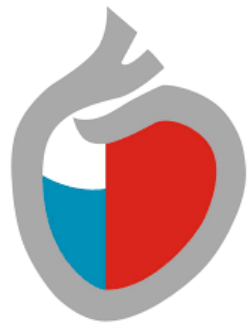


# Diagnostika a farmakologická liečba pľúcnej artériovej hypertenzie



NÚSCH. a. s.



MUDr. Milan Luknár, PhD

Centru pre pľúcnu artériovú hypertenziu

Kardiologická klinika LFUK a NÚSCH, a.s.

Bratislava

# Definícia pľúcnej hypertenzie (PH)

- stredný tlak v pľúcnici  $> 20$  mm Hg v pokoji pri katetrizácii
- **pľúcna artériová hypertenzia**
  - dobrá funkcia ľavej komory srdca (tlak v zaklivení v pľúcnici v diastole  $\leq 15$  mmHg)
  - vysoká rezistencia pľúcneho obehu ( $> 2$  Woodove jednotky)
  - vylúčené ochorenie pľúc
  - vylúčený chronický tromboembolizmus pľúcnice

# Pľúcna hypertenzia ≠ pľúcna artériová hypertenzia

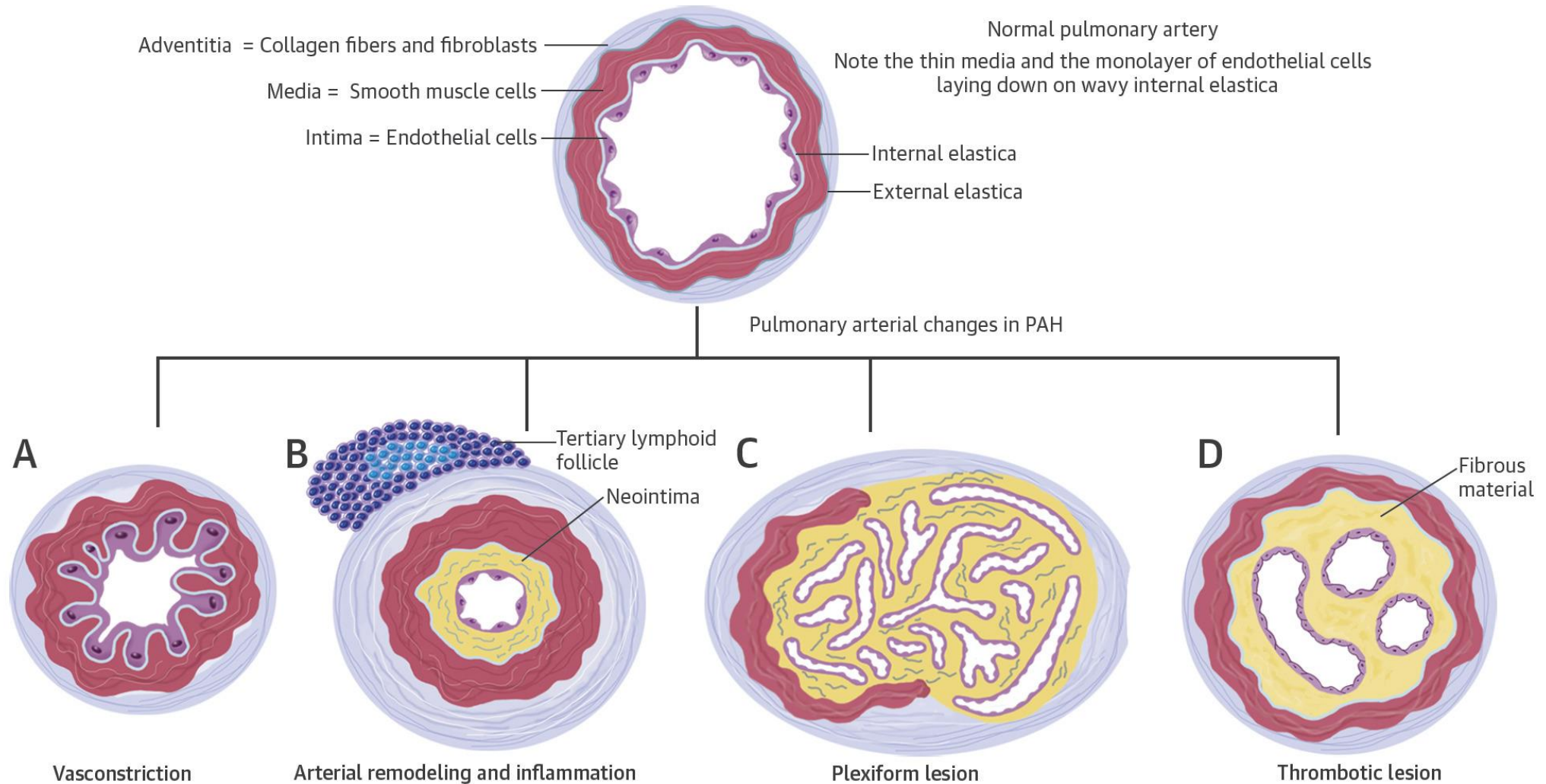
## Pľúcna hypertenzia

- častá
- rôzne príčiny
- rôzny význam
- rôzna liečba

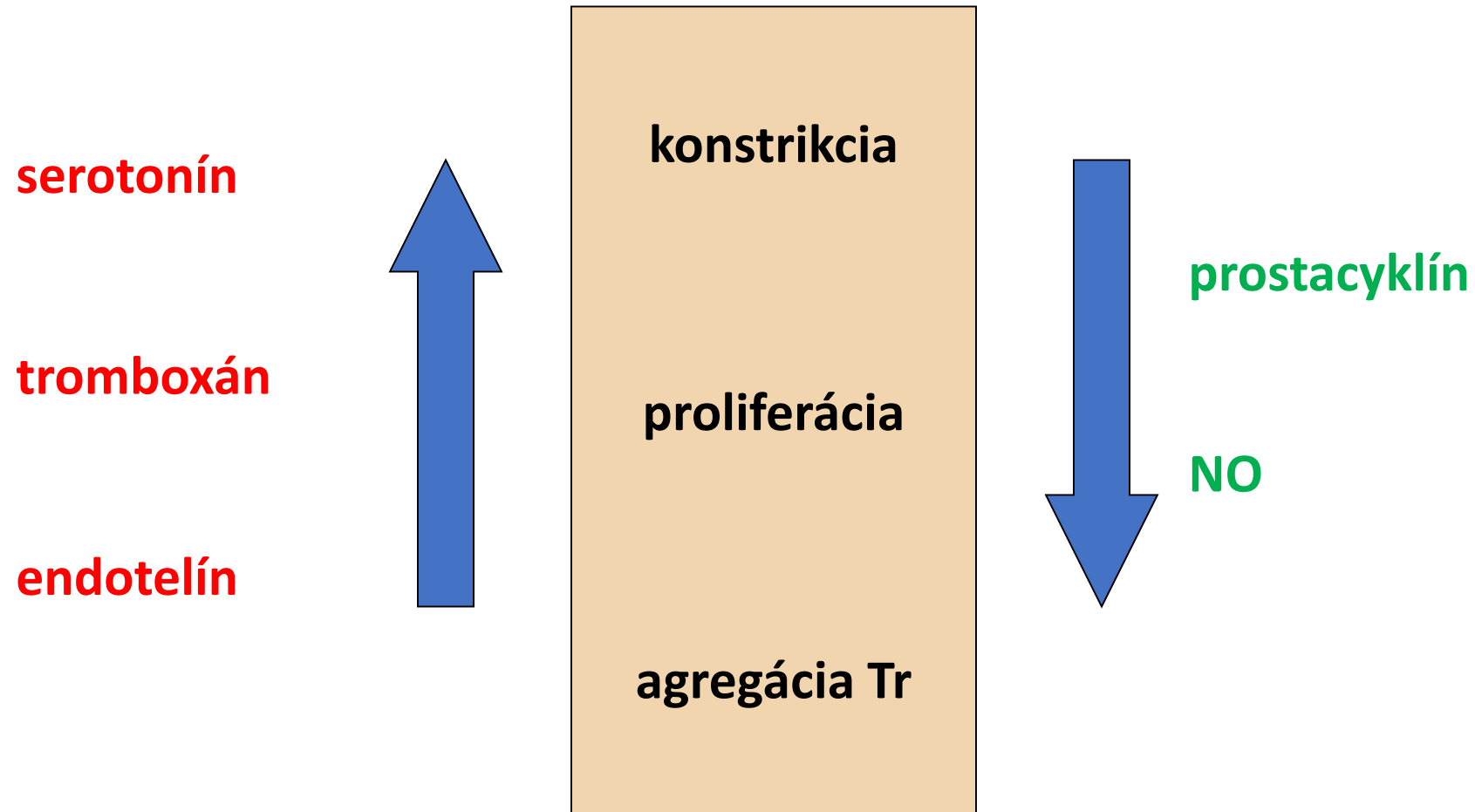
## Pľúcna artériová hypertenzia

- zriedkavá
- príčina: vazokonstrikcia, proliferácia, drobná trombóza
- zlá prognóza
- možnosť špecifickej cielenej liečby

