

# Niewydolność serca u dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca

Olga Trojnarśka

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 127–136

## Streszczenie

*Dorośli z wrodzonymi wadami serca stanowią nieliczną, lecz anatomicznie bardzo różnorodną grupę pacjentów kardiologicznych. Przyczyną zaburzeń hemodynamicznych u tych osób bywa dysfunkcja zarówno lewej, jak i prawej komory. Istotne znaczenie ma również często obserwowane nadciśnienie płucne. Z tego powodu obecnie nie można sformułować definicji niewydolności serca u tych pacjentów. Trwają liczne badania nad określeniem znaczenia dysfunkcji poszczególnych jam serca. Jednak istotniejszą kwestią wydaje się określenie znaczenia ogólnoustrojowych czynników neurohormonalnych, a w przyszłości również czynników genetycznych odpowiedzialnych za upośledzenie wydolności serca. Dotychczas nie opracowano prostej i jednoznacznej metody oceny stopnia niewydolności serca odpowiedniej dla tej grupy chorych. Logiczną konsekwencją aktualnego stanu wiedzy jest brak wytycznych dotyczących sposobów leczenia tej populacji. Należy zatem przeprowadzić dalsze badania potwierdzające skuteczność leków obecnie rekomendowanych w terapii ogólnej populacji chorych z niewydolnością serca. (Folia Cardiologica Excerpta 2007; 2: 183–193)*

**Słowa kluczowe:** niewydolność serca, dorośli pacjenci z wrodzonymi wadami serca

## Wstęp

Krew przepływająca przez serce zdrowego człowieka przemierza swobodnie drogę, począwszy od żył systemowych i płucnych, poprzez zastawki przedsionkowo-komorowe, następnie ulega ukierunkowanemu zawirowaniu i przyspieszeniu spowodowanemu skurczem komór oraz zostaje wyrzucona do krążenia płucnego i systemowego. Proces ten zachodzi prawidłowo, dopóki jego poszczególne etapy pozostają w określonym porządku strukturalnym i funkcjonalnym. Zdrowe serce jest jednocześnie centralnym narządem, który zapewnia niezakłócony

przepływ krwi, współpracując z układem mięśniowym, nerwowym, dokrewnym oraz całą siecią systemu nabłonkowego. Układy te pozostają w stosunku do siebie w wielokierunkowej zależności. Zakłócenie przedstawionej równowagi, powodujące w konsekwencji patofizjologiczne sprzężenia zwrotne, jest przyczyną niewydolności serca (HF, *heart failure*). Istnieje wiele definicji tego stanu klinicznego, które uwypuklają jego wybrane cechy kliniczne, jednak żadna z nich nie jest wyczerpująca. Często HF definiuje się jako stan, w którym wskutek zaburzonej pracy serce nie jest w stanie zapewnić odpowiedniego przepływu krwi koniecznego do zachowania prawidłowego metabolizmu tkankowego [1]. Sformułowanie prostej i obiektywnej definicji HF obecnie jest niemożliwe, ponieważ brakuje parametru, na podstawie którego można by ustalić wartość graniczną dla rozpoznania niewydolności serca lub jego komory. Rzadkimi przyczynami przejściowej HF są czynniki pozasercowe: tyreotoksykoza,

Adres do korespondencji: Dr med. Olga Trojnarśka  
 I Klinika Kardiologii UM  
 ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
 e-mail: olgatroj@wp.pl

posocznica lub infekcja wirusowa powodująca zapalenie mięśnia sercowego. W krajach rozwiniętych HF zwykle jest spowodowana przyczynami sercowo-naczyniowymi: chorobą niedokrwienną serca, pierwotnymi chorobami miokardium (kardiomiopatią rozstrzeniową), nadciśnieniem tętniczym lub rzadziej — wadami zastawkowymi. W każdej z wyżej wymienionych sytuacji klinicznych dochodzi do uszkodzenia tkanki mięśniowej serca. W wyniku zawału miejsce miocytów zajmuje bliznowata tkanka łączna, natomiast w kardiomiopatii rozstrzeniowej dochodzi do jakościowych zmian w miokardium. Przeciężenie ciśnieniowe lub objętościowe komór obserwuje się w nadciśnieniu tętniczym i wadach zastawkowych. Wszystkie te zaburzenia powodują w konsekwencji naruszenie integralności przedstawionych układów i prowadzą do rozwoju pełnoobjawowej HF [2]. Tak jednoznacznego rozumowania nie można jednak zastosować w przypadku pacjentów z wadami wrodzonymi serca. Jeżeli wady wrodzone serca zdefiniuje się jako „zmiany w budowie serca i/lub wielkich naczyń, mające rzeczywiste lub potencjalne znaczenie dla zmian patofizjologicznych”, wówczas można by założyć, że wszyscy pacjenci z wrodzonymi wadami serca spełniają kryterium HF [3]. Chociaż, oczywiście, powyższe założenie jest nieprawdziwe, jednak aktualny stan wiedzy dotyczący tego zagadnienia nie pozwala sformułować precyzyjnej definicji HF w tej grupie pacjentów. U wielu chorych z wrodzonymi wadami serca zaobserwowano zmiany w krążeniu płucnym powodujące pogorszenie wydolności fizycznej. Należy się zastanowić, czy taki stan można bezpośrednio łączyć z HF. Odpowiedź na to pytanie jest obecnie niemożliwa. Konieczna jest analiza patofizjologicznego znaczenia nieprawidłowości budowy i funkcji serca w przypadku poszczególnych wad wrodzonych. Podobne badania powinny dotyczyć procesów ogólnoustrojowych towarzyszących tym nieprawidłowościom oraz sposobów oceny zaawansowania HF u dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca. Ponadto istotnym wyzwaniem jest ustalenie wytycznych dotyczących leczenia HF u tych chorych.

### **Diagnostyka niewydolności serca u dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca**

#### **Skale oceny**

Skala oceny jakości życia zależnej od zdrowia, określająca stopień zaawansowania HF, powinna być wiarygodna, czuła i aktualna. Spośród znanych i dostępnych w piśmiennictwie narzędzi najbardziej

wiarygodny i aktualny wydaje się Kwestionariusz Minnesota „Życie z niewydolnością serca” (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*); jednak ze względu na czasochłonność nie jest on powszechnie stosowany w praktyce klinicznej [4]. Specjalnie dla populacji dorosłych z wrodzonymi wadami serca Jane Somerville stworzyła tzw. *Ability Index* [5], a amerykańscy naukowcy z Uniwersytetu Kalifornijskiego opracowali Funkcjonalną Klasyfikację Wad Wrodzonych Serca (*Congenital Heart Disease Functional Classification*) [6]. Jednak oba te systemy stosuje się zaledwie w kilku wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach.

