

Questioni di cuore - Appunti di cardionefrologia

L'ipertensione polmonare e lo scompenso cardiaco destro nella malattia renale cronica: curiosità da cardionefrologo?

L. Di Lullo¹, F. Floccari², A. Granata³, F. Fiorini⁴, A. D'Amelio⁵, R. Rivera⁶, M. Timio⁷

¹U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Giovanni Evangelista, Tivoli (Roma)

²U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Paolo, Civitavecchia (Roma)

³U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni di Dio, Agrigento

⁴U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Maria della Misericordia, Rovigo

⁵U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Vito Fazzi, Lecce

⁶Divisione di Nefrologia, Ospedale S. Gerardo, Monza

⁷Dipartimento di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Giovanni Battista, Foligno (Perugia)



Luca Di Lullo

Introduzione

L'ipertensione polmonare definisce un incremento della pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) oltre i 30 mmHg. Sono meno utilizzati nella pratica clinica i criteri diastolici (15 mmHg) e medio (25 mmHg). L'ipertensione polmonare primitiva è una diagnosi piuttosto rara, con una prevalenza di circa 2 casi per milione di abitanti in tutto il mondo. In Tabella I è riportata la classificazione dell'ipertensione polmonare proposta dal Simposio Mondiale sull'Ipertensione Polmonare ed adottata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. In corso di malattia renale cronica (MRC), seppure si disponga unicamente di dati epidemiologici limitati a piccoli studi di coorte, sono state riportate prevalenze anche del 40% tra i pazienti in emodialisi e del 10% in dialisi peritoneale o in trattamento conservativo (1). Nella nostra esperienza, è invece estremamente raro osservare valori di PAPs francamente patologici in soggetti uremici, mentre il riscontro della disfunzione ventricolare destra in emodialisi risulta estremamente più efficace se condotto tramite la misurazione del TAPSE (Tricuspid annular plane excursion). In dati recentemente pubblicati abbiamo infatti riportato come circa il 20% dei pazienti portatori di fistola

artero-venosa (FAV) presentino valori patologici di TAPSE (<15 mm), mentre i portatori di CVC tendono a non mostrare valori patologici al riguardo (2).

Nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico cronico, la presenza di un cortocircuito artero-venoso come quello rappresentato dalla FAV, comporta un aumento del pre-carico a livello delle camere cardiache di destra con potenziali effetti deleteri, a lungo termine, sulla funzionalità delle stesse. Questa popolazione di pazienti presenta frequentemente volumi ventricolari ed atriali destri ai limiti superiori della norma, se non francamente superiori al normale. Gli stessi pazienti presentano una continua oscillazione degli stessi parametri, con la tendenza all'incremento nel periodo immediatamente precedente la seduta emodialitica e la riduzione degli stessi valori al termine del trattamento depurativo, in accordo con una riduzione del volume totale dei liquidi extracellulari. Tale riduzione si accompagna a quella dei volumi tele diastolici del ventricolo sinistro e ad un incremento della frazione di eiezione, a testimoniare l'effetto benefico, a livello di performance cardiaca, del trattamento emodialitico.

Discorso a parte va fatto per i pazienti affetti da malattia renale cronica in fase conservativa e non ancora, quindi, sottoposti a trattamenti sostitutivi della funzione renale. In letteratura non vi sono dati esaustivi in merito. Nella nostra personale esperienza non è tutta-



via raro osservare alterazioni dei parametri ecocardiografici di funzionalità destra prima ancora di quelli più canonici legati alla funzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro. Alcuni pazienti, che non presentano co-morbidità di tipo polmonare (BPCO, fibrosi polmonari), possono evidenziare riduzione della TAPSE ed aumento dei volumi e delle pressioni atrio-ventricolari destre quando ancora i volumi ventricolari sinistri e gli indici di funzionalità diastolica del VS (vedi, ad es., il rapporto E/A) si mantengono nei limiti della norma.

