

Specifické indikace léčby plicní hypertenze v dospělosti

## **Plicní hypertenze u vrozených srdečních vad v dospělosti a její léčba**

Jana Rubáčková Popelová

Kardiochirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha

## Kolik dospělých s VSV má plicní hypertenzi ?

	PH u VSV		Eisenmenger sy
Kidd L, Circul. 1993	15,4 %	Wood P, BMJ, 1958	8 % (52 %)
Diller GP, Circul, 2007	5 – 10 %	Oechslein E, Am J Card, 2000	4 %
Duffels MJ Int J Card, 2007	4,2 %	Duffels MJ Int J Card, 2007	2,2 % (53 %)
Popelová Cor Vasa, 2008	6 %	Popelová Cor Vasa, 2008	2 % (30 %)
Cor Vasa, 2010	7,4 %		1,5 % (21 %)

PH (mPAP  $\geq$  25 mmHg: 5-10 % dospělých s VSV

# Příčina PH u VSV

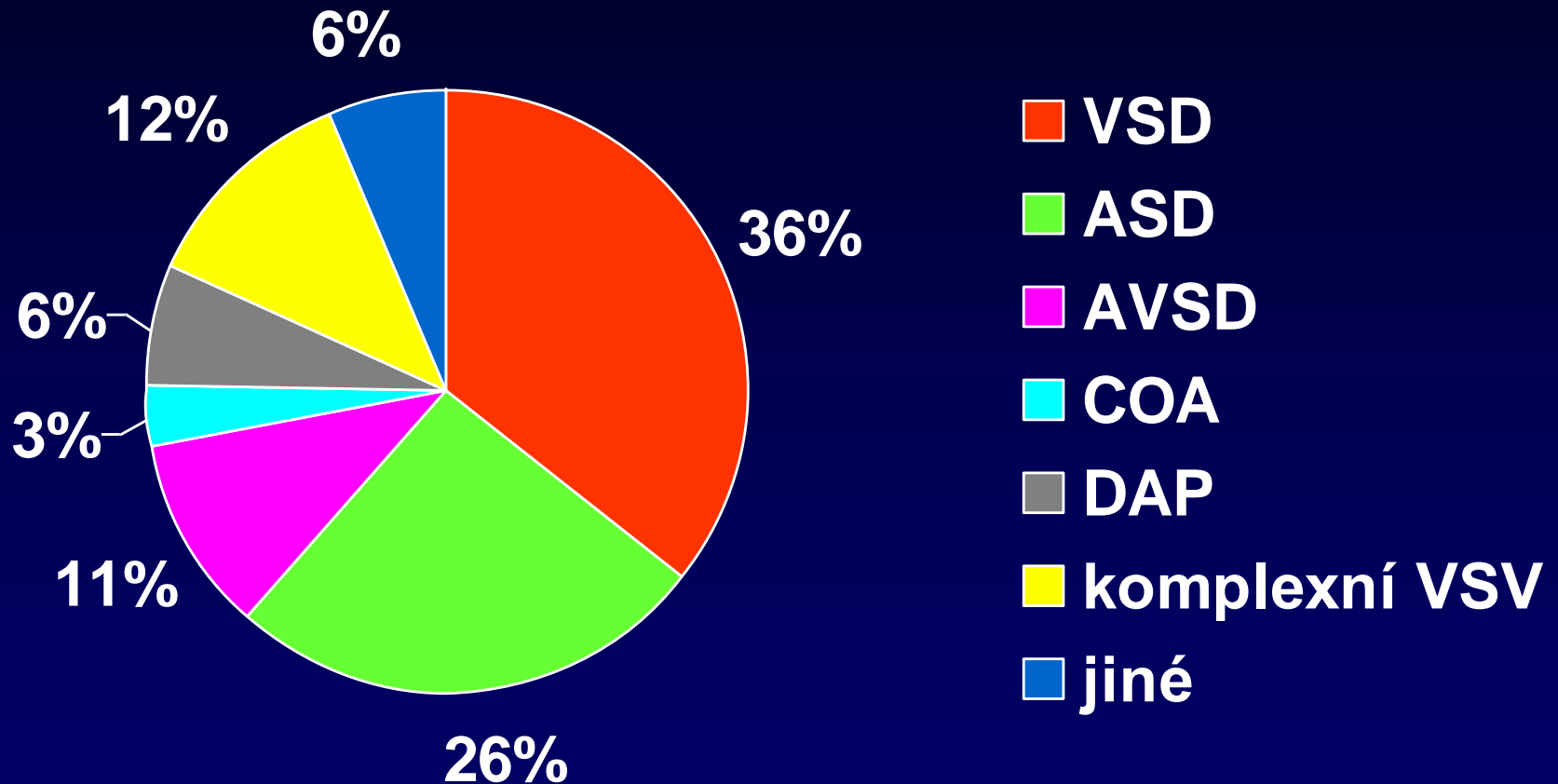
- Významná zkratová vada nekorigovaná v dětství - do 1 roku života, kombinace zkratových vad (PAH)  
*VSD, PAD, méně často ASD, AVSD, komplexní VSV*
- PAH po uzávěru vady, může a nemusí být reziduální zkrat  
*VSD, velká dučej*
- Kombinace zkratové vady se získanou nebo vrozenou vadou levého srdce (smíšená PH)  
*ASD + diastolická dysfunkce LK, ASD + MR, AS, VSD + COA*
- Vrozená vada levého srdce (postkapilární a smíšená PH)  
*těžká AS, AR, MR, MS, Shonův sy, COA*
- Segmentální PH (prekapilární, jen v některých plicních segmentech)  
*Pulmonální atrézie bez radikální korekce*
- Tromboembolická příčina, dilatace plicnice – tromby in situ

# U kterých VSV je přítomna PH ?

Poradna pro VSV v dospělosti – Nemocnice Na Homolce, Praha

No = 2500 pacientů, PH: 180 pacientů (= 7,2 %)

*Popelová, Cor Vasa.2009*



PH = mPAP  $\geq$  25 mmHg

# Léčba VSV s plicní hypertenzí

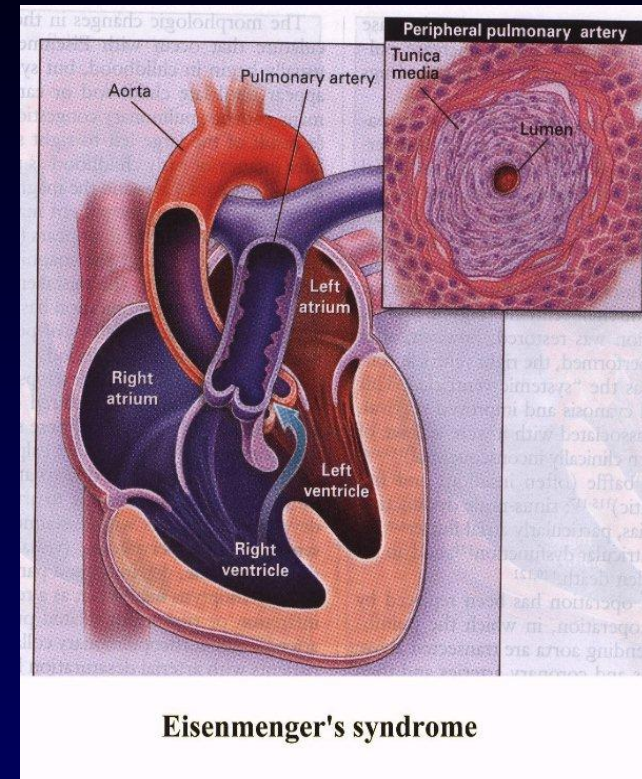
- Konzervativní: - obecná opatření, rehabilitace
  - nespecifická medikamentózní léčba
  - specifická plicní vasodilatační léčba
- Chirurgická: - klasická chirurgie (uzávěry zkratových vad, některé komplexní VSV)
- Transplantační: - transplantace plic s kardiochirurgickým výkonem
  - transplantace srdce a plic
- Intervenční: - uzávěr zkratových vad
  - uzávěr kolaterál u komplexních VSV
  - PTA a stenting periferních stenóz plicnice (PA)
- Kombinace různých druhů léčby

# Podle čeho se rozhodujeme při léčbě VSV s PH ?

- Závažnost PH
- Typ PH (prekapilární, postkapilární, smíšená)
- Reverzibilita PH
- Příčina PH
- Funkce obou komor
- Plicní funkce
- Celkový stav nemocného

## Eisenmengerův syndrom:

- extrémní forma plicní cévní obstrukční choroby
- těžká, prekapilární (plicní arteriální) hypertenze
- **ireverzibilní**, způsobená významnou zkratovou VSV
- $PAP/SAP \geq 0,9$
- PAR bývá nad 7 Wj
- $Qp/Qs < 1,5$
- cyanóza klidově



