

Plicní hypertenze u pacientů před transplantací srdce

Vojtěch Melenovský
Praha



9.5.2017, sál Plzeň
15:15-15:35

Klasifikace PH a zařazení plicní hypertenze při onemocnění L srdce (Cpc PH)

Definition	Characteristics ^a	Clinical group(s) ^b
PH	PAPm \geq 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	DPG $<$ 7 mmHg and/or PVR \leq 3 WU ^c	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG \geq 7 mmHg and/or PVR $>$ 3 WU ^c	

aka: „out-of proportion“ PH
„reactive“ PH

PVR: plicní vaskulární rezistence = $PA_{\text{mean}} - PAWP_{\text{mean}} / CO$

DPG: diastolický plicní gradient = $PA_d - PAWP_{\text{mean}}$

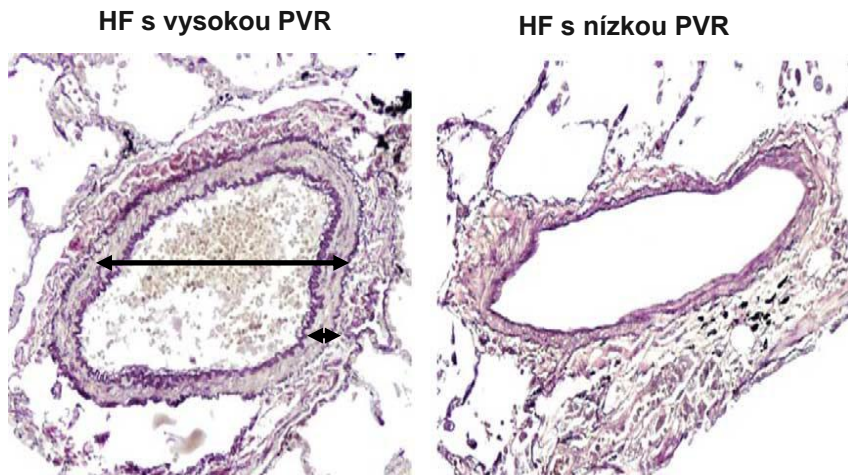
Mechanismus vzniku PH u pacientů se srdečním selháním

A) Pasivní přenos tlaku z levé síně (IpcPH)

B) = A) + „reaktivní vzestup PVR a transpulmonálního gradientu (CpcPH)

příčiny

Strukturální změny plicní cirkulace

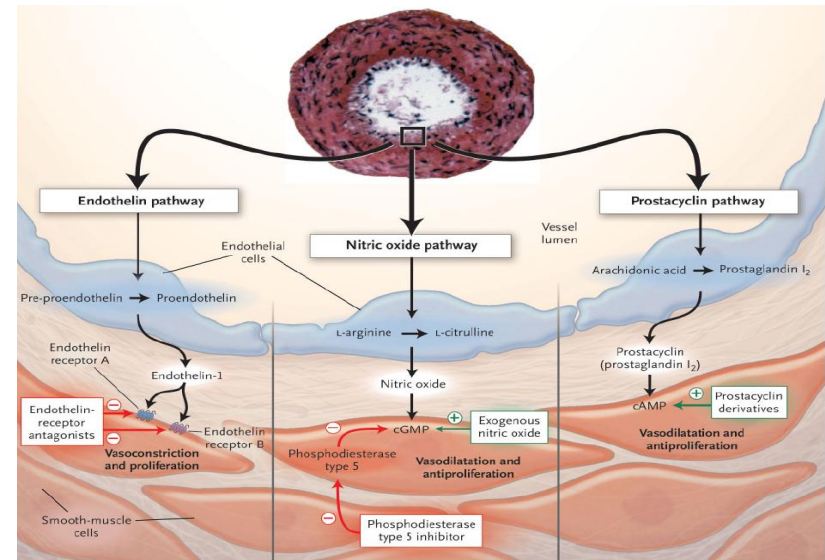


Delgado JF Eur J Heart Fail 2005 (7) 1011-16

zesílení média
proliferace hladkých svalových buněk
muskularizace periferních plicních arteriol

„fixní“ komponenta PVR

Plicní endoteliální dysfunkce

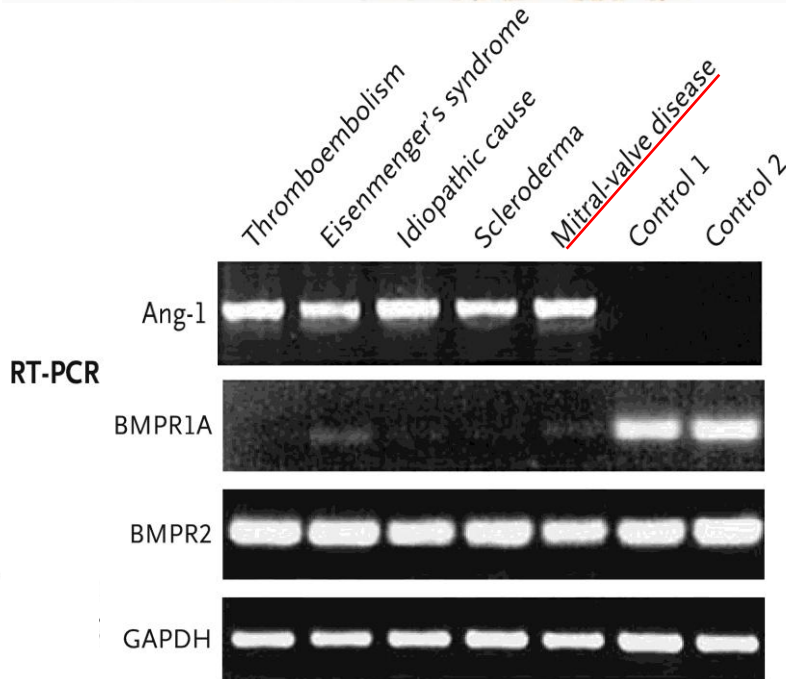
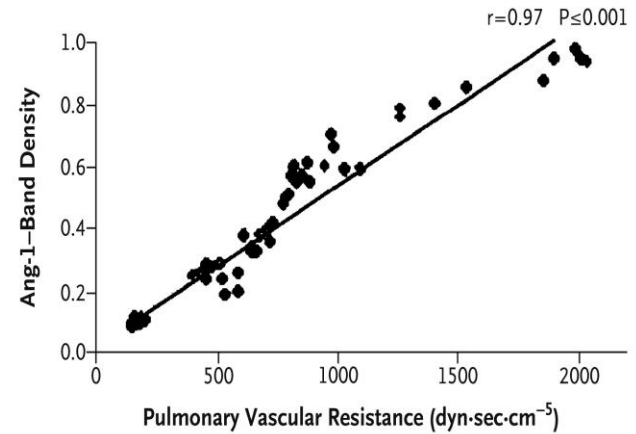


↑ endothelium-derived vasoconstrictors: ET-1
↓ endothelium-derived vasorelaxants: PGI₂, NO

reverzibilní komponenta PVR

Molekulární mechanismy arteriolární remodelace jsou sdílené mezi PH I a II typu (lccPH)

