχευση με νανομεταφορείς και μπορεί να περιλαμβάνουν (α) λιπιδίωμα, (β) μικύλλια, (γ) πολυμερικά νανοσωματίδια, (δ) νανοσωματίδια στερεών λιπιδίων (solid lipid nanoparticles, SLN), (ε) βιοαπορροφήσιμα stents, και (στ) δότες NO.<sup>22</sup>

Αξίζει, επί πλέον, να τονιστεί η σημαντική συμβολή της Φαρμακογονιδιωματικής στη μελέτη του γενετικού προφίλ και κατ' ακολουθία στη διερεύνηση της διαφορετικής ανταπόκρισης των ασθενών, σε συγκεκριμένη κάθε φορά φαρμακευτική αγωγή, λόγω της διαφορετικότητας του κάθε οργανισμού, η οποία σχετίζεται με πολυμορφισμούς στο DNA. Μέσω των πολυμορφισμών αυτών έχει επιτευχθεί η ανακάλυψη βιοδεικτών (biomarkers), που αποτελούν σημαντικό εργαλείο για την κατάδειξη πιθανής προδιάθεσης, τη συμβολή στην πρόληψη, την ορθότερη διάγνωση, καθώς και τον καθορισμό της πρόγνωσης. Ωστόσο, το μεγαλύτερο εμπόδιο έγκειται στη μεγάλη απόσταση μεταξύ γονότυπου και φαινότυπου. Ο φαινότυπος της ανταπόκρισης είναι αποτέλεσμα της δράσης πολλών γονιδίων. Απώτερος σκοπός λοιπόν είναι η εφαρμογή εξατομικευμένης θεραπείας με βάση τον προσδιορισμό της προδιάθεσης για την ασθένεια και την ορθότερη επιλογή της καταλληλότερης φαρμακευτικής αγωγής.<sup>43</sup>

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΠΥ συνιστά μια σύνθετη νοσολογική οντότητα με τεράστιο ψυχοκοινωνικό και οικονομικό αντίκτυπο. Η έγκαιρη διάγνωση και η πρόληψη συνιστούν το κλειδί για την ευνοϊκότερη πρόγνωση, καθώς και την έκβαση της νόσου. Επιτακτική είναι η ανάγκη συνεχούς ενημέρωσης, τόσο των

ασθενών όσο και των ιατρών, για την καλύτερη κατανόηση, την αποτελεσματικότερη παρακολούθηση, καθώς και την ορθότερη διαχείριση της νόσου. Στόχος είναι η εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτικής στους ασθενείς με ΠΥ με αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας. Μολονότι έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη διερεύνηση και στην κατανόηση της νόσου και μάλιστα των μηχανισμών και των γενετικών χαρακτηριστικών της και έχουν επιτευχθεί αξιοσημείωτες ανακαλύψεις, τόσο διαγνωστικών όσο και θεραπευτικών μέσων, η αποτελεσματική διαχείριση της εν λόγω πολυπαραγοντικής νόσου και κατά συνέπεια των ασθενών όλων των κατηγοριών αυτής παραμένει ακόμη ελλιπής για πολλούς από αυτούς. Ακόμη, οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές μπορεί να εμφανίσουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και επιπρόσθετα το κόστος τους να ανέλθει σε ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα, οπότε απώτερος σκοπός είναι η ανάπτυξη φαρμάκων με την καλύτερη δυνατή σχέση κόστους και αποτελεσματικότητας.

Κρίνεται λοιπόν επιτακτική η ανάγκη για εύρεση αποτελεσματικότερων καινοτόμων θεραπειών, μέσω της βαθύτερης κατανόησης και μελέτης όλων των μηχανισμών (μονοπάτια σηματοδότησης, πιθανοί τροποποιητές και

μεσολαβητές) που εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου, οι οποίες θα στοχεύουν σε κυτταρικό, μοριακό και γενετικό επίπεδο, και θα προσανατολίζονται στην αντιμετώπιση και στην καταπολέμηση του υπεύθυνου κάθε φορά αιτιολογικού παράγοντα που την πυροδοτεί. Πολλά φάρμακα βρίσκονται σε προκλινικές μελέτες και άλλα έχουν προχωρήσει και σε κλινικές μελέτες, ενώ η χρήση ειδικών συστημάτων μεταφοράς των φαρμάκων (νανοσυστημάτων) μπορεί να συνδράμει στην αποτελεσματικότερη και επιλεκτικότερη στόχευση των μεσολαβητών της νόσου που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξή της. Ακόμη, οι ταχύτατες εξελίξεις και η όλο και μεγαλύτερη αξιοποίηση της Μοριακής Γενετικής, σε συνεργασία με τη Φαρμακογονιδιωματική και τη Βιοπληροφορική, μπορεί να συμβάλλουν στην εφαρμογή εξατομικευμένης θεραπείας, που ενδέχεται να αποδώσει σημαντικά ευεργετικά αποτελέσματα για τη διαχείριση του κάθε ασθενούς ξεχωριστά, ανάλογα με το γενετικό του προφίλ, καθώς και άλλους εξωγενείς παράγοντες που εμπλέκονται. Έτσι, θα προσφερθούν περαιτέρω ευκαιρίες για την αναβαθμισμένη διαχείριση, την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση και, ακόμα περισσότερο, την αναχαίτιση της νόσου.

