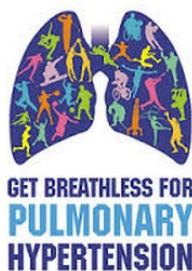


Оценка на ефекта от прилагането на специфична терапия при пациенти с белодробна артериална хипертония



Д-р Елена Димитрова,
докторант на самостоятелна подготовка към
Катедра “Обща Медицина”, МУ – София
Научен ръководител: доц. А.Постаджиян
Консултанти: доц. В.Велчев, доц. Б.Финков,
Е.Насева

- Белодробната артериална хипертония (БАХ), група 1 по класификацията от Дана пойнт, се дефинира като повишено средно налягане в $AP > 25 \text{ mmHg}$ и $ПКН < 15 \text{ mmHg}$ при изключване на хронична пулмопатия и/или хипоксия, хронична тромбемболична белодробна хипертония и някои по-редки причини за повишено налягане в АП
- За специфична терапия са показани пациентите с БАХ \geq II ФК по WHO
- Препоръчва се създаването на специализирани експертни центрове за оценка, лечение и проследяване на тези пациенти

Galiè N et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal 2009; 30, 2493–2537
McLaughlin V et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53, 1573-1619

Значимост на проблема:

- Честотата е 15-50 на 1 млн. население
- Идиопатичната БАХ възлиза на около 50% от случаите
- Средната преживяемост след поставянето на диагнозата е 2,8 години, като докладваната 3- и 5-годишна преживяемост без терапия е съответно 48 и 34% (NIH registry)
- Прогнозата е значително подобрена с приложението на специфична терапия, но смъртността остава висока
- За България няма официална статистика за честотата на БАХ
- Идиопатичната БАХ, БАХ асоциирана със склеродермия и синдром на Айзенменгер са включени в Наредба №38 на МЗ
- От началото на 2011 година са създадени специализирани експертни комисии към 4 кардиологични клиники
- Реимбурсира се лечението с медикаменти от трите основни класа – ендотелин-рецепторни антагонисти (босентан и амбрисентан), фосфодиестеразни инхибитори (силденафил) и простаноиди (инхалаторен илопрост, но не i.v. епопростенол)

Опитът на Клиника по кардиология към УМБАЛ “Света Анна”, гр.София:

- От февруари 2011 година до февруари 2014 година за експертна оценка са насочени **101 пациенти**
- От тях:
 - ✓ Инвазивно измерено нормално налягане в АП - 11
 - ✓ Белодробна артериална хипертония (група 1) – 41
 - идиопатична – 21
 - асоциирана – 11 (+ 9*)
 - ✓ БХ при заболявания на левите сърдечни кухини - 32
 - ✓ БХ при хронична пулмопатия и/или хипоксия – 12
 - ✓ Хронична тромбемболична БХ – 5

Специфична терапия е започната при **32 (+ 7*)** пациенти.

*В проследяването не са включени пациентите с БАХ асоциирана със ВСМ/синдром на Айзенменгер

Хипотеза:

- Прилагането на специфична терапия при пациенти с БАХ води до подобряване на физическия капацитет и стабилизиране на клиничния ход на заболяването при спазване на определен протокол за проследяване и ескалиране на терапията, когато не се постига подобряване на състоянието от монотерапия

Цел: Да се оцени ефектът от прилагането на специфична терапия върху функционалния клас и клиничния ход на болестта при пациенти с БАХ при спазване на определен протокол за проследяване и ескалиране на терапията, когато не се постига задоволителен ефект от монотерапия

Задачи:

- Да се оцени кои от проследяваните клинични, лабораторни, ехографски и хемодинамични параметри корелират с прогнозата на пациентите
- Да се оцени има ли корелация между промяната в проследяваните клинични параметри и промяната в хемодинамичните и лабораторните показатели
- Да се оцени при каква част от пациентите се постига задоволителен ефект от монотерапия и при каква част се налага ескалиране на терапията и преминаване на комбинирана терапия

Материал:

| | |
|------------------------------|-----------------------------|
| Етиология: | |
| Идиопатична | 65,6 % (n=21) |
| Асоциирана: | 34,4 % (n=11) |
| - със СТЗ | 25 % (n=8) |
| - портопулмонална | 9,4 % (n=3) |
| Възраст при представянето | 49 ± 18 (min 25, max 82) |
| Жени | 68,8 % (n=22) |
| Функционален клас | |
| - I ФК | 3,1 % (n=1) |
| - II ФК | 12,5 % (n=4) |
| - III ФК | 78,1 % (n=25) |
| - IV ФК | 6,3 % (n=2) |
| Без специфична терапия | 68,8 % (n=22) |