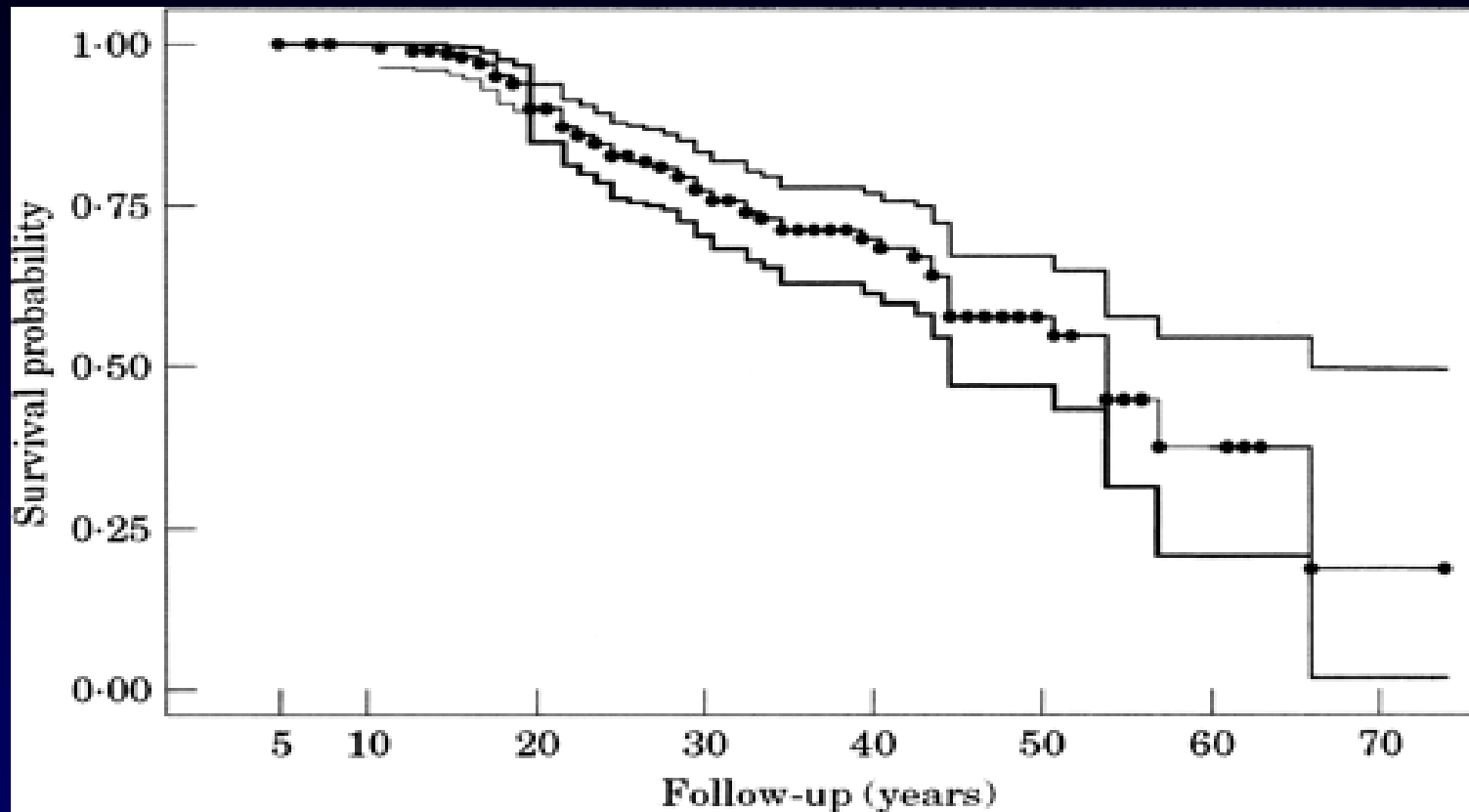
NEJM, 1999

*Nekrotizující arteriitís,  
plexiformní léze*

# Léčba Eisenmengerova syndromu

- Konzervativní: - obecná opatření, rehabilitace
  - nespecifická medikamentózní léčba
  - specifická plicní vasodilatační léčba
- ~~Chirurgická:~~ - klasická chirurgie (uzávěry zkratových vad, některé komplexní VSV)
- Transplantační: - transplantace plic s kardiochirurgickým výkonem
  - transplantace srdce a plic
- ~~Intervenční:~~ - uzávěr zkratových vad
  - uzávěr kolaterál u komplexních VSV
  - PTA a stenting periferních stenóz plicnice (PA)
- Kombinace různých druhů léčby

# Pravděpodobnost přežití pacientů s Eisenmengerovým sy



*Daliento L, Eur.Heart J 1998*

30 let se dožije 75 % pac. s Eisenmengerovým sy  
 40 let 70 %  
 50 let 55 %

*Cantor WJ, Am J Cardiol, 1999*



# Léčba Eisenmengerova syndromu

## TX srdce a plic, TX plic + KCH

5-leté přežití 30 – 69 %

(Goerler H, Hannover, EJCTS, 2007)

## obecná opatření:

- vyvarovat se gravidity (I-B)
- vyvarovat se dehydratace (I-C)
- vyvarovat se zátěže (I-C)
- vyvarovat se pobytu v horkém prostředí, sauny (I-C)
- vyvarovat se pobytu v nadmořské výšce nad 2000 m (I-C)
- **vyvarovat se neindikovaných venepunkcí a sideropenie (I- B)**
- profylaxe IE a paradoxní embolizace

## Antikoagulační léčba:

není jednoznačné stanovisko, riziko trombóz in situ, tromboembolických komplikací, FiS x riziko fatálních hemoptýz a parenchymatozního plicního krvácení – kontraindikace při anamnéze plicního krvácení

Diuretika: při retenci tekutin a manifestním pravostranném srdečním selhání

(EHJ, 2009, Cor Vasa, 2011)

## Specifická plicní vasodilatační léčba u Eisenmengerova syndromu

	třída doporučení	úroveň znalostí
Léčba pouze ve specializovaných centrech	I	C
<b>ERA bosentan</b> je indikován u pacientů s Eisenmengerovým syndromem ve funkční třídě III	I	<b>B</b>
<b>ostatní ERA, inhibitory PDE-5 a prostanoidy</b> u Eisenmengerova syndromu ve třídě III	IIa	C
Kombinační léčba u Eisenmengerova syndromu ve funkční třídě III	IIb	C
Ca blokátory by neměly být u pacientů s Eisenmengerovým syndromem používány	III	C

## Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study

Nazzareno Galiè, MD; Maurice Beghetti, MD; Michael A. Gatzoulis, MD; John Granton, MD; Rolf M.F. Berger, MD; Andrea Lauer, PhD; Eleonora Chiossi, MSc; Michael Landzberg, MD; for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators

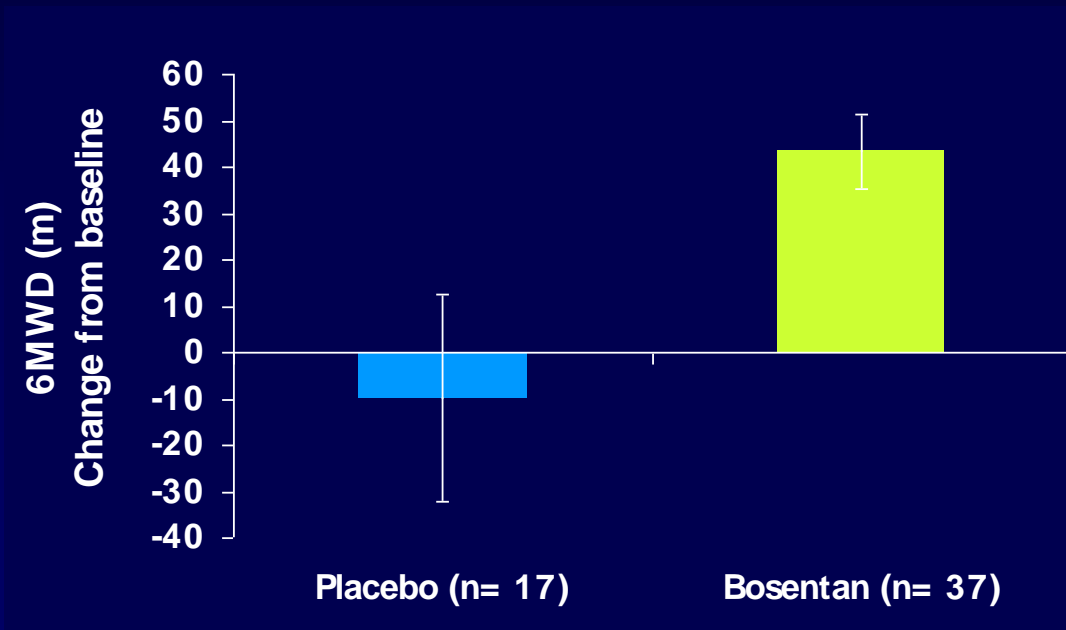
**Background**—Eisenmenger syndrome is characterized by the development of pulmonary arterial hypertension with consequent intracardiac right-to-left shunt and hypoxemia in patients with preexisting congenital heart disease. Because Eisenmenger syndrome is associated with increased endothelin expression, patients may benefit from endothelin receptor antagonism. Theoretically, interventions that have some effect on the systemic vascular bed could worsen the shunt and increase hypoxemia.

