

Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia, aktuálny manažment

prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc.¹, MUDr. Monika Korytiaková¹, MUDr. Monika Kaldarárová²,
MUDr. Marcela Tavačová¹, MUDr. Jozef Pacák¹, MUDr. Ivan Vulev, PhD., MPH³, MUDr. Pavel Jansa⁴,
prof. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.⁵

¹Kardiologická klinika NÚSCH, a. s., a LF SZU,

²Detské kardiocentrum – NÚSCH, a. s., Bratislava

³Oddelenie diagnostickej a intervenčnej rádiológie NÚSCH, a. s., Bratislava

⁴Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

⁵II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN, Praha,

Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH) je závažná chorobná jednotka, ktorá významne redukuje kvalitu a dĺžku života. Vyvíja sa ako následok jednej alebo opakovaných pľúcnych embólií, keď sa embolus napriek liečbe nerozpustil, ale sa transformoval do fibrotického materiálu obturujúceho pľúcne artérie. Vzniká pľúcna hypertenzia, ktorá evokuje periférnu artériopatiu a tlak v pľúcnom riečisku progresívne rastie. Diagnostické metódy ako echokardiografia, pravostranná srdcová katetrizácia (na diagnostiku pľúcnej hypertenzie), pľúcna angiografia a scintigrafia pľúc (na diagnostiku lokalizácie a rozsahu obštrukcie) sú odrazovým mostíkom k rozhodnutiu o liečebnom postupe, a to buď o chirurgickej liečbe – pľúcnej endarterektómii, alebo o konzervatívnej liečbe – špecifickej farmakoterapii. Autori na základe vlastných skúseností podávajú prehľad o manažmente CTEPH, upozorňujú na rezervy vo vyhľadávaní pacientov a na špecifiká diagnostiky, ktoré viažu komplexný manažment pacienta na špecializované pracoviská.

Kľúčové slová: chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia, diagnostika, liečba.

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, actual management

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a grave illness, characteristic by progressive course, very poor life quality and prognosis quod vitam. It is the consequence of unresolved acute or recurrent pulmonary embolism. The diagnostic methods like echocardiography and right heart catheterisation (diagnosis of pulmonary hypertension) and scintigraphy, angiography are the basis for the treatment decision making – potentially curable surgical method (pulmonary endarterectomy) or conservative treatment (specific pharmacotherapy). The authors present an overview of diagnostic algorithm of CTEPH, they point out the screening resource of risk patients as well as the diagnostic specifics, which fastened the complex management of CTEPH on specialized institutes.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary disease, diagnosis, therapy.

Vask. med., 2012, 4(3-4): 55–59

Úvod

Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH) je klinicky závažné chronické ochorenie s významnou morbiditou a mortalitou. Napriek tomu, že historicky prvé poznatky o chorobe siahajú až 80 rokov dozadu, je trvale nedostatočne diagnostikovaná. Už v roku 1928 Ljungdhal opísal prípady progresívnej chronickej respiračnej insuficiencie s *post mortem* detekovanými pľúcnymi embolmi, pričom prvé úspešné pokusy o chirurgickú liečbu sa datujú do roku 1963 (Houk a spolupracovníci). Systematický program diagnostiky a liečby sa však rozbieha až po roku 1980 na Kalifornskej univerzite v San Diegu a spája sa s menami ako Moser, Daily, neskôr Jamienson, Fedullo, Auger, Kim. Celosvetovo sa aktuálne touto problematikou v súčasnosti zaoberá približne 20 vysoko profesionálnych centier a aj napriek tomu CTEPH ostáva trvale diagnostickou a liečebnou výzvou.

CTEPH je **výsledkom obštrukcie pľúcneho artériového riečiska nerozpustenými trombo-**

embolmi a definuje sa ako symptomatická prekapilárna PH (stredný tlak v pľúcnicí ≥ 25 mm Hg, zaklinený tlak ≤ 15 mm Hg, pľúcna cievna rezistencia > 2 W. j.) **s perzistujúcimi perfúznymi defektmi napriek 3-mesačnej účinnej antikoagulácii** (1).

Podľa aktuálnej klasifikácie pľúcnej hypertenzie (PH) predstavuje samostatnú 4. kategóriu PH:

1. pľúcna artériová hypertenzia,
2. pľúcna hypertenzia spôsobená chorobami ľavého srdca,
3. pľúcna hypertenzia pri respiračných chorobách a/alebo hypoxémii,
4. **chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia,**
5. pľúcna hypertenzia s nejasným/multifaktoriálnym mechanizmom vzniku (1, 2).

