

## Η σημασία της ΚΑΔΚ στη διάγνωση, πρόγνωση και παρακολούθηση ασθενών με Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση

ΕΛΕΝΗ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗ,  
ΔΙΟΝΥΣΙΑ ΜΠΙΡΜΠΑ,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΠΕΝΑΣ,  
ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΦΑΜΠΡΗ,  
ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ Κ ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗΣ

Εργαστήριο Καρδιοαναπνευστικής Κόπωσης,  
Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,  
Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ

### Λέξεις-κλειδιά

Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, τελοεκπνευστική πίεση διοξειδίου του άνθρακα.

### Ελένη Τριανταφυλλίδη

Καρδιολόγος

### Διεύθυνση επικοινωνίας

Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,  
Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ,  
Αγίου Ιωάννη Θεολόγου 83, 15561, Χολαργός  
Τηλ. επικοινωνίας: 6944268623  
E-mail: seliani@hotmail.com

*Οι συγγραφείς δεν έχουν να αναφέρουν κάποια σύγκρουση συμφερόντων*

**Η** Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) είναι η εξέταση εκλογής για την εκτίμηση της αερόβιας ικανότητας ενός ατόμου για άσκηση. Βασίζεται στην αρχή ότι η δυσλειτουργία ενός συστήματος (καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, μυοσκελετικό) γίνεται εμφανής όταν αυτό το σύστημα αξιολογείται σε συνθήκες μέγιστης φόρτισης και επακόλουθα χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της μειωμένης ανοχής για άσκηση ασθενών με καρδιαγγειακές ή/και παθήσεις του αναπνευστικού. Η εφαρμογή της ΚΑΔΚ μέσω των κύριων παραμέτρων της ( $peakVO_2$ , AT,  $VE/VCO_2$ ,  $PET_{CO_2}$ ) σε έναν διαγνωστικό αλγόριθμο για την διάγνωση, παρακολούθηση και την πρόγνωση ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΡΑΗ) θα πρέπει να θεωρείται αναγκαία προϋπόθεση.

### Περίληψη

Η Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) αποτελεί την εξέταση εκλογής για την εκτίμηση της αερόβιας ικανότητας του ατόμου για άσκηση. Η εφαρμογή της ΚΑΔΚ μέσω των κύριων παραμέτρων της ( $peakVO_2$ , AT,  $VE/VCO_2$ ,  $PETCO_2$ ) σε έναν διαγνωστικό αλγόριθμο για την διάγνωση, παρακολούθηση και την πρόγνωση ασθενών με ΡΑΗ θα πρέπει να θεωρείται αναγκαία προϋπόθεση.

Η Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) είναι μια δυναμική, μη επεμβατική μέθοδος, η οποία επιτρέπει την ταυτόχρονη και συνολική αξιολόγηση παραγόντων του καρδιαγγειακού, αναπνευστικού, αιμοποιητικού, νευρικού και μυοσκελετικού συστήματος, τα οποία συστήματα συνεργάζονται κατά την εκτέλεση της σωματικής άσκησης. Η ΚΑΔΚ είναι σε θέση να παρέχει μια ολοκληρωμένη εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς για άσκηση αλλά και της βαρύτητας της καρδιοαναπνευστικής νόσου και της εξελικτικής της πορείας.<sup>1-9</sup> Η φυσική κατάσταση ενός ατόμου και ο τυχόν περιορισμός του για σωματική άσκηση αξιολογείται κατά τη διάρκεια της ΚΑΔΚ μέσω της παραμέτρου της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ( $peakVO_2$ ) εκφραζόμενη σε απόλυτη τιμή (στάδια A-E κατά Weber) καθώς και σε ποσοστιαία επί της μέγιστης προβλεπόμενης τιμής

