

Fontánovská cirkulácia a PAH.

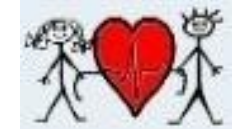
P. Tittel

NÚSCH DKC Bratislava

12. SYMPOZIUM
PRACOVNÍ SKUPINY
PLICNÍ CÍRKULACE
hotel Galant, Lednice | 12. - 13. října **2018**



Fontanova operácia - história



Thorax (1971), 26, 240.

Surgical repair of tricuspid atresia

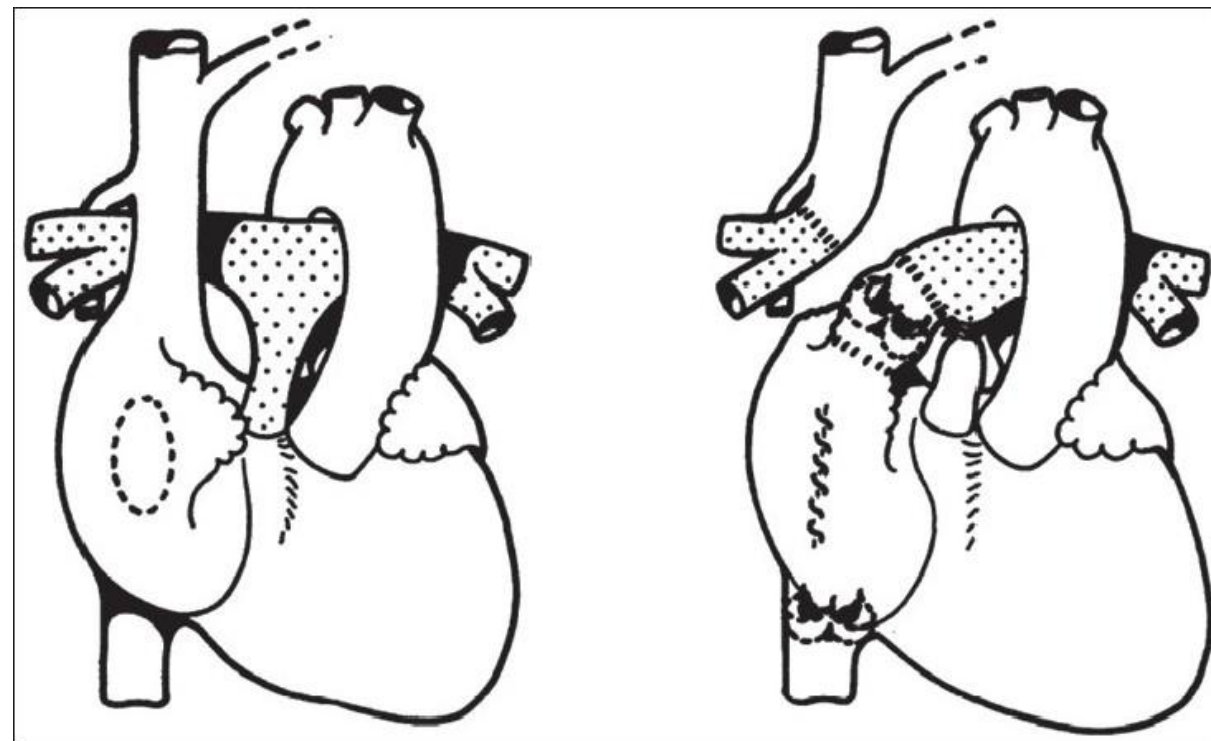
F. FONTAN and E. BAUDET

Centre de Cardiologie, Université de Bordeaux II, Hôpital du Tondu, Bordeaux, France

Surgical repair of tricuspid atresia has been carried out in three patients ; two of these operations have been successful. A new surgical procedure has been used which transmits the whole vena caval blood to the lungs, while only oxygenated blood returns to the left heart. The right atrium is, in this way, 'ventriclized', to direct the inferior vena caval blood to the left lung, the right pulmonary artery receiving the superior vena caval blood through a cava-pulmonary anastomosis. This technique depends on the size of the pulmonary arteries, which must be large enough and at sufficiently low pressure to allow a cava-pulmonary anastomosis. The indications for this procedure apply only to children sufficiently well developed. Younger children or those whose pulmonary arteries are too small should be treated by palliative surgical procedures.



Francois Marie Fontan 1929-2018

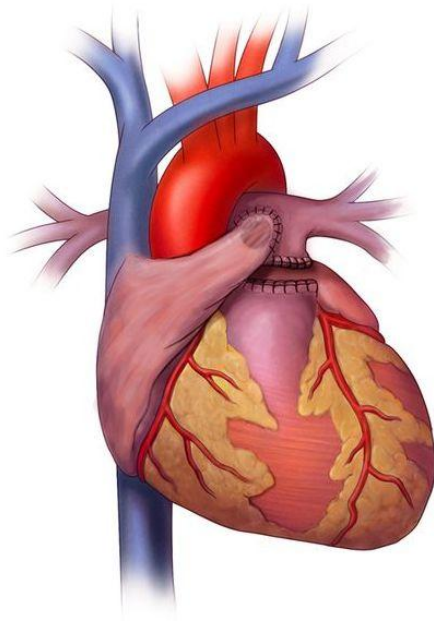


Fontanova operácia – história: rôzne modifikácie



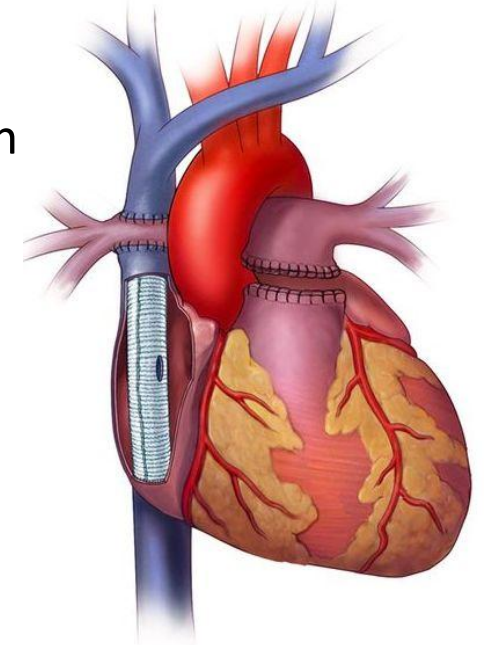
Kreutzer 1973

Atriopulmonary anastomosis



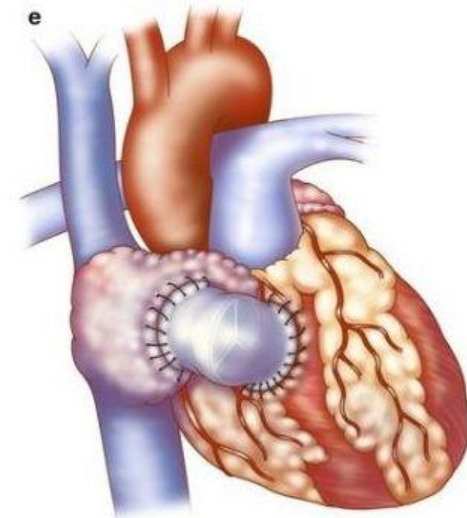
De Leval 1988

Total cavopulmonary connection



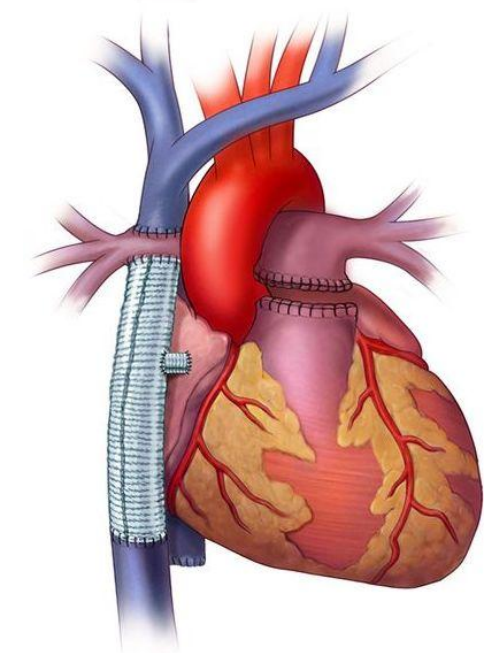
Bjork 1979

RA - RV anastomosis



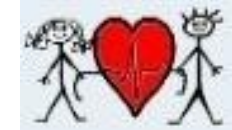
Marcelleti 1990

Extracardiac conduit





Fontan – etapovitý přístup



I. Etapa operácie (novorodenecké obdobie)

Vhodný typ operácie v I. etape podľa plúcneho prietoku:
(preload komory zvýšený v porovnaní s normálnym srdcom)

