

Диагноза, скрининг и лечение на пациенти с БАХ в ранен стадий

Д-р С.Калустян

УМБАЛ “Св.Анна”

Клиника по Кардиология

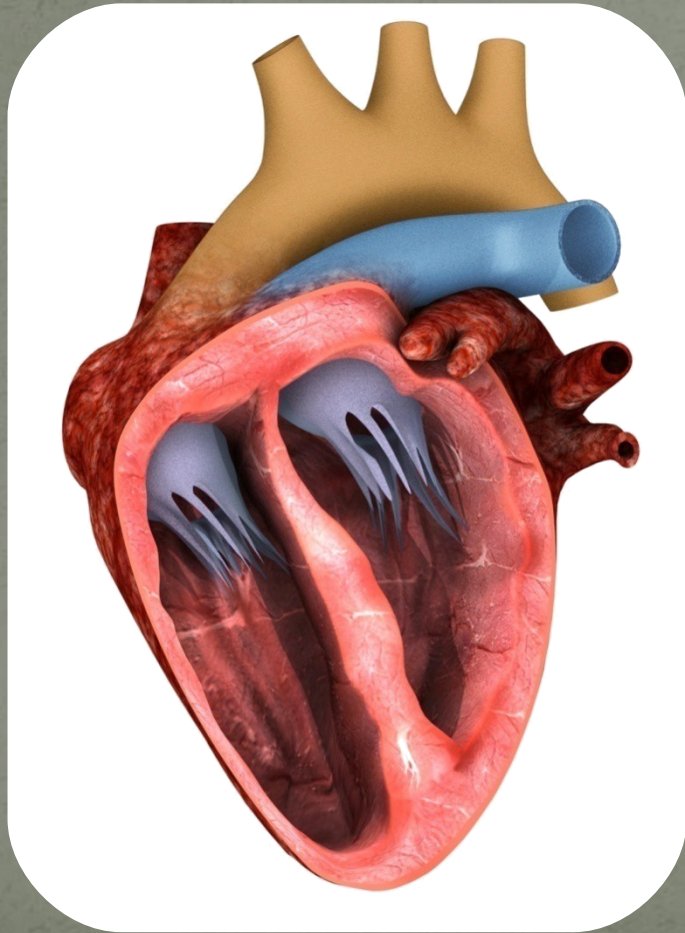
Дефиниция, класификация и диагноза на БАХ

Какво е БАХ

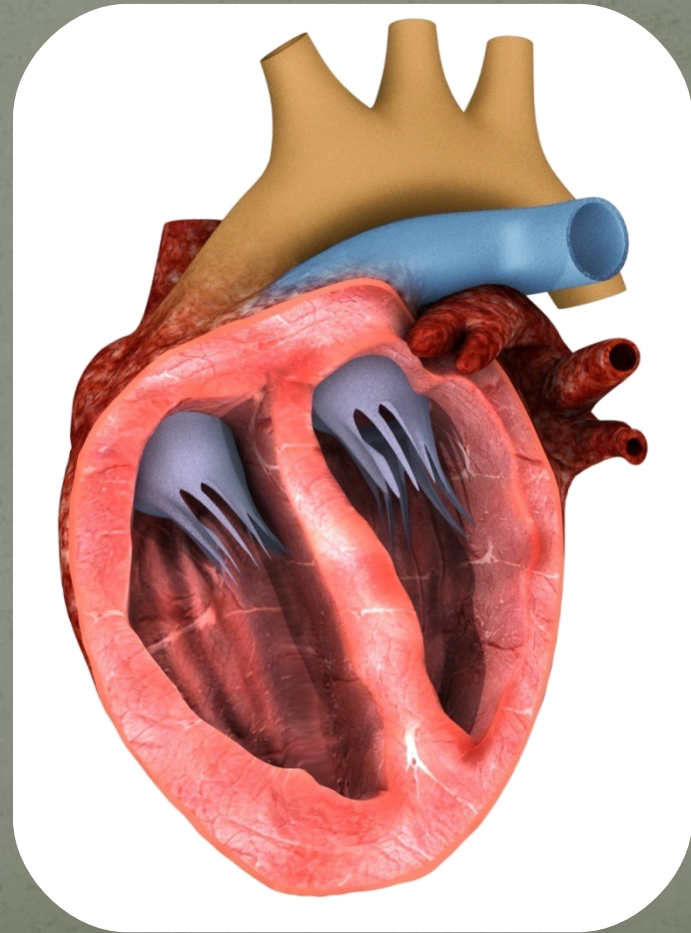
- БАХ е синдром предизвикан от прогресивно повишаване на белодробното съдово съпротивление(БСС)
- Води до недостатъчност на дясна камера и преждевременна смъртност

RV anatomy: Normal versus PAH

Normal

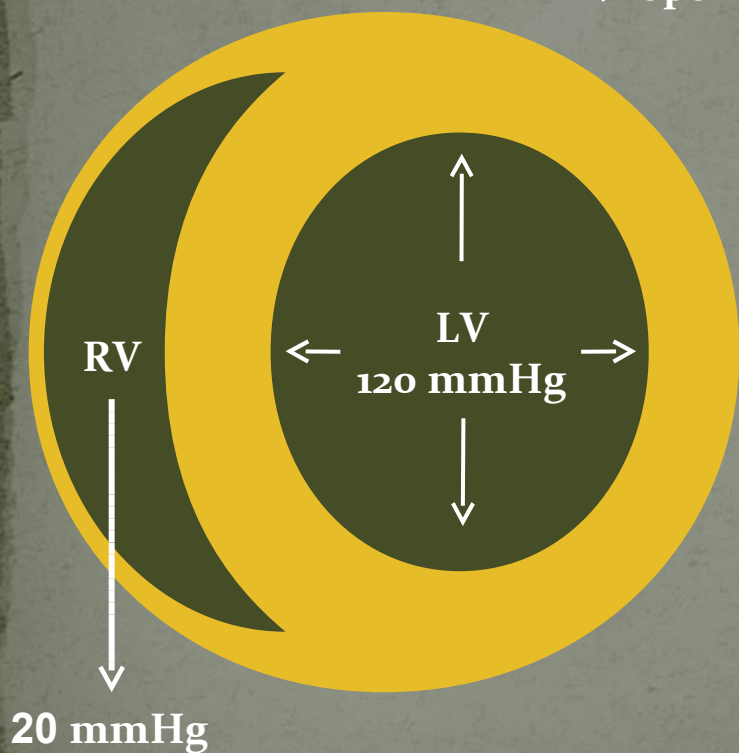


PAH



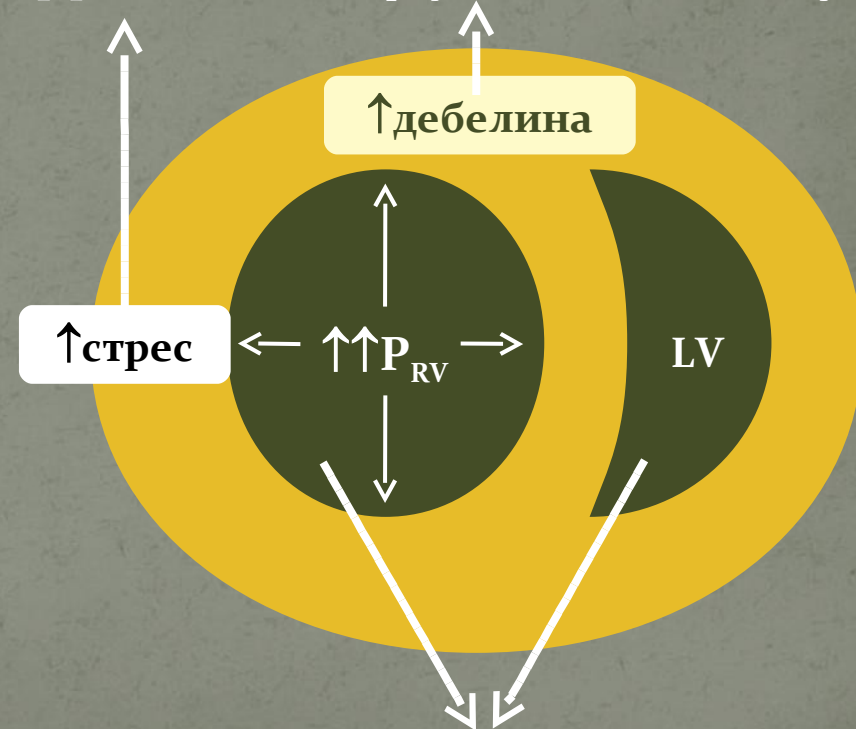
RV anatomy: Normal versus PAH (short axis view)

