

# Chronická tromboembolická plicní hypertenze

**David Ambrož**

**II. interní klinika kardiologie  
a angiologie**

**VFN a 1. LF UK  
Praha**



# Klasifikace 2018

- **Skupina 4**
- **CTEPH a ostatní obstrukce plicního řečiště**
  - 4.1 Chronická tromboembolická plicní hypertenze
  - 4.2 Ostatní obstrukce plicního arteriálního řečiště
    - 4.2.1 sarkom/angiosarkom plicnice
    - 4.2.2 ostatní tumory (ledvin; dělohy..)
    - 4.2.3 nemaligní nádory (leiomyom dělohy)
    - 4.2.4 arteritidy
    - 4.2.5 vrozená stenózy plicnice
    - 4.2.6 parazité (hydatidóza)



# Definice

- Chronická tromboembolická plicní hypertenze
  - PAMP  $\geq 25$  mm Hg; PVR  $> 3$  W.U.
  - Typický nálezn na DSA/CT angiografii
  - Antikoagulační terapie více než 3 měsíce



# Definice

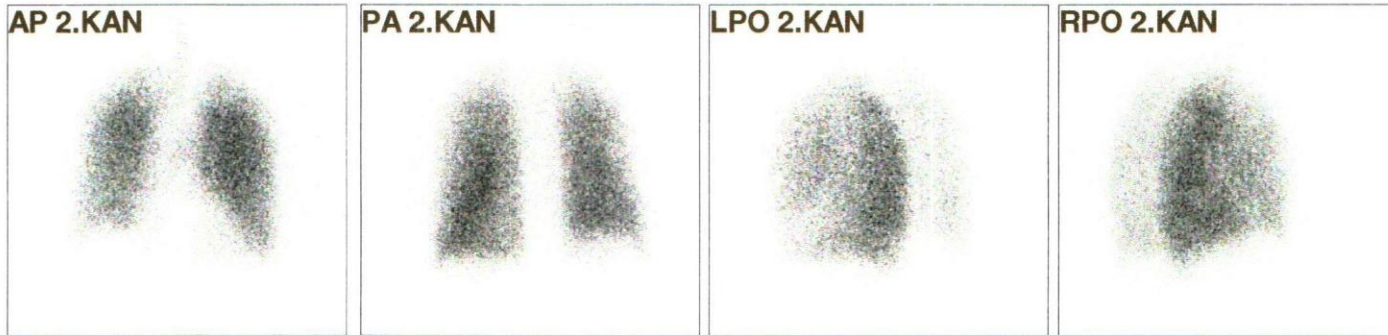
- Chronická tromboembolická plicní hypertenze
  - PAMP  $\geq 25$  mm Hg; PVR  $> 3$  W.U.
  - Typický nálezn na DSA/CT angiografii
  - Antikoagulační terapie více než 3 měsíce
- Chronická tromboembolická plicní nemoc
  - PAMP  $>21$  mm Hg  $<25$  mm Hg
  - Typický nálezn na DSA/CT angiografii
  - Antikoagulační terapie více než 3 měsíce