TABELLA I - CLASSIFICAZIONE EZIO-PATOGENETICA DELL'IPERTENSIONE POLMONARE (Organizzazione Mondiale della Sanità)

<p>1 - Ipertensione arteriosa polmonare</p> <p>1.1 - Ipertensione arteriosa polmonare idiopatica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sporadica • Familiare <p>1.2 - Ipertensione arteriosa polmonare associata a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malattie del collagene • Cardiopatie congenite • Ipertensione portale • Infezione da HIV • Anoressizzanti ed altre sostanze tossiche • Ipertensione polmonare persistente del neonato <p>2 - Ipertensione venosa polmonare</p> <p>2.1 - Cardiopatie sinistre</p> <p>2.2 - Compressione estrinseca delle vene polmonari</p> <p>2.3 - Malattia veno-occlusiva polmonare</p> <p>3 - Ipertensione polmonare associata a malattie dell'apparato respiratorio e/o ipossiemia</p> <p>3.1 - Broncopneumopatia cronica ostruttiva</p> <p>3.2 - Interstiziopatie</p> <p>3.3 - Sindrome dell'apnea durante il sonno</p> <p>3.4 - Esposizione cronica ad alte altitudini</p> <p>3.5 - Fibrosi cistica</p> <p>4 - Ipertensione polmonare secondaria a malattie tromboemboliche</p> <p>4.1 - Tromboembolia prossimale delle arterie polmonari</p> <p>4.2 - Ostruzione distale delle arterie polmonari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Embolia polmonare • Trombosi "in situ" • Talassemia <p>5 - Ipertensione polmonare secondaria a malattie che interessano direttamente il sistema vascolare polmonare</p> <p>5.1 - Malattie infiammatorie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schistosomiasi/Sarcoidosi <p>5.2 - Emangiomatosi capillare polmonare</p>

dal "World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension". Rich S. Editor. <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>

Fisiopatologia

La fisiopatologia dell'ipertensione polmonare secondaria a MRC è complessa e solo parzialmente nota. Insieme ad una primitiva compromissione del circolo polmonare, tra gli attori in gioco nella genesi dell'ipertensione polmonare troviamo infatti il cronico sovraccarico di volume, numerose connettiviti, cardiopatie congenite e acquisite, la sindrome da HIV, la cirrosi epatica con ipertensione portale e tutti gli stati cronici caratterizzati da elevati regimi tensivi del circolo sinistro.

Da quanto sin qui detto si evince l'importanza di una diagnosi accurata e tempestiva, basata su di un approccio multidisciplinare, così da instaurare tempestivamente il protocollo terapeutico più idoneo ad arrestare la complessa cascata fisiopatologica alla base di tale condizione. Due elementi peculiari dei pazienti affetti da uremia terminale sono l'anemia e la presenza in molti di essi di fistole artero-venose, spesso caratterizzate da portate molto elevate, capaci di aumentare considerevolmente il ritorno venoso ed il pre-carico delle camere destre (1). L'aumento dei regimi pressori presente nel circolo polmonare comporterebbe l'incremento dei livelli locali di FGF (Fibroblast growth factor), PDGF (Platelet derived growth factor) e TGF- β (Transforming growth factor-beta) e l'attivazione del sistema ACE polmonare. Questi a loro volta comporterebbero una abnorme proliferazione delle cellule muscolari lisce delle pareti vasali e l'aumento della sintesi di matrice extracellulare, sino ad una involuzione fibrotica dei vasi polmonari. La disfunzione endoteliale secondaria dei capillari polmonari, legata ad una ridotta espressione della Ossido nitrico-sintasi (NOS) e ad elevati livelli di endotelina sierica, indurrebbe una estesa proliferazione delle cellule endoteliali, che assieme alla deposizione di fibrina, condurrebbe all'obliterazione del lume dei vasi polmonari.

La proliferazione mio-intimale, la fibrosi intimale laminaire concentrica o eccentrica, la trombosi e l'obliterazione dei vasi arteriosi sono quindi gli aspetti anatomici caratteristici della definitiva evoluzione della patologia.

Occorre ricordare al nefrologo come il ventricolo destro abbia una struttura muscolare esile, progettata dai meccanismi evolutivi come "pompa di volume", adatta a lavorare a bassi regimi pressori e totalmente inadatta a vincere elevate resistenze vascolari.

