Белодробна Артериална Хипертония –

прогностични параметри и биомаркери

Доц. д-р Пламен Петровски
ВМА- София

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)
Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

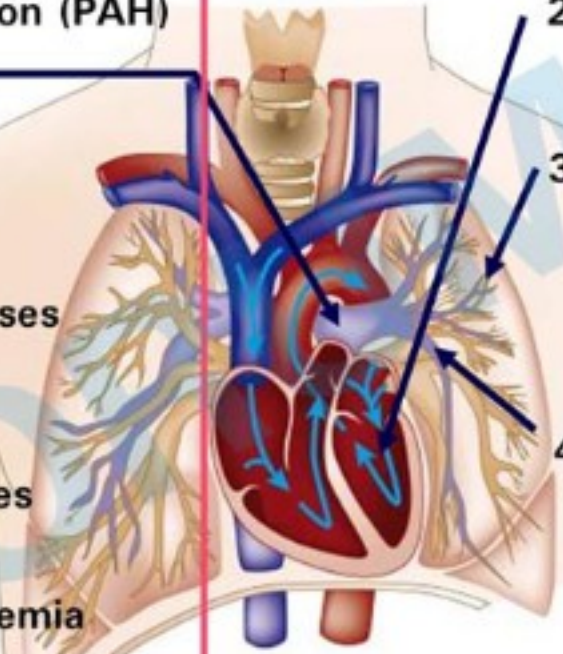
“ *хемодинамично и патофизиологично състояние* дефинирано като повишение на средното налягане в белодробната артерия *(mPAP) > 25* mmHg в покой, оценено посредством *дясна сърдечна катетеризация.*
Пулмонална хипертония може да бъде установена при множество клинични състояния”

Galiè N *et al. Eur Heart J* 2015 10: 1093.

Dana Point класификация

Updated by Simonneau at al JACC, 2013: 62

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)
   - Idiopathic PAH (IPAH)
   - Heritable PAH
   - Drug- and toxin-induced
   - Associated PAH (APAH)
     - Connective tissue diseases
     - HIV infection
     - Portal hypertension
     - Congenital heart diseases
     - Schistosomiasis
     - Chronic haemolytic anaemia
   - Persistent PH of the newborn



2. PH due to left heart disease

3. PH due to lung diseases and/or hypoxia
   - COPD
   - Interstitial lung disease

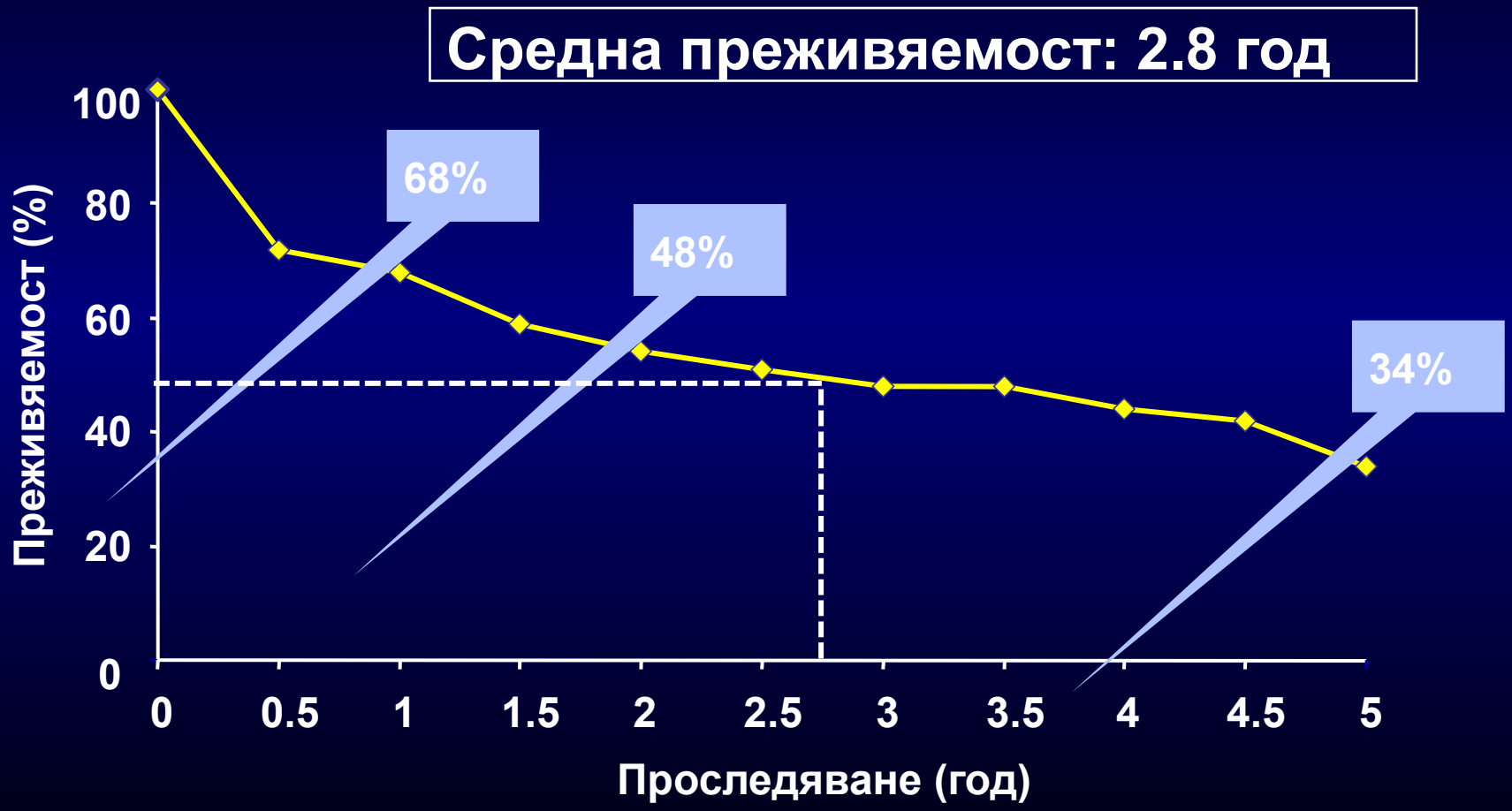
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

