

# Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση II

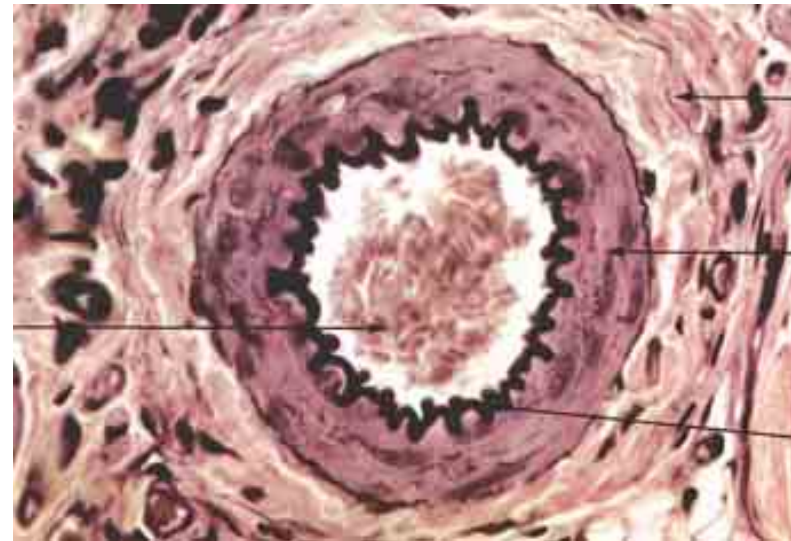
- Θεραπεία : αναστολείς 5-φωσφοδιεστεράσης
- Συνδυασμένη θεραπεία
- Θρομβοενδαρτηρεκτομή
- Παρακολούθηση

# NITRIC OXIDE (NO) PRODUCTION

Respiratory bronchiole and alveoli



Vascular endothelium

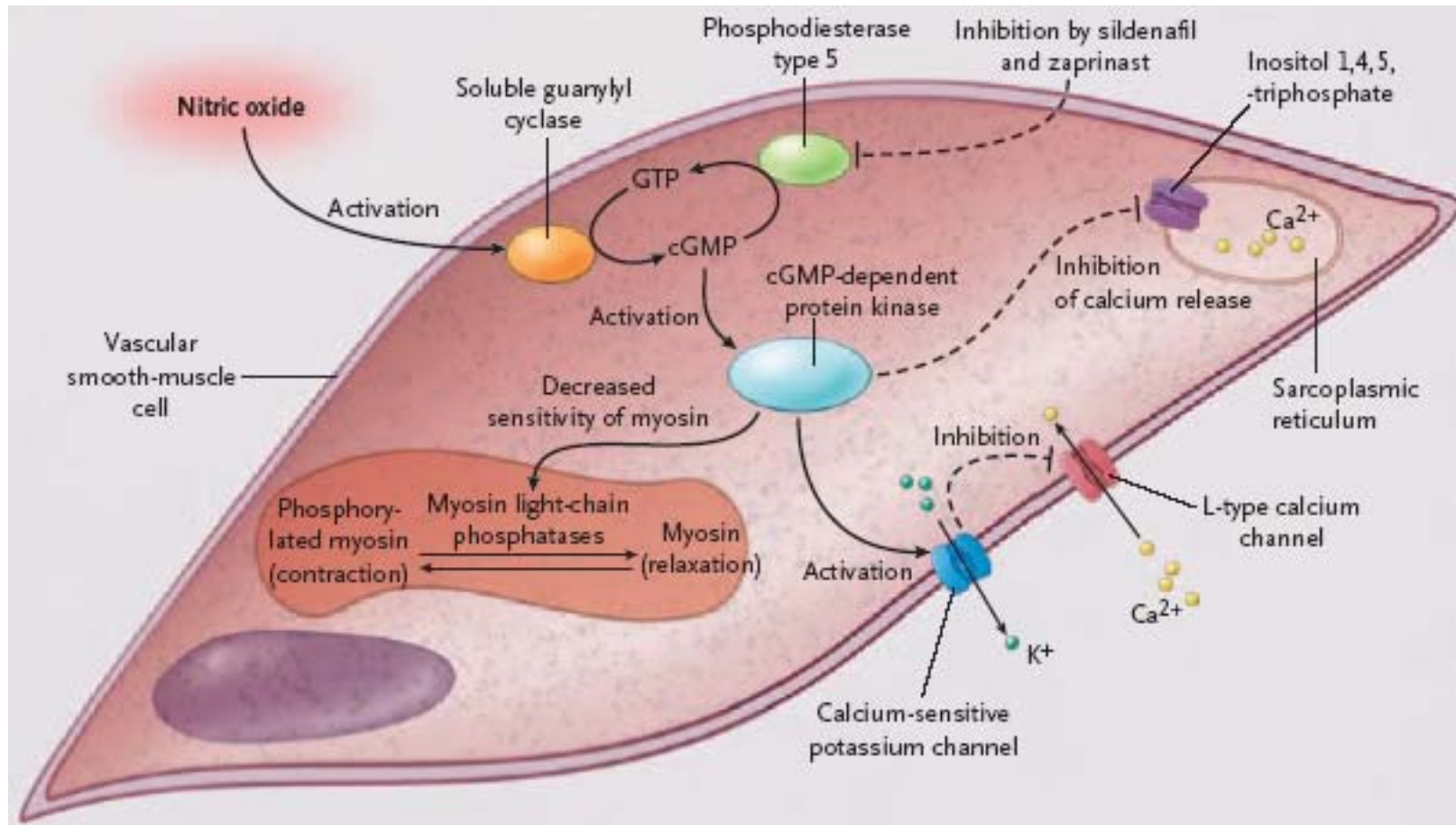
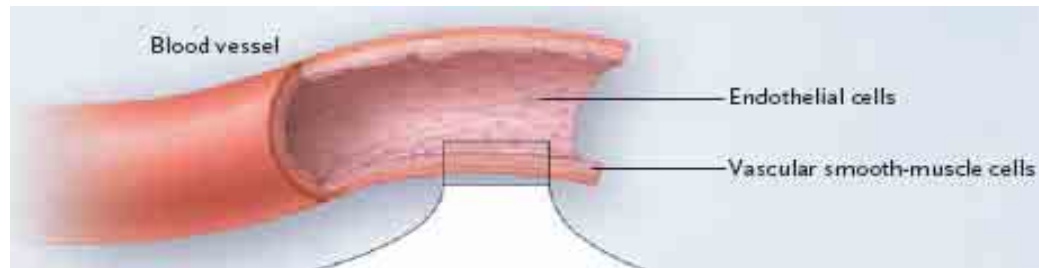


L- arginine

NOS

NO

# NO metabolism pathway



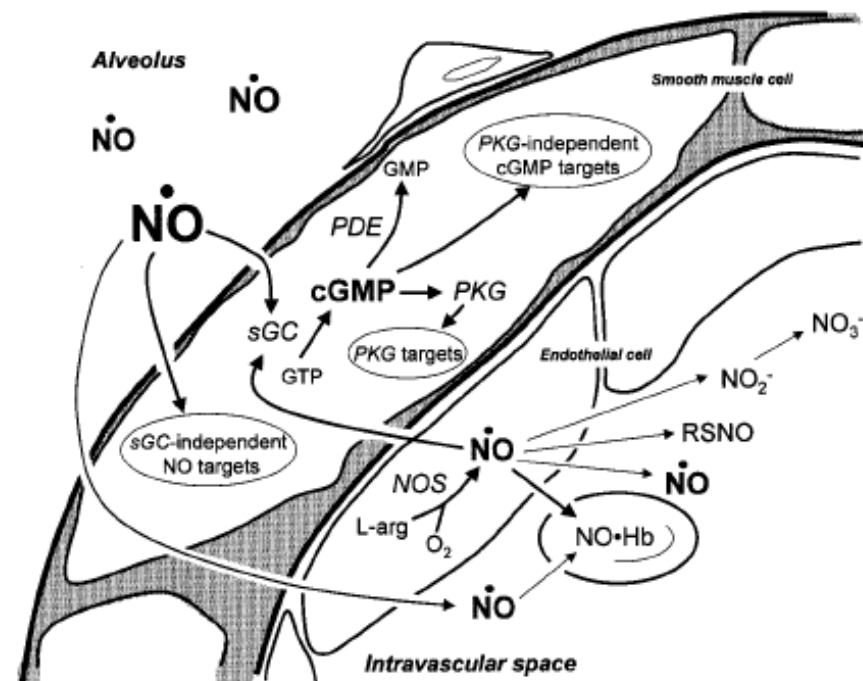
Griffiths M NEJM 2005; 353: 2683-95

# INHALED NITRIC OXIDE (iNO)

- Inhaled NO is rapidly inactivated by the hemoglobin
- The vasodilatory effect of iNO is limited to the lung
- Inhaled NO 8-20 ppm increases the blood flow to well ventilated lung areas

## Toxicity and side effects of iNO

- Nitrogen Dioxide
- Methemoglobinemia
- Rebound Pulm Hypertension
- Increased LV filling pressure



# Inhaled NO - CLINICAL APPLICATIONS

- **Testing** pulmonary vasoreactivity (10 ppm x 5 min)

- **ARDS and Acute Lung Injury**

improves oxygenation for 2 days,

decreases pulmonary artery pressure

[n=358 pts ARDS, no sepsis, NO - 5 ppm

NS difference in mortality and ventilatory support ]

(Taylor R JAMA 2004; 291:1603-09)

- **COPD**

treatment x3 months, improves pulmonary

hemodynamics

(Wonbank K Thorax 2003;58:289-93)

- **Pulmonary Hypertension of the Newborn**

# Sildenafil

10 pts PAH  
(IPAH,CTEPH,RCVD)

Class II III

mPAP=  $55.8 \pm 6$  mmHg

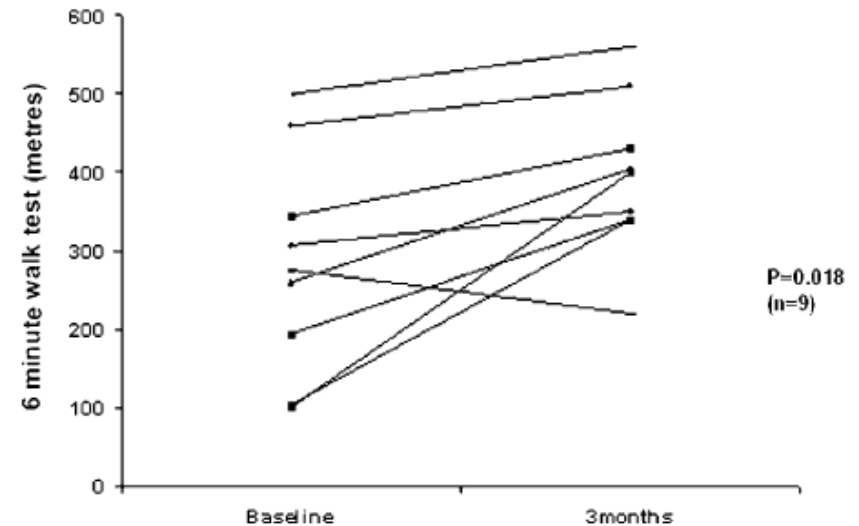
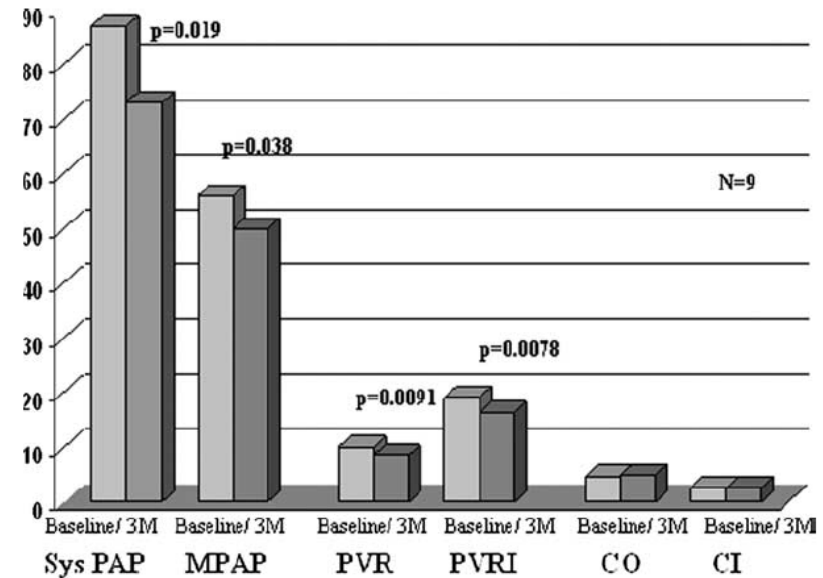
PVR =  $10.1 \pm 1.7$  W u

