

Kongenitális szívbetegséghez társuló pulmonalis artériás hipertónia

Bálint Olga Hajnalka, Ablonczy László, Temesvári András

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Bálint Olga Hajnalka, 1096 Budapest, Haller u. 29. E-mail: balintoh@gmail.com

A pulmonalis artériás hipertónia (PAH) a kongenitális szívbetegségek egyik legsúlyosabb szövődménye. A felnőtt kongenitális betegek demográfiai adatainak változásával kevesebb az egyszerű sönthöz, és több a komplex kongenitális vitiumhoz köthető PAH. A PAH jelentősen rontja a prognózist, és növeli a mortalitást és a morbiditást ebben a betegcsoportban. A specifikus PAH-kezelés teljes spektruma elérhető sönthöz köthető PAH-ban is, és a betegek prognózisa bizonyítottan javítható a kezeléssel.

Kulcsszavak: kongenitális szívbetegség, pulmonalis artériás hipertónia, Eisenmenger-szindróma

Congenital Heart Disease Associated With Pulmonary Hypertension

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is one of the most severe complication in congenital heart disease. As a consequence of demographic changes in adult congenital population, there is a trend toward less simple shunts and more complex lesions associated to PAH. PAH has prognostic significance, and increases mortality/morbidity in congenital patients. The entire spectrum of PAH specific therapy is available, and it has been shown that is effective in improving the prognosis in these patients.

Keywords: congenital heart disease, pulmonary arterial hypertension, Eisenmenger's syndrom

A felnőtt kongenitális szívbeteg populáció igen heterogén csoportot alkot, amelyben megtalálható az egyszerű sönthöz, a komplex palliált vagy rekonstrukciós műtéteken át esett beteg is. A kongenitális szívbetegségek kevesebb mint 5%-a szövődik pulmonalis artériás hipertóniával (PAH). Az Eisenmenger-szindróma kialakulására a PAH-os betegek között nincs pontos adat (1, 2). A PAH megjelenése jelentős életminőség- és életkilátás-romláshoz vezet (3), korlátozza a rekonstrukciós műtétek lehetőségét, az esetek többségében pedig a magas mortalitás miatt kontraindikálttá válnak a terhesség és a nonkardiális műtétek. Amennyiben cianózis is van, hosszú távon többszervi betegségek társulása várható.

Definíció és patomechanizmus

Hemodinamikai definíció szerint akkor áll fenn pulmonalis hipertónia, ha az átlagos artériás vérnyomás

a tüdőartériában nyugalomban 25 Hgmm fölé emelkedik (4). A sönthöz vitiumok egy részében a nagy bal-jobb sönt okozta pulmonalis flow generálja a magas pulmonalis nyomást, ugyanakkor a pulmonalis rezisztencia (PVR) alacsony (<3 Wood egység, WE). Ez általában jellemző pitvariszeptum-defektusra, ilyenkor a $Q_p/Q_s > 1,5$. Ezen állapot progressziójával a PVR növekedésével (>3 WE) csökken a pulmonalis flow, és a bal-jobb sönt is csökken, ekkor már sönthöz köthető PAH-ról beszélünk. További PVR-emelkedés mellett a sönt megfordul, jobb-bal lesz, a beteg cianotikussá válik; állapotát Eisenmenger-szindrómának nevezük.

A hemodinamikai viszonyokra reagáló jobbkamrai remodelling nagyban befolyásolja a betegek prognózisát. A kongenitális vitiumos PAH jobb túlélést mutat az egyéb etiológiájú PAH-hal szemben (pl. idiopátiás PAH). Ez azzal magyarázható, hogy:

- a jobb kamra kongenitális vitiumokban jobban adap-

tálódik a magas nyomásra, főleg, ha a születés utáni időszakban nem veszítette el az „edzettségét”;

- *Eisenmenger-szindrómában* a pulmonalis keringés folyamatosan profitált a jobb-bal sönt okozta dekompenszióból;
- a söntös betegeknek „jobb” a terhelésre adott válaszuk, mivel a növekvő jobb-bal sönt mellett képesek a perctérfogatukat is megemelni (természetesen ezt a cianózis fokozódása árán teszik!).

Klasszifikáció

A sönthöz köthető PAH klasszifikációját (4, 5) már nem használjuk, de továbbra is irányt mutat a betegkezelési stratégiánkban:

1. csoport: *Eisenmenger-szindróma* – csak specifikus PAH gyógyszeres kezelésére alkalmas, söntzárás tilos.
2. csoportba: közepes-nagy pitvari- vagy kamraisep-tum-defektusok magas pulmonalis flow-val, illetve alacsony-közepes PVR-emelkedéssel, és cianózis nélkül. Söntműtét, szükség szerint specifikus kezelés jön szóba.
3. csoportban: kis söntök. Itt a sönt okozta jobbszív-fél-volumenterhelés nem magyarázza a pulmonalis vascularis betegség súlyosságát. Ebben a betegcsoportban felmerül az asszociált idiopátiás PAH-etiológia, amely befolyásolhatja a további kezelési stratégiát (IPAH-ként kezelni, és nem zárni a söntöt).
4. csoport: a korrekciós szívműtét utáni állapot. Itt műtét után perzisztáló vagy rekurrens PAH-ról van szó anélkül, hogy a betegeknek szignifikáns reziduális söntjük maradt volna.

