

Plicní hypertenze II. a III. Skupiny

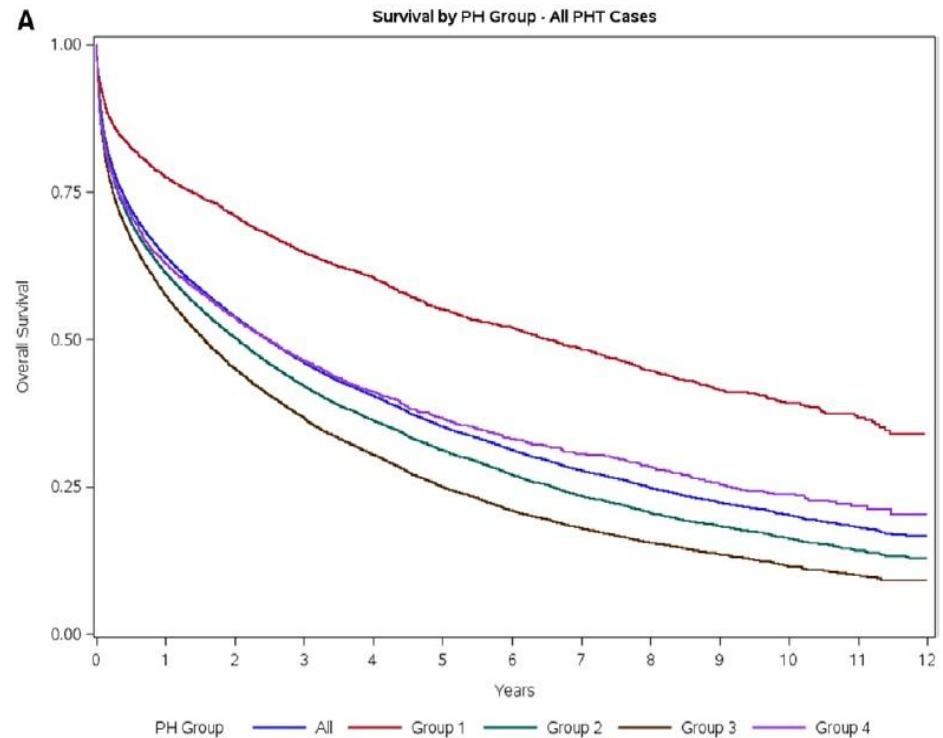
12.10.2018

MUDr. Adrian Reichenbach

Prognoza přežití dle skupiny PH

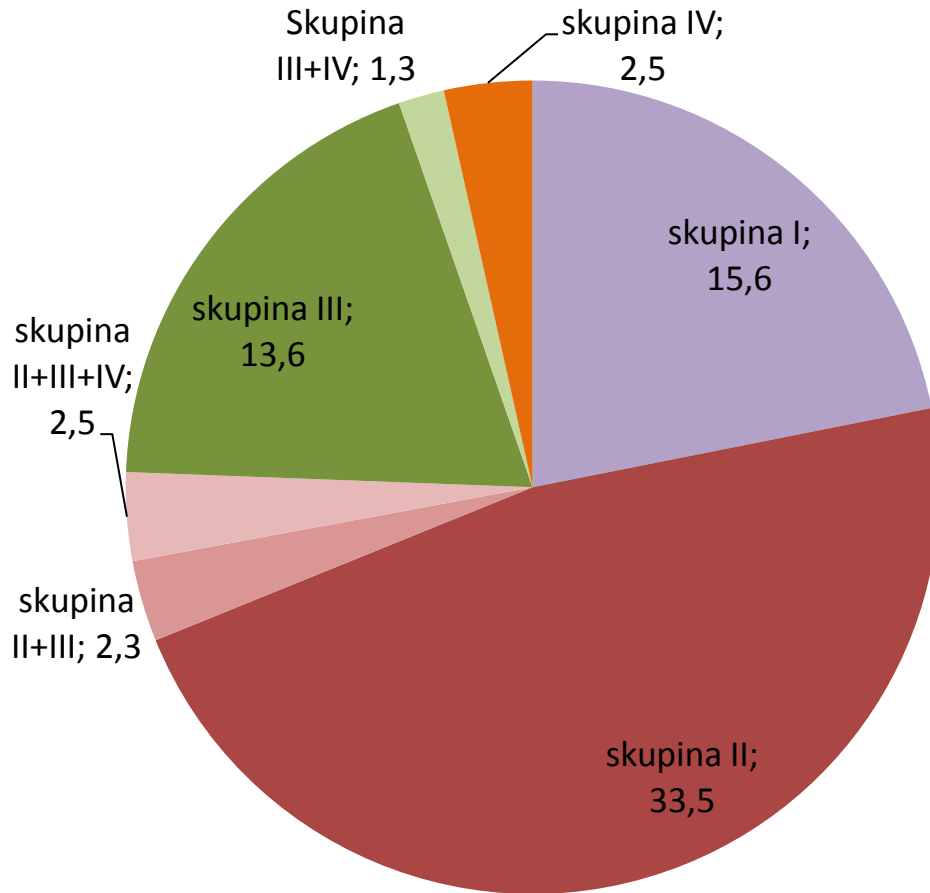
Populační studie (1/1993-2/2012)

- 50529 nemocných s PH
- Věk 65.8 +18.5, ženy 54.5%
- Dle kodů Dg. PH a komorbidit
- 40.9% mělo RHC



D. Thiwanka Wijeratne, Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2018

Prevalence PH



- PH II. Skupina 68.5%
- PH III. Skupina 47%
- Častý overlap

CAVE:

- PH jen u 3.6% všech CHSS
- PH jen u 0.7% všech COPD/ILD

D. Thiwanka Wijeratne, Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2018

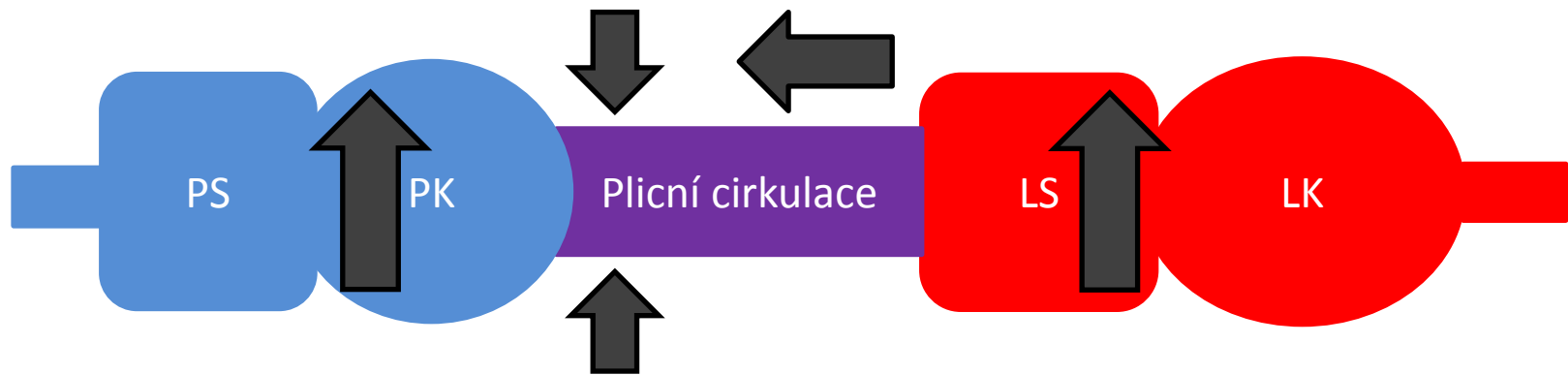
Plicní hypertenze u srdečního selhání

Nejpočetnější skupina PH

WHO Klasifikace plicní hypertenze - Nice 2013	
Skupina 1	Plicní arteriální hypertenze
Skupina 1'	Plicní venookluzivní nemoc, plicní kapilární hemangiomatoza
Skupina 1''	Perzistentní plicní hypertenze u novorozenců
Skupina 2	Plicní hypertenze při onemocnění levého srdce
	2.1 Systolická dysfunkce mPAP ≥ 25mmHg
	2.2 Diastolická dysfunkce PCWP > 15mHg
	2.3 Postižení chlopní DPG ≥ 7mmHg
	2.4 Vrozená/získaná obstrukce vtokového/výtokového traktu a vrozené kardiomyopatie
Skupina 3	Plicní hypertenze při onemocnění plic a/nebo hypoxemii
Skupina 4	Chronická trombembolická plicní hypertenze
Skupina 5	PH s nejasným nebo multifaktoriálním mechanismem vzniku

Plicní hypertenze u srdečního selhání

Patogeneze

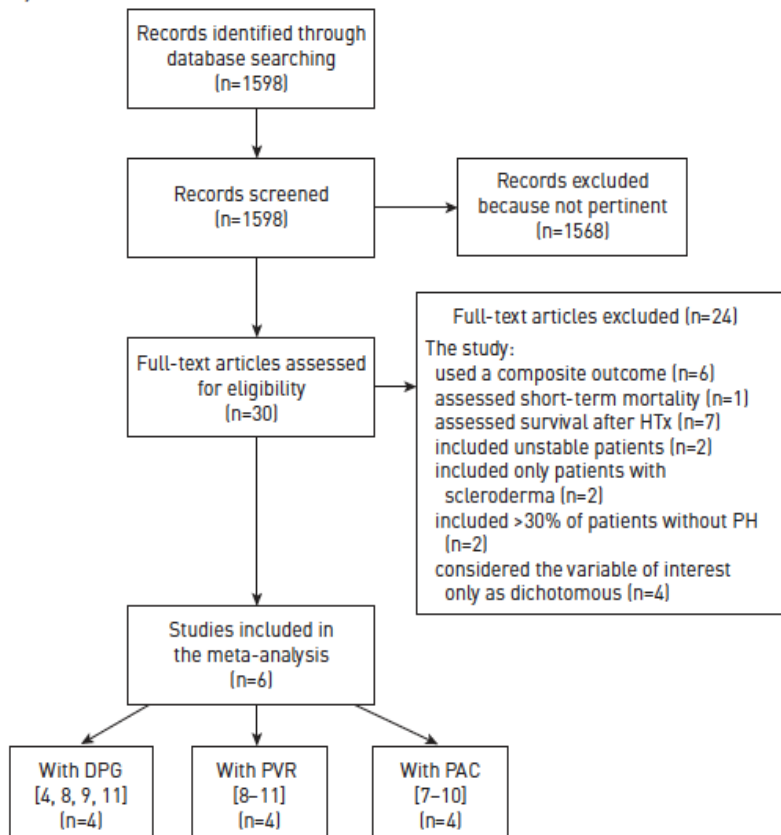


- 1) Zvýšení tlaku v levé síni
- 2) Pasivní přenos tlaku na plicní řečiště
 - Izolovaná postkapilární PH – $DPG < 7$ mmHg a/nebo $PVR \leq 3$ Wu
- 3) Reakce plicního řečiště – vazokonstrikce a remodelace
 - Kombinovaná pre- a postkapilární PH – $DPG \geq 7$ mmHg a/nebo $PVR > 3$ Wu
- 4) Vzestup afteloadu pravé komory