CO =  $4.7 \pm 0.3$  L/min

6MWt =  $283 \pm 47$  m

Follow up 3 months

Ghada W. Eur Heart J 2004; 25: 431-36



# **Double blind randomised placebo-controlled study of Sildenafil**

266 pts with PAH (IPAH, aCTD, repaired congenital L-R shunts)

WHO class II III

PAP= 53mmHg

CI= 2.35 L/m/m<sup>2</sup>

PVR= 956 dynscm<sup>-5</sup>

6MWT= 344m

Follow up 3 months and extended to 1 year

**Galie N. N Engl J Med 2005; 353: 2148-57**

## Double blind randomised placebo-controlled study of Sildenafil 3mo follow up

	Placebo 70 pts	20mgx3 69 pts	40mgx3 68 pts	80mgx3 71 pts
6MWT m		+45m	+46m	+50m
mPAP mmHg	0.6	-2.1	-2.6	-4.7
PVR dynscm-5	49	-122	-143	-261
WHO functional	-1 7%	-1 28%	-1 36%	-1 42%

Galie N. N Engl J Med 2005; 353: 2148-57



# Double blind randomised placebo-controlled study of Sildenafil

## 1 year follow up

	<b>1 Year follow up 222 pts</b>
<b>6MWT m</b>	<b>+ 51 m</b>

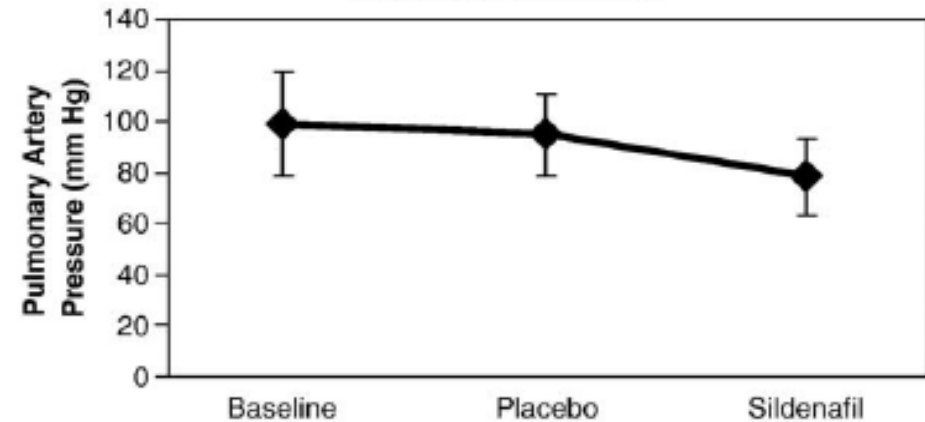
# Sildenafil

20 pts with IPAH or Eisenmenger syndrome

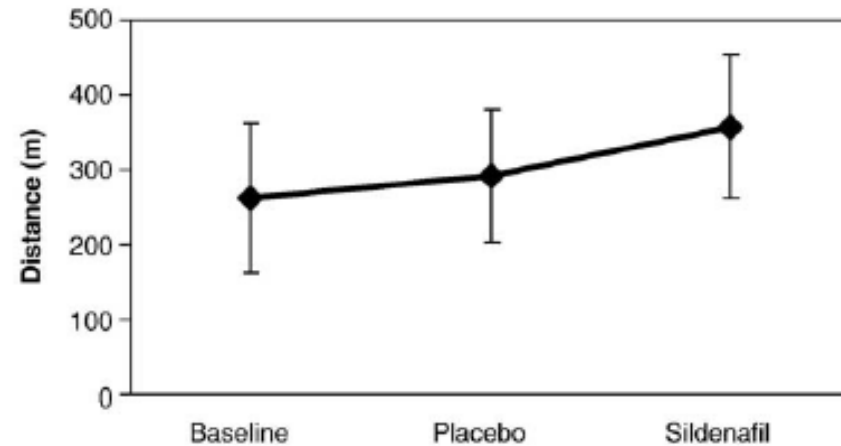
Sildenafil

Follow up 6 weeks by echocardiogram

Pulmonary Artery Pressure at Baseline and After Treatment



6MWT at Baseline and After Treatment



# Sildenafil in nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension

12 pts CTEPH

mPAP=  $53 \pm 4$  mmHg

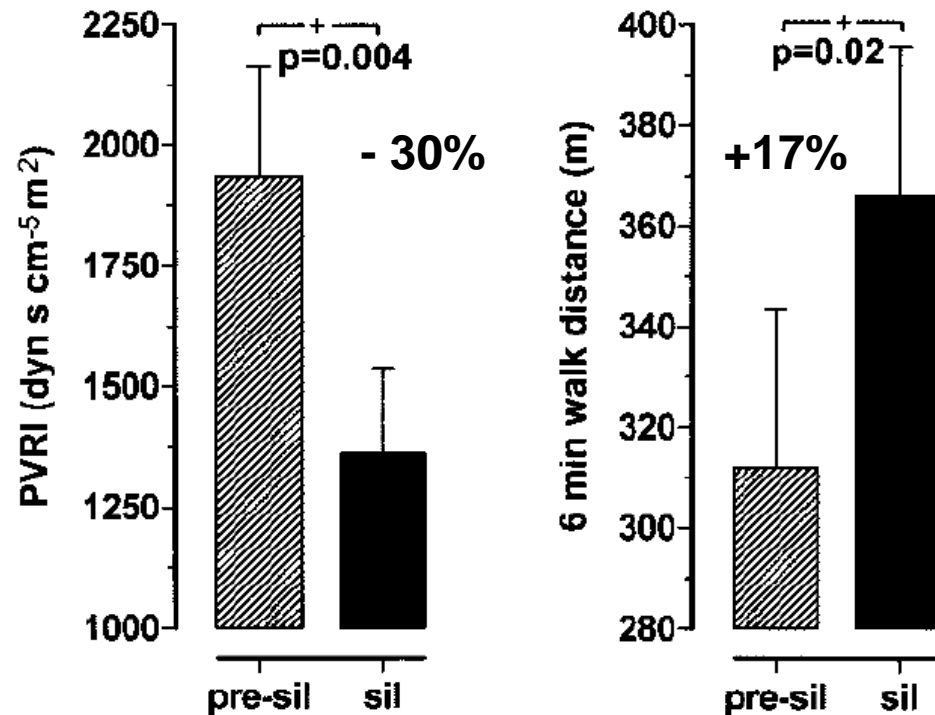
PVRI=  $1935 \pm 228$  dscm $5m^2$

CI=  $2$  L min $^{-1}m^2$

6MWt=  $312 \pm 30$  m

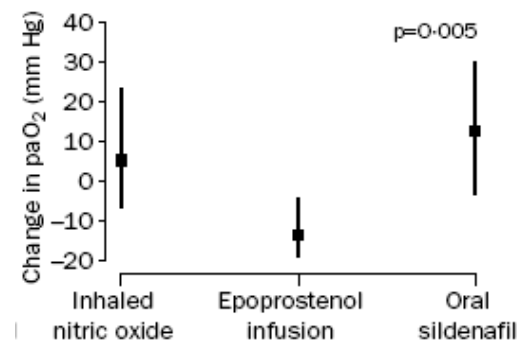
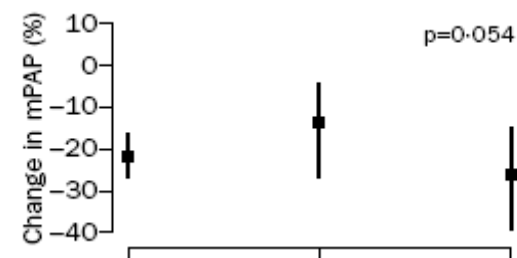
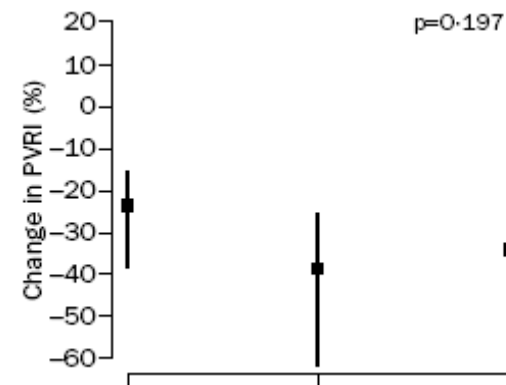
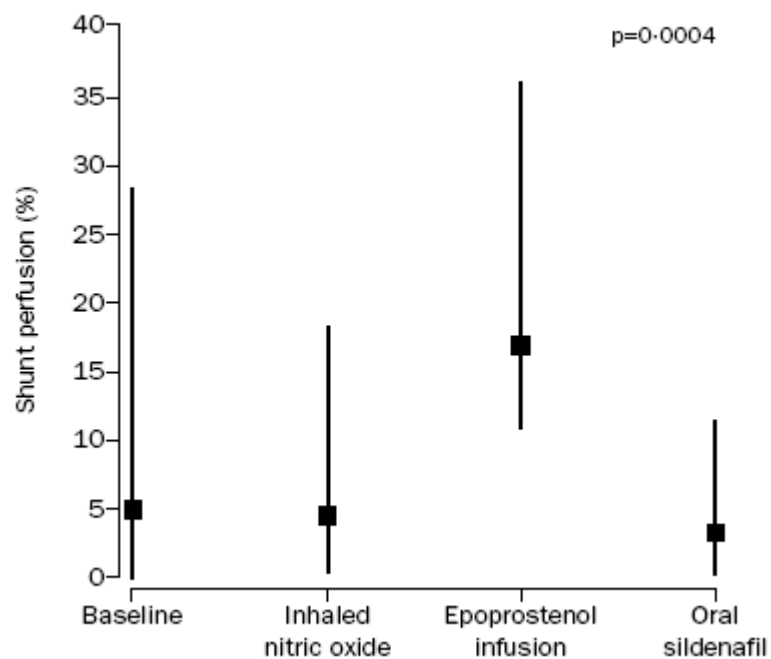
Follow up  $6.5 \pm 1.1$  mo

