



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci



KOMPLEXNÍ
KARDIOVASKULÁRNÍ CENTRUM
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC

PAH v graviditě - didaktická kazuistika 5

MUDr. Jan Přeček, Ph.D.

I. Interní klinika – kardiologická, FN a LF UP Olomouc

12. sympóziu PS plicní cirkulace ČKS, Lednice, 12.-13-10.2018

Kazuistika

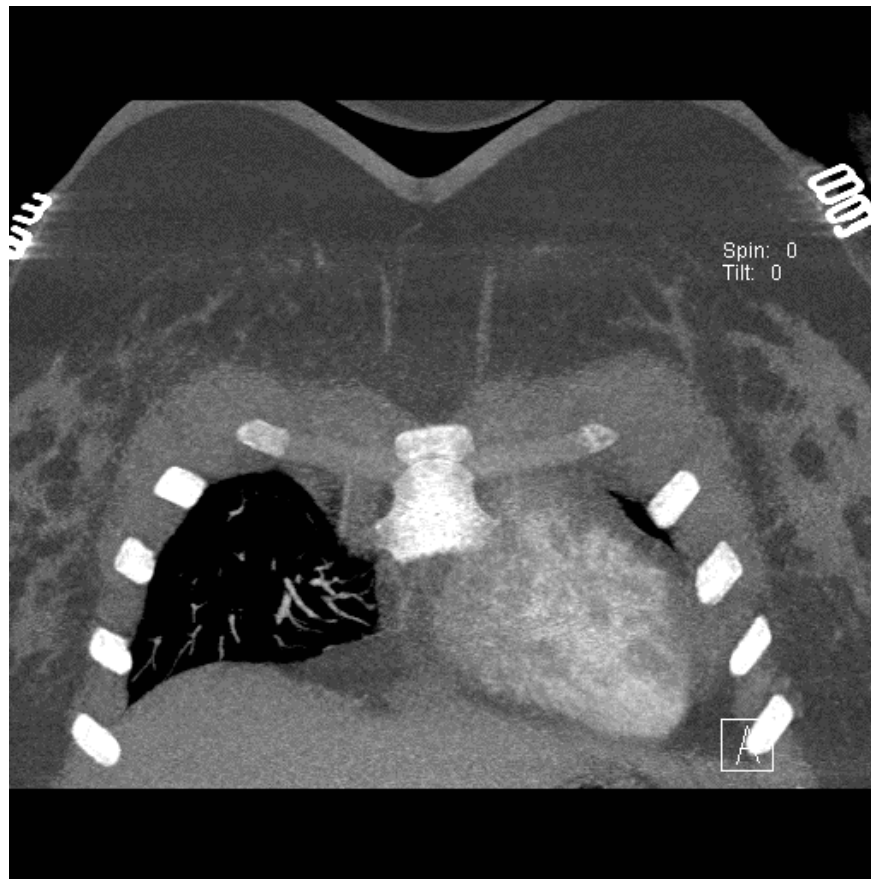
- K. S. – 24-letá žena (* 1993)
- **osobní anamnéza**
 - 1999 (6 let) – ligace patentního ductus arteriosus
 - 2007 – PTA periferie pravé pulmonární arterie, známá reziduální PH – 2007 PAP 69/25 (45) mmHg
 - následně bez pravidelné dispenzarizace...
 - 01/2016 – spontánní abortus pro abrupci placenty (34. gestační týden)
- bez pravidelné medikace
- **rizikové faktory**
 - ex-kuřačka
 - bez anamnézy užívání medikace/látek s potenciálem indukce PH



