

TĂNG ÁP MẠCH PHỔI: Chiến lược chẩn đoán và điều trị mới nhất

Michael D. McGoon

Professor of Medicine

Consultant, Cardiovascular Diseases

Mayo Clinic

Rochester, MN

Hà Nội – 4/2009

CÁC ĐỊNH NGHĨA HUYẾT ĐỘNG

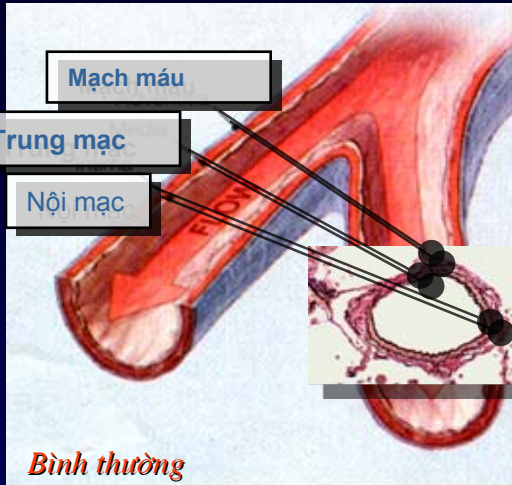
<i>ALĐMP tâm thu khi nghỉ</i>	<i>>35 mm Hg</i>
<i>ALĐMP tâm trương khi nghỉ</i>	<i>>15 mm Hg</i>
<i>ALĐMP trung bình khi nghỉ</i>	<i>> 25 mm Hg</i>
<i>PCWP, LAP, LVEDP</i>	<i>< 15 mm Hg</i>
<i>Sức cản mạch phổi</i>	<i>> 3 U</i>
<i>ALĐMP trung bình khi gắng sức</i>	<i>> 30 mm Hg</i>

Áp dụng cho tất cả các trường hợp tăng áp mạch phổi

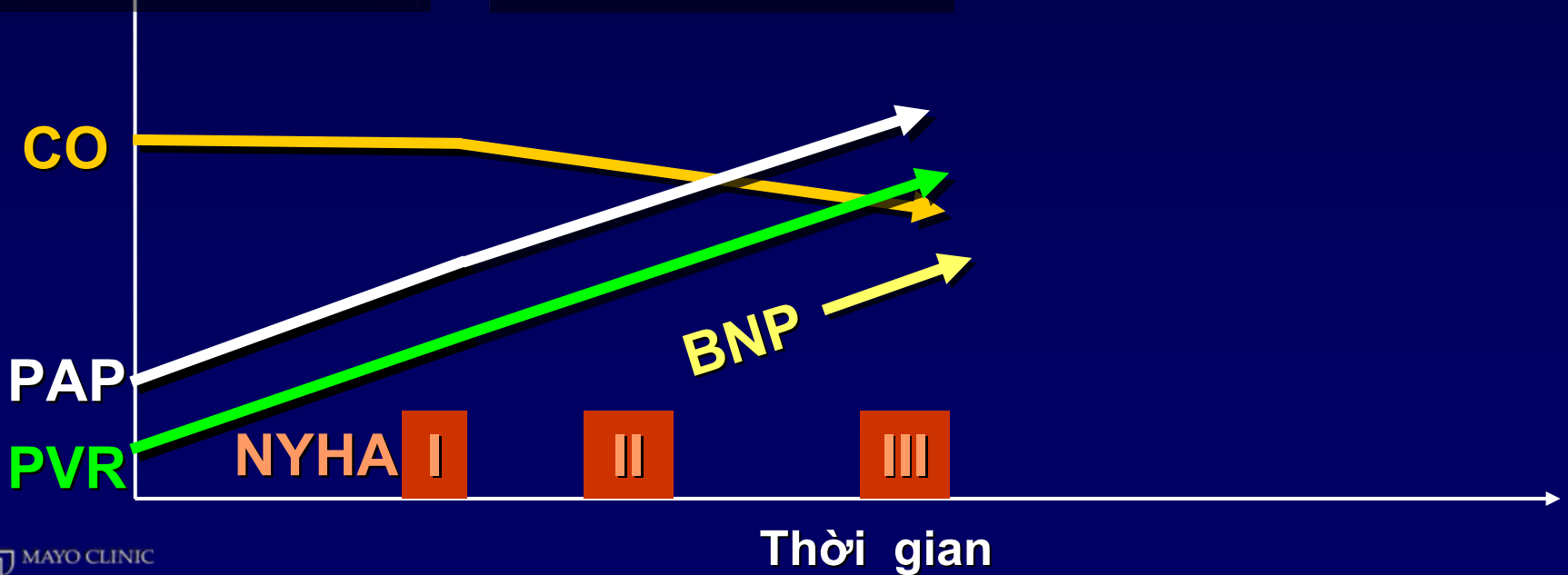
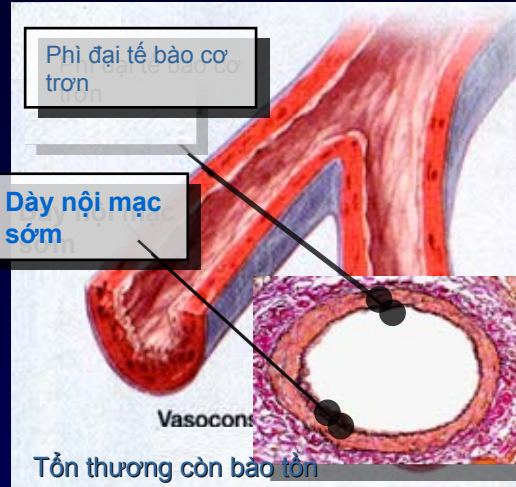
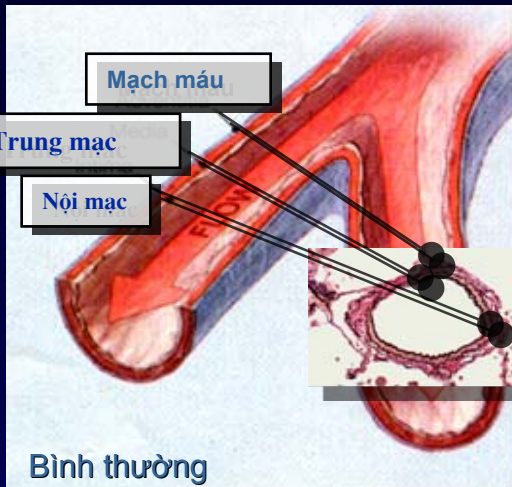
Áp dụng cho các trường hợp tăng áp lực động mạch phổi

“ý kiến chuyên gia”

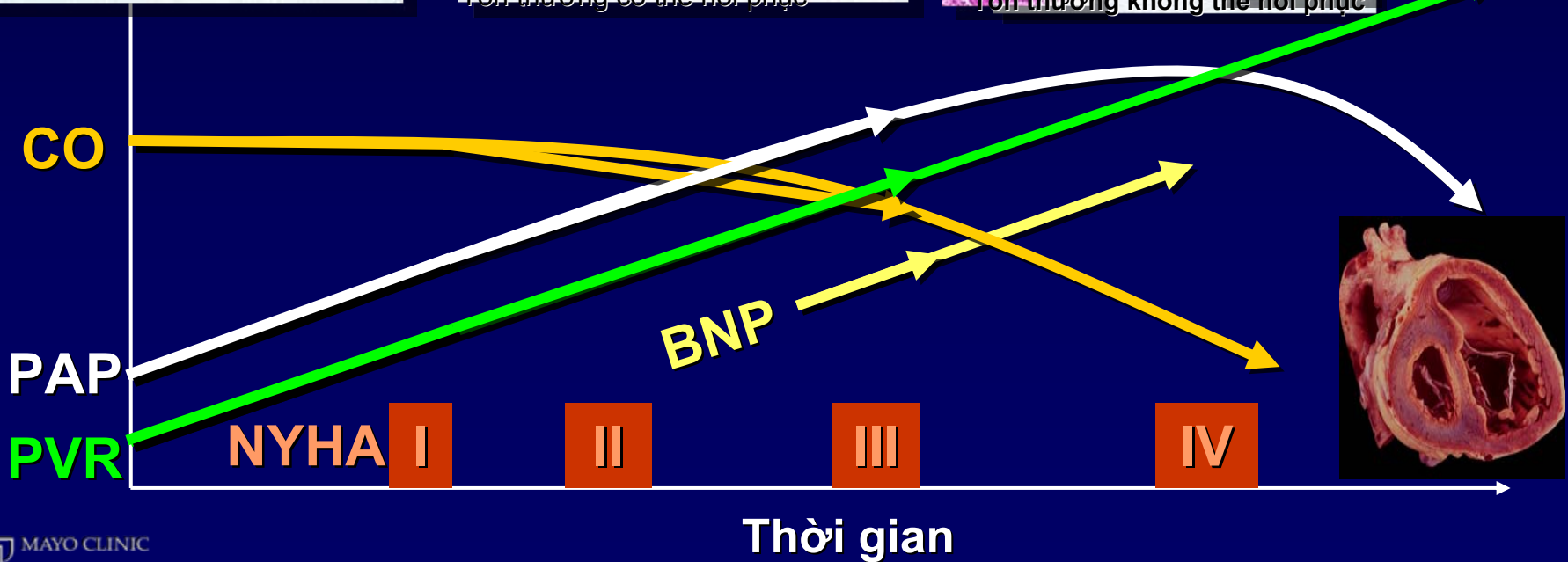
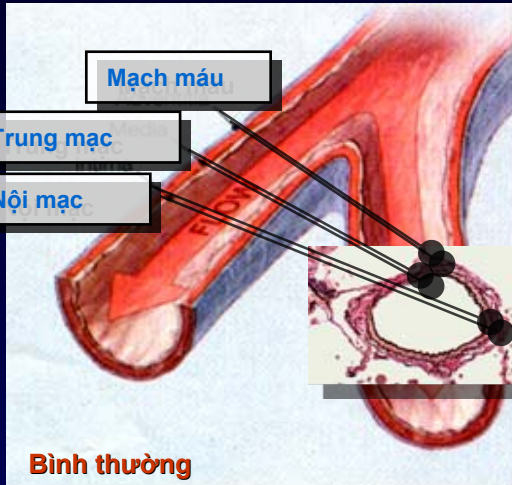
TAMP: Tiến triển huyết động và lâm sàng



TALĐMP: Tiến triển huyết động và lâm sàng



TALĐMP: Diễn biến huyết động và lâm sàng



Phân loại TALĐMP

3rd World Conference on Pulmonary Hypertension, Venice 2003

Nhóm 1: TALĐMP

- TALĐMP tiên phát (IPAH)
- TALĐMP có tính chất gia đình (FPAH)
- TALĐMP cố định ở trẻ sơ sinh (PPHN)
- Bệnh tắc nghẽn tĩnh mạch phổi (PVOD)
- TALĐMP và các bệnh liên quan (APAH)

Nhóm 2: Bệnh tim trái

Nhóm 3: Thiếu oxy hoặc bệnh phổi

Nhóm 4: Nhồi máu phổi hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Nhóm 5: Các bệnh khác có ảnh hưởng đến hệ mạch máu phổi

Nhóm 1: TALĐMP tiên phát (*IPAH*)

- Là nhóm TALĐMP trước mao mạch
- Tỷ lệ mắc bệnh nữ/nam 4:1
- Tuổi trung bình 50 tuổi
- Tỷ lệ mắc 6/million; mức độ phổ biến của bệnh 15/million
- Thời gian sống trung bình ở bệnh nhân không được điều trị: 2.8 năm
- Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đến khi được chẩn đoán: >2 năm

Nhóm 1: TALĐMP có yếu tố gia đình (*FPAH*)

