KAZUISTIKY V ANGIOLOGII

české a slovenské vydání



Chronická tromboembolická plicní hypertenze

MS1 Ročník 5 2018/2019 MSD

Chronická tromboembolická plicní hypertenze

KAZUISTIKY V ANGIOLOGII

časopis pro angiology

Ročník 5., MS1 2018/2019
ISSN 2336–2790
Registrační číslo: MK ČR E 21515

Vydavatel:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
www.geum.org

Inzertní oddělení:
Jitka Sluková
tel.: 606 734 722
e-mail: slukova@geum.org

Redakce:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
tel.: 721 639 079
e-mail: geum@geum.org

Mgr. Karel Vízner (šéfredaktor)
e-mail: karelvizner@geum.org

Klára Krupičková
e-mail: krupickova@geum.org

Mgr. Daniela Hozdová
e-mail: hozdova@geum.org

Redakční rada:
MUDr. Ewald Ambrozy, PhD.
MUDr. Katarína Dostálová, PhD., MPH
doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.
MUDr. Martin Holý
doc. MUDr. Jean-Claude Lubanda, Ph.D.
MUDr. Jiří Matuška
MUDr. Pavlína Piťhová, Ph.D.
MUDr. Václav Procházka, Ph.D.
MUDr. Karel Roztočil, CSc.
MUDr. Jan Stryja, Ph.D.
prim. MUDr. Jan Zeman

Ilustrační fotografie:
Shutterstock

Tisk:
Tiskárna Glos Semily, s.r.o.

Obsah

Pavel Jansa
Chronická tromboembolická plicní hypertenze 5

Vladimír Dytrych
Akutní plicní embolie v terénu chronické tromboembolické plicní hypertenze
Kazuistika pacienta s důrazem na diagnostiku a diferenciální diagnostiku chronické tromboembolické plicní hypertenze 8

Martin Hutyra, Jan Přeček, Martin Šimek, Olga Klementová, Karel Navrátil
Recidiva akutní vysoce rizikové plicní embolie u pacienta s pravděpodobnou chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí 18

Radek Pudil, Petr Dulíček
Chronická tromboembolická plicní hypertenze u pacienta s primární trombocytemií 23

Radek Pudil
Regrese těžké plicní hypertenze u pacientky s nepoznanou plicní embolizací 26

Tomáš Prskavec, Matúš Nižnanský, David Ambrož, Pavel Jansa, Jaroslav Lindner
Endarterektomie plicnice – metoda volby v léčbě chronické tromboembolické plicní hypertenze 30

Matúš Nižňanský, Tomáš Prskavec, David Ambrož, Pavel Jansa, Jaroslav Lindner
Kombinovaný kardiochirurgický výkon u pacientky s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí a s ischemickou chorobou srdeční 34

David Ambrož
Farmakologická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze – popis případu 38

Milan Hromádka
Těžké pravostranné srdeční selhání jako důsledek chronické tromboembolické plicní hypertenze 42

Všechny publikované texty byly podpořeny společností MSD.

Chronická tromboembolická plicní hypertenze

Pavel Jansa

II. interní klinika kardiologie a angiologie, Centrum pro plicní hypertenzi, 1. LF UK a VFN, Praha

Úvod

Plicní hypertenze je syndrom charakterizovaný zvýšením krevního tlaku v plicnici. Provází řadu stavů, které zahrnují široké spektrum od běžných onemocnění srdce a plic až po relativně vzácně se vyskytující primární postižení plicních cév.

Klinický zájem o onemocnění plicní cirkulace byl až do druhé poloviny 20. století nevelký a nedostupnost účinné terapie napomohla další marginalizaci této problematiky. Za určitým probuzením zájmu stál až zvýšený výskyt primární plicní hypertenze (dnes označovaná jako plicní arteriální hypertenze) v 60. a 70. letech 20. století v souvislosti s užíváním některých anorektik. Tato situace byla popudem k pořádání prvního světového sympozia o plicní cirkulaci pod patronátem Světové zdravotnické organizace v roce 1973 v Ženevě. V následujících desetiletích byly zaznamenány významné pokroky v poznání patofyziologie plicní hypertenze, včetně genetiky. V léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) se stala standardním přístupem specifická farmakoterapie. U chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH) byla akceptována jako etablovaná léčebná metoda volby plicní endarterektomie (PEA). Právě rozvoj účinné terapie obrátil opět k problematice onemocnění plicní cirkulace zájem kliniků.

Definice, patofyziologie a epidemiologie

Podle současných doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské respirační společnosti je horní hranicí normy středního tlaku v plicnici 20 mmHg. Plicní hypertenze je **hemodynamicky definována** zvýšením středního tlaku v plicnici na 25 mmHg a více. Hodnoty 21–24 mmHg se označují za hraniční a pravděpodobně v některých situacích jejich nález představuje významný rizikový faktor progrese do plicní hypertenze. Právě tato skutečnost je příčinou diskuse, která se v poslední době o definici plicní hypertrenze vede a zřejmě směřuje k označení plicní hypertenze jako zvýšení středního tlaku v plicnici >20 mmHg, a prekapilární plicní hypertenze jako zvýšení středního tlaku v plicnici >20 mmHg a současně zvýšení plicní cévní rezistence ≥3 Woodovy jednotky při normálním tlaku v zaklínění (≤15 mmHg).

CTEPH představuje chronickou komplikaci akutní plicní embolie, kdy perzistující organizované trombotické obstrukce plicních cév a současně periferní cévní remodelace při anomální angiogenezi, porušené fibrinolýze a endoteliální dysfunkci vedou k prekapilární plicní hypertenzi, tlakovému zatížení pravé komory srdeční a posléze k pravostrannému srdečnímu selhání a případnému úmrtí. Vyskytuje se u 24 % pacientů, kteří přežijí akutní plicní embolii.

Akutní plicní embolie má zřejmě úlohu spouštěče kaskády dějů, které vedou nejen k perzistenci trombotických obstrukcí, ale také ke změnám v malých plicních cévách. Je velmi pravděpodobné, že podobně jako u PAH existuje genetická dispozice pro vznik CTEPH, kterou zatím neznáme. Také ostatní molekulární mechanismy podílející se na rozvoji CTEPH jsou pravděpodobně velmi podobné jako u ostatních typů těžké chronické plicní hypertenze. Tyto úvahy otevírají možnost podobného terapeutického přístupu u PAH a některých nemocných s CTEPH.

Anamnéza plicní embolie je podle dat z rozsáhlého registru pacientů s CTEPH z Evropy a Kanady němá u 25 % nemocných. Naopak v Japonsku je příhoda plicní embolie u nemocných s CTEPH dokumentována výrazně méně často, u 15–33 % pacientů. Klasické rizikové faktory žilního tromboembolismu riziko CTEPH nezvyšují. Naopak k rizikovým faktorům vzniku CTEPH patří vyšší hladina antifosfolipidových protilátek, přítomnost *lupus anticoagulans*, opakované příhody plicní embolie, neznámý zdroj plicní embolie, rozsáhlejší perfuzní defekty, anamnéza maligního onemocnění, hypotyreóza, infekce kardiostimulační soustavy, přítomnost ventrikuloatriální spojky pro léčbu hydrocefalu, chronické záněty (osteomyelitida, nespecifické střevní záněty) a splenektomie.

Chronická tromboembolická nemoc (CTED) je charakterizována podobnou symptomatologií a přítomností stejného organizovaného trombotického materiálu v plicnici jako CTEPH s tím rozdílem, že není přítomna plicní hypertenze v klidu.

Diagnostika

V **diagnostice** plicní hypertenze používáme jako základní detekční vyšetření echokardiografii (ECHO) s dopplerovským vyšetřením (obr. 1). Pokud zjišťujeme při akutní plicní embolii systolický tlak v plicnici vyšší než 50 mmHg, velmi pravděpodobně již jde o CTEPH. K odhalení rizika rozvoje CTEPH by měli být echokardiograficky vyšetřeni všichni pacienti do asi šesti týdnů po epizodě akutní plicní embolie a zejména pak ti, u nichž dojde během dalšího období k manifestaci symptomů podezřelých z plicní hypertenze.

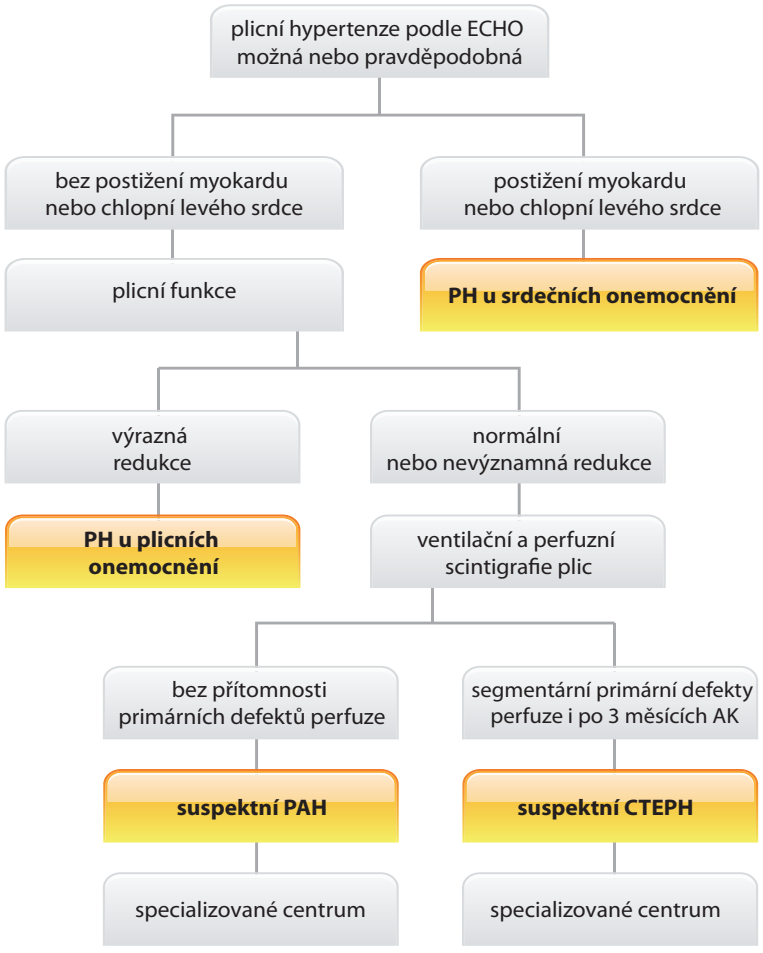
V případě přítomnosti echokardiografických známek plicní hypertenze, pokud není nález vysvětlitelný srdečním nebo plicním onemocněním, indikujeme ventilační a perfuzní scinti-

grafii plic, která CTEPH při normálním nálezu vysoce spolehlivě vylučuje (senzitivita 90–100 %, specificita 94–100 %). Výtěžnost CT angiografie jako detekční metody je rovněž vysoká (senzitivita až 96 %, specificita až 95 %), podmínkou je však zkušenost vyšetřujícího radiologa. Proto scintigrafie mimo expertní centrum zůstává nadále diagnostickou metodou volby. V případě nálezu vysoce podezřelého z CTEPH je nezbytné kontaktovat centrum, které se zabývá léčbou tohoto onemocnění, a diskutovat další diagnostický a léčebný postup. Vyšetření, která mají být provedena ve specializovaném centru, zahrnují pak vedle CT angiografie rovněž invazivní metody – konvenční angiografii plicnice, hemodynamické vyšetření a koronární angiografii. Cílem je rozhodnout o způsobu léčby. V úvahu připadá chirurgická léčba (PEA), balónková angioplastika (BPA) a specifická vazodilatační léčba, případně kombinace metod. Tato definitivní vyšetření však mají být prováděna nejméně po třech měsících dokumentované antikoagulační léčby. Antikoagulační léčba je u diagnostikované CTEPH doživotní.

Léčba

Léčebnou metodou volby u CTEPH je **PEA**. Je indikována u 60–70 % pacientů s potvrzenou CTEPH. Principem operace je endarterektomie, tedy odstranění organizovaného fibrotizovaného trombu s částí cévní stěny plicnice. 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 cirkulační zástavě. Jako ochrana mozku slouží hypotermie. Indikováni jsou nejčastěji symptomatičtí nemocní s prekapilární plicní hypertenzí s chirurgicky dosažitelnou trombotickou obstrukcí plicních cév. Výjimečně je výkon indikován u nemocných bez přítomnosti prekapilární plicní hypertenze jako prevence periferních remodelačních změn. Po výkonu je nutná doživotní antikoagulace. Akceptovatelná mortalita PEA je do 10 %. Riziko výkonu zvyšuje sple-

Obr. 1: Diagnostický algoritmus při podezření na plicní hypertenzi



1. Při chronické dušnosti nebo únavnosti myslet na plicní hypertenzi.
2. Při podezření na plicní hypertenzi odeslat nemocného na ECHO vyšetření.
3. Při průkazu plicní hypertenze (nebo je-li její přítomnost možná nebo pravděpodobná) na ECHO, není-li vysvětlitelná srdečním onemocněním, vyšetřit plicní funkce.
4. Při nepřítomnosti těžké ventilační poruchy, zejména je-li na ECHO vyšetření odhadovaný systolický tlak v plicnici nad 50 mmHg a/nebo je přítomna dilatace pravostranných srdečních oddílů, odeslat nemocného na ventilačně-perfuzní plicní scintigrafii.
5. Při průkazu primárně perfuzních defektů, které přetrvávají i tři měsíce po zahájení antikoagulační léčby, odeslat pacienta do specializovaného centra s podezřením na CTEPH. Při absenci primárně perfuzních defektů odeslat pacienta do specializovaného centra s podezřením na PAH.

ECHO – echokardiografie; PH – plicní hypertenze; AK – antikoagulace; PAH – plicní arteriální hypertenze; CTEPH - chronická tromboembolická plicní hypertenze

nektomie, ventrikulo-atriální spojky pro léčbu hydrocefalu a plicní cévní rezistence >12 WU. Po operaci je nutno sledovat nemocného alespoň 12 měsíců v operujícím centru, neboť maximální efekt 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. Reziduální plicní hypertenze po operaci se vyskytuje u 20–30 % nemocných.

U nemocných s reziduální plicní hypertenzí, stejně jako u pacientů inoperabilních pro periferní postižení, je indikována **specifická farmakoterapie**. Jediným zatím komerčně dostupným přípravkem je riociguat (stimulátor solubilní guanylátcyklázy). Pozitivní data z randomizovaných klinických studií jsou také u macitentanu (tkáňově specifický duální antagonista receptorů pro endotelin) a treprostinilu (analog prostacyklinu).

BPA představuje terapeutickou alternativu v přísně selektovaných situacích u nemocných nevhodných k PEA pro příliš periferní postižení nebo pro neúnosné operační riziko, případně u pacientů s reziduální plicní hypertenzí po PEA. Anatomicky optimální nálezy pro BPA představují příčné pruhy nebo struny, nepravidelnosti cévní stěny a stenózy.

Dilatace se provádí na řadě segmentů v opakovaných sezeních. Radiační zátěž není zanedbatelná a komplikace výkonu (především krvácení a reperfuzní edém) mohou být fatální. BPA má být prováděna na pracovišti se zkušeností s komplexní léčbou CTEPH, včetně zkušeností s řešením periprocedurálních a postprocedurálních komplikací, které se v mnohém neliší od komplikací při PEA. Nedořešena zůstává otázka superiority BPA vůči farmakoterapii.

Není výjimkou, kdy se všechny terapeutické přístupy (PEA, BPA, farmakoterapie) kombinují v různé sekvenci. To podtrhuje nutnost centralizace péče o pacienty s CTEPH na pracovišti s dostupností celého terapeutického spektra. Specializovaná péče o tyto nemocné je v ČR soustředěna do Kardiocentra Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Literatura

1. Aschermann, M., Jansa, P., Hutyra, M. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti/Evropské respirační společnosti pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze, verze 2015. Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností. Cor et Vasa 58, 1: e129–e152, 2016.
2. Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L. 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 46, 4: 903–975, 2015.

doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.
II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK
Centrum pro plicní hypertenzi
U nemocnice 2
128 02 Praha 2
tel.: 728 717 041
e-mail: pavel.jansa@vfn.cz

Akutní plicní embolie v terénu chronické tromboembolické plicní hypertenze

Kazuistika pacienta s důrazem na diagnostiku a diferenciální diagnostiku chronické tromboembolické plicní hypertenze

Vladimír Dytrych[1], Pavel Jansa[1], David Ambrož[1], Vladimír Černý[2], Michael Aschermann[1], Jaroslav Lindner[3], Aleš Linhart[1]

[1]II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, VFN Praha
[2]Radiodiagnostická klinika, VFN Praha
[3]II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie, VFN Praha

Souhrn

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) se vyvíjí dle různých prací u 1–5 % pacientů po akutní plicní embolii (APE). V průměru je to kolem 3 % pacientů. Častější výskyt je pravděpodobně po recidivujících APE. Přesná etiopatogeneze onemocnění není známa. Rizikové faktory rozvoje onemocnění, jak vrozené, tak získané, se liší u CTEPH a APE. Je velmi pravděpodobné, že řada případů zůstává klinicky nerozpoznána a na onemocnění je nutné především myslet u pacientů po prodělaných jedné či více epizodách APE, ale i ho zahrnout do diferenciální diagnostiky dušnosti či jiných příznaků plicní hypertenze (PH). Onemocnění, pokud není adekvátně léčeno, má velmi závažnou prognózu. Pilířem diagnostiky onemocnění jsou zobrazovací metody a pravostranná srdeční katetrizace k přesné kvantifikaci PH a určení typu PH. Každý pacient s podezřením na toto onemocnění by měl mít provedenu echokardiografii a ventilačně perfuzní plicní scan (V/P scan), který má větší senzitivitu než CT angiografie. Pokud tato vyšetření svědčí pro CTEPH, mělo by následovat další komplexní dovyšetření včetně CT angiografie plicnice, konvenční angiografie plicnice a pravostranné srdeční katetrizace. I přes rozvoj CT a MRI zobrazovacích metod u tohoto onemocnění zůstává konvenční angiografie plicnice a pravostranná srdeční katetrizace nadále zásadní v diagnostice CTEPH a rozhodnutí o způsobu léčby. Měla by vždy být provedena ve specializovaném centru, které má zkušenosti jak s diagnostikou, tak léčbou tohoto onemocnění. Cílem naší kazuistiky je popsat podrobně diagnostiku onemocnění u pacienta s epizodou APE, ale již v úvodu s některými známkami CTEPH.

Klíčová slova

- **chronická tromboembolická plicní hypertenze**
- **plicní embolie**

Summary

Acute pulmonary embolism in underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The case report with the accent on diagnostics and differential diagnostics procedures in chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Various papers report that chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) develops in 1–5 % of patients following acute pulmonary embolism (APE). On average is it around 3 % of patients. Recurrent APEs are probably prone to more frequent development of CTEPH. The precise etiopathogenic aetiology of the disease remains unknown. Both inherited and acquired risk factors are different in CTEPH and APE. It is very probable that numbers of cases remain clinically unrecognized. This disease should be mainly considered in patients with a history of one or more episodes of APE. It should be also included into differential diagnostics of dyspnoea and/or other symptoms of pulmonary hypertension (PH). The prognosis of the disease, if not adequately treated, is very severe. The diagnostics is based on imaging methods and right heart

Keywords

- **chronic thromboembolic pulmonary hypertension**
- **pulmonary embolism**

catheterisation that exactly quantifies the extent of PH and determines its type. Every patient with suspected CTEPH should undergo echocardiography and ventilation/perfusion scan (V/P scan) that is more sensitive than CT angiography. If CTEPH is highly suspected based on these tests, additional complex examination including CT angiography of pulmonary artery, conventional angiography of pulmonary artery and right heart catheterisation should follow. Despite advanced technology of CT and MRI imaging methods, conventional angiography of pulmonary artery and right heart catheterisation still remain essential for the diagnosis of CTEPH and determining the treatment plan. This should always be performed in a specialized centre by experienced experts in diagnostics and treatment of this disease. The objective of our case report is to analyze the diagnostics procedure in a patient with an episode of APE that was accompanied by some signs and symptoms of CTEPH from the early beginning.

Dytrych, V., Jansa, P., Ambrož, D., Černý, V., Aschermann, M., Lindner, J., Linhart, A. Akutní plicní embolie v terénu chronické tromboembolické plicní hypertenze. Kazuistika pacienta s důrazem na diagnostiku a diferenciální diagnostiku chronické tromboembolické plicní hypertenze. Kazuistiky v angiologii 5, MS1: 8–17, 2018/2019.

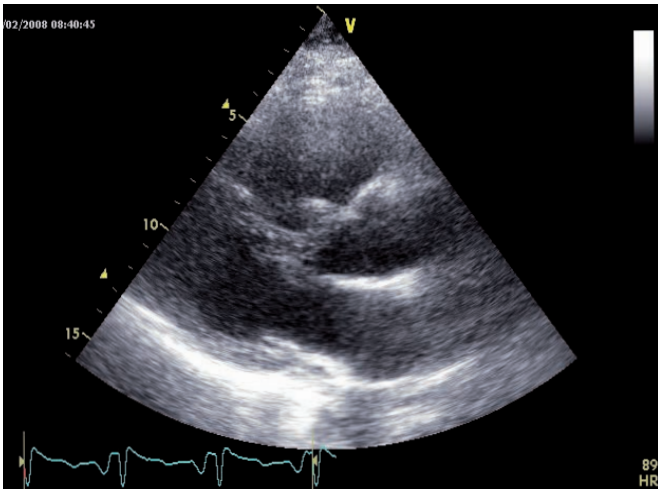
Úvod

CTEPH je definována jako vzestup středního tlaku v plicnici ≥25 mmHg při tlaku v zaklínění ≤15 mmHg (prekapilární PH), a to i přes minimálně tříměsíční účinnou antikoagulační léčbu u pacienta s typickým chronickým tromboembolickým postižením přítomným na zobrazovacích metodách jako je V/P scan, CT, eventuálně MRI angiografie plicnice a konvenční angiografie plicnice. S přibývajícími znalostmi o tomto onemocnění se rovněž popisuje chronická tromboembolická nemoc (CTED), též nazývaná „post PE syndrom", což je stav, kdy u pacienta po prodělané APE přetrvává námahová dušnost a mohou být přítomny některé známky chronického tromboembolismu na zobrazovacích metodách, ale není přítomna klidová PH. Takový pacient by měl být dále intenzivně sledován s cílem včas odhalit rozvoj CTEPH.

Kazuistika

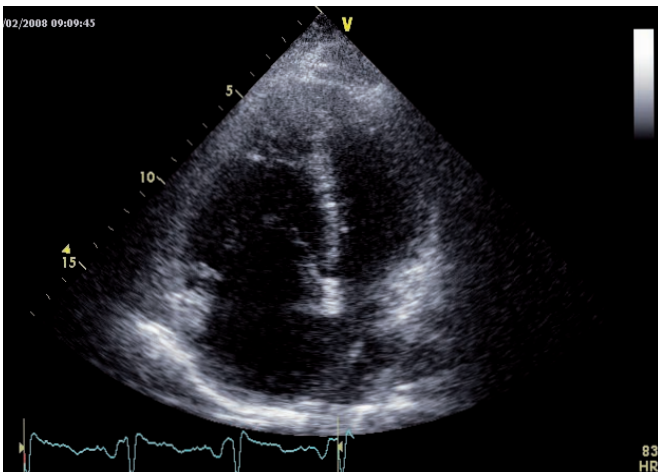
64letý nemocný, kuřák, s anamnézou dyslipidemie, po operaci varixů pravé dolní končetiny před 20 lety, byl přeložen na kardiologickou kliniku ze spádové nemocnice pro APE s vyšším středním rizikem. Do spádové nemocnice byl přijat pro z plného zdraví vzniklou dušnost, která začala asi tři týdny před přijetím do nemocnice a postupně progredovala až do dušnosti klidové. V posledním týdnu před přijetím navíc nemocný pociťoval inspiračně vázanou bolest vpravo od sterna. Při přijetí do nemocnice měl normální krevní tlak a hypoxickou respirační insuficienci. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla 88 %. Ve spádové nemocnici byla jako diagnostická metoda plicní embolie provedena CT angiografie plicnice, na které rentgenolog popsal oboustrannou rozsáhlou plicní embolii s plicním infarktem vlevo. Byla též provedena echokardiografie, na které byla popsána dilatace pravostranných srdečních oddílů a těžká plicní hypertenze s odhadovaným systolickým tlakem v plicnici 90 mmHg. Pacient byl zpočátku léčen konzervativně nízkomolekulárním heparinem a byla zahájena časná warfarinizace s dosažením terapeutických hodnot INR. Současně pro elevaci

Obr. 1: Dilatace pravé komory srdeční v PLAX projekci při echokardiografii provedené v době epizody APE před aplikací trombolytické léčby



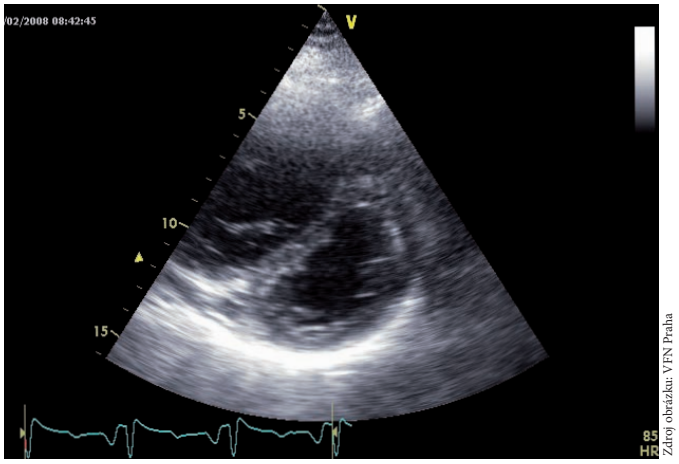
Zdroj obrázku: VFN Praha

Obr. 2: Dilatace pravostranných srdečních oddílů v A4C projekci při echokardiografii provedené v době epizody APE před aplikací trombolytické léčby



Zdroj obrázku: VFN Praha

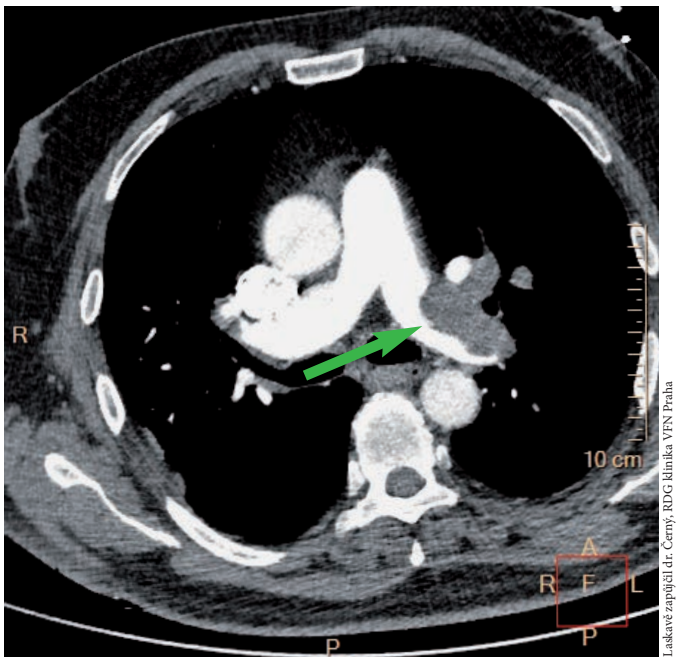
Obr. 3: Dilatace pravé komory srdeční a D-shape levé komory srdeční v důsledku tlakového přetížení při echokardiografii provedené v době epizody APE před aplikací trombolytické léčby



