

Chronická tromboembolická plicní hypertenze

Michael Aschermann, Pavel Jansa, David Ambrož, Pavel Poláček, Jaroslav Lindner*, Aleš Linhart

2. interní klinika kardiologie a angiologie, *2. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Aschermann M, Jansa P, Ambrož D, et al. **Chronická tromboembolická plicní hypertenze.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):481–487.

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) vzniká při postupné obstrukci plicních cév organizací trombů v lumen tepen a při remodelaci plicních arteriol v perfundovaných oblastech. Výsledkem těchto změn je postupný vzestup tlaků v plicnici, zvýšení plicní cévní rezistence a v dlouhodobém pohledu pravostranné srdeční selhání. Dříve se uvádělo, že CTEPH vzniká asi u 0,1–0,5 % pacientů, kteří přežijí akutní plicní embolii; řada prací však ukazuje až desetkrát častější výskyt. Cílem diagnostiky CTEPH je na prvním místě vyloučení nebo potvrzení přítomnosti plicní hypertenze, zjištění příčin obtíží nemocného, následuje určení velikosti plicní hypertenze a určení její etiologie. Pokud je prokázáno, že se skutečně jedná o CTEPH, je nutné určit lokalizaci a rozsah postižení plicního cévního řečiště. Základní metody používané v diagnostice CTEPH představují echokardiografie s dopplerovským vyšetřením, plicní scintigrafie a pravostranná srdeční katetrizace. K určení lokalizace postižení jednotlivých větví plicnice slouží výpočetní tomografie a magnetická rezonance s podáním kontrastní látky; zlatým standardem stále zůstává zejména plicní angiografie. Optimální léčbou u CTEPH je chirurgické řešení – endarterektomie plicnice u pacientů s chirurgicky dosažitelnou obstrukcí jednotlivých větví arteria pulmonalis. Ve správně indikovaných případech vede úspěšná operace až k normalizaci tlaků v plicnici. U pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty chirurgické léčby, představuje v současné době alternativu medikamentózní léčba (prostacyklin, bosentan, sildenafil), vzácněji balonková angioplastika nebo transplantace plic. Rozsáhlejší zkušenosti však scházejí. Program endarterektomie plicnice byl v České republice zaveden v roce 2004 v Kardiocentru Všeobecné fakultní nemocnice. Od září 2004 do června 2009 bylo provedeno 118 operací – endarterektomií. Nezbytným předpokladem úspěchu je úzká multidisciplinární spolupráce a zkušenosti s komplexní diagnostikou a léčbou plicní hypertenze.

Klíčová slova: Chronická tromboembolická plicní hypertenze – Diagnostika – Endarterektomie plicnice – Farmakoterapie – Transplantace plic

Aschermann M, Jansa P, Ambrož D, et al. **Chronic thromboembolic pulmonary hypertension.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):481–487.

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) develops during progressive obstruction of lung vessels through organization of thrombi in the arterial lumen and remodeling of lung arterioles in perfused regions. The result of these alterations is a progressive increase in pulmonary artery pressures, an increase in pulmonary vascular resistance and, in the long run, right-heart failure. While CTEPH was originally believed to develop in about 0.1–0.5% of survivors of acute pulmonary embolism, a number of papers have reported an incidence of up to ten times higher. While the primary goal of diagnosis of CTEPH is to rule out or confirm the presence of pulmonary hypertension as the cause of the patient's problems, this is followed by determining the severity of pulmonary hypertension and identifying its etiology. In those confirmed to have CTEPH, it is critical to determine the location and extent of pulmonary vascular bed involvement. The basic methods used to diagnose CTEPH include Doppler echocardiography, lung scintigraphy and right-heart catheterization. While lesions involving the individual pulmonary artery branches are located using contrast-enhanced computed tomography and magnetic resonance imaging, lung scintigraphy continues to be the gold standard. The optimal therapeutic modality in CTEPH is surgery, i.e., pulmonary artery endarterectomy in patients with surgically accessible obstruction of the individual branches of the pulmonary artery. In properly indicated cases, successful surgery may even result in normalization of pulmonary artery pressures. Alternative treatments in patients ineligible for surgery include drug therapy (prostacyclin, bosentan, sildenafil) or, more rarely, balloon angioplasty or lung transplantation; however, the body of experience is not large. A program of pulmonary artery endarterectomy in the Czech Republic was launched in the Heart Center of the Prague-based General University Hospital in 2004. A total of 118 endarterectomy procedures have been performed in the period from September 2004 through June 2009. A prerequisite for a successful outcome is close multidisciplinary cooperation and experience with comprehensive diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.

Key words: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – Diagnosis – Pulmonary artery endarterectomy – Drug therapy – Lung transplantation

Adresa: prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., 2. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 2, 128 02 Praha 2, Česká republika, e-mail: mascher@vfn.cz

Podpořeno grantem VZ MŠMT č. 0021620817.

