

# Echokardiográfia a pulmonális vasodilatátorok hatásának követésében gyermekkori pulmonális hipertóniában

Togănel Rodica<sup>1</sup>, Blesneac Cristina<sup>2</sup>, Muntean Iolanda<sup>1</sup>, Șuteu Carmen<sup>3</sup>, Borka-Balás Réka<sup>4</sup>,  
Făgărășan Emil<sup>1</sup>, Csutak Emese<sup>2</sup>, Koncsag Előd<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, <sup>2</sup>Maros megyei Sürgősségi Kórház,

<sup>3</sup>Marosvásárhelyi Transzplantációs és Kardiológiai Intézet, Gyermekkardiológiai Klinika, <sup>4</sup>Pharmaquest Klinikai Központ Marosvásárhely

## Echocardiografia în evaluarea vasodilatatorilor pulmonari la copiii cu hipertensiune pulmonară

Scopul lucrării: evaluarea eficienței monoterapiei cu inhibitori de fosfodiesterază tip 5 la copiii cu hipertensiune pulmonară asociată malformației cardiace congenitale. Material și metodă: au fost incluși 7 pacienți sub tratament cu inhibitori de fosfodiesterază tip 5. Evaluarea răspunsului terapeutic s-a realizat prin: testul de mers de 6 minute, modificarea clasei funcționale NYHA, monitorizarea parametrilor ecocardiografici Rezultate: am constatat o reducere semnificativă a presiunii sistolice în artera pulmonară (de la  $112,14 \pm 22,14$  la  $85,71 \pm 34,08$  mmHg,  $p=0,0277$ ), TRPG (de la  $100 \pm 22,17$  la  $75,42 \pm 34,6$ ,  $p=0,0277$ ) și PVR (de la  $7,22 \pm 2,04$  la  $4,06 \pm 1,23$ ,  $p=0,0431$ ) și o creștere a TVIT (de la  $352,83 \pm 99,14$  la  $429,83 \pm 103,94$ ,  $p=0,0277$ ) și a PAAcT (de la  $76,57 \pm 24,17$  la  $89 \pm 16,63$ ,  $p=0,0431$ ). A crescut distanța de mers, la o medie de 73 m. Concluzii: inhibitorii de fosfodiesterază 5 au fost bine tolerați, îmbunătățind hemodinamica pulmonară și statusul clinic după 3 luni de tratament.

Cuvinte cheie: hipertensiune pulmonară, malformații cardiace

## Echocardiographic parameters in assessment of therapeutic response to pulmonary vasodilators in children with pulmonary arterial hypertension

Aim of study: assess the efficacy of treatment with phosphodiesterase inhibitors type 5 monotherapy in children with PAH and congenital heart disease. Methods: 7 patients with PAH and CHD who received phosphodiesterase inhibitors type 5 were included in this study. The treatment response was assessed by: exercise tolerance in 6MWT, NYHA functional class change, echocardiographic monitoring. Results: significant decrease of systolic pulmonary arterial pressure (from  $112.14 \pm 22.14$  to  $85.71 \pm 34.08$  mmHg,  $p=0.0277$ ), TRPG (from  $100 \pm 22.17$  to  $75.42 \pm 34.6$ ,  $p=0.0277$ ) and PVR (from  $7.22 \pm 2.04$  to  $4.06 \pm 1.23$ ,  $p=0.0431$ ) and increase of TVIT (from  $352.83 \pm 99.14$  to  $429.83 \pm 103.94$ ,  $p=0.0277$ ) and PAAcT (from  $76.57 \pm 24.17$  to  $89 \pm 16.63$ ,  $p=0.0431$ ). 6MWT increased a mean of 73m. Conclusions: phosphodiesterase inhibitors type 5 were well tolerated and improve both pulmonary haemodynamics and the clinical status after 3 months therapy.

Key words: pulmonary hypertension, congenital heart disease

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (1): 21-25

www.orvtudert.ro

A pulmonális hipertónia (PH) életveszélyes állapot, melyet a pulmonális vaszkuláris rezisztencia (PVR) progresszív növekedése jellemez. Kezelés hiányában haladéktalanul jobb szívfél elégtelenséghez vezet. A PH a veleszületett szívfejlődési rendellenességek (VSZR) szövődmenyeként jelenhet meg, különösen a bal-jobb (B-J) sönttel járó VSZR esetében. Bizonyos feltételek mellett a sönt megfordulásával, Eisenmenger-szindróma kialakulásához vezethet.

