

Plicní hypertenze u vrožených srdečních vad

Jana Popelová, Štěpán Černý

Kardiocentrum, Oddělení kardiochirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika

Popelová J, Černý Š. **Plicní hypertenze u vrožených srdečních vad.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):470–477.

V našem souboru 2 300 dospělých pacientů s vroženou srdeční vadou (VSV) jsme zjistili plicní hypertenzi (PH) v 5,8 %. Pacienti s PH měli v 36 % defekt komorového septa, v 26 % defekt síňového septa, ve 12 % komplexní VSV, v 11 % defekt atrio-ventrikulárního septa, v 6 % otevřenou tepennou dučej a ve 3 % koarktaci aorty. Eisenmengerův syndrom tvořil 28 % plicních hypertenzí; mortalita Eisenmengerova syndromu činila 18 % za deset let. Zatím jsme operovali 52 pacientů s VSV a PH (39 % všech pacientů s PH) s mortalitou 3,8 %. U inoperabilních stavů s PH jsou důležitá konzervativní opatření. Obecně nejsou u Eisenmengerova syndromu indikovány venepunkce. U některých pacientů lze dosáhnout symptomatického zlepšení plicní vasodilatační léčbou. Naše zkušenosti jsou porovnány s literárními údaji.

Klíčová slova: Vrožené srdeční vady – Plicní hypertenze – Eisenmengerův syndrom – Plicní vasodilatační léčba – Operace při plicní hypertenzi

Popelová J, Černý Š. **Pulmonary hypertension in congenital heart disease.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):470–477.

In our series of 2,300 adult patients with congenital heart disease (CHD), pulmonary hypertension (PH) was diagnosed in 5.8%. Ventricular septal defect was diagnosed in 36% of our PH patients, atrial septal defect in 26%, complex CHD in 12%, atrioventricular septal defect in 11%, patent ductus arteriosus in 6%, and coarctation of the aorta in 3%. Eisenmenger's syndrome was present in 28% in PH patients, with 10-year mortality from Eisenmenger's syndrome being 18%. To date, we have operated on 52 patients with CHD and PH (39% of all PH patients), with a mortality rate of 3.8%. Conservative measures are very important for inoperable patients with PH. Venepuncture is generally not indicated in patients with Eisenmenger's syndrome. In some patients, symptoms can be improved by specific vasodilator. Our experience is compared with that reported in the relevant literature.

Key words: Congenital heart disease – Pulmonary hypertension – Eisenmenger's syndrome – Pulmonary vasodilator therapy – Surgery in pulmonary hypertension

Adresa: doc. MUDr. Jana Popelová, CSc., Oddělení kardiochirurgie, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, Česká republika, e-mail: jana.popelova@homolka.cz

Pod pojmem plicní hypertenze (PH) u vrožených srdečních vad (VSV) si obvykle představíme *Eisenmengerův syndrom*. Ten je definován jako extrémní forma plicní cévní obstrukční choroby s ireverzibilní plicní hypertenzí následkem zkratové VSV. Systolický tlak v plicnici (sPAP) se u Eisenmengerova syndromu blíží systémovému arteriálnímu tlaku (SAP), sPAP/SAP $\geq 0,9$. Přitom převládá pravo-levý zkrat a zkrat levo-pravý je již malý s poměrem plicního průtoku (Qp) a systémového průtoku (Qs) menším než 1,5 : 1, (Qp/Qs < 1,5).^(1,2) Eisenmengerův syndrom vzniká u některých zkratových vad při vysokém plicním průtoku s vysokou kinetickou energií, není-li zkratová vada korigována do jednoho roku věku. Při vzniku Eisenmengerova syndromu je zkratová vada již inoperabilní vzhledem k vysoké plicní arteriální rezistenci (obvykle nad 7–10 W.j.) a riziku selhání

pravé komory po operaci. To je však pouze jeden konec spektra; ne každá plicní hypertenze u VSV znamená Eisenmengerův syndrom.

Tento článek ukazuje naše vlastní zkušenosti z mnohaletého sledování více než 2 000 dospělých s vroženou srdeční vadou a srovnává je s literárními údaji.

Kolik pacientů s vroženou srdeční vadou má plicní hypertenzi?

V našem neselektovaném souboru 2 300 dospělých s VSV se PH vyskytla v 5,8 % (u 134 pacientů). Plicní hypertenzi jsme definovali systolickým tlakem v plicnici > 40 mm Hg a klidovým středním tlakem v plicnici > 25 mm Hg. V souboru nejsou zahrnuti všichni starší pacienti s bikuspidální

Práce byla podpořena grantem VZMZO č. 64203-6306.

aortální chlopni a významnou aortální vadou. Nejsou zařazeni ani pacienti s vyššími rychlostmi na trikuspidální regurgitaci při hyperkinetické cirkulaci, u kterých nebyla plicní hypertenze potvrzena.

Plicní hypertenze byla u VSV v minulosti častější, než je v současnosti. Důvodem je fakt, že VSV nebyly dříve včas diagnostikovány a často nebyly ani při správné diagnóze včas operovány, tj. ještě v novorozeneckém věku. Kidd a spol.⁽³⁾ uvádějí v roce 1993 mezi VSV v dospělosti 15,4 % plicních hypertenzí. Diller a spol. uvádějí 5–10 % PH u VSV.⁽⁴⁾ Duffels a spol. našli v roce 2007 plicní arteriální hypertenzi (PAH), definovanou systolickým tlakem v plicnici nad 40 mm Hg, ve 4,2 % ze všech 5 970 pacientů v nizozemské databázi (CONCOR) dospělých s VSV, a u 6,1 % z 1 824 pacientů se septálními defekty.⁽⁵⁾ Údaje z novějších studií velmi dobře korelují s výskytem PH v našem souboru.

Studie Euro Heart Survey on Congenital Heart Disease byla retrospektivní studie dospělých s VSV, provedená v letech 2003–2004 u 4 168 pacientů v 26 zemích.