Výskyt CTEPH

Skutočná incidencia a prevalencia CTEPH je neznáma, podobne, ako nie sú presné údaje o výskyte

pľúcnej embólie. Odhaduje sa, že CTEPH sa po prvom ataku pľúcnej embólie vyvíja v 1 % v priebehu 6 mesiacov, v 3 % do 1 roka a až v 4 % do 2 rokov. Kumulatívna incidencia CTEPH varíruje v rozmedzí 0,5 – 5 % (3). Podľa týchto údajov by skutočný výskyt CTEPH mal byť vyšší ako v reálnej praxi je. Dá sa to vysvetliť aj tým, že správna diagnóza pľúcnej embólie sa spravidla určí len v tretine až polovici prípadov, resp. že viac ako polovica pacientov s proximálnou hĺbkovou venóznou trombózou nepoznanú pľúcnu embóliu prekoná (4). Navyše je známe, že vysoký podiel pacientov s CTEPH (40 – 60 %) v anamnéze nemá pľúcnu embóliu (5, 6).

Patofyziológia CTEPH

Z patofyziologického hľadiska sa CTEPH považuje za následok jedného alebo opakovaných atakov pľúcnej embólie pochádzajúcej z venózneho trombozy (4). Z nateraz stále neznámych príčin rozpuštenie intraluminálnych trombov napriek liečbe neprebehne. Rekanalizácia nielenže zlyhá, ale

Tabuľka 1. Rizikové faktory CTEPH**Rizikové faktory CTEPH**

Pľúcna embólia
 – rekurentná a idiopatická
 – s rozsiahlejšími perfúznymi defektami
 – v mladšom veku
 – systolický tlak v AP >50 mmHg

Anamnéza malignej choroby

Hypotyreóza, substitučná liečba

Chronické zápalové procesy
 – osteomyelitída
 – chronické zápaly čriev

Infekcie kardiostimulačného systému

Ventrikuloatriálne spojky

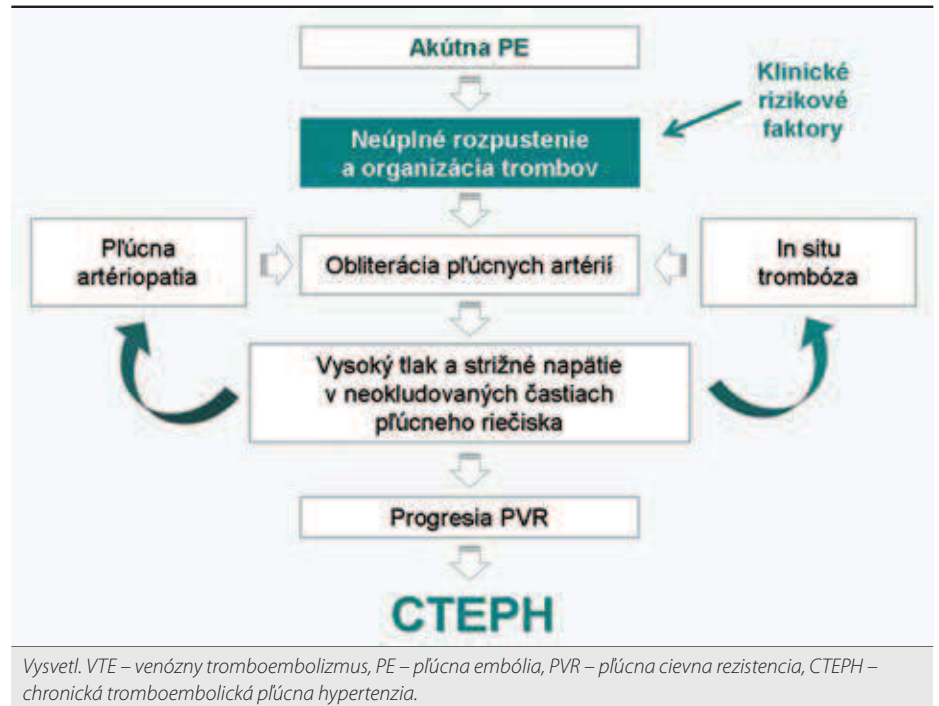
Splenektómia

Laboratórne rizikové faktory CTEPH

– ↑ antifosfolipidové protilátky
 – lupus antikoagulans
 – ↑ koagulačný faktor VIII
 – ↑ von Willebrandov faktor
 – ↑ Lp(a) – lipoprotein (a)
 – ↑ PAI-1 – inhibitor aktivátoru plazminogénu
 – krvná skupina iná ako „O“

embolický materiál sa zorganizuje – remodeluje do fibrotického tkaniva. Toto tkanivo sa postupne stáva súčasťou cievnej steny, vznikajú tak stenózy a uzávěry pľúcnych artérií (kmeň a vetvy pľúcnice až po subsegmentálnu úroveň). Redukcia plochy pľúcneho riečiska spôsobí zvýšenie tlaku – PH, ktorá spúští generalizovanú remodeláciu artérií v oblastiach nepostihnutých pľúcnou embóliou, s histologickým nálezom ťažko odlišiteľným od pľúcnej artériovej hypertenzie (I. kategória PH). Obštrukcia, a tým aj PH je kombinovaná, má dva komponenty: jasný mechanický komponent v miestach prebehnutých pľúcnou embóliou a funkčný komponent reprezentovaný remodelovanými periférnymi pľúcnyimi artériami, tzv. periférnou artériopatiou (7). Spolu obidva komponenty spôsobia progresívne stúpanie PH a pľúcnej cievnej rezistencie. Pravá komora je chronicky tlakovo preťažovaná, remodeluje sa a v pokročilom štádiu zlyháva.