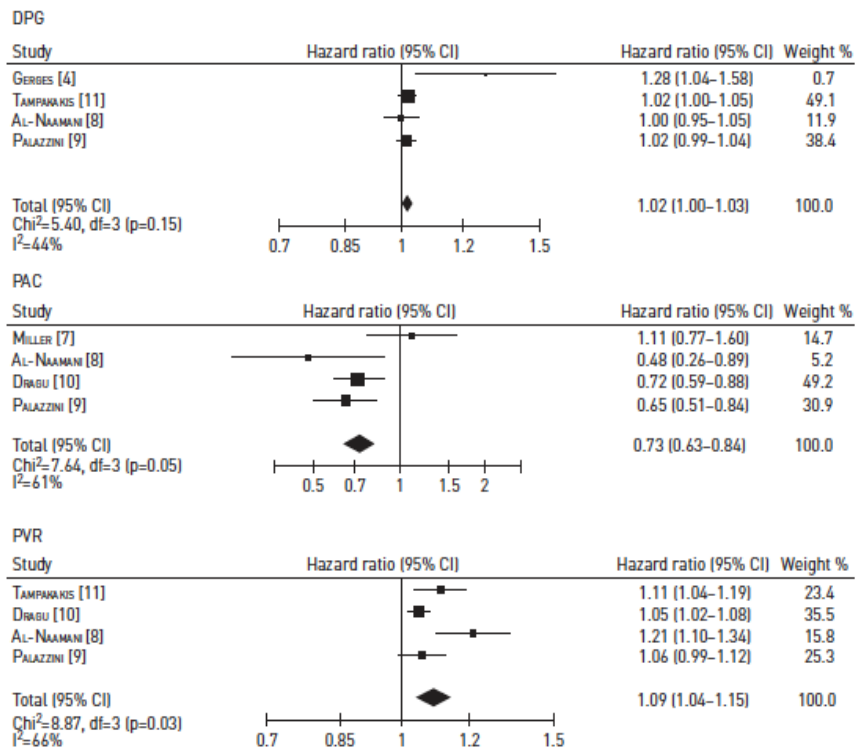
Postkapilární PH

DPG vs. PVR

a)



b)



Caravita S, Eur Respir J 2018

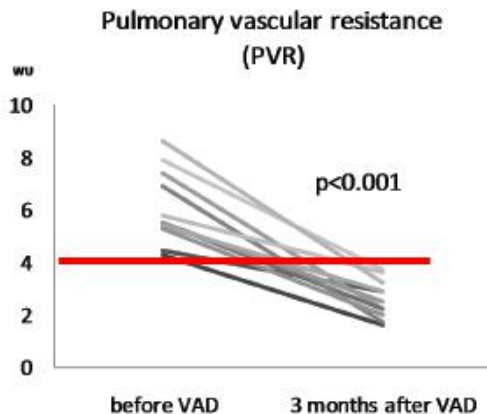
PVR a PAC predikujú mortalitu narozdíl od DPG

Terapie plicní hypertenze II. skupiny



Snížení tlaku v levé síni

- Tx srdce, mechanická srdeční podpora
- Korekce chlopenní vady, revaskularizace
- Farmakoterapie srdečního selhání
 - diuretika, optimalizace TF a TK
- Resynchronizační terapie
- ???



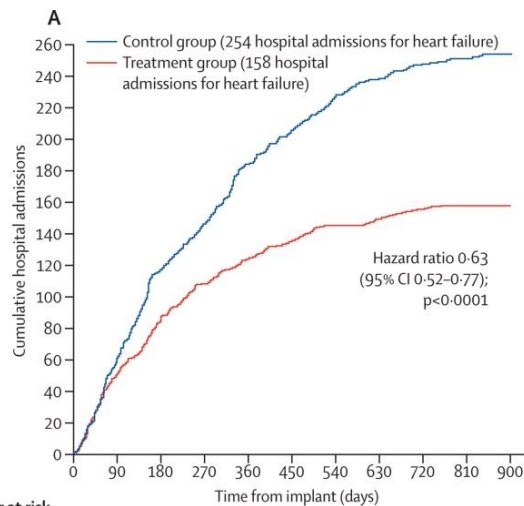
Kettner J, Phys Res. 2011



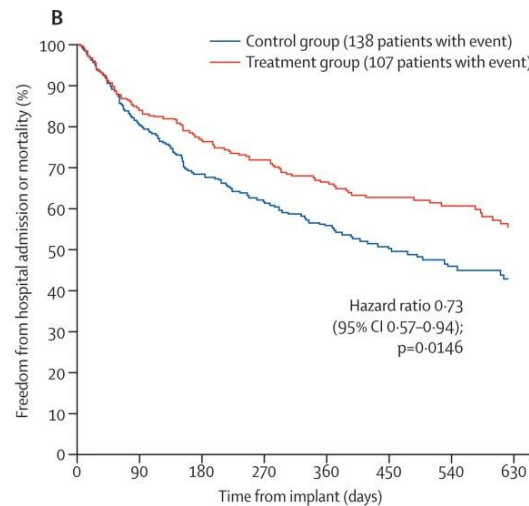
Akutní dekompenzace prevence?

CardioMEMS (CHAMPIONS trial)

- Plnicí tlaky jsou zvýšeny dny až týdny před dekompenzací
- Možnost odvrátit úpravou medikace
- U HFrEF i HFpEF monitorace TK v plicnici snižuje počet hospitalizací (HF)



Number at risk	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810	900
Control group	280	267	252	215	179	137	105	67	25	10	0
Treatment group	270	262	244	210	169	131	108	82	29	5	1



Number at risk	0	90	180	270	360	450	540	630
Control group	280	223	186	146	113	80	57	39
Treatment group	270	226	202	169	130	104	84	62



