

Kronična tromboembolična pljučna hipertenzija – možnosti kirurškega zdravljenja in naše izkušnje

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – surgical treatment options and our experience

Matevž Harlander, Barbara Salobir, Matjaž Turel, Boris Devčič, Marjeta Terčelj

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Korespondenca/

Correspondence:

Matevž Harlander, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Telefon: 01 522 28 26, GSM: 031 305 867, Faks: 01 522 23 47, E-pošta: matevz.harlander@gmail.com

Ključne besede:

pljučna endarteriektomija, pljučna embolija, pljučna hipertenzija

Key words:

pulmonary endarterectomy, pulmonary embolism, pulmonary hypertension.

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2009; 78: 769–776

Prispelo: 18. avg. 2009, Sprejeto: 20. okt. 2009

Izvleček

Izhodišča: Kronična tromboembolična pljučna hipertenzija je vse pogosteje prepoznana vzrok pljučne hipertenzije. Napoved izida bolezni je pri nezdravljenih bolnikih slaba. Metoda izbire zdravljenja je pljučna endarteriektomija, ki jo je mogoče opraviti pri več kot polovici bolnikov s kronično tromboembolično pljučno hipertenzijo. Napredek v kirurški tehniki omogoča odstranitev tudi zelo periferno ležečih tromboembolizmov, vse do ravni subsegmentnih arterij. Priporočljivo je, da posege opravljajo v strogo specializiranih centrih z dovolj velikim številom teh operacij, saj je sicer tveganje za oboperativne zaplete preveliko. Bolnike, ki imajo po posegu še vedno pljučno hipertenzijo, ali tiste, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje, lahko zdravimo z vazodilatatorji in remodelatorji pljučnega žilja, ki izid delno izboljšujejo. Zadnja možnost zdravljenja je presaditev pljuč.

Zaključek: Bolnike s kronično tromboembolično pljučno hipertenzijo je potrebno obravnavati timsko, skupaj s kirurgom, ki je večš pljučne endarteriektomije. V zadnjem letu sta bila dva slovenska bolnika po uspešni predpripravi iz naše klinike napotena na pljučno endarteriektomijo v Univerzitetno bolnišnico na Dunaju in bila uspešno operirana z dobrim pooperativnim rezultatom.

Abstract

Background: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is an increasingly recognized cause of pulmonary hypertension. The prognosis of untreated patients is poor. The treatment of choice is the potentially curative pulmonary endarterectomy, which is feasible in more than half of the cases. The advances in operative techniques make pulmonary endarterectomy possible even in patients with very peripheral thromboemboli in the subsegmental arteries. Due to rarity of the disease it is advisable to perform the procedure in experienced specialized centers with high frequency of operations and thus low perioperative risk. Patients with persistent pulmonary hypertension after surgery and patients who have inoperable disease can be treated with vasodilators and remodelators of pulmonary vasculature, which improve prognosis to some extent. The final treatment option is lung transplantation.

Conclusions: Patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension have to be evaluated by a consultant surgeon with experience in pulmonary endarterectomy. In the last year two Slovenian patients were referred from our clinic to the University hospital in Vienna for pulmonary endarterectomy. The treatment was successful with good follow-up results.