Il sovraccarico pressorio cronico induce ipertrofia del ventricolo destro ed il conseguente rimodellamento riduce compliance, contrattilità e flusso coronarico.

L'elevato carico pressorio generato dall'ipertensione polmonare, inizialmente compensato con la distensione delle strutture destre, una volta raggiunto il limite critico di distensibilità di tali strutture, conduce all'instaurarsi

di insufficienza tricuspide ed al conseguente ulteriore sovraccarico volumetrico destro.

Diagnosi

L'ipertensione polmonare non ha sintomi peculiari e patogenomnici. I sintomi d'esordio più frequenti sono rappresentati da dispnea (presente almeno nell'80% dei pazienti), astenia, episodi ipotensivi recidivanti e comparsa di fenomeno di Reynaud. La frequenza con cui molti di questi sintomi sono presenti nel paziente affetto da nefropatia avanzata può indurre a sottostimare il rischio e la diagnosi di ipertensione polmonare secondaria.

La stima della pressione polmonare sistolica, possibile con un comune esame ecocardiografico trans-toracico, è pertanto ritenuto dalle linee guida AHA (American Heart Association) e SIEC (Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare) un parametro indispensabile già all'esame di base.

In realtà già al preliminare esame B-mode è possibile notare, indirettamente, alcuni aspetti indicativi di ipertensione polmonare:

- dilatazione delle camere cardiache di destra;
- ventricolo destro con aspetto a "D" per appiattimento del setto interventricolare;
- vena cava inferiore non collassabile con gli atti del respiro.

All'esame M-Mode potrà invece notarsi una Onda "a" (atriale) della escursione della valvola polmonare ridotta o assente.

L'accuratezza diagnostica di questi segni ecocardiografici non è elevata, sia in termini di specificità che di sensibilità. Si tratta inoltre di elementi esclusivamente qualitativi, che non consentono di misurare il grado di impegno ventricolare destro né di monitorare nel tempo la risposta alla terapia.

Per questo tipo di esigenze sarà necessario passare all'esame Doppler. La stima della pressione arteriosa polmonare viene effettuata, come anticipato, analizzando le velocità di rigurgito tricuspide e polmonare.

La velocità del rigurgito tricuspide (V_{TR}) viene campionata con il Doppler continuo in proiezione apicale 4 camere, con la sonda ecocardiografica angolata in modo da allinearsi al flusso transvalvolare e visualizzare con certezza il jet da rigurgito (pressoché costantemente presente su questo sito).

La V_{TR} , così rilevata, indica il gradiente di pressione sistolico esistente tra ventricolo ed atrio destro. Sommando a questo gradiente la pressione atriale destra (RAP), si ottiene la pressione sistolica del ventricolo destro e, quindi, la PAPs.

$$PAPs = 4 (V_{TR})^2 + RAP$$

La pressione atriale destra può essere stimata, ecocardiograficamente, misurando la variazione respiratoria del diametro della vena cava inferiore (VCI). Quando il diametro di quest'ultima diminuisce del 50% e oltre con l'inspirazione, la pressione in atrio destro è solitamente inferiore a 10 mmHg; quando il collasso inspiratorio della VCI risulta inferiore al 50%, la pressione in atrio destro è solitamente superiore ai 10 mmHg. A conforto di questa stima, è possibile associare allo studio della vena cava inferiore quello dell'atrio destro: se questo appare dilatato è possibile stimare una RAP di almeno 15 mmHg.

È bene evidenziare che tutte queste stime vengono totalmente invalidate dalla presenza di una concomitante stenosi della valvola polmonare o di un'altra causa di ostruzione all'efflusso ventricolare destro.

Normalmente la velocità di rigurgito tricuspide non raggiunge 1 m/s. In presenza di ipertensione polmonare, tale velocità può raggiungere e superare i 2 m/s.