Normal



PAH

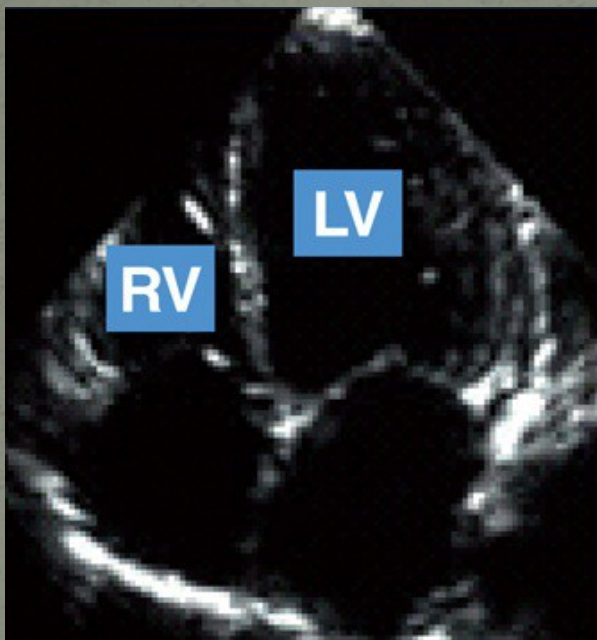
↓ коронарно перф. налягане + ↑ O₂ нужди -- ↓ доставка/нужди



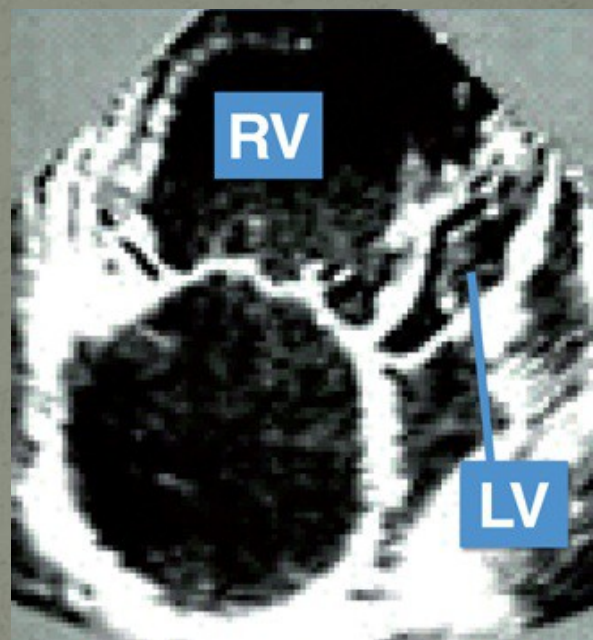
↑↑RV обем & ↓LV пълнене = ↓минутен обем

ЕхоКГ /4 кухинен срез/ показва дилатирани десни кухини

Normal



PAH

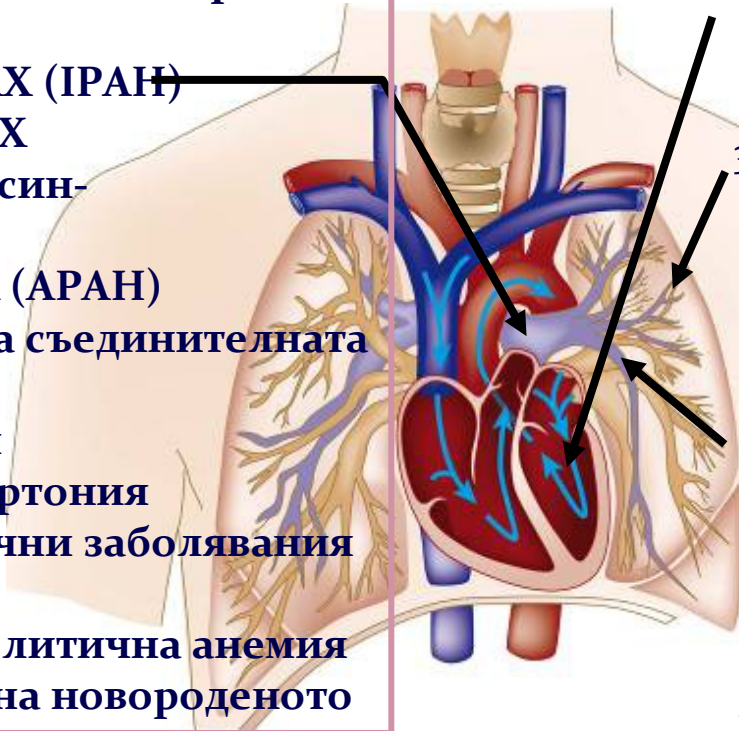


Дилатация на десните кухини
Компресия на левите кухини

Клинична класификация на ПХ

1. Белодробна артериална хипертония (БАХ)

- Идиопатична БАХ (ИРАН)
- наследствена БАХ
- Наркотици и токсин-индуцираната
- Асоциирана БАХ (АРАН)
 - Заболявания на съединителната тъкан
 - ХИВ-инфекция
 - Портална хипертония
 - Вродени сърдечни заболявания
 - Шистозомиаза
 - Хронична хемолитична анемия
 - Константна РН на новороденото



2. РН дължа се на лява болест на сърцето

3. РН поради белодробни заболявания и / или хипоксия

- ХОББ
- Интерстициална белодробна болест

4. Хронична тромбоемболична белодробна хипертония (СТЕРН)

5. РН с неясни многофакторни механизми

- Саркоидоза

1» Белодробна венооклузивна болест (PVOD) и / или белодробна капилярна хемангиоматоза (PCH)

Дефиниция на ПХ и БАХ

Дефиниц.
на ПХ

Средно PAP
 ≥ 25 mmHg

Дефиниция
на БАХ

Средно PAP
 ≥ 25 mmHg

PCWP
 ≤ 15 mmHg

CO нормален
или намален

CO: Сърдечен дебит
PAP: Пулмонално артериално налягане
PCWP: Пулмо-капилярно налягане

Клинична картина

- **Най-чести симптоми:**
 - Диспнея
 - Синкоп
 - Световъртеж
 - Ангина
 - Умора
 - Едема

Диагностициране на ПАХ



ДСК е от съществено значение в диагностицирането и лечението на БАХ

- Златен стандарт в диагностиката¹
 - Потвърждение на диагнозата (РАН vs left heart disease vs no РН)²
 - Определяне на тежестта (СО, RАР, central venous O₂ saturation)³
 - Тест за вазореактивност³
 - Мониториране на терапията²
- Цялостната смъртност при процедурата в центрове със необходимия опит е ниска- 0.055% (4/7218)⁴

СО: cardiac output
RАР: right atrial pressure

1. Badesch D, et al. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S55-66.
2. Gibbs JSR. *Eur Respir Rev* 2007; 16:8-12.
3. Galiè N, et al. *Eur Heart J* 2004; 25:2243-78.
4. Hoepfer MM, et al. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2546-52.

