

Doğumsal Kardiyak Şantlarla Bağlantılı Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Tedavi Yaklaşımları: Kardiyoloji ve Kalp-Damar Cerrahisinde Önemli Bir Yoğun Bakım Hasta Grubu

Treatment Strategies of Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Defects with Shunt: A Group of Important Intensive Care Patient in Cardiology and Cardiovascular Surgery

Mustafa Yıldız¹, Hasan Sunar², Ali Metin Esen³

¹ (Kardiyoloji Bölüm Editörü) İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹ Department of Cardiology, Institute of Cardiology, Istanbul University, Istanbul, Turkey

² (Kalp-Damar Cerrahisi Bölüm Editörü) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

² Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey

³ (Editör) Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ Department of Cardiology, Kosuyolu Heart Center, Kartal, Istanbul, Turkey

Doğumsal kardiyak şantlarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyonda tedavi yaklaşımları günümüzde hala netlik kazanmamıştır. Bu editöryal yazımızda, Koşuyolu Kalp Dergisi Editörleri olarak bu önemli konuyu literatür eşliğinde tartışmayı uygun gördük. Dinlenme esnasında sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncında ≥ 25 mmHg artış pulmoner arteriyel hipertansiyon olarak tanımlanır⁽¹⁾. Atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt ve patent duktus arteriyozus gibi yapısal kalp hastalıkları, doğumsal pulmoner arteriyel hipertansiyonun önemli nedenlerindedir^(2,3). Erişkinlerde görülen doğumsal kalp hastalığı olgularında pulmoner arteriyel hipertansiyon prevalansı %5-10 arasında değişmektedir⁽⁴⁾. Sol-sağ şantlar ve basınç artışı nedeniyle pulmoner yatağın uzun süre yüksek kan akışına maruz kalması pulmoner obstrüktif arteriyopatiye ve sonuçta pulmoner vasküler direnç artışına neden olabilir. Pulmoner vasküler direnç sistemik vasküler dirence yaklaşır ya da onu geçerse şant tersine döner; bu durum Eisenmenger sendromu olarak adlandırılır⁽²⁾. Eisenmenger sendromunda düşük pH, düşük arteriyel oksijen satürasyonu ve sekonder eritrositoz dispne, siyanoz ve halsizlik gibi şikayetlerin gelişiminden sorumludur. Bu hastalarda senkop, hemoptizi, serebrovasküler olaylar, pıhtılaşma anormallikleri ve ani ölüm de görülebilir. Eisenmenger sendromunda yaşam beklentisi kısalmış olmakla birlikte, hastaların çoğu 30'lu 40'lı yaşlara ve bazen de 70'li yaşlara kadar hayatta kalabilir⁽⁵⁾.

Doğumsal kalp hastalığıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon, özellikle de Eisenmenger sendromlu hastaların tedavi yaklaşımında uzman görüşleri standart tedavi seçeneklerinden daha ön sırada yer almaktadır⁽⁶⁾. Eisenmenger sendromlu hastalar, uzmanlaşmış merkezlerde tedavi edilmelidir. Genel durumları hızla değişebileceğinden bu hastalar dehidratasyon ve enfeksiyon açısından dikkatli takip edilmelidir. Ağır egzersizlerden kaçınılması ve doğum kontrolü öneril-