TABELLA II - CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE WHO DELL'IPERTENSIONE POLMONARE

CLASSE I	Pazienti che non presentano limitazioni dell'attività fisica. L'attività fisica ordinaria non induce dispnea, affaticamento, dolore toracico e/o ipotensione.
CLASSE II	Modesta limitazione dell'attività fisica. I pazienti non presentano sintomatologia nelle condizioni di riposo. L'attività fisica ordinaria provoca dispnea, dolore toracico e, talvolta, ipotensione.
CLASSE III	Marcata limitazione dell'attività fisica, senza dispnea a riposo. La modesta attività fisica può causare dispnea, affaticamento, dolore toracico ed ipotensione.
CLASSE IV	Impossibilitati ad effettuare anche la minima attività fisica senza manifestare dispnea, affaticamento e dolore toracico. Sono spesso presenti i segni clinici di insufficienza cardiaca destra. Può essere presente dispnea anche a riposo e la sintomatologia è accentuata dalla minima attività fisica.



La *velocità telediastolica del rigurgito polmonare* (V_{PR}) è espressione del gradiente pressorio telediastolico esistente tra arteria polmonare e ventricolo destro. Al termine della diastole, la pressione ventricolare destra dovrebbe uguagliare quella dell'atrio destro (RAP) e dovrebbe, quindi, aversi:

- $PAEDP = 4 * V_{PR}^2 + RAP$
- dove PAEDP sta ad indicare la pressione arteriosa polmonare tele diastolica.

Solitamente la pressione polmonare risulta aumentata nei pazienti con elevate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro. Lo studio Doppler-pulsato della valvola mitrale si rivela quindi di grande importanza nell'individuare l'eventuale presenza di un pattern di tipo restrittivo del *flusso transmitralico* (aumento della velocità dell'onda E, diminuzione di velocità dell'onda A con rapporto $E/A > 2$ e diminuzione del tempo di decelerazione dell'onda E).

In pazienti affetti da ipertensione polmonare, è possibile notare alcuni aspetti peculiari allo *studio Doppler delle vene sovra-epatiche* con un'onda A retrograda molto ben evidente a causa dell'aumento della pressione diastolica e la conseguente diminuita distensibilità della parete ventricolare destra.

Un indice ecocardiografico piuttosto utilizzato per lo studio della funzione del ventricolo destro è la misura della capacità di escursione cranio-caudale dell'anello della valvola tricuspide nel corso della sistole ventricolare (Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion, TAPSE). Si tratta di una misurazione che può essere effettuata in M-mode con facilità, che fornisce informazioni utili senza necessitare del Doppler tissutale, non richiede particolare esperienza e possiede una buona riproducibilità intra- e inter-operatore (Fig. 1).

Un ventricolo destro efficiente consente infatti un'ampia escursione dell'anello, che invece risulta ridotta dalla progressiva disfunzione destra. Tale indice ben correla con la funzionalità diastolica del ventricolo destro e con l'afflusso di sangue all'interno dell'atrio destro. Si tratta, inoltre, di un buon indice prognostico per la stratificazione del rischio cardiovascolare che può essere valutato in tutti i pazienti e che non risente del ritmo e della frequenza cardiaca. Quest'ultimo aspetto è di particolare utilità, in quanto consente l'uso del TAPSE anche in pazienti affetti da tachicardia o fibrillazione atriale, nei quali lo studio della funzione diastolica è ostacolato dalla presenza di una sola onda atriale al Doppler transmitralico. È stato riportato che il rilievo del TAPSE definisca ulteriormente il significato prognostico della classificazione NYHA.

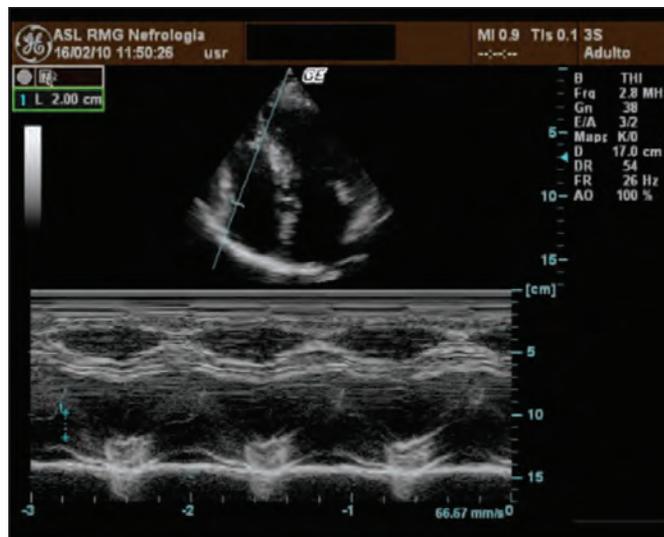


Fig. 1 - Ecocardiogramma M-mode: proiezione parasternale asse lungo che evidenzia la misurazione dell'indice TAPSE (nella Figura si nota un indice TAPSE normale pari a 20 mm).