Epidemiológia

A kongenitális vitiumok mellett kialakult PAH érinthet bármilyen korosztályt, de incidenciája növekszik az egyszerű söntök esetén a korral, és gyakoribb a későn zárt söntöknél. A legutóbbi felmérés alapján 3,2%-ban fordul elő PAH a kongenitális vitiumok között, és gyakoribb posttricuspidalis söntök esetén (6). A *Down-szindrómás* betegeknél a PAH korábban jelenik meg, és agresszívabb lefolyású (7, 8).

Klinikai kórkép

A PAH-os felnőtt kongenitális betegek kórképét a csökkenő funkcionális állapot uralja. A betegek gyakran fiatal felnőttkorra (20-30 éves) válnak cianotikussá, hematokritjuk megemelkedik. A krónikus szívelégtelenség tünetei súlyosbodnak a hypoxia, illetve a cianózis progressziójával, de a betegek többsége még évekig kom-

penzált marad. A palpitáció gyakori, általában pitvarfibrilláció vagy flutter okozza. A syncope inkább a labilis hemodinamikának (inadekvát perctérfogat) tudható be, mint a ritmuszavarnak.

Eisenmenger-szindrómában, a kialakult cianózis miatt ugyanúgy számolnunk kell a vérzés veszélyével, mint a trombózishajlammal (okok: kóros thrombocyták, abnormális koagulációs folyamat). Az agyi történések hátterében akár paradox embolizáció, cerebrális vénás trombózis vagy intracranialis vérzés is állhat. Ezek a betegek agytályogra is hajlamosak. Más szervi érintettség sem ritka, mint pl. cholelithiasis, cholecystitis, hypertrophiás osteoarthropathiák (hypoxia miatt), köszvény (hyperurikaemia), urát nephropathia és veseelégtelenség.

A kongenitális vitiumok mellett kialakult PAH-ban a halálozás leggyakoribb oka a hirtelen szívhalál (30%) és szívelégtelenség (25%) (1, 2). A kór természetes lefolyását jelentősen befolyásolja a terhesség, a nonkardiális műtétek okozta perioperatív halálozás és az infekciók (agytályog, infectiv endocarditis).

Diagnosztikus algoritmus

Az anamnézis, fizikális vizsgálat, nyugalmi szaturációmérés, EKG, mellkasröntgen és echokardiográfia általában elegendő a PH-gyanú felvetésére. A jobbszívfél-katéterezés alapján állítjuk fel a diagnózist. Meg kell mérni a következőket: közep pulmonalis artériás nyomás, pulmonalis vaszkuláris rezisztencia, perctérfogat (becslés Fick-módszerrel), wedge-nyomás és söntmérték. Vazoreaktivitást ritkán mérünk söntös betegnél. Amennyiben igazolódik a diagnózisunk, a PVR dönti el, a sönt zárható-e, vagy sem. Továbbá a funkcionális állapot-felmérés (NYHA osztály, 6 perces járásteszt, spiroergometria), és a BNP segít a rizikóbecslésben, illetve a kezelési javaslatban (monoterápia vagy kombinációs specifikus PAH-kezelés). A kongenitális szívbetegség sajátossága, főleg *Eisenmenger-szindróma* esetén, hogy fluktuáló a funkcionális állapotuk (NYHA osztály), emiatt gyakran az állapotromlás megállapításához hosszabb időre van szükség.

Kiegészítő vizsgálatokként TE, szív-MR és mellkas-CT angióra szükség lehet a komplex anatómiai viszonyok feltérképezésére. Vérvétel esetén mellkas-CT angio jön szóba, ekkor a tüdőartériák trombóza, illetve intrapulmonalis vérzés vagy infarktus tisztázandó. A rutin laborvizsgálatok rendszeres vérképet, elektrolit-, vese-, májfunkció- és húgysavszintet tartalmaznak. Cianózis mellett a kompenzált errythrocytosiszt kell igazolni, illetve a vashiányos állapotot kizárni (stabil állapotban transferrinszaturáció- és szérumferritin-mérés javasolt; az MCV félrevezető lehet). Hiperviszkozitás mellett az INR gyakran magas, higítani kell a mintát.