5. PH with unclear multifactorial mechanisms
   - Sarcoidosis

1′ Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and /or pulmonary capillary haemangiomatosis (PCH)

Adapted from Galiè N, *et al. Eur Heart J* 2009; 30:2493-537.

БАХ е синдром предизвикан от прогресивно повишаване на белодробното съдово съпротивление (БСС), което води до недостатъчност на ДК и преждевременна смъртност



D'Alonzo GE *et al. Ann Intern Med* 1991; 115:343–9.

БАХ: ранната диагноза !

- Ако не се лекува средната продължителност на живота е 2.8 г.

(сравнима с някои неоплазми1-3)

  - Диагнозата често се забавя с месеци или години и се поставя при силно напреднала болест с тежка ДК дисфункция4
  - Средно периода от първия симптом до диагнозата е 2 год.5

- Прогресията на болестта е индивидуална и може да е много бърза дори в ранен стадий

- Ранната диагноза и лечение за критични
  - Пациенти с рано започнато лечение показват по добра прогноза- WHO ФКI/II спрямо WHO ФКIII/IV6

1. D'Alonzo GE *et al*. *Ann Intern Med* 1991
2. Kato I *et al*. *Cancer* 2001
3. Bjoraker JA *et al*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998
4. Gaine SP *et al*. *Lancet* 1998
5. Humbert M *et al*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006
6. Sitbon O *et al*. *J Am Coll Cardiol* 2002

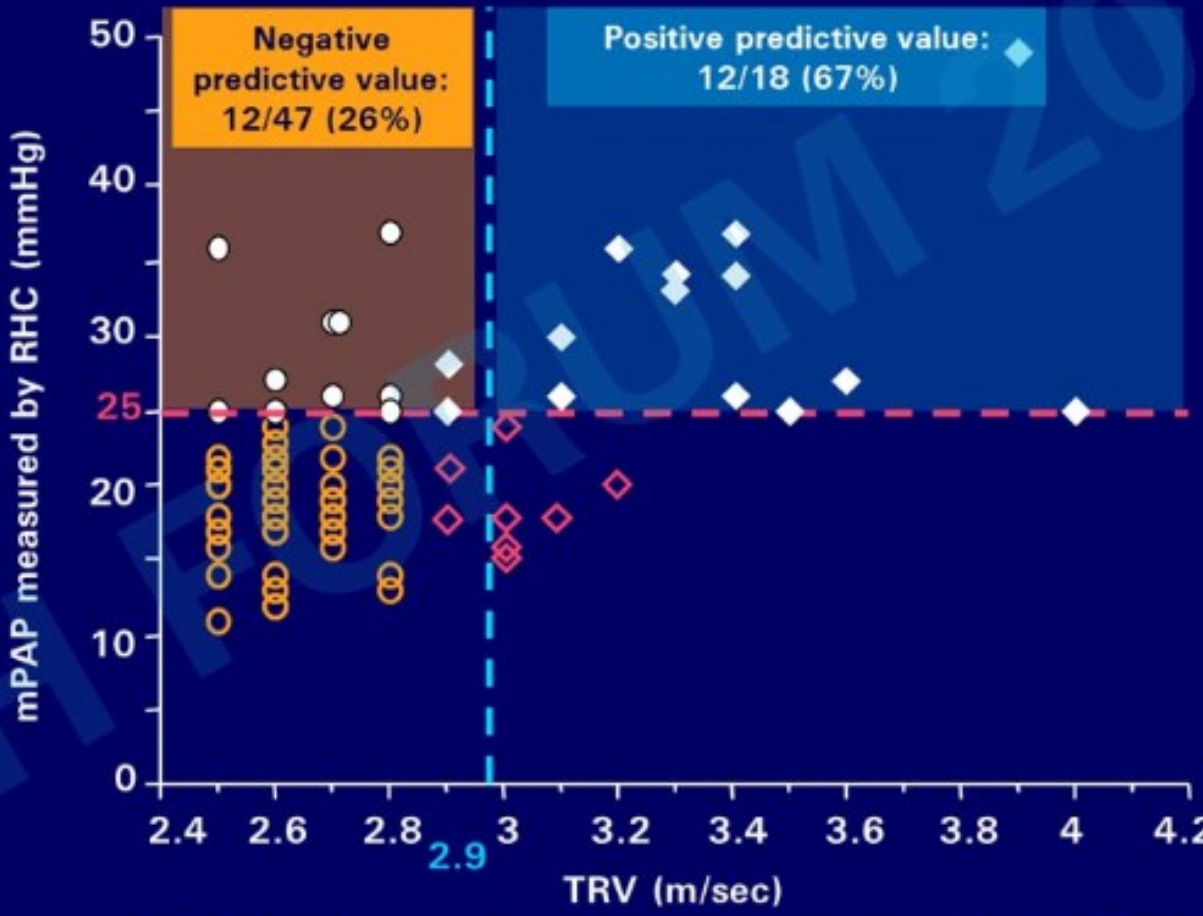
БАХ –Как се диагностицира?