Mimo pewnych ograniczeń klasyfikacja niewydolności serca według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) ze względu na swą prostotę i łatwość stosowania jest podstawowym narzędziem służącym ocenie jakości życia, zależnej od zdrowia zarówno u pacjentów z niewydolnością lewokomorową w ogólnej populacji, jak i u dorosłych z wrodzonymi wadami serca.

Na podstawie tej klasyfikacji badacze z *Royal Brompton Hospital* stwierdzili, że w grupie 53 pacjentów ze złożonymi wadami wrodzonymi serca (w tym 17 z sinicą), zakwalifikowanych przynajmniej do II klasy według NYHA, najmniejsza tolerancja wysiłku dotyczyła chorych z zespołem Eisenmenger [7]. Wyniki obserwacji 61 pacjentów z funkcjonalnie pojedynczą komorą, przeprowadzonych w kanadyjskim ośrodku, dowiodły, że przed zabiegiem kardiologicznym 43% osób zakwalifikowano do III lub IV klasy według NYHA. Po operacji kardiologicznej liczba pacjentów w tych klasach spadła do 20%, a następnie, po 10 latach, ponownie wzrosła do 25% [8]. Liczba osób z objawami po korekcji tetralogii Fallota jest nieco mniejsza; w zależności od wieku obserwowanej populacji wynosi 10–29% [9, 10]. Z kolei aż 55% pacjentów z wrodzoną skorygowaną transpozycją wielkich pni tętniczych (CCTGA, *congenitally corrected transposition of great arteries*) po 45. roku życia kwalifikuje się do II klasy według NYHA [11].

Subiektywne określenie stopnia wydolności według klasyfikacji NYHA nie odzwierciedla jednak faktycznego poziomu tolerancji wysiłku wśród pacjentów z wrodzonymi wadami serca. Na ostateczną ocenę wpływa wiele czynników, takich jak: stopień wytrenowania, obecność dodatkowych schorzeń czy poziom motywacji pacjenta. Skłania to niektórych autorów do określania HF u osób z wrodzonymi wadami serca jedynie na podstawie wyników testu wysiłkowego, a nie deklarowanych dolegliwości.

### Wysiłkowy test spiroergometryczny

Wysiłkowy test spiroergometryczny stanowi obiektywną i powtarzalną metodę oceny wydolności układu sercowo-naczyniowego i układu oddechowego u dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca. Wyniki uzyskane podczas tego testu stanowią cenne wskazówki diagnostyczne i prognostyczne. Miarą wydolności fizycznej jest zużycie tlenu przez organizm w szczytowej fazie wysiłku (*peak*  $\text{VO}_2$  — szczytowe pochłanianie tlenu). W czasie wysiłkowego testu spiroergometrycznego istotną jest analiza parametrów spirometrycznych określających zaburzenia wentylacji typu obturacji — natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej ( $\text{FEV}_1$ , *forced expiratory volume in the first second*) i zmian restrykcyjnych — natężonej pojemności życiowej płuc ( $\text{FVC}$ , *forced expiratory vital capacity*). Ponadto w czasie wysiłku fizycznego ocenia się stosunek produkcji dwutlenku węgla ( $\text{VCO}_2$ ) do wentylacji ( $\text{VE}$ , *ventilation*). Wyniki u pacjentów z lewokomorową HF wskazywały, że wartości  $\text{VO}_2 \leq 14 \text{ ml/kg/min}$  oraz  $\text{VE}/\text{VCO}_2 > 34$  wiążą się z gorszym rokowaniem [12]. Nie opracowano jednak podobnych danych dla populacji pacjentów z wadami wrodzonymi serca. Wielokrotnie w badaniach klinicznych potwierdzono obiektywny spadek  $\text{VO}_2$  u większości dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca [13–20]. Badacze z *Royal Brompton Hospital* w Londynie oraz z *Congenital Cardiac Center for Adults* w Toronto przedstawili wyniki analizy badania spiroergometrycznego przeprowadzonego w dużej grupie dorosłych chorych z różnymi wadami wrodzonymi serca, u wszystkich badanych wykazano obniżoną wydolność fizyczną [13, 14]. Stopień wydolności różnił się w zależności od rodzaju wrodzonych wad serca. Najlepsze wyniki w wysiłkowym teście spiroergometrycznym osiągnęli pacjenci po operacji koarktacji aorty, a najgorsze — chorzy z zespołem Eisenmengera. Badani z prostymi wadami niesinicznymi cechowali się lepszą wydolnością fizyczną niż chorzy ze złożonymi wadami, zwłaszcza z sercem z funkcjonalnie pojedynczą komorą, sinicą i nadciśnieniem płucnym. Szczytowe pochłanianie tlenu było większe u pacjentów z zachowanym rytmem zatokowym niż u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków. Analizowano również czynniki, które mogą wpływać na pogorszenie wydolności wysiłkowej w populacji dorosłych z wadami wrodzonymi serca. Stwierdzono, że najistotniejsze znaczenie ma stopień upośledzenia chronotropizmu, choroby układu oddechowego, zwłaszcza podwyższone ciśnienie w krążeniu płucnym oraz sinica. Badania te wyjaśniają powody niekorzystnych rezultatów

wysiłkowego testu spiroergometrycznego u pacjentów z zespołem Eisenmengera. Interesujące jest przypuszczenie, że spoczynkowa funkcja komór nie ma zasadniczego znaczenia. Podobnie jak w przypadku lewokomorowej HF nie określono większości czynników determinujących poziom wysiłkowego zużycia tlenu. Stwierdzono, że upośledzenie tolerancji wysiłku mierzone w wysiłkowym teście spiroergometrycznym jest niezależnym czynnikiem ryzyka częstości i czasu trwania hospitalizacji oraz zgonu w analizowanej grupie chorych. Istnieje pewna zbieżność między obiektywnie ocenionym stopniem wydolności, mierzonym za pomocą wysiłkowego testu spiroergometrycznego, a subiektywną oceną według NYHA, chociaż subiektywna ocena była u większości pacjentów nieco korzystniejsza niż wskazywało na to obiektywne badanie z użyciem wysiłkowego testu spiroergometrycznego. Nawet u chorych bez objawów odnotowano znacząco obniżone zużycie tlenu w porównaniu z odpowiadającą im wiekowo zdrową populacją. Fakt, że pacjenci z wrodzonymi wadami serca przez całe życie adaptują się do ograniczeń fizycznych, może być przyczyną niedostrzegania stopniowego pogorszenia tolerancji wysiłku. Badanie wydolności fizycznej ma więc w przypadku tej populacji szczególne znaczenie ze względów terapeutycznych i prognostycznych.