A Velencében 2003-ban megszervezett Pulmonális Hipertónia Harmadik Világ Szimpóziumán az olyan veleszületett szív rendellenességeket, melyek B-J sönttel társulnak a Velencei osztályozás első csoportjába sorolták, ugyanazon csoportba, ahol az idiopátiás pulmonális hipertónia is szerepel, kiemelve közös fiziopatológiájukat, patológiájukat valamint valószínűsíthetően hasonló terápiás válaszukat [15].

PH-ról beszélünk, ha az átlag pulmonális nyomás nyu-

galomban  $>25$  Hgmm vagy fizikai megterheléskor  $>30$  Hgmm. Ezen nyomás alapján határozhatjuk meg a PH súlyosságát: enyhe: 25-45 Hgmm, közepes: 46-65 Hgmm, súlyos:  $>65$  Hgmm [15].

A VSZR incidenciája 8/1000 születés, 50-60% szisztémás-pulmonális sönttel; 30%-a műtéti beavatkozás nélkül obstruktív tüdőérbetegséghez (OTÉB) alakul [5]. A megnövekedett pulmonális nyomás társulva vagy sem növekvő PVR-el továbbra is egyik legfőbb meghatározó tényezője marad a VSZR természetes lefolyásának [5].

A legjelentősebb betegcsoportot a B-J söntös illetve a magas tüdőáramlásos betegek képezik. Napjainkban nő az univentricularis fiziológiájú malformációval jelentkező betegek száma, akik sajátos sebészeti beavatkozást igényelnek (részleges majd teljes cavo-pulmonalis anasztomózis). Habár ezen betegeknél a pulmonális hipertónia nem jelentkezik a klasszikus meghatározás szerint, pulmonális vaszkuláris léziókat találhatunk, melyek vagy megakadályozzák a sebészeti beavatkozást vagy magasfokú morbiditással társulnak. Cianózissal járó VSZR-hez is társulhat PH. A hipoxémiás állapot növekvő sönttel társulva potenciális stimulus az OTÉB gyors kialakulására (univentricularis szív fokozott áramlással, nagyér transzpozíció, truncus arteriosus communis (TAC). Palliatív

Dr. Togănel Rodica  
Institutul de boli Cardiovasculare și Transplant,  
Clinica Cardiologie III – Copii  
Marosvásárhely - Târgu Mureș  
Gh. Marinescu 50  
e-mail: rodicatoganel@yahoo.com

## PH ULTRAHANG PROTOKOLL

## 1. JP feltételezett nyomás

VCI  (mm) PAD  (mmHg)

## 2. Trikuszipidális regurgitáció

sebesség       (m/s) Max

JK-JP ny. különbség       (mmHg)

PAPs       (mmHg)

## 3. Pulmonális regurgitáció

sebesség       (m/s) Max

protodiasztolés JK-AP nyomás       (mmHg)

telediasztolés JK-AP nyomás       (mmHg)

PAPm  (mmHg) PAPd  (mmHg)

## 4. A JK kiáramlási pályájában mért gyorsulás

     (ms) Átlag  (ms)

## 5. PVR kiszámítása

$$PVR = 10 \times (VTR / IVTTEVD) + 0,16$$


## 5. BK funkció felmérése

- > a szabad fal kinetikája
- > interventrikuláris szeptum mozgása
- > JK szisztolés funkciója

TAPSE    (mm)

- > JK diasztolés funkció – PW Doppler a trikuszipid áramlás szintjén

E hullám  (m/s) E hullám csökkenése  (m/s)A hullám  (m/s)

Diasztolés diszfunkció IGEN

NEM

- ☐ alterált relaxáció
- ☐ pszeudonormalizálódás
- ☐ restriktív

- > JK globális funkciója

T1 = két trikuszipidális áramlási hullám közötti idő

T2 = a pulmonális fluxus ejekciós ideje

T1      (ms) Átlag  (ms)T2      (ms) Átlag  (ms)
$$TEI = \frac{T1 - T2}{T2}$$
 TEI 
6. JK beáramlás  (mm)7. PA anulus  (mm)

1. ábra. PH echokardiográfiás protokollja

söntölő beavatkozások, amelyek növelnék a pulmonális keringést, PH kialakulásához vezethetnek [15].

