

Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia v spádovej nemocnici

M. Belicová

I. interná klinika Jesseniovej Lekárskej fakulty a UN Martin, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Marian Mokáň, DrSc., FRCP Edin

Súhrn: Úvod: Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia je vážny následok po pľúcnej embólii spojený s významnou morbiditou a mortalitou. Napriek liečbe sa vyvinie asi u 0,1–3,8% pacientov, ktorí prežili akútnu pľúcnu embóliu. *Cieľ práce:* Retrospektívnym pohľadom zhodnotiť výskyt, klinický obraz, úskalia v diagnostike a liečbu pacientov, u ktorých bola diagnóza v sledovanom období potvrdená. *Súbor pacientov:* V rokoch 1996–2007 bolo na I. internej klinike Univerzitetnej nemocnice v Martine hospitalizovaných 33 108 pacientov, z toho 267 (134 žien) s pľúcnou embóliou, u 5 z nich (2 ženy) bola potvrdená chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia. *Výsledky:* U 3 z nich bola dokumentovaná prekonaná akútna pľúcna embólia, u jedného z nich súčasne hlboká žilová trombóza. Títo pacienti mali pri akútnej pľúcnej embólii podanú trombolytickú liečbu. Dvaja pacienti boli prijatí pre progredujúcu dýchavičnosť, jedna pacientka pre anginózne ťažkosti ako akútny infarkt myokardu bez elevácií segmentu ST, jedna pacientka ako srdcové zlyhávanie a jeden pacient pre suspektnú recidívu pľúcnej embólie s hemoptýzou. Na EKG zázname obraz pravostranného srdcového preťaženia mali 4 pacienti, všetci 5 pacienti na vstupnom transtorakálnom echokardiografickom vyšetrení srdca mali pľúcnu hypertenziu, u 3 z nich bol nález na CT angiografii negatívny a všetci 5 pacienti mali pozitívny nález pri perfúznei scintigrafii pľúc. Toho času sú 2 z nich po úspešnej operácii, pľúcnej endarterektómii, jedna pacientka exitovala pod obrazom pravostranného srdcového zlyhania. Zvyšní 2 pacienti sú sledovaní kardiológom, sú vo funkčnom štádiu NYHA II. *Záver:* Čas do stanovenia definitívnej diagnózy napriek progredujúcim ťažkostiam a dokázanej pľúcnej hypertenzii bol relatívne dlhý (1–5 rokov), EKG zmeny sa najčastejšie vyhodnocovali ako ischemické. K predĺženej diagnostike viedli aj negatívne nálezy na CT angiografii pľúc. Práve správna a včasná diagnóza je rozhodujúca, pretože pľúcna endarterektómia, ak je správne indikovaná, je liečebnou metódou, ponúkajúcou značné zlepšenie kvality života a prežívanie, ako to vidíme aj u našich 2 pacientov. Na druhej strane neindikovaná operácia viedla k úmrtiu pacientky.

Kľúčové slová: pľúcna embólia – pľúcna hypertenzia – pľúcna endarterektómia

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in local hospital

Summary: *Background:* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a serious consequence of pulmonary embolism associated with considerable morbidity and mortality. It develops in about 0.1–3.8% among patients who survive pulmonary embolism despite adequate treatment. *Objective:* Retrospectively evaluate incidence, clinical picture and difficulties in diagnostics and treatment of patients, in which the diagnosis was confirmed. *Patients and methods:* In years 1996–2007 there were 33,108 patients hospitalized at 1. Internal Clinic of University hospital in Martin, 267 patients (134 women) had pulmonary embolism, 5 (2 women) of them were diagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Results:* 3 of them overcame acute pulmonary embolism and one of them had deep venous thrombosis at the same time. These patients, during acute pulmonary embolism, were administered trombolytic treatment. Two patients were hospitalized because of progressive dyspnoe, 1 patient as acute myocardial infarction without ST segment elevation, 1 patient as heart failure and 1 patient because of susceptible recommitment of pulmonary embolism with hemoptysis. ECG of right heart overload were found in 4 patients, in all 5 patients in transthoracic echocardiographic examination a pulmonary hypertension were present, in 3 patients there were CT angiography negative and all 5 patients were positive in perfuse scintigraphy of lungs. This time, 2 of them are after successful operation, pulmonary endarterectomy and 1 patient (woman) died as right heart failure. Rest of the patients (2) are followed up by cardiologist in stadium NYHA II. *Conclusion:* Time till making definitive diagnosis, in spite of progressive discomfort and approved pulmonary embolism, was relatively long (1–5 years), ECG changes was most of the time diagnosed as ischaemic ones. Negative CT angiography of lungs was another step to long term diagnostics. Exactly right and early diagnosis is conclusive, because pulmonary endarterectomy, if its well indicated, is a treatment method, which makes better quality of life and survival, as we can see in our 2 patients. On the other hand not indicated operation caused the death in our 1 patient.

Key words: pulmonary embolism – pulmonary hypertension – pulmonary endarterectomy

Úvod

Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH) je konečný výsledok trvalej obštrukcie pľúcnych artérií po akútnej alebo rekurentnej pľúcnej embólii (PE) [1]. Len asi u 50% týchto pa-

cientov je známa anamnéza o PE a hlboké žilovej trombóze (HŽT) [2]. Štúdie ale dokumentujú, že nielen symptomatická akútna PE je často prehliadnutá alebo chybne diagnostikovaná, ale PE môže prebiehať aj asymptomaticky [3]. Je to

ochorenie, ktoré sa po PE vyvinie aj u pacientov na adekvátnej antikoagulačnej liečbe [4]. V závislosti na veľkosti a lokalizácii embolov, ako aj na dĺžke trvania obštrukcie pľúcnych artérií sa vyvinie pľúcna hypertenzia (PH) a cor pulmonale [5].