Znížený (PA, PS)

Arteriálny shunt (MBT spojka)

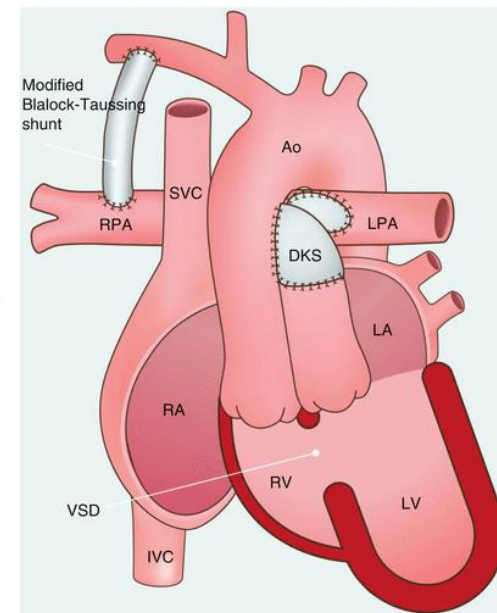
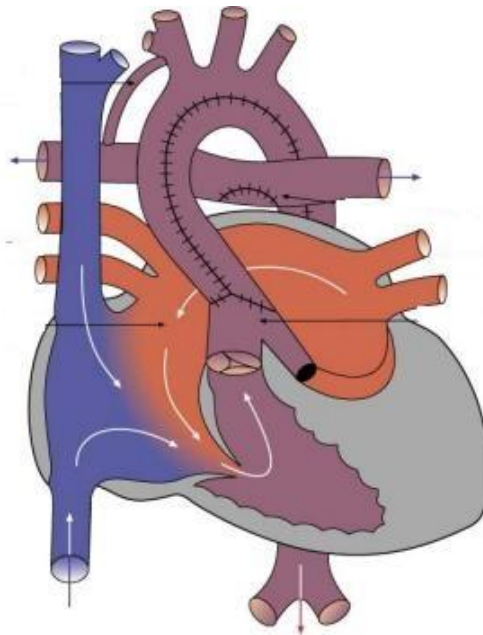
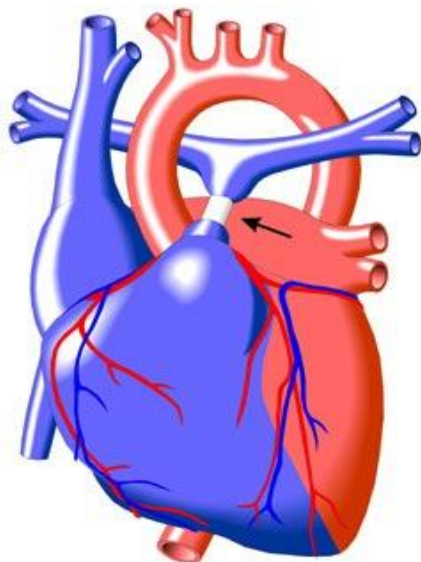
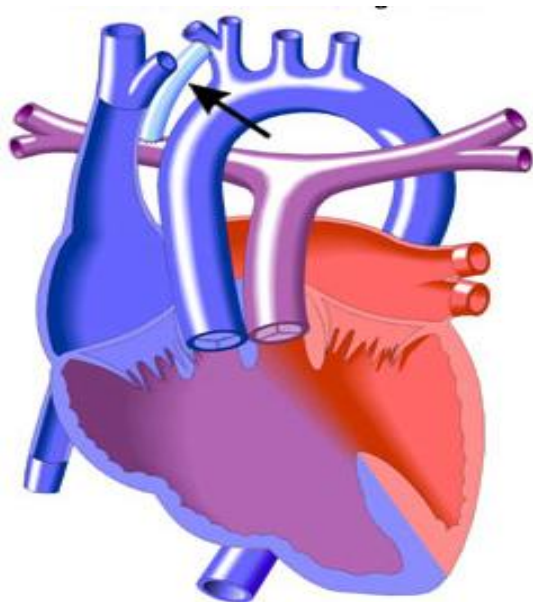
zvýšený (SV bez PS)

banding arteria pulmonalis

extrémne zvýšený (HLHS)

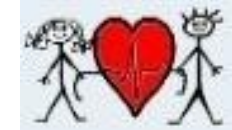
Norwood

Damus-Kaye-Stansel





Fontan – etapovitý prístup

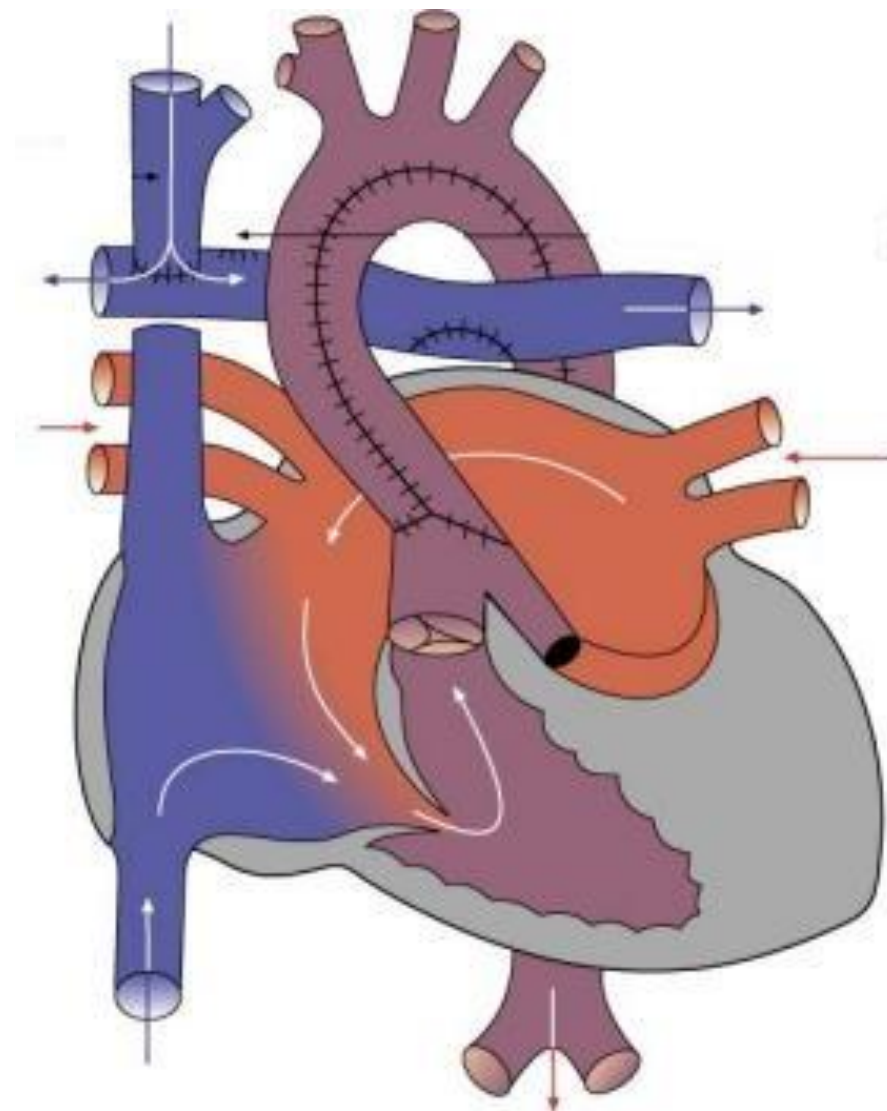


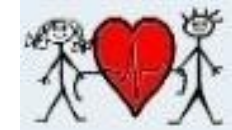
II. Etapa operácie (vek 6 mesiacov)

Bidirekčná kavopulmonálna anastomóza

(Bidirekčný Glenn)

(preload komory mierne znížený v porovnaní s normálnym srdcom)





