

RIZIKOVÁ STRATIFIKACE A KOMBINAČNÍ LÉČBA U PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

David Ambrož

**II. interní klinika kardiologie
a angiologie**

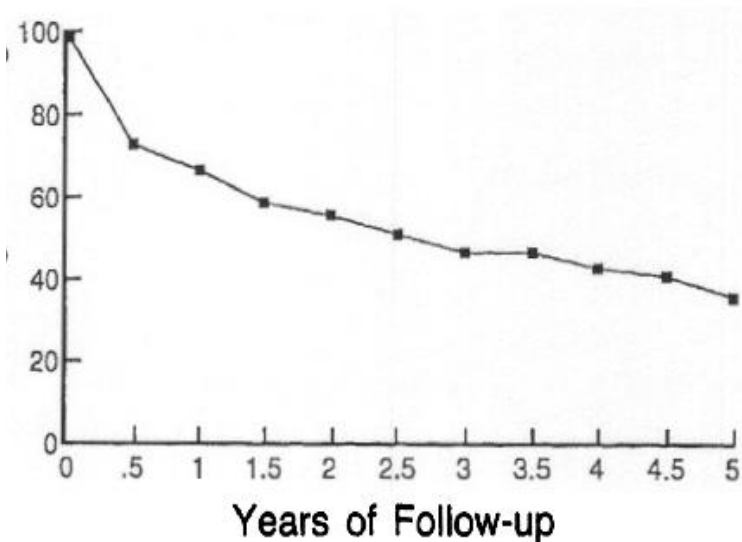
VFN a 1. LF UK

Praha



Prognóza PAH

- Plicní arteriální hypertenze je závažné onemocnění s extrémně špatnou prognózou.
- Přežívání před rokem 1990:



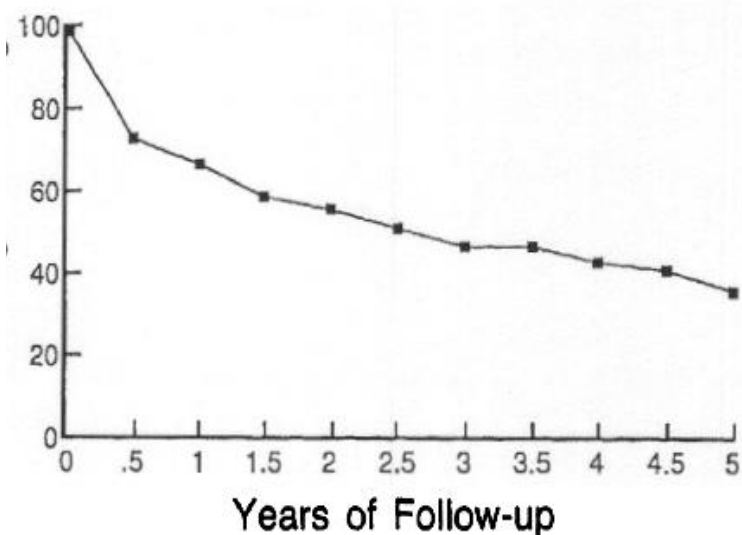
D'Alonzo; Ann. Int. Med 115.5; 1991



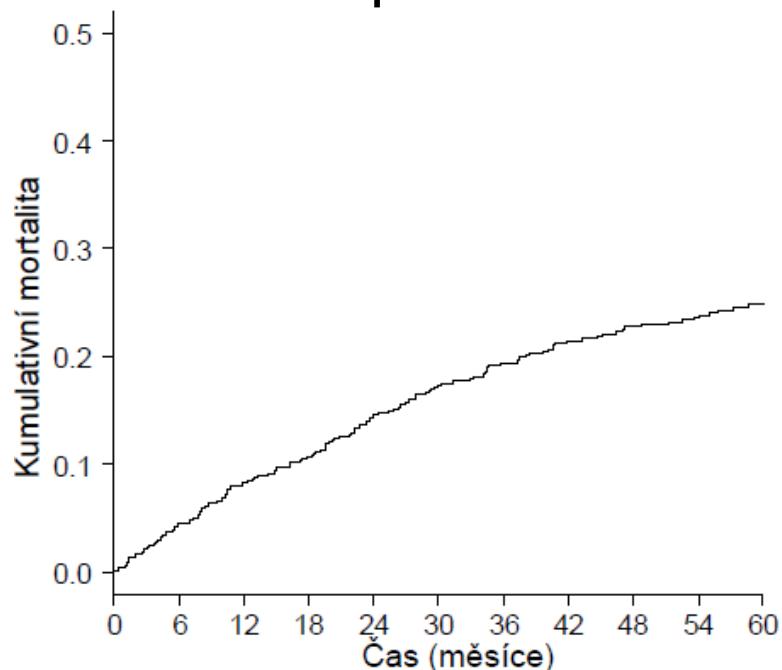
Prognóza PAH

- Plicní arteriální hypertenze je závažné onemocnění s extrémně špatnou prognózou.

- Přežívání před rokem 1990:



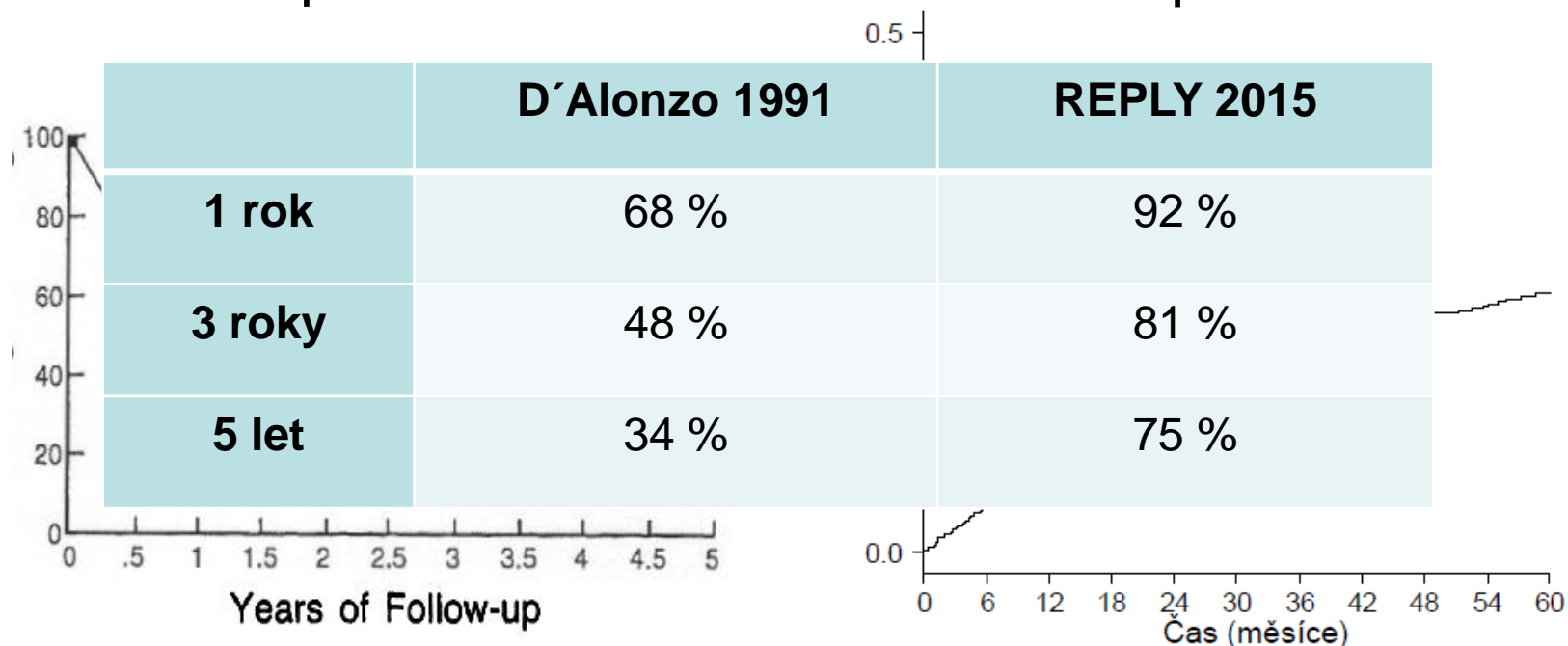
- Mortalita po roce 2010:



Prognóza PAH

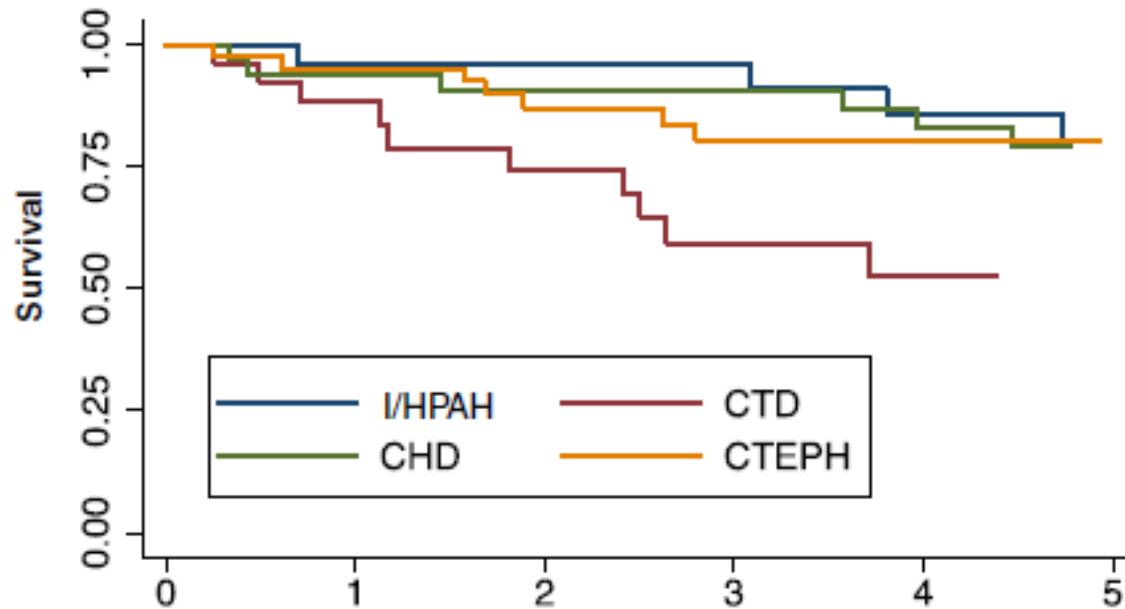
- Plicní arteriální hypertenze je závažné onemocnění s extrémně špatnou prognózou.

- Přežívání před rokem 1990: • Mortalita po roce 2010:



D'Alonzo; Ann. Int. Med 115.5; 1991
Zpráva registru REPLY 2015

Rozdíly v prognóze



Nutnost rizikové stratifikace

- Prognóza souvisí s:
 - Typem plicní arteriální hypertenze
 - Funkční třídě
 - Tíží plicní vaskulární rezistence
 - Funkcí pravé komory



Algoritmus stratifikace dle ESC

Determinanty prognózy ^a (odhadovaná jednorochní 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 %