Súbor pacientov a výsledky

V rokoch 1996–2007 bolo na I. internej klinike Univerzitnej nemocnice v Martine hospitalizovaných 33 108 pacientov, z toho 267 (134 žien) s pľúcnou embóliou. Títo pacienti neboli ďalej sledovaní na ambulancii našej kliniky. Traja z nich (2 ženy) boli v priebehu 1–5 rokov po akútnej PE rehospitalizovaní s diagnózou CTEPH, čo znamená, že CTEPH sa vyvinula u 1,2% pacientov po prekonanej akútnej PE. V čase stanovenia diagnózy boli všetci 3 pacienti na perorálnej antikoagulačnej liečbe. Zvyšní 2 pacienti neprekonali evidentnú PE ani HŽT a CTEPH bola u nich diagnostikovaná pri 1. hospitalizácii. Títo 5 pacienti s CTEPH tvorili 2% zo všetkých pacientov s PE hospitalizovaných v uvedenom období na našej klinike. Základné informácie o pacientoch sú zhrnuté v tab. 1 a 2 sú porovnané výsledky vyšetrení (perfúzna scintigrafia pľúc, CT angiografia pľúc a pľúcna angiografia).

Prvá pacientka je 56-ročná žena, s negatívnou rodinnou anamnézou na venóznym tromboembolizmus, hypertonička, nefajčiarka, obézna (výška 168 cm, váha 94 kg), ktorá v decembri roku 2001 prekonala akútnu submasívnu PE. V tomto období užívala orálne kontraceptíva (monofázické, 3. generácie) v trvaní 5 rokov. Bola jej podaná trombolytická liečba, altepláza (rtPA) v dávke 100 mg, vysadené orálne kontraceptíva a nastavená na per-

orálnu antikoagulačnú liečbu. Za 6 mesiacov po prekonaní PE bola vyšetrená na trombofilný stav. Bola jej zistená vysoká hladina faktora VIII 240 IU/dl (norma 60–150 IU/dl) a zvýšená plazmatická hladina homocysteínu 20,9 $\mu\text{mol/l}$ (norma 5–12 $\mu\text{mol/l}$). Po prechodnom zlepšení stavu za 1 rok po PE sa objavila progredujúca námahová dýchavičnosť, pre ktorú bola v roku 2005 kompletne vyšetrená pulmonológom. Pre podozrenie na intersticiálny pľúcny proces absolvovala bronchofibroskopiю s lavážou bronchov a torakoskopickú biopsiu pľúc, vyšetrenia vylúčili suponovanú diagnózu. Pre polyglobúliu a negatívny pľúcny nález absolvovala v tom istom roku trepanobiopsiu, stav na základe výsledku bol hodnotený ako sekundárna forma. Po vylúčení pľúcnej príčiny progresie dýchavičnosti a polyglobúlie bola v roku 2006 vyšetrená kardiológom. Na EKG (obr. 1) boli prítomné známky preťaženia pravého srdca, doplnené TTE vyšetrenie srdca (obr. 2) potvrdilo PH so systolickým tlakom v pľúcnici 60 mm Hg a dilatované pravé srdce. V tomto čase bola pacientka na účinnej perorálnej antikoagulačnej liečbe, D-dimér bol negatívny, doplnená CTA pľúc vylúčila tromboemboly vo vetvách pľúcnice. Napriek negatívne nález na CTA pľúc sme vyslovili podozrenie na CTEPH. U pacientky bola doplnená perfúzna scintigrafia pľúc (obr. 3), ktorá odhalila početné výpady v per-

fúzii pľúc obojstranne, čo podporovalo suponovanú diagnózu. V tomto čase bola pacientka vo funkčnom štádiu NYHA II. Začiatkom roku 2008 sa u pacientky objavili angínózne bolesti, pre ktoré bola prijatá do nemocnice ako suspektný akútny infarkt myokardu bez elevácií segmentu ST. Kontrolné TTE vyšetrenie srdca potvrdilo progresiu PH so systolickým tlakom v pľúcnici 105 mm Hg, pacientka bola vo funkčnom štádiu NYHA III a doplnený test 6minútovou chôdzou (6MWT) bol 280 m. Po súhlase pacientky s operačným výkonom bola prijatá na Kardiológickú kliniku NÚSCH v Bratislave. Po doplnení pľúcnej angiografie (PAG) s nálezom vpravo obliterácia segmentálnych vetiev pre stredný lalok, vľavo obliterácia subsegmentálnych vetiev pre horný a stredný lalok a segmentálnych vetiev pre dolný lalok pľúc a pravostrannej katetrizácii srdca bola pacientka prijatá do Všeobecnej fakultnej nemocnice na II. chirurgickú kliniku 1. LF v Prahe. Operačný zákrok, pľúcna endarterektómia (PEA) prebehol bez komplikácií, už perioperačne došlo k poklesu stredného tlaku v pľúcnici (57 vs 28 mm Hg). Pri prepustení bola pacientka vo funkčnom štádiu NYHA II a opakovaný 6MWT bol 349 m. Za 4 mesiace po operácii bola pacientka vo funkčnom štádiu NYHA I, kontrolné EKG (obr. 4) vykazovalo významné zlepšenie a kontrolné TTE vyšetrenie srdca (obr. 5) ústup PH a norma-

Tab. 1. Základná charakteristika pacientov.