### Główne objawy kliniczne

U chorych z lewokomorową HF główne objawy kliniczne to: obrzęki obwodowe, tętnienie żył szyjnych, tachykardia, przemieszczenie uderzenia koniuszkowego, obecność III oraz IV tonu, trzeszczenia nad polami płucnymi i hepatomegalia. W dużym badaniu SOLVD wykazano, że pojawienie się tętnienia żył szyjnych i obecność III tonu wiążą się z gorszym rokowaniem, większą śmiertelnością i częstszymi hospitalizacjami z powodu HF. Oba te objawy są również uznanymi czynnikami ryzyka w bezobjawowej HF [21]. Użyteczność tych objawów w diagnostyce niewydolności serca u dorosłych z wrodzonymi wadami serca jest w dużym stopniu ograniczona, ponieważ ze względu na odmienności anatomiczne u części pacjentów z tej grupy nie stwierdza się wspomnianych symptomów. Mimo tego faktu oraz pewnych nieścisłości semantycznych dotyczących terminu „zastoinowa” (*congestive*), używanego w celu określenia tej grupy, zastępowanego terminem „zaostrozona” (*exacerbative*) lub „zdekompensowana” (*decompensated*), z rejestrów szpitalnych wynika, że u 55–66% pacjentów z CCTGA w 5. dekadzie życia stwierdza się cechy HF [11, 22], a 10% chorych z przełożeniem wielkich pni

tętnicznych (TGA, *transposition of the great arteries*) wymaga hospitalizacji 8 lat po zabiegu metodą Mustarda [23]. Dane z Rejestru Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc (ISHLT, *International Society for the Heart and Lung Transplantation*) wskazują, że 32,2% pacjentów, u których przyczyną transplantacji była HF, to dorośli z wadami wrodzonymi serca, co stanowi 1,7% ogólnej liczby osób kwalifikowanych do przeszczepienia [24].

### **Przyczyny i mechanizm niewydolności serca u pacjentów z wrodzonymi wadami serca**

#### **Upośledzona kurczliwość jednej lub obu komór serca**

Upośledzenie kurczliwości jednej lub obu komór serca prowadzi u dorosłych z wadami wrodzonymi serca do HF i jest rezultatem wielu uszkodzeń: długotrwałego przeciążenia ciśnieniowego i/lub objętościowego, niedokrwienia, zastosowania krążenia pozaustrojowego przy użyciu hipotermii i związanym z tym wyrzutem mediatorów zapalnych i zatrzymaniem akcji serca [25] (często wielokrotnie powtarzanego), które przyczyniają się do włóknienia miokardium, upośledzenia kurczliwości i relaksacji mięśnia sercowego. Ponadto uszkodzenie niedokrwienne może być następstwem ingerencji chirurgicznej w obrębie tętnic wieńcowych. Nieprawidłowo przebiegająca lewa tętnica wieńcowa może zostać zerwana podczas korekcji tetralogii Fallota z użyciem łatki zakładanej w drodze odpływu prawej komory; uszkodzenie tętnic wieńcowych może również nastąpić w trakcie korekcji anatomicznej TGA (*arterial switch*). Nieprawidłową kurczliwość obserwuje się głównie w przypadku, gdy prawa komora pracuje jako komora systemowa lub w sytuacji funkcjonalnie pojedynczej komory. Dysfunkcja prawej komory od dawna była przedmiotem badań, zwłaszcza u pacjentów z TGA, których poddano operacjom metodą Mustarda lub Senninga i którzy mają anatomicznie prawą komorę wspomagającą krążenie systemowe. Nadmierny przerost tej komory [26] i zwłóknienie spowodowane zarówno przeciążeniem ciśnieniowym, jak i niedostateczną perfuzją [27] przyczyniają się u tych chorych do osłabienia czynności skurczowej. W trwającej 15–18 lat obserwacji pacjentów po wewnątrzprzedsionkowym przełożeniu spływu żylnego wykazano spadek frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*) prawej komory w ocenie echokardiograficznej u 32–48% badanych [23, 28]. U 10–22% z tych pacjentów stwierdzono HF [29]. Prawdopodobieństwo pogorszenia funkcji prawej komory wzrasta w miarę upływu czasu po

operacji [28]. Niewydolność prawej komory jest również dobrze znanym powikłaniem u nieoperowanych pacjentów z CCTGA. Wartość EF jest zazwyczaj poniżej normy; mierzona w badaniu echokardiograficznym wynosi średnio 41% [30].

Obniżenie funkcji skurczowej prawej komory w CCTGA obserwuje się częściej, gdy wadzie towarzyszy ubytek w przegrodzie międzykomorowej (VSD, *ventricular septal defect*); wówczas echokardiograficznie potwierdzona dysfunkcja prawej komory występuje aż u 70% pacjentów. Objawy kliniczne HF są również częściej obserwowane w przypadku złożonej CCTGA niż w jej prostej formie (51% vs. 34%) [11]. Często obserwowana niedomykalność zastawki trójdzielnej jest dodatkową przyczyną nasilenia HF u tych chorych [31]. Szczególną grupę stanowią pacjenci z fizjologicznie pojedynczą komorą, operowani metodą Fontana. W badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego potwierdzono, że EF u dorosłych pacjentów po operacji Fontana znacznie się pogarsza i w okresie 10,5 roku po zabiegu wynosi średnio 49% [32]. Czynność komory pogarsza się stopniowo po operacji Fontana przeprowadzonej u dorosłych pacjentów. Po 16 latach od zabiegu u 40% chorych operowanych tą metodą stwierdza się kliniczne cechy HF [29]. Udowodniono, że na pogorszenie czynności pojedynczej komory wpływają niedostateczny przepływ wieńcowy [33] i zmniejszona rezerwa beta-adrenergiczna [34].

#### **Nieprawidłowe obciążenie następcze (afterload)**

Tę wadę obserwuje się głównie w przypadku zwężenia drogi odpływu lewej komory: stenozie aortalnej i koarktacji aorty, co wpływa bezpośrednio na pojemność minutową serca. Przeciążenie ciśnieniowe pobudza wydzielanie czynników troficznych (angiotensyny i aldosteronu), prowadząc do przerostu komór i zwłóknienia, a w konsekwencji do osłabienia relaksacji i pogorszenia czynności skurczowej [35]. Obciążenie następcze u pacjentów po operacji metodą Fontana może mieć charakter pulsacyjny lub niepulsacyjny, co wynika z zależności anatomicznych. Dowiedziono, że pulsacyjne obciążenie następcze negatywnie wpływa na wydolność serca [34].

#### **Nieprawidłowe obciążenie wstępne (preload)**

Konsekwencją systemu krążenia krwi wytworzonego w trakcie operacji Fontana jest nieprawidłowe obciążenie wstępne, prowadzące do przewlekłego zespołu małego rzutu [34]. U pacjentów po operacji metodą Mustarda i Senninga, u których



niepodatne przegrody w obrębie przedsionków upośledzają napływ przedsionkowy, test obciążenia dobutaminą nie prowadzi do zwiększenia objętości wyrzutowej. Sugeruje to, że zmniejszone napełnianie pogarsza funkcję komory u chorych z tej grupy [36].