Stratifikace dle ESC

- Vytvořeno pro predikci 1 roční mortality

Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
< 5%	5-10 %	> 10 %



Stratifikace dle ESC

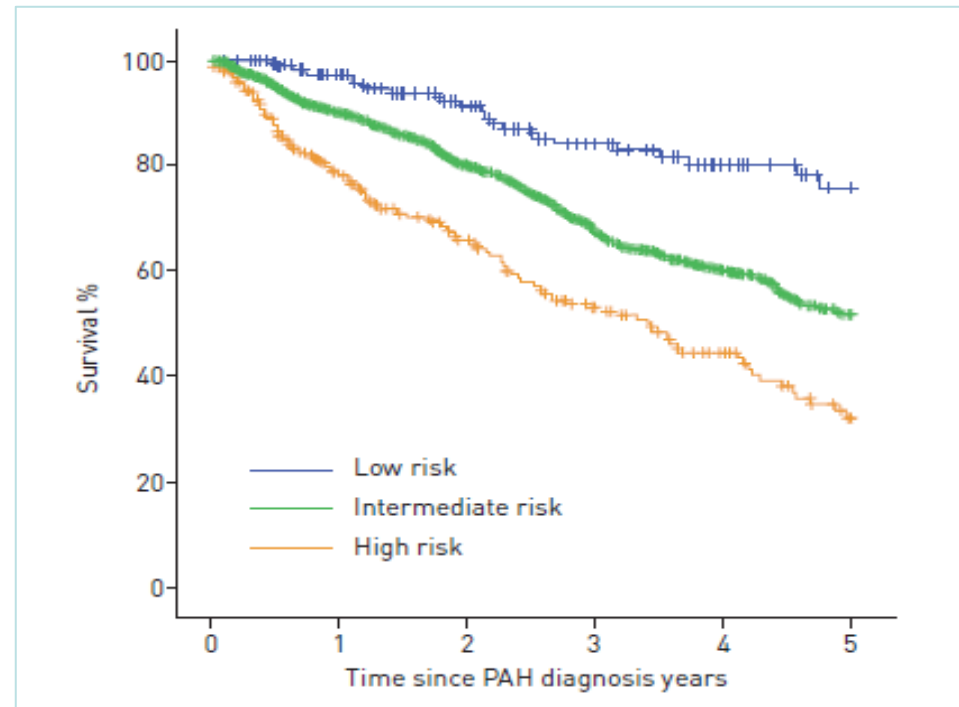
- Vytvořeno pro predikci 1 roční mortality

Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
< 5%	5-10 %	> 10 %

Registr COMPERA

- Sledování 1588 nemocných s PAH

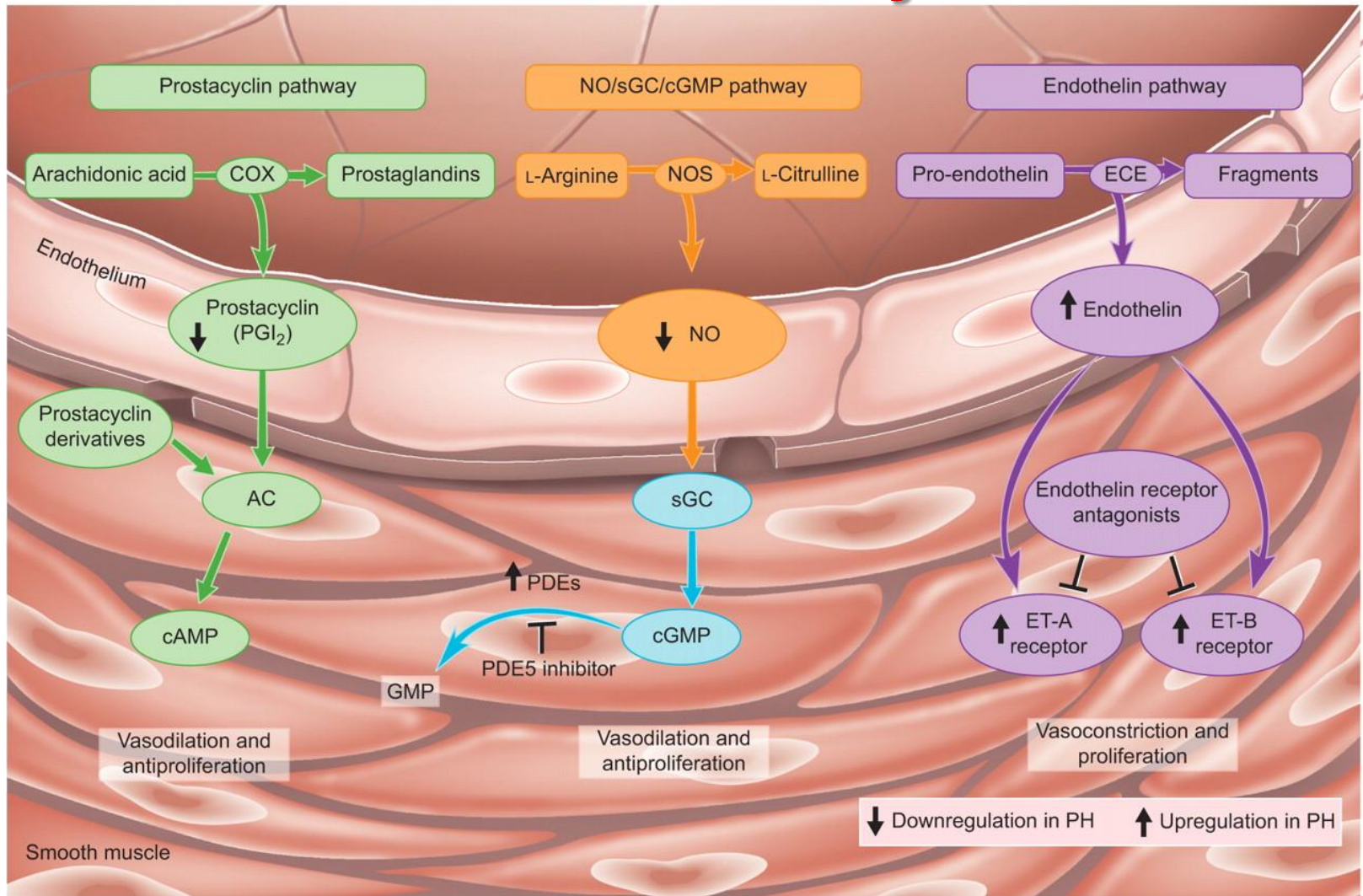
- **Přežívání v 1 roce:**
- Nízké riziko: 97,2 %
- Střední riziko: 90,1 %
- Vysoké riziko: 78,8 %