- TALĐMP trước mao mạch
- Rối loạn nhiễm sắc thể
- Rối loạn gen
 - Được phát hiện sớm hơn và nặng hơn
- Tổn thương thâm nhiễm không hoàn toàn
 - $\approx 20\%$ các trường hợp đột biến tiến triển thành TALĐMP
- Gen mã hoá thụ thể 2 của protein Bone Morphogenetic (BMP2)
 - Quan trọng trong kiểm soát chết tế bào theo chương trình

Nhóm 1: TALĐMP và các bệnh liên quan (APAH)

- Bệnh mô liên kết
- Shunt chủ-phổi bẩm sinh
- TALTM cửa
- Nhiễm HIV
- Thuốc và nhiễm độc
- Các bệnh lý khác:
 - Tổn thương tuyến giáp
 - Bệnh tích lũy glycogen
 - Bệnh Gaucher
 - Bệnh giãn mạch xuất huyết di truyền (Bệnh Osler Weber Rendu)
 - Bệnh lý Hemoglobin (Bệnh hồng cầu hình liềm)
 - Hội chứng tăng sinh tuỷ
 - Cắt lách

Bệnh thường gặp nhất là xơ cứng bì (CREST); TALĐMP là nguyên nhân dẫn đến tử vong nhất thường gặp nhất

Nhóm 1: Ngộ độc

- Fenfluramine/Phentermine, Dexfenfluramine, Methamphetamine
 - Tăng liên kết của TALĐMP 23X

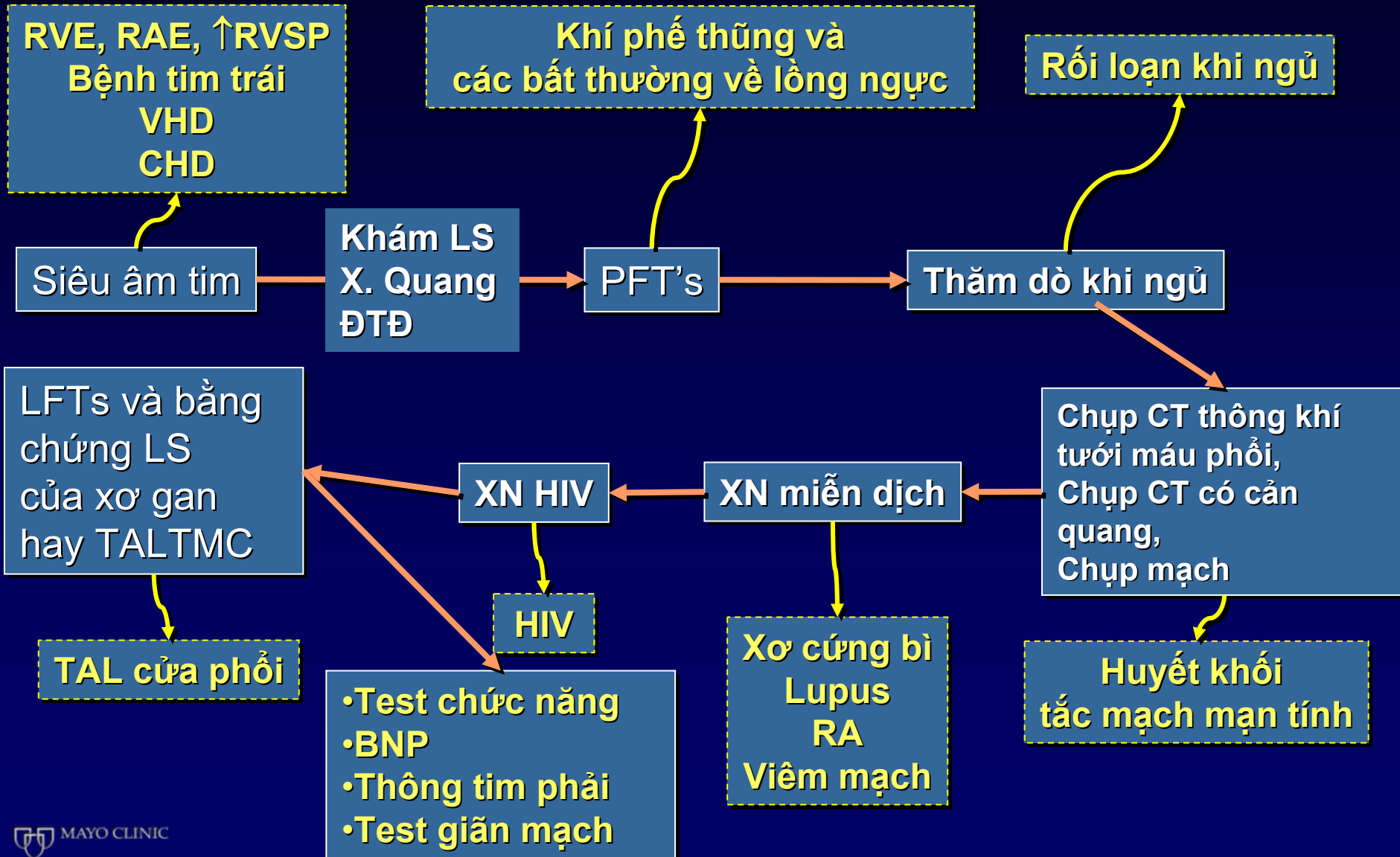


Methamphetamine

Chiến lược chẩn đoán

- Phát hiện triệu chứng
- Tìm hiểu (hoặc loại trừ) các nguyên nhân.
- Xác định kiểu huyết động
 - Mức độ nặng
 - Kiểu trước/sau mao mạch
 - Đáp ứng với thuốc giãn mạch
- Xác định khả năng gắng sức

Hướng dẫn chẩn đoán



Siêu âm và thông tim phải – Các thông tin bổ sung

Siêu âm tim

- Đánh giá bệnh nền
- Đánh giá RVSP, Pam, Pad, SV/PP, RV dP/dt, PVR
- Chức năng thất phải
 - Quan sát
 - RV-IMP
 - Siêu âm Doppler mô
 - TAPSE
 - Strain, Strain Rate
 - Isovolumic Accel

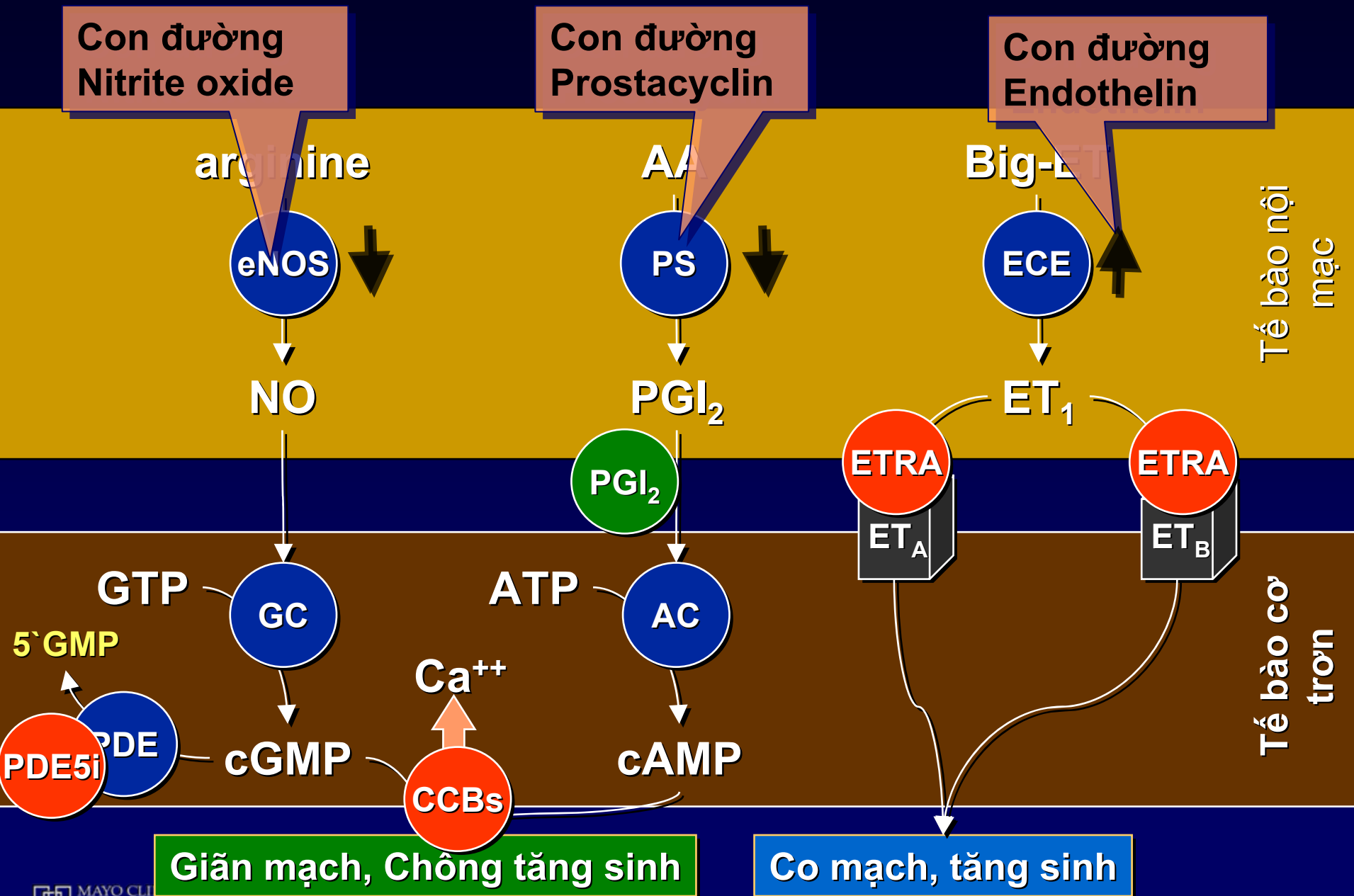
RHC

- Đánh giá huyết động
 - AL mao mạch phổi bít
 - PBF
 - ALĐMP trung bình
- Đáp ứng với chất giãn mạch
- Độ bão hoà Oxy
 - Đánh giá tình trạng shunt