A VSZR 30%-a műtéti korrekció nélkül OTÉB-hez vagy Eisenmenger-szindrómához vezet, melynek kialakulása a PH extrém véglete a sönt megfordulása következtében (pulmonáris → szisztémás vagy bidirekcionális); műthetelen állapot [15].

Ahogy a PH súlyosbodik és a páciens állapota romlik, azon kezelési elvek, amelyek a pulmonális vaszkulopátiát valamint a jobb-bal (J-B) sönt fokát javítják, jótékonyak bizonyulhatnak [1, 2, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 17, 21].

Terápiás megközelítés PH-val vagy kialakulásának kockázatával járó VSZR-ben:

- B-J sönt megnövekedett tüdő keringéssel és alacsony PVR-el: műtét.
- Bidirekcionális sönt normális vagy enyhén emelkedett tüdőkeringéssel és mérsékelt PVR-el: ellenjavallt a korrekciós műtéti megoldás, esetleg új terápiás módszerek alkalmazhatók.
- J-B sönt szegényes tüdőkeringéssel és magas PVR-el: tüneti kezelés.

Új terápiás módszer: A specifikus 5-foszfodieszteráz gátlók, mint a sildenafil, fontos szerepet töltenek be a pulmonális hipertónia kezelésében; ezen gyógyszerek a ciklikus guanozinmonofoszfát (cGMP) szint növekedését serkentik és ezáltal pulmonális vazodilatációt okoznak.

Krónikus PH-ban az 5-foszfodieszteráz gén expressziója és aktivitása magas, így emelkedett cGMP szintet biztosít. A sildenafil az inhalációs nitrogénoxidhoz (iNO) hasonlóan kedvező hatású és közkedvelt vazodilatátor [1, 2, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 17, 21].

A sildenafil, mind intravénás, mind *per os* adagolt formában jól tolerált és biztonságos pulmonális hipertóniában szenvedő betegek kezelésében. Középtávon *per os* adagolt sildenafil javított a pulmonális hemodinamikán, a NYHA stádiumon valamint a fizikális tolerancián. A *per os* adagolt sildenafil ígéretes gyógyszerként ajánlott a pulmonális arteriális hipertónia kezelésében, mind felnőttek, mind gyerekek esetén [1, 2, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 17, 21].

## Célkitűzés

A dolgozat célja: összegezni az 5 foszfodieszteráz inhibitor kezelés hatékonyságát olyan gyerekeknél, akik diagnózisban PH-val társuló VSZR szerepel, ultrahangos leletek, NYHA stadializálás, valamint a 6 perces séta próba (6MWT) alapján.

2008 óta a sildenafil Romániában beszerezhető gyerekeknek PH-val társuló VSZR-ben a Hemofília, Talasszémia és Egyéb Ritka Betegségek Nemzeti Program keretén belül. Marosvásárhelyen a Gyermekkardiológiai

Klinika felelős az 5-foszfodieszteráz inhibitor kezelés bevezetésében és monitorizálásában PH-val társuló VSZR-el diagnosztizált gyerekek esetében.

## Módszerek

Felmértük a monoterápiában alkalmazott 5-foszfodieszteráz inhibitorok hatékonyságát olyan gyerekeknél, akiknél a PH VSZR-el társul, ultrahangos vizsgálat, a NYHA stádium funkcionális osztályozása és a 6 perces séta próba (6MWT) elvégzésével. A dolgozat 7 olyan beteg adatait dolgozza fel, akik 5-foszfodieszteráz-inhibitor kezelésben részesültek és PH-val társuló VSZR szerepelt a diagnózisukban. A terápiás válasz felmérésére az alábbi paramétereket vizsgáltuk kezelés előtt és a 3 hónapos utánkövetési periódus alatt: 6 MWT tolerancia, változások a NYHA stádiumban, ultrahangos monitorizálás (2. és 3. ábra). Az ultrahang a legjobb noninvazív vizsgálati módszer a PH felmérésében. Felméri a jobb kamra (JK) méretét és működését, a bal kamra (BK) szisztolés és diasztolés funkcióját, a billentyűk anatómiáját vala-

mint működését, a perikardiális folyadékgyülemet és a VSZR-t. A pulmonális arteriális nyomás (PAP) meghatározása szintén az ultrahangos kivizsgálás részét képezi. A 2 dimenziós (2D) ultrahang valószínűsíti a PH jelenlétét [3, 4, 9, 16, 19, 22].