Vek a pohlavie	Čas po akútnej PE, liečba	Vstupná diagnóza	HŽT pri PE	RF VTE a CTEPH
56 rokov, žena	5 rokov, TLL	Non STEMI	nie	homocysteín 0,9 $\mu\text{mol/l}$, OC F VIII 240 IU/dl
64 rokov, muž	neznámy	progredujúca dýchavičnosť	nie	pozitívna RA na CTEPH F VIII 280 IU/dl
44 rokov, muž	2 roky, TLL	hemoptýza susp. recidíva PE	nie	myeloproliferatívne ochorenie, znížená hladina proteínu C a S F VIII 250 IU/dl
66 rokov, muž	neznámy	progredujúca dýchavičnosť	nie	stav po splenektómii F VIII 260 IU/dl
68 rokov, žena	1 rok, TLL	srdcové zlyhávanie	áno	pozitívne APA F VIII 280 IU/dl

PE – pľúcna embólia, CTEPH – chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia, RF – rizikové faktory, TLL – trombolytická liečba, VTE – venóznym tromboembolizmus, OC – orálne kontraceptíva, APA – antifosfolipidové protilátky

Tab. 2. Výsledky vyšetrení.

Vek, pohlavie, NYHA	Perfúzna scintigrafia pľúc	CTA pľúc	Pľúcna angiografia
56, žena NYHA III	výpady v perfúzii pľúc bilaterálne	PH, bez centr. a segment. trombov bilaterálne	obliterácia segment. vetiev pre stredný lalok vpravo, vľavo obliterácia subsegment. vetiev pre horný a stredný lalok a segment. vetiev pre dolný lalok pľúc.
64, muž NYHA III	výpady v perfúzii pľúc bilaterálne	PH, bez centr. lobárnych a segment. trombov bilaterálne	vľavo periférna emboliz. do horného a dolného pľ. poľa, subsegment. uzáver S2, segment. uzáver S3, S4, vpravo segment. uzávery S2-9, subsegment. oklúzie S1
44, muž NYHA II	výpady v perfúzii pľúc vpravo, vľavo perfúzia pľúc bez defektov	trombus v odstupe pravej vetvy pľúcnice	trombus v odstupe pravej vetvy pľúcnice, ktorý zužuje jej lumen na 1/3, subsegment. oklúzia S1, kde sú dilatované cievy, spôsobené bronchopulmonálnymi anastomózami, vľavo bez embolizácie
66, muž NYHA II	výpady v perfúzii pľúc bilaterálne	PH, bez centr. lob. a segment. trombov bilaterálne	vľavo periférna emboliz. do horného pľ. poľa, vľavo perif. emboliz. do dolného pľ. poľa
68, žena NYHA IV	výpady v perfúzii pľúc bilaterálne	PH, centrálna, lobárna a segment. tromby bilaterálne	nevykonaná

PH – pľúcna hypertenzia, CTA pľúc – CT angiografia pľúc

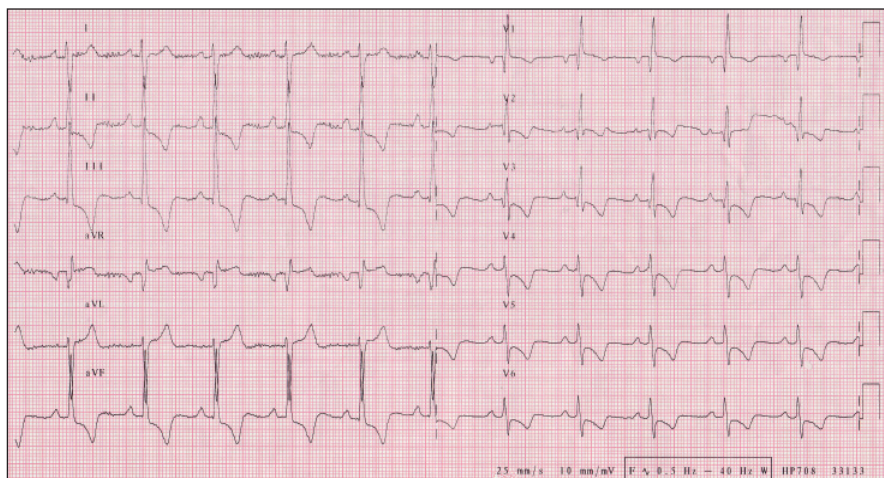
lizáciu veľkosti pravého srdca. Laboratórne došlo k normalizácii krvného obrazu. Pacientka okrem perorálnej antikoagulačnej liečby inú liečbu doteraz nevyžaduje.