- ↑ **Angiopoetin-1**
- ↓ **Bone morphogenic protein (BMP) receptor-1**



Ang-1- recruitment of SMC into pulmonary arterioles

BMPR-1/BMPR-2 imbalance

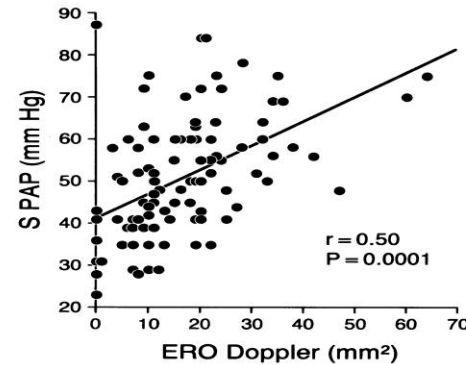
SMC proliferation, medial hypertrophy

Mutations in BMPR2 are responsible for familiar PAH

Klinické faktory spojené s vzestupem PVR u ChSS

zvýšený tlak v levé síni

významnost MiR, restriktivní plnění LK



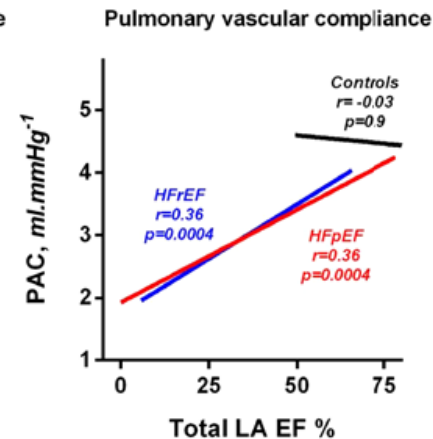
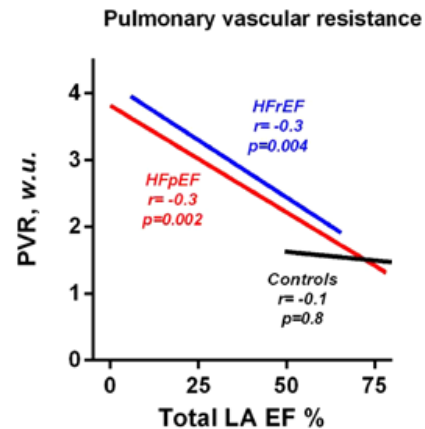
- subklinická plicní embolie (PVR > 5w.u.)

Enriques-Sarano M, JACC 1997;29:153-9

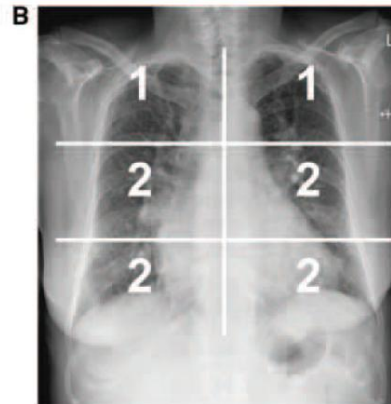
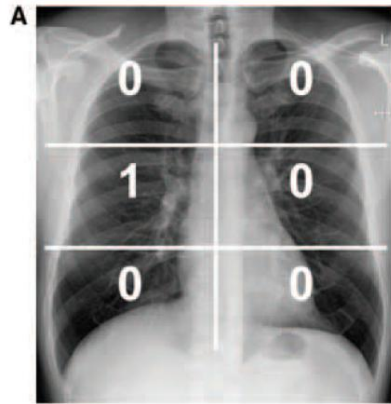
- ↑ tuhost plicního řečiště (atheroskleróza, ↑ věk, diabetes)

- vrozená dispozice

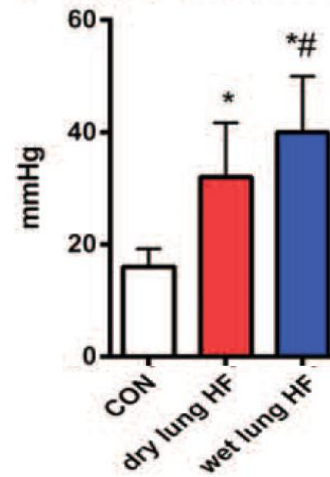
- funkce levé síně



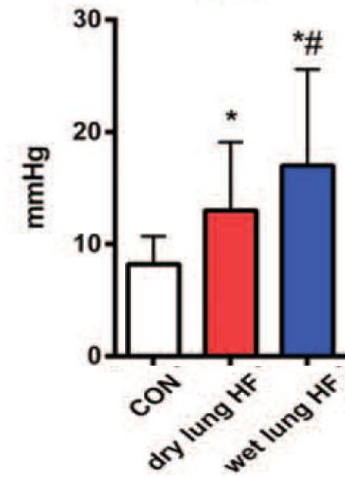
Kongesce v plicích zvyšuje plicní vaskulární rezistenci



