

# Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne — nie marnujemy szansy na skuteczne leczenie operacyjne!

Thrombo-embolic pulmonary hypertension — do not spoil a chance  
for effective surgery!

Marcin Kurzyna<sup>1</sup>, Adam Torbicki<sup>1</sup>, Lech Poloński<sup>2</sup>, Ilona Skoczylas<sup>2</sup>, Roman Przybylski<sup>3</sup>, Maria Wieteska<sup>1</sup>,  
Wojciech Dyk<sup>4</sup>, Andrzej Biederman<sup>4</sup>, Marian Zembala<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

<sup>2</sup>III Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

<sup>3</sup>Katedra i Oddział Kliniczny Kardiochirurgii i Transplantologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

<sup>4</sup>Oddział Kardiochirurgii, Szpital Praski, Warszawa

## Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) can be defined as pulmonary hypertension with persistent pulmonary perfusion defects caused by unresolved thrombi. All symptomatic CTEPH patients with documented pulmonary vascular resistance  $> 300 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  and proximal lesions should be considered for surgical treatment — pulmonary endarterectomy. The role of pharmacological treatment remains controversial and should be restricted to inoperable cases and persistent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. Every year about 30 procedures are performed in two specialised centers in Poland with 1 year mortality at 8–9%. Number of procedures done gives the frequency of pulmonary endarterectomy at 0.7/million of population/year. Current data from UK indicate the actual ratio of surgical treatment of CTEPH at 2/million/year. The article discusses reasons for CTEPH is underdiagnosed and why rate of surgical therapy in Poland is too low.

**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, surgery, treatment, outcome

Kardiol Pol 2011; 69, 8: 875–878

W dniach 27–28 czerwca 2011 roku w Cambridge odbyły się międzynarodowe warsztaty (*International Scientific & Educational Workshop in CTEPH*) poświęcone zakrzepowo-zatorowemu nadciśnieniu płucnemu (ZZNP), które zgromadziły liczne grono ekspertów zajmujących się tym trudnym zagadnieniem. Organizatorem tego sympozjum była dr Joanna Pepke-Żaba, absolwentka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i doktorantka Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc. Doktor Pepke-Żaba od lat z powodzeniem kieruje referencyjnym ośrodkiem leczenia nadciśnienia płucnego w Papworth. Szpital w Papworth wchodzi w skład Uniwersytetu

w Cambridge i jest największym w Wielkiej Brytanii szpitalem kardio-torako-chirurgicznym.

Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest najczęściej niekorzystnym zejściem epizodu ostrej zatorowości płucnej i bywa nazywane przewlekłą zatorowością płucną. Według definicji zamieszczonej w aktualnych wytycznych ESC [1], należy rozpoznawać ZZNP, gdy wartość średniego ciśnienia w tętnicy płucnej przekracza 25 mm Hg, a w badaniach obrazowych potwierdzi się obecność skrzeplin odpowiedzialnych za wzrost naczyniowego oporu płucnego. W sytuacji zamknięcia części łożyska płucnego przez zorganizowane

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marcin Kurzyna, prof. nadzw. IGIChP, Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel: +48 22 431 23 90, faks: +48 22 431 24 14, e-mail: m.kurzyna@igichp.edu.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

skrzepliny dochodzi do tworzenia się zmian wtórnych w drożnych tętnicach; te zmiany są wywołane uszkodzeniem ściany naczyniowej przez zwiększoną objętość krwi przepływającej pod wyższym ciśnieniem niż zwykle. Przypomina to mechanizm rozwoju zespołu Eisenmengera i faktycznie obraz histopatologiczny zmian wtórnych jest analogiczny jak w tętnicznym nadciśnieniu płucnym (TNP) związanym z wrodzonymi wadami serca. Wydaje się jednak, że warunkiem niezbędnym do zapoczątkowania procesu wtórnego uszkodzenia naczyń płucnych jest wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej powyżej pewnej wartości krytycznej. Interesujące obserwacje ośrodka wrocławskiego wskazują, że starannie wyselekcjonowani i odpowiednio zdiagnozowani pacjenci z ZZNP, u których średnie ciśnienie w tętnicy płucnej nie przekracza 30 mm Hg, mogą być długotrwale leczeni przeciwzakrzepowo z dobrym wynikiem odległym [2]. Tacy pacjenci to jednak zdecydowana mniejszość wśród populacji chorych z ZZNP.