Druhý pacient je 64-ročný muž, bez anamnézy prekonanej PE a HŽT, hypertonik, nefajčiar. V rodinnej anamnéze je údaj o výskyte CTEPH u sestry. Na hospitalizáciu bol poukázaný pulmonológom pre progresiu dýchavičnosti po vylúčení pľúcnej príčiny. TTE vyšetrenie srdca potvrdilo PH so systolickým tlakom v pľúcnici 60 mm Hg. Po doplnení CTA pľúc, ktoré odhalilo trombus v odstupe pravej vetvy pľúcnice (obr. 6) aj napriek negatívemu D-dimeru bola u pacienta zahájená antiko-

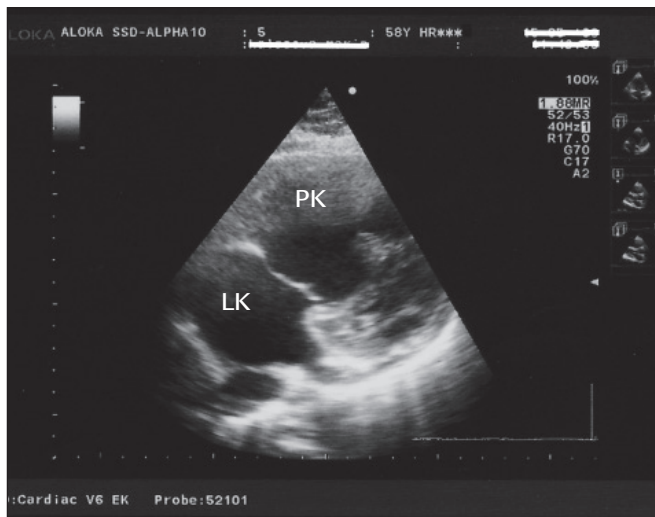
agulačná liečba. Pacient sa nedostavil na plánované kontrolné vyšetrenie za 3 mesiace. Kardiológom bol vyšetrený až za 6 mesiacov po prepustení z nemocnice. Napriek adekvátnej antikoagulačnej liečbe u pacienta progredovala dýchavičnosť, na EKG progredovali známky preťaženia pravého srdca (obr. 7a, 7b), TTE vyšetrenie srdca potvrdilo progresiu PH (60 vs 100 mm Hg), opakovaný D-dimer bol negatívny. Kontrolná CTA pľúc vylúčila tromby v centrálnych, lobárnych aj segmentálnych vetvách pľúcnice. Napriek tomu sme vyslovili podozrenie na CTEPH. Doplnená perfúzna scintigrafia pľúc diagnózu podporovala. Pacient bol vo funkčnom štádiu NYHA III, 6MWT bol

171 m. V tomto období pacient jednoznačne odmietal operáciu. Na jeho odmietavom postoji sa spolupodieľal aj fakt, že jeho sestra s rovnakou diagnózou operáciu neprežila. S odstupom ďalších 2 mesiacov po opakovanom pohovore pacient s operáciou súhlasil, bol prijatý na Kardiologickú kliniku v NÚSCH Bratislava. Po doplnení PAG s nálezom vľavo periférna embolizácia do horného a dolného pľúcneho poľa, subsegmentálny uzáver S2, segmentálny uzáver S3, S4, vpravo segmentálne uzávery S2–S9 a subsegmentálne oklúzie S1 a pravostrannej katetrizácii srdca bol prijatý na II. chirurgickú kliniku 1. LF UK a VFN v Prahe, kde bol operovaný. U pacienta bola vykonaná kombinovaná operácia, okrem PEA sutura foramen ovale a MAZE procedúra pre fibriláciu predsiení. Za 6 mesiacov po operácii bol vo funkčnom štádiu NYHA II, 6MWT 297 m a TTE vyšetrenie srdca potvrdilo pokles PH.

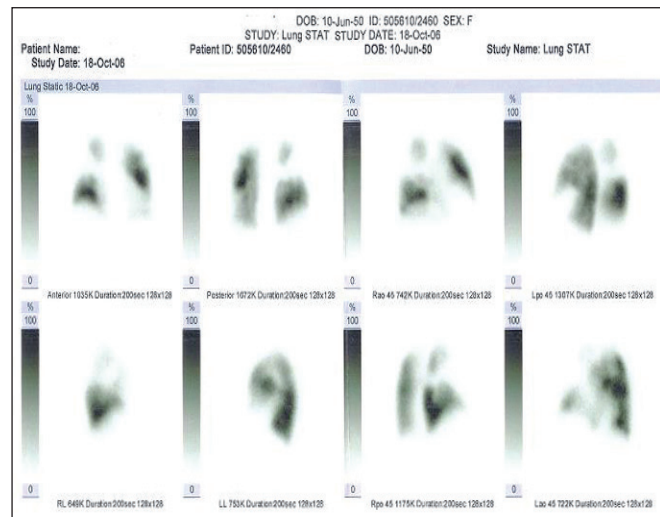
Tretí prípad. Rýchly priebeh CTEPH bol u 68-ročnej ženy, ktorá bola rehospitalizovaná 12 mesiacov po akútnej PE, kedy jej bola podaná TLL, Altepláza v dávke 100 mg. Napriek tomu, že užívala perorálnu antikoagulačnú liečbu, bola prijatá pod obrazom srdcového zlyhávania v štádiu anasarky. TTE vyšetrenie srdca odhalilo zachovalú systolickú funkciu ľavej



Obr. 1. EKG z roku 2006, 5 rokov progredujúca dýchavičnosť, hypertrofia a preťaženie pravého srdca.



Obr. 2. Transtorakálna echokardiografia z roku 2006, parasternálna projekcia na dlhú os: dilatácia pravej komory (PK), ktorá je väčšia ako ľavá komora (LK).



Obr. 3. Perfúzna scintigrafia pľúc z roku 2006, početné výpady v perfúzii pľúc obojstranne, znázornené ako biela a šedá zóna, čierna farba znázorňuje normálnu perfúziu pľúc.