- Диагнозата изсква поредица изследвания в четири последователни стадия:1

i. Клинична суспекция
   - Симптоми, скрининг, случайни находки
ii. Установяване на синдрома БАХ
   - ЕКГ, рентген, Doppler ехокардиография,
iii. Разпознаване на специфични други причини за БХ
   - ФИД, АКР,HRCT, имунология
iv. БАХ – функционална оценка и класификация по тежест
   - Хемодинамика, 6MWT

1. Galie N *et al*. *Eur Heart J* 2004

Positive predictive value of TRV for PH: TRV threshold of 2.9 m/sec



Modified from Parent F, *et al. N Engl J Med* 2011; 365:44-53 (appendix).

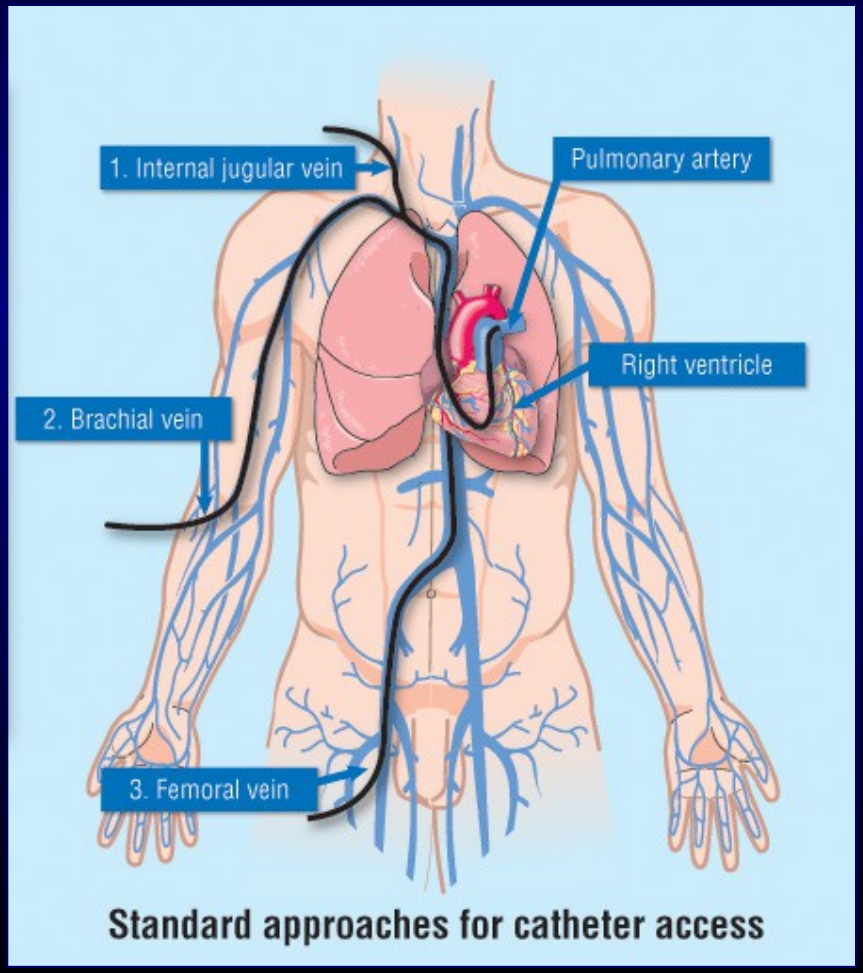
PH FORUM 2012

Провеждането на ДСК е основа на диагностиката и поведението при пациенти с ПАХ

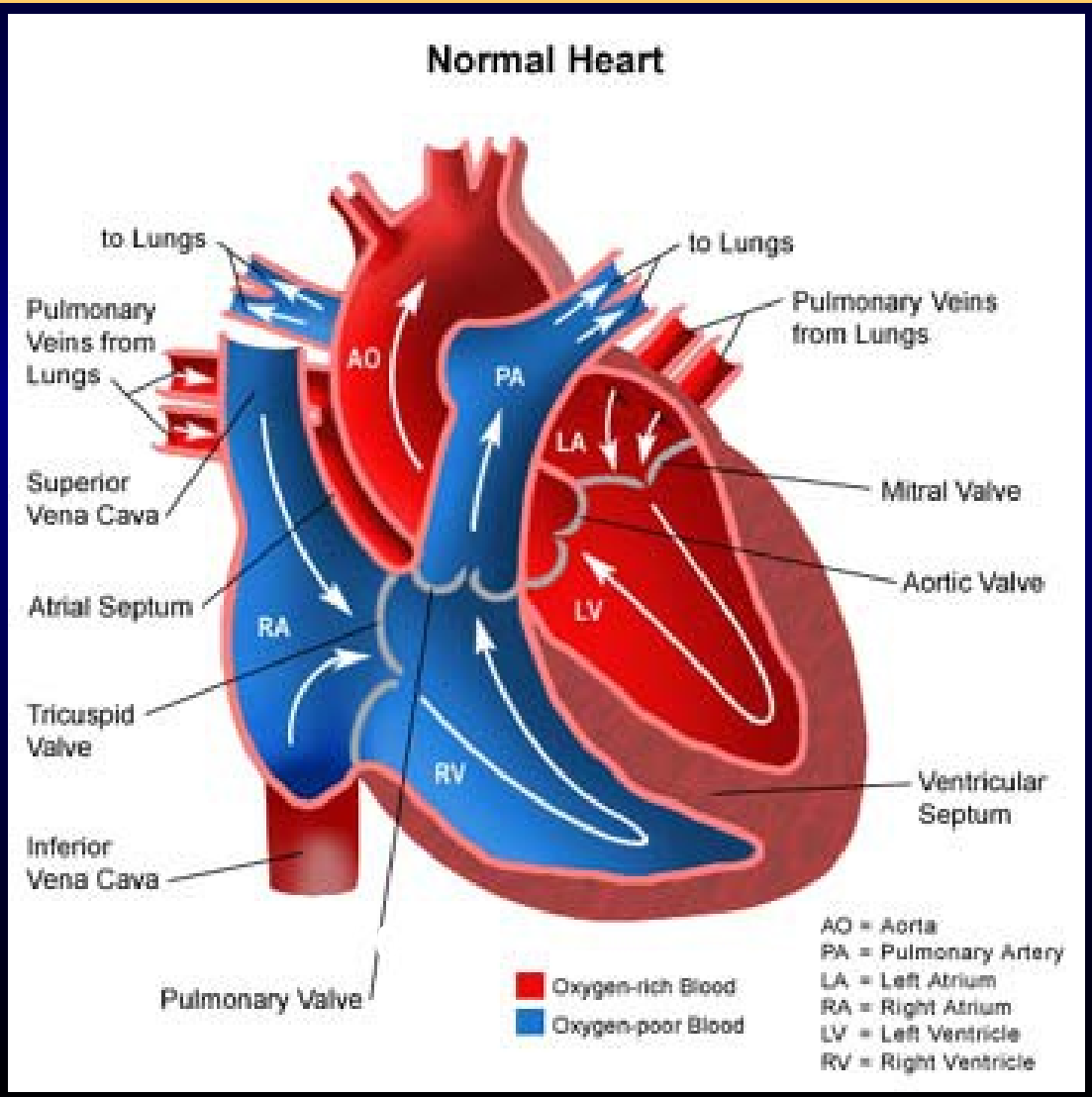
- Потвърждава диагнозата – PAH vs PHLVD vs липса на PH
- Определи тежестта – CO, RAP, централна венозна O2 сатурация
- Тест за вазореактивност
- Мониториране ефекта на провежданата терапия

Дясна катетеризация
Златен стандарт за диагнозата

- Налягания – ДП, ДК, АП, ПКН
- Дебит – СМО, СИ
- Оксиметрия
- БСС
- Вазодилататорен тест
- Пулмоангиография
- ЛСК, СКАГ, ЛВГ