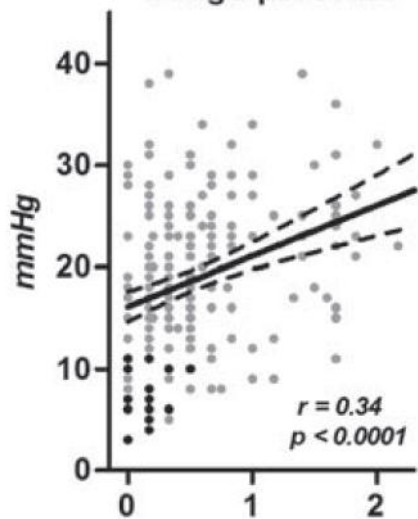
A Mean PA pressure



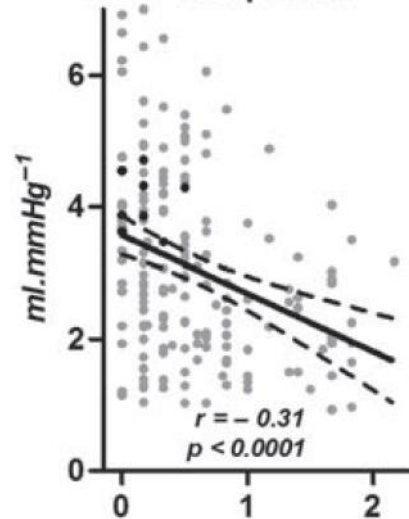
TPG



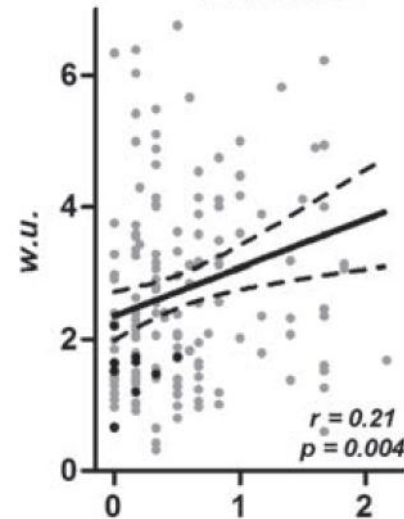
Pulmonary artery wedge pressure



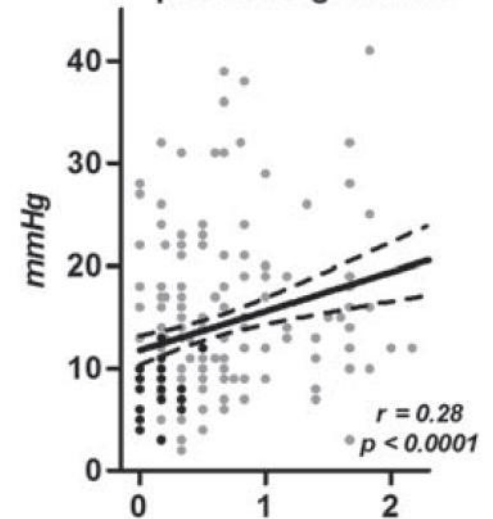
Pulmonary artery compliance



Pulmonary vascular resistance



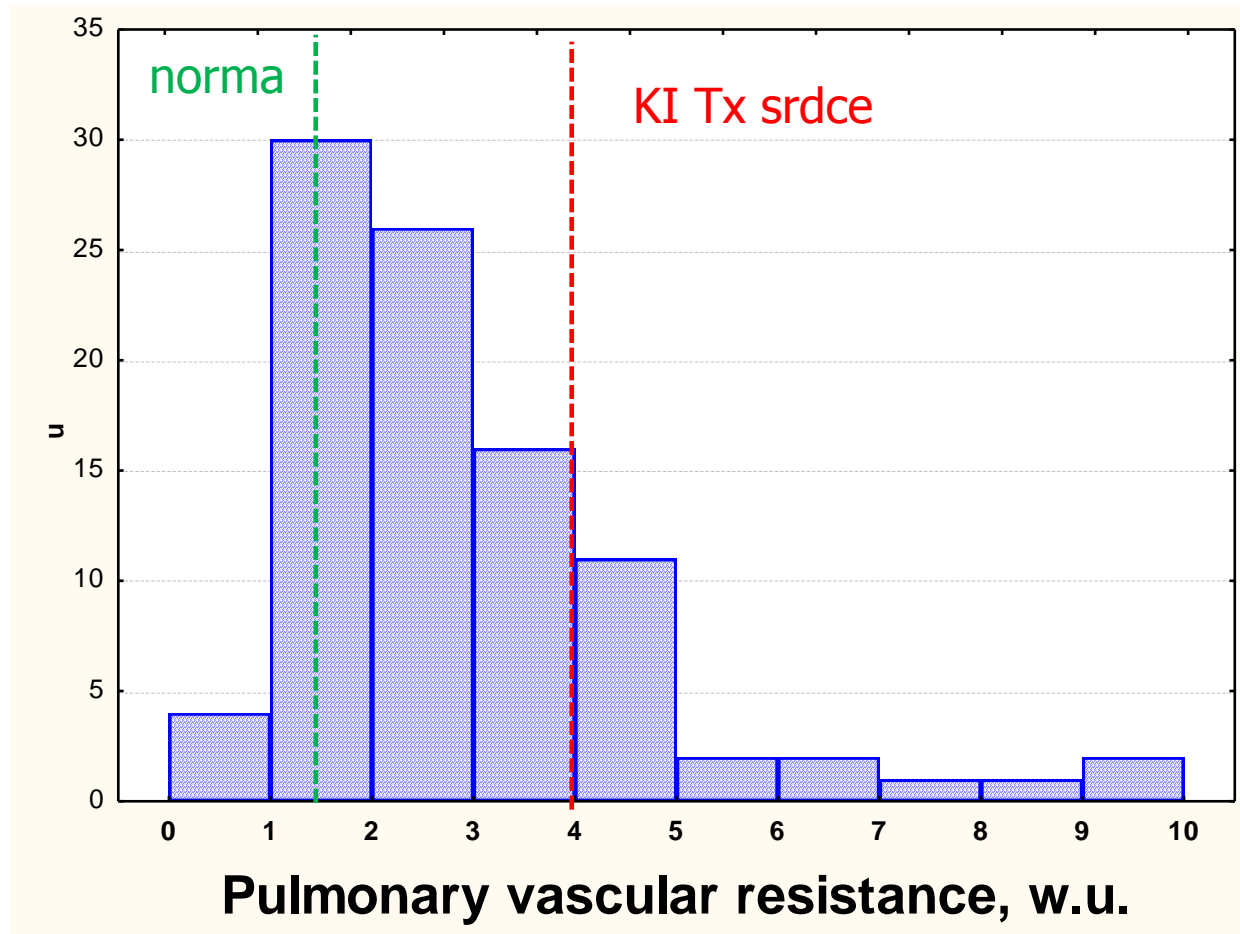
Transpulmonary pressure gradient



Congestion score index

Prekapilární plicní hypertenze u kandidátů Tx

Hodnoty plicní vaskulární rezistence u 98 konsekutivních pacientů odeslaných k posouzení transplantability do IKEM



hlavní faktor: remodelace a vazokonstrikce plicních cév v důsledku chronického zvýšení tlaku v levé síni

vysoký afterload pro neadaptovanou pravou komoru štěpu – riziko selhání štěpu

Symptomy a PVR u pacientů před Tx srdce

N = 320 pacientů s ChSS (Vanderbilt U.), RHC před indikací k Tx srdce

		28%	26%	17%	19%	
	Overall	PVR (WU) <1.5	PVR (WU) 1.5–2.49	PVR (WU) 2.5–3.49	PVR (WU)	p
Age (yr)	52 ± 10	49 ± 12	53 ± 09	52 ± 10	53 ± 11	NS
LVEF (%)	23 ± 9	24 ± 07	23 ± 08	24 ± 13	21 ± 7	NS
NYHA %						
2	34	36	31	33	35	} NS
3	44	45	41	44	43	
4	22	19	28	23	22	
IHD (%)	51	49	55	50	52	NS
DCM (%)	49	51	45	50	48	

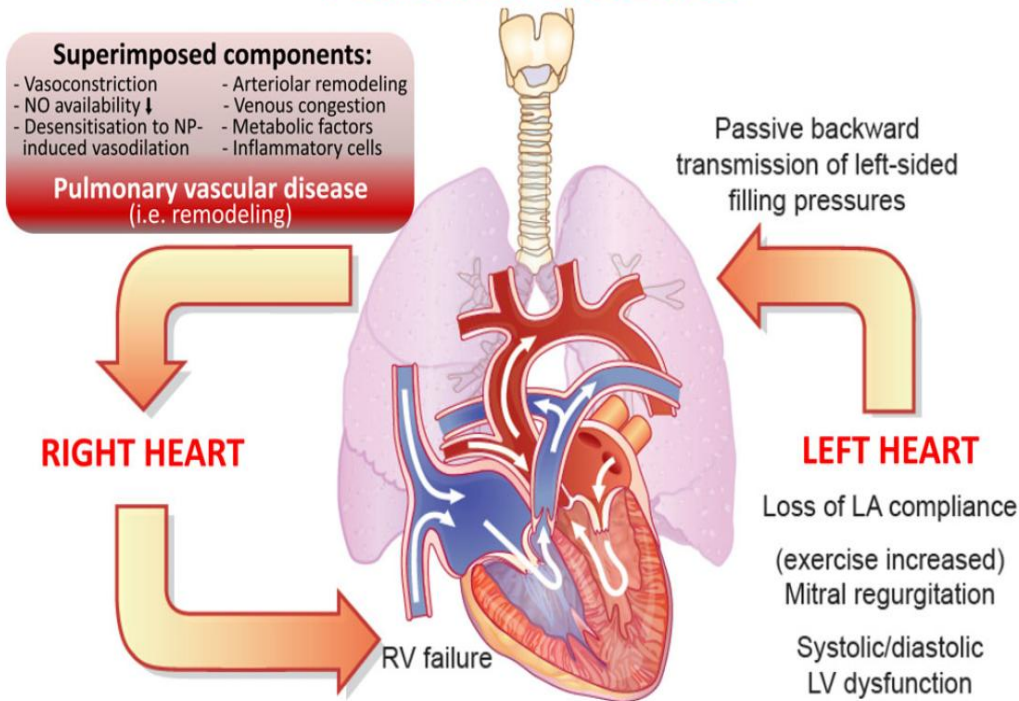
DCM = dilated cardiomyopathy; IHD = ischemic heart disease; LVEF = left ventricular ejection fraction; NS = nonsignificant; NYHA = New York Heart Association Classification; PVR = pulmonary vascular resistance; WU = Wood Units.