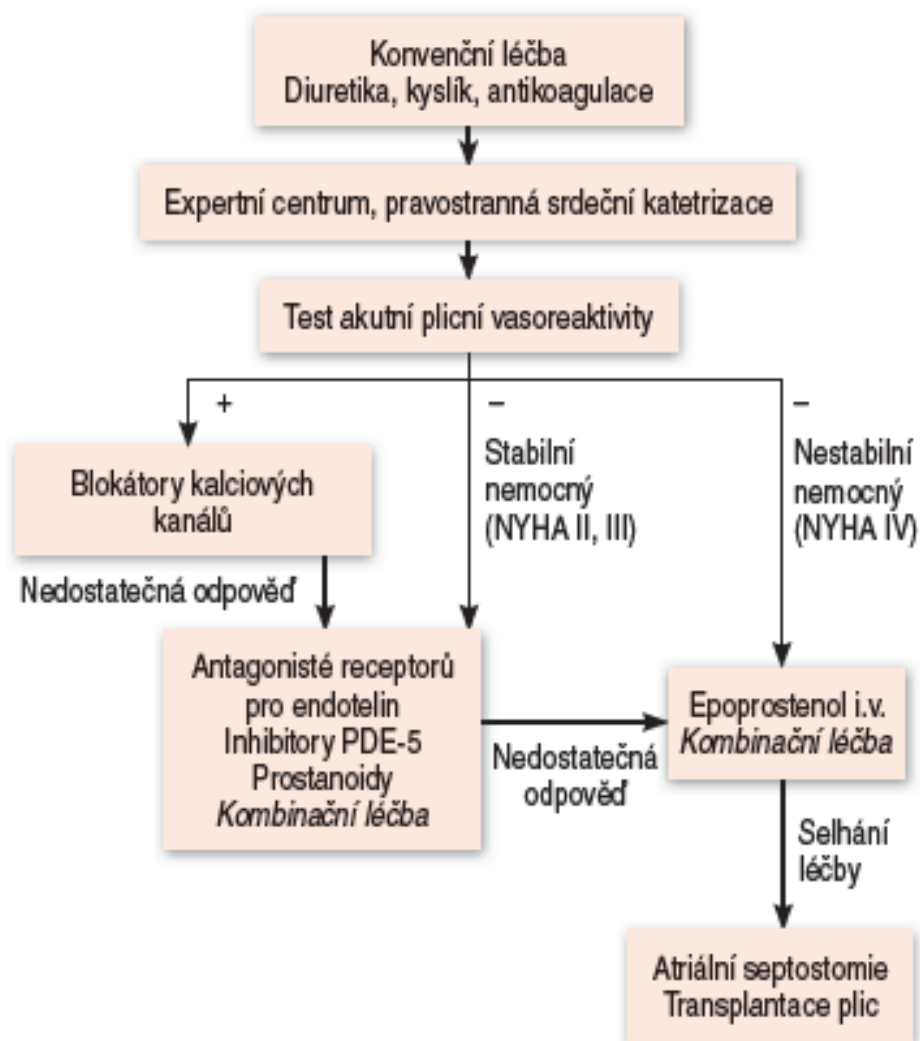
Mortality in PAH; Hoepfer M; Eur Respir J; 2017; 50:



Možnosti léčby



Terapeutický algoritmus 2010



Randomizované studie

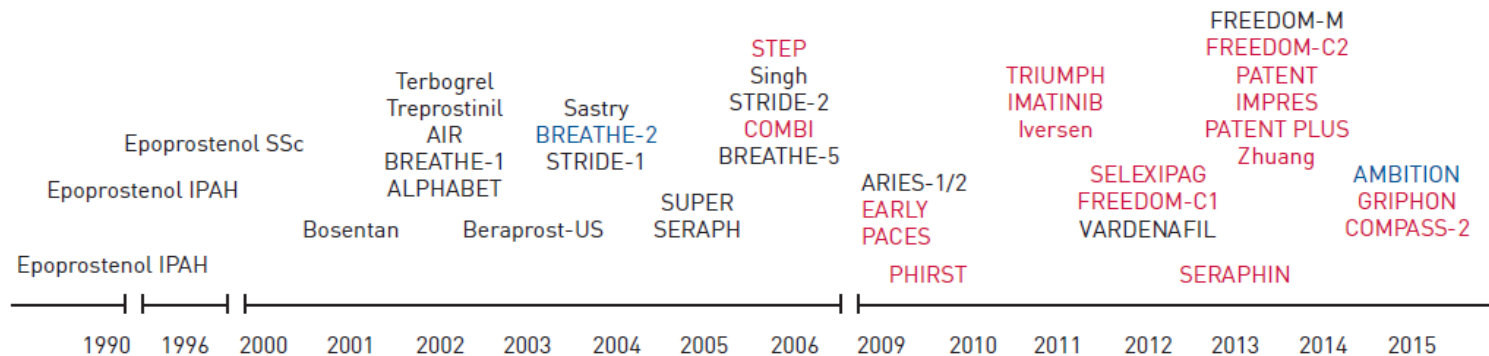
	počet pts.	typ PH	trvání	Δ 6MWT	Hemodynamika	FC
Epoprostenol	81	IPAH	12 týdnů	+ 47 m	++	+
Treprostinil	470	IPAH, APAH	12 týdnů	+ 10 m	++	+
Iloprost	203	IPAH, APAH, CTEPH	12 týdnů	+ 36,7 m	+	+

Bosentan	213	IPAH, APAH	16 týdnů	+ 44 m	++	+
Ambrisentan	202	IPAH, APAH	12 týdnů	+ 31 m	+	+

Sildenafil	278	IPAH, APAH	12 týdnů	+ 46 m	++	+
Tadalafil	406	IPAH, APAH	16 týdnů	+ 44 m	+	+

Studie

- V období 1990 až 2015 zahájeno celkem 41 studie u nemocných s PAH.
 - 21 studií monoterapie versus placebo
 - 18 studií sekvenční dvojkombinace versus placebo a základní monoterapie
 - 2 studie fixní dvojkombinace versus monoterapie



Změna terapeutického cíle

- Studie prováděné do roku 2015 měli za cíl zlepšení funkční kapacity.
 - Změna 6MWT, NYHA třída
 - Trvání 16-24 týdnů
- Po roce 2015 změna cíle na dobu do klinického zhoršení/mortalitní.
 - Trvání desítky měsíců

