



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci



KOMPLEXNÍ
KARDIOVASKULÁRNÍ CENTRUM
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC

HEREDITÁRNÍ PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE MANIFESTOVANÁ V POSTPARTÁLNÍM OBDOBÍ – OD FARMAKOTERAPIE K TRANSPLANTACI PLIC

MUDr. Štěpán Hudec

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

XXVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti

Kazuistika

- I. H. - žena, 27 let

Nynější onemocnění

- 3 měsíce anamnéza dušnosti
- počátek potíží 2 měsíce po zcela nekomplikovaném porodu zdravého dítěte
- symptomy – funkční klasifikace WHO/NYHA III

Osobní anamnéza

- s ničím neléčena, bez anamnézy význ. onemocnění
- bez pravidelné medikace

Rizikové faktory

- nekuřačka
- bez anamnézy užívání rizikové medikace

Fyzikální vyšetření

- zvýšená náplň krčních žil
- mírné perimaleolární otoky
- TK 120/75 mmHg, TF 89/min
- SpO₂ 93 %

Plicní vyšetření, laboratoř

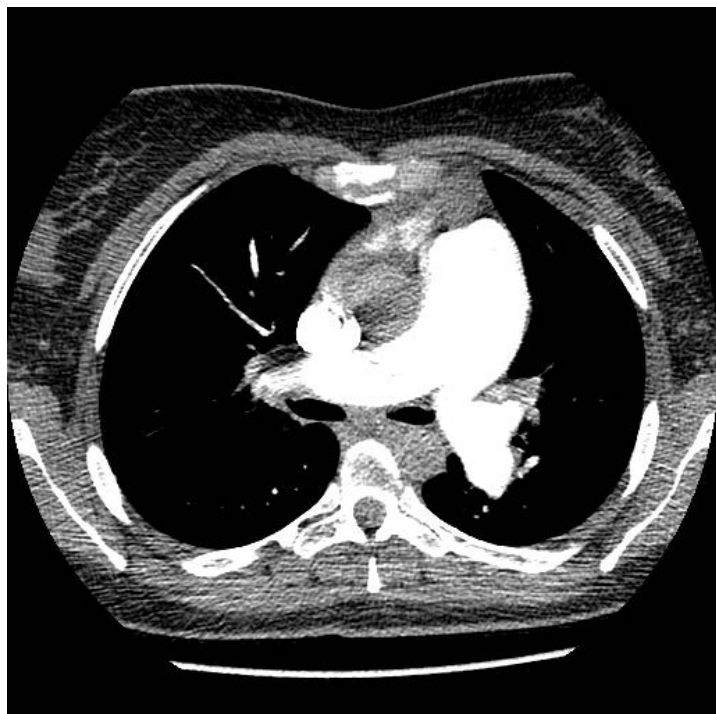
Spirometrie

- zachovalá ventilace
- bez obstrukce
 - FEV1/FVC = 88 % predikce
 - FEV1 = 92 % predikce
- bez restrikce
 - TLC = 105 % predikce
- snížená difuzní kapacita CO
 - DLCO 60 % predicted
 - KCO 71%, VC/DLCO = 1,48

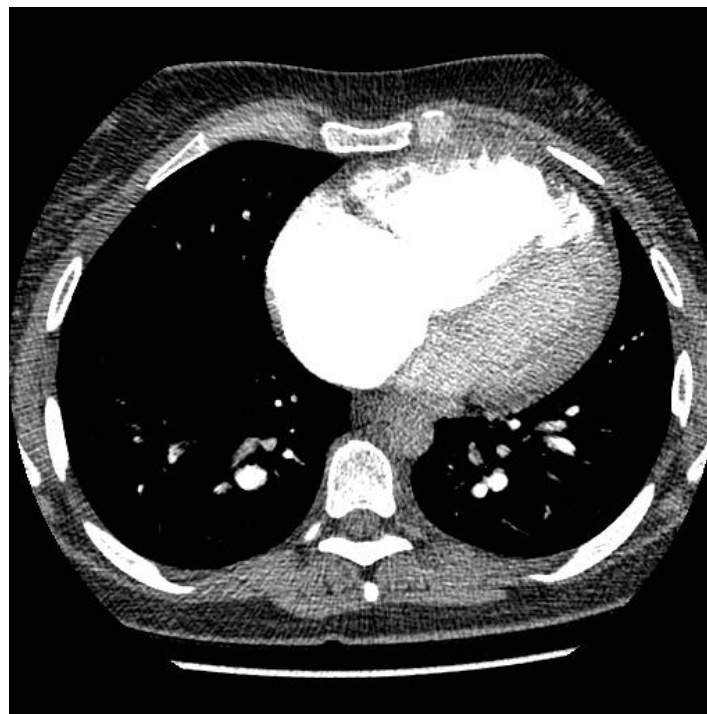
Laboratoř

- Troponin I: 0,009 µg/l [0-0,014]
- **NT-proBNP: 3843 ng/l**
- Kreatinin: 82 µmol/l
- GF MDRD 1,22 ml/s/1,73 m²
- Normalní krevní obraz + diff
- D-dimery: 278 µg/l

CT angiografie plicnice 06/2013

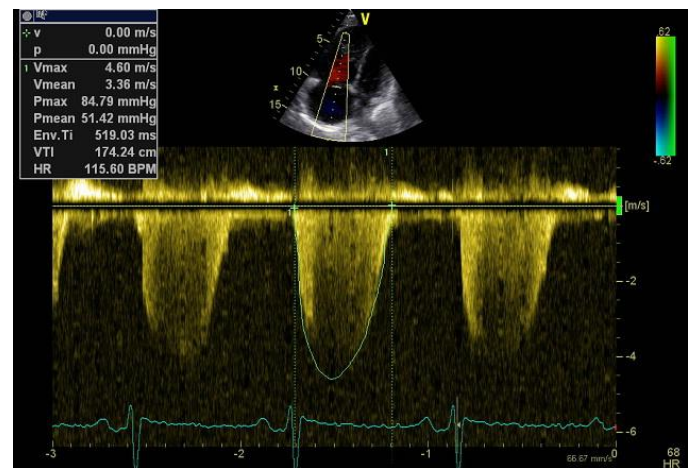
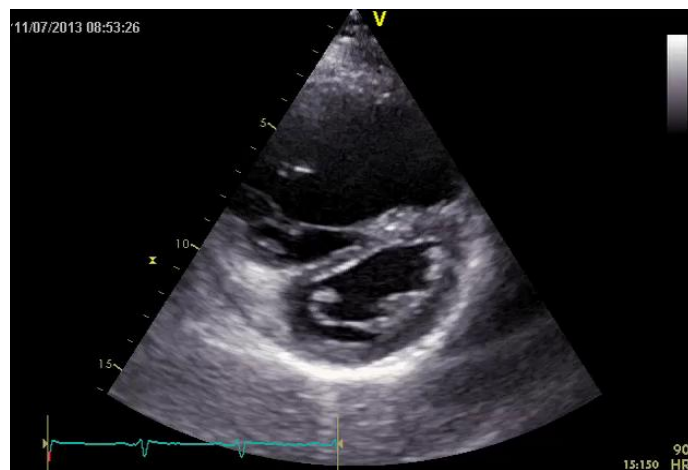
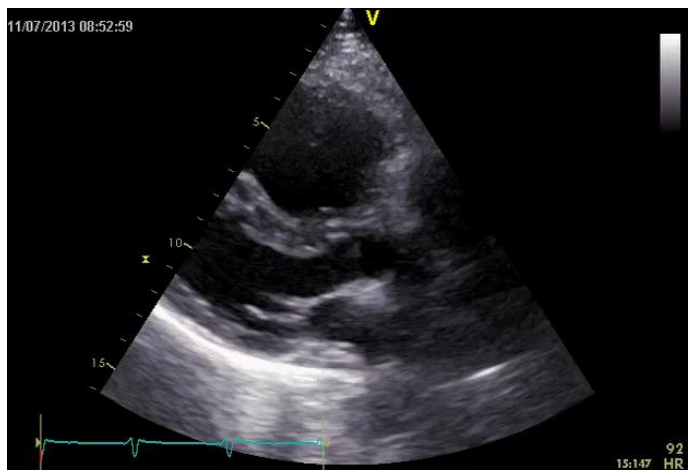


Rozšíření plicnice
(41 mm truncus pulmonalis,
27/29 mm P/L větev plicnice)