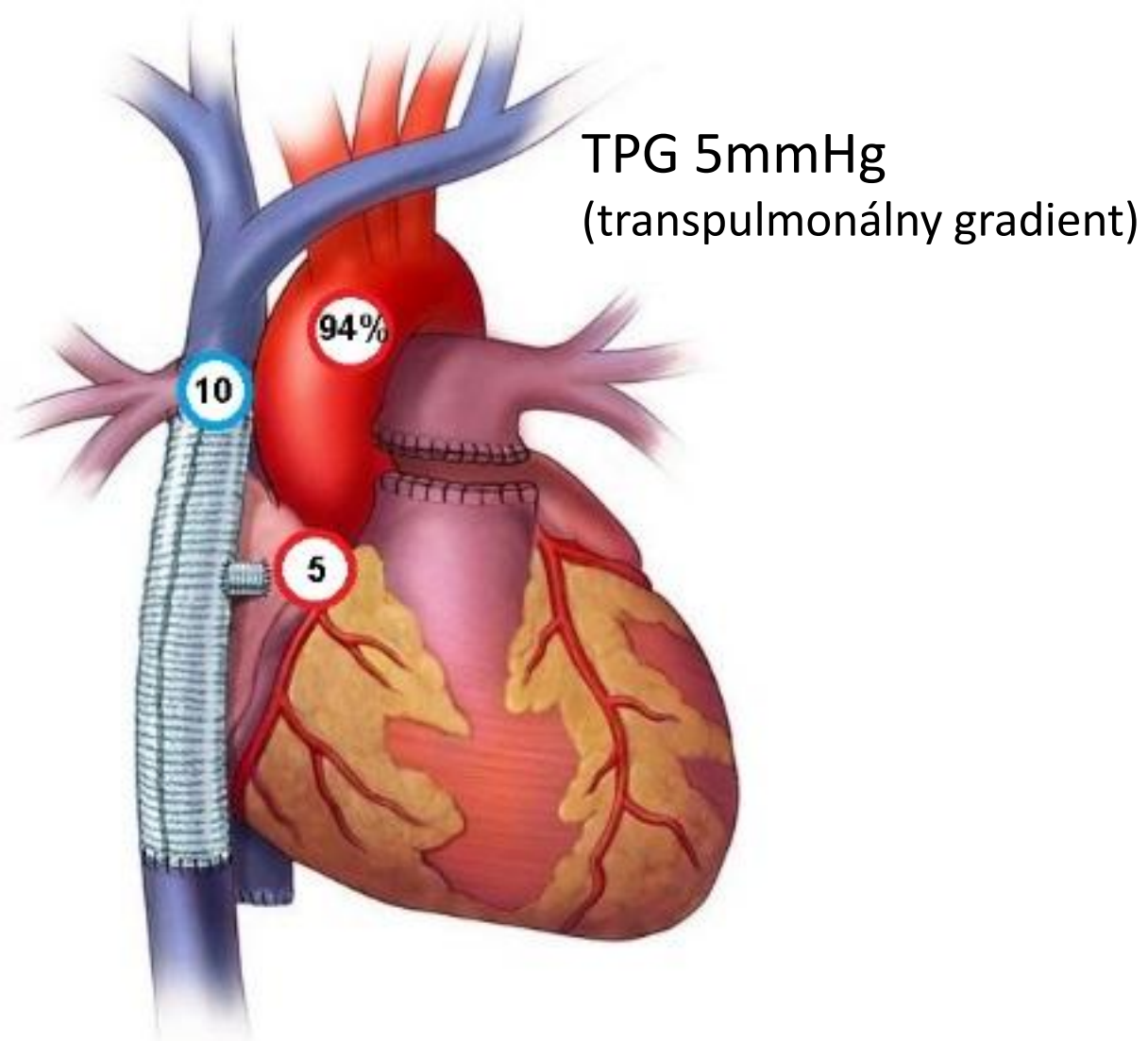
Fontanova operácia – etapovitý prístup

III. Etapa operácie (3-4 roky)

Fontan fenestrovaný/nefenestrovaný
Dnes najviac používaný typ operácie
s extrakardiálnym tunelom

<i>n</i>	Total
	468
CVP (mmHg)	9.9 ± 2.4
v-EDP (mmHg)	5.2 ± 3.3
CI (l/min/m ²)	3.4 ± 0.8
SaO ₂ (%)	94.2 ± 4.8

Nakano T., Eur J Cardiothorac Surg 2015





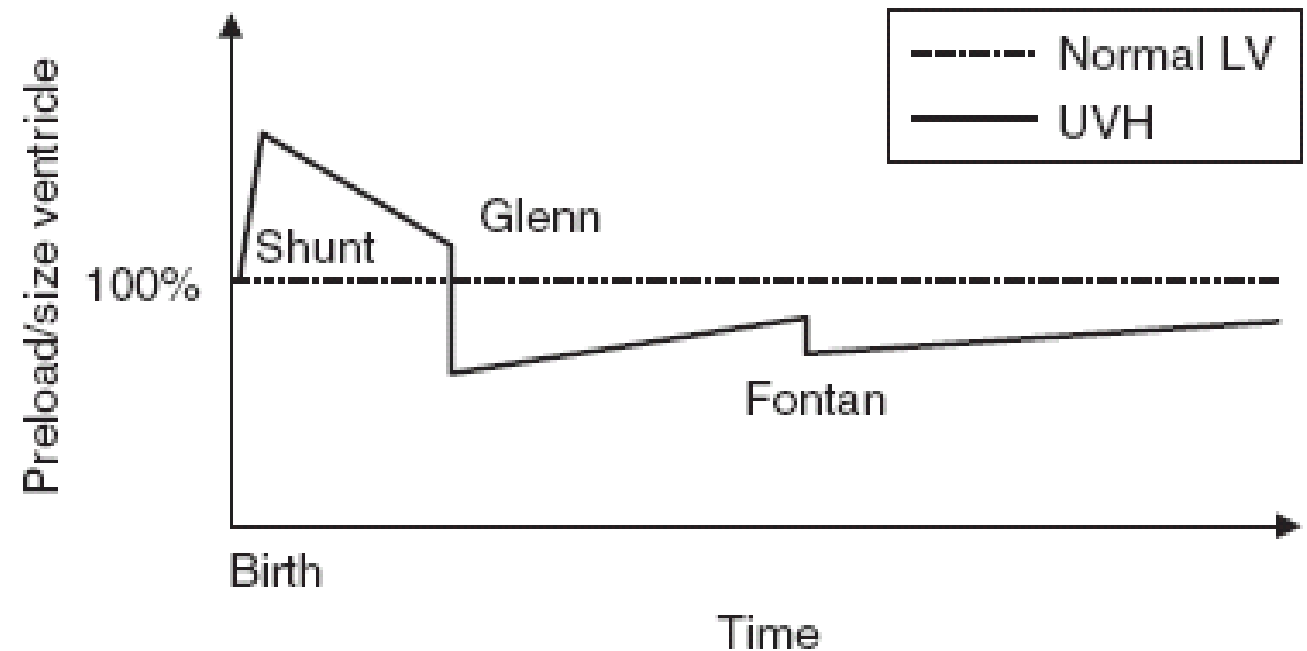
Fontanovská cirkulácia – paliatívne riešenie:



Hemodynamický stav, kedy jedinou energiou pumpujúcou krv do pľúc je zvyšok postkapilárnej kontraktilnej energie systémovej komory

Efekt operácie:

- Normalizácia objemového zaťaženia komory (graf.)
- SatO₂ blízke normálu
- Zvýšenie systémovej venózneho tlaku (negatívny efekt operácie)



Volume load paradox while preparing for the Fontan: not too much for the ventricle, not too little for the lungs
Marc Gewillig *, Stephen C. Brown , Ruth Heying , Benedicte Eyskens , Javier Ganame , Derize E. Boshoff , Werner Budts , Matthias Gorenflo. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 10 (2010) 262–265



VCC indikované na operáciu Fontanovú operáciu

Chyby s funkčne jednokomorovou cirkuláciou (SV)

- Jedna z komôr nie je dostatočne vyvinutá
(HLHS, HRH, PA IVS, PA VSD, TA, MA, EA, DILV, DORV, MGA, disbalancovaný AVSDC, heterotaxie ...)
- Veľmi veľký defekt komorového septa (VSD), remote VSD, veľký mnohopočetný VSD, straddling úponov chlopní cez VSD.
(DORV, AVSDC, komplexná TGA ...)



