

Současné možnosti léčby chronické tromboembolické plicní hypertenze

Pavel Jansa^a, David Ambrož^a, Michael Aschermann^a,
Jaroslav Lindner^b, Aleš Linhart^a

^a II. interní klinika kardiologie a angiologie, Centrum pro plicní hypertenzi, 1. lékařská fakulta
Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

^b II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

SOUHRN

Plicní hypertenze je syndrom charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici ≥ 25 mm Hg. Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) představuje její třetí nejčastější příčinu. Je způsobena jednak perzistující trombotickou obstrukcí plicních tepen, jednak periferní cévní remodelací. Důsledkem je vzestup plicní cévní rezistence vedoucí k zatížení pravé komory srdeční a k pravostrannému srdečnímu selhání. Chronická tromboembolická plicní hypertenze je u většiny pacientů léčitelná a mnohdy vyléčitelná chirurgickou plicní endarterektomií (PEA). Potenciálními kandidáty specifické vasodilatační léčby jsou pacienti s inoperabilní CTEPH pro periferní postižení a nemocní s přetrvávající plicní hypertenzí po PEA. V minulosti se v randomizovaných klinických studiích nepodařilo doložit příznivý vliv iloprostu, sildenafilu a bosentanu u těchto nemocných. Prvním lékem, jehož účinnost v této indikaci se podařilo prokázat, je stimulator solubilní guanylátcyklázy riociguat. V selektovaných případech se v léčbě uplatňuje také angioplastika plicnice a transplantace plic.

Klíčová slova:

Endarterektomie plicnice
Farmakoterapie
Chronická tromboembolická plicní hypertenze
Riociguat

Úvod

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je chronickým důsledkem akutní plicní embolie u nemocných, u nichž nedojde při trombolytické a/nebo anti-koagulační léčbě k rozpuštění embolizovaných trombotických hmot. Stav vede k vzestupu plicní cévní rezistence [1]. Anamnéza plicní embolie je však němá až u 25 % nemocných s CTEPH. Dalším patogenetickým mechanismem, který přispívá k vzestupu plicní cévní rezistence, je rozvoj remodelačních změn v oblasti malých plicních cév.

Výskyt CTEPH není přesně znám. Jednou z příčin je jistě vztah CTEPH k akutní plicní embolii, jejíž výskyt v populaci rovněž přesně neznáme. Proti tradovaným odhadům, že k rozvoji CTEPH dojde u 0,1–0,5 % nemocných, kteří přežijí epizodu akutní plicní embolie, se ukazuje, že výskyt CTEPH bude pravděpodobně vyšší, nejspíše kolem 2–4 % [2].

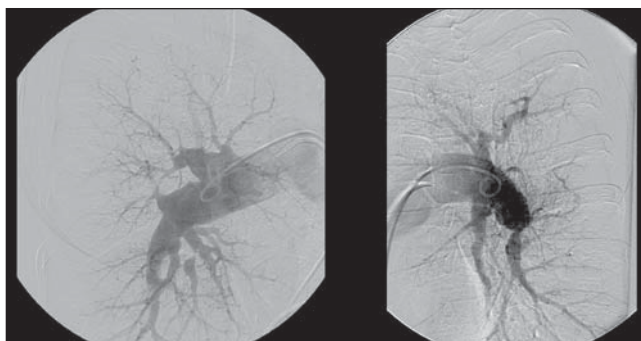
K rizikovým faktorům vzniku CTEPH patří vyšší koncentrace antifosfolipidových protilátek, přítomnost lupus anticoagulans, opakované příhody plicní embolie, neznámý zdroj plicní embolie, rozsáhlejší perfuzní defekty, anamnéza maligního onemocnění, hypotyreóza, infekce kardiostimulační soustavy, přítomnost ventriku-atriální spojky pro léčbu hydrocefalu, chronické záněty (osteomyelitida, nespecifické střevní záněty) a splenektomie [3].

Pokud zjišťujeme při akutní plicní embolii systolický tlak v plicnici > 50 mm Hg, velmi pravděpodobně již jde o CTEPH. K odhalení rizika rozvoje CTEPH by měli být echokardiograficky vyšetřeni všichni pacienti asi do šesti

