

Klasifikace a diagnostika PH - novinky 2018

David Ambrož

**II. interní klinika
kardiologie a angiologie**

**Komplexní
kardiovaskulární centrum**

VFN a 1. LF UK

Praha



Hemodynamická klasifikace

- Plicní hypertenze
 - PAMP ≥ 25 mm Hg



Hemodynamická klasifikace

- Plicní hypertenze
 - PAMP \geq 25 mm Hg
- PAH
 - PAMP \geq 25 mm Hg
 - PCWP \leq 15 mm Hg
 - PVR $>$ 3 W.U.



Hemodynamická klasifikace

- Plicní hypertenze
 - PAMP ≥ 25 mm Hg – Normální horní limit < 20 mm Hg
- PAH
 - PAMP ≥ 25 mm Hg
 - PCWP ≤ 15 mm Hg – Normální horní limit < 12 mm Hg
 - PVR > 3 W.U. – Normální horní limit < 2 W.U.



Nedostatky klasifikace

- Střední tlak v plicnici, tlak v zaklínění ani PVR nereflektuje normální hodnoty



Naeije R; Diseases and Treatment; 4nd ed. CRC press 2016; chap 2; pp11-24
Kovacs at all; Eur Respir J; 2009 34: 668-94

Nedostatky klasifikace

- Střední tlak v plicnici, tlak v zaklínění ani PVR nereflektuje normální hodnoty
- PASP 13-30 mm Hg
- PAMP 8-20 mm Hg
- PCWP 5-12 mm Hg
- CO 4-8 l/min
- CI 2,5-4,5 l/min/m²
- PVR 0,2-1,2 W.U.



Nedostatky klasifikace

- Plicní vaskulární rezistence (PVR) se mění v závislosti na věku.

věk	16-28	61-83
PVR (W.U.)	0,67	1,2

Nedostatky klasifikace

- Plicní vaskulární rezistence (PVR) se mění v závislosti na věku.
- PVR se mění i v závislosti na hematokritu.

věk	16-28	61-83
PVR (W.U.)	0,67	1,2

Nedostatky klasifikace

- Plicní vaskulární rezistence (PVR) se mění v závislosti na věku.
- PVR se mění i v závislosti na hematokritu.

věk	16-28	61-83
PVR (W.U.)	0,67	1,2

$$PVR (45\%) = PVR (HCT) / \exp(2^{(\Phi-0,45)})$$

Nedostatky klasifikace

- Plicní vaskulární rezistence (PVR) se mění v závislosti na věku.
- PVR se mění i v závislosti na hematokritu.

věk	16-28	61-83
PVR (W.U.)	0,67	1,2

$$PVR (45\%) = PVR (HCT) / \exp(2^{(\Phi-0,45)})$$

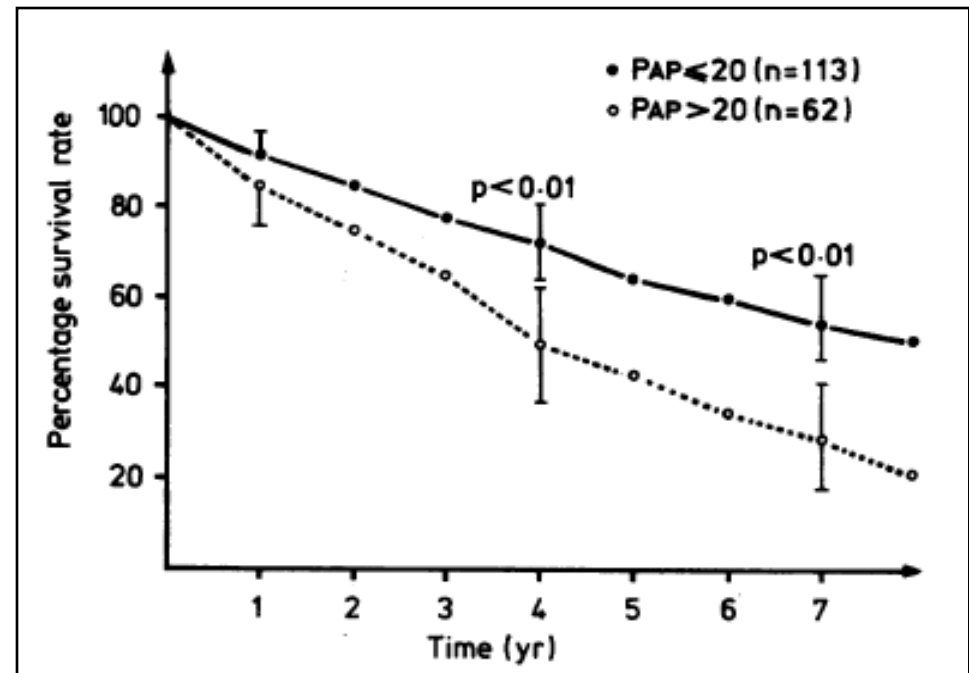
	PVR (W.U.)
HCT 45%	4
HCT 20%	2
HCT 80%	9