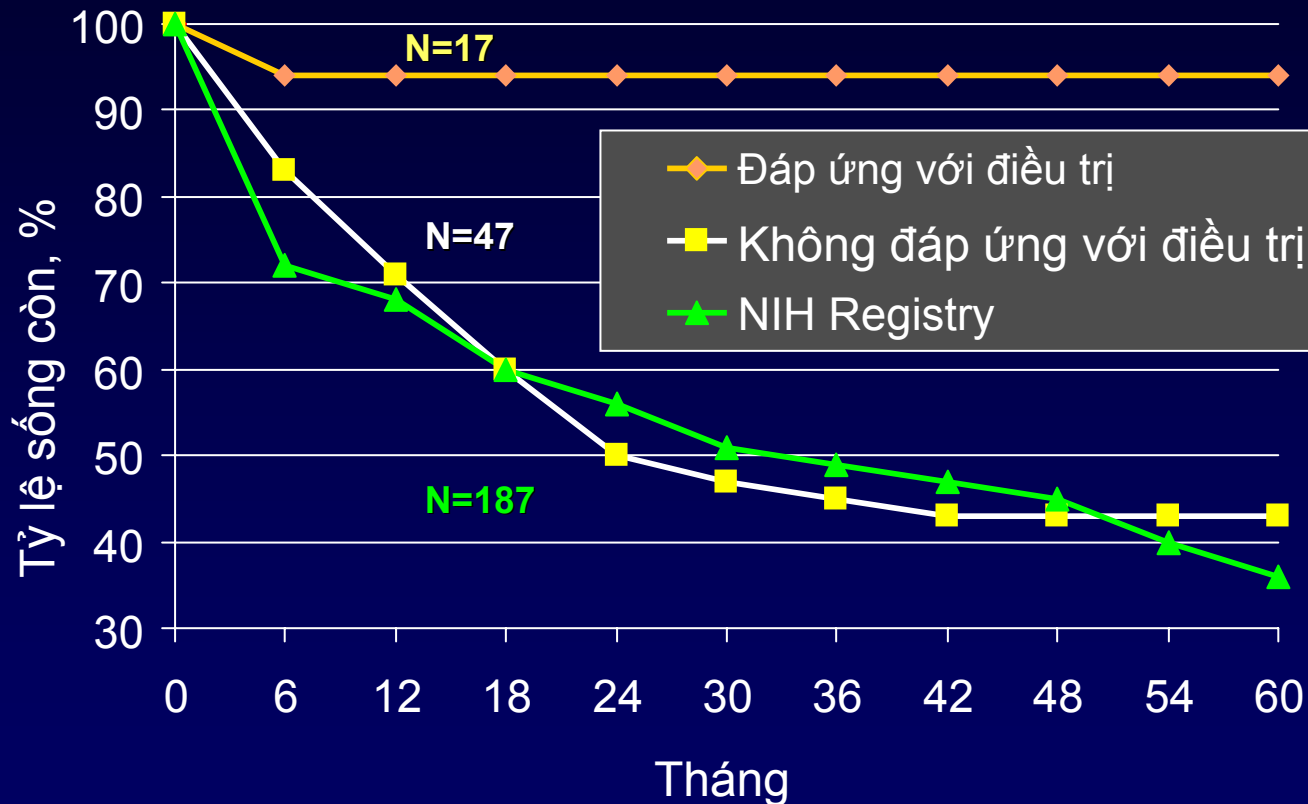
Sàng lọc và theo dõi

Chẩn đoán xác định

Các yếu tố chi phối mạch phổi



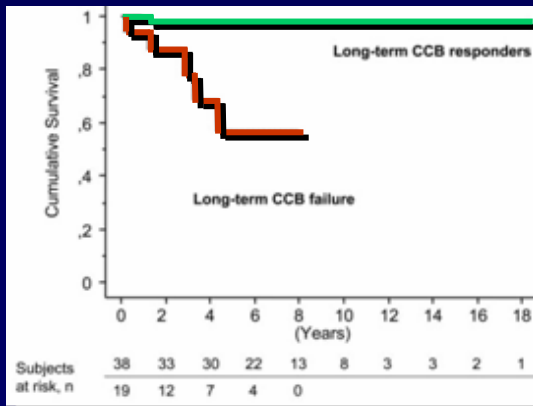
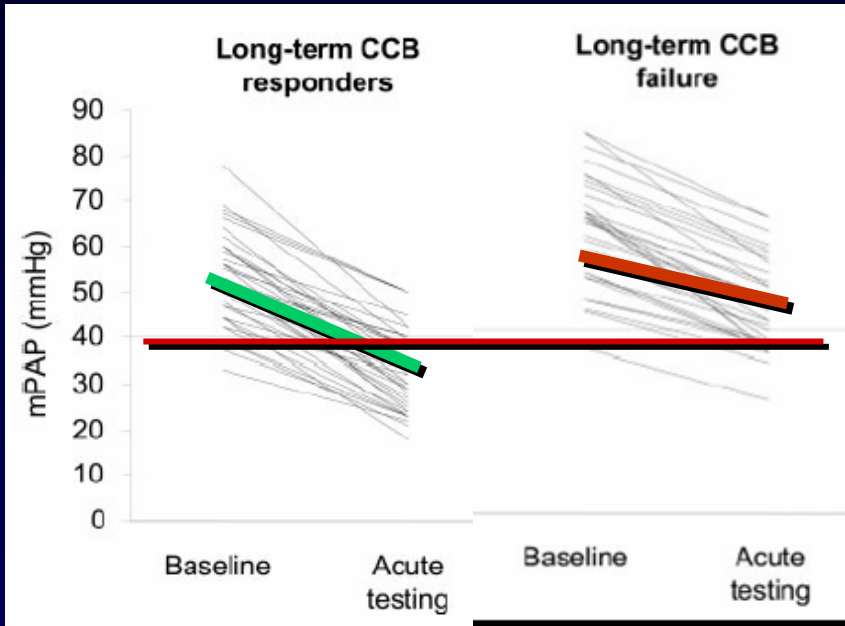
Chẹn kênh Calcium



Rich S, Kaufmann E, Levy PS: Tác dụng của thuốc chẹn kênh canxi liều cao lên tỷ lệ sống còn của TALĐMP tiên phát.

N Engl J Med 327:76-81, 1992

Chọn kênh Calcium



- Nên điều trị thuốc chọn kênh calci cho những bệnh nhân có đáp ứng với chất giãn mạch.
- 557 bệnh nhân được test chất giãn mạch có tác dụng ngắn:
 - 70 (12%) giảm ALĐMPTB và sức cản phổi >20% và được điều trị thuốc chọn kênh Ca.
 - 54% bệnh nhân đáp ứng (6% tổng số BN) được chứng minh có cải thiện lâu dài khi điều trị chọn kênh Ca.

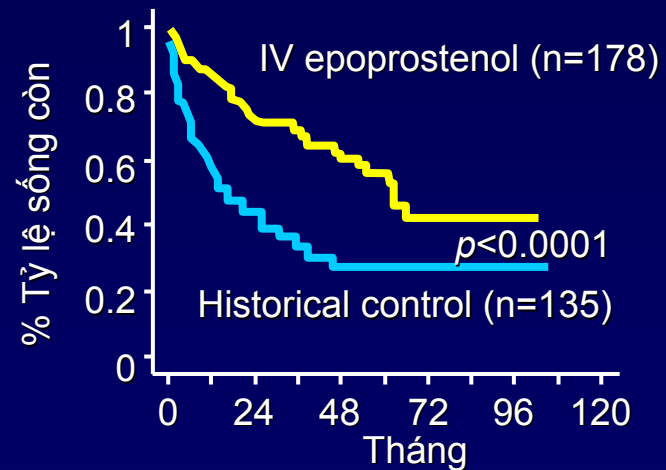
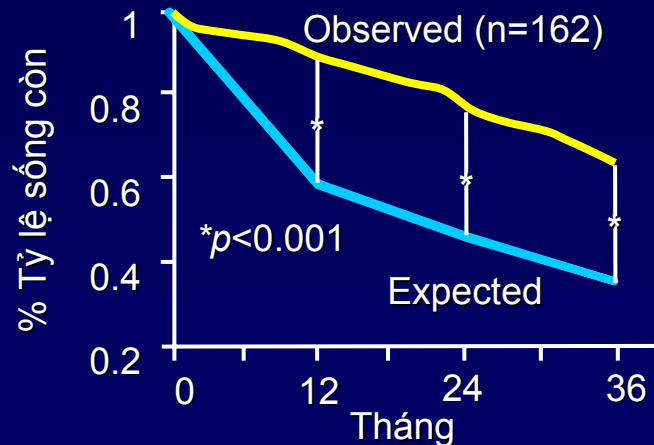
Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. *Circ* 2005;111:3105-11.

Chọn kênh Calcium

- “Đáp ứng giãn mạch”
 - Giảm ALĐMPTB trên 10 mm Hg
 - Giảm ALĐMPTM còn \leq 40 mmHg

Các chất tương tự Prostacyclin

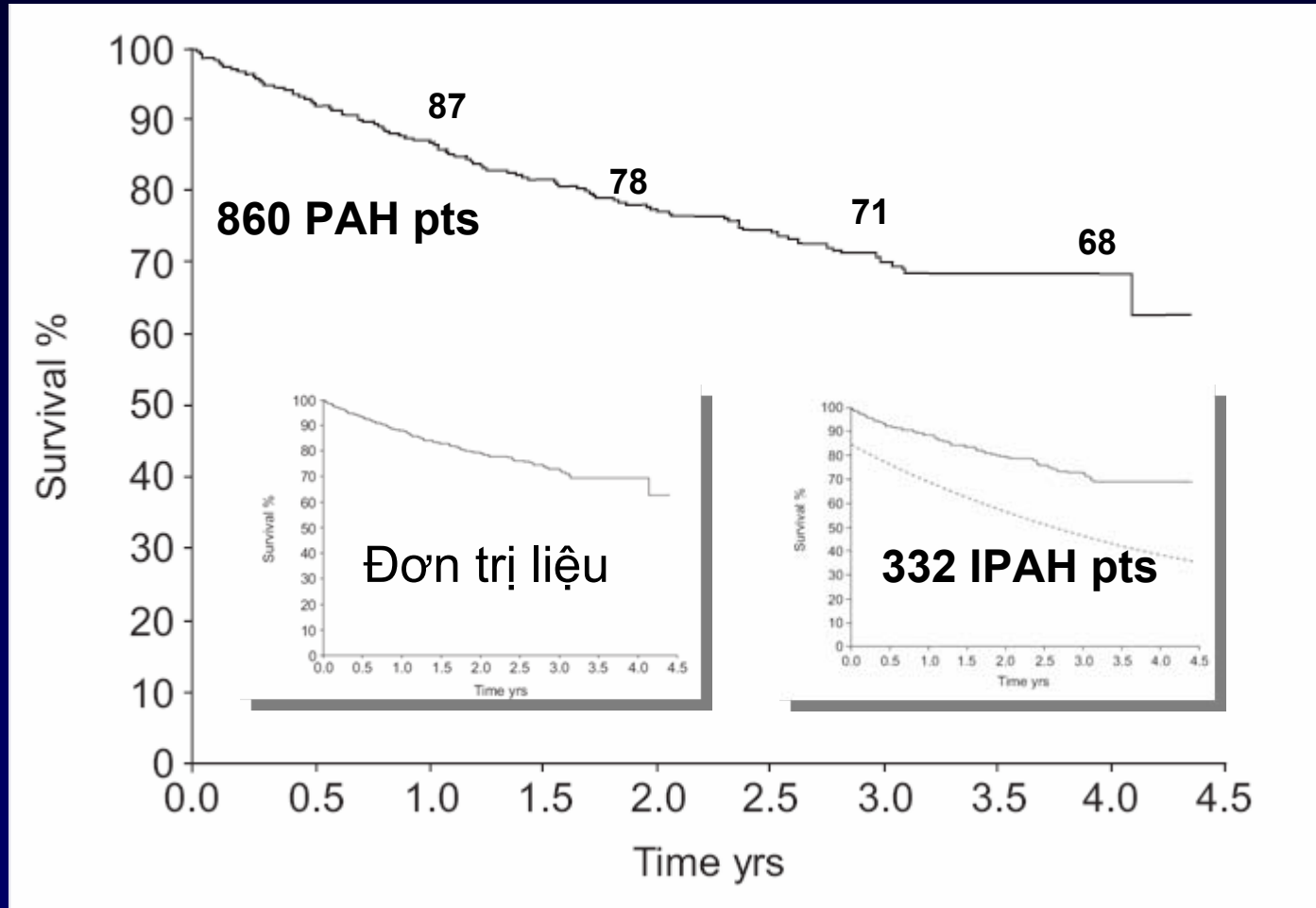
- Cải thiện khả năng gắng sức
 - Khoảng 15 - 50 met trong nghiệm pháp 6 phút đi bộ
- Cải thiện triệu chứng
- Giảm PVR > PAP
- Lợi ích trên tỷ lệ sống còn



McLaughlin VV et al. *Circulation*.
2002;106:1477-1482.

Sitbon O et al. *J Am Coll Cardiol*.
2002;40:780-788.

Tác dụng của Treprostiniil tiêm dưới da lên tỷ lệ sống còn



Barst RJ et al. *Eur Respir J* 2006;28(6):1195-203.

