

Od žilního tromboembolismu k chronické tromboembolické plicní nemoci

David Ambrož, Pavel Jansa

II. interní klinika kardiologie a angiologie, Centrum pro plicní hypertenzi, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta UK, Praha

Chronická tromboembolická plicní hypertenze je závažná komplikace akutního žilního tromboembolismu, která nepoznaná a neléčená vede ke smrti nemocného. Na kazuistice prezentujeme rozvoj plicní hypertenze u nemocného po atace plicní embolie.

Klíčová slova: plicní hypertenze, plicní embolie, CTEPH.

From venous thromboembolism to chronic thromboembolic pulmonary disease

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a serious complication of acute venous thromboembolism which, if unrecognized and untreated, leads to death. This case report presents the development of pulmonary hypertension in a patient after pulmonary embolism.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary embolism, CTEPH.

Úvod

I přes známost rizikových faktorů, patofyziologie, dobré dostupnosti diagnostických modalit a léčby je žilní tromboembolická nemoc (TEN) závažným kardiovaskulárním onemocněním se stoupající incidencí. V rámci úmrtí na kardiovaskulární onemocnění je třetí za ischemickou chorobou srdeční a cévní mozkovou příhodnou. Potenciálně smrtelnou komplikací není pouze akutní plicní embolie, ale i rozvoj nepoznané a neléčené chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH), která může vést k úmrtí pacienta. Vzhledem k aktuálním moderním možnostem léčby CTEPH, které nám umožňují většinu nemocných zcela vyléčit, je nutné na tuto chronickou komplikaci TEN aktivně myslet a pacienty vyhledávat.

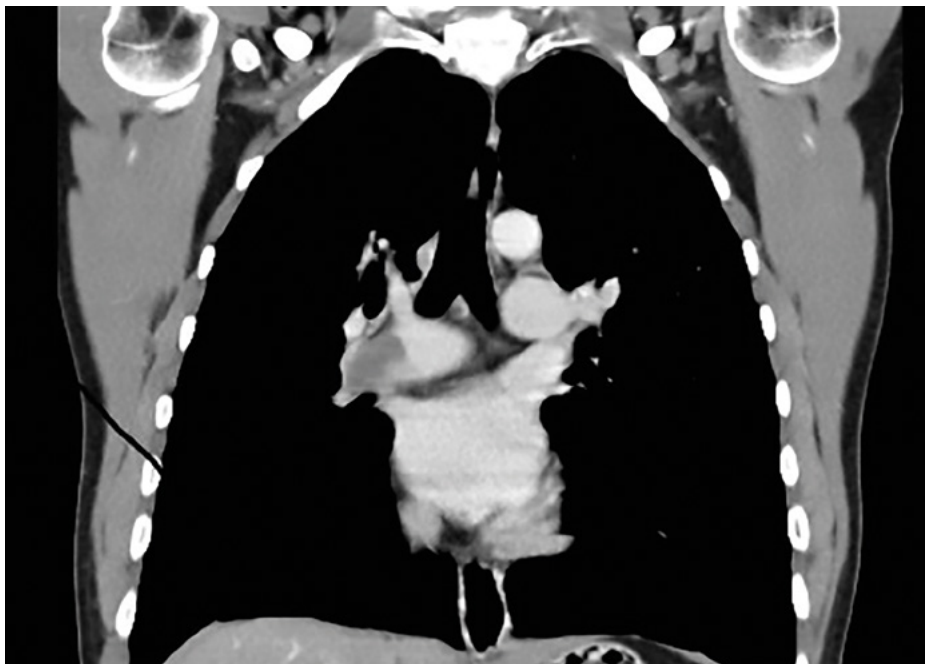
Kazuistika

29letý muž, chronicky léčený pro ulcerózní kolitidu a astma bronchiale, k nám byl přijat