Zdroj obrázku: VFN Praha

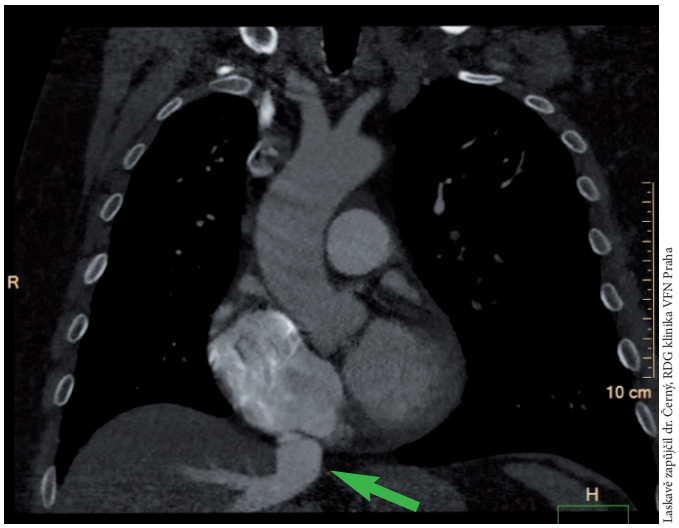
zánětlivých parametrů při plicním infarktu byla nasazena antibiotická léčba. Při této léčbě však u pacienta přetrvávala dušnost při minimální námaze a hypoxická respirační insuficience s nutností oxygenoterapie. Navíc při echokardiografických kontrolách přetrvávala dilatace pravostranných srdečních oddílů a odhadovaný systolický tlak v plicnici klesl jen na 80 mmHg. Vzhledem k tomu byl po osmi dnech hospitalizace ve spádové nemocnici přeložen na vyšší pracoviště. Při přijetí byl dušný i při pohybu na lůžku, s již odeznělými inspiračně vázanými bolestmi na hrudi, s normálním krevním tlakem, s trvající lehkou hypoxickou respirační insuficiencí. Na vstupním EKG byl sinusový rytmus s tepovou frekvencí 96/min a přítomny negativní vlny T ve svodech V1–3. Echografický nález byl prakticky totožný s popisem ze spádové nemocnice (obr. 1–3). Tedy přetrvávala dilatace pravostranných srdečních oddílů (rozměr pravé komory byl ve čtyřdutinové projekci 46 mm a poměr rozměru pravé srdeční komory a levé srdeční komory byl 1,3). Rovněž byla patrná systolická dysfunkce pravé srdeční komory hodnocena dle TAPSE a její tlakové přetížení s vyjádřeným D-shape levé komory srdeční. Odhadovaný systolický tlak v plicnici byl naměřen 80 mmHg, s odhadovaným tlakem v pravé síni 15 mmHg (dilatace dolní duté žíly na 26 mm s respirační variabilitou pod 50 %). Byla provedena kontrolní CT angiografie plicnice. Na tomto vyšetření byly kromě typických známek pro APE zejména v levostranném plicním řečišti patrné již některé změny typické pro CTEPH (obr. 4–8) s oboustranným postižením plicních tepen a dilatací kmene a pravé i levé větve plicnice. V plicním parenchymu byla patrná oligemie, tj. nehomogenně hypodenzní parenchym s částečným ušetřením části středního a horního laloku vpravo. Na CT dále byla patrná dilatace pravostranných srdečních oddílů a známky dysfunkce pravé komory srdeční (reflux kontrastní látky do dolní duté žíly a jaterních žil). Při srovnání s CT vyšetřením ze spádového pracoviště se obraz zásadně nezměnil, došlo jen k částečné rekanalizaci některých segmentárních tepen. Vzhledem k tomu, že v některých aspektech obraz dokonce připomínal angiosarkom plicnice, bylo doplněno i PET CT, které

Obr. 4: Obraz akutního plicního embolu na CT vyšetření provedeném před aplikací trombolytické léčby



Laskavě zapůjčil dr. Černý, RDG klinika VFN Praha

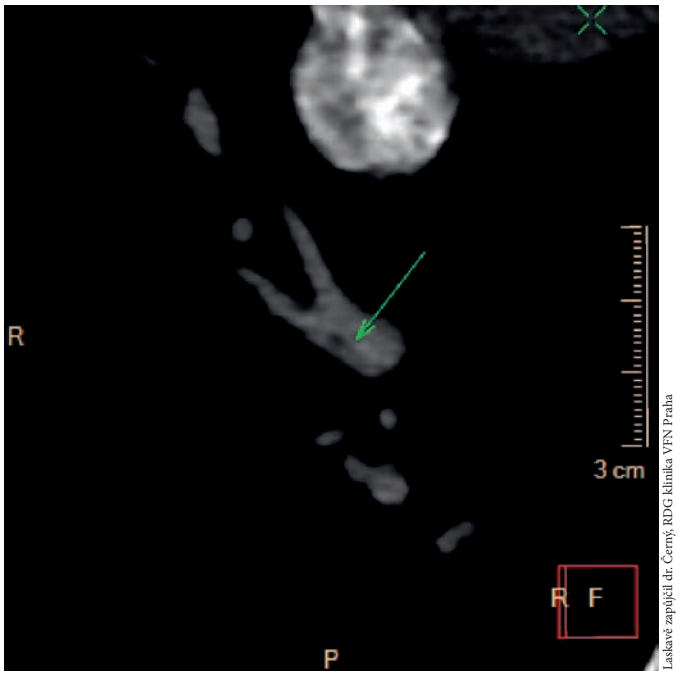
Obr. 5: Obraz refluxu kontrastní látky do dolní duté žíly jako projev trikuspidální regurgitace a dysfunkce pravé komory srdeční



Laskavě zapůjčil dr. Černý, RDG klinika VFN Praha

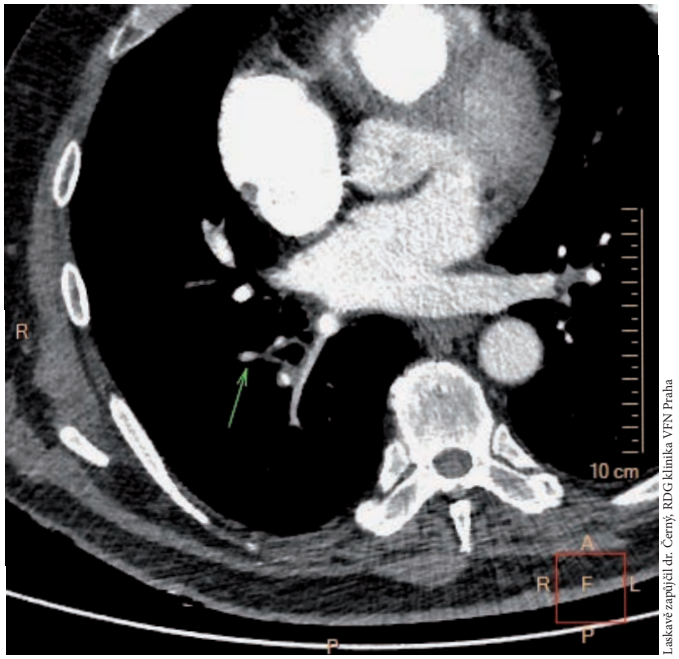
však tuto diagnózu nepotvrdilo. Z dalších vyšetření byla provedena duplexní ultrasonografie žil dolních končetin, na které byla patrna parciálně rekanalizovaná, obtékaná flebotrombóza vpravo zasahující od *vena femoralis communis* po *vena poplitea*. V laboratorních odběrech byla zvýšená hodnota BNP na 370 ng/l, troponin I byl v normě, přetrvávala lehká elevace CRP, jinak byl laboratorní nález bez pozoruhodností. Hodnota INR byla vstupně při terapii warfarinem 2,6. Vzhledem k přetrvávající výrazné klinické symptomatologii a echografickému obrazu bylo po vyloučení angiosarkomu plicnice na PET CT a poklesu INR přistoupeno k léčbě systémovou trombolýzou alteplázou. Tato léčba proběhla bez komplikací s dobrým klinickým efek-

Obr. 6: Obraz pruhu v segmentární plicní tepně, který je typicky orientován v podélné ose cévy ve směru krevního toku



Laskavě zapůjčil dr. Černý, RDG klinika VFN Praha

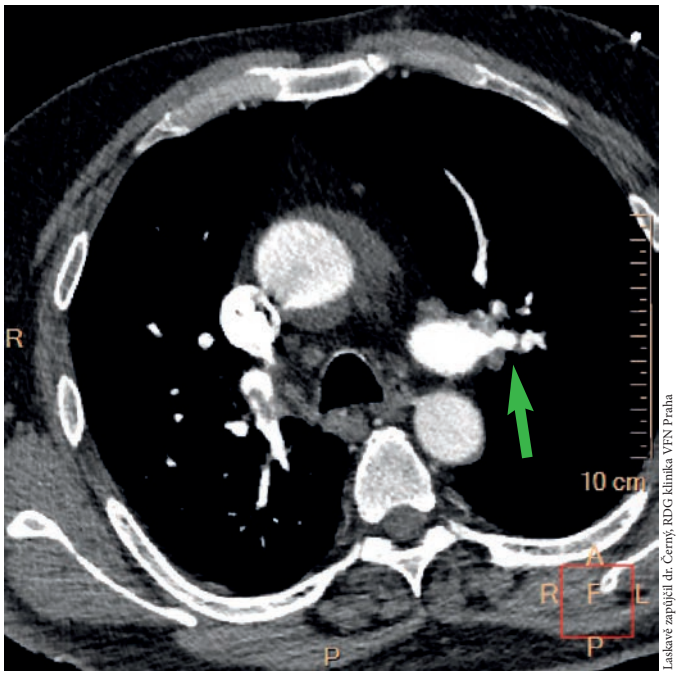
Obr. 7: Obraz obstrukce segmentární plicní tepny se zmenšením jejího průměru



Laskavě zapůjčil dr. Černý, RDG klinika VFN Praha

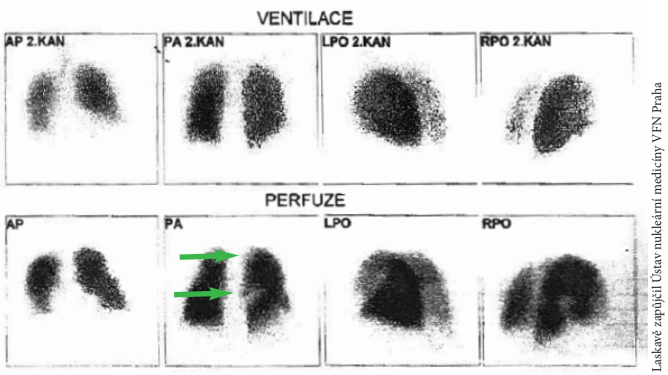
tem. Došlo k podstatnému zlepšení dechových obtíží. Dle kontrolní echokardiografie po systémové trombolýze však přetrvávala mírná dilatace pravostranných srdečních oddílů s naznačeným D-shape levé komory srdeční. Tenzi v plicnici se při horší vyšetřitelnosti nepodařilo spolehlivě odhadnout. Pacient byl po devíti dnech hospitalizace propuštěn do domácího léčení na antikoagulační léčbě warfarinem. Dechové obtíže při propuštění byly ve stadiu NYHA II. Pacient byl dále ambulantně sledován na našem pracovišti. Při kontrolách nadále přetrvávala dušnost NYHA II. Šestiminutový test chůze rovněž ukazoval na omezenou funkční kapacitu. Pacient ušel za 6 minut vzdálenost 456 metrů. Devět měsíců po první hospitalizaci byl proto proveden V/P scan (obr. 9), na kterém byly popsány segmentární perfuzní defekty v horním laloku levé plíce a v oblasti linguly, bez korelace s poruchou ventilace, a to i přes po celou dobu účinnou antikoagulační léčbu warfarinem. Následně byla proto provedena pravostranná srdeční katetrizace a plicní angiografie. Katetrizačně byla potvrzena lehká až středně těžká prekapilární plicní hypertenze se středním tlakem v plicnici 35 mmHg, tlakem v zaklínění 12 mmHg, srdeční index byl 2,48 l/min/m^2 a plicní cévní rezistence 3,95 Woodových jednotek (tab. 1). Na plicní angiografii byly typické změny svědčící pro CTEPH (obr. 10). Dále byla provedena kontrolní CT angiografie plicnice, dle které došlo k podstatnému zlepšení

Obr. 8: Obraz stenózy plicní tepny s postenotickou dilatací



Laskavě zapůjčil dr. Černý, RDG klinika VFN Praha

Obr. 9: Segmentární defekt perfuze v levém horním plicním laloku a v lingule, který nekoreluje s poruchou ventilace (ventilačně-perfuzní mismatch)

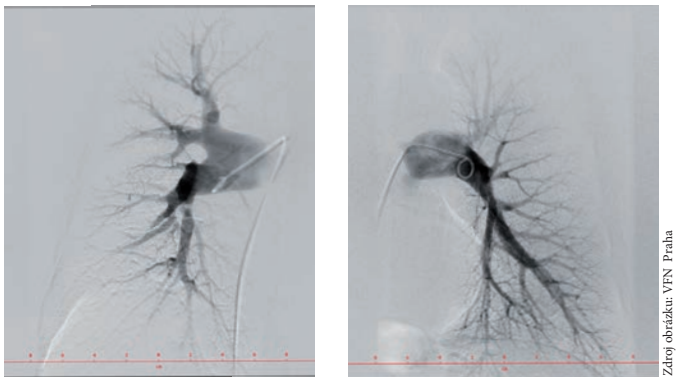


Laskavě zapůjčil Ústav nukleární medicíny VFN Praha

Tab. 1: Pravostranná srdeční katerizace pacienta po 9 měsících antikoagulační léčby

střední tlak v plicnici	35 mmHg
tlak v zaklínění	12 mmHg
srdeční index	2,48 l/min/m²
plicní cévní rezistence	3,95 Woodových jednotek

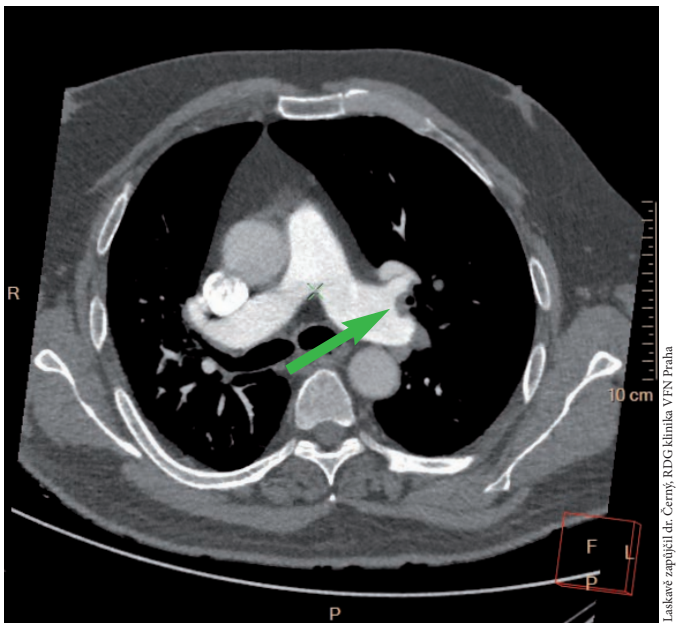
Obr. 10: Četné stenózy a obturace periferních plicních tepen oboustranně se sníženou periferní perfuzí zejména pravého dolního plicního laloku při konvenční angiografii plicnice



Zdroj obrázku: VFN Praha

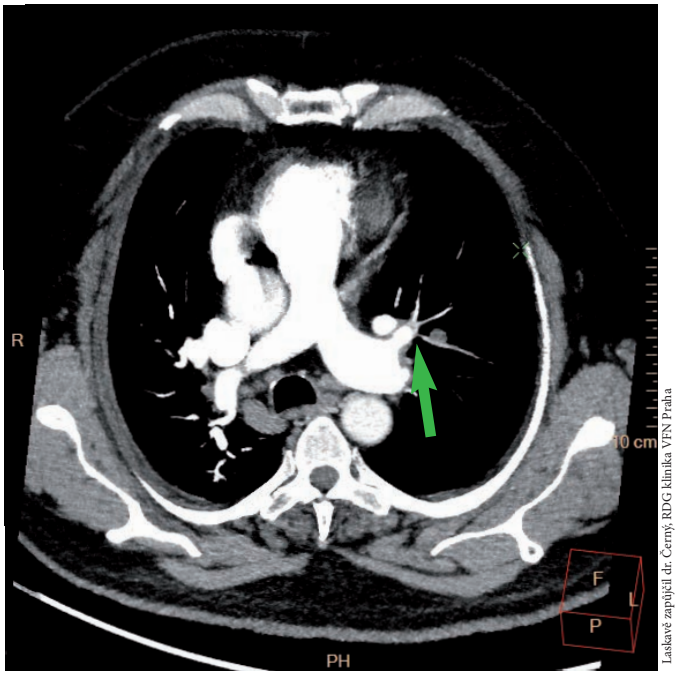
obrazu oproti vyšetření provedenému za první hospitalizace (obr. 11–14). Změny svědčící pro CTEPH byly diskrétní a byly popsány až při druhém čtení. Dle kontrolní echokardiografie provedené zhruba rok po první hospitalizaci přetrvávala plicní hypertenze s odhadovaným systolickým tlakem v plicnici 55 mmHg. Již nebyl vyjádřený D-shape levé komory srdeční, pravá komora nebyla dilatovaná a její systolická funkce se jevila normální. Pacient byl vzhledem k trvajícím obtížím a zejména na základě plicní angiografie a pravostranné srdeční katetrizace indikován k plicní endarterektomii (obr. 15). Operace proběhla

Obr. 11: Obraz rekanalizace levé plicní tepny na kontrolním CT



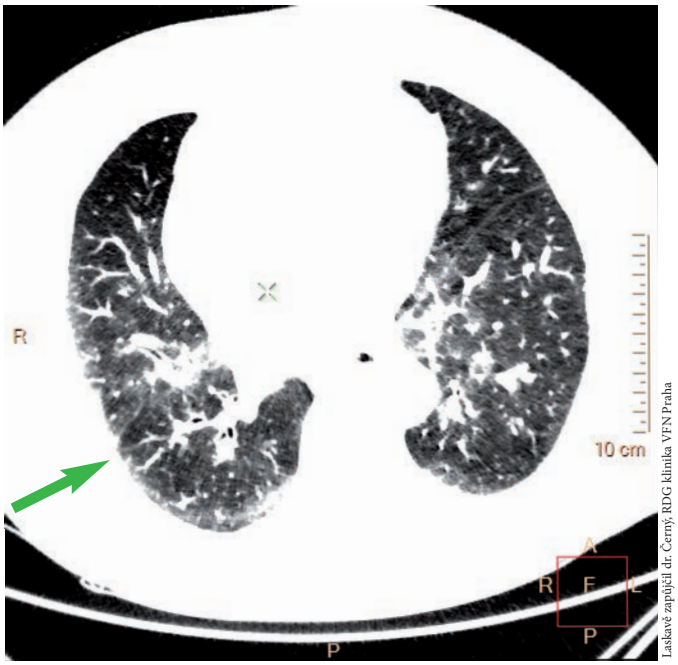
Laskavě zapůjčil dr. Černý, RDG klinika VFN Praha

Obr. 12: Obraz obstrukce levé segmentární plicní tepny s jejím zúžením



Laskavě zapůjčil dr. Černý, RDG klinika VFN Praha

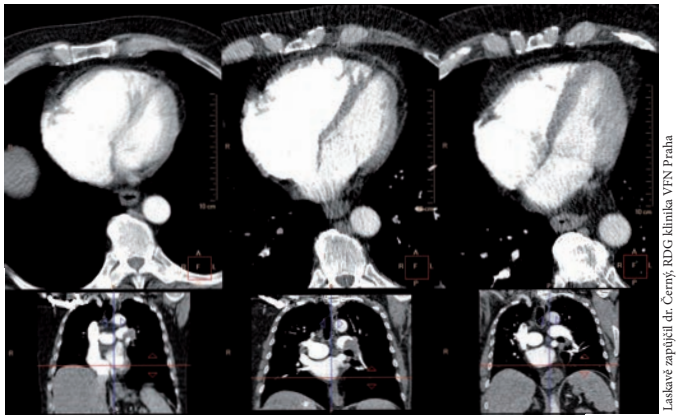
Obr. 13: Obraz oslabené atenuace v plicním parenchymu distálně za obstrukcí plicních cév (mozaikovitý vzhled plicního parenchymu)



Laskavě zapůjčil dr. Černý, RDG klinika VFN Praha

za rok po první hospitalizaci. Pooperační průběh byl komplikován akutní bronchitidou a fibrilací síní s rychlou komorovou odpovědí s přechodnými známkami levostranného kardiálního městnání. Během následné hospitalizace došlo k rychlé úpravě stavu a bezproblémové rehabilitaci a pacient byl za jeden měsíc po operaci propuštěn do domácího léčení. Při následných kontrolách udával prakticky normalizaci dechových obtíží a kontrolní echokardiografie po operaci byla s normálním nálezem.

Obr. 14: Porovnání velikosti pravostranných srdečních oddílů před aplikací trombolytické léčby (první dva obrázky vlevo) a na kontrolním CT (obrázek vpravo)



Laskavě zapůjčil dr. Černý, RDG klinika VFN Praha

O br. 15: Fotografie endarteria po plicní endarterektomii



Laskavě zapůjčil dr. Pirkavec, II. chirurgická klinika VFN Praha

Diskuse

Epidemiologie a prognóza

Chronická tromboembolická plicní hypertenze je závažné onemocnění s velmi špatnou prognózou, pokud není léčena. Proto je velmi důležité správné rozpoznání této nemoci. Dle českých autorů byl v souboru 76 pacientů sledovaných po akutní plicní embolii nejsilnějším prediktorem střední tlak v plicnici. Zřetelně horší prognózu měli nemocní se středním tlakem v plicnici nad 30 mmHg a zejména ti, kteří měli známky pravostranného srdečního selhání. Ve skupině pacientů se středním tlakem v plicnici nad 50 mmHg přežilo dva roky méně než 20 % pacientů. Obdobné jsou výsledky sledování 49 nemocných s CTEPH léčených pouze antikoagulační léčbou. Tříletá mortalita byla u pacientů se střední tlakem v plicnici nad 30 mmHg 90 %. Přesný výskyt onemocnění není znám. Odhadovaný výskyt u pacientů po akutní plicní embolii je udáván 1–5 %. Rozdíl ve výskytu onemocnění je v souborech s retrospektivním a prospektivním sledováním pacientů. V jedné retrospektivní studii s 899 pacienty po akutní plicní embolii přibližně u 1 % pacientů došlo k rozvoji CTEPH. Naproti tomu ve dvou prospektivních studiích byl výskyt CTEPH v období dvou let po epizodě akutní plicní embolie 3,8 a 4,8 %. Rozvoj CTEPH více jak dva roky po epizodě akutní plicní embolie je vzácný.

Patofyziologie a rizikové faktory CTEPH

Není přesně známo, proč někteří pacienti po epizodě akutní plicní embolie rozvinou CTEPH a někteří ne. Většina autorů nepochybuje o tom, že CTEPH souvisí s APE, pro což svědčí i epidemiologická souvislost s tímto onemocněním. Udává se, že jen asi 25–38 % nemocných s CTEPH nemá v anamnéze akutní plicní embolii. U většiny těchto nemocných může být však důvodem klinicky němá či nerozpoznaná plicní embolie. Na druhou stranu u více než 90 % nemocných po APE dochází již během prvních 30 dní od příhody k prakticky kompletní lýze embolizovaných trombů a k normalizaci hemodynamiky bez ohledu na antikoagulační léčbu. Klinické a rizikové faktory akutní plicní embolie a CTEPH nejsou totožné. Mezi klinickými rizikovými faktory CTEPH jsou udávány například chronické zánětlivé procesy, myeloproliferativní syndrom, splenektomie a přítomnost ventrikuloatriálních spojek při léčbě hydrocefalu. Vyšší výskyt byl též popsán u pacientů s neprovokovanou APE, diagnózou APE více než dva týdny od vzniku příznaků, hypotyreózou, diabetes mellitus a dysfunkcí pravé komory srdeční. Vyšší výskyt je též udáván u nemocných s APE, kde při CT vyšetření jsou již přítomny některé známky CTEPH, což je i případ popsaný v naší kazuistice. Stran laboratorních rizikových faktorů byla u pacientů s CTEPH popsána vyšší hladina faktoru VIII a u 10–20 % pacientů je pozitivita antifosfolipidových protilátek. Naopak faktory zvyšující riziko tromboembolické nemoci, jako je rezistence na aktivovaný protein C, deficit antitrombinu, proteinu C a S, se u pacientů s CTEPH vyskytují pravděpodobně stejně často jako v obecné populaci. I přes nepochybný vztah akutní plicní embolie a CTEPH se může jednat o dvě rozdílné klinické jednotky a akutní plicní embolie hraje zřejmě úlohu spouštěče kaskády dějů zahrnující remodelaci plicních cév a sekundární trombózy *in situ*. Patofyziologicky je jistě v rozvoji CTEPH nezbytný „nonembolický" mikrovaskulární mechanismus. Ten vysvětluje progresi plicní hypertenze a dysfunkci pravé komory srdeční i přes absenci recidivy plicní embolie a diskrepanci mezi obstrukcí plicních cév dokumentovanou zobrazovacími metodami a tíží plicní hypertenze. Kazuistika popisuje epizodu plicní embolie nasedající již na chronické změny při CTEPH. Pro tento fakt svědčí jednak výše echokardiograficky odhadovaného systolického tlaku v plicnici, který byl v akutním stadiu 90 mmHg. U „prosté" akutní plicní embolie echograficky odhadovaný systolický tlak v plicnici jen zřídkakdy přesáhne 50 mmHg. A dále obraz na CT angiografii plicnice již vykazoval některé známky typické pro CTEPH, ať již chronické tromboembolické změny v plicním řečišti či hypertrofií pravé komory srdeční. Na druhou stranu dobrá reakce na trombolytickou léčbu s klinickým zlepšením dušnosti, dynamika obrazu na CT angiografii plicnice (obr. 14) s tendencí ke zlepšení a přítomnost hluboké žilní trombózy pravé dolní končetiny na ultrasonografii podporuje podíl nasedající plicní embolizace v akutním stadiu.