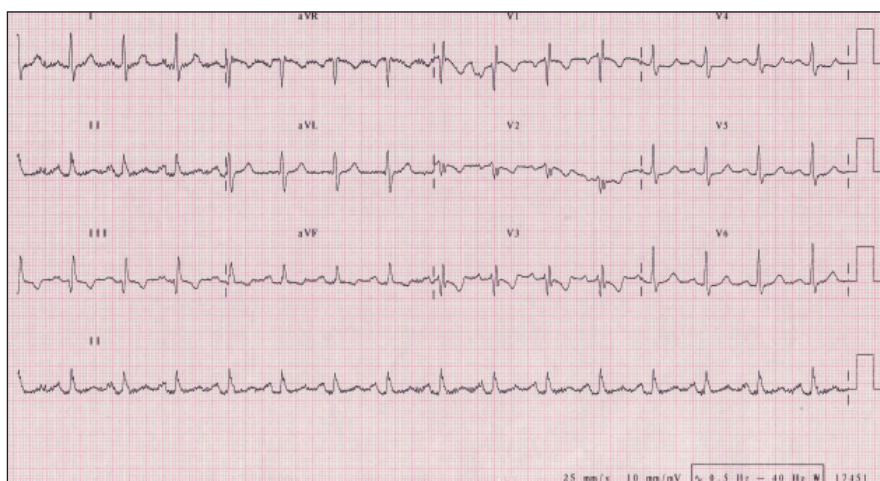
komory srdca, dilatáciu pravého srdca a systolický tlak v pľúcnicu 120 mm Hg. D-dimér bol negatívny, CTA pľúc odhalila početné centrálné, lobárne aj segmentálne tromby. U pacientky bola indikovaná urgentná operácia. PEA bola v tom čase dostupná len vo Viedni a navyše pacientka a jej príbuzní s operáciou nesúhlasili. Pravostranné srdcové zlyhávanie bolo rezistentné na liečbu a pacientka exitovala v priebehu 14 dní od prijatia. Na pitve sa potvrdili početné organizované tromby v pľúcnych artériách.

Štvrtý z našich pacientov bol 44-ročný muž, ktorý bol dispenzarizovaný na hematologickej ambulancii našej nemocnice pre chronické myelopro-

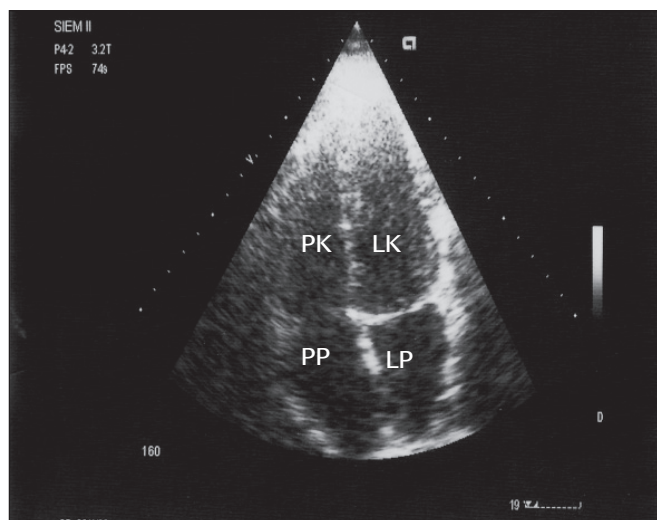
liferatívne ochorenie v tom čase bez chronickej liečby a známy vrodený trombofílny stav, zníženú hladinu proteínu C a S a zvýšenú hladinu F VIII. Tento pacient 2 roky dozadu prekonaný akútnu PE a tiež mu bola podaná TLL, altepláza v dávke 100 mg. Pacient až na námahovú dýchavičnosť bol bez výraznejších ťažkostí, na vyšetrenie bol odoslaný hematológom pre hemoptýzu ako suspektná recidíva PE. Pri prijatí bol podľa výsledkov INR na adekvátnej antikoagulačnej liečbe, D-dimér bol negatívny, doplnená CTA pľúc vykazovala trombus v odstupe pravej vetvy pľúcnicu, nález bol zhodný s CTA pľúc spred 2 rokov, keď bol hospitalizovaný pre akútne vzniknutú dý-

chavičnosť ako akútna PE. U pacienta bola doplnená PAG s nálezom trombusu v odstupe pravej vetvy pľúcnicu, ktorý zužuje jej lumen na 1/3, subsegmentálna oklúzia S1, kde sú dilatované cievy, spôsobené bronchopulmonálnymi anastomózami, vľavo bez embolizácie. Bronchopulmonálne anastomózy boli najskôr príčinou hemoptýzy. Pacient bol prezentovaný v NÚSCH Bratislava a ponechaný na konzervatívnej liečbe. Toho času je vo funkčnom štádiu NYHA II, je na perorálnej antikoagulačnej liečbe, inú liečbu nevyžaduje a je okrem hematológa dispenzarizovaný aj kardiológom našej nemocnice.