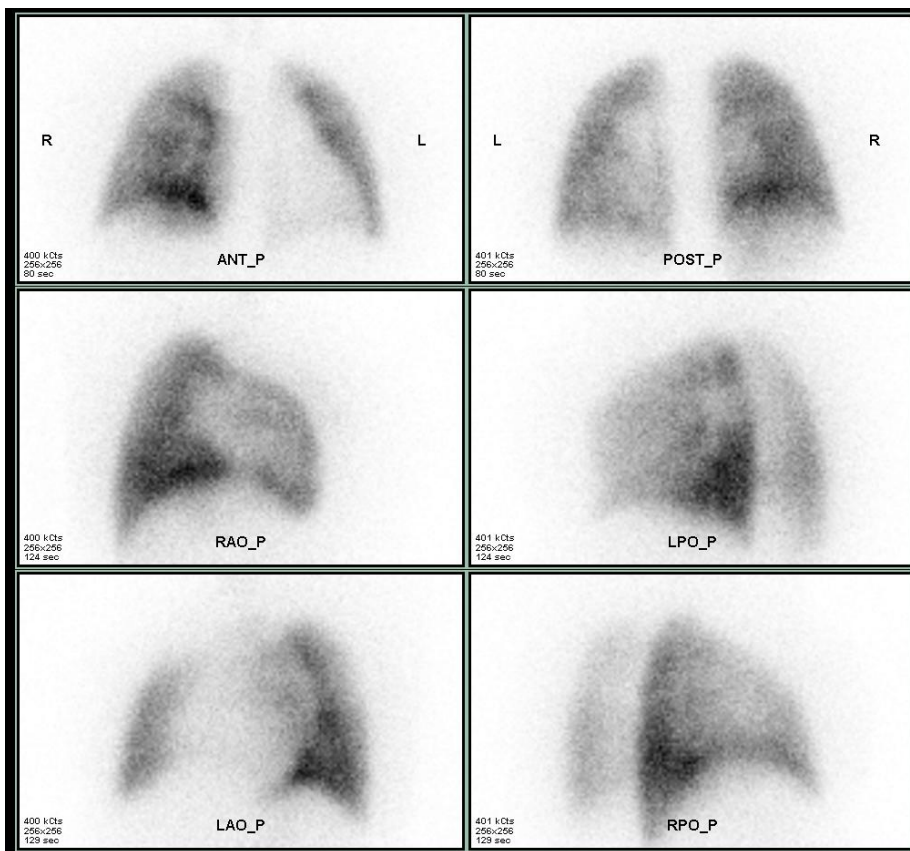
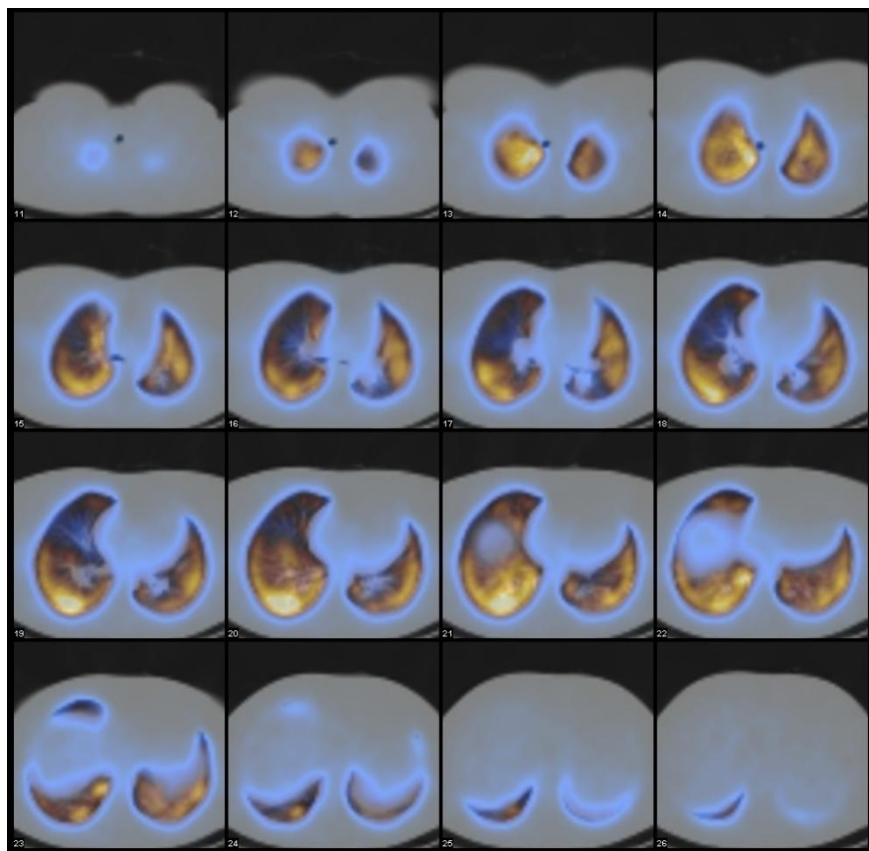


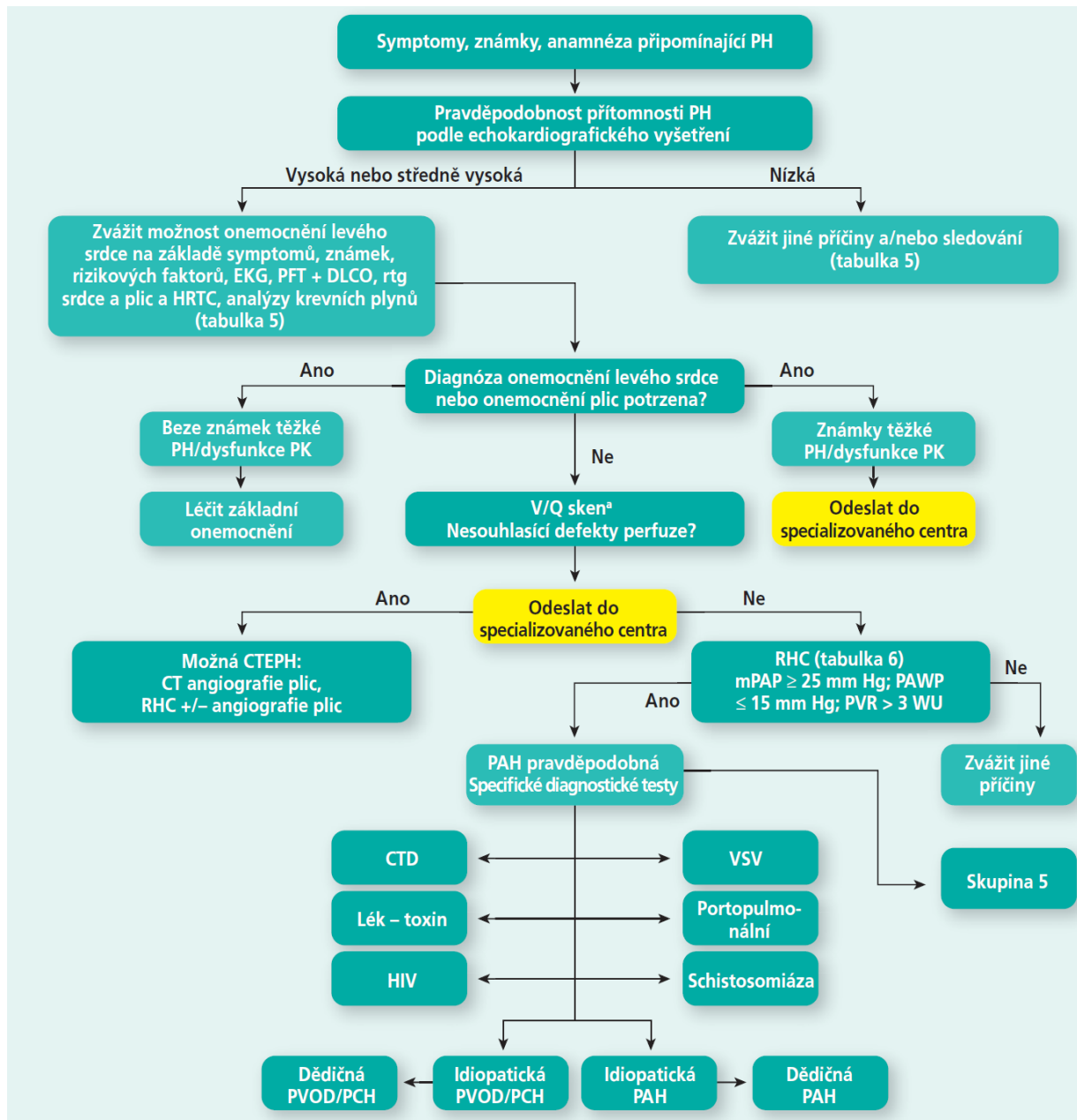
Dilatace pravé komory
(RV/LV = 60/35 mm)