Úvod

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je jednou z nejčastějších příčin prekapilární plicní hypertenze (podrobný popis příčin chronické plicní hypertenze je v tabulce klinické Benátské klasifikace, kterou zde neuvádíme, protože je součástí článku MUDr. D. Ambrože v tomto čísle *Cor et Vasa*). Jedna nebo více plicních embolií vedou k rozvoji nálezu intraluminálně organizovaných trombů, stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice. Důsledkem je postupný vzestup tlaků v plicnici, zvýšení plicní arteriolární rezistence (PAR) a později pravostranné srdeční selhání. Poznatky z posledních let ukazují, že v patofyziologii CTEPH se uplatňuje více mechanismů – rozvoj onemocnění není vysvětlen jako následek pouhé obliterace větví plicnice organizovanými tromby. K rozvoji plicní hypertenze u těchto nemocných přispívají mimo jiné také změny na úrovni mikrocirkulace, kde jsou změny typické pro idiopatické formy plicní hypertenze. Hodnota tlaku v plicnici proto neodpovídá rozsahu postižení zjišťovaného angiograficky. Diagnostika i léčba CTEPH vyžadují komplexní interdisciplinární přístup, který lze uplatňovat pouze ve specializovaných centrech. Je nezbytné, aby pro nemocné byla zajištěna péče jak konzervativní, tak velmi účinná léčba chirurgická. Zásadou rozvoje metody plicní tromboendarterektomie v posledních dvaceti letech se CTEPH stala jedinou formou těžké chronické plicní hypertenze, kterou je možné úspěšně vyléčit.^(1,2)

Epidemiologie

Epidemiologie CTEPH není přesně známa. Jednou z příčin je jistě vztah CTEPH k akutní plicní embolii, jejíž výskyt v populaci rovněž přesně neznáme. Stanovení incidence CTEPH je velmi obtížné především proto, že více než polovina pacientů s CTEPH má anamnézu akutní plicní embolie zcela němou. Podle American Heart Association je žilní trombóza s plicní embolií (PE) třetím nejčastějším cévním onemocněním v USA; přesná incidence CTEPH však není známa. Proti dřívějším odhadům, že k rozvoji CTEPH dojde u 0,1–0,5 % nemocných, kteří přežijí epizodu akutní plicní embolie, se však v současné době ukazuje, že výskyt CTEPH je jistě vyšší.⁽³⁾ V prospektivní studii Penga a spol.,⁽⁴⁾ která zahrnuje 223 pacientů s akutní PE, byla kumulativní incidence CTEPH 3,1 % v prvním roce a 3,8 % ve druhém roce po akutní plicní embolii. Vyšší riziko vzniku CTEPH bylo prokázáno u nemocných mladšího věku, u opakované PE a při větším rozsahu poruchy perfuze plicních cév. Vyšší výskyt CTEPH však může být zčásti způsoben již přítomnou plicní hypertenzí v době manifestace předpokládané první epizody akutní PE. Becattini a spol.⁽⁵⁾ prokázali v prospektivní studii s 259 nemocnými po akutní symptomatické plicní embolii (v období minimálně tří let) výskyt CTEPH u 0,8 % pacientů.

V České republice se roční výskyt odhaduje na 10 000 plicních embolií. Nejčastější výskyt je ve věku kolem sedm-

desáti let. U mladých jedinců je výskyt plicní embolie nízký, riziko u žen však zvyšuje užívání perorálních kontraceptiv. Výskyt plicní embolie se dlouhodobě nesnižuje. Tuto skutečnost lze vysvětlit vyšším přežíváním po traumatech, nárůstem počtu chirurgických i internistických intervencí u starších nemocných, a tím rozšířením populace s rizikem vzniku trombózy.

Patofyziologie

V patofyziologii CTEPH je jisté pouze to, že souvisí s akutní plicní embolií; současně je však nepochybné, že rozvoj CTEPH nelze vysvětlit samotnou obliterací plicních cév organizovanými nerekanalizovanými tromby. Svědčí pro to prokázaný fakt, že u více než 90 % nemocných po akutní PE dochází již během prvních 30 dnů po PE prakticky ke kompletnímu rozložení embolizovaných trombů a k normalizaci hemodynamiky bez ohledu na antikoagulační léčbu.⁽⁶⁾ U některých nemocných s prokázanou první akutní PE se může ve skutečnosti jednat o recidivu dříve asymptomatické plicní embolie. Z hlediska vzniku CTEPH, jako důsledku plicní embolie, se nabízí několik možných souvislostí:

- › CTEPH jako důsledek první epizody plicní embolie,
- › CTEPH jako důsledek opěťované plicní embolie,
- › CTEPH jako důsledek miliární plicní embolie.

U více než 90 % nemocných po akutní plicní embolii dochází již během prvních 30 dnů od příhody prakticky ke kompletní lýze embolizovaných trombů a k normalizaci hemodynamiky bez ohledu na antikoagulační léčbu. U řady nemocných s dokumentovanou první příhodou akutní plicní embolie se může ve skutečnosti jednat o recidivu dříve asymptomatické plicní embolie. Ovšem ani opakovaná PE vznik CTEPH nevysvětlí; epizody dušnosti u nemocných s CTEPH jsou často omylem považovány za recidivy plicní embolie, což bylo prokázáno nezměněným nálezem na perfuzním plicním scintigramu u těchto nemocných.⁽⁷⁾ Je také známo, že recidivy významnější PE, které by vedly ke vzniku těžké plicní hypertenze, mají samy o sobě velmi špatnou prognózu, a proto nemohou být běžnou příčinou CTEPH.