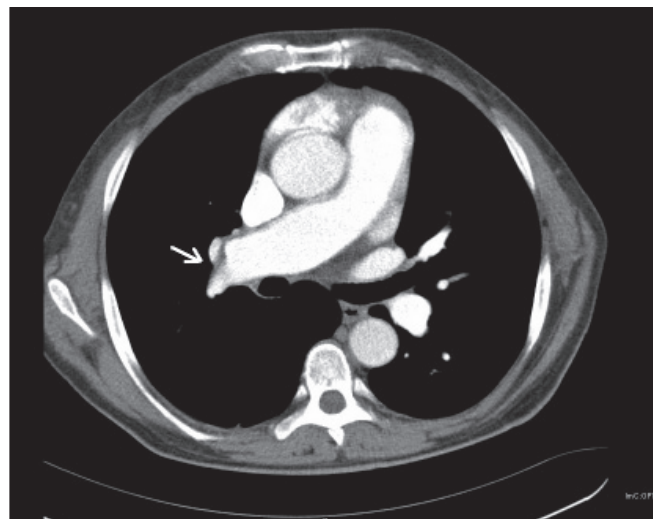
Posledný, **piaty pacient** bol 66-ročný muž, nefajčiar, v čase hospitalizácie 10 rokov po splenektomii po úraze, bez evidentnej anamnézy o prekonaní PE a HŽT. Bol odoslaný pulmonológom po vylúčení pľúcnej príčiny pre námahovú dýchavičnosť. EKG pri prijatí vykazovalo známky preťaženia pravého srdca, TTE vyšetrenie srdca odhalilo PH, D-dimér bol negatívny. Po vylúčení koronárnej choroby srdca bola doplnená CTA pľúc, ktorá vylúčila tromboemboly v pľúcnych artériách, preto bola doplnená perfúzna scintigrafia pľúc, ktorá podporovala suponanú diagnózu CTEPH. Následne bola doplnená PAG s nálezom vľavo periférna



Obr. 4. EKG z roku 2008, 4 mesiace po operácii, ustúpili známky preťaženia pravej komory srdca.



Obr. 5. Transtorakálna echokardiografia z roku 2008, 4 mesiace po operácii, štvordutinová projekcia: normalizovala sa veľkosť pravej predsene (PP) a pravej komory (PK), ľavá komora (LK), ľavá predsieň (LP).



Obr. 6. Trombus v odstupe pravej vetvy pľúcnice označený šípku.

embolizácia do horného pľúcneho poľa a vľavo periférna embolizácia do dolného pľúcneho poľa. Pacient bol v tom čase vo funkčnom štádiu NYHA II a rovnako ako predchádzajúci pacient bol prezentovaný v NÚSCH Bratislava a ponechaný na konzervatívnej liečbe. Pacient je toho času vo funkčnom štádiu NYHA II, je na perorálnej antikoagulačnej liečbe, inú liečbu nevyžaduje a je dispenzarizovaný kardiológom našej nemocnice.

Diskusia

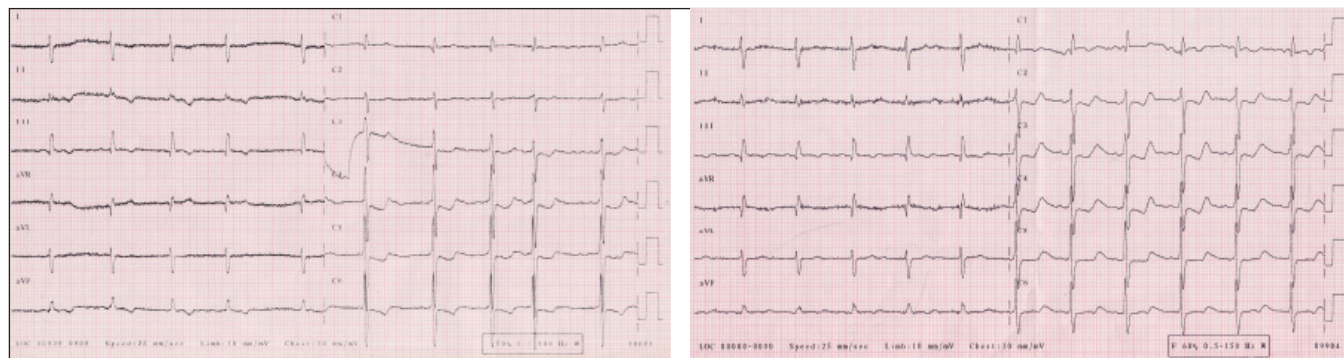
Pľúcna artériová hypertenzia (PAH) sa definuje ako skupina chorôb, ktorú charakterizuje postupné zvyšovanie pľúcnej vaskulárnej rezistencie, čo vedie k zlyhaniu pravej komory a predčasnej smrti. PH je definovaná stredným tlakom v a. pulmonalis > 25 mm Hg

v pokoji, alebo > 30 mm Hg pri záťaži. Súčasne používaná Benátska klinická klasifikácia delí chronickú PH do 5 kategórií:

1. pľúcnu artériovú hypertenziu, kde zaraďujeme aj idiopatickú PH (IPAH),
2. PH asociovanú s ľavostranným srdcovým postihnutím,
3. PH asociovanú s pľúcnymi respiračnými ochoreniami alebo hypoxiou,
4. PH v dôsledku chronickej trombotickej alebo embolickej choroby a
5. PH pri rôznych ochoreniach, ako je sarkoidóza, fibrotizujúca mediastinitída a iné.