Echokardiografie 07/2013



V/Q scintigrafie plic





Pravostranná katetrizace – 07/2013

- **Hemodynamika:**

RA: mean 17 mmHg

RV: 73/20 mmHg

PA: 74/45, mean 57 mmHg

PAWP: 10 mmHg

PVR: 17,6 WU

CO: 2,67 l/min

CI: 1,41 l/min/m²

- **Test akutní vasoreaktivity:**

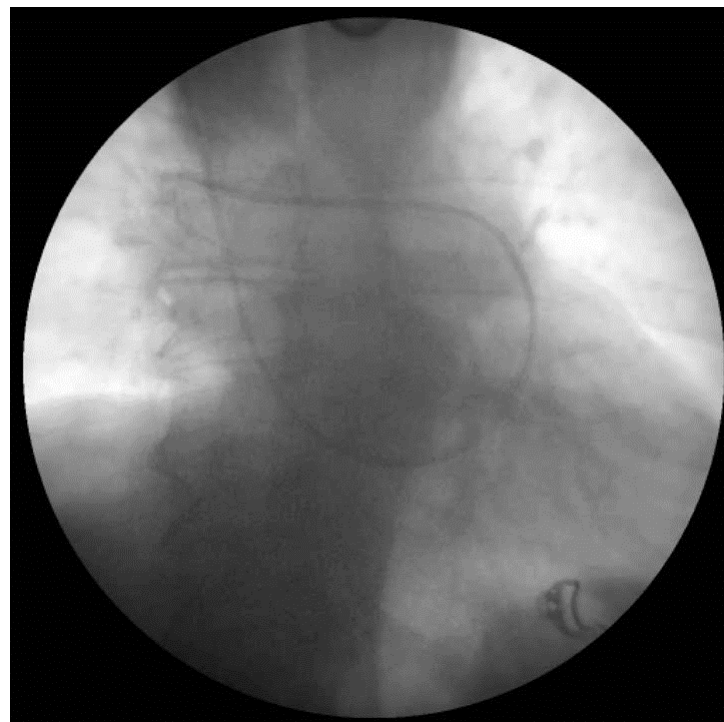
Flolan 0 ng/kg/min: AP 74/47 (57) mmHg

...

Flolan 6 ng/kg/min: AP 78/46 (57) mmHg

...

Flolan 12 ng/kg/min: AP 80/51 (60) mmHg



- **RES:** Těžká prekapilární plicní hypertenze, fixovaná, snížený pravostranný srdeční výdej, zvýšená plicní vaskulární rezistence

Klasifikace plicní hypertenze

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 imunodeficience (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 poškození 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)

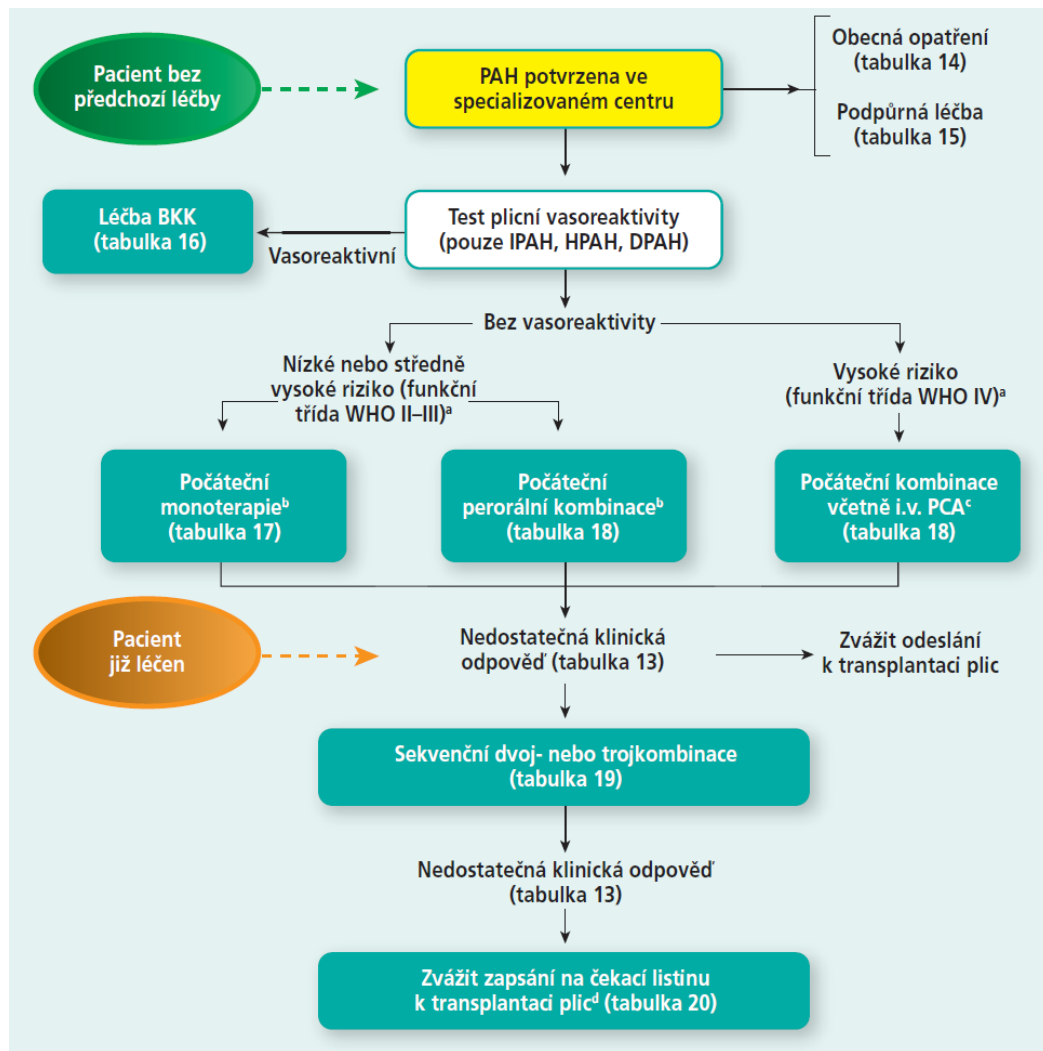
5. Plicní hypertenze nejasného a/nebo multifaktoriálního původu

- 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

Riziková stratifikace

Determinanty prognózy ^a (odhadovaná jednoroční mortalita)	Nízké riziko < 5 %	Středně vysoké riziko 5–10 %	Vysoké riziko > 10 %
Klinické známky pravostranného srdečního selhání	Nepřítomny	Nepřítomny	Přítomny
Progrese symptomů	Ne	Pomalá	Rychlá
Synkopa	Ne	Občasná synkopa ^b	Opakovaná synkopa ^c
Funkční třída WHO	I, II	III	IV
6MWT	> 440 m	165–440 m	< 165 m
Kardiopulmonální zátěžový test	Max. VO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65 % norm.) Sklon VE/CO ₂ < 36	Max. VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65 % norm.) Sklon VE/CO ₂ 36–44,9	Max. VO ₂ < 11 ml/min/kg (< 35 % norm.) Sklon VE/CO ₂ ≥ 45
Koncentrace NT-proBNP v plazmě	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1 400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1 400 ng/l
Zobrazovací metody (echokardiografie, CMR)	Plocha PS < 18 cm ² Bez perikardiálního výpotku	Plocha PS 18–26 cm ² Žádný nebo minimální perikardiální výpotek	Plocha pravé síně > 26 cm ² Perikardiální výpotek
Hemodynamika	Tlak v PS < 8 mm Hg CI ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65 %	Tlak v PS 8–14 mm Hg CI 2,0–2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65 %	Tlak v PS > 14 mm Hg CI < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60 %