Диференциална диагноза на ПАХ

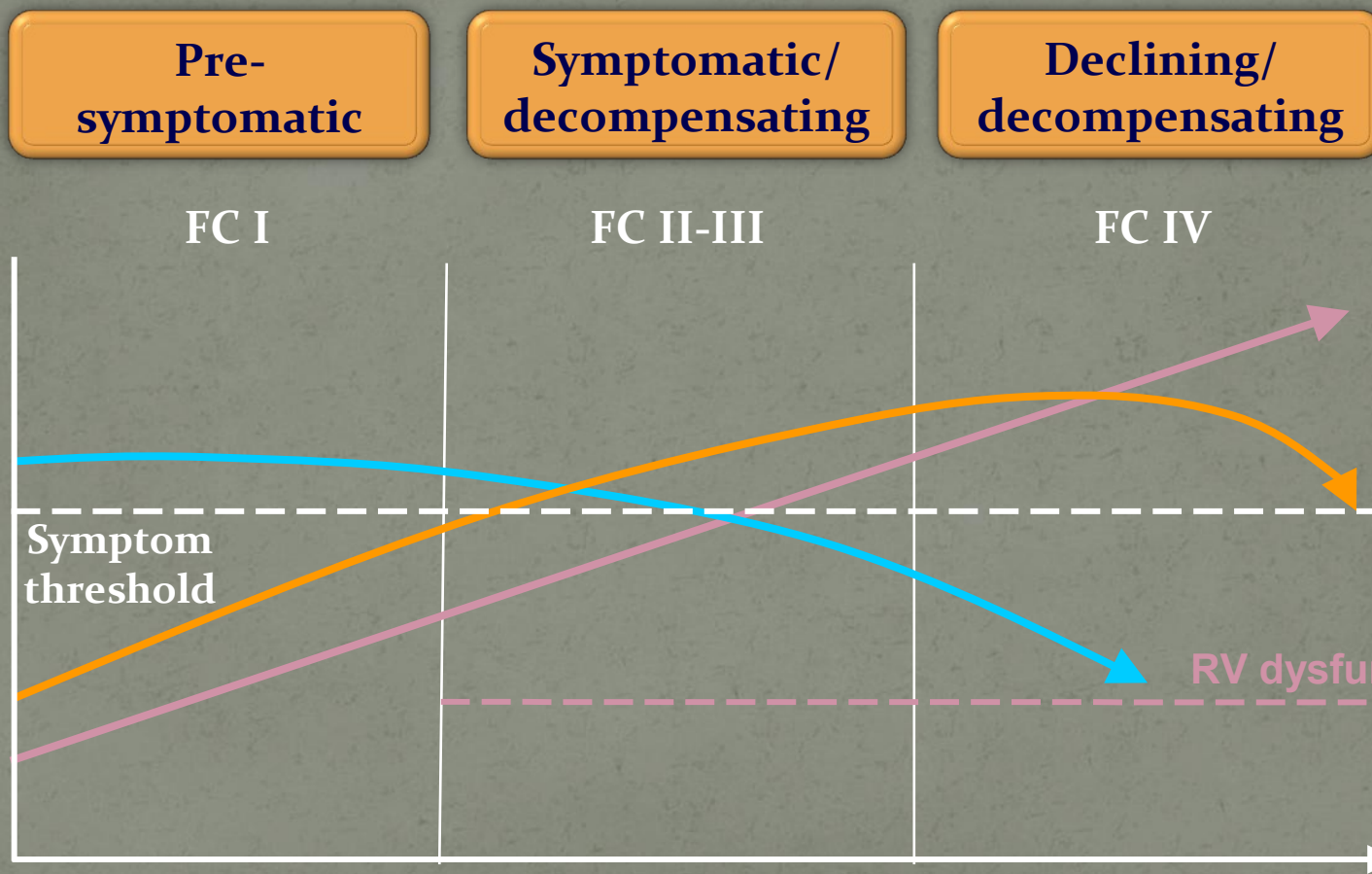


Заключение:

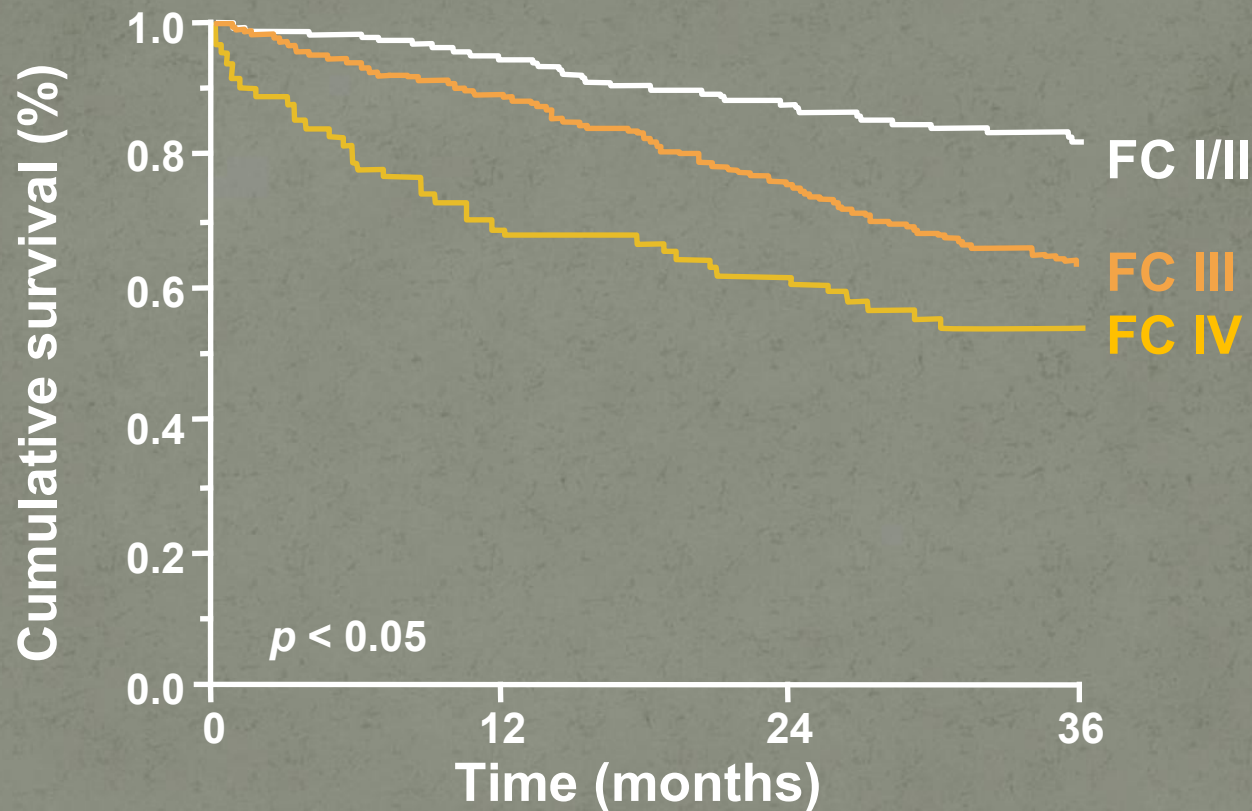
- БАХ е тип БХ със специфични характеристики
- БАХ се класифицира като група 1 в класификацията на БХ
- Диагностиката на БАХ може да бъде предизвикателство и често изисква различни диагностични тестове
- ЕхоКГ може да предостави важни насоки в патологията на сърцето при БАХ
- Дясната сърдечна катетеризация остава златен стандарт за диагностика на БАХ