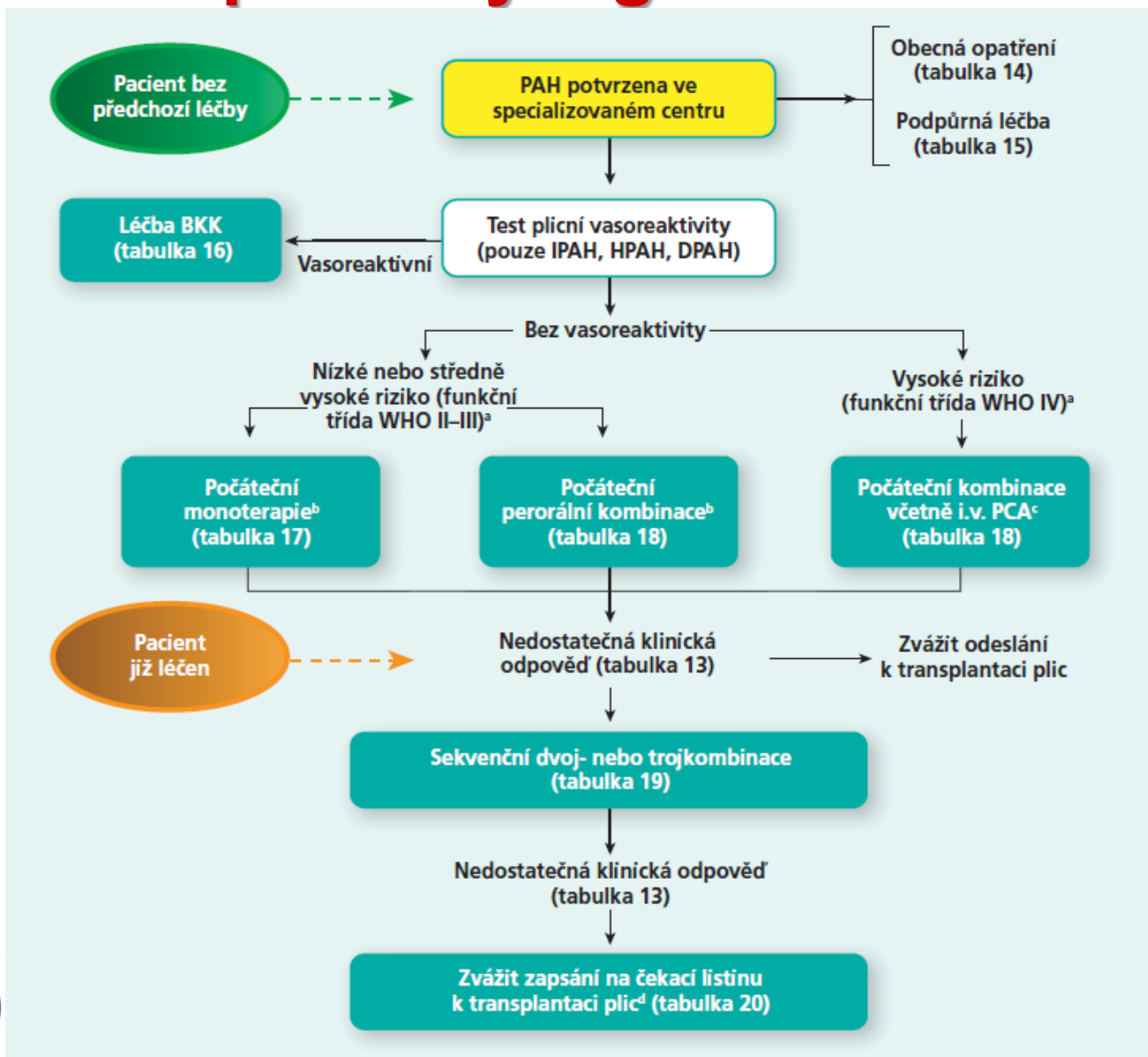


Sekvenční kombinační léčba

- studie Compas 2
- bosentan/placebo přidán k stávající terapii sildenafilem
- cíl kompozitní endpoint klinického zhoršení
- Zařazeno 334 pacientů
- Výsledek neprokázal oddálení klinického zhoršení.
- Sekundární endpoint změna v vzdálenosti 6MWT statisticky významná + 21 metrů.

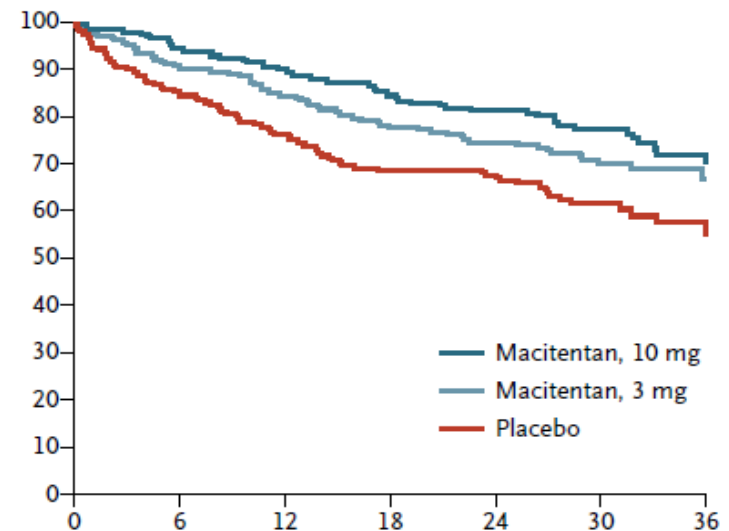


Terapeutický algoritmus 2015



Sekvenční kombinační studie

- studie SERAPHIN
- Macicentan/placebo přidán ke stávající terapii
- cíl kompozitní endpoint klinického zhoršení
- Zařazeno 742 pacientů
- Statisticky významná redukce rizika o 30 %/ 45%
- Zlepšení v 6MWT i hemodynamice



Sekvenční kombinační studie

- studie GRIPHON
- selexipag/placebo přidán ke stávající terapii
- cíl redukce mortality
- Zařazeno pacientů 1156