Abraham WT, 2011, The Lancet

Terapie plicní hypertenze II. Skupiny

Izolovaná postkapilární PH

- Bez efektu specifické terapie

Kombinovaná pre- a postkapilární PH

- Problematika OTS a vlivu PVR na prognózu a transplantabilitu



- Malé studie, selektování nemocní poukazují na příznivý účinek



- Off label terapie u kandidátů OTS

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Optimization of the treatment of the underlying condition is recommended before considering assessment of PH-LHD (i.e. treating structural heart disease)	I	B	396
It is recommended to identify other causes of PH (i.e. COPD, sleep apnoea syndrome, PE, CTEPH) and to treat them when appropriate before considering assessment of PH-LHD	I	C	396
It is recommended to perform invasive assessment of PH in patients on optimized volume status	I	C	
Patients with PH-LHD and a severe pre-capillary component as indicated by a high DPG and/or high PVR should be referred to an expert PH centre for a complete diagnostic workup and an individual treatment decision	IIa	C	
The importance and role of vasoreactivity testing is not established in PH-LHD, except in patients who are candidates for heart transplantation and/or LV assist device implantation	III	C	396
The use of PAH-approved therapies is not recommended in PH-LHD	III	C	396

PH guidelines, ESC 2015

SIOVAC

the sildenafil for improving outcomes after valvular correction

200 nemocných po náhradě nebo opravě chlopně min. 1 rok před zařazením

1:1 Sildenafil 3x40mg vs. Placebo

follow-up 6 měsíců

mAP >30mmHg

PVR >3Wu 57%

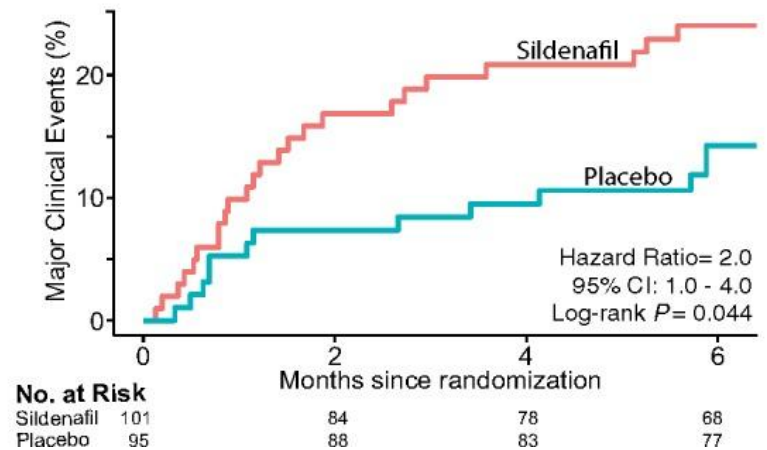
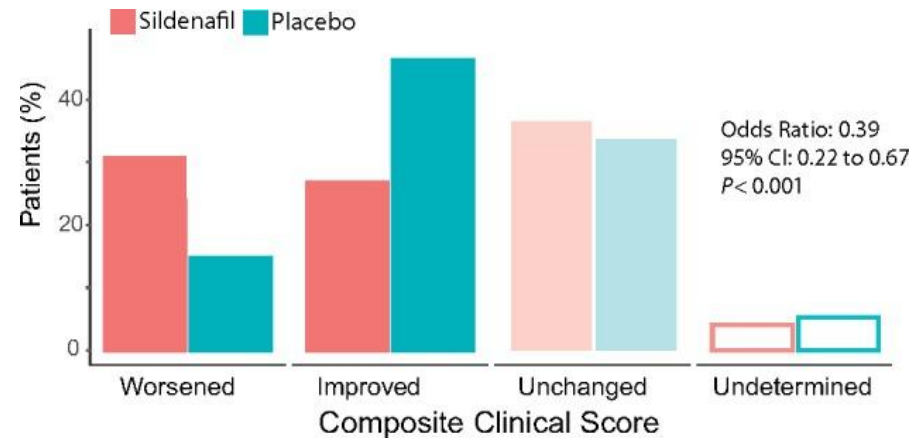
Charakteristika	Sildenafil (n = 104)	Placebo (n = 96)	P-value
Věk (r)	70	73	0.23
Ženy (%)	73%	81%	0.23
BMI (kg/m ²)	26.5	28.4	0.04
Hypertenze (%)	57%	72%	0.04
Diabetes mellitus (%)	30%	28%	0.91
Fibrilace síní (%)	78%	80%	0.39
WHO I	8%	8%	
WHO II	51%	46%	
WHO III	42%	45%	
Střední tk v plicnici (mmHg)	39	37	0.25
Střední tk v zaklínění (mmHg)	23	22	0.92
Srdeční index (L·s ⁻¹ ·m ⁻²)	2.8	2.8	0.8
Plicní vaskulární rezistence (Wu)	3.4	3.1	0.33
PVR > 3 WU (%)		57%	

SIOVAC

Primární endpoint - Kompozitní klinické skóre

- Úmrtí
- Hospitalizace pro SS
- Změna funkční třídy
- Změna hodnocení (self-assessment)

Komplikace	Sildenafil		Placebo		p-val
	no	%	no	%	
Hospitalizace pro SS	31	23 (22)	12	11 (11)	0.06
Zhoršení stavu	46	36 (35)	28	21 (22)	0.06
Srdeční selhání a dušnost	45	35 (34)	25	19 (20)	0.04
Gastrointestinální	17	14 (14)	6	5 (5)	0.06