Uvod

Kronična tromboembolična pljučna hipertenzija (KTEPH) je posledica zapore pljučnih arterij s tromboemboli, ki se ne resorbirajo, ampak organizirajo in tako privedejo do porasta upora v pljučnem žilju. Zaradi nespecifičnih simptomov in znakov je bila bolezen še do nedavnega pogosto nespoznana. Še pred dvema desetletjema so jo občasno opazili le patologi pri obdukcijah. Kljub temu, da se v zadnjem obdobju zahvaljujoč vse naprednejšim diagnostičnim tehnikam in večji ozaveščenosti zdravnikov vse bolj prepozna, je epidemiologija bolezni še zelo slabo raziskana.^{1,2} V nedavnih raziskavah so potrdili že znano dejstvo, da se pogosteje pojavlja pri bolnikih s ponavljajočimi se venskimi tromboembolizmi. Pomembni dejavniki tveganja zanj so bili poleg »klasičnih« dejavnikov tveganja za venske tromboembolizme, kot so hormonska kontracepcija, malignomi in (okužene) intravenske linije ter konice elektrod srčnih spodbujevalnikov, tudi prekatno-preddvorni šanti, splenektomija, zvišana antifosfolipidna protitelesa, hipotiroza na nadomestnem zdravljenju in celo krvna skupina. Ljudje s krvno skupino 0 redkeje zbolijo za KTEPH, kar kaže na določeno genetsko predispozicijo, ki še ni odkrita.^{3,4} Medtem ko so v začetnih raziskavah na podlagi avtopsijskih ocenjevali, da je celokupna incidenca KTEPH le 1–3 % in da se pojavi le pri 0,1–0,5 % bolnikov, ki so preboleli pljučno embolijo, se na podlagi novejših prospektivnih raziskav ocenjuje, da je incidenca bistveno višja.² Pri bolnikih po preboleli akutni pljučni emboliji naj bi se pojavila v 0,8–5,1 % bolnikov.^{5–7} Pri oceni incidence pa moramo upoštevati dejstvo, da večina bolnikov s potrjeno KTEPH v preteklosti ni imela postavljene diagnoze akutne pljučne embolije in/ali venske tromboze. V seriji 142 bolnikov s KTEPH v Dunajski univerzitetni bolnišnici je bilo takih kar 63 %.¹ Zanesljivih podatkov o tem, kolikšen delež vseh bolnikov s pljučno hipertenzijo predstavljajo bolniki s KTEPH, zaenkrat še ni. Glede na raziskave, ki potekajo, in vedno boljše vodenje registrov bolnikov s pljučno hipertenzijo se pričakuje, da bodo takšni podatki znani že čez nekaj let. Tudi v Sloveniji pričakujemo, da bomo dobi-

li te podatke po tem, ko bomo pričeli voditi register vseh bolnikov s pljučno hipertenzijo. To pa je zaradi spremljanja učinkovitosti novih načinov zdravljenja KTEPH tako s kirurškim posegom kot z novimi zdravili zelo pomembno.

Patofiziologija KTEPH

Patogeneza KTEPH ostaja še odprto vprašanje, saj ni celovite razlage, ki bi zajemala celoten spekter te bolezni.⁸ KTEPH je najverjetneje v večini primerov zaplet akutne pljučne embolije, po kateri pride do nepopolne resorpcije embolusa. Akutni embolus je sprva zelo krhek krvni strdek, ki je le v šibkem stiku s steno še normalne pljučne arterije. V primeru nepopolne resorpcije se spremeni v endotelizirano fibrozno tkivo, ki prerašča intimo in infiltrira medijo pljučne arterije.¹ V prizadetem žilju prihaja do lokalnih (»in situ«) tromboz zaradi upočasnjenega pretoka in aktiviranja trombogenih faktorjev. V neprizadetih delih pljučne žilne mreže pa se lahko razvije sekundarna arteriopatija, ki je po eni strani neposredna posledica povečanih strižnih sil na intimo teh arterij in po drugi strani vpliva številnih mediatorjev, ki se ob tem sproščajo.^{8–11} Med njimi igra pomembno vlogo endotelin-1, najpomembnejši vazokonstriktor v telesu.¹² Oba procesa vodita v napredovanje bolezni, ki jo označuje povečevanje upornosti pljučnega žilja, obremenitev in remodeliranje desnega prekata. Pri več kot 50 % bolnikov ni podatkov o preboleli globoki venski trombozi (GVT) ali pljučni emboliji (PE)¹, kar je lahko posledica dejstva, da GVT in PE pogosto potekata brez simptomov.¹³ Alternativna razlaga je, da gre pri nekaterih oblikah KTEPH za primarno arteriopatijo in endotelijsko disfunkcijo, ki povzroči sekundarno lokalno trombozo.¹⁴

Diagnostika KTEPH

Simptomi in znaki KTEPH se ne razlikujejo od tistih, ki jih srečamo pri drugih oblikah pljučne hipertenzije in popuščanju desnega srca. KTEPH odkrijemo pri bolnikih, ki jih obravnavamo zaradi napredujoče dispneje ob naporu, sinkope ob naporu, obremenitvene angine pektoris, hemoptiz, prsne

bolečine ali znakov popuščanja desnega srca. Verjetnost KTEPH poveča osebna ali družinska anamneza PE ali GVT in/ali anamneza o prebolelih simptomih, ki bi jih lahko pripisali neprepoznani trombozi ali pljučni emboliji v preteklosti.