για τον εξεταζόμενο (ένα φυσιολογικό αποτέλεσμα απαιτεί την επίτευξη τιμής  $\text{reakVO}_2 \geq 84\%$  της μέγιστης αντίστοιχης προβλεπόμενης τιμής).<sup>10</sup> Με την συνδυασμένη εκτίμηση της  $\text{reakVO}_2$  και των υπόλοιπων μεταβολικών, καρδιαγγειακών και αναπνευστικών παραμέτρων είναι δυνατόν να ελεγχθεί ο βαθμός συμμετοχής του καρδιαγγειακού, του αναπνευστικού και του μυϊκού συστήματος στην ελάττωση της ικανότητας ενός ατόμου για σωματική άσκηση.<sup>3-4</sup> Οι κυριότερες παράμετροι, οι οποίες προσδιορίζονται στην ΚΑΔΚ αναγράφονται στον Πίνακα 1.<sup>3-4,11</sup> Γενικότερα, η ΚΑΔΚ αναγνωρίζεται ως μία αναπαραγώγιμη και ασφαλής τεχνική.<sup>12-13</sup>

Ως πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΡΑΗ) χαρακτηρίζεται εκείνη η αιμοδυναμική κατάσταση ενός ατόμου κατά την οποία η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (meanΡΑΡ) κατά τη διάρκεια του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού είναι  $\geq 25$  mmHg σε συνθήκες ηρεμίας. Τα ευρήματα αυτά συνοδεύονται από φυσιολογικά επίπεδα της πνευμονικής πίεσης ενσφήνωσης τριχοειδών (PCWP < 15 mmHg), αυξημένα επίπεδα των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (PVR > 3 μονάδες Wood) και φυσιολογική ή μειωμένη καρδιακή παροχή.<sup>14-15</sup> Νεότερη ταξινόμηση ορίζει την ΡΑΗ να διαγιγνώσκεται όταν η meanΡΑΡ κατά τη διάρκεια του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού είναι  $\geq 20$  mmHg.<sup>16</sup>

## Φυσιολογία της άσκησης

Κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης και σε φυσιολογικές συνθήκες, τα πνευμονικά τριχοειδή δέχονται αυξημένο όγκο αίματος, ο οποίος οδηγεί στην αύξηση του αερισμού και την αποβολή του αυξημένου παραχθέντος διοξειδίου του άνθρακα καθώς και τη διατήρηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PCO<sub>2</sub>) και του pH σε αποδεκτά επίπεδα. Η ΡΑΗ χαρακτηρίζεται από μειωμένη αιμάτωση αλλά φυσιολογικό αερισμό των κυψελίδων. Ο υπεραερισμός των κυψελίδων με ανεπαρκή αιμάτωση χαρακτηρίζεται ως αερισμός νεκρού χώρου, η αύξηση του οποίου οδηγεί σε αύξηση του λόγου  $V_D/V_T$  και σε μόνιμως χαμηλή τελοεκπνευστική πίεση διοξειδίου του άνθρακα. Η επακόλουθη υποξυγοναιμία διεγείρει τα καρωτιδικά σωματίδια και προκαλεί περαιτέρω αύξηση του αερισμού.<sup>11,17-18</sup>

Κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης, ένας ασθενής με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση εμφανίζει δύσπνοια ή/και κόπωση. Τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στις αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, οι οποίες οδηγούν στην μειωμένη ανταλλαγή αερίων και στην αδυναμία της δεξιάς κοιλίας να αυξήσει σε ανάλογο βαθμό την καρδιακή παροχή μέσω της πνευμονικής αρτηρίας.<sup>18</sup> Αναλυτικότερα, οι μηχανισμοί οι οποίοι οδηγούν στην εμφάνιση δύσπνοιας ή/και κόπωσης κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης ενός ασθενούς με ΡΑΗ είναι οι ακόλουθοι:<sup>18</sup>

1. Η χαμηλή καρδιακή παροχή λόγω των αυξημένων πνευμονικών αντιστάσεων ή/και της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας,
2. Η διαταραχή στη σχέση αερισμού-αιμάτωσης (V/Q mismatch) με αποτέλεσμα την αύξηση του λόγου του φυσιολογικού νεκρού χώρου προς τον ολικό αναπνεόμενο όγκο (VD/VT) εξαιτίας της υποάρδευσης των κυψελίδων,
3. Η υποξυγοναιμία, η οποία οφείλεται στο παθολογικό πνευμονικό αρτηριακό δίκτυο με τη σαφώς ελαττωμένη κυκλοφορία των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε αυτό ή/και στην ύπαρξη διαφυγής (shunt) εκ δεξιών προς τα αριστερά λόγω ανοικτού ωοειδούς τρήματος.
4. Η μειωμένη παραγωγή ATP σε αερόβιες συνθήκες και η έναρξη διαδικασίας παραγωγής αυτού σε αναερόβιες συνθήκες με αποτέλεσμα την πυροδότηση της αναερόβιας γλυκόλυσης και την πρόωρη εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης.
5. Η αύξηση των κατιόντων υδρογόνου λόγω της πρόωρης παραγωγής γαλακτικού οξέος (πρωιμότερη επίτευξη αναερόβιου ουδού-μείωση των διπτανθρακικών-αύξηση του αποβαλλόμενου VCO<sub>2</sub>) με αποτέλεσμα την αύξηση του κατά λεπτό αερισμού (VE).