Javier Bermejo, *European Heart Journal*, 2018

PADN-5

pulmonary artery denervation in CpcPH

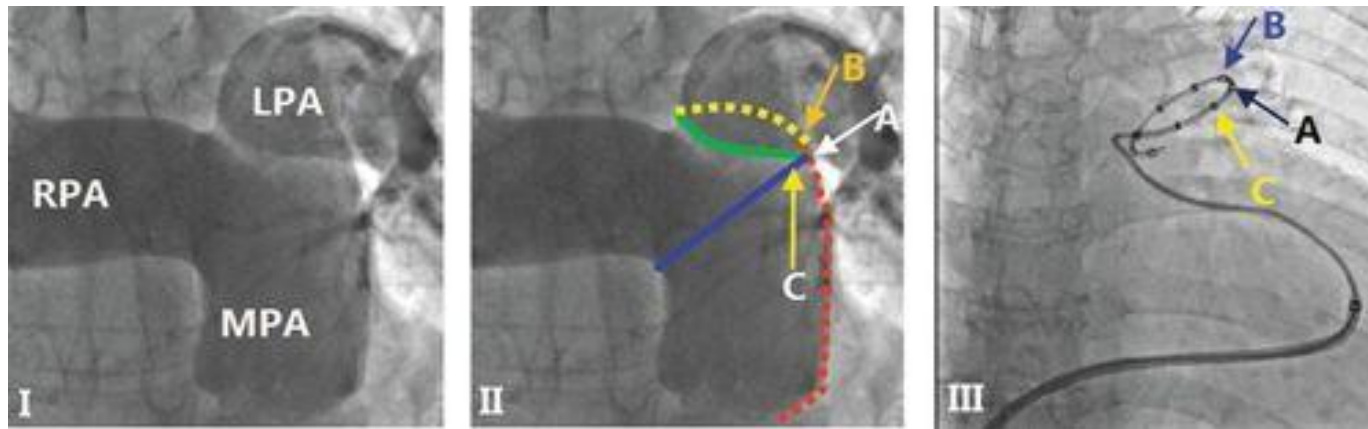
98 nemocných

mAP >25mmHg, PCWP >15mmHg, PWR > 3Wu

1:1 pulmonální denervace vs. Sildenafil

Follow-up - 6 měsíců

	SILD	PADN
Věk	63±12	63±12
Muž	60%	62.5%
BMI	25.3±4.6	24.4±4.4
HFrEF	38%	40%
HFpEF	62%	60%
NYHA II	4%	40%
NYHA III	76%	84%
NYHA IV	20%	12%



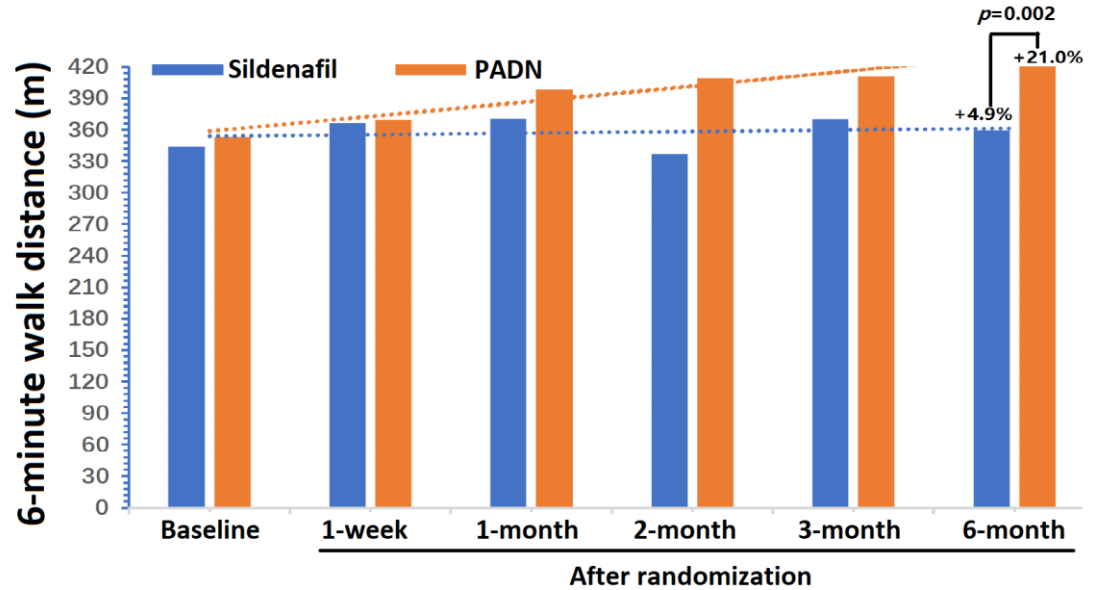
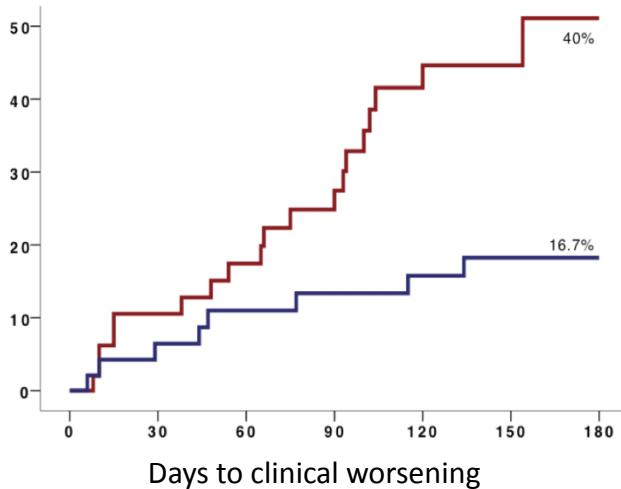
PADN-5

Primary endpoint

- 6MWD

Secondary endpoint

- PVR



	SILD	SILD+6M	p	PADN	PADN+6m	p
Mean PAP, mmHg	36.9±10	34.4±7	0.133	38.8±10	28.6±6.5	<0.001
Cardiac output, L/min	2.56±0.7	2.51±0.6	0.089	2.61±0.7	3.09±0.8	0.021
PCWP, mmHg	20.9±5.5	19.1±6.1	0.909	22.2±6.6	16.1±6.2	0.013
PVR, WU	6.25±3.2	6.09±2.9	0.59	6.38±3.19	4.18±1.5	<0.001