Iniciální terapie



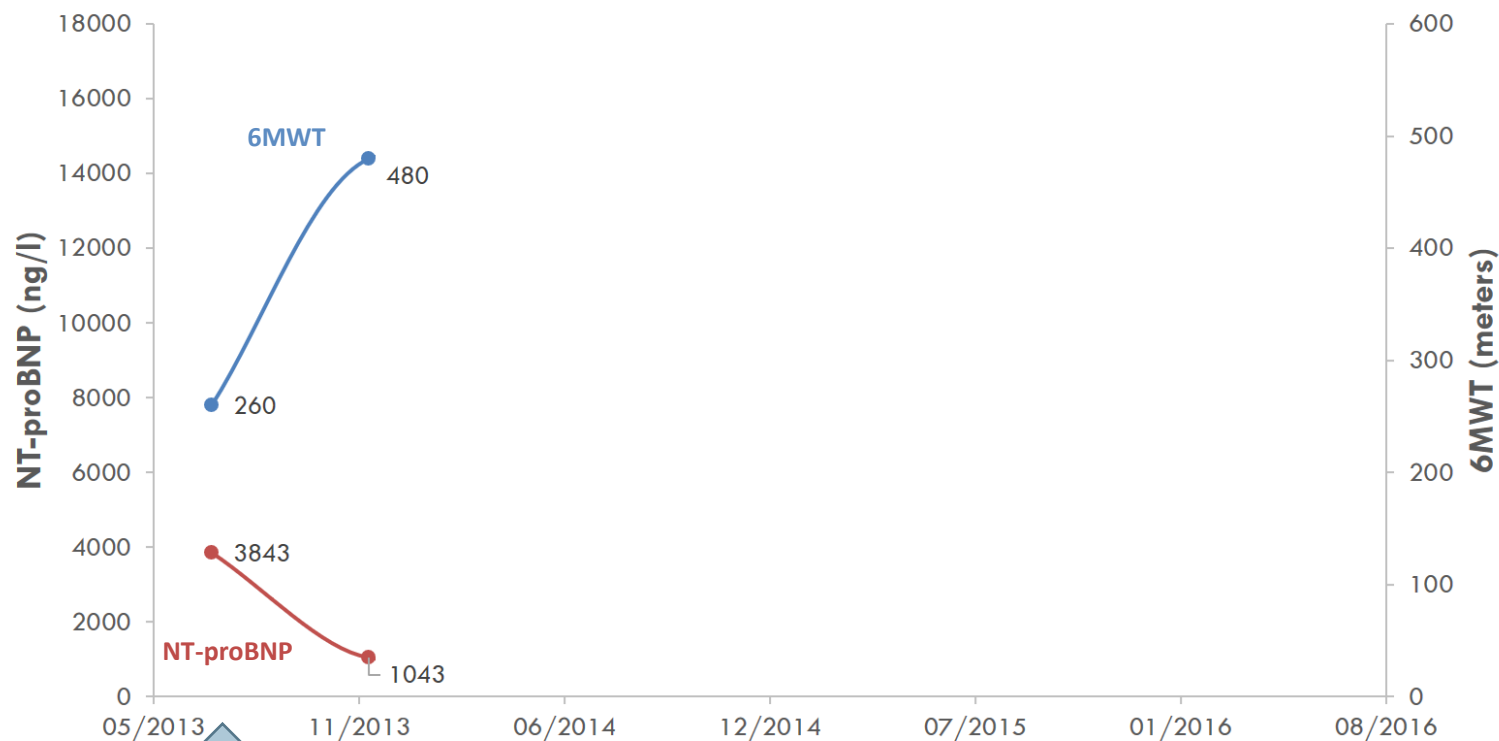
Tabulka 18 – Doporučení pro účinnou počáteční kombinaci léčbu plicní arteriální hypertenze (skupina 1) podle funkční třídy Světové zdravotnické organizace. Pořadí podle hodnocení

Opatření/léčba	Třída ^a –úroveň ^b					
	Funkční třída WHO II		Funkční třída WHO III		Funkční třída WHO IV	
Ambrisentan + tadalafil ^c	I	B	I	B	IIb	C
Jiný ERA + inhibitor PDE-5	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentan + sildenafil + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C
Bosentan + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C
Jiný ERA nebo inhibitor PDE-5 + s.c. treprostinil			IIb	C	IIb	C
Jiný ERA nebo inhibitor PDE-5 + jiné i.v. analogon prostacyklinu			IIb	C	IIb	C

Iniciální léčba

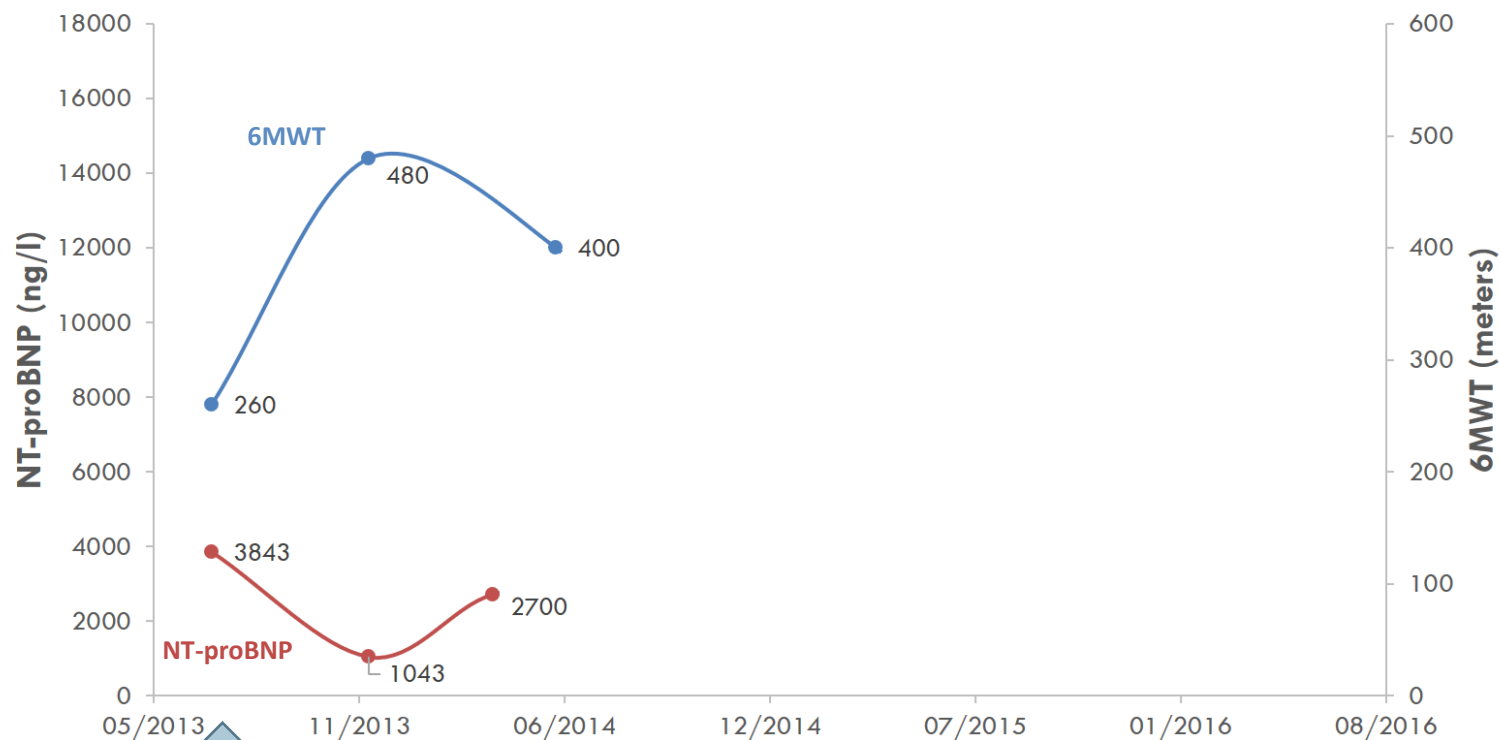
- **6MWT**
 - 260 m, Borg 8
- **Specifická terapie**
 - Sildenafil 3x 20 mg
 - Treprostinil s.c. – 1,25...40 ng/kg/min
- **Podpůrná léčba**
 - Diuretika – Furosemid 40 mg p.o.
 - Perorální antikoagulace - Warfarin