Súčasná koncepcia patogenézy CTEPH je teda založená na embolickej hypotéze, t. j. na rastúcej formácii organizovaných embolov v pľúcnych artériách (obrázok 1). Napriek intenzívnemu výskumu však nie je zodpovedaná otázka, prečo u niektorých pacientov po adekvátne liečenej pľúcnou embóliou PH pretrváva a vyvíja sa CTEPH. Nie je objasnený ani mechanizmus transformácie tromboembolu do fibrotického materiálu. Kľúčovou sa javí nedostatočná fibrinolytická aktivita intimy pľúcnych artérií. Bunkové a molekulárne determinanty CTEPH na tejto úrovni detailne analyzujeme v inej práci (8).

Obrázok 1. Embolickej hypotéza CTEPH (8)

I keď bezprostredné príčiny prestavby embolu nie sú objasnené, je známy celý rad rizikových alebo permisívnych faktorov tejto choroby (5, 6, 7) (tabuľka 1). U nositeľov týchto faktorov je výskyt CTEPH zvýšený. Ďalej sa pozoruje predominancia výskytu u žien, vyššia incidencia u Japoncov, čo poukazuje na určité vzťahy k pohlaviu, rase a environmentálnym vplyvom. Najnovšie sa uvažuje o zníženej hladine trombomodulínu, či o abnormálnom variante fibrinogénu, ktorý by mohol spôsobovať rezistenciu zrazeniny voči lýze (9).

Na druhej strane, tradičné rizikové faktory pľúcneho tromboembolizmu u väčšiny pacientov s CTEPH nenachádzame. Nie je dôkaz ani o podiele trombofilných faktorov ako deficiencia antitrombínu, či proteínu C a S, alebo prítomnosť faktora V Leiden.

Klasifikácia CTEPH

Na základe anatomickej lokalizácie trombu a patologickej prestavby cievnej steny sa rozlišujú 4 základné typy CTEPH (10):

- typ 1: tromby v kmeni a lobárných vetvách (25 %);
- typ 2: intimálna fibróza a zhrubnutie s/alebo bez organizovaného trombu proximálne od segmentálnych artérií (40 %);
- typ 3: fibróza, intimálne zhrubnutie s/alebo bez organizovaného trombu distálne od segmentálnych a subsegmentálnych artérií (30 %);
- typ 4: distálna arteriolárna vaskulopatia bez viditeľnej tromboembolickej choroby (< 5 %). Táto forma CTEPH nie je operabilná.

Prirodzený vývoj CTEPH

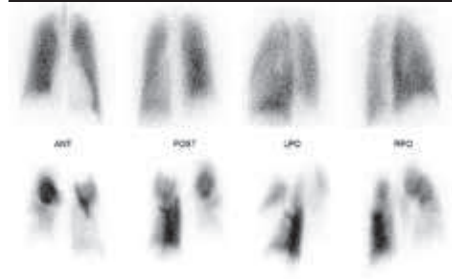
Prognóza pacientov so symptomatickou CTEPH je veľmi nepriaznivá a neliečená má fatálny priebeh. Riziko smrti v štádiu pravokomrového zlyhania koreluje s výškou tlaku v pľúcnici (stredný tlak > 50 mm Hg = 90 % úmrtnosť) (11). Prognózu významne modifikuje liečba, predovšetkým chirurgická.

Klinický obraz

Kľúčom k diagnóze je starostlivá anamnéza. V typickom prípade je to anamnéza prekonalanej príhody akútnej pľúcnej embólie alebo venózne trombózy, na ktorú po bezpríznakovom období („honeymoon period“) trvajúcim mesiacmi až rokmi nastúpi klinický obraz PH. Avšak až v 50 – 60 % je predchorobie nemé, chýba presvedčivý dôkaz prekonalanej tromboembolickej príhody. Ochorenie sa manifestuje až vo fáze ťažkej PH výraznou symptomatológiou. Charakteristickými prejavmi sú intolerancia záťaže a námahou provokované príznaky ako námahová dýchavica, únavnosť, bolesti na hrudníku charakteru stenokardií a v pokročilom štádiu presynkopa a synkopa. Progresívne znižovanie funkčnej zdatnosti pri PH sa hodnotí podľa WHO na základe funkčnej klasifikácie. V klinickej praxi sa na kvantifikáciu funkčnej kapacity používa 6-minútový test chôdzou, prípadne ergospirometria.