A Doppler ultrahang az első noninvazív eljárás a PAP felmérésében [3, 4, 9, 16, 19, 22].

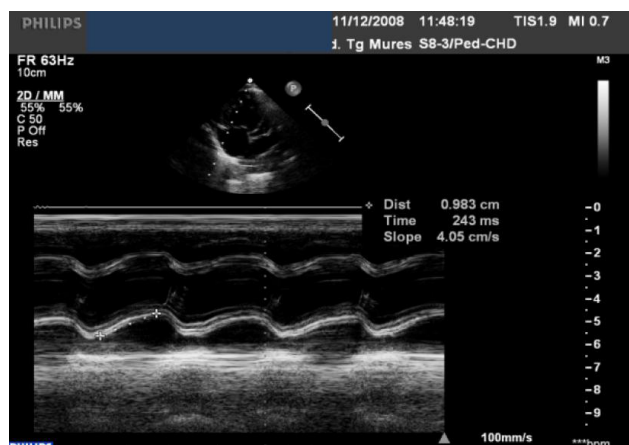
A Gyermekkardiológiai Osztály összeállított egy ultrahangos protokollt a PH felmérésének céljából (1. ábra). Minden, PH-val társuló VSZR-ben szenvedő betegnél alkalmazzuk a kezelés (5 foszfodieszteráz inhibitor) beindítása előtt és ideje alatt. A PH felmérésében nő az ultrahang pontossága, amikor az ultrahangos szisztolés PAP magas jobb kamrai Tei-indexel társul; alkalmazva a Tei-indexet, minimalizálható a negatív katéterezések száma [3, 4, 9, 16, 19, 22].

## Eredmények

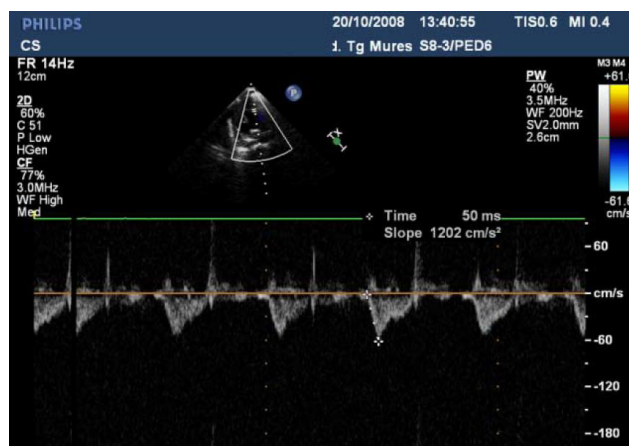
A statisztikai feldolgozásra a Wilcoxon Matched Pairs tesztet használtuk. A kapott eredmények: szignifikánsan csökkent a szisztolés pulmonális arteriális nyomás (PSAP)  $112,14 \pm 22,14 \rightarrow 85,71 \pm 34,08$  mmHg,  $p=0,0277$  (4. ábra).

Szignifikánsan csökkent a: trikuszipidális insuficiencia görbén mért nyomásgradiens (TRPG) ( $100 \pm 22,17 \rightarrow 75,42 \pm 34,6$ ,  $p=0,0277$ ) (5. ábra); pulmonális vaszkuláris rezisztencia (PVR): ( $7,22 \pm 2,04 \rightarrow 4,06 \pm 1,23$ ,  $p=0,0431$ ) (6. ábra). Szignifikánsan nőtt a: trikuszipidális beáramlási idő (TVIT) ( $352,83 \pm 99,14 \rightarrow 429,83 \pm 103,94$ ,  $p=0,0277$ ) (7. ábra); pulmonális artérián mért gyorsulási idő (PACT) ( $76,57 \pm 24,17 \rightarrow 89 \pm 16,63$ ,  $p=0,0431$ ) (8. ábra). Szignifikánsan növekedett a 6MWT (séta próba) 73 méter átlagértékkel.