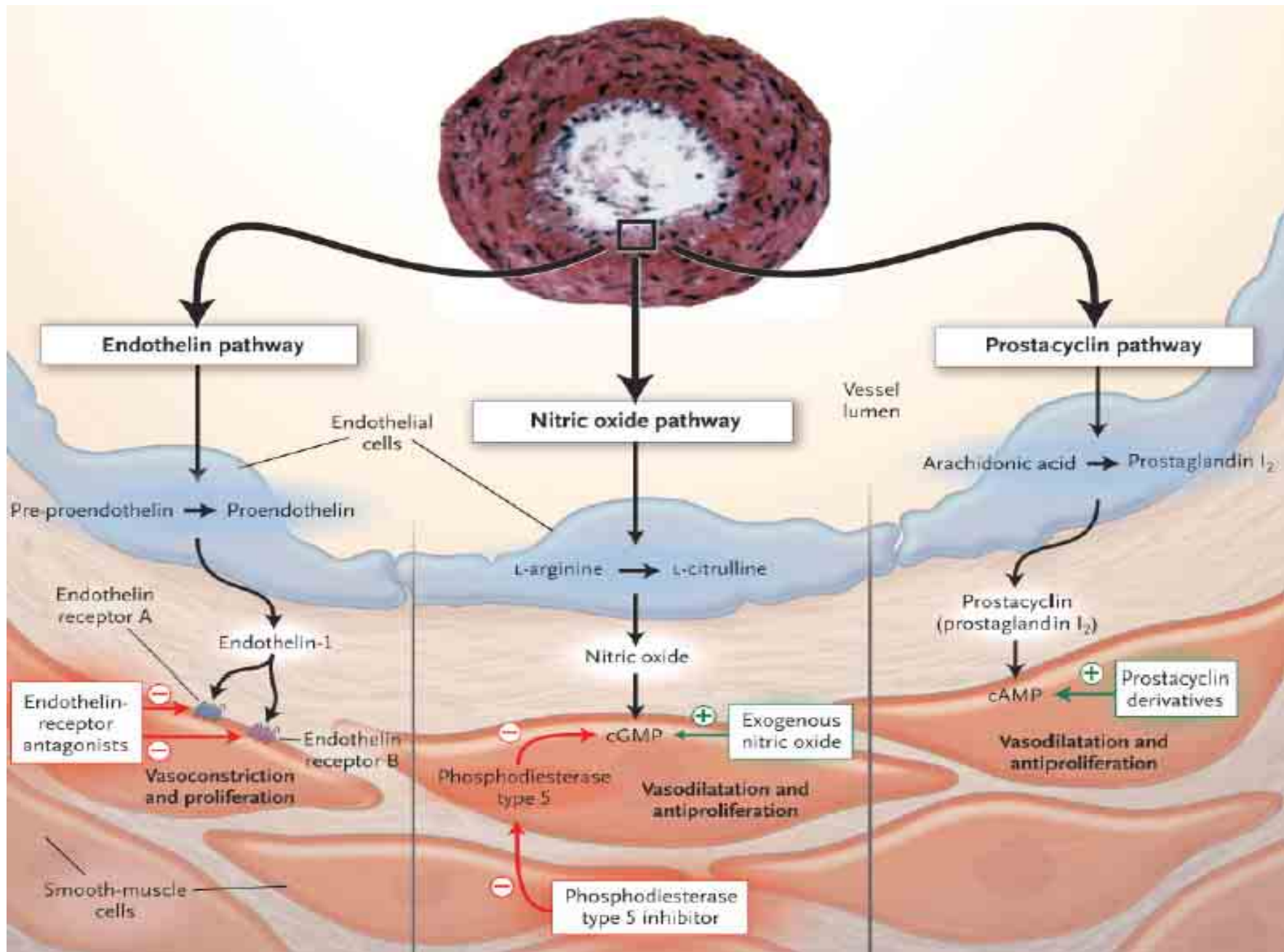
Sildenafil 50mg tid



# Acute effect of sildenafil in pts with PH secondary to lung fibrosis

16 pts with lung fibrosis and PH  
mPAP  $\geq$  35 mmHg randomised to  
epoprostenol iv or sildenafil





Humbert M. N Engl J Med 2004;351: 1425-36

# Combination therapy

<b>Prostanoids</b>	<b>Endothelin antagonists</b>	<b>PDE 5 inhibitor</b>
Epoprostenol iv	Bosentan	Sildenafil
Treprostinil	Sitaxsentan	
Iloprost		

# Epoprostenol iv + Bosentan in PAH BREATH-2

33 pts IPAH or aCTD Class III IV

- A group : Epoprostenol iv
- B group: Epoprostenol + Bosentan

Follow up 16 weeks

Results:

Haemodynamics : NS changes

Functional class: NS changes

# Epoprostenol + Sildenafil in IPAH

3 pts with IPAH in epoprostenol iv + Sildenafil 25-50 mg tid

Follow up 5 months

mPAP reduced 14%-40%, 6MWD increased 6%-34%

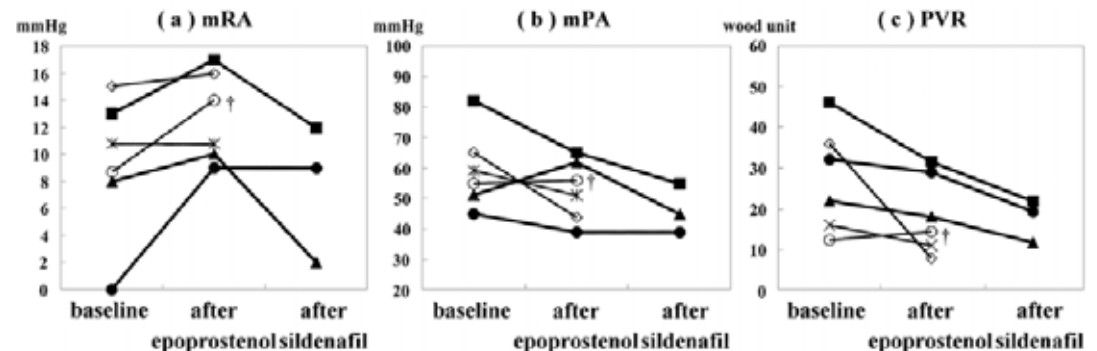
(Stiebellehner L. Chest 2003; 123: 1293-95)

In 3pts under epoprostenol

Class IV

Sildenafil added

Follow up 3 months



Kataoka M Circ J 2005;69: 461-65



# Treprostinil sc + Sildenafil po

8 pts with PAH

Treprostinil 50ng/Kg/min

Class II-III

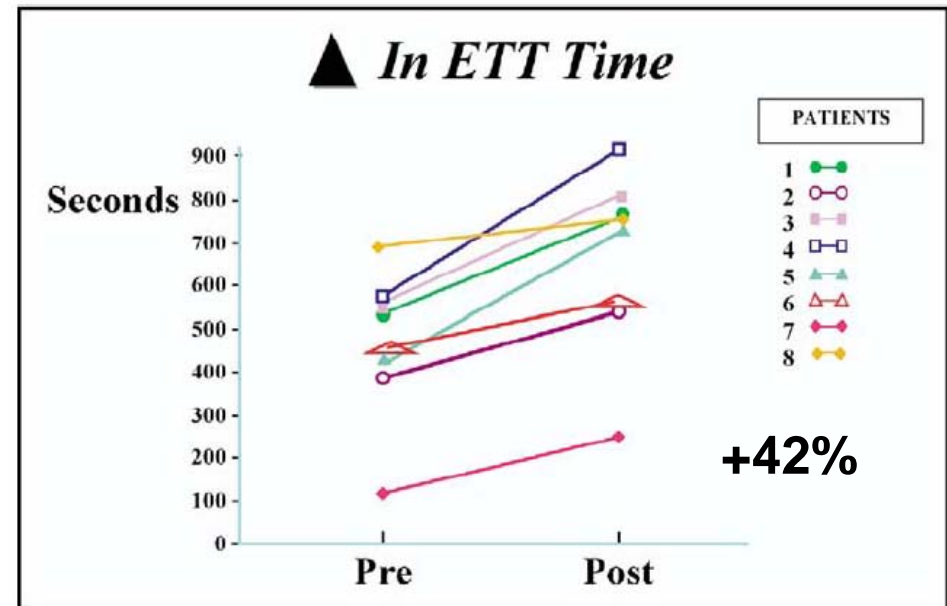
mPAP= 68mmHg

PVR= 68 Wu

Sildenafil 25-50 mg tid added

Reassessed in 3 months by

Naughton Balke prot



# Iloprost inh + Sildenafil po in PAH

In 14 pts IPAH-CTD

under Iloprost

mPAP= 58mmHg

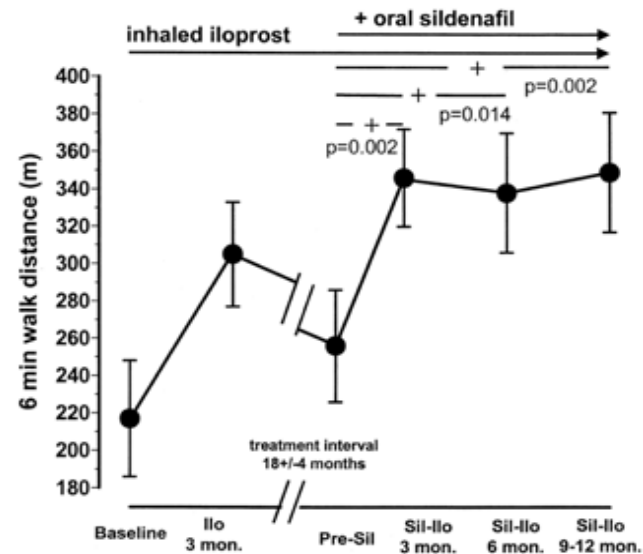
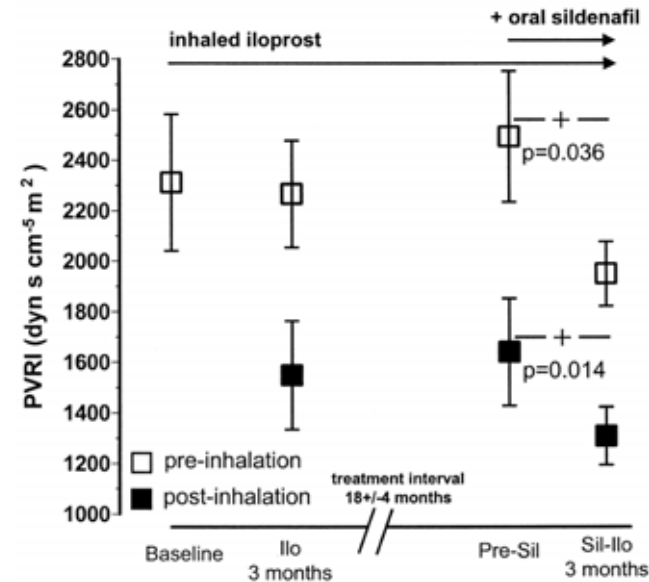
PVRI= 2312 d s cm<sup>-5</sup> m<sup>-2</sup>

CI= 2 L/min/m<sup>2</sup>

Sildenafil 25-50mg tid  
was added

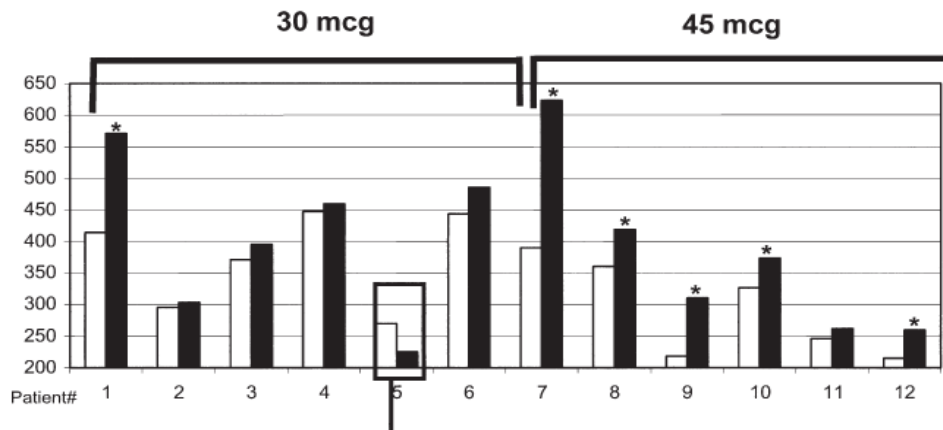
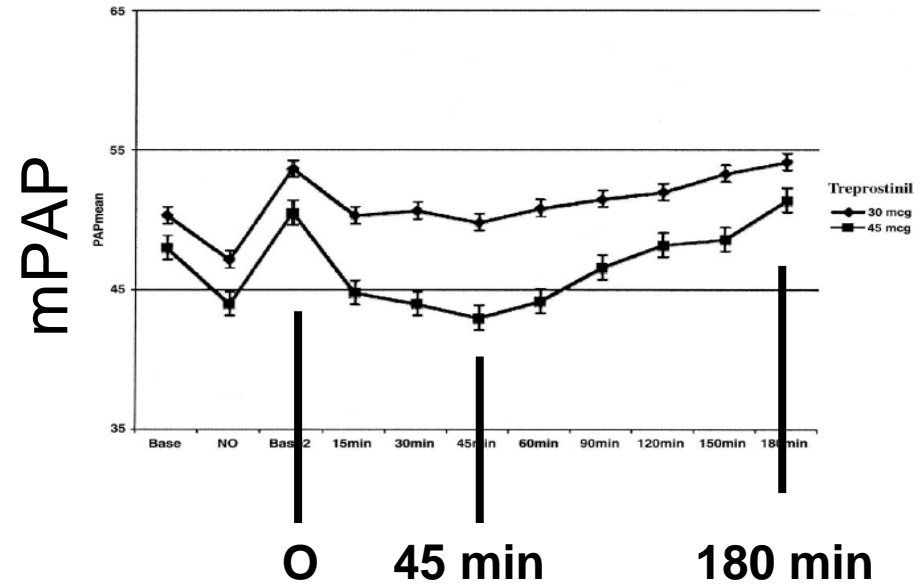
Follow up 12months