melidir. Arteriyel oksijen satürasyonunu artırdığı ve semptomlarda iyileşme yaptığı gösterilen olgularda O₂ destek tedavisi tavsiye edilmektedir. Eisenmenger sendromunda oral antikoagülan tedavisi tartışmalı olup kalp yetersizliği bulguları olan ve hemoptizi olmayan ya da hafif şiddette hemoptizi bulunan pulmoner arter tromboz hastalarında düşünülebilir⁽⁷⁾. Hiperviskozite semptomları varlığında, hematokrit değeri > %65 olduğunda izovolümik replasmanla flebotomi yapılabilir. Sekonder eritrositozun kanda yeterli O₂ taşınması ve dokulara iletilmesi açısından önemli olduğu akıldan çıkarılmayarak, rutin flebotomiden kaçınılmalıdır. Demir eksikliğiyle mücadele edilmelidir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun medikal tedavi stratejisini belirlemede altta yatan patolojik mekanizmalar önemlidir. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için çok sayıda kontrollü çalışmalar mevcutken, doğumsal kalp hastalığına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının tedavisinde kontrollü çalışma sayısı sınırlıdır⁽⁸⁻¹⁰⁾. "Bosentan Randomised Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5)" araştırmacıları Eisenmenger sendromlu hastalarda bir endotelin antagonisti olan bosentanın etkinliğini araştırdılar⁽¹¹⁾. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun patofizyolojisinde rol oynayan endotelin fibrozis, vasküler hipertrofi, profilerasyon ve vazokonstriksiyondan sorumludur⁽¹²⁾. Oral yolla uygulanıp ET_A ve ET_B reseptör blokajı yapan bosentan, pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında denenen ilk endotelin reseptör antagonistedir. Randomize, çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü BREATHE-5 çalışmasında Dünya Kalp Organizasyonu fonksiyonel sınıf III olan Eisenmenger sendromlu hastalarda 16 haftalık bosentan tedavisinin iyi tolere edildiği ve periferik oksijen satürasyonunu bozmadan 6 dakika yürüme testi sonucunu iyileştirdiği gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Uzun süreli (40 haftaya kadar) izlemde de bosentanın Eisenmenger sendromlu hastalarda fonksiyonel kapasiteyi iyileştirdiği bildirilmiştir⁽¹³⁾. Bugün Avrupa'da Dünya Kalp Organizasyonu fonksiyonel sınıf III olan Eisenmenger sendromlu hastalarda bosentan kullanılması onaylanmıştır⁽¹⁴⁾. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada selektif ETA reseptör antagonisti olan ambrisentanın da kısa süreli takipte (ortalama 163 ± 57 gün) Eisenmenger sendromlu hastalarda güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda kullanılan diğer bir ilaç grubu fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleridir. Siklik guanozin monofosfat (GMP)-özümlü fosfodiesteraz 5'in (PDE-5) seçici inhibitörü olan sildenafilin etkisini hücre içindeki siklik GMP düzeyini artırarak gösterir⁽¹⁶⁾. Doğumsal kalp hastalığıyla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan

10 hastanın 12 ay takip edildiği bir çalışmada; sildenafille egzersiz kapasitesinin ve hemodinamik bulguların iyileştiği gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Benzer şekilde Eisenmenger sendromlu yedi hastanın altı ay boyunca takip edildiği prospektif bir çalışmada, sildenafille hastaların siyanozunun ve fonksiyonel kapasitesinin düzeldiği; pulmoner arter basıncı ve vasküler direncin düştüğü görülmüştür⁽¹⁸⁾. Benzer olumlu etkiler 12 hafta tadalafille tedavi gören 16 Eisenmenger sendromlu hastada da gözlenmiştir⁽¹⁹⁾.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda prostosiklin sentezi azalmış olup; bu durum vazodilatasyon ve antiproliferatif özelliklere sahip prostosiklin I₂'nin yetersiz üretimine neden olur. Prostosiklin analoglarından epoprostenol, treprostinil ve ilioprostun idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonda kullanılmasına rağmen, doğumsal kalp hastalığıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonda kullanımına dair yeterli bilgi yoktur ama yararları benzer gözükmektedir. Ortalama yaşları 15 ± 14 yıl olan 20 hastanın alındığı bir çalışmada bir yıl süreyle PGI₂ kullanımının hemodinamiyi ve hayat kalitesini artırdığı gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Benzer şekilde Thomas ve arkadaşları yaptıkları yeni bir çalışmada, doğumsal kalp hastalığıyla ilişkili pulmoner hipertansiyonlu hastalarda, uzun süreli (ortalama bir yıl) devamlı PGI₂ tedavisinin hemodinamik ve klinik iyileşmeyle sonuçlandığını bildirmişlerdir⁽²¹⁾.

Kalsiyum kanal blokerleri, vasküler düz kas hücresine kalsiyum girişini bloke ederek vazokonstriksiyonu engellerler. Böylece kan basıncında düşme ve kalbin iş yükünde azalmaya neden olurlar. Eisenmenger sendromlu hastalarda bu grup ilaçların uygulanmasını destekleyen yeterli veri yoktur⁽¹⁴⁾.

Doğumsal kalp hastalığıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonda kombinasyon tedavisiyle ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen veriler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda bosentan tedavisine sildenafil eklenmesi hemodinamik özellikleri ve egzersiz kapasitesini artırırken; bazı çalışmalarda kombinasyon tedavisi etkisiz bulunmuştur⁽²³⁾. Fakat yine de doğumsal kalp hastalığıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının, pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedaviden fayda gördüğü gösterilmiştir. Ortalama dört yıl takip edilen toplam 229 Eisenmenger sendromlu hastada yapılan retrospektif bir çalışmada pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavi gören grupta, tedavi almayan gruba göre daha düşük ölüm oranı saptanmıştır⁽²⁴⁾.