V této studii se mezi 1 877 pacienty s diagnózou defektu septa síní, defektu septa komor nebo s cyanotickou VSV, plicní hypertenze vyskytla celkem u 28 % (531) nemocných.⁽⁶⁾ Tato studie však nezahrnuje celou populaci dospělých s VSV, ale bylo hodnoceno jen osm nejčastějších VSV. Uvedená studie neříká nic o relativní četnosti VSV, některé z nich nebyly vůbec hodnoceny. PH byla hodnocena jen v rizikových skupinách, proto byl její výskyt častější než ve studiích zahrnujících neselektovanou populaci dospělých s VSV.⁽⁵⁾

Obecně udávaná prevalence PAH u zkratových VSV je v rozvinutých zemích 1,6–12,5 případů na milion dospělých obyvatel. Asi 25–50 % tvoří pacienti s Eisenmengerovým syndromem.⁽⁷⁾ I tento údaj je ve shodě s námi zjištěným výskytem PH u dospělých s VSV.

Plicní hypertenzi má v současnosti asi 4–6 % neselektované populace dospělých s vrozenou srdeční vadou v zemích s dobrou úrovní pediatrické a kardiologické péče.

Kolik dospělých s VSV má Eisenmengerův syndrom?

V našem souboru jsme našli Eisenmengerův syndrom u 1,6 % z celé populace dospělých s VSV. Mezi pacienty s PH tvořil Eisenmengerův syndrom 28 % (38 pacientů). Většina našich pacientů s Eisenmengerovým syndromem měla defekt komorového septa (52 %); dále byly příčinou Eisenmengerova syndromu otevřená tepenná dučej (ve 13 %), kompletní defekt atrioventrikulárního septa (13 %), jiné komplexní VSV (8 %) a defekt septa síní (13 %); z toho u dvou pacientů byl velký defekt septa síní typu secundum spojen s parciálním anomálním návratem plicních žil.

Paul Wood popsal Eisenmengerův syndrom v roce 1958 u 8 % pacientů s VSV.⁽⁸⁾ Výskyt této extrémní formy plicní hypertenze v průběhu let významně poklesl díky včasné kardiologické korekci zkratových VSV. V současnosti

je výskyt Eisenmengerova syndromu podstatně nižší; Oechslin a spol. ho našli ve 4 %, ⁽⁹⁾ Duffels a spol. v 1,1 % všech VSV a ve 3,5 % pacientů se septálními defekty.⁽⁵⁾ Tato čísla jsou ve shodě s údaji z naší databáze.

V Euro Heart Survey se Eisenmengerův syndrom vyskytl celkem v 5,5 % všech hodnocených VSV. U zkratových VSV byl Eisenmengerův syndrom nejnižší mezi defekty septa síní, kde se vyskytl pouze v 1,7 % (15 z 896 pacientů), u pacientů s defektem komorového septa se vyskytl ve 12 % (83 ze 710) a nejvyšší výskyt byl ve skupině cyanotických VSV, ve které tvořil 49 % (133 z 271 pacientů).⁽⁶⁾

Na patogenezi vzniku Eisenmengerova syndromu se nemusí podílet jen typ a velikost zkratové vady, ale určitou roli mohou hrát i genetické predispozice, např. přítomnost mutace BMPR2 (bone morphogenic protein receptor 2).⁽¹⁰⁾

Eisenmengerův syndrom, jako extrémní forma PAH, se vyskytuje v současnosti u 1,1–4 % všech dospělých s VSV; nejčastější je u velkého neuzavřeného defektu komorového septa. Jeho výskyt klesá s včasnější diagnostikou a operativou zkratových a komplexních VSV. Mezi nemocnými s PH tvořil Eisenmengerův syndrom v našem souboru pouze 28 %, literárně je uváděno 25–50 %.⁽⁷⁾ Nižší výskyt Eisenmengerova syndromu ukazuje na dobrou úroveň dětské kardiologie a kardiologie.

Jaká je prognóza a mortalita pacientů s Eisenmengerovým syndromem?

V našem souboru byla 10letá mortalita všech dospělých s VSV 3,7 %, 10letá mortalita pacientů s plicní hypertenzí (všech stupňů a typů) činila 16,4 % (zemřelo 22 ze 134 pacientů s PH) a mortalita pacientů s Eisenmengerovým syndromem byla 18 %; v průběhu deseti let zemřelo 7 ze 38 nemocných s Eisenmengerovým syndromem. Nejvyšší mortalita mezi VSV nebyla ve skupině Eisenmengerova syndromu, ale u pacientů s pulmonální atrezií (mortalita 20 %), někteří z těchto pacientů měli též plicní hypertenzi.

V Euro Heart Survey byla mortalita velmi podobná, jednalo se však pouze o pětileté retrospektivní sledování. Mortalita všech dospělých s VSV činila v Euro Heart Survey 2,8 %, mortalita cyanotických VSV byla 14 % a mortalita pacientů s Eisenmengerovým syndromem činila 20,5 %.^(6,11)

Úmrtnost se u Eisenmengerova syndromu zvyšuje zvláště ve středním věku, po 40. roku života. Podle studie Cantora z roku 1999 byl průměrný věk úmrtí u Eisenmengerova syndromu při defektu septa síní 45 let, při defektu komorového septa 43 let, u otevřené tepenné dučej 42 let a u komplexních VSV 28 let.⁽¹²⁾ Nejčastějšími příčinami úmrtí u Eisenmengerova syndromu jsou náhlá smrt, srdeční selhání a hemoptýza.

I když je prognóza pacientů s Eisenmengerovým syndromem významně horší než u většiny jiných VSV nebo u běžné populace, je na druhé straně významně lepší než u idiopatické plicní arteriální hypertenze. Od doby stanovení diagnózy do úmrtí uplyne u Eisenmengerova syndromu většinou několik desítek let. Věku 30 let se dožije 75 % pacientů s Eisenmengerovým syndromem, 40 let se dožije

70 % a věku 50 let 55 % pacientů s diagnózou Eisenmengerova syndromu; poté se úmrtnost rychle zvyšuje. K těmto závěrům došly nezávisle dvě studie hodnotící dlouhodobou prognózu nemocných s Eisenmengerovým syndromem – studie Cantora a spol. z roku 1999⁽¹²⁾ a studie Daliento a spol. z roku 1998,⁽¹³⁾ viz *obrázek 1*.