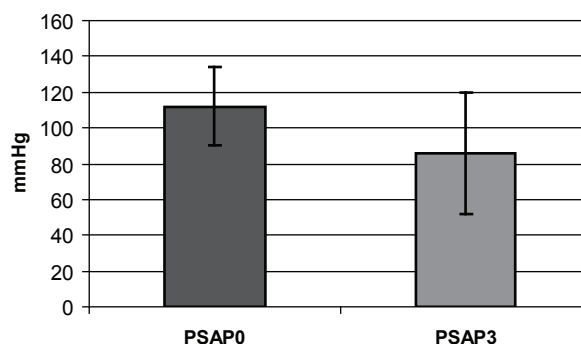
A PH további ultrahangos paraméterei szintén javulást mutattak, habár statisztikailag nem volt szignifikáns változás.



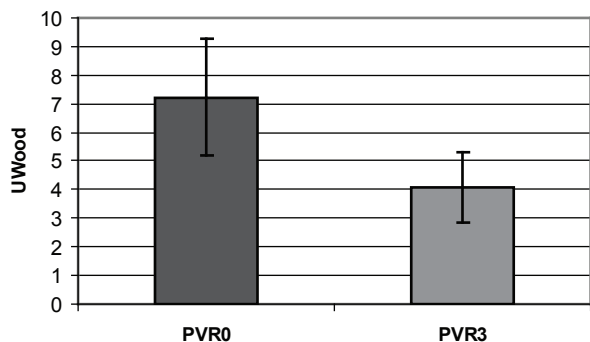
2. ábra. TAPSE



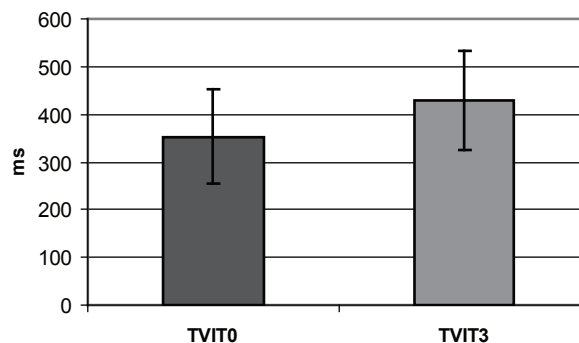
3. ábra. A pulmonális artéria áramlási sebessége



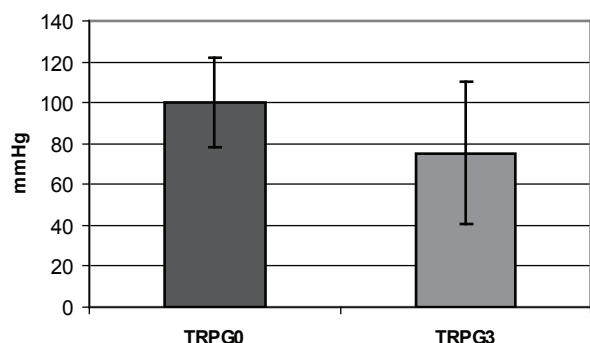
4. ábra. PSAP kezelés előtt és 3 hónappal kezelés után



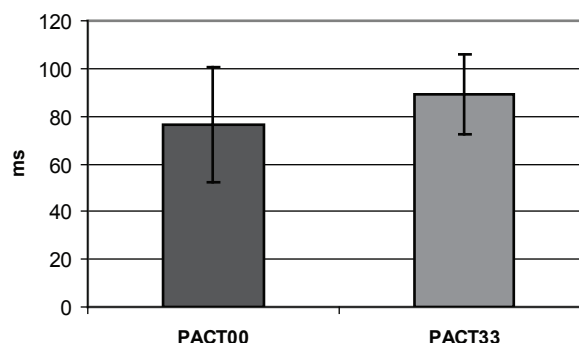
6. ábra. PVR kezelés előtt és 3 hónappal kezelés után



7. ábra. TVIT kezelés előtt és 3 hónappal kezelés után



5. ábra. TRPG kezelés előtt és 3 hónappal kezelés után



8. ábra. PACT kezelés előtt és 3 hónappal kezelés után

## Következtetés

A pulmonális arteriális hipertónia vitatott téma marad mind az irodalomban, mind a jelen orvosi gyakorlatban. Évente újabb és újabb terápiás módszerek jelennek meg, és habár jelentős fejlődések vannak e téren, sok esetben a terápia előnyei nem teljes mértékűek.

Az 5-foszfodieszteráz inhibitorok jól toleráltak és látványosan javítják mind a pulmonális hemodinamikát, mind a PH-ban szenvedő páciensek klinikai státusát 3 hónapos per os adagolt kezelés után. A szívultrahang jelentős részét képezi a PH diagnosztika algoritmusának, valamint előnyt élvez a jobb kamra szisztolés és diasztolés funkciójának monitorizálásában a pulmonális vazodilatátoros kezelés alatt.