Методи:

- Първоначалната оценка включва физикален преглед с оценка на ФК по WHO, 6-минутен тест с ходене, ЕКГ, ехоКГ (СНАП, TAPSE, наличие на перикарден излив), спирометрия, дясна сърдечна катетеризация (налягане в АП и ДП, БСС, МОС/СИ), лабораторни изследвания (ПКК, биохимия, коагулационен статус, BNP, алфа 1-антитрипсин, HIV статус)
- При проследяването на всеки 6 месеца задължително се прави физикален преглед, ЕКГ, ехоКГ, 6-минутен тест с ходене и изследване на BNP
- На всеки 12 месеца задължително се провежда контролна дясна сърдечна катетеризация, както и по преценка по всяко време (при влошаване или за оценка на ефекта от терапията)

Алгоритъм за лечение на пациенти с БАХ



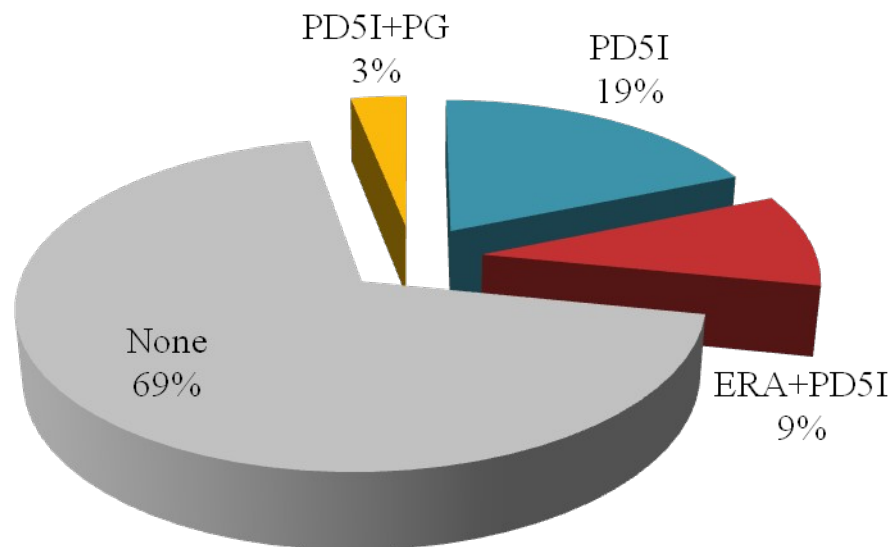
Изходни параметри:

| Параметър | Minimum | Maximum | Средно |
|---|---------|---------|--------|
| 6-минутен тест с ходене (m) | 40 | 580 | 300 |
| BNP (pg/ml) | 13 | 4620 | 843 |
| СНАП (mmHg) | 45 | 120 | 88 |
| Налягане в ДП (mmHg) | 3 | 22 | 9 |
| Средно налягане в АП (mmHg) | 24 | 83 | 55 |
| Сърдечен индекс (l/min/m ²) | 1,4 | 5,5 | 2,48 |
| БСС (dyn·s/cm ⁻⁵) | 240 | 2200 | 889 |
| SvO ₂ (%) | 54 | 79 | 68 |

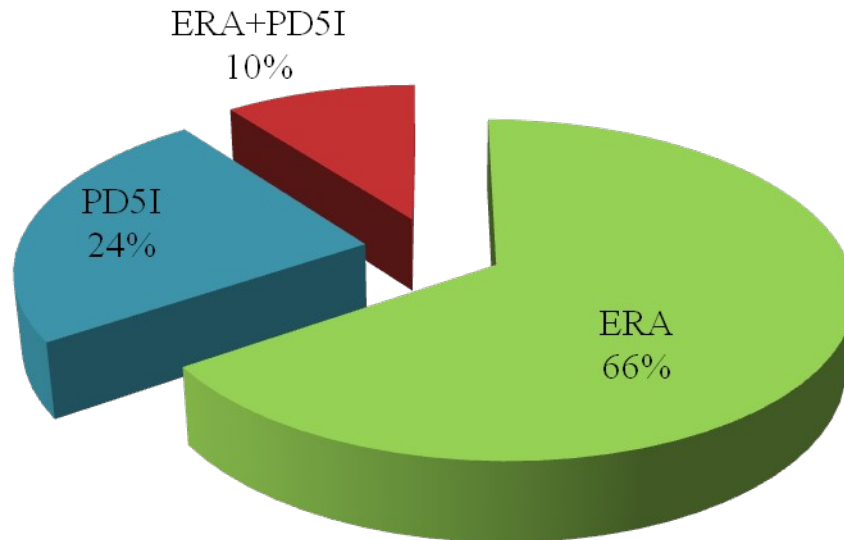
Резултати:

- Средният период на проследяване е 544 дни
- 6 екзитуса (18,8%), от които 4 в рамките на първите 6 месеца
- При 12 (37,5%) от пациентите са се наложили хоспитализации поради влошаване на състоянието
- Терапията беше с добра поносимост (един пациент прояви непоносимост при започването, при двама се наложи временно редуциране на дозата поради НЛР, а един отказа инхалаторна терапия)
- В хода на проследяването беше ескалирана терапията на 10 пациенти (31,3%), а на двама – сменена
- В началото на комбинирана терапия бяха 4-ма пациенти (12,5%), а на 12- и 24-тия месец – съответно 7 (38,9%) и 6 (50%) от проследените

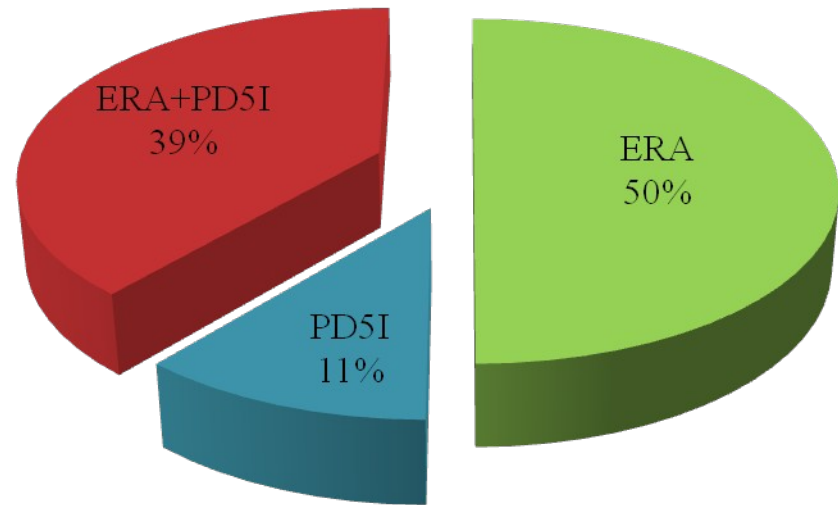
Терапия при
представянето:
(n = 32)



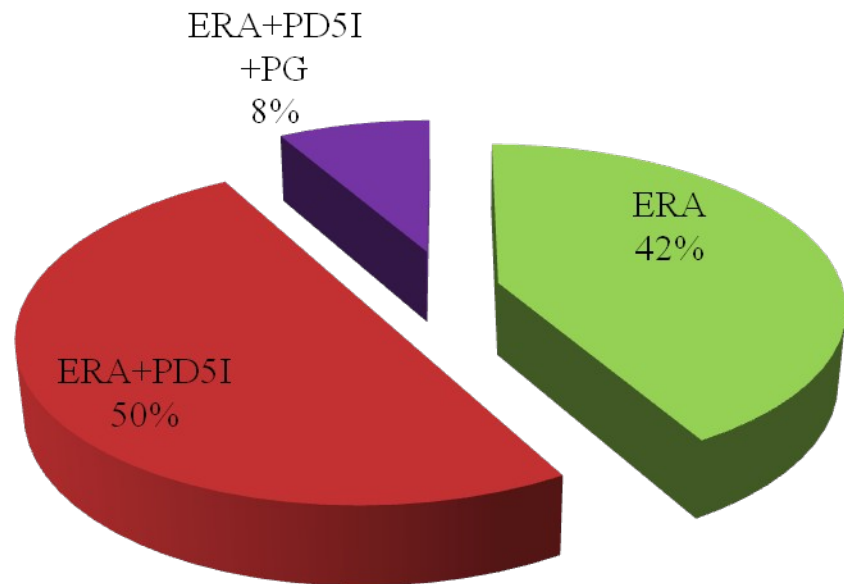
Терапия на 6-тия
месец:
(n = 23)



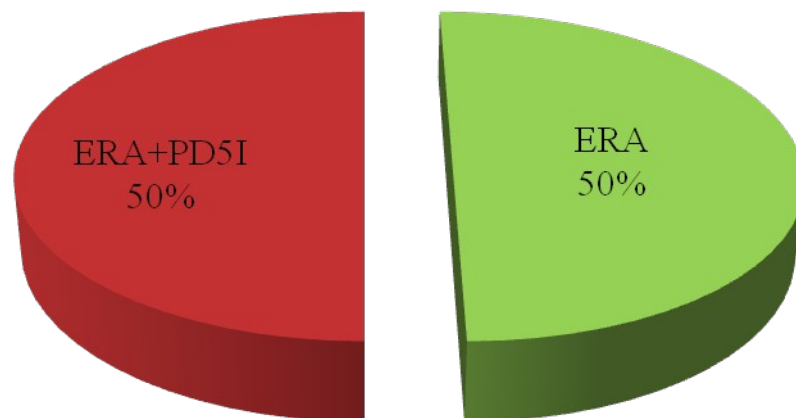
Терапия на 12-тия
месец:
(n = 18)