Indikačné kritériá na Fontanovu operáciu

- Sinusový rytmus
- **Stredný tlak v pľúcni menej ako 15 mmHg**
- **Pľúcna vaskulárna rezistencia menej ako 4 Wj/m²**
- Dostatočná kapacita pľúcnych artérií (McGoon index viac ako 1,8)
(Low risk Fontan McGoon > 2, Nakata > 250)
- Dobrá funkcia komory (EF > 60%)
- Suficientnosť srdcových chlopní

Prognóza

- prežitie detí s jednou komorou
- dobrá kvalita života v krátkodobom a strednedobom prežívaní
- chronické komplikácie v dlhodobom prežívaní



Rizikové faktory pre Fontanovú operáciu

- **Anamnéza:**

- Chronické respiračné, alebo pľúcne ochorenie

- Heterotaxia

- Genetické syndrómy

- **Echokardiografia:**

- Stredný (II.), alebo vyšší stupeň **regurgitácie AV chlopní**

- Stredne závažná, alebo závažná **porucha funkcie SV**

- Stredný (II.), alebo vyšší stupeň regurgitácie Ao chlopne

- Stenóza pľúcnych vén** s gradientom viac ako 3mmHg

- **Angiografia:**

- Stredne závažné a závažné stenózy, diskontinuity ramien PA

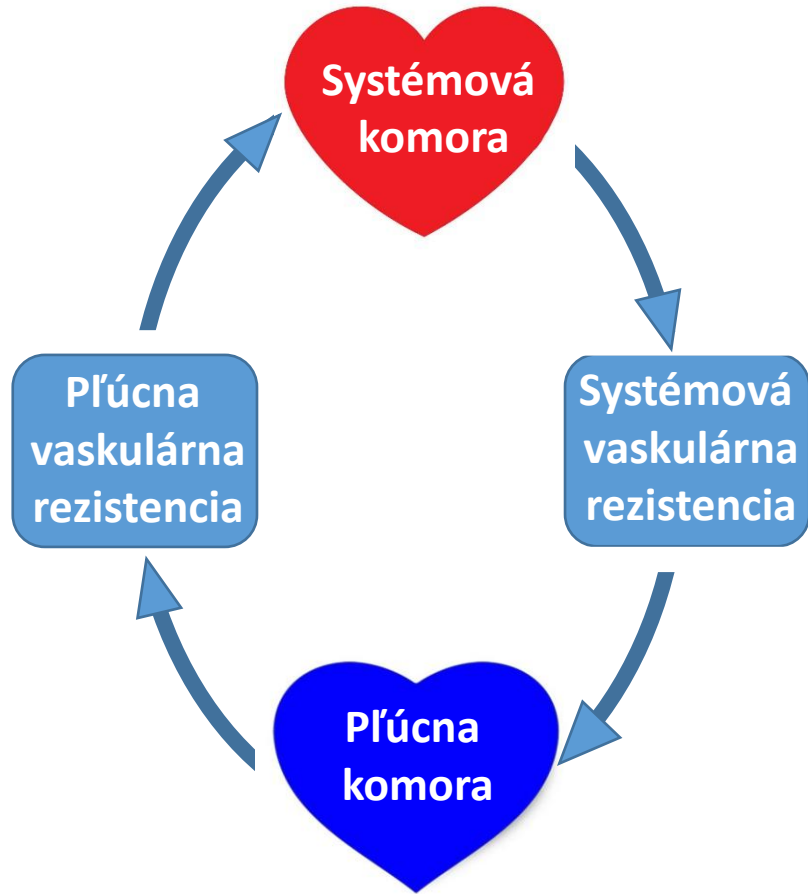
- Stenóza pľúcnych vén

- Anomálie systémového venózneho návratu (interupcia IVC)



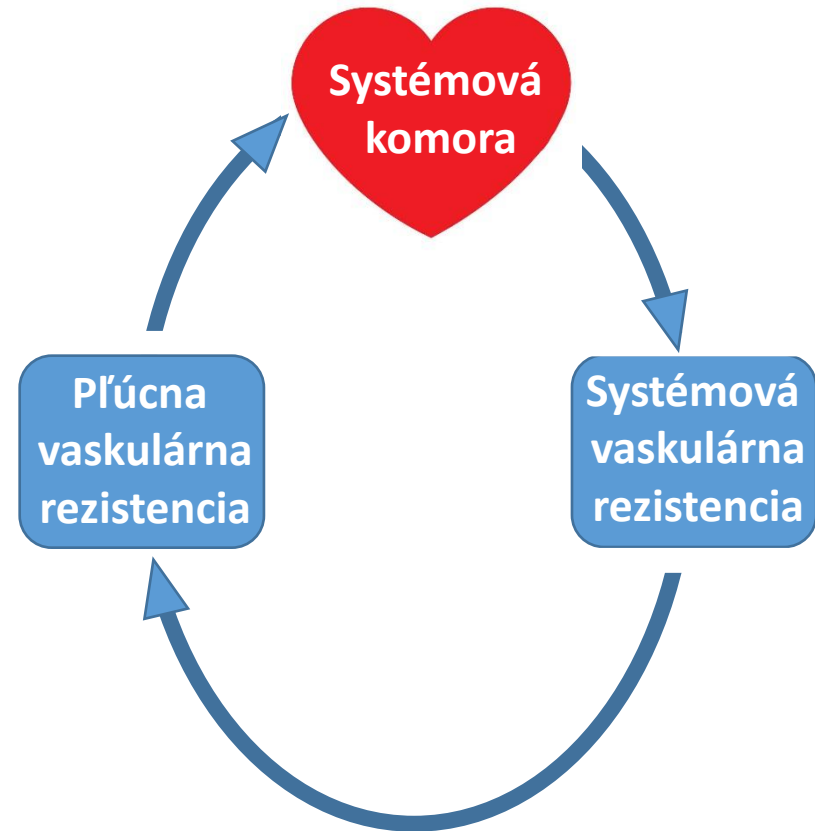
Hemodynamika Fontanovskej cirkulácie

Normálna cirkulácia



2 obehy v sérii
systémový a pľúcny

Fontanovská cirkulácia



1 obeh s jednou komorou
neoportálny systém

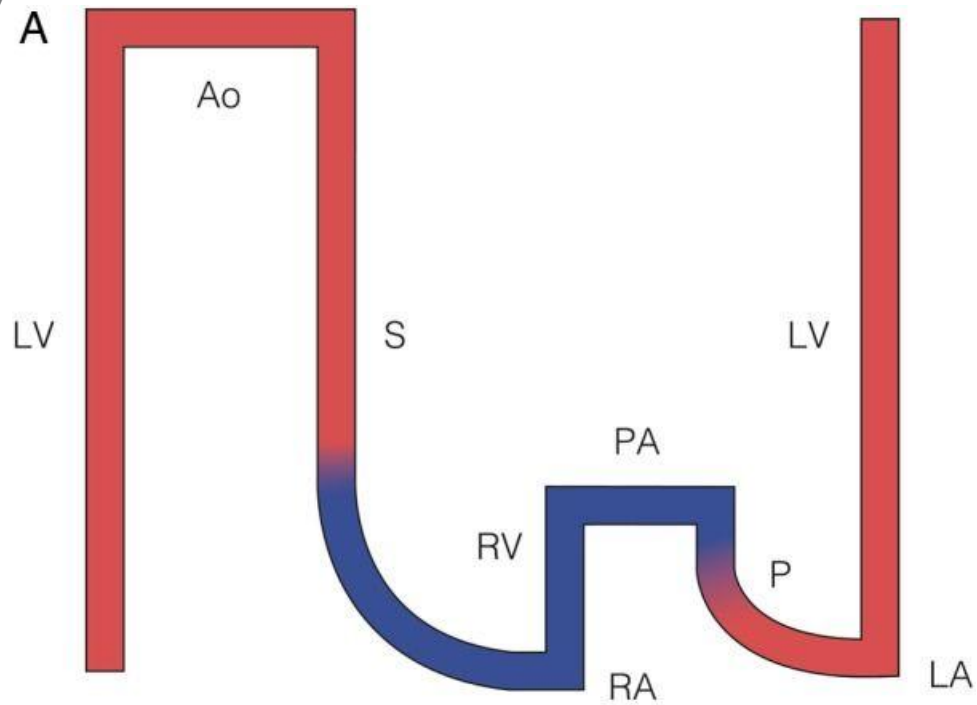


Neoportálny systém a srdcový výdaj

- Fontanovská cirkulácia = „Neoportálny“ systém
- Krv vyvrhovaná systémovou komorou preteká kapilárnou sieťou veľkého obehu a bez prídavnej energie pumpy (pri normálnom obehu RV) preteká druhým – pľúcnym kapilárnym riečiskom.
- Prietok cez pľúcne riečisko je determinovaný:
 - tlakom pred pľúcami (CVP)
 - tlakom za pľúcami (LAP)
 - pľúcnou vaskulárnou rezistenciou

