

Co się dzieje w naczyniach płucnych u antykoagulowanego chorego po ostrym incydencie zatorowym? Znaczenie kliniczne zmian anatomicznych i hemodynamicznych. Jak postępować?

Clinical significance of anatomical and haemodynamical changes after acute pulmonary embolism

Ewa Mroczek¹, Jerzy Lewczuk^{1, 2}

¹Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wrocław

²Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Medyczna, Wrocław

WSTĘP

W ostrej zatorowości płucnej (APE) materiał zakrzepowy emigruje z układu żylnego do łożyska płucnego, częściowo lub całkowicie zamykając światło tętnicy płucnej i/lub jej rozgałęzień oraz upośledzając przepływ w krążeniu płucnym. Obecnie wiadomo, że stan anatomiczny ostrych zmian zatorowych nie decyduje o obrazie klinicznym i wyborze leczenia. Radiologiczne rozpoznanie „zator masywny” czy „zator jeździec” tylko wtedy budzi obawy co do rokowania, gdy przebiega z niestabilnością hemodynamiczną, tj. ze wstrząsem (zatorowość płucna wysokiego ryzyka), w mniejszym stopniu gdy stabilności hemodynamicznej towarzyszą cechy przeciążenia prawej komory w USG serca lub/i wzrost stężenia troponiny we krwi (zatorowość płucna pośredniego ryzyka) [1, 2].

CO SIĘ DZIEJE W NACZYNIACH PŁUCNYCH U CHOREGO PO INCYDENCIE APE?

Już w chwili incydentu zmiany zatorowe podlegają rezolucji dzięki endogennej trombolizie. Proces ten może wzmocnić tromboliza terapeutyczna, która powoduje szybsze niż przy stosowaniu samej antykoagulacji (nierozpuszczającej skrzepu, a tylko chroniącej przed powstaniem nowej skrzepiny i dorzutami) zmniejszanie się zmian zatorowych w ciągu pierwszej doby. Ta przewaga leczenia fibrynolitycznego zanika już od 7 dnia leczenia [3], może jednak mieć decydujący wpływ na rokowanie szpitalne. Jest pewne, że ko-

rzyści z leczenia fibrynolitycznego odnoszą chorzy z APE niestabilną hemodynamicznie, wysokiego ryzyka. Wyniki trwającego obecnie badania PEITHO może pozwolić odpowiedzieć na pytanie, czy także chorzy z APE stabilną, pośredniego ryzyka.

Tylko u części chorych, którzy przebyli APE, można spodziewać się pełnej rezolucji zmian zatorowych. Długość utrzymywania się ich w naczyniach płucnych nie wydaje się istotnie zależeć od rodzaju antykoagulacji i tylko częściowo od czasu jej trwania. W badaniu THESEE *Study Group* w czasie 3-miesięcznego leczenia przeciwzakrzepowego 157 chorych z APE zmiany zatorowe utrzymywały się w kontrolnej scyntygrafii perfuzyjno-wentylacyjnej u 90% osób po 8 dniach i u 66% po 3 miesiącach, niezależnie od tego, czy w pierwszym okresie pacjenci byli leczeni za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej lub heparyny niefrakcjonowanej [4]. W czasie dłuższej, 6-miesięcznej obserwacji antykoagulowanych przez 3 miesiące 30 chorych z APE resztkowe zmiany zatorowe stwierdzono u 57% z nich [5]. W jednej z ostatnich prób zmiany resztkowe stwierdzono nawet u 70% chorych po 6 miesiącach antykoagulacji [1]. Najdłuższą obserwację tych osób przeprowadzili Remy-Jardin i wsp. [6], stwierdzając obecność resztkowych zmian zatorowych u 52% chorych leczonych antykoagulacyjnie przynajmniej 6 miesięcy, średnio po 10,5 miesiącach (zakres 1–53 miesięcy) po incydencie proksymalnej APE. Podsumowując wyniki badań oceniających rezolucje zmian zatorowych w naczyniach płucnych u chorych