Ghofrani H. JACC 2003;42:158-64



# Bosentan po + Treprostinil inh

- 12 pts IPAH or CTD class III IV on Bosentan
- Treprostinil inh added 30-45 mcg X4 daily
- Follow up 12 weeks

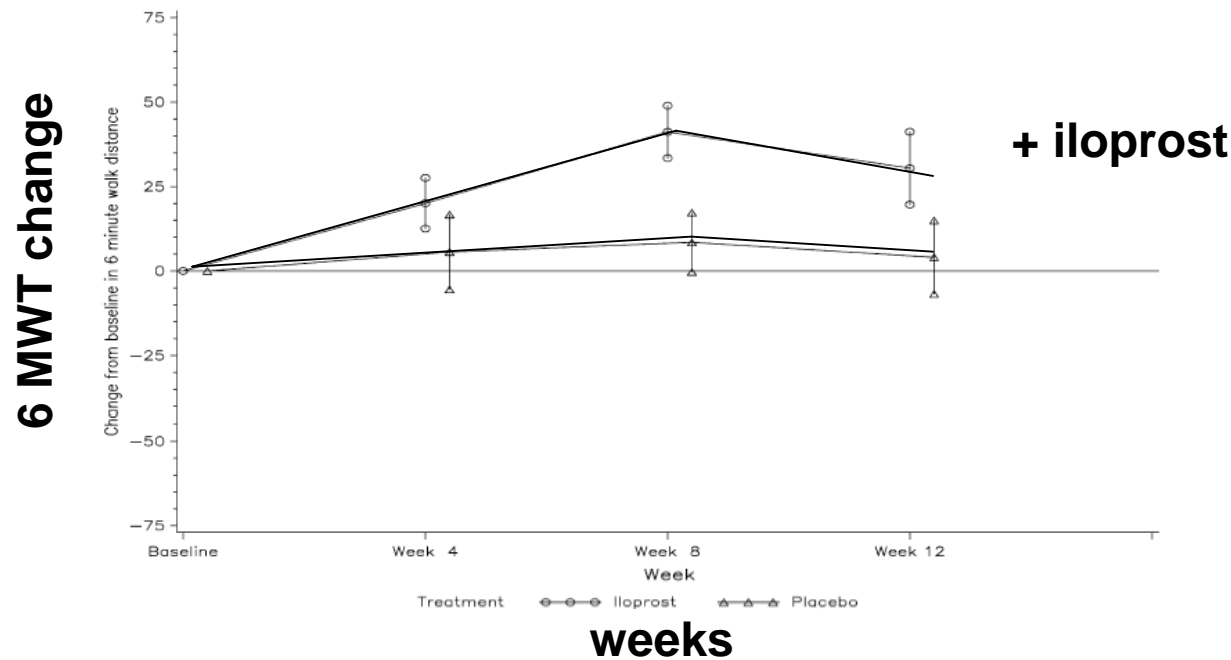


Bosentan 

+Treprostinil 

# Bosentan po + Iloprost inh

- 67pts IPAH or CTD class III follow up 12 weeks
  - 33 Bosentan
  - 34 Bosentan + Iloprost



# Bosentan + Sildenafil in IPAH

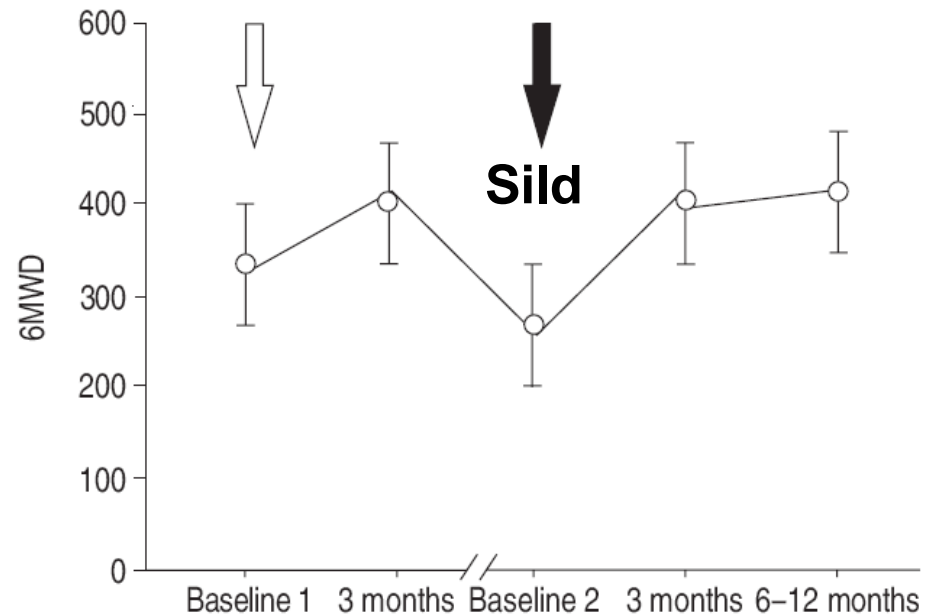
9 pts under Bosentan  
125mg bid

Class II III

Evaluated by 6MWT

Deteriorated 12 mo  
later

Sildenafil 25-50mg tid  
was added



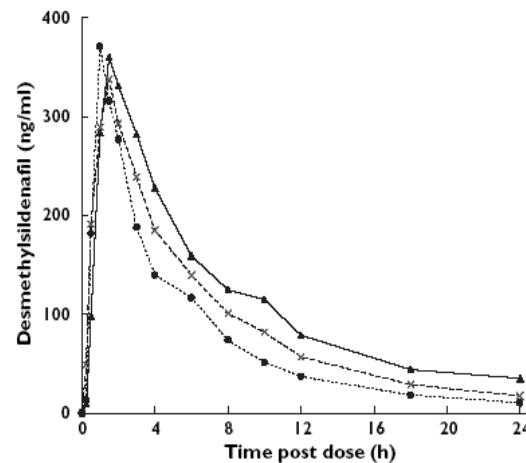
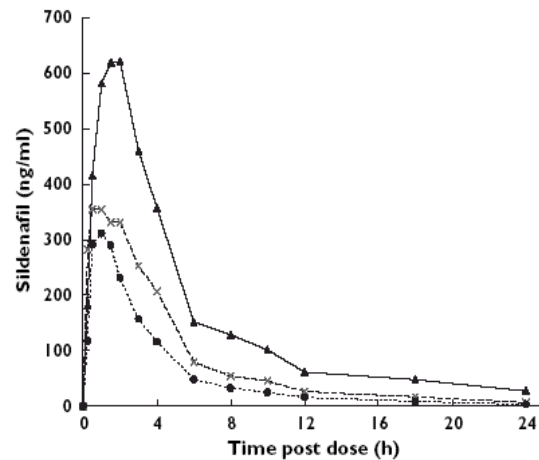
# Bonsentan added to Sildenafil

Single dose 100 mg Sildenafil was given first in 10 pts PAH

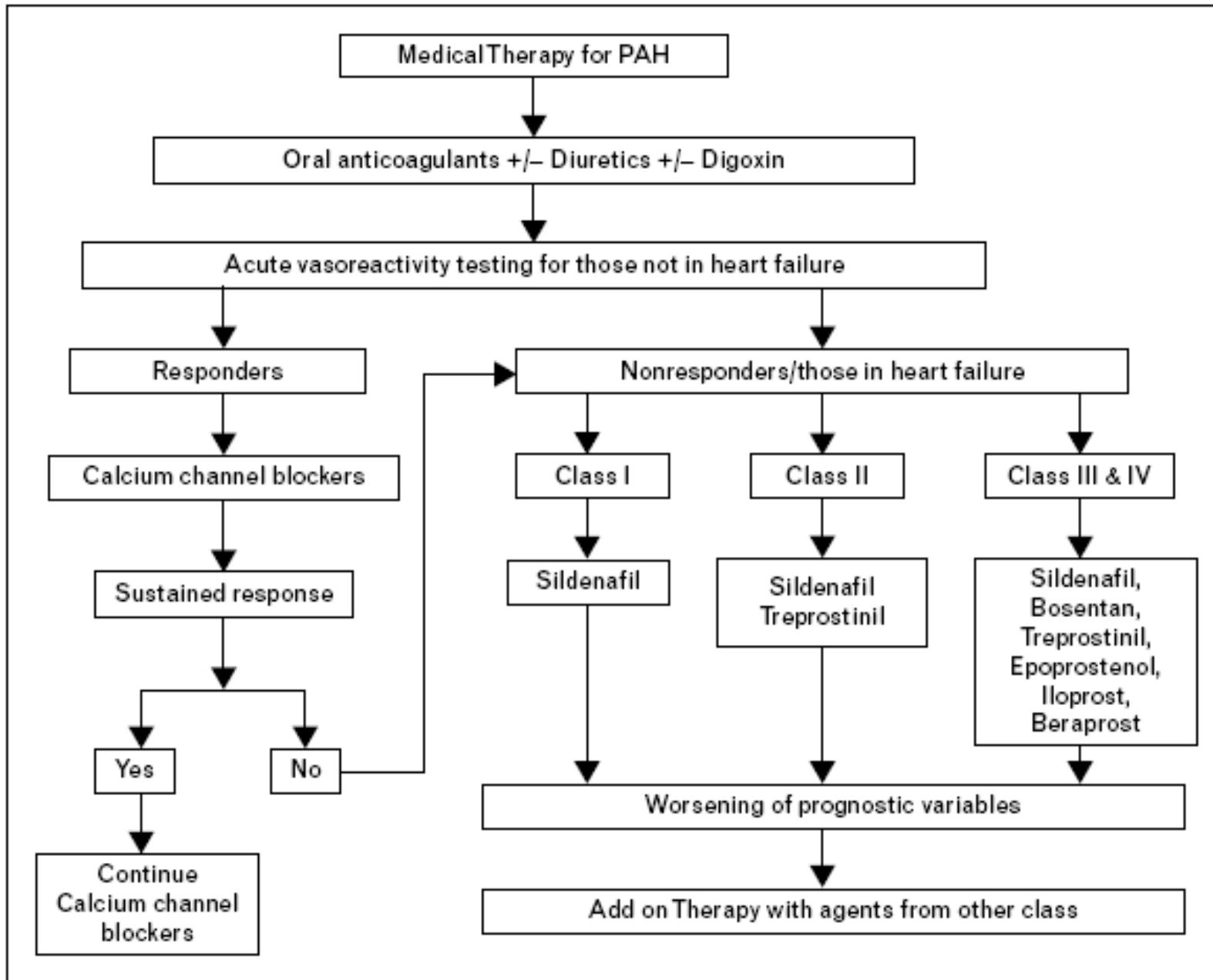
Bonsentan 62.5 bid and then 125 bid started

Single dose 100 mg Sildenafil was repeated at 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> month

