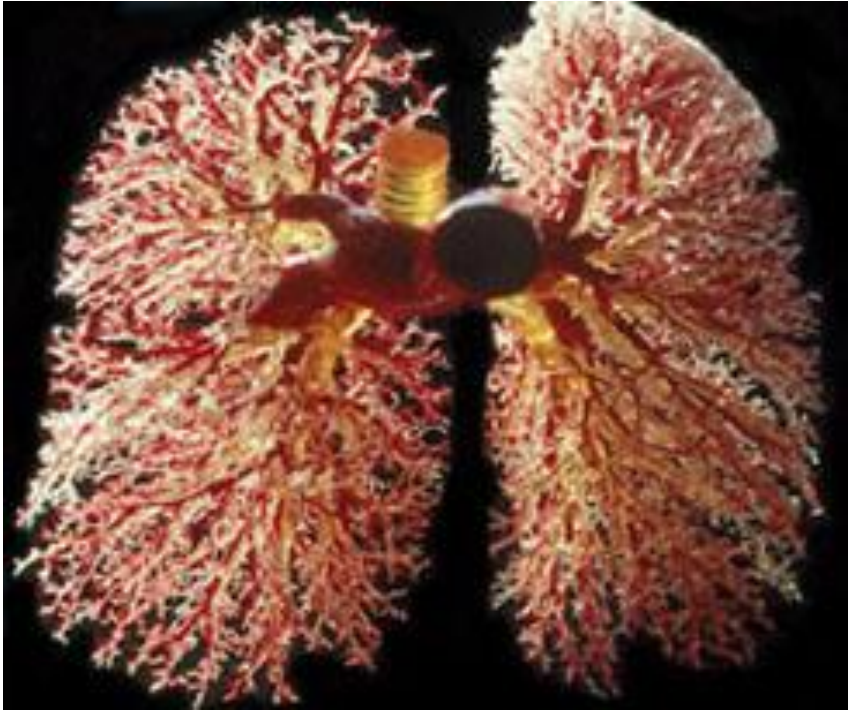




IPERTENSIONE POLMONARE: DALLA DIAGNOSI ALLA CURA

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina



Che cos'è l'Ipertensione Polmonare?

“Ipertensione Polmonare” (IP) significa letteralmente: alta pressione del sangue nei polmoni. L'alta pressione nei polmoni è in realtà un problema più complesso di quanto il termine Ipertensione Polmonare faccia supporre. Esistono diversi tipi di Ipertensione Polmonare che spesso in comune hanno il fatto di esser diagnosticate e riconosciute in fase abbastanza avanzata di malattia. Pertanto, molte persone hanno Ipertensione Polmonare senza sapere di averla per diverso tempo. L'IP inizia subdolamente e può colpire persone di tutte le età. La migliore conoscenza di questa malattia, anche da parte dei medici, può portare a diagnosi più precoci e quindi ad una terapia più tempestiva.

E' bene sottolineare che ipertensione arteriosa polmonare è differente dalla più comune ipertensione arteriosa generale che tutti conoscono. Per capire meglio la differenza tra ipertensione arteriosa generale e Ipertensione Polmonare è bene sapere che la circolazione polmonare è cosa diversa dalla circolazione sanguigna generale.

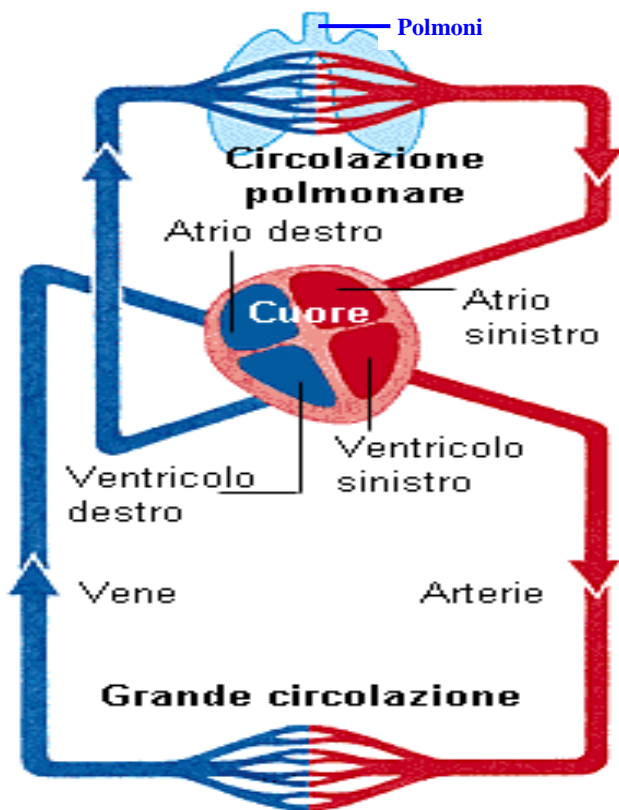
La circolazione polmonare permette l'ossigenazione del sangue passando attraverso i polmoni che lo arricchiscono di ossigeno (Vedi Figura 1).

Vi sono diverse tappe da ricordare:

- il sangue venoso arriva dai vari organi del corpo nella parte destra del cuore;
- dalla parte destra e più precisamente dal ventricolo destro del cuore il sangue viene pompato nei polmoni attraverso l'arteria polmonare;
- all'interno dei polmoni avviene lo scambio gassoso attraverso il quale il sangue viene arricchito di ossigeno;
- il sangue ossigenato ritorna nella parte sinistra del cuore e da lì riparte per raggiungere e alimentare i vari organi del corpo. Dopo che il sangue ha