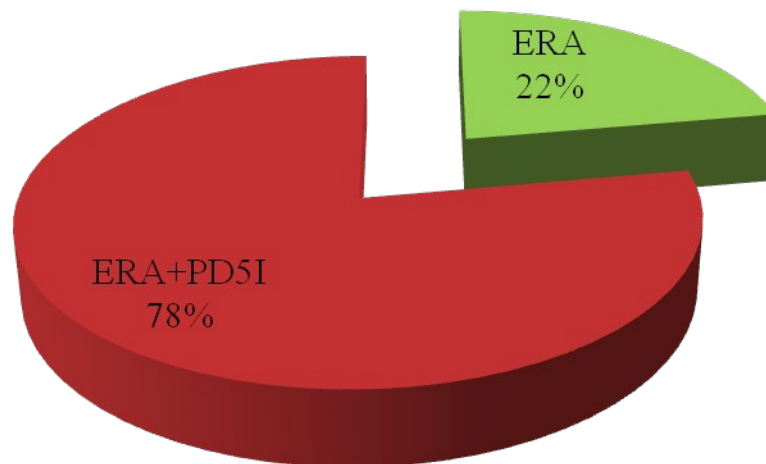
Терапия на 18-тия
месец:
(n = 13)



Терапия на 24-тия
месец:
(n = 12)



Терапия на 30-тия
месец:
(n = 9)



Промяна в 6-минутния тест с ходене:

- Установява се статистически значима разлика между дистанцията в 6-минутния тест с ходене в началото – 314 ± 53 метра и на 6-тия месец - 353 ± 56 метра (95% CI, $p < 0,05$)
- Установява се статистически значима разлика между дистанцията в 6-минутния тест с ходене в началото и на 18-тия и 24-тия месец

| Промяна в 6MWT спрямо изходния | 6-ти месец | 12-месец | 18-ти месец | 24-ти месец |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | + 39,4 m ($p < 0,05$) | + 32 m ($p = 0,79$) | + 62 m ($p < 0,05$) | + 46 m ($p < 0,05$) |

*t-тест

- Промяната в 6-минутния тест с ходене обаче не корелира с промяната на серумния BNP, налягането в ДП и сърдечния индекс на 12-тия месец

Промяна в хемодинамичните параметри и VNP:

- Не се установява статистически значима разлика в хемодинамичните параметри (налягане в ДП, сърдечен индекс, БСС) и SvO₂ на 12-тия и 24-тия месец спрямо изходните стойности

| Промяна в VNP спрямо изходния | 6-ти месец | 12-месец | 18-ти месец | 24-ти месец |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| | + 251 (p<0.05) | - 123 (p=0.348) | - 66 (p=0.705) | - 28 (p=0.856) |