Adres do korespondencji:

lek. med. Ewa Mroczek, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, ul. Kamieńskiego 73a, 51–124 Wrocław, e-mail: mroczeke@wp.pl

Praca wpłynęła: 25.05.2011 r. Zaakceptowana do druku: 14.12.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

po incydencie APE, Nijkeuter i wsp. [7] stwierdzili, że można się spodziewać występowania resztkowych zmian zatorowych u 87% chorych po 8 dniach, u 68% po 6 tygodniach, u 65% po 3 miesiącach, u 57% po 6 miesiącach i u 52% pacjentów po 11 miesiącach.

CZY ODLEGŁE UTRZYMYWANIE SIĘ RESZTKOWYCH ZMIAN ZATOROWYCH PO INCYDENCIE APE U WIĘKSZOŚCI ANTYKOAGULOWANYCH CHORYCH MOŻE MIEĆ ZNACZENIE KLINICZNE?

Autorzy zwykle starszych, ale także niektórych nowszych opracowań Nijkeuter i wsp. [7] uważali, że ich istnienie budzi obawy co do dalszego przebiegu schorzenia i zalecali kontrolowanie resztkowych zmian zatorowych, regularnie lub przynajmniej po zakończeniu antykoagulacji [4, 8]. Tymczasem wyniki innych badań nie wykazują wyraźnego związku między utrzymywaniem się zmian zatorowych i hemodynamiką krążenia płucnego nawet w odległym czasie po APE [9, 10]. Po 5–10-letniej obserwacji chorych z podostrą postacią APE, u których wyjściowo stwierdzano zajęcie > 50% łożyska płucnego zmianami zatorowymi i przekraczające 40 mm Hg średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (MPAP), większość miała wielonaczyniowe resztkowe zmiany zatorowe w kontrolnym płucnym badaniu scyntygraficznym lub angiograficznym oraz prawidłowe ciśnienie płucne [11]. Wydaje się więc, że obecność resztkowych zmian zatorowych po APE może nie mieć znaczenia klinicznego, co implikuje brak wskazań do wykonywania kontrolnych badań obrazowych i przedłużania antykoagulacji poza okres przewidziany standardami. Istnieją jednak przesłanki, aby nie negować zupełnie znaczenia tych zmian, zwłaszcza tych współistniejących z podwyższonym stężeniem d-dimeru. W materiale 55 chorych z APE obserwowanych przez Kaczyńską i wsp. [12] brak rezolucji zmian zatorowych po 6 miesiącach antykoagulacji dotyczył wszystkich pacjentów z podwyższonym w tym czasie stężeniem d-dimeru > 500 mg/dl. Znaczenie wyników tego badania nie jest pewne, ale świadczą one z pewnością o wzmożonej aktywności koagulacyjnej u tych chorych, wymagającej przedłużenia antykoagulacji. Dłuższa obserwacja tych pacjentów mogłaby potwierdzić potencjalnie niekorzystną ewolucję resztkowych zmian zatorowych.

PRZEWLEKŁE ZAKRZEPOWO-ZATOROWE NADCIŚNIENIE PŁUCNE

Takim niekorzystnym zejściem może być przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH), w którym jednym z rozpatrywanych patomechanizmów jest *thrombosis in situ*. Zmiany resztkowe mogłyby stanowić wtedy podłoże dla rozwoju schorzenia [13]. Patogeneza CTEPH nie jest w pełni poznana i nie zawsze ma związek z epizodem APE, a choroba ta występuje rzadko. Jednak w tej „klasycznej” postaci, mimo braku cech klinicznych nawrotów, prawidłowego