Plasma concentration of sildenafil and desmethylsildenafil were measured

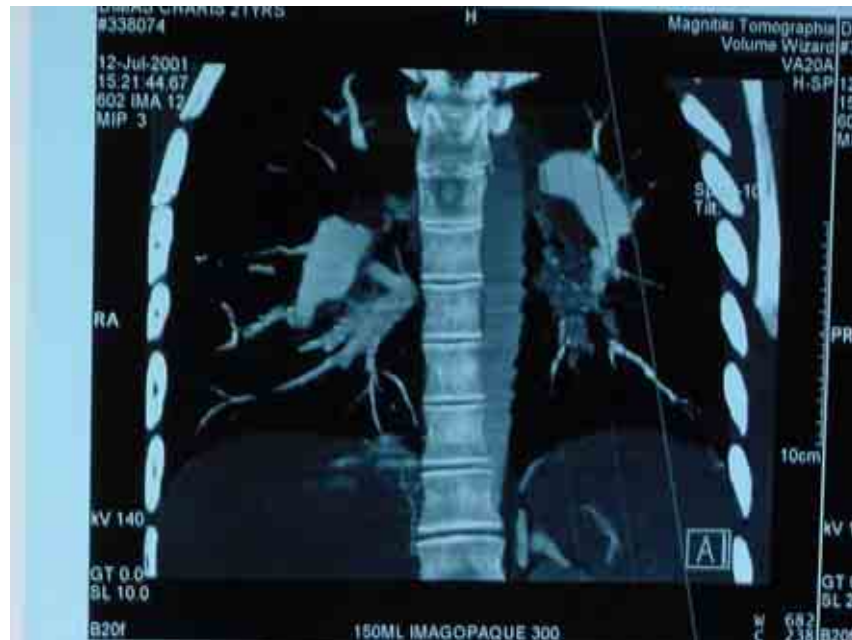


- ▲ Sildenafil alone
- Sildenafil + Bonsentan
- X Sildenafil + Bonsentan



Lee S. J Inter Med 2005; 258: 199-215

# Χρόνια θρομβοεμβολική νόσος Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση





# Χρόνια θρομβοεμβολική νόσος Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

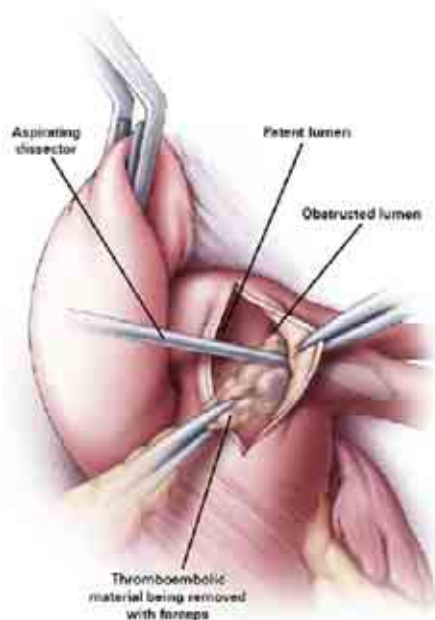
## Θρομβοενδαρτηρεκτομή

3000 ασθ. θνητότητα 17% → 4.4%

## Κριτήρια

- NYHA III- IV
- $PVR > 300 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$
- Χειρουργική πρόσβαση εως τμηματικές αρτ
- όχι άλλες συνοδές παθήσεις
- όχι σοβαρές παθήσεις πνεύμονος
- $m \text{ SPAP} > 40 \text{ mmHg}$

# Θρομβοενδαρτηρεκτομή



- PAP 97/32 mmHg

PAP = 42/25 mmHg

- PVR = 978 d·s·cm<sup>-5</sup>

PVR= 327 d·s·cm<sup>-5</sup>

- CI 1.9 L/m/m<sup>2</sup>

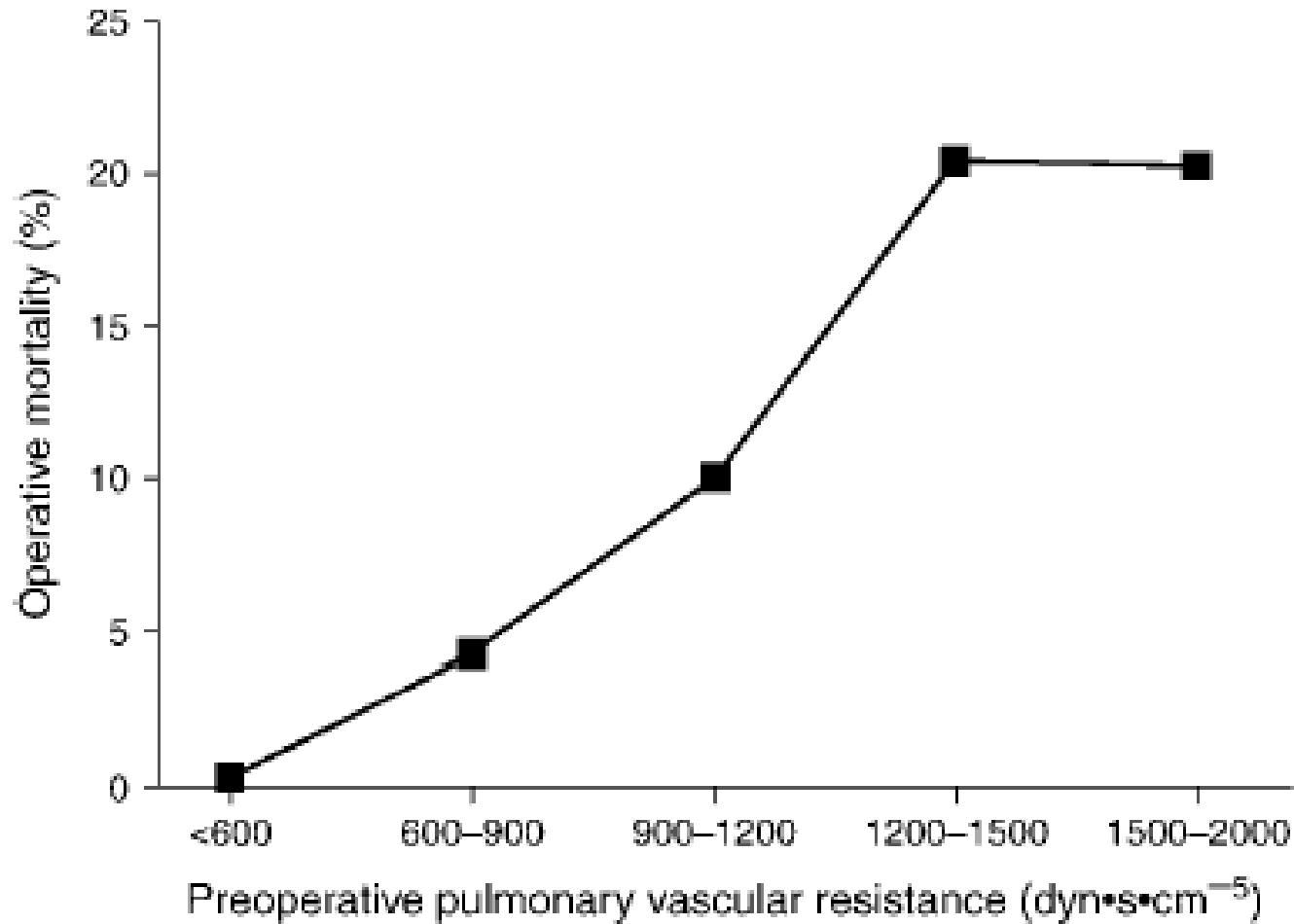
CI= 2.7 L/m/m<sup>2</sup>

Mayer E. Proc Am Thorac Soc 2006; 3 589-593

# Άμεση μετεγχειρητική πορεία

- Παραμονή πνευμονικής υπέρτασης 10 -15%
- Οίδημα επανάρδευσης του πνεύμονος 10%
- Ρήξη πνευμονικής αρτηρίας
- Πνευμονία
- Ενδοπνευμονική αιμορραγία