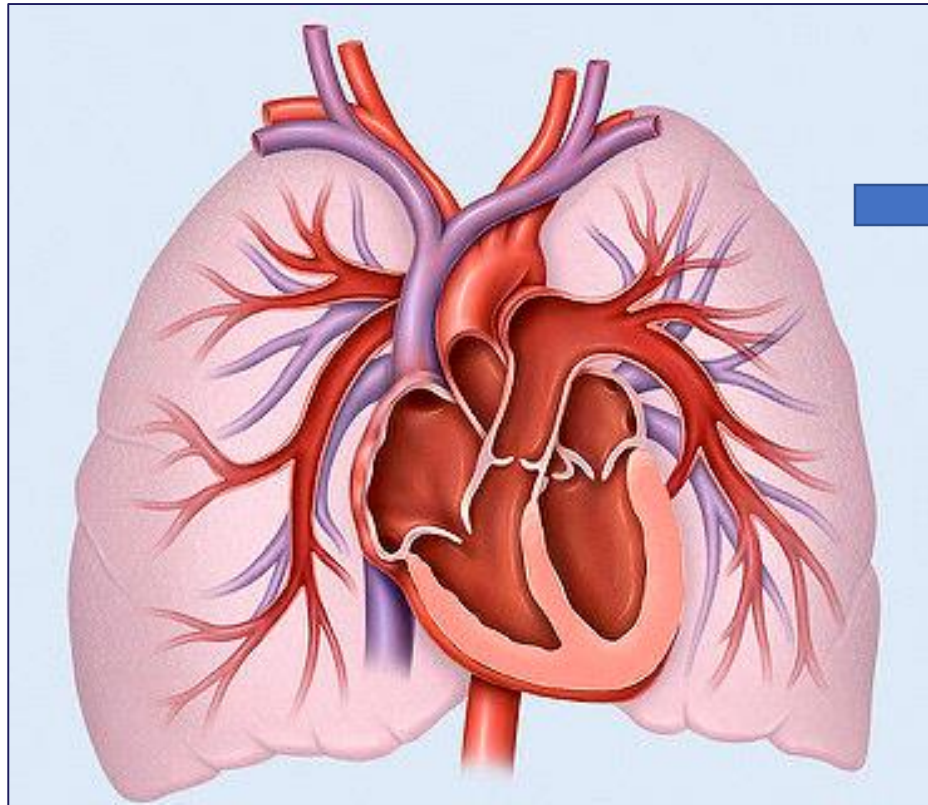
# Pľúcna artériová hypertenzia



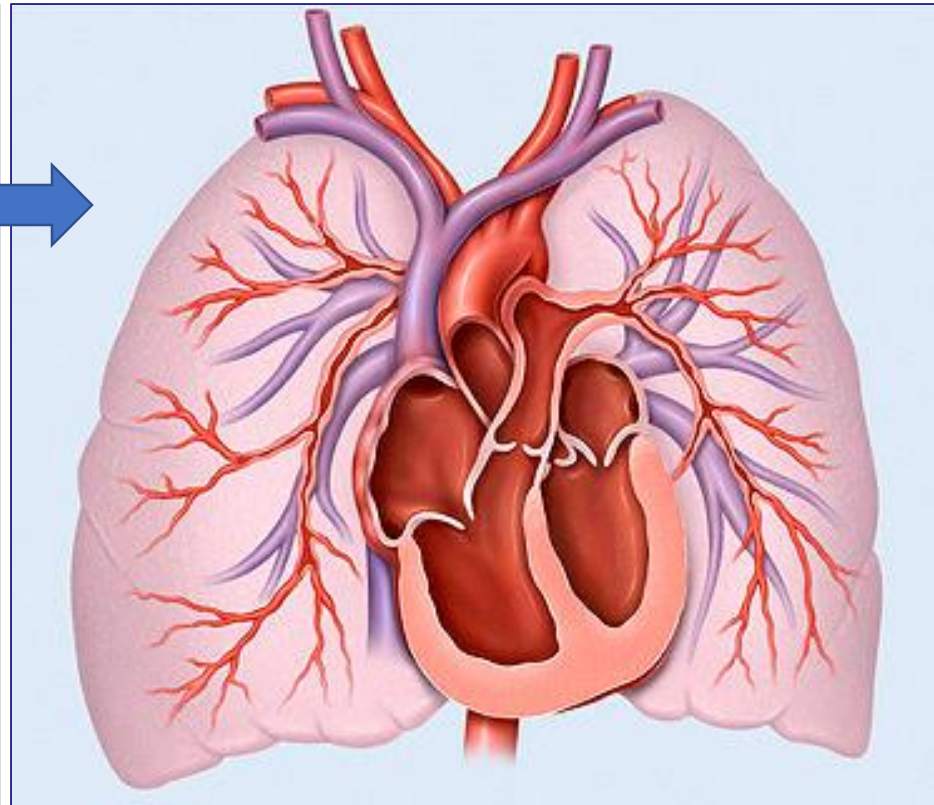
# Vazoaktívne látky v patogenéze PAH



Norma



PAH

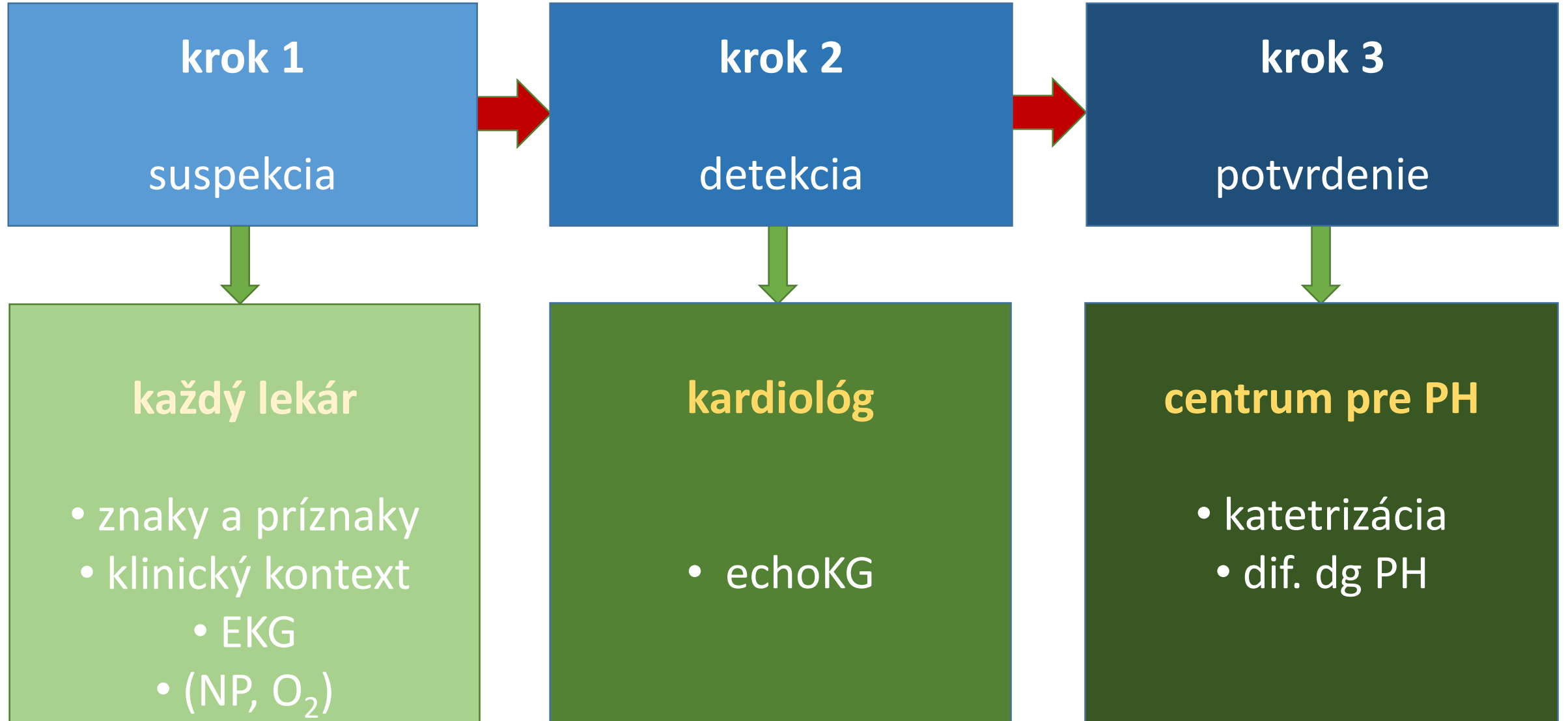


zníženie efektívneho prievitu  
pľúcnych tepien



tlakové preťaženie PK

# Diagnostika PAH



# Podozrenie na pľúcnu hypertenziu

## príznaky

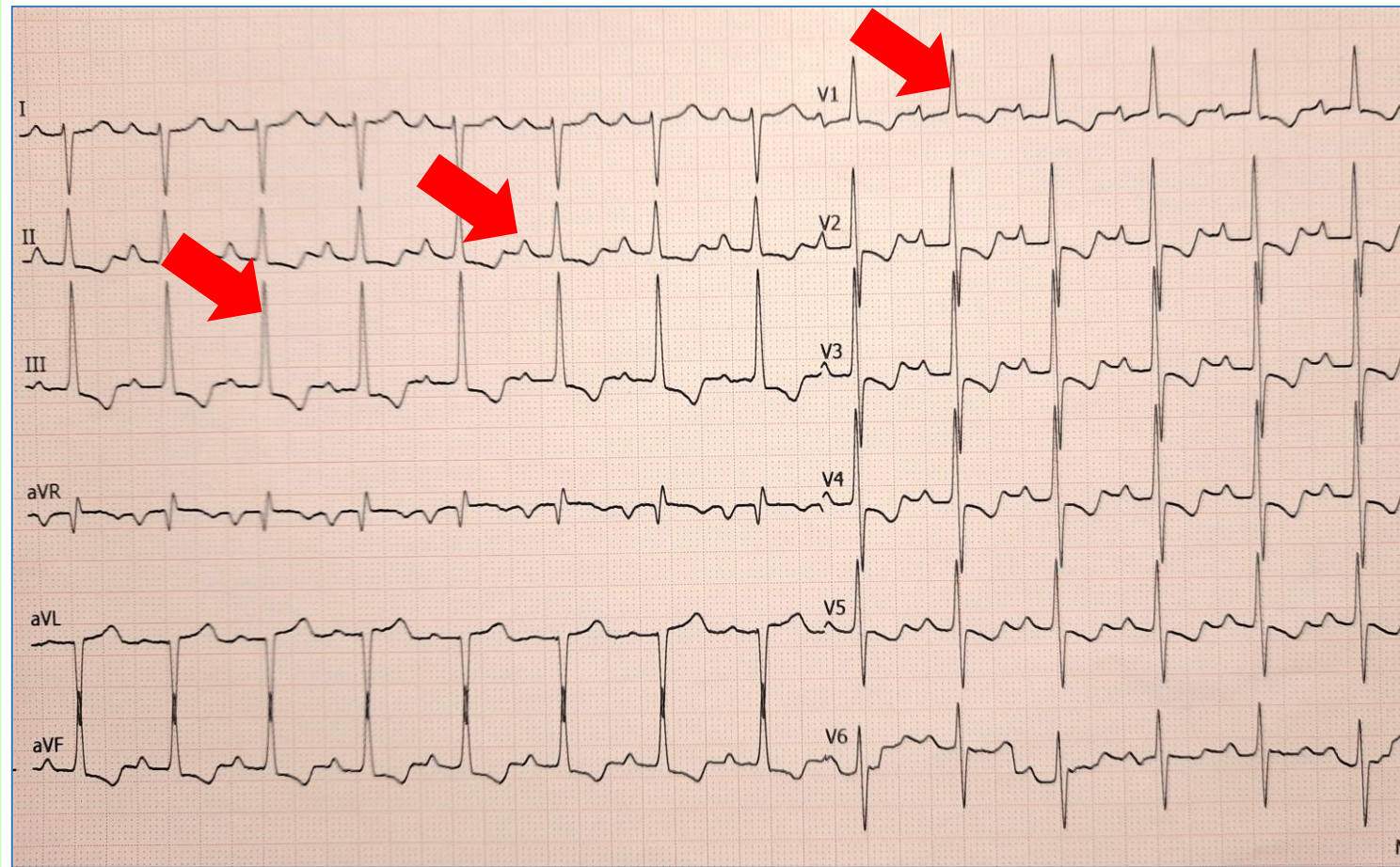
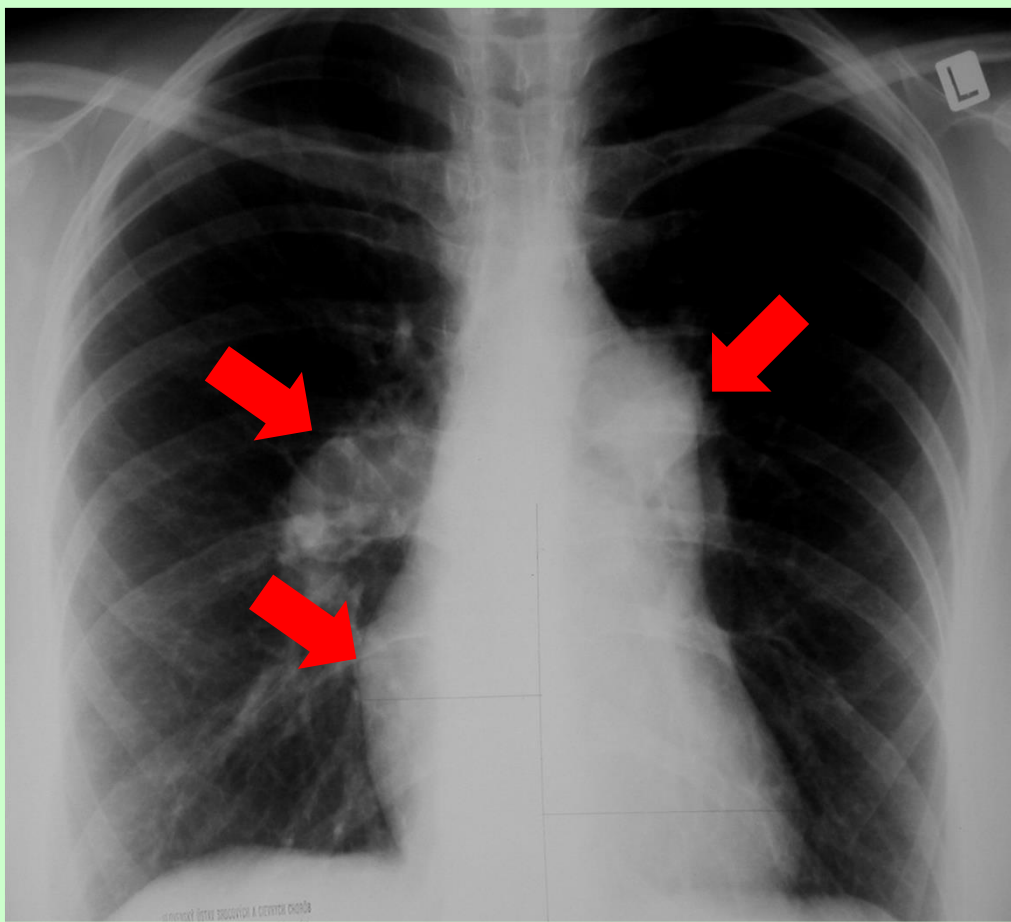
- dýchavica
- slabosť
- angína pectoris
- synkopa
- palpitácie
- abdominálna distenzia

