

Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos diagnostika ir gydymas

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹, DEIMANTĖ HOPPENOT¹, MARIUS ŽEMAITIS¹, EGLĖ EREMINIENĖ²

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Kardiologijos klinika

¹Department of Pulmonology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences;

²Department of Cardiology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences

Santrauka. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTPH) – tai liga, sąlygota lėtinės plaučių arterijų (dažniausiai stambiųjų) obstrukcijos. Negydant šios ligos, prognozė yra bloga. Kai pažeidžiamos pagrindinės plaučių kraujagyslės, pirmojo pasirinkimo LTPH gydymo metodas yra plaučių endarterektomijos operacija. Rečiausiai taikomas gydymas balionine angioplastika. Esant neoperabiliam LTPH, skiriamas gydymas tirpiosios guanilatciklazės stimulatoriumi – riociguatu.

Reikšminiai žodžiai: plautinė hipertenzija, lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija, plaučių endarterektomija.

Summary. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a distinct form of pulmonary hypertension due to chronic obstruction of the pulmonary artery tree. If left untreated, the prognosis is poor. Pulmonary endarterectomy is the choice of treatment if main pulmonary arteries are affected. Balloon angioplasty is the new less common treatment method. In case of inoperable CTEPH a new medication – riociguat is available.

Key words: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy.

Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTPH) – liga, sąlygota lėtinės plaučių arterijų (dažniausiai stambiųjų) obstrukcijos [1]. Manoma, kad LTPH atsiranda dėl vieno arba kelių endotelizuotų plaučių trombu, kurie neištirpsta, bet sukelia lėtinę plaučių arterijų medžio obstrukciją, smulkiųjų kraujagyslių arteriopatiją, taip pat aukštą plaučių kraujagyslių pasipriešinimą, progresuojantį dešiniojo skilvelio nepakankamumą [2, 3]. Negydant šios ligos, prognozė bloga [4, 5].

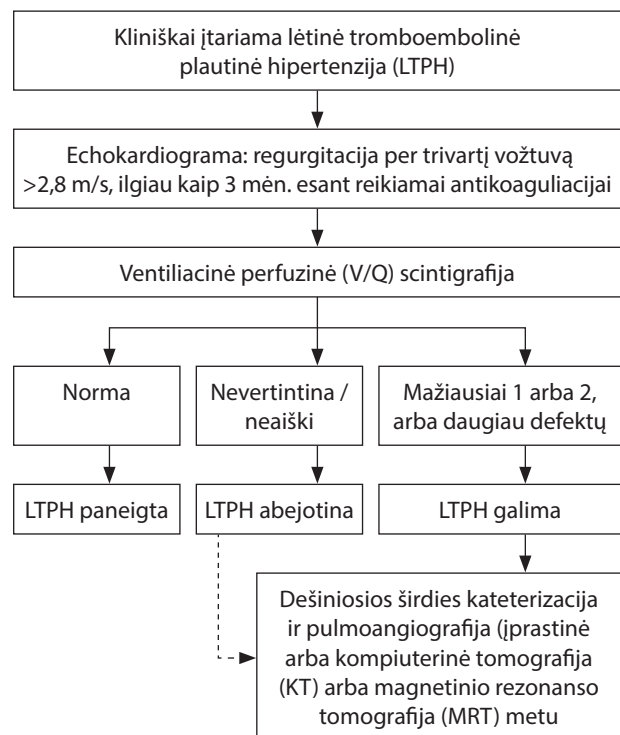
Pagal naujausią plautinės hipertenzijos klasifikaciją, LTPH priskiriama ketvirtai plautinės hipertenzijos grupei [6]. Atkreiptinas dėmesys į tai, kad ketvirta plautinės hipertenzijos grupė 2015 m. Europos respiratologų draugijos (ERS) ir Europos kardiologų draugijos (ESC) yra patikslinta ir išplėsta (1 pav.). Tai viena prekapiliarinės plautinės hipertenzijos grupių. Manoma, kad per dvejus metus po persirgusios plaučių embolijos nustatoma 0,1–9,1 proc. LTPH atvejų [7, 8]. Neseniai publikuota 16 klinikinių tyrimų metaanalizė, kur 4047 ligoniai buvo stebėti daugiau nei dvejus metus po ūminio plaučių embolijos epizodo [4]. Iš 1186 visų pakartotinai atvykusių tiriamųjų, dalyvavusių dviejuose tyrimuose, sergamumas LTPH buvo 0,56 proc. (95 proc. patikimumo intervalas (PI) 0,1–1,0). Remiantis keturių tyrimų rezultatais, tarp 999 išgyvenusiųjų po plaučių embolijos, LTPH buvo nustatyta 3,2 proc. (95 proc. PI 2,0–4,4). Devynių atliktų tyrimų rezultatai