Kezelés

A sönthöz köthető PAH speciális kezelésére nemcsak kongenitális, de PAH-ban jártas specialistára is szükség van. A jó funkcionális állapot fenntartására, illetve a túlélést befolyásoló szövödmények kivédésére a következők ajánlottak: kiszáradás kerülése, oltás, (évenként influenza, 3 évente pneumococcus ellen), infectiv endocarditis profilaxis (cianózis mellett), rendszeres venasectio mellőzése, vashiányos állapotok rendezése, sinusritmus fenntartása (antiaritmia-kezelés) és jobbszívfél-elégtelenség korai kezelése (diuretikum, digoxin). Pulmonalis hipertónia és cianózis mellett, antikoaguláns-terápia csak magas tromboembólia-rizikó esetén jön szóba (pitvarfibrilláció vagy flutter, reccurens tromboembólia vagy mechanikus műbillentyű). A nem szívsebészeti műtéteket, amennyire lehetséges, kerülni kell, ha elengedhetetlen, akkor veleszületett szívbetegségekben jártas aneszteziológus jelenléte szükséges. Terhesség kontraindikált. Nem bizonyított, hogy az éjjeli oxigénterápia növelné a túlélést, viszont jó placebohatással bír.

Söntzárás

A sönt zárásának fő indikációja a krónikus pulmonalis érhálózatra nehezedő volumen- és nyomásterhelés elkerülése, amely idővel a pulmonalis vasculatura átalakulásához (magas PVR) vezet, és indirekt módon a kamrák terheléséből adódó diszfunkcióhoz, szívelégtelenséghez. Akkor nem túl késő a sönt zárása, ha a PVR <3 WE, de 3 és 5 (4-8 PVR-index) között PVR mellett individuálisan döntünk a zárásról ± specifikus PAH-kezelésről (4, 9). Magas PVR (>5 WE) esetében specifikus PAH-kezelés, jobbszívfél-katéterezés kontroll és újabb értékelés szükséges. Ha kezelés hatására a PVR <5 WE-re csökkent, akkor a sönt zárása megfontolandó, viszont kis reziduális defektus megtartása ajánlott (például secundum pitvariseptum-defektus esetén biztonságosnak látszik a fenesztrált occluderrel történő zárás az úgynevezett szűrkezőnében – még kevés a tapasztalat) (9-11). Nem ritka esetben normális a PVR, zárjuk a söntöt, és később megjelenik a PAH-ra jellemző klinikum, ilyenkor újabb kivizsgálás (jobbszívfél-katéterezés) szükséges, és ha kialakult a PAH, ennek gyógyszeres kezelése. Cianotikus, Eisenmenger-szindrómás betegnél nem zárunk söntöt.

PAH-specifikus kezelés

Számos pulmonalis vazodilatátor gyógyszercsoportnak bizonyították a hatékonyságát idiopátiás PAH-ban (NO, endothelinreceptor-antagonisták [ERA], 5-ös típusú

foszfodieszteráz-inhibitorok [PDE5i], guanilcikláz-inhibitorok, prosztaciklinek). Kevés a tapasztalat az újabb generációjú pulmonalis vazodilatátorokkal, mint amilyen a macitentan (12), a selexipag (13) vagy a riociguat (14). Tény, hogy az egyszerű zárt söntös betegek benne voltak ezen gyógyszerek ajánlását alátámasztó, randomizált vizsgálatokban, és így feltételezhető, hogy hasonlóan hatásosak a sönthöz kötött PAH-ban, mint az idiopátiás PAH-ban. Mindezek mellett *Eisenmenger-szindrómában* a mai napig csak a bosentanhoz köthető randomizált, placebokontrollált vizsgálat létezik, amely célzott vazodilatátor szerként bizonyította hatásosságát (egyszerű söntök, *Down-szindróma* nélkül) (BREATHE – Bosentan Randomised Trial of Endothelin Antagonist THERapy) (15). Ezért az érvényben lévő szakmai útmutatók a bosentant még mindig az első választandó szernek tartják *Eisenmenger-szindrómában* (4). A tapasztalatunk is azt mutatja, hogy a betegek egy része ezen monoterápiával hosszú távon stabilan tartható. Ugyanakkor a közel 10%-os májtoxicitás gyógyszerosztályon belüli cserére (pl. macitentan), vagy PDE-re (sildenafil, tadalafil) történő váltásra ösztönöz. Tekintettel a downos betegek nem kicsi csoportjára, a PDE5-inhibitorok a mellékhatás- és a compliance-profiljukból adódóan még előnyösebbek is lehetnek (például nem szükséges a májfunkciót havonta ellenőrizni, mint a bosentan mellett). Kisebbszámú, randomizált, placebokontrollált vizsgálatokban az *Eisenmenger-szindrómás* betegnél a sildenafil javította a járástávolságot, a hemodinamikát és a funkcionális állapotot (16, 17).