## znaky

- akcentovaná P2
- systolický šelest z TR
- diastolický šelest z PuR
- S3 galop
- ↑ náplň JV
- hepatomegália, ascites
- periférne edémy
- cyanóza

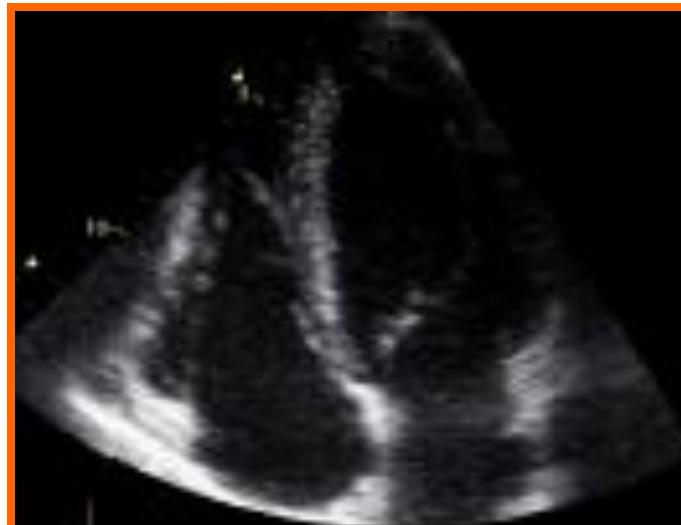


# RTG hrudníka a EKG



# Morfológia PK/LK

Norma

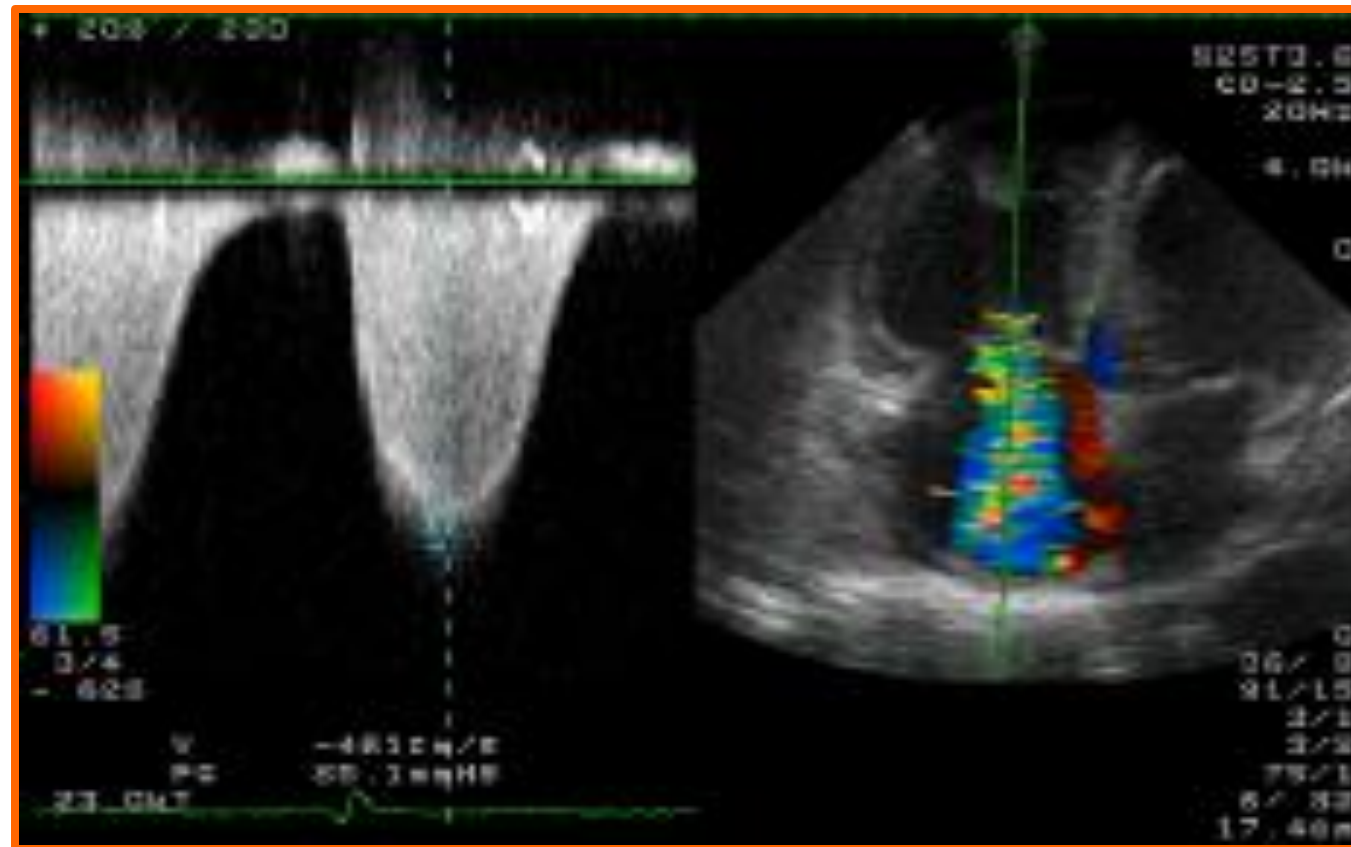


PAH

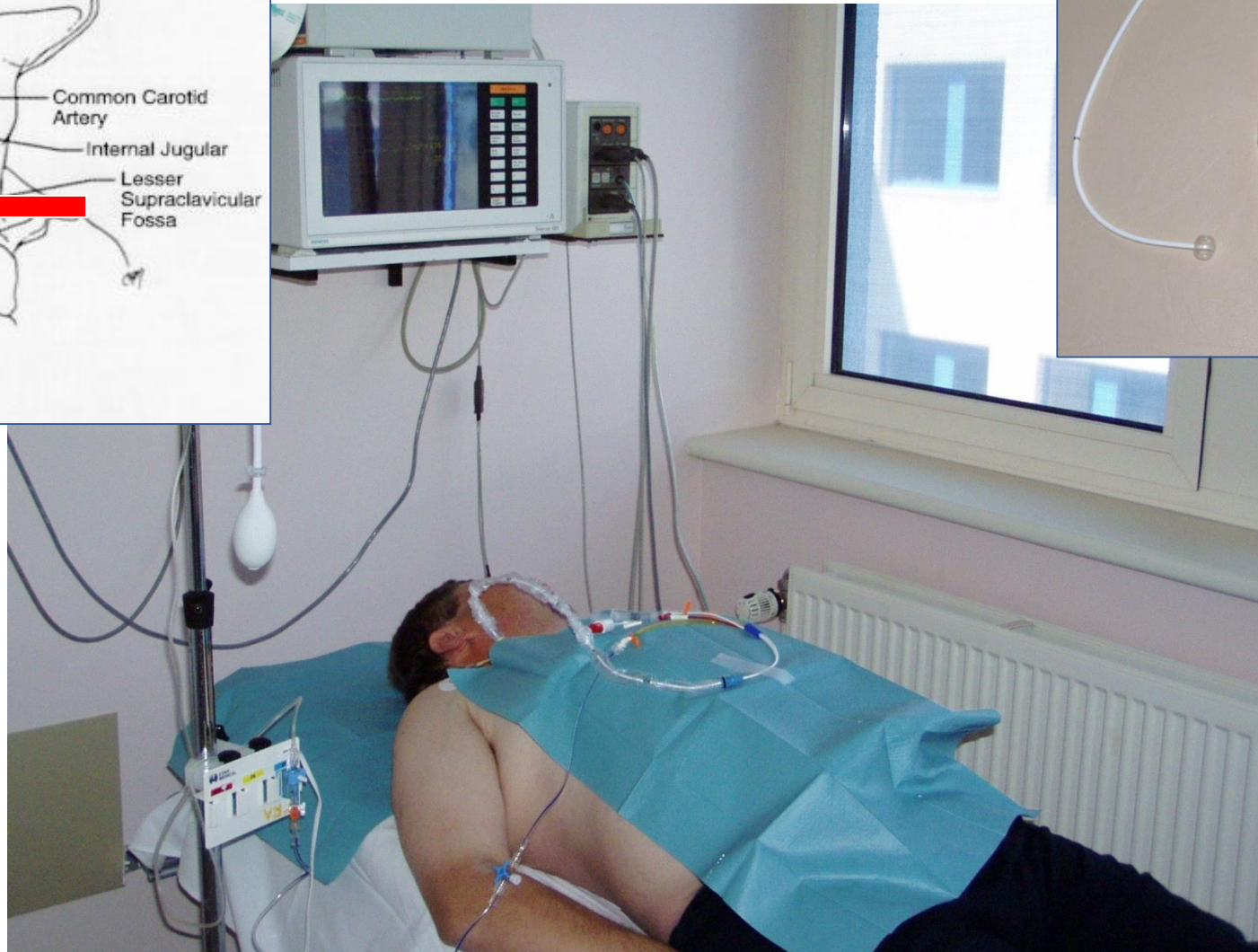
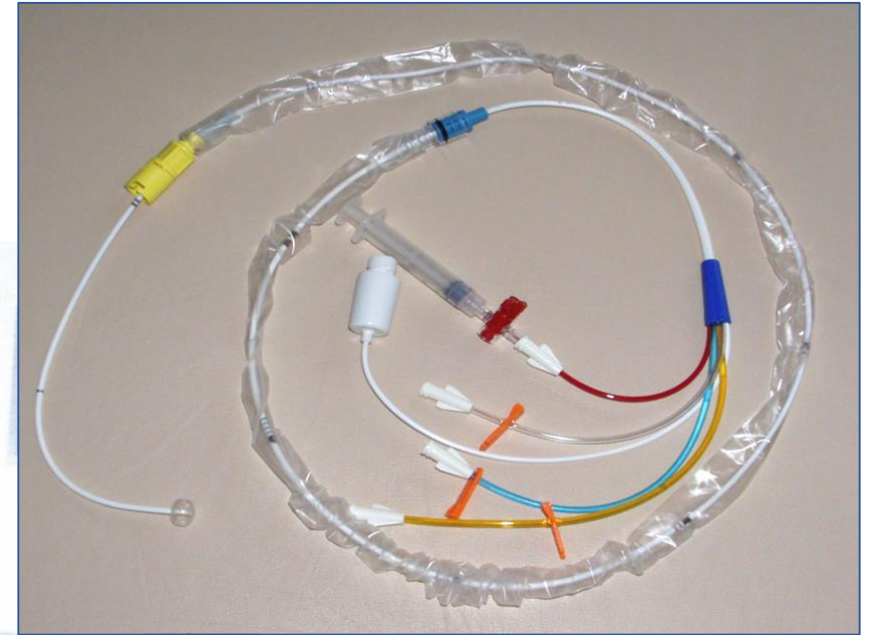
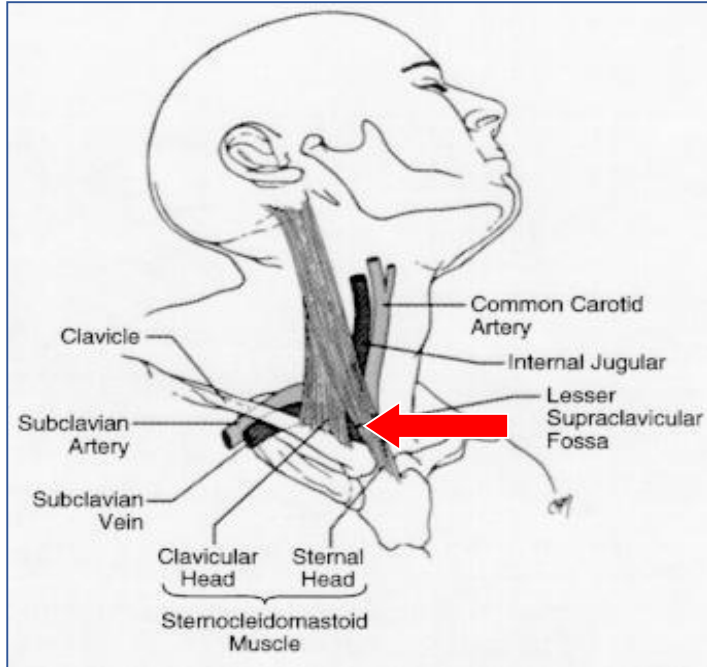