rodo, jog tarp 1775 išgyvenusiųjų po plaučių embolijos ir nesergančių sunkiomis gretutinėmis ligomis, LTPH nustatyta 2,8 proc. (95 proc. PI 1,5–4,1). Tiek pasikartojanti giliųjų kojų venų tromboembolija, tiek ir plaučių embolija be aiškios priežasties buvo reikšmingai susijusios su didesne LTPH rizika: šansų santykis atitinkamai 3,2 (95 proc. PI 1,7–5,9) ir 4,1 (95 proc. PI 2,1–8,2). Nenaudojant dešinėsios širdies kateterizacijos LTPH diagnozei patvirtinti, sergamumas LTPH 12 tyrimų buvo 6,3 proc. (95 proc. PI 4,1–8,4). Šiuo metu rutininė patikra dėl LTPH po persirgusios plaučių embolijos nerekomenduojama [6]. Manoma, kad LTPH atsirasti įtakos turi netinkamas gydymas antikoagulantais, didelės trombinės masės, liekamieji trombai, venų tromboembolijų kartojimasis [9–12]. Sergantiejiems LTPH, gali būti randama antifosfolipidinių antikūnų arba lupus antikoaguliantas ir padidėjęs VIII krešėjimo faktoriaus kiekis [6]. LTPH išsivystymo mechanizmai neaiškūs. Manoma, kad daliai ligonių po plaučių embolijos dėl infekcijos, uždegimo ir kitų veiksnių remodeliuojasi kraujagyslės. Stambiųjų kraujagyslių obliteracijai įtakos turi hiperkoaguliacija, didelis trombocitų skaičius bei „nesuiręs“ fibrinogenas. Su blogesne LTPH prognoze ir didesniu dažniu taip pat siejama ir splenektomija, ventrikulioatrialinis nuosruvis dėl hidrocefalijos bei lėtinis osteomielitas. Nereikėtų užmiršti, kad be stambiųjų plaučių arterijų obstrukcijos galimas ir smulkiųjų kraujagyslių pažeidimas. Vyrų

1 lentelė. Plautinės hipertenzijos klasifikacija

<p>1. Plaučių arterijos hipertenzija</p> <p>1.1. Idiopatinė</p> <p>1.2. Paveldima</p> <p>1.2.1. BMPR2</p> <p>1.2.2. Kitos mutacijos</p> <p>1.3. Sukelta vaistų ir toksinų</p> <p>1.4. Susijusi su:</p> <p>1.4.1. Jungiamojo audinio ligomis</p> <p>1.4.2. ŽIV infekcija</p> <p>1.4.3. Portine hipertenzija</p> <p>1.4.4. Įgimta širdies liga</p> <p>1.4.5. Sístozomiaze</p>	<p>4. Plautinė hipertenzija dėl plaučių ligos ir (arba) hipoksisijos</p> <p>4.1. LOPL</p> <p>4.2. Intersticinė plaučių liga</p> <p>4.3. Kitos plaučių ligos su mišria restrikcija arba obstrukcija</p> <p>4.4. Kvėpavimo sutrikimai miegant</p> <p>4.5. Alveolinė hipoventiliacija</p> <p>4.6. Nuolatinis buvimas aukštikalnėse</p> <p>4.7. Plaučių vystymosi sutrikimai</p>
<p>2. Plaučių venų okliuzinė liga arba plaučių kapiliarų hemangiomasė</p> <p>2.1. Idiopatinė</p> <p>2.2. Paveldima</p> <p>2.2.1. EIF2AK4</p> <p>2.2.2. Kitos mutacijos</p> <p>2.3. Sukelta vaistų, toksinų ir spinduliuotės</p> <p>2.4. Susijusi su:</p> <p>2.4.1. Jungiamojo audinio ligomis</p> <p>2.4.2. ŽIV infekcija</p> <p>2.5. Persistuojanti naujagimių plautinė hipertenzija</p>	<p>5. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija ir kitos plaučių arterijų obstrukcijos</p> <p>5.1. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija.</p> <p>5.2. Kitos plaučių arterijų obstrukcijos.</p> <p>5.2.1. Angiosarkoma</p> <p>5.2.2. Kiti intravaskuliniai navikai</p> <p>5.2.3. Arteriitas</p> <p>5.2.4. Įgimtos plaučių arterijų stenozės</p> <p>5.4.2.5 Parazitai (hidatidozė)</p>
<p>3. Plautinė hipertenzija dėl kairiosios širdies ligos</p> <p>3.1. Sistolinė disfunkcija</p> <p>3.2. Diastolinė disfunkcija</p> <p>3.3. Vožtuvų liga</p> <p>3.4. Įgimta, įgyta kariojo skilvelio įtekėjimo, ištekėjimo trakto obstrukcija</p> <p>3.5. Įgimta, įgyta plaučių venų stenozė</p>	<p>6. Plautinė hipertenzija su neaiškiais ir (arba) daugiafaktoriais mechanizmais</p> <p>6.1. Kraujo ligos: lėtinės hemolizinės anemijos, mieloproliferacinės ligos, splenektomija</p> <p>6.2. Sisteminės ligos: sarkoidozė, plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė, limfangiomiolejomatozė, neurofibromatozė</p> <p>6.3 Metaboliniai sutrikimai: glikogeno sankaujų liga, Gaucher liga, skyd liaukės sutrikimai</p> <p>6.4 Kitos: plaučių tumoro trombozinė angiopatija, fibrozuojantis mediastinitas, lėtinis inkstų nepakankamumas (su (be) dialize), segmentinė plautinė hipertenzija</p>