Kazuistika 01/2017

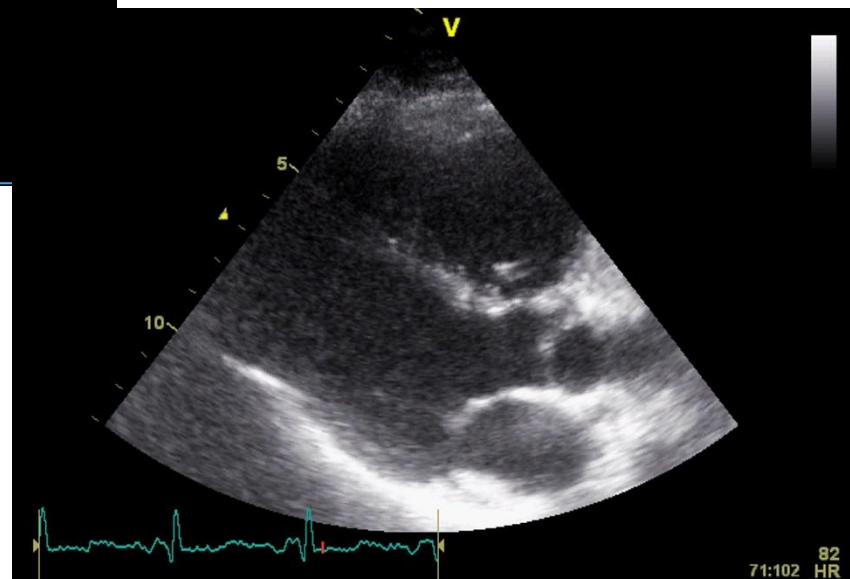
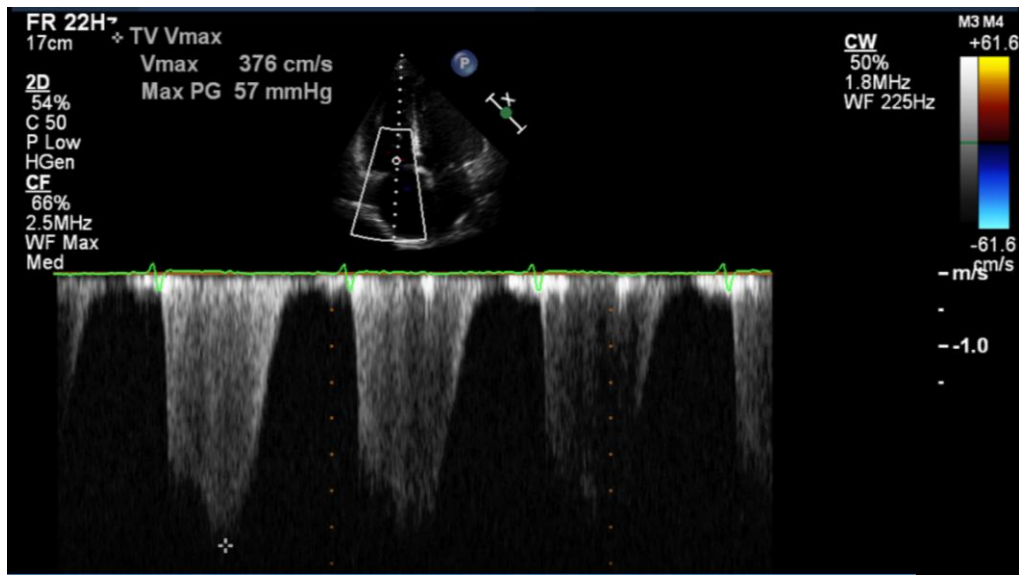
- **nynější onemocnění**
 - 6-měsíční anamnéze progredující dušnosti
 - WHO/NYHA III
- **status somaticus**
 - normální JVP, bez známek kongesce
 - výška 168 cm, hmotnost 95 kg
 - TK 125/70 mmHg, TF 65/min
 - SpO₂ 98 %
- **laboratorní vyšetření**
 - NT-proBNP: 943 ng/L
 - Kreatinin: 62 μmol/l; eGF (CKD-EPI) 2,04 ml/s
 - bez patologie v KO

CTA plic 01/2017



- vyloučena PE, dilatace PA, těžká dilatace PK
- krátká stenóza plicní arterie pro pravý horní lalok