Пулмонална хипертония
Нормални стойности

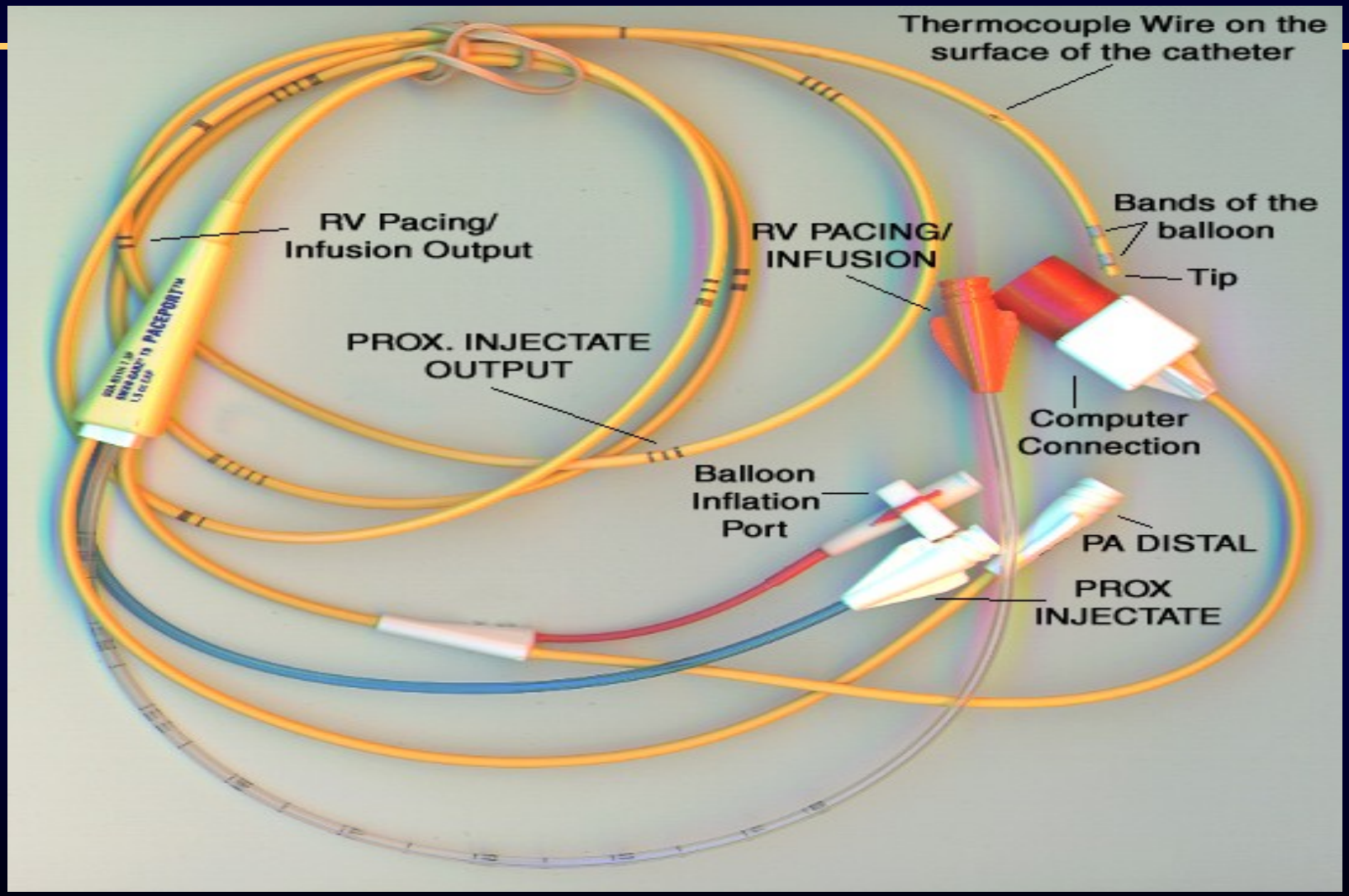


PVR 0.7-1.2 WU
PVRi < 120 d.s.cm5

CO 5 L/min
CI 2.3 L/min/m2

Оксиметрия – SVO2>70%