**Methods and Results**—The Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) was a 16-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, on systemic pulse oximetry (primary safety end point) and pulmonary vascular resistance (primary efficacy end point) in patients with World Health Organization functional class III Eisenmenger syndrome. Hemodynamics were assessed by right- and left-heart catheterization. Secondary end points included exercise capacity assessed by 6-minute walk distance, additional hemodynamic parameters, functional capacity, and safety. Fifty-four patients were randomized 2:1 to bosentan (n=37) or placebo (n=17) for 16 weeks. The placebo-corrected effect on systemic pulse oximetry was 1.0% (95% confidence interval, -0.7 to 2.8), demonstrating that bosentan did not worsen oxygen saturation. Compared with placebo, bosentan reduced pulmonary vascular resistance index ( $-472.0 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ;  $P=0.0383$ ). The mean pulmonary arterial pressure decreased ( $-5.5 \text{ mm Hg}$ ;  $P=0.0363$ ), and the exercise capacity increased (53.1 m;  $P=0.0079$ ). Four patients discontinued as a result of adverse events, 2 (5%) in the bosentan group and 2 (12%) in the placebo group.

**Conclusions**—In this first placebo-controlled trial in patients with Eisenmenger syndrome, bosentan was well tolerated and improved exercise capacity and hemodynamics without compromising peripheral oxygen saturation. (*Circulation*. 2006;114:48-54.)

## Léčba Eisenmengerova syndromu studie BREATHE-5 (bosentan)

- objektivní zlepšení funkční zátěžové kapacity v 6-minutovém testu chůzí



rozdíl **+53 m**  
p = 0,008

# Hemodynamické výsledky studie BREATHE-5

Galiè et al      Bosentan in Patients With Eisenmenger Syndrome

**TABLE 2. Hemodynamic Effects of Placebo and Bosentan at Week 16**

Parameter	Change From Baseline		Treatment Effect	
	Placebo (n=17)*	Bosentan (n=37)*	(Bosentan–Placebo)	P
Heart rate, bpm	–0.8 (2.7)	–2.0 (1.9)	–1.2 (3.4)	0.7329
Mean pulmonary arterial pressure, mm Hg	0.5 (1.4)	–5.0 (1.6)	–5.5 (2.5)	0.0363
Mean left atrial pressure, † mm Hg	0.5 (1.2)	0.4 (0.6)	–0.2 (1.3)	0.8862
Pulmonary flow index, L · min <sup>–1</sup> · m <sup>–2</sup>	0.0 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.4675
Pulmonary vascular resistance index, dyne · s · cm <sup>–5</sup>	155.1 (134.0)	–316.9 (138.3)	–472.0 (221.9)	0.0383
Mean systemic arterial pressure, mm Hg	2.5 (2.2)	–3.8 (1.6)	–6.3 (2.8)	0.0282
Mean right atrial pressure, mm Hg	0.4 (0.9)	0.3 (0.5)	–0.1 (1.0)	0.9448
Systemic flow index, L · min <sup>–1</sup> · m <sup>–2</sup>	–0.2 (0.1)	0.9 (0.8)	1.1 (1.1)	0.2981
Systemic vascular resistance index, dyne · s · cm <sup>–5</sup>	378.9 (246.8)	–372.9 (244.6)	–751.8 (388.4)	0.0595

Values are expressed as means (SE).

\*The number of patients per treatment group varied slightly for each parameter because of missing assessments.

†Directly assessed in the presence of an atrial septal defect or patent foramen ovale. substituted with end-diastolic

\*

Pokles mPAP ze 77,8 na 72 mmHg, pokles PAR ze 42,8 Wj x m2 na 39 Wj x m2

# Specifická plicní vasodilatační léčba u Eisenmengerova syndromu

24 pacientů s Eisenmengerovým syndromem, léčení 38 - 40 měsíců bosentanem, případně v kombinaci se sildenafilem

14

*Williams et al.*

**Table 3. Posttreatment Data**

	Simple			Complex		
	Pre	Post	<i>P</i>	Pre	Post	<i>P</i>
Resting O <sub>2</sub> Sat	79 ± 9.4	80 ± 9	0.56	77.9 ± 7.4	79.1 ± 5.3	0.55
6MWD	273.8 ± 135.1	326 ± 106	0.32	331.6 ± 51	363.9 ± 109	0.03
BNP	110.1 ± 83	109 ± 108	0.79	43.9 ± 18.9	102 ± 135	0.35
VO <sub>2</sub> /kg	13.4 ± 3.8	17 ± 6	0.55	12.7 ± 2.3	15.5 ± 2.2	0.17

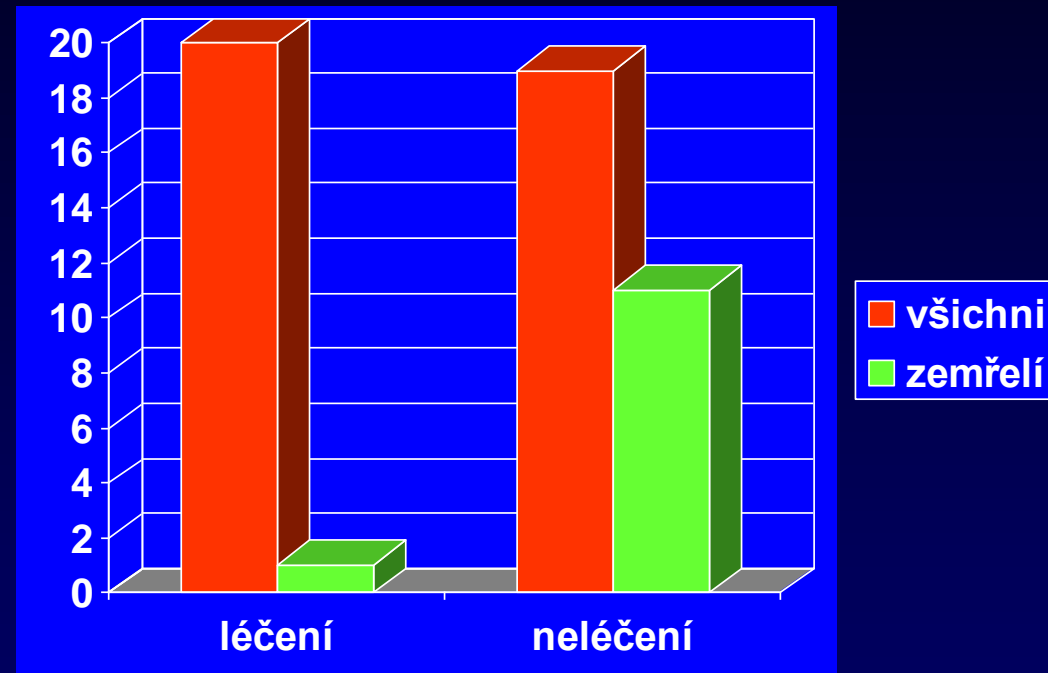
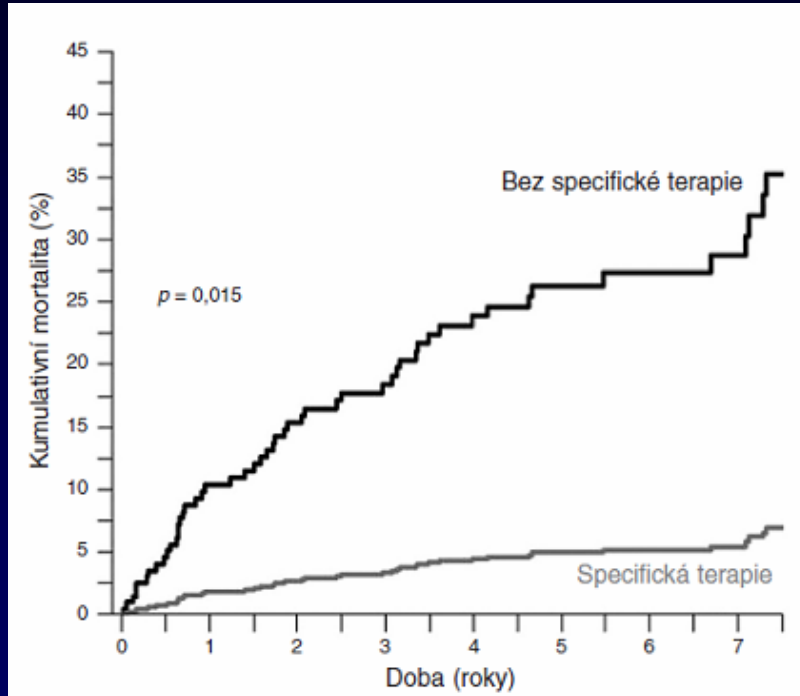
Léčba byla bezpečná a částečně účinná

## MAESTRO – dvojitě slepá randomizovaná studie s macitentanem u pacientů s Eisenmengerovým sy

- 226 pacientů s Eisenmengerovým syndromem
- Poprvé byli zavzati i pacienti s Downovým syndromem
- Macitentan (tkáňově specifický duální antagonist ER) x placebo,
- 16 týdnů

