

AR REIKALINGA ILGALAIKĖ LIGONIŲ STEBĖSENA PO ŪMINĖS PLAUČIŲ ARTERIJŲ TROMBINĖS EMBOLIJOS?

Vaida Averjanovaitė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTEPH). Tai yra bene sunkiausia ilgalaikė ūminės plaučių arterijų trombinės embolijos (PATE) komplikacija. Ši liga diagnozuojama, kai bent 3 mėn. skiriant adekvatų antikoaguliacinį gydymą dėl PATE, randama:

- Vidutinis plaučių arterijos spaudimas ≥ 25 mmHg ir plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas ≤ 15 mmHg.
- Atlikus plaučių ventilacijos – perfuzijos skenavimo tyrimą, randama perfuzijos defektų.
- Atlikus konvencinę angiografiją (arba kompiuterinės tomografijos angiografiją, arba magnetinio rezonanso tyrimą), aptinkama specifinių diagnostinių lėtinės trombinės embolijos požymių.

Kaip dažnai pacientams išsivysto LTEPH po ūminės PATE? Į šį klausimą atsakyti sudėtinga, nes apie 25 proc. LTEPH pacientų neturi ūminės PATE anamnezėje. Taip pat yra duomenų, kad dalis pacientų, kuriems diagnozuojama ūminė PATE, iš tiesų jau turi nepatvirtintą plautinę hipertenziją. Publikuotuose tyrimuose pasirenkamos labai skirtingos tiriamųjų populiacijos ir nurodomi LTEPH dažniai po ūminės PATE epizodo varijuoja nuo maždaug 0,1 iki 9 proc. [2, 3].

Kada reikia įtarti LTEPH? Simptomai, būdingi LTEPH nespecifiniai: būdingas dusulys fizinio krūvio metu, silpnumas ir krūtinės angina, o esant pažengusiai ligai, gali pasireikšti sinkopės, kraujo iškosėjimas ir edemos. Pagrindinė pacientų grupė, kuriai reikėtų įtarti LTEPH, yra ligoniai, kuriems po ūminės PATE ilgą laiką išlieka dusulys. Tokiems ligoniams, atlikus plaučių funkcijų tyri-

mą, paprastai spirometrijos duomenys būna normalūs ir normalūs plaučių tūriai, tačiau gali būti sutrikusi dujų difuzija (sumažėjusi DLCO reikšmė). Atlikus arterinio kraujo dujų tyrimą, sergantiesiems LTEPH dažnai aptinkamas sumažėjęs parcialinio anglies dioksido kiekis (būdinga hiperventiliacija). Literatūroje nurodomi LTEPH rizikos veiksniai:

- Pasikartojantys veninės tromboembolijos epizodai.
- Krešumo sutrikimai.
- Uždegiminės žarnų ligos.
- Splenektomija anamnezėje.
- Elektrokardiostimuliatorius.

Diagnostika. Tyrimas dėl LTEPH pradeda- mas atliekant neinvazinį ir labai informatyvų tyrimą – širdies echoskopiją. Jos metu vertinamas didžiausias regurgitacinės srovės per triburį vožtuvą greitis, apskaičiuojami atrioventrikulinio slėgio gradientai ir gali būti aptinkami netiesioginiai plautinės hipertenzijos požymiai. Funkciniam įvertinimui gali būti informatyvus kardiopulmoninis krūvio tyrimas. Jis gali padėti atrinkti tuos pacientus, kuriems yra plaučių kraujagyslių obstrukcija ir dėl to sumažėjęs funkcinis pajėgumas, tačiau plaučių kraujagyslių spaudimas ramybės būklėje išlieka normalus ir nėra echokardiografinių plautinės hipertenzijos požymių. Jei, atlikus širdies echoskopiją arba kardiopulmoninį krūvio tyrimą, yra plautinės hipertenzijos požymių, reikalingas tolesnis tyrimas (nebent ligoniui jau diagnozuota lėtinė plaučių arba kairiosios širdies liga, paaiškinanti rastus pokyčius). Nuodugnus ligonio tyrimas turėtų būti atliekamas plautinės hipertenzijos diagnostikos ir gydymo patirtį turinčiuose centruose. LTEPH atmetimui gali būti atlikta ven-

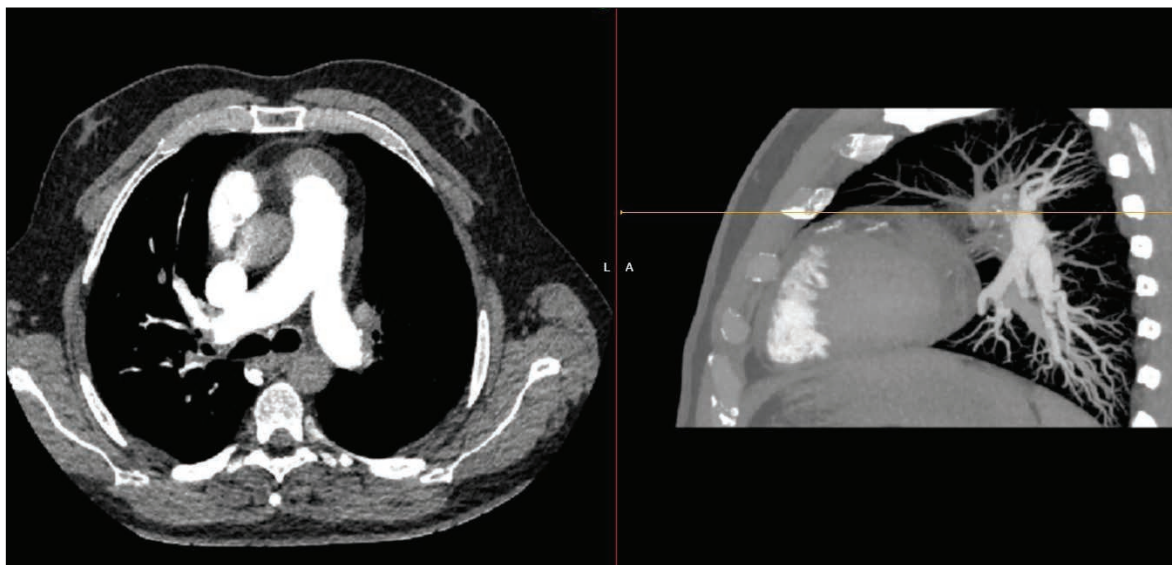
tiliacijos – perfuzijos scintigrafija arba vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos (angl. *single photon emission computed tomography* – SPECT) ventiliacijos – perfuzijos tyrimas. Krūtinės kompiuterinės tomografijos – angiografijos (KTA) vaizduose LTEPH sergantiems ligoniams gali būti šių pokyčių: ekscentriškai išsidėstę kraujagyslių pildymosi defektai (trombai), kartais su kalcifikacijos požymiais, taip pat kraujagyslių pokyčiai – centrinių plaučių kraujagyslių diametru padidėjimas, periferinių kraujagyslių diametru sumažėjimas bei bronchų arterijų dilatacija, neretai būna difuzinių plaučių parenchimos pokyčių (1 pav.). Taip pat, KTA duomenys yra labai svarbūs sprendžiant dėl chirurginio LTEPH gydymo galimybių ir operacijos taktikos. Širdies magnetinio rezonanso tomografija sąlyginai yra brangus tyrimo metodas, tačiau gali būti informatyvus vertinant dešiniųjų širdies ertmių būklę, sistolinę širdies funkciją.

Dešiniųjų širdies ertmių manometrija yra invazinis tyrimo metodas, tačiau būtinas tiksliam hemodinamikos įvertinimui bei laikomas auksiniu standartu plautinės hipertenzijos diagnostikoje. Selektivi plaučių kraujagyslių angiografija suteikia galimybę

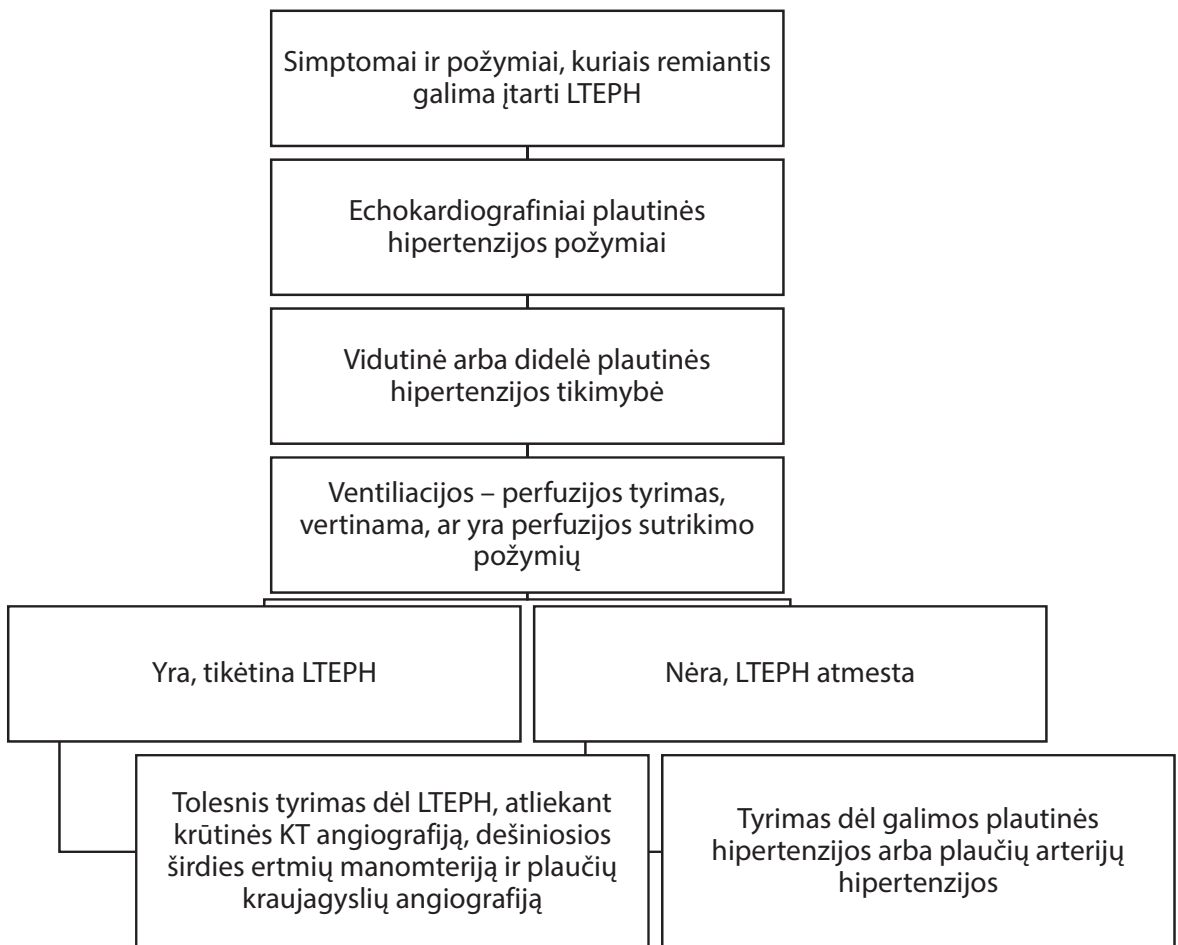
tiesiogiai įvertinti proksimalinį trombų plitimą kraujagyslėse ir chirurginio gydymo galimybes [4] (2 pav.).

Gydymas. LTEPH yra potencialiai išgydoma liga – plaučių endarterektomija (angl. *pulmonary endarterectomy*, PEA) yra efektyvi daugeliui operabilių pacientų, nes po operacijos pacientams normalizuojasi plaučių hemodinamikos rodikliai ir reikšmingai pagerėja klinikinė būklė [4]. Kai LTEPH nustatoma pavėluotai, pacientams būna didesnė distalinių arterijų remodeliavimosi rizika, o atsiradę tokie pokyčiai labai sumažina teigiamo PEA poveikio tikimybę.

Medikamentinio gydymo galimybės ribotos. Riociguatas yra guanilatciklazės stimulatorius, kuris padidina guanilatciklazės receptorių jautrumą azoto oksidui, o tokiu būdu pasiekiamas vazodilatacinis poveikis. Tai vienintelis LTEPH gydymui patvirtintas medikamentas. Įrodyta, kad riociguatas pagerina pacientų funkcinį pajėgumą (vertinta pagal 6 min. ėjimo testo rezultatus) ir reikšmingai sumažina plaučių kraujagyslių pasipriešinimą [5], o šie poveikiai, tęsiant gydymą, išlieka iki dvejų metų. Taip pat buvo tirtas endotelino receptoriaus antagonistas bosentano veik-



1 pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija – angiografija, tarpuplaučio langas: Dešiniojoje plaučių arterijoje matomi pasieniniai pildymosi defektai, kurie nusitęsia į apatinę skiltinę šaką. Kairiosios plaučių arterijos distalinės dalies pasieninės trombinės masės su smulkiais kalcinatais, pildymosi defektai nusitęsia į viršutinę skiltinę šaką (Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų medžiaga)



2 pav. LTEPH diagnostikos algoritmas, rekomenduojamas Europos kardiologų ir Europos respiratologų asociacijų 2015 m. Plautinės hipertenzijos diagnostikos ir gydymo gairėse [4]

mingumas LTEPH gydymui. Atliekami tyrimai su ambrisentanu, macitentanu.