k léčbě akutní plicní embolie. Nemocný začal pociťovat 48 hodin před přijetím rychle se zhoršující dušnost, současně rozvoj febrilií až 39,0 °C. Při příjmu byl nemocný tachykardický, tachypnoický, s nižší hodnotou saturace nativně 88 %. Pro elevaci D-Dimerů provedena CT angiografie plic s nálezem oboustranné anatomicky rozsáhlé plicní embolie (Obr. 1). Podána antikoagulační léčba heparinem. Doplněno echokardiografické vyšetření (ECHO) s nálezem dilatace a dysfunkce pravé komory a nemocný odeslán na koronární jednotku k podání systémové trombolýzy pro akutní high risk plicní embolii. Podání systémové trombolýzy proběhlo ve zvyklém schématu: Actilyza 10 mg bolus a v následujících 120 minutách podáno dalších 90 mg v infuzi. Systémová trombolýza byla aplikována bez komplikací a vedla ke klinickému zlepšení nemocného. Doplněno kontrolní ECHO, které prokázalo zmenšení dilatované pravé komory (PK), vymizení D tvaru levé komory a poklesu

odhadu systolického tlaku v plicnici (PASP) z 55–60 mmHg na 45 mmHg. Sonografické vyšetření žilního systému obou dolních končetin neprokázalo čerstvou trombózu či starší potrombotické změny.

Současně s léčením akutní plicní embolie se řešilo dovyšetřením febrilií nemocného a vyšších zánětlivých parametrů vstupně (leukocytů 33,9 tis/ml; CRP 55,8 mg/l; prokalcitonin 0,17 mcg/l) a anémie s Hb 88 g/l. Na základě patologického manuálního diferenciálu krevního obrazu bylo vyjádřeno podezření na *Bartonellu*, nasazena ATB terapie (ertapenem a tigecyclin) s efektem. Nicméně následující sérologická a kulturační vyšetření suspektní diagnózu bartonelózy nepotvrdily a nepodařilo se stanovit ani jiné infekční agens. Dále pro laboratorní nález pozitivní intravaskulární hemolýzy bylo vyjádřeno podezření na autoimunitní hemolytickou anémii, která se prokázala, a u nemocného byly detekovány tepelné protilátky. Proto

Obr. 1. Obrázek trombu v pravé plicnici v akutním stavu (zdroj: Radiodiagnostická klinika VFN)**Obr. 2.** DSA plicnice s patrným uzávěrem většiny pravé plicnicové tepny (zdroj: II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN)

zahájena kortikoterapie s počáteční dávkou Prednisonu 1 mg/kg s postupnou detrakcí. Při antikoagulační terapii pomocí enoxaparínu, ATB empirické terapie a kortikoidů se stav nemocného začal rychle zlepšovat, vymizela klidová desaturace a po 14denní hospitalizaci byl soběstačný propuštěn domů.

Ambulantně v péči našich hematologů došlo k postupnému snížení kortikoidů a po dohodě s gastroenterologem (nemocný léčen také pro ulcerózní kolitidu) ponechán po půl roce na dávce 8 mg metylprednisolonu a se současnou biologickou léčbou infliximabem, později vedolizumabem.

Na kardiologickou kontrolu se nemocný dostavil 6 měsíců po PE s nálezem nedilatovaných pravostranných oddílů a s odhadem PASP 34 mmHg, což bylo hodnoceno jako hraniční tlak. CT angiografie plicnice prokázala stále přítomný trombus v pravé plicnici, ale nemocný byl klinicky zcela asymptomatický. Pro trombus v pravé plicnici byla ponechána antikoagulační terapie u rizikového nemocného (autoimunitní hemolytická anémie, kortikoterapie, ulcerózní kolitida) dlouhodobě. Pro nestabilní INR převeden na apixaban. Následně dva roky od plicní embolie bylo provedeno kontrolní ECHO s nálezem dilatace PK a vzestupem PASP na 60–65 mmHg. Doplněn V-P scan, který prokázal prakticky uzávěr celého funkčního cévního řečiště pravé plíce a segmentální defekty vlevo. Na cílený dotaz připustil zhoršení námažové dušnosti. Vzhledem k velmi pravděpodobné diagnóze CTEPH byl nemocný přijat k provedení pravostranné srdeční katetrizace, digitální subtrakční angiografii (DSA) plicnice a nové CT angiografii plic. Katetrizačně byla potvrzená těžká prekapilární plicní hypertenze se středním tlakem v plicnici 50 mmHg a vysokou plicní vaskulární rezistencí 8,3 W.U. DSA plicnice (Obr. 2) a CT potvrdili (Obr. 3) diagnózu CTEPH s proximálním operabilním nálezem. Operace (plicní endarterektomie) proběhla bez komplikací s odstraněním fixovaného fi-

botricky přestavěného materiálu. Kontrolní pooperační ECHO a další echokardiografické sledování potvrdilo normalizaci tlaku v plicnici, vymizení dilatace PK a normální funkci PK, což bylo hlavně spojeno i s vymizením námažové dušnosti nemocného.