leczenia w fazie ostrej i starannie prowadzonej następnie profilaktyki przeciwzakrzepowej, CTEPH może rozwinąć się po incydencie APE u 3,8% objawowych chorych [14]. Nadciśnienie płucne, obecnie definiowane jako MPAP \geq 25 mm Hg (zmierzone w czasie badania hemodynamicznego krążenia płucnego), które jest istotą CTEPH, może się rozwinąć już w ostrym okresie choroby. Starsze dane z piśmiennictwa mówiły nawet o 80-procentowym występowaniu nadciśnienia płucnego w APE, definiowanego jednak wtedy jako MPAP > 20 mm Hg, a dzisiaj określanego jako nadciśnienie płucne graniczne (21–24 mm Hg) [15]. Wiadomo, że odpowiedź hemodynamiczna łożyska płucnego na ostry zator płucny zależy od wielu czynników: wielkości materiału zatorowego i w konsekwencji stopnia obturacji łożyska płucnego, od stanu prawej komory i od reakcji łożyska płucnego na czynniki obkurczające związane z epizodem zatorowym. Nadciśnienie płucne może rozwinąć się, gdy zajęte jest 25–30% łożyska naczyniowego [15, 16]. Wartość MPAP w czasie ostrego epizodu zatorowego nie przekracza jednak 40 mm Hg, nawet u chorych z niestabilną APE wysokiego ryzyka [15, 17]. Niezaadaptowana prawa komora serca, ze ścianami o prawidłowej grubości mięśnia nie jest bowiem w stanie, w przebiegu ostrego, jednorazowego epizodu APE wygenerować wyższego ciśnienia płucnego. Osiąga ono jednak znaczne wartości, gdy incydent APE nałoży się na już istniejące schorzenie sercowo-płucne, przebiegające z nadciśnieniem płucnym lub też wynika z powtarzających się wcześniej, nierozpoznanych incydentów APE. Z takimi incydentami wiąże się pojęcie zatorowości płucnej podostrej, która odnosi się do trwających powyżej 2 tygodni nawrotów APE z wytworzeniem MPAP > 40 mm Hg lub/i skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej (PASP) > 60 mm Hg [19]. Niewiele badań dotyczyło systematycznej oceny zachowania się ciśnienia płucnego od momentu wystąpienia ostrego epizodu APE poprzez okres wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Badania hemodynamiczne krążenia płucnego powtarzane w ciągu pierwszych 3 tygodni wykazywały, że podwyższone ciśnienie płucne nie normalizuje się w tym czasie u ok. 10% chorych [13] i u wielu pacjentów utrzymuje się ono także w odległym czasie od ostrego incydentu [9]. Brakuje jednak regularnej i długoterminowej inwazyjnej oceny hemodynamicznej ciśnienia płucnego u chorych po ostrym incydencie zatorowym. Takich informacji dostarczyły natomiast obserwacje echokardiograficzne. Ribeiro i wsp. [20] a pomocą wielokrotnych pomiarów echokardiograficznych prześledzili zachowanie się PASP u 78 chorych w czasie incydentu APE i następnie w ciągu roku. Autorzy stwierdzili, że jego wartości normalizują się u większości osób w ciągu pierwszych 8 dni leczenia antykoagulacyjnego, a spadek ciśnienia odbywa się tylko do 6. tygodnia, nie zmieniając się zasadniczo w czasie dalszej rocznej obserwacji. Najważniejszym wynikiem tej pracy było stwierdzenie, że u chorych z wyjściowym PASP