Các chất tương tự Prostacyclin

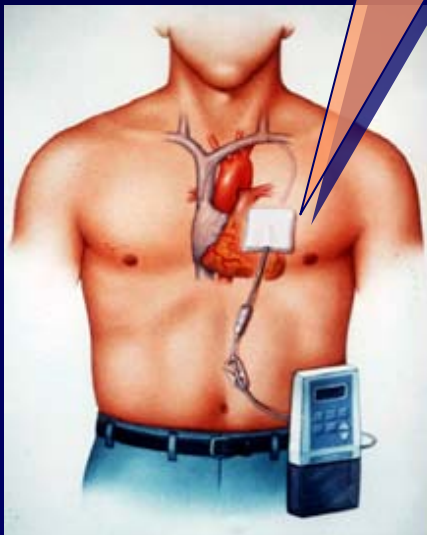
- Tiêm TM, Tiêm dưới da hoặc khí dung
- Một số tác dụng phụ
- Tồn kém

Đau hàm
Bùng măt
Đau chân
Ỉa chảy
Quá liều

Nhiễm trùng
ngược dòng

Đau

Ho



Treprostiniil (Remodulin®)

Epoprostenol (Flolan®)

Treprostiniil (Remodulin®)

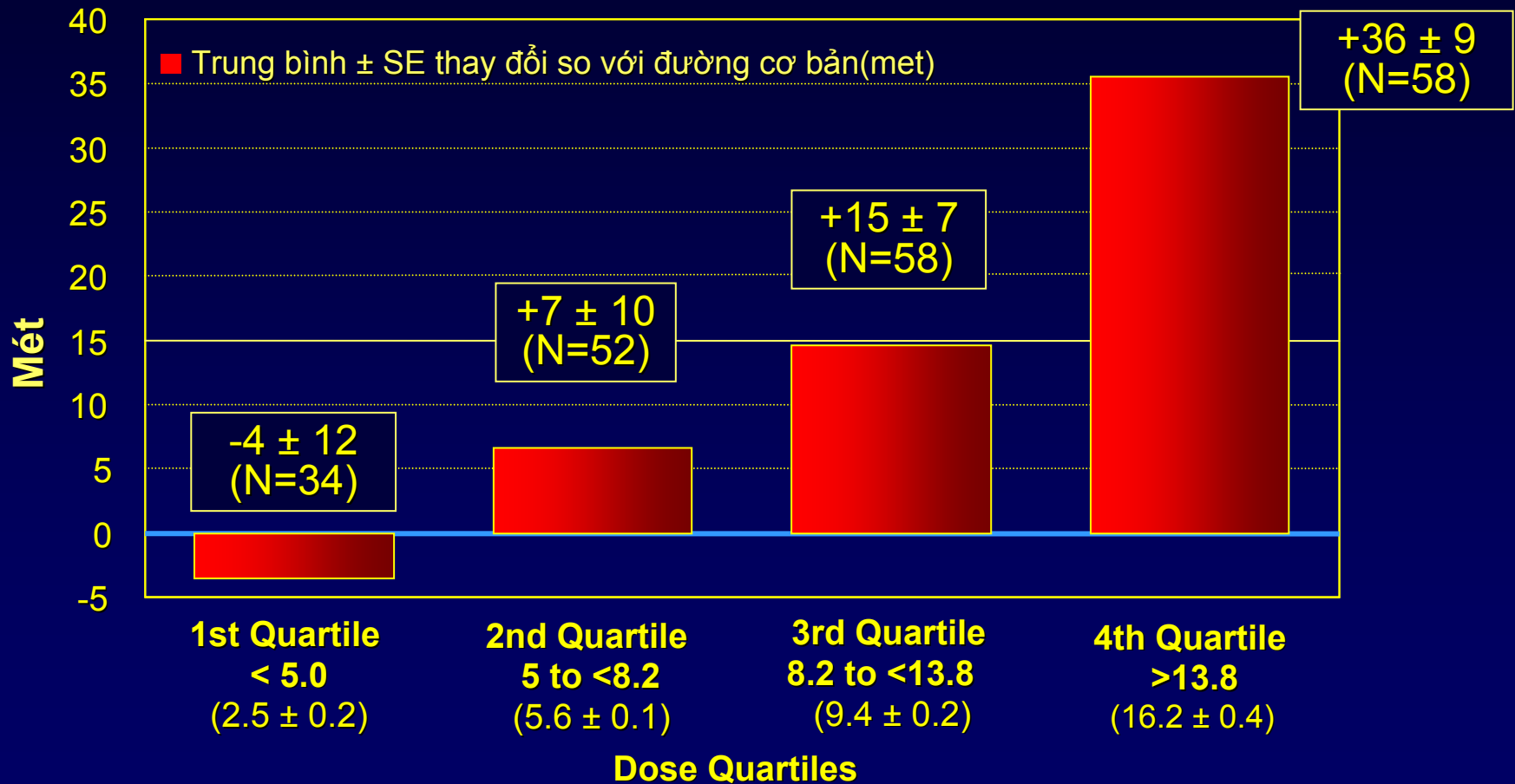
Iloprost (Ventavis®)

$t_{1/2}$

•epoprostenol = 6 min

•treprostiniil = 4.5 hr

Nghiên cứu Treprostinil “Pivotal”

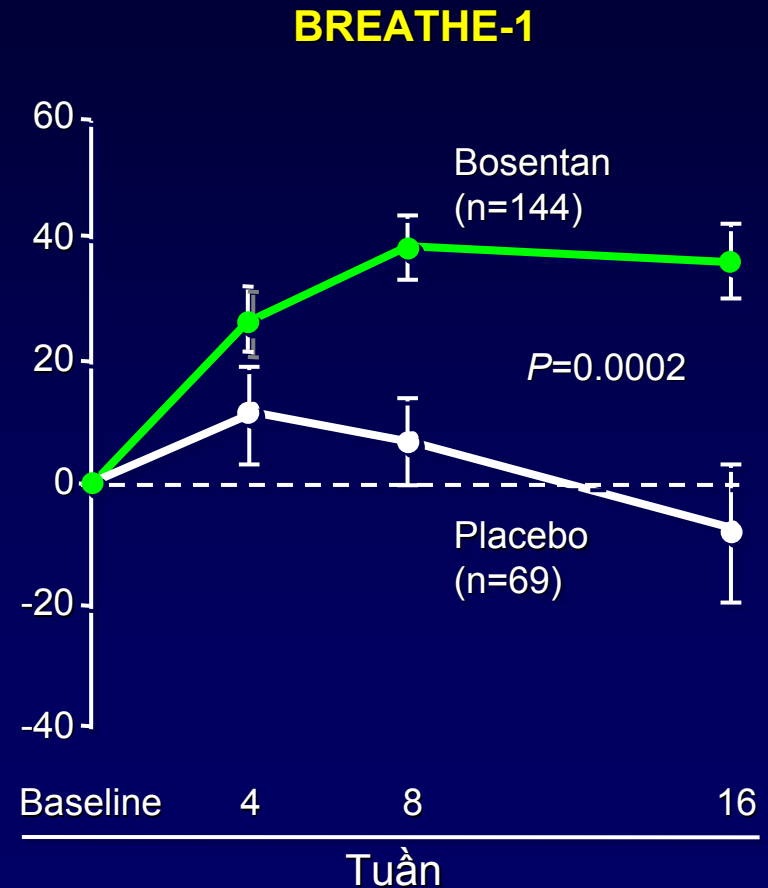


470 Nhóm 1 (PAH) bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên

Simonneau et al. AJRCCM 2002; 165:800

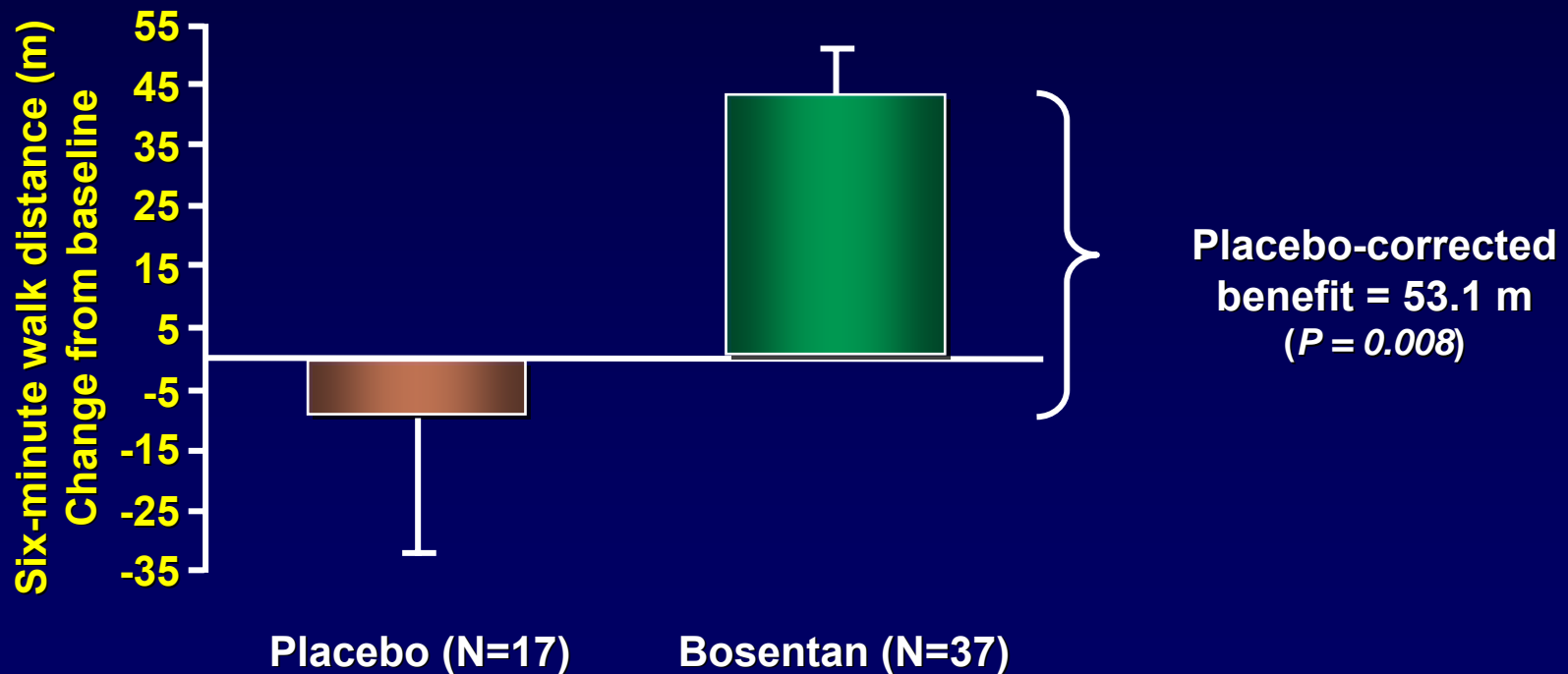
Chất đối kháng Endothelin - Bosentan

- BREATHE-1 (PAH):
 - Theo dõi 12 week so sánh với placebo
 - CI \uparrow 1.0 L/min/m²
 - mPAP \downarrow 7 mmHg
 - PVR \downarrow 5 U
 - Cải thiện khoảng cách đi bộ trong test đi bộ 6 phút.



Chất đối kháng Endothelin - Bosentan

- BREATHE-5: Eisenmenger PAH (16 weeks):
 - Tiêu chí đánh giá đầu tiên: huyết động (placebo-hiệu chỉnh)
 - mPAP (-5.5 mmHg); PVR (-472 d.s.cm⁻⁵) both p<0.04
 - Tiêu chí đánh giá thứ hai: 6MWD



Galie et al., *Circulation*, 2006. 114: p. 48-54.