Také úvahy o „miliární“ plicní embolii jako příčině CTEPH nejsou zřejmě správné. Potvrzuje to bezpečnost perfuzní scintigrafie plic, při níž dochází k embolizaci až 5 % plicního cévního řečiště značeným albuminem (velikost jednotlivých částec je 8–50 µm). Po tomto vyšetření nebyl vznik chronické plicní hypertenze nikdy prokázán.⁽⁸⁾

Jaký je tedy vztah tromboembolické nemoci a CTEPH? Akutní PE má zásadní význam v obou případech, ve skutečnosti ale může jít o dvě samostatné klinické jednotky. Tromboembolická nemoc a CTEPH se liší věkovou distribucí, když CTEPH postihuje mladší jedince. Rozdílný je u nich také výskyt rizikových faktorů – obvyklé laboratorní rizikové faktory tromboembolické nemoci se většinou u CTEPH nenalézají. Naopak, u 10–20 % pacientů s CTEPH jsou pozitivní antikardiolipinové protilátky a vyšší koncentrace faktoru VIII, stejně jako u jiných forem chronické

plicní hypertenze. Vyšší riziko vzniku CTEPH je u chronických zánětlivých procesů, po splenektomii, u myeloproliferativního syndromu, a při přítomnosti ventrikuloatriálních spojek při léčbě hydrocefalu. Je také známo, že u tromboembolické nemoci dochází k recidivám PE i při zavedené antikoagulační léčbě, naopak CTEPH může progredovat bez prokázaných recidiv PE. Také po chirurgické léčbě CTEPH se PE vyskytuje pouze výjimečně.

Intravaskulární koagulace se podílí na rozvoji mnoha forem chronické plicní hypertenze. Může souviset s genetickou dispozicí nebo být důsledkem dysfunkce cévního endotelu a trombocytu v důsledku cévního poškození. U CTEPH dosud nebyla prokázána role tradičních protrombotických rizikových faktorů, jako je deficit antitrombinu, proteinu S a proteinu C. Na vzniku trombů in situ a fixaci trombů embolizovaných se však u CTEPH pravděpodobně významně podílí alterovaná fibrinolýza. Význam přítomnosti plexiformních lézí u CTEPH zůstává nejasný. Existují však zprávy, že nemocní s plexiformními lézemi mívají lepší hemodynamický a funkční účinek endarterektomie plicnice. Jejich nálezy však nikterak nekoreluje s věkem nemocného, délkou trvání choroby a tíží plicní hypertenze.

V současné době se předpokládá, že podobně jako u plicní arteriální hypertenze (PAH) existuje genetická dispozice pro vznik CTEPH, která zatím nebyla přesně určena. Také ostatní molekulární mechanismy, které se na rozvoji CTEPH podílejí, jsou pravděpodobně velmi podobné jako u jiných typů těžké chronické plicní hypertenze.

Klinický obraz

Pouze asi třetina pacientů s CTEPH má anamnézu příhody akutní plicní embolie, na kterou navazují po bezpříznakovém období trvajícím měsíce až roky vlastní příznaky CTEPH. V ostatních případech v anamnéze známky akutní plicní embolie chybějí a v popředí symptomatologie je nejčastěji až progredující námahová dušnost, která souvisí zřejmě s drážděním periferních chemoreceptorů při hypoxemii a s drážděním „stretch“ receptorů v plicních cévách.⁽⁹⁾ Námahová dušnost je často provázena únavností a ztrátou funkční zdatnosti, mohou se vyskytovat také presynkopy a synkopy. Synkopa, která vzniká při náhlé redukci mozkové perfuze, může být následkem nedostatečného zvýšení srdečního výdeje při reakci na tělesnou zátěž. U některých nemocných se manifestují bolesti na hrudi, které jsou shodné jako u jiných forem těžké chronické plicní hypertenze.⁽¹⁰⁾ Příčinou anginózních bolestí je dilatace kmene plicnice nebo ischemie pravé komory při zvýšených plicních tlacích a při její hypertrofii. Palpitace jsou nejčastěji projevem supraventrikulární tachykardie. Nemocní s plicní hypertenzí jsou velmi citliví k hemodynamickým důsledkům tachykardie nebo ztráty síňového příspěvku během diastoly při fibrilaci nebo flutteru síní.

Nechutenství, nausea či bolesti břicha mohou souviset s kongescí trávicího traktu nebo s přítomností ascitu u pravostranného srdečního selhání.

Podkladem náhlé smrti u nemocných s CTEPH může být maligní arytmie, jejíž vznik je potencován hypoxemií a acidózou, recidiva plicní embolie nebo infarkt myokardu. Ostatní nemocní většinou umírají pod obrazem progredujícího a léčebně neovlivnitelného srdečního selhání.