# Odhad systolického tlaku v plůcnici

maximální gradient trikusp. regurg. + tlak v PP



# Pravostranná katetrizácia

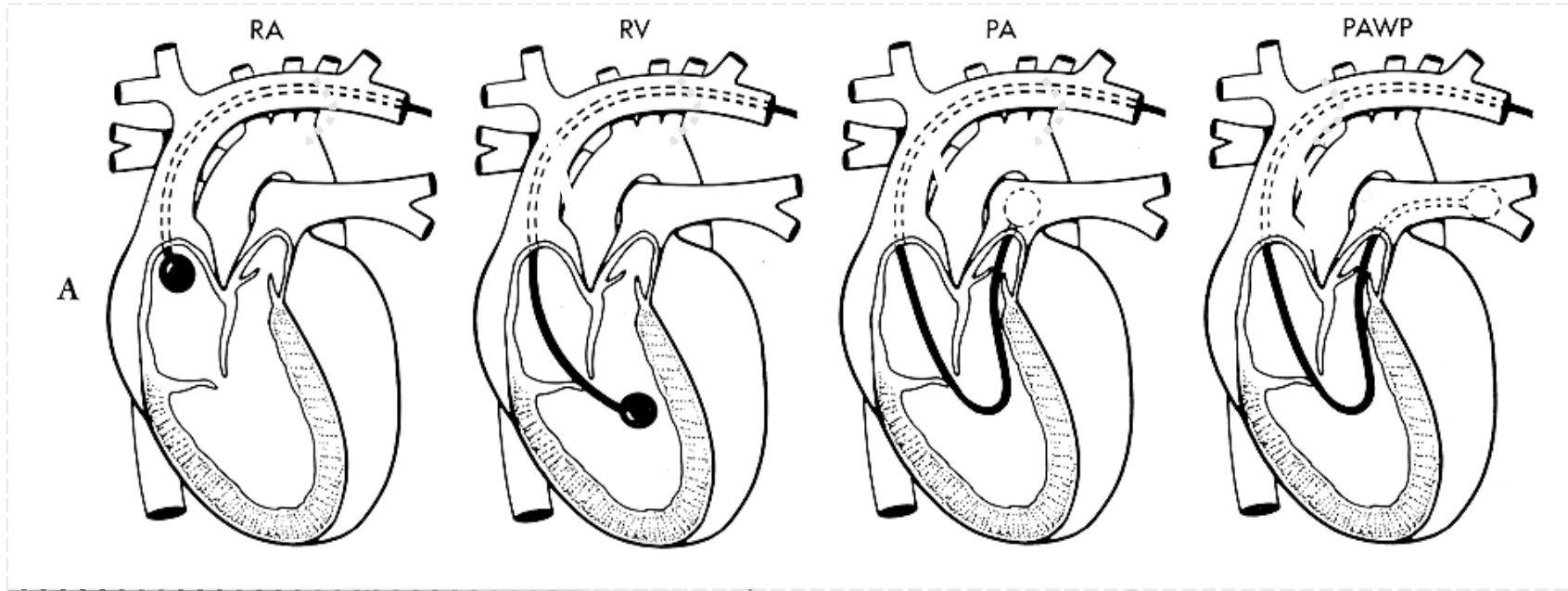


Swanov-Ganzov  
katéter

# Katetrizácia: podmienka stanovania diagnózy PAH

CO 6.1 L/min

CI 3.3 l/min/m<sup>2</sup>



RA

RV

PA

PAW

TPG 37 mm Hg

PVR 6.1 WU

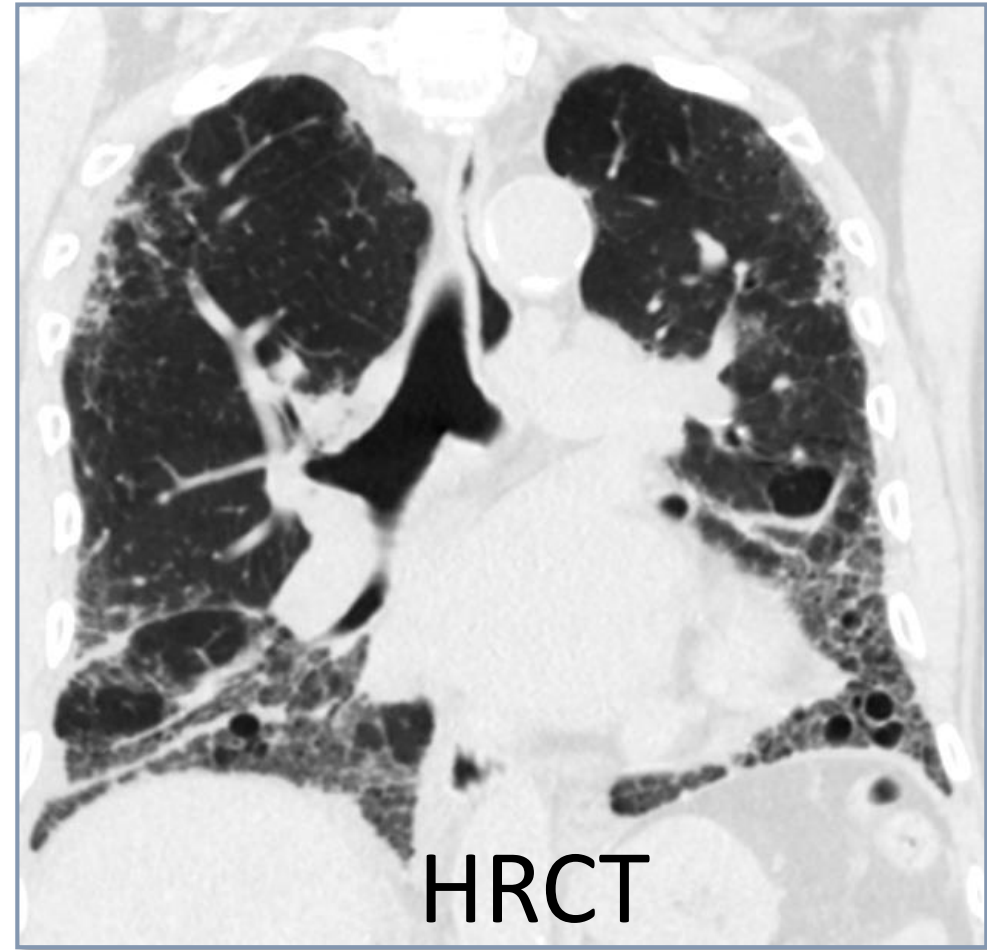
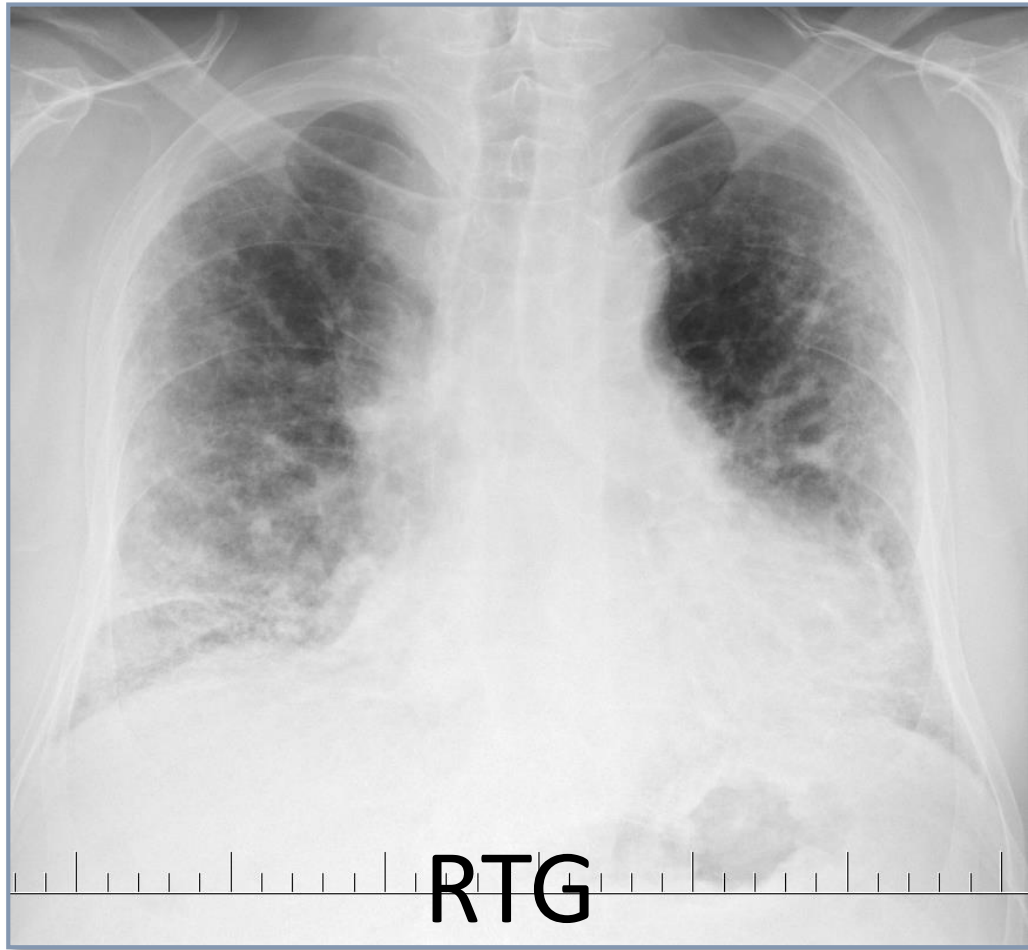
11 mm Hg