Při přímém srovnání prognózy pacientů s různými typy PAH bylo přežívání u VSV ve všech studiích významně lepší než u idiopatické PAH nebo u nemocí pojiva,^(14,15) viz *obrázek 2*.

Mezi pacienty indikovanými k transplantaci srdce a plic, kteří se transplantace nedočkali, přežilo tři roky bez transplantace 77 % pacientů s Eisenmengerovým syndromem, ale jen 35 % pacientů s idiopatickou plicní arteriální hypertenzí.⁽¹⁴⁾

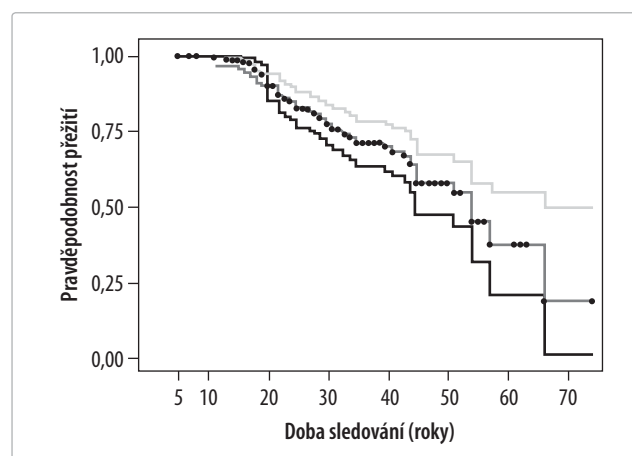
U pacientů s Eisenmengerovým syndromem je pravá komora obvykle od dětství významně hypertrofičtá a dobře adaptovaná na vysoký „afterload“. Kromě toho má pravá komora určitý „ventil“ ve zkratové vadě. U dětí a mladých pacientů proto obvykle nedochází k pravostrannému srdečnímu selhání.

Mortalita dospělých pacientů s VSV s PH je signifikantně (5–7krát) vyšší než u ostatních VSV, ale je významně nižší než u idiopatické PAH. Pacienti s Eisenmengerovým syndromem mohou být řadu let ve stacionárním stavu se stabilními obtížemi, na které jsou adaptováni. Věku padesáti let se dožije asi 55 % nemocných s Eisenmengerovým syndromem, mortalita však prudce stoupá po 40. roce věku.

Které typy plicní hypertenze se vyskytují u dospělých s VSV?

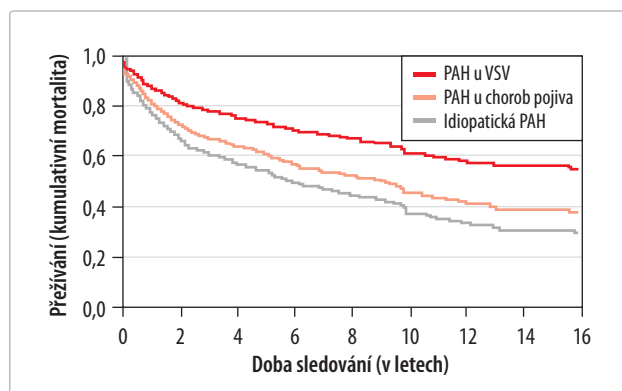
Patofyziologicky dělíme plicní hypertenzi na prekapilární (arteriální, aktivní), postkapilární (žilní, pasivní) a hyperkinetickou.

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je charakterizována zvýšeným tlakem v plicním arteriálním řečišti. Střední tlak v plicnici (mPAP) je vyšší než 25 mm Hg v klidu a 30 mm Hg



Obrázek 1 Přežívání pacientů s Eisenmengerovým syndromem (Kaplanova-Meierova křivka aktuariálního přežívání s vyznačením greenwoodských mezí spolehlivosti)

Podle citace Daliento L, et al. Eur Heart J 1998;19:1845–55.⁽¹³⁾



Obrázek 2 Dlouhodobé přežívání pacientů s PAH; skotská populační studie 1986–2001

Podle citace Stewart S. Scottish population based study 1986–2001. Eur Heart J 2004.⁽¹⁵⁾

PAH – plicní arteriální hypertenze, VSV – vrozená srdeční vada

při zátěži, transpulmonální gradient je vyšší než 10 mm Hg a tlak v zaklínění je nižší než 15 mm Hg. PAH je definována i zvýšenou plicní arteriální rezistencí (PAR) $> 3 \text{ W.j.} \times \text{m}^2$ ⁽¹⁶⁾ nebo $> 3 \text{ W.j.}$ ⁽¹⁷⁾

Plicní žilní hypertenze (postkapilární) je způsobena nejčastěji chorobami levého srdce se zvýšeným end-diastolickým tlakem v levé komoře, v levé síni a v plicním žilním (postkapilárním) řečišti. Vzácně může vzniknout i při stenóze či okluzi plicních žil. Plicní žilní hypertenze je definována tlakem v zaklínění vyšším než 15 mm Hg, normálním PAR a nízkým transpulmonálním gradientem (TPG) $< 10 \text{ mm Hg}$. Správně by se však k diagnóze plicní žilní hypertenze neměl používat tlak v zaklínění, ale střední tlak v levé síni, případně end-diastolický tlak v levé komoře (LVEDP). Mezi 580 pacienty s PH a tlakem v zaklínění (PCW) $< 15 \text{ mm Hg}$ byl v 53 % zjištěn LVEDP $> 15 \text{ mm Hg}$; byla tak vyloučena diagnóza čisté PAH. Tato situace byla zvláště častá u pacientů s vyšší plicní arteriální rezistencí (PAR) $> 3 \text{ W.j.}$ ^(17,18)

Při dlouhém trvání těžké postkapilární plicní hypertenze může však dojít i ke změnám v prekapilárním arteriálním plicním řečišti s jeho vasokonstrikcí a remodelací.