Butler J, JACC 1999; 34: 1802-6

- normální PVR (< 1.5 w.u.) u 28% pacientů
- vysoká PVR byla stejně často u pacientů s NYHA II tak i NYHA IV
- i málo symptomatictí pacienti mohou mít vysokou PVR ! (mladé ženy)

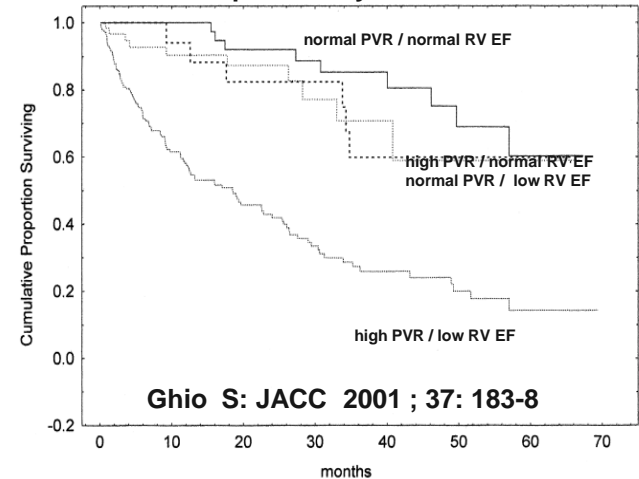
Konsekvence PH u ChSS: biventrikulární selhání

PULMONARY CIRCULATION

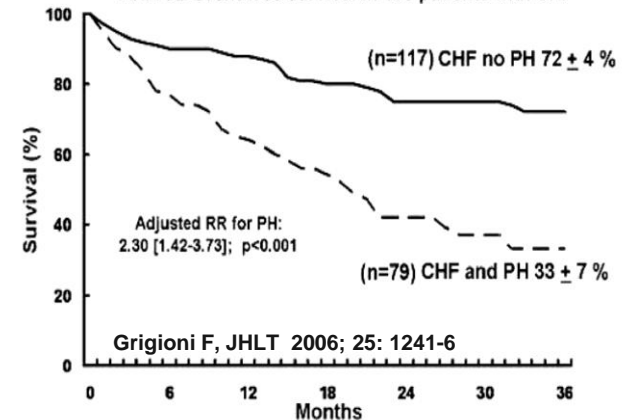


- pacienti s PH+HF mají 2-3x vyšší riziko úmrtí než ti bez PH
- rozvoj dysfunkce pravé komory a pravostranného selhání s be

377 pts with systolic HF

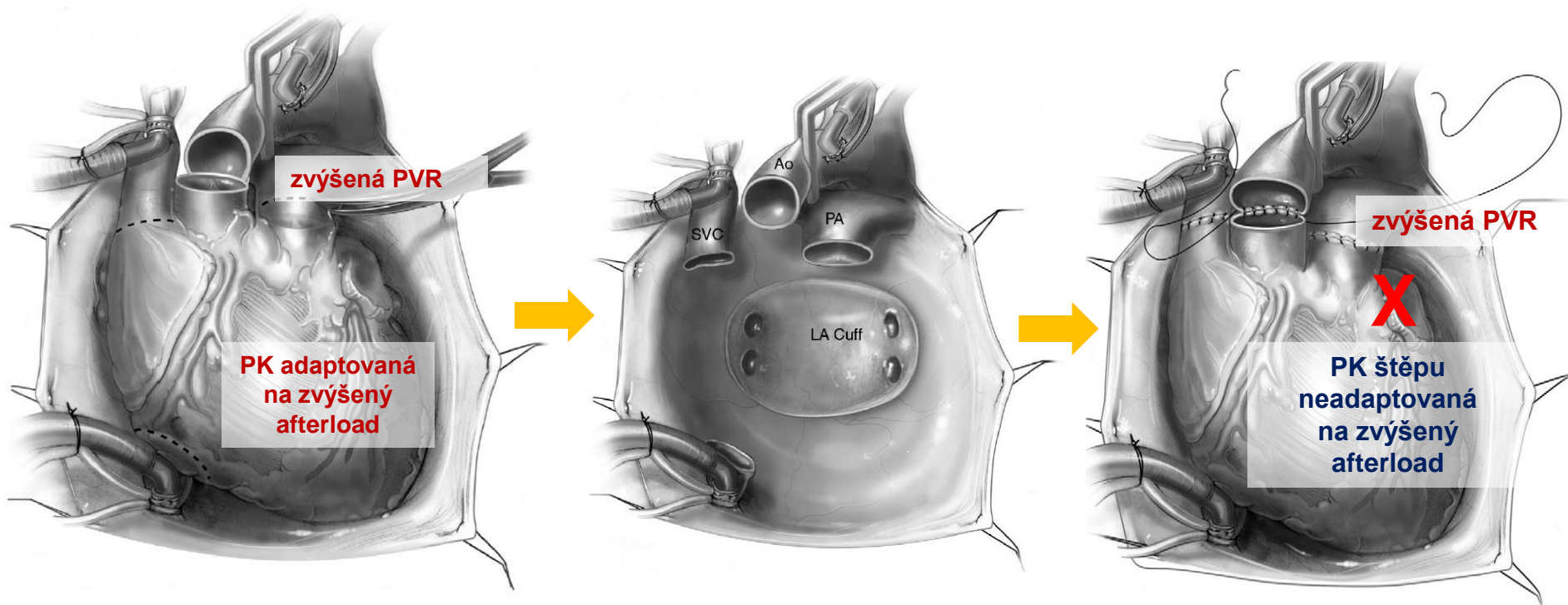


AHF/CD event-free survival in 196 patients with CHF



Konsekvence vysoké PVR během Tx srdce

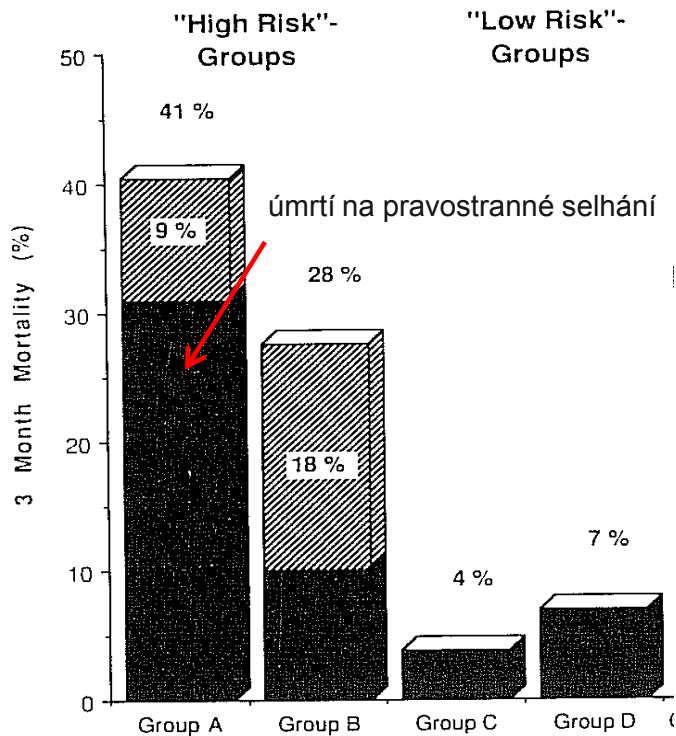
Pravá komora je velmi senzitivní na vyšší afterload