## Δοκιμασίες άσκησης

Τα τελευταία χρόνια έχουμε τη δυνατότητα να εκτιμήσουμε την βαρύτητα της ΡΑΗ και να παρακολουθήσουμε διαχρονικά την εξελικτική της πορεία με διάφορες μη επεμβατικές μεθόδους μεταξύ αυτών η υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση, η ΚΑΔΚ και η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT).<sup>19</sup>

Η μείωση της ικανότητας για άσκηση συσχετίζεται με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού, το χρόνο κλινικής επιδείνωσης του ασθενούς καθώς και με την επιβίωση. Η άσκηση λοιπόν αναδεικνύεται ως ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την αξιολόγηση ασθενών με πνευμονική υπέρταση.<sup>20</sup>

Η 6MWT είναι μια υπομέγιστη δοκιμασία άσκησης η οποία συνήθως χρησιμοποιείται για ασθενείς που αδυνατούν να υποβληθούν σε μέγιστη δοκιμασία κόπωσης. Πρόκειται για μια απλή εξέταση, η οποία δεν απαιτεί ιδιαίτερο εξοπλισμό, μπορεί εύκολα να επαναληφθεί και θεωρείται ασφαλής καθώς ο ασθενής καθορίζει τα όρια τερματισμού του.<sup>21-22</sup> Σε αντιδιαστολή, η ΚΑΔΚ μπορεί να εκτιμήσει ποσοτικά την ικανότητα του ασθενούς για σωματική άσκηση με ένα πιο ολοκληρωμένο τρόπο από ότι οι πιο απλές δοκιμασίες (6MWT). Επίσης η ΚΑΔΚ είναι σε θέση να αναδείξει τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, οι οποίοι εμπλέκονται στην ΡΑΗ ενώ αναδεικνύεται ασφαλές εργαλείο ακόμα και για τους ασθενείς με σοβαρό περιορισμό στην άσκηση.<sup>23</sup>

Είναι γνωστό πλέον πως η  $peakVO_2$  και η κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου του διοξειδίου του άνθρακα ( $VE/VCO_2$ ) έχουν ιδιαίτερο προγνωστικό χαρακτήρα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τιμές  $peak VO_2 < 14 ml/kg/min$  και  $VE/VCO_2 \geq 34$  αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες για την επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>24-26</sup> Οι ίδιες μεταβολικές παράμετροι που προκύπτουν από την ΚΑΔΚ φαίνεται πως έχουν επίσης ιδιαίτερη σημασία στην διάγνωση, πρόγνωση και τον θεραπευτικό χειρισμό και των ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.<sup>27</sup>

Ήδη από τις πρώτες μελέτες σε ασθενείς με ΡΑΗ αναδείχθηκε ότι τα ευρήματα του καρδιακού καθετηριασμού, η λειτουργική τάξη του ασθενούς (NYHA) και η 6MWT μπορούσαν να προβλέψουν την θνητότητα αλλά και την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία.<sup>28</sup> Λόγω και της ευκολίας εκτέλεσής της, η 6MWT αντικατέστησε πολλές φορές την ΚΑΔΚ και παρέμεινε επί μακρόν στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία των μελετών, οι οποίες αξιολογούν τις νεότερες ειδικές θεραπείες για την πνευμονική αρτηριακή

υπέρταση.<sup>29</sup> Η εκτίμηση των ασθενών με ΡΑΗ μέσω των δοκιμασιών άσκησης απαιτεί:

α) εμπειρία ως προς την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας από τα εξειδικευμένα εργαστήρια που την εκτελούν (όσον αφορά τη ΚΑΔΚ) και

β) να λαμβάνεται υπόψη και ο σωματότυπος του ασθενούς πολλαπλασιάζοντας την επιτευχθείσα απόσταση σε μέτρα επί το σωματικό βάρος του εξεταζόμενου σε kg (όσον αφορά την 6MWT).<sup>30-31</sup> Πράγματι διαπιστώθηκε ότι μόνο όταν τα ανωτέρω κριτήρια πληρούνται, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της 6MWT και της  $peak VO_2$  σε ασθενείς με ΡΑΗ.<sup>32-34</sup> Από την άλλη πλευρά, η ποσότητα και η πληρότητα των δεδομένων, τα οποία λαμβάνουμε κατά την εκτέλεση της ΚΑΔΚ την καθιστούν εξέταση εκλογής κατά την διαγνωστική διερεύνηση και παρακολούθηση των ασθενών με ΡΑΗ, οι οποίοι από τα πρώτα στάδια της νόσου εμφανίζουν αρχικά σοβαρό περιορισμό στη ικανότητά τους για άσκηση, η οποία ακολουθείται από την εμφάνιση δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας με τελικό καταληκτικό σημείο τον θάνατο. Πλέον γνωρίζουμε ότι οι ασθενείς με ΡΑΗ εμφανίζουν μείωση της  $peak VO_2$  και αύξηση της κλίσης  $VE/VCO_2$  κατά την εκτέλεση της ΚΑΔΚ.<sup>35-36</sup>

### Διενέργεια ΚΑΔΚ σε ασθενείς με ΡΑΗ

Κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της CEPT σε ασθενείς με ΡΑΗ παρατηρούνται οι ακόλουθες μεταβολές των κυριότερων παραμέτρων (Πίνακας 1):<sup>18</sup>

- Μείωση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ( $peak VO_2 < 84\%$  της μέγιστης προβλεπόμενης τιμής  $VO_2$ ), η οποία εκφράζει την μειωμένη ικανότητα του ασθενούς για μέγιστη άσκηση.
- Μείωση του αναερόβιου ουδού ( $VO_2AT < 40\%$  της μέγιστης προβλεπόμενης τιμής  $VO_2$ ), η οποία δηλώνει την πρώιμη εμφάνιση αναερόβιου μεταβολισμού και φαίνεται να αποτελεί όπως και το  $peak VO_2$  ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τους πάσχοντες από ΡΑΗ.
- Μείωση του οξυγόνου παλμού ( $O_2 pulse < 80\%$  της προβλεπόμενης τιμής  $O_2 pulse$ ), η οποία εκφράζει έμμεσα τη μείωση του όγκου παλ-

- μού και της καρδιακής παροχής όπως αναμένεται σε ασθενείς με PAH.
- Αύξηση της κλίσης του αναπνευστικού ισοδυναμίου του διοξειδίου του άνθρακα ( $VE/VCO_2 \geq 34$ ), η οποία υποδηλώνει την ανεπάρκεια του αναπνευστικού συστήματος ως προς την ανταλλαγή αερίων κατά τη διάρκεια της άσκησης.
  - Αύξηση στο λόγο  $VD/VT$ , αύξηση δηλαδή του νεκρού χώρου κατά τη διάρκεια της άσκησης.<sup>37</sup>
  - Μείωση του λόγου  $\Delta VO_2/WR$ , η οποία αντανακλά τη μειωμένη καρδιακή παροχή και τη μειωμένη πρόσληψη οξυγόνου από τους περιφερικούς μυς.<sup>38</sup>
  - Αποκορεσμός της αιμοσφαιρίνης  $\Delta sat > 4-5\%$ . Έχει διαπιστωθεί ότι περαιτέρω μείωση κατά 1% αντιπροσωπεύει αύξηση της θνητότητας κατά 27%.<sup>18,39</sup>
  - Αύξηση στην κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οξυγόνου  $[P(A-a)O_2]$ , με ταυτόχρονη πτώση της μερικής αρτηριακής πίεσης του οξυγόνου ( $PaO_2$ ).
  - Συνεχής μείωση της τελοεκπνευστικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα ( $PETCO_2$ ) κατά τη διάρκεια της άσκησης λόγω διαταραχής της αιμάτωσης των κυψελίδων ( $V/Q$  mismatch) και αύξησης του αερισμού νεκρού χώρου.<sup>37</sup> Η  $PETCO_2$  κατά την επίτευξη του αναερόβιου ουδού (AT) σχετίζεται με την  $peak VO_2$  και αντιστρόφως ανάλογα με την μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας ( $mean PAP$ ).<sup>40</sup>
  - Άμβλυση της επανόδου των σφίξεων στο πρώτο λεπτό κατά τη φάση της αποκατάστασης ( $heart rate recovery, HRR$ ). Έχει διαπιστωθεί ότι  $HRR < 18$  beats/min σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση στην πνευμονική υπέρταση.<sup>41</sup>