Chất đối kháng Endothelin

- Đường uống
- Bosentan – chất đối kháng chọn lọc

10% phát triển thành bất thường LFT và phải dừng lại, cần kiểm tra lại hàng tháng

- Tác dụng phụ:

- Ngộ độc gan
- Tương tác thuốc
- Teratogen

Bosentan giảm AUC của sildenafil AUC khoảng 50%

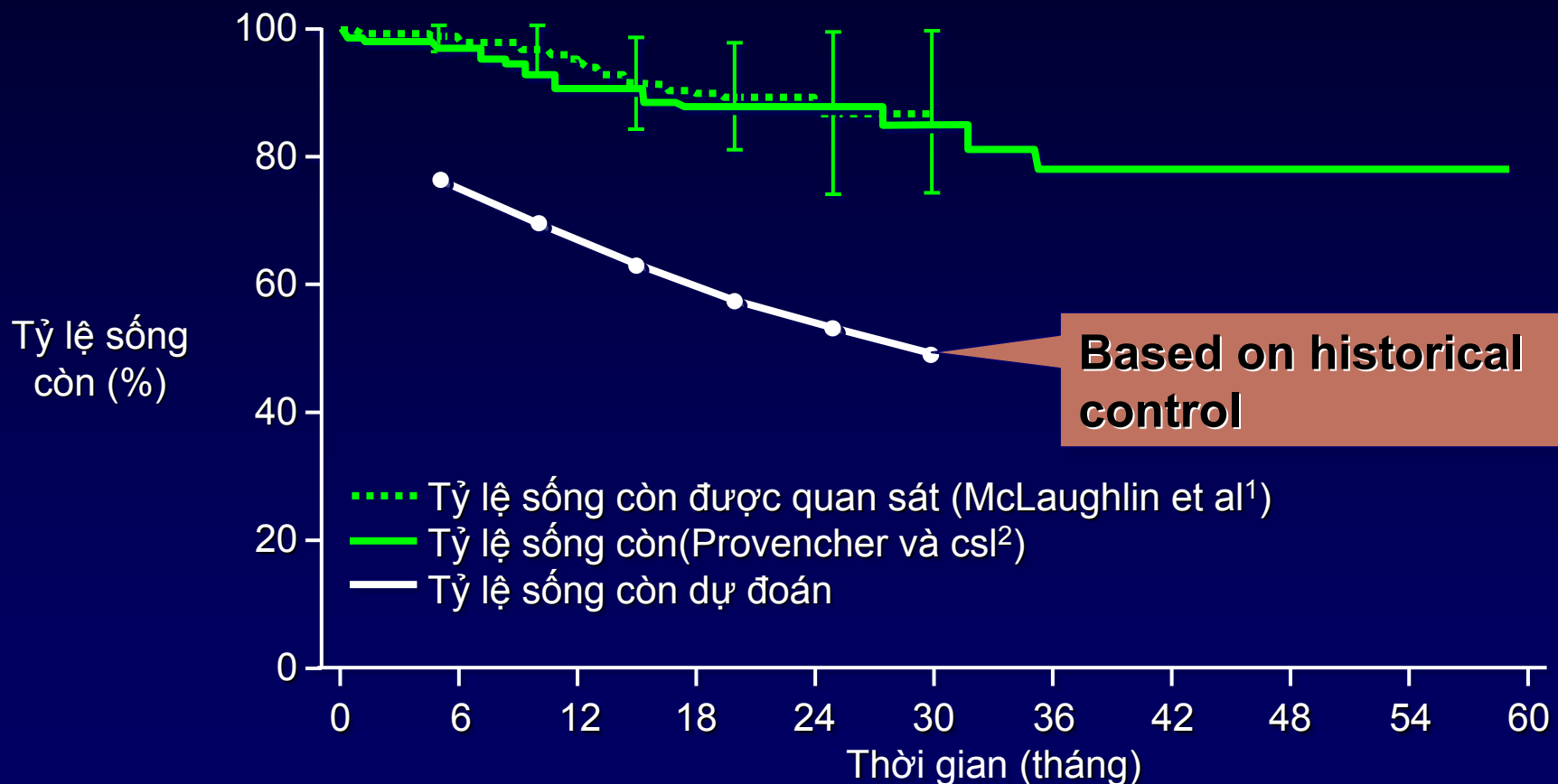
•Paul, G. A., J. S. Gibbs, et al. (2005). "Bosentan làm giảm độ tập trung huyết tương của sildenafil khi phối hợp điều trị TALĐMP." British Journal of Clinical Pharmacology 60(1): 107-112.

- Glyburide – Tăng nhiễm độc gan
- Làm giảm nồng độ hấp thu Cyclosporin

- Ambrisentan – chọn lọc (ET-A affinity 4000x ET-B)
- Sitaxsentan – không chọn lọc

•Phù
•2% phát triển thành bất thường LFT và phải dừng thuốc, cần kiểm tra lại hàng tháng

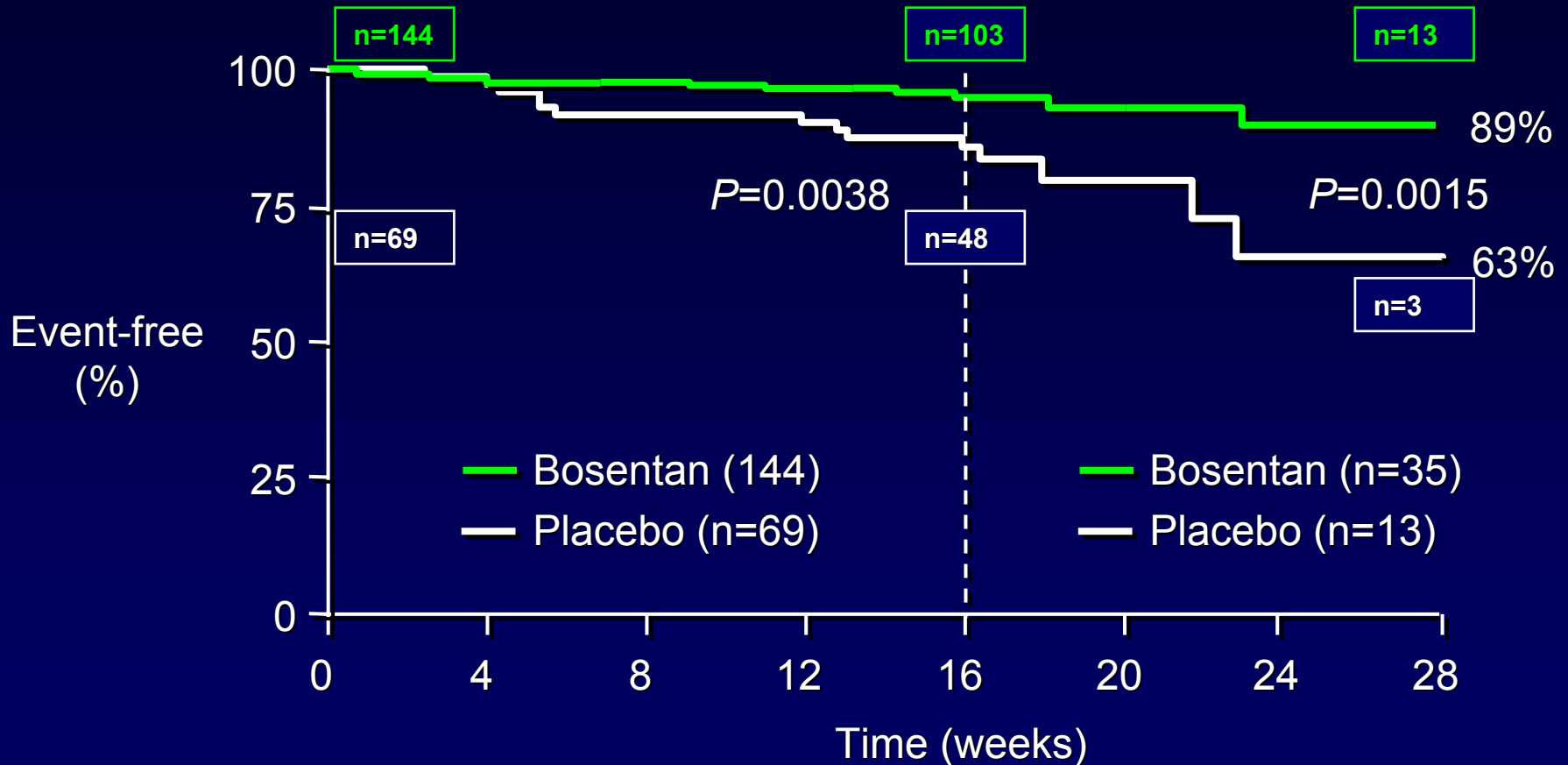
Tác dụng của Bosentan lên tỷ lệ sống còn của TALĐMP tiên phát (IPAH)



1. McLaughlin VV et al. *Eur Respir J.* 2005;25:244-249.

2. Provencher S et al. *Eur Heart J.* 2006;27:589-595.

Bosentan: Thời gian triệu chứng lâm sàng xấu đi (BREATHE-1)*



*Các tiêu chí đánh giá kết hợp; tỷ lệ tử vong, thay phổi, tái nhập viện hoặc không tiếp tục tham gia nghiên cứu do bệnh TALĐMP nặng lên, cần điều trị epoprostenol, hoặc phá vách liên nhĩ. Adapted from Rubin LJ et al, *N Engl J Med.* 2002;346;896-903.

Ambrisentan

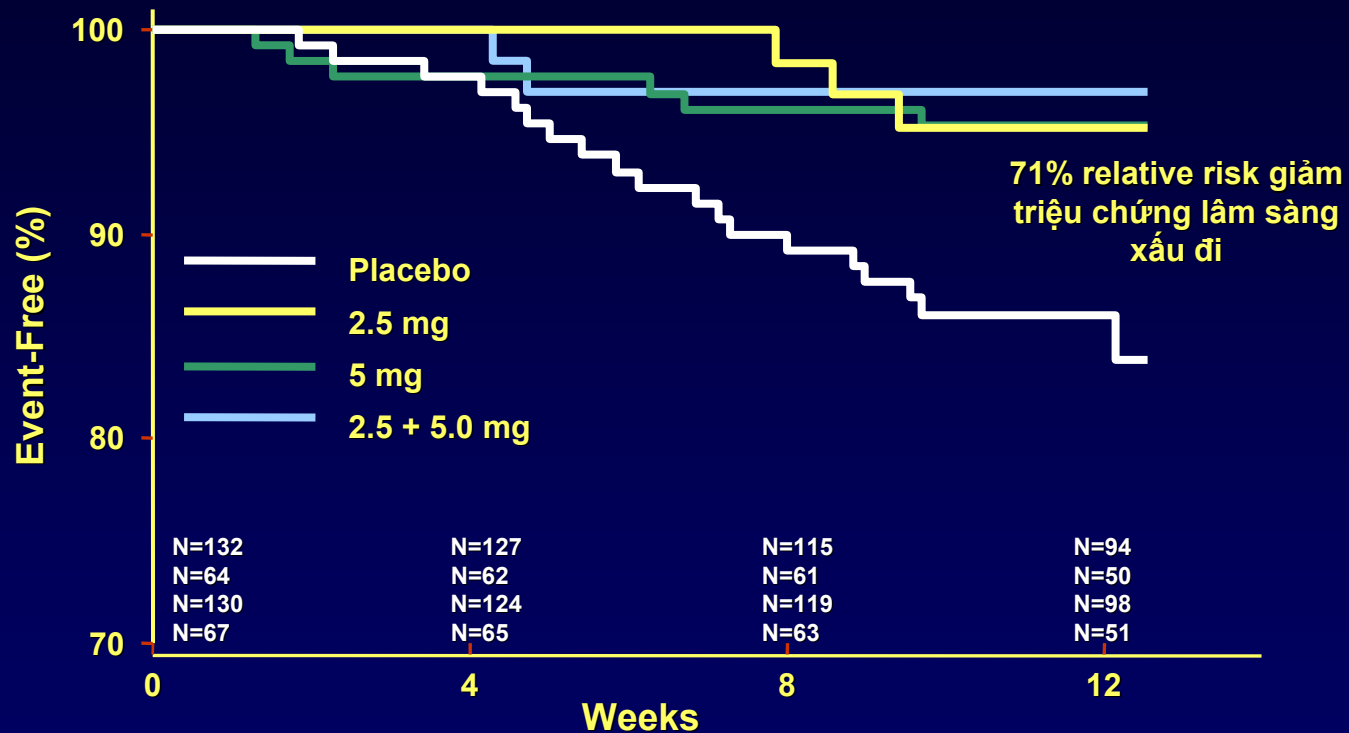
ARIES-1 and 2: Sau 12 tuần

Ambrisentan cải thiện đáng kể:

- Khoảng cách đi bộ 6 phút
- Thời gian để triệu chứng lâm sàng xấu đi
- Phân loại triệu chứng cơ năng WHO
- Chỉ số khó thở gắng sức Borg
- SF-36[®] Health Survey
- B-type natriuretic peptide

Ambrisentan

ARIES-2: Thời gian để triệu chứng lâm sàng xấu đi

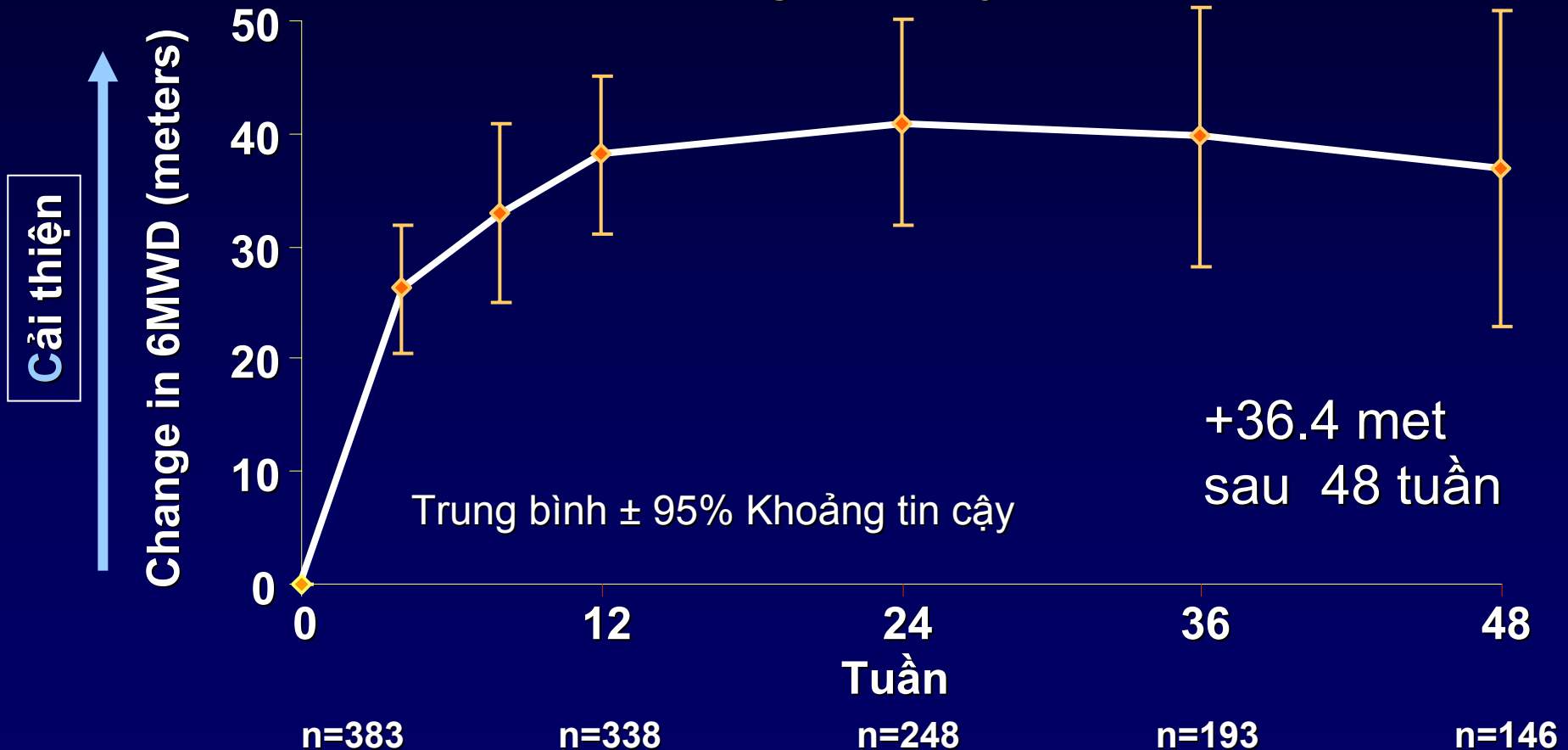


P-values represent log-rank comparison to placebo

- Cải thiện BDI được quan sát thấy sau 12 tuần điều trị ambrisentan so với placebo
- Cải thiện sau 12 tuần xuất hiện ở nhóm >10mg

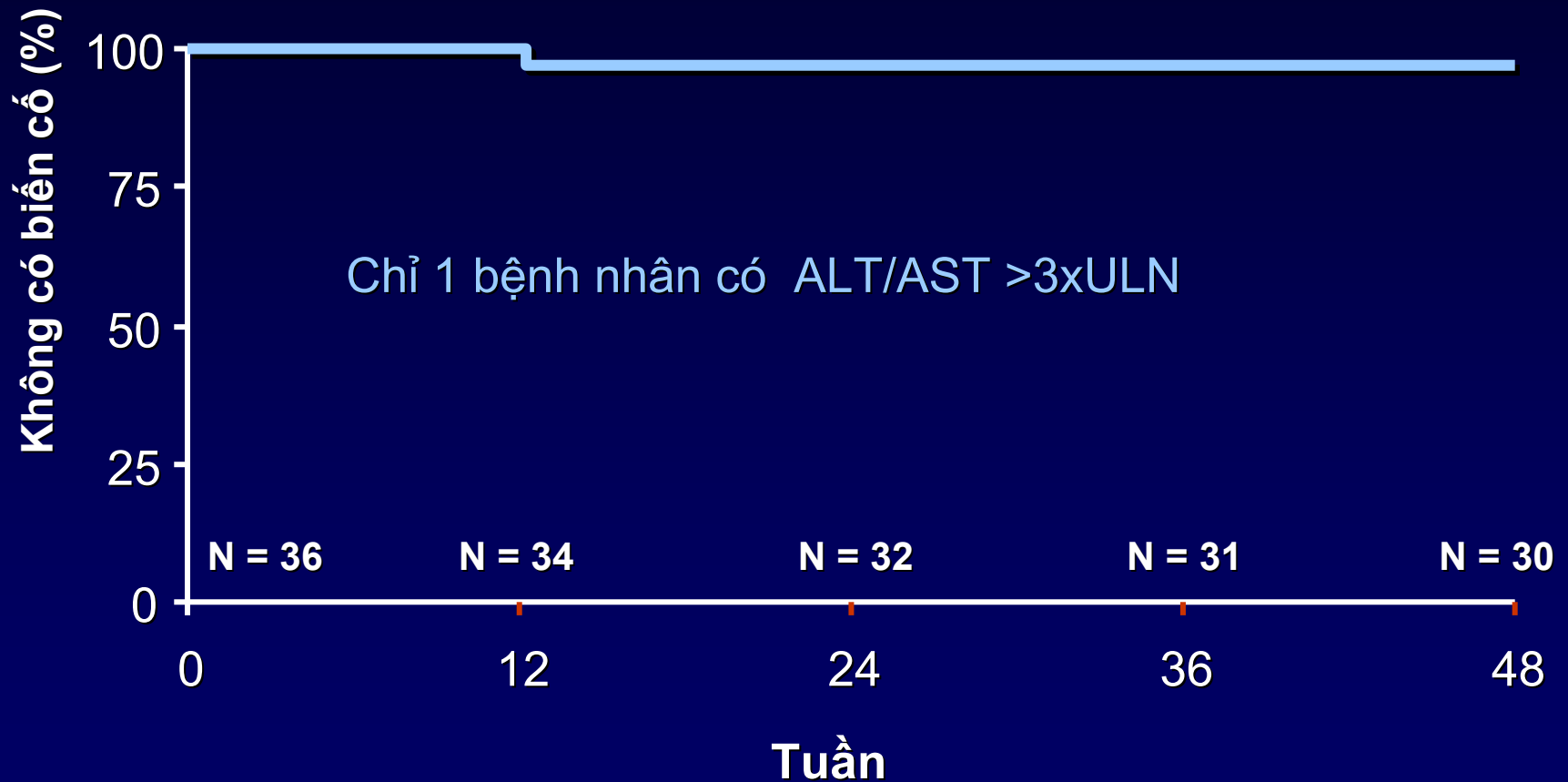
ARIES-E: Test đi bộ 6 phút so với đường cơ bản

Ambrisentan 2.5 – 10 mg once daily



AMB 222: ALT/AST >3xULN

Ngộ độc gan do bosentan hoặc sitaxsentan

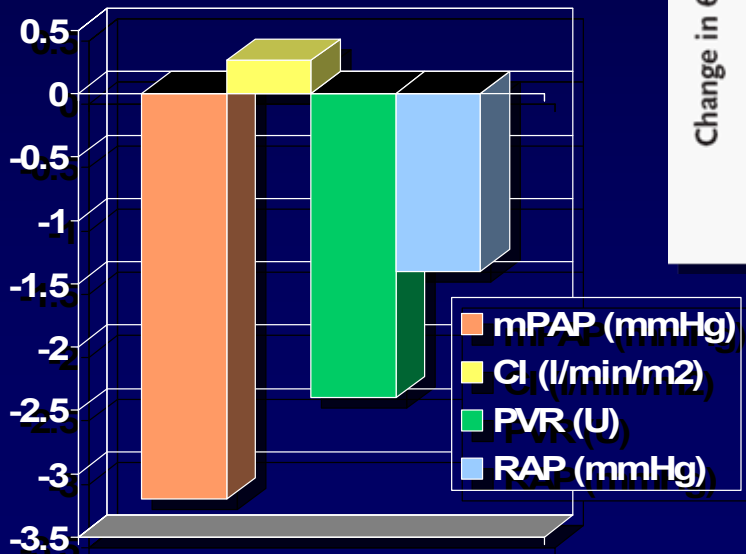
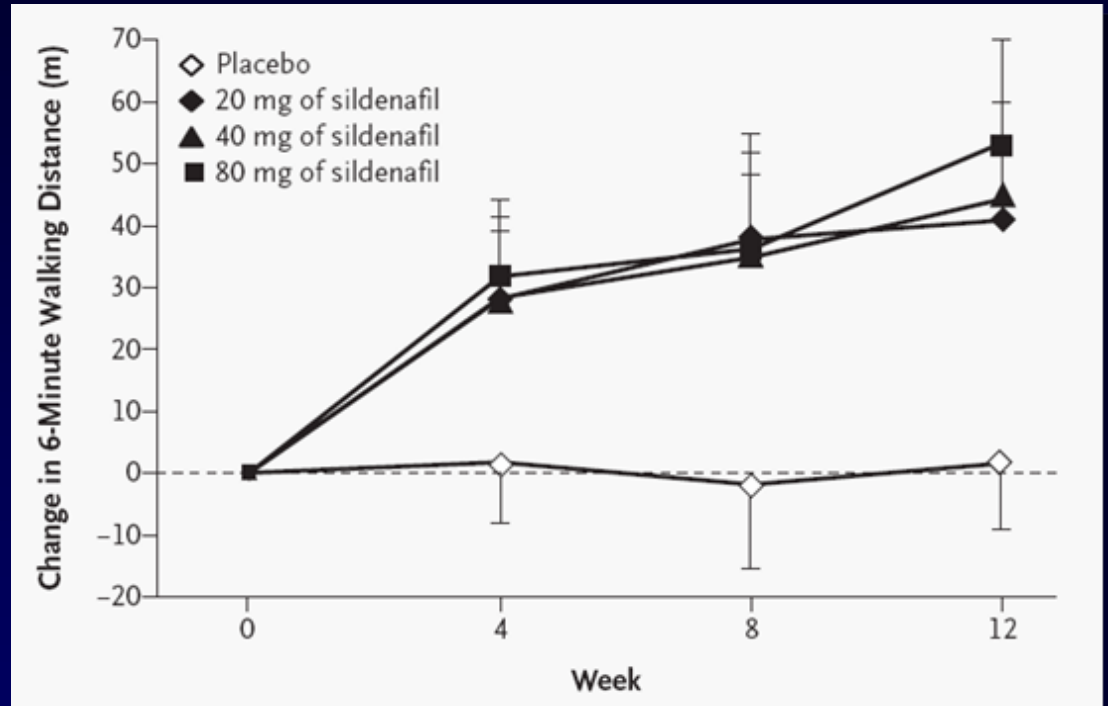