Значение на ранната диагностика и лечение при пациенти с БАХ

РН е прогресивно заболяване

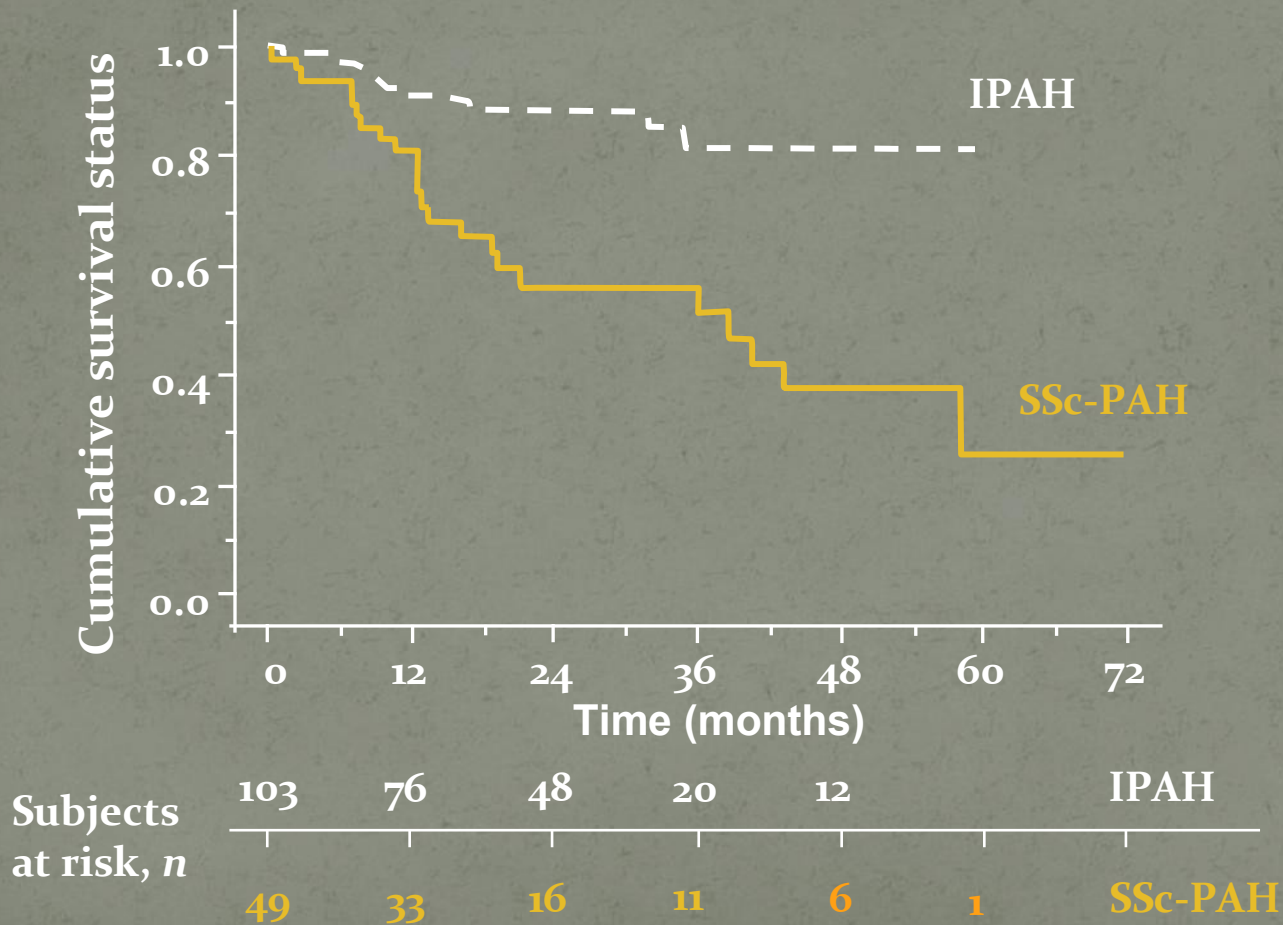


Прогноза при БАХ спрямо изходното ниво на FC



FC I/II	172	163	152	144
FC III	421	374	317	271
FC IV	81	54	48	43

Прогнозата на пациенти с РАН-SSc е по лоша от тези с ИРАН



Значение на ранната диагностика и лечение

- Диагностиката на БАХ в своите ранни етапи е трудна, тъй като симптомите обикновено са неспецифични
- Скрининг може да се има предвид в най-рисковите групи от населението, като например пациенти със системна склероза
- Ранното откриване и ранното лечение са от ключово значение за забавяне прогресията на заболяването
- Има доказателства, че дългосрочните резултати са по-добри, когато пациентите са лекувани по-рано

1. Humbert M, et al. *Arthritis Rheum* 2011; 63:3522-30.

2. Galiè N, et al. *Lancet* 2008; 371:2093-100.

Скрининг за БАХ: ESC/ERS Guidelines 2009

Симптомни пациенти
(задух, умора, слабост,
стенокардия, синкоп,
подуване на корема)



Препоръчва се
годишна **ЕХОКГ**

**Асимптомни
пациенти**



Годишна **ЕХОКГ**
може да се направи

Потвърждение на БАХ изисква **ДСК**

Откриване на БАХ: ЕхоКГ скрининг

**РН малко
вероятно**

TRV ≤ 2.8 m/s,
РА систолно налягане ≤ 36 mmHg и
без допълнителни Ехо данни предполагащи
РН

РН възможна

TRV ≤ 2.8 m/s, РА систолно налягане
 ≤ 36 mmHg и наличие на допълнителни
ЕхоКГ данни предполагащи РН