# Μετεγχειρητική θνητότητα

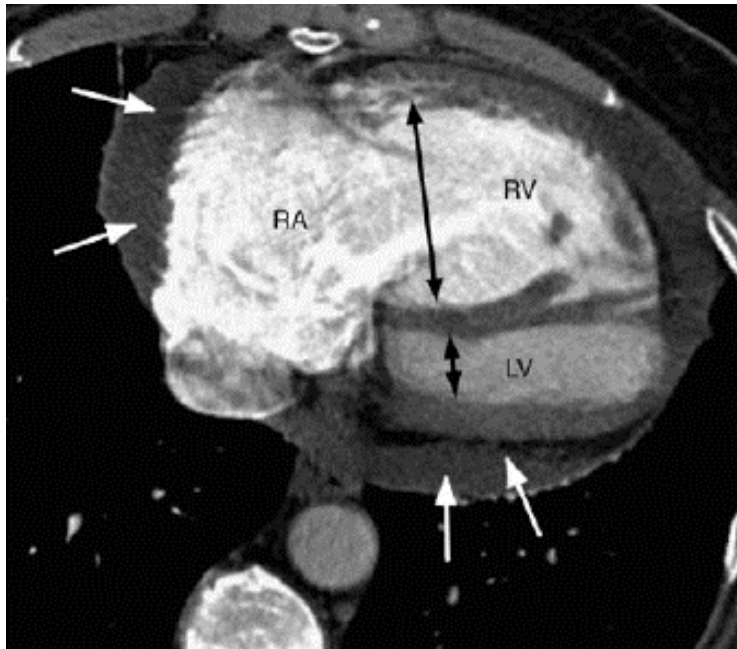


Darteville P. Eur Resp J 2004; 23: 637-648

# Μετεγχειρητική πορεία

επιβίωση 75% σε 15 έτη

πριν

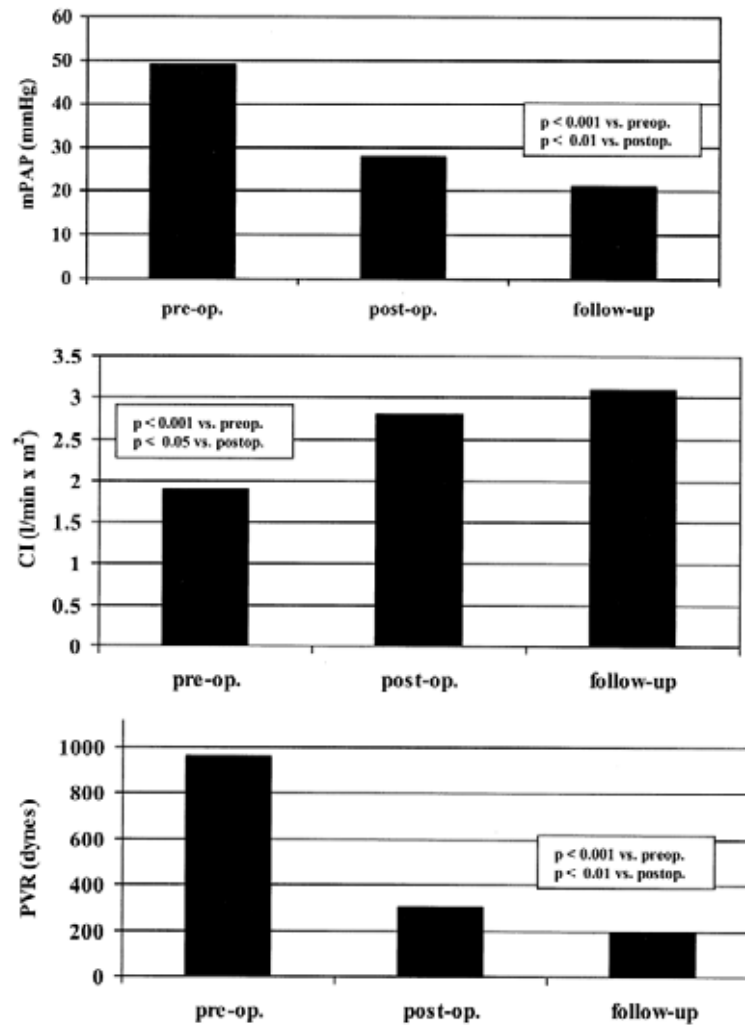


μετά

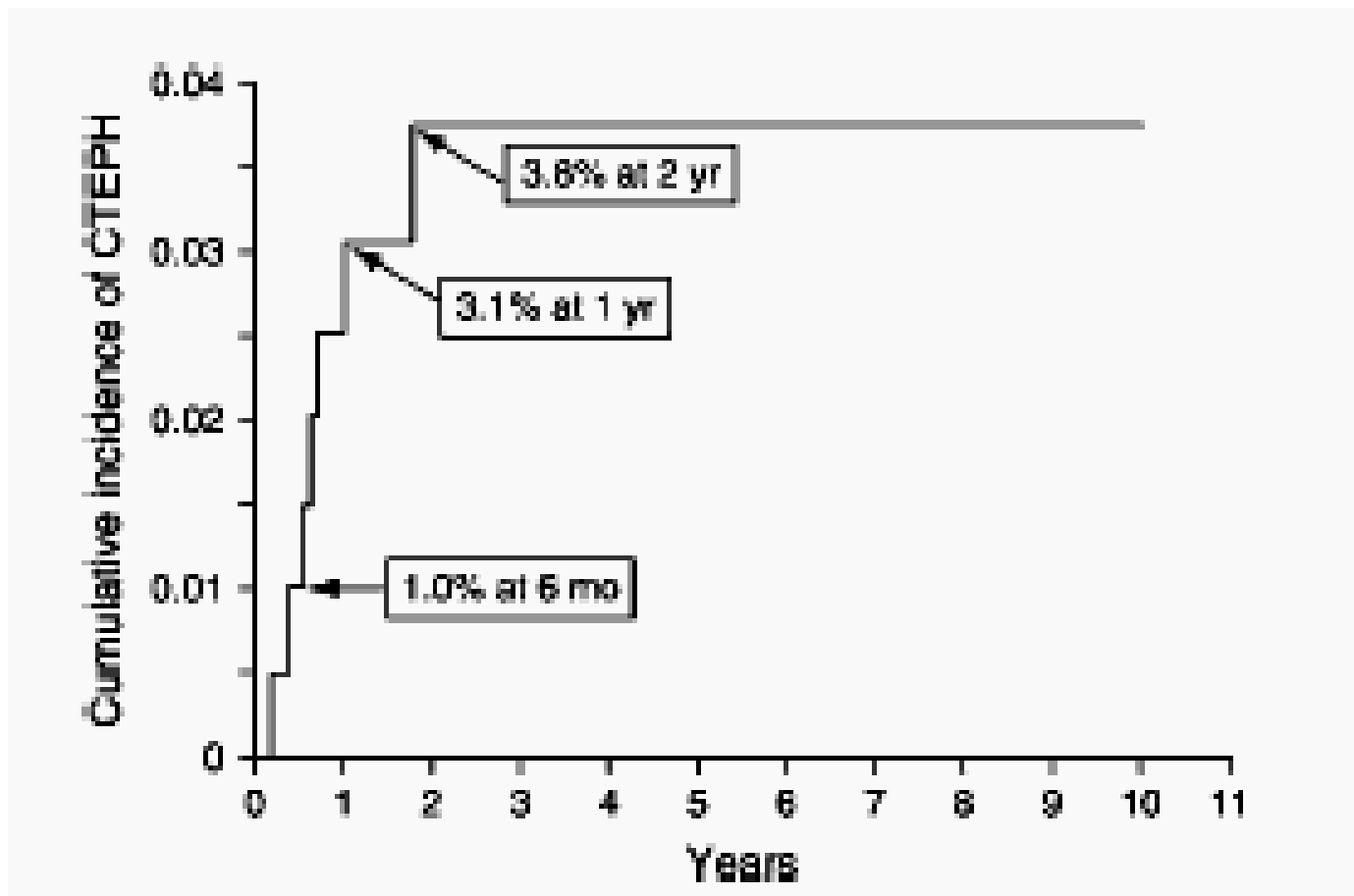


# Αιμοδυναμική εικόνα μετά ενδαρτηρεκτομή

σε 50  
ασθενείς  
με ΧΘΕΝ



# Ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης μετά πνευμονική εμβολή



# **Παρακολούθηση πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης**

- 1. Λειτουργική κατάσταση ασθενούς**
- 2. Λειτουργικότητα δεξιάς κοιλίας ηχο-  
καρδιογραφικά**
- 3. Ικανότητα για άσκηση (6 MWT)**
- 4. Παρακολούθηση - τροποποίηση της  
φαρμακευτικής αγωγής**
- 5. Σε επιδείνωση καθετηριασμός για  
επιβεβαίωση και αλλαγή της αγωγής**



# Λειτουργική κατάσταση ασθενούς

- Δύσπνοια (ταξινόμηση WHO: I II III IV)
- Αίσθημα παλμών
- Συγκοπτικά, προ-συγκοπτικά επεισόδια
- Ρίγος (πιθανή μικροβιαμία – Flolan IV)

# Λειτουργική κατάσταση ασθενούς

## Κλινική εξέταση

Αρτηριακή πίεση

Σφύξεις

Αφή δέρματος

Κορεσμός αρτηριακού αίματος

Πύλη εισόδου ενδοφλέβιου καθετήρα

καρδιακοί τόνοι, S<sub>3</sub>, S<sub>4</sub>, φυσήματα  
τριγλώχινας,

σφαγίτιδες, ηπατοσφαγιτιδικό σημείο,  
ασκίτης, οιδήματα άκρων

# Διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα 2D

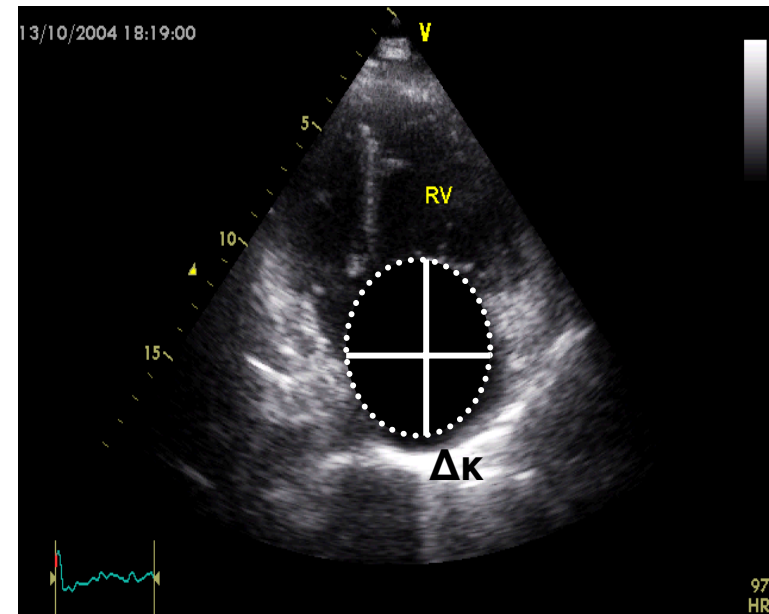
Διαστάσεις δ. κοιλοτήτων

Δ. Κόλπος 4κ (EnS)

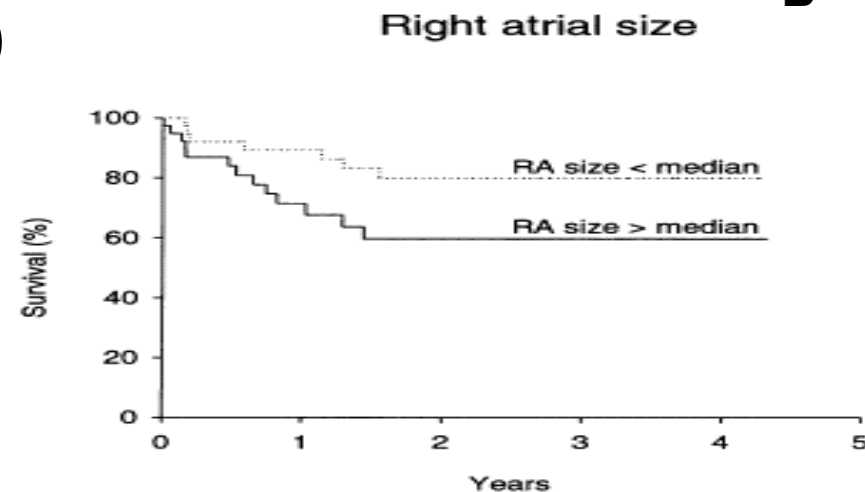
επιμήκης άξων (χ)

βραχύς αξων (ψ)

επιφάνεια  $\text{cm}^2$  ( $13.5 \pm 2$ )