Diagnostyka i kwalifikacja do odpowiedniego sposobu leczenia ZZNP wymaga współpracy lekarzy wielu specjalności — w głównej mierze doświadczonych w tej problematyce kardiologów, pneumonologów i kardiochirurgów, a także hematologów, radiologów i anestezjologów. To właśnie kardiochirurdzy mają istotny głos w leczeniu ZZNP, bowiem najskuteczniejszym udokumentowanym leczeniem jest zabieg endarterektomii płucnej (EAP).

Jednym z głównych przesłań Warsztatów było przypomnienie, że to EAP jest metodą z wyboru w leczeniu ZZNP. Kwalifikacja do zabiegu powinna obejmować potwierdzenie obecności nadciśnienia płucnego poprzez cewnikowanie serca, wizualizację skrzeplin w tętnicach płucnych oraz optymalne przygotowanie pacjenta pod kątem leczenia chorób współistniejących (choroby niedokrwiennej serca, wady nabytej serca, cukrzyca, nefropatii cukrzycowej, zespołu antyfosfolipidowego i innych schorzeń układowych czy metabolicznych). Wskazaniem do leczenia operacyjnego są kliniczne objawy duszności i ograniczenia tolerancji wysiłkowej, a przede wszystkim — wysokie nadciśnienie płucne spowodowane obturacją naczyniowego łożyska płucnego. Naczyńowy opór płucny powyżej  $300 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ , klasa czynnościowa II–IV oraz anatomiczna dostępność skrzeplin, oceniona przez doświadczonego chirurga, są podstawą podjęcia decyzji o kwalifikacji do zabiegu i określeniu jego ryzyka, które nie przekracza także w Polsce 7% [3]. Ważne, aby decyzja o kwalifikacji do operacji była poprzedzona 3-miesięcznym okresem systematycznej i optymalnej antykoagulacji.

Należy zauważyć, że podstawowym badaniem wizualizacyjnym stosowanym we wczesnej diagnostyce ZZNP jest scyntygrafia perfuzyjna płuc, a decyzję o leczeniu operacyjnym podejmuje się najczęściej na podstawie klasycznej arteriografii płucnej. Tomografia komputerowa w ZZNP może zaniżyć liczbę skrzeplin w tętnicach płucnych [4]. Proksymalna lokalizacja oznacza umiejscowienie skrzeplin w tę-

nicach głównych i płatowych. Jednak wraz z rosnącym doświadczeniem operatora w wybranych przypadkach można podejmować próby leczenia zmian bardziej dystalnych. Istotne znaczenie ma zachowanie proporcji między liczbą uwidoczniionych skrzeplin a wysokością naczyniowego oporu płucnego. Jeżeli naczyniowy opór płucny jest nieproporcjonalnie wysoki w stosunku do ładunku skrzeplin ( $\text{PVR} > 1000\text{--}1200 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ ), może to świadczyć o nasilonej arteriopatii tętniczek płucnych i wiąże się z wysokim ryzykiem leczenia operacyjnego. Kolejnym z czynników wpływających na śmiertelność jest doświadczenie ośrodka. W Europejskim Rejestrze ZZNP, w grupie 386 operowanych pacjentów z ZZNP, śmiertelność wewnątrzszpitalna w ośrodkach wykonujących < 10 zabiegów rocznie wynosiła 7,4%, w ośrodkach operujących 10–50 pacjentów — 4,7%, a w centrach wykonujących > 50 operacji rocznie — 3,5%. Odległe wyniki leczenia operacyjnego są bardzo dobre — uzyskuje się wyraźną poprawę rokowania oraz jakości życia pacjentów [5].