Η διαπίστωση μόνο χαμηλής τιμής  $peak VO_2$  δεν επαρκεί για τη διάγνωση της PAH. Ο συνδυασμός της με αυξημένη κλίση  $VE/VCO_2$  και συνεχώς μειούμενες τιμές  $PETCO_2$  κατά τη διάρκεια της άσκησης, ταχύπνοια και αποκορεσμό αυξάνει ιδιαίτερα τη διαγνωστική ακρίβεια της KADK.<sup>18,42</sup> Έτσι, τιμές  $PETCO_2 < 30$  mmHg με διαρκή πτωτική τάση κατά τη διάρκεια της άσκησης θέτουν ισχυρή υποψία πνευμονικής αγγειακής νόσου σε ασθενείς, οι οποίοι διερευνώνται για ανεξήγητη δύσπνοια 43 ενώ τιμές  $PETCO_2 < 20$  mmHg ενι-

σχύουν τη διάγνωση της PAH καθώς δεν συναντώνται σε άλλες καταστάσεις.<sup>4</sup> Επιπλέον, όσον αφορά τη διαγνωστική αξία της KADK, οι ασθενείς οι οποίοι διερευνώνται λόγω συμπτωμάτων δύσπνοιας και εύκολης κόπωσης και εμφανίζουν μείωση της αναπνευστικής εφεδρείας (BR) με ταυτόχρονη αύξηση της κλίσης  $VE/VCO_2$ , του  $VD/VT$  και της κυψελιδο-αρτηριακής κλίσης του οξυγόνου  $[P(A-a)O_2]$ , έχουν κατά 88% πιθανότητα να εμφανίσουν αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις ( $PVR > 120$  dynes/sec/cm) κατά τη διάρκεια του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού.<sup>44</sup>

Συνεπώς, η KADK είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για τη διάγνωση της PAH σε ασθενείς με δύσπνοια αγνώστου αιτιολογίας αλλά και σε ασθενείς με συμπτωματολογία, κλινική σημειολογία, ιστορικό και υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα ενδεικτικά πνευμονικής υπέρτασης, καθώς επιτρέπει την ανάδειξη συγκεκριμένου προτύπου κατά τη διάρκεια της άσκησης. Οι μεταβολικές παράμετροι της KADK συσχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου και προοδευτικά επιδεινώνονται.<sup>44</sup>

Η KADK παρέχει επίσης πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση των ασθενών με PAH. Οι ασθενείς, οι οποίοι επιτυγχάνουν κατά τη διάρκεια της εξέτασης  $peak VO_2 \leq 10.4$  ml/kg/min εμφανίζουν αύξηση του κινδύνου πρώιμου θανάτου κατά τον πρώτο χρόνο μετά την εξέταση κατά 50% και στα δυο χρόνια κατά 85%. Οι ασθενείς, οι οποίοι επιτυγχάνουν  $peak VO_2 < 10.4$  ml/kg/min και μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση κατά την εξέταση  $< 120$  mmHg επιβιώνουν σε ποσοστό 23% στους επόμενους 12 μήνες ενώ εκείνοι που έχουν έναν ή κανέναν από τους παραπάνω παράγοντες εμφανίζουν καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης στο έτος κατά 79% και 97% αντίστοιχα.<sup>45</sup>