V 4. kategórii sa nachádza chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia s tromboembolickou obštrukciou proximálnych alebo distálnych pľúcnych artérií [6]. Pri normálnom priebehu

akútnej PE dochádza k totálnej rezolúcii embolov, alebo ich rezolúcii s minimálnymi reziduami v pľúcnom riečisku s obnovením pľúcnej hemodynamiky do 30 dní u viac ako 90 % pacientov [5]. Pretože u väčšiny pacientov po akútnej PE nedochádza k vývoju CTEPH, predpokladá sa, že na jej vývoji sa podieľajú aj iné rizikové faktory (RF) ako tie, ktoré sú známe u venózneho tromboembolizmu. Za jeden z nich sa dnes pokladá aj vysoká hladina faktora VIII [7], ktorá bola zvýšená u všetkých našich pacientov. Patogenéza CTEPH nie je celkom dostatočne vysvetlená ani dnes. Pri jej vývoji nedochádza k rezolúcii embolov, tieto sa organizujú a pľúcne artérie sú potom uzatvorené, ale výrazne zúžené organizovanými fibrotickými masami v nepravidelnej forme. PH však



Obr. 7. Vľavo: EKG z roku 2003, pravotyp, známky preťaženia pravého srdca, vpravo: EKG z roku 2005, oproti nálezu z roku 2003 v hrudných zvodoch progresia hypertrofie a preťaženia pravej komory srdca.

nie je spôsobená iba mechanickou obštrukciou pľúcnych artérií chronickými embolami, ale tiež remodeláciou periférnych artérií distálne za obturovanými artériami, a tiež v embolami nepostihnutej časti. Tieto distálne lézie sú pravdepodobne zapríčinené vysokým tlakom a prietokom, ktorému sú otvorené artérie vystavené a sprostredkované endotelínom. Pľúcne kapiláry a vény zostávajú normálne, s výnimkou sekundárnych zmien v oblastiach po prekonaných infarktoch pľúc. Dnes sa predpokladá, že jadrom patologického procesu je porušená rezolúcia embolu a nie jeho formácia [8]. Určenie miery mikrovaskulárneho postihnutia u CTEPH je dôležité pred indikáciou operácie, pretože jeho väčšia prítomnosť môže byť príčinou významnej reziduálnej PH po výkone.

Pooperačná klasifikácia, ktorá hodnotí lokalizáciu obštrukcie pľúcnych artérií, rozlišuje 4 typy:

I. typ je charakterizovaný prítomnosťou trombu v hlavných vetvách.

II. typ, najčastejší, v hlavných vetvách nie je trombus, ale typická je prítomnosť zhrubnutej intimy, stenózy spôsobené pruhmi, strunami a membránami, postihujúcimi lobárne a segmentálne vetvy.

Pri **III. type** je postihnutie periférne, postihnuté sú segmentálne a subsegmentálne úseky pľúcnych artérií.

Pri **IV. type** ide o postihnutie malých periférnych artérií, trombotické zmeny sú sekundárne [9].

V klinickom obraze dominuje námahová dýchavičnosť, čo je hlavný symptóm ochorenia, ktorý bol prítomný aj u našich pacientov. Neskôr sa objavujú synkopy a angínózna bolesť, ako prejav nízkeho srdcového výdaja, suchý kašeľ, hemoptýza a cyanóza ako prejav ťažkej PH [10]. Väčšinu z týchto príznakov mala aj pacientka, u ktorej ale dominovali angínózne ťažkosti a pri zle zhodnotenom EKG bola prijatá ako akútny infarkt myokardu bez elevácií segmentu ST. Pri dlhšie trvajúcej hypoxémii sa objavuje sekundárna polyglobúlia, ktorá u jednej našej pa-

cientky viedla hematológa k trepanobiopsii. Pri vzniku dysfunkcie pravého srdca sa objavujú známky pravostranného srdcového zlyhávania [11], ktoré spolu s dýchavičnosťou môže imitovať chronické srdcové zlyhávanie pri dysfunkcii ľavej komory srdca, ako to bolo aj u našej pacientky. Oneskorená diagnóza CTEPH je pomerne častá, hlavne ak chýba anamnéza prebehnutého PE alebo HŽT. Asi 20% týchto pacientov má ľahkú až stredne ťažkú reštrikčnú poruchu pľúc, spôsobenú jazvami po infarktoch [12], čo môže viesť k chybnému diagnóze primárne pľúcnej diagnózy, ako to bolo aj u našej pacientky, ktorá podstúpila biopsiu pľúc. EKG a TTE vyšetrenie srdca sú všeobecne prvé vyšetrenia, ktoré odhalia PH.

Cieľom diagnostiky PH je stanovenie nielen jej závažnosti, ale pre liečbu je rozhodujúce odhaliť jej etiológiu [2]. CTA pľúc môže odhaliť okrem srdcových abnormalít aj cievne abnormality, ako je asymetrická dilatácia centrálnych pľúcnych artérií, kalcifikácia ich steny, variácie v diametri segmentálnych a subsegmentálnych artérií a bronchopulmonálne anastomózy, zmeny typické pre CTEPH. Na druhej strane pľúcne emboly môžu rekanalizovať a endotelizovať, a CTA pľúc môže byť falošne negatívna [13], ako to bolo aj u 3 našich pacientov. Dôležité postavenie v algoritme vyšetrení pri podozrení na CTEPH má dnes perfúzna scintigrafia pľúc, ktorá sa dnes pokladá za nadradenú diagnostickú metódu oproti CTA pľúc [2,5,10]. Typické sú segmentálne a väčšie defekty v perfúzii pľúc. V priebehu ochorenia dochádza k rekanalizácii lumenu pľúcnych artérií, cez ktoré potom pri vyšetrení značkován albumín môže prejsť, čo sa na scintigrame pľúc prejaví ako šedá zóna, typický nález pre CTEPH. Pozitívny scintigrafický nález mali všetci 5 pacienti. Perfúzna scintigrafia pľúc ale neumožňuje rozlíšiť akútnu PE a CTEPH [2]. Zlatým štandardom v diagnostike CTEPH ostáva PAG, ktorá nielen potvrdí diagnózu, ale tiež lokalizuje ložiská ob-