Swan-Ganz Catheter



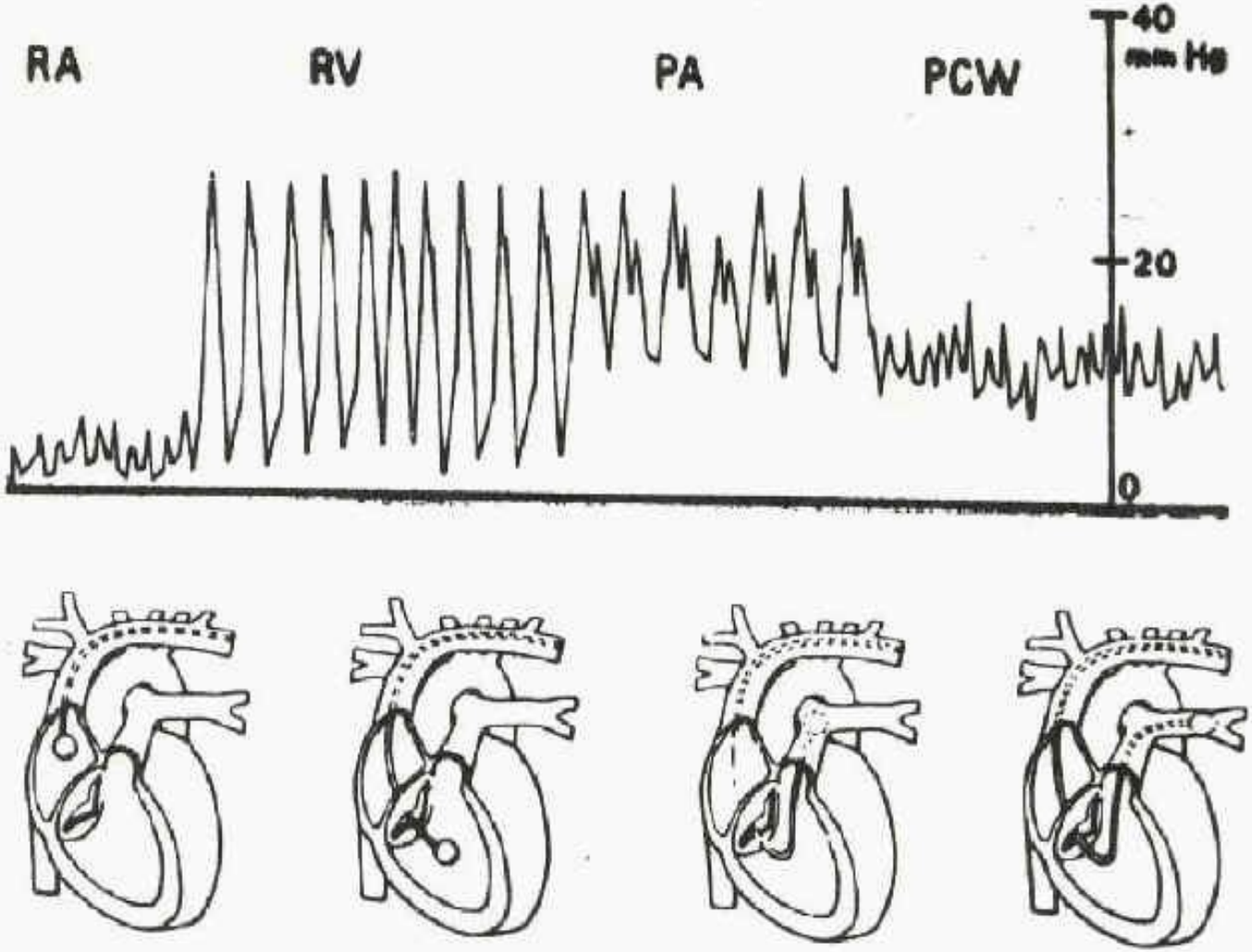


Fig. 1. Characteristic intracardiac pressure wave forms during passage through the heart