Klinický obraz

Nejčastějším symptomem onemocnění je postupně progredující námahová dušnost. Z dalších příznaků se může objevit neproduktivní kašel, který je dáván do souvislosti s dilatací kmene plicnice, únavnost a slabost. Zejména v těžších stadiích onemocnění se někdy objevují námahové synkopy, které vznikají následkem nedostatečného zvýšení srdečního výdeje v reakci na fyzickou zátěž, palpitace v důsledku rozvoje supraventrikulárních tachykardií a někdy bolest na hrudi charakteru angíny pectoris, aniž tito nemocní mají ischemickou chorobu srdeční. Příčinou zde může být jednak stenóza kmene levé věnčité tepny z útlaku dilatovanou plicnicí nebo samotná dilatace kmene plicnice a ischemie pravé komory srdeční při zvýšených plnících tlacích a při její hypertrofii. Při fyzikálním vyšetření souvisí manifestace jednotlivých nálezů s pokročilostí onemocnění. V těžších stadiích onemocnění je tendence k hypotenzi jako důsledek syndromu nízkého srdečního výdeje, pacienti mívají tachykardii a bývá přítomen cvalový rytmus. Vysoká presystolická vlna jugulárního žilního pulsu je známkou hypertrofie pravé komory srdeční se sníženou compliance. Výrazná vlna v jugulárním žilním pulsu, která se zvyšuje v inspiriu jako projev funkční trikuspidální regurgitace, je spolu se zvýšenou náplní krčních žil známkou pravostranného srdečního selhání. Náplň krčních žil lze zvýšit tlakem na játra (hepatojugulární reflux). Druhá srdeční ozva je u plicní hypertenze často akcentovaná, s nefixovaným rozštěpem a akcentovanou pulmonální komponentou. Při dilataci anulu pulmonální chlopně je ve II. mezižebří vlevo, ale často i vpravo slyšitelný regurgitační decrescendový pandiastolický šelest (šelest Grahama Steella) provázený hmatným vírem. U trikuspidální regurgitace, která je u CTEPH typicky funkční, vzniká regurgitační holosystolický šelest nad dolním sternem, který zesiluje v inspiriu. V literatuře bývá jako relativně patognomický, ale zřídka nalézaný příznak CTEPH uváděn šelest nad plícemi, zejména nad dolními laloky, jako důsledek turbulentního proudění v oblastech s částečnou okluzí plicních cév. Pravostranné srdeční selhání bývá provázeno fluidotoraxem, hepatomegalií, ascitem a otoky dolních končetin. U ležícího pacienta bývá charakteristické prosáknutí sakrální oblasti i za nepřítomnosti otoků dolních končetin.

Vyšetřovací metody

Mezi základní vyšetřovací metody u nemocných s podezřením na CTEPH patří echokardiografie, ventilačně perfuzní scan, CT angiografie plicnice, konvenční plicní angiografie a pravostranná srdeční katetrizace. V literatuře je též uváděna MRI angiografie plicnice, ale ta se v klinické praxi používá zřídka. Echokardiografie s dopplerovským vyšetřením nám slouží zejména k detekci plicní hypertenze a jejího dopadu zejména na pravou komoru srdeční. Pokud při akutní plicní embolii zjistíme echokardiograficky odhadovaný tlak v plicnici větší než 50 mmHg, velmi pravděpodobně jde již o CTEPH. Toto je příklad i námi uváděného případu, kdy odhadovaný tlak v plicnici byl v akutní fázi 90 mmHg. Na druhé straně to, že po zejména aplikaci trombolytické léčby došlo k podstatnému poklesu plicní hypertenze, ale i ke zmenšení pravostranných srdečních oddílů, svědčí pro to, že se jednalo o akutní plicní embolii v terénu CTEPH. K odhalení rizika rozvoje CTEPH by měli být echograficky vyšetřeni všichni pacienti do asi 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, zejména tehdy, pokud není vysvětlitelná například srdečním či plicním onemocněním, indikujeme ventilační a perfuzní scintigrafii plic, která je v této indikaci výrazně výtěžnější než CT angiografie. Pacienti s CTEPH mají na ventilačně perfuzním scanu nejméně jeden, ale obvykle několik segmentárních nebo větších perfuzních defektů, které nekorelují s ventilačním scanem (ventilačně-perfuzní mismatch). U pacientů zejména s plicním onemocněním naopak perfuzní defekty korelují s poruchou ventilace a u pacientů s plicní arteriální hypertenzí je ventilačně perfuzní scan buď normální, nebo se subsegmentárními perfuzními defekty. V porovnání s CT angiografií plicnice má ventilačně perfuzní scan větší senzitivitu. V jedné observační studii s 227 pacienty byla senzitivita ventilačně perfuzního scanu u nemocných s CTEPH 96 %, zatímco senzitivita CT angiografie plicnice pouze 51 %. Větší výtěžnost ventilačně perfuzního scanu dokládá i naše kazuistika, kde při vyšetření provedeném s odstupem po epizodě akutní plicní embolie byly segmentární defekty nekorelující s ventilací, zatímco na CT angiografii plicnice byly změny svědčící pro CTEPH mnohem více diskrétní a popsány až při druhém čtení. Na druhé straně specificita ventilačně perfuzního scanu není stoprocentní a segmentární či větší perfuzní defekty bez korelace s poruchou ventilace mohou být i u jiných, byť mnohem vzácnějších onemocnění, jako je například angiosarkom plicní tepny, plicní venookluzivní choroba, fibrotizující mediastinitida, vaskulitida velkých plicních cév a vnější komprese plicních cév. Negativní prediktivní hodnota ventilačně perfuzního scanu je vysoká a normální vyšetření prakticky vylučuje CTEPH. Pokud nález na ventilačně perfuzním scanu svědčí pro diagnózu CTEPH, jsou indikována další vyšetření. CT angiografie plicnice je schopna odlišit jiné choroby s podobným obrazem na ventilačně perfuzním scanu, jako je například fibrotizující mediastinitida. Samotné CT změny v důsledku CTEPH můžeme klasifikovat na vaskulární a parenchymatózní – plicní parenchym (tab. 2).

Steell Graham (1851–1942) – skotský lékař, kardiolog. Studoval v Edinburghu a v Berlíně, jako lékař působil v Edinburghu, Leedsu, Londýně a od roku 1878 v Manchesteru, kde se stal profesorem. Po roce 1886 se zabýval především kardiologií. S jeho jménem se pojí eponymum šelest Grahama Steela.

(zdroj informací: archiv redakce)

Doppler Christian Andreas (1803–1853) – rakouský fyzik. Na doporučení Simona Stampera vystudoval polytechniku ve Vídni, kde následně působil jako asistent profesora Burga. V roce 1835 získal místo na pražské polytechnice, kde byl později ustanoven profesorem. V roce 1843, na návrh Františka Palackého, se stal členem Královské české společnosti nauk. Na půdě této společnosti popsal ve své přednášce „O barevném světle dvojhvězd" efekt, který je dnes označován jako Dopplerův jev a je významně využíván také v medicíně. Později působil mj. v nově zřízeném Fyzikálním ústavu při Vídeňské univerzitě.

(zdroj informací: archiv redakce)

Tab. 2: Změny na CT při CTEPH

vaskulární	parenchymatózní	na srdci
změny v důsledku trombotické obstrukce	jizvy po plicních infarktech	dilatace pravostranných srdečních oddílů
změny v důsledku trvalého zvýšení plicní cévní rezistence (dilatace centrálních plicních tepen)	mozaikovitý vzor perfuze v plicním parenchymu	hypertrofie pravé komory srdeční
změny při systémovém kolaterálním zásobení (bronchiální kolaterály)	fokální oblasti ground glass (perfuze distálních plicních tepen systémovými kolaterálami)	oploštění a vpáčení mezikomorové přepážky směrem do levé komory srdeční
		reflux kontrastní látky do dolní duté žíly a jaterních žil (významná trikuspidální regurgitace a selhávání PK)

Mezi vaskulární změny patří změny přímo na plicních tepnách (důsledek trombotické obstrukce), změny v důsledku plicní hypertenze (důsledek změn trvalého zvýšení plicní arteriální rezistence) a změny při systémovém kolaterálním zásobení (důsledek sníženého plicního průtoku). Trombotická obstrukce plicních tepen může být totální nebo parciální. Nejsnáze identifikovatelnými změnami na CT v důsledku totální trombotické obstrukce jsou náhlé zmenšení v průměru tepny a absence kontrastního materiálu v cévním segmentu distálně od totální obstrukce. CT scany nastavené na zobrazení v plicním okně ukazují abnormálně malé subsegmentární a segmentární plicní tepny v porovnání s doprovázejícími bronchy. Mezi změny v důsledku parciální trombotické obstrukce patří stenózy plicních tepen, intimální nepravidelnosti a takzvané pruhy a sítě (bands and webs). Stenózy plicních tepen jsou způsobeny buď rekanalizacemi v organizovaném trombu, nebo organizovaným trombem, který obkružuje stěnu cévy. V přítomnosti rekanalizace je vidět kontrastní materiál, který teče přes tepny se ztluštělými stěnami, které jsou často menší. Organizovaný trombus obkružující cévní stěnu je patrný jako ztluštění cévní stěny a někdy jako nepravidelná kontura intimálního povrchu. Chronický trombus v cévě, jejíž průběh je transverzální k rovině scanu, má vzhled periferního intraluminálního defektu tvaru půlměsíce, který tvoří tupý úhel s cévní stěnou. Někdy může být patrná poststenotická dilatace nebo aneuryzma. Pruh je definován jako lineární struktura, která je ukotvená v obou koncích k cévní stěně a jeho střední část je volná. Obvyklá délka pruhů je 0,3–2 cm s šířkou 0,1–0,3 cm. Obvykle je orientován ve směru krevního toku, tedy podélně s dlouhou osou cévy. Síť je složena z několika pruhů, které se dále větví. Pruhy a sítě jsou patrné zejména v lobárních a segmentárních arteriích a vzácně ve větších plicních tepnách. Kalcifikace v organizovaných trombech jsou viditelné jen u malého počtu pacientů. Mezi změny v důsledku plicní hypertenze patří především dilatace centrálních plicních tepen. Typická je dilatace kmene plicní tepny na více než 29 mm v průměru. Měřena je v rovině jeho bifurkace v pravém úhlu k jeho dlouhé ose v místě laterálně od ascendentní aorty. Pokud poměr průměrů kmene plicní tepny a ascendentní aorty je větší než 1 : 1, je plicní hypertenze velmi pravděpodobná zejména u pacientů mladších 50 let. Dilatace plicních tepen není však známka specifická pro CTEPH a bývá přítomna i u plicní hypertenze z jiných příčin. U netrombotických příčin plicní hypertenze však bývá dilatace plicních tepen většinou symetrická na rozdíl od CTEPH, kde mají tepny asymetrickou velikost. Další známkou, která může svědčit na CT pro plicní hypertenzi jakékoli příčiny, tedy i CTEPH, je tortuózní průběh plicních tepen. V důsledku chronické plicní hypertenze též dochází k dilataci pravé komory srdeční, kdy poměr velikostí pravé a levé komory srdeční je větší než 1 : 1. Další známkou tlakového přetížení pravé komory je oploštění a vpáčení mezikomorového septa směrem do dutiny levé komory srdeční. Chronická plicní hypertenze bývá též provázena hypertrofií stěn pravé komory srdeční, pro niž je typické ztluštění její stěny na více než 4 mm. Jako známka významné trikuspidální regurgitace a dysfunkce pravé komory srdeční je popisován reflux kontrastní látky do dolní duté žíly a jaterních žil. U pacientů s těžkou chronickou plicní hypertenzí spojenou s klinickými známkami pravostranného srdečního selhání může být patrné mírné ztluštění perikardu a perikardiální výpotek. U pacientů s CTEPH dochází k vzestupu krevního průtoku bronchiálními tepnami a tvorbě bronchiálních kolaterál. Fyziologicky bronchiální arterie zajišťují výživu pouze pro bronchy a nepodílejí se na výměně plynů. Za patologických podmínek, které vedou k poklesu průtoku plicními tepnami, se však bronchiální cirkulace může podílet na výměně plynů. Zatímco podíl bronchiálního průtoku na srdečním výdeji je normálně 1–2 %, u pacientů s CTEPH může bronchiální cirkulace reprezentovat téměř 30 % systémové cirkulace. Hlavní význam kolaterál mezi systémovým a plicním oběhem je plnění plicních cév distálně od jejich obstrukce. Bronchiální arterie obvykle odstupují z descendentní aorty na úrovni kariny. Typickou známkou na CT je dilatace bronchiálních tepen zejména v jejich proximální části na více než 2 mm a jejich tortuózní průběh. U pacientů s CTEPH je dilatace bronchiálních arterií na CT vyšetření mnohem častější než u idiopatické plicní hypertenze, v jedné práci to bylo 73 vs. 14 %. Kromě bronchiálních tepen mohou kolaterály mezi systémovým a plicním řečištěm vznikat přes spodní frenickou tepnu, interkostální tepny a vnitřní mammární tepny. Tyto tepny mohou též dilatovat. Na rozdíl od CTEPH u akutní plicní embolie k dilataci bronchiálních a dalších výše zmíněných systémových arterií a tvorbě kolaterál nedochází. Dle jedné práce byla dilatace bronchiálních tepen spojena s menší mortalitou u pacientů po plicní endarterektomii. Dilatace bronchiálních arterií může být u pacientů s CTEPH též příčinou hemoptýzy. Mezi parenchymové změny patří jizvy po plicních infarktech a mozaikovitý vzor perfuze v plicním parenchymu. Jizvy jsou běžné zejména v oblastech plicního parenchymu se sníženou perfuzí a mohou

se jevit jako parenchymové pruhy, opacity klínovitého tvaru, periferní uzle, dutiny nebo nepravidelné lineární opacity. Nejvíce sugestivní pro jizvy po plicním infarktu je opacita klínovitého prahu přiléhající bazí k pleuře. Někdy však později dochází ke konstrikci jizvy a její tvar je více lineární nebo se jeví jako pruh v plicním parenchymu. Často je jizev na CT patrných více a obvykle jsou nalézány v dolních lalocích a často jsou provázeny ztluštěním pleury. Pro mozaikovitý vzor plicního parenchymu jsou typické ostře ohraničené oblasti snížené a zvýšené atenuace v plicním parenchymu dané rozdílnou perfuzí dané oblasti. Snížená atenuace (oligemie) je patrná v oblastech distálně za trombotickou obstrukcí a zvýšená atenuace je daná redistribucí krevního toku do oblastí s průchodnými tepnami. Mozaikovitý vzor plicního parenchymu na CT je mnohem méně častý u pacientů s plicní hypertenzí v důsledku srdečních nebo plicních onemocnění a je mnohem častější u pacientů s CTEPH než u pacientů s idiopatickou plicní arteriální hypertenzí. Perfuze periferních plicních arterií systémovými kolaterálami se v plicním parenchymu jeví jako izolované fokální oblasti ground-glass. CT angiografie plicnice hraje důležitou roli v diferenciální diagnostice mezi CTEPH a akutní plicní embolií. V případě kompletní obstrukce plicní tepny při akutní plicní embolii průměr plicní tepny v oblasti trombotické obstrukce může být zvětšen v důsledku zaklínění trombu pulsatilním tokem. Naopak u CTEPH průměr plicní tepny v místě a distálně za kompletní obstrukcí je značně zmenšen. Defekty perfuze u APE mohou být lokalizovány centrálně nebo excentricky, excentrické neobstruktivní defekty v náplni plicní tepny tvoří ostrý úhel se stěnou plicní tepny. Jak již bylo uvedeno, u CTEPH se parciální obstrukce jeví jako periferní defekty tvaru půlměsíce, které tvoří s cévní stěnou tupý úhel. Centrální defekty v náplni u APE jsou obklopené kontrastní látkou (obraz obtékaného trombu). Podobně jako u CTEPH může akutní plicní embolie v těžších případech vést k dilataci pravé komory srdeční, ale na rozdíl od CTEPH nebývají přítomny známky hypertrofie pravé komory srdeční. Někdy může být obtížné odlišení CTEPH od idiopatické plicní arteriální hypertenze, kde vznik trombóz *in situ* může napodobovat tromby u CTEPH. Jak již bylo uvedeno, u idiopatické plicní arteriální hypertenze je však mnohem vzácnější dilatace bronchiálních tepen a u CTEPH mnohem častější mozaikovitý vzor plicního parenchymu. Přítomnost mediastinální lymfadenopatie je nález nespecifický a častější bývá u idiopatické plicní hypertenze plicní kapilární hemangiomatózy nebo venookluzivní nemoci, pro CTEPH je značně netypický a může svědčit pro periferní postižení. Pro CTEPH je také typická značná regionální variace v rozměru segmentárních plicních tepen. U idiopatické plicní hypertenze nejsou přítomny jizvy po plicních infarktech. Diferenciální diagnostika ostatních chorob, jako jsou vrozené abnormality, Takayasuova arteritida a angiosarkom plicnice, přesahuje rámec tohoto článku. Konvenční angiografie plicnice zůstává nadále zásadním vyšetřením k definitivnímu stanovení diagnózy CTEPH a k rozhodnutí o způsobu léčby. Měla by být prováděna pouze na specializovaném pracovišti současně s pravostrannou srdeční katetrizací. Angiografie plicnice u CTEPH zahrnuje sérii projekcí v jednotlivých fázích perfuze od vstřiku kontrastní látky do plicnice až do žilní fáze a parenchymatografie sloužící k zobrazení neperfundovaných oblastí. Používá se řada projekcí vlevo a vpravo, klasicky zadopřední, šikmá a bočná. Podobně jako při CT vyšetření je interpretace angiogramu komplikovanější u CTEPH než u akutní plicní embolie, proto je důležité, aby obě metody byly prováděny a následně popisovány pouze ve specializovaném centru. Některé angiografické známky při plicní angiografii jsou podobné se známkami u CT angiografie plicnice. U CTEPH se na plicní angiografii popisuje pět základních charakteristických nálezů, které se mohou kombinovat. Patří mezi ně stop kontrastní látky způsobený obstrukcí větve plicnice. Tento nález, pokud je přítomen proximálně ve kmeni plicnice, může mimikovat její agenezi. Podobně jako na CT angiografii jsou další známkou příčné pruhy (bands) uvnitř cévního lumen, které připomínají struny a nepravidelnosti cévní stěny. Mezi další známky patří stenózy plicních tepen s poststenotickými dilatacemi a absence segmentárních nebo lobárních větví plicnice s odpovídajícími defekty v parenchymu. Angiograficky lze prokázat dilatované bronchiální tepny jejich selektivním nástřikem z hrudní aorty. Plicní angiografii kompletizujeme selektivní koronární angiografií. Koincidující ischemická choroba srdeční není u pacientů s CTEPH vzácností. U nemocných s těžkou plicní hypertenzí včetně CTEPH nalézáme rovněž v některých případech stenózu kmene levé věnčité tepny na podkladě útlaku zvenčí dilatovanou plicnicí nebo kolaterální cirkulaci mezi koronárním řečištěm a plicnicí. Pravostranná srdeční katetrizace s hemodynamickým vyšetřením je nedílnou součástí invazivního vyšetření u CTEPH. Vyšetření umožňuje invazivně změřit tlak v pravé síni, tlaky v pravé komoře, plicnici a v zaklínění, změřit minutový srdeční výdej a dopočítat plicní arteriální rezistenci. Vazoreaktivitu u CTEPH rutinně netestujeme, neboť na rozdíl od plicní arteriální hypertenze je prakticky vždy negativní. Určitý podíl vazoreaktivity však může naznačit přítomnost periferních remodelačních změn. Existují práce, které se pokoušejí na základě analýzy křivky v zaklínění plicních kapilár určit podíl centrální trombotické obstrukce plicních cév odstranitelné chirurgicky a periferní remodelace plicních arteriol, která je chirurgicky neovlivnitelná. V tomto základním bodě totiž většina ostatních vyšetřovacích metod selhává. Před érou CT plicní angiografie byla využívána v diagnostice CTEPH angioskopie. Jedná se o metodu invazivní a relativně nákladnou, která umožňuje přímou vizualizaci povrchu lumen plicní tepny a organizovaného, případně rekanalizovaného trombotického materiálu. Dnes se tato metoda prakticky neprovádí. Magnetická rezonance umožňuje posuzovat nejen morfologické, ale rovněž funkční parametry plicního oběhu. Vyšetření se považuje za metodu volby pro určení rozměrů pravostranných srdečních oddílů a hmotnosti myokardu. Nálezy při angiografii pomocí magnetické rezonance do segmentární úrovně dobře korelují s CT angiografií plicnice. Periferněji je nadřazena CT

Takayasu Mikito (1860–1938) – japonský oftalmolog. Profesor oftalmologie na University of Kanazawa. T. arteritidu prezentoval na 12. výročním kongresu Japonské oftalmologické společnosti v roce 1908 ve Fukuoka na kazuistice 21leté ženy.

(zdroj informací: archiv redakce)

angiografie a konvenční angiografie plicnice. Podobně jako u ostatních příčin plicní hypertenze je i u CTEPH důležitý test šestiminutovou chůzí. Jedná se o jednoduchou, levnou a snadno opakovatelnou metodu, která slouží ke zhodnocení funkční kapacity, sledování efektu léčby a odhadu prognózy onemocnění. Při testu se hodnotí vzdálenost, kterou nemocný dokáže ujít za šest minut, monitoruje se tepová frekvence, krevní tlak a saturace tepenné krve kyslíkem. Dosažená vzdálenost poměrně těsně koreluje se závažností srdečního selhání. Ostatní zátěžová vyšetření se v této oblasti nejeví jako perspektivní. Diferenciální diagnostika byla již uvedena u jednotlivých vyšetřovacích metod a vedle akutní plicní embolie sem patří zejména idiopatická plicní arteriální hypertenze, ostatní příčiny plicní hypertenze a vzácnější choroby, jako jsou angiosarkom plicnice, nádorové emboly, arteritida a fibrotizující mediastinitida.

Závěr

Cílem naší kazuistiky bylo na konkrétním případu pacienta s APE nasedající na CTEPH popsat detailně diagnostiku tohoto onemocnění a význam jednotlivých vyšetřovacích metod a též zdůraznit fakt, že na onemocnění je třeba myslet především u pacientů po epizodě APE, ale též ho zahrnout do diferenciální diagnostiky dušnosti a jiných příznaků PH. K odhalení CTEPH přispívá především echokardiografie a ventilačně perfuzní scan, který je výrazně senzitivnější než CT angiografie plicnice. Význam CT angiografie plicnice je jednak doplňkový ke konvenční plicní angiografii v popsání samotných chronických tromboembolických změn, vyšetření má ale také význam v posouzení důsledku chronické plicní hypertenze (dilatace velkých plicních tepen a pravostranných srdečních oddílů) a v diagnostice systémového kolaterálního zásobení, zejména bronchiálních kolaterál. Velkou roli též hraje v diferenciální diagnostice APE, jiných příčin chronické plicní hypertenze a jiných vzácnějších chorob postihujících plicní řečiště. Změny v důsledku CTEPH na CT angiografii plicnice mohou být často diskrétní a měly by být posuzovány zkušeným rentgenologem. Zásadní význam v diagnostice onemocnění a rozhodování o typu léčby má i nadále konvenční angiografie plicnice a pravostranná srdeční katetrizace, které by měly být prováděny pouze ve specializovaném centru. K posouzení funkční kapacity pacienta je důležitý šestiminutový test chůze, jeho výsledek může ukazovat na prognózu onemocnění a zhodnotit efekt jeho léčby. Již prakticky nepoužívanou metodou je angioskopie plicnice a též MRI se v diagnostice CTEPH v současné době používá velmi málo.

Literatura

1. Jansa, P., Aschermann, M. et al. Chronická plicní hypertenze. Praha: Maxdorf, 2017.
2. Riedel, M., Staněk, V., Widimský, J., Přerovský, I. Long term follow-up of patients with pulmonary thrombembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 81, 2: 151–158, 1982.
3. Dartevelle, P., Fadel, E., Mussot, S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 23, 4: 637–648, 2004.
4. Guérin, L., Couturaud, F., Parent, F. et al. Prevalence of chronic thrombembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost 112, 3: 598–605, 2014.
5. Pengo, V., Lensing, A. W., Prins, M. H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 350, 22: 2257–2264, 2004.
6. Condliffe, R., Kiely, D. G., Gibbs, J. S. et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 33, 2: 332–338, 2009.
7. Bonderman, D., Turecek, P. L., Jakowitsch, J. et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thromb Haemost 90, 3: 372–376, 2003.
8. Wolf, M., Boyer-Neumann, C., Parent, F. et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. Eur Respir J 15, 2: 395–399, 2000.
9. Congenital and acquired thrombofilias in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Resp Crit Care Med 159: 358, 1999.
10. Tunariu, N., Gibbs, S. J., Win, Z. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nucl Med 48, 5: 680–684, 2007.
11. Kim, N. H., Delcroix, M., Jenkins, D. P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 62, Supl. 25: D92–D96, 2013.
12. Castaner, E., Gallardo, X., Ballesteros, E. et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. Radiographics 29: 31–53, 2009.
13. Korn, D., Gore, I., Blenke, A., Collins, D. P. Pulmonary arterial bands and webs: an unrecognized manifestation of organized pulmonary emboli. Am J Pathol 40: 129–151, 1962.
14. Ng, C. S., Wells, A. U., Padley, S. P. A CT sign of chronic pulmonary hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. J Thorac Imaging 14, 4: 270–278, 1999.
15. Remy-Jardin, M., Remy, J., Mayo, J. R., Müller, N. L. Pulmonary hypertension. In: CT angiography of the chest. Lippincott Williams & Wilkins, 2001. (s. 67–81)
16. Endrys, J., Hayat, N., Cherian, G. Comparison of bronchopulmonary collaterals and collateral blood flow in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension. Heart 78, 2: 171–176, 1997.
17. Remy-Jardin, M., Duhamel, A., Deken, V. et al. Systemic collateral supply in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension: assessment with multi-detector row helical CT angiography. Radiology 235, 1: 274–281, 2005.
18. Hasegawa, I., Boiselle, P. M., Hatabu, H. Bronchial artery dilatation on MDCT scans of patients with acute pulmonary embolism: comparison with chronic or recurrent pulmonary embolism. AJR Am J Roentgenol 182, 1: 67–72, 2004.
19. Kauczor, H. U., Schwickert, H. C., Mayer, E. et al. Spiral CT of bronchial arteries in chronic thromboembolism. J Comput Assist Tomogr 18, 6: 855–861, 1994.
20. King, M. A., Ysrael, M., Bergin, C. J. Chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension. CT findings. AJR Am J Roentgenol 170: 955–960, 1998.
21. Sherrick, A. D., Swensen, S. J., Hartman, T. E. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. AJR Am J Roentgenol 169, 1: 79–82, 1997.
22. Remy, J. M., Remy, J., Wattinne, L. et al. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique – comparison with pulmonary angiography. Radiology 185, 2: 381–387, 1992.
23. Wittram, C., Maher, M. M., Halpern, E. F., Shepard, J. A. Attenuation of acute and chronic pulmonary emboli. Radiology 235, 3: 1050–1054, 2005.

MUDr. Vladimír Dytrych
II. interní klinika kardiologie a angiologie
Všeobecná fakultní nemocnice
U nemocnice 2
128 08 Praha 2

Recidiva akutní vysoce rizikové plicní embolie u pacienta s pravděpodobnou chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí

Martin Hutyra[1], Jan Přeček[1], Martin Šimek[2], Olga Klementová[3], Karel Navrátil[4]

[1]1. interní klinika – kardiologická, LF UP a FN Olomouc
[2]Kardiochirurgická klinika, LF UP a FN Olomouc
[3]Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, LF UP a FN Olomouc
[4]Interní oddělení, Vojenská nemocnice, Olomouc

Souhrn

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je vzácná, ale obávaná chronická komplikace po předchozí atace akutní plicní embolie (PE). CTEPH může být diagnostikována i u pacientů bez anamnézy symptomatické žilní tromboembolické nemoci (TEN). CTEPH je specifickou podskupinou plicní hypertenze, která je způsobená chronickou obstrukcí plicních tepen. V uplynulých desetiletích bylo dosaženo významného pokroku v léčbě CTEPH.

Bez rychlé diagnostiky a agresivní léčby akutní PE často vede k smrtelným následkům. Vzhledem k tomu, že tzv. „post-PE" syndrom se může vyskytnout až u poloviny pacientů po předchozí atace akutní PE, tak CTEPH má sklon k nespecifickému klinickému obrazu, a proto je diagnostikována nezřídka s velkým zpožděním.

Prezentujeme kazuistiku pacienta s podezřením na nediagnostikovanou CTEPH přijatého pro potvrzenou akutní vysoce rizikovou formu PE s fatálním průběhem.