A legtöbb centrum manapság sönthöz köthető PAH-ban a szekvenciális kezelési stratégiát használja, és perzisztáló panaszok vagy klinikai romlás mellett a monoterápia kiegészítése történik (ERA-hoz adott PDE5i vagy szükség esetén ennek tovább bővítése prosztaciklinnel) (18, 19). Ha az idiopátiás PAH kezelésének irányelvét követjük, miszerint a kombinációs kezelés minél korábbi alkalmazása a leghatásosabb, akkor a betegek többségénél rizikóstratifikáció alapján kettős vagy hármas kombinációs terápiát kellene alkalmaznunk. Ez abból adódik, hogy a betegek nagy része eléri a hemodinamikai paraméterek szempontjából közepes vagy magas rizikósintet (20), de funkcionálisan a hosszú évtizedes adaptáció révén még enyhe rizikócsoporthoz tartozik (pl. NYHA funkcionális állapot). A parenterális prosztaciklinek használatára is egyre több adat van. Az iv. prosztaciklinek sönt mellett hatékonyak, de ott van a paradox embólia és az infekciók veszélye. Ebben az esetben inkább per os, szubkután vagy inhalációban adható prosztaciklinek javasoltak. Egy friss közlemény alapján a szubkután treprostinil sönthöz kötött PAH-ban, illetve *Eisenmenger-szindrómában* is biztonságos és hatásos volt (járástávolság-, szaturáció- és hemodinamikai javulást értek el) (21, 22).

Következtetés

A demográfiai adatokat számba véve a felnőtt kongenitális populáció korosodásával a veleszületett szívbetegséghez társuló PAH egyre nagyobb kihívást jelent a mindennapi gyakorlatban. Speciális centrumokban történő szűrés, ellátás, illetve adekvát kezelés elengedhetetlen. Az új pulmonalis vazodilatátorkezelések teljes spektruma alkalmazható a sönthöz kötött PAH-ban is, hasonló kezelési elveket követve, mint az idiopátiás PAH-ban.

Irodalom

- Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007; 115: 163–172.
- Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1737–1742.
- van der Velde ET, Vriend JW, Mannens MM, et al. CONCOR, an initiative towards a national registry and DNA-bank of patients with congenital heart disease in the Netherlands: rationale, design, and first results. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 549–557.
- H Kaemmerer, C Apitz, K Brockmeier, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int. J of Cardiol.* 272 (2018) 79–88.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(Suppl.1): S43–S54.
- van Riel AC, Schuurung MJ, van Hessen ID, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol* 2014; 174: 299–305.
- Malec E, Mroczek T, Pajak J, et al. Results of surgical treatment of congenital heart defects in children with Down's syndrome. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 351–354.
- Suzuki K, Yamaki S, Mimori S, et al. Pulmonary vascular disease in Down's syndrome with complete atrioventricular septal defect. *Am J Cardiol* 2000; 86: 434–437.
- Steele PM, Fuster V, Cohen M, et al. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease – long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1987; 76: 1037–1042.
- Humenberger M, Rosenhek R, Gabriel H, et al. Benefit of atrial septal defect closure in adults: impact of age. *Eur Heart J* 2011; 32: 553–560.
- Yong G, Khairy P, De Guise P, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with transcatheter closure of secundum atrial septal defects: a longitudinal study. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 455–462.
- T. Pulido, I. Adzerikho, R. N. Channick, et al, Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension, *N. Engl. J. Med.* 369 (2013) 809–818.
- O. Sitbon, R. Channick, K. M. Chin, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension, *N. Engl. J. Med.* 373 (2015) 2522–2533.
- S. Rosenkranz, H.A. Ghofrani, M. Beghetti, et al, Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease, *Heart* 101 (2015) 1792–1799.
- Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan Randomized Trial of Endothelial Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006; 114: 48–54.
- Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; 151: 851 e1–e5.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157.
- Karlócai K, Ablonczy L, Ágoston G, et al. Szemléletváltás a pulmonalis artériás hipertónia kezelésében *Card Hung Suppl. B.* 2020; 50: B1–B6.
- K. Iversen, A.S. Jensen, T.V. Jensen, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, doubleblinded trial, *Eur. Heart J.* 31 (2010) 1124–1131.
- Faludi R. Rizikóstratifikáció – a pulmonalis hipertónia kezelésének vezérfonala. *Card Hung Suppl B* 2020; 50: B7–B11.
- Skoro-Sajer N, Gerges C, Balint OH, et al. Subcutaneous treprostinil in congenital heart disease – related pulmonary arterial hypertension. *Heart.* 2018 Jul; 104(14): 1195–1199. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312143. Epub 2018 Feb