Hang Zhang, JACC: Cardiovascular Interventions, Sep 2018

SERENADE

macitentan u HFpEF s PH

300 nemocných s HFpEF a PH, WHO FC II a III

1:1 macitentan 10mg v.s. placebo

Dysfunkce PK nebo kombinovaná postkapilární PH

Elevace BNP

52 týdnů terapie

Primary outcome

- Změna NT-proBNP ve 24. týdnu

Secondary outcome

- Změna množství fyzické aktivity (akcelerometr)
- Změna v klinickém score (KCCQ)
- Zhoršení projevů srdečního selhání

Plicní hypertenze u onemocnění plic

2. nejčastější PH

WHO Klasifikace plicní hypertenze - Nice 2013	
Skupina 1	Plicní arteriální hypertenze
Skupina 1'	Plicní venookluzivní nemoc, plicní kapilární hemangiomatoza
Skupina 1''	Perzistentní plicní hypertenze u novorozenců
Skupina 2	Plicní hypertenze při onemocnění levého srdce
Skupina 3	Plicní hypertenze při onemocnění plic a/nebo hypoxemii
Skupina 4	Chronická trombembolická plicní hypertenze
Skupina 5	PH s nejasným nebo multifaktoriálním mechanismem vzniku

Plicní hypertenze 3. skupiny

- mPAP > 25mmHg, PCWP – normální
- Chronická hypoxemie (event. onemocnění plic)

ESC – Doporučení k terapii PH stránka 106-107/113

Terapie PH 3. skupiny

ESC 2015

Terapie plicního onemocnění

Úprava hypoxemie

- Oxygenoterapie
- Terapie spánkové apnoe

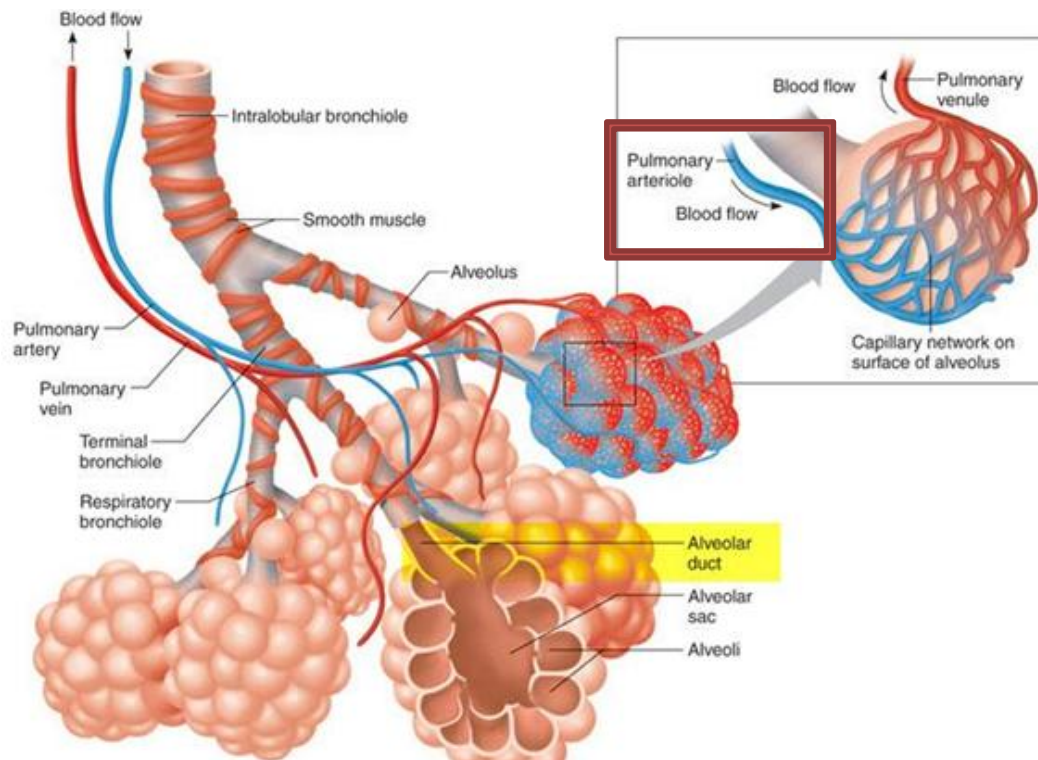
Specifická terapie u PH III skupiny není indikována

- Nález ze studií bez známek zlepšení symptomů event. nálezů
- Prohloubení hypoxemie

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Echocardiography is recommended for the non-invasive diagnostic assessment of suspected PH in patients with lung disease	I	C	403, 405
Referral to an expert centre is recommended ^d in patients with echocardiographic signs of severe PH and/or severe right ventricular dysfunction	I	C	
The optimal treatment of the underlying lung disease, including long-term O ₂ therapy in patients with chronic hypoxaemia, is recommended in patients with PH due to lung diseases	I	C	169
Referral to PH expert center should be considered for patients with signs of severe PH/severe RV failure for individual-based treatment	IIa	C	
RHC is not recommended for suspected PH in patients with lung disease, unless therapeutic consequences are to be expected (e.g. lung transplantation, alternative diagnoses such as PAH or CTEPH, potential enrolment in a clinical trial)	III	C	169
The use of drugs approved for PAH is not recommended in patients with PH due to lung diseases	III	C	411–416

Plicní cirkulace

Hypoxická vasokonstrikce a remodelace



Hypoxická vasokonstrikce

Breath-to-breath regulation

- Redistribuce perfuze dle O₂

Akutní

L-tyt Ca kanál, NSCC kanál

Reverzibilní vasokonstrikce

Chronická

NOX↓, ROX↑, ET-1↑, K⁺ kanály a změny depolarizace, cPLA2 (eikosanoidy)