- 
- zvýšení 6-min WT (18,3m u Eis.sy X 19,7 m placebo) = **NS**
  - 20% redukce NT-proBNP (p= 0,006)
  - 13% pokles PVRi (p= 0,018)
  - Dobrá tolerance a bezpečnost
  - Významný placebo efekt při 6 min WT

# Mortalita Eisenmengerova syndromu při specifické plicní vasodilatační léčbě –retrospektivní studie



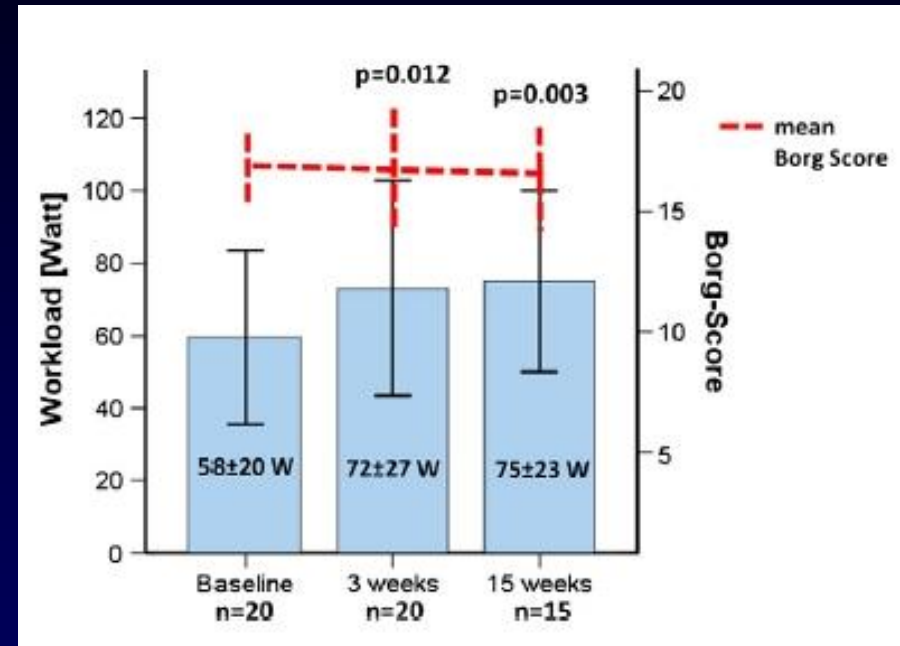
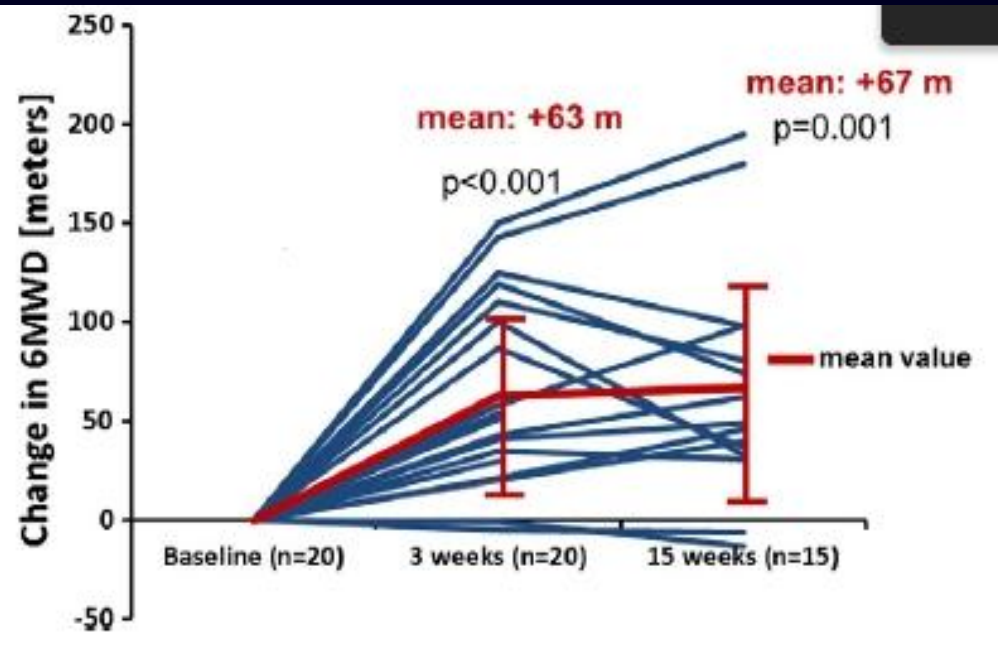
*Dimoupoulos, Circulation, 2010*

léčení: 20 zemřela: 1 (5 %) - sledování 2 - 6 let  
 neléčení: 19 zemřelo: 11 (58 %) - sledování 10 - 17 let  
 celkem: 39

*Popelová J, NNH, 2012*



# Rehabilitace u VSV s PAH



20 pacientů s VSV a PAH, 50% mělo Eisenmengerův sy,  
70% užívalo ERA, 60 % inhibitor PD-5, 20 % prostanoidy  
Systematická 3- až 15-týdenní rehabilitace zlepšila: 6-min WT o **+ 67m**,  
Zlepšená zátěžová kapacita (p= 0,012)

# Zrušení pravidelných venepunkcí

- Pac. JP, 1952, SV Eis.sy, pravidelné venepunkce 1x měsíčně  
6-min WT 291..409 m, **+117m**, SpO2 při chůzi 52..56 %, Hb 164...193, obj.ery: 76....84 fl
- Pac. BV, 1970, AVC, Eis,sy, pravid. venepunkce á 14 dní – NYHA IV  
6min WT: 123 m ....288 m, **+165m**, HTK 40%...65%
- Pac. AS, 1976, PA s PH, pravidelné venepunkce  
6-min WT: 371...409 m, **+38 m**, SpO2 při chůzi: 49%...54 %

Po venepunkcích: zhoršení stavu, slabost, vertigo, dušnost při chůzi, sideropenie, mikrocytóza se sníženou deformabilitou erytrocytů pokles Hb a ery do „normy“ pro zdravé = chyba !!!

**Cyanotická VSV s SpO2 pod 90% musí mít zvýšený Hb, HTK a počet ery**

Venepunkce NEPROVÁDĚT !!

Hemodiluce, plasmaferéza – jen výjimečně při hyperviskozním sy, hemoptýze

# Léčba PAH u malé zkratové VSV, která není příčinou PH

Malá zkratová vada do 3-5 mm

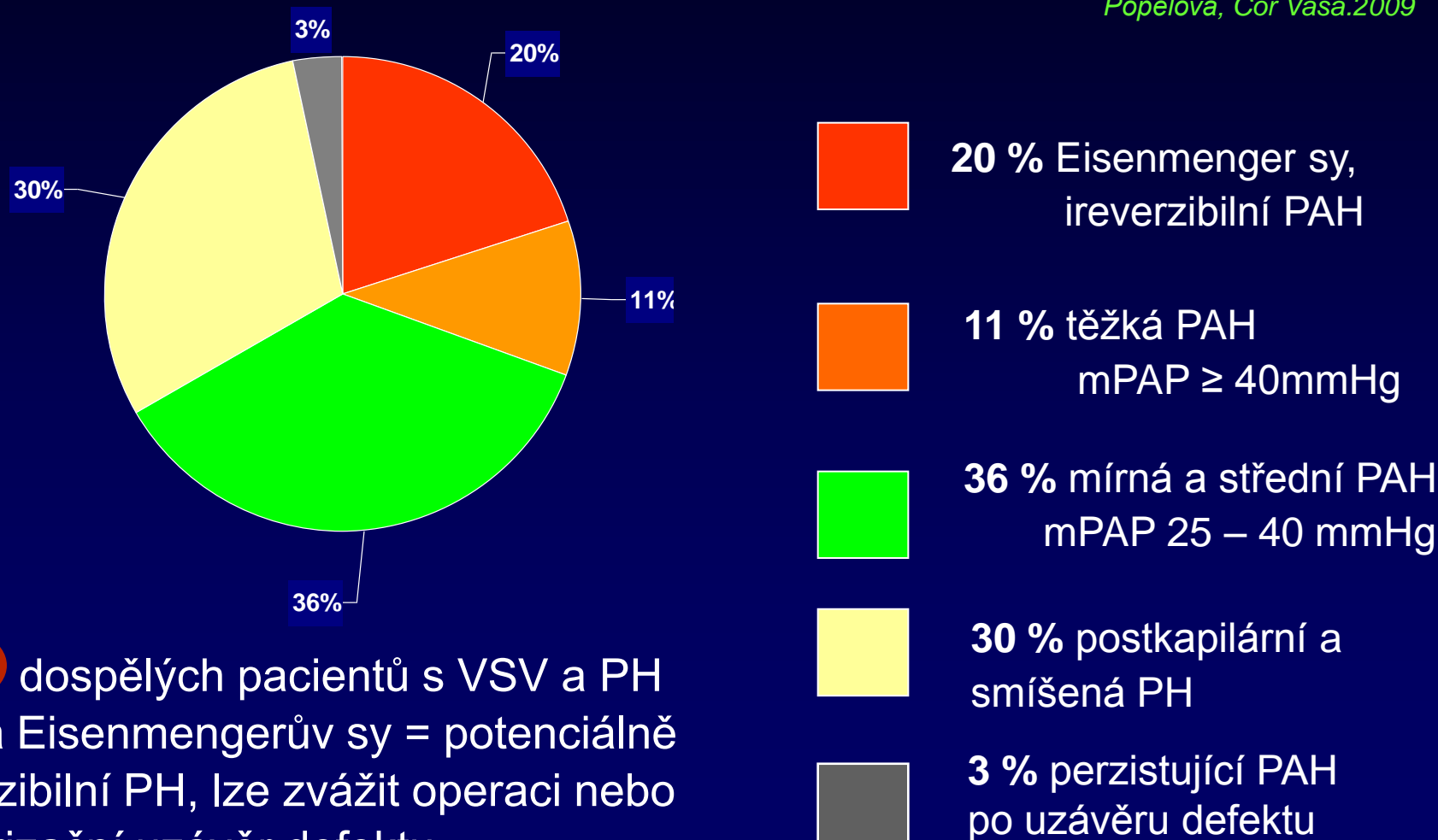
- Konzervativní: - obecná opatření, rehabilitace
  - nespecifická medikamentózní léčba
  - specifická plicní vasodilatační léčba
- ~~Chirurgická:~~ - klasická chirurgie, **kontraindikace uzávěru defektu !!!**
- Transplantační: - transplantace plic
- ~~Intervenční:~~
  - uzávěr zkratových vad
  - uzávěr kolaterál u komplexních VSV
  - PTA a stenting periferních stenóz plicnice (PA)
- Kombinace různých druhů léčby