Принцип на Фик

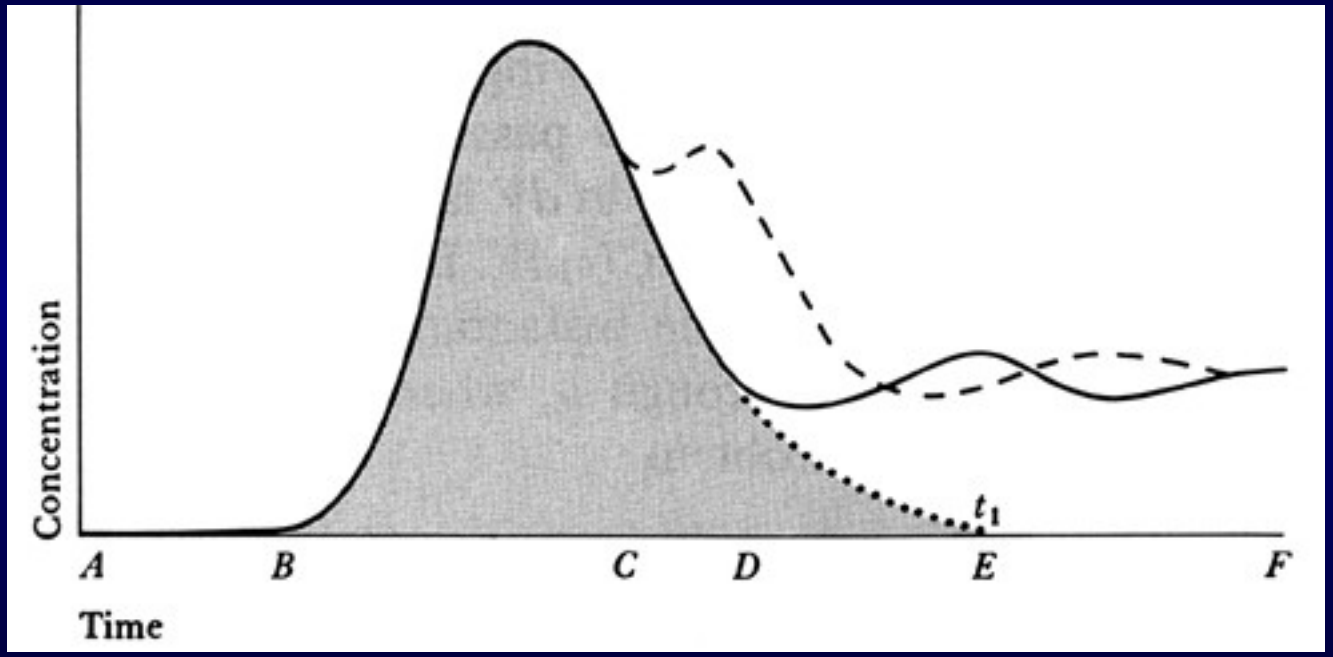
- Дебитът = O2 консумация/

O2 съдържаниеA - O2 съдържаниеV

A – белодробна вена

V – смесена венозна кръв - АП

Термодилуционна крива



Минутен обем = обем на инжектата/интеграл на площта под кривата

Вазодилататорен тест

- Определя вазореактивност :
  - прогноза
  - дългосрочен отговор към високи дози калциеви антагонисти
- NO (10-20 ppm), adenosine (50-350 μg/kg/min), prostacyclin (2-12 ng/kg/min), инхалаторен Illomedine
- Повторна оценка на хемодинамиката – 3-6 м

Положителен тест – редукция на средно налягане в АП с 20% до под 40mmHg при запазване на МО

Прогностични критерии

- Важни въпроси:

1. Има ли клинично влошаване след последното изследване?
2. Ако е така, дали влошаването е причинено от прогресиране на ПХ или от съпътстващо заболяване?
3. Стабилна ли е деснокамерната функция?
4. На какви рискови критерии отговаря пациентът, съгласно следната таблица:

Оценка на риска при ПАХ

Прогностични белези	Нисък риск < 5%	Среден риск 5-10%	Висок риск > 10%
Клинични белези на ДСН	Липсващи	Липсващи	Налични
Прогресия на симптомите	Не	Бавна	Бърза
Синкоп	Не	Еднократен синкоп	Повторни синкопи
WHO клиничен клас	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165 – 440 m	< 165 m
Кардиопулмонален тест с натоварване	Върхов VO2 > 15ml/min/kg (>65% предвиден) VE/VCO2 наклон < 300 ng/l	Върхов VO2 11-15 ml/min/kg (35-65% предвиден) VE/VCO2 наклон 36- 44.9	Върхов VO2 <11 ml/min/kg (< 35% предвиден) VE/VCO2 наклон ≥ 45
NT- pro BNP	BNP- < 50 50 ng/l NT-pro BNP< 300 ng/l	BNP- 50 – 300 ng/l NT- pro BNP 300- 1400 ng/l	BNP- > 300 ng/l NT-pro BNP > 1400 ng/l
Imaging (Echo, MRI)	ДП площ < 18 см2 Без перикарден излив	ДП площ 18-26 см2 Без или с минимален перикарден излив	ДП площ > 26 см2 Наличен перикарден излив
Хемодинамика	Налягане в ДП- < 8 ммHg CI- > 2.5 l/min/m2 SvO2 > 65%	Налягане в ДП- 8-14 ммHg CI – 2.0 – 2.4 l/min/m2 SvO2 60-65%	Налягане в ДП- > 14 ммHg CI -< 2.0 l/min/m2 SvO2 < 60%