Z kolei zwiększone obciążenie wstępne, będące rezultatem połączeń systemowo-płucnych oraz przecieków wewnątrzsercowych, powoduje przewlekłe przeciążenie objętościowe oraz powiększenie, a w konsekwencji upośledzenie czynności komór. Podobne skutki powoduje niedomykalność zastawkowa.

### Arytmie

Arytmie będące rezultatem anomalii budowy układu przewodzącego, remodelingu czy obecności blizn pooperacyjnych często stwierdza się w populacji dorosłych z wrodzonymi wadami serca. Stanowią one czynnik nasilający HF. Arytmie przedsionkowe — ze względu na niską częstość rytmu przedsionków — są trudne do wykrycia w badaniu elektrokardiograficznym. Wykazano jednak, że u chorych z tym rodzajem arytmii po operacjach Fontana oraz Mustarda lub Senninga istnieje ryzyko HF i śmierci [37].

### Neurohormony i inne czynniki

Neurohormonalna i zależna od cytokin regulacja „w górę” (*up regulation*) jest uważana za część reakcji adaptacyjnej w przypadku wrodzonych wad serca, podobnie jak w niewydolności lewej komory spowodowanej chorobą niedokrwinną serca lub kardiomiopatią rozstrzeniową. Odzwierciedla to stopień zaburzenia krążenia i ma znaczenie prognostyczne w przypadku HF [38]. W wielu wadach wrodzonych serca obserwuje się zwiększone stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*), mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*), endoteliny 1 [39], reniny, aldosteronu oraz noradrenaliny. Stężenia te korelują z klasą NYHA i funkcją komór; nie wiążą się jednak z anatomią serca [7]. Udowodniono, że zwiększone stężenia hormonów wyzwalają kaskadę odpowiedzi systemowej. Oznaczenie tych czynników może mieć również znaczenie prognostyczne. W wielu badaniach wykazano zwiększone stężenia hormonów natriuretycznych u osób z wrodzonymi wadami serca, głównie w populacji dziecięcej [7, 40–44]. Podwyższone stężenie BNP obserwowano we wrodzonych wadach dotyczących prawej części serca, takich jak zespół Ebsteina [19], tetralogia Fallota [17] lub ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej (ASD, *atrial septal defect*) [15]. Wzrost stężenia BNP wynika

z przeciążenia ciśnieniowego i objętościowego prawej komory [40] i może wskazywać na wczesne stadium uszkodzenia jej funkcji skurczowej [41]. Ponadto wysokie stężenie BNP przy zwiększonym ciśnieniu płucnym jest rezultatem mechanizmu kompensacyjnego; hormon ten obniża bowiem ciśnienie wstępne i następcze [41, 42]. U pacjentów z sinicą nie ma różnic w stężeniu BNP w zależności od stopnia saturacji [45]. Jednocześnie wzrost stężenia BNP w populacji dorosłych z wrodzonymi wadami serca wpływa na przeciążenie ciśnieniowe i objętościowe lewej komory [40]. Oprócz aktywacji neurohormonalnej w HF obserwuje się również nieprawidłową czynność autonomicznego układu nerwowego, co jest czynnikiem ryzyka nagłej śmierci sercowej [46]. Pacjenci po korekcji tetralogii Fallota cechują się mniejszą zmiennością rytmu serca i wrażliwością baroreceptorów tętnicznych, zależną od stopnia niedomykalności zastawki pnia płucnego i upośledzenia czynności prawej komory [47, 48]. U chorych po operacji metodą Fontana stwierdzono nieprawidłowości w funkcjonowaniu współczulnego i przywspółczulnego układu nerwowego [49]. Przyczyną zaburzeń autonomicznego układu nerwowego mogą być: uszkodzenia nerwów w obrębie serca (wynikające z ingerencji chirurgicznej), niedokrwienie w trakcie krążenia pozaustrojowego oraz przewlekły zespół małego rzutu i zmiany hemodynamiki.

U pacjentów z przewlekłą HF stwierdzono w krążeniu wysokie stężenie cytokin zapalnych, które mają działanie kardiotoksyczne. Przyczyniają się one do stałego pogarszania czynności serca w takim samym stopniu jak neurohormony. U chorych z wrodzonymi wadami serca stwierdza się również wzmoczoną ekspresję cytokin. Mimo że znaczenia tego odkrycia jeszcze nie poznano, stężenie cytokin zapalnych w surowicy odpowiada natężeniu objawów [39, 50].

Im bardziej złożona anatomia wrodzonej wady serca i wielkich naczyń, tym trudniej jest przenieść i zaadaptować pojęcie „niewydolność serca” w przyjętym znaczeniu tego sformułowania. Istnieją wątpliwości, jak należy zdefiniować HF w przypadku, gdy odtlenowana krew wpływa do krążenia systemowego, a natlenowana wraca do prawej części serca, czy w sytuacji, kiedy głównym zaburzeniem jest dysfunkcja prawej komory bądź występuje tylko jedna komora. Z tego właśnie powodu badania powinny być ukierunkowane na precyzyjne określenie ogólnoustrojowych procesów uczestniczących w patomechanizmie HF, niezależnie od jej przyczyny hemodynamicznej. Badacze z *Royal Brompton Hospital* [39] w populacji 52 dorosłych pacjentów z różnymi wadami wrodzonymi serca oznaczyli

stężenia: czynnika martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*), rozpuszczalnych receptorów TNF (sTNF-1, sTNF-20), interleukiny 6, interleukiny 10, endotoksyny i rozpuszczalnej cytokiny CD14. Porównano aktywację immunologiczną u dorosłych chorych z wrodzonymi wadami serca z wynikami w grupie kontrolnej osób zdrowych. U pacjentów w najbardziej zaawansowanym stadium choroby odnotowano największe stężenia cytokin zapalnych i endotoksemii. Chorzy z sinicą mieli znacząco zwiększone stężenia cytokin zapalnych i endotoksemii w porównaniu z osobami bez sinicy. Wyniki te sugerują, że u dorosłych z wrodzonymi wadami serca sinica może stanowić ważny bodziec do aktywacji immunologicznej. Przyczyną podwyższenia stężenia endotoksyn bakteryjnych stymulujących powstawanie cytokin prozapalnych w HF, również u dorosłych z wrodzonymi wadami serca, wydaje się retencja płynów, która prowadzi do podwyższenia ciśnienia w krążeniu żylnym w obrębie krezki i przemieszczenia kolonii bakteryjnych z jelita do układu sercowo-naczyniowego.

