

Oikea kammio systeemikammiona – miten hoidan vajaatoimintaa

Juha Sinisalo, professori, kardiologian erikoislääkäri, HUS Sydän- ja keuhkokeskus, Helsingin yliopisto

Heikki Ukkonen, dosentti, ylilääkäri, toimialuejohtaja, Tyks Sydänkeskus

Tiivistelmä

Valtasuonten transpositio eri muodoissaan tai vasemman kammion vajaakehitys saattaa johtaa tilanteeseen, jossa morfologinen oikea kammio pumppaa verta valtimopuolelle. Sydämen oikea kammio joutuu tällöin painekuormitukseen ja poikkeukselliseen rasitukseen. Geometriasta ja ohuemmasta lihasrakenteesta johtuen oikeaan kammioon kehittyy vajaatoiminta normaalia helpommin. Oikean kammion toimiessa systeemikammiona vajaatoiminta kehittyy 45 ikävuoteen mennessä 25–67%:lle potilaista. Oikean kammion vajaatoiminnan hoitoa on tutkittu sokkoutetussa asetelmassa hyvin vähän. Hyvälaatuisia tutkimuksia ei ole tehty oikeastaan yhtään. Diureettien tiedetään helpottavan oireita. ACE-estäjiä ja ATR-salpaajia käytetään vajaatoiminnan hoidossa nykyisin jo säännöllisesti, ja spironolaktonin, SGLT2-estäjien sekä sakubitriili-valsartaanin käyttö on yleistymässä, vaikka kaikilta näiltä lääkkeitä puuttuu näyttö. Nyt olisi optimaalinen aika tehdä asiaan liittyvä sattuinaistettu lääketutkimus.

Johdanto

Oikea kammio toimii systeemikammiona synnynnäisissä sydänvivoissa, joissa täydellinen anatominen korjaus ei ole ollut mahdollista. Tällaisia vikoja ovat esimerkiksi synnynnäisesti korjautunut valtasuonten transpositio (*congenitally corrected TGA*, ccTGA), jossa verenkierto kulkee oikealla tavalla valtimo- ja keuhkoverenkiertoissa mutta systeemikammiona toimii morfologinen oikea kammio (1). Vian täydellinen korjaus vaatisi sekä eteistason että valtasuonten vaihtoleikkauksen, jota tehdään lapsuusiässä mahdollisuuksien mukaan. Sen sijaan aikuisiässä vian täydellinen korjaus ei ole enää mahdollinen ja tällöin potilaan oikea kammio jää systeemikammioiksi.

Viime vuosisadalla (1970–1980) valtasuonten transpositio (TGA) korjattiin muuttamalla verenvirtausta eteistasolla, Senningin tai Mustardin mukaisella korjaustekniikalla. Oikea kammio jäi systeemikammioiksi. Kirurgian tekninen kehitys ei vielä silloin mahdollistanut valtimonvaihtoleikkausta, ja siksi tätä korjaustekniikkaa käytettiin pienillä lapsilla. Näitä potilaita on Suomessa elossa noin 150.

Tilanteessa, jossa molemmat eteiskammio-avautuvat oikeaan kammioon (*double inlet right ventricle*, DIRV), joudutaan tyytymään yksikkammiotarkaisuun, jolloin potilaan ainoana ja systeemikammiona on palliatiivisen leikkaussarjan (*total cavopulmonary connection*, TCPC) jälkeen oikea kammio.

Vajaakehittyneessä vasemmassa kammiossa (HLHS), vasen kammio on niin pieni, että korjausleikkausta, jossa molemmat kammiot voitaisiin saada toimiviksi ei ole. Tällöin joudutaan tyytymään yksikkammiotarkaisuun, jolloin palliatiivisen (*total cavopulmonary connection*, TCPC) leikkaussarjan jälkeen potilaan ainoana ja systeemikammiona on oikea kammio.