VO2- кислородна консумация,VE/VCO2-вентилаторен еквивалент за CO2,
SvO2- кислородна сатурация в смесената венозна кръв

Препоръчителна оценка и времена за проследяване на пациенти с ПАХ

	Изходно	Всеки 3-6 месеца	Всеки 6-12 месеца	3-6 месеца след смяна на терапия	В случай на клинично влошаване
Медицински преглед и определяне на ФК	+	+	+	+	+
ЕКГ	+	+	+	+	+
КПТН	+		+		+ (след обсъждане)
ЕхоКГ	+		+	+	+
Базисна лаборатория	+	+	+	+	+
Разширена лаборатория	+		+		+
Кръвно-газов анализ	+		+	+	+
ДСК	+		+	+	+

Към таблицата

Базисна лаборатория включва: ПКК, INR (при пациенти получаващи вит. К антагонисти), серумен креатинин, натрий, калий, АЛАТ, АСАТ, билирубин и BNP/NT-pro BNP

Разширена лаборатория включва: ТСХ, тропонин, пикочна киселина, железен статус (желязо, разтворим трансферинов рецептор) и други параметри в зависимост от индивидуалния профил на пациента

КГА може да се замени с периферна O2 сатурация при стабилни пациенти или при липса на КГА

ДСК се провеждат само в специализираните лаборатории

Препоръки за оценка тежестта на ПАХ и клиничния ефект от терапията

Препоръки	Клас	Ниво на доказаност
Препоръчва се оценка тежестта на ПАХ с панел от данни, доставени от клиничната находка, тестовете с натоварване, биохимичните маркери, ехокардиографските и хемодинамични изследвания	I	C
Препоръчва се да се провеждат регулярни оценки за проследяване всеки 3-6 месеца на стабилни пациенти	I	C
Препоръчва се оценка на пациентите с нисък рисков профил да се приема за адекватен отговор на поддържащата терапия	I	C
Препоръчва се поставената оценка за среден риск да се приема за неадекватен терапевтичен отговор при повечето пациенти с ПАХ	IIa	C

Usefulness of prognostic indicators at baseline and follow-up

Variable	Baseline	Follow up
NYHA FC	+ + +	+ + +
6-MWD	+ + +	+ + +
BNP/NT-ProBNP	+ + +	+ +
Uric acid	+	?
cTroponin-t	+	?
Pericardial effusion	+ + +	+
TAPSE	+ +	+ ?
Tei index	+ +	+ ?
mPAP	-	-
RAP	+ +	+ +
CI	+ + +	+ + +

Vachiery JL, *et al. Eur Respir Rev* 2012; 21:40-7.

PH FORUM 2012

Биохимични Маркери

Маркери за съдова дисфункция	Маркери за възпаление	Маркери за миокарден стрес	Маркери за нисък СО и/или тъканна хипоксия	Маркери за вторично органно засягане
Асиметричен диметиларгинин (ADMA)	С-реактивен протеин	Предсърден натриуретичен пептид	pCO2	Креатинин
Ендотелин - 1	Интерлевкин – 6	Мозъчен натриуретичен пептид (BNP)	Пикочна киселина	Билирубин
Ангиопоетини	Хемокини	NT- pro BNP	Диференциращ растежен фактор 15 (GDF15)	
Фактор на Вилебранд		тропонини	остеопонтин	

Значимост на биомаркерите

- BNP – по- зависим от белодробната хемодинамика

  - по- малко се повлиява от бъбречната функция

NT- pro BNP- по- силен прогностичен предиктор

- по- евтин и по- лесно приложим

Prognostic impact of changes in parameters after initiation of targeted therapy

- 109 idiopathic PAH patients underwent assessments at baseline and 3-12 months after initiation of PAH-specific therapy and were followed for a median period of 38 months