ir moterys serga vienodai dažnai. Vidutinis ligonių amžius – 63 metai. Klinikiniai simptomai dažniausiai nespecifiniai ir išryškėja atsiradus dešiniojo skilvelio nepakankamumui. Nuo simptomų pradžios iki diagnozės nustatymo paprastai praeina 14 mėn. Klinikiniai simptomai panašūs į ūminės plaučių embolijos arba idiopatinės plaučių arterijos hipertenzijos simptomus. LTPH diagnozuojama, kai 3 mėn. tinkamai gydant antikoagulantais, nustatomi šie požymiai: 1) atliekant invazinį hemodinaminį tyrimą, vidutinis plaučių arterijos kraujospūdis ≥ 25 mm Hg st., kai plaučių arterijos pleištinis kraujospūdis ≤ 15 mm Hg st.; 2) mažiausiai vienas (segmentinis) perfuzijos defektas, nustatytas perfuzinės plaučių scintigrafijos tyrimu, arba plaučių arterijų obstrukcija pavirtinta daugiasluoksnės KT tyrimu su angiografija, arba pulmoangiografijos tyrimu [6]. LTPH diagnostikos algoritmas pateikiamas 1 pav. Ventilacinė, perfuzinė plaučių scitigrafija – privalomas pirmos eilės tyrimas įtariant LTPH. Jos jautrumas – 96–97 proc., specifiskumas – 90–95 proc. Esant idiopatinei plaučių arterijos hipertenzijai arba plaučių venų okliuzinei ligai, perfuzine plaučių scintigrafija nustatoma subsegmentinių kraujotakos defektų arba jų nerandama.



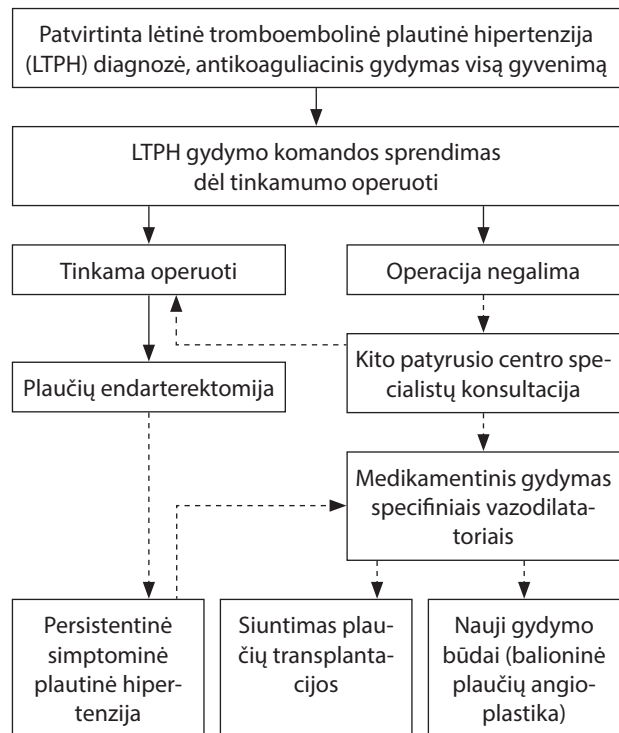
1 pav. Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos diagnostikos algoritmas