Endarterektomia płucna jest złożoną procedurą kardiochirurgiczną, która wymaga odpowiedniego doświadczenia dotyczącego zarówno samego zabiegu, jak i opieki pooperacyjnej. Podstawą zabiegu jest obustronne wypreparowanie i usunięcie zmian włóknistych oraz udrożnienie gałęzi tętnic płucnych, do poziomu naczyń segmentowych włącznie (ryc. 1 i 2). Krwawienie w obrębie pola operacyjnego z dystalnych odcinków poszerzonych tętnic oskrzelowych wymaga czasowego zatrzymania krążenia pozaustrojowego. Technika zabiegu została zaproponowana i dalej jest rozwijana w światowym ośrodku referencyjnym w San Diego (Stany Zjednoczone). Rośnie liczba chorych wymagających jednoczesnych zabiegów skojarzonych, obejmujących zabiegi pomostowania aortalno-wieńcowego czy korekty nabytych wad serca.

W Polsce pierwszy zabieg EAP został wykonany w 1993 roku przez Z. Religę i M. Zembalę, którzy korzystali z doświadczenia zgromadzonego podczas stażu pod kierunkiem dr. S. Jamiesona w San Diego. Obecnie zabiegi takie są wykonywane w dwóch ośrodkach — w Zabrze i w Warszawie. Wyniki leczenia operacyjnego obserwowane w ostatnich latach są dobre, porównywalne z rezultatami europejskich ośrodków referencyjnych. Jest to zasługa dużego doświadczenia wyspecjalizowanych zespołów kardiologiczno-kardiochirurgicznych (CTEPH TEAM).

Niepokoje i zmusza do intensywnych działań fakt, że rocznie w obu ośrodkach w Polsce wykonuje się około 30 zabiegów EAP. Tymczasem realne potrzeby, uwzględniając dane z Wielkiej Brytanii, Francji czy Niemiec, są 2–3-krotnie większe. Przyczyną zbyt małej liczby wykonywanych zabiegów jest zbyt mała liczba pacjentów kierowanych do leczenia operacyjnego. Wspomniane 30 zabiegów daje częstość 0,7/milion populacji/rok. Carmen Treacy zaprezentowała w Cambridge częstość leczenia operacyjnego w jedynym brytyjskim ośrodku wykonującym tego typu zabiegi, w odniesieniu do populacji Wielkiej



**Rycina 1.** Materiał operacyjny usunięty w trakcie zabiegu endarterektomii płucnej



**Rycina 2.** Materiał operacyjny usunięty w trakcie zabiegu endarterektomii płucnej

Brytanii. Częstość wykonywania EAP wynosi tam obecnie 2 zabiegi/milion członków populacji/rok. Dziesięć lat temu wynosiła 0,4/milion członków populacji/rok i w ciągu tego okresu wzrosła 5-krotnie.

Co zatem zrobić, żeby w Polsce liczba zabiegów EAP mogła wzrosnąć do poziomu odpowiadającego realnym potrzebom, ocenianym na około 70–80 operacji rocznie? Pomocna w tym może być powstała z inicjatywy prof. Adama Torbickiego i współpracowników sieć wyspecjalizowanych ośrodków zajmujących się diagnostyką i leczeniem TNP. Do tych ośrodków powinno się kierować pacjentów, u których są stwierdzane echokardiograficzne cechy nadciśnienia płucnego — niezależnie od tego, czy w przeszłości stwierdzano epizod ostrej zatorowości płucnej. Na tym etapie wyselekcjonowani wstępnie pacjenci powinni trafić do specjalistycznej diagnostyki przyczyn i odwracalności nadciśnienia płucnego w ośrodkach w Warszawie, Zabrzu, Krakowie, Wrocławiu i kolejnych powstających w kraju. Chorzy spełniający kry-

teria kwalifikacji do operacji powinni być kierowani do ośrodków referencyjnych leczenia operacyjnego, czyli do Warszawy i Zabrza, a w wypadku dyskwalifikacji od takiego zabiegu — przy zachowaniu wskazań do transplantacji płuc — do ośrodka w Zabrzu.

Echokardiografia z dokładną oceną prawego serca powinna być badaniem przesiewowym u pacjentów z dusznością o niejasnej etiologii i u chorych po przebytych epizodach ostrej zatorowości płucnej przebiegającym z cechami przeciążenia prawej komory.