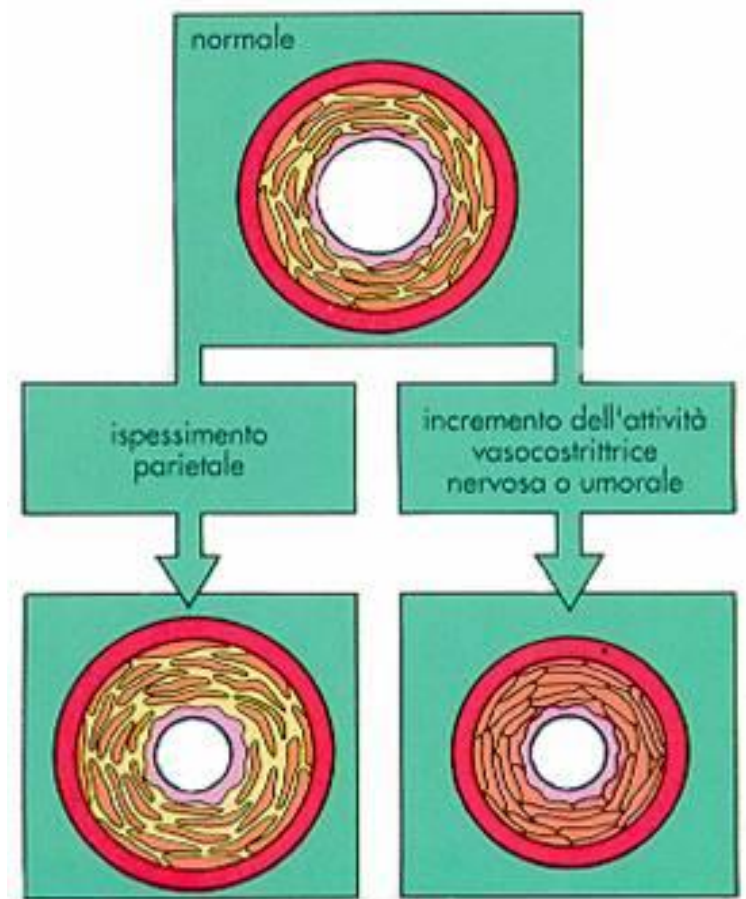
ceduto ossigeno ai tessuti e alle cellule ritorna di nuovo tramite le vene al cuore destro e quindi ai polmoni.

Figura 1: circolazione polmonare e grande circolazione



Che cosa succede nell'ipertensione arteriosa polmonare?

Nell'ipertensione arteriosa polmonare si verifica un aumento della pressione sanguigna nei polmoni poiché il sangue non riesce a scorrere correttamente nel circolo polmonare.



CIÒ È DOVUTO A:

- un restringimento dei vasi sanguigni causato dall'irrigidimento dei muscoli che circondano i vasi, fenomeno chiamato "vasocostrizione"
- alterazioni di forma e di spessore delle pareti dei vasi polmonari, a causa dell'aumento della massa muscolare e del tessuto di rivestimento interno (endotelio)
- un rigonfiamento delle pareti dei vasi sanguigni causato dall'infiammazione
- la formazione di piccoli coaguli di sangue nei vasi

Tutte queste modificazioni strutturali del circolo polmonare ostacolano il passaggio del sangue e comportano uno sforzo aumentato per il cuore destro di pompare sangue nel circolo polmonare. Come conseguenza il cuore si dilata e diventa meno flessibile. Si riduce la quantità di sangue che dal cuore passa nei polmoni per esser ossigenata e questo provoca ad un certo punto l'inizio dei sintomi della malattia

Cause di Ipertensione Polmonare

L'ipertensione Polmonare può essere dovuta a molteplici fattori: più raramente la vera causa dell'IP è ignota (si parla della forma idiopatica o primitiva); altre volte l'IP è associata o secondaria ad altre patologie.

La definizione della forma di IP di cui è affetto il paziente, o classe diagnostica, è importante ai fini della determinazione della corretta strategia terapeutica. Da quando l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2003 ha voluto standardizzare i metodi di diagnosi e classificazione della malattia si distinguono cinque classi di Ipertensione Polmonare (IP) che sono state recentemente aggiornate nel meeting di esperti di Dana Point in California:

CLASSE 1: comprende le forme di Ipertensione Arteriosa Polmonare idiopatica e quelle simili nelle manifestazioni a quella idiopatica, come le forme familiari, quelle dovuta agli effetti di sostanze chimiche (es. farmaci per dimagrire, cocaina, anfetaminici, ecc), l'IP associata a malattie del collagene e reumatiche (per es. legata a sclerodermia), l'IP associata a infezione da HIV, l'IP legata a malattie croniche del fegato (ipertensione porto-polmonare), quella dovuta a cardiopatie congenite, l'Ipertensione Polmonare veno-occlusiva e quella legata ad anemia emolitica. In queste condizioni l'aumento della pressione polmonare è determinato da un processo patologico definito arteriopatia polmonare ipertensiva, che coinvolge in particolare i piccoli vasi polmonari. la circolazione polmonare indipendentemente dalla presenza di condizioni potenzialmente responsabili. Queste condizioni anche se molto eterogenee tra di loro hanno marcate analogie a livello di presentazione clinica e di strategia terapeutica.

CLASSE 2: comprende le patologie del cuore sinistro (disfunzione ventricolare sinistra, malattie valvolare mitralica e aortica) nelle quali lo sviluppo di IP è conseguenza dell'aumento della pressione nei capillari polmonari.

CLASSE 3: raggruppa le condizioni in cui l'IP è secondaria a malattie dell'apparato respiratorio, tra cui la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), le malattie interstiziali polmonari in particolare la fibrosi polmonare idiopatica, la sindrome delle apnee nel sonno.

CLASSE 4: si riferisce al cuore polmonare cronico tromboembolico (CTEPH), una forma particolare di IP che deriva dall'ostruzione meccanica cronica dei vasi polmonari da parte di emboli (embolia polmonare cronica).

CLASSE 5: si riferisce a una varietà di condizioni rare in cui l'IP è legata al coinvolgimento diretto dei vasi polmonari tramite meccanismi multifattoriali

ignoti. Tra queste particolari forme di IP ricordiamo le malattie mieloproliferative, la sarcoidosi, l'istiocitosi X, la linfangioleiomiomatosi (LAM), le vasculiti, la malattia di Gaucher, le malattie della tiroide, l'insufficienza renale cronica che necessita dialisi.

Quali sono i sintomi dell'Ipertensione Polmonare?



I primi sintomi dell'IP sono generalmente rappresentati da:

- affanno o mancanza di respiro (dispnea) per livelli variabili di sforzo
- stanchezza (astenia)
- svenimenti, sincopi

Questi sintomi sono strettamente correlati alla disfunzione del ventricolo destro. Infatti l'affanno di respiro è dovuto al ridotto apporto di ossigeno alle zone periferiche del corpo che dipende dalla riduzione della quantità di sangue che il ventricolo destro è in grado di pompare nel circolo polmonare.

La scarsa crescita della portata cardiaca durante l'esercizio è anche responsabile di astenia e di sincopi da sforzo.