Při *fyzikálním vyšetření* se vyskytují projevy podle pokročilosti onemocnění, tendence k hypotenzi jako důsledek syndromu nízkého srdečního výdeje je typická zejména pro nemocné s těžkou plicní hypertenzí. U většiny nemocných je zvýšená náplň krčních žil a hmatná systolická pulsace v prekordiu a v epigastriu při hypertrofii pravé komory. Při těžkém pravostranném srdečním selhání náplň krčních žil dosahuje až k úhlu mandibuly a je pozitivní Kussmaulovo znamení (vzestup náplně krčních žil v inspiriu proti normálnímu poklesu). Zvýšení žilního tlaku u dlouhotrvající pravostranné srdeční insuficience vede někdy k mírnému exoftalmu. Náplň krčních žil lze zvýšit tlakem na játra (hepatjugulární reflux). Výrazná vlna u jugulárního žilního pulsu, která se zvyšuje v inspiriu jako projev funkční trikuspidální regurgitace, je spolu se zvýšenou náplní krčních žil projevem pravostranného srdečního selhání. Hmatná systolická pulsace ve II. nebo III. mezižebří parasternálně vlevo může být podmíněna plicní hypertenzí, může být ale také nálezem fyziologickým. Zvětšená pravá komora rovněž podmiňuje systolickou pulsaci prekordia a epigastria.

Časné systolické klapnutí (systolický klik), které následuje bezprostředně po první ozvě, vzniká při plicní hypertenzi pravděpodobně prudkým a neúplným otevřením pulmonální chlopně, následovaným vypuzením krve do plicnice. U plicní hypertenze bývá akcentace druhé srdeční ozvy nad plicnicí, dále je možné nalézat čtvrtou ozvu a cvalový rytmus. Třetí ozva bývá přítomna v pokročilých stádiích onemocnění. Charakteristický je šelest trikuspidální, při dilataci anulu pulmonální chlopně u plicní hypertenze je ve II. mezižebří vlevo, ale často i vpravo, slyšitelný regurgitační decrescendový pandiastolický šelest (šelest Grahama-Steela), provázený hmatným vírem a pulmonální regurgitací; známkami pokročilého onemocnění jsou periferní otoky a cyanóza. V literatuře bývá jako relativně patognomický příznak CTEPH uváděn šelest nad plicemi, zejména nad dolními laloky – jako důsledek turbulentního proudění v oblastech s částečnou okluzí plicních cév; v praxi je však slyšet jen vzácně. Poslechové fenomény z oblasti pravého srdce zesilují v inspiriu v důsledku zvýšeného žilního návratu (Riverův příznak). Pravostranné srdeční selhání bývá provázeno fluidothoraxem, hepatomegalií (venostatický tumor jater), ascitem a otoky dolních končetin. U ležícího pacienta bývá charakteristické prosáknutí sakrální oblasti i za nepřítomnosti otoků dolních končetin.

Diagnostika

V diagnostice plicní hypertenze je cílem nejprve průkaz nebo vyloučení plicní hypertenze u pacienta s podezřelými symptomy; pokud je hypertenze u plicnici prokázána, ná-

sleduje stanovení její závažnosti a určení typu plicní hypertenze. Cílem prováděných vyšetření je průkaz nebo vyloučení plicní hypertenze u pacienta s podezřelými symptomy, stanovení její závažnosti a pečlivé odlišení jiných typů chronické prekapilární plicní hypertenze – u nemocných s CTEPH jde o zásadní rozhodnutí z hlediska indikace chirurgické léčby.⁽¹¹⁾

Elektrokardiografické vyšetření má pro diagnózu hypertrofie pravé komory vysokou specifitu, ale relativně nízkou senzitivitu. Při nárůstu tlaku v plicnici nalézáme na EKG alespoň jednu z těchto známek: posun elektrické osy srdeční doprava nejméně o 30° proti původní pozici; invertovaná, bifázická nebo oploštělá vlna T ve svodech z pravého prekordia V1–V3, deprese úseku ST ve svodech II, III, aVF, inkompletní nebo kompletní blokáda pravého Tawarova raménka. Známkou pokročilejšího onemocnění je vyšší voltáž kmitu R ve svodech z pravého prekordia, sklon elektrické osy srdeční doprava (ve frontální rovině více než +105°). K dalším EKG známkám patří rotace osy ve směru hodinových ručiček, obraz QR ve svodu aVR a EKG známky zvětšení pravé síně (P pulmonale, vysoké více než 3 mm, hrotnaté, nejčastěji ve svodech II, III, aVF).

Na *RTG hrudníku* bývá přítomna dilatace centrálních kmenů plicnice, provázená zúžením periferních větví. Pro plicní hypertenzi svědčí rozšíření sestupné větve pravé plicnice (truncus intermedius) u mužů nad 17 mm, u žen nad 15 mm, nebo jeho rozšíření proti původnímu rozměru o 3 mm a více. U pokročilého onemocnění dochází k rotaci srdce proti směru hodinových ručiček, zmenšuje se nebo mizí aortální knoflík, pravá komora, která se posouvá dopředu a doleva, vyplňuje retrosternální prostor. V zadopřední projekci pak může pravá komora tvořit levou konturu stínu srdečního. V některých případech může být patrna rozdílná transparence v jednotlivých plicních polích, která koresponduje s různě perfundovanými oblastmi v důsledku trombotické obstrukce plicních cév.⁽¹²⁾

Zásadní postavení má *echokardiografie* s dopplerovským vyšetřením. Vedle diferenciální diagnostiky umožňuje zhodnotit velikost, tvar a funkci pravé komory. Pro odhad stupně plicní hypertenze je nezbytné dopplerovské echokardiografické vyšetření. Systolický tlak v plicnici lze odhadnout z vrcholového gradientu trikuspidální regurgitace po přičtení tlaku v pravé síni.⁽¹³⁾ Za hranici normotenze v plicnici jsou u mladších jedinců považovány hodnoty 35 mm Hg, u starších osob 40 mm Hg. Přítomnost perikardiálního výpotku u CTEPH je považována za významný nepříznivý prognostický ukazatel. U symptomatických nemocných s hraničními tlaky v plicnici v klidu může být přítomna závažná plicní hypertenze při zátěži, kterou lze detekovat zátěžovým echokardiografickým vyšetřením.