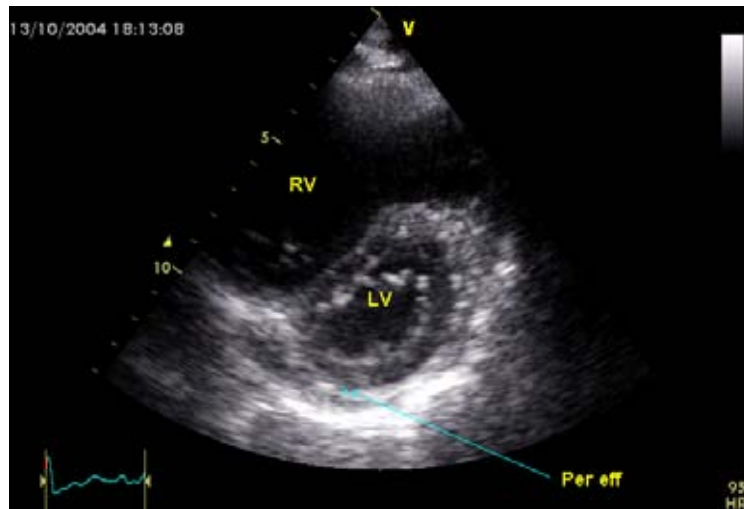


B

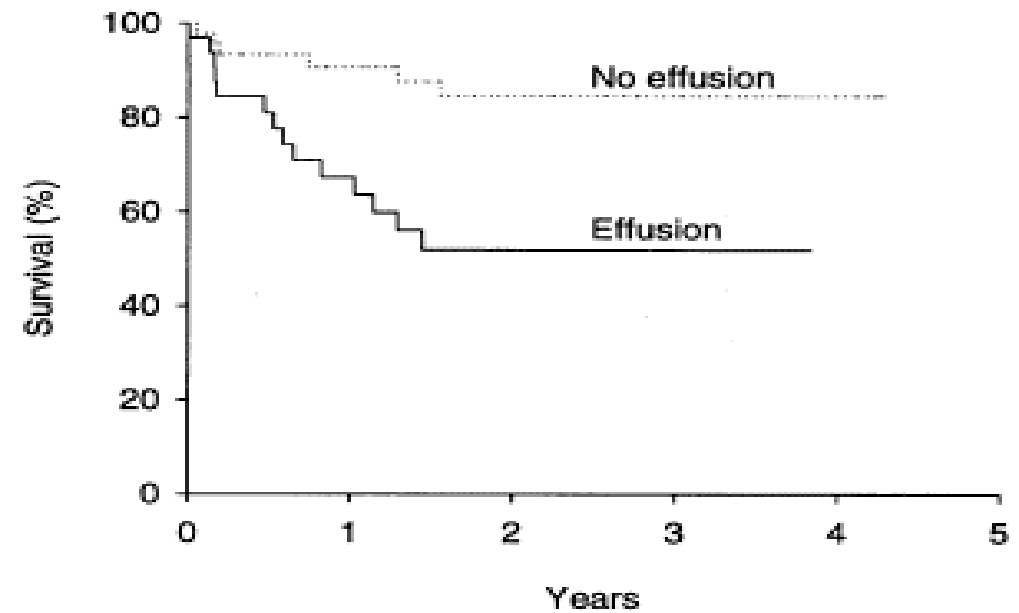


Raymond R. JACC 2002; 39: 1214-9

# Περικαρδιακή Συλλογή

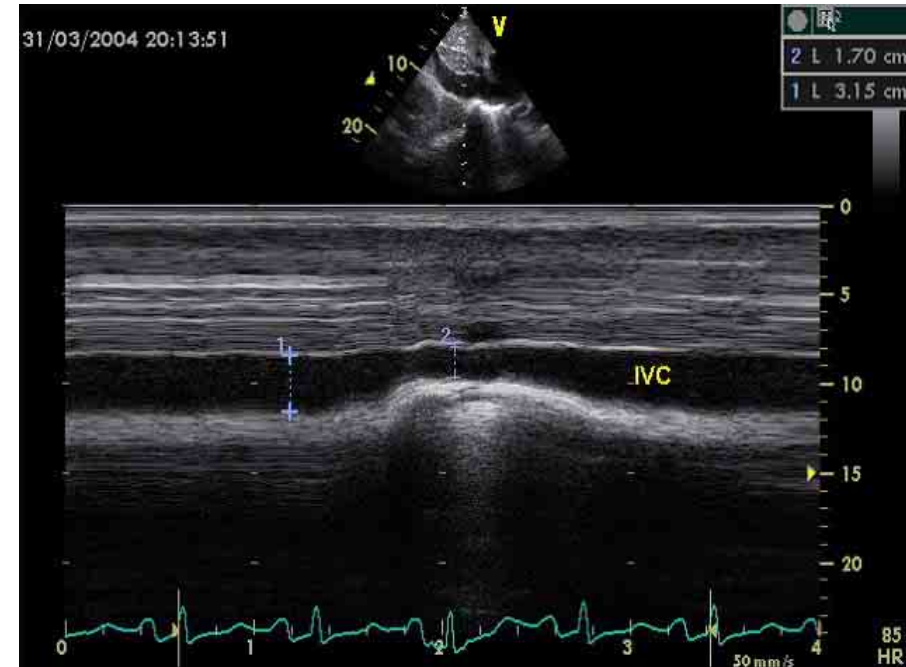
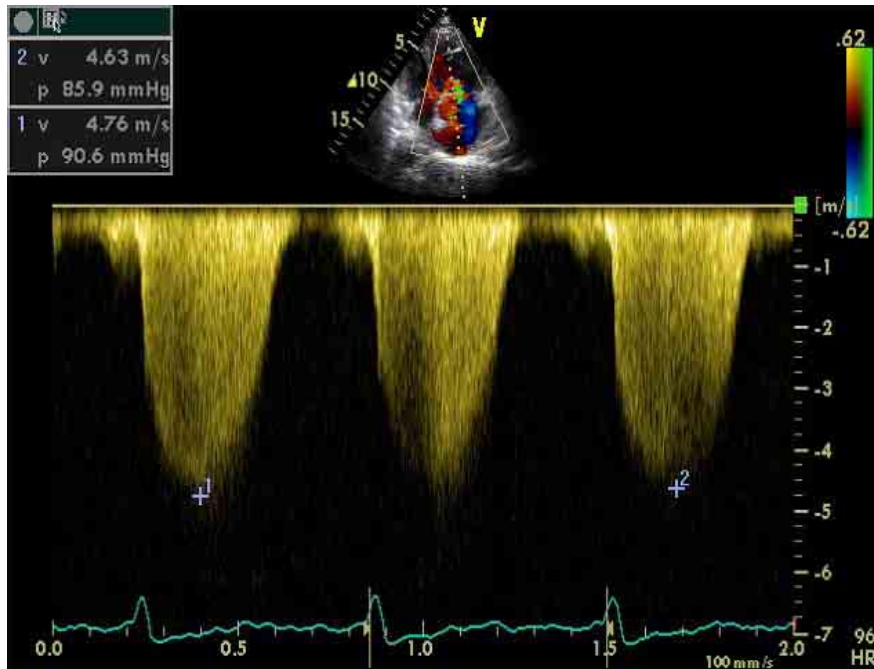


Pericardial effusion



Raymond R. JACC 2002; 39: 1214-9

# Διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα - Doppler στιγμαιαία μέγιστη συστολική πίεση Πν. αρτηρίας



$$sPAP = 4V^2 + \text{πίεση } \Delta.κ$$

$$V_{max} \geq 2.8\text{m/s} \rightarrow sPAP \geq 36\text{mmHg}$$

μεταβολή δ κ.κ. φλέβας      πίεση Δ.κόλπου

> 45 %

= 6 mmHg

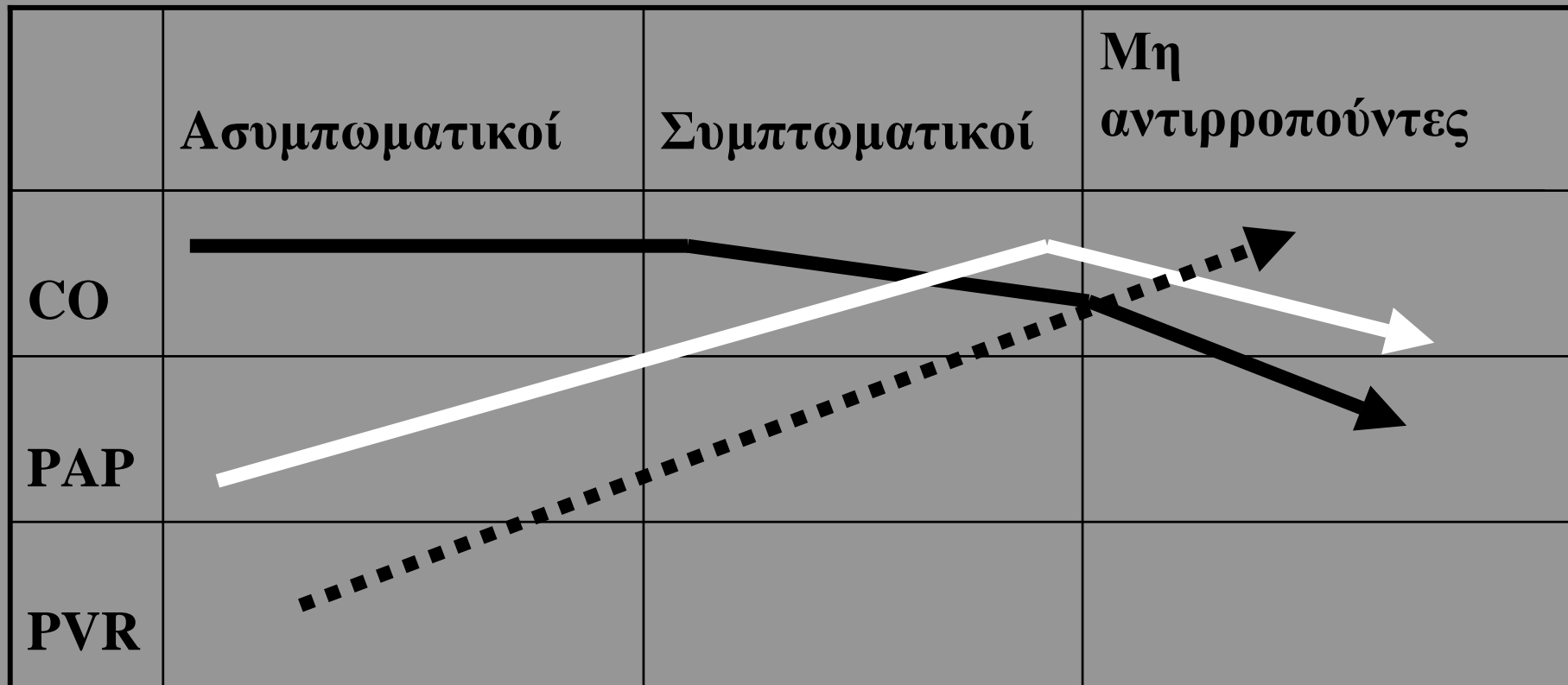
35-45 %

= 9 mmHg

< 35 %

= 16 mmHg

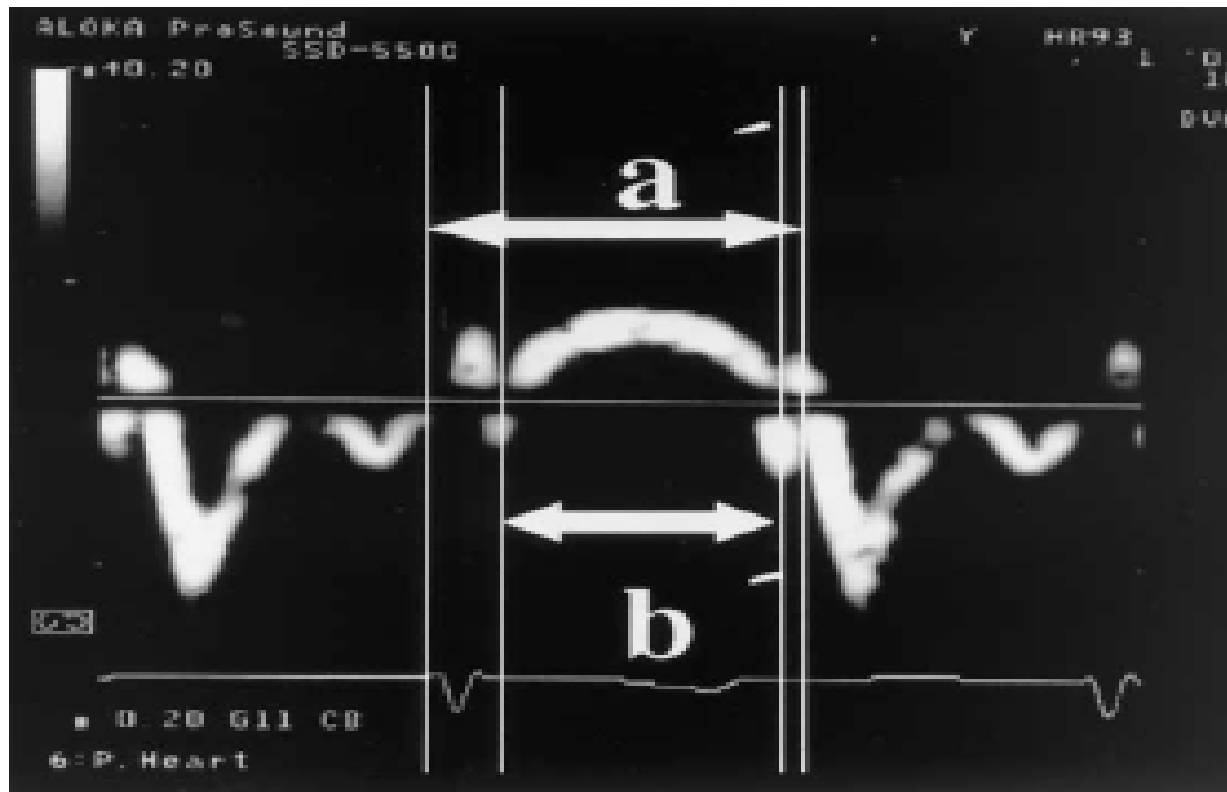
# Παρακολούθηση ασθενών με Πνευμονική Υπέρταση