TRV 2.9 – 3.4 m/s, РА систолно налягане
37 – 50 mmHg

РН вероятна

TRV > 3.4 m/s,
РА систолно налягане > 50 mmHg

TRV: tricuspid regurgitant velocity

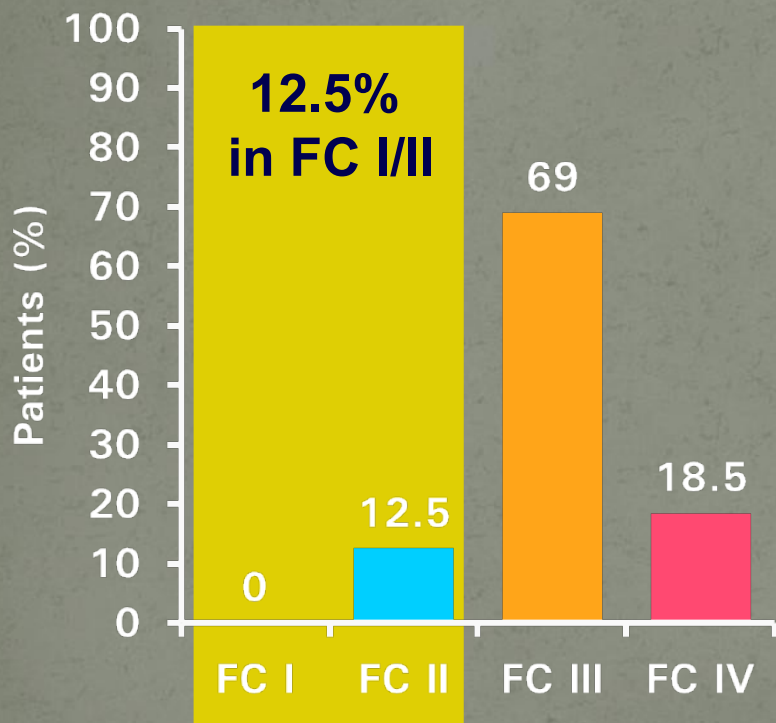
РА: pulmonary arterial

Групи асимптомни пациенти показани за скрининг

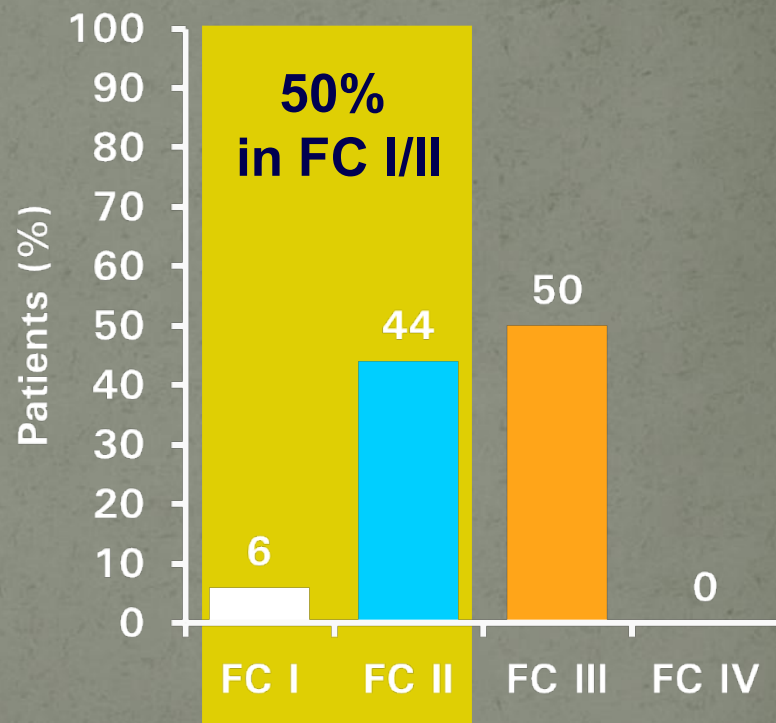
- Склеродермия и болести на съединителната тъкан
- Портална хипертония
- HIV инфекция
- Хемоглобинопатии/сърповидно клетъчна болест/
и миелопролиферативни заболявания
- Вродени сърдечни заболявания
- Употреба на наркотици ,работа с токсини,прием
на медикаменти/подтискащи апетита-
фенфлурамин 0.005% при употреба над 3 мес./
- Мутация на рецептор 2 за костния
морфогенетичен протеин(*BMPR₂*)

FC at PAH-SSc diagnosis: “Routine practice” and “screened” patients

Routine practice
(*n* = 16)



Screened
(*n* = 16)



p = 0.036; routine versus detected patients

FC: WHO functional class

Haemodynamics at PAH-SSc diagnosis: “Routine practice” and “screened” patients

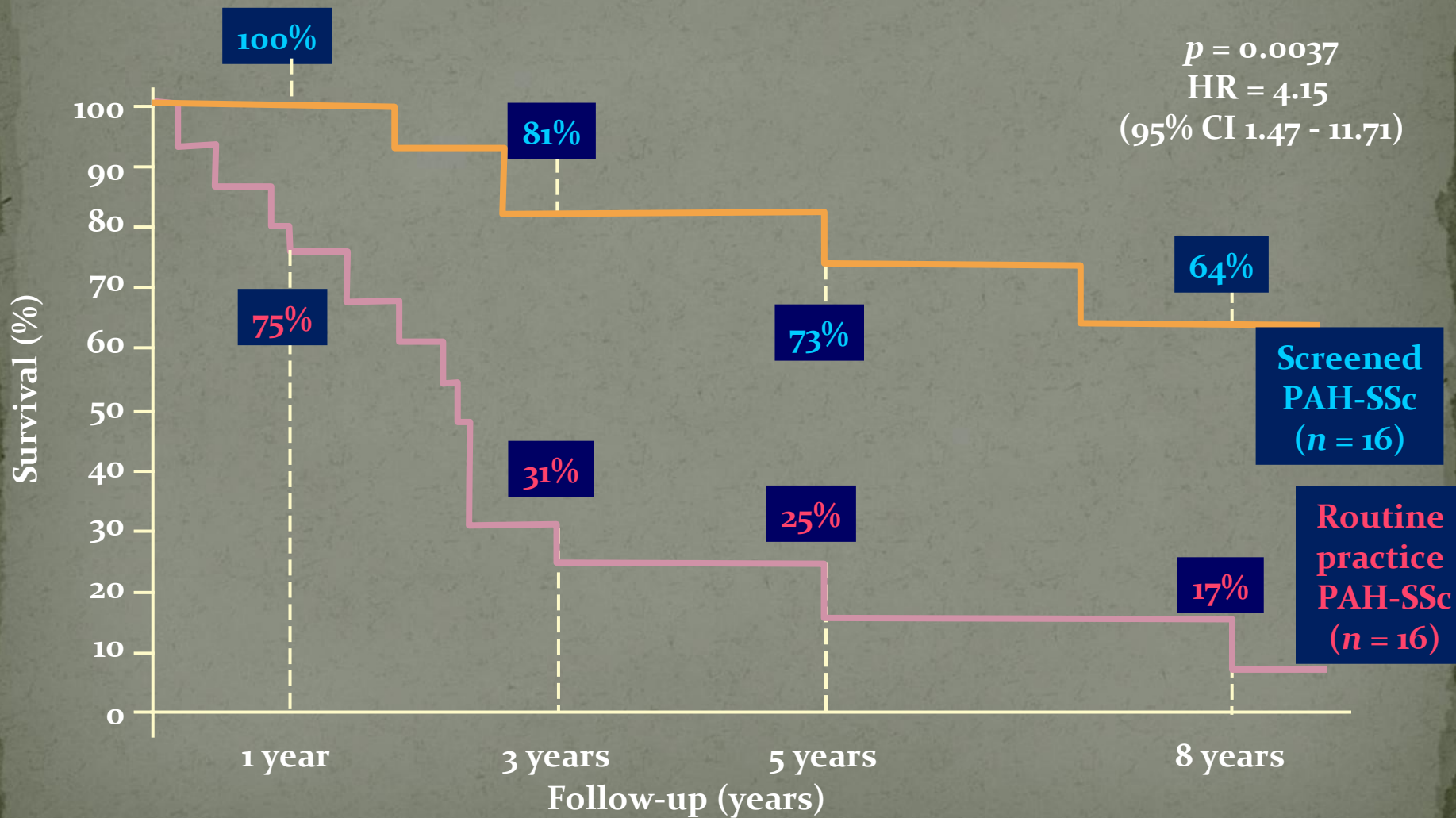
	Routine practice (<i>n</i> = 16)	Screened (<i>n</i> = 16)	<i>p</i>
RAP (mmHg)	10 ± 5	6 ± 3	0.020
mPAP (mmHg)	49 ± 11	34 ± 10	0.0004
mPAWP (mmHg)	9 ± 4	10 ± 3	0.28
Cardiac output (l/min)	3.59 ± 1.10	5.96 ± 1.51	< 0.0001
Cardiac index (l/min/m ²)	2.37 ± 0.81	3.42 ± 0.92	0.0028
PVRi (dynes·s·cm ⁻⁵)	1500 ± 602	613 ± 400	< 0.0001

mPAWP = mean pulmonary artery wedge pressure

PVRi = pulmonary vascular resistance index

Values are mean ± SD

Прогноза на “routine practice” and “screened” пациенти с БАХ



Терапевтични таргети за БАХ

Endothelin pathway

Endothelin receptor antagonists

Bosentan

Ambrisentan

NO-cGMP pathway

Phosphodiesterase-5 inhibitors

Sildenafil

Tadalafil

Prostacyclin pathway

Prostacyclin/
prostacyclin analogues

Epoprostenol

Iloprost

Treprostinil (i.v.,
subcutaneous and
inhaled*)