Na začetku lahko diagnostiko v pravo smer usmerita že rentgenski posnetek prsnega koša in elektrokardiogram, ultrazvočni pregled srca pa potrди sum na pljučno hipertenzijo in izključi drugo patologijo srca. Nadaljevanje diagnostike novoodkrite pljučne hipertenzije zaobjema več preiskav, katerih opis presega obseg tega prispevka. Potrebno pa je že zgodaj izključiti prav KTEPH. Metoda izbire za ločevanje KTEPH od pljučne arterijske hipertenzije (PAH) je zaenkrat ventilacijska in perfuzijska (V/P) scintigrafija pljuč, ki v primeru KTEPH prikaže segmentne okvare v perfuziji pljuč. Občutljivost metode je več kot 95 % ob specifičnosti več kot 90 %.¹⁵⁻¹⁸ CTA, ki je v zadnjih letih postala metoda izbire za diagnostiko akutne pljučne embolije, ima pri diagnostiki KTEPH za zdaj še omejen pomen, saj je ob odlični specifičnosti (več kot 99 %) občutljivost le 51,3–67,0 %.^{15,19} Moč CTA upade zlasti pri prikazovanju neokluzivnih trombov na ravni segmentnih in subsegmentnih arterij. Šele najnovejše generacije CT se približujejo občutljivosti klasične angiografije.²⁰ Preiskava zato ni optimalna pri razlikovanju med KTEPH in PAH. Veliko obeta perfuzijsko magnetno resonančno slikanje in magnetno resonančna angiografija (MRA). Preiskovanici niso izpostavljeni ionizirajočemu sevanju, zato je primerna tako za mlajše bolnike kot za tiste, ki potrebujejo serijske ponovitve preiskave. Občutljivost pri ločevanju med PAH in KTEPH se približuje občutljivosti V/P scintigrafije.²¹⁻²³ Dodatno omogoča meritve minutnega volumna srca, systemskega pretoka in pretoka v pljučnem žilju, iz česar lahko opredelimo tudi velikost desno-levega ali levo-desnega šanta.^{23,24} Zlati standard za potrditev KTEPH in prikaz sprememb navkljub napredku MRA in CTA za zdaj še vedno predstavlja angiografija pljučnega žilja, ki je v večini centrov pred PEA obvezna.^{9,25,26}

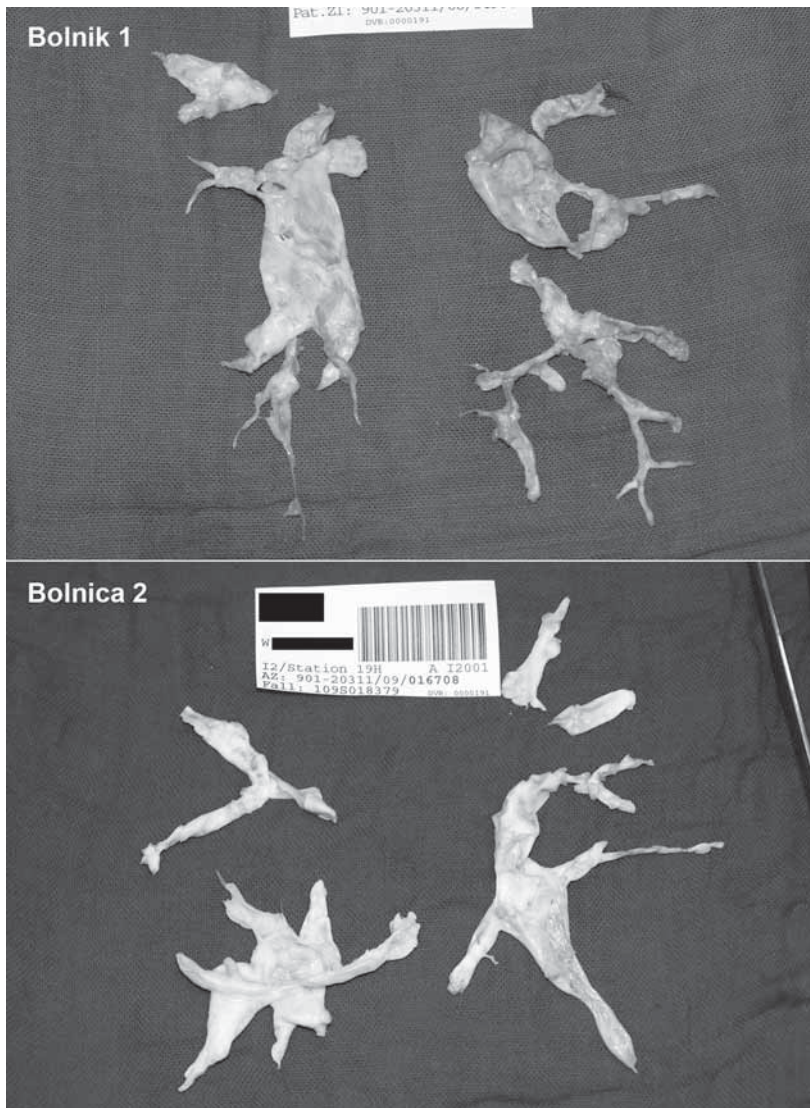
Poleg slikovnih preiskav je pri oceni teže bolezni, operabilnosti in napovedi izida potrebna tudi kateterizacija desnega srca in in-