Vývoj klinického stavu



**sil 3x20 mg,
tre 1,25...40
ng/kg/min**

Vývoj klinického stavu



**sil 3x20 mg,
tre 1,25...40
ng/kg/min**

RHC – 04/2014



	Baseline 07/2013	04/2014
RA mean	17 mmHg	13 mmHg
RV	73/20 mmHg	89/12 mmHg
PA	74/45 (57) mmHg	90/40 (59) mmHg
PAWP	10 mmHg	11 mmHg
PVR	17,6 WU	13,63 WU
CO	2,6 l/min	3,52 l/min
CI	1,41 l/min/m ²	1,9 l/min/m ²
6MWT	260 m (Borg 8)	400 m (Borg 7)

Terapie – 04/2014

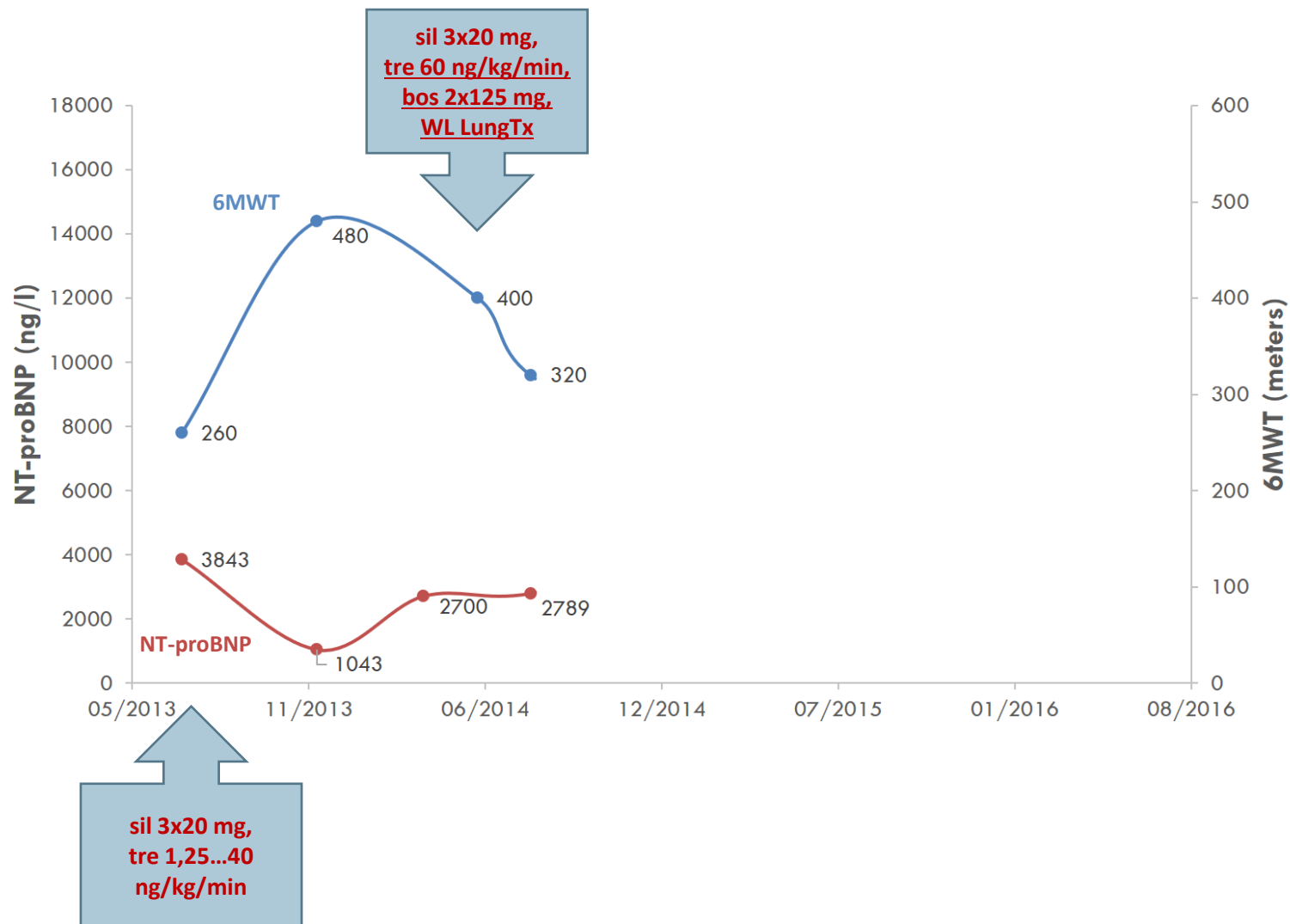
- **Specifická terapie**
 - Sildenafil 3x 20 mg
 - Treprostinil s.c. – 60 ng/kg/min
 - Bosentan 2x 125 mg
- **Podpůrná léčba**
 - Diuretika – Furosemid 120 mg p.o.
 - Spironolakton 50 mg p.o.
 - Perorální antikoagulace - Warfarin
 - Psychologická intervence, SSRI
- **Waiting list – Tx plic**

RHC – 10/2014

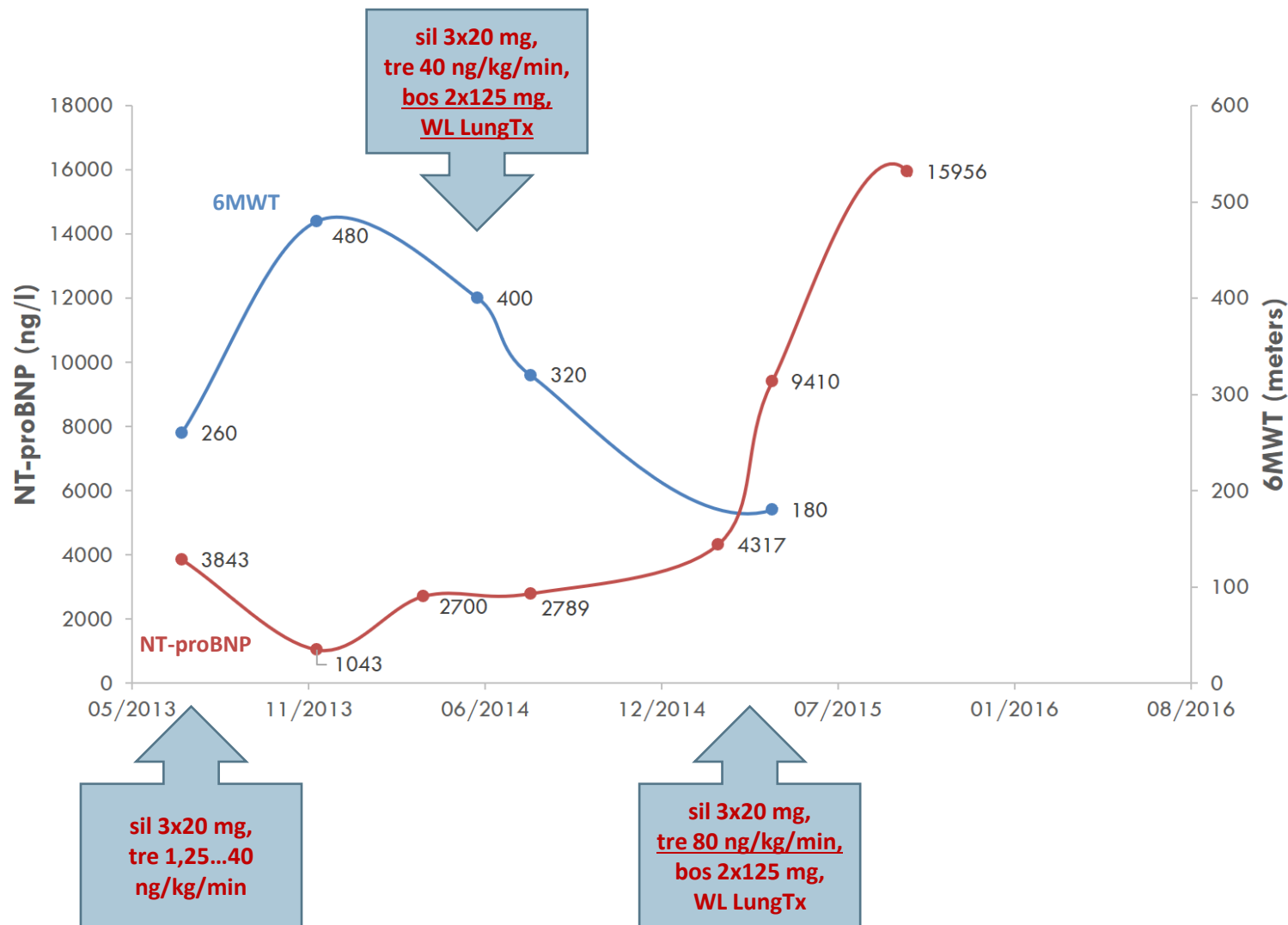


	Baseline 07/2013	04/2014	09/2014
RA mean	17 mmHg	13 mmHg	15 mmHg
RV	73/20 mmHg	89/12 mmHg	87/12 mmHg
PA	74/45 (57) mmHg	90/40 (59) mmHg	87/36 (55) mmHg
PAWP	10 mmHg	11 mmHg	7 mmHg
PVR	17,6 WU	13,63 WU	10,7 WU
CO	2,6 l/min	3,52 l/min	4,47 l/min
CI	1,41 l/min/m ²	1,9 l/min/m ²	2,44 l/min/m ²
6MWT	260 m (Borg 8)	400 m (Borg 7)	320 m (Borg 9)