Beraprost**

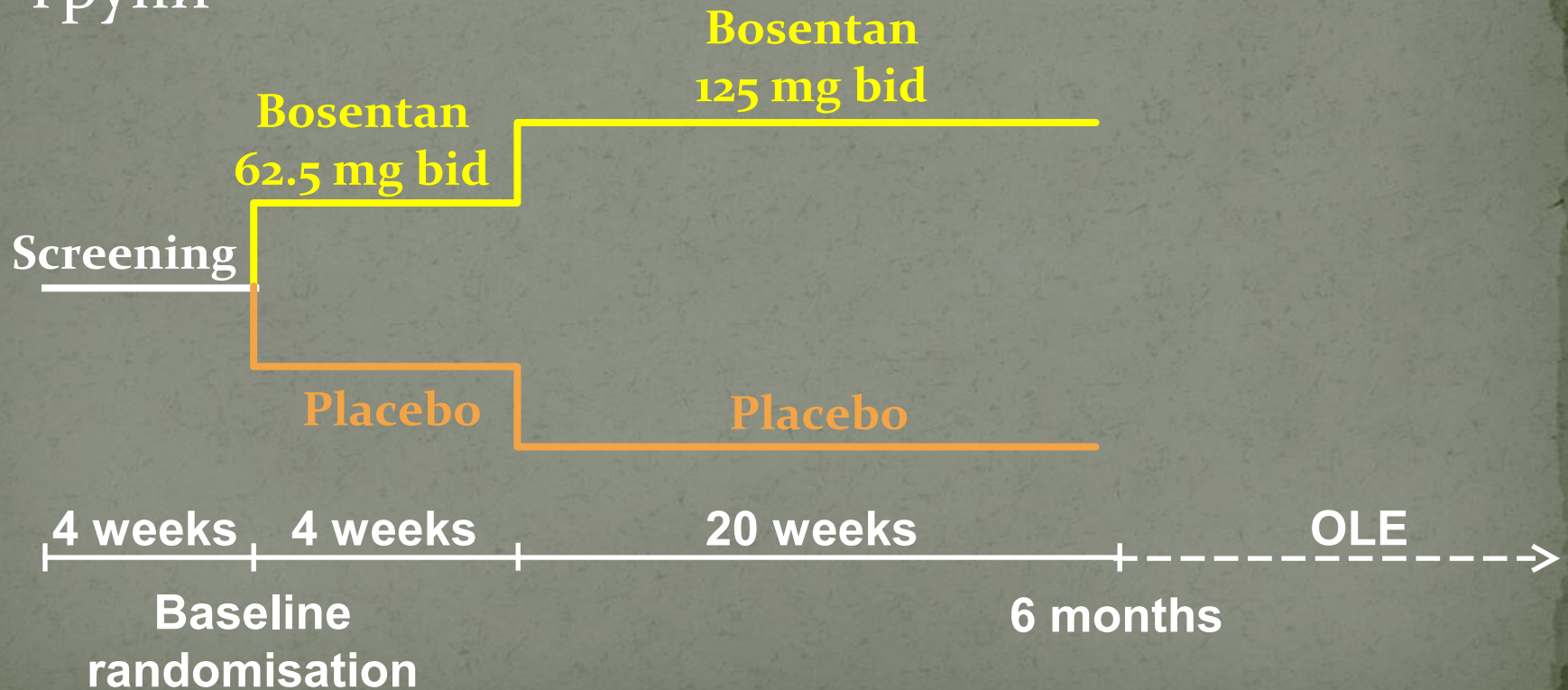
*Not approved in the EU; **Only approved in Japan and Korea

Цел при лечението на БАХ: Всички пациенти трябва да бъдат в група “по-добра прогноза”

	Better prognosis	Worse prognosis
Clinical RV failure	No	Yes
Progression	Slow	Rapid
Syncope	No	Yes
WHO FC	I/II	IV
6-MWD	Longer (> 500 m)	Shorter (< 300 m)
CPET	Peak VO_2 > 15 ml/kg/min	Peak VO_2 < 12 ml/kg/min
BNP/NT-proBNP	Normal or near normal	Very elevated and rising
Echocardiographic findings	No pericardial effusion TAPSE > 2.0 cm	Pericardial effusion TAPSE < 1.5 cm
Hemodynamics	RAP < 8 mmHg CI \geq 2.5 l/min/m ²	RAP > 15 mmHg CI \leq 2 l/min/m ²

EARLY: Endothelin Antagonist tRial in miLdly symptomatic PAH patients

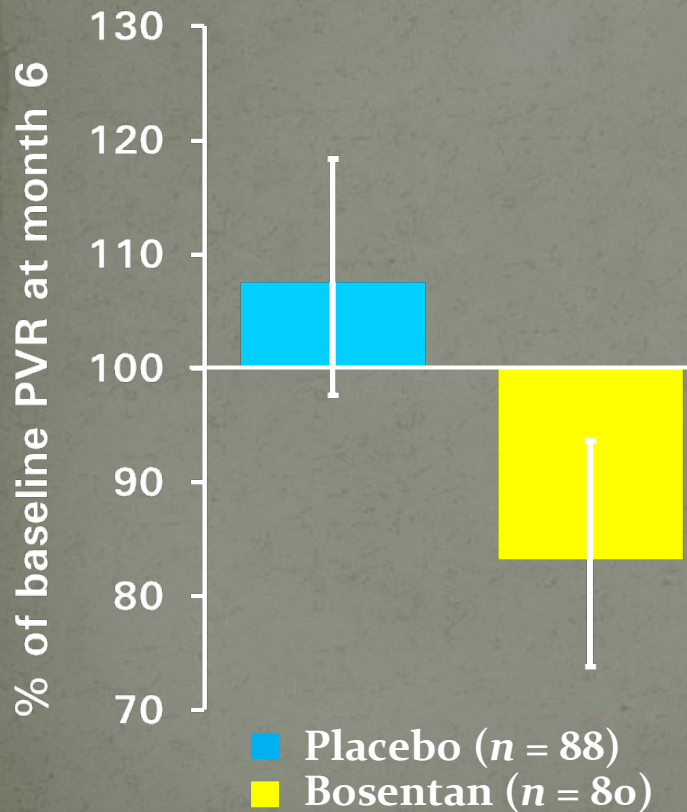
- Проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи



EARLY: Ефект на босентан- първичните крайни точки

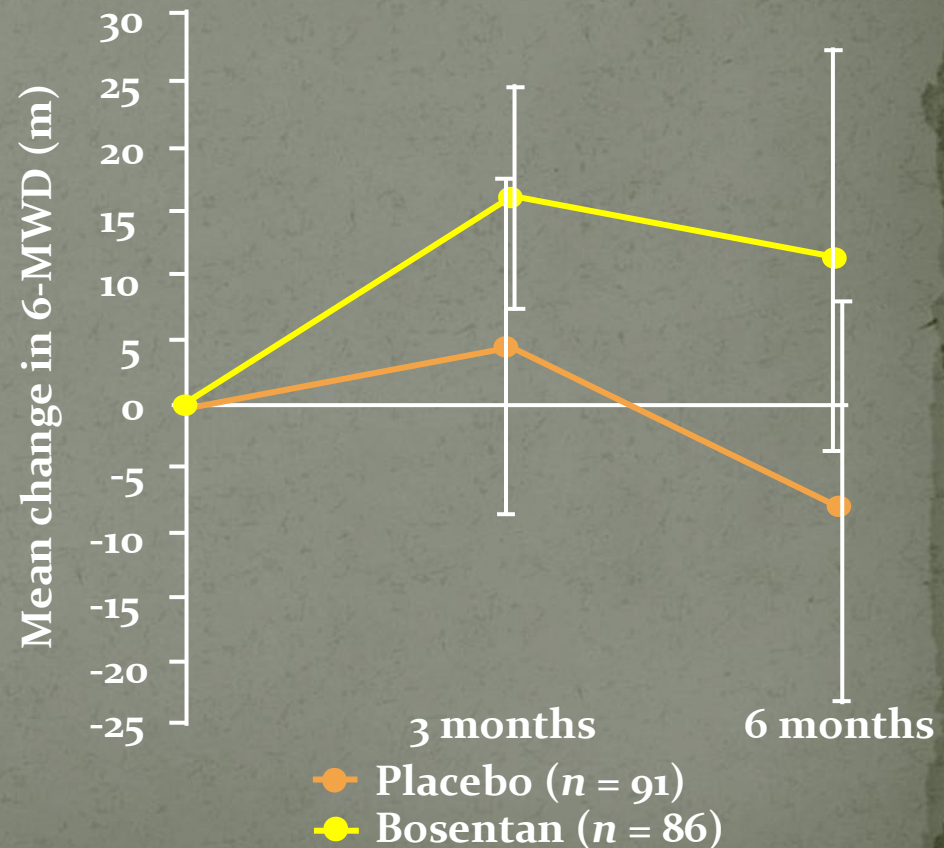
Pulmonary vascular resistance

TE = -22.6%; $p < 0.0001$



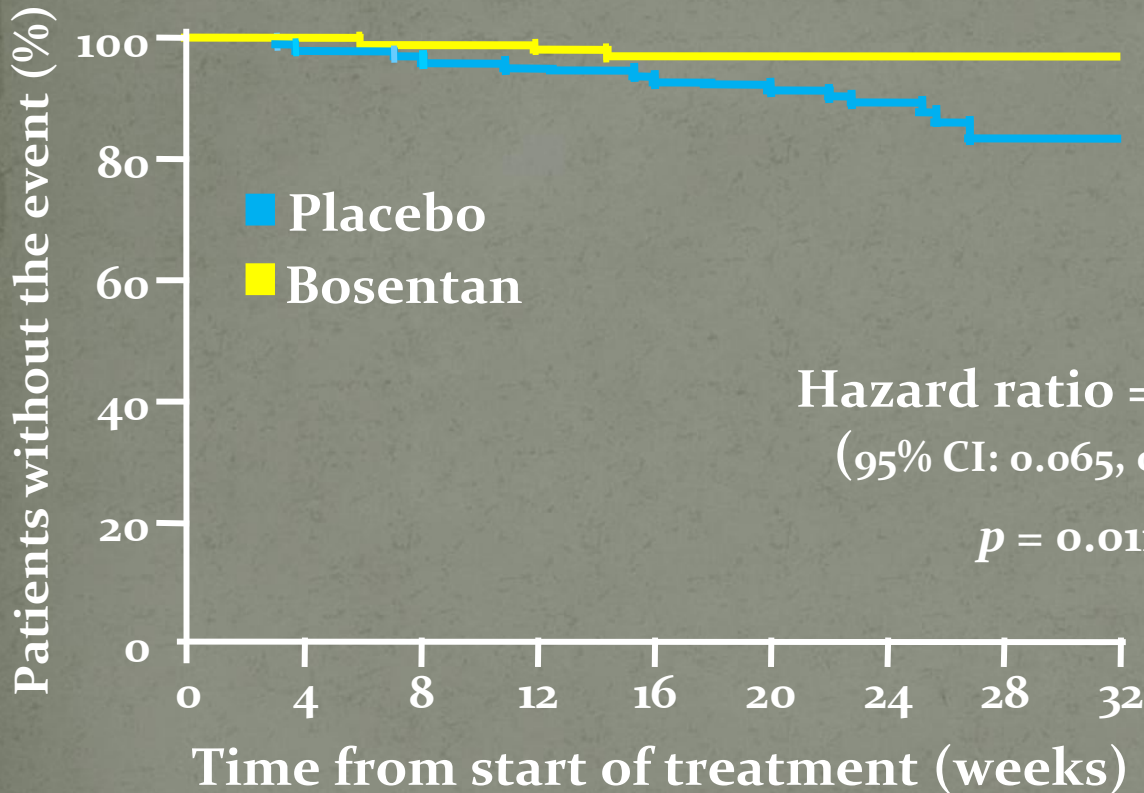
6-minute walk distance

TE = +19.1 m; $p = 0.076$



TE = treatment effect

EARLY: Ранната интервенция с босентан забавя прогресията на БАХ



В рамките на 6 месеца, 14% от FC II пациенти без лечение са получили клинично влошаване

Hazard ratio = 0.227
(95% CI: 0.065, 0.798)

$p = 0.0114$

Time (weeks)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	Group	Patients at risk
Placebo	92	90	89	86	84	83	77	18	9	Placebo	92
Bosentan	93	92	87	85	84	83	80	27	15	Bosentan	93

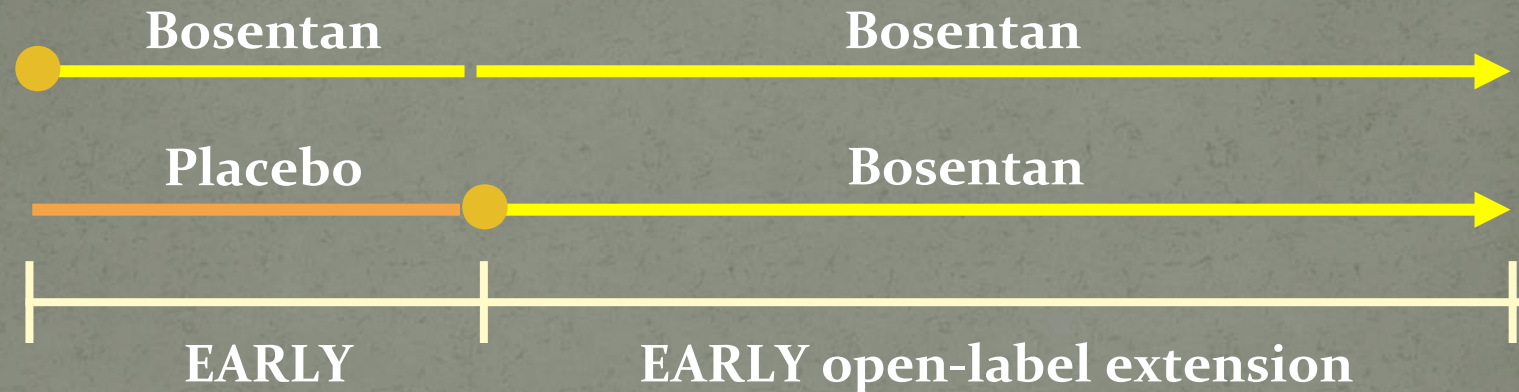
EARLY: Нежелани лекарствени реакции

- Нежелани събития, случили се в 5% или повече от пациентите в двете групи

	Bosentan (n = 93)	Placebo (n = 92)
Назофарингит	7 (8%)	8 (9%)
Отклонения от чернодробните показатели	7 (8%)	3 (3%)
Отоци (периферни)	6 (6%)	7 (8%)
Гадене	5 (5%)	8 (9%)
Световъртеж	5 (5%)	5 (5%)
Гръдна болка	5 (5%)	4 (4%)
Кашлица	4 (4%)	7 (8%)
Диария	2 (2%)	7 (8%)
Ринит	2 (2%)	6 (7%)
Влошаване РН	1 (1%)	7 (8%)
Главоболие	4 (4%)	9 (10%)