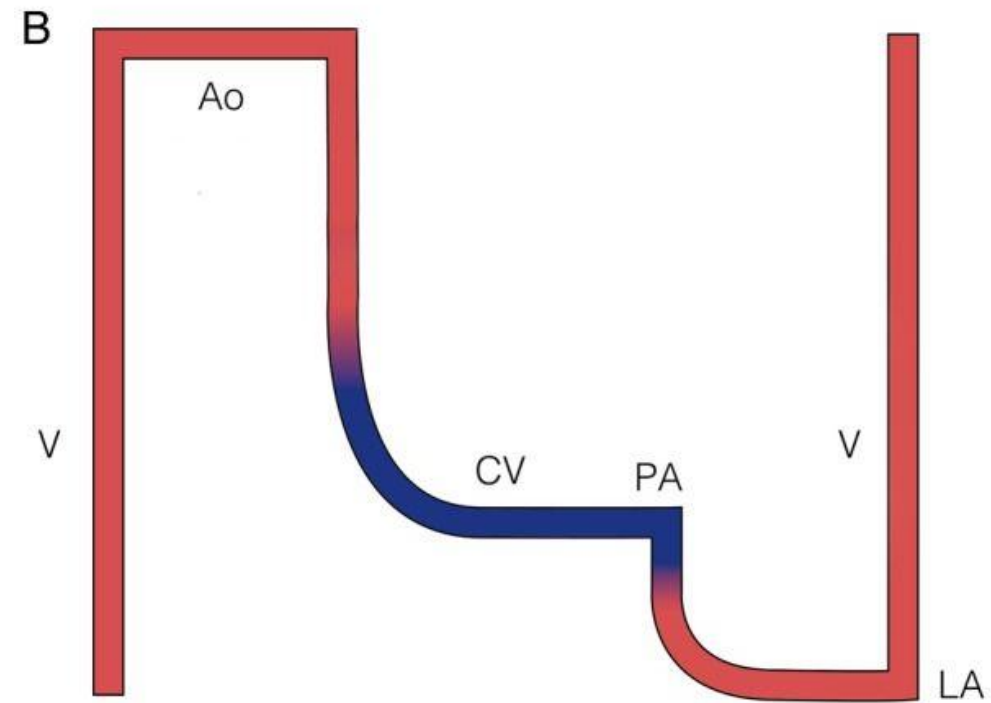


**pľúca kritické
miesto
fontanovskej cirkulácie**



- **Normálna biventrikulárna cirkulácia**

- Syst. a pľúcna cirkulácia v sérii
- RV compliance determinuje RAP (<LAP)
- RV pumpa dodáva krvi energiu potrebnú na prekonanie PVR

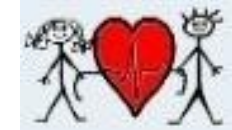


- **Univentrikulárna fontanovská cirkulácia**

- Syst. vény sú napojené priamo na PA
- CVP zvýšené
- RV pumpa chýba

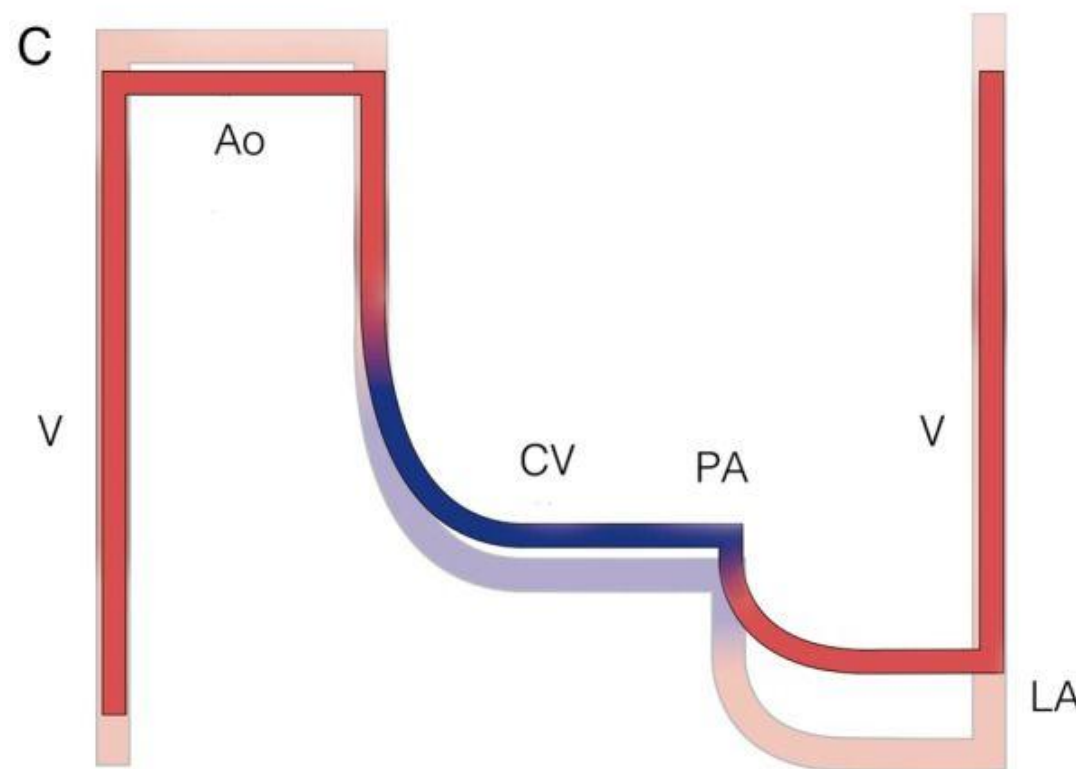
Grafy z publikácie:

M Gewillig, S C Brown, The Fontan circulation after 45 years: update in physiology , [Heart. 2016 Jul 15; 102\(14\): 1081–1086.](https://doi.org/10.1136/heart-2016-023111)



Fontanovská cirkulácia dospelého pacienta.

- Zvýšená PVR
- CVP ešte zvýšené
(max. tolerované CVP 20mmHg)
- Redukovaný prietok cez pľúca do komory - ↓preload
- Zvýšené plniace TK komory
- Komora prestáva kontrolovať CO
- Znížený CO