Duże nadzieje wiążą się z rozwojem badań genetycznych. Mou i wsp. [51] wykazali obecność czynnika jądrowego kappa B, który ulega aktywacji w sercach u dzieci poddawanych korekcji kardiochirurgicznej. Aktywacja tego czynnika jest kluczowym momentem w kaskadzie wewnątrzkomórkowej, której efektem jest ekspresja genu zapalnego w niewydolnym mięśniu sercowym. Poznanie mechanizmów działania katecholamin, receptorów adrenergicznych, metaloproteinaz macierzowych, peptydów natriuretycznych, cytokin, tlenku azotu i przedziałów komórkowych wiążących jony wapnia w obrębie miocytów powinno dostarczyć odpowiedzi na pytania dotyczące mięśniowych mechanizmów niewydolności serca. Ponadto trwają badania nad procesami aktywowanymi rozciąganiem mechanicznym. Indukcja protoonkogenów i białek szoku cieplnego, jako wczesna odpowiedź na przeciążenie hemodynamiczne, aktywacja integrzyn oraz innych nieznanych receptorów wrażliwych na rozciąganie mogą mieć znaczenie w odpowiedzi hipertroficznej, a następnie w HF [52].

### Leczenie niewydolności serca u dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca

Zrozumienie patofizjologii HF u dorosłych z wrodzonymi wadami serca jest podstawą ustalenia zasad jej leczenia. Obecnie ogólne wytyczne dotyczące terapii HF stosuje się w tej grupie chorych jedynie w sposób intuicyjny. Podstawę leczenia dysfunkcji skurczowej lewej komory stanowią inhibitory

konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) i beta-blokery.

### Farmakoterapia

**Mechanizm działania inhibitorów konwertazy angiotensyny.** W odpowiedzi na mały rzut serca renina katalizuje przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I. Płucny i tkankowy enzym konwertujący angiotensynę przekształca angiotensynę I w angiotensynę II — silną substancję zwężającą naczynia, jednocześnie powodując inaktywację bradykininy — silnego wazodylatora. W rezultacie ACE powodują zmniejszenie obciążenia następczego, a tym samym — zwiększenie pojemności minutowej serca. Inhibitory ACE przeciwdziałają remodelingowi poprzez wpływ na kolagen macierzy śródmiąższowej, działają przeciwzapalnie dzięki hamowaniu produkcji cytokin oraz wpływają na śródbłonek naczyniowy, co ma znaczenie kardioprotekcyjne w HF.

**Mechanizm działania beta-blokerów.** Niewydolne serce podlega stymulacji adrenergicznej, której celem jest utrzymanie homeostazy krążeniowej. Jednak aktywacja współczulna jest ostatecznie szkodliwa z powodu zależnego od receptorów beta 1 wzrostu zarówno obciążenia serca, jak i zużycia energii przez miokardium oraz zwężenia naczyń zależnego od receptorów alfa 1, skutkującego wzrostem obciążenia następczego. Długotrwały nadmiar katecholamin jest kardiotoksyczny i powoduje apoptozę miocytów początkowo zależną od receptorów beta 1. Blokada beta-adrenergiczna powoduje korzystny remodeling, zmniejszenie masy miocytów oraz poprawę czynności skurczowej. Beta-blokery działają również antyarytmiczne i zapobiegają niedokrwieniu. Wreszcie, beta-blokery III generacji, takie jak karwedilol, mają właściwości wazodylatoryjne i przeciwutleniające, a także przeciwdziałające skutkom działania endoteliny, co może dawać korzystne efekty w zaawansowanej postaci HF.

W dużych randomizowanych badaniach klinicznych zweryfikowano skuteczność przedstawionych dwóch grup leków w zmniejszaniu liczby zachorowań i zgonów z powodu HF. Najważniejsze w ocenie skuteczności inhibitorów ACE były badania: CONSENSUS, SOLVED, SAVE i HOPE, a w przypadku beta-blokerów — CIBIS II, MERIT HF, COPERNICUS i COMET. Wyników tych analiz nie da się przenieść bezpośrednio na populację dorosłych z wrodzonymi wadami serca. Wiek badanych wynosił 60–70 lat, natomiast średni wiek dorosłego pacjenta z wrodzonymi wadami serca to około 30 lat. Ponadto śmiertelność w grupie placebo wynosiła 7–52% rocznie, co oznacza, że była istotnie większa od opisywanej u chorych z wrodzonymi wadami serca.

Wreszcie, najczęstszą przyczyną HF w cytowanych badaniach była choroba niedokrwienna, natomiast bardzo niewielką grupę (0–23%) stanowili pacjenci z wadami zastawkowymi i przeciążeniem ciśnieniowym i/lub objętościowym.

Konieczność leczenia HF u chorych z wrodzonymi wadami serca spowodowała, że podjęto próby zastosowania obu wymienionych grup leków [53]. Niewiele prób klinicznych dotyczyło wpływu inhibitorów ACE na populację pacjentów z wrodzonymi wadami serca. W kilku niewielkich badaniach sugerowano korzyści ze stosowania tych preparatów u pacjentów z systemową prawą komorą [54], ale w innych nie wykazano pozytywnego wpływu enalaprylu na wydolność fizyczną chorych z wewnątrzprzedsionkowymi przegrodami po operacji Mustarda [55]. W kolejnej analizie udowodniono brak korzystnego wpływu tej grupy leków na wydolność fizyczną dzieci po operacji Fontana [56]. Wyniki małych i krótkoterminowych badań nie mogą jednak wykazać istotnej zmiany w hemodynamice lub tolerancji wysiłku, ponieważ korzystne działanie inhibitorów ACE dotyczy pierwotnie mechanizmów neurohormonalnych, a nie hemodynamicznych. Bezpośrednie blokery receptora angiotensyny zastosowano w niewydolności prawej komory pracującej jako systemowa. Według niektórych doniesień [57] losartan podawany pacjentom z CCTGA zwiększał EF komory systemowej, zmniejszał niedomykalność zastawki przedsionkowo-komorowej i poprawiał wyniki w teście wysiłkowym. Jedyne dostępne w piśmiennictwie wyniki randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania losartanu u dorosłych z wrodzonymi wadami serca nie wykazały takich korzyści [58]. Podawanie inhibitorów ACE pacjentom z sinicą w zespole Eisenmengera stwarza zagrożenie nasileniem prawo-lewego przecieku i spadku utlenowania krwi. Jednak w retrospektywnym badaniu u 10 chorych z sinicą i z obniżonym przepływem płucnym, jak również pacjentów z zespołem Ebsteina, wykazano poprawę wydolności fizycznej przy jednoczesnym braku niekorzystnego wpływu na ciśnienie krwi oraz saturację, mimo zmniejszenia obciążenia następczego [59]. Sugerowano, że poprawa pojemności minutowej serca dzięki zastosowaniu inhibitorów ACE rekompensuje u tych pacjentów możliwe nasilenie przecieku prawo-lewego.