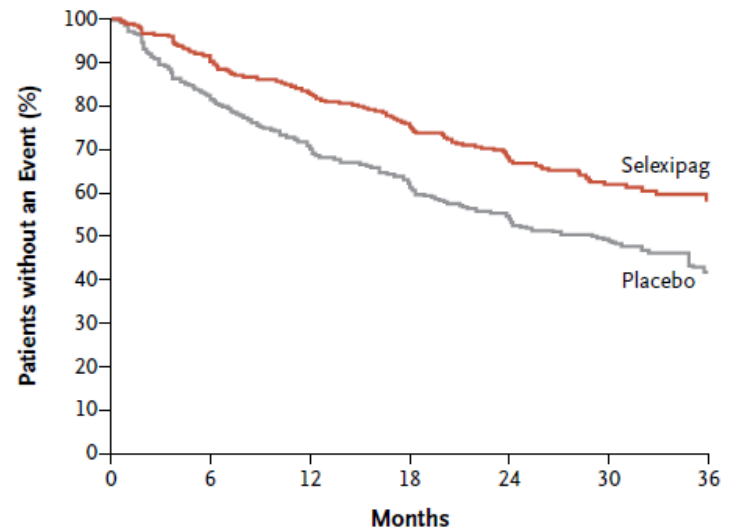
Studie GRIPHON

- Randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná
 - Primární end point byl kompozitní (úmrtí, hospitalizace z důvodů zhoršení PAH, zahájení terapie prostanoidy, DDOT, septostomie, Tx plic)
 - Sekundární end point – 6MWT; absence zhoršení funkční třídy



Studie GRIPHON

- Primární cíl:
 - 40% redukce rizika kompozitního ukazatele
 - Bez redukce mortality
- Sekundární cíl:
 - V 26 týdnu zlepšení o 12 metrů vůči placebo (99% CI; P 0,003)



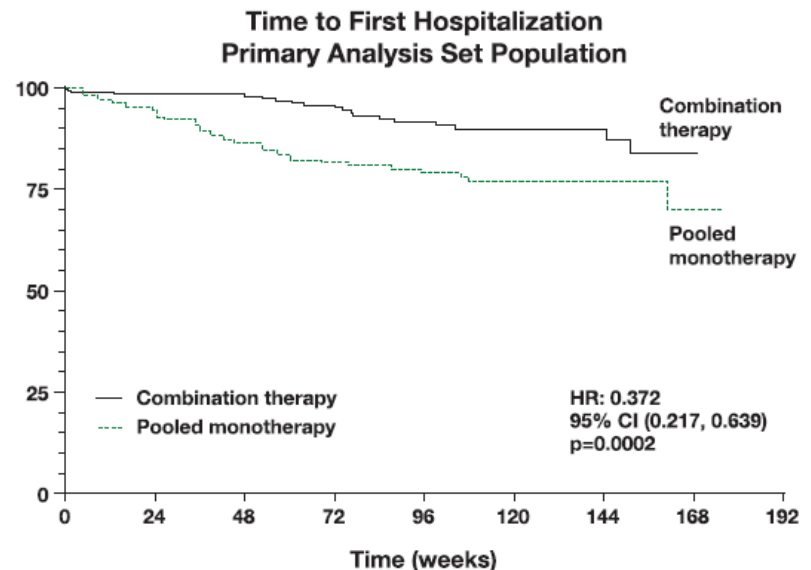
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	582	433	347	220	149	88	28
Selexipag	574	455	361	246	171	101	40



Kombinační léčba

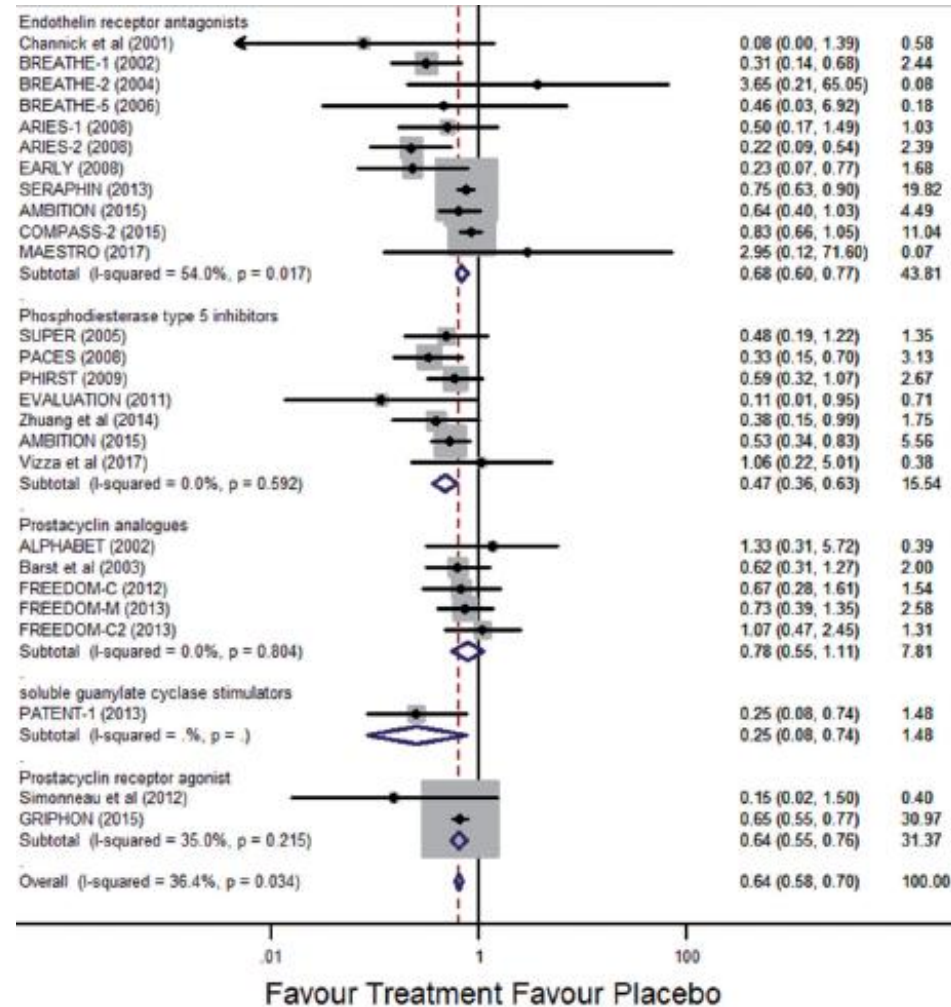
- Studie Ambition
- 500 pacientů randomizovaných 2:1:1
- tadalafil+ambrisentan; tadalafil+placebo; ambrisentan+placebo

- Na konci sledování zemřelo 29 pacientů (10 %) na kombinační terapii versus 41 (14 %) při monoterapii.