Suomessa on arviolta 250 aikuispotilasta ja 70 lapsipotilasta, joilla oikea kammio toimii systeemikammiona. Heillä on suuri systeemikammion vajaatoiminnan kehittymisen riski. Yli 20 % Mustard/Senning-potilaista kuolee vajaatoimintaan, ja huomattavalle osalle elossa olevista kehittyy lievä tai keskivaikea vajaatoiminta (1). Yli 45-vuotiaista ccTGA-potilaista 65 %:lla on oireinen vajaatoiminta. HLHS-potilaista noin 60 % saavuttaa aikuisiän. Osalle heistä kehittyy myöhemmin vajaatoiminta, mutta pitkäaikaisseurantatuloksia ei vielä ole saatavilla.

Vajaatoiminnan kehittymisen syyt

Oikeaan kammioon kehittyy sydämen vajaatoiminta helpommin kuin vasempaan kammioon. Syyt tähän ovat moninaiset. Lihasrakenne oikeassa kammiossa on erilainen kuin vasemmassa. Oikeassa kammiossa on kaksi lihaskerrosta, kun taas vasemmassa niitä on kolme. Oikea kammio on siis jo rakenteeltaan heikompi. Myös sen geometria ja supistumistoiminta poikkeavat vasemmasta kammioista. Oikea kammio on tarkoitettu pumppaamaan matalampaa painetta vastaan kuin vasen. Jatkuva painekuorma aiheuttaa oikean kammion hypertrofoitumisen ja geometrian muuttumisen, jolloin oikea kammio painaa septumia vasemmalle muuttaen samalla myös vasemman kammion pumppaustoimintaa ja rakennetta. Geometrian muuttuminen vaikuttaa myös trikuspidaaliläpän toimintaan: se alkaa silloin helpommin vuotaa. Sepelvaltimotkin eroavat näissä kahdessa kammiossa: perfuusio on oikealla vasenta kammiota huonompi. Myös johtumisjärjestelmä suosii vasenta kammiota systeemikammioitoiminnassa.

Vajaatoiminnan edetessä oikean kammion supistumisvireys alenee, ja tapahtuu edellä mainitut muutokset: kammio laajenee ja eteis-kammio-avautus (trikuspidaaliläppä) alkaa vuotaa. Funktionaalinen AV-läpän vuoto johtaa lisääntyneeseen pumppaus-tarpeeseen, ja se nopeuttaa vajaatoiminnan kehittymistä.

Tutkimusten perusteella oikean kammion vajaatoimintaan liittyy seerumin noradrenaliini- ja adrenaliinipitoisuuksien suureneminen ja systeemikammiona toimivan oikean kammion lisääntynyt fibroosiaste. Fibroosin lisääntyminen korreloi myös kammion dysfunktion sekä kliinisiin tapahtumiin, kuten ryt-



mihäiriöihin ja pyörtymisiin. Ottaen huomioon neurohormonitasojen ja fibroosin lisääntymisen tuntuisi todennäköiseltä, että samat hoidot, joita käytetään vasemman kammion vajaatoiminnan hoidossa, toimisivat myös oikean kammion ollessa systeemikkammiona. Toisin sanoen reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän ja sympaattisen hermoston toiminnan hillitseminen tuntuisi loogiselta lähtökohdalta oikean kammion vajaatoiminnan hoitoon (2).

Vajaatoiminnan hoitotutkimukset

Koska potilaita, joilla oikea kammiio toimii systeemikkammiona, on vähän, riittävän suuria sokkoutettuja tutkimuksia ei ole voitu tehdä. Seuraavassa luetellaan kirjallisuudesta löytyvät tutkimukset.

ACE-estäjät, AT-reseptorisalpaajat ja eplerenoni

Suurin satunnaistettu, plasebokontrolloitu tutkimus (RCT) käsitti 88 TGA-potilasta. Kolmen vuoden valsartaanihoito ei vaikuttanut oikean kammion (systeemikkammiio) ejektiofraktioon, mittoihin, rasisuskokeessa mitattuun hapenottookykyyn (peak-VO₂) tai maksimikuormaan eikä muihinkaan päätemuuttujiin (rytmihäiriöt, sairaalahoito ja kuolleisuus) (4).