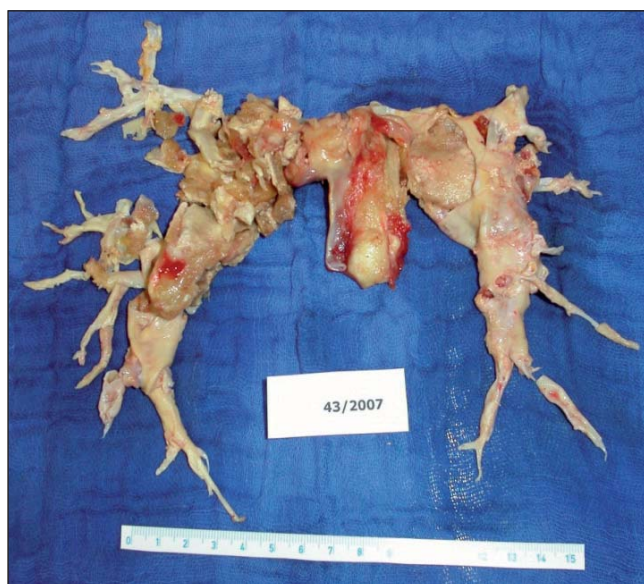
týdnů po epizodě akutní plicní embolie a pak zejména ti, u nichž dojde během dalšího období k manifestaci symptomů podezřelých z plicní hypertenze.

V případě přítomnosti echokardiografických známek plicní hypertenze, pokud není nález vysvětlitelný srdečním nebo plicním onemocněním, je indikována ventilační a perfuzní scintigrafie plic, která je v této indikaci výrazně výtěžnější než CT angiografie. Normální perfuzní scintigrafie prakticky vylučuje CTEPH.

Další vyšetřovací metody (CT angiografie a především konvenční angiografie, invazivní hemodynamické vyšetření a nukleární magnetická rezonance) by měly být prováděny až na specializovaném pracovišti, které se zabývá rovněž léčbou CTEPH (obr. 1).



Obr. 1 – Typický angiogram u nemocného s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí s oboustranným centrálním postižením. Laskavě zapůjčil MUDr. S. Heller, Ph.D., II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha.



Obr. 2 – Enderterium odstraněné u nemocného s těžkou chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí při plicní endarterektomii. Výkon vedl k normalizaci tlaků v plicnici.

Chirurgická léčba

Po stanovení diagnózy CTEPH je indikována dlouhodobá antikoagulační léčba s cílovým INR 2,5–3. Někdy při léčbě dochází ke zlepšení hemodynamiky a funkční zdatnosti. Pokud po tříměsíční antikoagulační léčbě přetrvává významnější plicní hypertenze anebo je-li nemocný symptomatický, je nezbytné definitivní vyšetření s otázkou vhodné léčebné strategie.

Při úvahách o kauzální léčbě CTEPH je zcela zásadní průkaz lokalizace obstrukce plicního cévního řečiště. Léčebnou metodou volby u CTEPH je plicní endarterektomie (PEA). Principem operace není embolektomie, ale endarterektomie, tedy odstranění organizovaného fibrotizovaného trombu s částí cévní stěny plicnice (obr. 2). Výkon se provádí ze sternotomie v mimotělním oběhu a v hluboké hypotermii. Pro úspěch operace je nezbytná vizualizace distálních větví plicnice. Ta je v případě CTEPH komplikována výrazným kolaterálním přítokem z bronchiálních tepen. Proto se vlastní endarterektomie, která trvá 20–30 minut vpravo a 20–30 minut vlevo, provádí v kompletní zástavě oběhu. Jako ochrana mozku slouží hypotermie. Indikováni jsou především symptomatictí nemocní s chirurgicky dosažitelnou trombotickou obstrukcí plicních cév a zvýšenou plicní cévní rezistencí. Po výkonu je nutná doživotní antikoagulace. Akceptovatelná mortalita PEA je do 10 %. Riziko výkonu zvyšuje splenektomie, ventrikuloatriální spojky pro léčbu hydrocefalu, plicní cévní rezistence > 12 WU. Po operaci je nutno sledovat nemocného alespoň 12 měsíců v operujícím centru, neboť maximální přínos PEA lze očekávat zhruba do šesti měsíců od výkonu. U většiny nemocných dochází k významnému poklesu tlaku v plicnici, často k jeho normalizaci, k vzestupu srdečního výdeje, ke zlepšení výkonnosti, symptomů a dlouhodobé prognózy. U 20–30 % pacientů perzistuje plicní hypertenze déle než šest měsíců po PEA a vyžaduje další intervenci, neboť představuje jeden z nejzávažnějších negativních prognostických faktorů po PEA [4].

Podíl technicky inoperabilních pacientů s CTEPH závisí na zkušenosti operujícího pracoviště a s tím souvisejícím počtu ročně prováděných výkonů. Z rozsáhlého prospektivního registru nemocných s CTEPH, který shromáždil data o 679 pacientech s nově diagnostikovaným onemocněním, vyplývá, že za technicky operabilní je považováno zhruba 60 % pacientů [5]. K technickým příčinám inoperability (chirurgická nedostupnost trombotických obstrukcí) přistupují především komorbidity. Dlouhodobý osud inoperabilních nemocných s CTEPH se dramaticky liší od prognózy nemocných po úspěšné PEA a blíží se prognóze nemocných s neléčenou PAH.