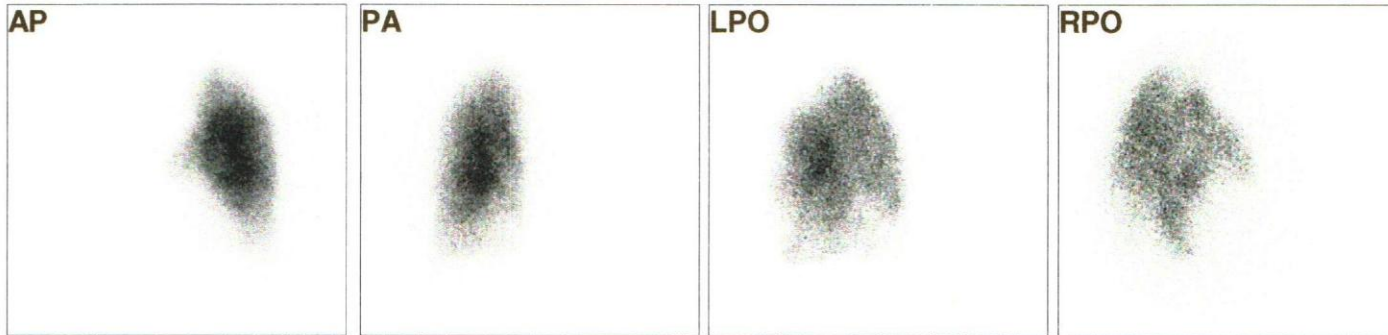
# V-P scan

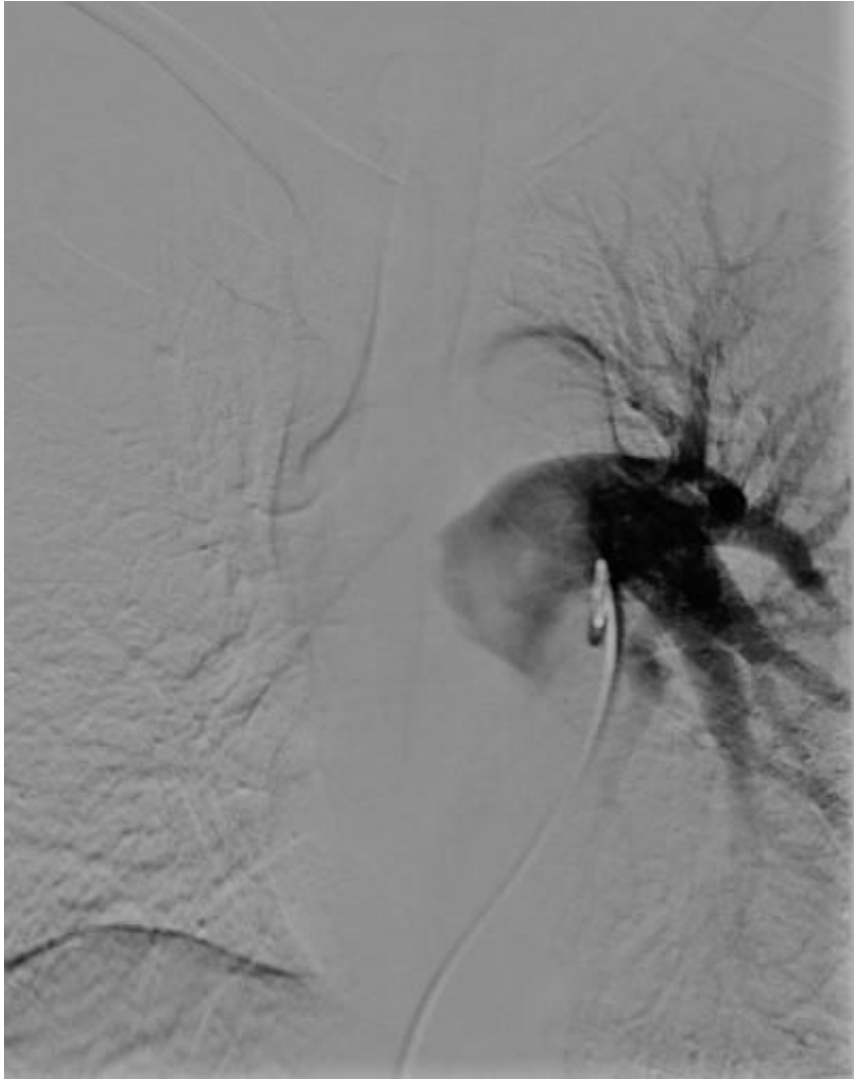
jméno studie: ventilace + perfuze

## VENTILACE



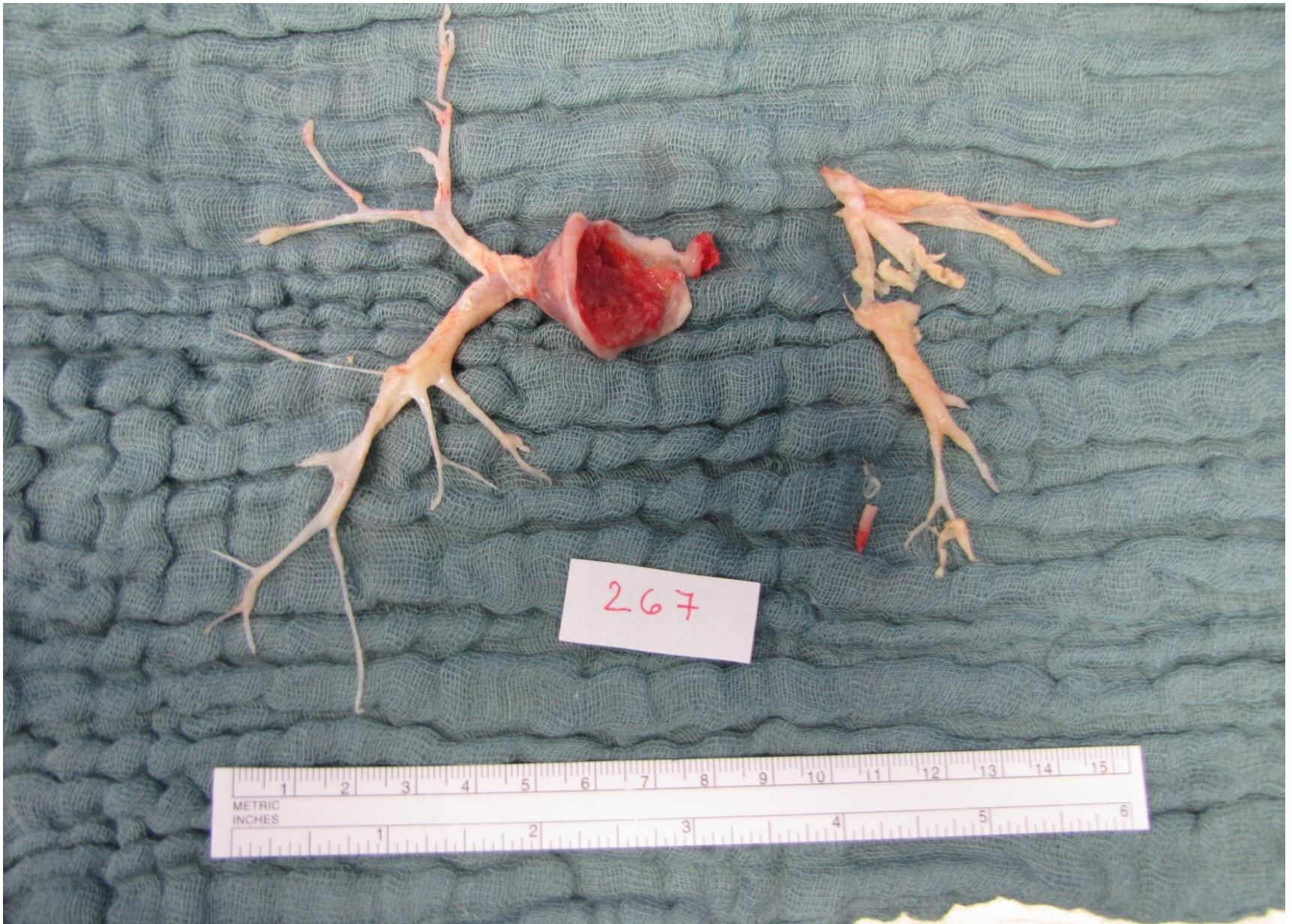
## PERFUZE





- Pravá síň: 0 mm Hg
- Plicnice: 42/13/24 mm Hg
- Tlak v zaklínění: 5 mm Hg
- Minutový výdej srdeční: 5.1 l/min
- Plicní arteriální rezistence: 3,7 W.U.