Epidemiologie TEN a CTEPH

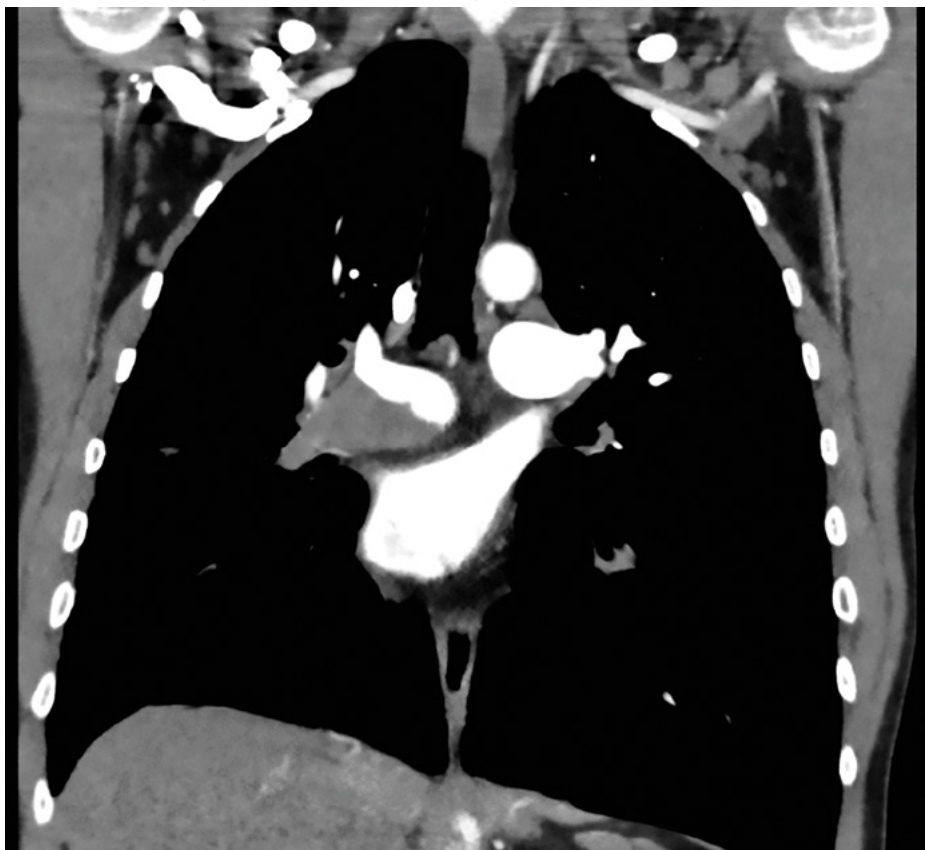
I přes široce používanou prevenci TEN její incidence postupně stoupá. Aktuálně je uváděna incidence akutní plicní embolie v průměru kolem 0,1 % dospělých s rozmezím 53–162 na 100 000 obyvatel (1). Výrazněji stoupá u starších nemocných. Ve věkové skupině nad 75 let je incidence ne 0,1 %, ale 1,0 % (2). U malé části nemocných ale nedojde při adekvátní antikoagulační léčbě k rozpuštění trombembolů v plicním cévním řečišti a dojde k rozvoji CTEPH. Incidence CTEPH je odhadována na 30–50 na 1 000 000 obyvatel (3). Nicméně důležitější je výskyt rozvoje CTEPH po atace PE. Ve skupině pacientů po PE je incidence CTEPH 3,2 % (4).