vazivno merjenje upornosti pljučnih arterij (PVR), srčnega indeksa (CI) in srednjega pritiska v pljučnih arterijah (mPAP). Trenutno med vodilnimi strokovnjaki tega področja prevladuje mnenje, da vazodilatacijski test, s katerim dokazujemo reverzibilnost pljučne hipertenzije, bistveno ne vpliva na odločitev o zdravljenju KTEPH, vendar trdnih dokazov za to zaenkrat še ni.

Zdravljenje

Vsi bolniki s KTEPH potrebujejo trajno antikoagulacijsko zaščito. Z njo preprečimo ponovitve pljučnih embolizmov in napredovanje lokalnih tromboz zaradi upočasnjene pretoka. Dokončna ocena KTEPH je možna šele po vsaj 3 mesecih ustreznega antikoagulacijskega zdravljenja, saj se v tem času lahko raztopijo morebitni sveži embolizmi.¹¹

Zdravljenje izbire je pri KTEPH pljučna endarteriektomija (PEA). O prvih uspešnih posegih je Moser s kolegi poročal že v letu 1965.²⁷ Poseg je tehnično zelo zahteven in je bil sprva povezan z visokim oboperativnim tveganjem za zaplete, vendar pa se je tehnika vztrajno razvijala in danes razviti centri, ki jih je na svetu le nekaj, poročajo o 5-odstotni oboperativni umrljivosti.^{9,11,28,29} Kirurško zdravljenje KTEPH je lahko potencialno kurativno.^{9,11,28,29} Napredek v kirurški tehniki omogoča odstranitev tudi zelo periferno ležečih trombembolizmov vse do ravni subsegmentnih arterij (slika 1). Po odstranitvi že fibroziranih trombembolizmov se zmanjša upornost pljučne žilne mreže, zaradi česar se zavre razvoj sekundarne arteriopatije, ki lahko tudi nazaduje. Po normalizaciji tlakov v pljučnem obtoku se postopno izboljša tudi funkcija desnega prekata. Odločitev o operabilnosti bolnika mora biti sprejeta v specializiranemu centru ob konzultiranju izkušenega kirurga. Med centri obstajajo precejšnje razlike v teh ocenah. Merila, ki jih upoštevajo pri odločitvi o operabilnosti bolnikov tudi v Univerzitetni bolnišnici Dunaj (AKH Dunaj), kjer se obravnavajo naši bolniki, so: a) simptomatska KTEPH z invazivno izmerjenim mPAP > 25 mmHg, b) diagnostična evalvacija bolnika po vsaj 3 mesecih antikoagulantnega zdravljenja, c) dokaz kirurško dostopnih trombembolizmov s pljučno an-



Slika 1: Trombembolični material, odstranjen iz pljučnih arterij naših dveh bolnikov. Pri obeh je bila diagnosticirana KTEPH perifernega tipa. Slike je prispevala kirurška ekipa iz Univerzitetne bolnišnice Dunaj, ki je operirala oba bolnika.