Fyzikálny nález odráža pokročilosť ochorenia. V závislosti od stupňa dysfunkcie pravej komory sú prítomné prejavy veľkoobehovej stázy (pulzujúca a zväčšená pečeň, zvýšená náplň jugulár-

Obrázok 2. Ventilačno-perfúzna scintigrafia pacienta s CTEPH s viacpočetnými obojstrannými perfúznymi defektmi pri zachovanej ventilácii (zapožičané s láskavým súhlasom MUDr. Jaroslava Veselého, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava) (8)



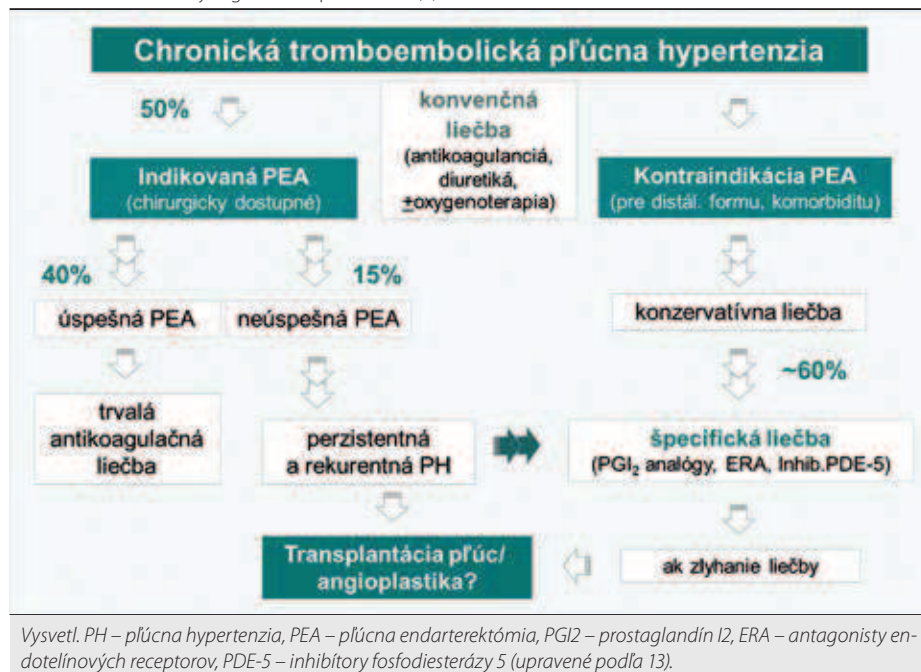
nych žíl, ascites, periférne edémy), pacient môže byť v pokročilých štádiách hypoxický a cyanotický. Pri auskultácii sa zisťuje akcentovaná alebo rozdvojená druhá ozva nad pľúcnicu, systolický šelest trikuspidálnej a pulmonálnej regurgitácie a IV. srdcová ozva. Ako relatívne patognomický znak sa považuje šelest nad dolnými lalokmi pľúc vznikajúci z turbulentného prúdenia cez parciálne rekanalizované tromby (približne v 10 – 30 %) a potrombotický syndróm (asymetrické opuchy dolných končatín, trofické zmeny).

Diagnostika CTEPH

Cieľom diagnostického zhodnotenia CTEPH je:

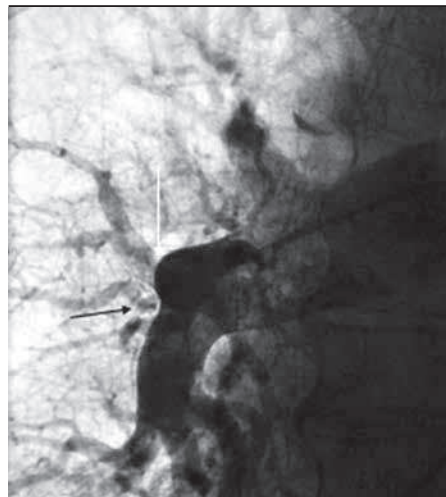
- potvrdenie PH, určenie typu a závažnosti PH (echokardiografia, pravostranná katetrizácia srdca);
- stanovenie etiológie PH, teda kategórie CTEPH (zobrazovacie metódy: scintigrafia pľúc, pľúcna angiografia, CT-angiografia, príp. magnetická rezonancia s kontrastom);

Obrázok 5. Liečebný algoritmus pri CTEPH (8)



Vysvetl. PH – pľúcna hypertenzia, PEA – pľúcna endarterektómia, PGI₂ – prostaglandín I₂, ERA – antagonisti endotelinových receptorov, PDE-5 – inhibitory fosfodiesterázy 5 (upravené podľa 13).