K odhalení rizika rozvoje CTEPH by měli být echokardiograficky vyšetřeni všichni pacienti asi šest týdnů po epizodě akutní plicní embolie a pak zejména ti, u nichž dojde během dalšího období k manifestaci symptomů podezřelých z plicní hypertenze. Sonografické známky proběhlé hluboké žilní trombózy dolních končetin nalézáme jen u 35–45 % nemocných.

V diagnostice CTEPH má stále důležité místo *ventilační a perfuzní scintigrafie*, neboť normální nález scintigrafie diagnózu CTEPH prakticky vylučuje. Naopak, pro onemocnění je charakteristický nález jednoho nebo více segmentárních či větších defektů perfuze bez korespondujících defektů ventilace.⁽¹⁴⁾ Přítomnost vícečetných oboustranných perfuzních defektů může vedle CTEPH souviset rovněž s angiosarkomem plicnice, plicní venookluzivní nemocí, vaskulitidou plicních cév nebo fibrotizující mediastinitidou. Právě nehomogenní poruchy perfuze a unilaterální nálezy jsou suspektní z jiné příčiny než CTEPH.

Perfuzní, případně ventilační a perfuzní scintigrafie plic, bývála základní, široce rozšířenou metodou pro detekci plicní embolie s vysokou senzitivitou, ale nízkou specificitou.⁽¹⁵⁾ Její význam v diagnostice akutní plicní embolie je však právem zastíněn díky dostupnosti a rozvoji CT angiografie. Naopak u CTEPH je ventilační a perfuzní scintigrafie nadřazena CT angiografii. Svědčí o tom zkušenosti z řady center, které se problematice CTEPH věnují. Při současné analýze výsledků zmíněných zobrazovacích metod u 149 nemocných bez CTEPH byla senzitivita ventilační a perfuzní scintigrafie plic 96–97,4 %, specificita 90–95 %.⁽¹⁶⁾

CT angiografie je vyšetření, které umožňuje získat trojrozměrný obraz excentricky lokalizovaných trombů v plicních tepnách nebo v jejich stěně.⁽¹⁷⁾ Při použití CT s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) bývá nález mozaikovitě struktury plicního parenchymu, který je pro CTEPH relativně patognomický. Negativní nález na CT angiografii nevylučuje CTEPH. Hlavní význam CT angiografie spočívá ve vyloučení jiných vzácných klinických jednotek, které se mohou klinicky CTEPH podobat a mají zásadně odlišnou léčbu. Pomocí HRCT je možné odlišit jiné typy chronické plicní hypertenze (idiopatická plicní arteriální hypertenze, plicní kapilární hemangiomatóza). Nespecifický nález mediastinální lymfadenopatie, který bývá relativně častý u idiopatické plicní arteriální hypertenze, plicní kapilární hemangiomatózy nebo venookluzivní nemoci, je pro CTEPH značně netypický a pokud je přítomen, může svědčit o periferním postižení.

Při CT angiografii je rovněž možné vyšetření srdečních dutin a velkých cév,⁽¹⁸⁾ velikosti srdečních komor, tvaru mezikomorového septa, přítomnosti vrozených vývojových vad, významnosti trikuspidální insuficience při hodnocení refluxu kontrastu do dolní duté žíly a jaterních žil a konečně velikosti a lokalizace bronchiálních tepen.

Poměr průměru pravé a levé komory srdeční > 1 : 1 svědčí pro dilataci pravé komory.

Některé vrozené srdeční vady (defekt septa síní typu sinus venosus, persistující tepenná dučej, anomální návrat plicních žil) nemusejí být při transthorakálním echokardiografickým vyšetřením zřetelné a mohou být odhaleny při CT angiografii.

CT angiografie může rovněž identifikovat dilatované bronchiální arterie. Tento nález je pro CTEPH charakteristický a může významně komplikovat chirurgickou léčbu.

Angiografie plicnice obvykle navazuje na katetrizační vyšetření a zůstává nadále zásadním vyšetřením k defini-