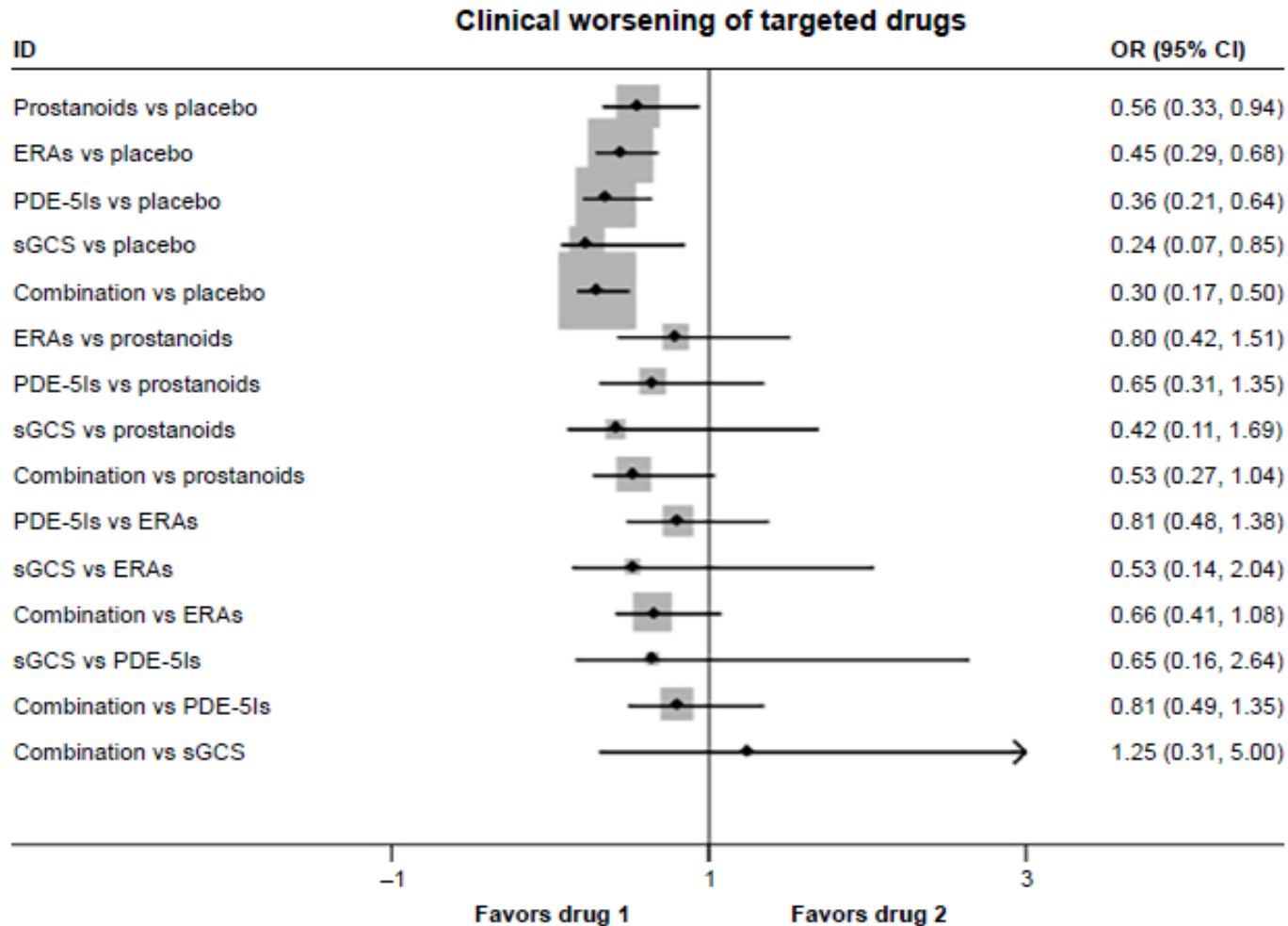


Metaanalýzy

- Perorální léky prokázaly redukcí klinického zhoršení
 - Redukce nutnosti hospitalizace
 - Redukce nutnosti eskalace terapie
 - Redukce symptomů progresse onemocnění
 - **Neprokázala redukcí mortality**