Altri sintomi meno frequenti o relativi a stadi più avanzati della malattia sono:

- tosse secca e disfonia

- dolori toracici da sforzo (angina)
- emottisi

I segni clinici principali sono rappresentati da:

- estremità fredde e cianotiche a causa della ridotta portata cardiaca e del ridotto apporto di ossigeno ai tessuti periferici dell'organismo;
- gonfiore alle gambe (edemi), aumento di volume del fegato (epatomegalia), raccolta di liquidi nell'addome (ascite) si osservano in presenza di scompenso ventricolare destro a causa della ritenzione di liquidi.
- I primi sintomi dell'IP sono comuni a molte altre condizioni (sono detti aspecifici) e inoltre:
- la malattia è poco conosciuta non solo a livello generale ma anche all'interno della classe medica;
- i pazienti spesso si recano dal medico solo quando i sintomi sono già molto avanzati.
- Per questi motivi vi possono essere ritardi nel formulare una diagnosi corretta e l'IP può anche essere confusa con altre patologie.

Come si fa la diagnosi di Ipertensione Polmonare?

Siccome i pazienti con Ipertensione Polmonare provano disturbi presenti anche in altre malattie polmonari, spesso la diagnosi risulta difficile o arriva tardi se non si è seguiti in Centri di riferimento. La diagnosi precoce è importantissima e permette di migliorare notevolmente la prognosi e la qualità della vita dei pazienti affetti da IP.

L'**ecocardiogramma** è lo strumento diagnostico di primo livello più utile per stabilire la diagnosi di IP. È un'indagine non invasiva che si effettua in ambulatorio. Il paziente è disteso sul fianco sinistro mentre l'operatore gli

passa un trasduttore a ultrasuoni sul petto. L'ecocardiogramma permette una visualizzazione molto accurata del cuore e consente di documentare le alterazioni morfologiche e strutturali del cuore che si realizzano come conseguenza dell'aumento dei valori di pressione polmonare.

Inoltre, con la metodica Doppler è possibile avere una stima attendibile dei valori di pressione sistolica in arteria polmonare.

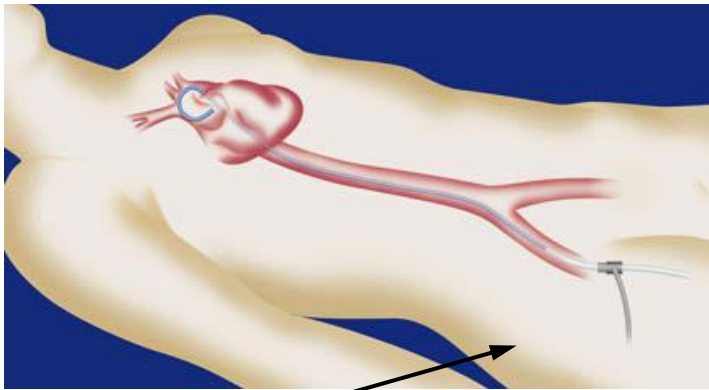
L'ecocardiogramma consente infine di identificare le forme di IP associate a cardiopatie congenite (Classe 1) e alcune forme della Classe 2 (malattie del cuore sinistro).



Ecocardiografia

Dopo l'esecuzione dell'ecocardiogramma e il riscontro di valori aumentati di pressione sistolica in arteria polmonare, il **cateterismo cardiaco** è un'indagine diagnostica fondamentale sia perché permette un'accurata misurazione della pressione atriale destra, della pressione polmonare media e della portata cardiaca che sono i principali indici prognostici della malattia, sia perché

permette l'esecuzione dei **test di vasoreattività polmonare**. La vasoreattività si può valutare con diversi tipi di farmaci, tra cui quello più standardizzato è l'ossido nitrico (NO) il quale viene somministrato al paziente per via inalatoria (attraverso specifiche mascherine). L'ossido nitrico è un potente vasodilatatore polmonare e il test consente di identificare i pazienti che presentano una residua capacità di vasodilatazione polmonare. Questi soggetti, che vengono definiti responder, sono circa il 10%. Il test ha un risvolto pratico molto importante in quanto i soggetti responder vengono trattati in cronico con farmaci molto semplici e molto efficaci: i calcioantagonisti.



Cateterismo

Le modalità di esecuzione del cateterismo cardiaco sono le seguenti:

- viene effettuato in ambiente idoneo, in ospedale per la maggior sicurezza del paziente;
- in anestesia locale viene inserito nella vena del collo o dell'inguine un lungo e sottilissimo tubicino di plastica detto catetere;
- il catetere viene fatto avanzare attraverso la vena fino a raggiungere il cuore destro;
- tramite dei sensori posti alla sua estremità il catetere registra le necessarie misurazioni.

Gli ulteriori esami per definire la diagnosi sono elencati nella Tabella 1 nella pagina successiva.

Esame	Descrizione	Scopo
Prove di funzionalità respiratoria	Il paziente respira tramite un boccaglio e l'apparecchio misura vari aspetti della respirazione	Per identificare le forme di Ipertensione Polmonare associate a malattie broncopolmonari
Emogasanalisi	Misura di ossigeno ed anidride carbonica da un prelievo di sangue arterioso	Determinare l'efficienza degli scambi gassosi a livello polmonare e dei tessuti.
Test del cammino 6 minuti	Il paziente cammina 6 minuti monitorato per l'ossigeno	Serve a misurare la capacità di esercizio e la risposta alle cure
Scintigrafia polmonare perfusoria	Si fa una "fotografia" della circolazione dei polmoni. In presenza di ostruzione di vasi arteriosi polmonari si osservano difetti di perfusione.	Diagnosticare le forme di Ipertensione Polmonare associate a trombo embolia polmonare cronica (CTEPH)
Angio-TC torace e angiopneumografia	Sono esami radiologici che permettono di visualizzare bene il decorso delle arterie polmonari e la loro eventuale occlusione.	Definire la sede e l'estensione delle lesioni ostruttive, per eventuale indicazione all'intervento chirurgico.

Tab. 1 – Ulteriori esami per la diagnosi e valutazione dell'Ipertensione Polmonare

Una volta ottenuta la caratterizzazione finale dei pazienti con IAP è molto importante definirne la classe funzionale. La **CLASSE FUNZIONALE** misura il grado di limitazione funzionale dei pazienti e viene valutata in base ai sintomi. Per convenzione internazionale si usano i parametri standardizzati della New York Heart Association (NYHA) che distinguono quattro classi di pazienti:

- Classe NYHA I: i pazienti sono privi di sintomi
- Classe NYHA II: presentano sintomi per sforzi fisici moderati
- Classe NYHA III: hanno sintomi anche per sforzi lievi
- Classe NYHA IV: hanno sintomi anche a riposo

Come si cura l'Ipertensione Polmonare?