> 50 mm Hg nie spadło ono do wartości prawidłowych, definiowanych przez autorów jako $PASP < 30$ mm Hg i u 3 z 4 chorych z $PASP > 40$ mm Hg stwierdzonym po roku obserwacji wykonano endarterektomię płucną w ciągu 5 lat. Inne badanie oparte na echokardiograficznym monitorowaniu ciśnienia płucnego dotyczyło natomiast pacjentów z utrzymującym się nadciśnieniem płucnym, $PASP > 35$ mm Hg, po przynajmniej 12 tygodniach antykoagulacji po APE. U 10 z 17 z tych chorych, z $PASP > 50$ mm Hg, zaobserwowano dalszy wzrost $PASP$ w ciągu następnych 6–12 miesięcy, średnio z 73 ± 14 do 101 ± 26 mm Hg ($p = 0,005$), z których 8 kwalifikowało się do endarterektomii płucnej. Natomiast u chorych z $PASP 35\text{--}50$ mm Hg, poza 2 pacjentami, którzy przebyli incydent dorzutu, ciśnienie płucne nie zmieniło się w ciągu dalszej obserwacji [21]. Powyższe i inne badania oparte na echokardiograficznym monitorowaniu chorego po APE [22] podkreślają rolę tego badania w praktycznym postępowaniu z chorymi po ostrym incydencie zatorowym. Z dotychczasowych badań wynika bowiem, że u chorych z $PASP > 50$ mm Hg w czasie ostrego incydentu zatorowego, a przede wszystkim w okresie stabilnym, po przynajmniej 6 tygodniach antykoagulacji, istnieje ryzyko rozwoju CTEPH i należy rozpatrywać ich jako potencjalnych kandydatów do endarterektomii płucnej. Chorzy z niższym nadciśnieniem płucnym powinni natomiast podlegać regularnej kontroli echokardiograficznej.

Echokardiografia to badanie proste, powtarzalne, pozwalające coraz dokładniej ocenić morfologię i czynność prawej komory, ale także nieinwazyjnie dostarczające danych hemodynamicznych z krążenia płucnego. Nie można jednak pominąć jego niedoskonałości związanych z tą ostatnią funkcją. Z pewnością należy do nich niemożność zarejestrowania gradientu ciśnień przez zastawkę trójdzielną i w konsekwencji wyliczenia ciśnienia płucnego u wielu chorych z APE, szczególnie z ciśnieniem prawidłowym i łagodnie podwyższonym, ale już tylko u nielicznych z $PASP > 50$ mm Hg [23, 24]. Badanie echokardiograficzne może zawyżyć, ale przede wszystkim zaniżyć wartości ciśnienia płucnego, zwłaszcza wysokiego [25]. Istnieją też niezgodności dotyczące górnej granicy prawidłowego $PASP$ [26]. Problemom tym wychodzą naprzeciw najnowsze (z 2009 r.) wytyczne ESC i ERS w rozpoznawaniu i leczeniu nadciśnienia płucnego. Określają one arbitralnie oznaczone na podstawie badania dopplerowskiego $PASP > 50$ mm Hg jako bardzo prawdopodobne nadciśnienie płucne, uwzględniając w tej wartości prawidłowe średnie ciśnienie w prawym przedsionku 5 mm Hg, za nieprawdopodobne zaś $PASP \leq 36$ mm Hg, przy nieobecności innych echokardiograficznych cech przeciążenia prawej komory. W wytycznych podkreśla się, że echokardiografia nie może zastąpić inwazyjnego badania hemodynamicznego w ostatecznej diagnostyce przewlekłego nadciśnienia płucnego i przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych u tych chorych, a więc i u osób z CTEPH [2].

