

Terapia przewlekłego zakrzepowo- -zatorowego nadciśnienia płucnego — nie zawsze endarterektomia płucna

Therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension
— not always pulmonary endarterectomy

Jerzy Lewczuk

Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Medyczna, Wrocław

Kardiol Pol 2010; 68, 5: 614–616

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*), kiedyś uważane za rzadkie [1], obecnie rozpoznaje się nawet u 3,8% chorych, którzy przebyli ostry incydent płucny [2]. Niektóre obserwacje wskazują, że CTEPH może występować jeszcze powszechniej, gdyż u ponad połowy pacjentów rozwija się bez poprzedzających klinicznych epizodów zakrzepowo-zatorowych [3].

Rokowanie w zaawansowanej CTEPH jest poważne i w dużym stopniu zależy od wysokości nadciśnienia płucnego. Śmiertelność 2-letnia u nieoperowanych, leczonych tylko antykoagulacyjnie chorych ze średnim ciśnieniem płucnym (MPAP, *mean pulmonary artery pressure*) > 30 mm Hg po 2 latach wynosi 30%, a z MPAP > 50 mm Hg po 5 latach nawet 90% [4, 5].

Nadzieję dla chorych z CTEPH przyniósł zabieg endarterektomii płucnej wykonany po raz pierwszy w 1961 roku [6]. W światowym centrum tych zabiegów w San Diego śmiertelność szpitalna wynosząca w latach 80. 17% zmniejszyła się do 8,8% w latach 90. i do 4,4% na początku XXI wieku [7]. W ostatnich latach podobną, 5–6-procentową śmiertelność szpitalną notuje się w ośrodkach europejskich [8, 9]. Znaczny postęp i dobre wyniki endarterektomii płucnej odnotowują obecnie 2 polskie ośrodki (Instytut Kardiologii w Warszawie — prof. Andrzej Biederman; Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu — prof. Marian Zembala)

Największym atutem zabiegu są jego bardzo dobre wyniki odległe, znacznie lepsze niż wyniki chorych nieoperowanych. W pierwszej długoterminowej ocenie endarterektomii płucnej Archibald i wsp. [10] wykazali 75-procentowe

5-letnie przeżycie i poprawę jakości życia operowanych chorych ocenionej specyficznymi kwestionariuszami. Do klas I lub II według NYHA należało 93% chorych, a do pracy zawodowej powróciło 62% pacjentów. W obserwacji Condliffe i wsp. [8] 3-letnie przeżycie poddanych zabiegowi chorych wyniosło 75%, w wykonanej po 3 miesiącach po zabiegu hemodynamice płucnej stwierdzono spadek MPAP z 48,2 mm Hg do 26,8 mm Hg ($p < 0,001$), wzrost pojemności wyrzutowej serca i zmniejszenie oporów płucnych. Towarzyszyła temu poprawa wyników w teście 6-minutowego marszu, a około 90% chorych osiągnęło po rocznej obserwacji I lub II klasę według NYHA [8]. Jeszcze lepsze wyniki, bo 88,7-procentowe 5-letnie przeżycie i podobną poprawę czynnościową u chorych poddanych endarterektomii płucnej, uzyskali Saouti i wsp. [9].

Nie wszystkich chorych z CTEPH można poddać endarterektomii płucnej. Znajduje to odbicie w angiograficznych i hemodynamicznych kryteriach kwalifikacji pacjentów do tego zabiegu, które wymieniają przede wszystkim obecność centralnych, dostępnych dla kardiochirurga zmian zatorowych [11]. U wielu osób, oprócz zmian centralnych (obejmujących obie tętnice płucne, naczynia płatowe i segmentarne), przeważają lub istnieją jako wyłączone zmiany obwodowe, subsegmentarne. Zmiany takie zmniejszają, a w ostatnim przypadku w zasadzie wykluczają możliwość skutecznego zabiegu. Chorzy z dominującymi zmianami obwodowymi stanowią przy tym niemały, sięgający czasami ponad 50%, odsetek przypadków CTEPH [8, 12]. W miarę poprawy techniki zabiegu i opieki pooperacyjnej podejmuje się próby leczenia chirurgicznego również tych pacjentów. Wykazano, że

