

LĒTINĖS TROMBINĖS EMBOLINĖS PLAUTINĖS HIPERTENZIJOS GYDYMAS

Vaiva Kumpauskaitė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Įvadas. Lėtinė trombinė embolinė plautinė hipertenzija (LTEPH) yra progresuojanti plaučių kraujagyslių liga, kurios priežastis yra plaučių arterijų trombinė embolija (PATE). Pasireiškia 0,6–4,4 proc. pacientų, kuriems įvyko ūminė PATE. LTEPH būdingi trombai plaučių arterijose ir mikroskopiniai kraujagyslių pokyčiai, kurie sukelia padidėjusį kraujagyslių pasipriešinimą, spaudimo plaučių arterijoje padidėjimą, dešinėsios širdies nepakankamumą ir galiausiai – mirtį. Sergančiųjų šia liga penkerių metų išgyvenamumas negydant, kai vidutinis plaučių arterijos spaudimas (vPAS) yra > 40 mmHg, yra 30 proc., tik 10 proc., kai vPAS > 50 mmHg. Tačiau yra keletas šios ligos gydymo galimybių. Pagrindinis gydymo būdas yra chirurginis trombų pašalinimas iš stambiųjų plaučių arterijų atliekant endarterektomiją. Tačiau procedūra ne visais atvejais yra tinkama. Mažiau invazinė procedūra yra balioninė angioplastika. Taip pat galima skirti medikamentinį gydymą.

Diagnostika ir gydymo taktikos parinkimas. LTEPH diagnozuojama, kai randami trombai plaučių arterijose ir patvirtinama plautinė hipertenzija. Trombai aptinkami atliekant krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos angiografiją bei plaučių ventilacijos – perfuzijos scintigrafiją. Plautinė hipertenzija įtariama radus hemodinamikos pokyčių širdies ultragarsinio tyrimo metu bei patvirtinama atliekant dešiniųjų širdies ertmių manometriją. Diagnozavus LTEPH skiriamas antikoguliacinis gydymas visam gyvenimui bei vertinama, ar pacientui galima atlikti plaučių arterijų endarterektomiją (1 pav.). Pirmiausia turi būti įvertinama trombų vieta. Trombai, esantys pagrindinėse, skiltinėse, segmentinėse ir kai kuriais atvejais

subsegmentinėse arterijose, gali būti pašalinami atliekant endarterektomiją. Kai trombai yra distaliau, gali būti tinkama balioninė angioplastika. Dėl gydymo taktikos turi būti sprendžiama multidisciplininėje komandoje plautinės hipertenzijos centre.

Plaučių arterijų endarterektomija. Įvairių autorių duomenimis, nuo 10 iki 50 proc. pacientų, segančių LTEPH, yra neoperabilūs. Tačiau visiems kitiems, kuriems operacija techniškai įmanoma ir kurie yra tinkamos funkcinės būklės, rekomenduojama atlikti endarterektomiją. Operacijos metu atliekama abipusė endarterektomija pašalinant arterijų vidinį ir vidurinį sienelės sluoksnį. Procedūra atliekama naudojant dirbtinę kraujo apytaką ir hipotermiją. Nerekomenduojama atlikti vienpusės endarterektomijos, nes kitoje pusėje paliekama negydyta liga. Operacija yra susijusi su tam tikra rizika, įskaitant bendrąją riziką, susijusią su didele operacijos apimtimi, bei specifinių komplikacijų riziką, tokių kaip, plaučių reperfuzinis pažeidimas, kuris įvyksta ~10 proc. atvejų. Todėl prieš operaciją reikia įvertinti rizikos ir naudos santykį, vertinant ne tik trombų lokalizaciją, bet ir paciento amžių, funkcinę būklę, gretutines ligas.

Sėkminga plaučių arterijų endarterektomija susijusi su prailgėjusiu išgyvenamumu, pagerėjusia funkcinė klase pagal PSO, pagerėjusia hemodinamikos rodikliais bei gyvenimo kokybe. Tačiau iki 35 proc. atvejų procedūra nebūna sėkminga ir plautinės hipertenzijos simptomai išlieka arba po kiek laiko liga atsinaujina. Pasikartojantys plautinės hipertenzijos simptomai gali būti susiję su bloga antikoaguliacija arba distalinių arterijų liga. Plautinė hipertenzija gali atsinaujinti praėjus

ir 10 m. po operacijos, todėl reikalinga ilgalaikė pacientų stebėseną. Ligai atsinaujinus galima svarstyti dėl pakartotinės operacijos.

Balioninė plaučių arterijų angioplastika.

Šis gydymo metodas yra pakankamai naujas ir atliekamas tik specializuotuose centruose. Lietuvoje ši procedūra kol kas neatliekama. Balioninė angioplastika galėtų būti tinkama pacientams, kuriems dėl trombozų lokalizacijos arba sukios bendrosios būklės negalima atlikti endarterektomijos. Taip pat ši procedūra gali būti tinkama, kai endarterektomija nesėkminga ir plautinės hipertenzijos simptomai išlieka arba atsinaujina. Balioninė angioplastika yra mažiau invazinė procedūra nei endarterektomija, jos metu nereikia bendrosios anestezijos bei dirbtinės kraujo apytakos. Procedūros metu per šlaunies arba jungo veną, naudojant vaizdinius tyrimus, dažniausiai pulmoangiografiją, kateterio pagalba iki pažeidimo vietos įkišamas balionas. Išpūtus balioną, praplečiamos pažeistos kraujagyslės, mechaniškai sutraukiant trombus. Taip atkurama normali kraujo tėkmė. Vienos procedūros metu kraujagyslės gali būti plečiamos vienoje arba keliose skiltyse, įprastai reikalingos kelios pakartotinės procedūros. Ekspertų nuomone, balioninė angioplastika yra kontraindikuotina, kai yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba alergija jodo kontrastinėms medžiagoms. Procedūra gali komplikuotis kraujagyslės perforacija, reperfuziniu pažeidimu, kuris pasireiškia plaučių edema ir kraujo iškosėjimu, tačiau mirties rizika yra nedidelė. Tyrimai parodė, kad balioninė angioplastika sumažina plautinės hipertenzijos simptomus, pagerina funkcinę būklę, fizinio krūvio toleranciją, sumažina smegenų natriuretino peptido kiekį (BNP). Taip pat užfiksuota pagerėjusi dešiniojo skilvelio funkcija. Tačiau procedūra ne visada sėkminga, iki 23 proc. pacientų plautinės hipertenzijos simptomai išlieka.