Vzniká pak *smíšená (reaktivní) plicní hypertenze*, u které je kromě zvýšeného PCW nelineární (disproporcionální) zvýšení PAP; zvýšení PAR je obvykle $> 3 \text{ W.j.}$ a TPG $> 10 \text{ mm Hg}$, obvykle nad 20 mm Hg. Tato situace je relativně častá u těžkých získaných srdečních vad, ale můžeme se s ní setkat i u starších pacientů s některými VSV.

Hyperkinetická (dynamická) plicní hypertenze spočívá ve zvýšení plicního arteriálního tlaku, který je způsoben vysokým průtokem. Plicní cévní rezistence je normální nebo snižena.

Tento stav je typický pro některé zkratové vady v mladém věku. U většiny pacientů se však nejedná o trvalý stav, ale následkem endoteliální dysfunkce při laminárním „shear stresu“ při vysokém průtoku a cirkumferenciálním tlakovém „shear stresu“ (zvláště u post-trikuspidálních zkratových vad) dochází k cévní remodelaci se zvýšením plicní arteriální rezistence. U velkých komorových defektů může

k této přestavbě dojít rychle v dětském věku, vzniká tak plicní arteriální hypertenze, případně až její extrémní forma – Eisenmengerův syndrom. U velkých síňových defektů (příp. u jiných pre-trikuspidálních zkratů) se může plicní cévní rezistence zvyšovat pomalu až ve vyšším věku a k Eisenmengerově syndromu nemusí vůbec dojít. Může však být přítomna mírná PAH s mírně zvýšenou PAR.

U starších pacientů se zkratovou vadou, např. s velkým defektem septa síní se současnou mitrální regurgitací, arteriální hypertenzí a diastolickou dysfunkcí levé komory, se můžeme setkat i s kombinací všech tří patofyziologických principů vzniku PH: zvýšeným průtokem (hyperkinetickou PH), zvýšením PAR i s plicní žilní hypertenzí (smíšená PH). Kromě toho se mohou u starších pacientů uplatňovat i složky poruchy ventilace (chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc – CHOPN) nebo následky sukcesivní plicní embolizace.

Hlavní otázkou při hodnocení PH u VSV je potenciální reverzibilita změn v plicním řečišti a únosnost operace pacientů s VSV a PH. Např. u výše uvedeného příkladu defektu síňového septa s mitrální regurgitací a významnou PH lze operací odstranit složku hyperkinetickou (danou vysokým plicním průtokem) a příčinu postkapilární plicní hypertenze. Předoperační přípravou lze zlepšit ventilační parametry a následky plicní embolizace.

V literatuře se velmi často objevují studie, které se věnují pouze PAH u VSV nebo se snaží účelově redukovat problematiku PH u VSV pouze na Eisenmengerův syndrom. Tento přístup je nesprávný a škodlivý. Eisenmengerův syndrom tvoří ve vyspělých zemích pouze menšinu PH u VSV.

Mezi pacienty s VSV bývají také nemocní se *zvýšenou plicní vaskulární rezistencí bez plicní hypertenze* při velmi nízkém plicním průtoku. Jde o situace s dlouhodobě omezeným průtokem plicním řečištěm, jako je primární pulmonální atrezie bez radikální korekce, sekundární pulmonální atrezie, těsná pulmonální stenóza, neoperovaná Fallotova tetralogie, Ebsteinova anomálie trikuspidální chlopně aj. Přesné určení PAR je u těchto pacientů často velmi obtížné nebo nemožné. Vysoká PAR se může demaskovat až po obnovení plného plicního průtoku a může vést k těžké plicní hypertenzi se selháním pravé komory. Týká se to především starších pacientů, u kterých je cyanotická vada korigovaná až v dospělosti.

Další pozoruhodnou skupinou mezi pacienty s VSV je skupina *bez plicní hypertenze s normální PAR*, která však díky způsobu paliativní chirurgické úpravy VSV je kriticky závislá na udržení normálního tlaku a normální rezistence v plicním řečišti. Jde o pacienty s komplexními VSV po různých typech kavopulmonálního spojení. Např. Glennova anastomóza nebo bidirekční kavopulmonální anastomóza (BCPA) představuje napojení horní duté žíly na plicní řečiště. Fontanova korekce znamená různý způsob napojení systémového žilního návratu přímo na plicní řečiště s úplnou eliminací funkce pravé (subpulmonální) komory. V současnosti se používá nejčastěji totální kavopulmonální spojení (TCPC), kdy je na plicnici napojena přímo horní

i dolní dutá žíla. Dolní dutá žíla je napojena pomocí intraatriálního či extrakardiálního konduitu. U těchto pacientů je tok plicním řečištěm pomalý a nepulsatilní a jakékoli zvýšení tlaku v plicním řečišti může znamenat zhroucení této (fontanovské) cirkulace. Ke zvýšení tlaku v plicnici může dojít následkem zvýšení tlaku v postkapilárním plicním řečišti (regurgitace na systémových atrio-ventrikulárních chlopních, dysfunkce společné komory, stenóza výtokového traktu aj.) nebo v prekapilárním řečišti, nejčastěji na podkladě poznaných či nepoznaných plicních embolizací. Trombózy mohou vznikat nejen v žilním řečišti dolní poloviny těla, ale i přímo v konduitu, odkud embolizují přímo do plicnice. Zdá se, že toto riziko stoupá s věkem. Při ponechané fenestraci v konduitu jsou pacienti ohroženi i paradoxní embolizací. Udržení normálního tlaku v plicnici je pro tyto pacienty životně důležité, je nutno předcházet všem stavům vedoucím ke zvýšení tlaku v plicnici a včas je odstranit.

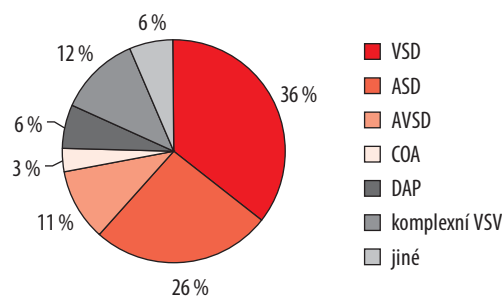
Které VSV mají plicní hypertenzi?

Obrázek 3 ukazuje, že nejčastěji, ve více než třetině případů (36 %), byl příčinou PH defekt septa komor, na druhém místě byl defekt septa síní (26 %) a na třetím místě byl atrio-ventrikulární septální defekt, ať již kompletní či inkompletní (defekt síňového septa typu primum) a komplexní VSV. Méně častou příčinou PH byla otevřená tepenná duče (DAP) a koarktace aorty (COA).

Jak závažná PH se vyskytuje u dospělých s VSV a jakého je typu?

Eisenmengerův syndrom se vyskytl v 28 % našeho souboru dospělých s VSV a PH. Těžká PH se středním tlakem v plicnici nad 40 mm Hg, která však nesplňovala kritéria Eisenmengerova syndromu, byla přítomna ve 14 %. Nejčastější byla mírná, střední PAH se středním tlakem v plicnici

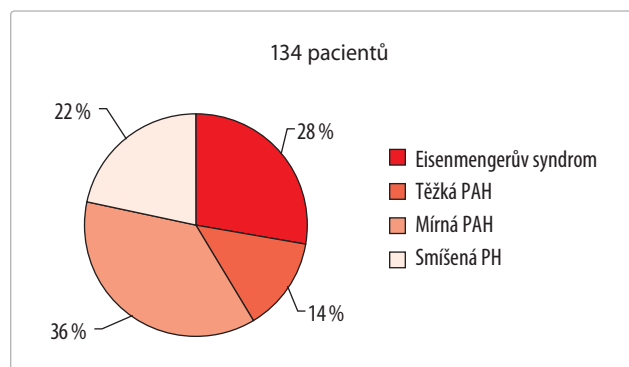
Poradna pro VSV v dospělosti – Nemocnice Na Homolce, Praha, n = 2 300 pacientů, PH = 134 pacientů



Obrázek 3 Plicní hypertenze u VSV; podíl jednotlivých typů VSV (Popelová 2009)

VSD – defekt komorového septa, ASD – defekt síňového septa, AVSD – atrio-ventrikulární septální defekt, COA – koarktace aorty, DAP – otevřená tepenná duče

Poznámka: Nejsou hodnoceny všechny bikuspidální chlopně aorty a hraniční PAP (mPAP < 25 mm Hg)



Obrázek 4 Rozdělení PH v souboru 2 300 VSV podle typu a závažnosti (Popelová 2009)

PAH – plicní arteriální hypertenze, PH – plicní hypertenze

ci mezi 25 a 40 mm Hg a tvořila 36 % našeho souboru. Smíšená a žilní PH se vyskytla ve 22 %, viz obrázek 4.

Jaké jsou možnosti léčby plicní hypertenze u VSV?

Operace a katetrizační uzávěr

Eisenmengerův syndrom je stav inoperabilní, avšak mnoho pacientů s VSV a PH bez Eisenmengerova syndromu může být úspěšně operováno s odstraněním příčiny PH. Eisenmengerův syndrom tvořil v našem souboru 28 %; ale stavy, u kterých bylo možno operaci zvážit (mírná PAH a smíšená PH), tvořily dohromady 58 %. Vzácně lze chirurgicky nebo katetrizačně uzavřít zkratovou vadu i u některých pacientů s těžkou PAH.

Časná operační mortalita i pozdní mortalita kardiochirurgických výkonů u pacientů s plicní hypertenzí je obecně vyšší, mezi 8,5–32 %.^(19–21)

Od roku 2005 jsme v Nemocnici Na Homolce operovali 52 pacientů s PH při VSV, což představuje 39 % všech našich nemocných s PH při VSV. Zemřeli dva pacienti, mortalita činila 3,8 %. Kromě toho zemřeli po operaci i dva pacienti bez plicní hypertenze, ale s významně omezeným plicním průtokem (nekorigovaná Fallotova tetralogie a těžká forma Ebsteinovy anomálie) s vyšší PAR.

V literatuře se objevují kasuistiky o úspěšném katetrizačním uzávěru defektu septa síní s těžkou plicní hypertenzí, s vyrovnanými tlaky v pravé a levé komoře, a s plicní plexiformní arteriopatií po dlouhodobé přípravě i následné léčbě prostacyklinem a bosentanem.^(22,23)

Konzervativní opatření u Eisenmengerova syndromu

Konzervativní opatření jsou v pozadí zájmu při explozi informací, týkajících se plicní vasodilatační léčby, avšak pro pacienta mohou být rozhodující. V nových amerických doporučeních, týkajících se dospělých s VSV, jsou tato opatření uvedena jako jediná v třídě I.⁽¹⁶⁾ Podle Sommerillové patří mezi časté příčiny úmrtí u Eisenmengerova syndromu těhotenství a nekardiální operace v celkové

anestezii.⁽²⁴⁾ Méně léčebných aktivit s důrazem na prevenci komplikací a osvětu mezi lékaři z jiných oborů může být pro tyto nemocné přínosnější než snaha o léčbu za každou cenu.⁽²⁴⁾ Mezi konzervativní opatření u pacientů s Eisenmengerovým syndromem patří především vyvarovat se rizikových stavů, k nimž patří:⁽¹⁶⁾

- › těhotenství
- › dehydratace
- › isometrické cviky a větší námaha
- › nadměrné teplo – sauna, horká lázeň
- › pobyt ve vyšších nadmořských výškách (nad 1 700 m n. m.)
- › deficit železa
- › neindikované časté venepunkce

Venepunkce jsou indikovány pouze při jasném syndromu hyperviskozity (bolest hlavy, tinnitus, vertigo, poruchy zraku, parestezie, myalgie, poruchy koncentrace), obvykle při hematokritu nad 65 %; měly by být isovolumické s doplněním odebraného objemu náhradním roztokem, neměly by být prováděny častěji než 2–3krát do roka.⁽⁷⁾ Samotný vysoký hematokrit však není indikací k venepunkci! Venepunkce poskytují pouze krátkodobou symptomatickou úlevu, při opakování vedou k těžké sideropenii a relativní anemii se zhoršením dušnosti. Je nutno mít na paměti, že cyanotická VSV s pravo-levým zkratem musí mít vysoký hemoglobin (180–200 g/l) a vyšší hematokrit. Pokud má normální hodnoty červeného krevního obrazu, jedná se vlastně o relativní anemii se zhoršením tkáňové oxygenace. Venepunkce nesnižují počet cerebrálních komplikací a pacienti s venepunkcemi měli dvakrát vyšší riziko hemoptýz.⁽¹³⁾

Je nutná:

- › okamžitá léčba infekcí, včasná hospitalizace; i běžná bronchopneumonie může vést k dekompenzaci a exitu
- › okamžitá léčba arytmií
- › použití vzduchových filtrů při podání intravenózních infuzí
- › katetrizace a nekardiální operace provádět pouze v centrech se zkušenostmi s péčí o tyto pacienty
- › pečlivá profylaxe infekční endokarditidy
- › psychologická a sociální podpora

Další podrobnosti a klinické nálezy u Eisenmengerova syndromu jsou uvedeny v monografiích.^(2,25)

Medikamentózní léčba

Antikoagulační léčba

Použití antikoagulační léčby není u Eisenmengerova syndromu jednoznačné. Je indikována při průkazu trombů in situ v dilatované plicnici nebo při plicní embolizaci, pokud nemá pacient větší hemoptýzu.^(7,16) Pacienti s Eisenmengerovým syndromem mají často poruchy koagulace a jsou ohroženi fatálními hemoptýzami. Individuálním pacientům však může antikoagulační léčba přinést prospěch. Neexistují randomizované studie a rozhodnutí o zavedení

antikoagulační léčby je individuální za velmi pečlivých kontrol protrombinového času i klinického stavu pacienta. Antikoagulační léčba je indikována i při supraventrikulárních arytmiích, srdečním selhání a přítomnosti centrálního žilního katetru nebo trvalého kardiostimulátoru pro vysoké riziko paradoxní embolizace.

Diuretika

Diuretika jsou vyhrazena pro pacienty s pravostrannou dekompenzací, retencí tekutin a vysokým centrálním žilním tlakem. Jejich dávka musí být pečlivě titrována s ohledem na vysoký hematokrit a riziko hypovolemie. Symptomaticky však mohou dekompenzovaným pacientům významně ulevit.

Antiarytmika

Udržení sinusového rytmu je pro pacienty s Eisenmengerovým syndromem důležité. Léčba arytmií se neliší od jiných vad, avšak je třeba velké opatrnosti při užití léků s negativně inotropním účinkem.

Blokátory kalciových kanálů

Příznivý účinek těchto léků byl pozorován u některých pacientů s idiopatickou PAH, nikoli u zkratových VSV.⁽²⁶⁾ V současnosti neexistují údaje prokazující příznivý účinek blokátorů kalciových kanálů u pacientů s Eisenmengerovým syndromem. Negativně inotropní účinek a systémová vasodilatace mohou mít negativní vliv.^(7,16)

Specifická plicní vasodilatační léčba

Tato léčba může zlepšit kvalitu života, je zařazena ve třídě IIa.⁽¹⁴⁾ Většina randomizovaných, placebem kontrolovaných studií však byla prováděna u pacientů s idiopatickou PAH a pouze menšina zařazených pacientů měla VSV. Výjimkou je studie BREATHE-5, která je jedinou randomizovanou, dvojitě slepou, placebem kontrolovanou studií u Eisenmengerova syndromu.⁽²⁷⁾ Specifická plicní vasodilatační léčba může ovlivnit symptomy a zvýšit fyzickou výkonnost, ale zatím nebylo prokázáno ovlivnění prognózy a snížení mortality.⁽¹⁷⁾

Prostanoidy

Kontinuální podání intravenózního epoprostenolu mělo příznivý účinek na hemodynamiku a zátěžovou kapacitu u pacientů s Eisenmengerovým syndromem.^(28,29) Epoprostenol byl použit i k přípravě pacientů s těžkou plicní hypertenzí před uzavěrem defektu septa síní a po něm.^(22,23) Nevýhodou je nutnost intravenózního podání s rizikem infekce a paradoxní embolizace.

Kontinuální podání subkutánního treprostinilu bylo ověřeno v multicentrické randomizované studii, ve které bylo zahrnuto i 109 pacientů s Eisenmengerovým syndromem. Zvýšení zátěžové kapacity při šestiminutovém testu chůze se nelišilo ve skupině s Eisenmengerovým syndromem od celé skupiny, činilo však pouze 16 m.⁽³⁰⁾

Naše vlastní zkušenost s podáním treprostinilu u Eisenmengerova syndromu je kasuistická, ale velmi dobrá.

U pacienta s Eisenmengerovým syndromem, jehož příčinou byla otevřená tepenná dužej a hemitruncus (anomální odstup pravé větve plicnice z ascendentní aorty), který měl suprasystémový tlak v plicnici (systolický/střední – 157/90 mm Hg), došlo při dlouhodobém podání treprostinilu ke zlepšení dříve kritického stavu, zlepšení šestiminutového testu chůze o 200 m a k poklesu NT-proBNP o 700 pmol/l, tj. o 5 920 pg/ml.