tivnímu stanovení diagnózy CTEPH a k rozhodnutí o způsobu léčby.⁽¹⁹⁾

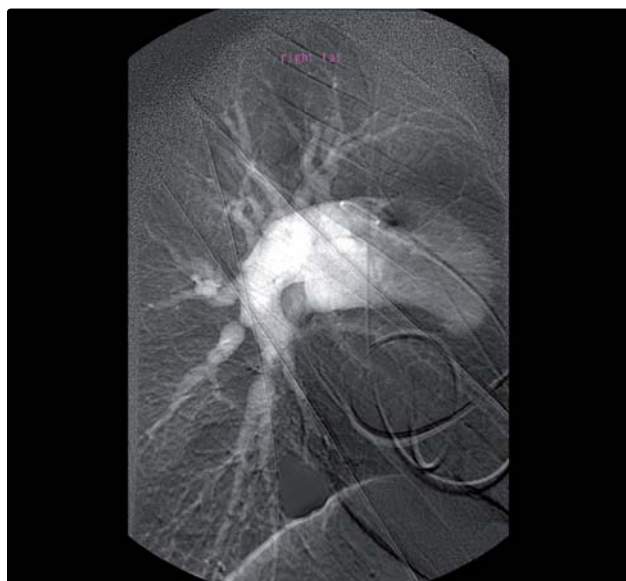
Zahrnuje sérii projekcí v jednotlivých fázích perfuze od vstřiku kontrastní látky do plicnice až do žilní fáze včetně parenchymografie sloužící k zobrazení neperfundovaných oblastí (viz *obrázek 1*). Invazivní vyšetření má být zásadně prováděno na pracovišti specializovaném na péči o pacienty s plicní hypertenzí, nejlépe přímo v centru, které se zabývá chirurgickou léčbou CTEPH.

Interpretace angiogramu je komplikovanější než při angiografii pro akutní plicní embolii. U CTEPH se popisuje pět charakteristických angiografických nálezů, které se různě kombinují:

- › stop kontrastní látky způsobený obstrukcí větve plicnice; tento nález, pokud je přítomen proximálně ve kmeni plicnice, může mimikovat její agenezi,
- › příčné pruhy uvnitř cévního lumen, které připomínají struny,
- › nepravidelnosti cévní stěny stenózy s poststenotickými dilatacemi,
- › absence segmentárních nebo lobárních větví plicnice s odpovídajícími defekty v parenchymu.

Angiograficky lze prokázat u CTEPH dilatované bronchiální tepny jejich selektivním nástřikem z hrudní aorty. Tento nález je pro CTEPH značně typický, ač není zcela patognomický.⁽²⁰⁾ Významnou kolaterální bronchiální cirkulaci nalézáme také u některých chronických plicních onemocnění nebo u některých vrozených srdečních vad.

Výpočetní tomografická angiografie (CT) přináší u nemocných s CTEPH řadu typických nálezů: excentricky lokalizované tromby v plicních tepnách, subpleurální denzity a mozaikovitou strukturu plicního parenchymu, dilatované oddíly pravého srdce a centrální kmeny plicnice. Nepřítomnost centrálně lokalizovaných trombů diagnózu CTEPH nevylučuje, typicky se nachází u periferní formy tohoto onemocnění.



Obrázek 1 Angiogram nemocné s CTEPH (pravá boční projekce)

Použití *magnetické rezonance* v diagnostice CTEPH je u nás dosud limitováno omezenou dostupností vyšetření; magnetická rezonance významně přispívá např. k odlišení tumorózní etiologie postižení plicních cév.⁽²¹⁾

Léčba

Při potvrzení diagnózy CTEPH je indikována chronická antikoagulační léčba s cílovým INR 2,5–3, která může přispět ke zlepšení hemodynamiky a funkční zdatnosti. Asymptomatické nebo oligosymptomatické nemocné s přetrvávající lehkou plicní hypertenzí a normální funkcí pravé komory je vhodné pravidelně echokardiograficky kontrolovat. Pokud po tříměsíční antikoagulační léčbě přetrvává významnější plicní hypertenze, je nezbytné podrobné vyšetření s rozhodnutím o vhodné léčebné strategii.

Kauzální léčbu CTEPH představuje chirurgický postup, *plicní endarterektomie* (PEA).⁽²²⁾ Pro její indikaci je zcela zásadní průkaz lokalizace obstrukce plicního cévního řečiště. Z hlediska lokalizace obstrukce v řečišti plicnice je CTEPH klasifikována do čtyř typů. U I. typu jsou přítomny centrální tromby, pro II. typ je charakteristická přítomnost trombů v segmentárních větvích, u III. typu se tromby nacházejí v subsegmentárních větvích; IV. typ představuje periferní postižení a tromby vznikající in situ při PAH. Postižení typu I a II představuje indikaci k chirurgické léčbě (endarterektomii plicnice), viz *obrázek 2*; postižení typu III je pro indikaci PEA hraniční a rozhodnutí musí být individuální. U postižení IV. typu je endarterektomie kontraindikována.⁽²³⁾

K nejzávažnějším pooperačním komplikacím patří přetrvávající plicní hypertenze. Tento stav se nejčastěji objevuje při neadekvátní endarterektomii nebo při významném periferním postižení, které nebylo před operací rozpoznáno, dále je to reperfuze edém v endarterektomovaných oblastech plic. Pooperační mortalita se významně zvyšuje, když po operaci nedojde k poklesu plicní cévní