Il trattamento medico della IP è indirizzato verso due obiettivi: da un lato trattare e prevenire lo scompenso ventricolare destro, dall'altro bloccare la progressione delle lesioni della circolazione polmonare. Più precocemente viene curata l'Ipertensione Polmonare e migliori possono essere le risposte ai farmaci.

Per la cura della Ipertensione Polmonare oggi disponiamo di diverse classi di farmaci che agiscono su diversi aspetti della patologia e possono essere usati contemporaneamente su indicazione di Centri specializzati. Inoltre, altri classi di farmaci per l'Ipertensione Polmonare saranno disponibili a breve. Dati derivati da studi recenti hanno documentato l'efficacia delle nuove classi di farmaci anche nei pazienti poco sintomatici, quindi in fase iniziale di malattia.

I farmaci attualmente disponibili per il trattamento della Ipertensione

Polmonare sono i seguenti:

- diuretici
- digitale
- anticoagulanti
- calcioantagonisti
- ossigeno
- prostanoidi o analoghi della prostaciclina
- antagonisti recettoriali dell'endotelina-1

- inibitori della fosfodiesterasi 5

Sono possibili anche **terapie di combinazione** (associazione tra 2 o più farmaci delle seguenti categorie: antagonisti dell'endotelina-1, inibitori delle fosfodiesterasi, analoghi della prostaciclina). Le prescrizioni delle terapie di



combinazione sono riservate ai **Centri di riferimento per l'Ipertensione Polmonare** (tra cui vi è la Pneumologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste). Occorre tener presente anche che molti dei farmaci per l'Ipertensione Polmonare sono di **esclusiva prescrizione ospedaliera**.

Di seguito vengono brevemente descritti le varie categorie di farmaci.

I **diuretici** sono farmaci estremamente efficaci in presenza di segni clinici di scompenso cardiaco destro (edemi degli arti inferiori, epatomegalia e ascite) in quanto contrastano la ritenzione idrica favorendo l'eliminazione dei liquidi in eccesso.

Gli **anticoagulanti** sono farmaci che rendono più fluido il sangue e che possono ridurre il rischio di trombosi specialmente nei soggetti con scompenso ventricolare destro avanzato e ridotta portata cardiaca. In tutti i pazienti trattati il livello di anticoagulazione deve essere controllato periodicamente mediante la misura del valore di INR. I principali effetti indesiderati di questa terapia sono correlati al rischio di emorragia e le controindicazioni al trattamento sono rappresentate dalle condizioni cliniche che presentano un aumentato rischio di sanguinamento. I farmaci anticoagulanti sono somministrati per via orale.

La **digitale** è un farmaco con diversi effetti potenzialmente utili come l'aumento della contrattilità ventricolare e la riduzione della frequenza cardiaca. In realtà non ci sono studi che dimostrano che tali effetti siano clinicamente rilevanti nei pazienti con scompenso ventricolare destro e per tale ragione nella pratica clinica la digitale viene utilizzata raramente.

I **calcioantagonisti** sono sostanze con un forte effetto vasodilatatore. Si somministrano per via orale e sono solitamente ben tollerati. Purtroppo funzionano solo in quel ristretto numero di pazienti positivi al test di vasoreattività polmonare ed è assolutamente sconsigliata la somministrazione di tali farmaci nei soggetti non responder per i possibili effetti sfavorevoli.

L'**ossigenoterapia** è indicata solo in un numero relativamente ristretto di pazienti affetti da IP. L'ipossiemia (ridotta concentrazione di ossigeno nel sangue) a riposo è in genere di grado lieve ma peggiora durante l'esercizio. Nella maggior parte dei casi quindi la somministrazione cronica di ossigeno non determinerebbe benefici sostanziali e si ritiene che sia indicata solo quando è in grado di mantenere la saturazione arteriosa in ossigeno al di sopra del 90%. La somministrazione di ossigeno richiede piccoli serbatoi portatili detti stroller collegati a mascherina od "occhialini nasali". I serbatoi portatili di ossigeno permettono ai pazienti di uscire di casa e muoversi liberamente e hanno un'autonomia di alcune ore (a seconda del volume). In generale i pazienti in ossigenoterapia cronica dispongono anche di un serbatoio di grosse dimensioni che viene tenuto in casa che serve a ricaricare gli stroller o a somministrare direttamente l'ossigeno.

I **prostanoidi** sono farmaci **analoghi della prostaciclina**. La prostaciclina è una sostanza prodotta naturalmente dalle cellule endoteliali che esercita effetti antiproliferativi e di vasodilatazione a livello delle strutture vascolari polmonari.

La ridotta produzione endoteliale di prostaciclina comporta una minore capacità dei vasi polmonari di dilatarsi e favorisce la proliferazione delle cellule della parete dei vasi.

I principali prostanoidi sono:

- epoprostenolo/Flolan
- treprostnil/Remodulin
- iloprost/Ventavis

L'epoprostenolo/Flolan è una prostaciclina sintetica ed è il capostipite di questa classe di farmaci. È disponibile sotto forma di polvere che deve essere sciolta in un soluto specifico (glicina) in modo da formare una soluzione somministrabile per via endovenosa. L'epoprostenolo/Flolan, una volta raggiunto il circolo ematico, viene rapidamente degradato a metaboliti non attivi e ciò è alla base della sua breve durata d'azione che è di circa 3-5 minuti; questo spiega la necessità di somministrare il farmaco per via endovenosa continua (ventiquattro ore su ventiquattro) mediante l'utilizzo di pompe di infusione portatili (es. pompe CADD); la pompa infonde ininterrottamente il farmaco attraverso un catetere che, dopo un decorso sotto la cute di circa 8-10 cm (si dice che il catetere viene tunnelizzato), viene inserito in una grossa vena all'altezza della clavicola (vena succlavia). Il decorso sotto la cute è necessario per dare stabilità al catetere e riduce inoltre il rischio di infezioni. L'epoprostenolo/Flolan viene mantenuto refrigerato utilizzando sacchetti congelati, e ciò ne garantisce una maggior stabilità permettendone la sostituzione ogni 24 ore. Il suo utilizzo richiede una gestione accurata e costante per evitare il rischio di infezioni o i malfunzionamenti del sistema che porterebbero all'interruzione della somministrazione. Pertanto, dal punto di vista pratico, è evidente come questo tipo di terapia sia associato a disagi per il paziente e a potenziali complicanze. Tuttavia, il farmaco è molto efficace ed è in grado di migliorare significativamente i sintomi e la prognosi della malattia,