Pravá komora štěpu není schopna náhle pracovat proti vysoké PVR

Akutní selhání pravé komory dříve častou příčinou peritransplantační morbidity/mortality

Testování PVR a její reversibility před TX



A: ↑ PVR >2.5 w.u., irreverzibilní PH
(nitroprusside infusion)

B: ↑ PVR, reverzibilní, ale s hypotenzí
(SPB < 85 mmHg)

C: ↑ PVR, reverzibilní, bez hypotenze

D: nízká PVR

Costard-Jackle A, JACC 1992; 19: 48-54

Současný postup v IKEM

pravostranná katetrizace vždy při indikaci Tx, opakovat na WL alespoň 1x ročně
musí být euvoémie (CVP < 10 mmHg)

testování: alprostan (PGI₂) 5 min infuse 200-600 ng/kg/min nebo sildenafil 20 mg iv bolus

Tx není možná, je-li **PVR > 4 w.j. nebo TPG > 15 mmHg** (na konci testování)

Jak snížit PVR u pacientů s HF ?

Unloading levé síně

- i.v. diuretika, dekongesce
- léčba systémové hypertenze
- redukce MiR
 - vasodilatátory na funkční MiR
 - CRT
 - perkutánní MiR intervence (?)

Specifické plicní vasodilatátory

- iNO
- PG analoga (?)
- sGC aktivátory (?)
- PDE5A inhibitory

Efekt LA unloadingu na PVR

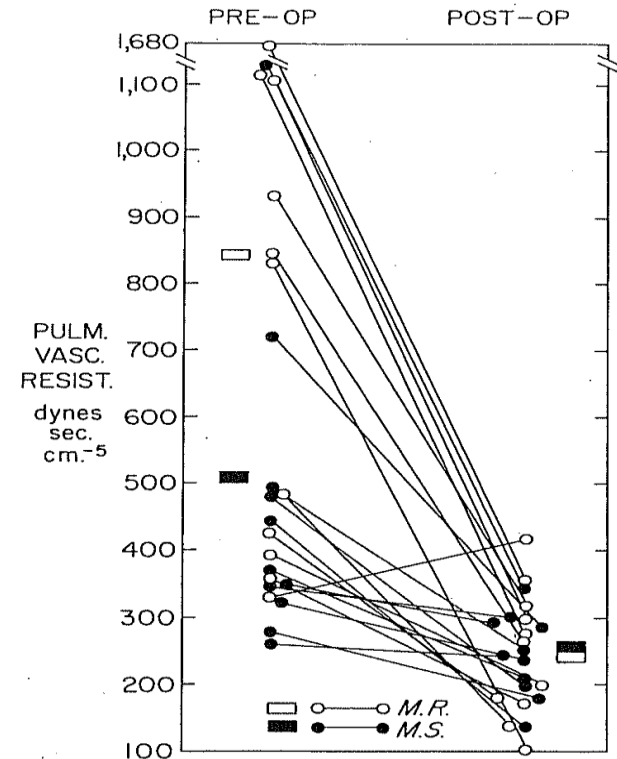
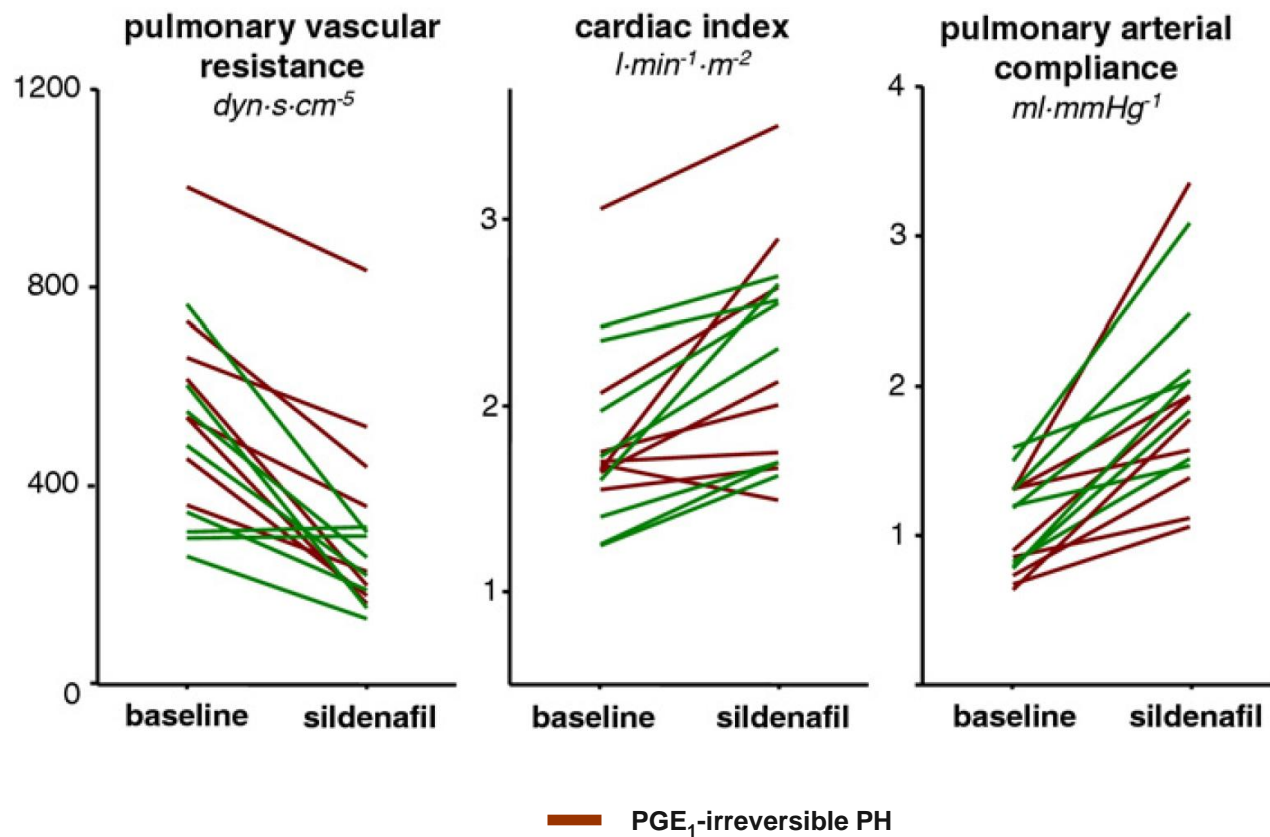


FIGURE 4. Comparison of Preoperative and Postoperative Values of Pulmonary Vascular Resistance (pulm. vasc. resist.).