Dar vienas invazinis LTEPH gydymo metodas, kurį būtina paminėti, yra plaučių arterijų balioninė angioplastinė procedūra (angl. *balloon pulmonary angioplasty*, BPA). Ji gali būti atliekama neoperabiliems pacientams, arba tada, kai plautinė hipertenzija išlieka po atliktos PEA. Tai procedūra, kurios metu kateteriu pravestas specialus balionėlis padeda atverti stenozės arba obstrukcijos pažeistas plaučių arterijų dalis. Tai sąlyginai naujas metodas, todėl tiksliam jo efektyvumo, saugumo bei vietos LTEPH gydymo algoritme įvertinimui dar nepakanka duomenų.

Ar reikalinga ilgalaikė tikslinė PATE pacientų stebėseną dėl LTEPH? Europos LTEPH

registro duomenimis, šiuo metu vidutinis laikotarpis po PATE iki LTEPH diagnozės patirtinimo yra net 14 mėn. Diagnozės nustatymo metu jau apie 40 proc. pacientų yra neoperabilūs. Nors kol kas patikimų įrodymų nėra, tačiau literatūroje yra duomenų, kad ankstyvesnė LTEPH diagnostika lemia potencialiai geresnes ligonių chirurginio gydymo galimybes bei išgyvenamumą. Manoma, kad tai gali būti susiję su ankstyvosiose LTEPH stadijose randamu mažesnio lygio plaučių hemodinamikos pažeidimu ir mažiau išreikštu trombozų plitimu distalinėse plaučių arterijose [6]. Tai gi, ankstyva LTEPH diagnostika yra itin aktuali.

Iškyla klausimas, ar nereikėtų visus pacientus po PATE aktyviai stebėti dėl galimo LTEPH. Neseniai publikuotame Šveicarijoje atliktame

prospektyviajame tyrime 508 pacientai po ūminio PATE epizodo buvo sistemiškai stebimi dėl LTEPH [7]. Ligoniai buvo vertinami pagal standartizuotą dusulio skalę, praėjus 6, 12 ir 24 mėn. po PATE. 19 proc. tiriamųjų, kuriems po PATE išliko klinikiniai simptomai ir sumažėjęs fizinis pajėgumas, buvo tirti nuodugniau, atliekant kardioechoskopiją. 3 proc. ligonių rasta ultragarsinių plautinės hipertenzijos požymių ir jiems atlikta dešinėsios širdies ertmės manometrija. LTEPH diagnozuota keturiems (0,8 proc.) tiriamiesiems. Tyrimo autorių pasirinktas stebėsenos algoritmas atrodo nuoseklus ir logiškas. Vis dėlto, atsižvelgiant į tokį mažą patvirtintų LTEPH atvejų skaičių, panašu, kad ilgalaikė visų PATE pacientų stebėseną dėl LTEPH nebūtų labai naudingas nei ekonominiu, nei medicininio aspektu.

Tarptautinėse plautinės hipertenzijos gairėse aktyvi PATE pacientų, kuriems klinikiniai

simptomai regresavo, stebėseną dėl LTEPH nerekomenduojama [4]. Tačiau pažymima, kad tuos ligonius, kuriems dusulys išlieka, tikslinga tirti nuodugniau.

Apibendrinimas. Daugeliui ligonių LTEPH diagnozė nustatoma pavėluotai ir tai gali būti susiję su mažesnėmis gydymo galimybėmis ir prastesnėmis pacientų ligos baigtimis. Vis dėlto, šiuo metu pacientų po ūminės PATE epizodo tikslinė stebėseną dėl LTEPH nerekomenduojama. Nėra patikimų įrodymų, kad koks nors stebėsenos algoritmas padėtų reikšmingai anksčiau patvirtinti LTEPH arba tai, kad anksčiau nustatyta liga tikrai lemtų geresnę ligos prognozę. Neaišku, ar ilgalaikė PATE pacientų stebėseną dėl LTEPH būtų ekonomiškai naudinga. Tačiau tiems PATE pacientams, kuriems po 3 mėn. adekvataus antikoaguliacinio gydymo išlieka (arba naujai atsiranda) dusulys, būtinas nuodugnus tyrimas dėl galimos LTEPH.

Literatūra

1. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society* 2018; 107 (7); 548–553.
2. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345 (20); 1465–1472.
3. Marti D, Gomez V, Escobar C, et al. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Archivos De Bronconeumologia* 2010; 46 (12); 628–633.
4. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2015; 37 (1): 67–119.
5. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369 (4); 319–329.
6. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 130 (6); 508–518.
7. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of chronic thromboembolic pulmonary hypertension following pulmonary embolism. *European Respiratory Journal* 2018; 51 (4).