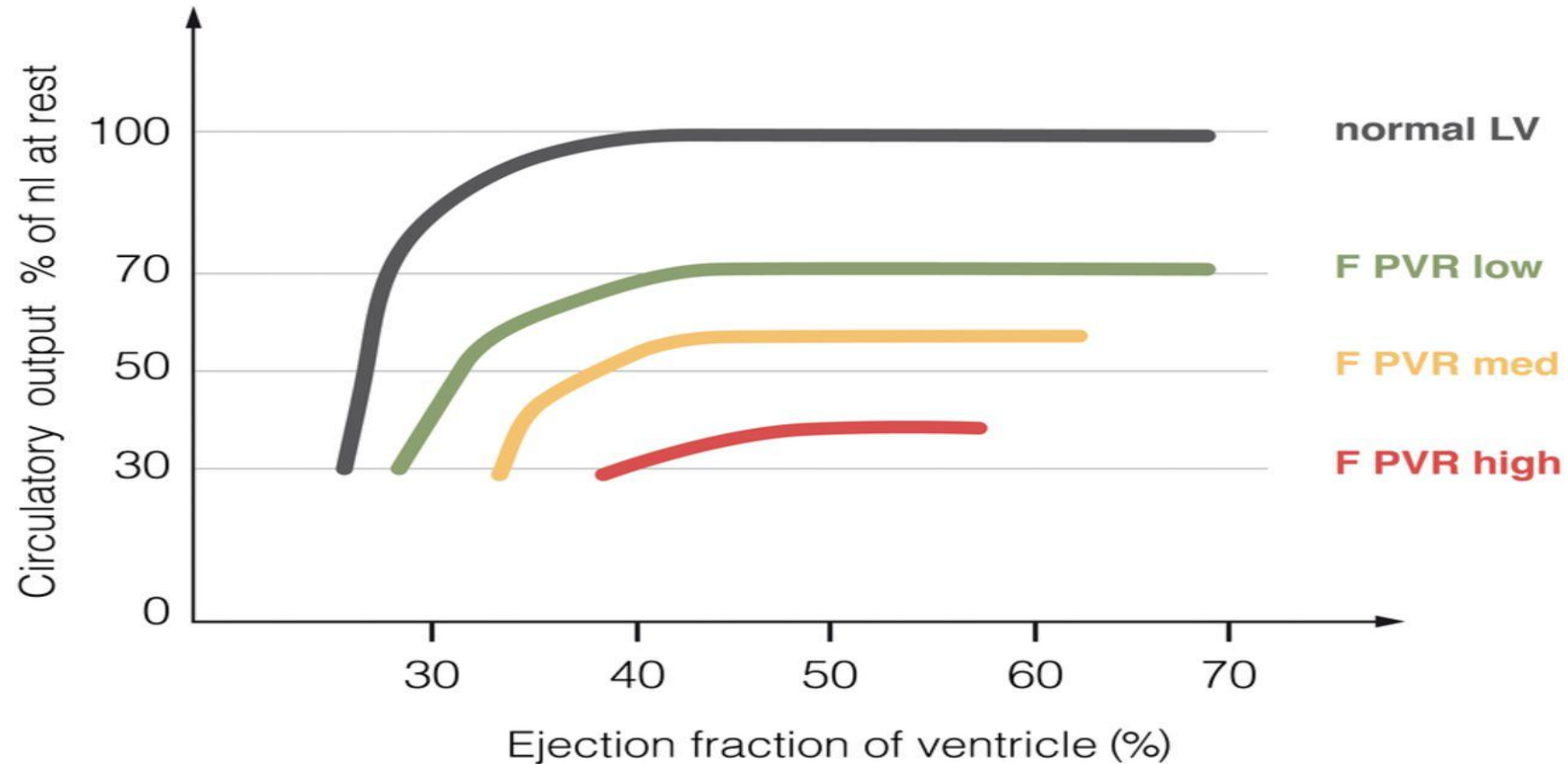


Graf z publikácie:

M Gewillig, S C Brown, The Fontan circulation after 45 years: update in physiology ,
[Heart. 2016 Jul 15; 102\(14\): 1081–1086.](#)



Závislosť srdcového výdaja, kontraktility a PVR



- Zvýšenie kontraktility nemôže viesť k zvýšeniu srdcového výdaja, ak nie je dostatočný preload

Graf z publikácie:

M Gewillig, S C Brown, The Fontan circulation after 45 years: update in physiology ,

[Heart. 2016 Jul 15; 102\(14\): 1081–1086.](#)



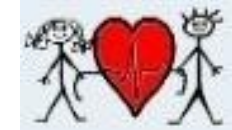
Fontanovská cirkulácia

- Nízkotlakový systém s pomalým tokom

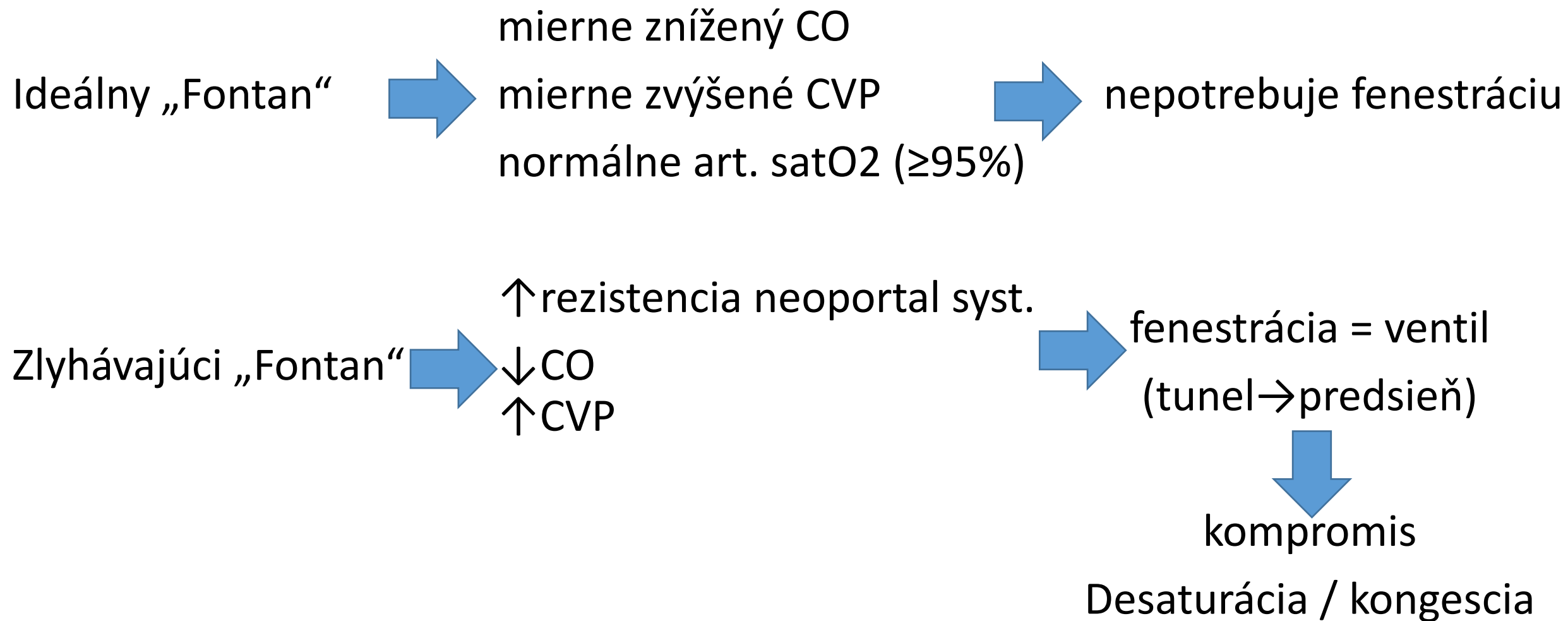
Kriticky dôležité: **Minimalizácia prekážok a energetických strát v toku**

- Negatívny vplyv na prietok cez FF:

- hypolázia pľúcnic
- stenózy systémových alebo pľúcnych vén (vrodené, získané)
- distorzie, dutiny, ostré uhly
- redukcia pľúcneho cievneho riečiska
- **pľúcna vaskulárna choroba – PVR**
- turbulencie, kolízie toku, víry, trecie sily, stagnácia
- kolaterálny prietok
- externé kompresie
- zvýšená viskozita
- funkcia spoločnej komory a AV chlopní



Fenestrácia medzi tunelom a predsieňou.



Faktory s negatívnym vplyvom na Fontanovskú cirkuláciu

Nízka kapacita pľúcnych artérií, alebo pľúcna vaskulárna choroba (\uparrow PVR)

TCPC bez fenestrácie:

- systémová venózna kongescia (CVP $>$ 15mmHg) – zvýšenie TPG ($>$ 10mmHg) bez zvýšenia tlaku v predsieni (5mmHg) - edémy, fluidothorax, ascites
- Nízky srdcový výdaj, zlyhávanie hepatálnych a renálnych funkcií

TCPC s fenestráciou:

- Pokles satO₂ (pod 90%), CVP mierne zvýšené (do 15mmHg) a TPG mierne zvýšený (do 10mmHg), bez zvýšenia tlaku v predsieni (5mmHg)

Veno-venózne kolaterály (do pl.v, SC, predsieni):

- \downarrow pľúcny prietok a tlak v syst. FF

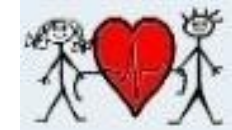
Bronchiálne kolaterály :

- \uparrow pľúcny prietok a tlak v syst. FF

\downarrow Systolická/diastolická dysfunkcia SV:

- Vzostup plniaceho tlaku – vzostup TK v predsieni ($>$ 10mmHg), zvýšený CVP ($>$ 15mmHg), bez výraznejšej zmeny TBG





Zlyhávající Fontan

- Znížená výkonnost
- Systolická a diastolická dysfunkcia SV
- Arytmia
- Cyanóza
- Hepatomegália, fibróza, cirhóza, karcinóm pečene
- Zlyhávající lymfatický systém – PLE, plastická bronchitída (\uparrow PVR)
- Venózne trombózy
- Ascites, edémy
- Osteoporóza...