# Λειτουργικότητα Δ. κοιλίας

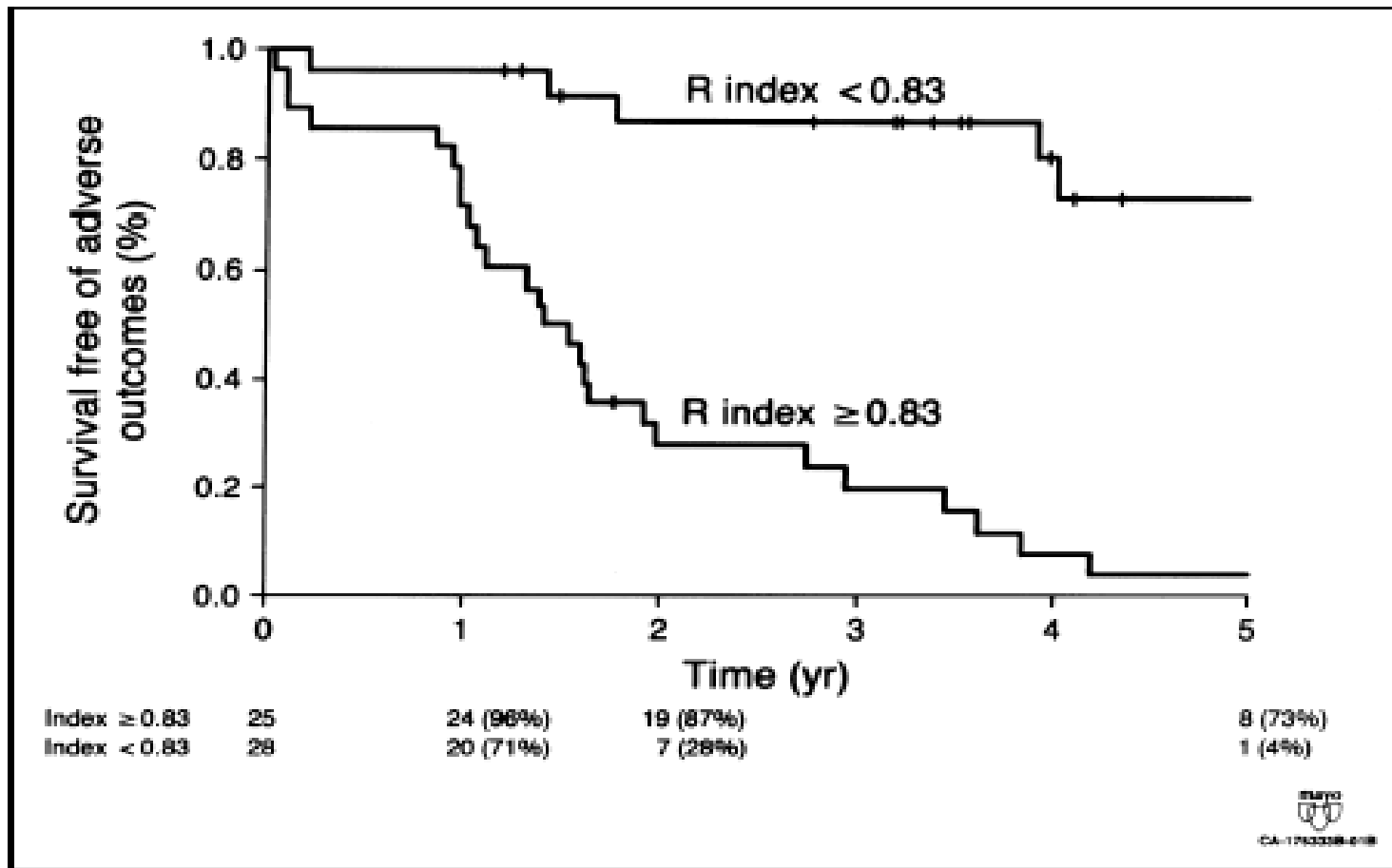
## Tei index or MPI

$$\text{Tei index} = a - b/b \quad (t < 40)$$



Harada K. Am J Card 2002; 90: 566-9

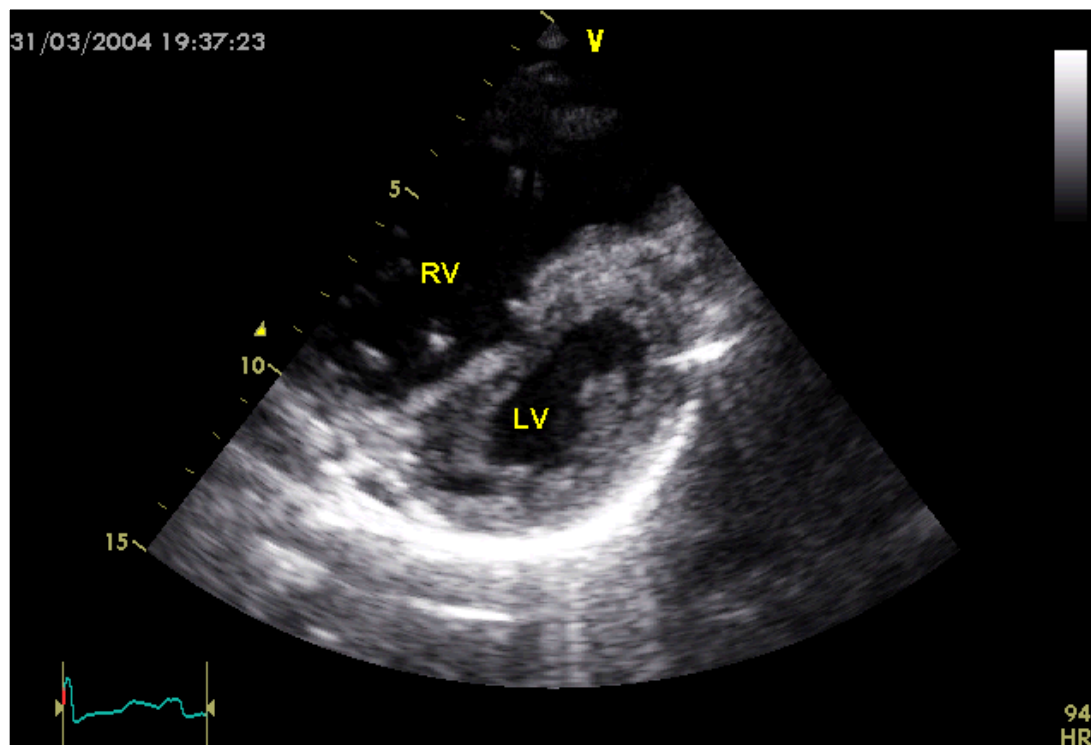
# Προγνωστική αξία MRI δεξιάς κοιλίας σε Ιδιοπαθή Πνευμονική Υπέρταση



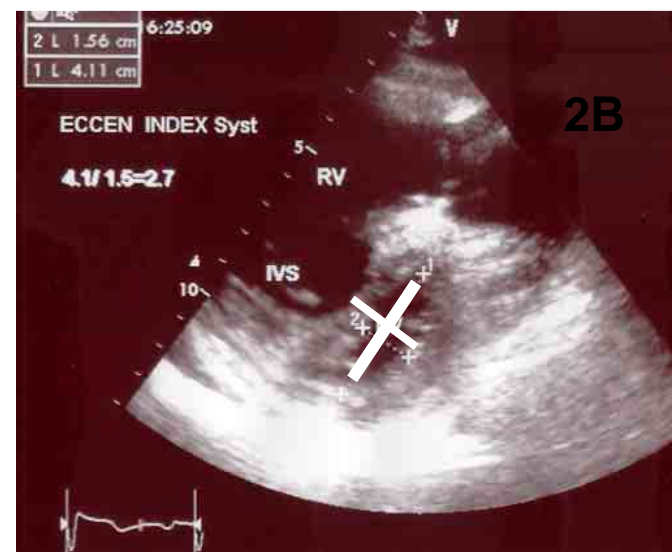
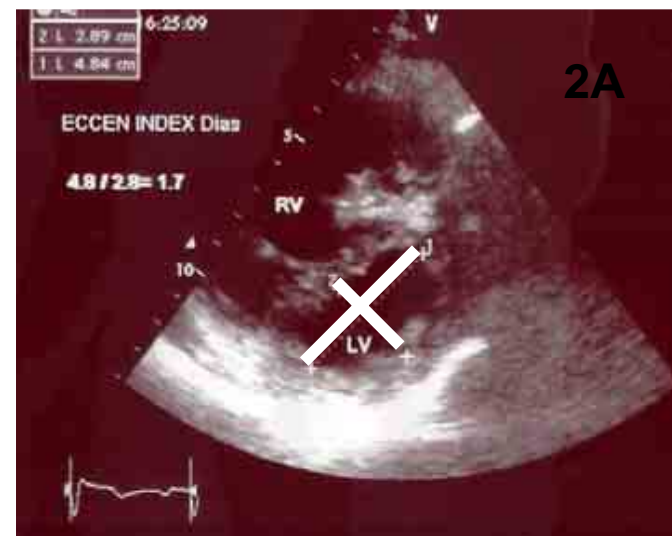


# Δείκτης Μετατόπισης ΜΚΔ

Επιμήκης / Βραχύς άξονας = 1  
σε τ-Συστολή και τ-Διαστολή

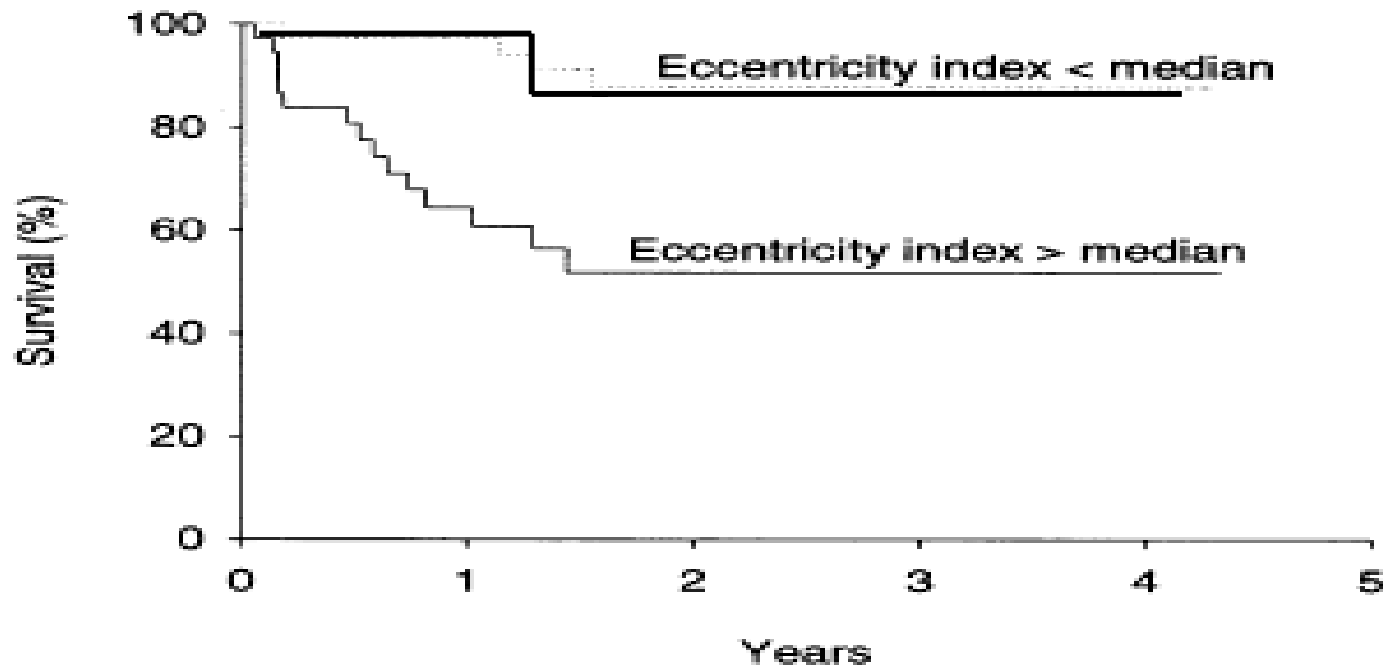


Ryan T. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 918-27



# Πρόγνωση Ιδιοπαθούς ΠΑΥ Δείκτης μετατόπισης ΜΚΔ στη διαστολή

Eccentricity index



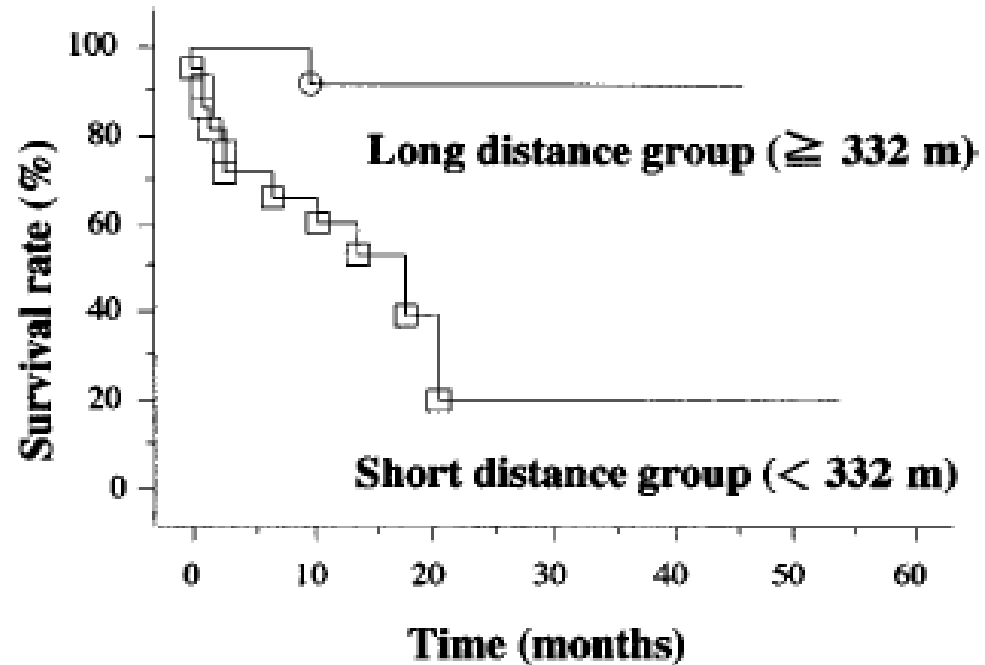
Raymond R. JACC 2002; 39: 1214-9

# Ικανότητα για άσκηση

Δοκιμασία  
βαδίσεως 6 min

Miyamoto S.

Am J Resp Crit Care Med  
2000; 161: 487-92



**θεραπευτικός στόχος:**

**Λειτουργικότητα: I II**

**6MWT : > 332 m**

# Εργαστηριακός έλεγχος

Χρόνος προθρομβίνης INR

IPAH (2-2.5) CTEPH (3-3.5)

Τρανσαμινάσες (λήψη Bonsentan)

DLco σε σκληρόδερμα (προσβολή πνευμονικού  
παρεγχύματος)

BNP ορού ( < 180 pg/mL)

**Εμβολιασμοί**  
**αντιγριπτικός**  
**πνευμονιοκόκκου**