## Köszönetnyilvánítás

A dolgozat a MAMI 41-042/2007, PNCD12/CNMP/MEdC támogatásával készült.

## Irodalom

1. Atz A.M., Wessel D.L. – *Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxid withdrawal*, Anesthesiology, 1999, 91: 307-310.
2. Bathia S., Frantz R.P., Severson C.J. et al. – *Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy*, Mayo Clin proc, 2003, 78: 1207-1213.
3. Boissiere J., Gautier M., Machet M.C. et al. – *Doppler tissue imaging in assessment of pulmonary hypertension – induced right ventricle dysfunction*, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289: H2450-2455.
4. Borges A.C., Knebel F., Eddicks S. et al. – *Right ventricular function assessed by two-dimensional strain and tissue Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension and effect of vasodilator therapy*, Am J Cardiol, 2006, 98(4): 530-534.
5. Bouck M.M., Edwards L.B., Keck B.M. et al. – *The Registry of the International Society for Heart and Lung transplantation: Sixth Official Pediatric Report*, 2003, J Heart Lung Transplant, 2003, 22-25.
6. Duffels M., van Loon L., Berger R. et al. – *Pulmonary Arterial Hypertension Associated with a Congenital Heart Defect: Advanced Medium-term Medical Treatment Stabilizes Clinical Condition*, Congenital Heart Disease, 2007, 2(4): 242-249.
7. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. – *Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension*, NEJM, 2005, 353: 2148-2157.
8. Galie N., Negro L., Simonneau G. – *The use of combination*

- therapy in pulmonary arterial hypertension: new development*, Eur Respir Rev, 2009, 113: 148-153.
9. Ghio S., Klersy C., Magrini G. et al. – *Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*, Intern J of Card, 2010, 140: 272-278.
10. Ginghină C., Popescu A.B., Jurcuț R. – *Esențialul în ecocardiografie*, Editura Medicală Antaneus, București, 2005, 244.
11. Humbert M. – *Update in pulmonary arterial hypertension 2007*, Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177: 574-579.
12. Humpl T., Reyes J.T. et al. – *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: 3274-3280.
13. Martin K., Klinger M., Rounds S. – *Pulmonary arterial hypertension: new insights and new hope*, Respirology, 2006, 11: 6-17.
14. Michelakis E.D., Tymchak W., Noga M. et al. – *Long-term treatment with oral sildenafil is safe improves functional capacity and haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension*, Circulation, 2003, 108: 2066-2069.
15. Mirjam E., Van A., Berger Rolf M.F. – *Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease- the need for refinement of the Evian-Venice classification*. Cardiol Young, 2008, 18: 10-17.
16. Piazza G., Goldhaber Sz. – *The acutely decompesated right ventricle: pathways for diagnosis and management*, Chest, 2005, 128: 1836-1852.
17. Rashid A., Ivy D. – *Sever paediatric pulmonary hypertension: new managemnt strategies*, Arch Dis Child 2005, 90: 92-98.
18. Stewart S. – *Pulmonary Arterial Hypertension: a pocket book guide*, Taylor & Francis, 2005.
19. Togănel R., Benedek I., Suteu C. et al. – *Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease*, Romanian Journal of Internal Medicine, 2007, 45(3): 229-234.
20. Togănel R., Muntean I. – *Hipertensiunea pulmonară – posibilitate evolutivă în malformațiile cardiace congenitale la copil*, Studii și comunicări, seria științele naturale, Ed. Muzeului Satmarean, Satu Mare, 2007, vol. VII: 329-334.
21. Vida V.L., Gaitan G., Quezada J. et al. – *Low-dose oral sildenafil for patients with pulmonary hypertension: a cost-effective solution in countries with limited resources*, Cardiology in the Young, 2007, 17(1): 72-77.
22. Wenovky G., Rome J.J., Tabbutt S. et al. – *Guidelines for the Outpatient Management of Complex Congenital Heart Disease*, Congenital Heart Disease, 2006, 1(1-2): 10-26.
23. Wildlitz A., Barst R.J. – *Pulmonary arterial hypertension in children*, Eur Respir J, 2003, 21: 155-176.