Klíčová slova

- **plicní embolie**
- **chronická tromboembolická plicní hypertenze**
- **prognóza**
- **echokardiografie**
- **pravá komora**
- **srdeční troponin T**
- **natriuretické peptidy**

Summary

Relapse of acute high-risk pulmonary embolism in a patient with assumed chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare but feared long-term complication of acute pulmonary embolism (PE), although CTEPH may occur in patients with no history of symptomatic venous thromboembolism. CTEPH is a distinct subgroup of PH caused by chronic obstruction of pulmonary arteries. Significant advances in the treatment of CTEPH have been achieved over the past decades.

Without a rapid diagnosis and aggressive treatment, an acute PE often leads to fatal consequences. Because the "post-PE" syndrome may occur in up to 50% of PE survivors, and CTEPH tends to have an insidious and non-specific clinical presentation, CTEPH is often not diagnosed or diagnosed after a very long delay.

A case report of patients with suspected undiagnosed CTEPH and confirmed acute high-risk pulmonary embolism is presented.

Hutyra, M., Přeček, J., Šimek, M., Klementová, O., Navrátil, K. Recidiva akutní vysoce rizikové plicní embolie u pacienta s pravděpodobnou chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí. Kazuistiky v angiologii 5, MS1: 18–22, 2018/2019.

Keywords

- **pulmonary embolism**
- **chronic thromboembolic pulmonary hypertension**
- **prognosis**
- **echocardiography**
- **right ventricle**
- **troponin T**
- **natriuretic peptides**

Úvod

Hluboká žilní trombóza a akutní plicní embolie představují dvě konstituční nozologické podjednotky tromboembolické nemoci (TEN). Jedná se o relativně časté onemocnění s velmi variabilním klinickým obrazem a představuje prognosticky velmi heterogenní klinickou entitu s potenciálním fatálním průběhem. Protože toto onemocnění v reálné klinické praxi probíhá od zcela asymptomatických forem až po fulminantně se manifestující kardiogenní šok nebo oběhovou zástavu s nutností resuscitace, tak jeho diagnóza, a tedy volba adekvátní terapie, jsou klíčovými prvky managementu pacienta s cílem zlepšit jeho prognózu.[1,2]

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je relativně vzácná, ale obávaná dlouhodobá komplikace akutní

plicní embolie (PE), i když CTEPH se může objevit u pacientů bez anamnézy symptomatické TEN.[3]

Až u poloviny pacientů po přechozí atace symptomatické TEN a PE se může vyvinout tzv. syndrom „po plicní embolii", který je způsoben dekondicí pacienta a ventilačně/cirkulačními změnami v důsledku předchozí ataky plicní embolie. Nejedná se o CTEPH, ale tento syndrom může tuto diagnózu dlouhodobě maskovat, což vede jednak k bagatelizaci potíží nemocného a také k terapeutickému nihilismu v důsledku podcenění možné diagnózy CTEPH s potenciálně kauzálním způsobem léčby.[4]

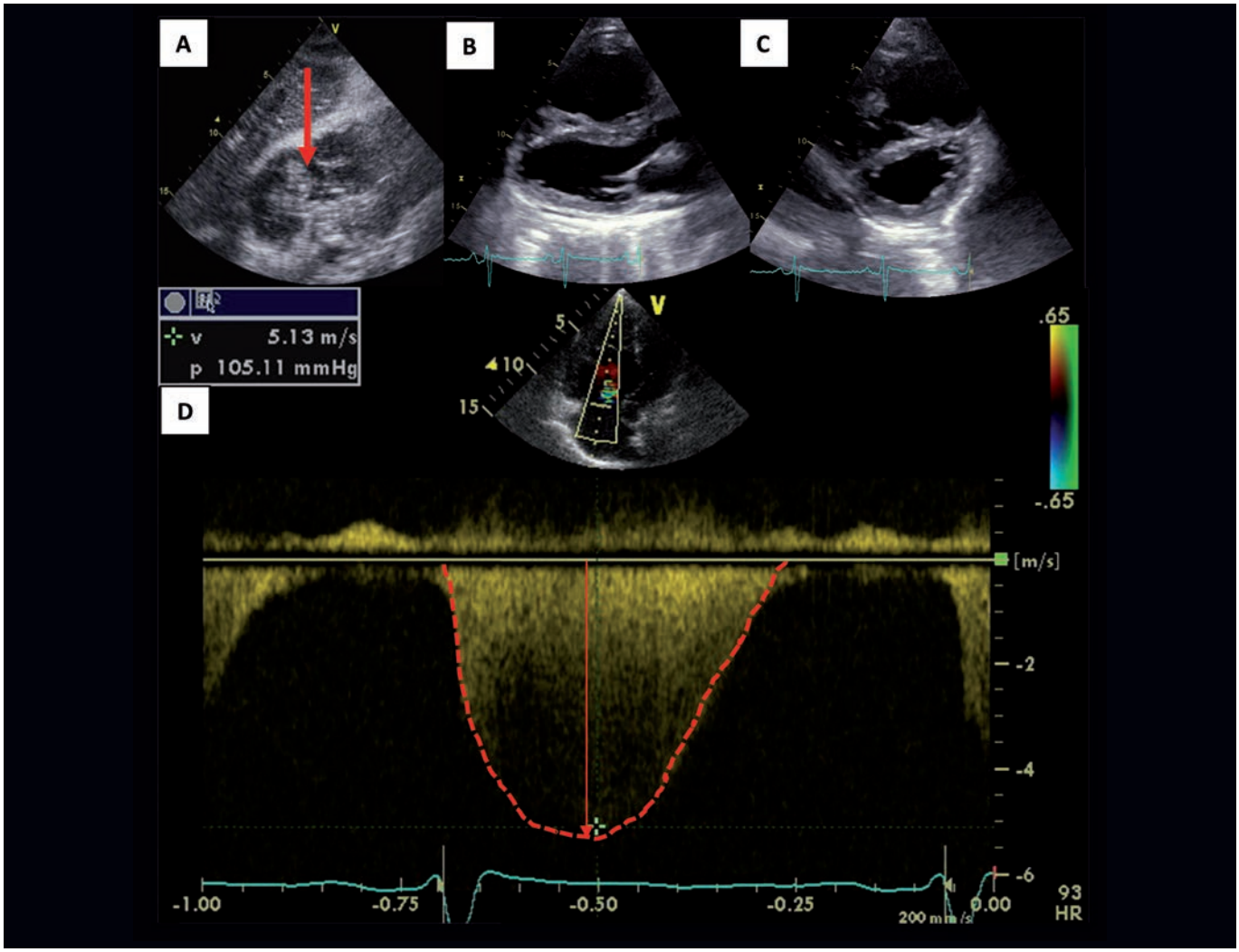
Kazuistika

Pro jeden týden progredující dušnost, udávanou synkopu byl ambulantně ošetřen 72letý muž v rámci oddělení urgentního příjmu. V osobní anamnéze měl prodělanou plicní embolizaci čtyři roky před přijetím do nemocnice. Pro uvedenou epizodu TEN byl léčen jeden rok trvající antikoagulační léčbou warfarinem, která byla následně vysazena i přes symptomy námahové dušnosti NYHA II a snížené výkonnosti. Dále byl pacient léčen pro arteriální hypertenzi.

Při vstupním vyšetření pacient udával progredující dušnost manifestující se při minimální námaze, objektivně byla popsána systémová hypotenze s neinvazivně měřenými hodnotami krevního tlaku 87/60 mmHg, eupnoe, nebyly shledány známky srdečního selhání, ani jiný patrný abnormální objektivní nález. Na EKG byl přítomen sinusový rytmus s frekvencí 112/min, chronický blok pravého Tawarova raménka (RBBB). Laboratorně byla zjištěna mírná elevace hladiny troponinu T stanoveného senzitivní metodou (38 ng/l, norma <14 ng/l), elevace NT terminální frakce mozkového natriuretického peptidu (NT-proBNP) se stanovenou hodnotou 1 248 ng/l a výrazná pozitivita D-dimerů 0,954 mg/l fibrinogen equivalent units (FEU).

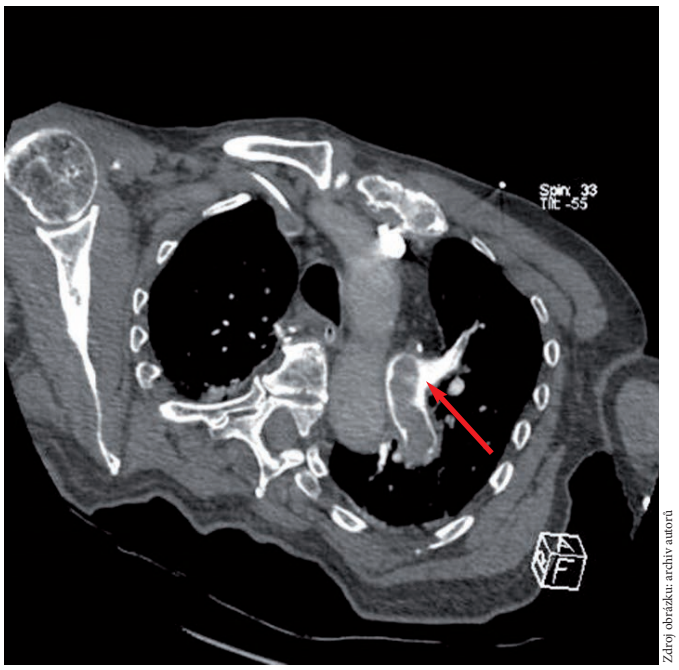
V rámci diferenciální diagnostiky dušnosti byla provedena echokardiografie s nálezem objemného tranzientního hypermobilního laločnatého útvaru, v.s. trombu, v pravé síni (PS) s intermitentní částečnou propagací do pravé komory (PK) přes trikuspidální chlopeň (obr. 1). Dilatovaná dolní dutá žíla

Obr. 1: Transtorakální echokardiografie
A – tranzientní trombus v pravé síni.
B, **C**, **D** – dilatace, hypertrofie a dysfunkce pravé komory, vysoká echokardiografická pravděpodobnost těžké plicní hypertenze



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: CT angiografie plicnice – centrální lokalizace embolizace do plicnice



Zdroj obrázku: archiv autorů

byla bez známek event. Grawitzova tumoru (nebyla zaznamenána kontinuita výše uvedeného útvaru dále distálně do dolní duté žíly směrem k renálním žilám). Pravá komora byla výrazně dilatovaná (54 mm end-diastolický rozměr měřený v bazální úrovni apikální čtyřdutinové projekce), výrazně hypertrofická (7 mm enddiastolický rozměr v subxifoideální projekci), globálně longitudinálně dysfunkční (amplituda pohybu trikuspidálního prstence – TAPSE 8 mm). Zachycená trikuspidální regurgitace III. st. měla vrcholovou rychlost 5,1 m/s s kalkulovaným vrcholovým gradientem 105 mmHg, což odpovídalo vysoké echokardiografické pravděpodobnosti těžké chronické plicní hypertenze. Levá komora (LK) byla bez dilatace, koncentricky symetricky hypertrofická, s typickým excentrickým obrazem D tvaru, s celkovou ejekční frakcí (EF) 40–45 %. Nebyla přítomna významnější chlopenní vada a v perikardu nebyla zaznamenána tekutina.

Na základě kalkulace vysoké klinické pravděpodobnosti akutní plicní embolie bylo provedeno vyšetření CT angiografie plicnice, které uvedenou diagnózu potvrdilo (obr. 2).

Tawara Sunao (1873–1952) – japonský patolog. Tawara se narodil v Aki a studoval na Císařské univerzitě v Tokiu. V letech 1903–1906 studoval patologii v Marburgu u Luwiga Aschoffa. Po návratu do Japonska pracoval na univerzitě Kyushu ve Fukuoce, zde získal v roce 1908 profesuru. Ve svých pracích se zabýval především studiem stavby srdce. Jeho jméno nese Tawarovo raménko, součást převodního srdečního systému, které zajišťuje vznik a převod vzruchu po srdečních oddílech.

Grawitz Paul Albert (1850–1932) – německý patolog. Studoval na univerzitě v Berlíně, kde byl až do roku 1886 asistentem Rudolfa Virchowa. Později vyučoval na univerzitě v Greifswaldu a byl ředitelem tamějšího Patologického institutu. Znám je svými průkopnickými pracemi s tkáňovými kulturami a v bakteriologii. Jeho jméno dnes nese mj. G. tumor a G. granule.

(zdroj informací: archiv redakce)

Bezprostředně po potvrzení diagnózy akutní plicní embolie, která vzhledem k systémové hypotenzi a nálezu tranzientního trombu byla stratifikována do vysokého rizika, bylo rozhodnuto o indikaci reperfuzní léčby kombinací heparinu i.v. a současně systémově podané trombolýzy alteplázou (rt-PA) v dávce 100 mg i.v. během dvou hodin.

V rámci uvedeného terapeutického protokolu však následně došlo k oběhové zástavě s nutností kardiopulmonální resuscitace, byla provedena orotracheální intubace a pacient byl napojen na umělou plicní ventilaci (UPV). Kontrolní CT angiografie plicnice neprokázala již emboly v chirurgem dostupné centrální části plicní cirkulace, proto bylo pokračováno v terapii heparinem i.v. a pacient byl napojen na mimotělní membránovou oxygenaci (ECMO) ve veno-arteriální konfiguraci napojení (va).

Vzhledem k přetrvávající těžké prekapilární plicní hypertenzi s přetrvávajícím obrazem dilatované a dysfunkční pravé komory (bez nálezu tranzientního trombu) byla indikována off-label specifická léčba plicní hypertenze s cílem maximálního ovlivnění afterloadu pravé komory ve smyslu jeho redukce. V úvodu byla tedy nasazena léčba syntetickým analogem prostacyklinu treprostinilem i.v. iniciálně 5 ng/kg/min s up-titrací dávky na 60 ng/kg/min a současně antagonistou endotelinových receptorů ambrisentanem podávaným nazogastrickou sondou v dávce 5 mg denně.

Přes přechodné hemodynamické zlepšení, které se projevilo postupným snížením průtoků na vaECMO, došlo přes komplexní léčbu po pěti dnech hospitalizace k progresi multiorgánového selhání, sepsi a exitu pacienta.

Diskuse

Prevalence akutní PE je odhadována na 0,4 % populace a roční incidence tohoto onemocnění je přibližně 100/100 000 obyvatel, přičemž celková incidence TEN je odhadována v širokém rozmezí 100–200/100 000/1 rok. TEN představuje v průmyslově rozvinutých zemích třetí nejčastější kardiovaskulární onemocnění.[1,2]

Pacienti po předchozí atace akutní PE čelí zvýšenému riziku následných komplikací jako potenciálně fatální rekurentní PE, krvácivé komplikace v důsledku antikoagulační terapie a v neposlední řadě se u nich může vyvinout CTEPH se závažnými dopady na kvalitu života a přežívání.[1–8] Výskyt CTEPH po symptomatické atace akutní PE je udáván v širokém rozmezí 0,1–11,8 %, přičemž ve většině studií je uváděna frekvence 2–4 %.[8,9]

Hospitalizační mortalita v rámci akutní PE je jednoznačně determinována hemodynamickým stavem pacienta v době diagnózy, který reflektuje rozsah PE, aktuální stav kardiovaskulárního aparátu nemocného a jeho rezervy. Pacienti s rozsahem malou PE bez současné elevace kardiomarkerů, se zcela normálním echokardiografickým nálezem a stabilním oběhem mají při správně vedené léčbě obecně velmi příznivou prognózu s velmi nízkou hospitalizační mortalitou (pod 2 %). Naopak hemodynamická nestabilita (nutnost kardiopulmonální resuscitace pro oběhovou zástavu nebo kardiogenní šok) je charakteristická pro tzv. vysoce rizikovou formu PE

(cca 20–25 % nemocných s plicní embolií) a je jednoznačným prediktorem špatné krátkodobé prognózy s nutností indikace reperfuzní strategie léčby PE.

Průběh CTEPH je závislý na celé řadě faktorů, nicméně prognóza neléčených pacientů je extrémně nepříznivá. Mortalita je závislá na závažnosti plicní hypertenze a pravděpodobnost úmrtí tři roky po stanovení diagnózy je udávána v rozmezí 50–85 % u pacientů se středním tlakem v plicnici nad 40 mmHg.[10]

Klinické projevy PE mohou být velmi heterogenní. Onemocnění může probíhat klinicky asymptomaticky, ale může se manifestovat nejzávažnějšími formami oběhového selhání včetně náhlé smrti. V rámci diferenciální diagnostiky dušnosti nebo hypotenze patří k velmi často (ale stále ne dostatečně) vylučovaným onemocněním na interních ambulancích. Echokardiografie je zde metodou pomocnou, která nevyloučí PE, ale její úloha spočívá zejména v posouzení morfologie a funkce pravostranných oddílů, tíži plicní hypertenze, ev. detekuje přítomnost tranzientních trombů v pravostranných oddílech nebo potvrdí patentní *foramen ovale*, resp. jinou zkratovou vadu s rizikem paradoxní embolie a vyloučí jiné akutní onemocnění. V neposlední řadě echokardiografie přináší i prognostickou informaci, a to v krátkodobém i delším časovém horizontu. Echokardiografické vyšetření je doporučeno provést jako součást diagnostického managementu u pacientů s podezřením na vysoce rizikovou formu akutní PE. U pacientů s nízkým a středním rizikem PE by mělo být echokardiografické posouzení morfologie/funkce pravé komory a plicní hypertenze součástí další prognostické stratifikace. Kromě dilatace/dysfunkce pravé komory může echokardiografie také identifikovat pravolevý zkratový tok přes PFO a přítomnost tranzientních srdečních trombů, které jsou spojeny se zvýšenou mortalitou u pacientů s akutní PE.[1,2]

Hlavní nálezy, které jsou typické pro akutní PE, vznikají jako důsledek akutně zvýšeného afterload pravé komory a nejsou specifické, zahrnují akutně vzniklou dilataci pravé komory s poměrem end-diastolického rozměru pravé a levé komory >0,6, hypokinezi/longitudinální systolickou dysfunkci pravé komory a nově vzniklou plicní hypertenzi spíše lehčí závažnosti.[11–15]

Pozitivita srdečních troponinů, zejména stanovených senzitivní metodou např. hs-troponin T (hs-cTnT s cut-off 14 ng/l) identifikuje pacienty s vyšším rizikem komplikací. Míra elevace troponinu je úměrná rozsahu plicní embolie a stupni závažnosti dilatace, respektive dysfunkce pravé komory. Pozitivita hs-cTnT je prokazována u 64 % normotenzních pacientů, zatímco pozitivita troponinu T stanovená metodami nižší generace je přítomna u 50 % jedinců. Při porovnání prognostické hodnoty vysoce senzitivní a konvenční metody stanovení troponinu T u normotenzních pacientů byla prokázána superiorita hs-cTnT. Pacienti s normální hodnotou hs-cTnT mají příznivou prognózu a hs-cTnT (narozdíl od konvenčně stanoveného cTnT) diferencuje pacienty s nízkým a vyšším rizikem. Vysoce senzitivní metody jsou v predikci prognózy pacientů s PE přesnější v porovnání s metodami předchozích generací. Výhodou troponinu T je zejména jednotná metodika stanovení, a tedy vzájemná porovnatelnost získaných hodnot. Kombinované hodnocení výsledků stanovení srdečních troponinů a natriuretických peptidů pravděpodobně dále zpřesňuje prognostickou stratifikaci a odhad rizika komplikací. V prospektivní studii zahrnující 100 pacientů s akutní plicní embolií hodnota cTnT >0,07 μg/l a současně NT-proBNP ≥600 ng/l byla asociována se zvýšenou 40denní úmrtností v porovnání se skupinou s hodnotami cTnT <0,07 μg/l a současně NT-proBNP <600 ng/l (mortalita 33 % vs. 0 %). Kombinované hodnocení výsledků echokardiografie, stanovení srdečních troponinů senzitivní metodou a natriuretických peptidů je z hlediska rutinní klinické praxe v současnosti pravděpodobně nejpřínosnějším schématem rizikové stratifikace pacienta s plicní embolií. Izolované stanovení biomarkerů přináší pouze omezenou informaci stran negativní třicetidenní prognózy hs-cTnT ≥14 ng/l, odds ratio (OR) 2,02 a NT-proBNP ≥1 000 ng/l OR 2,3. Kombinované hodnocení přítomnosti echokardiografických známek dysfunkce pravé komory a pozitivity biomarkerů tento prognosticky model významně zlepšuje (pozitivní echokardiografie + hs-cTnT ≥14 ng/l – OR 11,87 a pozitivní echokardiografie + NT-proBNP ≥1 000 ng/l – OR 17,8).[16–20]

Na základě výše uvedeného lze z prognostických faktorů PE a CTEPH usuzovat na extrémně špatnou prognózu pacienta prezentovaného v kazuistice. Ačkoliv CTEPH nebyla definitivně konfirmována angiografickým vyšetřením plicnice, tak lze předpokládat, že její diagnóza byla velmi pravděpodobná s ohledem na anamnézu akutní PE prodělanou čtyři roky před přijetím pro recentní akutní PE. Dále lze předpokládat, že symptomy námahové dušnosti NYHA II po vysazení antikoagulační terapie byly ekvivalentem CTEPH, pro kterou svědčil i echokardiografický nález významně dilatované a dysfunkční pravé komory s hypertrofií a vysokou pravděpodobností těžké plicní hypertenze. Ačkoliv tento echokardiografický fenotyp není patognomonický pouze pro CTEPH, tak s ohledem na výše uvedené lze považovat preexistující nediagnostikovanou CTEPH za vysoce pravděpodobnou.

Recentní ataka akutní PE byla prognosticky hodnocena jako vysoce riziková z důvodu symptomatické systémové hypotenze, nálezu tranzientního trombu v pravé síni v době diagnózy PE a následné oběhové zástavy s nutností kardiopulmonální resuscitace. Navíc pacient měl významnou elevaci kardiomarkerů (srdeční troponin T a NT-proBNP) a dysfunkci dilatované pravé komory, samozřejmě se spolupodílem preexistující CTEPH. S ohledem na výše uvedené byl pacient léčen heparinem i.v. a systémovou trombolýzou ve standardním dávkovacím schématu s následným hemodynamickým kolapsem v důsledku absence alespoň minimální kardiopulmonální rezervy při preexistující CTEPH. Ačkoliv byla pacientovi poskytnuta oběhová podpora prostřednictvím vaECMO a byla nasazena kombinovaná specifická léčba plicní hypertenze s cílem maximálního ovlivnění možného excesivního afterloadu pravé komory, tak i přes účinně vedenou antikoagulační terapii heparinem i.v., další nefarmakologickou a farmakologickou podporu pacient zemřel na multiorgánové selhání.

ECMO ve veno-arteriální konfiguraci není kauzální léčbou vysoce rizikové PE, ale je schopné zajistit dostatečnou perfuzi a oxygenaci cílových orgánů u nemocných s refrakterním kardiogenním šokem nebo zástavou oběhu. Tím je umožněno získat čas potřebný k dokončení diagnostiky, volbě a provedení

reperfuzní terapie nebo zlepšení funkce postižené PK při antikoagulační léčbě. V centrech s kardiochirurgickým zázemím je vždy vhodné zvážení v případě příznivé lokalizace PE provedení chirurgické embolektomie. Uvedený nemocný však nebyl vhodným kandidátem embolektomie ani katetrizační fragmentace, proto byl ponechán na ECMO podpoře při současné antikoagulační léčbě heparinem po předchozí systémové trombolýze.

V uvedeném klinickém kontextu bylo nasazení specifických léků plicní hypertenze (analog prostacyklinu a antagonista endotelinových receptorů) sice logickým, ale diskutabilním terapeutickým krokem, pro který existuje velmi omezená argumentační evidence.[21–23]

Závěr

Prezentovaná kazuistika zdůrazňuje nutnost aktivního screeningu CTEPH u symptomatických pacientů po předchozí atace PE. Pokud u pacienta s již rozvinutou CTEPH dojde k rekurenci PE, tak jeho prognóza je extrémně závažná, a i přes maximální terapeutické úsilí nemusí být léčba úspěšná.

Literatura

1. Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G. et al. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 36, 39: 2666, 2015.
2. Rokyta, R., Hutyra, M., Jansa, P. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor Vasa 57, 4: e257–e296, 2015.
3. Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L. 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 Heart J 37, 1: 67–119, 2016.
4. Klok, F. A., Delcroix, M., Bogaard, H. J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. J Thromb Haemost 16, 6: 1040–1051, 2018.
5. den Exter, P. L., van der Hulle, T., Lankeit, M. et al. Long-term clinical course of acute pulmonary embolism. Blood Rev 27, 4: 185–192, 2013.
6. Linkins, L. A., Choi, P. T., Douketis, J. D. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. Ann Intern Med 139, 11: 893–900, 2003.
7. Prandoni, P., Noventa, F., Ghirarduzzi, A. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica 92, 2: 199–205, 2007.
8. Klok, F. A., Mos, I. C., Broek, L. et al. Risk of arterial cardiovascular events in patients after pulmonary embolism. Blood 114, 8: 1484–1488, 2009.
9. Pengo, V., Lensing, A. W., Prins, M. H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 350, 22: 2257–2264, 2004.
10. Riedel, M., Stanek, V., Widimsky, J., Prerovsky, I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 81, 2: 151–158, 1982.
11. Stein, P. D., Hull, R. D., Pineo, G. Strategy that includes serial noninvasive leg tests for diagnosis of thromboembolic disease in patients with suspected acute pulmonary embolism based on data from PIOPED. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis. Arch Intern Med 155, 19: 2101–2104, 1995.
12. Kurzyna, M., Torbicki, A., Pruszczyk, P. et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 90, 5: 507–511, 2002.
13. Nazeyrollas, P., Metz, D., Chapoutot, L. et al. Diagnostic accuracy of echocardiography – Doppler in acute pulmonary embolism. Int J Cardiol 47, 3: 273–280, 1995.
14. Holley, A. B., Cheatham, J. G., Jackson, J. L. et al. Novel quantitative echocardiographic parameters in acute pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis 28, 4: 506–512, 2009.
15. Vindiš, D., Hutyra, M., Šaňák D. et al. Patent foramen ovale and the risk of cerebral infarcts in acute pulmonary embolism – a prospective observational study. J Stroke Cerebrovasc Dis 27, 2: 357–364, 2018.
16. Torbicki, A., Galié, N., Covezzoli, A. et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. J Am Coll Cardiol 41, 12: 2245–2251, 2003.
17. Casazza, F., Bongarzoni, A., Centonze, F., Morpurgo, M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. Am J Cardiol 79, 10: 1433–1435, 1997.
18. Kreit, J. W. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. Chest 125, 4: 1539–1545, 2004.
19. ten Wolde, M., Söhne, M., Quak, E. et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. Arch Intern Med 164, 15: 1685–1689, 2004.
20. Kucher, N., Rossi, E., De Rosa, M., Goldhaber, S. Z. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. Arch Intern Med 165, 15: 1777–1781, 2005.
21. Skoro-Sajer, N., Bonderman, D., Wiesbauer, F. et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thromb Haemost 5, 3: 483–489, 2007.
22. Sadushi-Kolici, R., Jansa, P., Kopec, G. et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomized, controlled trial (CTREPH). Eur Heart J 38, Supl.1, 2017.
23. Ghofrani, H. A., Simonneau, G., D'Armini, A. M. et al.; MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Respir Med 5, 10: 758–794, 2017.