Nella nostra esperienza, la singola seduta emodialitica non risulta modificare la PAPs, mentre riduce significativamente il TAPSE. Questo dato è da interpretare come conseguenza della riduzione del carico di volume a seguito dell'ultrafiltrazione, mentre non risulta compatibile con una ipotesi di *stunning* miocardico (in quanto la frazione di eiezione cresce dopo dialisi) (2).

I nostri risultati appaiono confermati da quelli di Beigi et al, che concordano sia con l'effetto di lungo termine della FAV sull'output cardiaco e sul circolo polmonare, sia con la prevalenza di valori di PAPs francamente patologici (3).

La terapia farmacologica

Il paziente affetto da ipertensione polmonare può giovare, innanzitutto, di alcune modificazioni del proprio stile di vita che comprendono l'abolizione dell'assunzione di nicotina e l'inizio di una sana attività fisica, dal ritmo blando e prevalentemente isometrica.

Dal punto di vista del nefrologo, il mantenimento di un buon controllo pressorio, di stabili livelli di emoglobina ottimali ed il corretto management del peso secco sono il miglior modo di fare prevenzione primaria e secondaria dell'ipertensione polmonare.

Per quanto attiene alla terapia farmacologica, si hanno evidenze riguardo l'utilità della digossina, dei diuretici, dei calcio antagonisti.

L'impiego corretto della digossina sembra efficace nel contrastare i deficit di contrattilità del ventricolo destro, con un aumento fino al 10% dell'output cardiaco. Ulteriori evidenze dimostrano come la digossina sia in grado di indurre una diminuzione dei livelli circolanti di noradrenalina, uno dei mediatori bioumorali implicati nella genesi dell'ipertensione polmonare. Ovviamente l'utilizzo dei farmaci digitalici va attentamente monitorato nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica ed in particolare in quelli sottoposti a trattamento emodialitico, alla luce di frequenti controlli della digossinemia, della frequenza cardiaca e del tracciato elettrocardiografico (4).

Il sovraccarico di volume è una delle componenti fondamentali della catena fisiopatologica che conduce all'ipertensione polmonare. La riduzione del carico volumico, nel paziente che presenta diuresi ancora valida, può ottenersi con diuretici dell'ansa, tiazidici, antialdosteronici, avendo cura di monitorare i livelli di K sierico e nel rispetto di quanto disposto dalla scheda tecnica dei singoli farmaci (5). L'ultrafiltrazione extracorporea rappresenta uno strumento prezioso nelle mani del nefrologo (6), che richiama ancora una volta alla capacità di visione multidisciplinare del paziente ed al dialogo tra le diverse figure specialistiche.

L'impiego degli anticoagulanti orali viene largamente raccomandato nei pazienti affetti da ipertensione polmonare, come testimoniato da un'analisi retrospettiva effettuata presso la Mayo Clinic in pazienti nei quali era fallita la terapia con alti dosaggi di calcio-antagonisti. I pazienti sottoposti a trattamento con warfarin presentavano tassi di sopravvivenza del 91% a 1 anno e del 47% a 3 anni in confronto, rispettivamente, al 62% e 31% dei pazienti che non assumevano anticoagulante orale. Il dosaggio raccomandato per il warfarin è simile a quello utilizzato per la profilassi del tromboembolismo venoso, ossia tale da mantenere un INR compreso tra 2 e 3 (7). Una valida alternativa al warfarin, in considerazione della sua capacità di inibire la proliferazione delle cellule muscolari lisce, è rappresentato dalle eparine a basso peso molecolare.