Patofyziologie a rizikové faktory

Příčina rozvoje CTEPH není známá. Určitě má spojitost s prodělaným žilním tromboembolismem. Přibližně 75 % nemocných s CTEPH má v anamnéze prodělanou PE (5). Podobné mají i rizikové faktory. Významnými rizikovými faktory pro obě onemocnění je mutace faktoru II a V, přítomnost antifosfolipidového syndromu, anebo přítomnost zhoubného nádoru (u CTEPH i anamnesticky). Nicméně výskyt rizikových faktorů má jinou distribuci u CTEPH a žilního tromboembolismu. Významně častěji se jako rizikový faktor u CTEPH (na rozdíl od PE) uplatňuje přítomnost kardiostimulátoru/portu, zvýšená hladina faktoru VIII, nespecifický střevní zánět (6).

Plicní hypertenze se u nemocných s CTEPH rozvíjí jednak z důvodu mechanické obstrukce plicního řečiště nedostatečně zresorbovaných trombembolů, ale významnou roli zde hraje i rozvoj mikroangiopatie na úrovni plicních tepének. Při uzávěru části plicního řečiště musí dojít k přesměrování toku krve do nepostížených segmentů a zde dochází u predisponovaných osob vlivem vysokého „shear stressu“ k poškození intimy,

Obř. 3. Organizovaný trombus v pravé plicnici 3 roky po APE (zdroj: zdroj Radiodiagnostická klinika VFN)



Tab. 1. Indikace screeningu u chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH)

Indikace screeningu CTEPH (echokardiografický + ventilační a perfuzní plicní scintigrafie)
Symptomatictí nemocní (dušnost, únavnost, nevykonnost) 3–6 měsíců po plicní embolii
Asymptomatictí nemocní 3–6 měsíců po plicní embolii, jsou-li přítomny rizikové faktory rozvoje CTEPH (vyšší hladina antifosfolipidových protilátek, přítomnost lupus antikoagulans, opakované příhody plicní embolie, neznámý zdroj plicní embolie, rozsáhlejší perfuzní defekty, anamnéza maligního onemocnění, hypotyreóza, přítomnost kardiostimulační soustavy, přítomnost ventrikuloatriální spojky pro léčbu hydrocefalu, chronické záněty, splenektomie)

media a adventitie, podobné jako u plicní arteriální hypertenze. Plicní hypertenze u nemocných s CTEPH je tedy onemocnění dvou kompartmentů.

Diagnostika

Diagnostický algoritmus u nemocných s námahovou dušností s podezřením na plicní hypertenzi se zakládá zejména na echokardiografickém vyšetření (ECHO), V-P scanu a funkčním vyšetření plic. ECHO vyšetření nám kvantifikuje plicní hypertenzi pomocí odhadu PASP z regurgitace na trikuspidální chlopi a na základě funkce levé komory, přítomnosti diastolické dysfunkce či chlopenních vad nám umožní odhadnout, zda se jedná o prekapilární či postkapilární plicní hypertenzi. V-P scan v případě negativy vylučuje možnost CTEPH a funkční vyšetření plic nám může

pomoci diagnostikovat plicní hypertenzi při respiračních onemocněních.

V případě echokardiografického nálezu PH, plicním funkcím nevysvětlujícím tíži PH a pozitivitu V-P scanu je vhodné vyšetření ve specializovaném centru pro plicní hypertenzi se zkušenostmi s CTEPH. Srdeční katetrizace, DSA a CT angiografie plic má cenu dělat již na specializovaném pracovišti, které je na základě těchto vyšetření schopné ve spolupráci s kardiochirurgem indikovat pacienty k plicní endarterektomii, balonkové angioplastice plicních tepen či specifické farmakologické léčbě CTEPH.

Vzhledem k vazbě na žilní tromboembolismus je často zmiňována možnost aktivního screeningu u nemocných po plicní embolii. To se v dnešní době nedoporučuje vzhledem ke každoročně vysokému počtu nemocných s nově zjištěnou PE. Klíčové je ale na mož-

nost CTEPH u nemocných po PE myslet, a to zejména v době ukončování antikoagulační terapie. V případě že u nemocného přetrvává námahová dušnost, je vhodné u něho doplnit ECHO a V-P scan k zjištění, zda se u nemocného nerozvíjí CTEPH. ECHO a V-P scan jsou také základní vyšetření u nemocných, u kterých se objeví námahová dušnost i mnoho let po PE či žilní trombóze (Tab. 1).