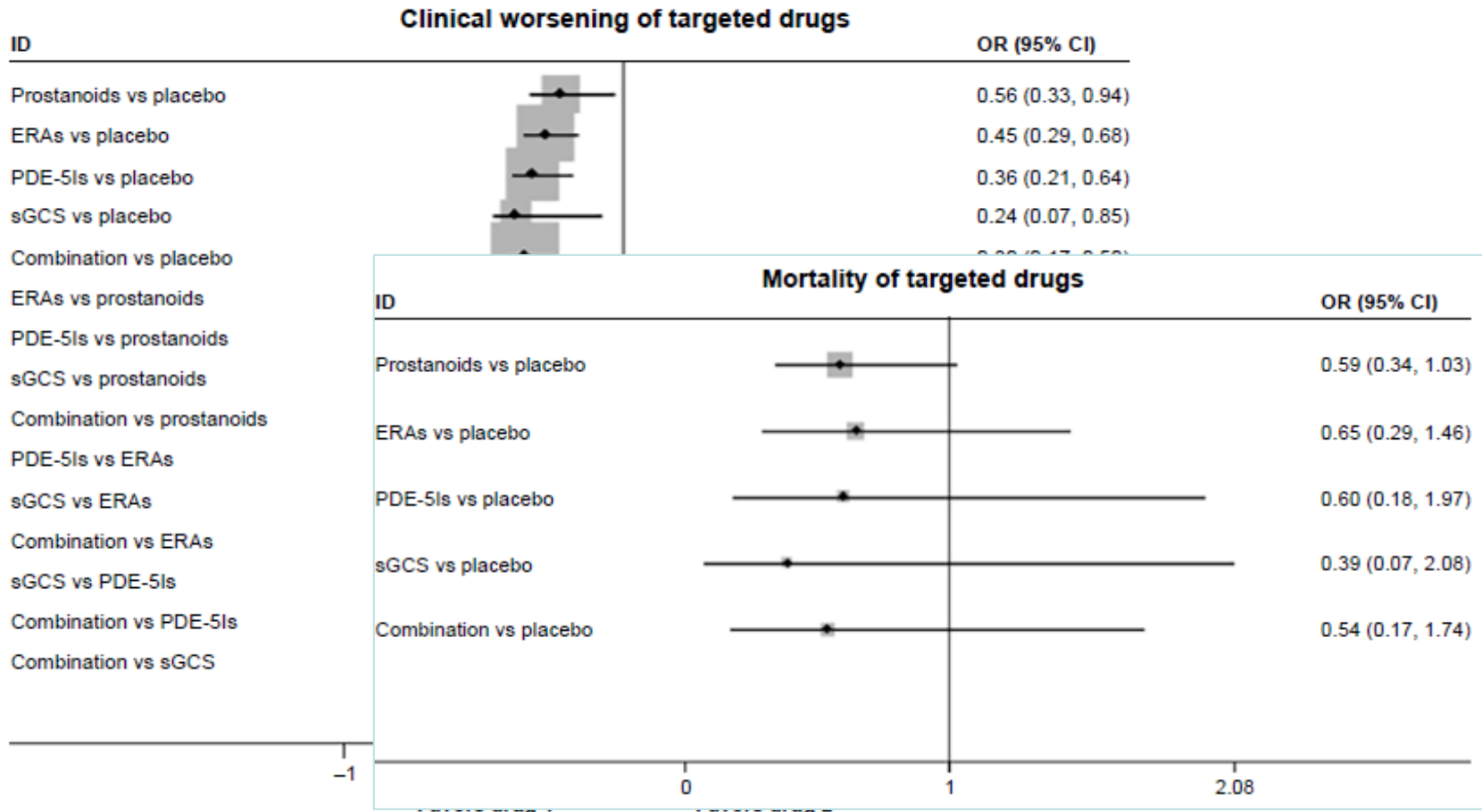


Metaanalýzy

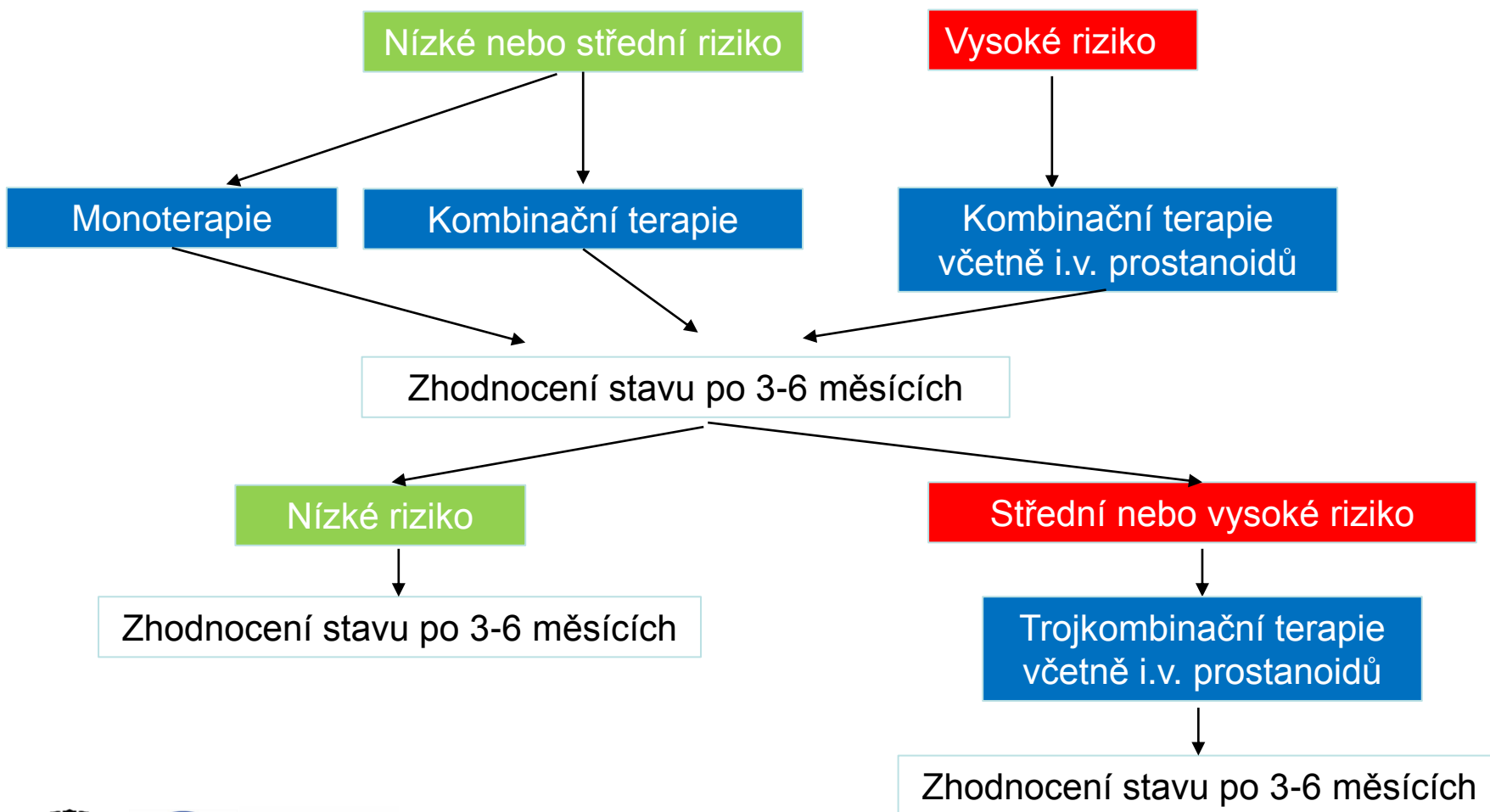


Gao XF; Targeted drugs for pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis of 32 randomized clinical trials; Patient Prefer Adherence. 2017 May 8:11:871-885

Metaanalýzy



Terapeutický algoritmus 2019



Závěr

- Základem léčby je zhodnocení rizika a jeho pravidelné přehodnocování i během léčby.
- Základem je orální dvojkombinace u nízkorizikového a středně rizikového pacienta.
- Pro vysokorizikové pacienty kombinační terapie včetně i.v. prostanoidů.