Obrázek 2 Endarterium odstraněné u nemocné s CTEPH při plicní endarterektomii

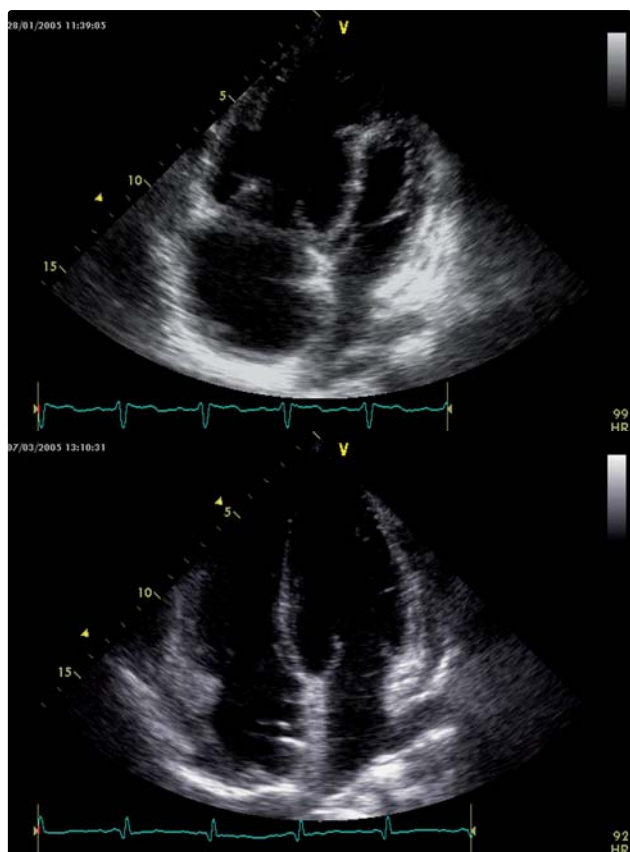
CTEPH – chronická tromboembolická plicní hypertenze

rezistence o více než 50 % hodnot před operací. Pětileté přežívání po PEA se pohybuje mezi 75–80 %. Po operaci dochází u většiny nemocných prakticky k normalizaci hemodynamických parametrů. Při echokardiografickém sledování je zřejmá rychlá normalizace velikosti pravostranných oddílů a postupná regrese hypertrofie pravé komory a úprava její systolické funkce (viz obrázek 3). Rovněž se významně zlepšuje funkční zdatnost hodnocená testem šestiminutovou chůzí (viz obrázek 4).

V pooperačním období je třeba zahájit již 4–8 hodin po operaci prevenci reokluze antikoagulací heparinem, od 8.–14. dne se pokračuje v perorální antikoagulaci warfarinem. Dlouhodobá antikoagulační léčba po operaci je nezbytná, některá pracoviště rovněž implantují kavální filtr.⁽²⁴⁾

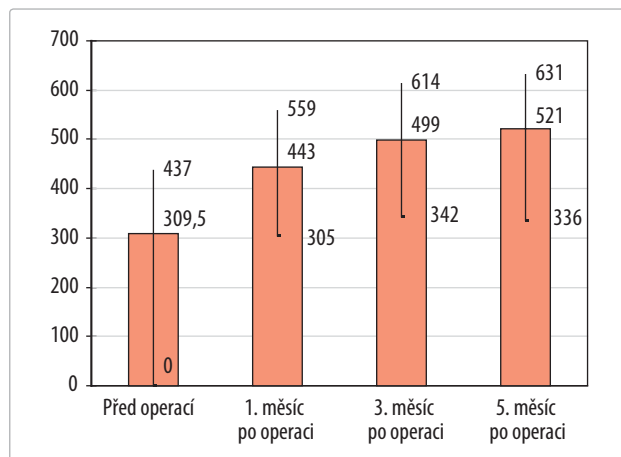
U nemocných, kteří nejsou kandidáty PEA, je metodou volby balonková angioplastika větví plicnice, která může vést při postupné dilataci lalokových větví ke zlepšení některých hemodynamických parametrů a ke zlepšení funkční zdatnosti. Účinek však není pochopitelně tak významný jako po chirurgické intervenci.⁽²⁵⁾

V posledních letech se u CTEPH, stejně jako u plicní arteriální hypertenze, používá také léčba medikamentózní. Zkoušejí se prostanoidy, antagonisté receptorů pro endotelin a inhibitory fosfodiesterázy.⁽²⁶⁾ Specifická léčba může být



Obrázek 3 Výrazná dilatace pravostranných srdečních oddílů při echokardiografickém vyšetření u nemocné s těžkou CTEPH (nahoře) a normalizace nálezu dva týdny po úspěšné PEA (dole)

CTEPH – chronická tromboembolická plicní hypertenze, PEA – plicní endarterektomie



Obrázek 4 Vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí (m) u nemocných indikovaných k PEA v Kardiocentru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

PEA – plicní endarterektomie

u CTEPH indikována v několika případech: podává se především nemocným s kontraindikací PEA pro postižení především periferních částí plicních cév nebo pro přítomnost jiných onemocnění, která zvyšují riziko výkonu. Dále se medikamentózní léčba zkouší v předoperačním období k ovlivnění nepříznivých hemodynamických parametrů – při středním tlaku v plicnici > 50 mm Hg, srdečním indexu < 2 l/min/m² a plicní cévní rezistenci > 1 000 dyn/s/cm⁵. Poslední indikační oblastí pro farmaka je významná přetrvávající reziduální plicní hypertenze po operaci. Vyskytuje se u 10–15 % nemocných. Určitou alternativu pro část nemocných nevhodných k PEA představuje transplantace plic; zásadním obecným problémem je nedostatek dárců. Výkon je u CTEPH komplikován navíc vysokým rizikem krvácivých komplikací při významné kolaterální cirkulaci z interkostálních a bronchiálních tepen. Dlouhodobé přežívání po transplantaci je podstatně horší než po PEA.