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jerzy Lewczuk, Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Medyczna, ul. Kamieńskiego 73a, 51–124 Wrocław, tel./faks: +48 71 325 39 44, e-mail: lewczuk@wssk.wroc.pl

w odległej obserwacji mogą oni uzyskać lepszy status czynnościowy niż chorzy leczeni zachowawczo, jednak zgony szpitalne przekraczają 20%. W materiale Yoshimi i wsp. [12] śmiertelność operacyjna u 14 osób z dominującym typem obwodowym CTEPH wynosiła 21,4%, zmarli wszyscy operowani chorzy z naczyniowym oporem płucnym (PVR, *pulmonary vascular resistance*) $> 900 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$. Możliwość wykonania skutecznej endarterektomii płucnej zależną od umiejscowienia zmian zatorowych i oporów płucnych ocenianych w badaniu obrazowym (angio-TK, angiografia płucna) i hemodynamicznym jeszcze lepiej obrazuje śródoperacyjna klasyfikacja CTEPH. Wyróżnia ona 4 typy zmian. W typie 1 i 2 dominują zmiany proksymalne, o charakterze mniej lub bardziej zorganizowanej skrzepliny, dobrze dostępne dla kardiochirurga. W typie 3 i 4 zmiany dotyczą naczyń segmentalnych i bardziej dystalnych i mają charakter albo włókniejącego skrzepu, albo zwykle w typie 4 — waskulopatii podobnej jak w tętniczym nadciśnieniu płucnym. W tym ostatnim stwierdza się zwykle wysoki PVR, często przekraczający $1000 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$, która to wartość wydaje się ważnym predyktorem niepomyślnego wyniku endarterektomii płucnej. W jednej z obserwacji, w której spośród 202 chorych 45 charakteryzowało się typem 3 i 4 zmian, śmiertelność operacyjna tych drugich była zdecydowanie wyższa niż chorych z typem 1 i 2 zmian (13,3% v. 1,9%; $p < 0,0045$). Wiązało się to z brakiem spadku ciśnienia płucnego i $\text{PVR} < 500 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ po zabiegu oraz u większości chorych — z brakiem poprawy czynnościowej klasy NYHA ocenianej po 3 miesiącach [13]. Właśnie przetrwałe po endarterektomii płucnej nadciśnienie płucne i wysokie opory płucne w około 30% odpowiadają za zgony okołoperacyjne i w blisko połowie za zgony odległe [10].

Z brakiem poprawy hemodynamicznej bezpośrednio po zabiegu wiąże się nieefektywność endarterektomii płucnej także u tych pacjentów z CTEPH, u których współistnieją pewne stany i schorzenia prawdopodobnie związane z rozwojem tej choroby. Należy do nich splenektomia, shunt komorowo-przedśionkowy w leczeniu hydrocefalus, przewlekłe stany zapalne jelita, utrzymywanie na stałe cewnika w układzie żylnym i *osteomyelitis* [14]. W obserwacji Bonderman i wsp. [15] u osób z tymi schorzeniami, które poddano endarterektomii płucnej i które nie wyróżniały się istotnie wysokością nadciśnienia i oporów płucnych przed zabiegiem oraz typem klasyfikacji chirurgicznej, stwierdzono 24-procentową 30-dniową śmiertelność i 2,5-krotnie większe ryzyko zgonu niż u pacjentów bez tych schorzeń. Przyczyną tak niekorzystnego rokowania po endarterektomii okazało się przetrwałe nadciśnienie płucne u 92% tych chorych [15].

U ciężko chorych z CTEPH, niekwalifikujących się do endarterektomii płucnej, od dawna wykonywano transplantację jednego lub obu płuc i obecnie bardziej preferowaną transplantację serca i płuc. Zabiegi te są wykonywane w wielu ośrodkach z umiarkowanie zadowalającymi rezultata-

mi w przeszłości, ale także obecnie, z 20-procentową śmiertelnością szpitalną i 50-procentowym przeżyciem 5-letnim [16]. Prawdopodobnie korzystniejszych wyników można oczekiwać po plastyce balonowej naczyń płucnych. Po średnio 36-miesięcznej obserwacji zabieg ten u nieoperacyjnych chorych z CTEPH spowodował umiarkowany spadek nadciśnienia płucnego i poprawę klasy według NYHA [17].

Od niedawna dla tych pacjentów pojawiła się nowa szansa, gdyż trwają próby kliniczne z nowoczesnymi wazodylatorami stosowanymi już z powodzeniem w tętniczym nadciśnieniu płucnym. Zachęcające wyniki przyniosło 3-miesięczne doustne leczenie bosentanem [18]. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu bosentan spowodował istotną poprawę hemodynamiczną, nie wpływając jednak po 16 tygodniach stosowania na tolerancję wysiłku ocenianą testem 6-minutowego marszu [19]. W innym kontrolowanym badaniu nie wykazano, aby podawany w inhalacjach iloprost poprawiał hemodynamikę i tolerancję wysiłku [20]. Niekontrolowane badania wskazywały na potencjalne korzyści ze stosowania sildenafilu [21], w pilotażowej 12-miesięcznej podwójnie ślepej próbie z użyciem placebo obserwowano między innymi poprawę PVR i testu 6-minutowego marszu oraz spadek stężenia NT-proBNP [22]. Nowoczesne wazodylatatory podawano z sukcesem także najciężej chorym z proksymalną postacią w ramach leczenia pomostowego przed endarterektomią płucną [23].