Podpořeno grantem institucionální podpory FN Olomouc 87-85/2018, grantem IGA LF Univerzity Palackého UP/010/2017 a grantem IGA Ministerstva zdravotnictví ČR 17-30101A.

doc. MUDr. Martin Hutyra, Ph.D., FESC
1. interní klinika – kardiologická
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: martinhutyra@seznam.cz

Chronická tromboembolická plicní hypertenze u pacienta s primární trombocytemií

Radek Pudil[1], Petr Dulíček[2]

[1]I. interní kardioangiologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové
[2]IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Autoři prezentují případ 74letého muže s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí, která se vyvinula na podkladě chronického myeloproliferativního onemocnění – esenciální trombocytemie. Terapie pacienta zahrnovala antikoagulaci, terapii projevů pravostranného srdečního selhání, endarterektomii plicního řečiště, podání riociguatu a myelosupresi. I přes dobrou kontrolu základního onemocnění a počtu trombocytů se nedaří zastavit progresi vzestupu tlaku v plicním řečišti. Kazuistika ukazuje na vzácnější příčiny plicní hypertenze.

Klíčová slova

- **chronická tromboembolická plicní hypertenze**
- **esenciální trombocytemie**

Summary

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a patient with essential thrombocythemia

The authors present a case of a 74-year-old man with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and chronic myeloproliferative disease – essential thrombocythemia. The therapy of the patient was complex and included anticoagulation, right-sided heart failure treatment, surgical endarterectomy, medication with riociguat and myelosuppression. Despite the optimal control of thrombocyte count, the pulmonary artery pressure continues to increase. The presented case report shows a less frequent cause of pulmonary hypertension.

Keywords

- **chronic thromboembolic pulmonary hypertension**
- **essential thrombocythemia**

Pudil, R., Dulíček, P. Chronická tromboembolická plicní hypertenze u pacienta s primární trombocytemií. Kazuistiky v angiologii 5, MS1: 23–25, 2018/2019.

Úvod

Myeloproliferativní onemocnění nepatří mezi častá onemocnění, patří mezi ně pravá polycytemie, esenciální trombocytemie (ET) a idiopatická myelofibróza. Mezi těmito onemocněními má esenciální trombocytemie často indolentní průběh, který je charakterizovaný trombocytózou v periferní krvi a proliferací abnormálních megakaryocytů v kostní dřeni. Hlavními příčinami morbidity a mortality jsou krvácivé či trombotické komplikace.[1] Mezi vzácnější komplikace může patřit postižení plicního řečiště se vznikem plicní hypertenze. Autoři uvádějí případ pacienta s esenciální trombocytemií, u kterého došlo k opakovaným embolizacím do plic a postupnému rozvoji plicní hypertenze.

Kazuistika

Matka pacienta zemřela na karcinom gynekologické oblasti v 64 letech, otec v 62 letech na cévní mozkovou příhodu, sestry pacienta jsou zdravé stejně jako obě jeho děti.

Pracoval jako vojenský pilot nadzvukových letadel, nikdy nebyl vážněji nemocen. V roce 1998 byl poprvé hospitalizován pro hemodynamicky akutní embolizaci plicní při rozsáhlé expandující trombóze *v. iliaca externa l. sin.* dosahující až do oblasti *v. poplitea*. Pro hemodynamickou nestabilitu byl trombolyzován (altepláza, Actilyse).

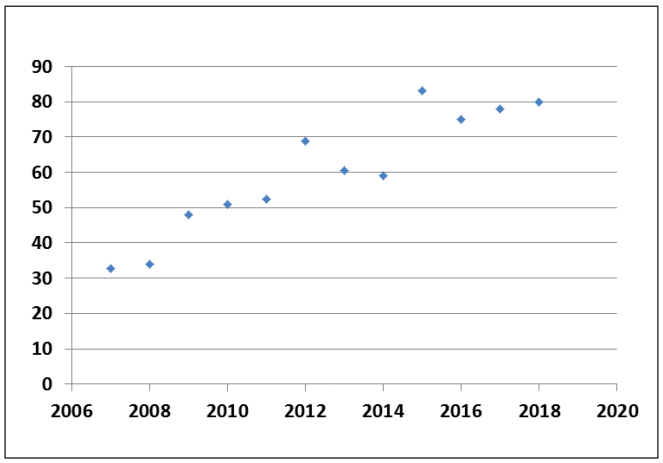
Téhož roku došlo na účinné antikoagulační terapii ke dvěma recidivám plicní embolizace, proto byl implantován kavální filtr (Tulip). Tehdy byly katetrizačně prokázány známky reziduálních trombotických změn v oblasti levého dolního a pravého horního laloku plic, střední tlak v *a. pulmonalis* byl 22 mmHg. Trombóza na dolních končetinách jevila známky částečné rekanalizace.

Pro přetrvávající trombocytemii bylo evidentní podezření na myeloproliferační onemocnění, byla provedena trepanobiopsie a stanovena diagnóza esenciální trombocytemie. Trvalá antikoagulační terapie byla doplněna medikací hydroxakarbamidem (LITALIR) s následným přechodem na medikaci anagrelidem (Thromboreductin).

V roce 2003 proběhla další ataka plicní embolizace, byla prokázána ileofemorální trombóza zasahující do dolní duté žíly až po odstup pravé dolní renální žíly. U pacienta došlo s postupem času k progresi plicní hypertenze, odhad systolického tlaku v *a. pulmonalis* podle UZ srdce byl 60–65 mmHg, pacient

byl významně symptomatický (toleroval maximálně 50 m velmi pomalé chůze pro dušnost, do výše toleroval maximálně dva schody). Vývoj echokardiograficky stanoveného vrcholového gradientu trikuspidální regurgitace v čase ukazuje obrázek 1.

Obr. 1: Vývoj vrcholového gradientu trikuspidální regurgitace pacienta v čase (mmHg)

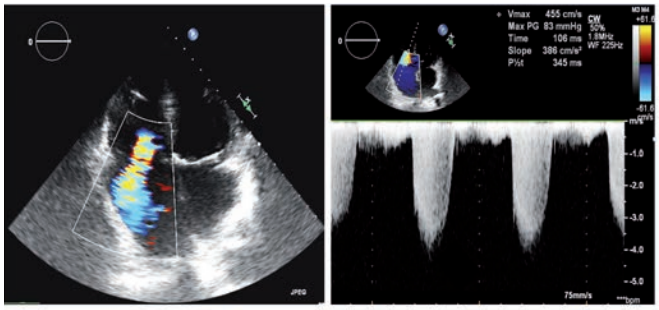


U pacienta se rozvíjely známky klinicky manifestního pravostranného srdečního selhání s retencí tekutin, objevily se paroxysmy fibrilace síní, v terapii byla posílena diuretická léčba. Pacient byl odeslán do Centra pro plicní hypertenzi Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kde střední tlak v plicnici při katetrizačním vyšetření dosáhl 35 mmHg, plicní arteriografie ukázala proximální postižení plic. Řečiště vhodné pro chirurgickou terapii. Následně byla provedena plicní endarterektomie. Pooperační průběh byl nekomplikovaný, došlo ke zvýšení tolerance zátěže, echokardiografické vyšetření ukázalo regresi velikosti pravé komory srdeční (diametr RD1 z projekce A4C: 29 mm), vrcholová rychlost trikuspidální regurgitace zůstala na 358 cm/s, tj. 51 mmHg. Po operaci pacient subjektivně vnímal zlepšení svého fyzického stavu, zvládal běžné domácí úkony. V terapii byl kladen důraz na účinnou antikoagulační terapii (warfarin), terapii městnavé srdeční slabosti a arteriální hypertenze (diuretika, ACEi, amlodipin), počet trombocytů byl kontrolován anagrelidem (Thromboreductin).

Vzhledem k přetrvávání dušnosti bylo provedeno kontrolní vyšetření ventilačně-perfuzního scanu plic, které neprokázalo nové ataky embolizace. Na základě výsledků pravostranné katetrizace byla zahájena terapie aktivátorem solubilní guanylátcyklázy (riociguat). Navýšení dávky bylo provázeno významnou retencí tekutin, která vyžadovala intravenózní podání diuretik. I přes redukovanou dávku riociguatu došlo ke zlepšení klinického stavu pacienta.

V průběhu následujících 30 měsíců došlo k progresi pravokomorového selhávání, stav si vyžádal zintenzívnění diuretické terapie (kličková diuretika v kombinaci se spironolaktonem). Obrázek 2 ukazuje významnou trikuspidální regurgitaci s vysokým vrcholovým gradientem. Vzhledem ke stavu navrženo provedení nového katetrizačního vyšetření s případnou angioplastikou plicního řečiště. K této možnosti se pacient zatím staví negativně a pokračuje v zavedené terapii. Obrázek 3 zobrazuje 12svodový elektrokardiogram, který ukazuje pouze prodloužené síňokomorové vedení a další nespecifické změny. Absentují EKG známky, které by svědčily pro postižení myokardu u těžké plicní hypertenze.

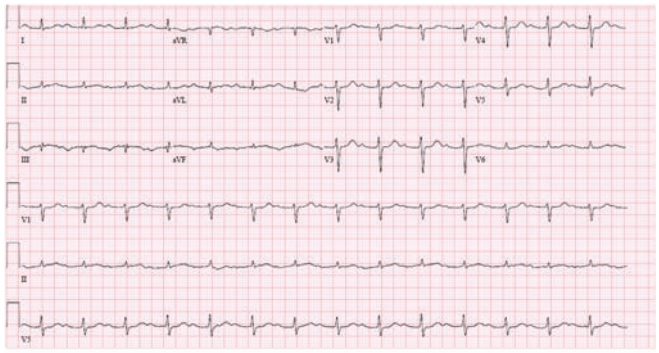
Obr. 2: Echokardiografický nález významné trikuspidální regurgitace a progrese jejího vrcholového gradientu



Zdroj obrázku: FN Hradec Králové

Obr. 3: Elektrokardiogram pacienta

Sinusový rytmus s fr. komor 86/min, PQ 298 ms, QRS 96 ms, QT/QTc 386/461 ms, osa – 29 st. I přes významnou plicní hypertenzi s hypertrofií stěny pravé komory absentují přesvědčivé známky, které by pro tuto jednotku svědčily.



Zdroj obrázku: FN Hradec Králové

Diskuse

Plicní hypertenze, která se vyvine u pacientů s myeloproliferativním onemocněním, je podle současné klasifikace řazena do 5. skupiny jako plicní hypertenze nejasného a/nebo multifaktoriálního původu, podskupiny 5.1 (hematologické poruchy), kam kromě myeloproliferativních poruch patří např. chronická hemolytická anemie či stavy po splenektomii.[2,3] V této skupině vzniká plicní hypertenze na multifaktoriálním základě, kde je rozvoj plicní hypertenze následkem, respektive komplikací základního onemocnění. V oblasti této skupiny onemocnění nebyly doposud provedeny žádné randomizované studie, které by přinesly jednoznačná či alespoň nějaká data. Proto je terapie těchto pacientů individuální a je založena na ovlivnění základního onemocnění, které vedlo k rozvoji plicní hypertenze. Ostatní léčebné postupy jsou voleny s ohledem na ovlivnění symptomů nemocných.

Výskyt plicní hypertenze u pacientů s esenciální trombocytemií není vzácný. Podle některých studií je u téměř poloviny

pacientů s ET diagnostikována echokardiograficky plicní hypertenze.[1]

Cortelazzo et al.[4] ukázali, že výskyt trombózy u pacientů s esenciální trombocytemií je v porovnání se zdravou populací podstatně vyšší (6,6 vs. 1,2 % za rok). Ukazuje se také, že tíže plicní hypertenze je asociována s počtem trombocytů a s délkou onemocnění.

Příčiny rozvoje plicní hypertenze u myeloproliferativních onemocnění nebyly uspokojivě objasněny, ale předpokládá se multifaktoriální proces. Podstatnou roli má fakt, že většina z nich (pravá polycytemie a esenciální trombocytemie) představují trombofilní stav a predisponují k tvorbě trombů. Patogeneze vzniku trombů u nemocných s myeloproliferativními onemocněními není doposud uspokojivě objasněna a předpokládá se, že je komplexní a multifaktoriální.[5]

Mezi významné patogenetické mechanismy patří zvýšená viskozita krve, která může vést k poruchám proudění krve v cévách, dalším faktorem je aktivace trombocytů, které vedou ke zvýšené tvorbě trombů. Postiženy mohou být také malé cévy. Dalším patogenetickým mechanismem může být zvýšená produkce růstového faktoru produkovaného aktivovanými trombocyty, který je velmi silným stimulem pro hyperplázii hladkého svalstva cévní stěny a může mít významnou roli právě u pacientů s esenciální trombocytemií.[6,7]

Výsledkem je pak obraz, který může imponovat jako chronická tromboembolická plicní hypertenze, kdy plicní embolizace a její recidivy mohou být první klinickou manifestací onemocnění. Takto tomu bylo i v našem případě.

Zajímavou otázkou je vztah mezi korekcí počtu krevních destiček a výší tlaku v plicním řečišti. Ačkoliv byla publikována kazuistika dokumentující pokles tlaku v plicním řečišti a úpravu velikosti pravé komory u pacienta s myeloidní metaplázií,[8] další sdělení toto jednoznačně nepotvrdila.

Závěr

Prezentovaná kazuistika pacienta s myeloproliferativním onemocněním (esenciální trombocytemií) ukazuje na zvýšené riziko tromboembolických komplikací a rizika vzniku plicní hypertenze v této skupině pacientů. Tato skutečnost podtrhuje nutnost pečlivého sledování těchto pacientů a nutnost týmové spolupráce kardiologa a hematologa.

Literatura

1. Altintas, A., Karahan, Z., Pasa, S. et al. Pulmonary hypertension in patients with essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis. Leuk Lymphoma 48, 10: 1981–1987, 2007.
2. Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G. et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). et 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 35, 43: 3033–3069, 2014.
3. Aschermann, M., Jansa, P., Hutyra, M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 58, 1: e129–e152, 2016.
4. Cortelazzo, S., Viero, P., Finazzi, G. et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. J Clin Oncol 8, 3: 556–562, 1990.
5. Adir, Y., Elia, D., Harari, S. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. Eur Respir Rev 24, 137: 400–410, 2015.
6. Neville, R. F., Sidawy, A. N. Myointimal hyperplasia: basic science and clinical considerations. Semin Vasc Surg 11, 3: 142–148, 1998.
7. Perros, F., Montani, D., Dorfmüller, P. et al. Platelet-derived growth factor expression and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 178, 1: 81–88, 2008.
8. Marvin, K. S., Spellberg, R. D. Pulmonary hypertension secondary to thrombocytosis in a patient with myeloid metaplasia. Chest 103, 2: 642–644, 1993.

prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.
I. interní kardioangiologická klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 585
500 05 Hradec Králové
e-mail: pudilr@lfhk.cuni.cz

Regrese těžké plicní hypertenze u pacientky s nepoznanou plicní embolizací

Radek Pudil
I. interní kardioangiologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Je prezentován případ 61leté ženy s postupně narůstající dušností, u které byla diagnostikována významná plicní hypertenze prekapilárního typu na podkladě drobných recidivujících plicních embolizací, které byly téměř asymptomatické. Jako predisponující faktor byl určen vrozený trombofilní stav (mutace pro faktor II). Následná antikoagulační terapie vedla k regresi změn plicního řečiště a normalizaci tlaků v plicním řečišti. Kazuistika ukazuje na nutnost analýzy i relativně malých symptomů plicní embolizace a jejich optimální terapii.

Klíčová slova
- **chronická embolizace do plic**
- **diagnostika**
- **léčba**

Summary

Regression of severe pulmonary hypertension in a patient with undetected pulmonary embolism

A case report of a 61-year-old woman with a progressive dyspnoea is presented. The diagnosis was pulmonary hypertension of the pre-capillary type as a result of minor recurrent pulmonary embolisms, which were almost asymptomatic. A congenital thrombophilic condition (a factor II mutation) was determined as a predisposing factor. Subsequent anticoagulation therapy has led to regression of pulmonary changes and normalization of pulmonary tract pressures. The case study shows the need to analyze even relatively small symptoms of pulmonary embolism and their optimal therapy.

Keywords
- **chronic pulmonary embolism**
- **diagnosis**
- **therapy**

Pudil, R. Regrese těžké plicní hypertenze u pacientky s nepoznanou plicní embolizací. Kazuistiky v angiologii 5, MS1: 26–29, 2018/2019.

Úvod

Podle dostupných údajů je žilní trombóza a plicní embolizace třetím nejčastějším onemocněním kardiovaskulárního systému s roční incidencí 100–200 na 100 000 obyvatel.[1,2] Přesnou incidenci plicní embolizace je však velmi obtížné zjistit, protože může být i asymptomatická, jindy je zjištěna v průběhu jiného onemocnění či může vést k náhlé smrti. Plicní embolizace zůstává jednou z hlavních příčin mortality, morbidity a hospitalizací ve vyspělém světě. Podle epidemiologických dat a modelů analýz příčin náhlé smrti není více než 50 % případů fatální plicní embolie diagnostikováno během života pacienta.[3]

Systematický sběr dat výskytu asymptomatické plicní embolizace nebyl doposud proveden. Ukazuje se však, že asymptomatická plicní embolizace nemusí vést k náhlé smrti pacienta, ale také ke vzniku chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH).

Prezentovaná kazuistika ukazuje případ ženy, u které byla diagnostikována významná symptomatická plicní hypertenze jako následek prodělaných asymptomatických plicních embolizací.

Kazuistika

61letá žena s anamnézou více než šest měsíců trvající dušnosti byla odeslána k vyšetření pro podezření na plicní hypertenzi.

Z rodinné anamnézy byly pozoruhodné některé údaje: otec prodělal ve věku pod 60 let infarkt myokardu, matka a syn pacientky byli v minulosti léčeni pro žilní trombózu. Pacientka v dětství prodělala meningitidu, jinak pouze běžná onemocnění. Pacientka v minulosti aktivně sportovala, po ukončení sportovní kariéry začala kouřit (řadu let 5–10 cigaret/den). Pracuje v administrativě.

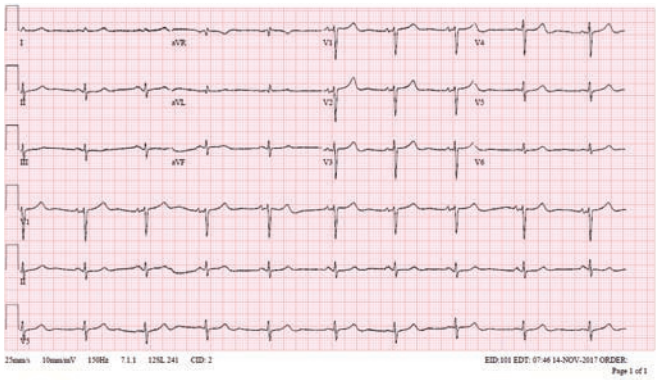
Několikrát byla v posledním roce odeslána k vyšetření kardiologem pro ataky bušení u srdce, žádná arytmie nebyla prokázána. Pro subjektivně nepříjemný vjem palpitací byla předepsána medikace bisoprololem v dávce 5 mg na den.

V posledních osmi měsících se u pacientky objevovaly mírné otoky kolem kotníků, které přičítala svému věku (v porovnání s vrstevníky měla vždy lepší fyzickou kondici) a nevěnovala jim pozornost. Postupně došlo ke snížení tolerance fyzické zátěže, kdy se dostala na úroveň svých vrstevníků. Poté vyhledala kardiologa, který jí provedl základní vyšetření a na

základě echokardiografického nálezu suspekce na vysoký tlak v plicním řečišti pacientku odeslal k vyšetření.

Základní data ze vstupního vyšetření ukázala: tělesná hmotnost 72 kg, výška 168 cm, krevní tlak 125/80 mmHg, srdeční frekvence 80/min, saturace krve kyslíkem (pulzní oxymetr) 97 % v klidu, po zátěži 90 %, fyzikální nález až na drobné varixy dolních končetin (DKK) v normě, absentují známky pro zatížení pravostranných oddílů. Při šestiminutovém testu chůzí pacientka tolerovala 550 m. Vstupní elektrokardiogram je uveden níže (obr. 1).

Obr 1: Vstupní elektrokardiogram pacientky
Sinusový rytmus 58/min, PQ 0,13 s, QRS 0,08 s, QT/QTc 432/424 ms, normální sklon osy, lehce bifazická vlna P ve V1 s dominancí iniciální pozitivity



Zdroj obrázku: FN Hradec Králové

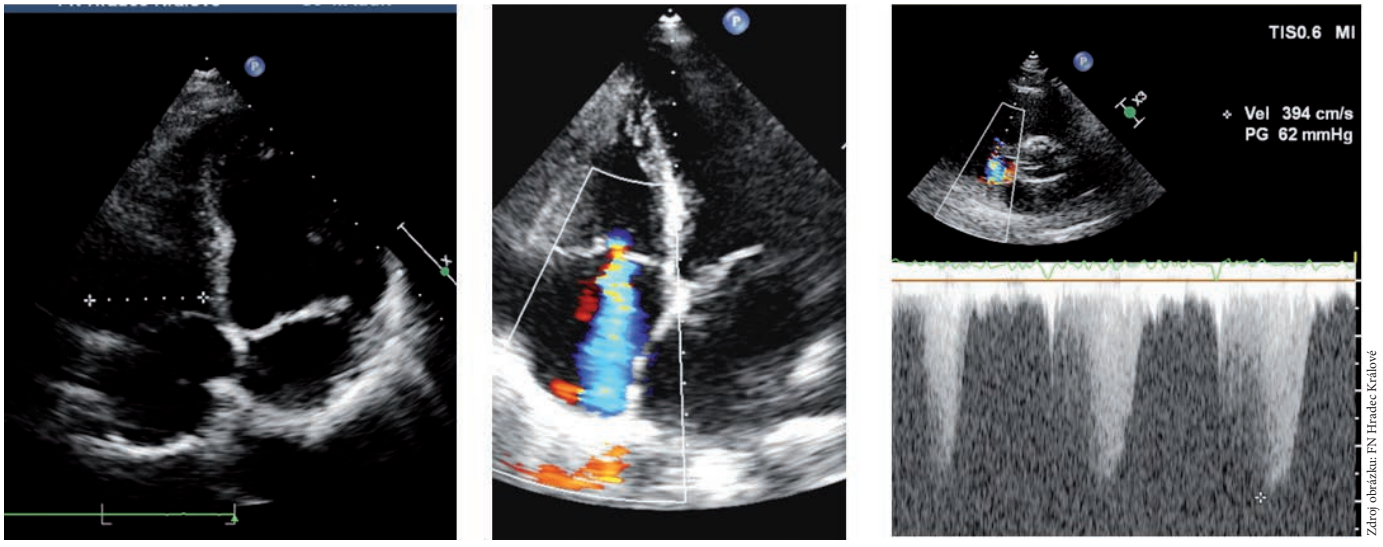
Echokardiografické vyšetření prokázalo známky plicní hypertenze: dilataci pravostranných oddílů, vysokou vrcholovou rychlost jetu významné trikuspidální regurgitace (394 cm/s, vrcholový gradient na trikuspidalis byl 62 mmHg), dilatace a hypertrofie pravé komory (rozměr RD1 z projekce A4C: 45 mm, tl. stěny pravé komory 7 mm), dále byla zjištěna dilatace kmene plicnice (26 mm), významná regurgitace pulmonalis, dilatace pravé síně (plocha 19 cm^2), D-shape levé komory (obr. 2). Levá komora měla normální systolickou funkci (EF LK 60 %), diastolické parametry odpovídaly věku vyšetřované.

Kromě základních vyšetření, která nepřinesla významné abnormity (krevní obraz, diferenciální rozpočet, základní biochemické vyšetření), byly provedeny další testy se zaměřením na diagnostiku a etiologii plicní embolie. Z nich lze jmenovat: nezvýšenou hladinu D-dimerů 0,34 mg/l (norma 0–0,5), antitrombin 91 % (norma 80–120 %), fibrinogen 4,24 g/l (norma 1,8–4,2), protilátky proti kardiolipinu [(Ab-kardiolipin IgG 1,54 U/ml (norma 0–10), Ab-kardiolipin IgM 2,85 U/ml (norma 0–7)], beta-2-glykoprotein IgG 0,7 U/ml (norma 0–8), beta-2-glykoprotein IgM 1,7 (norma: 0–8), APTT 1,51 po korekci 1,16, lupus antikoagulans 1,59 (norma 0,8–1,2), dRVVT index 2,73 (norma 0,8–1,2). Z genetických vyšetření je důležitý výsledek průkazu mutace faktoru II (G20210A) – heterozygot.

U pacientky byla provedena ***koronarografie a katetrizační vyšetření***, které prokázalo prekapilární plicní hypertenzi. Obě koronární tepny byly bez stenóz, ventrikulografie ukázala normální systolickou funkci levé komory, tlakové křivky z obou komor nevykazovaly známky restrikce či konstrikce. Byl proveden nástřik bronchopulmonální tepny, která byla gracilní, bez dilatace, bronchopulmonální kolaterály nebyly zjištěny. Tlaky v *a. pulmonalis* byly (s/d/m) 68/25/44 mmHg, tlaky v zaklínění byly (a/v/m) 26/28/21 mmHg, tlaky v levé komoře (s/d/e) 178/8/23 mmHg, tlaky v aortě (s/d/m) 178/110/136 mmHg. Srdeční výdej, resp. srdeční index byly 4,49 l/min, resp. 2,47 l/min/m^2, plicní arteriální rezistence byla 5,1 WU.