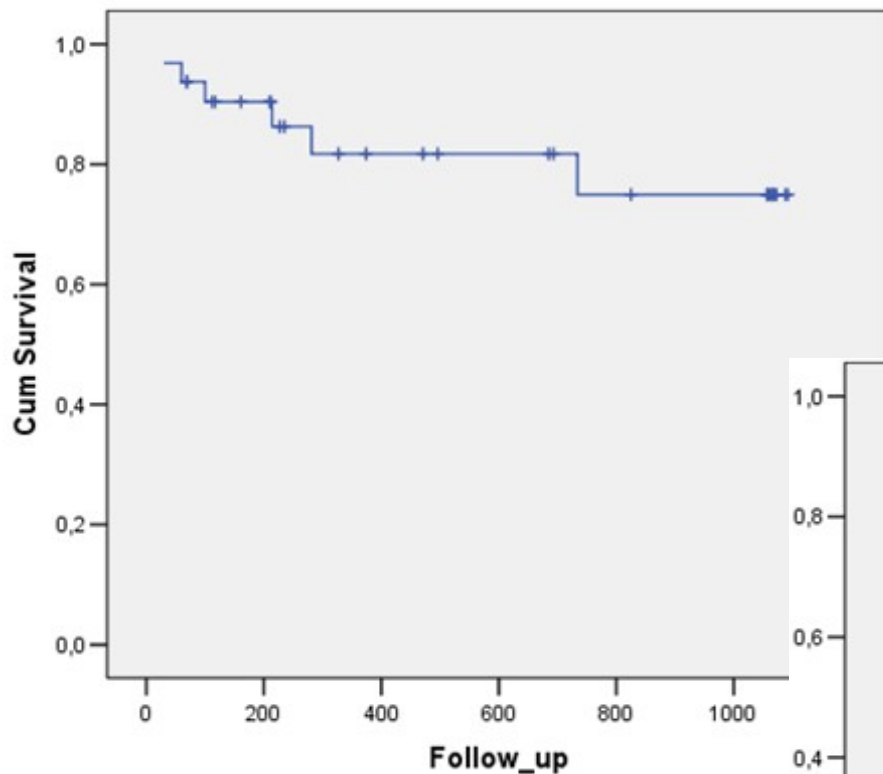
*t-тест

- Установява се положителна корелация между налягането в ДП и VNP (R=0,66, p<0,05), както и между БСС и VNP на 12-тия месец (R=0,549, p<0,05)

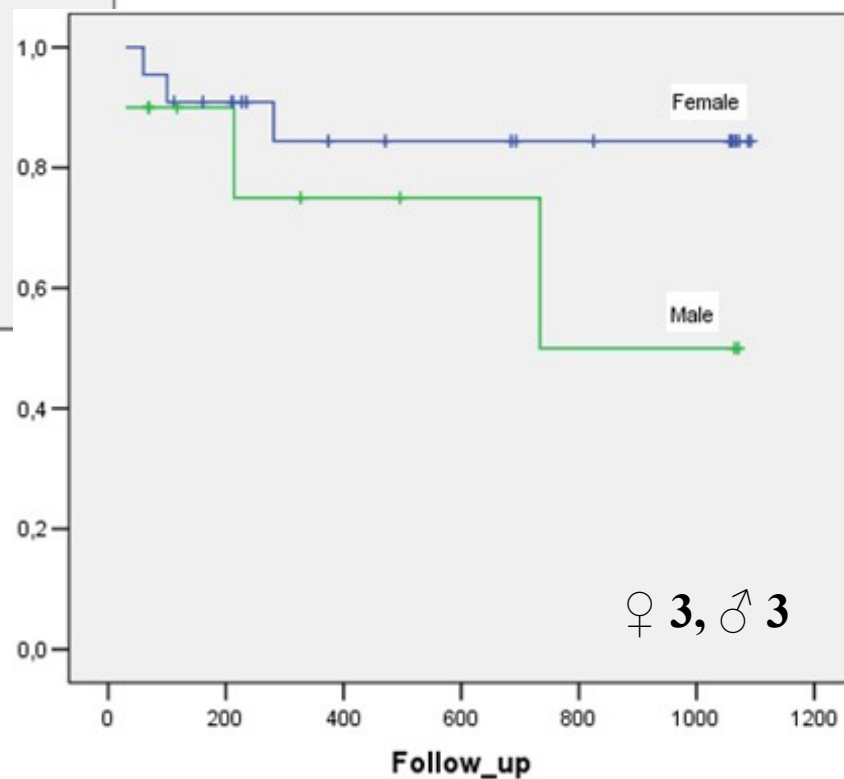
Промяна във функционалния клас:

- 5 пациенти (21,7 %) са преминали в по-нисък ФК на 6-тия месец
- 3 пациенти са преминали в по-висок ФК на 18-тия и 24-тия месец
- 15 пациенти са останали в същия ФК в хода на проследяването
- Започването на комбинирана терапия при повечето пациенти е довело до стабилизиране на състоянието, но не и до преминаване в по-нисък ФК

Преживяемост – обща и спрямо пола:



3-годишна преживяемост
при идиопатична БАХ
-81%



Изводи:

- Поради необходимостта от спазване на специфичен протокол за проследяване на пациентите с БАХ е оправдано създаването на специализирани експертни центрове
- Прогнозата на фона на съвременна терапия е значително подобрена в сравнение с историческа контрола
- Приложението на специфична терапия е с добра поносимост и води до значимо подобряване на физическия капацитет
- Приложението на специфична терапия може да доведе до промяна във ФК, но не променя значимо хемодинамичните параметри и SvO_2
- Промяната в 6-минутния тест с ходене не корелира с промяната в изследваните биохимични и хемодинамични параметри
- При пациенти, които не отговарят на монотерапия, е уместно преминаване на комбинирана терапия. Въпреки че не води до промяна във ФК, тя може да доведе до стабилизиране на клиничния ход на болестта