A causa delle prime evidenze riportate in letteratura che evidenziavano il ruolo favorevole giocato dalla somministrazione acuta di farmaci vasodilatatori nella riduzione della pressione polmonare, è stato giocoforza considerare questa classe di farmaci come quelli da utilizzare in prima istanza nel trattamento dell'ipertensione polmonare anche se la letteratura scientifica non è stata più concorde negli ultimi anni.

Ad ogni buon conto, sicuramente i farmaci vasodilatatori sono utili in una certa percentuale di pazienti affetti da ipertensione polmonare anche se esistono delle dubbie problematiche relative alla somministrazione di

questa categoria di agenti farmacologici. La via comune d'azione dei farmaci vasodilatatori risiede nella loro capacità di ridurre le concentrazioni di calcio all'interno delle cellule muscolari lisce dell'endotelio vascolare ed inibendo, al contempo, la secrezione dei fattori di crescita cellulare. I Ca-antagonisti rappresentano una famiglia di farmaci ad azione vasodilatatoria di frequente utilizzo, seppure gravati da un effetto inotropo negativo a carico del ventricolo destro e dalla tendenza a indurre risposte riflesse sul sistema nervoso autonomo, potenzialmente anche in grado di peggiorare il quadro di ipertensione del piccolo circolo.

Evidenze scientifiche hanno, però, dimostrato come la somministrazione di calcio-antagonisti ad elevato dosaggio abbia comportato, in una percentuale variabile dal 10 al 20% di pazienti trattati, una drammatica riduzione delle pressioni e delle resistenze a carico delle arterie polmonari. Allo stesso tempo si è anche assistito ad un miglioramento della qualità di vita di questi pazienti, inteso come miglioramento della classe funzionale e del tasso di sopravvivenza a 5 anni a confronto del gruppo di controllo e dei soggetti non-responders (8).

Gli analoghi delle prostaglandine racchiudono un nutrito gruppo di molecole utili nella modulazione delle resistenze arteriose polmonari. Tra questi l'epoprostenolo (9) si è rivelato efficace nel migliorare la qualità di vita, la tolleranza all'esercizio fisico, gli indici emodinamici e la sopravvivenza in paziente affetti da ipertensione polmonare, grazie ad un'azione vasodilatatrice e antitrombotica e alla capacità di normalizzare l'output cardiaco. La necessità dell'infusione continua, previo posizionamento di un catetere venoso centrale e le numerose complicanze della terapia (infezioni del CVC e dell'exit site, flushing, cefalea, nausea e diarrea) hanno limitato l'applicazione su larga scala di questo farmaco. Nonostante ciò, esistono esperienze di trattamento del medesimo paziente per periodi anche estremamente lunghi (in alcuni casi si è arrivati fino a 10 anni di trattamento), tanto che in alcuni casi si è rivelata una vera e propria terapia "ponte" nell'attesa di un trapianto di polmone.

Il *trepostinil* è un analogo della prostaciclina simile all'epoprostenolo, ma stabile a temperatura ambiente, a pH neutro e con maggiore emivita plasmatica (3-4 ore). Dimostratosi efficace nell'incrementare la performance fisica, migliorare la sintomatologia dispnoica e gli indici emodinamici, consente la somministrazione sottocutanea e non richiede il posizionamento di un CVC (10).

L'*iloprost* è un altro analogo della prostaciclina, se utilizzato per via inalatoria sembra possedere la capacità di indurre un effetto acuto sull'emodinamica del circolo polmonare simile a quello posseduta dall'ossido nitrico. Somministrato cronicamente consente di ottenere un



miglioramento nella tolleranza all'esercizio fisico e di ridurre le resistenze vascolari del circolo polmonare (11). *Beraprost* è un analogo della prostaciclina, somministrabile *per os*, già valutato in trials clinici randomizzati ed in grado di alleviare la sintomatologia dispnoica e la tolleranza allo sforzo fisico, seppur in presenza di effetti collaterali quali cefalea, flushing e diarrea che ne impediscono l'utilizzo ad elevati dosaggi (12).

Il *bosentan* è un antagonista recettoriale dell'endotelina, non selettivo, in grado di migliorare la tolleranza allo sforzo e l'emodinamica del circolo polmonare. La dose raccomandata è quella di 250 mg/die da effettuarsi in due somministrazioni giornaliere nei pazienti in classe funzionale III - IV (13).