giografijo ali CTA najnovejše generacije, č) pričakovan upad upornosti pljučnega žilja na manj kot 50 % predoperativne in d) ugoden predoperativni profil tveganja bolnika.³⁰

PEA poteka v globoki hipotermiji (20°C) med cirkulacijskim zastojem, saj je potrebno brezkrvno operativno polje. Kirurg napravi rez v intraperikardnem delu pulmonalne arterije, poišče pravo raven endarteriektomije (med medijo in fibroznim materialom) in ga nato sledi v lobarne, segmentne in subsegmentne arterije. Fibrozirani trombembolični material se lahko nato odstrani v celoti. Cirkulacijski zastoj ne sme presegati 20 minut. V tem času izkušen kirurg poseg opravi na enem pljučnem krilu. Sledi obdobje reperfuzije in nato ponovitev postopka še na drugem krilu. Specifični zapleti po PEA (poleg tistih, ki spremljajo vse večje posege v

prsne košu) so reperfuzijski sindrom pljuč in perzistentna pljučna hipertenzija. Nevrološke okvare so redke.^{9,25,28,31}

Kljub napredku PEA tretjine do polovice bolnikov s KTEPH ni mogoče operirati zaradi preveč distalnih trombembolizmov ali preslabega telesnega stanja.^{29,32} Pri približno 10 % bolnikov po PEA pljučna hipertenzija vztraja ali se ponovi, kar je prognostično neugodno. Klasični medikamentni ukrepi – diuretiki, kisik, metildigoksin – ne vplivajo na patofiziološke mehanizme bolezni, zato veljajo za podporno zdravljenje. Neučinkoviti so tudi kalcijevi antagonisti.

Nove možnosti zdravljenja odpirajo inhibitorji fosfodiesteraze-5 (sildenafil, tadalafil), antagonisti endotelinskih receptorjev (bosentan, sitaxsentan, ambrisentan) in prostanoide (iloprost, epoprostenol, treprostinil). Našteta zdravila so dokazano učinkovita pri zdravljenju PAH in so se pričela uporabljati tudi pri bolnikih s KTEPH, saj je mogoče z njimi spremeniti potek bolezni.³³ Učinkovitost sildenafil, bosentana in treprostinila je potrdilo več nekontroliranih raziskav^{32,34-38} in ena pilotna s placebom kontrolirana študija sildenafil, ³⁹ ki so poročale o izboljšanjem preživetju in telesni zmogljivosti. V decembru 2008 so bili objavljeni rezultati prve s placebom kontrolirane, dvojno slepe, randomizirane študije učinka bosentana pri neoperabilnih oblikah KTEPH (BENEFiT), ki je pokazala le pozitivne hemodinamske učinke bosentana (padec PVR in porast CI), ne pa izboljšanja telesne zmogljivosti po 16 tednih zdravljenja bolnikov z neoperabilnimi oblikami KTEPH ali z vztrajajočo pljučno hipertenzijo 6 mesecev po PEA.⁴⁰

Poleg uporabe teh zdravil pri bolnikih, ki niso kandidati za PEA, je odprto tudi vprašanje uporabe v predoperativni pripravi in po uspešni PEA. Za stabiliziranje bolnika pred posegom so v nekaterih centrih uspešno uporabili epoprostenol,⁴¹⁻⁴⁴ podobne učinke pa nudijo tudi inhibitorji fosfodiesteraze-5 in antagonisti endotelinskih receptorjev. Njihov ugoden hemodinamski učinek najverjetneje izboljšuje rezultat PEA, uporabna pa so tudi pri premoščanju kritičnega pooperativnega obdobja. Študij, ki bi potrdile ta predvidevanja, še ni.

Pri bolnikih z neoperabilno KTEPH, ki so telesno za to sposobni, je zadnji izhod obojestranska presaditev pljuč.

Napoved izida

Nezdravljena KTEPH ima slabo napoved izida, čeprav so poročila pičla. Prvo poročilo iz leta 1982 navaja okoli 70-odstotno triletno preživetje pri bolnikih z začetnim mPAP 31-40 mmHg in manj kot 20-odstotno triletno preživetje bolnikov z mPAP > 50 mmHg.⁴⁵ Triletno preživetje skupine poljskih bolnikov z mPAP > 30 mmHg, zdravljenih z antikoagulacijskimi zdravili, je bilo 10 % (povprečni mPAP umrlih je bil 51 mmHg).⁴⁶ Odstopa skupina japonskih bolnikov z mPAP > 25 mmHg (povprečno 50 mmHg), pri kateri avtorji navajajo srednje preživetje kar 6,8 let.⁴⁷ Tako PEA kot zdravljenje z zdravili, ki spreminjajo potek bolezni, napoved izida izboljša. Napovedni dejavniki za potek neoperabilne KTEPH in izid PEA so mPAP, PVR, tlak v desnem atriju, šest minutni test hoje (6MWD) in difuzijska kapaciteta pljuč.^{48,49} Obsežna retrospektivna kohortna študija v Veliki Britaniji, ki je zajela 469 bolnikov, navaja 88-odstotno enoletno ter 76-odstotno triletno preživetje po PEA ter 82-odstotno enoletno in 70-odstotno triletno preživetje pri neoperabilnih bolnikih.²⁹ Skupini se po hemodinamskih in demografskih značilnostih nista razlikovali. 85 % neoperabilnih bolnikov je prejelo sildenafil, bosentan ali prostanooid, v primerjavi z operabilnimi, ki so specifično zdravljenje prejeli le v 53 %, kar govori v prid temu, da bolezen modulirajoča zdravila vendarle izboljšujejo napoved izida bolezni glede preživetja. Ugotovitve so skladne tudi z rezultati študije BENEFIT.⁴⁰ Bolj dramatična je bila razlika v telesni zmogljivosti, ki je bila pomembno boljša v skupini bolnikov po PEA, v kateri je bilo tri mesece po PEA kar 88 % bolnikov uvrščenih v funkcionalni razred WHO I ali II, v primerjavi z 12 % pred PEA. Izboljšanja zmogljivosti pri bolnikih z neoperabilno obliko KTEPH ni bilo, ali pa je bilo le prehodno. Le manjša podskupina teh bolnikov je vseeno beležila trajnejše izboljšanje funkcionalnega statusa in imela boljšo napoved izida.

Naše izkušnje

Ugotovili smo, da slovenski bolniki s KTEPH niso imeli dostopa do kirurškega posega, ki edini lahko pripelje do ozdravitve. Zaradi redkosti bolezni in zahtevnosti kirurškega posega ta v Sloveniji ni bil izvedljiv. Zato smo se povezali z AKH Dunaj, kjer že vrsto let uspešno sodelujemo na področju presaditve pljuč, saj ima kirurška ekipa pod vodstvom profesorja Klepetka dolgoletne odlične izkušnje tudi s PEA. Tako je v sodelovanju z AKH Dunaj sedaj kirurški poseg dostopen tudi slovenskim bolnikom. Predstavljamo prva dva slovenska bolnika, ki sta bila leta 2008 in 2009 iz naše klinike napotena na PEA v AKH Dunaj in bila uspešno operirana.

Bolnik 1

44-letni moški je imel prvi trombotični dogodek leta 1995, ko je prebolel globoko vensko trombozo desne goleni. V sledečih letih je navajal napredujočo dispnejo ob naporih, kar so pripisali slabi telesni pripravljenosti in debelosti (BMI 37). V letu 2002 je utrpel masivno pljučno embolijo, ki je bila zdravljena s sistemsko trombolizo. Kljub uspešni trombolizi so tlaki v pljučnem žilju ostali povišani. Srednji tlak v pljučnih arterijah (mPAP) je bil 54 mmHg. Ugotovili smo kronične tromboembolizme na ravni segmentnih pljučnih žil. Testi na trombofilijo, antifosfolipidna protitelesa in lupusne antikoagulate so bili negativni. Bolnika smo predstavili kot kandidata za PEA torakalnim kirurgom v AKH Dunaj. Poseg je bil zavržen zaradi previsokega tveganja periferne narave bolezni in prevelike bolnikove telesne teže. Tudi presaditev pljuč je bila preveč tvegana. Bolnika smo nato zdravili z antikoagulantnimi zdravili in podpornim zdravljenjem, vključno z zdravljenjem s kisikom na domu, ter mu svetovali zmanjšanje telesne teže. Konzervativno zdravljenje je bilo zadovoljivo v naslednjih petih letih, v katerih je pod nadzorom uspel izgubiti 20 kg. Kljub temu je bil ves čas v funkcijskem razredu WHO IV. V letu 2008 pa je utrpel tri poslabšanja desnostranskega srčnega popuščanja. Zdravljenje s sildenafilom, uvedeno po drugem poslabšanju, je bilo učinkovito le prehodno. Bolnika