Braunwald E, *Circ.* 1965;10: 509-14

Unloading levé síně pomocí LV assist devices (LVAD)

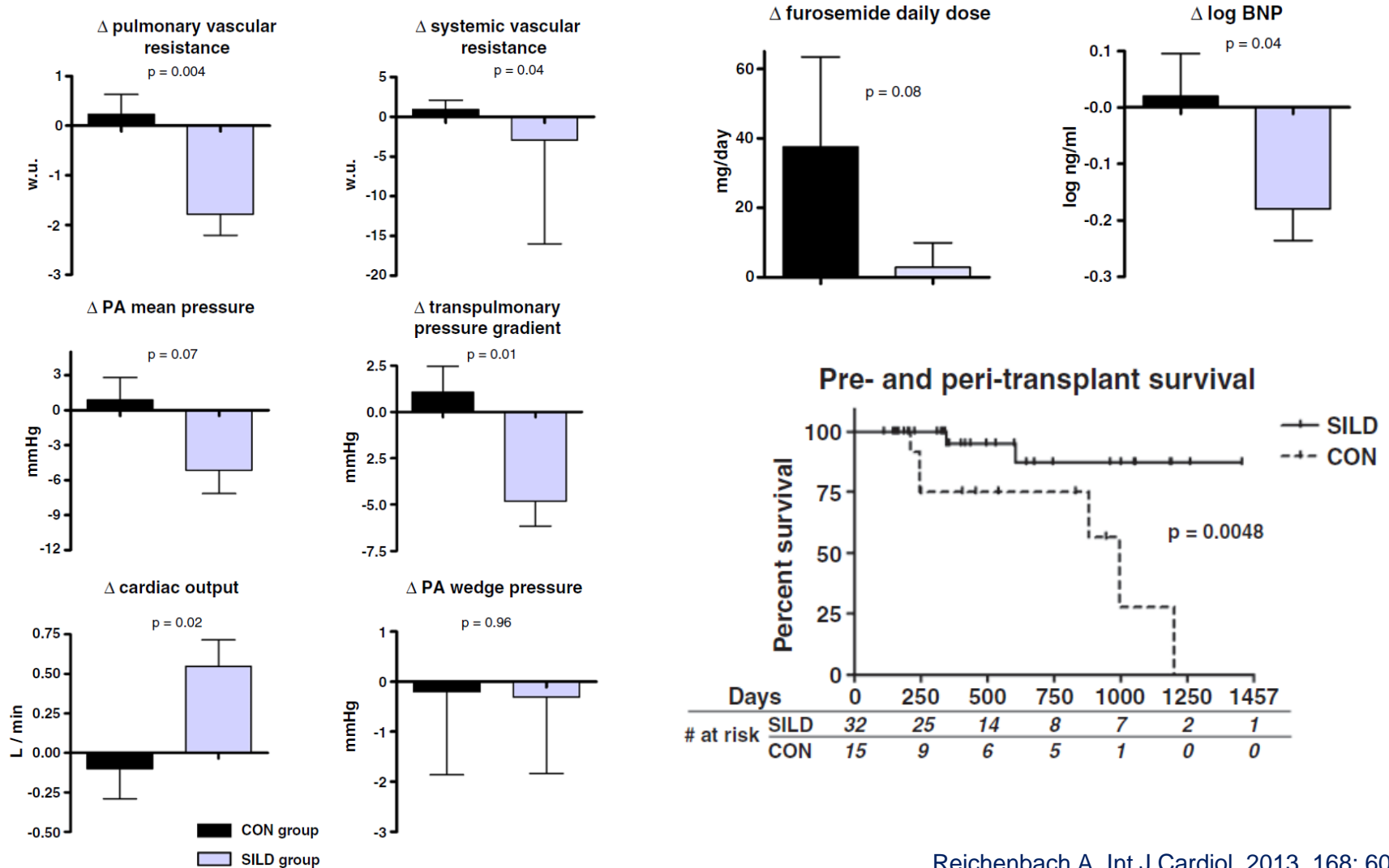
Akutní odpověď PVR na podání sildenafilu



sildenafil (40 mg p.o.) vedl k poklesu PVR i u pacientů bez PGE₁ reversibility

bez změny PAWP

Dlouhodobé podávání sildenafilu u HTx kandidátů s vysokou PVR

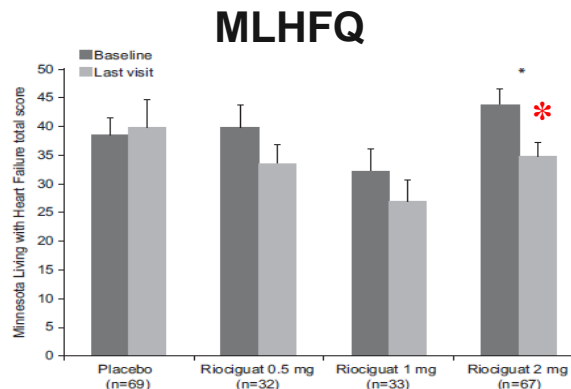
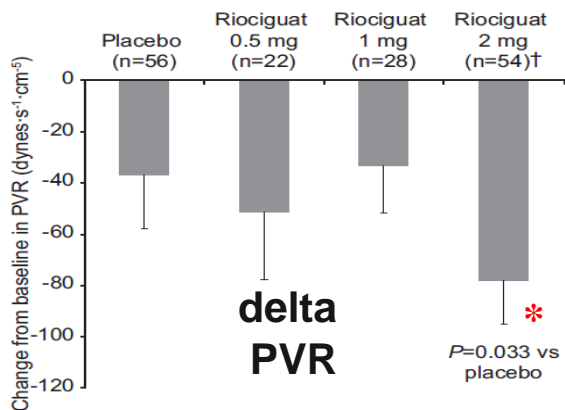
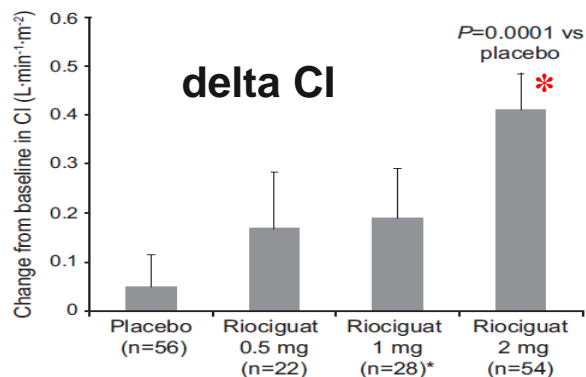
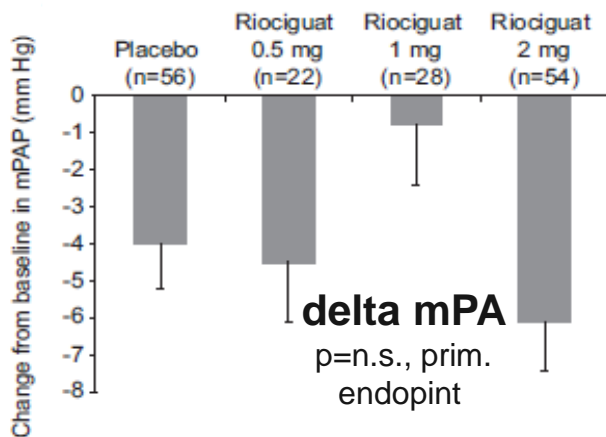


Reichenbach A, Int J Cardiol, 2013, 168: 60-65

Terapie sildenafilem snižuje nutnost implantace LVAD pro PH

Riociguat u HFrEF - PH: LEPTH trial

LEPTH Trial, n=201, HFrEF, LV EF < 40%, mPA > 25 mmHg
 placebo/riociguat 0.2,1,2 mg 3xd, 16 týdnů, pravostranná katetrizace



zvýšení srdečního výdeje, symptomů, významný pokles BNP, bez poklesu systémového tlaku

připravována studie u HFpEF pacientů s PH – **studie DYNAMIC** (endpoint: cardiac output).