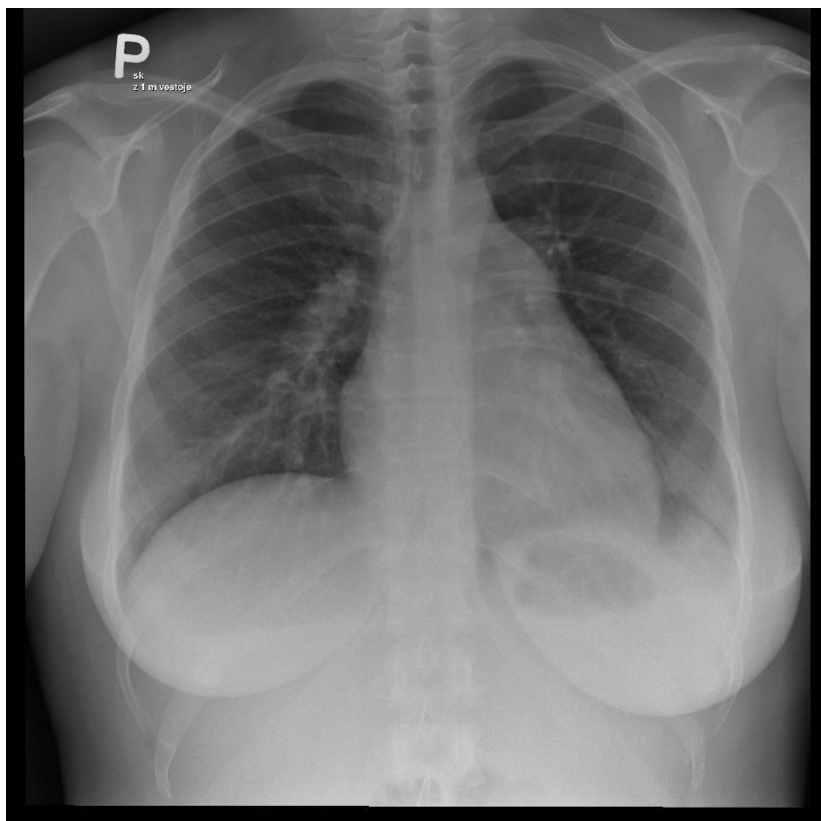
Vývoj klinického stavu



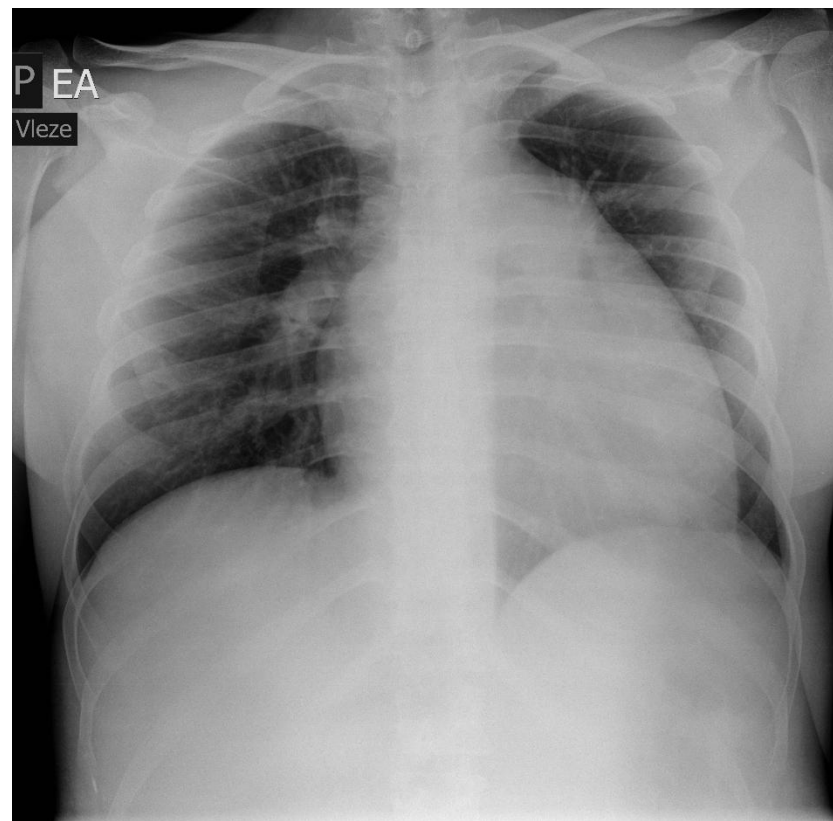
Vývoj klinického stavu



RTG hrudníku – 09/2015



04/2013



08/2015

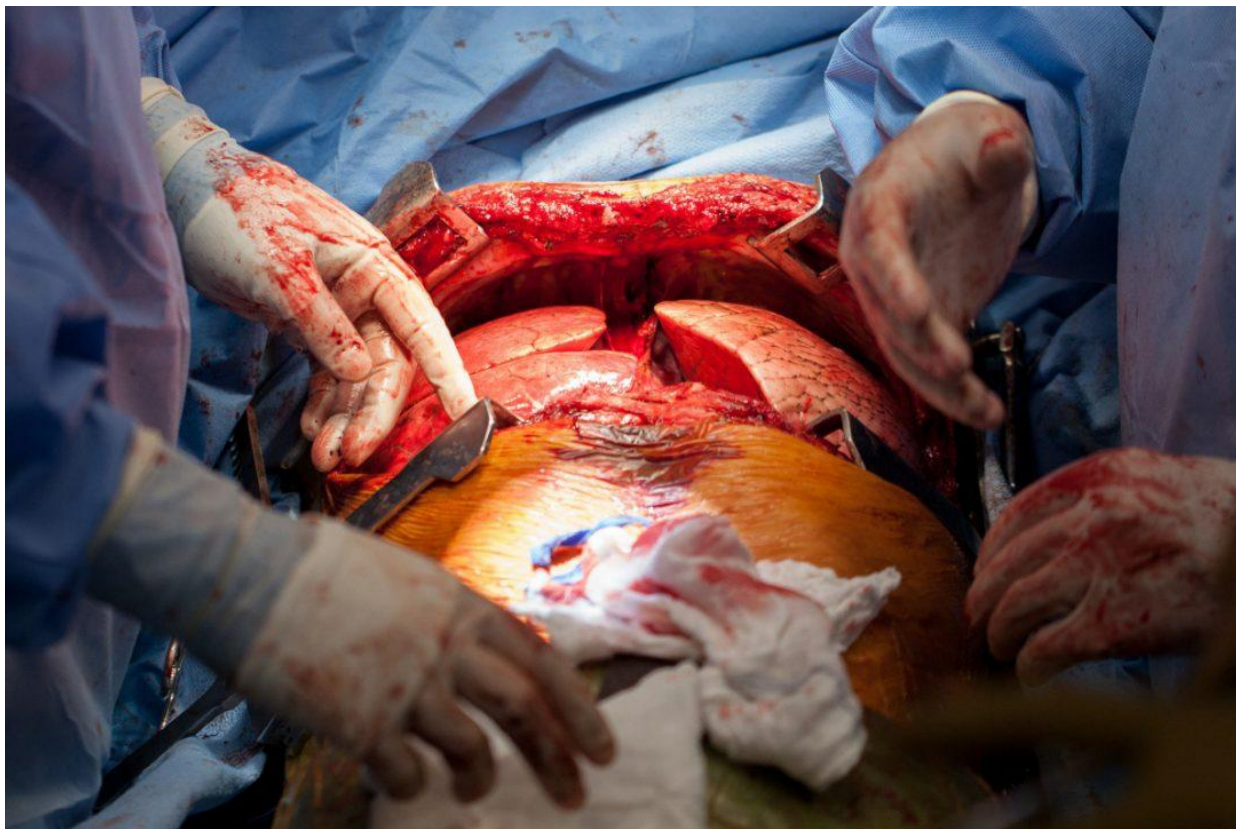
Terapie – 09/2015

- **Specifická terapie**
 - Sildenafil 3x 20 mg
 - **Treprostinil s.c. – 100 ng/kg/min**
 - Bosentan 2x 125 mg
- **Podpůrná léčba**
 - Diuretika – **Furosemid i.v. pro ADHF**
 - Spironolakton 50 mg p.o.
 - Perorální antikoagulace - Warfarin
 - Psychologická podpora, SSRI
- **Waiting list – Tx plic**