Οι πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες τονίζουν τον ρόλο της  $peak VO_2$  και της κλίσης  $VE/VCO_2$  στην διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Τιμές  $peak VO_2 < 11$  ml/kg/min ( $< 35\%$  της μέγιστης προβλεπόμενης τιμής) και τιμές κλίσης  $VE/VCO_2 > 45$  χαρακτηρίζουν τον ασθενή πολύ υψηλού κινδύνου.<sup>15</sup> Επίσης, ο συνδυασμός της  $peak VO_2$  και των PVR συμβάλλει στην διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, υπογραμμίζοντας την σπου-

δαία συμπληρωματική σχέση, η οποία παρατηρείται μεταξύ των παραμέτρων που προκύπτουν από την ΚΑΔΚ και των ευρημάτων του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού στην ηρεμία.<sup>46</sup> Ειδικά για την  $PETCO_2$ , ενώ είναι σαφής ο διαγνωστικός της ρόλος, δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την πιθανή προγνωστική της αξία. Μια πρόσφατη μελέτη ανέδειξε πως το  $PETCO_2$  σχετίζεται με τις PVR (όσο χαμηλότερες τιμές  $PETCO_2$  τόσο χειρότερη πρόγνωση και αυξημένη θνητότητα σε ΡΑΗ ασθενείς).<sup>47</sup>

Η ΚΑΔΚ αναδεικνύεται πολύτιμη ακόμα και στην εκτίμηση και παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Όπως προαναφέρθηκε, οι μεταβολικές παράμετροι της ΚΑΔΚ έχουν ενταχθεί στο μοντέλο διαστρωμάτωσης κινδύνου με τιμές  $peak\ VO_2 > 15\text{ml/kg/min}$  ή 65% του μέγιστου προβλεπόμενου και  $VE/VCO_2 < 36$  να αποτελούν τον επιθυμητό θεραπευτικό στόχο.<sup>15</sup>

Δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί αν το τυπικό πρότυπο, το οποίο ακολουθεί η ΡΑΗ στην άσκηση μπορεί να βελτιωθεί από την ειδική φαρμακευτική αγωγή. Μέχρι σήμερα μικρός αριθμός κλινικών μελετών, οι οποίες αξιολόγησαν το θεραπευτικό αποτέλεσμα της εκάστοτε ειδικής φαρμακευτικής αγωγής έναντι της ΡΑΗ έχουν συμπεριλάβει στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία την οποιαδήποτε μεταβολή στις παραμέτρους της ΚΑΔΚ.<sup>48</sup> Η ενδοφλέβια χορήγηση προστακυκλίνης αυξάνει τη  $peak\ VO_2$  κατά 32% ενώ παράλληλα βελτιώνει και την επιβίωση.<sup>49</sup> Πράγματι, όταν διαπιστωθούν τέτοιες αλλαγές στην ικανότητα για άσκηση μετά την έναρξη της ειδικής αγωγής για την ΡΑΗ αυτές οφείλονται κυρίως στη βελτίωση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και αποτελούν προγνωστικό δείκτη καλύτερης επιβίωσης σε σχέση με εκείνους τους ασθενείς, οι οποίοι δεν βελτιώνουν αντίστοιχα τις παραμέτρους της ΚΑΔΚ μετά την έναρξη της ειδικής φαρμακευτικής αγωγής.<sup>50</sup>

## Συμπεράσματα

Η ΚΑΔΚ θεωρείται εξέταση εκλογής για την εκτίμηση της μειωμένης ανοχής για άσκηση ασθενών με καρδιαγγειακές ή/και παθήσεις του αναπνευστικού, βασιζόμενη στην αρχή ότι η δυσλειτουργία ενός συστήματος (καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, μυοσκελετικό) γίνεται εμφανής όταν το σύστημα αξιολογείται σε συνθήκες μέγιστης φόρτισης. Η ΚΑΔΚ είναι η μόνη μη επεμβατική εξέταση, η οποία παρέχει τόσο μεγάλο αριθμό πληροφοριών ως προς την φυσική κατάσταση του εξεταζόμενου σε σύντομο χρονικό διάστημα. Η εφαρμογή της ΚΑΔΚ με τις κύριες παραμέτρους της ( $peak\ VO_2$ , AT,  $VE/VCO_2$ ,  $PETCO_2$ ) σε έναν διαγνωστικό αλγόριθμο για την διάγνωση, παρακολούθηση και την πρόγνωση ασθενών με ΡΑΗ θα πρέπει να θεωρείται αναγκαία προϋπόθεση. Ταυτόχρονα δεν θα πρέπει να υποεκτιμάται η συμβολή της 6MWT ως μια εναλλακτική μορφή υπομέγιστης άσκησης στις περιπτώσεις ασθενών, οι οποίοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε μέγιστη αερόβια άσκηση για ασθενείς με χρόνια ΚΑ.