Echokardiografie 03/2017

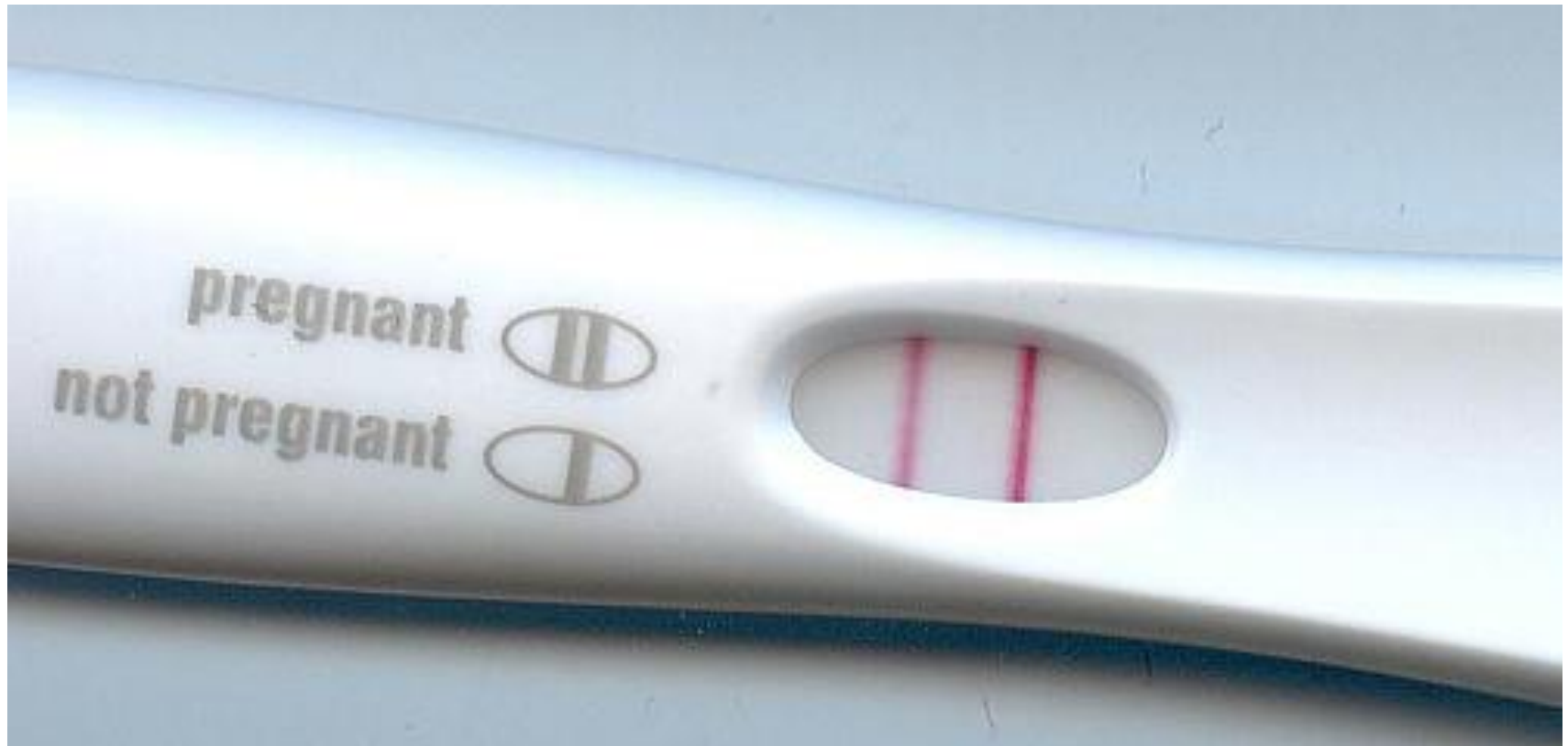


Plicní vyšetření

- **funkční vyšetření plic**
 - bez obstrukční poruchy
 - bez restriktivní poruchy (TLC = 105 % predicted)
 - mírné snížení difuzní kapacity pro CO
- **V/Q scintigrafie plic**
 - vyloučeno tromboembolické postižení