Částečně reverzibilní změny

Vaskulární remodelace

Oxygenoterapie

Indikace

1. $pO_2 \leq 55$ mmHg (7.3 kPa)
2. $pO_2 \leq 59$ mmHg (8 kPa)
 - Cor pulmonale, prekapilární plicní hypertenze
 - Hematokrit > 55%
 - $SpO_2 < 90\%$ ve spánku déle než 30% spánku
 - Zátěžová desaturace při spiroergometrii

Min. 16h/denně
Jednotlivá pauza <2h

2016 – česká Pneumologická a ftizeologická společnost

Cíl: PaO_2 7.98 - 8.65 kPa nebo SpO_2 90% - 92%

Oxygenoterapie

Efekt na PH

Snížení mortality u CHOPN

Snížení PVR u CHOPN

- Platí pouze v případě hypoxemie
- Snížení PVR pouze nízké

Parametr	Vstupně	Po 6 měsících
PVR (dyne*s*cm ⁻⁵)	322	281

Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group, Annals of Int. Medicine 1980

Signifikantní zlepšení
56 % t > 19h denně

Parametr	Vstupně	Po 2 letech
mPAP	25 ± 8	23 ± 6
PVR (dyne*s*cm ⁻⁵)	313 ± 144	311 ± 134

Zelinsky J., CHEST 1998

Nesignifikantní
stř. t ≈ 14h denně

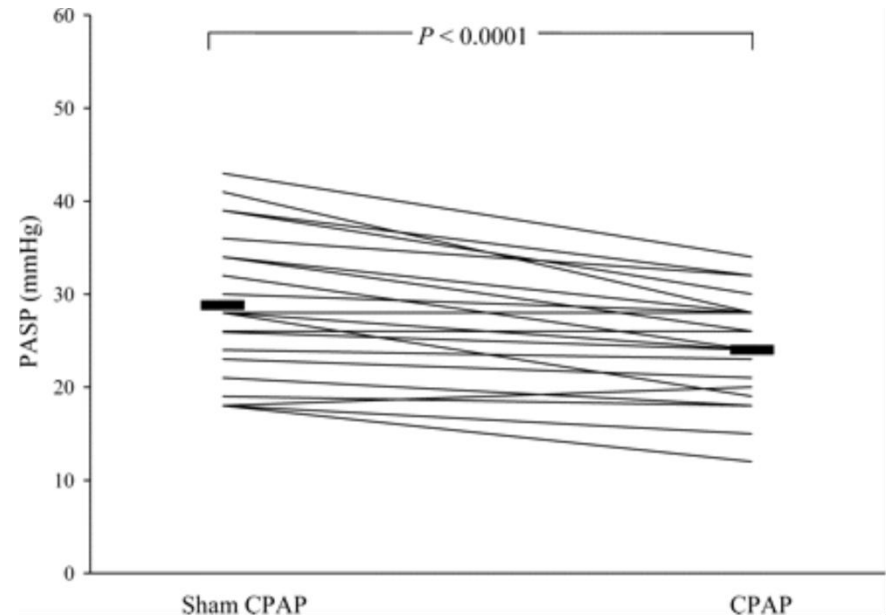
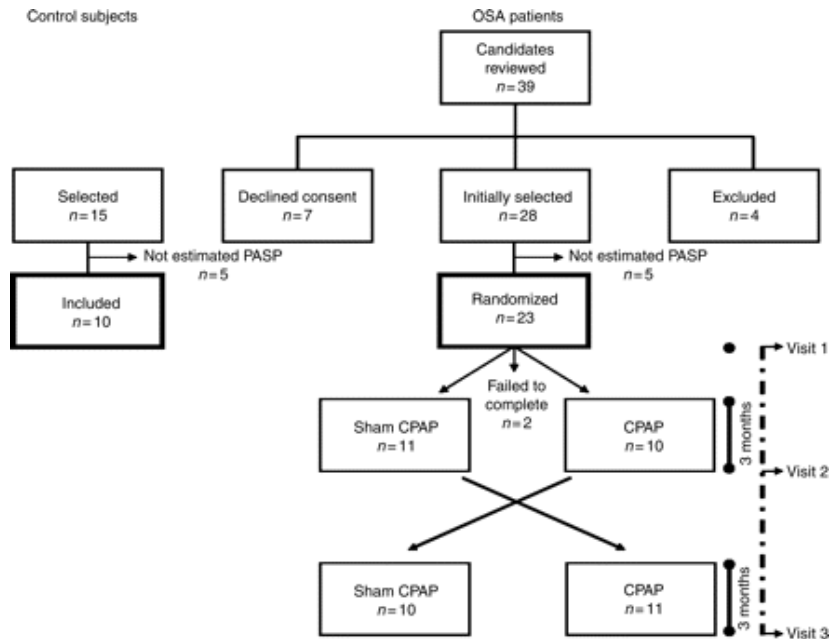
Léčba pozitivním přetlakem

Vliv na plicní hypertenzi

Efekt terapie pozitivním přetlakem

- ↓ počet epizody desaturací v noci
- ↓ počet usínání během dne
- lepší korekce TK
- ↑ kvalita života
- ↓ mortalita (observační data)