# Typy PH v našem souboru dospělých s VSV a PH

Celkem: 2500 dospělých s VSV

VSV s PH: 180 pacientů, (mPAP ≥ 25 mmHg) = **7,2 %**

*Popelová, Cor Vasa.2009*

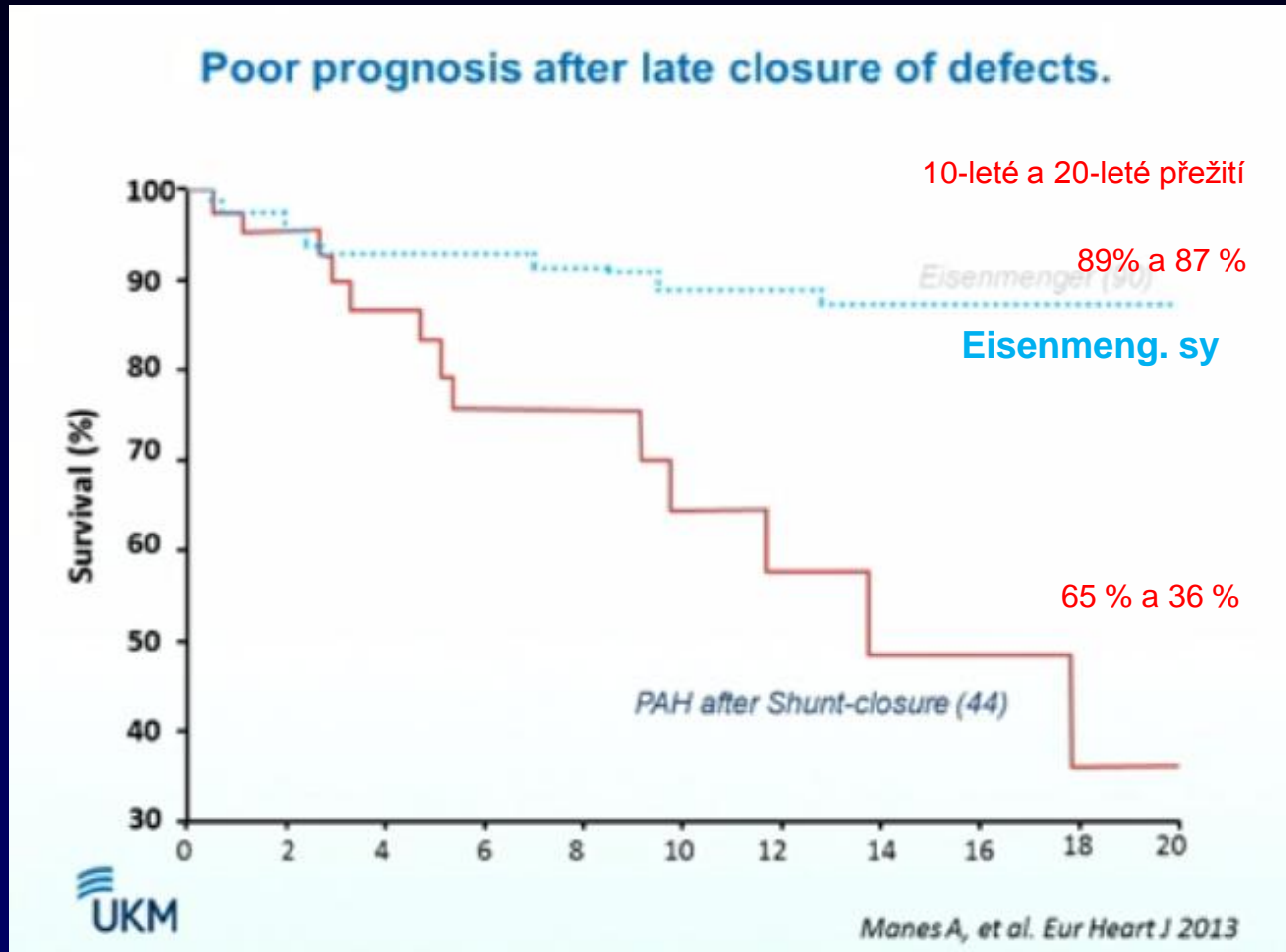


**77 %** dospělých pacientů s VSV a PH nemá Eisenmengerův sy = potenciálně reverzibilní PH, lze zvážit operaci nebo katetrizační uzávěr defektu

# Léčba PAH perzistující po uzávěru zkratové VSV

- Konzervativní: - obecná opatření, rehabilitace
  - nespecifická medikamentózní léčba
  - specifická plicní vasodilatační léčba
- ~~Chirurgická:~~ - klasická chirurgie (uzávěry zkratových vad, některé komplexní VSV)
- Transplantační: - transplantace plic
- ~~Intervenční:~~ - uzávěr zkratových vad
  - uzávěr kolaterál u komplexních VSV
  - PTA a stenting periferních stenóz plicnice (PA)
- Kombinace různých druhů léčby

# Pozdní uzávěr defektů s PAH nemá dobrou prognózu



Pacienti s PAH po uzávěru defektu měli v 73 % post-trikuspidální defekt (VSD, DAP, komplexní vady), věkový medián uzávěru 11 let, **není známa PVR před operací**

# Retrospektivní analýza uzávěru zkratových vad s PH

- 22 pacientů s ASD, VSD, DAP
- Průměrná PAR 8,6 Wj
- mPAP 44 mmHg
- PVR/SVR 0,70
- Qp/Qs 1,6
- 81 % mělo PVR nad 5 Wj
- Během 12-letého sledování 22 % pacientů zemřelo
- 1 podstoupil TX plic

# Kdy indikovat uzávěr u zkratové VSV s PH v dospělosti ?

= *klíčová otázka*

- zkratová vada s významným L-P zkratem + **PVR < 5 Wj** – je indikována k uzávěru: I-B ASD, I-C VSD, I-C DAP
- významná zkratová vada s převažujícím L-P zkratem s **Qp/Qs > 1,5** a **PVR ≥ 5 Wj**, **ale PVR < 2/3 SVR** klidově nebo po vasodilatačním testování či léčbě - lze zvážit uzávěr: IIb-C ASD, IIa-C VSD, IIa-C DAP
- zkratová vada s těžkou, ireverzibilní PH (Eisenmengerův syndrom): **PVR ≥ 90 % SVR, Qp/Qs < 1,5** je uzávěr defektu kontraindikován: III-C ASD, VSD, DAP

Guidelines pro VSV u dospělých: ESC Guidelines GUCH, Baumgartner H, EHJ, 2010

Doporučení pro PH ČKS, Cor Vasa, 2011



# Naše zkušenosti s ASD a PH (2005-2016)

- Dospělí s ASD II: 347
- **+ PH: 96 (27 %)** mPAP nad 25 mmHg
- + MR: 35 (36 %),