## Βιβλιογραφία

1. Palange P, Ward SA, Carlsen K-H, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29: 185-209.
2. Ingle L. Theoretical rationale and practical recommendations for cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2007; 12: 12-22.
3. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 211-277.
4. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casabury R, Whipp B. Principles of the Exercise Testing and Interpretation. 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
5. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Despres JP, Franklin BA, Haskell WL, Kaminsky LA, Levine BD, Lavie CJ, Myers J, Niebauer J, Sallis R, Sawada SS, Sui X and Wisloff U. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical

- Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134:e653-e699.
6. Mezzani A. Cardiopulmonary exercise testing: basics of methodology and measurements. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14:S3-S11.
  7. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2016; 133: e694-e711.
  8. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol* 2017;70 (13):1618-1636.
  9. Triantafyllidi H, Kontsas K, Trivilou P, Orfanos SE, Lekakis J, Kremastinos D, Anastasiou-Nana M. The importance of cardiopulmonary exercise testing in the diagnosis, prognosis and monitoring of patients with pulmonary arterial hypertension. *Hellenic J Cardiol* 2010;51(3):245-9
  10. Triantafyllidi H, Benas D, Birba D, Trivilou P, Iliodromitis E. Reference values for aerobic capacity estimated by cardiopulmonary exercise test on a cycle ergometer in a healthy Greek population. *Hellenic J Cardiol* 2019; S1109-9666(19)30310-0.
  11. Nanas S. Cardiopulmonary exercise test in clinical practice. 1st. ed. Athens: Zevelekakis Publications; 2004. p. 17-64.
  12. Barron A, Dhutia N, Mayet J, Hughes AD, Francis DP, Wensel R. Test-retest repeatability of cardiopulmonary exercise test variables in patients with cardiac or respiratory disease. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:445-53.
  13. Skalski J, Allison TG, Miller TD. The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation* 2012;126:2465-72.
  14. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006; 114: 1417-1431.
  15. Gallie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Noordegaa AV, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetkoc W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatorie M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
  16. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2019; 53: 1801913.
  17. Stefanadis C, Karamanou M, Androutsos G. Michael Servetus (1511-1553) and the discovery of pulmonary circulation. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50: 373-378.
  18. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104: 429-435.
  19. Karyofyllis P, Manginas A, Thomopoulou S, Balanos D, Spargias K, Cokkinos DV. Pulmonary arterial hypertension: many years' experience and modern approach to a malignant disease in a pulmonary hypertension centre. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50: 484-492.
  20. Oudiz RJ. The role of exercise testing in the management of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005; 26: 379-384.
  21. Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: how important is the learning effect? *Am Heart J*. 2003; 146: 129- 133.
  22. Dumitrescu D, Rosenkranz S. The role of CPET in the assessment of PAH. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008; 133 Suppl 6: S176-179.
  23. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985; 132: 919 -923.
  24. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, Fowler MB. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 286-293.
  25. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese E,