Poza wymienionymi powyżej chorymi z CTEPH, którzy z różnych powodów nie mogą skorzystać z dobrodziejstwa endarterektomii płucnej i którym obecnie można zaproponować inne formy terapii, istnieją przypadki CTEPH, których nie warto poddawać temu zabiegowi. Jest on bowiem obarczony ryzykiem przewyższającym typowe operacje kardiologiczne w krążeniu pozaustrojowym i może w ogóle nie być potrzebny. Są to chorzy z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem płucnym, nieprzekraczającym zwykle 30 mm Hg, i z dobrą tolerancją wysiłku. Korzystny przebieg schorzenia u tych chorych sugerowały już wieloletnie także własne obserwacje historii naturalnej antykoagulowanych, nieoperowanych pacjentów [4, 5]. Znalazło to zresztą odbicie w niektórych zasadach kwalifikacji do endarterektomii płucnej, które zalecają operować chorych będących dopiero w III i IV klasie według NYHA, z PVR powyżej $300 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ i z MPAP przekraczającym nawet 40 mm Hg [11]. Istnieje jednak chęć operowania tych pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą i mniejszym ryzykiem zabiegu, w nadziei niedopuszczenia do przejścia schorzenia w źle rokującą, nienadającą się już do zabiegu fazę czwartej klasyfikacji operacyjnej [7]. Doświadczenie własne, ale także innych autorów [24, 25] wskazują, że u takich chorych celowe jest odłożenie decyzji o operacji na okres 3–6 miesięcy, w tym czasie prowadząc tylko antykoagulację. U wielu z nich można oczekiwać trwałej poprawy klinicznej, a nawet normalizacji ciśnienia płucnego [26, 27].

Piśmiennictwo

1. Moser K. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis*, 1990; 141: 235–249.
2. 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.
3. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension — not so rare after all. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2236–2238.
4. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*, 2001; 119: 818–823.
5. Riedel M, Stanek V, Widimsky J et al. Long term follow-up of patients with pulmonary embolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*, 1982; 81: 151–158.
6. Houk VN, Hufnagel CA, McClenethan JE. Chronic thrombotic obstruction of major pulmonary arteries. report of a case successfully treated by thrombendarterectomy, and a review of the literature. *Am J Med*, 1963; 35: 269–282.
7. Jamieson S, Kapelansky DP, Sakakibara N et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*, 2003; 76: 1475–1464.
8. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 177: 1122–1127.
9. Saouti N, Morshuis WJ, Heijmen RH et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009; 35: 947–952.
10. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF et al. Long term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160: 523–528.
11. Doyle RL, McCrory D, Channick RN et al. Surgical treatment/Interventions for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-based clinical practice Guidelines. *Chest*, 2004; 126 (1 suppl.): S63–S71.
12. Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M et al. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*, 2008; 72: 958–965.
13. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002; 124: 1203–1211.
14. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*, 2005; 93: 512–516.
15. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2007; 115: 2153–2158.
16. Darteville P, Fadel E, Mussot S et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2004; 23: 637–648.
17. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2001; 103: 10–13.
18. Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2005; 128: 2363–2367.
19. Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 2127–2134.
20. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002; 347: 322–329.
21. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167: 1139–1141.
22. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2008; 134: 229–236.
23. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2004; 23: 595–560.
24. Riedel M. Indications for pulmonary endarterectomy (letter). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003; 126: 1227–1228.
25. Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M et al. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*, 2008; 72: 95.
26. Romaszkiwicz R, Lewczuk J, Piszko P et al. Results of one-year anticoagulation in patients with newly detected chronic thromboembolic pulmonary hypertension not treated with pulmonary endarterectomy. *Kardiologia Pol*, 2006; 64: 1196–1202.
27. Romaszkiwicz R, Lewczuk J, Lenartowska L et al. Long term course of (chronic?) thromboembolic pulmonary hypertension, preceded by silent or unrecognized thromboembolic events. *Eur Respir J*, 2009; 34 (suppl. 53): 47.