267







# Epidemiologie

- Odhad incidence CTEPH byl podle sekčních studií kolem 0,1-0,5% pacientů po atace plicní embolie (PE) <sup>1</sup>.
- Podle pozdějších prací je incidence CTEPH nejspíše vyšší – 3,1% pacientů 1 rok po akutní PE <sup>2</sup>.

1) Fedulo PF; *Semin Resp Crit Care Med* 2003; 24:273-85

2) Pengo V; *NEJM* 2004; 350:2257-2264



# Epidemiologie

- Odhad incidence CTEPH byl podle sekčních studií kolem 0,1-0,5% pacientů po atace plicní embolie (PE) <sup>1</sup>.
- Podle pozdějších prací je incidence CTEPH nejspíše vyšší – 3,1% pacientů 1 rok po akutní PE <sup>2</sup>.
- Aktuální metaanalýza uvádí incidenci 5,6 na milion v obecné populaci <sup>3</sup>

1) Fedulo PF; *Semin Resp Crit Care Med* 2003; 24:273-85

2) Pengo V; *NEJM* 2004; 350:2257-2264

3) Yvonne M.; *Respir J* 2017; 49: 1601792



# CTEPH je poddiagnostikována

- 146 nemocných po akutní PE mělo potvrzeno 7 CTEPH (4,8%) – follow up 26 měsíců
- 57% pacientů mělo v době diagnózy první PE již jednoznačně CTEPH.



# CTEPH je poddiagnostikována

**reálná incidence:  
5-6 na 1 000 000 obyvatel**

**očekávaná incidence v obecné  
populaci  
13 na 1 000 000 obyvatel**



# Rizika rozvoje CTEPH

- Sledování nemocný se submasivní PE léčených trombnolýzou (PEITHO study)
- 353 trombolyzovaných versus 343 léčených heparinem
- Sledování Ø 37,8 měsíců

	tenecteplasa	placebo	Hodnota p
CTEPH	4 (2,1%)	6 (3,2%)	0,79

- Reperfúzní trombolýtická léčba nesnižuje riziko rozvoje CTEPH.





# Diagnostický algoritmus

1. Při podezření na CTEPH
  - ECHO
  - V-P scan
2. Konfirmace diagnózy
  - Pravostranná srdeční katetrizace
  - DSA plicnice; CTA plicnice
3. Rozhodnutí o operabilitě
  - Proporcionalita tíže PH a obstrukce
  - komorbidity



# V-P scan

- Základní vyšetření k verifikaci CTEPH.
  - Senzitivita 90%; specificita 97,4%
  - Negativní prediktivní hodnota 98,5%
- CT angiografie plicnice
  - Senzitivita 51%; specificita 99% (1)
  - Lobární postižení: senz. 98,3% speci. 94,8% (2)
  - Segmentární postižení: senz. 94,1%; speci. 92,9% (2)



1) Tunariu N; *J Nucl Med.* 2007;48:680-684

2) Reichelt A; *European journal of radiology.* 2009;71(1):49–54

# CTA plicnice

- Neměla by sloužit k stanovení diagnózy.
- Slouží k posouzení operability.



Zdroj: VFN

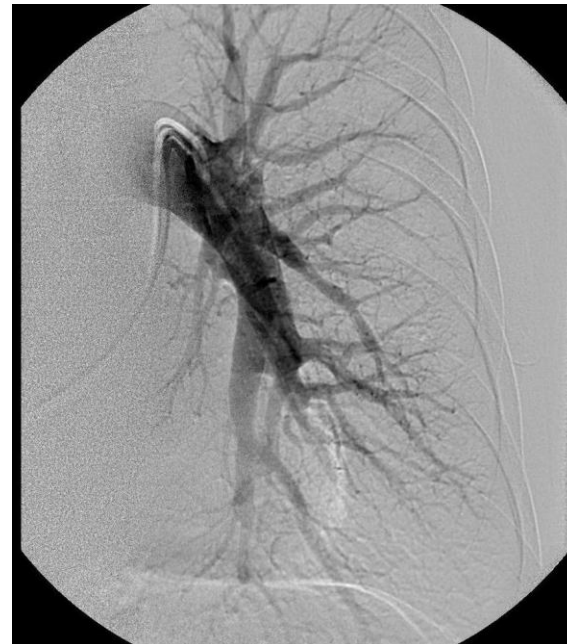


V PRAZE

VFN Praha

# DSA plicnice

- Klíčové vyšetření:
  1. potvrzuje diagnózu CTEPH
  2. rozhoduje o operabilitě nemocného



# Změna anatomické klasifikace CTEPH

- Starší dle Jamiesona je pooperační klasifikace dle operačního nálezu
- Nová dle Levela vychází z angiografického nálezu.
  - Level 0 (Jamieson IV) – bez známek CTEPH
  - Level I (Jamieson I nebo II) – obstrukce hlavních větví
  - Level II (Jamieson I nebo II) – obstrukce začíná na lobární úrovni
  - Level III (Jamieson III) – obstrukce začíná na segmentární úrovni
  - Level IV (Jamieson III) – obstrukce od subsegmentární úrovni