O ile rola leczenia operacyjnego ZZNP jest bezdyskusyjna, o tyle nadal liczne kontrowersje budzi stosowanie leków działających na tętniczki płucne, zarejestrowanych do leczenia TNP. Ideą stosowania takiego leczenia jest chęć oddziaływania na zmiany wtórne o typie arteriopatii identycznej z TNP. Żaden z obecnie stosowanych w terapii TNP leków nie posiada oficjalnej rejestracji do leczenia ZZNP, przez co nie może być refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Male-

jące ceny generycznego sildenafilu skłaniają wielu lekarzy do prowadzenia terapii ZZNP poza wskazaniami. Należy jednoznacznie powiedzieć, że skuteczność takiego leczenia jest zdecydowanie mniejsza, a koszty znacznie wyższe niż w przypadku leczenia operacyjnego. Farmakoterapia nie powinna być zatem alternatywą dla zabiegu EAP w sytuacji możliwości jego wykonania.

W ośrodku warszawskim 24-miesięczna śmiertelność pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu wyniosła 9%, a w grupie leczonej zachowawczo — aż 30%. W drugiej z grup 43% chorych otrzymywało nowoczesne, chociaż bardzo drogie leczenie antyproliferacyjne TNP [6]. W Zabrze śmiertelność pacjentów po EAP utrzymuje się na podobnym poziomie i wynosi 8% po 24 miesiącach od zabiegu. Stosowanie farmakoterapii powinno być zatem ograniczone wyłącznie do „nieoperacyjnego” ZZNP oraz do rzadkich przypadków nadciśnienia płucnego utrzymującego się po leczeniu operacyjnym [7].

Obecnie trwa badanie kliniczne III fazy o akronimie CHEST, w którym ocenia się skuteczność i bezpieczeństwo leczenia riociguatem (stymulator rozpuszczalnej cykloazy guanidynowej) w grupie pacjentów z nieoperacyjną postacią ZZNP lub nadciśnieniem płucnym przetrwałym po EAP. W badaniu II fazy odpowiedź na riociguat w ZZNP była tak samo dobra jak w TNP [8].

Nie potwierdzają się postulowane wcześniej potencjalne korzyści ze stosowania leczenia typowego dla TNP przed operacją EAP. W retrospektywnej obserwacji z ośrodka w San Diego wskazano, że takie postępowanie jedynie wydłuża opóźnienie leczenia operacyjnego, nie wpływając na jego efekty [9]. Ponadto chirurdzy zgromadzeni na Warsztatach w Cambridge jednoznacznie twierdzili, że materiał zatorowy, jaki usuwają z tętnic płucnych u pacjentów przyjmujących wcześniej leki antyproliferacyjne, jest bardziej kruchy, co utrudnia im przeprowadzenie zabiegu operacyjnego.

Reasumując, NPZZ jest kolejnym we współczesnej kardiologii polem bliskiej współpracy kardiochirurgów i kardiologów. W rzeczywistości także do anestezjologów, pulmo-

nologów, internistów, transplantologów oraz lekarzy rodzinnych, do których należy odszukanie pacjentów z utrzymującym się „skrzeplinopochodnym” nadciśnieniem płucnym — po to, żeby nie stracili oni szansy na skuteczne leczenie operacyjne, jakie mogą im zapewnić doświadczeni kardiolodzy i kardiochirurdzy z Zabrze i Warszawy.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### **Piśmiennictwo**

1. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M et al. 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.
2. Romaszkiwicz R, Lewczuk J, Piszko P et al. Clinical course of unoperated mild chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Kardiologia Pol*, 2011; 69: 438–443.
3. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, Corris P et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54 (1 Suppl): S67–S77.
4. Pepke-Zaba J. Diagnostic testing to guide the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state of the art. *Eur Respir Rev*, 2010; 19: 55–58.
5. Mayer E, Jenkins D, Lindner J 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: 702–710.
6. Wieteska M. Rozprawa doktorska. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Warszawa 2010.
7. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011; 123: 1788–1830.
8. Ghofrani HA, Hoepfer MM, Halank M et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J*, 2010; 36: 792–799.
9. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*, 2009; 120: 1248–1254.