05/2017

– referována do našeho PH centra



nově zjištěná gravidita (neplánovaně) – 6. gestační týden

RHC – 05/2017

- **hemodynamika:**

RA: mean 10 mmHg

RV: 94/16 mmHg

PA: 95/35, mean 62 mmHg

PAWP: 12 mmHg

TPG: 47 mmHg

PVR: 6,8 WU

CO: 6,9 l/min

CI: 3,19 l/min/m²



- akutní vasoreaktivita (epoprostenol 0...12 ng/kg/min)

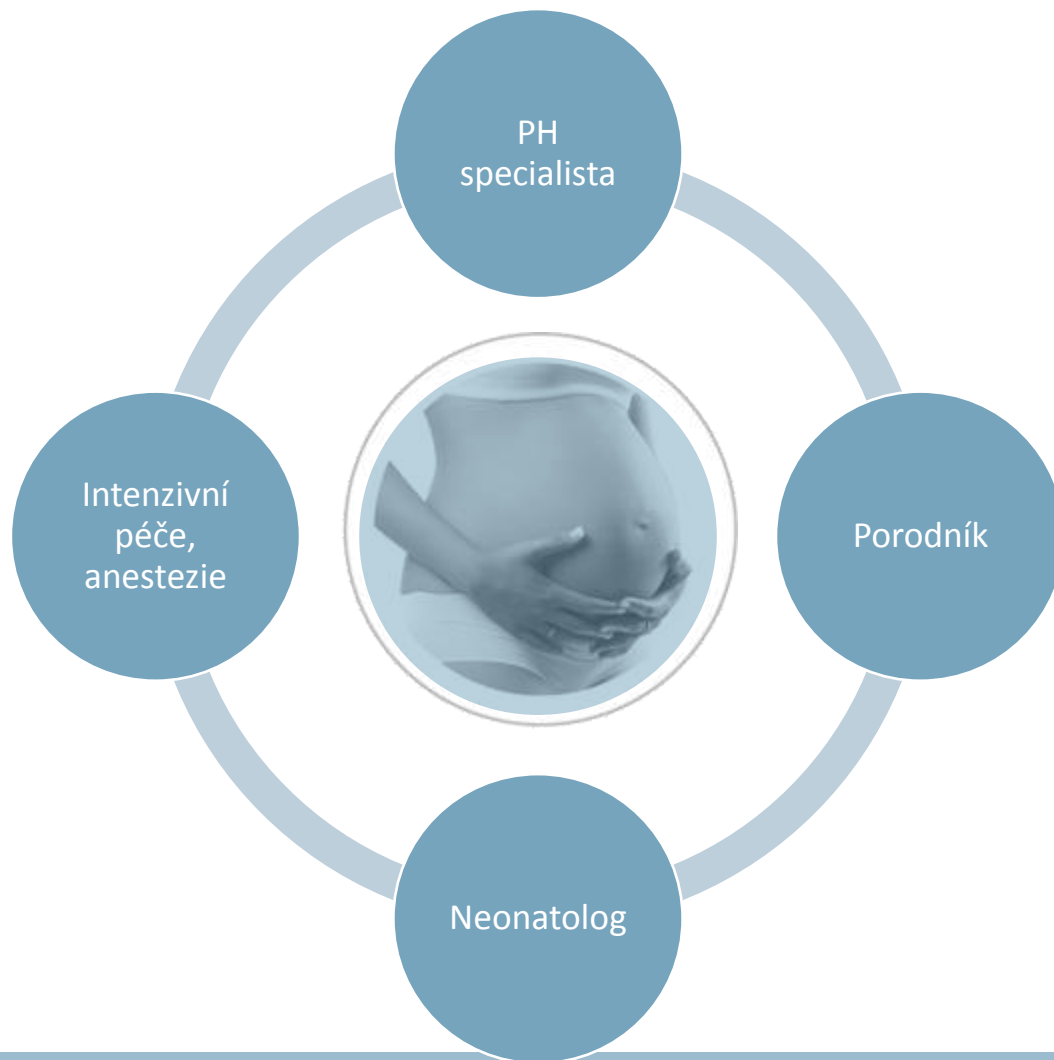
- negativní

- **RES:** těžká plicní arteriální hypertenze, fixovaná, normální pravostranný srdeční výdej, zvýšená plicní vaskulární rezistence

Iniciální léčba 06/2017

- detailní rozhovor o rizicích a možných důsledcích gravidity...
- **6MWT**
 - 279 m, Borg 6
- **specifická léčba PAH**
 - sildenafil 3x20 mg/den