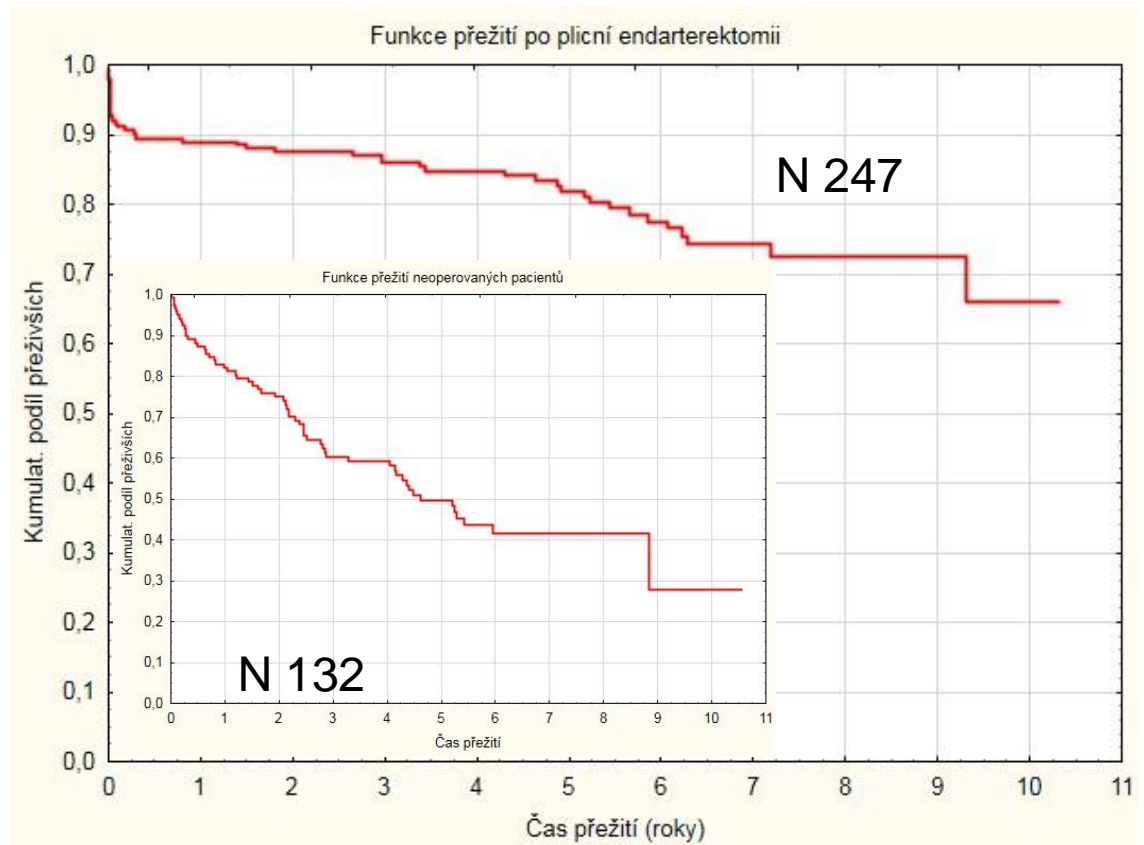
# Dlouhodobé sledování po PEA

- dlouhodobé přežívání:

- 1 rok: 89%
- 3 roky: 87%
- 5 let: 82%

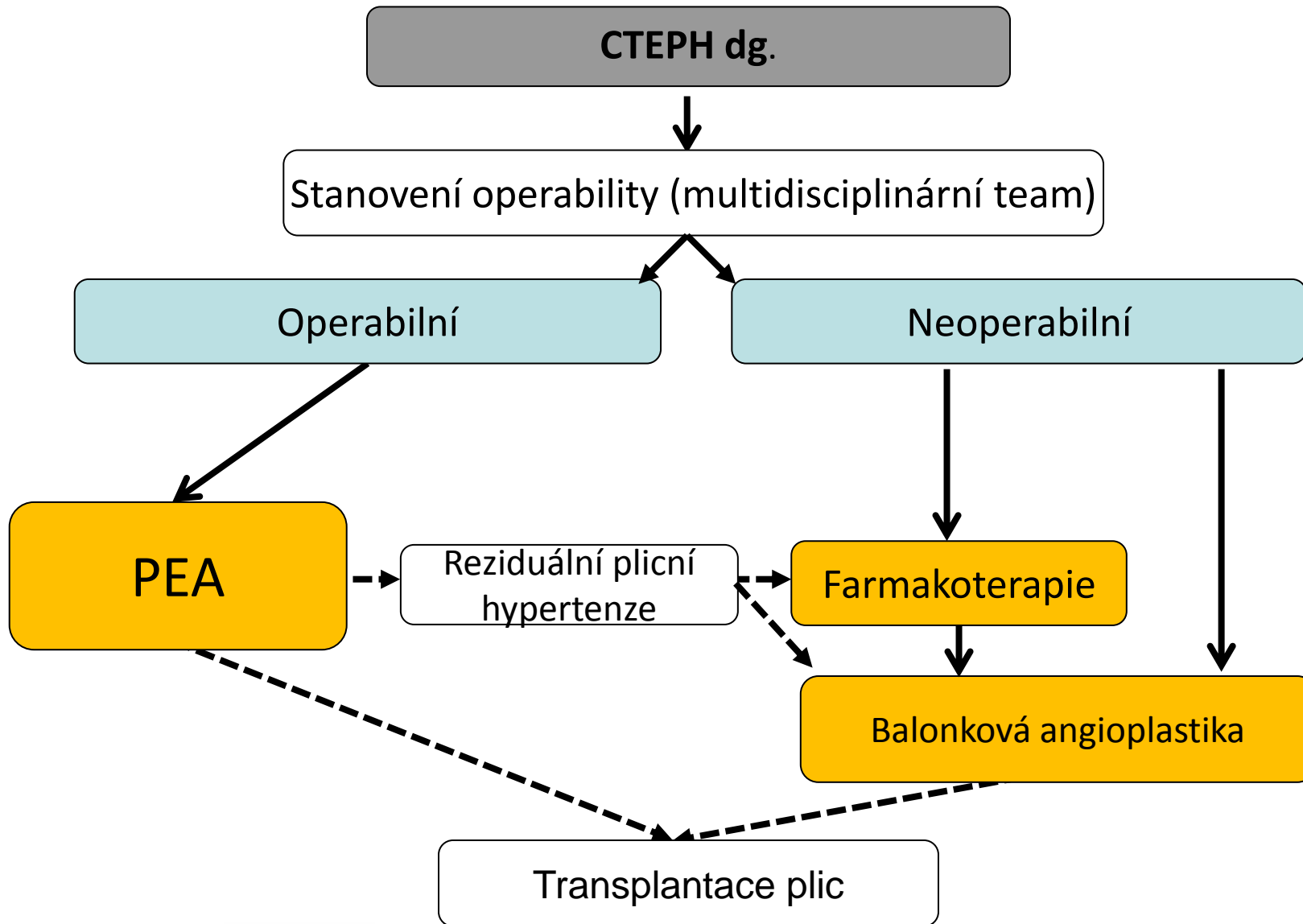
– bez PEA

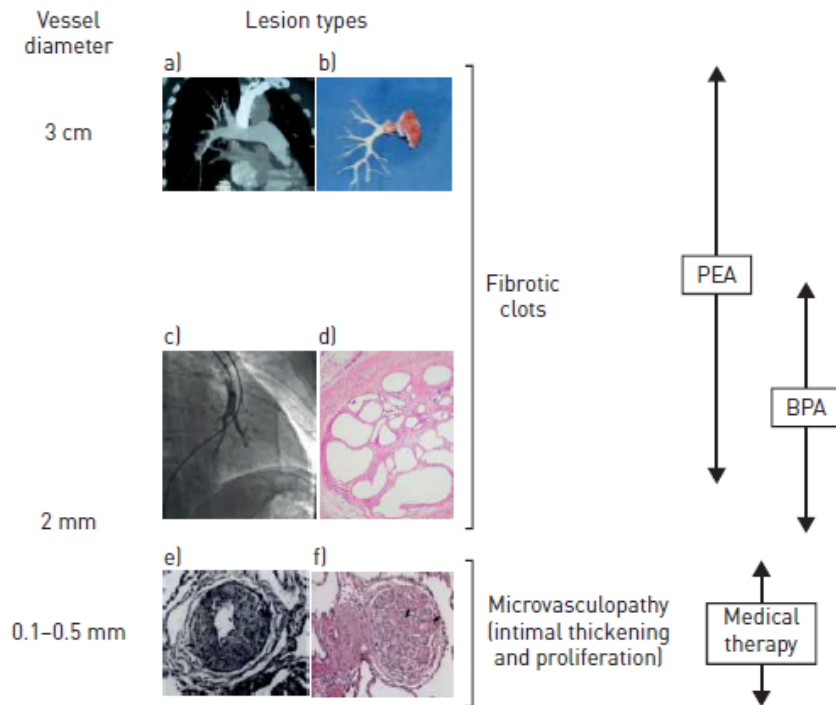
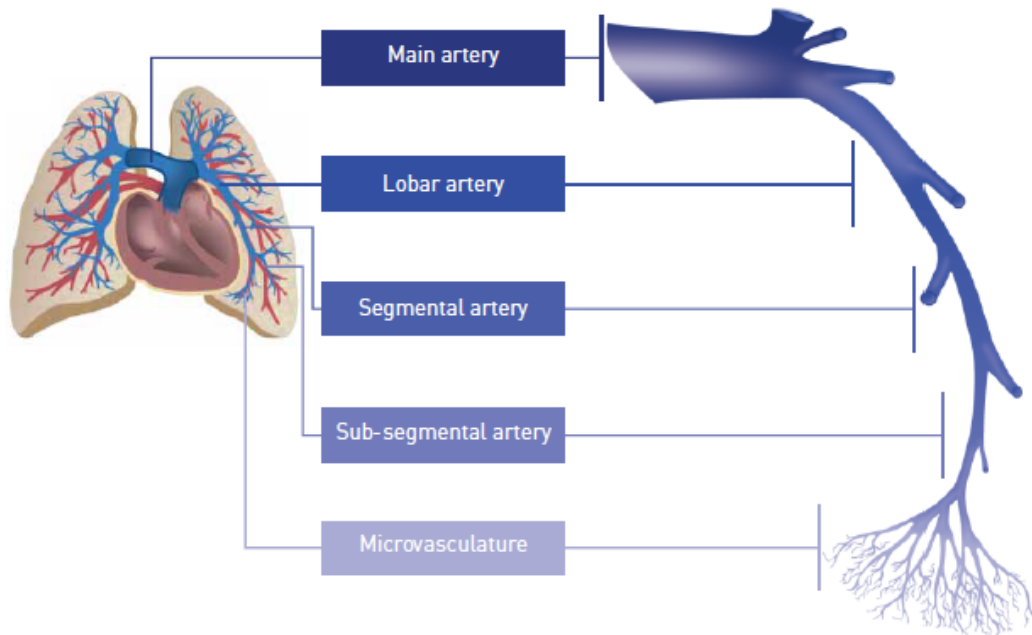
- 1 rok: 81%
- 3 roky: 60%
- 5 let: 50%



Zdroj: VFN







# Strategie farmakoterapie

1. Inoperabilní nemocní a nemocní s reziduální plicní hypertenzí po PEA
  - Inoperabilní pacienti: cca 30% z incidentních pacientů
  - Residuální PH: cca 30-35% pacientů po PEA
2. Předléčení u rizikových nemocných
  - Plicní arteriální hypertenze nad 15 W.U.
  - Off label indikace



# Studie Benefit

- Bosentan versus placebo u nemocných s inoperabilní CTEPH/ residuální PH po PEA
  - Duální antagonist receptorů pro endothelin
- 157 pacientů; 16 týdnů trvání
- Primární endpoint:
  - změna v 6MWT a současně v PVR
- Sekundární endpoint:
  - změna funkční třídy; TPR; RAP; TtCW, NT-proBNP