Seuraavaksi suurimmassa RCT:ssä 29 potilasta oli satunnaistettu saamaan losartaania tai plaseboa, ja seuranta-aika oli neljä kuukautta. Ryhmien välillä ei havaittu eroja hapenottokyvyssä (VO₂max), suorituskyvyssä tai proBNP:ssä (5).

Therrien (viitenro) tutkimuksessa satunnaistettiin 17 potilasta saamaan ramipriiliä tai plaseboa. Vuoden seurannassa ei havaittu suotuisaa vaikutusta oikean kammion (systeemikkammiio) ejektiofraktioon tai uudelleenmuovautumiseen.

Hechterin (6) tutkimuksessa arvioitiin takautuvasti neljälletoista Mustardin leikkauksella hoidettua potilasta, joille oli aloitettu ACE-estäjä. MRI-tutkimus tehtiin keskimäärin 18 kuukauden kuluttua ja kardiopulmonaalinen rasisuskoe keskimäärin 24 kuukauden kuluttua lääkityksen aloituksesta. Mitatuissa muutujissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja, mutta yksilölliset vasteet vaihtelivat.

Tutarel (7) puolestaan aloitti neljälletoista, lapsuudessa Mustardin leikkauksella hoidetulle potilaalle (oirekuva NYHA2) enalapriili-lääkityksen ja arvioi vastetta keskimäärin 13 kuukauden hoidon jälkeen. NYHA-luokka, maksiminen hapenottookyky tai ultraäänellä mitattu systeemikkammion toiminta ei kohentunut, mutta proBNP laski merkitsevästi.

Evedes-tutkimuksessa (8) 26 potilasta satunnaistettiin saamaan eplerenonia tai plaseboa. Vuoden hoidon jälkeen systeemisen oikean kammion massassa tai toiminnassa ei havaittu selvää kohenemista magneettikuvaksella. Biomerkkiaineissa havaittujen suotuisien muutosten perusteella voidaan olettaa, että eplerenoni estää sydänlihaksen fibroosia myös tässä potilasryhmässä. Fibrosoitumista ei kuitenkaan suoranaisesti mitattu tässä tutkimuksessa.

Beetasalpaajat

Doughanin (9) takautuvassa analyysissä arvioitiin 31 beetasalpaajaa käyttänyttä potilasta (metoprololi tai karvediloli), ja neljän kuukauden hoidon havaittiin parantavan NYHA-luokkaa erityisesti vaikeaoireisilla. Suurin suhteellinen hyöty havaittiin potilailla, jotka olivat aluksi NYHA III -luokassa. Beetasalpaajaryhmässä oikean kammion ejektiofraktio tai loppudiasistolinen pinta-ala ei muuttunut merkitsevästi, mutta verrokkiryhmässä loppudiasistolinen pinta-ala kasvoi. Tämän perusteella voidaan olettaa, että beetasalpaajahoidolla olisi suotuisa vaikutus kammion uudelleenmuovautumiseen.

Sakubitrili-valsartaani

Sakubitrili-valsartaanin on osoitettu vähentävän päätetapahtumia vasemman kammion vajaatoiminnassa. Oikean kammion vajaatoiminnasta sokkoutettuja tutkimuksia ei ole tehty. Avaimessa 20 potilaan seuranta tutkimuksessa (10) sakubitrili-valsartaanilla näytti olevan suotuisia vaikutuksia, kun se vaihdettiin ACE-estäjän tai AT-reseptorisalpaajan tilalle. Potilaita seurattiin kuusi kuukautta, ja systeemikkammion supistuvuus (*global longitudinal strain*), kuuden minuutin kävelytestin tulos (+ 36 m) sekä elämänlaatua mittaavat muuttujat kohenivat. Tutkimuksesta on huomioitava, että potilaat toimivat omina verrokkeinaan eikä plaseboryhmää ollut.