-----

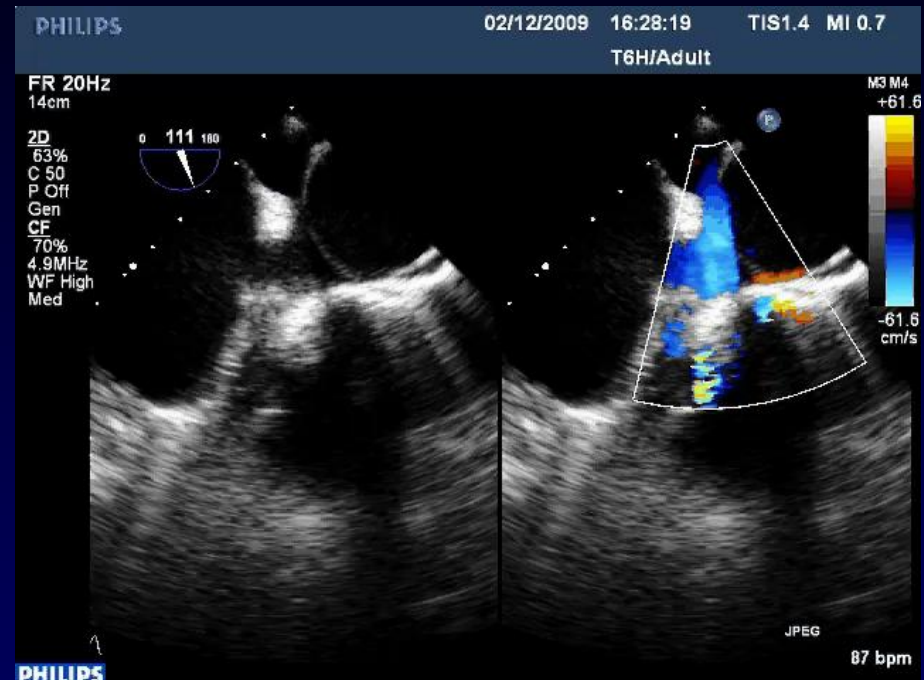
Operace 62 dospělých pacientů s ASD a PH (mPAP  $\geq$  25mmHg), zemřeli 2 (mortalita 3,2 %), bez specifické vasodilatační léčby

Těžká PH u ASD: (PAP nad 60/40 mmHg, PAR nad 4Wj):

Celkem: 15 pacientů

- 10x konzervativní postup, 2x úmrtí (bez specifické vasodilatační léčby)
- **5x operace** (předléčení a doléčení specifickou plicní vasodilatační léčbou: 2x bosentan, 3x sildenafil – **všichni žijí**, zlepšení dušnosti, pokles PH)

# ASD s těžkou PAH

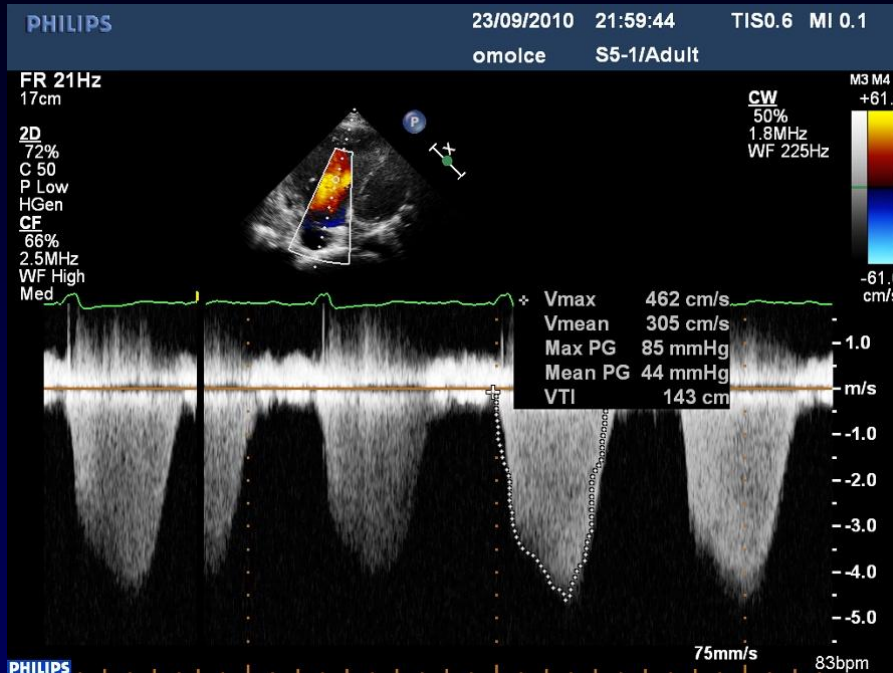


55-letá žena, NYHA II-III

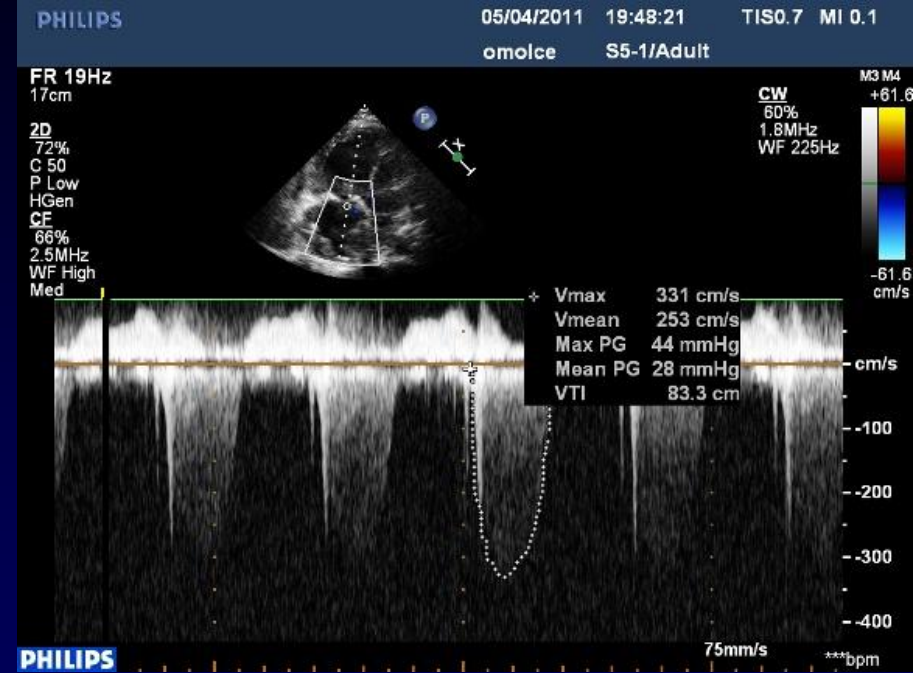
Defekt septa síní II a sinus venosus superior

Katetrizace: PAP systol./stř. **80/48mmHg**, PCW 10, PAR **4,2 Wj**  
P-L zkrat

# ASD v dospělosti s PAH může být operabilní



před operací: gradient na TR 85/44 mmHg



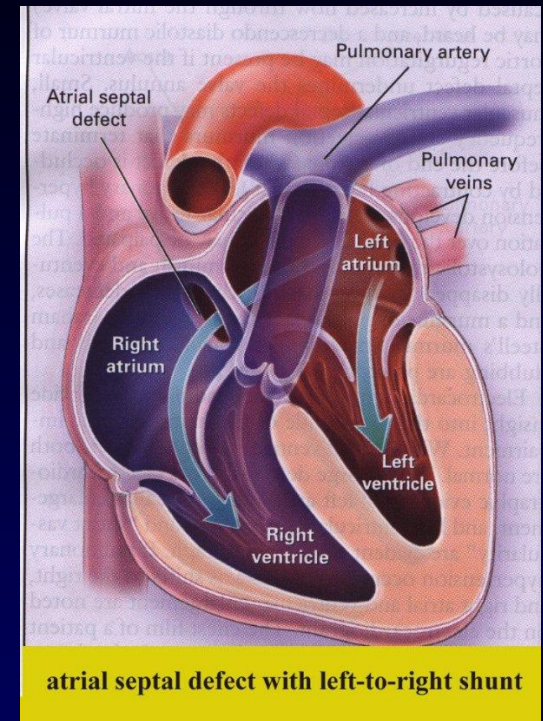
po operaci: 44/28 mmHg

- Operace: komplexní výkon (ASD 2x, redirekce plicních žil, TVP, PVR, MAZE)
- Po operaci došlo k snížení, nikoliv vymizení PH, zlepšení NYHA na I-II
- Pacientce se daří dobře **6 let po operaci**, bez větších obtíží
- Předléčena rok před operací a rok po operaci **bosentanem**

# Uzávěr ASD

- **Katetrizační uzávěr** – šetrnější
- **Chirurgický uzávěr** – ošetření nejen defektu, ale TR ( dilatace anulu), nebo MR
- **PH (systol.PAP>40mmHg) u 34% otevřených ASD, u 12 % uzavřených ASD**
- Výskyt PH u ASD stoupá s věkem
- Asi u poloviny pacientů se střední a těžkou PH zůstane
- PH přítomna i po uzávěru defektu