 - treprostinil s.c. – 1,25...(cíl \approx 40) ng/kg/min (odmítnutí i.v. pumpy)
- konzultace porodníka specializovaného pro vysoce rizikové gravidity

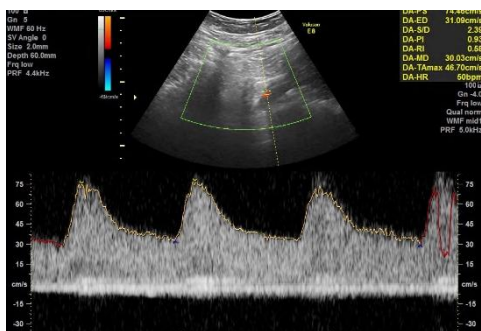
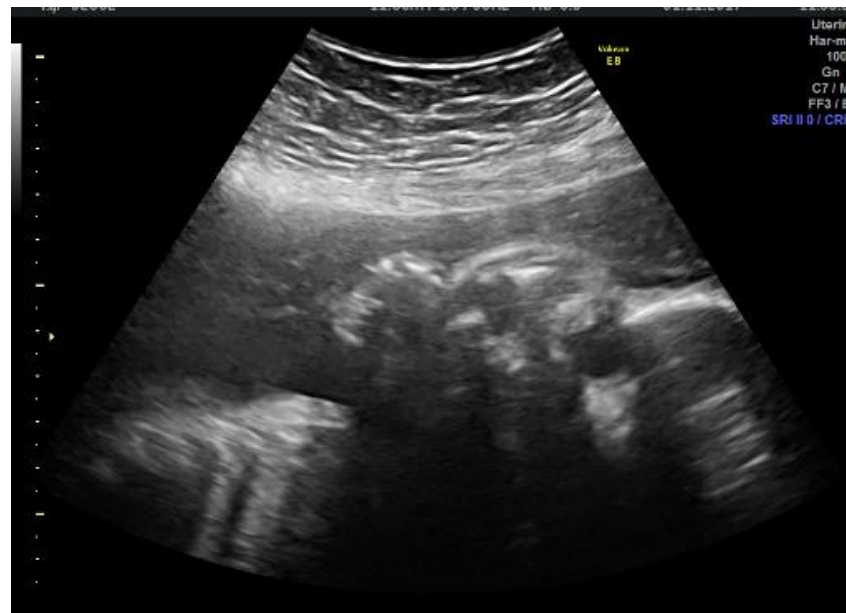
Multidisciplinární přístup



Hospitalizace

- elektivní hospitalizace k optimalizaci terapie
- od 24. gestačního týdne
- pravidelné echokardiografické sledování, sledování plodu
- převod z s.c. na i.v. treprostinil (via CŽK)
 - konečná dosažená dávka treprostinilu 45 ng/kg/min
- profylaktická dávka LMWH
- komplikováno parciální trombózou v. jugularis interna l. dx. (asociováno se zavedeným CŽK)
 - **plná antikoagulace UFH/LMWH** (adjustace podle aPTT/antiXa)