Antagonisté endotelinových receptorů

Bosentan je duální antagonist endotelinových receptorů, který je účinný při perorálním podání. Jeho antiproliferační účinek by mohl teoreticky vést k reverzní remodelaci plicního cévního řečiště. V dvojité slepé, placebem kontrolované randomizované studii pacientů s Eisenmengerovým syndromem BREATHE-5 byla ověřena bezpečnost podání a byl prokázán příznivý účinek u pacientů s Eisenmengerovým syndromem.⁽²⁷⁾ Bylo porovnáno 37 pacientů s Eisenmengerovým syndromem se 17 pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Bosentan nezhoršil saturaci u Eisenmengerova syndromu, došlo ke snížení plicní vasculární rezistence (PVR) a tlaku v plicnici o 5,5 mm Hg; zátěžová kapacita měřená šestiminutovým testem chůze se zvýšila o 53 m. Příznivý účinek byl potvrzen i v následné otevřené observační studii.⁽³¹⁾ I při snížení tlaku v plicnici a snížení PAR zůstávají tyto hodnoty stále příliš vysoké, než aby byli pacienti indikováni k chirurgické léčbě (mPAP klesl ze 78 na 72,5 mm Hg). Léčba však může přinést symptomatické zlepšení. Nevýhodou je, že účinek nemusí být trvalý. Ve studii vanLoona byl patrný příznivý účinek u dospělých za jeden rok v 78 %, za dva roky pouze v 57 %; třetina pacientů přerušila léčbu, zemřela nebo vyžadovala kombinační léčbu. U dětí byl za dva roky patrný příznivý účinek pouze ve 20 %.⁽³²⁾ U dětí bylo pozorováno zlepšení symptomů, nikoli zvýšení maximální spotřeby kyslíku VO₂max.⁽³³⁾ Někdy může dojít u srdečního selhání po zahájení léčby bosentanem k retenci tekutin.⁽¹⁷⁾ Pacienty v produktivním věku je nutno upozornit na teratogenní účinek bosentanu, u mužů je určité riziko infertility při testikulární atrofii.

Účinek selektivního antagonisty endotelinových receptorů-α sitaxsentanu zatím nebyl hodnocen zvlášť u Eisenmengerova syndromu, i když tyto pacienti byli částečně zahrnuti v randomizovaných studiích STRIDE.⁽³⁴⁾

Inhibitory fosfodiesterázy 5

Sildenafil je perorálně účinný inhibitor fosfodiesterázy 5 (PDE-5), který zvyšuje účinek NO a *in vitro* zlepšuje kontraktilitu hypertrofického myokardu pravé komory.⁽³⁵⁾ Příznivý účinek u Eisenmengerova syndromu se zvýšením zátěžové kapacity a zlepšením hemodynamických parametrů byl popsán v menších nerandomizovaných studiích.⁽³⁶⁾

S kombinační specifickou plicní vasodilatační léčbou jsou u pacientů s Eisenmengerovým syndromem malé zkušenosti, lze ji však zvážit po vyčerpání všech ostatních možností, zvlášť jako most k transplantaci.

Obecně lze pro pacienty s Eisenmengerovým syndromem doporučit pečlivé sledování s pravidelným hodnocením klinického stavu, obtíží, šestiminutového testu chůzí a koncentrací NT-proBNP a dodržení všech konzervativních opatření s případným podáním antikoagulační a diuretické léčby. U pacientů ve funkční třídě NYHA III lze zvážit podání antagonistů endotelinu, inhibitorů PDE-5 nebo prostanoidů. Nedojde-li ke zlepšení, je třeba zvážit kombinační léčbu jako most k transplantaci. U pacientů ve funkční třídě NYHA IV se doporučuje intravenózní podání prostanoidů jako most k transplantaci nebo ke kombinační léčbě.⁽⁷⁾

Transplantace

Pro pacienty s Eisenmengerovým syndromem může být zvážena po selhání všech jiných možností transplantace léčba: buď transplantace srdce a plic, nebo transplantace plic se současným uzávěrem zkratové vady. Obecně se udává po transplantaci srdce a plic velmi špatné přežívání: 47 % po pěti letech a 27 % po deseti letech a u VSV jsou výsledky často ještě horší.⁽¹⁷⁾ V poslední době se však vyskytly i optimističtější údaje: u 51 dospělých s VSV a PH byla operační mortalita při transplantaci 11,8 %, roční přežití po transplantaci srdce a plic 80 %, pětileté přežití 69 % a desetileté přežití 53 %.⁽³⁷⁾ I navzdory těmto relativně optimistickým údajům z posledních let je jasné, že indikace k transplantaci musí být uvážlivá po vyčerpání ostatních léčebných možností a v době, kdy je přirozená prognóza pacienta horší než prognóza po transplantaci. Jde o pacienty ve funkční třídě NYHA III–IV, s anamnézou pravostranných dekompenzací a/nebo synkop. Velkou limitací transplantace léčby je nedostatek dárcovských orgánů.

V našem souboru podstoupili transplantaci srdce a plic s dobrým výsledkem dva pacienti, kombinovaný výkon kardiokirurgický s transplantací plic se v České republice dosud neuskutečnil.

Závěr

Problematickou PH u VSV nelze v žádném případě redukovat pouze na PAH a Eisenmengerův syndrom. Plicní hypertenze má v současnosti asi 4–6 % neselektované populace dospělých osob s vrozenou srdeční vadou v zemích s dobrou úrovní pediatrické a kardiokirurgické péče. Eisenmengerův syndrom jako extrémní forma PAH se vyskytuje v současnosti u 1,1–4 % všech dospělých s VSV, nejčastěji je u velkého neuzavřeného defektu komorového septa. Jeho výskyt klesá s včasnější diagnostikou a chirurgickou léčbou zkratových a komplexních VSV. Mezi nemocnými s PH při VSV tvořil Eisenmengerův syndrom v našem souboru pouze 28 %; literárně se uvádí 25–50 %.⁽⁷⁾ Nižší výskyt Eisenmengerova syndromu ukazuje na dobrou úroveň dětské kardiokirurgie a kardiologie.