Obrázok 3. Pľúcna angiografia u pacienta s CTEPH. Vstrek do pravej vetvy pľúcnice znázorňuje subtotálnu oklúziu (čierna šípka), vakovité vyklenutie, tzv. „pouching“ (biela šípka) pred chronickou oklúziou s pomalým plnením vetvy pre stredný lalok. Obdobný obraz je na vetve pre horný lalok. Dilatácia proximálnych vetiev je typická pre CTEPH



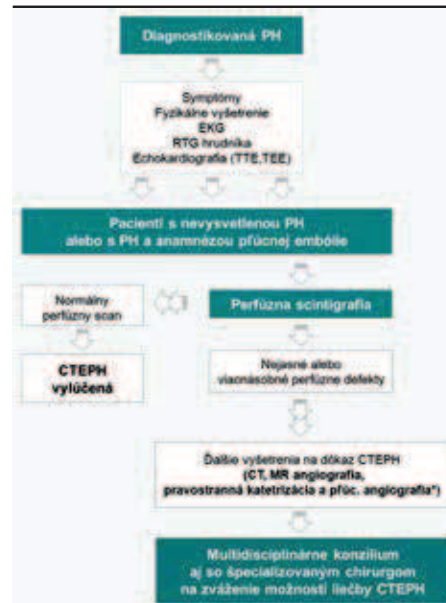
- určenie lokalizácie a rozsahu postihnutia pľúcneho riečiska (pľúcna angiografia, CT-angiografia, príp. magnetická rezonancia).

Potvrdenie PH, stanovenie prekapilárnej

PH (CTEPH) a závažnosti PH podľa definície PH (stredný tlak v pľúcnici ≥ 25 mm Hg a zaklinený tlak < 15 mm Hg meraný pri pravostrannej katetrizácii) je možné len invazívne (2). **Pravostranná srdcová katetrizácia** je teda neodmysliteľná diagnostická metóda na:

- kvalitatívne zhodnotenie (potvrdenie prekapilárnej PH),
- exaktnú kvantifikáciu PH,

Obrázok 4. Diagnostický algoritmus CTEPH (8)



Vysvetl. PH – pľúcna hypertenzia, CTEPH – chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia, TTE – transtorakálna, transezofágová echokardiografia, CT – počítačová tomografia, MR – magnetická rezonancia, *v jednom sedení realizácia pravostrannej katetrizácie na špecializovanom pracovisku (upravené podľa 13).

- zhodnotenie centrálnej hemodynamiky (tlaky v pravom srdci, v pľúcnici, v zaklinení; kalkulácia pľúcnej cievnej rezistencie a srdcového výdaja).

Echokardiografia nie je síce postačujúca pre diagnózu PH, ale v manažmente CTEPH plní viaceré kľúčové úlohy:

- deteguje PH a odhaduje jej závažnosť (z vrcholového gradientu trikuspidálnej regurgitácie, z rýchlostného profilu trysky pulmonálnej regurgitácie);
- hodnotí hemodynamické dôsledky PH (stupeň dilatácie a dysfunkcie pravej komory, významnosť chlopňových regurgitácií);
- monitoruje vývoj PH napr. po pľúcnej embólii, teda riziko rozvoja CTEPH, ďalej efekt liečby CTEPH;
- poskytuje prognostické ukazovatele (veľkosť a funkcia pravej komory, perikardiálny výpotok) (2, 8).

Na stanovenie diagnózy CTEPH podľa definície je nevyhnutný dôkaz obštrukcie pľúcnych artérií po subsegmentálnu úroveň napriek 3-mesačnej antikoagulačnej liečbe. Tento je možný pomocou zobrazovacích metód: ventilačno-perfúzneho skenu a angiografie.

Neodmysliteľnou diagnostickou metódou CTEPH je pľúcna scintigrafia, pri ktorej sú charakteristickým nálezom viacpočetné lobárne a segmentálne perfúzne defekty. Podmienkou

je prítomnosť aspoň 1 perfúzneho defektu minimálne v 1 segmente s normálnou alebo takmer normálnou ventiláciou (obrázok 2). Opačne platí, že normálny scintigrafický nález u pacienta s PH vylučuje diagnózu CTEPH.

CT-angiografia predstavuje významný diagnostický krok, ktorý dokáže vyselektovať pacientov s pravdepodobnou CTEPH, vyžaduje však erudíciu. Typicky sa pozoruje: tromboembolický materiál v centrálnych pľúcnych tepnách, zúženia a amputácie pľúcnych artérií, subpleurálne denzity, mozaikovitá štruktúra pľúcneho parenchýmu, dilatované bronchiálne tepny. Negatívny CT nález diagnózu CTEPH nevylučuje. Tu zohráva významnú úlohu pozitívna scintigrafia, ktorá, ako sa spomína vyššie, sa v takomto prípade považuje za senzitivnejšiu metódu (12).