Porodnická péče



- 25. gestační týden – kortikosteroidy k akceleraci maturace plic plodu
- 28. gestační týden – prevence RhD aloimunizace (podání IgG anti D)

Porod

- 33. gestační týden – sectio Caesarea
- neuroaxiální anestézie
- ECMO back-up
(zajištěny 6F sheathy – a. a v. femoralis
po indukci anestezie)
- bez komplikací
- monitorace na JIP po 4 dny



Postpartum

- pacientka bez komplikací, bez známek srdečního selhání
- pokračuje specifická terapie sildenafilem a treprostinilem
 - převod na s.c. treprostinil (z i.v. via CŽK) po zhojení laparotomie
- dítě se známkami nezralosti
 - management na neonotalogii
 - finálně bez významnějších komplikací

PAH a gravidita

- spojeno se značným rizikem mateřské mortality a rizika pro plod
- specifická terapie vede ke zlepšení výsledků

- **historické analýzy (1978-1996)** – mateřská mortalita 36-56 %

Weiss BM et al. JACC 1998

- **moderní terapie PAH**

- 13 PH center (USA, Evropa, Austrálie), 2007-2010, prospektivní sledování
- 26 gravidit
 - 69 % (18 pts.) porod zdravého dítěte
 - **62 % (16) gravidit „úspěšných“**= žena porodila bez komplikací zdravé dítě
 - 12 % (3 pts.) úmrtnost matek
 - 4 % (1 pt.) rozvoj závažného pravostranného srdečního selhání vyžadující urgentní transplantaci srdce a plic
 - 8 abortů (2 spontánní, 6 indukovaných)

Jais X et al. Eur Respir J 2012

PAH a gravidita

- ESC/ERS PH guidelines 2015

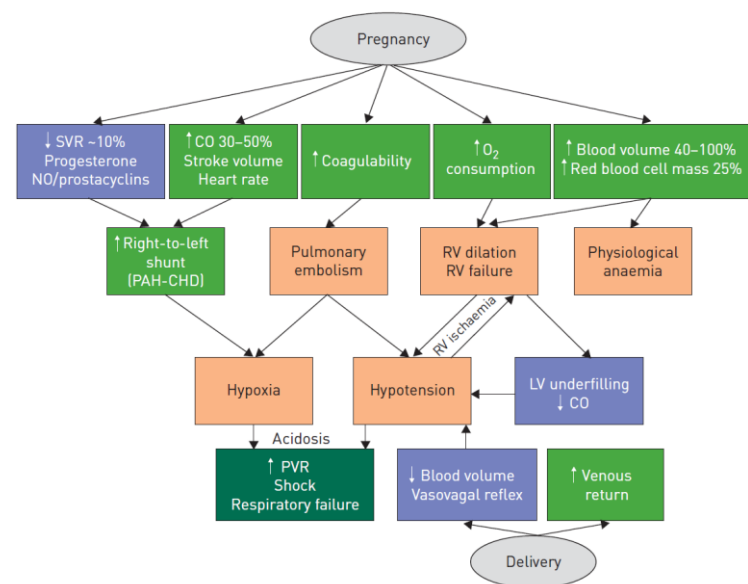
Table 15 Recommendations for general measures		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended to avoid pregnancy in patients with PAH.	I	C

- rizika pro rodičku

- pravostranné srdeční selhání
- hyperkoagulace (TE příhody)
(↑ koag. faktory, fibrinogen, ↓ protein S, APC rezistence)
- iktus – intrakardiální shunt
- peri-/post-partální riziko
 - hemodynamický stres
 - krvácivé komplikace
 - použití celkové anestezie