smo ponovno predstavili kirurgom v AKH Dunaj, ki so se tokrat odločili za poseg. Poseg je bil uspešen, trombembolični material, odstranjen med operacijo, je prikazan na Sliki 1. Po uspešnem posegu smo beležili padce tlakov v pljučem žilju in izboljšanje delovanja desnega srca. Bolnik ni več potreboval kisika in se je uspešno rehabilitiral. Že eno leto je v funkcijskem razredu WHO I-II, ima normalne tlake v pljučnem obtoku izmerjene neinvazivno, normalen NT-proBNP in v šestminutnem testu hoje prehodi brez kisika 540 m.

Bolnica 2

V naši ustanovi smo obravnavali 37-letno žensko po tem, ko je od leta 2004 trikrat utrpela obsežno pljučno embolijo, prvič med jemanjem oralne kontracepcije s kombinacijo etinilestradiola in levonorgestrela, nato dvakrat ob neurejenem antikoagulantnem zdravljenju. CT angiografija je obkrajala polnitvene okvare na ravni segmentnih in subsegmentnih arterij. Testi na trombofilijo, antifosfolipidna protitelesa in lupusne antikoagulate so bili negativni. Postavljena je bila diagnoza KTEPH. Po opravljeni desnostranski kateterizaciji, pri kateri je bil izmerjen mPAP 30 mmHg, je bilo ocenjeno, da bi lahko imel ugoden učinek nifedipin, ki so ga bolnici takrat uvedli. Bolezen je v naslednjih 2 letih počasi napredovala, vendar je bila bolnica ob konzervativnem zdravljenju stabilna. Ultrazvočne meritve so prikazale širitev desnega srca in višanje sistoličnih tlakov. Maja 2007 je bolnica pričela prejemati sildenafil namesto nifedipina, po katerem je prišlo do prehodnega padca tlakov v desnem prekatu in do izboljšanja telesne zmogljivosti. Kljub prehodnemu izboljšanju se je 6 mesecev kasneje stanje ponovno pričelo slabšati. Dodatno je bil uveden bosentan, 6 mesecev kasneje pa še inhalacijski iloprost, ki ga je po 5 mesecih prenehala jemati zaradi stranskih učinkov. V septembru 2008 je imela bolnica pregled v ambulanti našega oddelka. Bolnica je bila v funkcijskem razredu po WHO III-IV, invazivno izmerjeni mPAP je bil 50 mmHg. Poleg ostalih preiskav sta bili opravljeni V/P scintigrafija pljuč in pljučna arteriografija. Preiskavi sta potrdili KTEPH perifernega tipa, ki pa je bila še operabilna.

Bolnico smo predstavili kirurški ekipi na AKH Dunaj, ki je potrdila, da bolnica izpolnjuje merila za operativni poseg. Februarja 2009 je bila uspešno opravljena PEA. Trombembolični material odstranjen med operativnim posegom je prikazan na Sliki 1. Že začetni pooperativni hemodinamskimi kazalci so bili dobri (mPAP takoj po posegu 22 mmHg), telesna zmogljivost se ji je hitro popravila. Rehabilitacija je potekala odlično. Bolnica je v funkcijskem razredu WHO I-II že pol leta, ima normalen NT-proBNP in v šestminutnem testu hoje prehodi 585 m.

Zaključek

KTEPH je nova bolezen na medicinskem radarju. Nezdravljena v kratkem času povzroči nepovratno desnostransko srčno popuščanje in smrt. Zdravljenje izbire za primerne bolnike je PEA, saj jim nudi najboljše možnosti za preživetje in pomembno dolgotrajno izboljšanje funkcionalnega statusa. Priznani strokovnjaki na tem področju menijo, da bi moral biti vsak bolnik s postavljeno diagnozo KTEPH predstavljen izkušeni kirurški ekipi, ki edina lahko poda oceno operabilnosti. Zaradi redkosti bolezni in zahtevnosti kirurškega posega v Sloveniji zaenkrat ne opravljamo. Po pripravi bolnike napotimo v regionalni center AKH Dunaj, ki ima s PEA dolgoletne izkušnje in odlične rezultate. Prodor nove generacije zdravil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije obeta koristi tudi bolnikom s KTEPH, ki niso primerni kandidati za operativni poseg, in verjetno izboljšuje izid PEA.