Halmgren et al.; Acta Physiol Scand 1969; 46: 343
Grenath et al.; Acta Med Scand 1964; 176: 425
Kovacs et al; Eur Respir J; 2009 34: 668-94
Lincham et al; J Appl Physiol 1992; 73: 987-994

Navrhované změny

- Posunutí patologické hranice PAMP > 20 mm Hg
 - Je prokázáno, že PAMP > 20 mm Hg je spojené s vyšší mortalitou



Navrhované změny

PAMP > 20 mm Hg, PCWP < 15 mm Hg, PVR > 3 W.U.



Klinická klasifikace – 1973

- Primární plicní hypertenze (PPH)

nevysvětlitelná PH, PH asociovaná s:

- jaterní cirhózou
 - primárním Raynaudovým fenoménem
 - abúzem anorektik
 - systémovými onemocněními pojiva
- Sekundární plicní hypertenze



Klinická klasifikace – 2003

1. Plicní arteriální hypertenze
 - Idiopatická PAH
 - Hereditární PAH
 - Asociovaná PAH
 - systémové onemocnění pojiva
 - HIV infekce
 - portální hypertenzi
 - anorektiky
 - vrozené srdeční vady
 - hemoglobinopatie,
 - Perzistující PH novorozenců
 - Plicní venookluzivní choroba
2. PH s onemo. levého srdce
 - Chlopenní vady
 - Onemocnění levé komory

3. PH při plicních onemocněních
 - CHOPN
 - intersticiální plicní onemocnění
 - poruchy dýchání ve spánku
 - vrozená abnormality
4. Chronická tromboembolická PH
 - proximální trombotická obstrukce
 - distální trombotická obstrukce
 - ne-trombotická obstrukce
5. PH nejasné etiologie
 - Sarkoidóza
 - Histiocytóza X
 - Fibrotizující mediastinitida

Klinická klasifikace - 2015

1. Plicní arteriální hypertenze

- 1.1 Idiopatická
- 1.2 Dědičná
 - 1.2.1 Mutace v genu pro BMPR2
 - 1.2.2 Jiné mutace
- 1.3 Indukovaná léky a toxiny
- 1.4 Spojena s:
 - 1.4.1 onemocněním pojivové tkáně
 - 1.4.2 infekcí virem lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus, HIV)
 - 1.4.3 portální hypertenzí
 - 1.4.4 vrozenou srdeční vadou (tabulka 3)
 - 1.4.5 schistosomiázou

1'. Plicní venookluzivní choroba a/nebo plicní kapilární hemangiomatóza

- 1'.1 Idiopatická
- 1'.2 Dědičná
 - 1'.2.1 Mutace v genu pro EIF2AK4
 - 1'.2.2 Jiné mutace
- 1'.3 Indukovaná léky, toxiny a ozařováním
- 1'.4 Spojena s:
 - 1'.4.1 onemocněním pojivové tkáně
 - 1'.4.2 infekcí HIV

1". Perzistentní plicní hypertenze novorozenců

2. Plicní hypertenze v důsledku postižení levého srdce

- 2.1 Systolická dysfunkce levé komory
- 2.2 Diastolická dysfunkce levé komory
- 2.3 Chlopenní vady
- 2.4 Vrozená/získaná obstrukce vtokového/výtokového traktu levého srdce a vrozené kardiomyopatie
- 2.5 Vrozená/získaná stenóza plicních žil

3. Plicní hypertenze v důsledku plicních onemocnění a/nebo hypoxie

- 3.1 Chronická obstrukční plicní nemoc
- 3.2 Intersticiální plicní nemoc
- 3.3 Jiná plicní onemocnění se smíšenou restriktivní a obstrukční formou
- 3.4 Poruchy dýchání ve spánku
- 3.5 Alveolární hypoventilace
- 3.6 Chronická expozice vysokým nadmořským výškám
- 3.7 Plicní onemocnění v období vývoje (webová tabulka III)

4. Chronická tromboembolická plicní hypertenze a jiné typy obstrukce plicnice

- 4.1 Chronická tromboembolická plicní hypertenze
- 4.2 Jiné typy obstrukce plicnice
 - 4.2.1 Angiosarkom
 - 4.2.2 Jiné intravaskulární nádory
 - 4.2.3 Arteritida
 - 4.2.4 Vrozené stenózy plicnice
 - 4.2.5 Parazitě (hydatidóza)