PAP s/d/m  
78/30/51 mm Hg

14 mm Hg

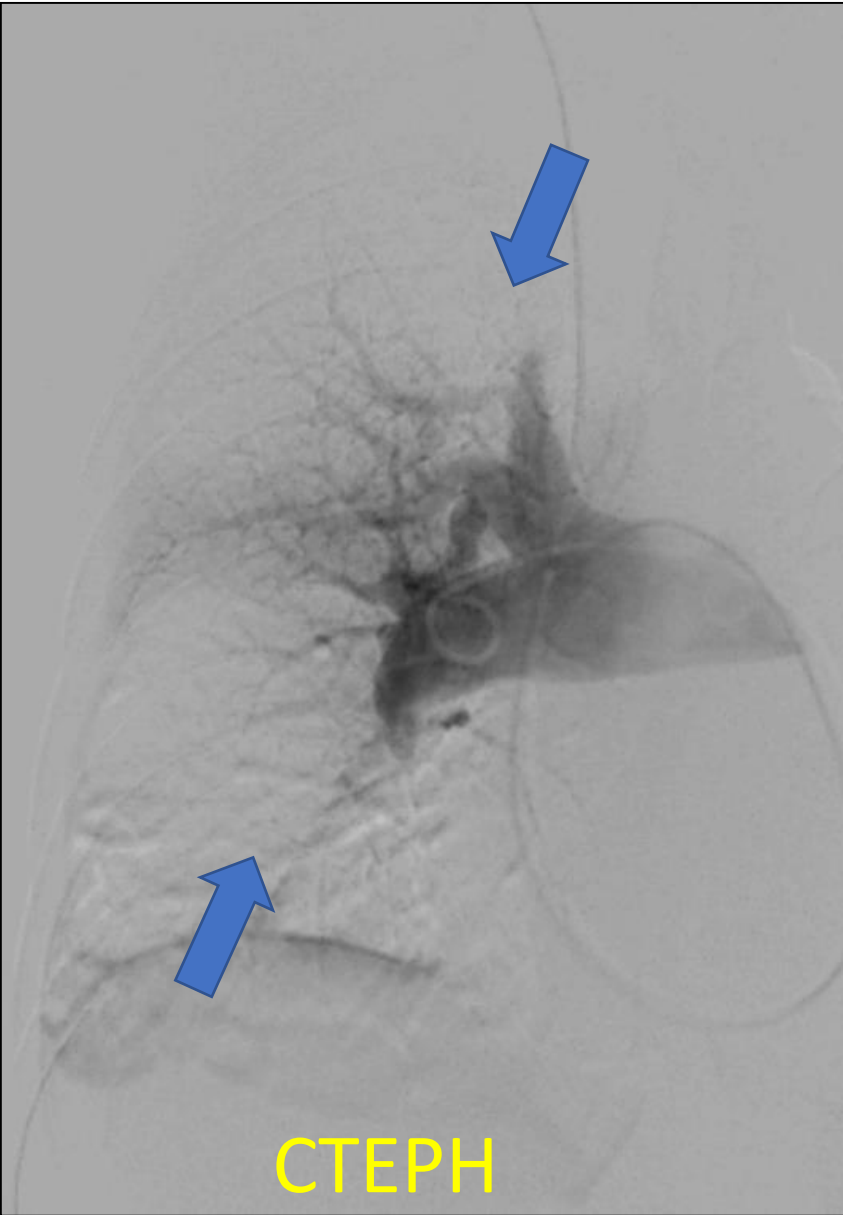
MUSÍ OBSAHOVAŤ MERANÉ A KALKULOVANÉ UKAZOVATELE

# Vylúčenie ochorenia pľúc



+ spirometria + art. krvné plyny

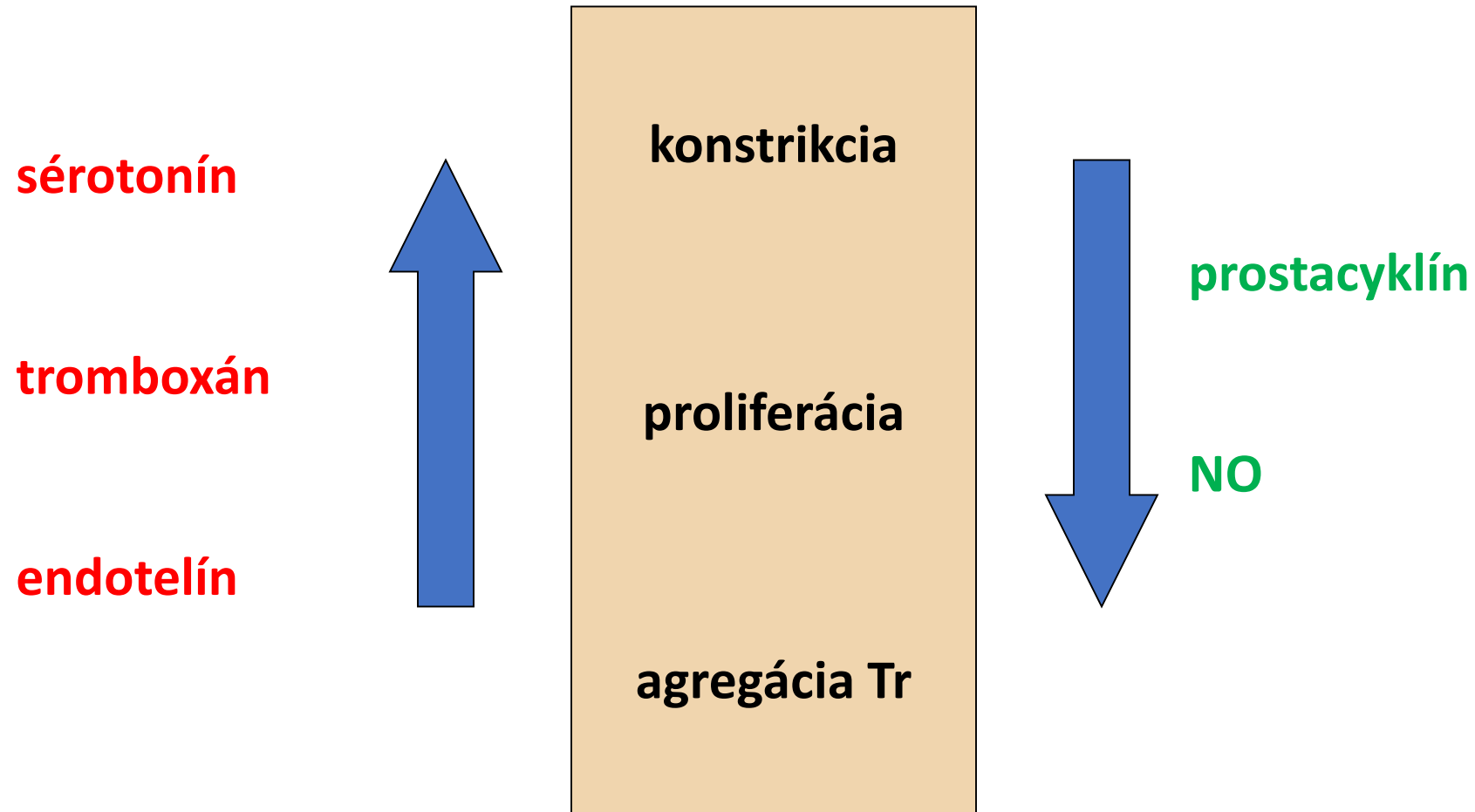
Vylúčenie tromboembolizmu: pulmoangiografia (alebo CT pulmoangiografia)



# Farmakoterapia PAH



# Vazoaktívne látky v patogenéze PAH

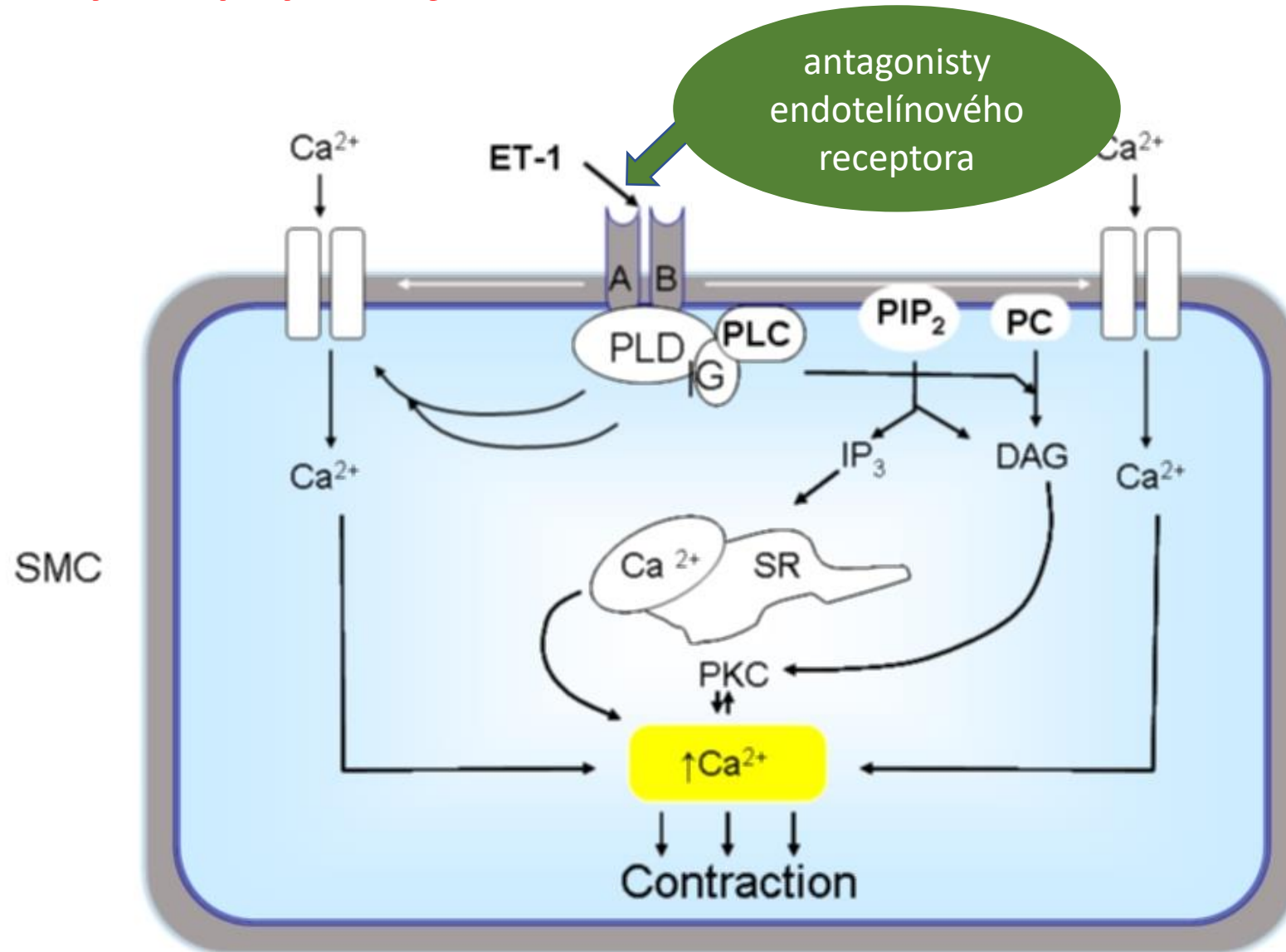


# Tzv. cielená/špecifická liečba PAH

podľa jednotlivých patofyziologických dráh

Dráha	porucha pri PAH	liek
endotelínová (ET)	↑	ambrisentan bosentan macitentan
prostacyklínová (PGI <sub>2</sub> )	↓	epoprostenol iloprost treprostinil selexipag
oxidu dusnatého/cGMP	↓	sildenafil tadalafil riociguat

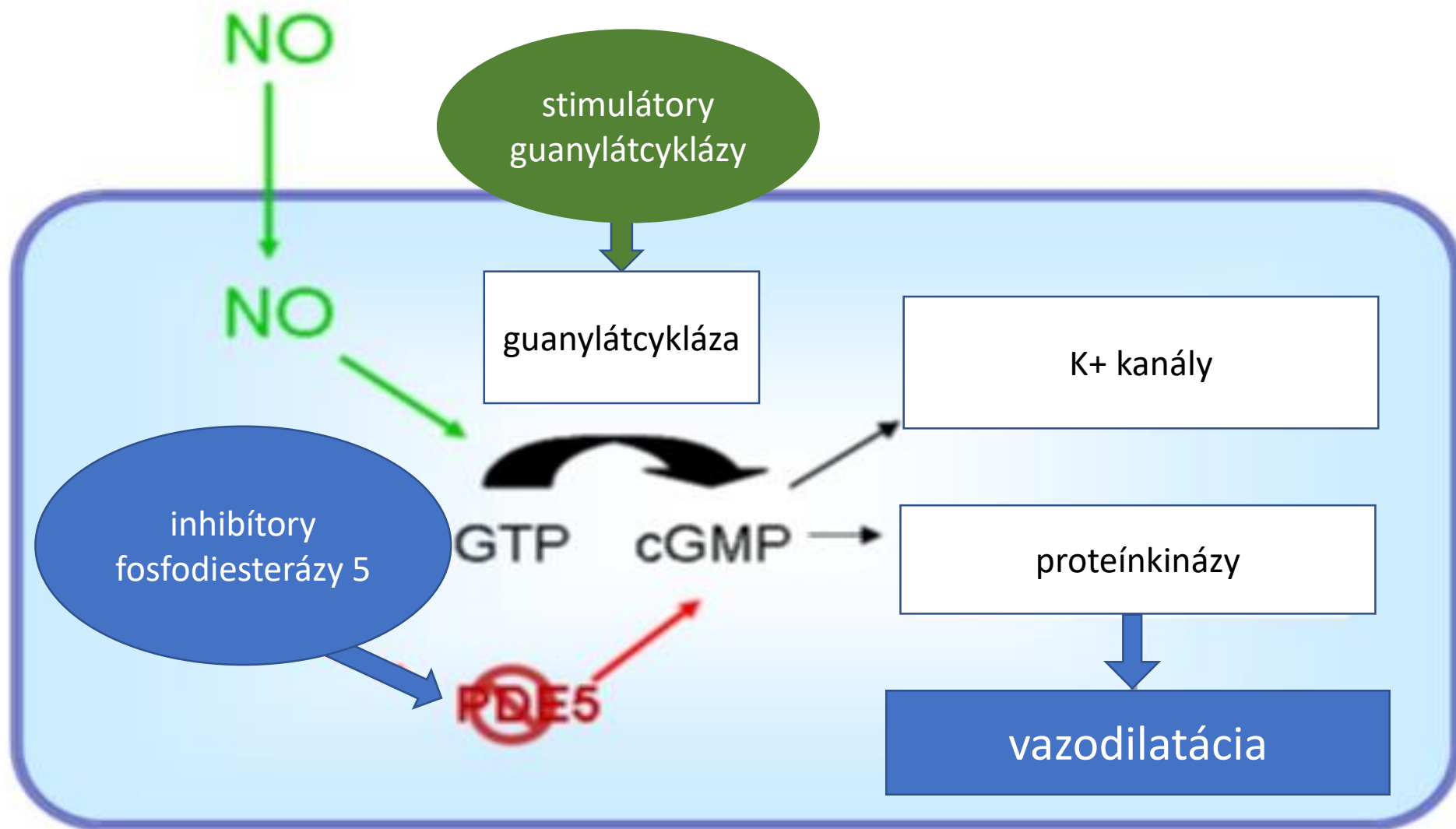
# Ličky ovplyvňujúce dráhu endotelínu (ERA)