Literatura

1. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2236-8.
2. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(7): 564-7.
3. Lang I, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(7): 568-70.
4. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors

- for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33(2): 325-31.
5. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99(10): 1325-30.
 6. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2257-64.
 7. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130(1): 172-5.
 8. Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(7): 608-14.
 9. Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1973; 64(1): 29-35.
 10. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23(4): 637-48.
 11. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113(16): 2011-20.
 12. Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, Boomsma F, Jansen HM, Kloek JJ, et al. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2006; 70(8): 1058-63.
 13. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, Brunengo E, Claudel S, Sagnard L, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160(2): 159-64.
 14. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000; 15: 440-48.
 15. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, 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* 2007; 48(5): 680-4.
 16. D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR. Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1984; 85(4): 457-61.
 17. Lisbona R, Kreisman H, Novales-Diaz J, Derbekyan V. Perfusion lung scanning: differentiation of primary from thromboembolic pulmonary hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144(1): 27-30.
 18. Moser KM, Page GT, Ashburn WL, Fedullo PF. Perfusion lung scans provide a guide to which patients with apparent primary pulmonary hypertension merit angiography. *West J Med* 1988; 148(2): 167-70.
 19. Pitton MB, Kemmerich G, Herber S, Schweden F, Mayer E, Thelen M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic impact of Multislice-CT and selective Pulmonary-DSA. *Rofo*. 2002; 174(4): 474-9.
 20. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(7): 577-83.
 21. Wolff K, Bergin CJ, King MA, Ghadishah E, Sung DW, Clopton P, et al. Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography in chronic thromboembolic disease. *Acad Radiol* 1996; 3(1): 10-7.
 22. Bergin CJ, Hauschildt J, Rios G, Belezzuoli EV, Huynh T, Channick RN. Accuracy of MR angiography compared with radionuclide scanning in identifying the cause of pulmonary arterial hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(6): 1549-55.
 23. Nikolaou K, Schoenberg SO, Attenberger U, Scheidler J, Dietrich O, Kuehn B, et al. Pulmonary arterial hypertension: diagnosis with fast perfusion MR imaging and high-spatial-resolution MR angiography - preliminary experience. *Radiology* 2005; 236(2): 694-703.
 24. Kreitner KF, Kunz RP, Ley S, Oberholzer K, Neeb D, Gast KK, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007; 17(1): 11-21.
 25. Lang IM, Klepekto W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 555-9.
 26. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393-8.
 27. Moser KM, Houk VN, Jones RC, Hufnagel CC. Chronic, massive thrombotic obstruction of the pulmonary arteries. Analysis of four operated cases. *Circulation* 1965; 32(3): 377-85.
 28. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(5): 1457-62.
 29. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated

- chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1122-7.
30. Lang IM, Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 555-9.
 31. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-72.
 32. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005 Oct; 128(4): 2599-603.
 33. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jaïs X, Humbert M, Hooper MM. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc* 2006 Sep; 3(7): 594-600.
 34. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(8): 1139-41.
 35. Hooper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128(4): 2363-7.
 36. Hughes RJ, Jaïs X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28(1): 138-43.
 37. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129(6): 1636-43.
 38. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007; 5(3): 483-9.
 39. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134(2): 229-36.
 40. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al for the BENEFiT study group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(25): 2127-34.
 41. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338-43.
 42. Kerr KM, Rubin LJ. Epoprostenol therapy as a bridge to pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 319-20.
 43. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 595-600.
 44. Cabrol S, Souza R, Jaïs X, Fadel E, Ali RH, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(4): 357-62.
 45. Riedel M, Stanek V, Widimisky J, Perovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8.
 46. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818-23.
 47. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nagaya N. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med* 1999; 38: 543-6.
 48. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33(2): 332-8.
 49. Saouti N, de Man F, Westerhof N, Boonstra A, Twisk J, Postmus PE, et al. Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med* 2009; 103: 1013-9.