Nutno také podotknout, že existuje podmnožina nemocných s přetrvávající dušností, výrazně pozitivním pozitivním V-P scanem, ale chybějící plicní hypertenzí na ECHO. Tyto nemocní patří do skupiny s chronickou tromboembolickou plicní chorobou bez plicní hypertenze, a i u těchto nemocných velmi individuálně dle symptomů zvážujeme možnosti léčby.

Léčba

Základem léčby CTEPH je trvalá antikoagulační léčba. Jejím cílem není vyléčit plicní hypertenzi, ale zabránit recidivě žilního tromboembolismu. Proto je antikoagulační léčba indikována i po úspěšné endarterektomii.

V minulosti byl lékem volby Warfarin, protože nemáme žádná data ze studií stran účinnosti přímo působících orálních antikoagulancií (DOAK). Nicméně v dnešní době máme dostatečná data z registrů pacientů s CTEPH, že antikoagulační léčba pomocí DOAK je u nemocných s CTEPH bezpečná. Jedinou skupinou, kde jsou DOAK nevhodné, respektive přímo kontraindikované, jsou pacienti s antifosfolipidovým syndromem (7). Těchto nemocných je v souboru pacientů s CTEPH poměrně dost, až kolem 10 %.

Léčbou volby u nemocných s CTEPH je operační řešení pomocí plicní endarterektomie (PEA). Jedná se o komplikovaný výkon nejen v mimotělním oběhu, ale i za hluboké hypotermie z důvodu ochrany zejména mozku, pro nutnost opakovaných krátkých zastavení mimotělního oběhu k zabránění naplnění operačního pole z bronchiálních tepen a jejich silných kolaterál při vlastní endarterektomii. Operační řešení je možné u přibližně 60–70 % nemocných.

U nemocných kontraindikovaných k PEA či u nemocných s reziduální PH po provedené PEA je indikována balonková angioplastika

placních tepen (BPA). Jedná se o intervenční katetrizační endovaskulární výkon, při kterém katetrizující pomocí balonku typicky o průměru 2–3 mm rozrušuje septa a blány, které zůstaly po neresorbované PE. Vzhledem k nutnosti ošetření velkého množství segmentálních placních tepen jsou nutná opakovaná katetrizace.

Pacienti kontraindikovaní k výše uvedeným metodám, nebo kteří mají po

PEA či, BPA anebo kombinaci obou metod reziduální placní hypertenzi, jsou indikováni k specifické farmakologické léčbě. V dnešní době jsou v ČR schváleny a hrazeny dva léky. Perorálně podávaný riociguat a parenterálně (s. c.) podávaný treprostinil. Oba léky jsou indikovány jako symptomatická léčba pacientů s CTEPH (8, 9). Léčebný efekt je zaměřen na „funkční“ komponentu CTEPH, kde tyto léky ovlivňují vazodilatačně přestavbové změny

v placních arteriolách sekundárně postižených vysokým shear stresem.

Závěr

Význam CTEPH je zejména v možnosti vyřízení naprosté většiny nemocných s touto jinak závažnou chorobou. Proto je nutné na možnost CTEPH aktivně myslet, a to zejména u symptomatických nemocných po prodělané PE anebo i jen žilní trombózy v minulosti.

LITERATURA

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al; The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019 Oct 9;54(3):1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019. PMID: 31473594.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016 Apr 29;118(9):1340-7. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841. PMID: 27126645.
3. Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir J*. 2017 Mar 29;26(143):160121. doi: 10.1183/16000617.0121-2016. PMID: 28356407; PMCID: PMC9488926.
4. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017 Feb 23;49(2):1601792. doi: 10.1183/13993003.01792-2016. PMID: 28232411.
5. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1973-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969018.
6. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jul;13 Suppl 3:S201-6. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-621AS. PMID: 27571001.
7. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018 Sep 27;132(13):1365-1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30002145.
8. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):319-29. doi: 10.1056/NEJMoa1209657. PMID: 23883377.
9. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Mar;7(3):239-248. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30367-9. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30477763.