Niewiele wiadomo na temat stosowania beta-blokerów u dorosłych osób z wrodzonymi wadami serca. Opisano przypadek 67-letniego chorego z CCTGA, u którego po takiej terapii nastąpiła poprawa czynności prawej komory, co udokumentowano w wiarygodnych badaniach metodą rezonansu

magnetycznego [60]. W terapii dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca i towarzyszącą nieprawidłową funkcją lewej komory stosowano beta-blokery z inhibitorami ACE lub bez tych preparatów. Udowodniono, że beta-blokery zmniejszają masę i objętość lewej komory, niezależnie od działania inhibitorów ACE. Większość przedstawionych badań ma metodologiczne ograniczenia (brak kontroli, brak randomizacji, mała liczba badanych). Z klinicznego punktu widzenia istnieje potrzeba udokumentowania skuteczności beta-blokerów wynikającej z założeń teoretycznych w populacji pacjentów z dwupłatkową zastawką aorty, zespołem Marfana i koarktacją aorty. Dotychczas nie udowodniono skuteczności klinicznej beta-blokerów i inhibitorów ACE w HF u pacjentów z komorą w pozycji podplucnej, co często ma miejsce u osób po korekcji tetralogii Fallota z niedomykalnością zastawki pnia płucnego, zespole Ebsteina czy TGA. Skuteczne leczenie HF u pacjentów z funkcjonalnie pojedynczą komorą po operacji paliatywnej Fontana wymaga uwzględnienia zależności hemodynamicznych. W odległym okresie po operacji, w przypadku udokumentowanej dysfunkcji komory, a zwłaszcza przy niedomykalności zastawki przedsionkowo-komorowej, zastosowanie beta-blokerów oraz inhibitorów ACE może przynieść korzyści ze względu na zwiększone obciążenie następcze i aktywację neurohormonalną.

Liczba danych dotyczących zastosowania antagonistów aldosteronu u pacjentów z wadami wrodzonymi serca jest jeszcze mniejsza. W jednym badaniu sugeruje się korzystny wpływ spironolaktonu u pacjentów po operacji Fontana z enteropatią i utratą białka [61]. Objawowe stosowanie diuretyków w tej populacji wymaga szczególnej ostrożności, zwłaszcza u pacjentów po zabiegu Fontana, u których duże znaczenie ma odpowiednia wielkość obciążenia wstępnego. Nierozważne stosowanie diuretyków u chorych z sinicą może doprowadzić do niebezpiecznego wzrostu lepkości krwi.

## Postępowanie nefarmakologiczne

**Zaburzenia hemodynamiczne.** Każdego pacjenta z wadami wrodzonymi serca, u którego stwierdzono cechy niewydolności serca, należy poddać dokładnym badaniom obrazowym z użyciem diagnostyki inwazyjnej lub bez jej zastosowania w celu określenia wszelkich zaburzeń hemodynamicznych, jakie można usunąć za pomocą zabiegu chirurgicznego lub przezskórnego. Zabiegi te polegają na przywróceniu prawidłowego obciążenia objętościowego w przypadku uszkodzeń zastawek (np. wymiana zastawki trójdzielnej w bardzo dużej niedomykalności trójdzielnej u pacjentów z CCTGA).



Połączenia wewnątrzsercowe, takie jak chirurgicznie wytworzone przetoki tętniczo-żylny, które wywołują przeciążenie objętościowe i przyczyniają się do dysfunkcji komór, powinny zostać skorygowane w określonym czasie. Wymiana niewydolnej zastawki pnia płucnego w trakcie chirurgicznej korekcji tetralogii Fallota pozytywnie wpływa na poprawę funkcji prawej komory, a w konsekwencji również lewej komory. Zwężenia towarzyszące sztucznie wytworzonym przegrodom u chorych po operacji metodą Mustarda lub Senninga mogą spowodować upośledzenie wydolności serca, dlatego konieczne bywa ich poszerzenie. Nierzadkie są pooperacyjne lub wrodzone zwężenia tętnic wieńcowych, które wymagają interwencji [62].

**Zaburzenia rytmu.** Zachowanie rytmu zatokowego jest decydujące w prawidłowej synchronizacji skurczu i właściwym rzucie serca. Udowodniono, że nadkomorowe zaburzenia rytmu poprzedzają pogorszenie wydolności serca w większości złożonych wad wrodzonych u dorosłych. Konieczne jest zastosowanie leków antyarytmicznych, zwłaszcza digoksyny i amiodaronu, w celu uniknięcia działania inotropowego ujemnego. Inne metody obejmują przezskórne bądź chirurgiczne usunięcie podłoża arytmii [63, 64].

**Terapia resynchronizująca.** Nową, obiecującą metodą leczenia HF jest stymulacja resynchronizująca obu komór serca. Rozwój HF, jako rezultat długotrwałej stymulacji koniuszka prawej komory, jest znanym powikłaniem u pacjentów z wrodzonym całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym. Dodatkowe zastosowanie elektrody lewokomorowej (zatoka wieńcowa) może korzystnie wpływać u dorosłych pacjentów z wadami wrodzonymi serca, ze stałą stymulacją serca [65]. Opisano stymulację prawej komory w kilku różnych lokalizacjach u pacjentów z wadami wrodzonymi serca z dysfunkcją prawej komory [66]. Autorzy z *University of Atlanta* [53] zaproponowali terapię resynchronizującą w przypadku ciężkiej niewydolności lewej komory związanej z tetralogią Fallota. Skutecznie zastosowali oni również procedurę hybrydową u pacjentów z TGA po operacji Mustarda, polegającą na implantacji epikardialnych elektrod na prawej (systemowej) komorze w trakcie zabiegu torakoskopii oraz wszczępieniu wewnątrzsercowej elektrody przedsionkowej, co umożliwiło stymulację resynchronizującą.

**Transplantacja.** Szacuje się, że 10–20% wszystkich pacjentów z wrodzonymi wadami serca w pewnym etapie życia będzie wymagać przeszczepienia serca lub serca i płuc [67]. Dane z *Columbia University* [67] wskazują, że do transplantacji najczęściej

kwalifikowano osoby z funkcjonalnie pojedynczą komorą. Transplantację serca przeprowadzono pomyślnie u 79% dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca, przy czym współczynnik przeżycia po roku wynosił 79%, a po 5 latach — 60%, co oznacza, że nie różnił się znacznie od ogólnego współczynnika przeżycia po przeszczepieniu. Zespół kardiochirurgów z Bergamo [68] obserwował 10-letnie przeżycie u 62% pacjentów po transplantacji serca, którego pierwotną przyczyną były powikłania po zabiegu Fontana. Analiza współczynnika przeżycia w przypadku 605 transplantacji serca i płuc lub płuc u chorych w schyłkowej fazie zespołu Eisenmenger dowodzi, że grupa biorców jest niejednolita; pacjenci z VSD mają lepsze rokowanie niż chorzy z ASD lub przetrwałym przewodem tętniczym [69]. Wyniki transplantacji u dorosłych chorych z wrodzonymi wadami serca są jednak gorsze niż w analogicznej grupie dzieci [67]. Dodatkowymi utrudnieniami podczas operacji, a także w trakcie leczenia po transplantacji są: zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, wcześniejsze ingerencje chirurgiczne, połączenia aortalno-płucne, ograniczony dostęp żylny i obecność przeciwciał limfocytotoksycznych. Jednak transplantacja serca daje bardzo dobre krótko- i średnioterminowe odsetki przeżycia u dorosłych ze złożonymi wadami wrodzonymi serca i powinna być rozważana jako opcja terapeutyczna u pacjentów w schyłkowym stadium choroby. Szczegółowa ocena anatomii serca zwiększa szanse na powodzenie zabiegu.