- Peberdy MA. Peak  $VO_2$  and  $VE/VCO_2$  slope in patients with heart failure: A prognostic comparison. *Am Heart J* 2004; 147: 354-60.
26. Chua, TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 1585-1590.
27. Farina S, Correale M, Bruno N, Paolillo S, Salvioni E, Badagliacca R, Agostoni P, on behalf of the Right and Left Heart Failure Study Group of the Italian Society of Cardiology. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp Rev* 2018; 27: 170134.
28. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Lion TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164-172.
29. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension. A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1192-1201.
30. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 487-492
31. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, Wasserman K. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2006; 99: 123-126.
32. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon R, Frumkin LR, STRIDE-1 Study Group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 441-447.
33. Chuang ML, Lin IF, Wasserman K. The body weight-walking distance product as related to lung function, anaerobic threshold and peak  $VO_2$  in COPD patients. *Respir Med*. 2001; 95: 618-626.
34. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, Torbicki A. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 48S-55S.
35. D'Alonzo GE, Gianotti LA, Pohil RL, Reagle RR, DuRee SL, Fuentes F, Dantzker DR. Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1987; 92: 57-62.
36. Rhodes J, Barst RJ, Garofano RP, Thoele DG, Gersony WM. Hemodynamic correlates of exercise function in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18: 1738-1744.
37. Weatherald J, Farina S, Bruno N, Laveneziana P. Cardiopulmonary exercise testing in Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(Suppl): S84-S92.
38. Nichols S, Taylor C, Ingle L. A clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing 2: test interpretation. *Br J Hosp Med* 2015; 76(5): 281-289.
39. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647-652.
40. Higashi A, Dohi Y, Yamabe S, Kinoshita H, Sada Y, Kitagawa T, Hidaka T, Kurisu S, Yamamoto H, Yasunobu Y, Kihara Y. Evaluation of end-tidal  $CO_2$  pressure at the anaerobic threshold for detecting and assessing pulmonary hypertension. *Heart Vessels* 2017; 32(11): 1350-1357.
41. Ramos RP, Arakaki JS, Barbosa P, Treptow E, Valois FM, Ferreira E, Nery LE, Neder JA. Heart rate recovery in pulmonary arterial hypertension: relationship with exercise capacity and prognosis. *Am Heart J* 2012; 163 (4): 580-8.
42. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration* 2009; 77: 3-17.
43. Matsumoto A, Itoh H, Eto Y, Kobayashi T, Kato M, Omata M, Watanabe H, Kato K, Momo-

- mura S. End-tidal CO<sub>2</sub> pressure decreases during exercise in cardiac patients: association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:242–249.
44. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:159-173.
45. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler GH, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-324
46. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, Winkler J, Seyfarth H, Gläser S, Blumberg F, Obst A, Dandè MI, Hetzer R, Ewert R. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:1193-1198.
47. Welch CE, Brittain EL, Newman AL, Robbins IM, Pugh ME, Newman JH, Hemnes AR. End tidal Carbon Dioxide as a Prognostic Feature in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(6):896-902
48. Pinkstaff SO, Burger CD, Daugherty J, Bond S, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension: clinical recommendations based on a review of the evidence. *Expert Rev Respir Med* 2016;10:279-295.
49. Wax D, Garofano R, Barst RJ. Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1999;116:914-920
50. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Van de Veerdonk MC, Boonstra A, Westerhof N, Bogaard HJ. Prognostic relevance of changes in exercise test variables in pulmonary arterial hypertension. *Plos One* 2013;8:e72013.

## The use of cardiopulmonary exercise testing in the diagnosis, prognosis and follow-up of patients with pulmonary arterial hypertension

**Eleni Triantafyllidi, Dionysia Birba, Dimitrios Benas, Anastasia Fabri, Efsthathios Iliodromitis**

*Cardiopulmonary Exercise Laboratory, 2nd University Department of Cardiology, Attikon Hospital, Athens*

The cardiorespiratory exercise test (CPET) is the test of choice to assess a person's aerobic capacity for exercise. Based on the principle that a system malfunction (cardiovascular, respiratory, musculoskeletal) becomes apparent when the system is evaluated under maximum load conditions, it is used to assess the reduced exercise tolerance for patients with cardiovascular and/or respiratory diseases. The application of CPET with its main parameters (peak VO<sub>2</sub>, ATt, VE/VCO<sub>2</sub>, PET-CO<sub>2</sub>) to a diagnostic algorithm for the diagnosis, monitoring and prognosis of patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) should be considered a necessary condition. At the same time, the contribution of 6 minutes walking test, as an alternative form of submissive exercise, should not be underestimated in cases of patients who cannot undergo maximum aerobic exercise.

**Keywords:** Cardiorespiratory exercise, maximum oxygen consumption, pulmonary arterial hypertension