Mortalita dospělých pacientů s VSV s PH je významně vyšší (5–7krát) než u ostatních VSV, ale je významně nižší než u idiopatické PAH. Pacienti s Eisenmengerovým syndromem mohou být řadu let ve stacionárním stavu se stabilními obtížemi, na které jsou adaptováni. Věku 50 let

se dožije asi 55 % nemocných s Eisenmengerovým syndromem, mortalita však prudce stoupá po 40. roce věku.

Hlavní snahou u zkratových VSV by měla být včasná diagnostika zkratové VSV a její včasná operace s uzávěrem zkratu, pokud je možná.

Léčba PH u VSV je komplexní a je nutno vždy zvážit možnost chirurgického řešení nejen zkratové vady, ale i dalších přidružených vad (mitrální a trikuspidální regurgitace, fibrilace síní aj.). V našem souboru bylo možno operovat 39 % vrozených srdečních vad s plicní hypertenzí s mortalitou 3,8 %. U těžších PAH lze zvážit v předoperační a pooperační péči plicní vasodilatační léčbu.

U Eisenmengerova syndromu jsou důležitá konzervativní opatření spočívající ve vyvarování se rizikových faktorů a situací, jako je těhotenství, nekardiální operace, infekce a další. Rizikem jsou časté neindikované venepunkce vedoucí k sideropenii.

Plicní vasodilatační léčba může u některých nemocných zmírnit symptomy, nebylo však zatím prokázáno ovlivnění mortality či prognózy. Plicní vasodilatační léčba se zdá racionální, pokud je použita jako příprava k uzávěru defektu nebo při léčbě PAH, která přetrvává po uzávěru defektu. Může se uplatnit i po operaci některých komplexních VSV s nízkým plicním průtokem a zvýšenou PAR nebo u stavů, které kriticky vyžadují nízký tlak v plicnici, jako jsou kavopulmonální anastomózy.⁽³⁸⁾

Pro těžce symptomatické pacienty s Eisenmengerovým syndromem s opakovaným pravostranným selháním a synkopami je možným řešením transplantace srdce a plic.

Léčba plicní hypertenze u VSV by měla být prováděna pouze ve specializovaných centrech.

Literatura

1. Therrien J, Warnes C, Daliento L, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part III. Can J Cardiol 2001;17: 1135–58.
2. Popelová J, Oechslin E, Kaemmerer H, Sutton MSJ. Congenital heart disease in adults. London: Informa UK Ltd., 2008:145–55.
3. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects: results of treatment of patients with ventricular septal defects. Circulation 1993;87 (Suppl 2):138–51.
4. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. Circulation 2007;115:1039–50.
5. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. Int J Cardiol 2007;120:198–204.
6. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. Heart 2007;93:682–7.
7. Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. Drugs 2008;68:1049–66.
8. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. Br Med J 1958;11:701–9, 755–62.
9. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, Webb GD, Siu SC. Mode of death in adults with congenital heart disease. Am J Cardiol 2000;86:1111–6.
10. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. Eur Respir J 2004;24: 371–4.
11. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, et al. The spectrum of Adult Congenital Heart Disease in Europe: Morbidity and mortality in a 5-year follow-up period. Eur Heart J 2005;26:2325–33.

12. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 84:677–81.
13. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845–55.
14. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger's syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:100–5.
15. Stewart S. Pulmonary arterial hypertension. Oxon: Taylor and Francis, 2005:9.
16. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the management of adults with congenital heart disease. *Circulation* 2008;118:e714–e833.
17. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on expert consensus documents and the American heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573–619.
18. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left-ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009;*v tisku*.
19. Bando K, Turrentine MW, Sharp TG. Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: analysis of risk factor and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1600–9.
20. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:789–95.
21. Cesnjevar RA, Feyrer R, Walther F, et al. High-risk mitral valve replacement in severe pulmonary hypertension – 30 years experience. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 1998;13:344–52.
22. Frost AE, Quinones MA, Zoghbi WA, Noon GP. Reversal of pulmonary hypertension and subsequent repair of atrial septal defect after treatment with continuous intravenous epoprostenol. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:501–3.
23. Schwerzmann M, Zafar M, McLaughlin PR, et al. Atrial septal defect closure in a patient with irreversible pulmonary hypertensive arteriopathy. *Int J Cardiol* 2006;110:104–7.
24. Somerville J. How to manage the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol* 1998;63:1–8.
25. Popelová J. Vrozené srdeční vady v dospělosti. Praha: Grada, 2003: 253–66.
26. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–11.
27. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome. A multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study (BREATHE-5). *Circulation* 2006;114:48–54.
28. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99:1858–65.
29. Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, et al. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger's physiology. *Am J Cardiol* 2003;91:632–5.
30. Simonneau G, Barst RJ, Galie N. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;165:800–4.
31. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, et al. Long-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger's syndrome: result of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2008;127:27–32.
32. vanLoon RLE, Hoendermis ES, Duffels MG, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J* 2007;154:776–82.
33. Brun H, Thaulow E, Fredriksen PM, Holmstrom H. Treatment of patients with Eisenmenger's syndrome with bosentan. *Cardiol Young* 2007;17: 288–94.
34. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin – a receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2049–56.
35. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007;116:238–48.
36. Palazzini M, Manes A, Romanayyi S, et al. Effects of sildenafil treatment in patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac shunts (Abstract). *Eur Heart J* 2007;28:308.
37. Goerler H, Simon A, Gohrbandt B, et al. Heart-lung and lung transplantation in grown-up congenital heart disease: long-term single centre experience. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2007;32:926–31.
38. Harada Y, Uchita S, Sakamoto T, et al. Do we need fenestration when performing two-staged total cavopulmonary connection using an extracardiac conduit? *Inter Cardio-Thoracic Surg* 2009; *v tisku*.

Došlo do redakce 29. 6. 2009

Přijato k otištění 3. 7. 2009