- rizika pro plod

- předčasný porod, úmrtí
- retardace růstu



PAH a gravidita

- faktory spojené se **snížením rizika** v graviditě
 - dobře kontrolovaná PAH s adekvátní specifickou terapií
 - nízká plicní vaskulární rezistence (PVR)
 - odpověď na terapii ca-blokátory
- faktory spojené se **zvýšením rizika** v graviditě
 - nekontrolovaná PAH
 - vysoká PVR
 - první gravidita
 - použití celkové anestezie
 - vyšší hodnota PAP v časných stádiích gravidity (*Katsuragi et al. 2012*)
- **deteriorace stavu** v graviditě
 - nejčastěji nastává mezi 20. a 24. g. t. a časně na počátku 3. trimestru

Specifická terapie PAH

- **přibývající evidence o efektivitě a bezpečnosti použití specifické terapie PAH během gravidity**
– kazuistiky a série kazuistik
 - ca-blokátory
 - analoga prostacyklinu
 - inhibitory fosfodiesterázy 5
- antagonisté receptoru pro endotelin (ERA)
 - teratogenní efekt
 - kontraindikace v graviditě
- absence kontrolovaných randomizovaných studií nebo komparativních studií různých režimů terapie PAH

Drug	Pregnancy risk category
Epoprostenol	B
Sildenafil	B
Tadalafil	B
Treprostinil inhaled	B
Treprostinil	B
Diltiazem	C
Nifedipine	C
Nitric oxide	C
Iloprost inhaled	C
Bosentan	X
Ambrisentan	X

B, Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well controlled studies in pregnant women.
C, Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
X, Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.

Podpůrná léčba

- **antikoagulace** má být zvážena u gravidních žen s PAH je snížení rizika tromboembolických komplikací
 - warfarin kontraindikován v prvním trimestru
 - preference nízkomolekulárních heparinů
- **symptomatická léčba pravostranného srdečního selhání** (↑ retence tekutin a objemu cirkulující krve v graviditě)
 - diuretika – nutné v některých případech, mohou ale snížit plecentární krevní průtok
 - spironolakton – použití není doporučeno pro anti-androgenní efekt v prvním trimestru

Study	PAH diagnosis	PAH etiology	Gestation age at presentation (weeks)	Delivered at week	Type of anesthesia	Type of delivery	PAH treatment	Maternal death	Fetal outcome
Curry <i>et al.</i> [2012] (1995–2010)	4 new dx 8 prepreg	iPAH = 1 CHD-PAH = 7 HIV-PAH = 1 Left hrt = 2 CTEPH/emphysema = 1	NR	NR	GA = 7 Spinal = 2	CS = 9	Sil = 8 IV ilop = 1 Inh ilop+sil = 1 CCB = 1 None = 1	2 at CS and after delivery at 26 weeks	Miscarriage = 3
Bedard <i>et al.</i> [2009] (1997–2007)	26 new dx 47 prepreg	iPAH = 29 CHD-PAH = 29 APAH = 15	1–9	25–40	GA = 23 Reg = 39 NR = 8	VD = 17 CS = 53	NO = 19 Sil = 5 Bos = 2 Prost = 30 CCB = 19 None = 30	18	Stillbirth = 1 Premature = 2 (30, 32 weeks) 3 with maternal death and sepsis = 1 Aborted = 1 (week 21) Stillbirth = 1 With maternal death = 2
Bonnin <i>et al.</i> [2005] (1992–2002)	NR	iPAH = 4 CHD-PAH = 6 HPAH = 1 CVD-PAH = 1 HIV-PAH = 1 CTEPH = 2	0–3	32–40	GA = 4 CSA = 1 CSE = 5 EA = 3	VD = 4 CS = 9	CCB = 1 Warfarin = 2 Prost = 2 Digoxin = 2 NO = 3	5 (3 died postpartum)	Aborted = 5 (additional patients)
Kiely <i>et al.</i> [2010] (2002–2009)	4 new dx	iPAH = 3 CHD-PAH = 3 HPAH = 1 CVD-PAH = 1 Drug ass. = 1 CTEPH = 1	6–33	26–37	EA = 5 CSE = 5	CS = 9 VD = 1	llop = 8 llop+Sil = 2	1 (4 weeks postpartum)	Aborted = 5 (additional patients)
Katsuragi <i>et al.</i> [2012] (1982–2007)	NR	iPAH = 7 CHD-PAH = 31 CVD-PAH = 2 Other = 2*	NR	28.6–40	GA	VD = 8 CS = 16	NR	1 (32 weeks)	Aborted = 18 1 died
Jais <i>et al.</i> [2012] (2007–2010)	4 new dx	iPAH = 17 CHD-PAH = 1 HIV-PAH = 3 CVD-PAH = 4 Portopulmonary = 1	NR	26–38	CSA = 12 GA = 3	VD = 1 CS = 15	CCB = 8 IV Epo = 5 SC trep = 1 Inh llop = 2 ETRA = 7 PDE5-inh = 7	3 died 1 heart–lung transplant	Aborted = 8