Terapie vysoké PVR u ChSS pomocí LVAD

Zimfer D et al. (Vienna): 35 pacientů s end-stage HF and PVR > 3.5 w.u.,
Irreverzibilní několika vasodilatátory
Elektivní implantace LVAD (Novacor, Micromed-DeBakey, DuraHeart-Terumo)

TABLE 2. Data from right-sided heart catheterization

Variable	All patients	P value*	Continuous flow†	Pulsatile flow‡	P values§
n	35		27	8	
PVR					
Baseline	5.1 ± 2.6	—	5.3 ± 2.7	5.1 ± 3.5	.976
3-d FUP	2.9 ± 1.3	<.0001	2.7 ± 1.2	3.2 ± 1.3	.310
6-wk FUP	2.0 ± 0.8	<.0001	2.1 ± 0.8	1.9 ± 0.9	.905

> 50% redukce PVR během 6 týdnů

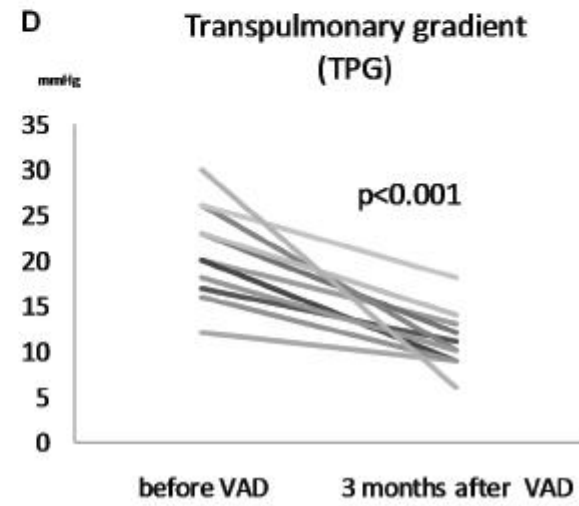
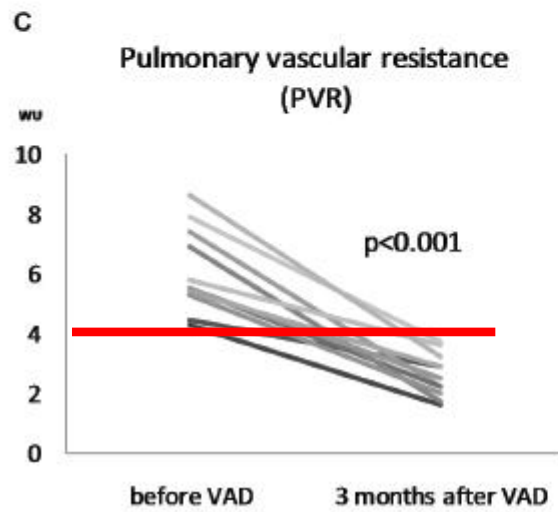
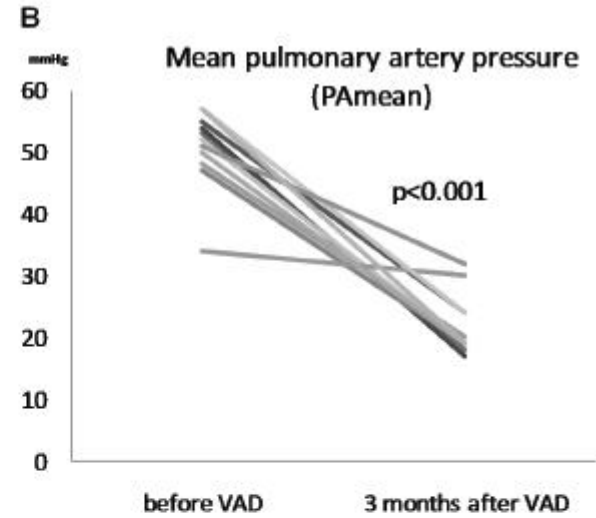
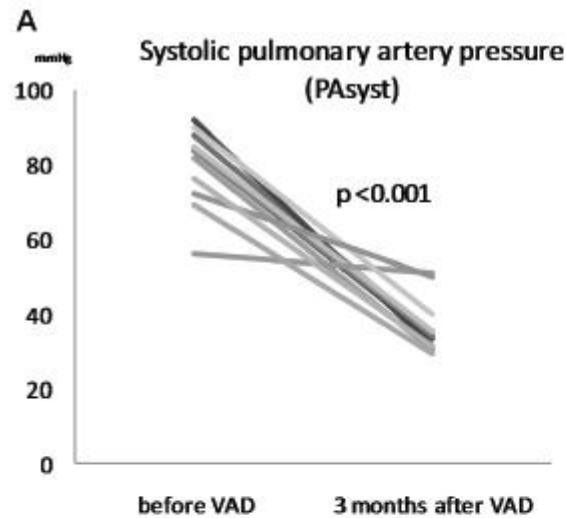
Zimfer D et al., J Thor Cardiovas. Surg., 2007; 133: 689-695

continuous vs pulzatilní systémy měly stejný efekt

69% bridge to HTx (within 210±83 dní), 31% zemřelo
1-y post-transplant survival: 95 %

LVAD byl měl být zvážen u všech pacientů s ChSS kteří jsou jinak transplantovatelní,
Ale mají významnou fixovanou elevaci PVR

Mechanická podpora oběhu „vyléčí“ plicní hypertenzi u kandidátů Tx



kointraindikace
Tx srdce

Přístup k pacientovi s pre-TX ChSS a významnou prekapilární plicní hypertenzí

Významná prekapilární PH: TPG >15 mmHg nebo PVR > 4 w.u.
při normovolémii (RA < 10 mmHg)

P-katetrizace a vasodilatační test

PGE₁ iv. (Alprostan) v max tolerované dávce (200-400 ng/kg/min po dobu ≥ 5 min)

reaktivní

TPG na konci ≤ 15

TX OK
zvaž PDE5i

fixovaná

TPG na konci > 15

KI TX !!
úprava farmakoterapie, ↑ diuretika
Sildenafil 3 x 20 mg/den

opakuj P katetrizaci s testováním za 1-3 měsíce

TPG na konci ≤ 15

Pokračuj
TX OK

TPG > 15

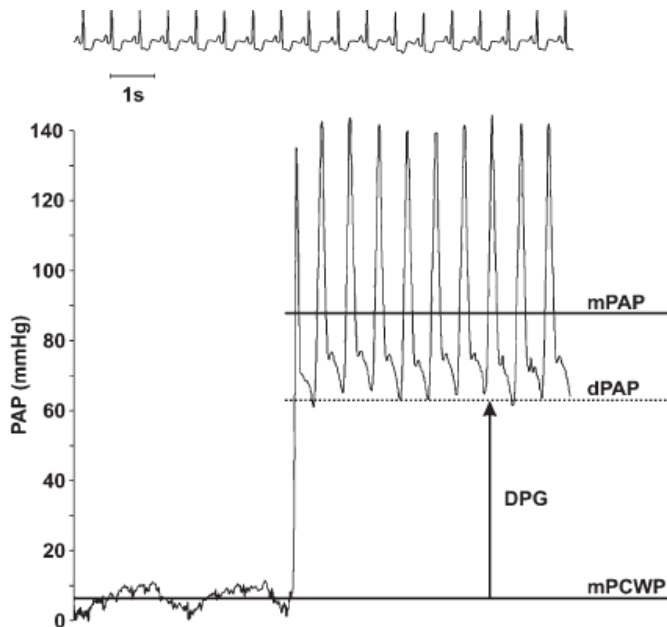
KI TX !!
Sildenafil to 3 x 20 mg
zvaž LVAD jako „bridge to transplant“