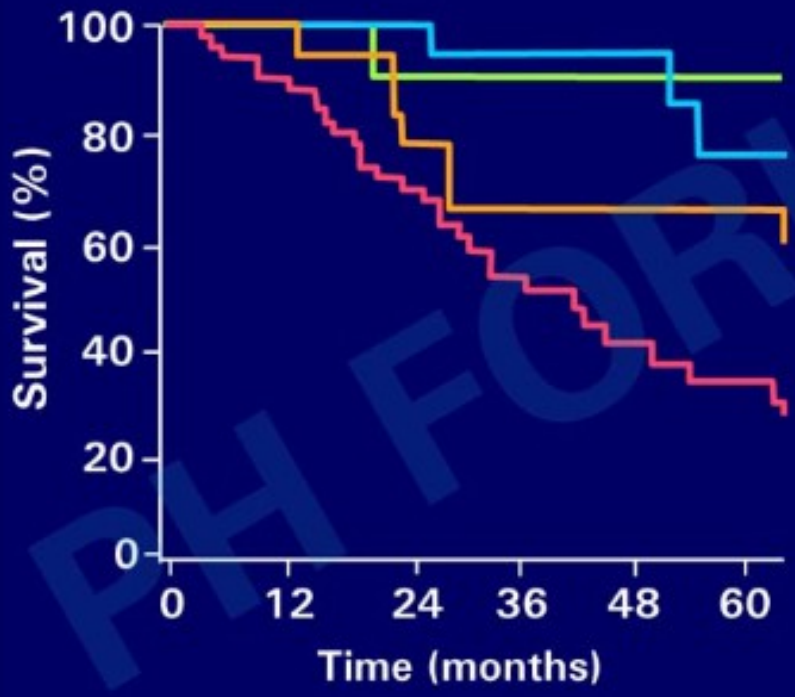
Variables	Data available for *n* patients	Baseline
Age (years)	109	55 (42 - 68)
Female (%)	109	78
FC	100	3 (± 0.6)
6-MWD (meters)	95	358 (300 - 432)
RA pressure (mmHg)	109	7 (3 - 11)
mPAP (mmHg)	109	52 (44 - 60)
Cardiac index (ml/min/m^2)	109	2.0 (1.7 - 2.6)
PVR (dyn·sec·cm^{-5})	103	961 (675 - 1,257)
SvO_2 (%)	109	62 (56 - 68)
NT-proBNP (ng/l)	84	1,292 (300 - 3,510)

Nickel N, *et al. Eur Respir J* 2012; 39:589-96.

PH FORUM 2012

Idiopathic PAH patients who improve or maintain FC I/II have a better prognosis

Kaplan-Meier estimates of transplantation-free survival according to WHO functional class (FC) at baseline and follow-up‡



Baseline	Follow-up‡	
FC I/II	Maintained FC I/II	
FC III/IV	Improved to FC I/II	**
FC I/II	Deteriorated to FC III/IV	*
FC III/IV	Maintained FC III/IV	

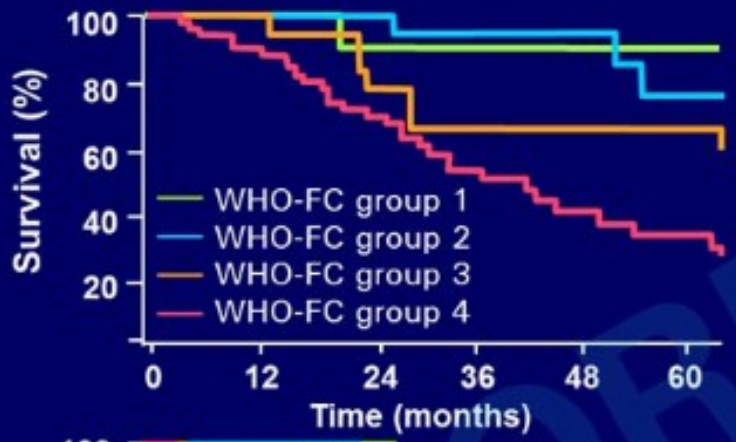
*p = 0.01
**p = 0.02

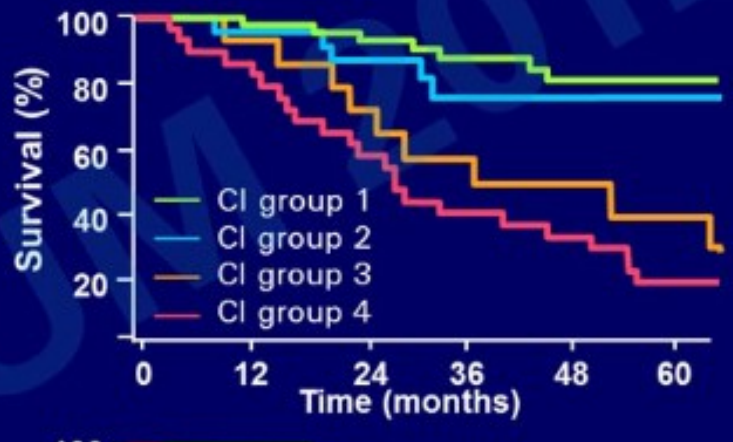
‡Within 1-year of baseline

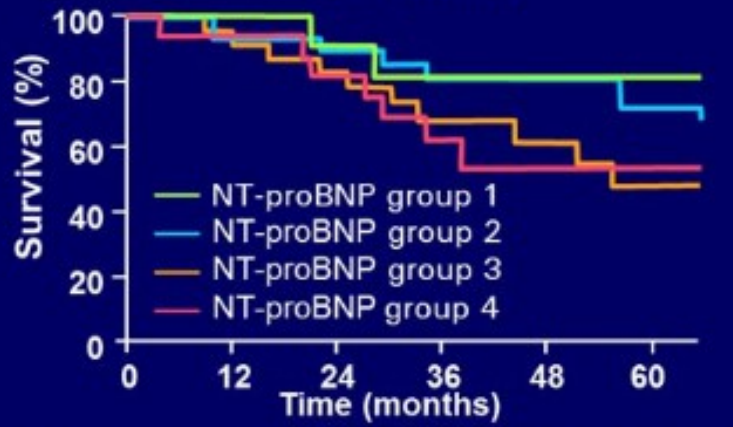
Nickel N, *et al. Eur Respir J* 2012; 39:589-96.

PH FORUM 2012

Prognostic impact of follow-up assessments in IPAH







Nickel N, *et al. Eur Respir J* 2012; 39:589-96.

PH FORUM 2012

Благодаря за вниманието!