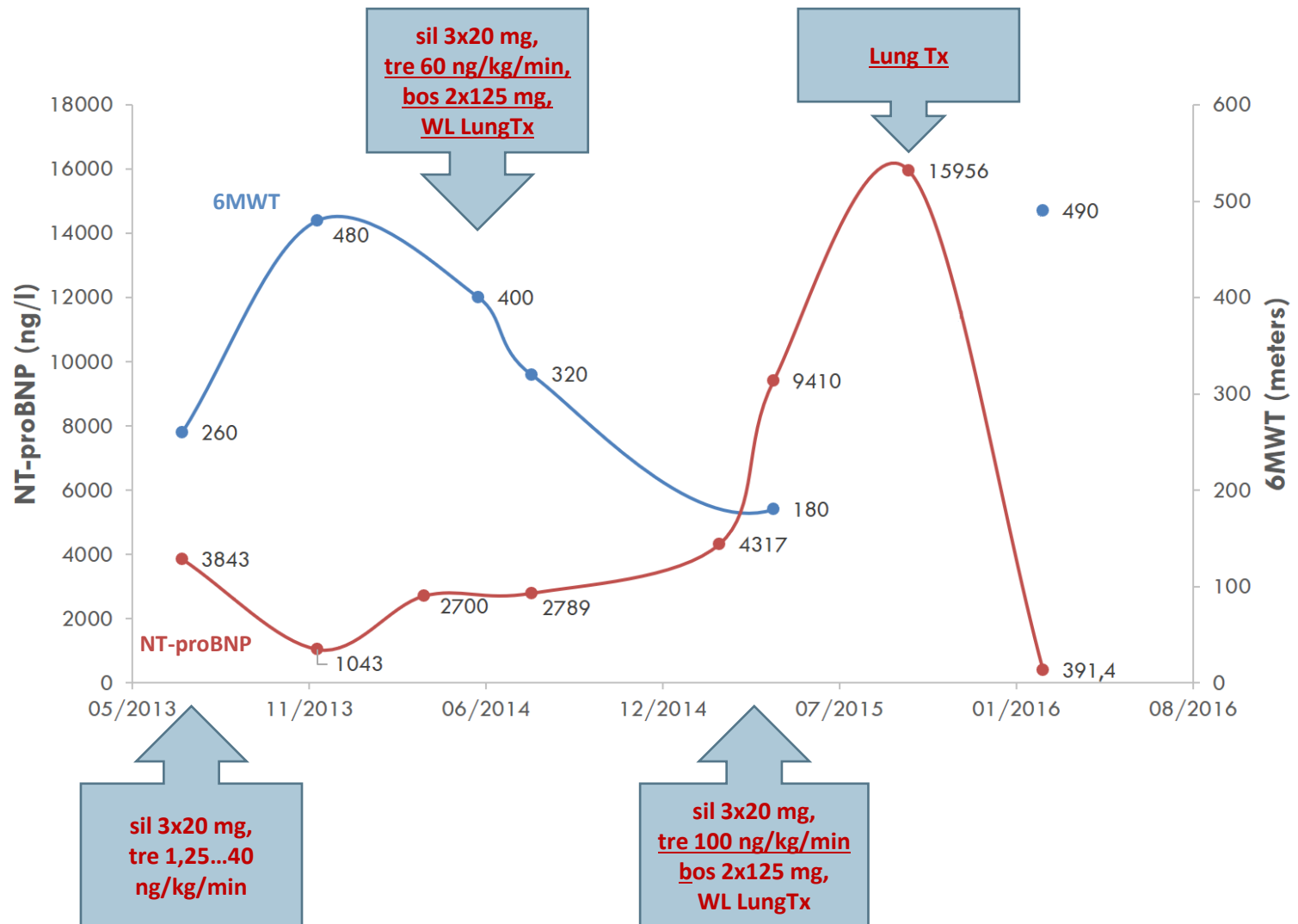
Treprostinil s.c. – lokální reakce



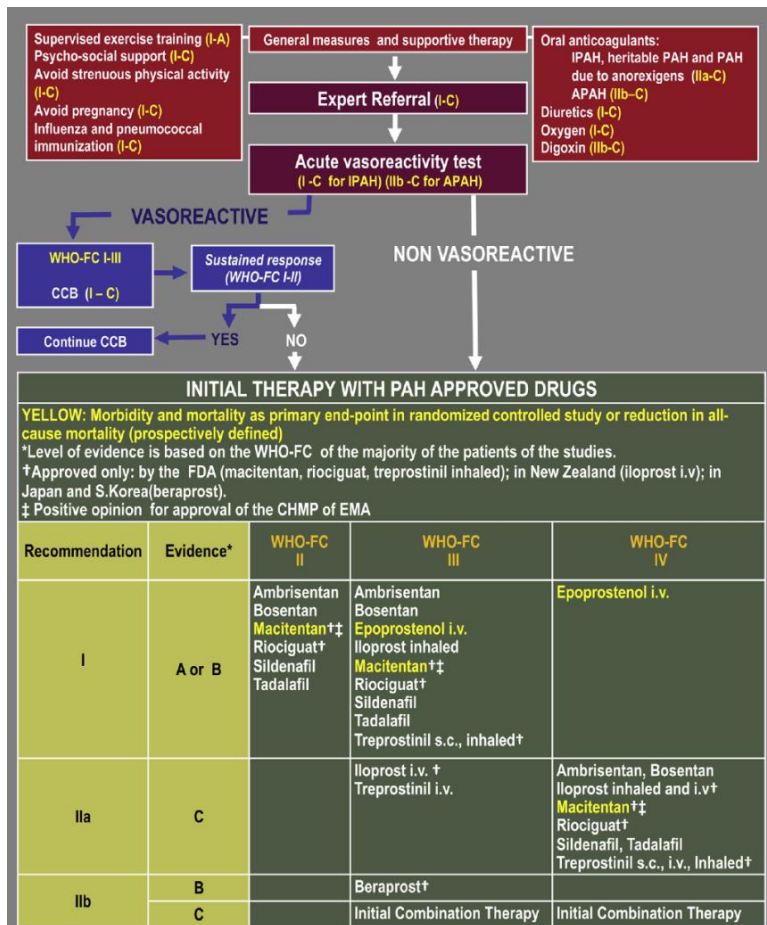
Transplantace plic – 16.10.2015



Vývoj klinického stavu



Terapeutický algoritmus



07/2013

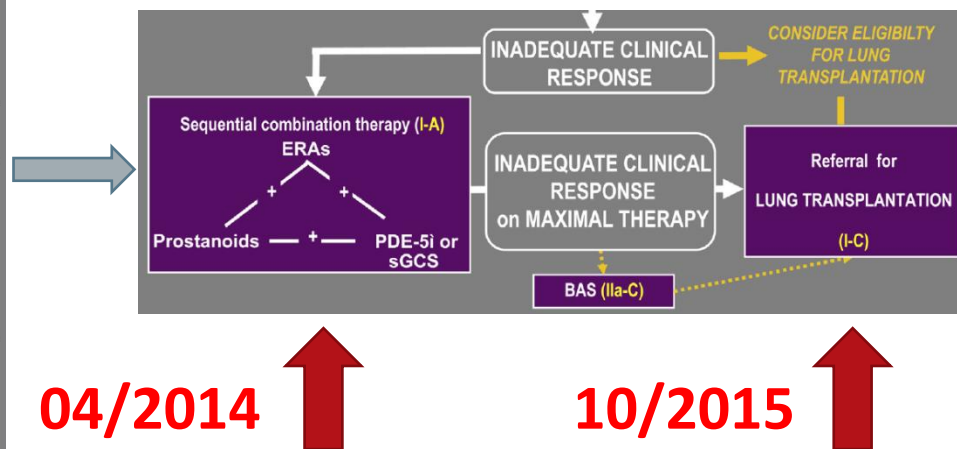


Journal of the American College of Cardiology
 © 2013 by the American College of Cardiology Foundation
 Published by Elsevier Inc.