anche nelle fasi più avanzate; per tale ragione l'epoprostenolo/Flolan è in genere molto ben tollerato dai pazienti e rappresenta ancora un trattamento ampiamente utilizzato, soprattutto quando si ha bisogno di un effetto potente e rapidamente efficace. I principali effetti indesiderati legati al farmaco (in genere di lieve entità) sono rappresentati da: cefalea, dolore parotideo alla masticazione, disturbi intestinali e flushing cutaneo (prevalentemente al volto) e in genere sono più marcati nei primi giorni dopo l'inizio del trattamento e diminuiscono di intensità e frequenza nel corso delle settimane successive (possono ripresentarsi transitoriamente in occasione di successivi aumenti del dosaggio del farmaco).

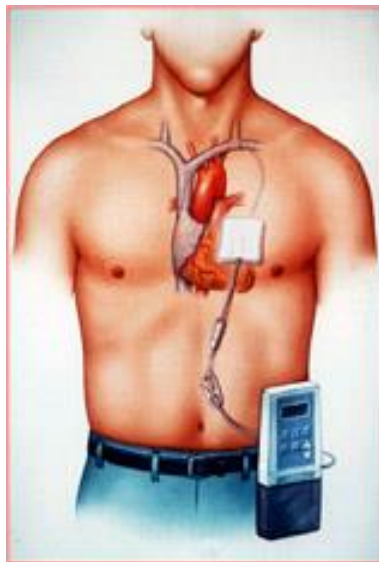


Fig. Pompa per infusione continua e.v. di epoprostenolo

Più recentemente la ricerca ha cercato di sviluppare prostanoidi più stabili e con una maggior durata d'azione (emivita) con l'obiettivo di migliorare il profilo di sicurezza e la maneggevolezza della somministrazione cercando di mantenere i risultati ottenuti in termini di efficacia.

Il **treprostini/Remodulin** è un analogo della prostaciclina che, rispetto all'epoprostenolo/Flolan, possiede una maggior stabilità chimica che permette di mantenerlo a temperatura ambiente in una soluzione fisiologica, un'emivita più lunga (3-4 ore), che garantisce la possibilità di somministrare il farmaco per via sottocutanea.

La somministrazione sottocutanea del treprostini/Remodulin viene effettuata tramite piccole pompe a micro-infusione collegate a sottili cateteri sottocutanei (un sistema simile a quello utilizzato per la somministrazione di insulina nei pazienti diabetici). Il farmaco è contenuto in minuscole siringhe posizionate all'interno della pompa (che è attiva ventiquattro ore su ventiquattro); la siringa è collegata al catetere da infusione che viene inserito dal paziente nel tessuto sottocutaneo dell'addome (dove è maggiormente rappresentato il tessuto adiposo). Il farmaco all'interno della siringa va sostituito ogni 3 giorni circa mentre il catetere sottocutaneo può essere cambiato meno frequentemente (alcuni pazienti sono in grado di tenerlo per più di una settimana). Questo sistema di infusione permette di evitare i rischi legati alla presenza di un catetere venoso centrale a permanenza, come le infezioni e presenta una maggior semplicità e maneggevolezza. Tuttavia presenta alcuni effetti indesiderati e in particolare determina la comparsa di infiammazione (arrossamento, dolore, gonfiore) e prurito nel sito di infusione. L'entità di tale reazione infiammatoria locale è variabile da paziente a paziente: in alcuni casi può essere molto limitante e scarsamente tollerata e può impedire di raggiungere dosi di farmaco efficaci o richiedere la sospensione del trattamento.



Fig. Pompa per infusione sottocutanea continua di treprostiniil

L'iloprost/Ventavis è un analogo stabile della prostaciclina somministrabile per via inalatoria. Questa via di somministrazione permette di evitare gli effetti indesiderati correlati alla presenza di un catetere e, in secondo luogo, garantisce un certo grado di selettività polmonare (ovvero il farmaco inalato agisce prevalentemente a livello della circolazione polmonare e, in misura minore, a livello della circolazione sistemica; ciò determina una minor incidenza di effetti indesiderati sistemici come cefalea, flushing cutaneo, dolore parotideo alla masticazione ecc). La terapia con iloprost/Ventavis determina effetti favorevoli nei pazienti trattati: migliora i sintomi, la capacità di esercizio e i parametri emodinamici e riduce l'incidenza di complicanze della malattia e la necessità di ricoveri ospedalieri. La somministrazione richiede uno specifico apparecchio aerosolizzatore capace di sincronizzare l'emissione del farmaco con gli atti inspiratori e in grado di produrre particelle di farmaco delle dimensioni adeguate da garantirne la deposizione intraalveolare. Gli apparecchi utilizzati per altri tipi di aerosol non devono essere utilizzati in quanto determinano una deposizione di farmaco a livello dei bronchi, del tutto inutile. Tale forma di trattamento prevede da sei a nove inalazioni al giorno (ciascuna delle quali richiede circa venti minuti) per garantire un effetto persistente a lungo termine. L'iloprost/Ventavis per via aerosolica richiede quindi una particolare dedizione e costanza per ottenere tutti i benefici attesi. Il prodotto inoltre non determina effetti indesiderati di rilievo.



Fig. Apparecchio per l'inalazione dosata di Ventavis

La scelta finale del tipo di prostanoido più appropriato è frutto della valutazione medica, delle preferenze del paziente e della successiva conferma di efficacia e tollerabilità. Sono allo studio formulazioni orali dei farmaci prostanoidi che potrebbero in un futuro rendere più facile la cura dell'Ipertensione Polmonare con questa classe di farmaci molto efficaci.

Antagonisti Endotelina-1. Sono farmaci orali che contrastano l'effetto dell'endotelina-1 (ET-1) che è una proteina che determina un potente effetto di vasocostrizione ed è in grado di indurre proliferazione delle cellule della pareti vascolari. Nei pazienti affetti da IAP sono stati documentati elevati livelli plasmatici di ET-1. La modalità farmacologica più efficiente per bloccare gli effetti dell'ET-1 è rappresentata dall'utilizzo di antagonisti recettoriali dell'ET-1, farmaci cioè che vanno a "occupare" i recettori dell'endotelina-1 in modo tale che non possa esercitare la sua azione sulle strutture vascolari polmonari.