# Studie Benefit - výsledky

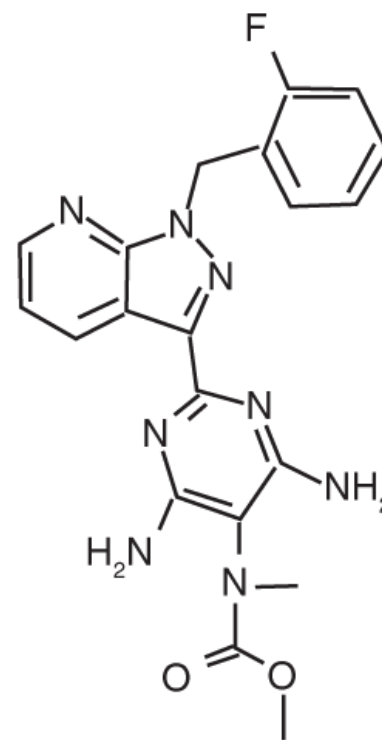
- Zlepšení v 6MWT statisticky nesignifikantní (+2,2 metrů).
- Statisticky signifikantní pokles plicní cévní rezistence o 24,1%.
- Sekundární endpointy – statisticky nesignifikantní.



*Jais. X; J Am Coll Cardiol. 2008 Dec 16;52(25):2127-34*

# Riociguat

- Jedná se o aktivátor solubilní guanylát cyklasy.
- Zvyšuje koncentraci cGMP.
- NO nezávislý stimulátor cGMP



# Studie CHEST

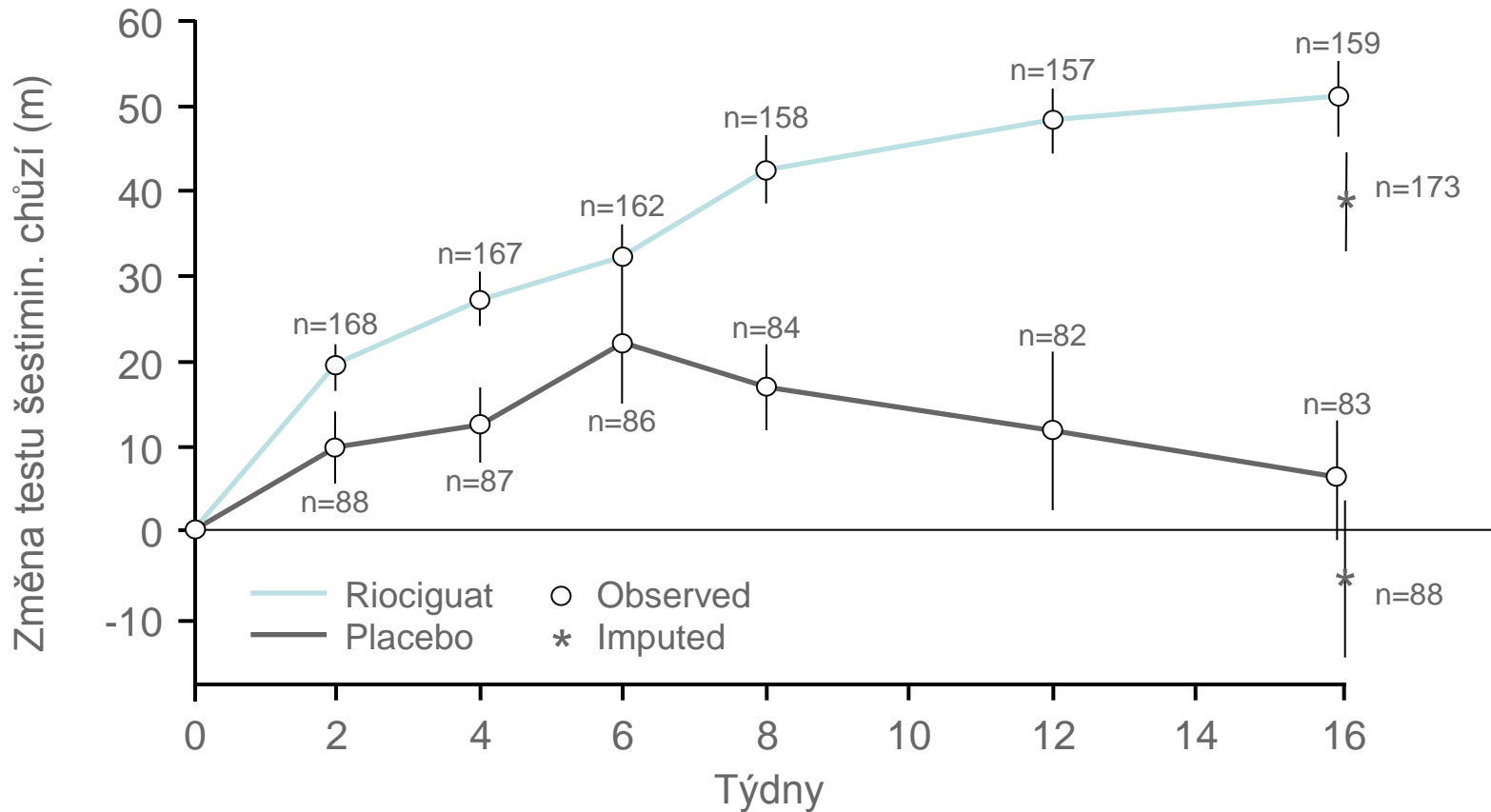
- Riociguat versus placebo
- 262 pacientů; 16 týdnů trvání
- Primární endpoint:
  - Změna v 6MWT
- Sekundární endpoint:
  - Změna PVR; NT-proBNP; WHO; kvalita života

# Studie CHEST - výsledky

primární endpoint:	placebo	riociguat		hodnota P
změna v 6MWT	-6±84	39±79	m	0,001
sekundární endpoint				
změny v PVR	23±274	-226±248	dyn.s.cm-5	0,001
změna v NT-proBNP	76±1447	-291±1717	(pg/ml)	0,001