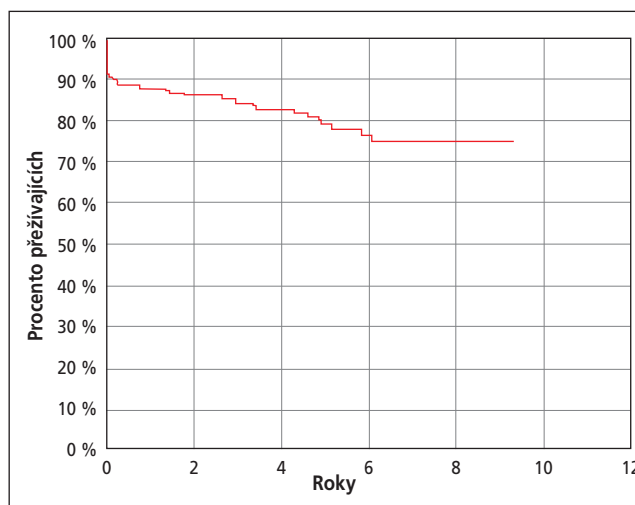
Program PEA byl v ČR zahájen v roce 2004 a je soustředěn do Kardiocentra Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Do konce roku 2014 bylo provedeno 243 výkonů (včetně tří reoperací). Celkem 42 pacientů, kteří tu podstoupili PEA, pocházelo ze Slovenska. Třicetidenní mortalita činila 5,76 %.

Výsledky dlouhodobého sledování po PEA jsou k dispozici u pacientů, u nichž byla diagnostikována CTEPH v Kardiocentru VFN do konce roku 2013. Soubor čítá 401 nemocných (průměrný věk 62 let, 46 % žen). Z nich 221 bylo operabilních a bylo operováno. Po PEA se během prvních šesti měsíců výrazně zlepšila třída NYHA, systolický tlak v plicnici klesl z $84,4 \pm 37,4$ mm Hg na $37,4 \pm 19,76$ mm Hg, vzdálenost dosažená při testu šestiminutovou chůzí se prodloužila z $310,0 \pm 121,8$ m na $506,9 \pm 228,0$ m. U 34 % operovaných byla přítomna reziduální plicní hypertenze. Jednoleté přežití u operovaných pacientů je 88 %, tříleté 85 %, pětileté 80 % a osmileté 76 % (obr. 3). Naproti tomu ve skupině inoperabilních nemocných je přežívání výrazně horší a závisí na hodnotě tlaku v plicnici.

Specifická vasodilatační farmakoterapie

Podobnost patogenetických mechanismů u reziduální plicní hypertenze po PEA a u pacientů s inoperabilní CTEPH s patogenetickými mechanismy u PAH vedla v minulosti opakovaně k úvahám indikovat i v případě inoperabilní a reziduální CTEPH specifickou vasodilatační léčbu [6].

Vasodilatační blokátory vápníkových kanálů nemají v léčbě CTEPH místo, neboť na rozdíl od PAH prakticky



Obr. 3 – Dlouhodobé přežívání pacientů s CTEPH po PEA (n = 221)

nikdy nepozorujeme u nemocných s CTEPH významnější vasoreaktivitu.

V minulosti byly u CTEPH provedeny randomizované klinické studie s klasickými specifickými farmaky používanými v léčbě plicní arteriální hypertenze – s inhalačním iloprostem (studie AIR – Aerosolized Randomized Ilprost Study), bosentanem (studie BENEFIT – Bosentan in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) a se sildenafilem [7–9]. Jejich účinnost však nebyla u reziduální nebo inoperabilní CTEPH prokázána.

Novou skupinou léků, které specificky zasahují do patofyziologie remodelačních cévních změn u plicní hypertenze, jsou stimulatory a aktivatory guanylátcyklázy. Guanylátcykláza díky syntéze cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) hraje klíčovou roli v signální cestě oxidu dusnatého (NO). Stimulatory zesilují účinek NO na guanylátcyklázu a zvyšují rovněž senzitivitu guanylátcyklázy na nízkou koncentraci NO. Aktivatory mohou indukovat vasodilataci i bez působení NO. U různých typů plicní hypertenze byl v posledních letech z této lékové skupiny zkoušen především riociguat (perorální stimulator solubilní guanylátcyklázy).