Gli antagonisti recettoriali dell'endotelina-1 attualmente disponibili sono:

- bosentan/Tracleer
- sitaxsentan/Theclin

- ambrisentan/Volibris

Il **bosentan/Tracleer** è il farmaco orale per il quale esiste la maggior esperienza. Gli studi clinici hanno documentato che il farmaco esercita effetti favorevoli nella IP: miglioramento dei sintomi, della capacità funzionale, del profilo emodinamico, dei parametri ecocardiografici e riduzione degli eventi clinici, come le ospedalizzazioni. L'efficacia del farmaco è stata documentata in varie forme di IP. Il farmaco è metabolizzato a livello epatico e, in una percentuale di pazienti pari a circa il 8-10%, può determinare un incremento significativo dei valori di transaminasi. L'aumento delle transaminasi è dose-dipendente e regredisce completamente entro pochi giorni dalla riduzione della posologia o dalla sospensione del trattamento.

Il **sitaxsentan/Thelin** è un antagonista selettivo dei recettori dell'ET-1 attivo per via orale. Gli studi clinici condotti nei pazienti affetti da IP hanno dimostrato un miglioramento della capacità funzionale, dei parametri emodinamici e degli eventi clinici.

L'**ambrisentan/Volibris** è un antagonista selettivo dei recettori A dell'ET-1 attivo per via orale. Gli effetti clinici ed emodinamici documentati negli studi condotti sono sovrapponibili a quelli ottenuti con gli altri farmaci della famiglia degli antagonisti dell'endotelina-1.

Il principale effetto collaterale dei farmaci anti-endotelina è rappresentato dall'aumento degli enzimi epatici (transaminasi), e ciò avviene nell'8-10% nel caso del bosentan/Tracleer per le dosi approvate, nel 3-4% per sitaxsentan/Thelin e ancora più raramente per ambrisentan/Volibris.

Per tutti gli antagonisti recettoriali dell'ET-1 rimane comunque l'indicazione di effettuare mensilmente il dosaggio delle transaminasi per identificare precocemente eventuali elevazioni e prendere i provvedimenti del caso.

La terza classe di farmaci efficaci nel trattamento della IP è rappresentata dagli **inibitori della fosfodiesterasi5** (PDE-5), un enzima coinvolto nel metabolismo dell'ossido nitrico. L'ossido nitrico è una sostanza prodotta dalle cellule endoteliali (il rivestimento interno dei vasi sanguigni) che determina un potente effetto di vasodilatazione. L'inibizione farmacologica di questi enzimi, in particolare del tipo 5 (PDE-5) che è particolarmente rappresentato nei vasi polmonari, impedisce che venga degradato il cGMP (ossia l'effettore intracellulare dell'ossido nitrico) e, di conseguenza, ne potenzia gli effetti vascolari (vasodilatazione e inibizione della proliferazione cellulare).

Gli inibitori della PDE-5 attualmente sviluppati sono:

- sildenafil/Revatio
- tadalafil

Il **sildenafil/Revatio** è attivo per via orale e il trattamento prevede tre somministrazioni al giorno (ogni 6-8 ore). Negli studi clinici condotti è stato documentato che il trattamento con sildenafil/ Revatio è in grado di migliorare i sintomi, la capacità funzionale e il profilo emodinamico dei pazienti con Ipertensione Polmonare.

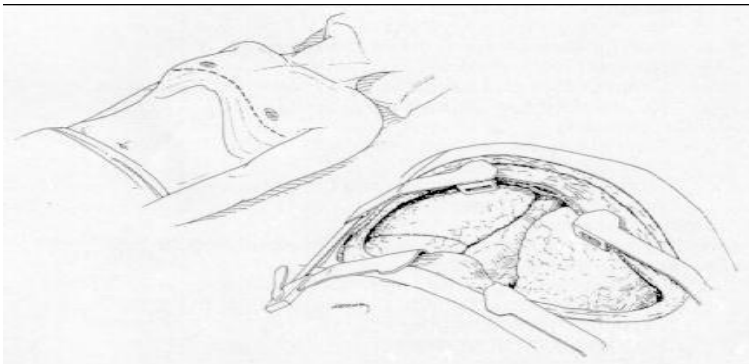
Il **tadalafil** è un inibitore della PDE-5 che possiede un'emivita più lunga rispetto al sildenafil/Revatio e, per tale ragione, può essere assunto in monosomministrazione giornaliera. Per il momento il farmaco è utilizzabile nei pazienti con IP solo a scopo di ricerca scientifica.

In caso di mancata risposta ai farmaci i pazienti vengono valutati per il trapianto polmonare o cardiopolmonare.

Terapia chirurgica per l'Ipertensione Polmonare

Oggi la terapia con i nuovi farmaci per l'Ipertensione Polmonare consente di rallentare la progressione della malattia, di migliorare i sintomi e in diversi casi migliora la prognosi quoad vitam e cioè prolunga la sopravvivenza dei pazienti. In ogni caso è possibile anche il trapianto polmonare o quello cardio-polmonare se indicato. Il [trapianto polmonare](#) necessita preliminarmente una serie di accertamenti prima di esser posti in lista di attesa di trapianto presso i Centri di riferimento. Il trapianto di polmoni trova indicazione solo nei pazienti in Classe funzionale III e IV che non rispondono alla terapia medica più intensiva. I principali limiti di tale risorsa terapeutica sono legati al rischio chirurgico e al limitato numero delle donazioni rispetto alla reale necessità. A causa della ridotta disponibilità di organi, il numero di pazienti in lista per il trapianto tende ad essere molto elevato e i tempi medi di attesa in lista attiva sono spesso troppo lunghi. È pertanto fondamentale mettere in lista per il trapianto solo i pazienti che veramente necessitano di tale risorsa terapeutica, sfruttando in modo ottimale tutte le altre possibilità di trattamento. In particolare, oggi non vengono inseriti in lista di attesa per il trapianto i pazienti che non siano già in trattamento con farmaci analoghi della prostaciclina. Per quanto riguarda il tipo di intervento si fa presente che nei pazienti con IP sono stati effettuati trapianti sia di polmone singolo, sia di doppio polmone, sia del blocco cuore-polmone. Nella maggior parte dei centri, attualmente, si effettua prevalentemente il trapianto di doppio polmone, mentre il trapianto del blocco cuore-polmoni viene riservato ai pazienti con IP e difetti cardiaci congeniti che non possono essere riparati (Sindrome di Eisenmenger). L'intervento di trapianto è sicuro nei Centri con esperienza e spesso dura poche ore senza gravi complicanze. Il decorso post-operatorio è di circa tre settimane al termine del quale il paziente nella maggior parte dei casi deve seguire un programma di riabilitazione fisica. I risultati del trapianto di polmone sono soddisfacenti se si considerano le condizioni cliniche, generalmente molto gravi, dei pazienti che vengono messi in lista. Per quanto riguarda i rischi e il