štrukcie, dáva definitívny obraz pľúcnej vaskulárnej anatómie a tiež odpoveď, či sú chronické obštrukcie lokalizáciou a veľkosťou vhodné na chirurgické riešenie. Pred plánovanou operáciou sa dopĺňa pravostranná katetrizácia srdca [4,14]. U pacientov s CTEPH je liečbou voľby PEA. Operácia je indikovaná u symptomatických pacientov vo funkčnom štádiu NYHA III a IV, s chirurgicky dosiahnuteľnou trombotickou obštrukciou pľúcnych artérií, ktorí nemajú závažné pridružené ochorenia. Nevyhnutná je predchádzajúca aspoň trojmesačná antikoagulačná liečba, po jej zahájení možno skôr výnimočne očakávať zlepšenie klinického stavu a hemodynamiky [15,16], ako to bolo aj u nášho 2. operovaného pacienta, ktorého stav sa napriek 6-mesačnej antikoagulačnej liečbe nezlepšil. V pooperačnom období sa pokračuje doživotne v účinnej antikoagulačnej liečbe. U oligosymptomatických pacientov, ako sú aj naši zvyšní 2 pacienti, ktorí sú vo funkčnom štádiu NYHA II, je rovnako dôležitá účinná antikoagulačná liečba a ďalšie sledovanie kardiológom. Pri progresii ochorenia je potrebné prehodnotenie indikácie PEA, a pri jej nevhodnosti zvážiť špecifickú liečbu, ktorej podávanie je viazané na špecializované pracoviská [16–18].

Záver

Čas do stanovenia definitívnej diagnózy napriek progredujúcim ťažkostiam a dokázanej PH a po kompletnom pľúcnom vyšetrení, ktoré vylúčilo primárnu pľúcnu diagnózu, bol u našich pacientov relatívne dlhý (1–5 rokov). EKG zmeny sa najčastejšie vyhodnocovali ako ischemické, čo možno čiastočne vysvetliť aj tým, že vstupné EKG sa v úvode diagnostiky neporovnávalo s EKG záznamom v dokumentácii. K predĺženej diagnostike viedli aj negatívne nálezy na CTA pľúc. Zo širšieho pohľadu sa ako problematická javí nedostupnosť scintigrafických vyšetrení, čo však nie je problém našej nemocnice [19]. Práve správna a včasná diagnóza je rozho-

dujúca, pretože PEA, ak je správne indikovaná, je liečebnou metódou, ponúkajúcou značné zlepšenie kvality života a prežívanie. Pacienti s CTEPH vyžadujú multidisciplinárny prístup a komplexný manažment je viazaný na špecializované pracoviská. Na Slovensku je Kardiologická klinika NÚSCH Bratislava, ktorá úzko spolupracuje s II. chirurgickou klinikou LF UK a VFN v Prahe, kde sa od roku 2005 úspešne tieto pacienti operujú. Vývoj a skvalitnenie diagnostických možností, chirurgických techník a pooperačný manažment premenil túto diagnózu na potenciálne liečiteľnú formu PH, ako sme to prezentovali aj u našich pacientov.

Literatúra

1. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
2. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020.
3. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 395–399.
4. Feddullo PF, Auger WR, Kerr KM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–1472.
5. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236–2238.
6. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537.
7. Bonderman D, Turecek P, Jakowitsch J et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003; 90: 372–376.
8. Lang I, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 568–570.
9. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000; 37: 165–252.
10. Pengo V, Prandoni P. From acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 2005; 6: 830–833.
11. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl 12): 40S–47S.
12. Morris TA, Auger WR, Ysrael MZ et al. Parenchymal scarring is associated with restrictive spirometric defects in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 399–403.
13. King MA, Ysrael M, Bergin CJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 955–960.
14. Darteville P, Fadel E, Mussot S et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637–648.
15. Lindner J, Jansa P. Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia. Endarterektomie pľúcnych tepien. Praha: Maxdorf 2009.
16. Simková I, Pacák J, Riečanský I et al. Initial experiences with novel therapy for pulmonary hypertension in Slovakia. *Bratislav Lek Listy* 2006; 107: 239–247.
17. Widimský J. Je farmakologická liečba chronickej tromboembolické pľúcnej hypertenzie nadějná? *Vnitř Lék* 2009; 55: 517–522.
18. Jansa P, Ambrož D, Marešová J et al. Dlouhodobé zkušenosti s infúzní léčbou treprostinilem u nemocných s pľúcni arteriální hypertenzí v České republice. *Vnitř Lék* 2007; 53: 333–337.
19. Belicová M et al. Vývoj chronickej tromboembolické pľúcnej hypertenzie po akútnej pľúcnej embolii. *Interná Med* 2009; 9: 541–545.

doc. MUDr. Margita Belicová, PhD.
www.mfn.sk
e-mail: mbelicova@hotmail.com

Doručeno do redakce: 16. 8. 2010
Přijato po recenzi: 1. 11. 2010