5. Plicní hypertenze nejasného a/nebo multifaktoriálního původu

- 5.1 Hematologické poruchy: chronická hemolytická anemie, myeloproliferativní poruchy, splenektomie
- 5.2 Systémové poruchy: sarkoidóza, plicní histiocytóza, lymfangioleiomyomatóza, neurofibromatóza
- 5.3 Metabolické poruchy: poruchy glykogenózy, Gaucherova choroba, poruchy funkce štítné žlázy
- 5.4 Jiné: trombotická mikroangiopatie při plicním tumoru, fibrotizující mediastinitida, chronické renální selhání (s dialýzou/bez dialýzy), segmentární plicní hypertenze

Hlavní navrhované změny

- Zařazení idiopatické plicní hypertenze s prokázanou vasoreaktivitou umožňující léčbu blokátory kalciových receptorů jako zvláštní skupinu.
- Rozšíření skupiny PAH vyvolané léky a toxiny.
- Zjednodušení diagnostických kritérií plicní venookluzivní plicní nemoci.



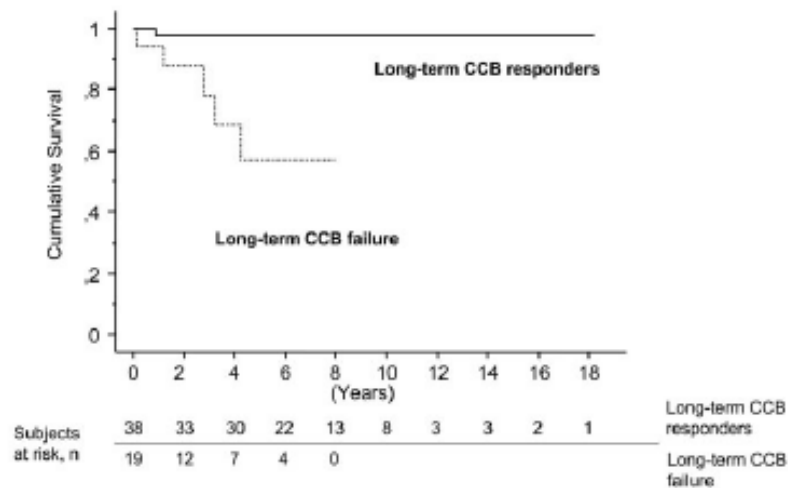
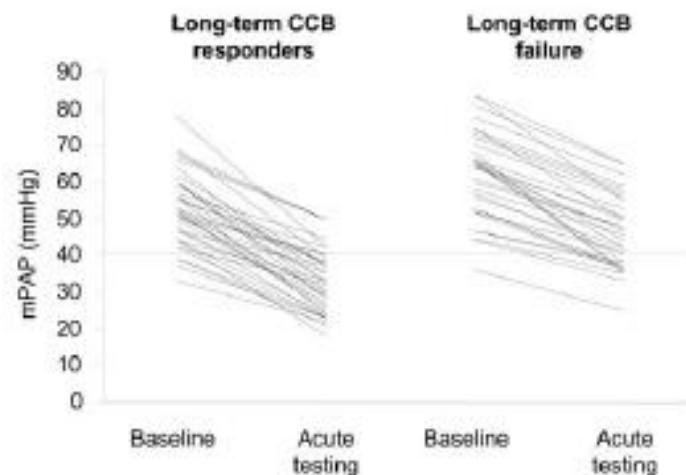
Vasorespondéři

- Tito nemocní mají potenciálně velmi dobrou prognózu.
 - Testovat IPAHA, HPAHA, APAHA s užíváním léků a toxinů
- Léčba spočívá ve vysoko dávkovaných kalciových blokátorech