Bos, bosentan; CCB, calcium channel blocker; CHD-PAH, congenital heart disease associated PAH; CS, Cesarean section; CSA, continuous spinal anesthesia; CSE, combined spinal–epidural anesthesia; CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CVD-PAH, collagen vascular disease associated PAH; EA, epidural anesthesia; GA, general anesthesia; HPAH, hereditary PAH; ilop, iloprost; iPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; IV Epo, intravenous epoprostenol; Left hrt, left heart disease; new dx, new diagnosis; NO, inhaled nitric oxide; NR, not reported; prepreg, prepregnancy; Prost, prostacyclin analogue; Reg, regional anesthesia; SC trep, subcutaneous treprostnil; sild, sildenafil; spinal, spinal anesthesia; VD, vaginal delivery.

*Not specified.

Způsob porodu

- optimální načasování a způsob porodu není jednoznačně určen
- **vaginální porod** (indukovaný)
 - méně krevních ztrát, nižší riziko infekce a tromboembolického rizika
 - potenciálně škodlivý vliv hemodynamických změn v důsledku fyzické zátěže
 - Valsalva manévr (↓ žilní návrat), vasovagální odpověď, reakce na bolest → stimulace sympatiku (vzestup TF, ovlivnění systémové a plicní vaskulární rezistence, hemodynamická nestabilita), „autotransfusie“ během kontrakcí dělohy, zátěží indukovaná acidóza, hyperkapnie, hypoxie (↑ PAP)
- **plánovaný císařský řez**
 - odstranění nepříznivého vlivu prolongované fyzické zátěže, autotransfuze během uterálních kontrakcí
 - kontrolované podmínky, důsledný monitoring
 - ECMO „on standby“
 - preference použití regionální anestezie, je-li možné
 - timing - obvykle **32. – 36. gestační týden** – kompromis mezi bezpečím pro rodičku a dostatečnou maturací plodu; snížení rizika neplánového spontánního porodu (v čase kdy nelze zajistit adekvátní péči)

Post-natální péče

- **první 4 týdny** po porodu – nejvyšší riziko mortality
 - pravostranné srdeční selhání
 - tromboembolické příhody
- nezbytnost **monitoringu** v řádu dní až týdnů po porodu, **pokračování specifické terapie PAH**
- **kojení** – obecně nedoporučeno
 - Přestup plicních vazodilatátoru do mateřského mléka
 - negativní efekt prolaktinu na myokard
- **novorozenci**
 - vysoké riziko nezralosti
 - nutný pečlivé management zkušeného neonatologa

Závěry

- Příklad úspěšného a bezpečného použití sildenafilu a treprosinilu v terapii gravidní pacientky s PAH.
- Navzdory pokrokům ve specifické i podpůrné léčbě PAH zůstává gravidita u pacientek s PAH spojena s vysokým rizikem mortality a morbidity.
- Lepší výsledky terapie PAH pravděpodobně povedou k nárůstu gravidních pacientek s PAH.
- Klíčový je multidisciplinární přístup.



DĚKUJEME ZA POZORNOST

FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC



KOMPLEXNÍ
KARDIOVASKULÁRNÍ CENTRUM
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC