

Mūsdienīga Plaušu Hipertensijas Terapija



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE



PAULA STRADIŅA
KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTĒS SLIMNĪCA

Dr. Kristaps Šablinskis

07.05.2019



Lai ārstētu, nepieciešama precīza diagnoze!



TABLE 2 Updated clinical classification of pulmonary hypertension (PH)

1 PAH

- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drug- and toxin-induced PAH (table 3)
- 1.4 PAH associated with:
 - 1.4.1 Connective tissue disease
 - 1.4.2 HIV infection
 - 1.4.3 Portal hypertension
 - 1.4.4 Congenital heart disease
 - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH long-term responders to calcium channel blockers (table 4)
- 1.6 PAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement (table 5)
- 1.7 Persistent PH of the newborn syndrome

2 PH due to left heart disease

- 2.1 PH due to heart failure with preserved LVEF
- 2.2 PH due to heart failure with reduced LVEF
- 2.3 Valvular heart disease
- 2.4 Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH

3 PH due to lung diseases and/or hypoxia

- 3.1 Obstructive lung disease
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Other lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern
- 3.4 Hypoxia without lung disease
- 3.5 Developmental lung disorders

4 PH due to pulmonary artery obstructions (table 6)

- 4.1 Chronic thromboembolic PH
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions

5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms (table 7)

- 5.1 Haematological disorders
- 5.2 Systemic and metabolic disorders
- 5.3 Others
- 5.4 Complex congenital heart disease

PAH: pulmonary arterial hypertension; PVOD: pulmonary veno-occlusive disease; haemangiomas; LVEF: left ventricular ejection fraction.



Terapijas mērķi PAH

- Ārstēšanas mērķis pacientiem ar PAH ir sasniegt zema-riska statusu, kas parasti tiek asociēts ar:
 - Labu slodzes toleranci
 - Labu dzīves kvalitāti
 - Labu sirds labā kambara darbību
 - Zemu mirstības risku

Kas ir zema riska statuss?

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65 % pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35 % pred.) VE/VCO ₂ ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65 %	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60 %

^aMost of the proposed variables and cut-off values are based on expert opinion. They may provide prognostic information and may be used to guide therapeutic decisions, but application to individual patients must be done carefully. One must also note that most of these variables have been validated mostly for IPAH and the cut-off levels used above may not necessarily apply to other forms of PAH. Furthermore, the use of approved therapies and their influence on the variables should be considered in the evaluation of the risk.

^bOccasional syncope during brisk or heavy exercise, or occasional orthostatic syncope in an otherwise stable patient.

^cRepeated episodes of syncope, even with little or regular physical activity.



Vai ar zālēm vien ir pietiekami?

- PAH pacientu ārstēšanu nedrīkst uzskatīt vien kā medikamentu izrakstīšanu, bet gan kā kompleksu stratēģiju, kas ietver sevī sākotnējo slimības smaguma novērtēšanu un sekojošu atbildes uz terapiju analīzi
- Pašreizējā ārstēšanas stratēģija PAH pacientiem var tikt sadalīta trīs galvenajos soļos:

Solis 1



- Sākotnējā pieeja iekļauj sevī:
 - Vispārējus pasākumus
 - Atbalsta terapiju
 - Novirzīšanu uz PH-specializētiem centriem (PSKUS)
 - Akūtu vazoreaktivitātes noteikšanu

Vispārēji pasākumi & atbalsta Th



Avoid pregnancy
I C



Influenza and pneumococcal immunisation according to STIKO
I C



Psychological counselling
Frequent depression, anxiety disorders
I C



Supervised exercise training
IIa B to I A



Supplemental oxygen (during air travel and at altitudes >1500 metres above sea level)
IIa C



Regional anaesthesia should be preferred over general anaesthesia whenever possible
IIa C



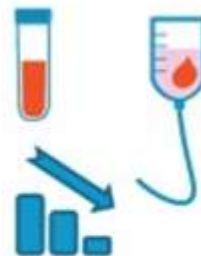
Diuretic administration
loop diuretics, aldosterone antagonists
IIa B



Long-term oxygen therapy
Saturation <90%;
PaO₂ <8 kPa (60 mmHg)
I C



Anticoagulation
INR 2-3
CTEPH
Check IPAH/HPAH/DPAH
Not generally in APAH
IIb C



Iron deficiency correction
IIb C



Use of ACE inhibitors, AT₁-antagonists, β-blockers, ivabradine only if specifically indicated, e.g., comorbidity
III C



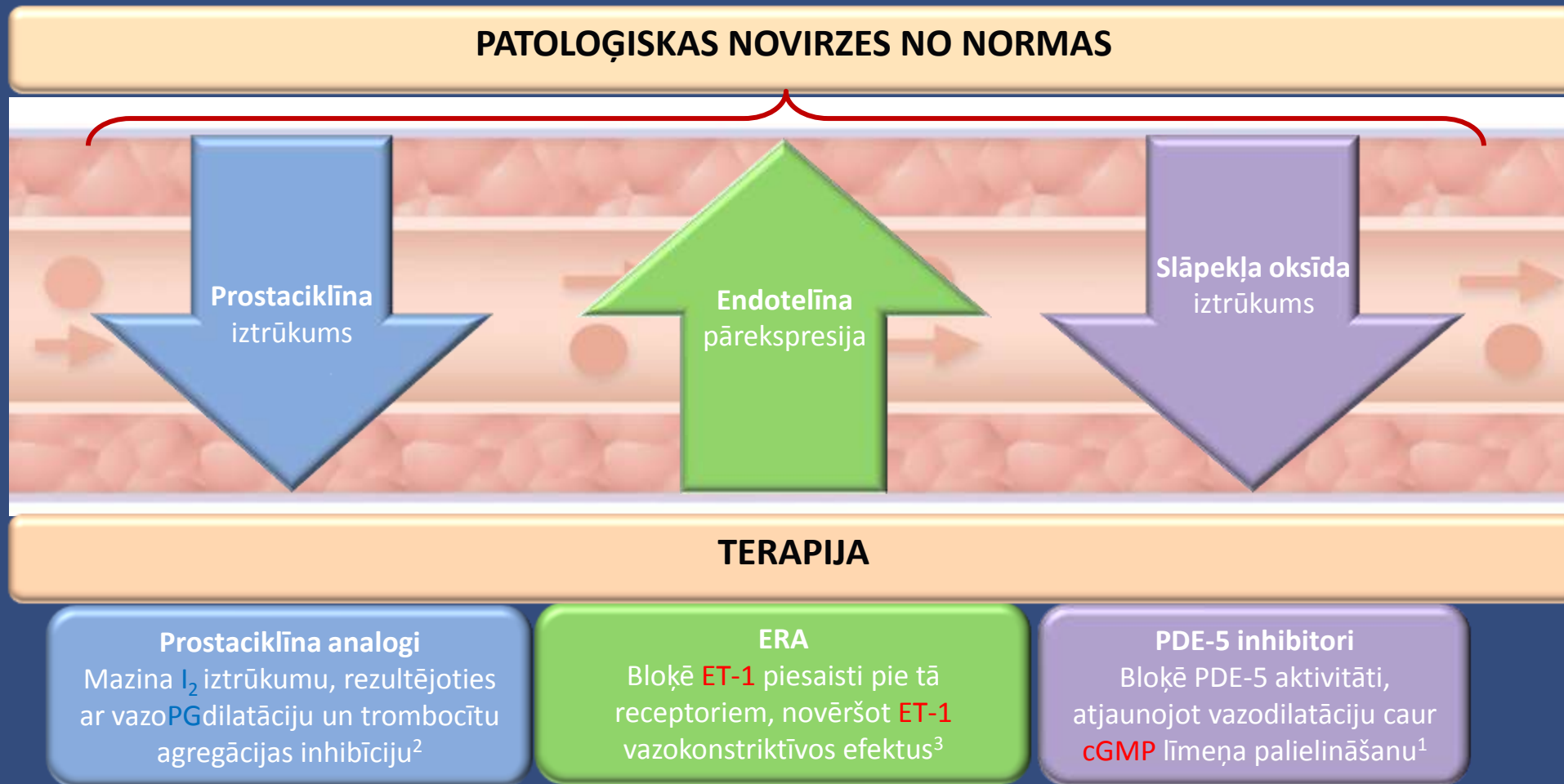
Treatment of arrhythmias
Electrical cardioversion/ablation for atrial fibrillation
IIa C



Solis 2

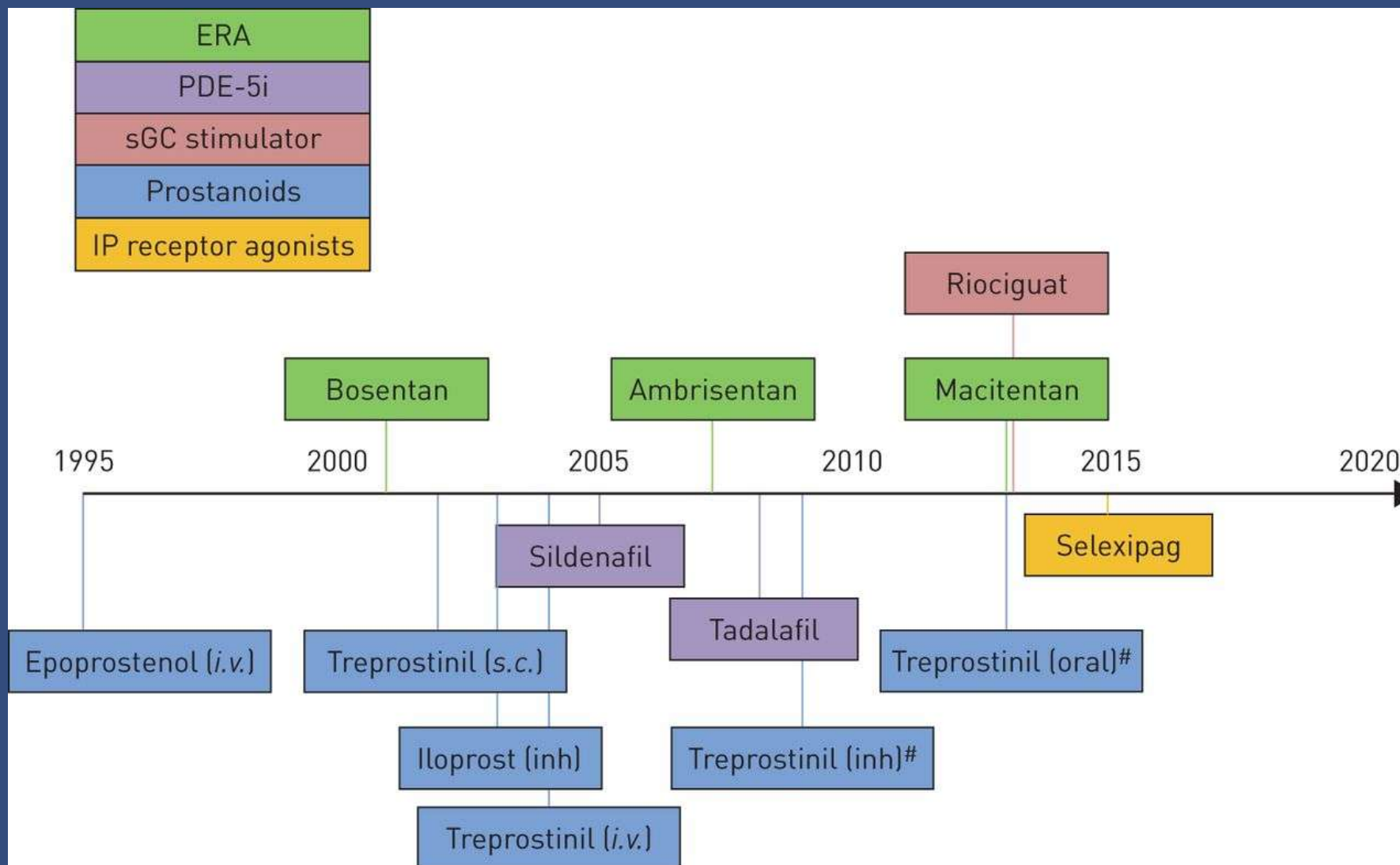
- Pacienti ar **pozitīvu vazoreaktivitātes testu:**
 - Terapijas uzsākšana ar **augstu devu kalcija kanālu blokatoriem**
- Pacienti ar **negatīvu vazoreaktivitātes testu:**
 - **Patogēnētiskas terapijas uzsākšana** ar medikamentiem, kas apstiprināti PAH ārstēšanai balstoties uz prognostisko risku, rekomendācijas klasi un pierādījumu līmeni katram medikamentam & to kombinācijām

Ar PAH saistītie vazoaktīvie mediatori



cGMP, cikliskais guanozīna monofosfāts; ERA, endotelīna receptoru antagonists; ET-1, endotelīns-1; PDE-5, 5. tipa fosfodiesterāze; PGI₂, prostaciklīns.

PAH terapijas ieviešanas vēsture



PAH ārstēšanas uzsākšana



Table 19 Recommendations for efficacy of drug monotherapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. The sequence is by pharmacological group, by rating and by alphabetical order

Measure/treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c		
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV				
Calcium channel blockers	I	C ^d	I	C ^d	-	-	84,85		
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan		I	A	IIb	C	194		
	Bosentan		I	A	IIb	C	196–200		
	Macitentan ^e		I	B	IIb	C	201		
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil		I	A	IIb	C	205–208		
	Tadalafil		I	B	IIb	C	211		
	Vardenafil ^g		IIb	B	IIb	C	212		
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat		I	B	IIb	C	214		
Prostacyclin analogues	Epoprostenol	Intravenous ^e	-	-	I	A	I	A	220–222
		Iloprost	Inhaled	-	-	I	B	IIb	C
		Intravenous ^g	-	-	IIa	C	IIb	C	232
	Treprostinil	Subcutaneous	-	-	I	B	IIb	C	233
		Inhaled ^g	-	-	I	B	IIb	C	237
		Intravenous ^f	-	-	IIa	C	IIb	C	234
		Oral ^g	-	-	IIb	B	-	-	238–240
	Beraprost ^g	-	-	IIb	B	-	-	218	
IP receptor agonists	Selexipag (oral) ^g		I	B	I	B	-	-	241,248

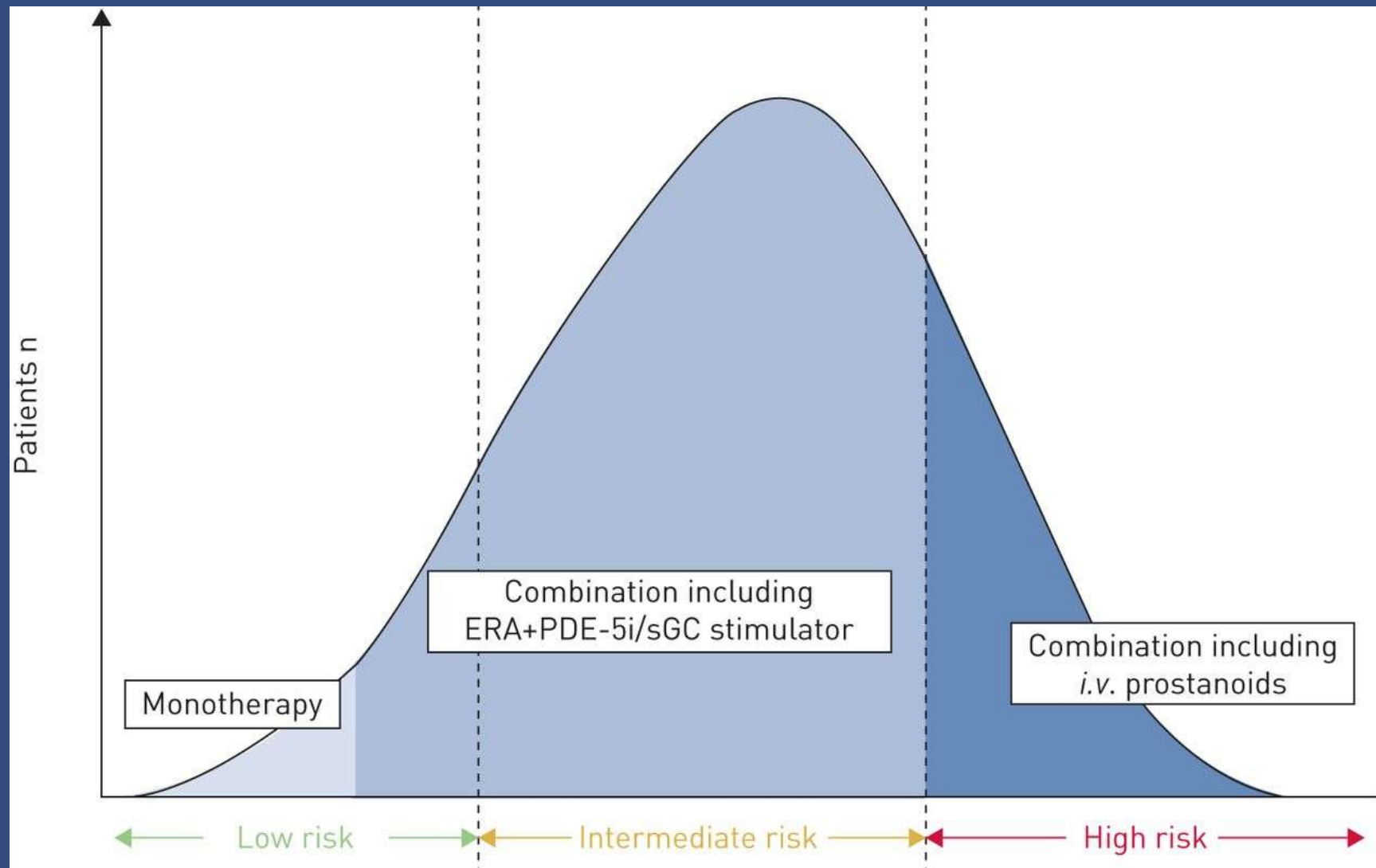
Table 20 Recommendations for efficacy of initial drug combination therapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. Sequence is by rating

Measure/treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Ambrisentan + tadalafil ^d	I	B	I	B	IIb	C	247
Other ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C	-
Bosentan + sildenafil + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	246
Bosentan + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	198, 245
Other ERA or PDE-5i + s.c. treprostinil			IIb	C	IIb	C	-
Other ERA or PDE-5i + other i.v. prostacyclin analogues			IIb	C	IIb	C	-

Table 21 Recommendations for efficacy of sequential drug combination therapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. Sequence is by rating and by alphabetical order

Measure/treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Macitentan added to sildenafil ^d	I	B	I	B	IIa	C	201
Riociguat added to bosentan	I	B	I	B	IIa	C	214
Selexipag ^e added to ERA and/or PDE-5i ^d	I	B	I	B	IIa	C	241, 248
Sildenafil added to epoprostenol	-	-	I	B	IIa	B	209
Treprostinil inhaled added to sildenafil or bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C	237
Iloprost inhaled added to bosentan	IIb	B	IIb	B	IIb	C	230, 231
Tadalafil added to bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C	211
Ambrisentan added to sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C	249
Bosentan added to epoprostenol	-	-	IIb	C	IIb	C	250
Bosentan added to sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C	251, 252
Sildenafil added to bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C	252
Other double combinations	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Other triple combinations	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Riociguat added to sildenafil or other PDE-5i	III	B	III	B	III	B	215

PAH ārstēšanas uzsākšana



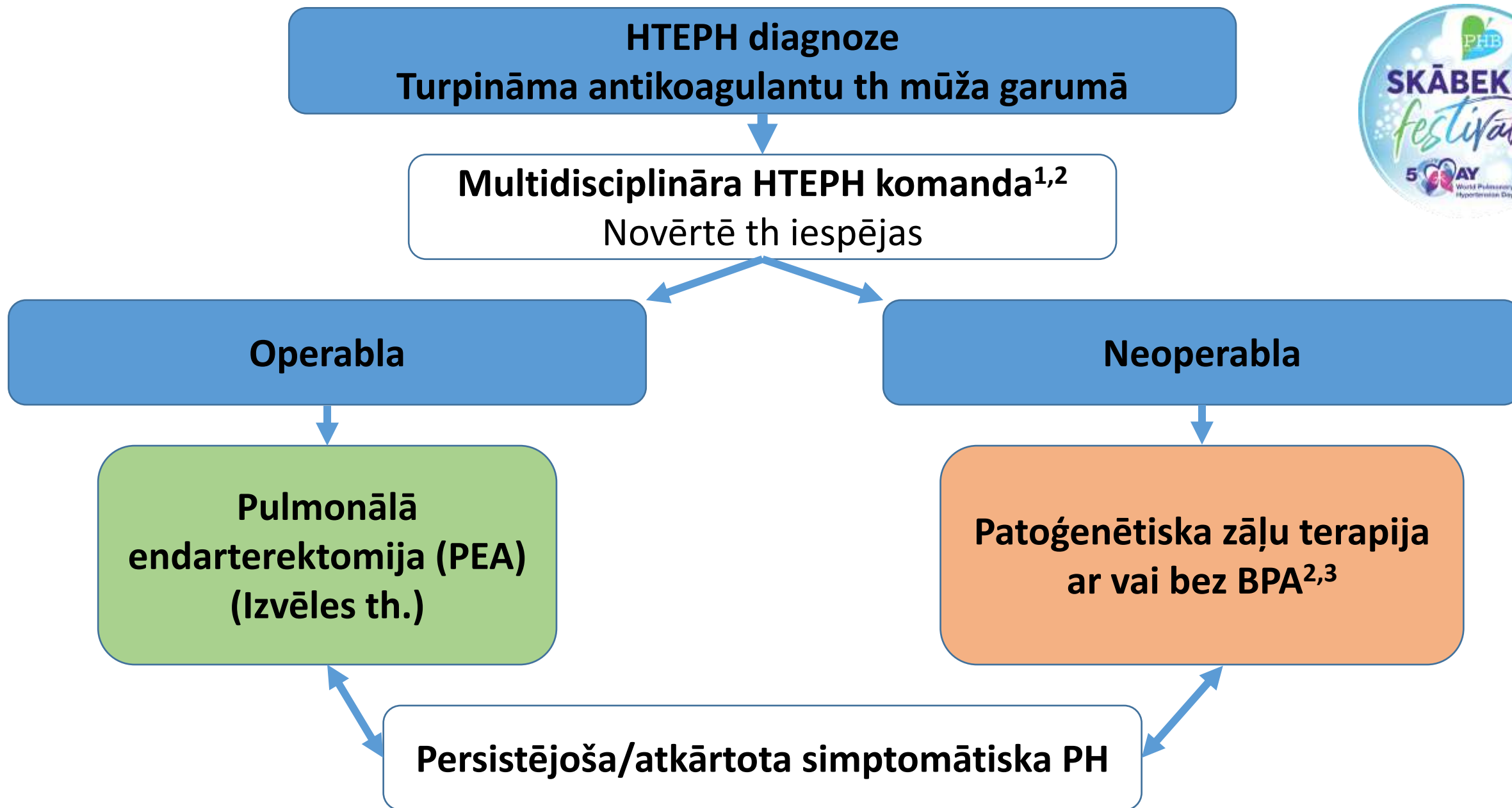


Solis 3

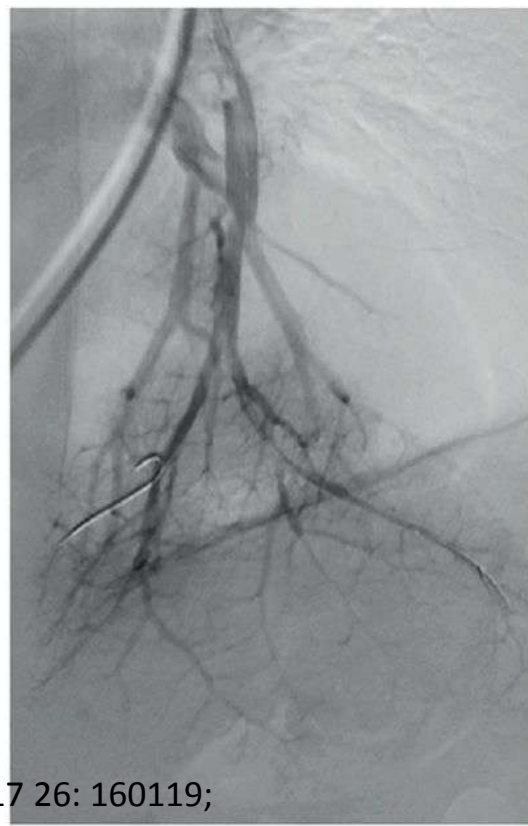
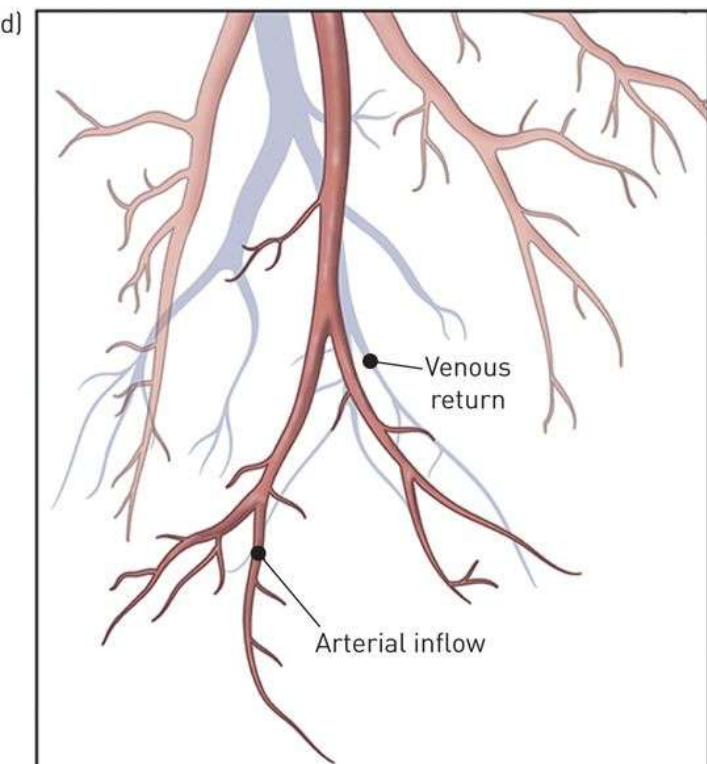
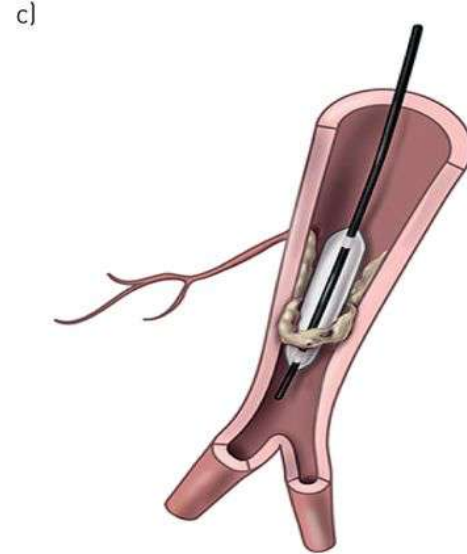
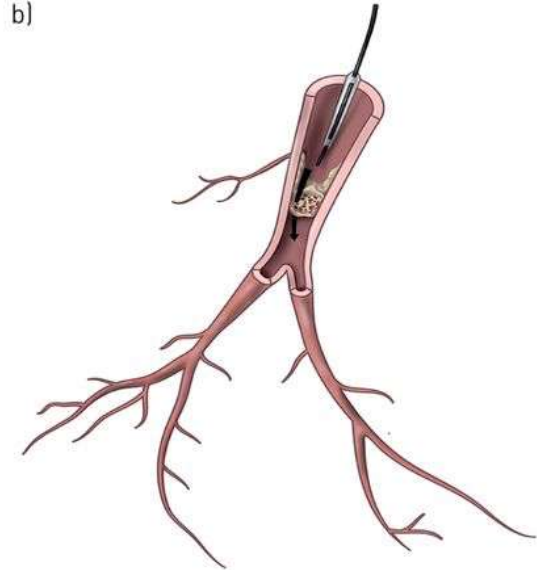
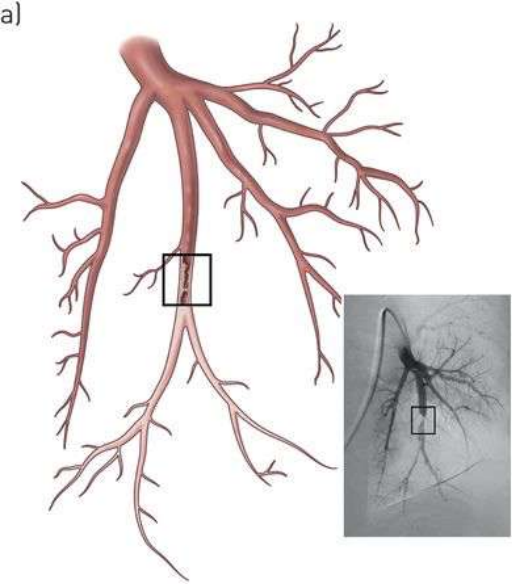
- Novērtēt atbildi uz sākotnējo terapijas stratēģiju
- Regulāras apsekošanas vizītes & izmeklējumi
- Gadījumā, ja terapijas mērķi netiek sasniegti:
 - Kombinācijas terapija
 - Plaušu transplantācija



- Ir būtiski, lai pietiekoši regulāri un bieži tiktu novērtēts pacienta riska stāvoklis, tādējādi nodrošinot, ka jebkādas izmaiņas individuālajos parametros tiktu identificētas pēc iespējas agrīnāk.
- Jebkuri parametri, kas pasliktinās no zema uz vidēju risku jāvedina ārstus pārskatīt zāļu terapiju, tās intensitāti.

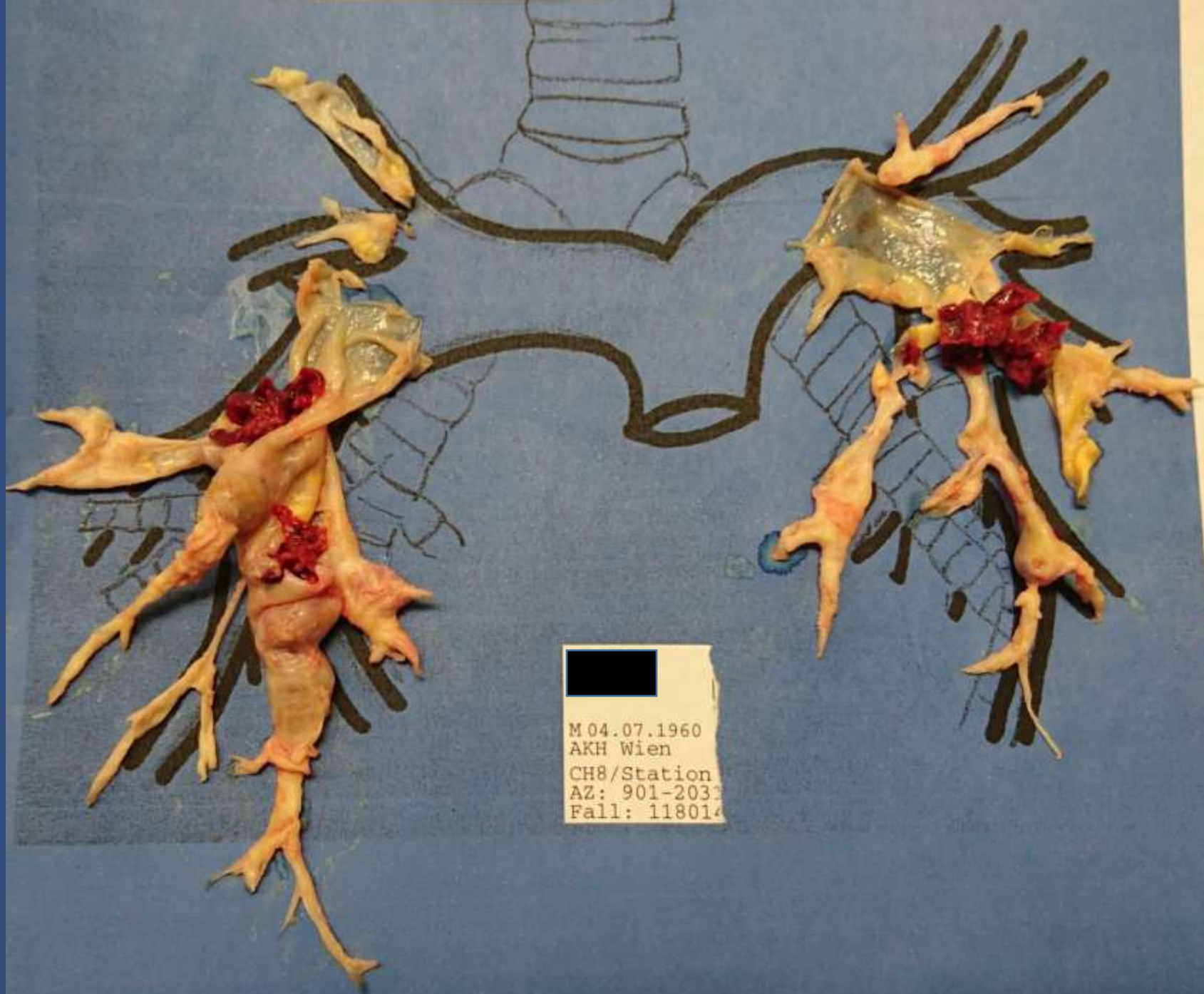


1. Ekspertu komanda: PEA ķirurgs, PH eksperts, BPA speciālists, radiologs. **2.** Specializēts centrs definēts kā >50 PEA, >100 BPA sesijas gadā **3.** BPA bez zāļu terapijas apsverama noteiktos gadījumos



a) Plaušu angiogrāfija attēlo sašaurinājumu plaušu artērijā (skats no priekšas)
b) Katetrs tiek ievietots tīklveida stenoze
c) Vadstīga tiek ievietota starp fibrotisko materiālu un balonu, novedot pie «tīkla» saplēšanas
d) Angiogrāfija pēc BPA norāda uz asins plūsmas uzlabošanu ar labāku plaušu audu apasiņošanu un venozo atteci.