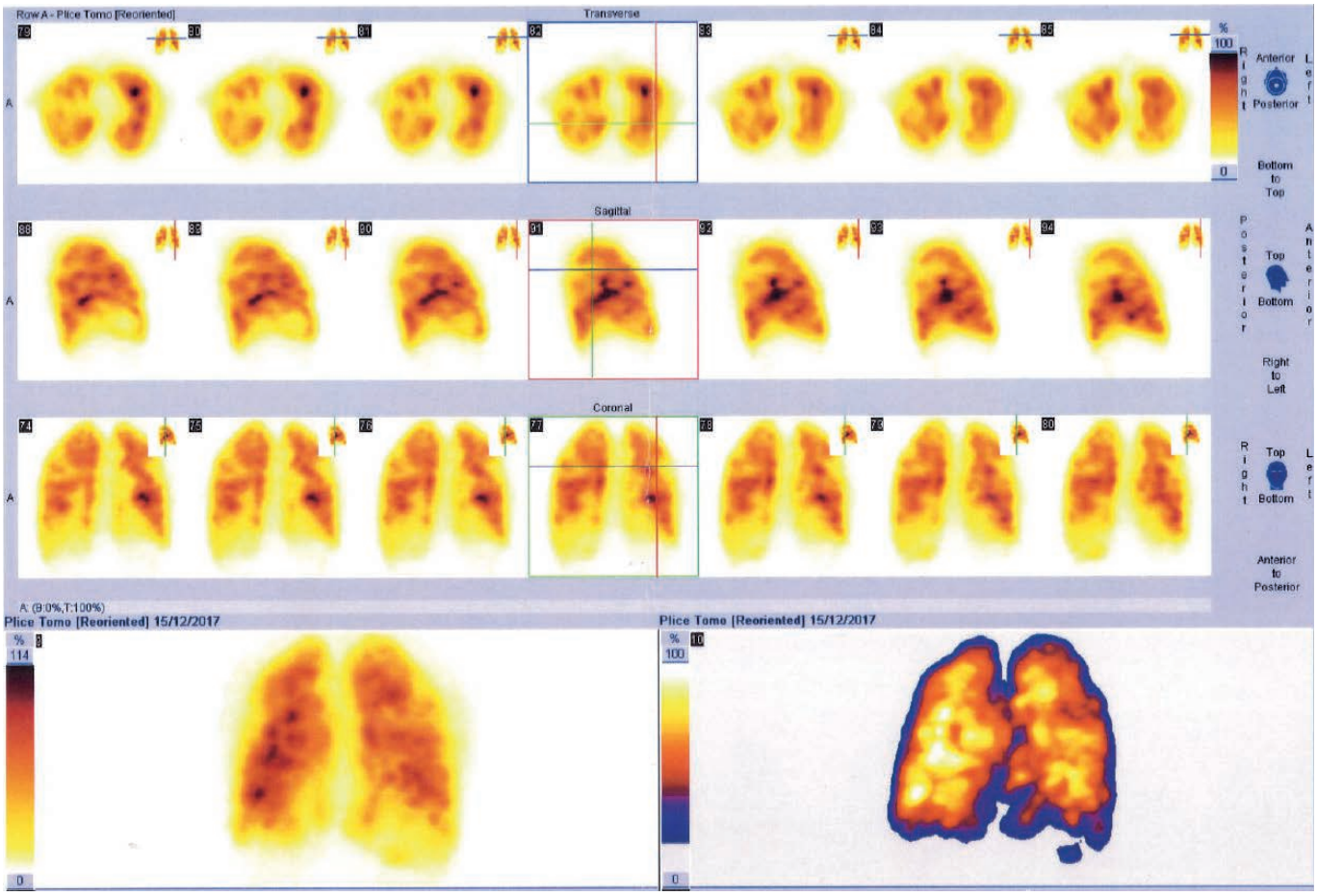
Dále bylo doplněno ***funkční vyšetření plic***, které ukázalo obstrukční charakter křivky průtok-objem. Byla zjištěna středně těžká obstrukční ventilační porucha (FEV_1 1,23 l – tj. 51 % náležité hodnoty, FEV_1/VC 45 % náležité hodnoty, MEF 50 % náležité hodnoty). Nebyla prokázána restrikční porucha (TLC 134 % náležité hodnoty, vitální kapacita 97 % náležité hodnoty, funkční vitální kapacita 95 % náležité hodnoty). Byla zjištěna středně těžká plicní hyperinflace (RV 209 %, RV/TLC 60 %). Nebyly prokázány zvýšené odpory dýchacích cest (RaW

Obr 2: Echokardiografické vyšetření. Vlevo dilatovaná pravá komora srdeční, uprostřed obraz významné trikuspidální regurgitace, vpravo určení vrcholové rychlosti a gradientu trikuspidální regurgitace (maxima hodnot bylo dosaženo z parasternální projekce v krátké ose zaměřené na trikuspidální chlopeň)



Zdroj obrázku: FN Hradec Králové

Obr. 3: Ventilačně perfuzní scan pacientky
Vyšetření ukazuje bilaterální postižení perfuze při zachovalé ventilaci kompatibilní s diagnózou CTEPH.



Zdroj obrázku: FN Hradec Králové

60 %). Transfer faktor byl středně těžce snížen, transfer koeficient byl snížen lehce (TL_{CO} 55 %, K_{CO} 61 %). Index plicní hypertenze byl zvýšen ($VCmax\%/TL_{CO}\%$ 1,81).

Ultrazvukové vyšetření žil dolních končetin bylo s nálezem drobného nástěnného rezidua po trombóze *vena femoralis* vlevo.

U pacientky byl doplněn ***ventilačně perfuzní scan plic***, který prokázal bilaterálně defekty plicní perfuze staršího data (obr. 3).

Na základě těchto vyšetření byl nález uzavřen jako prekapilární plicní hypertenze na základě proběhlých embolizačních příhod v minulosti. Na základě normální hladiny D-dimerů a charakteru změn při V/P scanu plic bylo vysloveno podezření na incipientní chronickou tromboembolickou nemoc pacientky, etiologicky velmi pravděpodobně při prokázaném trombofilním stavu – mutace faktoru II (G20210A) v heterozygotní formě. Dalším cílem bylo zhodnocení změn tlaků v plicním řečišti s časovým odstupem (alespoň tříměsíční účinné antikoagulační léčby) a pacientka byla referována do Centra pro plicní hypertenzi VFN.

V Centru pro plicní hypertenzi byla provedena vyšetření, která prokázala regresi plicní hypertenze (echokardiografie ukázala regresi velikosti pravostranných srdečních oddílů, regresi tíže trikuspidální insuficience, vrcholový gradient trikuspidální regurgitace byl 36 mmHg, pravostranná katetrizace ukázala pokles tlaků v plicním řečišti (*a. pulmonalis* 33/11/20 mmHg, tlak v zaklínění 4 mm, TPG 16 mmHg, DPG 7 mm, plicní arteriální rezistenci 3,78 WU). Doplněné CT vyšetření a ventilačně perfuzní scan neprokázaly známky plicní hypertenze. Pacientka pokračuje v antikoagulační terapii i nadále za echokardiografických kontrol (šest měsíců od iniciálního zjištění byl vrcholový gradient trikuspidální regurgitace 30 mmHg). Pacientka se cítí dobře.

Diskuse

Žilní trombóza a plicní embolizace patří mezi velmi frekventovaná onemocnění kardiovaskulárního systému, která jsou častou příčinou hospitalizací, ale i morbidity a mortality.[4] Základem je včasná diagnostika a optimální terapie těchto onemocnění. Zde má hlavní význam účinná a současně bezpečná antikoagulační terapie v dostatečné délce. Ukazuje se, že u nezanedbatelné části nemocných přetrvávají rezidua po prodělané plicní embolizaci mnoho měsíců, u jiných může docházet k dalším atakám plicní embolizace. Tyto ataky mohou být oligosymptomatické nebo asymptomatické.[5,6] Výsledkem je vznik chronické tromboembolické plicní hypertenze. Epidemiologická data ukazují, že CTEPH se vyvine u 0,1–9,1 % nemocných do následujících dvou let po prodělané závažné atace plicní embolie.[7]

Prezentovaná kazuistika byla vybrána z několika důvodů: plicní embolizace může probíhat pouze s malými symptomy či asymptomaticky a mít přitom v budoucnu velmi významné následky[1], správná a účinná antikoagulační léčba dokáže vést k regresi poškození plicní perfuze i s relativně velkým časovým odstupem od svého zahájení.[2]

Tato kazuistika ukazuje případ oligosymptomatické pacientky, jejímiž obtížemi byly zpočátku pouze ataky palpitací, později pouze mírné otoky kolem kotníků a nevelká dušnost. Vyhodnocení symptomů mohlo být způsobeno nadprůměrným stavem fyzické kondice bývalé sportovkyně. Pro tento stav by mohly svědčit drobné recidivující embolizace plic, které vedly až opožděně k rozvoji větší dušnosti, který již pacientku limitoval v porovnání se svými vrstevníky a následně přivedl ke kardiologovi.

Na základě analýz příčin CTEPH je současně známo, že asi u 30 % nemocných není možné v anamnéze nalézt významnou plicní embolizaci.[8] Proto nabývají na významu otázky spojení se včasnou diagnostikou plicní hypertenze a její terapií nejenom u klinicky významných forem, ale také u forem méně klinicky významných. Klíčovou roli zde hraje délka antikoagulační terapie, další sledování i po ukončení antikoagulační terapie a aktivní pátrání po stavech, které jsou spojeny s recidivami onemocnění (trombofilní stavy vrozené či získané).

Ačkoliv je dominujícím příznakem plicní embolizace dušnost (podle literatury až 80 %), řada nemocných také vnímá ostatní méně typické příznaky onemocnění. Podle analýzy Pollacka et al.[9] mezi ně patří substernální bolest (12–15 % pacientů s plicní embolizací), pleurální bolest (39 %), kašel (23 %), horečka (10 %), hemoptýza (8 %), synkopa (6–19 %) a v neposlední řadě patří mezi příznaky také palpitace (až 26 %). Dušnost u klinicky malých jednotlivých embolizací nemusí být v popředí klinického stavu pacienta a na významu pak nabývají ostatní příznaky onemocnění.[10] Lze předpokládat, že podcenění právě malých příznaků může vést v případě jednotlivých malých klinicky nezávažných embolií při jejich recidivách k rozvoji CTEPH.

Základem terapie je účinná antikoagulační terapie v dostatečné délce s cílem léčby žilní trombózy/plicní embolie. Onemocnění může po určité době přejít v chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi se všemi patofyziologickými procesy, kdy již samotná antikoagulační léčba nemá naději na úspěch. Diagnózu chronické tromboembolické plicní hypertenze je možné stanovit až po alespoň třech měsících efektivní antikoagulační terapie (nutné odlišení od subakutní plicní embolie), kdy je CTEPH definována středním tlakem v plicním řečišti (mPAP) nad 25 mmHg, středním tlakem v zaklínění pod 15 mmHg a přítomností alespoň jednoho perfuzního defektu plic detekovaného V/P scanem, MDCT či plicní arteriografií.[2]

Prezentovaná kazuistika ukazuje regresi změn plicního řečiště v důsledku účinné antikoagulační terapie, k jejímuž zahájení došlo po 6–8 měsících od možných prvních symptomů, a navíc u pacientky, která již měla normální hladinu D-dimerů. V daném případě je však nutná trvalá observace pacientky s ohledem na predispozici danou jejím trombofilním stavem.

Závěr

Kazuistika pacientky s chronickou embolizací do plic a zvýšeným tlakem v plicních cévách na podkladě oligosymptomatických neléčených drobných embolizací přináší pro běžnou praxi několik otázek. Jsou to: existence oligosymptomatických či asymptomatických embolizací do plic, které mohou vést až k rozvoji závažné chronické tromboembolické plicní hypertenze, nutnost myslet na plicní embolizaci v klinicky nevyhraněných stavech, kdy mohou dominovat jiné příznaky než dušnost, a v neposlední řadě je to otázka účinné a dlouhodobé antikoagulační léčby.

Literatura

1. Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G. et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 35, 43: 3033–3069, 2014.
2. Aschermann, M., Jansa, P., Hutyra, M. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 58: e129–e152, 2016.
3. Cohen, A. T., Agnelli, G., Anderson, F. A. et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 98, 4: 756–764, 2007.
4. Condliffe, R., Kiely, D. G., Gibbs, J. S. et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 33, 2: 332–338, 2009.
5. Fanikos, J., Piazza, G., Zayaruzny, M., Goldhaber, S. Z. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. Thromb Haemost 102, 4: 688–693, 2009.
6. Stein, P. D., Henry, J. W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 108, 4: 978–981, 1995.
7. Lang, I. M., Pesavento, R., Bonderman, D., Yuan, J. X. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. Eur Respir J 41, 2: 462–468, 2013.
8. Jansa, P., Aschermann, M. et al. Chronická plicní hypertenze. Praha: Maxdorf, 2017.
9. Pollack, C. V., Schreiber, D., Goldhaber, S. Z. et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). J Am Coll Cardiol 57, 6: 700–706, 2011.
10. Torbicki, A., Perrier, A., Konstantinides, S. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 29, 18: 2276–2315, 2008.

prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.
I. interní kardioangiologická klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 585
500 05 Hradec Králové
e-mail: pudilr@lfhk.cuni.cz

Endarterektomie plicnice – metoda volby v léčbě chronické tromboembolické plicní hypertenze

Tomáš Prskavec[1], Matúš Nižnanský[1], David Ambrož[2], Pavel Jansa[2], Jaroslav Lindner[1]

[1]II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie, 1. LF UK a VFN, Praha
[2]II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Plicní endarterektomie (PEA) je metodou volby v léčbě pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH). U správně a včas indikovaných pacientů se jedná o výkon s velmi dobrým dlouhodobým klinickým efektem a únosným operačním rizikem. V následujícím textu je prezentována kazuistika pacienta, který podstoupil nekomplikovanou PEA dle standardu užívaného ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze (VFN).

Summary

Pulmonary endarterectomy – a method of choice in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Pulmonary endarterectomy (PEA) is a method of choice in the treatment of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). This procedure is associated with a very good long-term effect and tolerable risk among appropriately and punctually indicated patients. In the following article, we present a case report of patient who underwent uncomplicated pulmonary endarterectomy in conformance with the standard of care used at the General University Hospital in Prague.

Prskavec, T., Nižnanský, M., Ambrož, D., Jansa, P., Lindner, J. Endarterektomie plicnice – metoda volby v léčbě chronické tromboembolické plicní hypertenze. Kazuistiky v angiologii 5, MS1: 30–33, 2018/2019.

Klíčová slova

- **chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH)**
- **plicní endarterektomie (PEA)**
- **hypotermická cirkulační zástava (DHCA)**

Keywords

- **chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)**
- **pulmonary endarterectomy (PEA)**
- **deep hypothermic circulatory arrest (DHCA)**

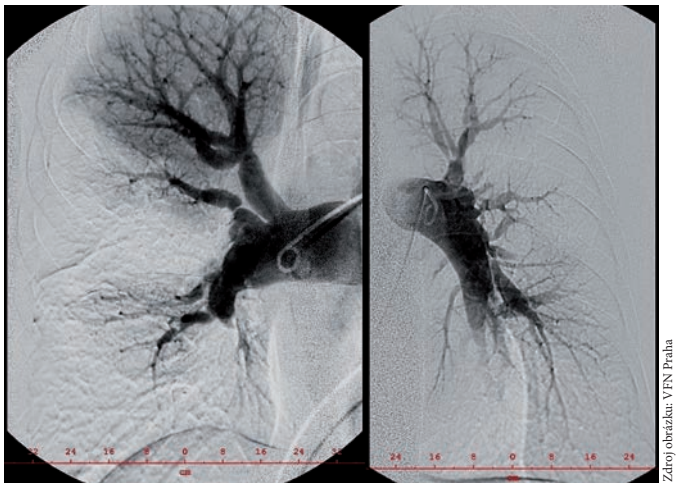
Úvod

Ročně je v České republice diagnostikováno 10 000–20 000 pacientů s žilní tromboembolickou nemocí (TEN).[1] Mezi nejzávažnější projev TEN patří plicní embolie (PE) různého rozsahu a hemodynamické závažnosti. U většiny pacientů dochází během několika týdnů k úplné lýze trombů a úpravě zdravotního stavu. Nedostatečnou rekanalizací trombů a dalšími komplexními mechanismy se rozvíjí chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH). Incidence CTEPH není přesně známa, pohybuje se od 0,5 % do 9,1 % pacientů s anamnézou PE.[2,3] Vzhledem k určitému podílu pacientů s němou plicní embolií a neembolickou příčinou CTEPH může být incidence ještě vyšší. Na vývoji a případné progresi onemocnění se podílí periferní cévní remodelace, vzestup plicní vaskulární rezistence (PVR) a další komplexní procesy. Progrese pravostranného srdečního selhání se všemi konsekvencemi pak významně zhoršuje prognózu neléčených pacientů ve srovnání s včas a správně léčenými pacienty. Metodou volby je plicní endarterektomie (PEA), při které je v hluboké hypotermii a cirkulační zástavě odstraněno plicními emboliemi zesílené endarterium z *arteria pulmonalis* a jejích větví až do subsegmentární úrovně.[4] Ročně je v ČR diagnostikováno přibližně 50 pacientů s CTEPH. Na II. chirurgické klinice kardiovaskulární chirurgie VFN podstoupí tento výkon v průměru 20–40 pacientů za rok. V následujícím sdělení je prezentován případ standardně probíhajícího léčebného procesu.

Kazuistika

Muž (44 let) s anamnézou plicní embolie a trombózou hlubokého žilního systému dolních končetin léčenou konzervativně s nedostatečným monitoringem antikoagulační terapie (International Ratio – INR), byl po letech zcela asymptomatického průběhu vyšetřen ve spádovém zdravotnickém zařízení pro bolesti a otok levé dolní končetiny. Sonografické vyšetření prokázalo recidivu femoropopliteální trombózy. Pro progredující dušnost NYHA II–III v posledních měsících bylo současně provedeno transtorakální echokardiografické vyšetření (TTE), které potvrdilo hypertenzi v *arteria pulmonalis* (AP) se systolickým tlakem (PASP) 85 mmHg s dysfunkcí pravé komory srdeční. S vyslovenou suspekcí na plicní hypertenzi trombo-

Obr. 1: Předoperační angiografie plicnice



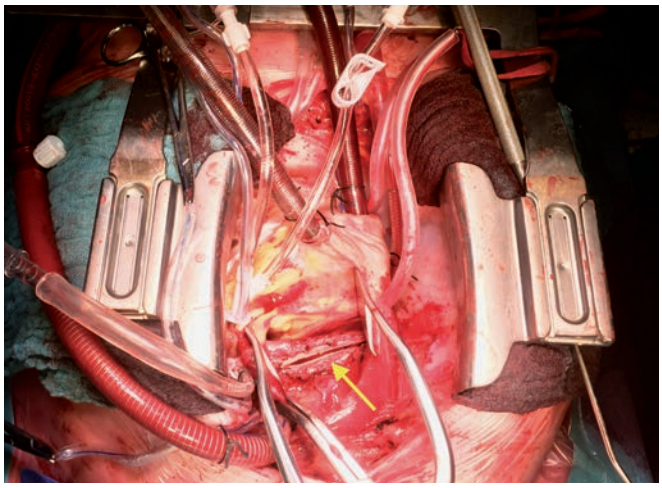
Zdroj obrázku: VFN Praha

embolické etiologie byl zahájen diagnostický proces ve VFN v Praze, v Centru pro léčbu plicní hypertenze. Na základě pozitivní symptomatologie (únavy a dušnosti NYHA III), pozitivního V/P scanu potvrzujícího proběhlou oboustrannou plicní embolii, PASP 72 mmHg dle TTE, středního tlaku v AP (PAMP) 38 mmHg, plicní arteriální rezistenci (PAR) 7 Woodových jednotek (WU) a s proximálním postižením obou větví plicnice dle angiografie a kontrastního CT vyšetření, s obliterací větví pro dolní laloky obou plic (obr. 1), byla potvrzena diagnóza CTEPH. Následně byl pacient prezentován na CTEPH semináři Komplexního kardiovaskulárního centra VFN (KKVC) a indikován k plicní endarterektomii (PEA).

Výkon byl standardně proveden v elektivním režimu. V kombinované anestezii byla provedena střední sternotomie a zaveden mimotělní oběh se selektivní kanylací obou dutých žil, ascendentní aorty a odsavnými kanylami v levé síni a kmeni plicnice. Za striktního dodržení teplotního gradientu mezi krví pacienta a chladícím médiem byl pacient zchlazen na 17 °C. Následně byla naložena příčná svorka na aortu, zastavena perfuze myokardu, antegrádně do kořene aorty podán krystaloidní kardioplegický roztok Custodiol. V hypotermické cirkulační zástavě (DHCA), za kontinuálního monitoringu cerebrální tkáňové oxygenace (NIRS) byla provedena endarterektomie nejprve z pravé větve plicnice s maximem postižení ve středním a dolním laloku. Následně, po dostatečné reperfuzi byla provedena endarterektomie i z levé větve plicnice (obr. 2a,b). Zde opět ve shodě s předoperační angiografií s postižením dolního laloku, uzávěry segmentárních větví a linguly. Získaný preparát (obr. 3) byl odeslán k histologickému vyšetření. Postižení bylo klasifikováno jako Jamieson II, UCSD Level II.[5,6]

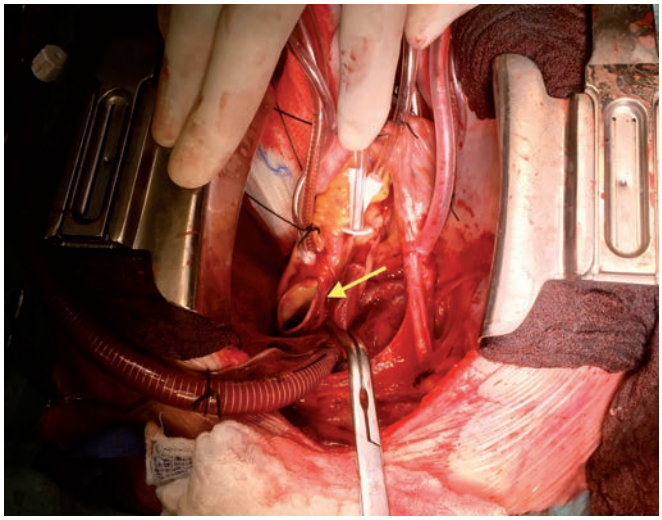
Po dokončení endarterektomie byl znovu spuštěn mimotělní oběh, uvolněna příčná svorka a pacient ohřát do normotermie a následně nekomplikovaně odpojen od mimotělního oběhu za síňové stimulace 90/min. Celková doba mimotělního oběhu činila 256 minut, délka jednotlivých zástav 13 a 19 minut. Swan-Ganzovým katetrem zavedeným již předoperačně do pravé větve plicnice byly naměřeny hodnoty PAMP 25 mmHg, PAR 1,3 WU při dostatečném srdečním výdeji, což ve srovnání s předoperačními parametry potvrdilo dobrý efekt operačního výkonu.

Obr. 2a: Tomie pravé větve plicnice



Zdroj obrázku: VFN Praha

Obr. 2b: Tomie levé větve plicnice



Zdroj obrázku: VFN Praha

Obr. 3: Odstraněné endarterium



Zdroj obrázku: VFN Praha

Pacient byl z operačního sálu převezen na RES KARIM, kde byl již po sedmi hodinách extubován bez známek reperfuzního edému či krvácení do dýchacích cest. Čtyřdenní pobyt na RES byl komplikován urosepsí s laboratorním korelátem, která byla zaléčena cíleně antibiotiky s dobrým efektem. Dále již byla hos-

pitalizace zcela nekomplikovaná, pacient byl převeden z nízkomolekulárního heparinu na antikoagulační léčbu warfarinem s doporučenou cílovou hodnotou INR 2,5–3,0 a 13. pooperační den dimitován v celkově dobrém stavu. Subjektivní stav pacienta (NYHA I při chůzi do schodů) ukazoval i nadále na dobrý efekt operačního výkonu, což bylo potvrzeno výsledky TTE (PASP 29 mmHg, D-shape již pouze naznačen a prokázáno celkové zlepšení systolické funkce PK). Dle standardu byl převeden do ambulantní péče II. interní kliniky. Pravidelné echokardiografické a klinické kontroly i nadále potvrzují dobrý efekt operačního výkonu, s úpravou systolické funkce pravé komory do normy a normotenzí v *arteria pulmonalis* (PASP 23 mmHg, PAMP 16 mmHg). Po deseti měsících od výkonu podstoupil plánovanou extrakci drátěných kliček pro bolesti v dobře zhojené sternotomické ráně. Před rokem byl pacientovi diagnostikován seminom varlete, řešený orchiektomií a chemoterapií spojenou s námahovým kašlem a polékovým postižením plic. Celkový stav pacienta se již opět navrací k normě, pravidelná TTE vyšetření i po šesti letech od PEA nadále potvrzují dobrý efekt operačního výkonu.

Diskuse

Plicní endarterektomie (PEA) je metodou volby v léčbě pacientů s CTEPH. Indikace k operačnímu řešení je výsledkem standardizovaného panelu vyšetření a posouzení operability na CTEPH semináři. Souhrn indikací je uveden v tabulce 1.

Tab. 1: Souhrn indikací k PEA

• NYHA III nebo IV
• plicní vaskulární rezistence nad 4 WU
• antikoagulační léčba minimálně tři měsíce
• chirurgická dostupnost obstrukce
• soulad mezi stupněm obstrukce a mPAP

PEA je operační výkon, při kterém je odstraněno zesílené endarterium ze všech postižených větví AP. Operační výkon se provádí v hluboké hypotermii 17–20 °C a standardně ve dvou hypotermických cirkulačních zástavách (DHCA), mezi nimiž a v případě potřeby další zástavy je vždy dostatečný reperfuzní interval 10 až 15 minut. Hluboká hypotermie je standardně používána při PEA pro ochranu mozku a ostatních orgánů během cirkulační zástavy snížením jejich metabolických nároků. Vzhledem k bohatému kolaterálnímu bronchiálnímu oběhu je operační pole i při srdeční zástavě neustále vyplněno krví, proto je nutnou součástí výkonu DHCA. Ta umožňuje radikální výkon i v distálních, pro chirurgickou metodu dostupných větvích plicnice. To je rozhodujícím momentem pro úspěšnost výkonu a dlouhodobou prognózu operovaných. Trvání cirkulační zástavy by při hluboké hypotermii 17–20 °C nemělo překročit dobu 30 minut. V případě nutnosti je po dostatečné, alespoň 10minutové reperfuzi provedeno zástav více. Po celou dobu výkonu je monitorována saturace mozkové tkáně metodou NIRS (Near Infrared Spectroscopy). Čidlo NIRS je nalepeno pacientovi na čelo a kontinuálně monitoruje oxygenaci frontálních laloků mozku. Při poklesu saturace pod hodnotu 40 % je DHCA ukončena a mimotělní oběh znovu obnoven. Použitím standardizovaného protokolu cirkulačních zástav s monitorací mozkové saturace nejsou pacienti významně ohroženi po výkonu neurokognitivní dysfunkcí.

Správná a včasná indikace k PEA vede k velmi dobrému dlouhodobému klinickému efektu a je spojena s únosným operačním rizikem. V současné době neexistuje žádný skórovací systém pro predikci operačního rizika u PEA, z velkých souborů specializovaných center ale vyplývá, že časná mortalita těchto pacientů se pohybuje kolem 5 %,[7] na čemž se podílí především pravostranné srdeční selhání, reperfuzní postižení a krvácení do plic. O prognóze pacientů v dlouhodobém horizontu rozhoduje především trvalý pokles PVR a pooperační tlak v AP. Reziduální hypertenze se tak podílí na horší prognóze pacientů po PEA. V porovnání s neléčenými pacienty je však přežívání operovaných pacientů významně vyšší (1 rok – 93 %, 2 roky – 91 %, 3 roky – 89 %).[8]

Závěr

Na II. chirurgické klinice VFN a 1. LF UK bylo ve spolupráci s II. interní klinikou VFN a 1. LF UK v letech 2004 až 2018 odoperováno 329 pacientů. Výsledky tohoto souboru potvrzují, že PEA je operační výkon s velmi dobrými dlouhodobými výsledky, především pak ve srovnání s pacienty, kteří k výkonu nebyli indikováni nebo referováni.

Ganz William (1919–2009) – americký kardiolog slovenského původu. Narodil se v Košicích a začal studovat Karlovu univerzitu v Praze (1938), následně jako Žid skončil v koncentračním táboře v Maďarsku. Před deportací do Osvětimi se mu podařilo utéci a díky tomu přežil 2. světovou válku a mohl v roce 1947 dostudovat. V roce 1966 se mu s rodinou podařilo uprchnout z Československa a přestěhovat se do USA. Byl přijat do Cedars-Sinai Medical Center, kde působil po zbytek své kariéry. Spolu s J. Swanem navrhl katetr, určený k měření minutového srdečního výdeje, nitrosrdečních tlaků v a. pulmonalis a kapilárního tlaku v zaklínění a. pulmonalis. Ten dnes nese jejich jméno – S.-G. katetr.

Swan Jeremy (1922–2005) – irský kardiolog. Vystudoval v St. Vincent College v Dublinu a později medicínu v Londýně. Po krátké vojenské zkušenosti v Iráku v polovině 40. let 20. století se věnoval studiu vaskulární odpovědi na sympatikomimetika. V roce 1951 jej Earl Wood pozval pracovat do Mayo Clinic v USA, kde se věnoval především fyziologii srdce. Později pracoval jako šéf kardiologie v Cedars-Sinai Hospital. Byl zvolen prezidentem American College of Cadiology a podílel se na založení Heart House v Bethesdě. Spolu s Williamem Ganzem navrhl katetr, určený k měření minutového srdečního výdeje, nitrosrdečních tlaků v a. pulmonalis a kapilárního tlaku v zaklínění a. pulmonalis. Ten dnes nese jejich jméno – S.-G. katetr.