Pľúcna angiografia je aj napriek rozvoju neinvazívnej diagnostiky (CT) rozhodujúcim vyšetrením a zlatým štandardom. Poskytuje najlepšie informácie o patomorfológii pľúcnych artérií (tromby, stenózy odstupov, či oklúzie pulmonálnych artérií) – obrázok 3 (10). Za typické nálezy pre CTEPH sa považuje konkávne zakončenie kontrastu nad organizovaným trombom, zúženie alebo úplná obštrukcia toku, priečne pruhy vo vnútri lúmenu, intimálne nerovnosti.

Diagnostický algoritmus CTEPH – obrázok 4 (13) sa spúšťa klinickým podozrením na PH (symptomatológia, fyzikálny nález). Neinvazívne metódy, ako ekg a rtg hrudníka, funkčné vyšetrenie pľúc, sú nápomocné, nie patognomické. Následne sa rozbehne kaskáda neinvazívnych vyšetrovacích postupov, spomedzi ktorých má echokardiografia (detekcia a kvantifikácia PH) kľúčové postavenie. Po vylúčení pneumologickej príčiny PH a ochorenia ľavého srdca sa realizuje scintigrafia pľúc. Normálna a až takmer normálna perfúzia CTEPH vylučuje. Prítomnosť jedného alebo viacerých perzistujúcich perfúzných defektov je vysokosuspektná pre CTEPH. Ďalším krokom je CT-angiografia (aj v prípade inkonkluzívneho výsledku scintigrafie). CT-nález typický alebo pripúšťajúci CTEPH vyžaduje definitívnu diagnostiku (pravostranná katetrizácia srdca, pľúcna angiografia) až na pracovisku, ktoré sa na problematiku CTEPH špecializuje. Diagnóza CTEPH, charakter postihnutia pľúcnych artérií (rozsah, podiel proximálneho a distálneho komponentu), klinický obraz, komorbidita determinujú liečebnú stratégiu. V nej je kľúčová odpoveď na otázku, či ide o operabilnú CTEPH.

Laboratórne vyšetrenia dokážu „usmerniť“ podozrenie na niektoré typy PH (napr. HIV, choroby spojivového tkaniva), pre CTEPH však nie sú špecifické. Súčasťou diagnostiky by malo

byť kompletne hemokoagulačné vyšetrenie so zameraním na trombofilné stavy včítane genetického vyšetrenia.

Do komplexu vyšetrení pri CTEPH jednoznačne patrí neinvazívna diagnostika hlbokaj venóznej trombózy, predovšetkým duplexná sonografia (14), i keď potvrdenie zdroja pľúcneho tromboembolizmu v čase odhalenia CTEPH môže byť problematické.

Liečba CTEPH

Moderný manažment CTEPH vo vyspelých krajinách sveta má približne 25-ročnú tradíciu. Zásadným predpokladom úspechu v liečbe CTEPH je úzka medziodborová spolupráca a adekvátna klinická skúsenosť. Vzhľadom na nevelký počet chorých je snaha sústrediť starostlivosť do špecializovaných centier, ktoré majú dostatok skúseností s diagnostikou a všetkými spôsobmi modernej liečby. Súčasné liečebné modalitý sú takéto:

- chirurgická liečba:
 - pľúcna endarterektómia;
 - transplantácia pľúc;
- intervenčná liečba: balóniková angioplastika;
- konzervatívna liečba:
 - konvenčná (diuretiká, oxygenoterapia, antikoagulantia);
 - špecifická (analógy prostacyklínu, antagonisty endotelínových receptorov, inhibítory fosfodiesterázy 5).

Všeobecne akceptovaný liečebný algoritmus (4. stretnutie WHO, Dana Point 2008) (obrázok 5) sa používa aj v podmienkach Slovenskej republiky (2). Liečebná stratégia sa odvíja od lokalizácie obštrukcie pľúcnych artérií (pozri klasifikácia CTEPH). Pacienti s obštrukciou centrálnych a segmentálnych pľúcnych vetiev (50 %) sú vhodní kandidáti na chirurgickú liečbu – pľúcnu endarterektómiu (PEA). Ide o potenciálny kuratívny vysokošpecializovaný výkon, ktorý v podmienkach správnej indikácie môže viesť až k normalizácii pľúcnej hemodynamiky, a je preto liečbou prvej voľby pri CTEPH (trieda I C podľa ESC, trieda I B podľa AHA) (2, 15). Indikovaní sú:

- symptomatickí pacienti, s chirurgicky dosiahnuteľnou trombotickou obštrukciou pľúcnych ciev, bez závažných pridružených ochorení;
- s pľúcnou cievnou rezistenciou > 300 dyn. s. cm⁻⁵;
- s aspoň trojmesačnou antikoagulačnou liečbou (2).

Z rôznych príčin je takmer polovica pacientov s CTEPH inoperabilných. V tejto skupine prichádzajú do úvahy alternatívne možnosti chirurgickej liečby (balóniková angioplastika,

transplantácia pľúc) a konzervatívna liečba – špecifická farmakoterapia PH.