PASP bez CPAP	PASP s CPAP	p
28.8±7.9mmHg	24.0±5.8mmHg	<0.0001



Cologne consensus conference 2018

Underlying lung disease	mPAP < 25 mmHg	mPAP ≥ 25 and < 35 mmHg and CI ≥ 2.0 L/min/m ²	mPAP ≥ 35 mmHg or mPAP ≥ 25 mmHg and CI < 2.0 L/min/m ²
<ul style="list-style-type: none"> • COPD with FEV₁ ≥ 60% pred • IPF with FVC ≥ 70% pred • No or only few bronchial or parenchymal changes on CT 	<ul style="list-style-type: none"> • No PH • PAH drugs not recommended 	<ul style="list-style-type: none"> • PH classification unclear • Currently no data to support treatment with PAH drugs 	<ul style="list-style-type: none"> • PH classification unclear: differentiate between PAH (Group 1) with concomitant lung disease or PH due to lung disease (Group 3)
<ul style="list-style-type: none"> • COPD with FEV₁ <60% pred • IPF with FVC <70% pred • On CT combined fibrosis and emphysema 	<ul style="list-style-type: none"> • No PH • PAH drugs not recommended 	<ul style="list-style-type: none"> • PH-COPD, PH-IPF, PH-CPFE • Currently no data to support treatment with PAH drugs 	<ul style="list-style-type: none"> • Severe PH-COPD, severe PH-IPF, severe PH-CPFE: Transfer to a centre with expertise in PH and lung disease for individualised decisions due to poor prognosis; randomised controlled studies are needed

INSTAGE

Nintedanib + sildenafil u nemocných s IPF

274 nemocných s idiopatickou plicní fibrozou

1:1 nintedanib + sildenafil vs nintedanib + placebo, 24 týdnů

>40let, diagnóza v posledních 6 letech

HRCT hrudníku v posledních 18m

biopsie s kompaktibilním nálezem

DLco < 35%

	sildenafil	placebo
No.	137	136
Věk	70.3±8.6	70.0±7.9
Muž	80.3%	77.9%
Doba od Dg. (roky)	2.2±1.9	2.1±1.8
Echo známky selhání pravé komory	44.5%	41.2%
FVC	67.9±19.3%	66.1±18.7%
FEV1:FVC	0.82±0.08	0.84±0.08
Dlco	25.8±6.8	25.6±7.0

Primary outcome

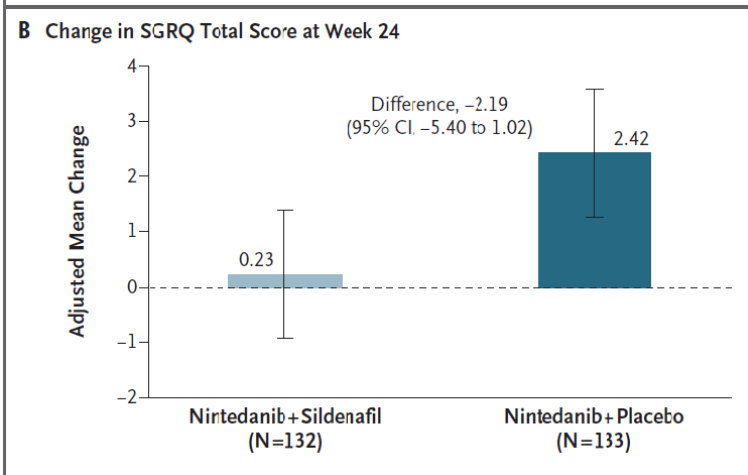
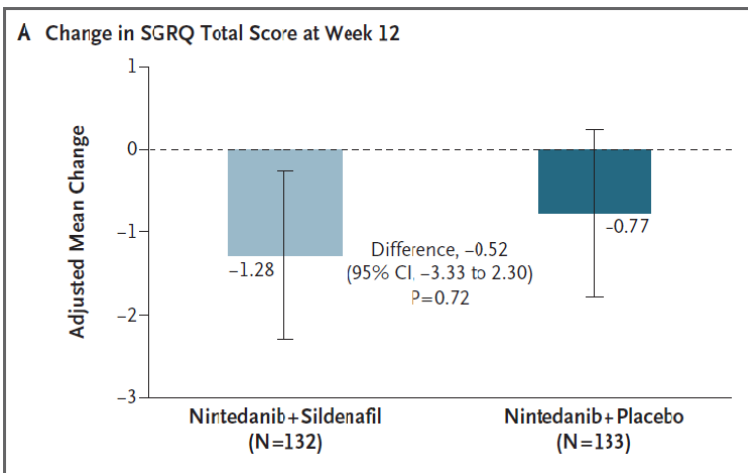
- St. George resp. questionnaire (SGRQ) ve 12t

Secondary outcome

- SGRQ ve 24t, UCSD SOBQ ve 12t a 24t, % nemocných se SAE

INSTAGE

Nintedanib + sildenafil u nemocných s IPF



	sildenafil	placebo
Δ FVC — ml		
12 týden	7.0±15.9	-25.5±15.7
24 týden	-20.8±19.7	-58.2±19.6
Δ O2 saturace - %		
12 týden	0.20±0.27	0.26±0.26
24 týden	0.03±0.32	-0.32±0.32
Δ DICO — %		
12 týden	1.3±0.7	-0.4±0.7
24 týden	-0.7±0.7	-1.6±0.7
Δ BNP ng/l - 24 týden	-11.6±12.1	39.7±12.0

„Kombinovaná terapie nintedanibem + sildenafilem nepřinesla žádné zlepšení oproti monoterapii nintedanibem.“

Kolb M., NEJM, 2018

INCREASE

Treprostiniil u nemocných s ILD nebo CPFE

Inhalační podání – zamezení perfuze špatně ventilovaných částí plic

- 314 nemocných, randomizace 1:1
- PVR > 3Wu, PCWP < 15mmHg, mPAP ≥ 25mmHg
- 16 týdnů terapie + open label extension
- až 12 vdechů 4x denně, UZ nebulizer, 6μg/vdech

Endpoint

- 1) 6MWD
- 2) BNP



Závěr

PH II. a III. jsou zdaleka nejpočetnější skupiny

Často polymorbidní nemocní a overlap etiologií

Špatná prognóza PH II. a III. skupiny

Maximalizace možností terapie základního onemocnění

Specifická terapie PAH nevede ke zlepšení

Stále hledáme nové možnosti terapie