## ABSTRACT

### Current and emerging therapeutic approaches in the management of pulmonary hypertension

G.T. PAPAMITOUKA, P. THEODOSIS-NOBELOS, G. PAPAGIOUVANNIS

*Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, Cyprus*

*Archives of Hellenic Medicine 2026, 43(4):456–466*

Pulmonary hypertension (PH) is characterized by elevated pressure (>20 mmHg) in the pulmonary arteries, leading to right heart failure if left untreated. It is caused by various pathological mechanisms related to cardiopulmonary damage and primarily affects women over 65 years old (1% of the global population). Severe forms have a poor prognosis. The main symptom is dyspnea, which initially appears with exertion and later at rest. Diagnosis includes taking a detailed history, clinical examination, laboratory tests, and confirmation via right heart catheterization. The therapeutic approach includes general supportive measures, while specific pharmacological treatment mainly targets pulmonary arterial hypertension (PAH) with drugs that act on the endothelin, nitric oxide (NO), and prostacyclin pathways. Combination therapy with two or three agents is often more effective. Surgical treatment is an option in certain cases. The development of newer, more targeted drugs promises significant improvements in disease management.

**Key words:** Emerging therapies, Endothelin pathway, Nitric oxide pathway, Novel treatment options, Prostacyclin pathway, Pulmonary arterial hypertension, Pulmonary hypertension

## Βιβλιογραφία

1. HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER MM, BADAGLIACCA R, BERGER RMF, BRIDA M ET AL. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022, 43:3618–3731
2. SOMMER N, GHOFrani HA, PAK O, BONNET S, PROVENCHER S, SITBON O ET AL. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2021, 178:6–30
3. NOORDEGRAAF AV, GROENEVELDT JA, BOGAARD HJ. Pulmonary