Medikamentinis gydymas. Šis gydymas skiriamas, kai negalima atlikti intervencinių procedūrų arba kai plautinė hipertenzija išlieka, arba atsinaujina po operacinio gydymo.

Šiuo metu patvirtintas vienas vaistas LTEPH gydymui – guanilatciklazės stimulatorius riociguatas. Šis vaistas didina azoto oksido, kuris yra endogeninis vazodilatatorius, kiekį. Sergant LTEPH, jo kiekis būna sumažėjęs. CHEST-1 tyrimo metu rasta, kad 16 savaičių vartojant riociguatą, lyginant su placebo, pagerėjo 6 min. ėjimo testo rezultatai (6 MĖT), sumažėjo plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PKP), NT-proBNP, padidėjo PSO funkcinė klasė. Tačiau riociguato grupėje nustatyta daugiau hipotenzijos bei kraujo iškosėjimo atvejų.

Taip pat atlikti randomizuoti klinikiniai tyrimai su vaistais, skirtais kitos kilmės plautinei hipertenzijai gydyti. Svarstoma, kad gydymui galėtų būti veiksmingi vaistai, skiriami plaučių arterinei hipertenzijai gydyti, nes šios ligos metu histologiniai pokyčiai plaučių kraujagyslėse yra panašūs kaip LTEPH metu. Vienas iš tokių vaistų yra 5 tipo fosfodiesterazės inhibitorius sildenafilis. 2008 m. atliktame tyrime buvo vertinamas sildenafilio veiksmingumas gydant LTEPH. Po 12 savaičių gydymo, lyginant su placebo grupe, 6 MĖT rezultatai nepagerėjo, tačiau reikšmingai pagerėjo PSO funkcinė klasė bei sumažėjo PKP. Taip pat buvo tirtas endotelino receptorių antagonistų poveikis gydant LTEPH. MERIT-1 tyrimo metu buvo vertinamas macitentano veiksmingumas. Po 16 savaičių gydymo reikšmingai sumažėjo PKP, o po 24 savaičių gydymo pagerėjo 6 MĖT rezultatai. Taip pat buvo atliktas BENEFIT tyrimas su bosentanu. Rezultatai parodė, kad po 16 savaičių gydymo bosentanu reikšmingai sumažėjo PKP, tačiau pokyčio 6 MĖT nebuvo. Plaučių arterijos hipertenzijai gydyti taip pat vartojami prostaciklino sintetiniai analogai, tačiau nėra pakankamai duomenų, įrodančių jų veiksmingumą gydant LTEPH.

Medikamentinis gydymas galėtų būti naudojamas ir kaip tiltas į endarterektomiją arba balioninę angioplastiką. Tyrimai parodė, kad medikamentinis gydymas gali reikšmingai sumažinti PKP ir taip pagerinti operacijos baigtis. Tačiau nežinoma, ar vaistai

veikia krešulius arba kraujagyslės sienelę, o tai gali sunkinti endarterektomijos procedūrą. Šiuo metu nėra pakankamai duomenų apie tokio gydymo naudą.

Ateities perspektyvos. Pastaraisiais metais vyksta daug pokyčių LTEPH gydymo srityje. Šiuo metu svarstoma galimybė skirti kompleksinį gydymą: endarterektomiją, balioninę angioplastiką ir medikamentinį gydymą tam pačiam pacientui, taip tuo pačiu metu būtų gydoma ir stambųjų, ir smulkiųjų kraujagyslių liga. Taip pat reikalingi tyrimai, kuriuose būtų lyginama endarterektomijos ir balioninės angioplastikos pranašumai ir trūkumai, kai pagal anatominę pažeidimo lokalizaciją

gydymui tinkami abu būdai. Medikamentinio gydymo srityje tyrinėjami nauji vaistai, taip pat vaistų deriniai, kurios gali būti veiksmingi LTEPH gydymui.

Išvados. LTEPH gydymas nuolat tobulėja. Pastaraisiais metais atsirado naujų gydymo galimybių, patobulėjo chirurginė technika. Kadangi LTEPH yra daugialypė liga, tikėtina, kad ateityje gydymui bus naudojamas ne vienas kuris metodas, bet kelių metodų derinys. Todėl labai svarbu, kad kiekvienas pacientas gautų būtent jam tinkamą gydymą. Tam reikalingi plautinės hipertenzijos centrai, kuriuose dirba multidisciplininė komanda ir prieinamos visos gydymo galimybės.

Literatūra

1. Madani M, Takesi O, Simonneau G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170105.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL 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). *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
3. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–329.
4. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM et al. 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* 2017; 5: 785–794.
5. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–2134.