Toisessa, retrospektiivisessä analyysissä (11) 12 potilaan ryhmässä ei havaittu edullista muutosta systeemikkammion toiminnassa tai potilaiden suorituskyvyssä sakubitrili-valsartaanihoitoon liittyen.

SGLT2-inhibiittorit

SGLT2-estäjillä on todettu olevan suotuisa vaikutus sydämen vasemman kammion vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vajaatoiminnan paranemisen tarkka mekanismi ei ole vielä tiedossa. On epäselvää, auttavatko SGLT2-inhibiittorit myös systeemikkammiona toimivan oikean kammion vajaatoiminnassa. Satunnaistettuja tutkimuksia asiasta ei ole tehty.

Kliininen käytäntö

Vuotavan AV-läpän korjaus

Systeemisen AV-läpän (trikuspidaaliläpän) vuodon **kirurgisesta korjauksesta** todetaan Euroopan kardiologisen seuran (ESC) suosituksessa, että läpän korjaus on suositeltavaa (luokka 1), jos potilaalla on läpässä vaikea ja oireinen vuoto ja oikean kammion toiminta on enintään lievästi alentunut (EF > 40 %) (12). Suositus on luokkaa 2a, jos potilas on oireeton. ESC antaa lisäksi 2b-luokan suosituksen trikuspidaaliläpän vaihtoon tai korjaukseen oireisilla potilailla, joilla on vaikea läpän vuoto ja oikean kammion funktio on heikentynyt enemmän kuin lievästi (EF ≤ 40 %). Amerikan kardiologinen seura (AHA) ei anna vastaavasti mitään suositusta.

Kirjallisuudessa on muutamia tapausselostuksia systeemikkammiona toimivan oikean kammion AV-läpän vuodon hoidosta TriClipillä. Kyseessä on TriClipin *off label* -käyttö. Periaatteessa tilanne vastaa MitraClipin asennusta siinä, että toimenpidettä varten joudutaan tekemään transseptaalipunktio, mutta trikuspidaaliläpän kolmi- tai useampipurjeisuus muodostaa oman

haasteensa. Teoriassa trikuspidaaliläpän klipsauksella voidaan saavuttaa merkittävän vuoden hillitseminen tilanteessa, jossa kirurginen hoito ei ole mahdollista. Hoito voi siis parantaa potilaan oireita tai toimia jopa siltana sydämensiirtoon.

Tahdistinhoito vajaatoiminnassa

Synkronoivaa tahdistinhoitoa (CRT:tä) tulisi harkita systeemikammiona toimivan oikean kammion dysfunktiopotilaille, joilla on NYHA \geq II -luokan vajaatoiminta ja RBBB. Pienet CRT-sarjat osoittavat, että se parantaa oikean ja vasemman kammion toimintaa mutta ei vaikuta trikuspidaaliläpän toimintaan. CRT-johtot voidaan asentaa laskimoteitse, epikardiaalisesti tai molempiin.

Suurin tähän mennessä tehty CRT-monikeskustutkimus systeemikammiona toimivan oikean kammion vajaatoiminnasta käsitti 17 potilasta. Kolmellatoista potilaalla oli ccTGA ja neljällä TGA, joka oli korjattu Mustardin tai Senningin tapaan. QRS kaventui tutkimuksessa merkittävästi ja oikean kammion ejektiofraktio parani. Kliininen vajaatoiminta-oireiden paraneminen havaittiin 13 potilaalla. CRT:n asentamisen ongelma on usein sepellaskimoiden anatomia. Sepellaskimot ovat yleensä suuremmat vasemman kammion puolella, jolloin oikean kammion alueelta ei välttämättä löydy riittävän isoa tai sopivaan kohtaan suuntautuvaa laskimoa, jonka kautta CRT voitaisiin asentaa.