Wood Paul Hamilton (1907–1962) – britský kardiolog. Narodil se v Indii a s rodiči žil na různých místech světa. Za druhé světové války sloužil v řadě zdravotnických jednotek britské armády. Po demobilizaci v roce 1946 se v Hammersmith Hospital věnoval výzkumu intravaskulárního tlaku a saturace kyslíkem u pacientů se srdečním onemocněním, prováděl katetrizaci srdce a pracoval na zlepšení korelace mezi klinickým nálezem na srdci a fyziologickými daty. Byl děkanem a později ředitelem Institute of Cardiology National Hospital for Diseases of the Heart a vedoucím kardiologického oddělení Brompton Hospital. Byl autorem uznávané učebnice Onemocnění srdce a cév (1950). Přednášel po celém světě, v Austrálii, Kanadě i dalších anglicky mluvících zemích byl pokládán za inovátora v kardiologii. Zemřel v Londýně v roce 1962.

(zdroj informací: archiv redakce)

Literatura

1. Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G. et al.; Task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 35, 43: 3033–3069, 2014.
2. Guérin, L., Couturaud, F., Parent, F. et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost 112, 3: 598–605, 2014.
3. Lang, I. M., Pesavento, R., Bonderman, D., Yuan, J. X. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. Eur Respir J 41, 2: 462–468, 2013.
4. Jenkins, D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic hypertension. Eur Respir Rev 24, 136: 263–271, 2015.
5. Thistlethwaite, P. A., Mo, M., Madani, M. M. et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 124, 6: 1203–1211, 2002.
6. Madani, M. M. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Pulmonary thromboendarterectomy. Methodist Debakey Cardiovasc J 12, 4: 213–218, 2016.
7. 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 141, 3: 702–710, 2011.
8. Delcroix, M., Lang, I., Pepke-Zaba, J. et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. Circulation 133, 9: 859–871, 2016.

MUDr. Tomáš Prskavec
II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie
Všeobecná fakultní nemocnice
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2

Kombinovaný kardiochirurgický výkon u pacientky s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí a s ischemickou chorobou srdeční

Matúš Nižnanský[1], Tomáš Prskavec[1], David Ambrož[2], Pavel Jansa[2], Jaroslav Lindner[1]

[1]II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie, 1. LF UK a VFN, Praha
[2]II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Endarterektomie plicnice je chirurgický výkon, který je metodou volby v léčbě indikovaných pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí. U části těchto pacientů jsou předoperačně diagnostikovány další komorbidity, které jsou řešitelné kardiochirurgickou operací. V našem centru se řešení těchto komorbidit standardně provádí v jedné době s endarterektomií plicnice. Cílem sdělení je demonstrovat management těchto pacientů na naší klinice a výsledky kombinovaných výkonů. Prezentovaná pacientka podstoupila endarterektomii plicnice spolu s chirurgickou revaskularizací myokardu. Časně po operaci došlo k normalizaci tlaků v plicnici, zmírnění dušnosti a k úplnému vymizení anginózních obtíží. Tento stav trvá více než pět let po operaci.

Klíčová slova
- endarterektomie plicnice
- CTEPH
- kombinovaný chirurgický výkon
- ICHS
- CABG

Summary

Combined cardiovascular procedure in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and ischemic heart disease

Pulmonary endarterectomy is a surgical procedure that is a method of choice in the treatment of patients indicated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A fraction of these patients is preoperatively diagnosed with other comorbidities which are treatable by a cardiac surgery. In our centre we treat these comorbidities in one procedure combined with a pulmonary endarterectomy. The aim of this case report is to demonstrate the management of these patients in our department and to present the results of combined procedures. The patient presented below has undergone the pulmonary endarterectomy combined with a coronary artery bypass grafting. Shortly after the procedure there was a decrease of pulmonary artery pressure to normal values, an improvement of dyspnoea and total absence of chest pain. This state has not changed for more than 5 years after the procedure.

Nižnanský, M., Prskavec, T., Ambrož, D., Jansa, P., Lindner, J. Kombinovaný kardiochirurgický výkon u pacientky s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí a s ischemickou chorobou srdeční. Kazuistiky v angiologii 5, MS1: 34–37, 2018/2019.

Keywords
- pulmonary endarterectomy
- CTEPH
- combined cardiac surgery procedure
- CHD
- CABG

Úvod

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je onemocnění charakterizované vzestupem středního tlaku v plicním řečišti ≥25 mmHg a je třetí nejčastější příčinou chronické plicní hypertenze. Jedná se o chronickou komplikaci akutní plicní embolie u pacientů, u kterých trombolytická a/nebo antikoagulační terapie nevede ke kompletnímu rozpuštění trombotických hmot a dochází k jejich intraluminální organizaci s následným vznikem stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice.[1] Zároveň dochází k periferní cévní remodelaci a oba tyto mechanismy vedou k vzestupu plicní vaskulární rezistence. Metodou volby v léčbě pacientů s CTEPH je chirurgická endarterektomie plicnice (PEA). Podstatou tohoto výkonu je odstranění intimální vrstvy tepny s organizovanými trombotickými hmotami. Výkon se provádí v hluboké hypotermii v cirkulační zástavě.[2]

Kazuistika

72letá pacientka byla do kardiocentra VFN referována pro asi šest měsíců progredující námahovou dušnost. Z odesílajícího pracoviště byl popsán normální nález na RTG snímku hrudníku, věku přiměřený nález na spirometrii, na echokardiogra-

fickém vyšetření normální funkce levé komory, dilatace pravostranných srdečních oddílů, chlopně bez významných vad a nález těžké, spíše prekapilární plicní hypertenze s odhadem PASP 60 mmHg. Pacientka byla dlouhodobě léčena pro arteriální hypertenzi (ACEi) a byla na substituční terapii pro hypotyreózu (levothyroxin).

Pacientka byla hospitalizována k provedení souboru vyšetření, vstupně při přijetí byla ve funkční třídě NYHA III.

Echokardiograficky byla zjištěna dilatace pravé komory s dysfunkcí a útlak nezvětšené levé komory, která měla dobrou systolickou funkci. Byla přítomna těžká plicní hypertenze s odhadovaným PASP 81–85 mmHg. Ventilačně perfuzní scintigrafie plic prokázala multisegmentární redukci kapilární perfuze s výraznějším postižením pravé plíce. Absence korelátu perfuzních změn na ventilačním scanu nasvědčovala tomu, že se jedná o primární poruchu perfuze. V testu šestiminutové chůze ušla pacientka vzdálenost 322 metrů.

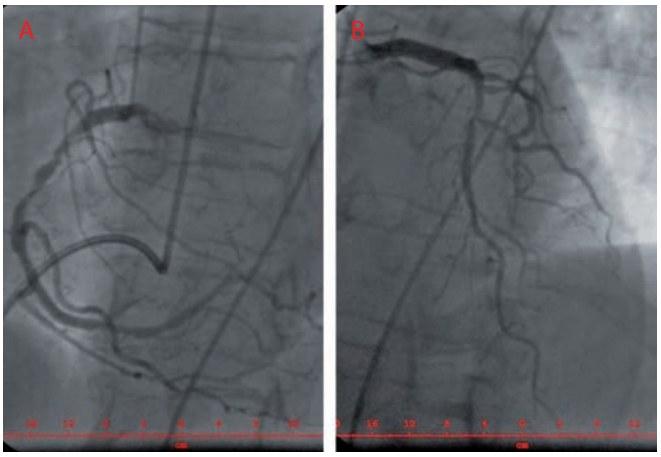
Dle provedených vyšetření byla potvrzena těžká, nejspíše prekapilární plicní hypertenze. Vzhledem k nově zjištěné výrazné pozitivitě V/P scanu bylo vysloveno podezření na tromboembolickou etiologii plicní hypertenze. U nemocné byla zahájena antikoagulační terapie (warfarin, cílová hodnota INR 2,0–3,0) a naplánováno provedení hemodynamického vyšetření spolu s angiografií plicnice a CT angiografií s odstupem tří měsíců.[3]

Po třech měsících antikoagulační terapie udávala pacientka stacionární stav dušnosti, funkčně NYHA III, (jedno patro vyšla natřikrát, pomalu po rovině ušla cca 100–150 m), negovala klidovou dušnost, nyní již netolerovala horizontálu. Nově se začaly objevovat bolesti na hrudi – tupé bolesti na sternu při námaze, v klidu obtíže neměla. Za hospitalizace byla provedena selektivní koronarografie s nálezem významné stenózy na RIA a ACD, v povodí RCx stenóza do 50 % (obr. 1). Pravostrannou katetrizací byla potvrzena těžká, fixovaná, prakticky čistě prekapilární plicní hypertenze (PA 112/49/71 mmHg, CO 3,1 l/min, PAR 17,42 WU). Byl proveden test akutní plicní vazodilatace pomocí syntetického analogu prostacyklinu s negativním výsledkem. Konvenční angiografie plicnice prokázala výpadek perfuze vpravo s proximálním postižením ve středním laloku, vlevo bylo postižení spíše diskrétnější (obr. 2), tento nález byl potvrzen i CT angiografií. V testu šestiminutové chůze ušla pacientka vzdálenost pouze 246 metrů. Sonografie žil dolních končetin byla bez nálezu hluboké žilní trombózy. Obraz v perfuzní scintigrafii plic byl bez zásadních změn oproti poslednímu vyšetření.

Na základě provedených vyšetření byla potvrzena diagnóza těžké fixované prekapilární plicní hypertenze zapříčiněné chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí. Současně byla diagnostikována ischemická choroba srdeční (ICHS) na podkladě angiograficky ověřené nemoci tří tepen. Pacientka byla prezentována na indikačním kardiochirurgickém semináři a byla indikována k endarterektomii plicnice a k chirurgické revaskularizaci myokardu.

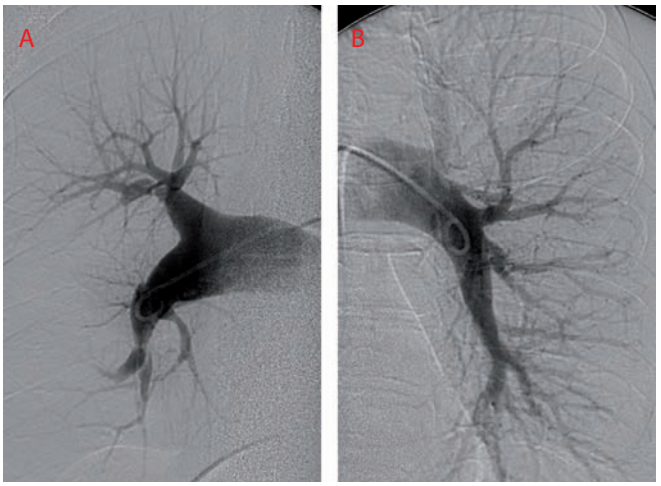
Operační výkon byl proveden v kombinované celkové anestezii ze střední sternotomie. Pacientka byla napojena na mimotělní oběh (MO): arteriální kanyla do ascendentní aorty, dvě samostatné žilní kanyly do horní a dolní duté žíly, odsávací

Obr. 1: Selektivní koronarografie zobrazující významné stenózy na ACD (A) a na RIA (B)



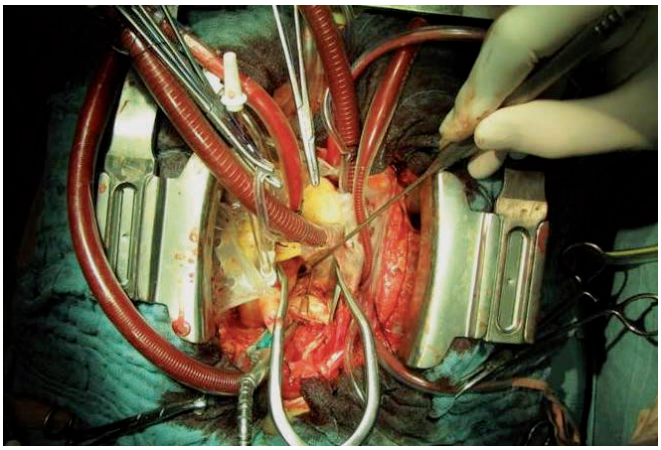
Zdroj obrázku: VFN Praha

Obr. 2: Angiogram zobrazující výpadek perfuze v oblasti středního laloku vpravo (A) a další stenózy a uzávěry na segmentární úrovni



Zdroj obrázku: VFN Praha

Obr. 3: Operační pole v průběhu endarterektomie plicnice



Zdroj obrázku: VFN Praha

venty do kmene plicnice a cestou pravé horní plicní žíly do levé síně (obr. 3). Po spuštění MO bylo zahájeno chlazení pacientky do hluboké hypotermie (referenční je teplota v močovém měchýři, kde dosahuje 16–18 °C, dodržuje se protokol chlazení pacienta s 10stupňovým teplotním gradientem).[4] V průběhu

Obr. 4: Odstraněné endarterium (Jamieson typ II, level II)



Zdroj obrázku: VFN Praha

chlazení byly odebrány štěpy pro koronární rekonstrukci: *a. thoracica interna* vlevo a *v. saphena magna* z pravého bérce. Po zchlazení pacientky byla na ascendentní aortu naložena příčná svorka a do kořene aorty pomocí Cooleyho jehly aplikována studená krystaloidní kardioplegie (Custodiol). Následně byla standardním způsobem provedena oboustranná endarterektomie plicnice.[5]

Jako první byla otevřena pravá větev plicnice, kde ve shodě s angiografií bylo zjištěno postižení segmentů horního laloku a uzávěr segmentů středního a dolního laloku. Byla provedena kompletní endarterektomie v hypotermické cirkulační zástavě, která trvala 12 minut. Po odstranění endarteria byla provedena sutura tepny ve dvou vrstvách. Po reperfuzním intervalu byla otevřena levá větev plicnice, kde byl uzavřen jeden segment dolního laloku a oba segmenty v lingule. Byla provedena kompletní endarterektomie ve dvou kusech s následnou suturou arteriotomie ve dvou vrstvách, cirkulační zástava trvala 12 minut. Odstraněné endarterium bylo klasifikováno jako Jamieson typ II, level II (obr. 4).

Následně byla obnovena cirkulace (byl spuštěn MO) a zahájeno ohřívání pacientky do normotermie. V průběhu ohřívání bylo provedeno našití bypassů: žilní štěp na pravou věnčitou tepnu pod margo, *a. thoracica interna* na RIA v jejím středním úseku. Po uvolnění příčné svorky byla obnovena srdeční akce, která spontánně přešla do komorové fibrilace. Prvním výbojem byl obnoven sinusový rytmus. Na nástěnné svorce byla našita centrální anastomóza žilního bypassu. Po dosažení normotermie proběhl nekomplikovaně weaning mimotělního oběhu, byly odstraněny kanyly a po kontrole krvácení byla standardním způsobem uzavřena sternotomie. Celková doba operace byla 6 hodin a 24 minut, délka MO 286 minut, čas svorky 140 minut, čas cirkulační zástavy 24 minut.

Pacientka byla po výkonu přeložena na pooperační oddělení. Zde došlo přechodně k poklesu srdečního výdeje s oligurií, po objemových výzvách echokardiograficky zjištěna dysfunkce dilatované pravé komory, proto byl nasazen dobutamin v dávce 5 μg/kg/min. Následně došlo k úpravě srdečního výdeje i klinických příznaků. Pacientka byla extubována první pooperační den, další den byla vysazena katecholaminová podpora. Postupně byly odstraněny invazivní vstupy, zahájena rehabilitace a sedmý den po operaci byla pacientka přeložena na standardní oddělení. Zde byl pooperační průběh nekomplikovaný a pacientka byla k nastavení medikace přeložena na II. interní kliniku VFN. Operační rány zhojeny *per primam*. Dle echokardiografického vyšetření došlo prakticky k normalizaci tlaků v plicnici. Byla přeléčena symptomatická močová infekce antibiotiky dle citlivosti, byla nastavena antikoagulační léčba a pacientka byla 16 dní po operaci propuštěna v dobrém stavu do domácího ošetřování.

Pacientka byla dále pravidelně sledována v ambulanci pro léčbu plicní hypertenze. Dlouhodobě se cítí dobře, stran dušnosti stacionárně NYHA I–II, bolesti na hrudi od operace neměla.

Diskuse

V kardiocentru VFN bylo od roku 2004 provedeno 329 endarterektomií plicnice. Z toho u 94 pacientů byl proveden kombinovaný kardiochirurgický výkon (sutura *foramen ovale patens* 36×, aortokoronární bypass 33×, implantace kardiostimulátoru 7×, MAZE procedura pro fibrilaci síní 17×, náhrada aortální chlopně 7×, výkon na mitrální chlopni 2×, plastika trikuspidální chlopně 1×, korekce anomálního vyústění plicních žil 1×, náhrada ascendentní aorty 1×). Vzhledem k tomu, že řešení dalších kardiochirurgických komorbidit probíhá v průběhu ohřívání pacienta, nedochází tak k zásadnímu nárůstu času operace ani k prodlužování délky mimotělního oběhu, u většiny výkonů je delší pouze čas svorky na ascendentní aortě. Kombinované výkony nemají ve srovnání s izolovanou endarterektomií vliv na vývoj hemodynamických parametrů po operaci. Mortalita a dlouhodobé přežití jsou rovněž srovnatelné mezi oběma skupinami. Výjimku tvoří pacienti, kteří spolu s endarterektomií podstupují chirurgickou revaskularizaci myokardu, jejichž prognóza a přežití je horší z důvodu základního onemocnění – ischemické choroby srdeční. U kombinovaných výkonů je pozorován vyšší výskyt některých komplikací, je statisticky delší doba umělé plicní ventilace a celkové délky hospitalizace.[6]

Závěr

Endarterektomie plicnice je kurativní metodou léčby u indikovaných pacientů s CTEPH. Výsledky kardiochirurgických výkonů kombinovaných s endarterektomií plicnice jsou porovnatelné s výsledky izolované endarterektomie. Všichni pacienti indikovaní k endarterektomii plicnice by bez ohledu na věk měli předoperačně podstoupit screening na kardiochirurgicky řešitelné komorbidity a tyto by měly být řešeny v jedné době.

Cooley Denton Arthur (1920–2016) – americký kardiochirurg. Vystudoval University of Texas, za 2. světové války sloužil v Evropě jako chirurg v armádě. V 50. letech se stal docentem chirurgie na Baylor College. Spolupracoval s M. E. DeBakeyem a snažil se o vyvinutí nových metod léčby aneurysmatu aorty. v Roce 1962 založil Texas Heart Institute. Spolu s kolegy pracoval na vývoji nových umělých srdečních chlopní (1962–1967), v roce 1969 jako první transplantoval umělé srdce. Byl autorem a spoluautorem více než 1 400 odborných článků a 12 knih.

(zdroj informací: archiv redakce)

Literatura

1. Kim, N. H., Delcroix, M., Jenkins, D. P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 62, Supl. 25: D92–D99, 2013.
2. Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L. 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 46, 4: 903–975, 2015.
3. Jansa, P., Ambrož, D., Kuchař, J. et al. Chronická tromboembolická plicní hypertenze. Interv Akut Kardiol 15, 4: 172–176, 2016.
4. Madani, M. M., Jamieson, S. W. Technical advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Semin Thorac Cardiovasc Surg 18, 3: 243–249, 2006.
5. Jenkins, D., Madani, M., Fadel, E. et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 26, 43, 2017.
6. Lindner, J., Ambrož, D., Novotný, R. et al. Pulmonary endarterectomy combined with cardiac surgery: A 7-year retrospective analysis. Cor et Vasa 57, 2: e115– e120, 2015.

MUDr. Matúš Nižnanský
II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie
Všeobecná fakultní nemocnice
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2

Farmakologická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze – popis případu

David Ambrož

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Operační léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH) pomocí plicní endarterektomie (PEA) je vysoce účinná metoda léčby. Bohužel vzhledem k anatomickému typu postižení a komorbiditám PEA ji podstupuje kolem 60 % nemocných. Neoperabilní nemocní a nemocní s reziduální plicní hypertenzí po provedené PEA jsou kandidáti specifické vasodilatační farmakologické léčby CTEPH.

Farmakologická léčba CTEPH v nedávné minulosti se skládala pouze z trvalé antikoagulační terapie a symptomatické léčby chronického pravostranného srdečního selhání pomocí diuretik. Příchod specifické vasodilatační léčby CTEPH pomocí riociguatu zásadním způsobem zlepšuje symptomy nemocných. Kazuistika prezentuje efektivitu léčby a zároveň diskutuje i možná rizika, která jsou spjata s podáváním riociguatu.

Klíčová slova

- **chronická tromboembolická plicní hypertenze**
- **plicní endarterektomie**
- **riociguat**

Summary

The pharmacology treatment of a chronic thromboembolic pulmonary hypertension – the case report

The surgical treatment of a chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) by pulmonary endarterectomy (PEA) is a highly effective method of treatment. However, only 60% of patients undergo PEA due to anatomical types of impairment and their comorbidities. Patients who are not suitable for surgical intervention and patients with residual pulmonary hypertension after PEA are candidates for a specific pharmacology treatment of CTEPH with vasodilators.

The pharmacology treatment of CTEPH has recently included only a permanent anticoagulation treatment and a symptomatic therapy of the chronic right heart failure with diuretics. The introduction of the specific treatment of CTEPH with vasodilator riociguat significantly improves patients' symptoms. The case report presents the effectiveness of that therapy and it also discusses potential risks associated with riociguat.

Ambrož, D. Farmakologická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze – popis případu. Kazuistiky v angiologii 5, MS1: 38–41, 2018/2019.

Keywords

- **chronic thromboembolic pulmonary hypertension**
- **pulmonary endarterectomy**
- **riociguat**

Úvod

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) patří k chronickým komplikacím akutní žilního tromboembolismu (TEN). Vyskytuje se asi u 3–5 % nemocných s anamnézou prodělané akutní příhody TEN.[1] Příčinou choroby je kombinace mechanické obstrukce plicních tepen po nedokonalé reperfuzi s vytvořením sept (obr. 1), stenóz a uzávěrů větví plicnice s aktivní konstrikcí a remodelací drobných plicních tepének – mikrovaskulární postižení kompatibilní s postižením u plicní arteriální hypertenze. Kombinace obou patofyziologických jevů pak vede k vzestupu plicní vaskulární rezistence, rozvoji zvýšeného tlaku v plicnici a následně k chronickému selhávání pravé komory.

CTEPH je u nemocných s anatomicky vhodným nálezem proximální obstrukce na úrovni lobárních až subsegmentárních plicních tepen potenciálně vyléčitelná pomocí plicní endarterektomie (PEA). Prognóza nemocných s CTEPH byla v období před dostupností PEA extrémně špatná. U nemocných se středním tlakem v plicnici nad 45 mmHg bylo pětileté přežívání kolem 10 %.[2] Možnost operační léčby pomocí PEA zvrátila tuto extrémně špatnou prognózu. V současnosti je CTEPH jediný typ chronické prekapilární plicní hypertenze, který je potenciálně plně vyléčitelný. Bohužel ne všichni nemocní mají nález anatomicky vhodný k operaci. Navíc část nemocných i přes potenciálně anatomicky vhodný nález je kontraindikována pro závažné přidružené choroby. Z naší zkušenosti a ve shodě s dostupnými literárními daty je operabilních mezi 60–70 % pacientů.[3] To znamená, že 30–40 % nemocným nemůžeme nabídnout tu nejúčinnější léčebnou metodu a musíme je léčit alternativně. Navíc u cca 30 % nemocných po PEA přetrvává reziduální plicní hypertenze

Obr. 1: Detail CT angiografie plicnice u pacienta s CTEPH
V červeném kruhu je zobrazeno septum v subsegmentární větvi pravé plicnice.



Zdroj obrázku: Radiologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

daná zejména mikrovaskulárním postižením, a i tito nemocní potřebují další léčbu, protože reziduální plicní hypertenze zhoršuje přežívání nemocných po PEA.

Až 50 % nemocných s diagnostikovanou CTEPH tedy potřebuje i specifickou farmakologickou léčbu plicní hypertenze. Alternativním léčebným postupem pro pacienty s inoperabilní CTEPH a/nebo reziduální plicní hypertenzí po PEA je balonková angioplastika plicnice, která specifickou vazodilatační léčbu nenahrazuje, ale doplňuje.

Aktuální evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické plicní hypertenze připouštějí možnost léčby těchto pacientů pomocí vazodilatačních léků používaných pro léčbu plicní arteriální hypertenze, ale v rámci off label indikace. Aktuálně jediný lék, který má pozitivní studii a je registrovaný a hrazený v ČR v této indikaci, je stimulátor guanylátcyklázy riociguat. K dalším přípravkům, které prokázaly účinnost v klinické studii, patří tkáňově specifický antagonista receptoru pro endotelin macitentan a analog prostacyklinu treprostinil. Tyto léky nicméně nejsou aktuálně v této indikaci v ČR registrovány a hrazeny.

Kazuistika

71letý nemocný byl doporučen do Centra pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze na II. interní klinice kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze pro suspektní CTEPH. Nemocný pět let před vyšetřením na našem pracovišti prodělal akutní plicní embolii (PE). Již v době stanovení diagnózy akutní PE měl nemocný na echokardiografickém vyšetření obraz dilatované a dysfunkční pravé komory s odhadem systolického tlaku v plicnici (PASP) 45–50 mmHg. Byl léčen v akutním stavu antikoagulační léčbou pomocí nefrakcionovaného heparinu a následně warfarinem. Přes adekvátní antikoagulační léčbu došlo u nemocného pouze k parciálnímu zlepšení námahové dušnosti z funkční třídy III do funkční třídy II dle WHO. Kontrolní echokardiografické vyšetření provedené 14 měsíců po diagnóze akutní PE prokázalo zlepšení s vymizením dilatace pravostranných srdečních oddílů a s poklesem PASP na 19 mmHg. Současně provedená ventilačně perfuzní scintigrafie plic (V/P scan) ale prokázala neúplnou reperfuzi v plicním řečišti. Pro přetrvávající obtíže a neúplnou reperfuzi na V/P scanu nebyla u nemocného ukončena antikoagulační terapie a pokračovala dlouhodobě.

Nicméně i přes protrahovanou antikoagulační léčbu se v dlouhodobém horizontu stav nemocného nelepšil, a naopak docházelo k pozvolnému zhoršování tolerance námahy a k progresi dušnosti do III. stupně dle WHO. Na echokardiografickém vyšetření provedeném ambulantním kardiologem pět let po atace PE byly zachyceny nepřímé známky dlouhodobého zatížení pravé komory, a to konkrétně mírná dilatace pravostranných srdečních oddílů, tvar písmene D levé komory v systole, ale gradient na trikuspidální chlopni při stopové regurgitaci byl pouze 18 mmHg a nesvědčil pro klidovou plicní hypertenzi. Pro přetrvávající obtíže a vzhledem k možnému podhodnocení trikuspidálního gradientu na echokardiografickém vyšetření při stopové trikuspidální regurgitaci byl nemocný odeslán na naše pracoviště k dovyšetření možné CTEPH a zvážení možnosti léčby.