## Podsumowanie

Mimo licznych badań i dużej liczby pacjentów z HF, będącą wynikiem wad wrodzonych, nie stworzono dotychczas spójnej i precyzyjnej definicji tego stanu klinicznego. Mówi się jednak o „epidemii niewydolności serca”. Chorzy z wrodzonymi wadami serca stanowią zaledwie 1% wszystkich pacjentów kardiologicznych. Bardzo skomplikowana budowa zmienionego anatomicznie serca oraz przebyte operacje kardiologiczne powodują, że próby określenia kryteriów HF w tej małej grupie są jeszcze trudniejsze. Poszukuje się mechanizmów hemodynamicznych, które prowadzą do nieprawidłowej funkcji komór serca. Głównym celem badań jest jednak analiza zjawisk ogólnoustrojowych, które składają się na obraz niewydolności. Na tej podstawie można sformułować teoretyczne przesłanki dotyczące terapii w opisanej grupie chorych. Obecnie leczenie pacjentów z wrodzonymi wadami serca polega na stosowaniu (z pewnymi ograniczeniami) tych grup leków, których skuteczność



udowodniono w przypadku lewokomorowej HF. Ze względu na dynamiczny wzrost liczby dorosłych z wadami wrodzonymi serca oraz starzenie się tej populacji, konieczne jest zaprojektowanie i przeprowadzenie dużych randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności dotychczas stosowanych metod leczenia, które nie są zgodne z zasadami medycyny opartej na faktach.

### Piśmiennictwo

1. Reme W.J., Swedberg K., Cleland J. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1527–1560.
2. McMurray J.J., Stevart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596–602.
3. Bolger A.P., Coast A.J., Gatzoulis M.A. Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 970–976.
4. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn N.J. Validity of Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 1106–1107.
5. Warnes C.A., Somerville J. Tricuspid atresia in adolescent and adults: current state and late complications. *Br. Heart J.* 1986; 56: 535–543.
6. Perloff J.K., Child J.S. Congenital heart disease in adults. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998; 194.
7. Bolger A.P., Sharma R., Li W. i wsp. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106: 92–99.
8. Veldtman G.R., Nishimoto A., Siu S. i wsp. The Fontan procedure in adults. *Heart* 2001; 86: 330–335.
9. Davlorous P.A., Kilner P.J., Hornung T.S. i wsp. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: determinantal role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to left ventricular interaction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 2044–2052.
10. de Ruyter F.T., Weenink I., Hitchcock F.J., Meijboom E.J., Bennink G.B. Right ventricular dysfunction and pulmonary valve replacement after correction of tetralogy of Fallot. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73: 1794–1800.
11. Graham T.P. Jr, Bernard Y.D., Mellen B.G. i wsp. Long term outcome in congenitally corrected transpositions of the great arteries: a multiinstitutional study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 255–261.
12. Francis D.P., Shamim W., Davies L.C. i wsp. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO<sub>2</sub> slope and peak VO<sub>2</sub>. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 154–161.
13. Fredriksen P.M., Veldtman G., Hechter S. i wsp. Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 310–314.
14. Diller G.P., Dimopoulos K., Okano D. i wsp. Exercise intolerance in adult congenital heart disease. Comparative severity, correlates and prognostic implications. *Circulation* 2005; 112: 828–835.
15. Trojnarzka O., Szyszka A., Gwizdała A. i wsp. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise testing with type B natriuretic peptide concentrations in adults patients with patent arterial septal defect. *Cardiology* 2006; 106: 154–160.
16. Sarubbi B., Pacileo G., Pisancone C. i wsp. Exercise capacity in young patients after tetralogy of Fallot. *Pediatr. Cardiol.* 2000; 21: 211–215.
17. Trojnarzka O., Szyszka A., Gwizdała A. i wsp. The BNP concentration and exercise capacity assessment with cardiopulmonary stress test in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Int. J. Cardiol* 2005; 110: 86–92.
18. Fredriksen P.M., Chen A., Veldtman G. i wsp. Exercise capacity in adult patients with corrected transposition of the great arteries. *Heart* 2001; 85: 191–195.
19. Trojnarzka O., Szyszka A., Gwizdała A. i wsp. Adult patients with Ebstein anomaly — cardiopulmonary exercise testing and BNP level. *Int. J. Cardiol.* 2006; 111: 92–97.
20. Glasser S., Opitz C.F., Bauer U. i wsp. Assessment of symptoms and exercise capacity in cyanotic patients with congenital heart disease. *Chest* 2004; 125: 368–376.
21. Drazner M.H., Rame J.E., Stevenson L.W., Dries D.L. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 574–581.
22. Presbitero P., Somerville J., Rabajoli F. Corrected transposition of the great arteries without associated defects in adult patients: clinical profile and follow-up. *Br. Heart J.* 1995; 74: 57–59.
23. Pilley G., Siku S., Connolly M. Arrhythmia and survival in patients > 18 years of age after the Mustard procedure for complete transposition of the great arteries. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1080–1084.
24. Taylor D.O., Edwards L.B., Mohacsi P.J. The Registry of The International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report: 2003. *J. Heart Lung. Transplant.* 2003; 22: 616–624.
25. Kilbridge P.M., Mayer J.E., Newburger J.W., Hickley P.L., Walsh A.Z., Neufeld E.J. Induction of intercellular adhesion molecule-1 and E selection