U CTEPH byl riociguat zkoušen v randomizované multicentrické, placebem kontrolované klinické studii CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension sGC-Stimulator Trial), která zahrnuje celkem 261 pacientů s inoperabilní CTEPH nebo s reziduální plicní hypertenzí po PEA [10]. Titrace riociguatu probíhala postupně od 1 mg třikrát denně do maximální tolerované dávky v závislosti na hodnotě systémového tlaku a na přítomnosti příznaků z hypotenze (maximálně však do 2,5 mg třikrát denně). Po 16 týdnech došlo u nemocných užívajících riociguat (téměř 90 % pacientů tolerovalo nejvyšší dávky 2,0 a 2,5 mg třikrát denně) k významnému prodloužení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí. Ve skupině léčené riociguatem vrostla o 39 m, v placebové skupině se snížila o 6 m. U aktivně léčených nemocných se významně snížila plicní cévní rezistence a klesla koncentrace N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP), zlepšila se také funkční třída podle NYHA. Hypotenze byla v léčené skupině častější, výskyt synkop se nelíší proti placebu.

Z 261 pacientů zařazených do studie CHEST-1 pokračovalo po jejím ukončení 237 nemocných v otevřeném prodloužení CHEST-2, v němž všichni pacienti byli aktivně léčeni. Zlepšení v testu šestiminutovou chůzí přetrvávalo, respektive v původně placebové skupině se přiblížilo hodnotě dosažené v původně aktivně léčené skupině. Po dvou letech přežilo 93 % pacientů zařazených do studie CHEST-1.

Riociguat je v současné době jediným registrovaným přípravkem pro léčbu inoperabilní CTEPH nebo reziduální plicní hypertenze po PEA.

Angioplastika plicnice a transplantace plic, kavální filtry

Balonková angioplastika není alternativou PEA a je stále spíše metodou experimentální. V některých případech (pacienti riziková pro PEA nebo chirurgicky obtížně dosažitelné léze) může představovat reálnou terapeutickou možnost. K významnějšímu hemodynamickému účinku je u každého pacienta zapotřebí většinou několik výkonů,

při každém je ošetřeno několik lézí. Riziko výkonu spočívá především v reperfučním edému a v krvácení do plic.

Transplantace plic může představovat řešení pro nemocné po neúspěšné PEA nebo refrakterní k farmakoterapii, popř. nevhodné k PEA. Dlouhodobé přežívání po transplantaci je podstatně horší než po PEA.

Implantace kaválních filtrů má být přísně individualizovaná a je opodstatněná především u pacientů s očekávanou komplikovanou titrací antikoagulační léčby.

Závěr

Metodou volby v léčbě CTEPH je PEA. U části nemocných nevede PEA k normalizaci tlaku v plicnici. Reziduální plicní hypertenze po PEA stejně jako inoperabilní CTEPH mohou představovat indikaci pro specifickou léčbu ovlivňující plicní cévní remodelaci. V současné době představuje tuto terapeutickou možnost pouze riociguat (stimulator solubilní guanylátcyklázy). U léčených pacientů zlepšuje symptomy, hemodynamiku, kvalitu života a dlouhodobé přežití. Ve velmi selektovaných případech lze uvažovat o angioplastice a transplantaci plic.

Doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.,

*II. interní klinika kardiologie a angiologie,
Centrum pro plicní hypertenzi, 1. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha,
e-mail: pavel.jansa@vfn.cz*

Literatura

- [1] N.H. Kim, M. Delcroix, D.P. Jenkins, et al., Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* 62 (2013) D92–D99.
- [2] V. Pengo, A.W. Lensing, M.H. Prins, et al., Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism, *New England Journal of Medicine* 350 (2004) 2257–2264.
- [3] I.M. Lang, K. Kerr, Risk factors for CTEPH, *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 (2006) 568–570.
- [4] N. Galiè, M. Humbert, J.L. Vachiery, 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), *European Respiratory Journal* 46 (2015) 903–975.
- [5] J. Pepke-Zaba, M. Delcroix, I. Lang, et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry, *Circulation* 124 (2011) 1973–1981.
- [6] J. Pepke-Zaba, P. Jansa, N.H. Kim, et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy, *European Respiratory Journal* 41 (2013) 985–990.
- [7] H. Olschewski, G. Simonneau, N. Galiè, et al., Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension, *New England Journal of Medicine* 347 (2002) 322–329.
- [8] J. Suntharalingam, C.M. Treacy, N.J. Doughty, et al., Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Chest* 134 (2008) 229–236.
- [9] X. Jaïs, A.M. D'Armini, P. Jansa, 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, *Journal of the American College of Cardiology* 52 (2008) 2127–2134.
- [10] H.A. Ghofrani, A.M. D'Armini, F. Grimminger, et al., Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *New England Journal of Medicine* 369 (2013) 319–329.