Vol. 62, No. 25, Suppl D, 2013
 ISSN 0735-1097/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.031>

Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension

Nazzareno Galiè, MD,* Paul A. Corris, MD,† Adaani Frost, MD,‡ Reda E. Girgis, MD,§
 John Granton, MD,|| Zhi Cheng Jing, MD,¶ Walter Klepetko, MD,# Michael D. McGoon, MD,**
 Vallerie V. McLaughlin, MD,†† Ioana R. Preston, MD,‡‡ Lewis J. Rubin, MD,§§ Julio Sandoval, MD,|||
 Werner Seeger, MD,¶¶ Anne Keogh, MD##



Treprostinil s.c. pro těžkou PAH



The Journal of
Heart and Lung
Transplantation
http://www.jhlonline.org

Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials

Raymond L. Benza, MD,^a Mardi Gomberg-Maitland, MD, MSc,^b Robert Naeije, MD, PhD,^c Carl P. Arneson, MStat,^d and Irene M. Lang, MD^e

J Heart Lung Transplant. 2011 Sep;30(9):982-9

Table 6 Multivariate Predictors of Survival

Prognostic factor	Hazard ratio for death (95% CI)	p-value
Patient-related factors (based on available data for 811 patients)		
Age, ↑ 10 y	1.01 (0.89–1.15)	NS
BMI, ↑ 10 kg/m ²	0.52 (0.38–0.72)	<0.001
Albumin, ↑ 0.5 g/dl	0.70 (0.58–0.83)	<0.001
Sodium, ↑ 5 mmol/liter	0.90 (0.70–1.15)	NS
Total bilirubin, ↑ 0.1 mg/dl	1.02 (1.00–1.03)	0.033
Creatinine, ↑ 0.5 mg/dl	1.73 (1.31–2.28)	<0.001
On-treatment factors at Week 12		
Treprostinil dose ^a		
↑ 10-ng/kg/min increments	0.64 (0.45–0.89)	0.009
6MWD ^b		
↑ 20-m increments	0.86 (0.78–0.95)	0.004
PVRI ^c		
↓ 10 mm Hg/liter/min/m ²	0.73 (0.44–1.21)	NS
SVO ₂ ^d		
↑ 10% increments	0.66 (0.46–0.93)	0.018
Cardiac index ^e		
↑ 1 liters/min/m ²	0.40 (0.12–1.28)	NS

Table 5 Univariate On-treatment Predictors of Survival

Prognostic factor	n	Hazard ratio for death (95% CI)	p-value
Treprostinil dose			
↑ 10-ng/kg/min increments ^a	811	0.66 (0.48–0.90)	0.009
≥40 ng/kg/min ^b	230	0.29 (0.20–0.44)	<0.001
6MWD ^a			
↑ 20-m increments	391	0.92 (0.86–0.99)	0.032
≥20-m increase	158	0.61 (0.38–0.98)	0.039
PVRI ^a			
↓ 10 mm Hg/liter/min/m ²	335	0.70 (0.56–0.86)	<0.001
≤20 mm Hg/liter/min/m ²	354	0.40 (0.24–0.68)	<0.001
mRAP, ↑ 1 mm Hg ^a	390	1.06 (1.03–1.10)	<0.001
Cardiac index, ↑ 1 liter/min/m ^{2a}	379	0.64 (0.47–0.87)	0.005



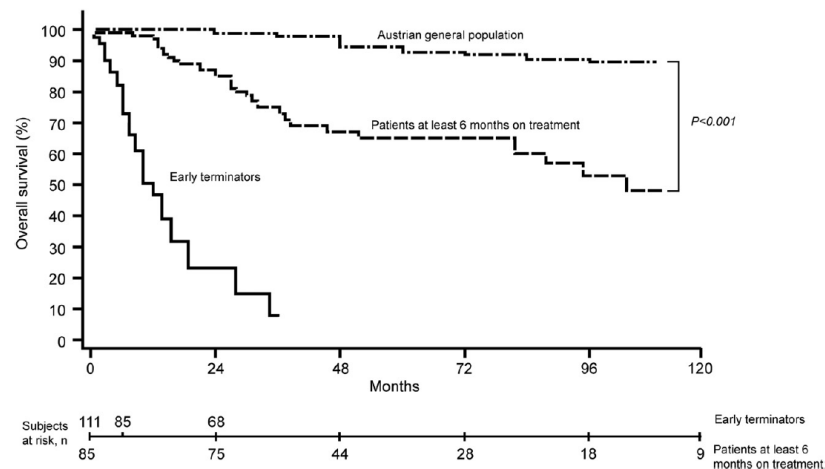
The Journal of
Heart and Lung
Transplantation
http://www.jhlonline.org

ORIGINAL CLINICAL SCIENCE

Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension

Roela Sadushi-Količi, MD,^a Nika Skoro-Sajer, MD,^a Daniel Zimmer, MD,^a Diana Bonderman, MD,^a Michael Schemper, PhD,^b Walter Klepetko, MD,^c Jutta Glatz, MSc,^d Johannes Jakowitsch, PhD,^a and Irene Lang, MD^a

J Heart Lung Transplant. 2012 Jul;31(7):735-43



Postpartální PAH

- Závažné komplikace
- Vzácné onemocnění – pouze kazuistické sdělení

Postpartum Pulmonary Hypertension

PETER M. OLLEY, M.B., M.R.C.P., and
WILLIAM WHITAKER, M.D., B.Sc., F.R.C.P.

IN RECENT YEARS thromboembolism has become recognized as a frequent causative factor in patients who previously would have been considered to have idiopathic or primary pulmonary hypertension. It is now apparent that pregnancy may precipitate this intractable form of hypertensive pulmonary vascular disease.

series have consisted exclusively of female patients.⁹ This, in itself, suggests a possible causal relationship with pregnancy and childbirth.

More recent authors have stressed the association of this condition with pregnancy,^{10, 20} and have emphasized that all cases should be regarded as being throm-

Obstet Gynecol. 1967 Mar;29(3):369-77

Postpartální PAH

- Nejasný mechanismus
- **Možné příčiny:**
 - Hypoxie placenty – vasoaktivní mediátory → těžká vasokonstrikce
 - Zvýšená vaskulární remodelace
 - Hyperkoagulační stav
 - Embolizace amniové tekutiny
- PAH jako nově **vzniklé onemocnění**
vs.
preexistující asymptomatická PAH potencionovaná fyziologickou zátěží v graviditě
- V rodině pacientky byl proveden screening dalších případů plicní arteriální hypertenze - u matky pacientky (v době diagnózy ve věku 50 let) byla rovněž diagnostikována PAH

PAH a těhotenství

- Spojeno se značným rizikem mortality pro matku i plod
- Specifická terapie PAH vede ke zlepšení prognózy
 - **Historická kohorta** (1978-1996) – mateřská mortalita 36-56 %

Weiss BM et al. JACC 1998

- **Moderní farmakoterapie PAH**

- 13 PH center (USA, Evropa, Austrálie), 2007-2010, prospektivní studie
- 26 gravidit
 - 69 % (18 pts.) porod zdravého dítěte
 - 62 % (16) nekomplikovaných gravidit = porod zdravého dítěte bez komplikací
 - 12 % (3 pts.) mortalita
 - 4 % (1 pt.) rozvoj závažného pravostranného srdečního selhání vyžadujícího urgentní transplantaci srdce a plic
 - 8 potratů (2 spontánní, 6 indukovaných)

Jais X et al. Eur Respir J 2012

PAH a těhotenství

- ESC/ERS PH guidelines 2015

Tabulka 14 – Doporučení pro obecná opatření		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Doporučuje se, aby pacientky s PAH neotěhotněly.	I	C

- **Kontracepce**

- Má být použita vždy u sexuálně aktivních pacientek
- Bariérové metody antikoncepce – bezpečné pro pacienty, hůře predikovatelný efekt
- Preparáty s progesteronem – efektivní přístup, zabránění potenciálnímu vlivu estrogenů (starší generace HAK)

- **Antagonisté receptorů pro endotelin (bosentan, ambrisentan)**

- Mohou snížit účinnost perorální HAK
- Teratogenní

Děkuji za pozornost!