# Studie CHEST - výsledky

+ 46 m (95% CI: 25–67 m;  $p < 0.0001$ )

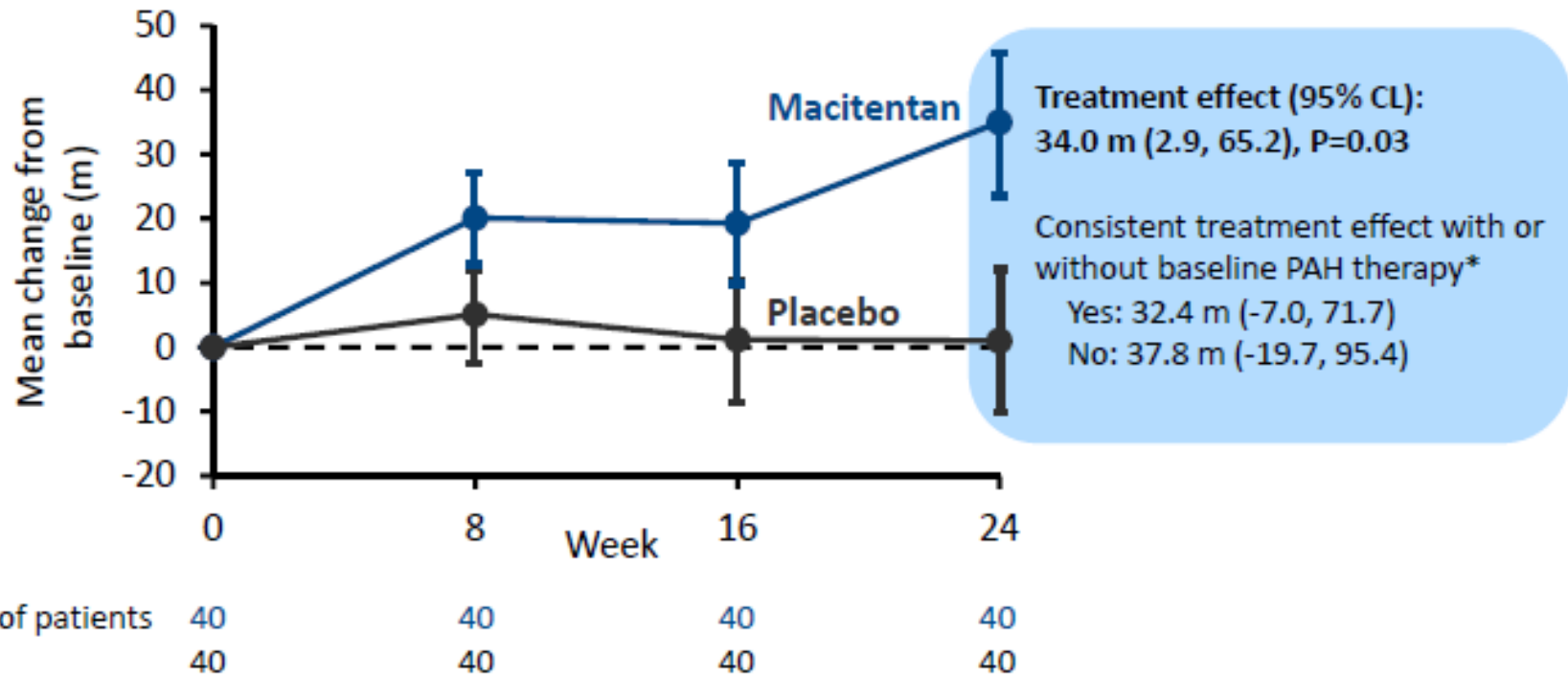


# Studie MERIT

- Macicentan - tkáňově specifický antagonistá receptorů pro endothelin
  - Lepší průnik do tkání
  - Menší hepatotoxicita
- Studie MERIT-1
  - 80 pacientů s inoperabilní CTEPH
  - Randomizace 1:1 (macicentan/placebo)
  - Po 16 týdnech statisticky signifikantní pokles PVR



# MERIT

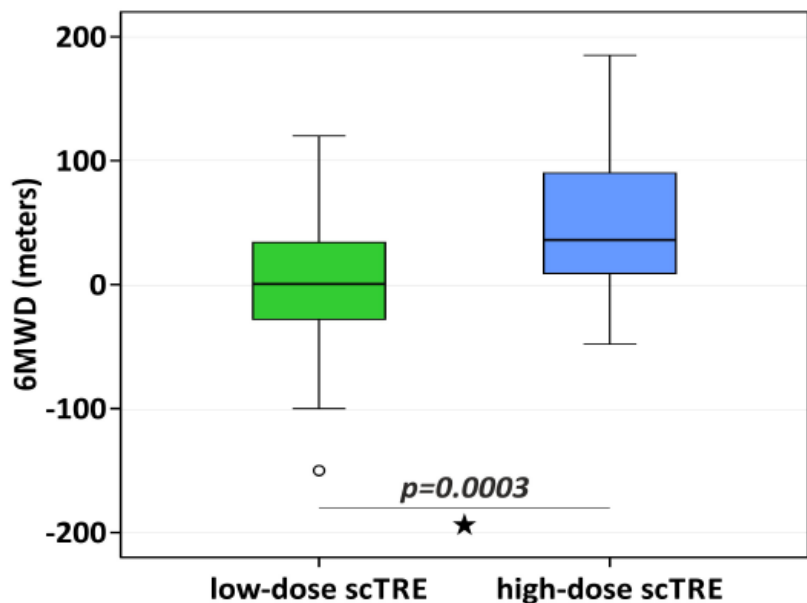




# Subcutaneous **tre**prostini**l** for the treatment of non-operable chronic thromboembolic **p**ulmonary **h**ypertension: a randomized, controlled trial