## Lieky ovplyvňujúce dráhu endotelínu (ERA)

mechanizmus	liek	dávka
blokáda endotelínového receptora	ambrisentan bosentan macitentan	1x10 – 20 mg 2x62,5 mg – 2x125 mg 1x10 mg

# Lieky ovplyvňujúce dráhu oxidu dusnatého (NO)

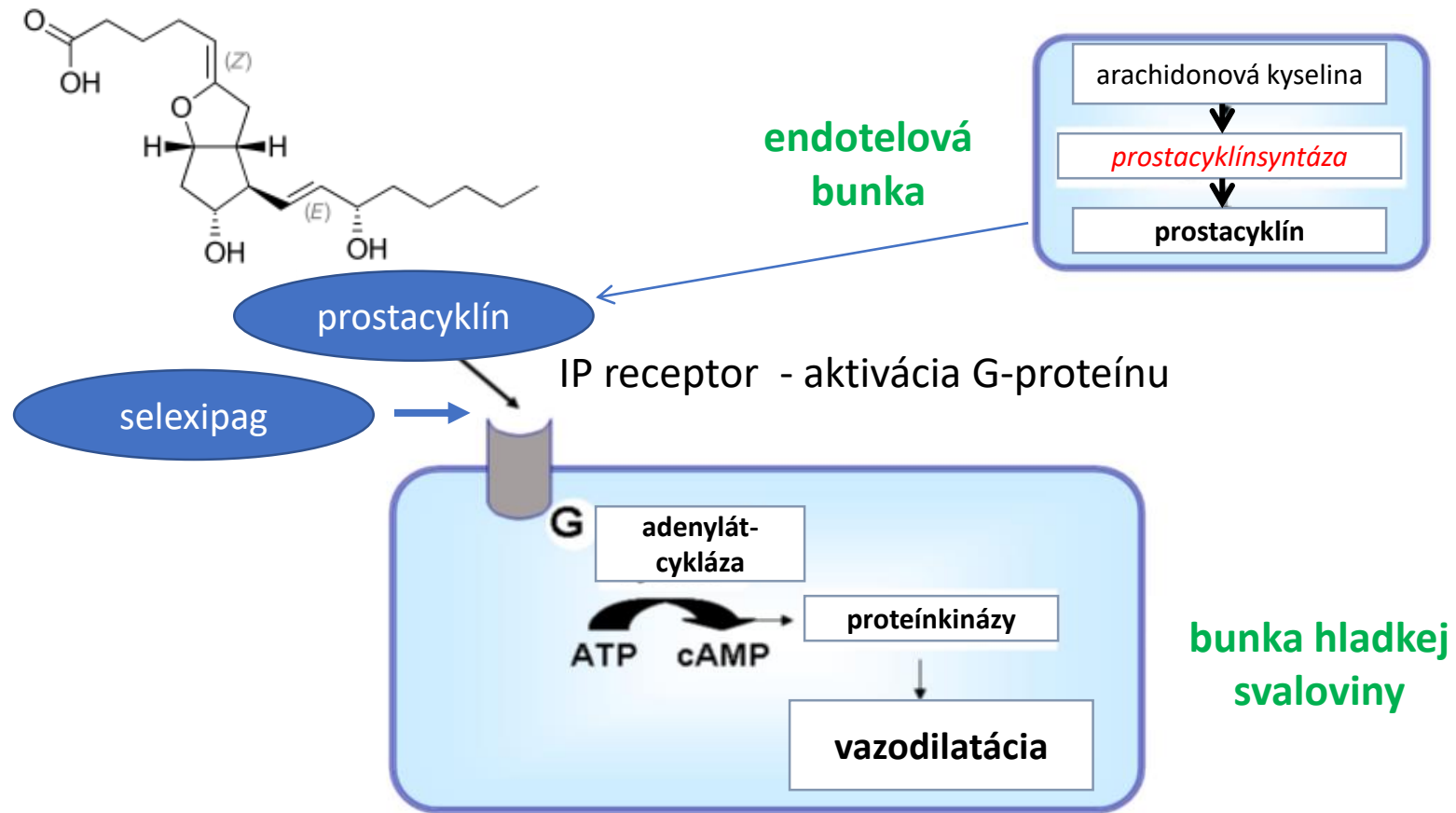


bunka hladkej svaloviny pľúcnej arterioly

## Lieky ovplyvňujúce dráhu oxidu dusnatého (NO)

mechanizmus	liek	dávka
inhibícia fosfodiesterázy 5	sildenafil tadalafil	3x20 mg 1x20-40 mg
stimulácia guanylátcyklázy	riociguat	3x1 až 3x2,5 mg

# Lieky ovplyvňujúce prostacyklínovú dráhu



## Lieky ovplyvňujúce prostacyklínovú dráhu (PGI<sub>2</sub>)

typ látky/mechanizmus	liek	dávka
prostacyklínové analógy	epoprostenol treprostinil iloprost	do 40 ng/kg/min kontin. do 80 ng/kg/min kontin. 2,5 – 5 ug 6-9x/deň
špecifická neprostanoidová simulácia receptora IP	selexipag	2x200 ug až 2x1600 ug



# Podávanie prostanoïdov

**Inhaled administration:**  
Trepustinil#, iloprost

**Oral administration:**  
Beraprost<sup>1</sup>, trepustinil#,  
selexipag

**Intravenous administration via central venous catheter:**  
Epoprostenol,  
trepustinil, iloprost<sup>+</sup>

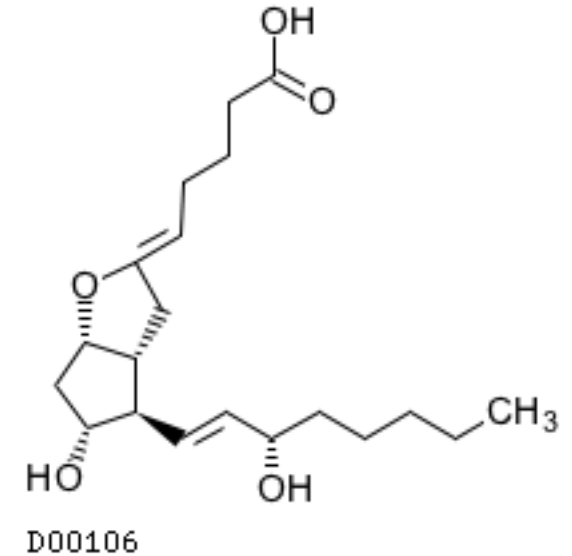
**Intravenous administration via implantable pump<sup>8</sup>:**  
Trepustinil

**Subcutaneous administration via infusion pump:**  
Trepustinil

- (perorálne)
- inhalačné
- subkutánne
- intravenózne

# Epoprostenol

- sodná soľ prostacyklínu
- termolabilná forma: Flolan<sup>®</sup>
- termostabilná forma: Veletri<sup>®</sup>
- biologický polčas 2,7 min
- podávanie formou kontinuálnej intravenózneho infúzie (tunelizovaný katéter)

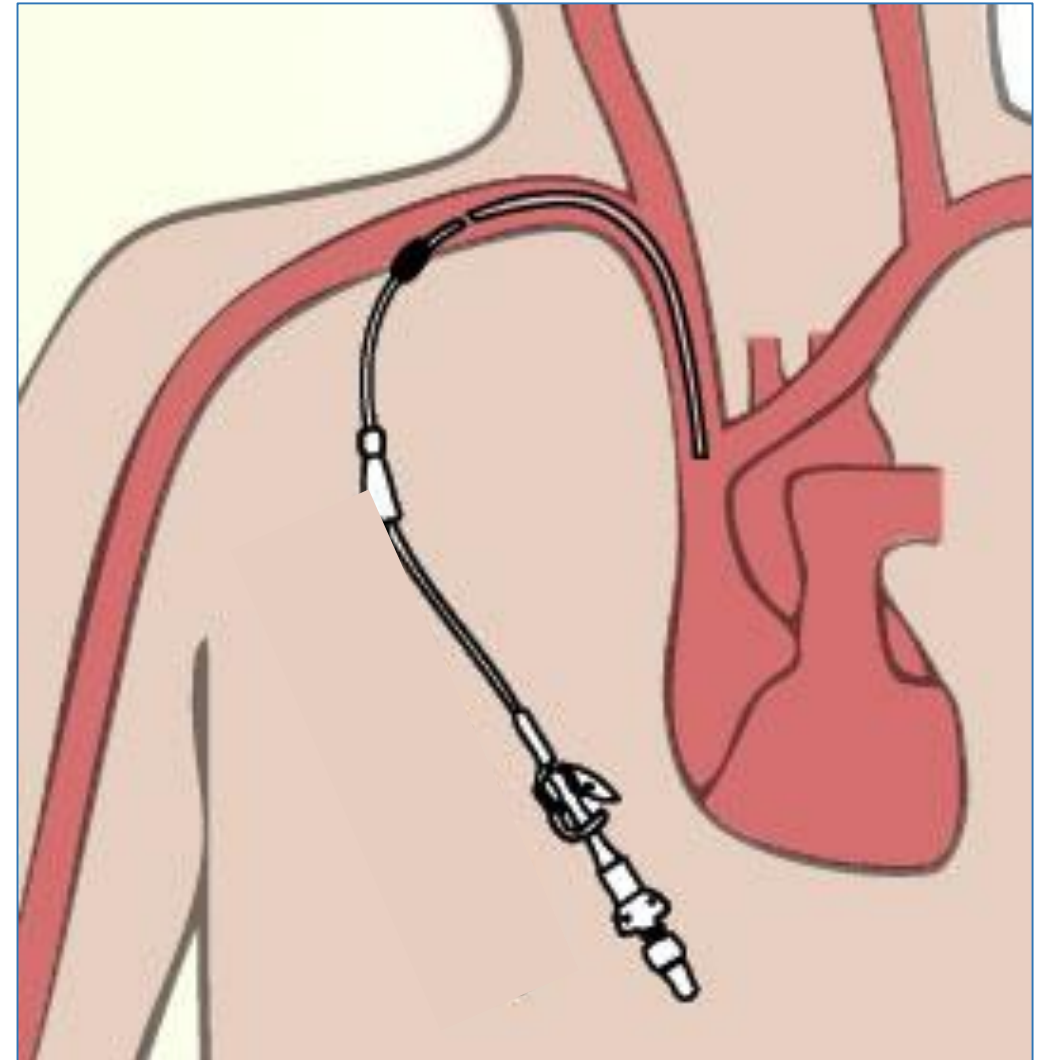
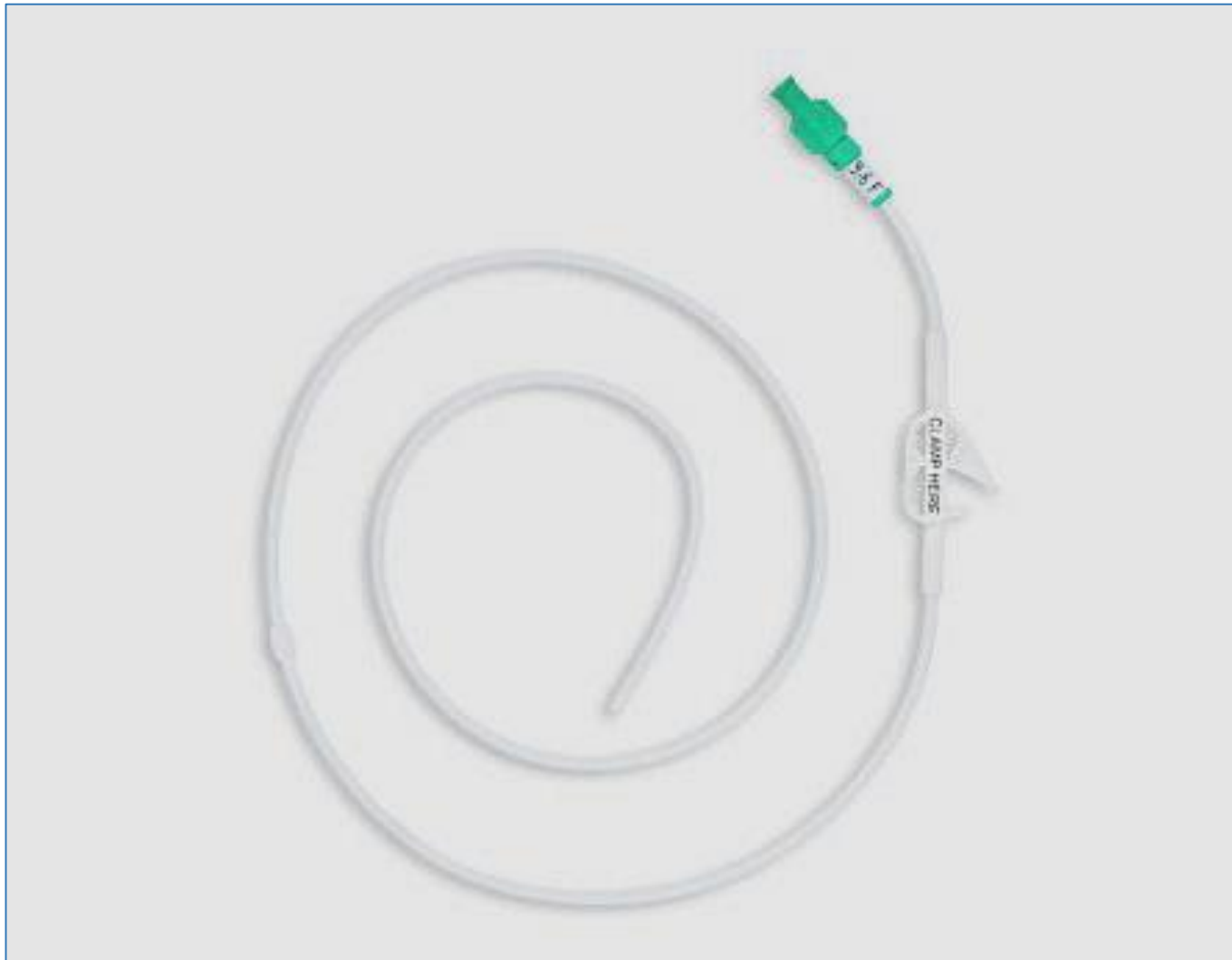