Gli *inibitori della 5-fosfodiesterasi (vardenafil e sildenafil)* sono in grado di indurre vasodilatazione a carico del piccolo circolo, agendo sulla sintesi di cGMP e su quella dell'ossido nitrico. Gli effetti a lungo termine e la sicurezza farmacologica sono tutt'ora sotto sperimentazione (14).

Conclusioni

L'ipertensione polmonare è una condizione frequente ed insidiosa nel paziente con nefropatia avanzata (15-

20). Molte decisioni di competenza del nefrologo, come la scelta dell'accesso vascolare definitivo per emodialisi o il management del peso secco, possono modificare la storia naturale di questa patologia e pertanto non dovrebbero prescindere da una piena consapevolezza della PAPs del paziente e della terapia eventualmente in atto per gestire questo parametro.

Nostri dati preliminari sembrerebbero inoltre dimostrare la tendenza alla precoce disfunzione ventricolare destra già negli stadi iniziali della Malattia Renale Cronica (21).

Un management della nefropatia che tenga nel dovuto conto tale aspetto rappresenta quindi una nuova sfida per il Cardionefrologo, attento a recuperare una visione sempre più olistica del paziente.

Indirizzo degli Autori:

Luca Di Lullo, MD
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
Ospedale San Giovanni Evangelista
Via Parrozzani 3
00019 Tivoli (Roma)
dilullo.luca@inwind.it

Bibliografia

1. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, Tov N, Gorevich B, Abassi Z, Reisner SA. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003; 123(5): 1577-82.
2. Di Lullo L, Floccari F, Polito P. Right ventricular diastolic function in dialysis patients could be affected by vascular access. *Nephron Clin Pract* 2011; 118: c258-c262.
3. Beigi AA, Sadeghi AM, Khosravi AR, Karami M, Masoudpour H. Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. *J Vasc Access* 2009; 10(3): 160-6.
4. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787.
5. Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Primary pulmonary hypertension: Current therapy. *Prog Cardiovasc Disease* 2002; 45: 115.
6. Kiykim AA, Horoz M, Ozcan T, Yildiz I, Sari S, Genctoy G. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients without arteriovenous fistula: the effect of dialyzer composition. *Ren Fail* 2010; 32(10): 1148-52.
7. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galiè N. Update evidence based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (Suppl): S78-84.
8. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111 (23): 3105-11.
9. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780.
10. Benza RL, Rayburn BK, Tallaj JA, Pamboukian SV, Bourge RC. Treprostinil-based therapy in the treatment of moderate-to-severe pulmonary arterial hypertension: long-term efficacy and combination with bosentan. *Chest* 2008; 134(1): 139-45.
11. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 2002; 347(5): 322-9.

12. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoepfer M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Card* 2002; 39(9): 1496-502.
13. Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008a; 371: 2093-100.
14. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002b; 360: 895-900.
15. Yigla M, Abassi Z, Reisner SA, Nakhoul F. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: an unrecognized threat. *Semin Dial* 2006; 19(5): 353-7.
16. Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 2008; 28(6): 990-7.
17. Yigla M, Fruchter O, Ahronson D, Yanay N, Reisner SA, Lewin M, Nakhoul F. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 75(9): 969-75.
18. Fruchter O, Yigla M. Predictors of long-term survival in elderly patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2008; 13(6): 851-5.
19. Abassi Z, Nakhoul F, Khankin E, Reisner SA, Yigla M. Pulmonary hypertension in chronic dialysis patients with arteriovenous fistula: pathogenesis and therapeutic prospective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15(4): 353-60.
20. Beigi AA, Sadeghi AM, Khosravi AR, Karami M, Masoudpour H. Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. *J Vasc Access* 2009; 10(3): 160-6.
21. Di Lullo L, Floccari F, Granata A, Fiorini F, D'Amelio A, Gorini A, Malaguti M, Polito P. Ecocardiografia e funzione ventricolare destra in pazienti affetti da IRC in stadio III NKF. Congresso Nazionale di Nefrologia, Genova, 21-24 Settembre 2011. *G Ital Nefrol* 2011; 28(Suppl): S53-S60.