## **CTREPH**

Change from baseline to end of week 24 in 6MWD (primary endpoint)



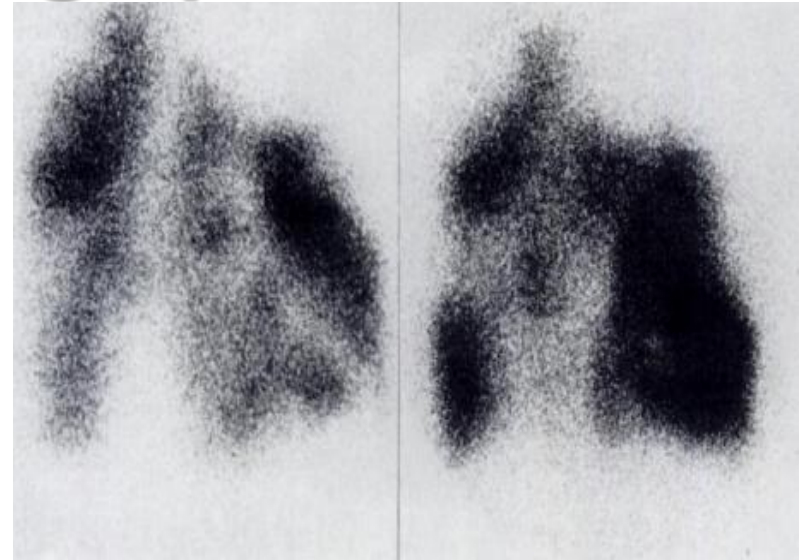
- Green boxplot (low-dose scTRE): improvement of 3m at week 24
- Blue boxplot (high-dose scTRE): improvement of 45m at week 24



# Balonková angioplastika

První zkušenosti s  
angioplastikou  
neoperabilní CTEPH

- ♀ 30 let, CTEPH
- 3 intervence na 4 tepnách
- 2x reperfuční edém



	Before	After
Right Atrium (mean), mm Hg	4-10 (6)	0-5 (2)
Pulmonary Artery (mean), mm Hg	90/25 (46)	78/13 (35)
Wedge (mm Hg)	5	5
Aorta (mm Hg)	105/60 (75)	134/68 (90)
Ratio Ao/PA pressures	1.63	2.57
Venous saturation(%)	65	67.5
Arterial saturation (%)	91	95
Cardiac output* (ml/min)	4770	4510
PVR (dynes·s <sup>-5</sup> )	688	532
SVR (dynes·s <sup>-5</sup> )	1157	1561

\*Cardiac output only measured at rest. PA = pulmonary artery; Ao = aorta; PVR = pulmonary vascular resistance; SVR = systemic vascular resistance.



N / rok	Charakteristika BPA	Předléčení	Pokles PAMP
97 (Jap.) 2016	500 výkonů 5,2 sezení/pacient (ošetřeno 1936 lézí)	ERA 47.4% PDE-5i 36.1% Prostanoidy p.o. 50.5% i.v. prostanoidy 9.3%	45.1±10.8 →23.3±6.4 (p<0.01)
66 (Jap.) 2016	450 výkonů 6,8 sezení/pacient (ošetřeno 846 lézí)	ERA 41% PDE-5i 55% Prostanoidy 29% Riociguat 11%	39.2±10.5 →20.9±5.4 (p<0.001)
80 (Jap.) 2016	385 výkonů 4,8 sezení/pacient (ošetřeno 1155 lézí)	ERA 23% PDE-5i 25% Prostanoid p.o. 42% i.v. prostanoidy 6% Riociguat 6%	42±11 → 25±6 (p<0.01)

# BPA indikace a rizika

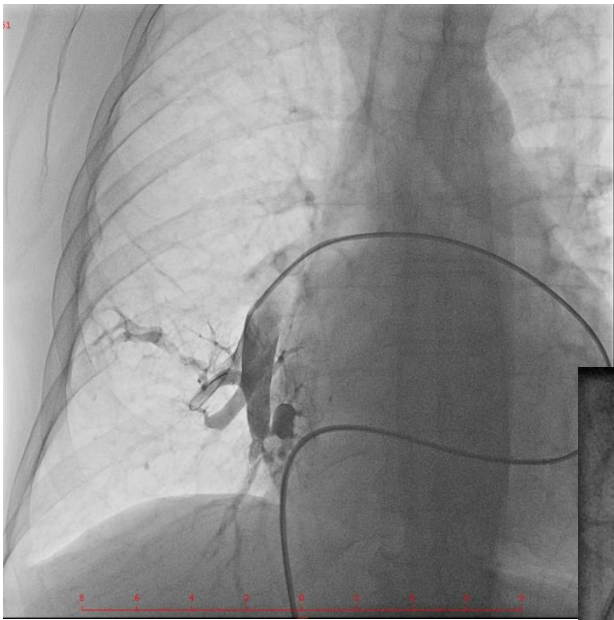
- Indikace:
  - Proximální postižení při kontraindikace PEA
  - Reziduální plicní hypertenze po PEA s přetrvávajícím postižením na segmentární/subsegmentární úrovni
- Rizika:
  - Hemoptýza při poranění cévní stěny
  - Reperfúzní edém
  - Kontrastní nefropatie



# BPA strategie

- Dobré zobrazení plánované intervence
  - CTA s 3D rekonstrukcemi, DSA (Cone beam CT)
- Farmakologická prevence reperfúzního edému
- Ošetřovat spíše stenózy než uzávěry.
  - Opakované ošetření





# Závěr

- CTEPH je u většiny nemocných vyléčitelná.
- Diagnostika pacientů s CTEPH je nedostatečná.
- PEA je možná kurativní metoda pro 70-75% pacientů s CTEPH.
- Inoperabilní + pacienti s reziduální PH po PEA jsou vhodní kandidáti specifické terapie a/nebo BPA.