PODSUMOWANIE

Podsumowując, po epizodzie APE u większości przewlekłe, prawidłowo antykoagulowanych chorych utrzymują się w naczyniach płucnych resztkowe zmiany zatorowe. Ich znaczenie dla dalszego przebiegu schorzenia i rozwoju CTEPH nie jest w pełni wyjaśnione, jednak ich obecność nie wydaje się wiązać z nasileniem zaburzeń hemodynamicznych w łożysku płucnym. Dlatego też do długotrwałego, systematycznego monitorowania chorych po APE bardziej niż badania obrazowe nadaje się nieinwazyjne badanie echokardiograficzne, wskazując, czy po epizodzie APE utrzymują się cechy przeciążenia prawej komory i rozwinęło się przewlekłe nadciśnienie płucne. Jego stwierdzenie wymaga jednak weryfikacji za pomocą inwazyjnego badania hemodynamicznego krążenia płucnego. Wydaje się, że dopiero wtedy badania obrazowe, przede wszystkim angio-TK i angiografia płucna, mogą odegrać ważną rolę, określając, czy zmiany anatomiczne w naczyniach płucnych kwalifikują się do zabiegu endarterektomii płucnej. Jest jednak oczywiste, że potrzeba wykonania kontrolnych badań obrazowych może wynikać także z podejrzenia nawrotu APE.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Kaczyńska A, Pacho R, Bochowicz A. Does saddle embolism influence short-term prognosis in patients with acute pulmonary embolism? *Kardiol Pol*, 2005; 62: 119–127.
2. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC) and European Respiratory Society (ERS) endorsed by International Society of Heart and Lung Transplantation. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2493–2537.
3. Dalen JE, Alpert JS. Thrombolysis therapy for pulmonary embolism; is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med*, 1997; 157: 2550–2556.
4. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. *J Nucl Med*, 2000; 41:1043–1048.
5. Hvid-Jacobsen K, Fogh J, Nielsen SL et al. Scintigraphic control of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med*, 1988;14: 71–72.
6. Remy-Jardin M, Louveigny S, Remy J et al. Acute central thromboembolic disease: posttherapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology*, 1997; 203: 173–180.
7. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL et al. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest*, 2006; 129:192–197.
8. Hvid Van Rossum AB, Pattynama PMT, Ton ETA et al. Spiral CT appearance of resolving clots at 6 week follow-up after acute pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr*, 1998; 22: 413–417.
9. Soyza DB, Murphy ML. Persistent post-embolic pulmonary hypertension. *Chest*, 1972; 62: 665–668.
10. Benotti JR, Ockene IS, Alpert JS et al. The clinical profile of unresolved pulmonary embolism. *Chest*, 1984; 5: 403–410.
11. Sutto GC, Hall RJ, Kerr IH. Clinical course and late prognosis of treated subacute massive, acute minor, and chronic pulmonary thromboembolism. *Br Heart J*, 1977; 39: 1135–1142.

12. Kaczyńska A, Kostrubiec M, Pacho R et al. Elevated D-dimer concentration identifies patients with incomplete recanalization of pulmonary artery thromboemboli despite 6 months anticoagulation after the first episode of acute pulmonary embolism. *Thromb Res*, 2008; 122: 21–25.
13. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1465–1472
14. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2257–2264.
15. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients free of cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*, 1971; 28: 288–294.
16. McIntyre KM, Sasahara AA. The ratio of pulmonary arterial pressure to pulmonary vascular obstruction: index of preembolic cardiopulmonary status. *Chest*, 1977; 71: 692–697.
17. Dalen IE, Banas JS Jr, Brooks HL et al. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N Engl J Med*, 1969; 280: 1194–1199.
18. Kasper W, Geibel A, Tiede N et al. Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. *Br Heart J*, 1993; 70: 352–356.
19. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H et al. Pulmonary embolism. One-year follow up with echocardiography Doppler and five year survival. *Circulation*, 1999; 99: 1325–1330.
20. dePerrot M, Fadel E, McRae K et al. Evaluation of persistent pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Chest*, 2007; 132: 780–785.
21. Dentali F, Donadini M, Gianni M et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res*, 2009; 124: 256–258.
22. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR et al. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest*, 2009; 136: 1202–1210.
23. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 6: 359–365.
24. Berger M, Hecht SR, Van Tosh A, Lingam U. Pulsed and continuous wave Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal subjects. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 13: 1540–1545.
25. Brecker SJ, Gibbs JS, Fox KM et al. Comparison of Doppler derived hemodynamic variables and simultaneous high fidelity pressure measurements in severe pulmonary hypertension. *Br Heart J*, 1994; 72: 384–389.
26. McQuillan BM, Pickard MH, Leavit M et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*, 2001; 104: 2797–2802.