Avrupa Kardiyoloji Derneği Erişkinlerde Doğumsal Kalp Hastalığı kılavuzu endotelin reseptör antagonisti bosentanın fonksiyonel sınıf III Eisenmenger sendromlu has-

talarda sınıf I, kanıt düzeyi B ile başlanmasını önermektedir. Diğer endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz 5 inhibitörleri, prostanoid veya kombinasyon tedavisi sınıf IIa, kanıt düzeyi C olarak önerilmektedir⁽²⁵⁾.

İlaç tedavisine yanıt vermeyen doğumsal kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonlu bazı olgularda, kalp-akciğer ya da akciğer transplantasyonu düşünülebilir; ancak yeterli verici olmaması bu yaklaşım için bir sınırlılık teşkil eder. Yalnız kalp akciğer nakli yapılan hastalarda 10 yıllık sağkalım %30-40 iken; bu oranın Eisenmenger sendromlu hastalardaki beklenen sağkalımdan daha kısa olduğu akıldan çıkarılmamalı ve bu durum her zaman göz önünde bulundurulmalıdır⁽²⁶⁾.

Sonuç olarak, gerek tanı gerekse cerrahi ve medikal tedavide son dönemde gerçekleşen gelişmeler sonucu, doğumsal kalp hastalığıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastaların sağkalımında artış izlenmiştir. Çelişkili çalışma sonuçları olsa da pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik medikal tedavinin yeri Eisenmenger sendromlu hastalarda giderek artmaktadır. Ayrıca, doğru zamanlamayla yapılan cerrahi tedavi ve transplantasyonun da sağkalımın artmasına katkıda bulunabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
2. Korurek M, Yıldız M, Yüksel A, Şahin A. Simulation of Eisenmenger syndrome with ventricular septal defect using equivalent electronic system. *Cardiol Young* 2012;22:301-6.
3. Yıldız M, Yüksel A, Korürek M, Aykan AÇ, Şahin Yıldız B, Şahin A, et al. Classification of Atrial septal defect and ventricular septal defect with documented hemodynamic parameters via variadic catheterization by genetic algorithms and multi-layered artificial neural network. *Kosuyolu Kalp Derg* 2012;15:45-50.
4. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T, Boersma E, Tijssen JGP, Thaulow E, 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.
5. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845-55.
6. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:733-40.
7. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:634-42.
8. Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galiè N, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;127:1128-38.
9. Xiong CM, Lu XL, Shan GL, Wu BX, Zhu XY, Wu GH, et al. Oral sildenafil therapy for Chinese patients with pulmonary arterial hypertension: a multicenter study. *J Clin Pharmacol* 2012;52:425-31.
10. Gatzoulis MA, Alonso-Gonzalez R, Beghetti M. Pulmonary arterial hypertension in paediatric and adult patients with congenital heart disease. *Eur Respir Rev* 2009;18:154-61.
11. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al.; Bosentan Randomized Trial of Endothelin 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.
12. Cacoub P, Dorent R, Nataf P, Carayon A. Endothelin-1 in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;329:1967-8.
13. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al.; BREATHE-5 Investigators. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2008;127:27-32.
14. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
15. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107:1381-5.
16. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1342.
17. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005;111:3274-80.
18. Chau EM, Fan KY, Chow WH. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2007;120:301-5.
19. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006;114:1807-10.
20. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858-65.
21. Thomas IC, Glassner-Kolmin C, Gombert-Maitland M. Long-term effects of continuous prostacyclin therapy in adults with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013;168:4117-21.
22. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Sarubbi B, Santoro G, Grimaldi N, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol* 2012;155:378-82.
23. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124-31.

**Doğumsal Kardiyak Şantlarla Bağlantılı Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Tedavi Yaklaşımları:
Kardiyoloji ve Kalp-Damar Cerrahisinde Önemli Bir Yoğun Bakım Hasta Grubu**

Treatment Strategies of Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Defects with Shunt:
A Group of Important Intensive Care Patient in Cardiology and Cardiovascular Surgery

24. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, Giannakoulas G, Swan L, Wort SJ, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121:20-5.
25. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al.; Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915-57.
26. Gatzoulis MA, Alonso-Gonzalez R, Beghetti M. Pulmonary arterial hypertension in paediatric and adult patients with congenital heart disease. *Eur Respir Rev* 2009;18:154-61.

Yazışma Adresi/Correspondence

Dr. Mustafa Yıldız

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,
Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

e-posta

mustafayildiz@yahoo.com