- hypertension. *Eur Respir Rev* 2016, 25:4–11
4. HOEPER MM, HUMBERT M, SOUZA R, IDREES M, KAWUT SM, SLIWA-HAHNLE K ET AL. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016, 4:306–322
  5. LAU EMT, GIANNOULATOU E, CELERMAJER DS, HUMBERT M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2017, 14:603–614
  6. FROST A, BADESCH D, GIBBS JSR, GOPALAN D, KHANNA D, MANES A ET AL. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018, 53:1801904
  7. PAGNAMENTA A, AZZOLA A, BEGHETTI M, LADOR F; ON BEHALF OF THE SWISS SOCIETY OF PULMONARY HYPERTENSION. Invasive haemodynamic evaluation of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2017, 147:w14445
  8. POCH D, MANDEL J. Pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2021, 174:ITC49–ITC64
  9. KIKA N, MINKIN R. Vaccination compliance in pulmonary hypertension patient population. *Chest* 2024, 166:A6008
  10. MOCUMBI A, HUMBERT M, SAXENA A, JING ZC, SLIWA K, THIENEMANN F ET AL. Pulmonary hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2024, 10:1
  11. OLSSON KM, MELTENDORF T, FUGE J, KAMP JC, PARK DH, RICHTER MJ ET AL. Prevalence of mental disorders and impact on quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Front Psychiatry* 2021, 12:667602
  12. BOSTOCK S, SHEARES K, CANNON J, TABOADA D, PEPKE-ZABA J, TOSNER M. The potential effects of pregnancy in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension responding to calcium channel blockade. *Eur Respir J* 2017, 50:1701141
  13. HALVORSEN S, MEHILLI J, CASSESE S, HALL TS, ABDELHAMID M, BARBATO E ET AL. 2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022, 43:3826–3924
  14. HOEPER MM, McLAUGHLIN VV, AL DALAAN AM, SATOH T, GALIÈ N. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016, 4:323–336
  15. STICKEL S, GIN-SING W, WAGENAAR M, GIBBS JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019, 21(Suppl K):K46–K53
  16. KHAN MS, USMAN MS, SIDDIQI TJ, KHAN SU, MURAD MH, MOOKADAM F ET AL. Is anticoagulation beneficial in pulmonary arterial hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018, 11:e004757
  17. QUATREDENIERS M, MENDES-FERREIRA P, SANTOS-RIBEIRO D, NAKHLEH MK, GHIGNA MR, COHEN-KAMINSKY S ET AL. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: A deep dive into the mechanisms. *Cells* 2021, 10:477
  18. CHANG KY, GIORGIO K, SCHMITZ K, WALKER RF, PRINS KW, PRITZKER MR ET AL. Effect of chronic digoxin use on mortality and heart failure hospitalization in pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc* 2023, 12:e027559
  19. RICH S. The effects of vasodilators in pulmonary hypertension: Pulmonary vascular or peripheral vascular? *Circ Heart Fail* 2009, 2:145–150
  20. GREEN S, STUART D. Oxygen and pulmonary arterial hypertension: Effects, mechanisms, and therapeutic benefits. *Eur J Prev Card* 2021, 28:127–136
  21. CLOZEL M, MARESTA A, HUMBERT M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2013, 218:199–227
  22. DHOBLE S, PATRAVALE V, WEAVER E, LAMPROU DA, PATRAVALE T. Comprehensive review on novel targets and emerging therapeutic modalities for pulmonary arterial hypertension. *Int J Pharm* 2022, 621:121792
  23. XING J, CAO Y, YU Y, LI H, SONG Z, YU H. *In vitro* micropatterned human pluripotent stem cell test ( $\mu$ P-hPST) for morphometric-based teratogen screening. *Sci Rep* 2017, 7:8491
  24. KUANG HY, LI Q, DU HA, CHEN M, YIN YH. Efficacy and safety of long-term oral bosentan in different types of pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021, 21:181–191
  25. ZHAO Q, GUO N, CHEN J, PARKS D, TIAN Z. Comparative assessment of efficacy and safety of ambrisentan and bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2022, 47:146–156
  26. DU D, YUAN YD. Efficacy and safety of macitentan for pulmonary hypertension: A meta-analysis. *Clin Resp J* 2023, 17:1117–1129
  27. PULIDOT T, ADZERIKHO I, CHANNICK RN, DELCROIX M, GALIÈ N, GHOFRANI HA ET AL. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013, 369:809–818
  28. ZHANG C, WANG X, ZHANG H, YAO C, PAN H, GUO Y ET AL. Therapeutic monoclonal antibody antagonizing endothelin receptor A for pulmonary arterial hypertension. *J Pharmacol Exp Ther* 2019, 370:54–61
  29. CHESTER AH, YACOUB MH, MONCADA S. Nitric oxide and pulmonary arterial hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract* 2017, 2017:14
  30. WANG RC, JIANG FM, ZHENG QI, LI CT, PENG XY, HE CY ET AL. Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: A systematic review. *Respir Med* 2014, 108:531–537
  31. BARNES H, BROWN Z, BURNS A, WILLIAMS T. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, 1:CD012621
  32. KENNY M, CLARKE MM, POGUE KT. Overview of riociguat and its role in the treatment of pulmonary hypertension. *J Pharm Pract* 2020, 35:437–444
  33. GHOFRANI HA, GALIÈ N, GRIMMINGER F, GRÜNIG E, HUMBERT M, JING ZC ET AL. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013, 369:330–340
  34. LANG IM, GAINE SP. Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2015, 24:630–641
  35. BOUCLY A, O'CONNELL C, SAVALE L, O'CALLAGHAN DS, JAIS X, MONTANI D ET AL. Tunnelled central venous line-associated infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostacyclin. *Presse Med* 2016, 45:20–28
  36. MOHAMMADI A, MATOS WF, INTRIAGO C, THAKKAR K, JAHAN N, SHAH H ET AL. Use of epoprostenol in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Cureus* 2021, 13:e18191
  37. McLAUGHLIN VV, BENZA RL, RUBIN LJ, CHANNICK RN, VOSWINCKEL R, TAPSON VF ET AL. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: A randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55:1915–1922

38. FAN F, TIAN H, GENG J, DENG J, LIU Y, CHEN C ET AL. Mechanism of beraprost effects on pulmonary hypertension: Contribution of cross-binding to PGE2 receptor 4 and modulation of O<sub>2</sub> sensitive voltage-gated K<sup>+</sup> channels. *Front Pharmacol* 2019, 9:1518
39. SITBON O, CHANNICK R, CHIN KM, FREY A, GAINÉ S, GALIÈ N ET AL. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015, 373:2522–2533
40. ZOLTY R. Novel experimental therapies for treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Exp Pharmacol* 2021, 13:817–857
41. SHAH AJ, BECKMANN T, VORLA M, KALRA DK. New drugs and therapies in pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Sci* 2023, 24:5850
42. BISSERIER M, PRADHAN N, HADRI L. Current and emerging therapeutic approaches to pulmonary hypertension. *Rev Cardiovasc Med* 2020, 21:163–179
43. SWIETLIK EM, GRÄF S, MORRELL NW. The role of genomics and genetics in pulmonary arterial hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract* 2020, 2020:e202013

Corresponding author:

G. Papagiouvannis, 7 Y. Frederickou street, 1036 Pallouriotisa, Nicosia, Cyprus  
e-mail: hsc.pag@frederick.ac.cy