Pulmonologija ir alergologija

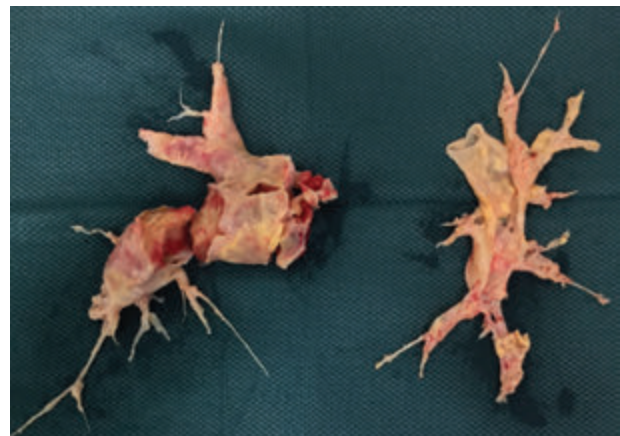
LTPH gydymo algoritmas pateikiamas 2 pav. Jeigu yra centriniai plaučių kraujotakos pažeidimai, pasirinktinis metodas LTPH gydyti yra plaučių endarterektomijos operacija [12]. Europos specializuotuose centruose pooperacinis mirštamumas – 4,7 proc. [6]. Operacija atliekama dirbtinės kraujotakos ir gilios hipotermijos sąlygomis. Daugeliu atvejų kraujotaka pilnai normalizuojasi, žymiai sumažėja simptomų. Svarbiausias tinkamumo operuoti kriterijus – galimybė pasiekti trombus pagrindinėse, skiltinėse ir segmentinėse plaučių arterijose. Jeigu operacija negalima, prognozė bloga. 3 pav. pateikiama sergančio LTPH operacinė endarterektominė medžiaga. Akreiptinas dėmesys į tai, kad operuoti ligoniai turi vartoti antikoagulantus (varfariną, rivaroksabaną arba kitą naująjį antikoagulantą) visą gyvenimą. Be endarterektomijos daliai ligonių bandoma atlikti plaučių arterijų balioninę angioplastiką. LTPH gydyti svarbūs ne tik antikoagulantai, bet ir diuretikai, o esant lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui – nuolatinis gydymas deguonimi. Nėra visuotinai priimto sutarimo, ar šiems ligoniams reikia implantuoti į *vena cava* filtrą. LTPH gydymas specifiniais vazodilatoriais skiriamas šiais atvejais: 1) kai LTPH sergančiam ligoniui operacija negalima (distalinių kraujagyslių liga); 2) kai yra persistentinė arba liekamoji plautinė hipertenzija po endarterektomijos operacijos; 3) kai operacija nepriimtina rizikinga. Šiuo metu vienintelis patvirtintas vaistas suaugusiųjų persistentinei ar rekurentinei LTPH gydyti po operacijos arba kai ligoniui operacija negalima – riociguatas. Tai tirpus geriamasis guanilatciklazės stimulatorius. Jis pagerina LTPH sergančiųjų fizinio krūvio toleravimą ir funkcinę klasę. Šiuo metu gydymas riociguatu Lietuvoje kompensuojamas.

LITERATŪRA

1. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001; 345(20):1465–72.
2. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107(23 Suppl 1):122–30.
3. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl):D92–9.
4. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017; 49(2). pii: 1601792.
5. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2014; 130(6):508–18.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015; 46(4):903–75.
7. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J.* 2013; 41(2):462–8.



2 pav. Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos gydymas



3 pav. Plaučių endarterektomijos pooperacinė medžiaga

8. Pengo V, Lensing AW, Prins MH; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004; 350(22):2257–64.
9. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342:d813.
10. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol.* 2012; 87(Suppl 1):S63–7.
11. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJ 3rd. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood.* 2011; 118(18):4992–9.
12. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141(3):702–10.