EARLY open-label extension: Trial design

- 96% of patients in FC I/II at baseline

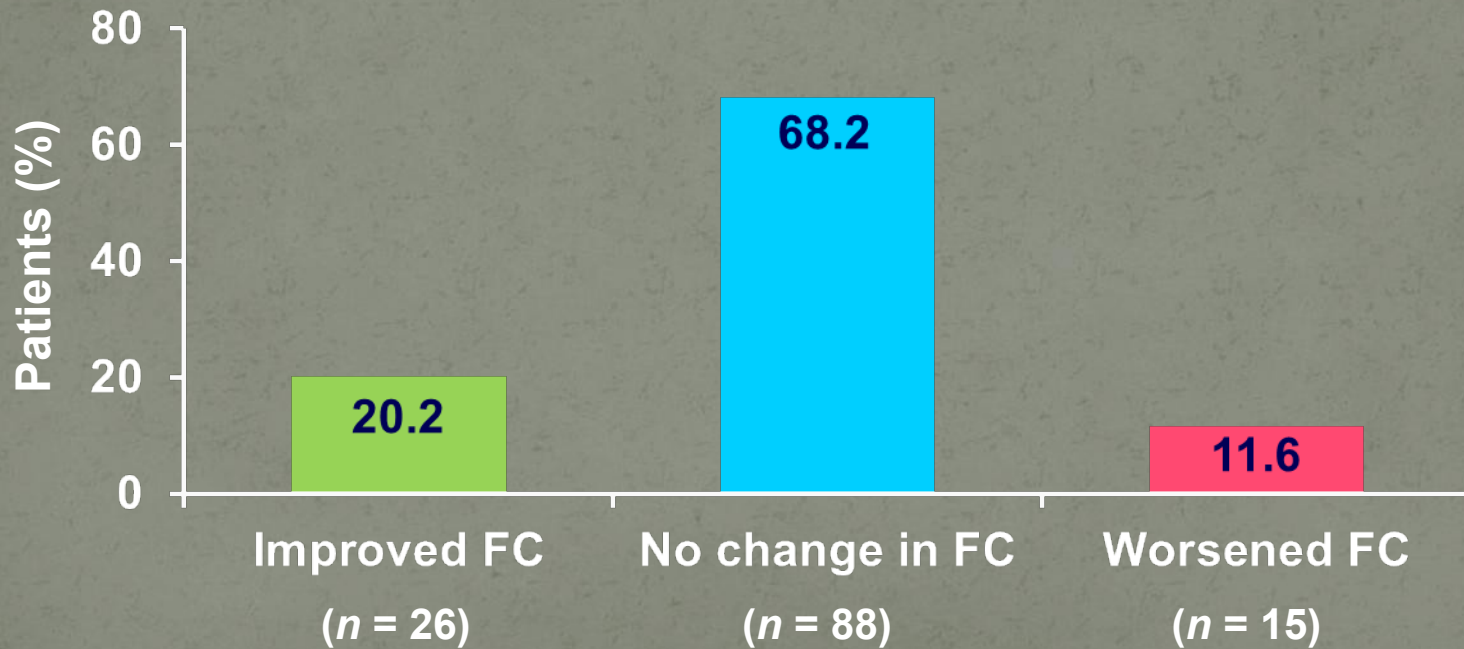


- Baseline for open-label extension analysis
- Receiving bosentan during open-label extension ($n = 173$)
- Receiving placebo before open-label extension ($n = 92$)

EARLY OLE: междинен анализ

дългосрочно задържане на ФК с Босентан

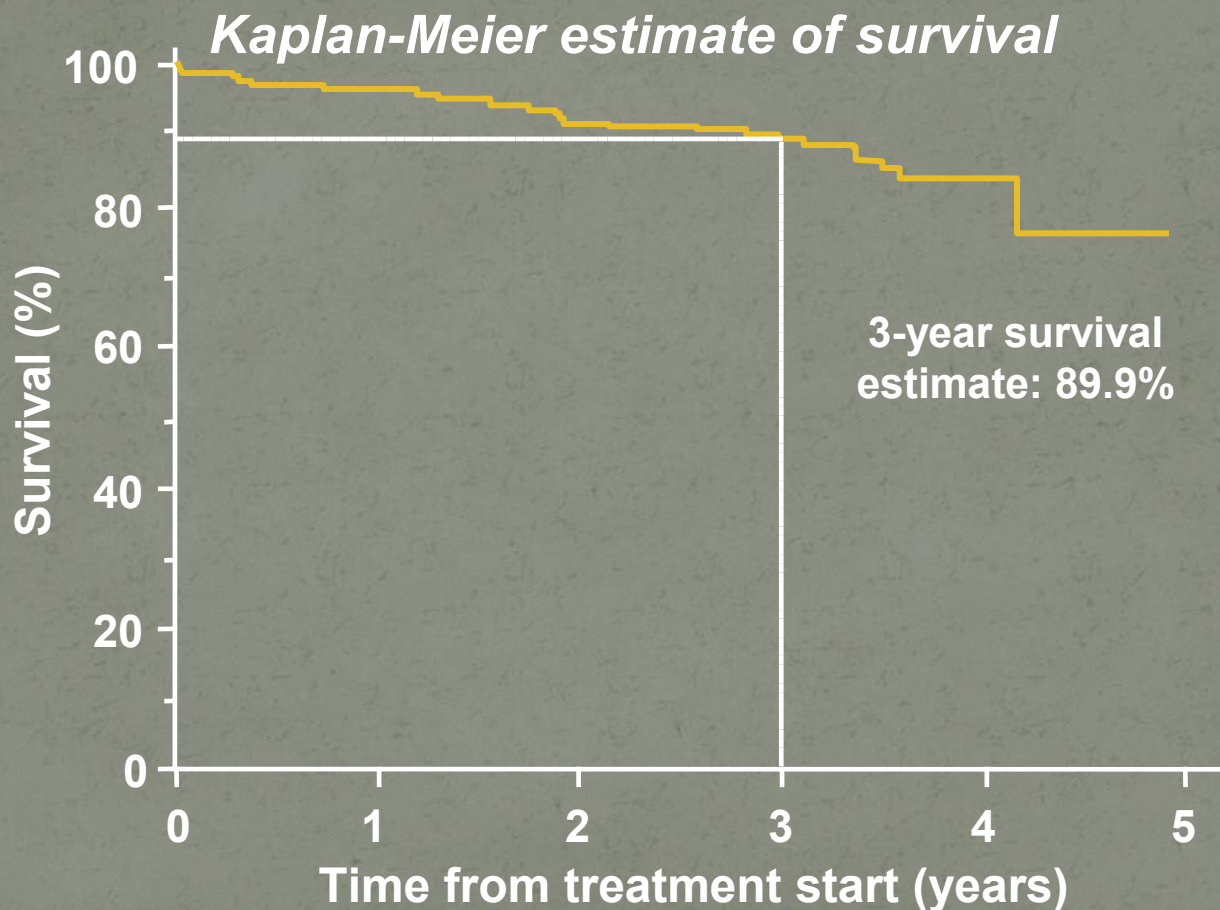
- 96% от пациентите в FC II в началото на лечението
- След 30 месеца на лечение с босентан, FC се задържа в по-голямата част от пациентите



$n = 129$

FC = WHO functional class

EARLY OLE: По добра преживяемост при пациенти лекувани с босентан



Patients at risk 173 166 157 125 23 0

Заключение:

- Определени групи от населението с висок риск за БАХ имат полза от скрининг
- Разпознаването и лечението на БАХ на ранен етап е от решаващо значение
- Прогнозата варира в зависимост от етиологията на БАХ
- Проучването EARLY изследва ефектите на ендотелин рецепторен антагонист босентан специално при пациенти с FC II
- Ранната намеса е показала забавяне на прогресията на БАХ