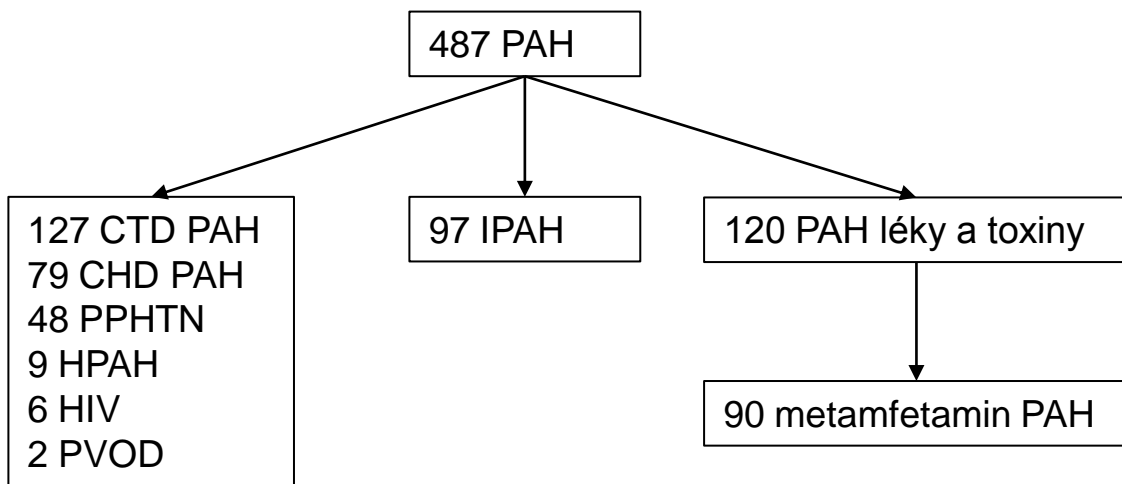
Dlouhodobá prognóza

- Pozitivní odpověď je definována jako snížení PAMP ≥ 10 mm Hg s dosažením absolutní hodnoty PAMP ≤ 40 mm Hg při zvýšeném či nezměněném minutovém výdeji



Léky a toxiny

- Methamfetamin



- Ø 60 měsíců užívání
- Denní abusus
- Převážný způsob užívání kouření



Léky a toxiny

- Dasatinib
 - Inhibitor tyrosin kinasy
 - Užívaný jako druhá linie léčby chronické myeloidní leukemie
 - Odhadovaná incidence PH 0,45% při vysoko dávkované léčbě



PAH klasifikace

Plicní arteriální hypertenze

1.1 Idiopatická PAH

1.2 Dědičná PAH

1.3 PAH indukovaná léky a toxiny

1.4 PAH asociovaná s:

1.4.1 onemocněním pojiva

1.4.2 HIV infekcí

1.4.3 Portální hypertenzí

1.4.4 vrozenými srdečními vadami

1.4.5 schistozomiázou

1' Plicní venookluzivní choroba

1'' Perzistentní PH novorozenců

Plicní arteriální hypertenze

1.1 Idiopatická PAH

1.2 PAH se zachovalou vasoreaktivitou

1.3 Dědičná PAH

1.4 PAH indukovaná léky a toxiny

1.5 PAH asociovaná s:

1.5.1 onemocněním pojiva

1.5.2 HIV infekcí

1.5.3 Portální hypertenzí

1.5.4 vrozenými srdečními vadami

1.5.5 schistozomiázou

1.6 Plicní venookluzivní choroba

1.7 Persistentní PH novorozenců



PAH klasifikace

Plicní arteriální hypertenze

1.1 Idiopatická PAH

1.2 Dědičná PAH

1.3 PAH indukovaná léky a toxiny

1.4 PAH asociovaná s:

1.4.1 onemocněním pojiva

1.4.2 HIV infekcí

1.4.3 Portální hypertenzí

1.4.4 vrozenými srdečními vadami

1.4.5 schistozomiázou

1´ Plicní venookluzivní choroba

1´´ Perzistentní PH novorozenců

Plicní arteriální hypertenze

1.1 Idiopatická PAH

1.2 PAH se zachovalou vasoreaktivitou

1.3 Dědičná PAH

1.4 PAH indukovaná léky a toxiny

1.5 PAH asociovaná s:

1.5.1 onemocněním pojiva

1.5.2 HIV infekcí

1.5.3 Portální hypertenzí

1.5.4 vrozenými srdečními vadami

1.5.5 schistozomiázou

1.6 Plicní venookluzivní choroba

1.7 Persistentní PH novorozenců



1.4 PAH indukovaná léky a toxiny

potvrzené	potenciální
aminorex	kokain
fenfluramin	amfetamin
dexfenfluramin	fenylpropanolamin
benfluorex	L-tryptofan
methamfetamin	interferon α a β
dasatinib	třezalka
	leflunomid
Inhibitory vychytávání serotoninu	bosutinib
(pouze u perzistující PH u novorozenců)	



Plicní venookluzivní choroba

- Postižení nejen tepenného, ale i žilního systému plicního řečiště.
- Výrazně horší prognóza.
- Složitá diagnostika
 - Kombinace klinického obrazu, obrazu na HRCT, bronchoskopie a histologie



Zjednodušená kritéria pro PVOD

- Progredují obtíže
- Těžká porucha DLCO s výraznou hypoxemií
- Změny na HRCT plic
 - zesílení interlobulárních sept
 - centrilobulární ground glass
 - zvětšená mediastinální uzliny



Závěr

- Je navržena změna v hemodynamické klasifikaci s cílem umožnit časnější detekci choroby a umožnit tak dřívější léčbu.
- Identifikovány nové látky s prokázanou kauzalitou k rozvoji PAH (dasatinib, methafetamin).
- Zjednodušena diagnostická kritéria pro PVOD.