opakuj P katetrizaci před zařazením na WL

- přetrvává –li prekap. PH - kontraindikace TX

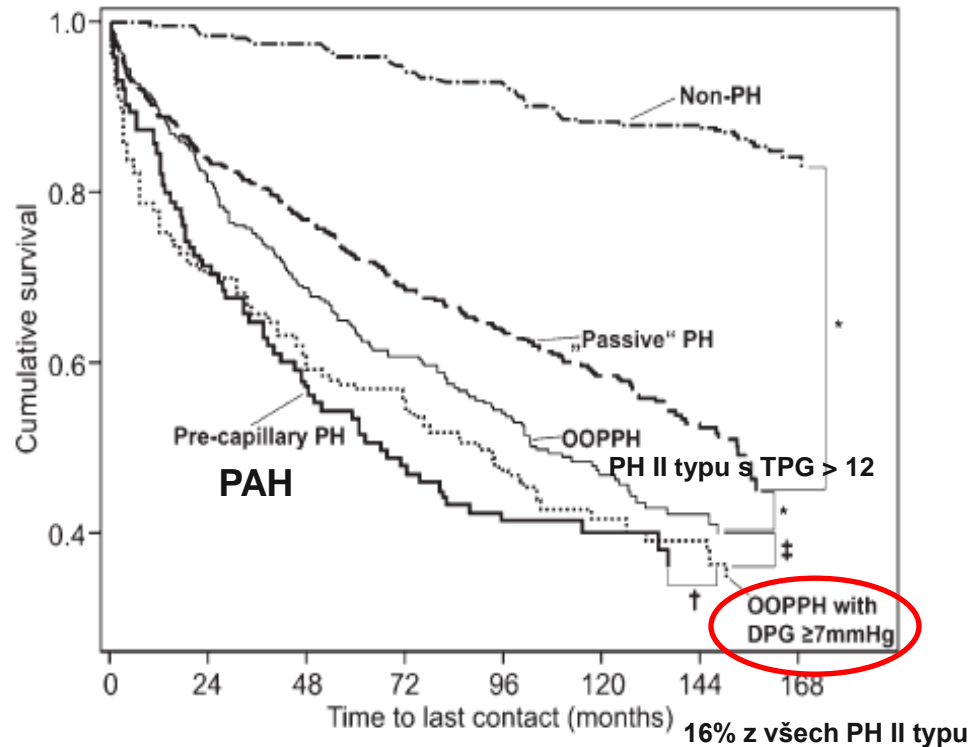
- TX srdce a plic

Diastolický tlakový gradient (DPG)



DPG = PA diastolický tlak – PAWP mean
měl by být méně závislý na CO (ale není)

Naeije R, Eur Respir J, 2013 41: 217-23



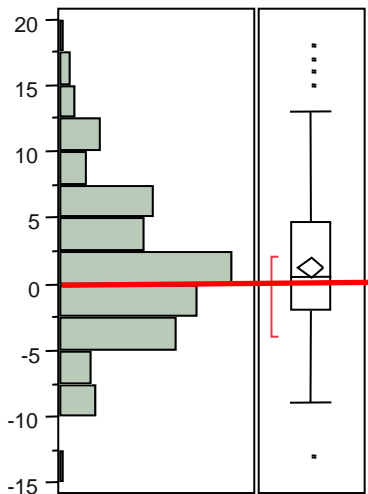
DPG > 7 mmHg identifikuje PH II typu s „dysproporcionální, reaktivní“ PH s horší prognózou

Gerges C, Chest 2013; 143 (3):758-766

Na základě těchto 2 (!) článků byl zaveden jako nový diskriminační parametr v guidelines

Diastolický tlakový gradient u PH II typu

distribuce hodnot DPG



~50% mělo DPG < 0 mmHg
což je fyziologický nesmysl

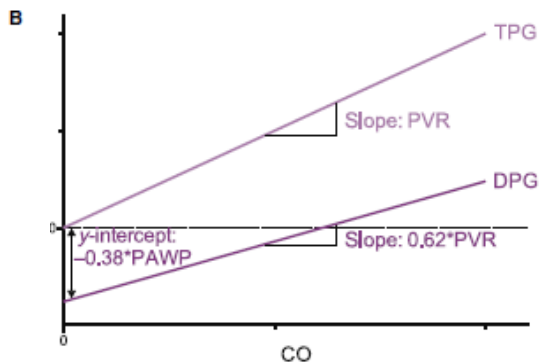
(ovlivnění V vlnou a tepovou frekvencí)

DPG nepredikuje mortalitu

Tedford RJ, *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(3):289-97

Tampakakis et al. *JACC Heart Failure* 2015, 3: 9-16

DPG je závislý na CO,
podobně jako TPG

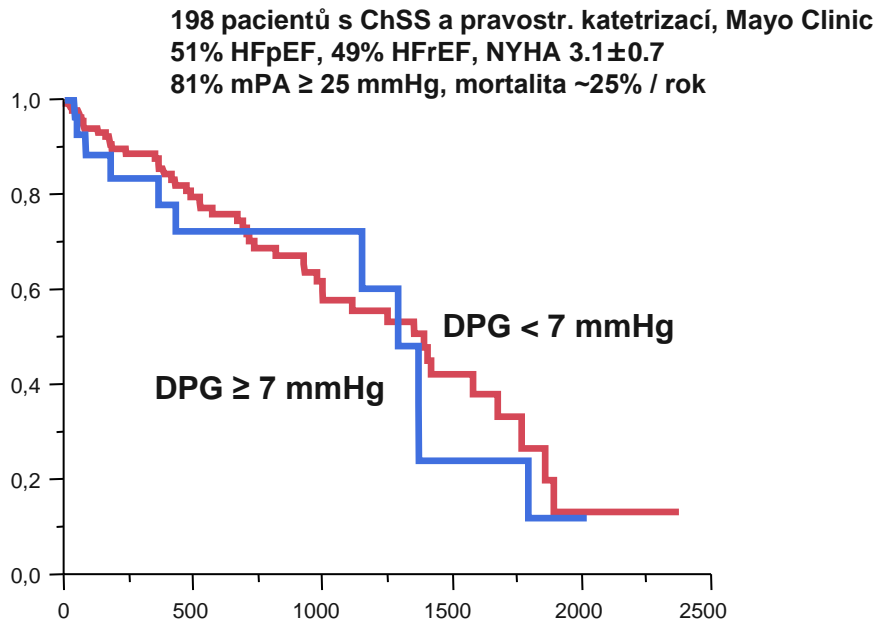


A critical appraisal of transpulmonary and diastolic pressure gradients

M. Louis Handoko¹, Frances S. De Man^{2,3}, Frank P. T. Oosterveer², Harm-Jan Bogaard², Anton Vonk-Noordegraaf² & Nico Westerhof^{2,3}

Physiol Rep, 4 (17), 2016, e12910,

...DPG nepřináší žádnou výhodu proti TPG
a jeho využití je kontroverzní.



Závěry

Většina pacientů před Tx má plicní hypertenzi

Významná fixovaná prekapilární složka PH
(TPG > 15 mmHg a PVR > 4 wj) je KI transplantace srdce

Prekapilární komponentu lze efektivně ovlivnit PDE5i
ale: ...off-label postup, význam mimo preTx přípravu je otazný

Dlouhodobé snížení tlaku v levé síni
(mechanická podpora levé komory) vede k poklesu PVR

PH již téměř nikdy není důvodem nemožnosti provedení Tx srdce

Děkuji za pozornost

vojtech.melenovsky@ikem.cz

Plicní kongesce je spojena s dysfunkcí PK a nepříznivou prognózou