Konvenčná liečba platí pre všetkých pacientov s CTEPH. Doživotná antikoagulačná liečba s cieľovým INR 2,5 – 3 je indikovaná vždy (trieda I C) (2, 15). Cieľom je prevencia recidív tromboembolizmu a prevencia trombóz *in situ*. Samotná antikoagulačná liečba však zásadne neovplyvňuje prognózu pacientov s CTEPH. Oxygenoterapia má za úlohu zlepšiť saturáciu artériovej krvi kyslíkom nad 90 % a zlepšiť oxygenáciu periférnych tkanív. Ďalšia konvenčná liečba radiaca sa pokročilostou ochorenia a klinickým nálezom je čisto symptomatická.

Špecifická liečba je liečebnou modalitou u pacientov s významným podielom distálnej obštrukcie, kde sa využíva analógia s pľúcnou artériovou hypertenziou. Jej indikácia sa viaže na nasledovné klinické situácie:

- distálna forma CTEPH (PEA kontraindikovaná),
- závažná komorbidita kontraindikujúca PEA,
- premostenie k PEA,
- perzistentná PH a rekurentná PH po PEA (2, 15).

Napriek tomu, že regulačné orgány doposiaľ neudelili špecifickú liečbu indikáciu CTEPH, celosvetovo expertné centrá túto liečbu podávajú. Európske odporúčania túto indikáciu uvádzajú v úrovni triedy IIb C (doposiaľ je len jedna randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia s antagonistom endotelínových receptorov – 16), nateraz odporúčajú špecifickú liečbu podávať v rámci klinických štúdií (2).

CTEPH, ako z vyššie uvedeného vyplýva, má zložitý diagnostický a liečebný algoritmus, ktorý vyžaduje špeciálne technické vybavenie a klinickú skúsenosť, a tak viaže komplexný manažment pacienta na špecializované pracoviská. Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., v Bratislave má adekvátnu odbornú erudíciu v realizácii diagnostického a liečebného algoritmu CTEPH na úrovni súčasných medicínskych poznatkov, a teda spĺňa kritériá na centralizovanú starostlivosť o pacientov s CTEPH.

Vlastný súbor pacientov

Kardiologická klinika NÚSCH, a. s., a LF SZU sa tejto problematike od roku 2004 systematicky venuje. V tomto období sa na základe kompletného vyšetrenia stanovila diagnóza CTEPH u 96 pacientov, z toho u 50 hemodynamicky významná. V tomto súbore bolo vyššie zastúpenie mužov (31 vs. 19) s priemerným vekom 61 ± 10 rokov. Prevažná časť pacientov bola vysoko symptomatická (74 % vo funkčnej triede NYHA III) a výkonnosť bola významne redukovaná (6 MWD 358 m; medián). Analýza rizikových faktorov CTEPH ukázala v 37 % prítomnosť klinických rizík

a v 77 % prítomnosť aspoň jedného laboratórneho rizikového faktora. Invazívne vyšetrenie potvrdilo závažnú PH (stredný tlak v pľúcnici 51 mm Hg, medián; PVR 9,7 W.j., medián). Na základe scintigrafie, CT angiografie a DSA pulmoangiografie sa hodnotil rozsah postihnutia pľúcneho riečiska a stanovila sa operabilita. Chirurgické riešenie pacientov s CTEPH sa realizovalo na zahraničných pracoviskách v Prahe (VFN) a vo Viedni (AKH) u 24 z 27 indikovaných pacientov (1 nesúhlas, 2 exity tesne pred operáciou). Efekt operácie je výborný v 74 %. Tlak v pľúcnici (mPAP) signifikantne klesol z 81 na 40 mm Hg (medián), čo sa významne prejavilo v echokardiografických a klinických parametroch a v záťažovej kapacite (predĺženie vzdialenosti počas 6 MWT o 206 m – medián). Reziiduálna PH pretrváva u 7 pacientov (26 %). Špecifická farmakoterapia sa v sledovanom súbore indikovala rešpektujúc odporúčania pre manažment pľúcnej hypertenzie Európskej kardiologickej spoločnosti (1) u 6 vysoko symptomatických (NYHA III/IV = 3/3) pacientov, s nízkou záťažovou kapacitou 311 m (medián), ťažkou PH (mPAP 52 mm Hg, PVR 12,5 W.j.). Išlo o 3 pacientov s reziduálnou PH po PEA a 3 s periférnou formou CTEPH. Podrobne sme o manažmente slovenských pacientov s CTEPH referovali v literatúre (6, 8, 17 – 22).

Záver

CTEPH je závažná klinická jednotka, s nejasnou etiopatogéznou a potenciálne fatálnym priebehom. V súčasnosti, vďaka už dostupným liečebným možnostiam, sa darí modifikovať až zvrátiť nepriaznivý vývoj tejto zákernej choroby stanovením správnej a dostatočne včasnej diagnózy.