Prognóza

U neléčené symptomatické CTEPH je prognóza špatná. Přežívání nemocných je v inverzním vztahu k výši plicní hypertenze v době diagnózy onemocnění bez ohledu na počet epizod plicní embolie, lokalizaci obstrukce a věk. Pravděpodobnost dvouletého přežití u pacientů se středním tlakem v plicnici > 40 mm Hg je asi 30 %, při tlaku > 50 mm Hg pak pouhých 10 %.⁽²⁷⁾ Prognózu nemocných mohou nepříznivě ovlivňovat některé další okolnosti onemocnění. Horší prognózu mají nemocní s CTEPH po splenektomii, s permanentními žilními katetry a s přítomností chronických zánětlivých procesů.⁽²⁸⁾

Situace v České republice

Komplexní péče o nemocné s CTEPH v České republice je soustředěna do Kardiocentra Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. První dvě operace byly provedeny v září 2004. Do června 2009 bylo dosud odoperováno 118 nemocných,

časná mortalita je 5,5 %. Nemocní kontraindikovaní k chirurgickému výkonu nebo pacienti s reziduální plicní hypertenzí po PEA jsou indikováni ke specifické medikamentózní léčbě.

Závěr

Chronická tromboembolická plicní hypertenze je jednou ze závažných příčin těžké plicní hypertenze, která má bez léčby velmi nepříznivou prognózu. Od ostatních klinických jednotek manifestujících se syndromem plicní hypertenze se liší především v tom, že významnou část nemocných je možné zcela vyléčit chirurgickou intervencí. Diagnostika je značně složitá, vyžaduje velkou zkušenost; v celém rozsahu má být prováděna jen na pracovišti, které se věnuje problematice plicní hypertenze včetně CTEPH a umožňuje také chirurgickou léčbu. Zásadním způsobem, jak lze diagnostiku zlepšit, je zvyšování povědomí o CTEPH a možnostech a dostupnosti její léčby mezi lékařskou veřejností. Včasné vyslovení podezření a odeslání pacienta do specializovaného centra vede k rychlému stanovení diagnózy. Echokardiografické vyšetření všech nemocných po akutní plicní embolii může odlišovat skupinu nemocných se zvýšeným rizikem vzniku CTEPH. Určení optimální léčebné strategie je stále založeno především na klinické zkušenosti a vyžaduje úzkou interdisciplinární spolupráci mezi kardiologem, kardiochirurgem, anesteziologem a radiologem.

Program endarterektomie plicnice byl v České republice zaveden v roce 2004 v Kardiocentru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kde se rovněž soustřeďuje péče o nemocné s plicní arteriální hypertenzí u nás. Z evropských zkušeností je zřejmé, že jedno centrum provádějící endarterektomie plicnice s dobrými výsledky je pro zemi naší velikosti a počtu obyvatel zcela dostačující.

Literatura

1. McNeil K, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart* 2007;93:1152–8.
2. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000;37:165–252.
3. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–72.
4. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–64.
5. Becattini C, Agnelli G, Pesavento G, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130:172–5.
6. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. From acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Surg* 2006;3:564–7.

7. Davidson PH, Armitage GH, McIlveen DJS, et al. Chronic cor pulmonale due to silent pulmonary embolism. *Lancet* 1956;2:224–6.
8. Neumann RD, Sostman HD, Gottschalk A. Current status of ventilation-perfusion imaging. *Sem Nucl Med* 1980;X:198–237.
9. Darteville P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637–48.
10. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011–20.
11. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:577–83.
12. Schmidt HC, Kauczor HU, Schild HH, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic pulmonary thromboembolism: chest radiograph and CT evaluation before and after surgery. *Eur Radiol* 1996;6:817–25.
13. Daniels LB, Krummen DE, Blanchard DG. Echocardiography in pulmonary vascular disease. *Cardiol Clin* 2004;22:383–99.
14. Lisbona R, Kreisman H, Novales-Diaz H, et al. Perfusion lung scanning: differentiation of primary from thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Roentgenol* 1985;144:27–30.
15. Neumann RD, Sostman HD, Gottschalk A. Current status of ventilation-perfusion imaging. *Sem Nucl Med* 1980;X:198–237.
16. Tunariu N, Gibbs SJR, 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;48:680–4.
17. Schoepf UJ, Becker CR, Hofmann LK, et al. Multislice CT angiography. *Eur Radiol* 2003;13:1946–61.
18. McKie SJ, Hardwick DJ, Reid JH, et al. Features of cardiac disease demonstrated on CT pulmonary angiography. *Clin Radiol* 2005;60:31–8.
19. Pitton MB, Duber C, Mayer E, et al. Hemodynamic effects of nonionic contrast bolus injection and oxygen inhalation during pulmonary angiography in patients with chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1996;94:2485–91.
20. Endrys J, Hayat N, Cherian G, et al. Comparison of bronchopulmonary collaterals and collateral blood flow in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension. *Heart* 1997;78:171–6.
21. Kreitner KF, Kunz RP, Ley S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007;17:11–21.
22. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary thromboendarterectomy. Experience and results in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457–64.
23. Thistlethwaite PA, Mo A, Madami MM, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1203–11.
24. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:735–805.
25. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10–3.
26. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:594–600.
27. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151–8.
28. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115:2153–8.

Došlo do redakce 30. 6. 2009

Přijato k otištění 3. 7. 2009