- mENA in heart and skeletal muscle of periatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 107: 1183–1192.
26. Horning T.S., Kilner P.J., Davlouros P.A. Excessive right hypertrophic response in adults with Mustard procedure for transplantation of the great arteries. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 800–803.
  27. Lubiszewska B., Gosiewska E., Hoffman P. i wsp. Myocardial perfusion and function of the systemic right ventricle in patients after atrial switch procedure for complete transposition: long term follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1365–1370.
  28. Kirjavainen M., Happonen J., Louhimo I. Late results of Senning operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 117: 488–495.
  29. Piran S., Veldtman G., Siu S., Webb G., Liu P.P. Heart failure and ventricle dysfunction in patients with single or systemic right ventricles. *Circulation* 2002; 105: 1189–1194.
  30. Beauchese L.M., Warnes C.A., Connolly H.M. Outcome of the unoperated adult who presents with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 285–290.
  31. Dodge-Khatami A., Tulevski I.I., Bennink G.B. Comparable systemic ventricular function in healthy adults and patients with unoperated congenitally corrected transposition using MRI dobutamine stress testing. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73: 1759–1764.
  32. Eicksen A., Fratz S., Gutfried C. Hearts late after Fontan have normal mass normal volume and reduced systolic function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1061–1065.
  33. Hauser M., Bengel F.M., Kuhn A. Myocardial perfusion and coronary flow reserve assessed by positron emission tomography in patients after Fontan-like operations. *Pediatr. Cardiol.* 2003; 24: 386–392.
  34. Senzaki H., Masutani S., Kobayashi J. i wsp. Ventricular afterload and ventricular work in Fontan circulation: comparison with normal two ventricle circulation with Blalock-Taussig shunt. *Circulation* 2002; 105: 2885–2892.
  35. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstium. *Circulation* 1991; 83: 1849–1856.
  36. Tulewski I.I., Lee P.L., Groening M. Dobutamine induced increase of right ventricle contractility without increased stroke volume in adolescent patients with transposition of the great arteries: evaluation with magnetic resonance imaging. *Int. J. Cardiol. Imag.* 2000; 16: 471–478.
  37. Hornung T.S., Siu S.C., Osten M. Medium-term outcome after atrial arrhythmia surgery in adult patients with congenital heart disease. *Pediatric Cardiol.* 2003; 19: 486A.
  38. Vantrimpont P., Rouleau J.L., Ciampi A. Two years time course and significance of neurohormonal activation in the SAVE study. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 52–63.
  39. Sharma R., Bolger A.P., Li W. i wsp. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 188–193.
  40. Holmgren D., Westerlind A., Lundberg P.A., Wahlandre N. Increased plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with congenital heart defects with compared with left compared with right ventricular volume overload or pressure overload. *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2005; 25: 263–269.
  41. Tulewski I.I., Groenink M., van der Wall E.E. i wsp. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart* 2001; 86: 27–30.
  42. Hopkins W.E., Chen Z., Fukagava N.K. i wsp. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease. Enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion. *Circulation* 2004; 109: 2872–2877.
  43. Iivainen T.E., Groundstroem K.W.E., Lahtela J.T., Telvansaari T.J., Pasternack A., Uusitalo A. Serum N-terminal atrial natriuretic peptide in adult patients late after surgical repair of atrial septal defect. *Eur. Heart J.* 2000; 2: 161–165.
  44. Ohuchi H., Takasugi H., Ohashi H. i wsp. Abnormalities of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities relate poorly to functional status in Fontan patients. *Circulation* 2004; 110: 2601–2608.
  45. Nir A.Q., Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in Pediatric Cardiol. *J. Card. Fail.* 2005; 11: 76–80.
  46. Shwarc P.J. The autonomic nervous system and sudden cardiac death. *Eur. Heart J.*, 1998; 19 (supl. F): 72–80.
  47. Trojnaraska O., Wachowiak-Baszyńska H., Ochotny R., Cieśliński A. Zaburzenia rytmu, dyspersja QT i zmienność rytmu zatokowego u dorosłych chorych po korekcji tetralogii Fallota. *Folia Cardiol.* 2001; 8: 673–678.
  48. Davos C.H., Davlouros P.A., Wensel R. Global impairment of cardiac autonomic nervous activity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2002; 106 (supl. 1): 169–175.
  49. Ohuchi H., Hasegava S., Yasuda K., Yamada O., Ono Y., Echigo S. Severely impaired cardiac autonomic nervous activity after the Fontan operation. *Circulation* 2001; 104: 1513–1518.

50. Lequier L.L., Nikaidoch H., Leonard S.R. i wsp. Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. *Chest* 2000; 117: 1706–1712.
51. Mou S.S., Haudek S.B., Lequier L. i wsp. Myocardial inflammatory activation in children with congenital heart disease. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 827–832.
52. Force T., Michael A., Killer H. Stretch-activation pathways and left ventricular remodelling. *J. Card. Fail.* 2002; 8: 351–358.
53. Book W.M. Heart failure in adult patients with congenital heart disease. *J. Card. Fail.* 2005; 11: 306–312.
54. Hechter S.J., Fredriksen P.M., Liu P., Veldtman G., Merchant N., Freeman M. Angiotensin converting enzyme inhibitors in adults after the mustard procedure. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 660–663.
55. Robinson B., Heise C.T., Moore J.W., Anella J., Sokoloski M., Eshaghpour E. Afterload reduction therapy in patients following in atrial baffle operation for transposition of the great arteries. *Pediatr. Cardiol.* 2002; 23: 618–623.
56. Kouatli A.A., Garcia J.A., Zellers T.M., Weinstein E.M., Mahony L. Enalapril dose not enhance exercise capacity in patients after the Fontan procedure. *Circulation* 1997; 96: 1507–1512.
57. Lester S.J., McElhinney D.B., Vilorio E. i wsp. Effects of losartan in patients with systemically functioning morphologic right ventricle after atrial repair of transposition of the great arteries. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 1314–1316.
58. Dore A., Houde C., Chan K.L. i wsp. Angiotensin receptor blockade and exercise capacity in adults with systemic right ventricle — a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Circulation* 2005; 112: 2411–2416.
59. Hopkins W.E., Kelly D.P. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 439–440.
60. Lindenfeld J., Keller K., Campbell D.N., Wolfe R.R., Quaipe R.A. Improved systemic ventricular function after carvedilol administration in a patient with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 198–201.
61. Ringel R.E., Peddy S.B. Effect of high dose spironolactone on protein losing enteropathy in patients with Fontan palliation of complex congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 1031–1032.
62. Warnes C.A. The adult with congenital heart disease. Born to be bad? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1–8.
63. Somerville J. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provisions of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK. *Heart* 2002; 88: 11–14.
64. Deal R.J., Mavroudis C., Backer C.L. Beyond Fontan conversion: surgical therapy of arrhythmias including patients with associated complex congenital heart disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76: 542–544.
65. Leon A.R., Greenberg J.M., Kanuru N. i wsp. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1258–1263.
66. Dubin A.M., Feinstein J.A., Reddy V.M., Hanley F.L., Van Hare C.G., Rosenthal D.N. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation* 2003; 107: 2287–2289.
67. Lamour J.M., Addonizio L.J., Galantowicz M.E. i wsp. Outcome after orthotopic cardiac transplantation in adults with congenital heart disease. *Circulation* 1999; 100: 200–205.
68. Gamba A., Merlo M., Fiocchi R. i wsp. Heart transplantation in patients with previous Fontan operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127: 555–562.
69. Weddell T.K., Bennet L., Kennedy R., Todd T.R.J., Keshavjee S.H. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 731–737.