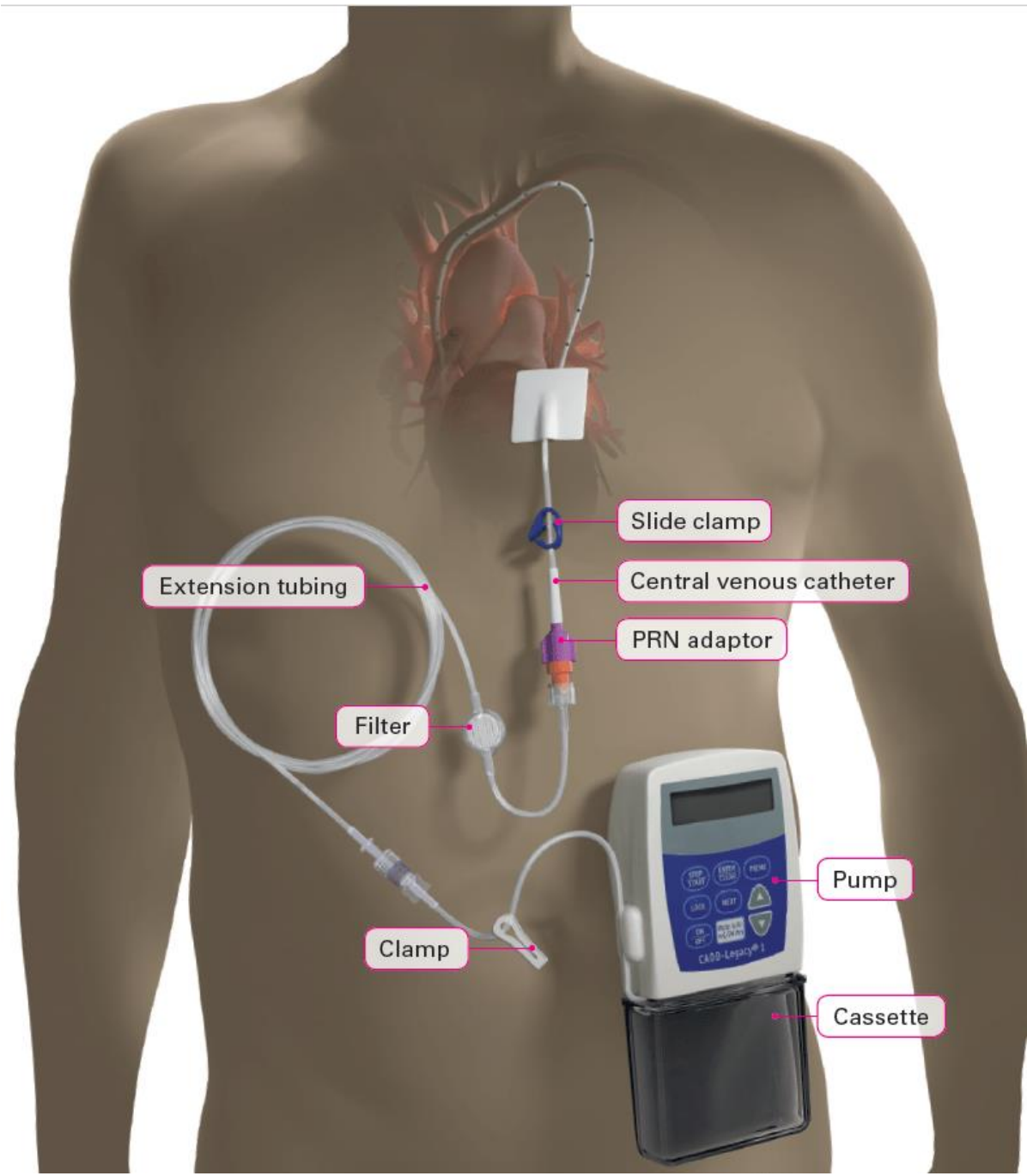
- zmierňuje symptómy, zlepšuje záťažovú kapacitu a prežívanie

# Príprava na podávanie epoprostenolu



# 6/2019: Katéter Broviac na kontinuálne podávanie epoprostenolu







# Dávkovanie

- Individuálne (významná interindividuálna variabilita odpovede na liečbu)
- Začiatok – 2 ng/kg/min, postupné zvyšovanie dávky
- po dosiahnutí max. dávky – dlhodobá infúzia
- nesmie sa náhle prerušiť (môže nastať „rebound“ fenomén so zhoršením pľúcnej hypertenzie)
- naši pacienti – cca 20 ng/kg/min
- v dlhodobom horizonte – zvyšovanie dávky

# Treprostínil

- Analóg prostacyklínu – silné vazodilatans a inhibítor agregácie trombocytov
- Chemicky stabilný pri neutrálnom pH a izbovej teplote
- Umožňuje
  - **subkutánne** alebo **intravenózne** podanie
  - **inhalačné** a **perorálne** podávanie (v SR nedostupné)
- Biologická dostupnosť pri s.c. podaní ~100%
- Biologický polčas pri s.c. podaní 4 h, pri i.v. podaní 45 min

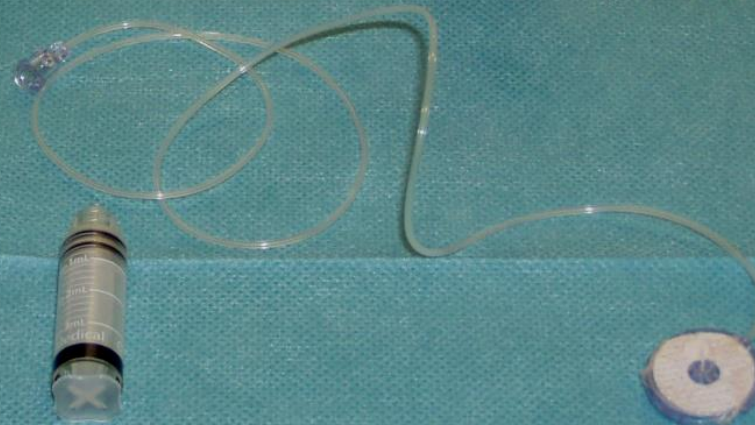


treprostíníl

aplikátor



pumpa



zásockník

infúzna súprava

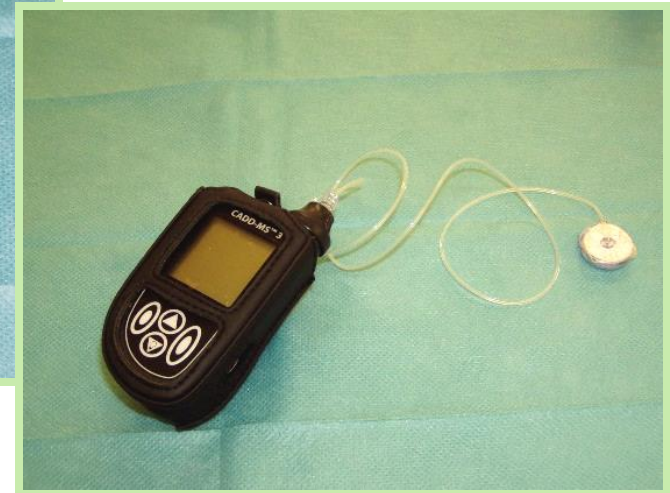




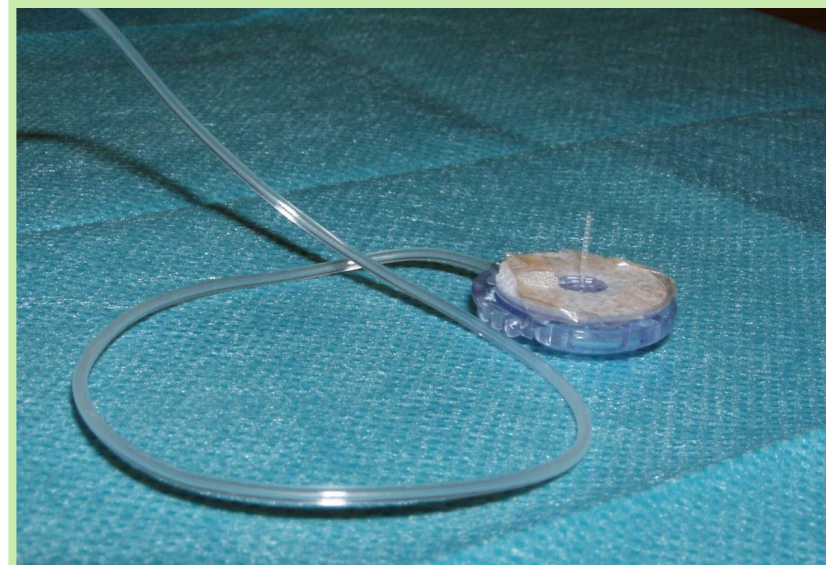
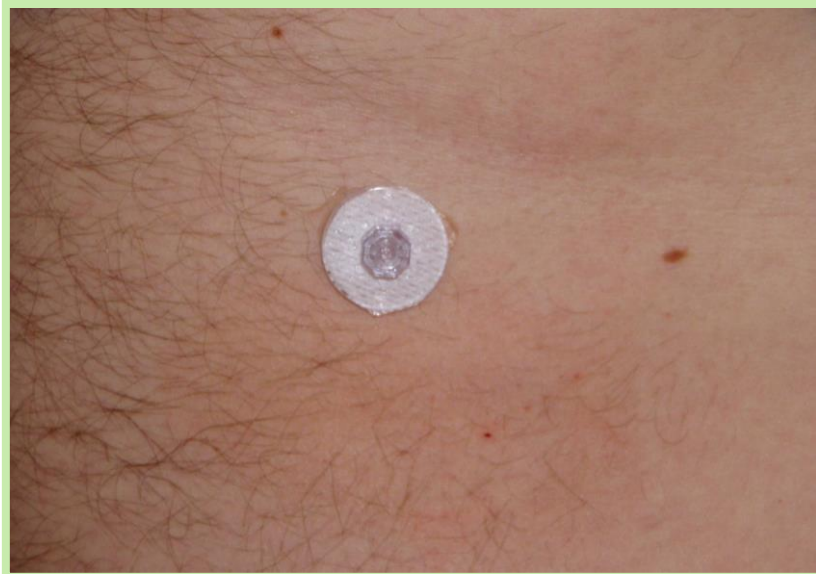