Eteiskorjattuun suurten suonten transpositioon liittyy suuri brady- ja takykardioiden sekä äkkikuoleman riski. Sinussolmukkeen dysfunktio liittyy pääasiassa eteiskorjauksen aiheuttamaan sinussolmukkeen tai eteisen johtumisreittien vaurioon. *Intra-atrial*

re-entry tachycardia (IART) liittyy ompelulinjoihin, paikkoihin ja fibroosiin eteisessä (14). Tavalliseen lepatukseen verrattuna IART on yleensä hitaampi ja aiheuttaa 2:1-johtumisen, minkä vuoksi se on usein oireeton. Äkkikuoleman riski on näillä potilailla suurentunut, ja taustalla on usein kammiotakykardia, joka voi johtua esimerkiksi lisääntyneestä fibroosista tai siitä, että potilaille aloitetaan beetasalpaajia muita vajaatoimintapotilaita vähemmän.

AHA:n suosituksissa todetaan, ettei primääri-ICD:n asentamisesta ole näyttöä oikean kammion toimiessa systeemikammiona, joten päätös tehdään potilaskohtaisesti (15). ESC:n suosituksessa puolestaan todetaan, että ICD-terapiasta primääripreventiossa on oikean kammion vajaatoiminnan yhteydessä vähemmän tietoa kuin vasemman kammion vajaatoiminnan yhteydessä (12).

RVAD-hoito ja transplantaatio

Apupumpun käyttö (LVAD, *left ventricular assist device*) on vakiintunut vaikean vasemman kammion systolisen vajaatoiminnan hoidossa sekä siltana sydämensiirtoon että pysyvänä hoitona. Apupumpun käytöstä systeemisen oikean kammion vajaatoiminnassa (RVAD) on myös raportoitu, mutta käyttö ei ole vielä laajalti vakiintunut. Systeemikammion rakenne ja anteriorinen sijainti tekevät apupumpun asentamisen haasteelliseksi. Apupumppua on käytetty pysyvänä hoitona (destinaatiohoitona) potilailla, jotka eivät sovellu sydämensiirtoon (13).

Suosittelun mukaan (12) sydämensiirtoa voi systeemisen oikean kammion peittäessä harkita, mutta leikkauskuolleisuus on tässä potilasryhmässä korkea. Aikaisemmat sydänleikkaukset, monimutkainen anatomia ja patofysiologia sekä liitännäissairaudet selittävät korkeaa riskiä.

Lopuksi

Mikäli potilaalla on oikea kammio systeemikammiona ja hänelle kehittyy vajaatoimintaan viittaavia oireita, tulee ensimmäisenä tehdä kattava sydämen ja verenkierron anatominen ja toiminnallinen arvio. Potilailla on myös merkittävä brady- ja takykardioiden riski, joka on huomioitava arvioissa.

Koska laadukkaita satunnaistettuja tutkimuksia ei ole tehty, eivät AHA ja ESC ole voineet antaa suosituksia lääkehoidosta potilaille, joilla oikea kammio toimii systeemikammiona.

Diureettien tiedetään helpottavan kongestiota ja oireita myös systeemisen oikean kammion vajaatoiminnassa. Muiden lääkkeiden kohdalla käytännössä sovelletaan tutkimustietoa, joka on saatu vasemman kammion vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyistä tutkimuksista.

Oireisille potilaille aloitetaan yleensä ACE-estäjä/AT-salpaaja ja beetasalpaaja, jos niiden käytölle ei ole estettä. Bradykardian riski on huomioitava erityisesti. Vajaatoiminnan edetessä hoitoon voi lisätä aldosteroniantagonistin (spironolaktoni). SGLT2-inhibiittoreita voi myös harkita, etenkin jos ne soveltuvat samalla potilaan diabeteksen hoitoon. Mikäli systeemikammion funktio heikentyy ACE-estäjä/AT-salpaaja-hoidosta huolimatta (EF < 35 %), voi harkita sakubitriili/valsartaani-hoitoa. Kunkin potilaan lääkitys muotoutuu lopulta asiantuntijan tekemän kokonaisarvion pohjalta. ■