decorso nel lungo termine si può dire che il rischio del trapianto polmonare è particolarmente concentrato nelle prime settimane dopo la procedura, superate le quali i risultati successivi sono paragonabili a quelli di tutti gli altri trapianti d'organo. I soggetti trapiantati sono sottoposti al trattamento immunosoppressivo per tutta la vita con lo scopo di ridurre gli episodi di rigetto. Per questo è necessario inoltre uno stretto controllo presso i centri specializzati per evidenziare tempestivamente alcune complicanze come le infezioni facilitate dalla terapia immunosoppressiva. Il trapianto di polmoni consente di ritrovare una buona qualità della vita che controbilancia l'assunzione e gli effetti collaterali dei farmaci e i frequenti controlli. La maggior parte delle persone riesce a riprendere l'attività lavorativa e a vivere una vita praticamente normale.



Incisione chirurgica a conchiglia per effettuare il trapianto bi-polmonare

Nel caso di Ipertensione Polmonare associata a tromboembolia polmonare cronica può esser indicata la rimozione dei trombi con intervento chirurgico apposito che richiede circolazione extracorporea intraoperatoria (**trombo-endoarteriectomia polmonare**). Tale intervento è da riservarsi a Centri specializzati ed ha maggiori possibilità di successo se i trombi sono nelle grandi-medie arterie polmonari e le resistenze polmonari non sono particolarmente elevate. Per identificare i pazienti che sono idonei a questo

intervento sono necessari alcuni esami specifici come la TC toracica con mezzo di contrasto e l'angiografia polmonare tradizionale. Tali indagini consentono di definire con precisione la sede e l'estensione delle lesioni ostruttive permettendo la distinzione dei casi di embolia cronica polmonare in forme prossimali o distali. Se l'intervento ha successo si può assistere alla completa normalizzazione dell'emodinamica polmonare. Tuttavia è fondamentale che anche i pazienti "guariti" proseguano la terapia anticoagulante orale per evitare le recidive di embolia polmonare che potrebbero determinare nuovamente lo sviluppo di Iipertensione Polmonare.



Materiale trombotico organizzato rimosso dai vasi polmonari durante l'intervento di endoarterectomia polmonare: si nota l'impronta delle diramazioni vascolari periferiche.

In alcuni casi selezionati, pazienti gravemente ammalati con scompenso cronico, specialmente in pazienti in attesa di trapianto polmonare può essere indicato un intervento chirurgico che ha lo scopo di ridurre la pressione polmonare provocando un foro a livello del setto cardiaco (**settostomia atriale**).

Vivere con l'ipertensione arteriosa polmonare

Una diagnosi di Ipertensione Polmonare non dovrebbe impedire di condurre una vita completa e attiva, a meno che ciò non provochi dolori o problemi. Inoltre occorre tener presente che le cure oggi disponibili sono più efficaci che nel passato e possono migliorare anche considerevolmente la propria condizione



Tuttavia, più gravi sono i sintomi, più limitata risulterà la propria attività.

Ci sono molti accorgimenti da seguire per alleviare i sintomi, anche senza prendere farmaci:

- Prendersi del tempo per preparare e assumere il farmaco, in modo da aumentarne l'efficacia.
- Se si deve iniziare una nuova terapia, compiere ricerche, studi e richiedere materiale informativo.
- Se si assumono diversi farmaci, informarsi bene sugli effetti che possono causare.

- Organizzare la propria farmacia. Assicurarsi di avere confezioni supplementari del farmaco, per
- qualunque eventualità.
- Se il farmaco è diverso a seconda del giorno della settimana, predisporre un'agenda.
- Tenere sempre a portata di mano il numero telefonico del proprio team medico.
- Se si deve viaggiare, preparare con largo anticipo tutto il necessario.
- Evitare le alte quote.
- Considerare la gravidanza come momento di aumentato rischio
- Identificare le attività in cui si investono maggiori energie, e cercare attività alternative.
- Dedicarsi alla preparazione di pasti nutrienti.
- Seguire una dieta povera di sale ed evitare i cibi precotti
- Tenere sotto controllo l'assunzione di liquidi.
- Consumare 3 pasti al giorno, mangiare lentamente e stando seduti. Tenere il peso sotto controllo
- Non fumare né consumare alcool. Per liberarsi da queste abitudini, si può chiedere aiuto.
- L'igiene dentale è vitale per prevenire le infezioni.
- Programmare la giornata in modo da prevedere pause per poter riposare

Cosa fare quando è diagnosticata l'Ipertensione Polmonare?



1. Conserva tutta la documentazione medica che riguarda gli esami effettuati, le visite, i ricoveri, le prescrizioni terapeutiche in una cartella. Porta la documentazione clinica tutte le volte che devi andare a visite mediche.
2. Cerca di avere una valutazione presso un Centro di riferimento per l'Ipertensione Polmonare. I Centri di riferimento hanno la possibilità di diagnosticare e studiare approfonditamente le cause dell'Ipertensione Polmonare, di prescrivere e titolare tutti i tipi di farmaci per curare l'Ipertensione Polmonare, di offrire consigli e suggerimenti, di sperimentare farmaci nuovi non ancora in commercio. La Struttura Complessa Pneumologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste è Centro di riferimento riconosciuto per l'Ipertensione Polmonare, ha un ambulatorio dedicato a tale patologia e ricovera pazienti sia in regime di day-hospital sia in fase acuta o di peggioramento.
3. Occorre portare con sé la lista di tutti i farmaci che vengono assunti, non dimenticando di assumerli anche durante ricoveri per altri motivi in quanto la sospensione della terapia potrebbe avere effetti negativi anche gravi.