PAH podľa definície nie je u Fontanovskej cirkulácie možná



2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Authors/Task Force Members: Nazareno Galiè* (ESC Chairperson) (Italy), Marc Humbert^a (ERS Chairperson) (France), Jean-Luc Vachiery^c (Belgium), Simon Gibbs (UK), Irene Lang (Austria), Adam Torbicki (Poland), Gérald Simonneau^a (France), Andrew Peacock^a (UK), Anton Vonk Noordegraaf^a (The Netherlands), Maurice Beghetti^b (Switzerland), Ardeschir Ghofrani^a (Germany), Miguel Angel Gomez Sanchez (Spain), Georg Hansmann^b (Germany), Walter Klepetko^c (Austria), Patrizio Lancellotti (Belgium), Marco Matucci^d (Italy), Theresa McDonagh (UK), Luc A. Pierard (Belgium), Pedro T. Trindade (Switzerland), Maurizio Zompatori^e (Italy) and Marius Hooper^a (Germany)

Table 3 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension^a

Definition	Characteristics ^a	Clinical group(s) ^b
PH	PAPm ≥ 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	DPG ≥ 7 mmHg and/or PVR ≤ 3 WU ^c	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG ≥ 7 mmHg and/or PVR > 3 WU ^c	

CO = cardiac output; DPG = diastolic pressure gradient (diastolic PAP – mean PAWP); mPAP = mean pulmonary arterial pressure; PAWP = pulmonary arterial wedge pressure; PH = pulmonary hypertension; PVR = pulmonary vascular resistance; WU = Wood units.

^aAll values measured at rest; see also section 8.0.

^bAccording to Table 4.

^cWood Units are preferred to dynes.s.cm^{-5} .

U FF je kľúčová nízka PVR – zvýšenie výrazne zhoršuje morbiditu a mortalitu pacientov s FF
PVR determinuje CO u FF

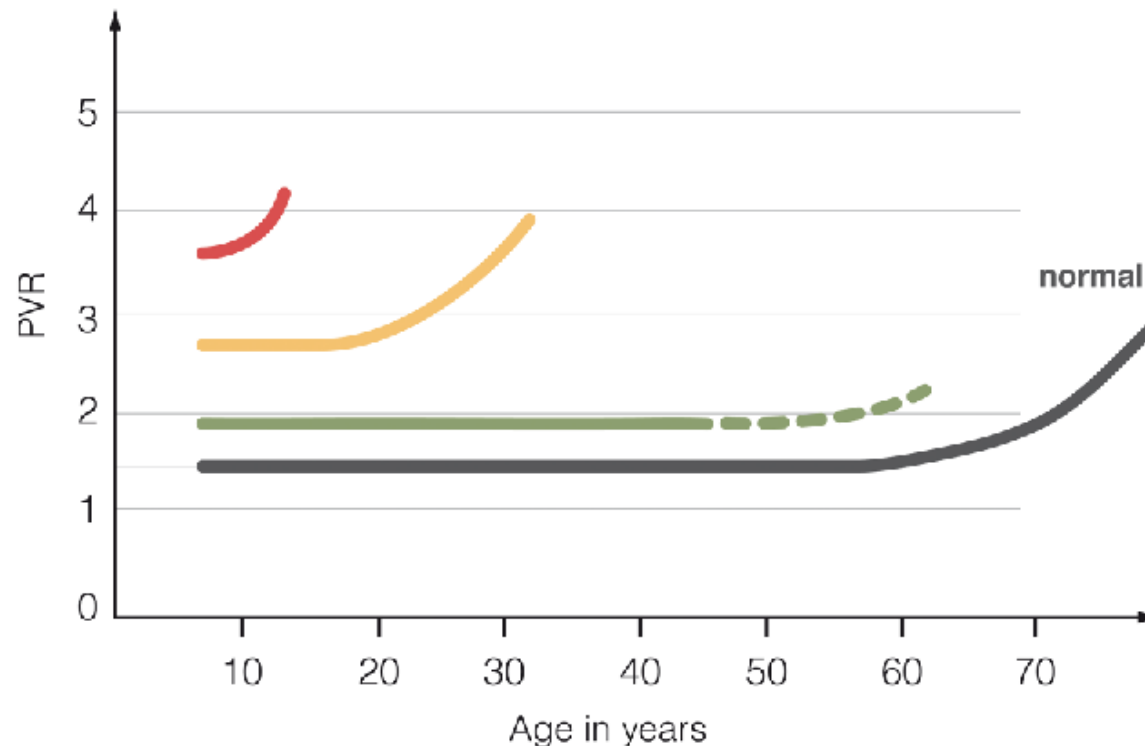




Definícia pľúcnej hypertenznej vaskulárnej choroby po Fontanovej operácii.

- $PVR > 3 \text{ WUm}^2$
- $TBG \text{ (stredná tlak v pľúcnej artérii – tlak v ľavej predsieni) } > 6 \text{ mmHg}$

(Maurice Beghetti University of Geneva and Lausanne, Switzerland: Pulmonary vasodilators in Fontan Patients .EUROGUICH Lausanne 2017)



Graf z publikácie:

M Gewillig, S C Brown, The Fontan circulation after 45 years: update in physiology [Heart. 2016 Jul 15; 102\(14\): 1081–1086.](#)



Plúcne vaskulárne riečisko u FF - abnormality

- **I.etapa korekcie (spojka, BAP)**

- **Zvýšený plúcny prietok** – rast a vývoj plúcnej vaskulatúry (nutné pre dostatočne kapacitné riečisko predpoklad nízkej PVR, ale riziko vzniku plúcnej vaskulárnej choroby)

vs.

- **Znížený plúcny prietok** - ochrana SV pred overload, riziko zvyšovania PVR pre nedostatočný vývoj plúcnej vaskulatúry, zvýšenie end-diastoly SV

- chronicky znížený prietok – plúcny aj syst. vazokonstrikcia

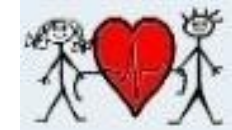
- - **Architektúra PA** – anatomické prekážky toku, , stenóza, distorzia, maldistribúcia toku (RPA/LPA) sú príčinou vzniku častí s hypoláziou alebo vaskulárnou chorobou, chronická desaturácia, znížený prietok cez pľúca, syst.-PA kolaterály

- **Chýbanie pulzatívneho toku** – chýba „shear stress“ mediované uvoľňovanie NO endotelom – nedostatočná schopnosť vazodilatácie - endoteliálna dysfunkcia (predispozícia pre ↑PVR)

- absencia zvýšenia toku pri námahe – chýba recruitment kapilár

- Remodelácia pl. vaskulatúry u zlyhávajúceho fontana: tenká vrstva hladkej svaloviny, apoptóza buniek hladkého svalu, excentrická intimálna fibróza

- Abnormality vaskulárneho tonusu, remodelácia ciev, proliferácia , endoteliálna dysfunkcia - ↑PVR



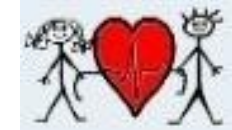
Terapia pľúcnymi vazodilatanciami u FF použitie v pooperačnom období

- Nie sú jednoznačné doporučenia, len jednotlivé štúdie a kazuistiky
- Krátkodobé použitie po operácii BDG – iNO (pri $CVP \geq 20 \text{ mmHg}$ – Agarwal)
 - zníženie TK v SVC ak nie je anatomická príčina (stenózy, dystorzie...)
 - pri $\text{satO}_2 < 75\%$ a nízkom CVP v SVC bez efektu – susp.v-v. kolaterály
- Krátkodobé použitie iNO po operácii FF (ak $CVP \uparrow 15 \text{ mmHg}$, $TBG \uparrow 8 \text{ mmHg}$)
 - znižuje zvýšené CVP a TBG
- Popisuje sa aj použitie beraprost, epoprostenol, sildenafil...)