Na našem pracovišti bylo provedeno echokardiografické vyšetření, které potvrdilo dilataci jak pravé síně, tak i komory, stopová trikuspidální regurgitace komplikovala odhad PASP, nicméně odhad PASP se při vyšetření z atypických projekcí jevil vyšší, mezi 55–60 mmHg. V/P scan potvrdil přetrvávající defekty v plicním řečišti, bez ventilačního korelátu. CT angiografie plicnice prokázala typická septa a uzávěry (obr. 1) odpovídající CTEPH. Na základě pozitivity V/P scanu, CT angiografie, echokardiografického nálezu plicní hypertenze a pro přetrvávající symptomy byl nemocný indikován k provedení invazivního hemodynamického vyšetření. Pravostranná srdeční katetrizace potvrdila podezření na prekapilární plicní hypertenzi. U nemocného byla zjištěna velmi těžká plicní hypertenze se středním tlakem v plicnici 53 mmHg s vysokou plicní cévní rezistencí 13,17 WU. Kompletní výsledky hemodynamického vyšetření jsou uvedeny v tabulce 1. Současně provedená digitální subtrakční angiografie (DSA) plicnice potvrdila dia-

Tab. 1: Kompletní výsledky hemodynamického vyšetření

tlak v pravé síni (mmHg)	3
tlak v pravé komoře (mmHg)	94/6
tlak v plicnici (mmHg)	96/35/53
tlak v zaklínění (mmHg)	6
minutový výdej srdeční (l/min)	3,57
plicní cévní rezistence (Woodovy jednotky)	13,17

Tab. 2: Výsledky funkčního vyšetření plic

FVC	4,26 l	120 %
FEV_1	3,02 l	111 %
FEV_1/FVC		70,6 %
TLC	7,01	109 %

FVC – forsírovaná vitální kapacita
FEV_1 – forsírovaná vitální kapacita v 1. vteřině výdechu
TLC – celková plicní kapacita

gnózu CTEPH. U nemocného na DSA převažovalo spíše periferní postižení. Jednalo se o nástěnné organizované tromby a septa na úrovní segmentárních a subsegmentárních plicních tepen (obr. 2 a 3). Vedlejším nálezem při selektivní koronarografii byla hemodynamicky významná 80% stenóza *ramus interventricularis anterior* (RIA).

Současně byly vyloučeny za hospitalizace i jiné příčiny chronické námahové dušnosti, jako jsou anemie nebo chronické respirační onemocnění (tabulka 2). Nálezy byly projednány na indikačním kardiochirurgickém semináři s otázkou provedení plicní endarterektomie a chirurgické revaskularizace myokardu pomocí bypassů. Vzhledem k periferním postižení na úrovni segmentárních a zejména subsegmentárních plicních tepen byl nemocný kontraindikován k PEA. Proto bylo rozhodnuto o perkutánní transluminální angioplastice významné stenózy RIA a následné zahájení specifické vazodilatační terapie pomocí riociguatu.

Nekomplikovaně byl nemocnému zaveden lék uvolňující stent do RIA (obr. 4 a 5). Poté jsme u nemocného zahájili léčbu pomocí riociguatu podle doporučeného titračního schématu. Během osmi týdnů byla počáteční dávka 1,0 mg 3× denně každých 14 dní navýšena o 0,5 mg do maximální dávky 2,5 mg 3× denně. Nemocný tuto léčbu velmi dobře toleroval a neobjevily se u něho žádné nežádoucí účinky. U nemocného došlo ke zlepšení funkční třídy z III. st. dle WHO do I. st. dle WHO. Ve shodě se subjektivním zlepšením došlo u nemocného k nárůstu dosažené vzdálenosti v testu šestiminutové chůze z 495 metrů na 600 metrů.

Obr. 2: DSA plicnice vlevo u pacienta s CTEPH



Obr. 3: DSA plicnice vpravo u pacienta s CTEPH



Zdroj obrázku: II. Interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Diskuse

Operační léčba pomocí plicní endarterektomie (PEA) zásadním způsobem změnila špatnou prognózu nemocných s CTEPH. Před zavedením PEA do rutinní klinické praxe bylo pětileté přežívání nemocných kolem 10 %.[2] Aktuální pětileté přežívání po PEA dosahuje 80–90 %.[6] Tyto vynikající výsledky favorizují operační řešení před farmakologickou léčbou.

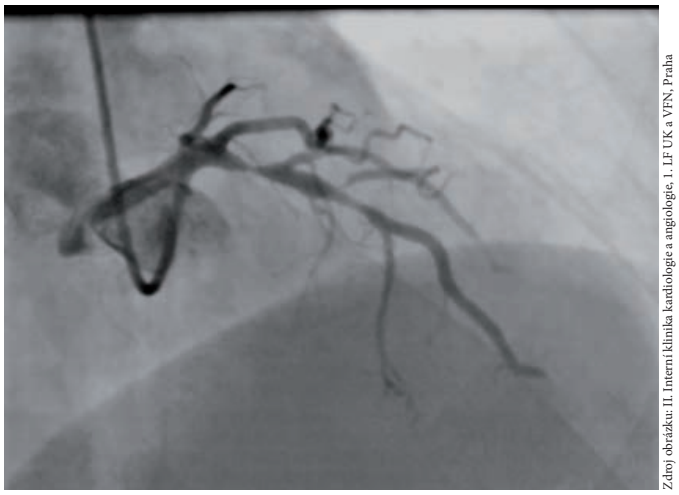
Nicméně je důležité si uvědomit, že technicky operabilních nemocných s chirurgicky řešitelným nálezem je mezi 60–70 % v závislosti na zkušenosti operatéra. Dalších 15–20 % technicky operovatelných nemocných je kontraindikováno k PEA pro závažné komorbidity, jako jsou závažné ventilační poruchy při pokročilých stadiích chronické plicní bronchopulmonální choroby či intersticiálních plicních procesů nebo pozdní stadia chronického renálního selhání. Dalším důvodem kontraindikace nemocného může být příliš vysoká plicní cévní rezistence, která neúměrně zvyšuje operační riziko.[5] Prognóza neoperovaných nemocných není při aktuálních možnostech medicíny tak špatná, ale tříleté přežívání pacientů kontraindikovaných k PEA je v současnosti 70 %.[6] Tito pacienti tvoří první část nemocných, kteří jsou kandidáty specifické vazodilatační terapie.

Druhou část nemocných, u kterých uvažujeme o možné farmakoterapii, tvoří pacienti, kteří podstoupili PEA, ale po operaci zůstávají symptomatičtí a na kontrolní pravostranné srdeční katetrizaci provedené alespoň tři měsíce po PEA mají zjištěnu reziduální prekapilární plicní hypertenzi. Ze 100 % operovaných podle různých prací kolísá výskyt reziduální plicní hypertenze mezi 30–40 %.[4] Prognóza pacientů s reziduální plicní hypertenzí je výrazně horší než pacientů bez reziduální plicní hypertenze. V našem centru je pětileté přežívání nemocných bez plicní hypertenze 90 % a nemocných s těžší reziduální PH je pouze 62 %. Souhrnně specifickou vazodilatační farmakologickou léčbu vyžaduje až kolem 50 % nemocných s CTEPH.

Riociguat je solubilní aktivátor guanylátcyklázy, působící nezávisle na NO, který je typicky snížen u nemocných s plicní hypertenzí. Právě nezávislost aktivace guanylátcyklázy i přes nedostatek endogenního NO je důvodem vysoké účinnosti tohoto preparátu. Účinnost riociguatu byla prokázána v populaci inoperabilních nemocných s CTEPH a nemocných s reziduální PH v klinické studii CHEST 1 a 2. Studie CHEST 1 byla placebem kontrolovaná studie na 261 nemocných s inoperabilní/reziduální plicní hypertenzí u nemocných s CTEPH, která prokázala po 16 týdnech statisticky signifikantní nárůst vzdálenosti dosažené v testu šestiminutové chůze o 39 metrů a pokles plicní vaskulární rezistence o 226±248 dyn.sec.cm^{-5}.[7] Extenze této studie pod názvem CHEST 2 sledovala větší část nemocných zařazených původně do studie CHEST 1, kteří již všichni byli aktivně léčeni riociguatem, a ta prokázala zlepšení a/nebo stabilizaci funkční třídy v prvním roce sledování u 95 %. Jednoleté přežívání léčených pacientů bylo v této studii 93 %.[8]

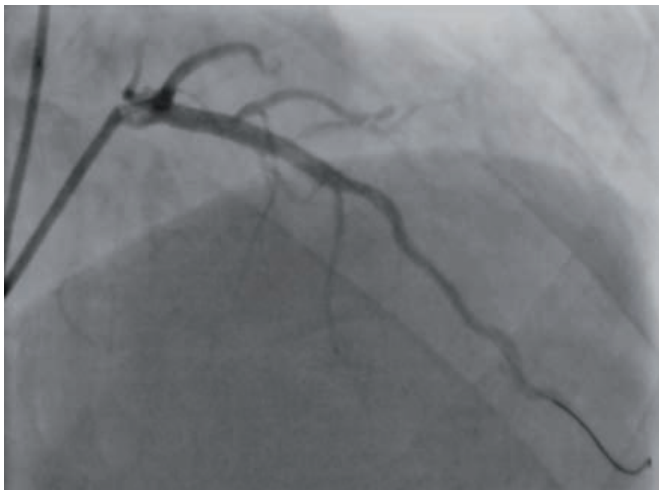
Uvedená kazuistika dobře ukazuje efekt farmakologické léčby CTEPH pomocí riociguatu. Současně ukazuje ale i na možná rizika léčby, kdy v případě koincidence CTEPH s ischemickou chorobou srdeční nevíme jistě, zda riociguat nemůže nemocné poškodit. Problémem je, že v rámci klinických

Obr. 4: *Ramus interventricularis anterior* před intervencí stenózy



Zdroj obrázku: II. Interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Obr. 5: *Ramus interventricularis anterior* – intervence stenózy



Zdroj obrázku: II. Interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

studií byli vždy vyloučeni nemocní se symptomatickou ischemickou chorobou srdeční. Riociguat jako NO independentní stimulátor guanylátcyklázy působí ve stejné patofyziologické ose jako inhibitor fosfodiesterázy 5 sildenafil. A právě sildenafil je relativně kontraindikován u nemocných se symptomatickou ischemickou chorobou srdeční. Z tohoto důvodu jsme u nemocného upřednostnili nejdříve perkutánní revaskularizaci myokardu a až následně nasadili specifickou vazodilatační léčbu riociguatem.

Závěr

Farmakologická léčba pomocí riociguatu u nemocných s inoperabilní chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí představuje velmi účinnou léčbu s výrazným efektem na zlepšení námahové dušnosti, tolerance fyzické zátěže a velmi pravděpodobně i s pozitivním efektem na dlouhodobou prognózu

Literatura

1. Guérin, L., Couturaud, F., Parent, F. et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost 112, 3: 598–605, 2014.
2. Riedel, M., Stanek, V., Widimsky, J., Prerovsky, I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 81, 2: 151–158, 1982.
3. Pepke-Zaba, J., Delcroix, M., Lang, I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation 124, 18: 1973–1981, 2011.
4. Jamieson, S. W., Kapelanski, D. P., Sakakibara, N. et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. Ann Thorac Surg 76, 5: 1457–1462, 2003.
5. Jenkins, D. P., Madani, M., Mayer, E. et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Eur Respir J 41, 3: 735–742, 2013.
6. Delcroix, M., Lang, I., Pepke-Zaba, J. et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. Circulation 133, 9: 859–871, 2016.
7. Ghofrani, H. A., D'Armini, A. M., Grimminger, F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 369, 4: 319–329, 2013.
8. Simonneau, G., D'Armini, A. M., Ghofrani, H. A. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J 45, 5: 1293–1302, 2015.

MUDr. David Ambrož
II. interní klinika kardiologie a angiologie
Všeobecná fakultní nemocnice
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2

Těžké pravostranné srdeční selhání jako důsledek chronické tromboembolické plicní hypertenze

Milan Hromádka[1], Richard Rokyta[1], Pavel Jansa[2]

[1]Kardiologická klinika FN a LF UK Plzeň, Komplexní kardiovaskulární centrum FN Plzeň
[2]II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN Praha

Souhrn

Kazuistika popisuje diagnostiku těžké plicní hypertenze (PH) s nálezem chronické tromboembolické plicní hypertenze, která vedla v dalším průběhu k rozvoji těžkého pravostranného srdečního selhání s nutností pobytu v intenzivní péči a podávání inotropní podpory. Dokumentuje možnosti terapie u tohoto typu PH a potřebu spolupráce se specializovaným centrem pro plicní hypertenzi.

Summary

A severe right heart failure as a result of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

The case report describes the diagnostics process of a severe pulmonary hypertension (PH) detecting chronic thromboembolic pulmonary hypertension that gradually led to a severe right heart failure requiring hospitalization in ICU and initiation of inotropic support. It documents therapeutic options in this type of PH and a need of cooperation with a specialized centre for pulmonary hypertension.

Hromádka, M., Rokyta, R., Jansa, P. Těžké pravostranné srdeční selhání jako důsledek chronické tromboembolické plicní hypertenze. Kazuistiky v angiologii 5, MS1: 42–44, 2018/2019.

Klíčová slova

- **chronická tromboembolická plicní hypertenze**
- **akutní pravostranné srdeční selhání**
- **riociguat**

Keywords

- **chronic thromboembolic pulmonary hypertension**
- **acute right heart failure**
- **riociguat**

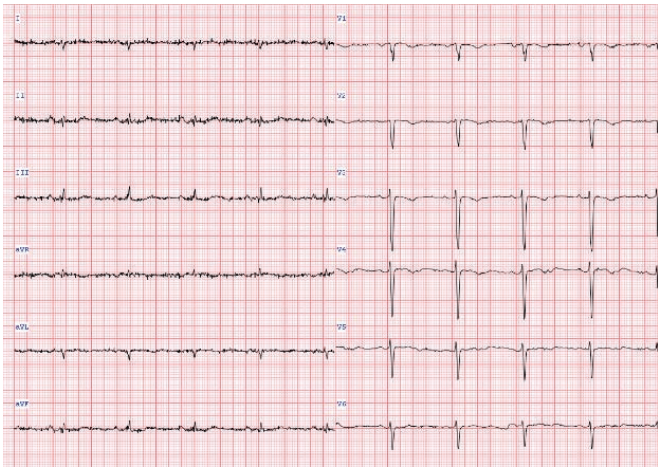
Úvod

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) jako třetí nejčastější příčina plicní hypertenze je definována zvýšením středního tlaku v plicnici ≥25 mmHg. Jedná se o chronickou komplikaci akutní plicní embolie u pacientů, u kterých nedojde i přes trombolytickou a/nebo antikoagulační léčbu k rozpuštění embolizovaných trombotických hmot. Postupně dochází ke vzestupu tlaků v plicnici, nárůstu plicní cévní rezistence a v určitých případech k rozvoji pravostranného srdečního selhávání. CTEPH postihuje okolo 2–4 % pacientů po prodělané plicní embolii. Anamnéza plicní embolie je až ve 25 % případů němá. Základní diagnostickou metodou je echokardiografie a plicní scintigrafie následované pravostrannou srdeční katetrizací. K lokalizaci trombotického postižení plicnice využíváme výpočetní tomografii či magnetickou rezonanci s podáním kontrastní látky, a zejména plicní angiografii, která stále zůstává zlatým standardem. Optimální léčbu CTEPH představuje endarterektomie plicnice u pacientů s chirurgicky dosažitelnou obstrukcí jednotlivých větví *arteria pulmonalis*. U pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty chirurgické léčby, představuje v současné době alternativu specifická farmakoterapie vedená specializovaným centrem pro léčbu PH.

Kazuistika

Kazuistika popisuje 74letou pacientku, která byla odeslána ke kardiologickému vyšetření v listopadu 2016 pro asi šest měsíců progredující dušnost s tolerancí chůze do 50 m. Dosud byla léčena pouze pro arteriální hypertenzi, bez významnějších komorbidit. Při fyzikálním vyšetření byl krevní tlak 127/69 mmHg, akcentace 2. ozvy nad plicnicí, normální poslechový

Obr. 1: Vstupní elektrokardiografie

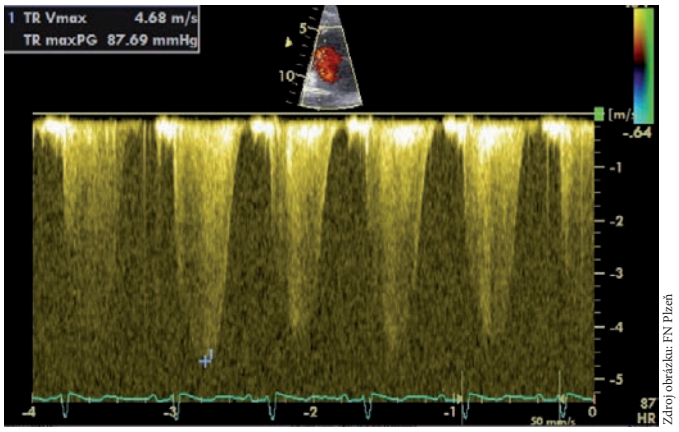


Zdroj obrázku: FN Plzeň

nález na plicích, dolní končetiny bez otoku. EKG s nálezem pravidelné srdeční akce, přítomen sinusový rytmus, negativní vlny T ve V1–V4.

Bylo provedeno echokardiografické vyšetření s nálezem těžké plicní hypertenze, odhadovaný systolický tlak v plicnici okolo 96 mmHg. Levá komora byla koncentricky remodelována s normální velikostí a dobrou systolickou funkcí (EF 65 %) a lehce porušenou diastolickou funkcí, plnicí tlak levé komory nebyl odhadem zvýšený. Přítomna málo významná mitrální regurgitace, normální nález na aortální chlopni. Pravá srdeční komora byla zvětšená, její systolická funkce byla na dolní hranici normy (EF 50 %), pravá síň zvětšená, centrální žilní tlak odhadem normální.

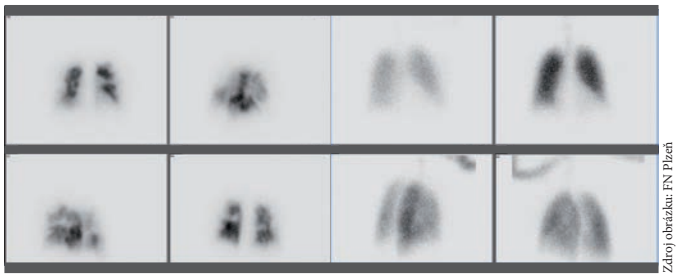
Obr. 2: Vrcholový gradient trikuspidální regurgitace



Zdroj obrázku: FN Plzeň

Následně byla doplněna perfuzní scintigrafie s nálezem vícečetných defektů nepravidelného tvaru v periferních částech obou plic a normálním nálezem distribuce radiofarmaka při ventilačním scanu. Nález svědčil pro stav po oboustranné plicní embolii, dle charakteru perfuzních defektů s podezřením na sukcesivní etiologii. Anamnéza plicní embolie byla u pacientky němá.

Obr. 3: Perfuzní a ventilační scintigrafie

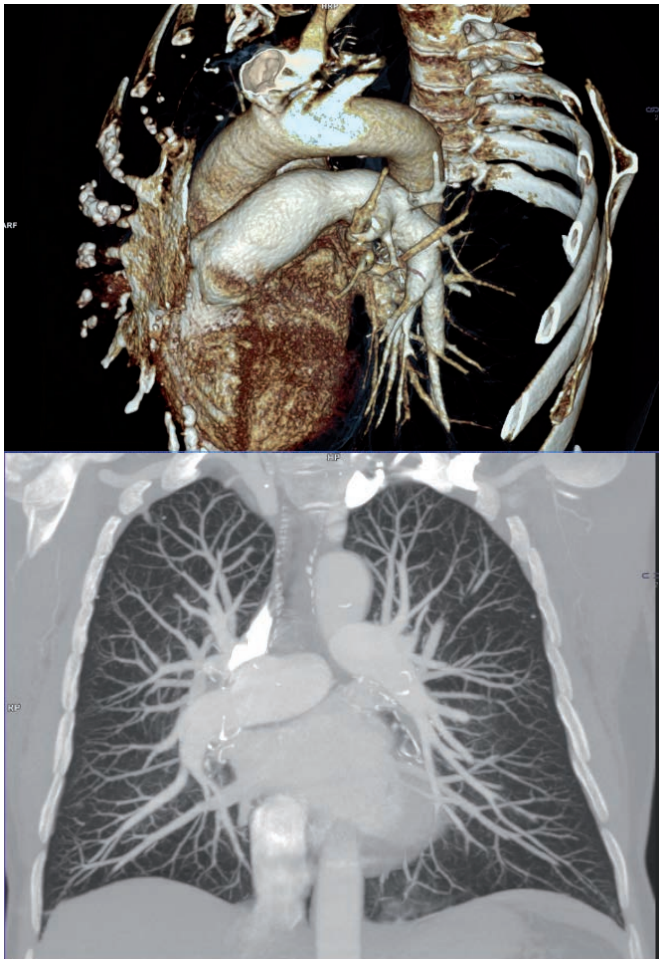


Zdroj obrázku: FN Plzeň

Při CT vyšetření zjištěna dilatace kmene a hlavních větví plicnice s typickým zvýrazněným rozdílem kalibrů tepen v oblasti hilů, ale bez známek embolie.

U nemocné byla zahájena antikoagulační léčba nízkomolekulárním heparinem s převedením na terapii warfarinem, hodnoty INR uspokojivé. Pro perzistující nález těžké plicní hypertenze dle kontrolní echokardiografie byla nemocná odeslána do specializované ambulance Centra pro plicní hypertenzi

Obr. 4: CT angiografie plicnice



Zdroj obrázku: FN Plzeň

VFN Praha. Při vyšetření nemocná odmítla provedení pravostranné srdeční katetrizace, proto další sledování probíhalo u spádového kardiologa.

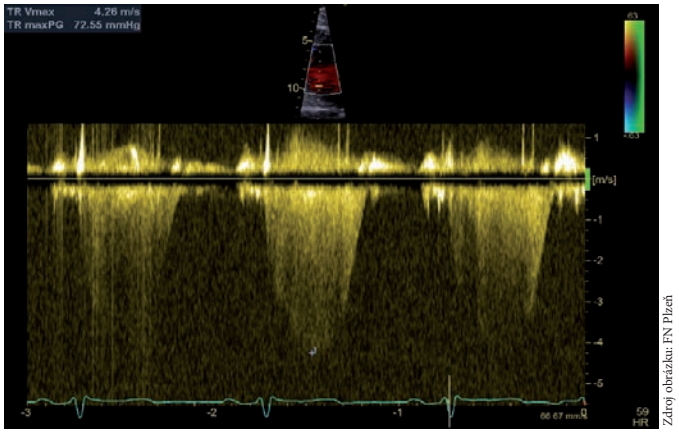
Pro rozvoj těžkého pravostranného srdečního selhání byla pacientka v srpnu 2017 přijata na spádové interní oddělení (NT-proBNP 10 103 ng/l, hsTnT 41 ng/l). Přes kontinuální léčbu furosemidem navozena pouze minimální diuréza, přítomny opakované paroxysmy supraventrikulární tachykardie s hypotenzí. Po domluvě byla pacientka přeložena na Kardiologickou jednotku intenzivní péče naší kliniky. Při přijetí byla febrilní s elevací zánětlivých parametrů, dle RTG srdce a plic byla verifikována oboustranná bronchopneumonie. Byla zahájena léčba empirickou kombinací antibiotik (amoxicilin + klarithromycin) a podpůrná bronchodilatační medikace, intermitentně byla nutná neinvazivní ventilace. Pro přetrvávající známky pravostranného srdečního selhávání se systolickou dysfunkcí pravé komory s EF 40 % byl podán levosimendan s dobrým efektem na diurézu. Pro pokles krevního tlaku podpora oběhu noradrenalinem a současně podáván dobutamin za invazivní monitorace. Bylo pokračováno v i.v. diuretické léčbě s regresí známek pravostranného srdečního selhání. Dle RTG srdce a plic regrese bronchopneumonie a normalizace zánětlivých parametrů. Pro opakované paroxysmy fibrilace síní s rychlou komorovou odpovědí byl podáván kontinuálně esmolol a zahájeno sycení amiodaronem. Stav byl komplikován

průjmy, klostridiový toxin i antigen byly negativní. Pro infekci močových cest při kultivačním nálezu *Escherichia coli* přeléčena ceftriaxonem. Postupně nastala oběhová stabilizace, možnost vysazení noradrenalinu při ponechání léčby dobutaminem.

Po domluvě byla pacientka přeložena na II. interní kliniku kardiologie a angiologie VFN Praha. Zde byl stav komplikován recidivou průjmovité stolice s nálezem pozitivity klostridiového antigenu i toxinu, zahájena léčba metronidazolem a vankomycinem i.v. Stav neumožňoval provedení srdeční katetrizace, proto byla nemocná přeložena k doléčení na spádové interní pracoviště. S odstupem dvou měsíců byla provedena na II. interní klinice VFN Praha pravostranná srdeční katetrizace s nálezem středně závažné až závažné plicní hypertenze se zvýšením plicní arteriolární rezistence a mírně sníženým srdečním indexem (pravá síň: 9 mmHg, pravá komora: 82/9 mmHg, *arteria pulmonalis*: 80/10/41 mmHg, tlak v zaklínění střed: 10 mmHg při TK 100/65 mmHg, srdeční index: 2,5 l/min/m²). Koronarografie s normálním nálezem. Angiografie plicnice s nálezem subsegmentárního postižení bez možnosti chirurgické intervence. Při následné kontrole v březnu 2018 byla zahájena medikace riociguatem 3×1 mg.

Nemocná byla současně dispenzarizována v kardiologické ambulanci našeho pracoviště. Při zavedené léčbě došlo k významnému zlepšení tolerance zátěže, pacientka ujde při pomalé chůzi až 3 km, potíže se zhoršují při chůzi do kopce. Dle kontrolního echokardiografického vyšetření přetrvává těžká plicní hypertenze, systolický tlak v plicnici je odhadem 77 mmHg, pravostranné srdeční oddíly jsou mírně zvětšené, systolická funkce pravé komory je na dolní hranici normy. Centrální žilní tlak je odhadem normální.

Obr. 5: Vrcholový gradient trikuspidální regurgitace



Zdroj obrázku: FN Plzeň

Escherich Theodor (1857–1911) – rakousko-německý pediatr. 1881 získal doktorát medicíny (studoval v Strassburgu, Kielu, Berlíně, Würzburgu a Mnichově). V roce 1885 objevil bakterii Escherichia coli, která od roku 1919 nese jeho jméno. V roce 1890 se stal profesorem pediatrie na univerzitě Karla-Františka ve Štýrském Hradci, od roku 1902 pak pracoval ve Vídni.

(zdroj informací: archiv redakce)

Závěr

Tato kazuistika dokumentuje možnosti specifické léčby chronické tromboembolické plicní hypertenze u komplikované a hůře spolupracující nemocné s němou anamnézou prodělané plicní embolie a kontraindikací plicní endarterektomie. Základem léčby plicní hypertenze je včasná a komplexní diagnostika k posouzení její etiologie a v indikovaných případech zahájení farmakoterapie specializovaným centrem pro léčbu plicní hypertenze.

Literatura

1. Kim, N. H., Delcroix, M., Jenkins, D. P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 62, Suppl 25: D92–D99, 2013.
2. Lang, I., Kerr, K. Risk factors for CTEPH. Proc Am Thorac Soc 3, 7: 568–570, 2006.
3. Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L. 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 46, 4: 903–975, 2015.
4. Wilkens, H., Konstantinides, S., Lang, I. M. et. al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol 2018, 272S: 69–78, 2018.

doc. MUDr. Milan Hromádka, Ph.D.
Kardiologická klinika FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň-Lochotín