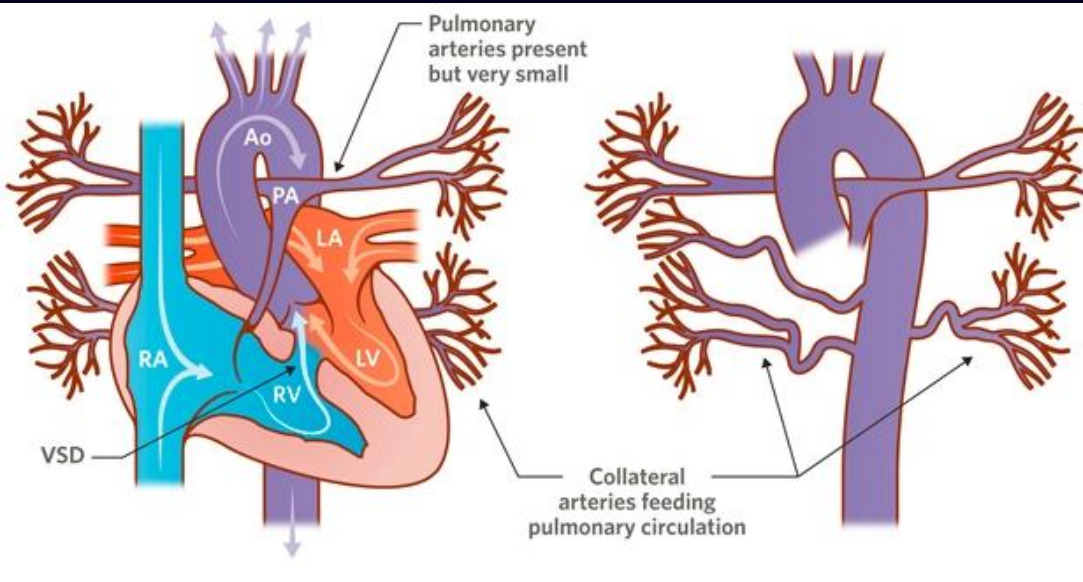
*Engelfriet PM, Euro Heart Study 2007, Noble S, 2012*



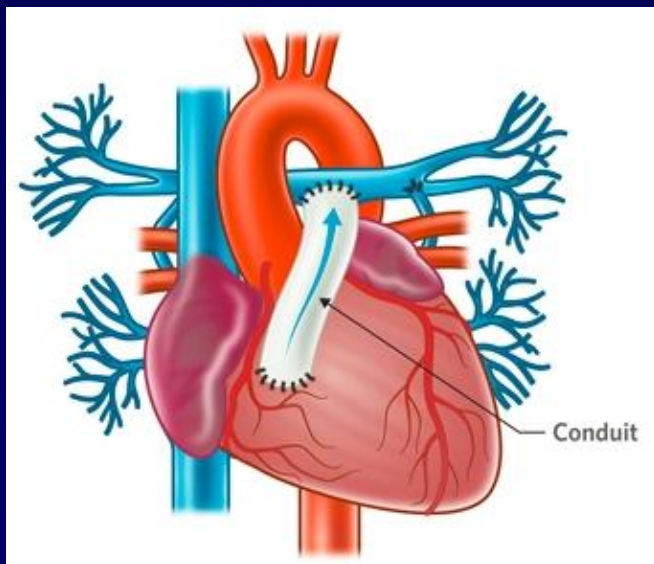
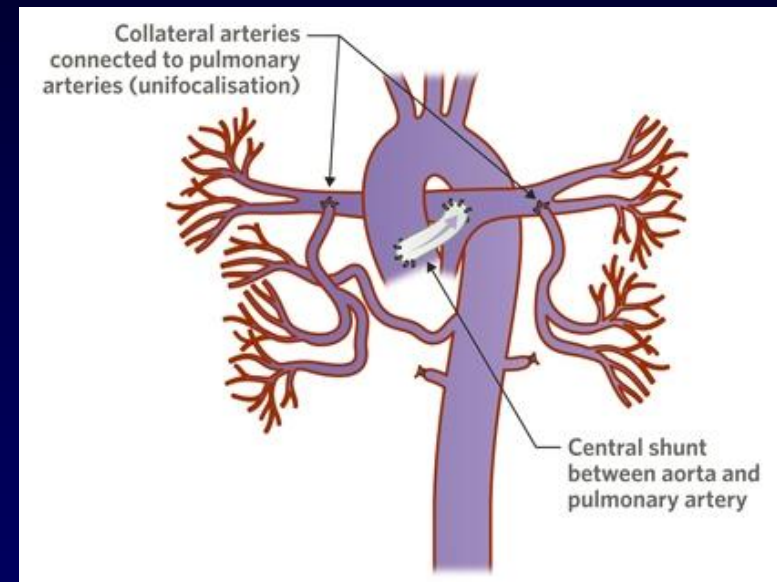
*NEJM, 1999*

- **Diastolická dysfunkce LK u ASD**
- Častější nad 60 let, hypertenze, hy LK, ICHS
- RIZIKO akutního plicního edému a srdečního selhání po uzávěru ASD
- Objemové přetížení LK, zvýšení natriuretických peptidů časně po uzávěru
- Testování balónkem – mLAP > 10 mmHg = rizikové
- Fenestrováný uzávěr, milrinone, dopamin, furosemid iv

# Pulmonální atrézie – MAPCAS (ao-pulm.kolaterály)



Kombinace periferních stenóz větví plicnice a PH



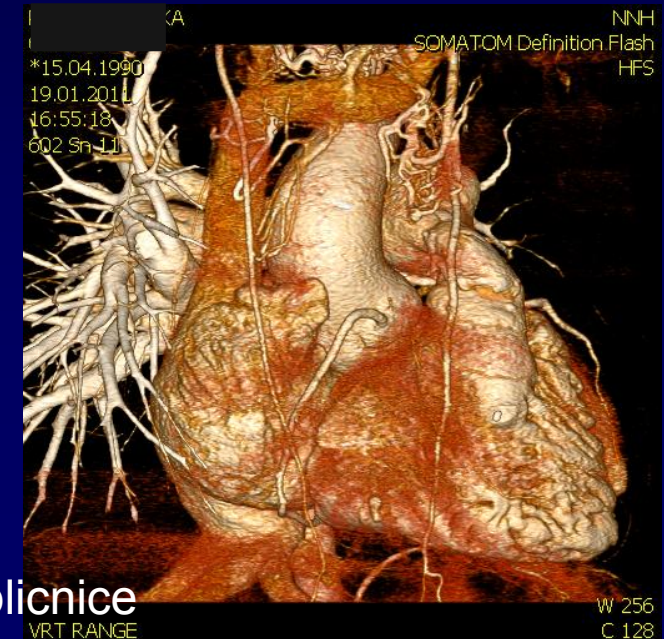
Definitivní řešení s unifokalizací, uzávěrem komorového defektu a konduitem s chlopní, spojujícím pravou komorou s plicnicí

# Segmentální plicní arteriální hypertenze

- Týká se jen části plicního řečiště, většinou u komplexních VSV
- **Truncus arteriosus se stenózou jedné větve plicnice** – PAH je jen na straně bez stenózy
- **Komplexní pulmonální atrézie s mnohočetnými aorto-pulmonálními kolaterálami**  
 PAH je v segmentech perfundovaných vlastními širokými kolaterálami nebo širokou chirurgickou spojkou
- Progrese PAH při postkapilární PH následkem např. aortální regurgitace (široká aorta u PA)
- PH u pulmonální atrézie a jiných komplexních VSV nelze odvozovat z gradientu na trikuspidální regurgitaci a lze obtížně zjistit i katetrizačně

## Léčba pulmonální atrézie

- Časná chirurgická korekce
- Vasodilatační léčba  
Sildenafil, bosentan – zlepšení  
6min WT – kazuistiky  
paliace u segmentální PH  
*Lim, Int J Cardiol 2008*
- Transplantace srdce + plic  
bývá odmítnuta pro riziko  
krvácení



Chybění levé větve plicnice

# Koarktace aorty

66-letý pacient s neřešenou COA

Grad. COA katetr. 17mmHg...po zátěži 39mmHg

**PH: 47/28mmHg** mírná smíšená PH  
 PCW 16mmHg,  
 PAR 2,4 Wj

Před operací:

Po operaci: extra-anat. bypass

TK 160/90  
 NYHA I

TK 143/81  
 NYHA I se zlepšením

Echo grad COA: 47 mmHg

7mmHg

Grad na TR: 46/30 mmHg

22/14 mmHg





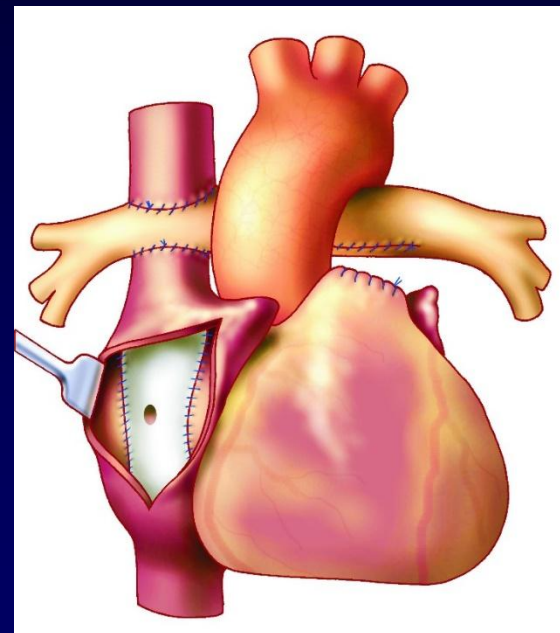
## Fontanovská korekce – univentrikulární cirkulace

nemá PH, ale je kriticky nutné zachování nízkého tlaku v plicnici

- Plicní průtok přímo z dutých žil do plicnice je bez podpory funkce pravé komory pasivní, pomalý a nepulsatilní žilní tok
- Fontanovskou operací dojde k odstranění cyanózy a zlepšení saturace za cenu zvýšeného centrálního žilního tlaku a sníženého srdečního výdeje, zvláště při zátěži
- Pacienti po Fontanovské korekci mají zvýšené plasmatické hladiny endothelinu-1

*(Schulze-Neick I, 2002; Yamagishi M, 2002; Inai K, 2005)*

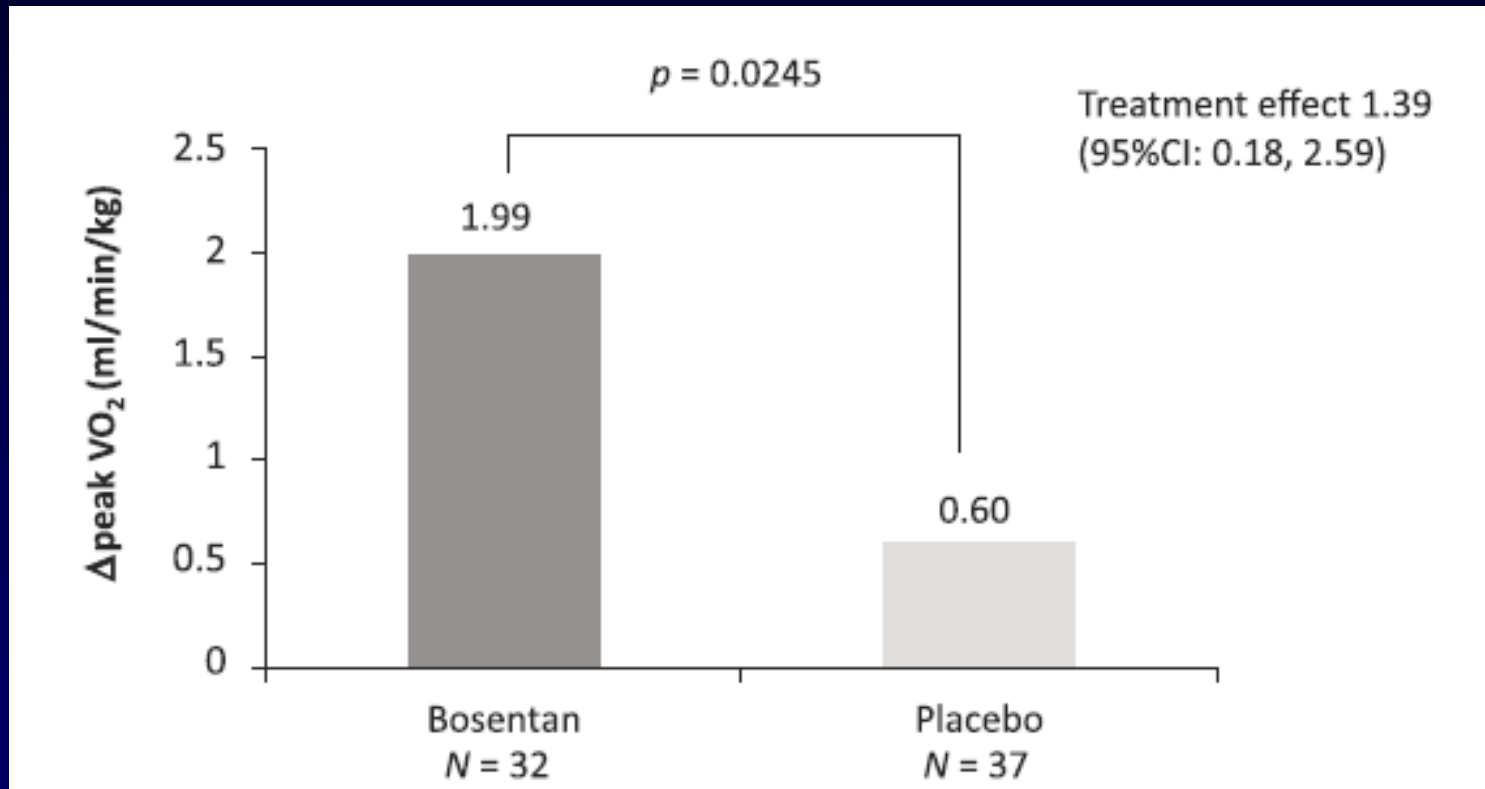
- Fontanovská cirkulace může fungovat jen při **nízkém tlaku v plicnici a nízké PAR**



# TEMPO (Treatment with Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Study)

## Bosentan u Fontanovské cirkulace

Hebert A, *Circulation* 2014



Při léčbě bosentanem (14 týdnů) došlo ke zvýšení  $VO_2$ max o 2 ml/kg/min (28,7 → 30,7)

# TEMPO (Treatment with Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Study)

## Bosentan u Fontanovské cirkulace

Hebert A, Circulation 2014

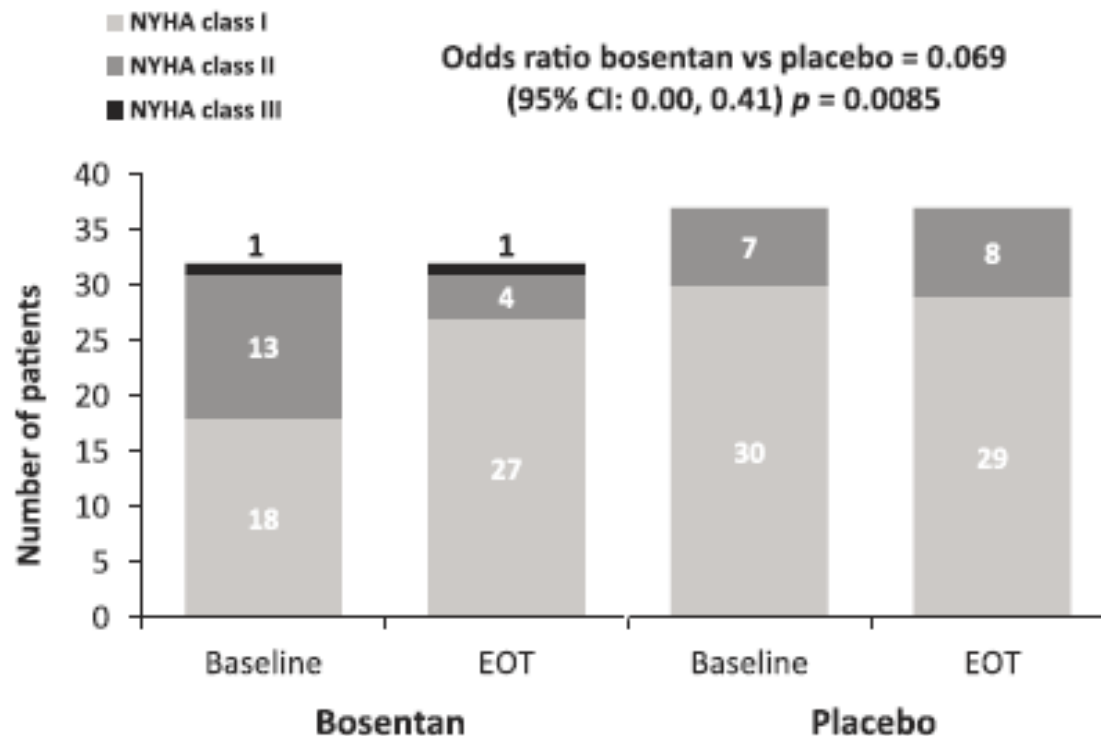


Figure 4. Changes in New York Heart Association (NYHA) class. CI indicates confidence interval; and EOT, end of treatment.

*... co pacienti ve třídě NYHA III-IV se selhávající Fontanovskou cirkulací?*

U 9 léčených pacientů se zlepšila funkční třída NYHA (z II na I)

## Závěr - léčba VSV s PH

- Mnoho pacientů s VSV a PH může podstoupit úspěšnou operaci, tyto výkony však musí být centralizovány
- Po uzávěru zkratové vady může PH v různé míře přetrvat
- Specifická plicní vasodilatační léčba je u VSV užitečná i v jiných případech než u Eisenmengerova syndromu, umožňuje operaci VSV s PH a zlepšuje kvalitu života, indikace této léčby by mohly být rozšířeny
- Transplantace srdce nebo srdce a plic u pacientů s VSV a PH se u nás prakticky neprovádějí