Juha Sinisalo

Professori, kardiologian erikoislääkäri,
HUS Sydän- ja keuhkokeskus
Helsingin yliopisto

Heikki Ukkonen

Dosentti, ylilääkäri, toimialuejohtaja
Tyks Sydänkeskus

Viitteet

1. Brida M, Diller GP, Gatzoulis MA. Systemic Right Ventricle in Adults With Congenital Heart Disease: Anatomic and Phenotypic Spectrum and Current Approach to Management. *Circulation*. 2018 Jan 30;137(5):508-518.
2. Zaragoza-Macias E, Zaidi AN, Dendukuri N, ym. Medical Therapy for Systemic Right Ventricles: A Systematic Review (Part 1) for the 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelin. *Circulation*. 2019 Apr 2;139(14):e801-e813
3. Alireza Raissadati, Heta Nieminen, Eero Jokinen, Heikki Sairanen. Progress in late results among pediatric cardiac surgery patients: a population-based 6-decade study with 98% follow-up. *Circulation*. 2015 Jan 27;131(4):347-53.



4. van der Bom T, Winter MM, Bouma BJ, ym. Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Circulation*. 2013;127:322-30.
5. Dore A, Houde C, Chan K-L, ym. Angiotensin receptor blockade and exercise capacity in adults with systemic right ventricles: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Circulation*. 2005;112:2411-6.
6. Hechter SJ, Fredriksen PM, Liu P, ym. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults after the mustard procedure. *Am J Cardiol* 2001;87:660-3
7. Tutarel O, Meyer GP, Bertram H, et al. Safety and efficiency of chronic ACE inhibition in symptomatic heart failure patients with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol*. 2012;154:14-6.
8. Dos L, Pujadas S, Estruch M, et al. Eplerenone in systemic right ventricle: double blind randomized clinical trial. The EVEDES Study. *Int J Cardiol*. 2013;168:5167-73.
9. Doughan ARK, McConnell ME, Book WM. Effect of beta blockers (carvedilol or metoprolol XL) in patients with transposition of great arteries and dysfunction of the systemic right ventricle. *Am J Cardiol*. 2007;99:704-6.
10. Zandstra TE, Nederend M, Jongbloed MRM, ym. Sacubitril/valsartan in the treatment of systemic right ventricular failure. *Heart* 2021;107:1725-1730
11. Maurer SJ, Pujol Salvador C, Schiele S, Hager A, Ewert P, Tutarel O. Sacubitril/valsartan for heart failure in adults with complex congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2020;300:137-140.
12. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, ym; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):563-645.
13. Zandstra TE, Palmen M, Hazekamp MG, ym. Ventricular assist device implantation in patients with a failing systemic right ventricle: a call to expand current practice. *Neth Heart J*. 2019 Dec;27(12):590-593.
14. Michael Glikson, Jens Cosedis Nielsen, Mads Brix Kronborg, ym. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2022 Jan 4;24(1):71-164.
15. Peter P Karpawich, Neha Bansal, Sharmeen Samuel, ym. 16 Years of Cardiac Resynchronization Pacing Among Congenital Heart Disease Patients: Direct Contractility (dP/dt-max) Screening When the Guidelines Do Not Apply. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017 Aug;3(8):830-841.

Sidonnaisuudet:

- Juha Sinisalo: ei sidonnaisuuksia.
- Heikki Ukkonen: ei sidonnaisuuksia.



SUOMEN KARDIOLOGINEN SEURA

Syyskokous 5.-7.10.2022, Helsinki

**Syksyn monipuolisin tietopaketti
kardiologiaa lähikoulutuksena ja
rentoja kollegakohtaamisia**

Vielä ehdit mukaan - ilmoittaudu viimeistään 18.9.

www.fincardio.fi/syyskokous-2022/