Các thuốc ức chế Phosphodiesterase

- Sildenafil
- Dạng uống, thời gian bán hủy 5 giờ, 20 mg TID
- Dùng liều duy nhất *
- Cải thiện 6MWD, khả năng gắng sức, huyết động, chỉ số chất lượng cuộc sống
- Gây giãn mạch, Chảy máu cam
- Được FDA khuyến cáo – Không hạn chế trên các mức độ phân loại triệu chứng cơ năng

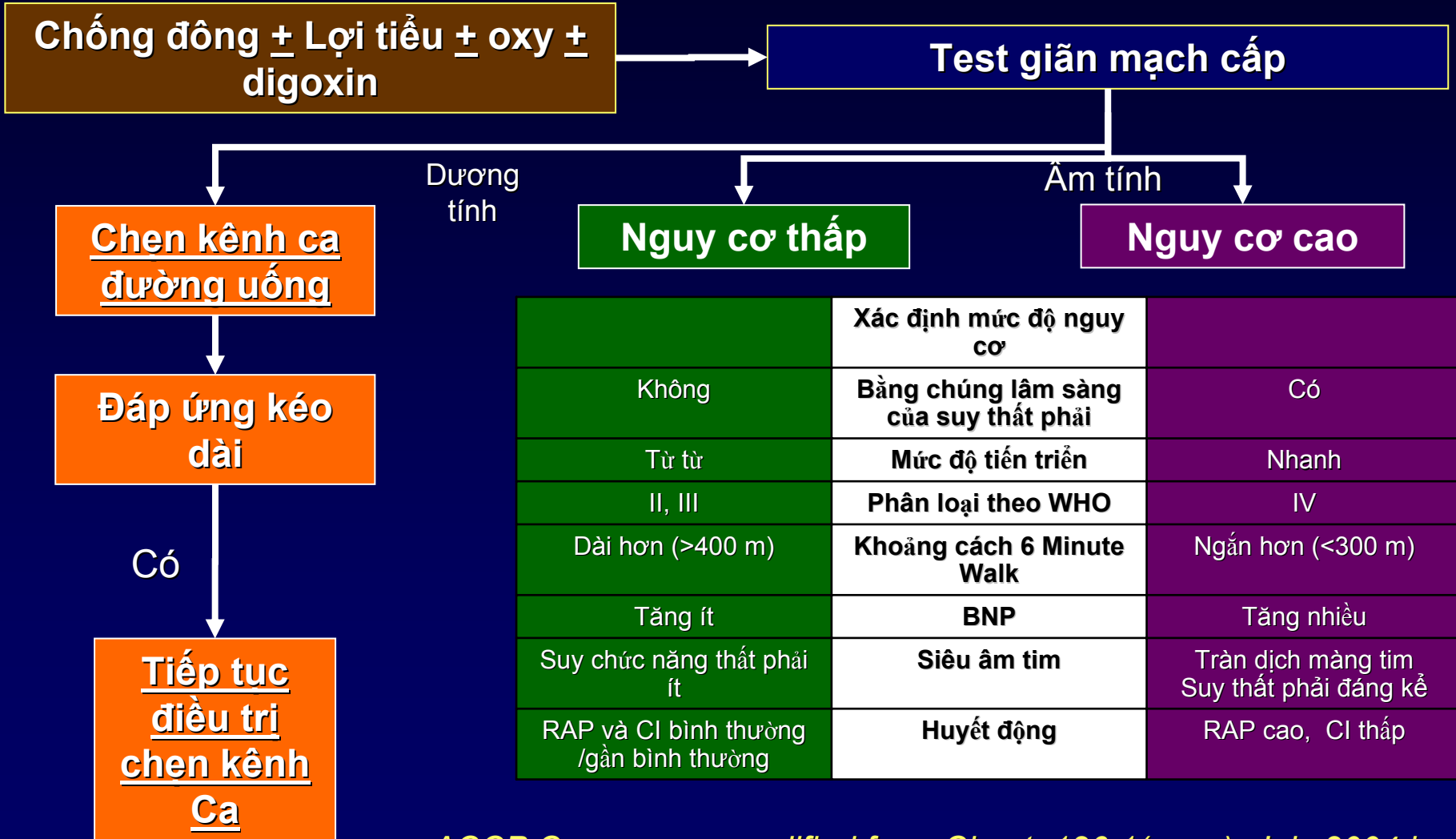
*Galie N, et al. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-2157.

Các thuốc ức chế Phosphodiesterase



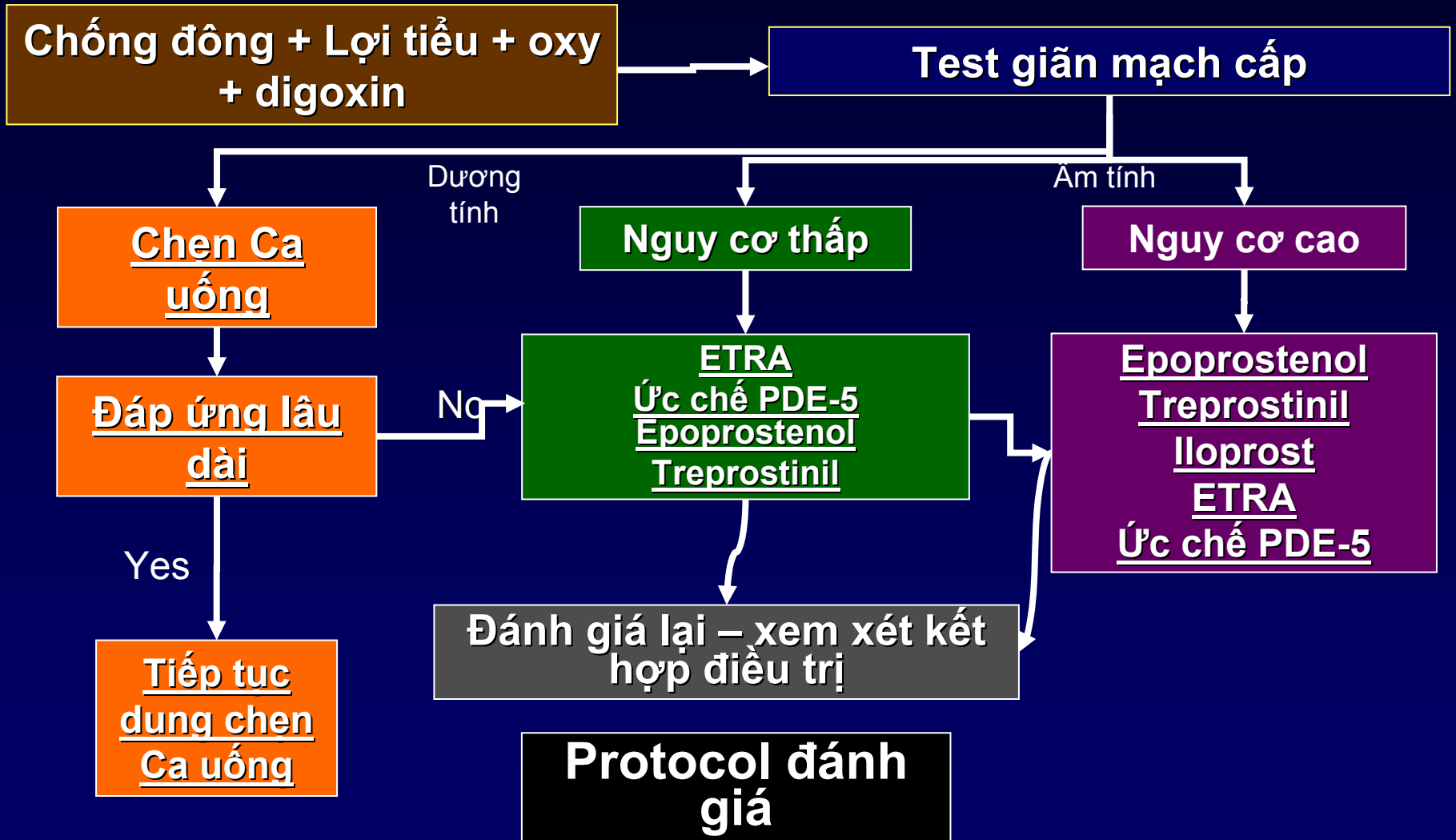
*Galie N, et al. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-2157

Chiến lược điều trị



ACCP Consensus: modified from Chest, 126,1(supp), July 2004 in McLaughlin VV, McGoon MD. Circulation 2006;114(13):1417-31.

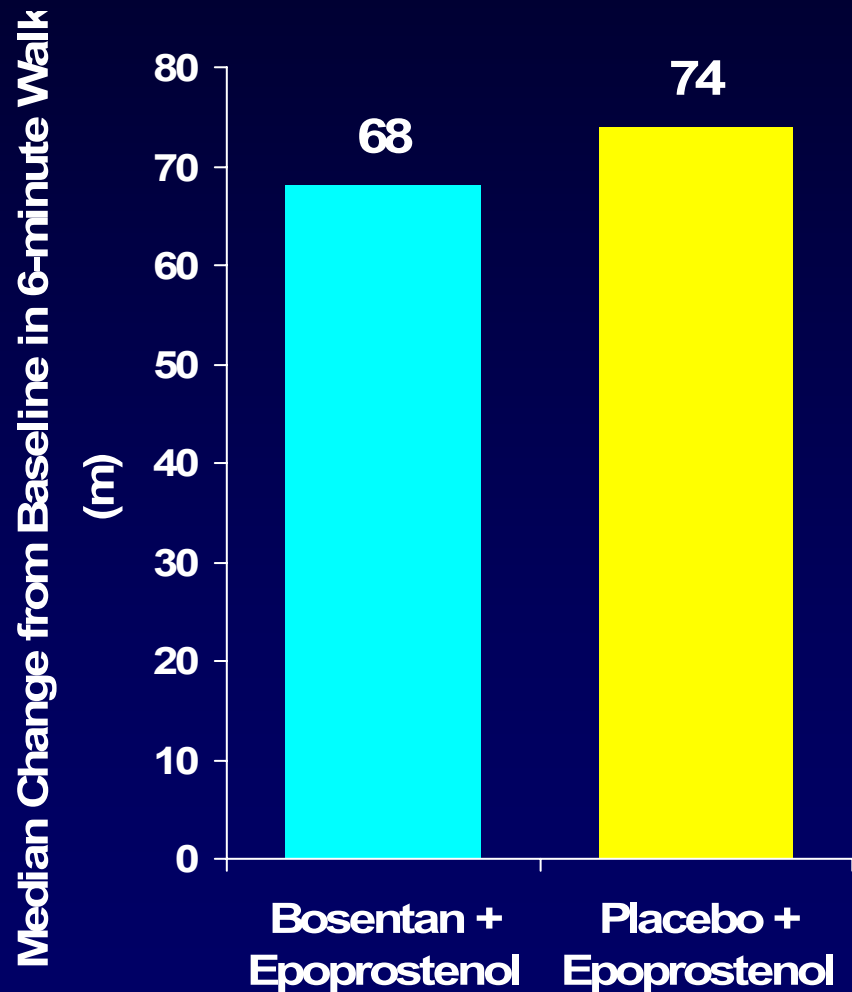
Chiến lược điều trị



Bosentan đường uống & Epoprostenol truyền tĩnh mạch:

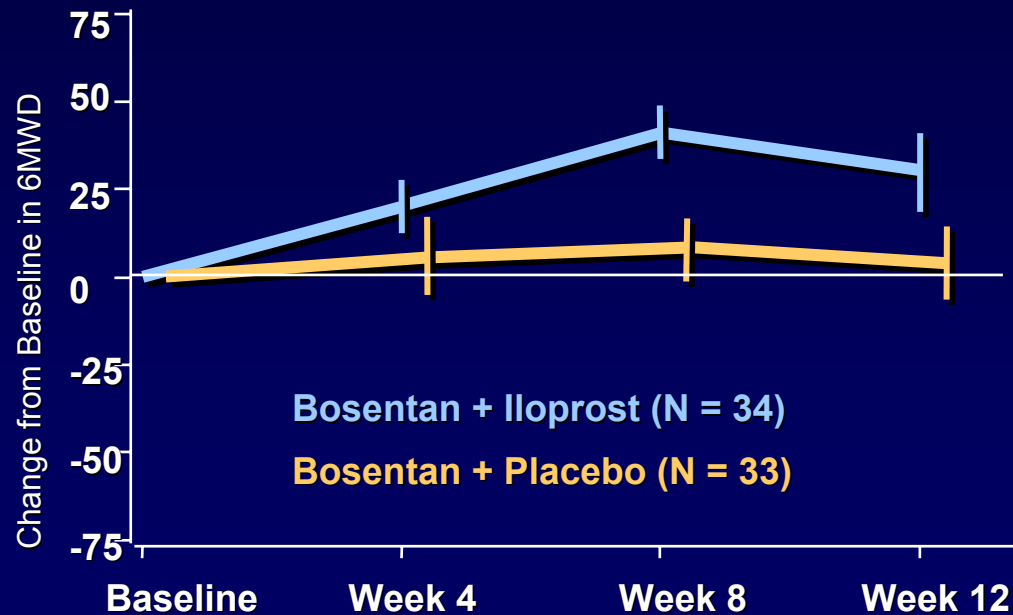
• BREATHE-2

- Có xu hướng cải thiện huyết động và lâm sàng, nhưng không có ý nghĩa thống kê
- Tiêu chí đánh giá đầu tiên = TPR, được thay đổi:
 - -36% bosentan
 - -22% placebo
 - $p = 0.08\%$
- 6MWD $\Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow$

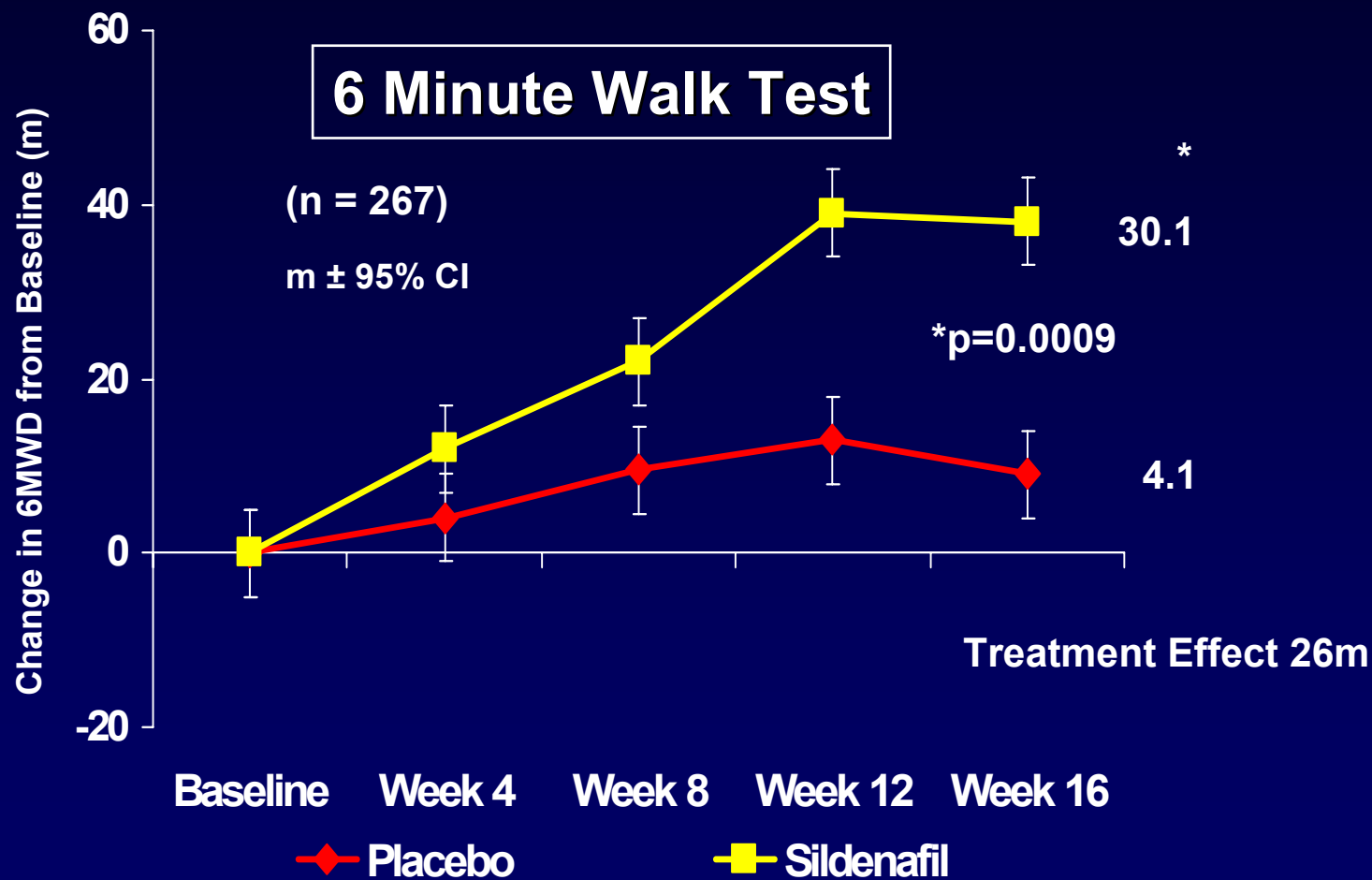


STEP: Khí dung Iloprost phối hợp Bosentan uống

- Những bệnh nhân ổn định khi dùng bosentan tối thiểu 3 tháng được lựa chọn ngẫu nhiên vào nhóm placebo và khí dung iloprost
- An toàn, cải thiện 6MWD, FC, thời gian đến khi triệu chứng lâm sàng xấu đi

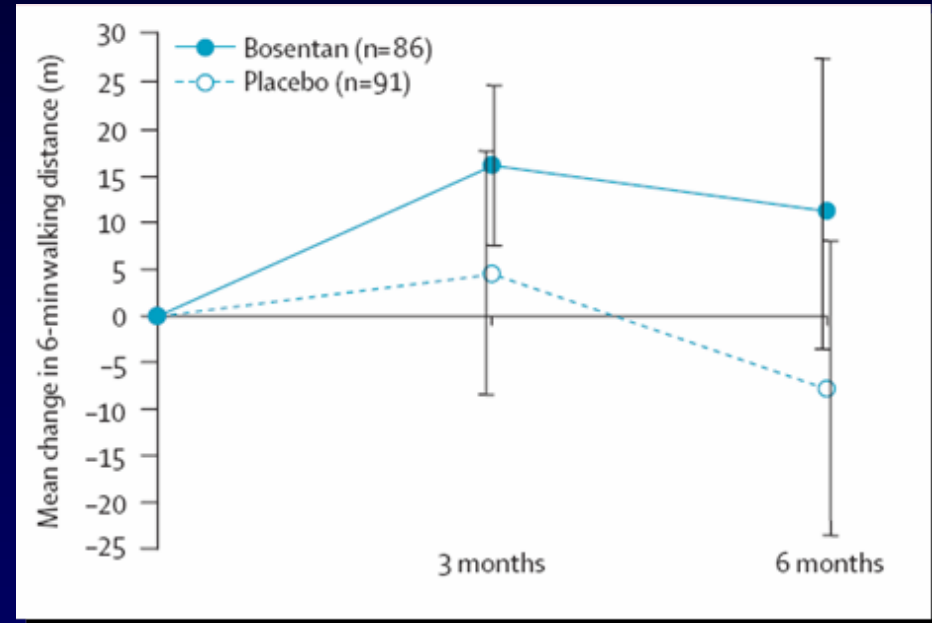
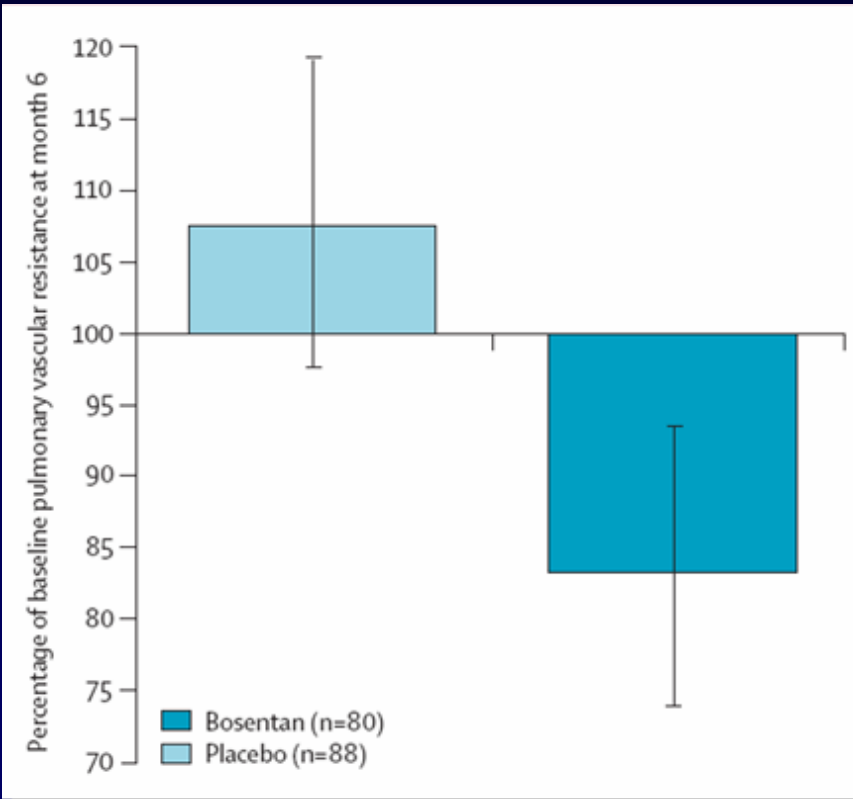


IV Epoprostenol phối hợp Sildenafil: PACES-1



Điều trị sớm có tốt hơn không?

Nghiên cứu EARLY- Bosentan



và cải thiện TTCW hơn 32 tuần
 $p = 0.0114$

Galie N et al: Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 371:2093-100, 2008

Các thuốc đang tiếp tục nghiên cứu ?

- Khí dung treprostinil (TRIUMPH-1; “Viveta”)
- Uống treprostinil, beraprost
- Ức chế PDE5 kéo dài (tadalafil)
- Genetically modified PAEC’s
- Ức chế Tyrosine kinase (imatinib, sorafenib)
- Ức chế Rho-Kinase (fasudil)
- Hoạt hoá PPAR (rosiglitazone, pioglitazone)
- Vasoactive intestinal peptide
- SSRI’s, statins, aspirin
- Khác – CO, Ức chế elastase, dichloroacetate

The End