Na Slovensku je potrebné pokračovať v nasledovných rozbehnutých aktivitách s cieľom zlepšiť manažment CTEPH:

1. odborná edukácia v tejto problematike celoplošne v odboroch, kde je vysoký výskyt rizikových pacientov (nielen kardiológia, angiológia, ale aj praktická medicína, interná medicína, pneumológia, hematológia, onkológia, chirurgické odbory);
2. monitorovanie pacientov po pľúcnej embólii so zameraním na vývoj tlaku v pľúcnom riečisku (echokardiografické vyšetrenie pacienta po pľúcnej embólii pri prepustení z nemocnice a s odstupom 3 – 6 mesiacov v závislosti od klinickej a echokardiografickej závažnosti). Zamerať sa najmä na rizikových

pacientov po pľúcnej embólii (mladší vek, veľké perfúzne defekty, idiopatická pľúcna embólia);

3. aktívne vyhľadávanie a zvýšený zdravotný dohľad u pacientov s nezávislými prediktormi CTEPH (stav po splenektómii, pacienti s VA shuntami pre hydrocefalus, s chronickými zápalovými chorobami, s osteomyelitídou a zápalovými ochoreniami čriev) a s niektorými koagulopatiami (faktor VIII, antifosfolipidové protilátky, lupus antikoagulans);
4. pacienta s podozrením na CTEPH odoslať na špecializované pracovisko, ktoré má skúsenosti s diagnostikou a liečebným manažmentom;
5. Výskum ako nevyhnutná podmienka pre zlepšenie manažmentu CTEPH. V tejto pre Slovensko najproblematickejšej oblasti je snaha držať krok s ostatnými krajinami Európy. Vďaka viacročnej spolupráci NÚSCH s uznávanými poprednými zahraničnými európskymi expertmi v problematike PH sme členmi Asociácie pre výskum CTEPH, ktorej prvé výstupy už boli publikované (22). Spolupráca je rozvinutá aj na medzinárodných projektoch a štúdiách, ktoré našim pacientom otvárajú možnosti takých druhov liečebného doriešenia (PEA, transplantácia pľúc), ktoré zatiaľ predovšetkým pre komplikovanú logistiku na Slovensku nie sú dostupné.

Literatúra

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl S): S43–S54.
2. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25 (24): 2243–2278.
3. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
4. Oger E et Epi-Getbo Study Group. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000, 83 (5): 657–660.
5. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236–2238.
6. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325–331.
7. Galie N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 571–576.
8. Šimková et al. Pľúcna hypertenzia očami kardiológa. *Bratislava SAP* 2009.
9. Suntharalingam J, Goldsmith K, van Marion V, et al. Fibrinogen Alpha Th312Ala polymorphism is associated with

chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 736–41.

10. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1203–1211.
11. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–158.
12. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680–684.
13. Hoepfer MM, Barberà JA, Channick RN, et al. Diagnosis, Assessment, and Treatment of Non-Pulmonary Arterial Hypertension Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1, Suppl S): S85–S96.
14. Štvrtinová V. Žilová trombóza a pľúcna embólia. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M. (eds): *Princípy internej medicíny*. SAP 2001, 3100 s: 747–759.
15. Jaff MR, DO, McMurtry MS, Archer SL, et al. On behalf of the American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A Scientific Statement from the American Heart Association. doi: 10.1161/CIR.0b013e318214914f 2011, 123:1788–1830: originally published online March 21, 2011 *Circulation*.
16. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan Effects in iNopEable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–2134.
17. Šimková I, Bzdúchová O, Riečanský I. Manažment pacientov s chronickou tromboembolickou pľúcnou hypertenziou na Slovensku. *Slov chirurg* 2006; 3: 24–27.
18. Šimková I, Jansa P, Pacák J, et al. Diagnostika chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie. *Kardiológia pre prax* 2007; 5: 72–79.
19. Jansa P, Šimková I, Lindner J, et al. Stratégie liečby chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie. *Kardiológia pre prax* 2007; 5: 80–84.
20. Šimková I, Pacák J, Vulev I, et al. Initial experiences with novel therapy for pulmonary hypertension in Slovakia. *Bratisl Lek Listy* 2006; 107: 239–247.
21. Belicová M, Šimková I, Jansa P. Vývoj chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie po akútnej pľúcnej embólii. *Interná med* 2009; 9: 541–545.
22. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 2011, 124: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2011/09/30/CIRCULATIONAHA.110.01500>. *Circulation* published online October 3, 2011.

prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc.
Kardiologická klinika NÚSCH, a. s.,
a LF SZU, Bratislava
Pod Kráskou hôrkou 1,
833 48 Bratislava 72
simkova@nusch.sk