Terapia pľúcnyimi vazodilatanciami u FF neskoré dlhodobé použitie

- Nie sú jednoznačné doporučenia, len jednotlivé štúdie a kazuistiky
- **Sildenafil** (najviac používaný)
zlepšenie funkcie SV, CO
niektoré štúdie popisujú zlepšenie PLE a plastickej bronchitídy
- **Endotelin-1 antagonisti** (Bosentan, ambrisentan, sitaxentan...)
(Predpokladá sa , že FF má zvýšené hladiny endotelinu-1 a jeho receptorov)
 - zvýšenie peak VO₂, zlepšenie výsledku záťažových testov, pokles pro-BNP
 - Zníženie PVR, zvýšenie triedy NYHA (Agnoletti)
- **Prostacyklínová cesta – inh. Iloprost** – zvýšenie VO₂
- Vedľajšie účinky – napr. hepatotoxicita



Sildenafil u pacientov s FF

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Impact of Oral Sildenafil on Exercise Performance in Children and Young Adults After the Fontan Operation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial
David J. Goldberg, Benjamin French, Michael G. McBride, Bradley S. Marino, Nicole Mirarchi, Brian D. Hanna, Gil Wernovsky, Stephen M. Paridon and Jack Rychik

- Záver
 - Sildenafil zlepšuje efektivitu ventilácie počas záťaže



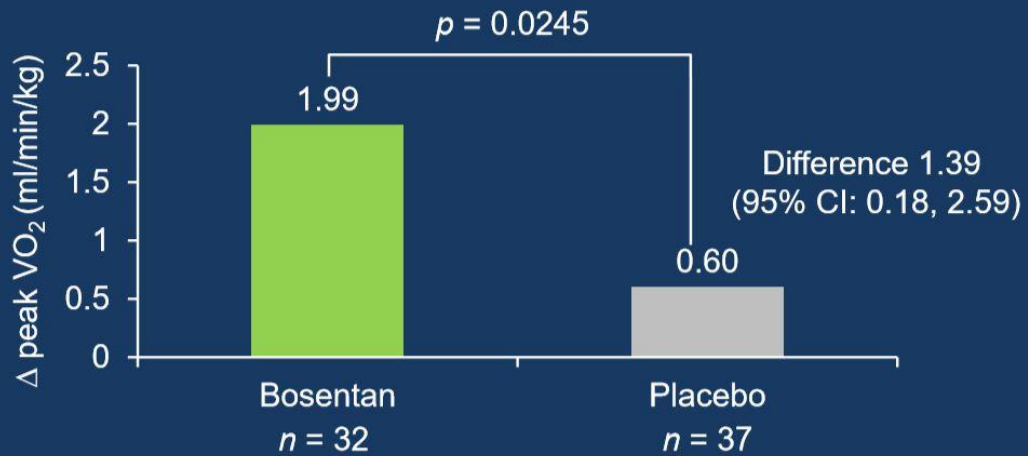
Štúdia TEMPO - Bosentan

- Pacienti s TCPC
- 1:1 randomizovaná štúdia, dvojitoslepá
- Bosentan alebo placebo 14 týždňov

	Bosentan n=36	Placebo n=39
Vek, mean (SD)	20,3 (7,5)	19,7 (6,6)
Muži (%)	21 (58%)	24(62%)
BMI, mean (SD)	21,5 (4,1)	21,1 (3,7)
NYHA (%)		
I	22 (61%)	30 (77%)
II	13 (36%)	9 (23%)
III	1(3%)	0
Peak VO2 (ml/min/kg) mean (SD)	28,5 (7,7)	28,2 (6,1)



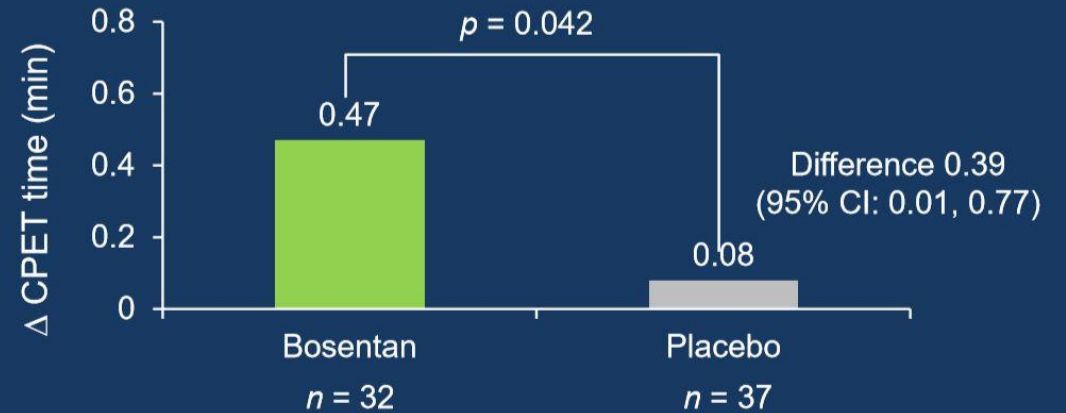
TEMPO Výsledky:



VO₂: oxygen consumption

Hebert A, et al. *Circulation* 2014;

Vzostup VO₂ v skupine Bosentan



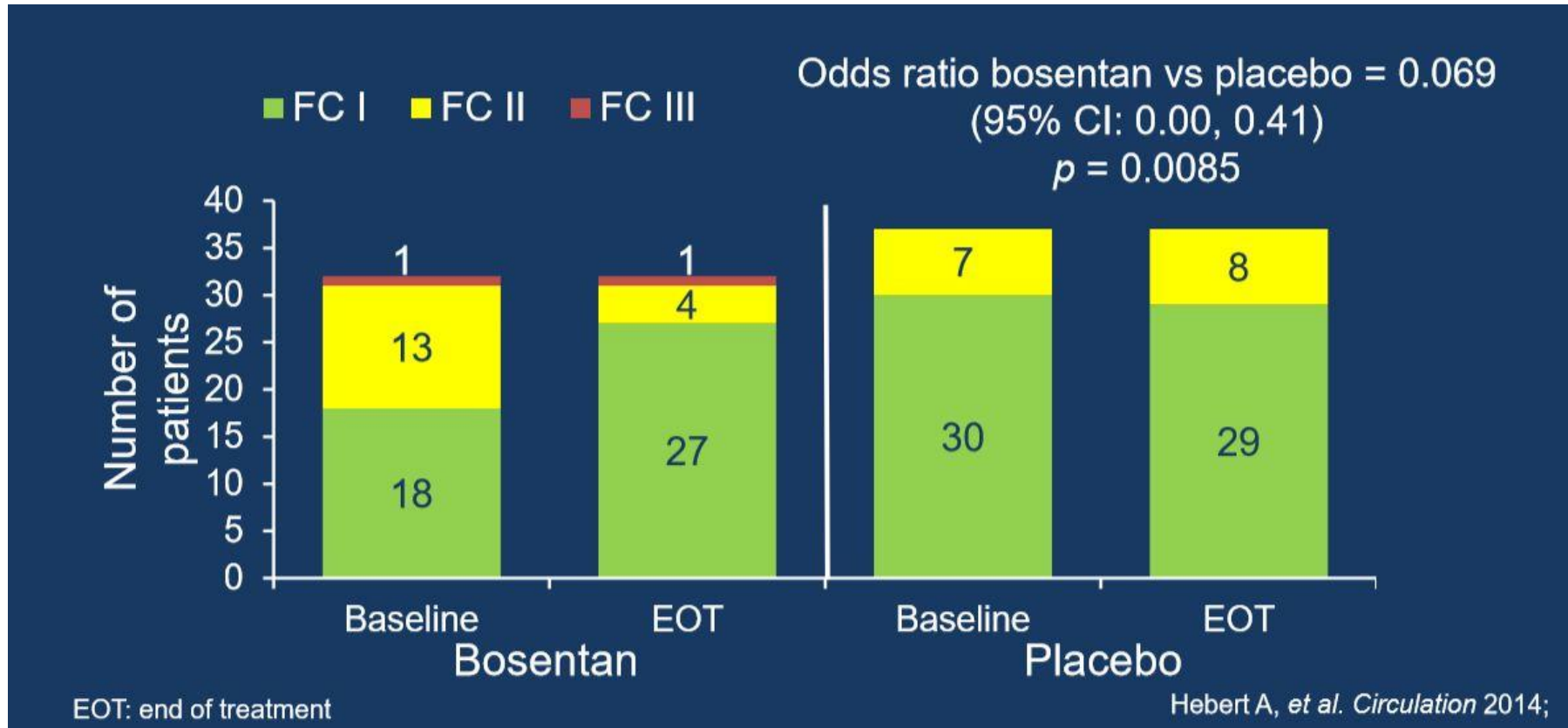
CPET: cardio-pulmonary exercise test

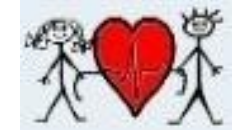
Hebert A, et al. *Circulation* 2014;

Vzostup výkonnosti v skupine Bosentan



TEMPO Zmeny NYHA





Záver

- **Fontánovská cirkulácia**

- Heterogénna skupina pacientov – základná diagnóza, typy operácií, komplikácie, vekové kategórie...
- Hemodynamika nie je ešte kompletne objasnená
- Hemodynamika je abnormálna
- Predpokladom pre fungovanie FF je nízka PVR a optimalizácia prietoku cez neoportálne riečisko
- Liečba včetně pľúcnych vazodilatátorov je na základe malých štúdií a kazuistík – chýbajú veľké súbory
- Liečba pľúcnyimi vazodilatátormi – zníženie PVR , nádej pre pacientov s FF

Ďakujem za pozornosť.