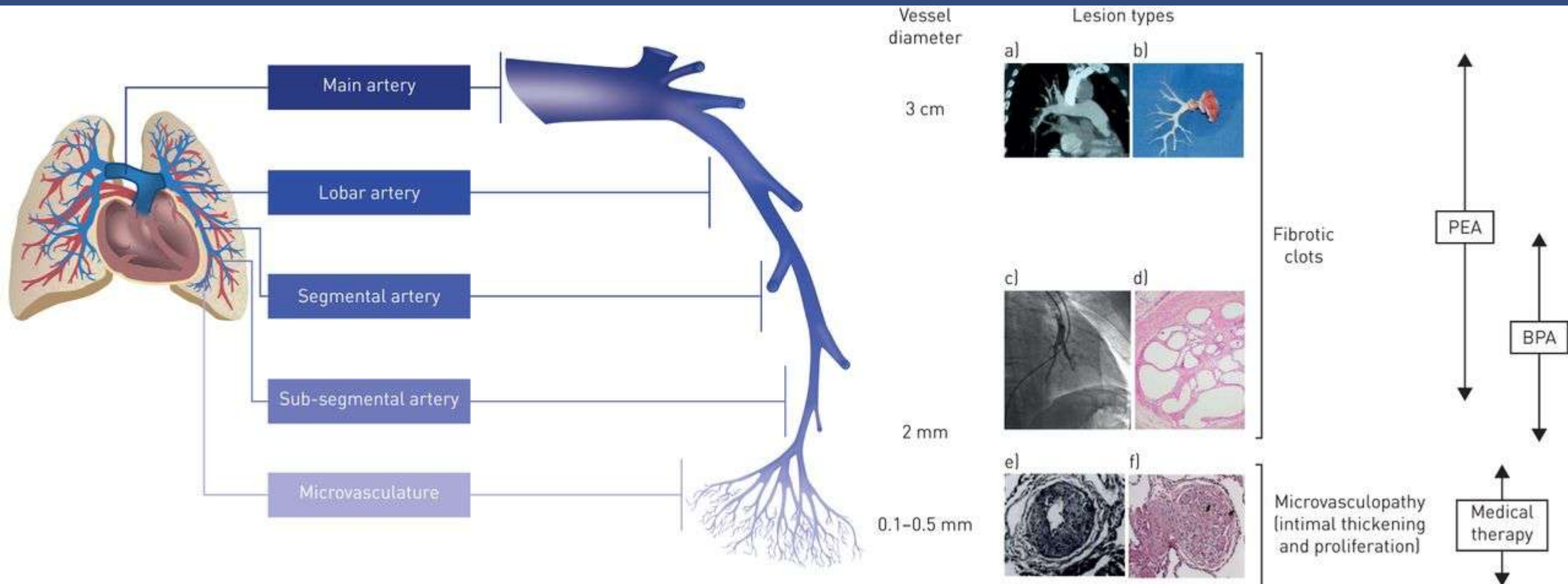
Atšķirībā no PEA, fibrotiskais materiāls netiek izņemts no artērijām, bet tiek saplēsts pret asinsvada sienīgu



██████████
M 04.07.1960
AKH Wien
CH8/Station
AZ: 901-2033
Fall: 118014



HTEPH: terapijas mērķis plaušu artērijās



Kā jūtas pacients?

- Pilnīgi viens ļaunā «sapnī»
- Ārstu pamests
- Pacietības treniņš
- Neziņa par savu slimību ir morāli graujoša



Kā jūtas pacienta partneris/aprūpētājs?



- Nobijies, vientuļš, noguris, aizmirsts
- Darbā 24h diennaktī/ 365 dienas gadā
- Fokusējas pilnībā uz pacientu
- Stress ģimenē

Kā jūtas ārsts?



- Neapmierināts/vīlies
- Aizņemts (pacienti nepieciešams vairāk laika)
- Apmācīts palīdzēt cilvēkiem un ir neziņā, ko darīt tad, kad tas nav iespējams



Vai pastāv cerība?

- Jā! Bet ir daudz darāmā...
- Stiprināt atbalsta organizācijas
 - Pulmonālās hipertensijas biedrība
 - Reto Slimību Speciālistu Asociācija, u.c.
- Izmaiņas likumdošanā/veselības aprūpes finansēšanas modelī, lai atbalstītu terapijas iespējas, medikamentu ienākšanu tirgū un pētniecību
- Jaunu, efektīvu medikamentu & ārstēšanas metožu izstrādes nozīme

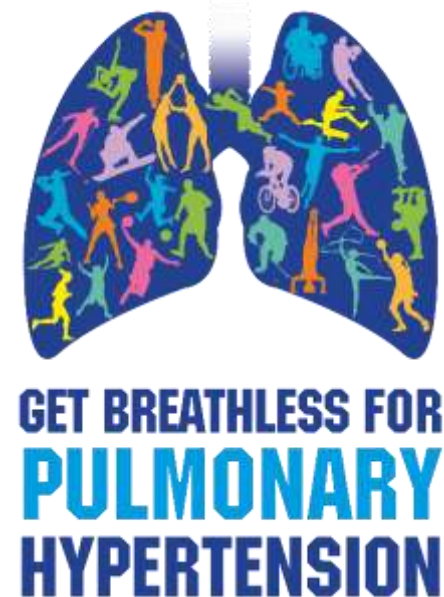
Cilvēkiem, kas slimo ar plaušu hipertensiju
var uznākt «skumjas» jeb «blues»..



..mūsu pienākums ir turēt «skumjas» pa gabalu! 😊

Lekcija izveidota Pasauls Pulmonālās hipertensijas dienas 2019 **Skābekļa festivāla** ietvaros.

Lekciju finansē:



Pateicos par uzmanību!