4. La lista dei farmaci dovrebbe includere le seguenti informazioni:

- Nome del medicinale
- dosaggio e frequenza di assunzione
- motivo (diagnosi) per cui si assume un determinato farmaco
- quando si è iniziata l'assunzione del

farmaco

- quale medico/Centro ha prescritto il farmaco
 - nel caso non conoscessi alcune delle precedenti informazioni contatta il medico/Centro che hanno fatto la prescrizione
5. Porta con te i recapiti dei medici e del Centro di riferimento per l'Ipertensione Polmonare.
6. Scrivi una lista di domande quando vai dal medico e fatti accompagnare da una persona di fiducia. Quando un medico prescrive un esame e/o una medicina è utile sapere il motivo della prescrizione, le modalità di effettuazione, che significato potrebbe avere per la mia salute/malattia, gli eventuali rischi ed effetti collaterali.
7. L'Ipertensione Polmonare è una patologia rara che è riconosciuta per l'esenzione dal pagamento del ticket per le prestazioni sanitarie relative. Anche chi soffre di insufficienza respiratoria cronica con necessità di ossigenoterapia a lungo termine, possibile complicanza dell'Ipertensione Polmonare, ha diritto a esenzione del ticket ed altre agevolazioni.

Stanno per arrivare nuovi farmaci per l'Ipertensione Polmonare?

Le possibilità di cura per l'Ipertensione Polmonare sono notevolmente aumentate negli ultimi anni, ma ancora la ricerca di nuovi farmaci non si è fermata e **altri farmaci sono in sperimentazione e verranno introdotti in commercio nei prossimi anni.**

Prima però che un farmaco nuovo entri in commercio e venga prescritto alla popolazione deve essere dimostrato che sia sicuro, attivo ed efficace, e che il rapporto tra i rischi legati agli effetti collaterali e i benefici terapeutici sia favorevole. L'EMA, l'Agenzia Europea per la Valutazione del Farmaco, è l'autorità che regola a livello europeo l'approvazione di nuovi farmaci (negli Stati Uniti l'ente competente è la Food and Drug Administration, FDA, in Italia è l'AIFA che però deve recepire le direttive europee). Sviluppare un farmaco richiede una lunga serie di ricerche per un periodo che può durare anche 15-20 anni ed è estremamente costoso. Nel caso delle malattie rare come l'Ipertensione Polmonare i pazienti sono in numero ridotto, di conseguenza l'industria farmaceutica potrebbe non avere interesse economico a fare ricerca e a sviluppare farmaci specifici. Per ovviare a questo problema i governi di vari paesi hanno adottato negli anni misure legislative per favorire la ricerca sui farmaci per le malattie rare, detti anche farmaci "orfani". Negli Stati Uniti una legge sui farmaci orfani esiste già dal 1983, con molto anticipo rispetto all'UE dove una legislazione specifica è stata approvata nel 2000. Il Regolamento UE sui farmaci orfani prevede una serie di agevolazioni per le industrie farmaceutiche o gli istituti che fanno ricerca su tali farmaci. Tra queste citiamo: l'esclusiva di distribuzione del farmaco per dieci anni dalla data di messa in commercio; una riduzione fino al 100% delle spese per l'approvazione del farmaco; l'accesso a incentivi economici della UE e degli Stati Membri;

l'assistenza scientifica dell'EMA nell'istruzione delle domande di approvazione del farmaco.

La ricerca su nuovi farmaci comprende una prima parte detta ricerca di base seguita dalla sperimentazione delle nuove molecole in quelli che vengono comunemente chiamati studi clinici o clinical trials. Inizialmente gli studi vengono condotti su colture di cellule e su animali da laboratorio (fase preclinica). Solo in un secondo momento e in assenza di effetti dannosi importanti vengono svolte le prove sugli uomini (fase clinica): **gli studi clinici** comportano il coinvolgimento di volontari seguendo delle regole molto rigide per tutelarli; il volontario viene informato di tutti i possibili benefici o effetti avversi del farmaco oggetto dello studio; il volontario decide se dare quello che viene chiamato il Consenso informato; all'interno della struttura presso la quale viene effettuato lo studio, un Comitato etico composto da medici, operatori sanitari, legali e cittadini comuni (membri laici) veglia sul corretto svolgimento dello studio. La partecipazione agli studi clinici permette ai pazienti di usufruire di alternative terapeutiche con molto anticipo rispetto ai tempi normali di approvazione e immissione in commercio; quasi sempre dopo la fine degli studi i pazienti possono continuare a ricevere il farmaco anche se non è stato ancora formalmente approvato (uso detto "compassionevole").

L'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste è sede di numerosi studi clinici per la sperimentazione di nuovi farmaci. Tra questi diversi coinvolgono la **Struttura Complessa Pneumologia** e pazienti con Iperensione Polmonare di varia origine. Non tutti i pazienti sono adatti per la sperimentazione di nuovi farmaci, ma solo coloro che posseggono i criteri specifici di selezione (età, caratteristiche cliniche, valori funzionali, ecc). La durata degli studi clinici è di solito di nove/dodici settimane. I volontari vengono suddivisi in due gruppi, di cui uno è detto gruppo di controllo (si parla infatti di studio controllato). L'assegnazione dei volontari ai due gruppi è casuale o randomizzata (dall'inglese random che significa casuale). Al gruppo di controllo viene somministrata un farmaco già in commercio oppure una

sostanza inerte, il placebo, mentre all'altro gruppo viene somministrato il farmaco oggetto dello studio. La presenza del gruppo di controllo è giustificata dalla necessità di accertarsi che l'eventuale beneficio del farmaco sia chiaro e dimostrato e non sia per esempio solo dovuto a un effetto psicologico (effetto placebo).

Redatto Comunicazione, Relazioni esterne aziendali, Ufficio stampa, URP ASUGI su testi e immagini forniti dalla Struttura Complessa Pneumologia

Struttura Complessa PNEUMOLOGIA

Direttore: dott. Marco Confalonieri

Tel: 040 – 399 4665; Fax: 040 – 399 4668

e-mail: marco.confalonieri@asugi.sanita.fvg.it

Responsabile Infermieristico: Annamaria Marsilli

Tel: 040 – 399 4671; Fax: 040 – 399 4668

e-mail: annamaria.marsilli@asugi.sanita.fvg.it

Revisione 01 – maggio 2022