# Treprostinil



Pumpa na podávanie treprostinilu



Miesto vpichu infúzie treprostinilu



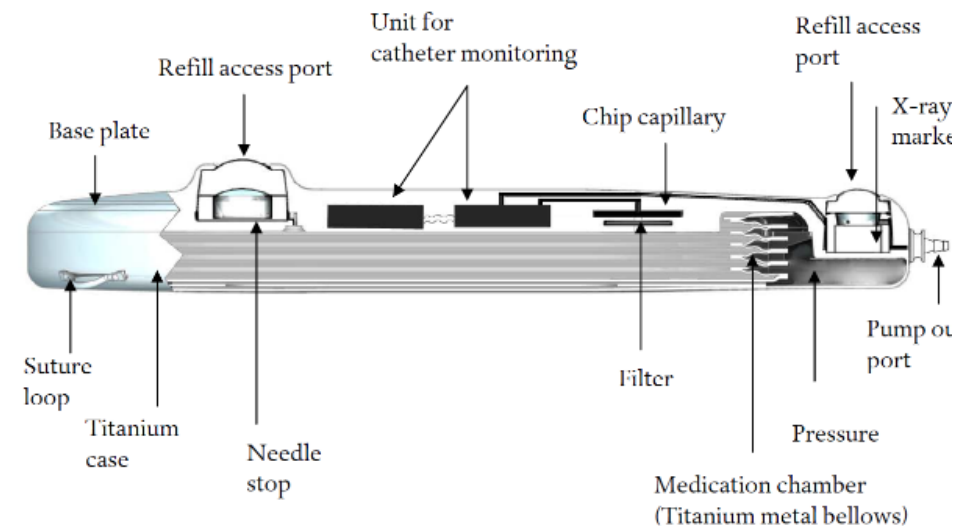
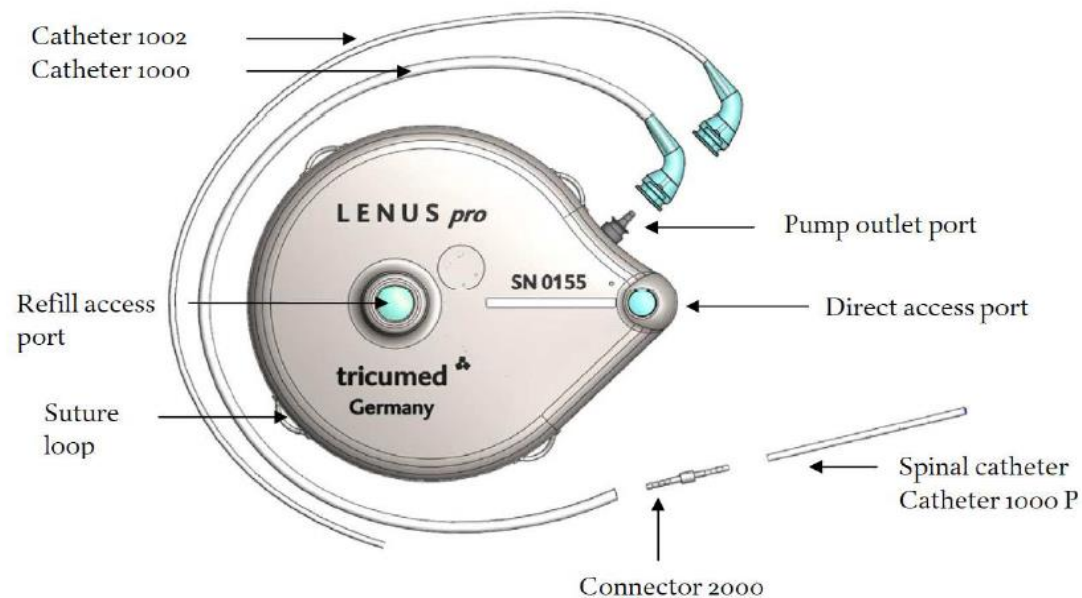
# I. v. podávanie treprostínu: pumpa LENUS pro®

Pumpa na plynový pohon

Oklúzny alarm

CE-certifikovaná

Prvá implantácia: Nemecko 2009



# Implantácia pumpy LENUS pro®

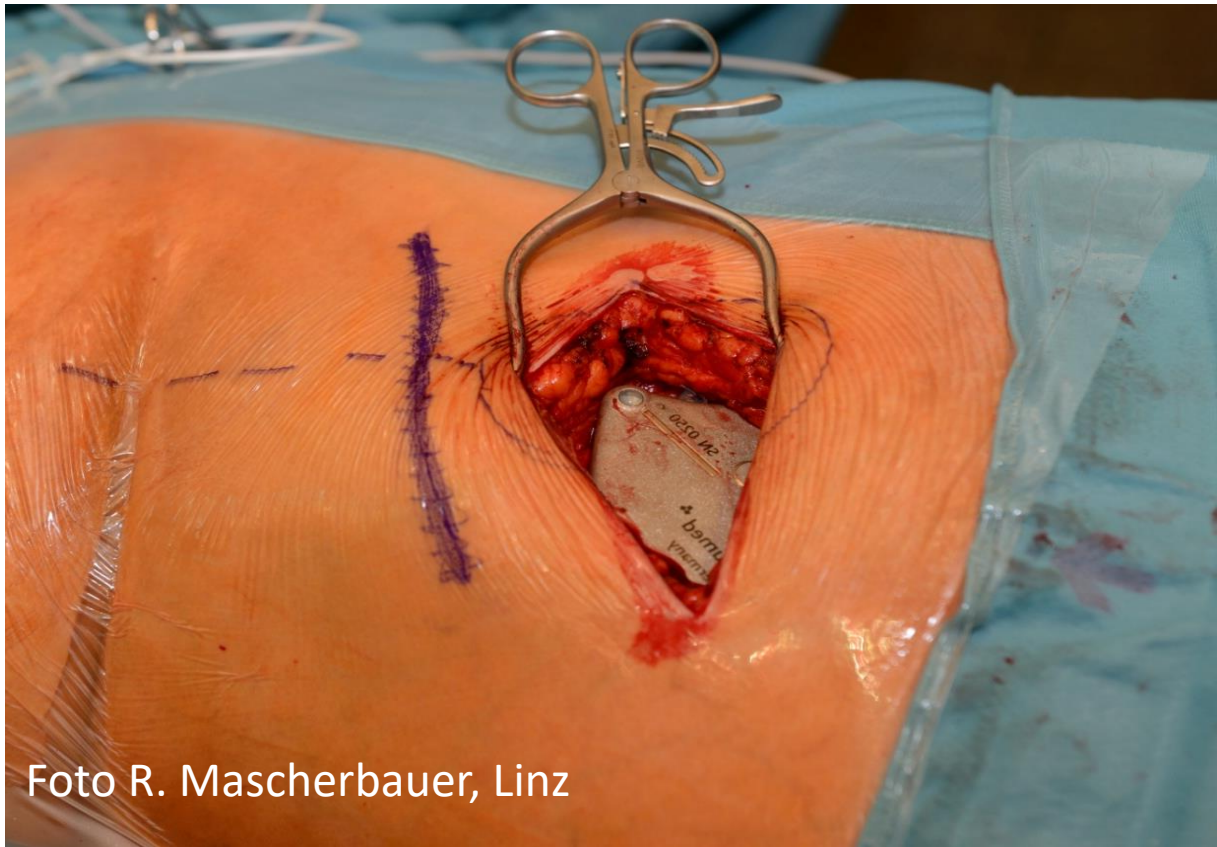


Foto R. Mascherbauer, Linz

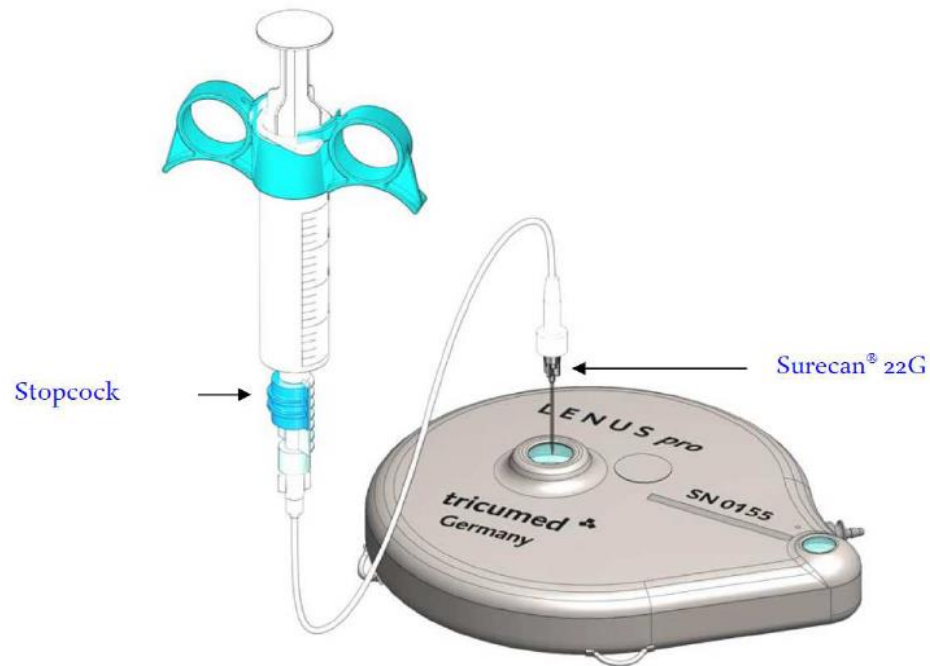


Schéma  
implantácie pumpy  
LENUS pro<sup>®</sup>



# Dlhodobá starostlivosť

- plnenie pumpy á 28 dní
- aseptické podmienky





# Nežiaduce prejavy liečby prostanoidmi

**1. súviace so spôsobom podávanie** – infekcia, trombóza katétra, lokálne komplikácie

**2. „prostacyklínový“ efekt:**

- flush tváre, bolesť sánky, cefalea
- nauzea, vracanie
- hypotenzia, tachykardia, bradykardia, bolesť na hrudníku
- anxieta, nervozita
- závraty
- exantém
- dýchavica
- bolesti brucha
- muskuloskeletálne bolesti

# Blokátory kalciového kanála

len 5% pacientov s idiopatickou PAH s dlhodobou priaznivou reakciou

látka	iniciálna dávka	cieľová dávka
amlodipín	5 mg 1x/d	15-30 mg 1x/d
diltiazem	60 mg 2x/d	120-360 mg 2x/d
felodipín	5 mg 1x/d	15-30 mg 1x/d

# Záver

- Plúcna hypertenzia (= nález vysokého tlaku v pľúcnici) je častá, sprevádza mnohé ochorenia.
- Plúcna artériová hypertenzia je vzácna choroba pľúcnych arteriol, ktorá spôsobuje zlyhanie pravej komory srdca v dôsledku tlakového preťaženia.
- Príznaky PAH sú nešpecifické a diagnostika je komplexná.
- Liečba PAH sa zameriava na základné patofyziologické mechanizmy.
- Využívajú sa
  - inhibítory fosfodiesterázy 5 a stimulátory guanylátcyklázy
  - antagonisty endotelínového receptora
  - analógy prostacyklínu a stimulátory IP receptora
  - ojedinele kalciové blokátory
  - ich kombinácie
- Liečba PAH je doživotná, logisticky, psychologicky a finančne náročná, spojená s nežiaducimi účinkami, no prínosy prevažujú.