الجمهورية العربية السورية
كلية الصيدلة
الجامعة السورية الخاصة

التطور في فهم وعلاج أمراض القلب الخلقية: دمج المعرفة الحالية مع العلاجات الواعدة

Advances in the understanding and treatment of congenital heart disease: Integrating current knowledge with promising therapies

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطالبات

تسنيم محمد عماد النوري **إسراء عزو حسابا**

إشراف الدكتور

أنس رجب

2024-2025 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1. المقدمة	6
2. تطور القلب	8
3. الثقبة البيضوية المفتوحة (PFO)	10
4. عيب الحاجز الأذيني (ASD)	15
5. عيب الحاجز البطيني (VSD)	20
6. تضيّق الشريان الأبهر (Coarctation of the Aorta)	23
7. العلاج الدوائي لأمراض القلب الخلقية (CHD)	27
1.7. حاصرات مستقبلات بيتا (Beta-Blockers)	28
2.7. مثبطات نظام الرينين-أنجيوتنسين-الألدوستيرون (RAAS)	29
3.7. مدرات البول (Diuretics)	31
4.7. موسعات الأوعية الدموية (Vasodilators)	33
5.7. الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)	37
8. استخدام الخلايا الجذعية لعلاج أمراض القلب الخلقية	37
1.8. استخدام الخلايا الجذعية لتحسين الوظيفة القلبية في أمراض القلب لدى البالغين	38
2.8. العلاج القائم على الخلايا لدى المرضى المصابين بأمراض القلب الخلقية	40
9. الصحة الإنجابية لدى مريضات أمراض القلب الخلقية	43
1.9. الاستشارة قبل الحمل وتقييم المخاطر للمصابات بأمراض القلب الخلقية	43
2.9. تنظيم النسل	45
3.9. استخدام الأدوية القلبية الوعائية أثناء الحمل	47
4.9. التخطيط للولادة	49
الخاتمة	50
الحالات السريرية	51
المراجع	60

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
أمراض القلب الخلقية لدى البالغين	ACHD	Adult Congenital Heart Disease
مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين	ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين	ARBs	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
أم دم حاجزية أذينية	ASA	Atrial Septal Aneurysm
عيب الحاجز الأذيني	ASD	Atrial Septal Defect
الخلايا الأحادية المشتقة من نخاع العظم	BM–MNCs	Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells
البروتين العظمي المخلق	BMP	Bone Morphogenic Protein
الببتيد الدماغي المدر للصوديوم	BNP	Brain Natriuretic Peptide
دراسة مرض القلب أثناء الحمل	CARPREG	Cardiac Disease in Pregnancy Study
أمراض القلب الخلقية	CHD	Congenital Heart Disease
التصوير بالرنين المغناطيسي القلبي	CMRI	Cardiac Magnetic Resonance Imaging
تضيق الشريان الأبهر	CoA	Coarctation of the Aorta
التصوير المقطعي المحوسب	CT	Computed Tomography
اعتلال العضلة القلبية المتوسع	DCM	Dilated Cardiomyopathy
الخثار الوريدي العميق	DVT	Deep Vein Thrombosis
تخطيط كهربية القلب	ECG	Electrocardiogram
الجمعية الأوروبية لأمراض القلب	ESC	European Society of Cardiology
عامل تحفيز مستعمرات المحببات	G–CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
أمراض القلب الخلقية لدى البالغين	GUCH	Grown-Up Congenital Heart disease
داخل التاجي	IC	Intracoronary
اللولب الرحمي	IUD	Intrauterine Device
تحويلة من اليسار إلى اليمين	L–R shunt	Left-to-Right shunt
الكسر القذفي للبطين الأيسر	LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
تصنيف منظمة الصحة العالمية المعدل	mWHO	modified World Health Organization
أكسيد النيتريك	NO	Nitric Oxide
الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية	NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
البيبتيد الدماغي المدر للصوديوم الطرفي–ن	NT–proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
جمعية نيويورك للقلب	NYHA	New York Heart Association
فرط ضغط الدم الرئوي	PAH	Pulmonary Arterial Hypertension
القناة الشريانية المفتوحة	PDA	Patent Ductus Arteriosus
فوسفوديستيراز –5	PDE–5	Phosphodiesterase-5
انصمام رئوي	PE	Pulmonary Embolism
الثقبة البيضوية المفتوحة	PFO	Patent Foramen Ovale
البروستاغلاندينات	PGs	Prostaglandins
دراسة الثقبة البيضوية المفتوحة في السكتة الدماغية مجهولة السبب	PICSS	Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study
مقاومة الأوعية الدموية الرئوية	PVR	Pulmonary Vascular Resistance
نظام الرينين–أنجيوتنسين–الألدوستيرون	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System
تحويلة من اليمين إلى اليسار	R–L shunt	Right-to-Left shunt
السجل الدولي للحمل وأمراض القلب	ROPAC	Registry of Pregnancy and Cardiac Disease
الموت القلبي المفاجئ	SCD	Sudden Cardiac Death
الضغط الرئوي الانقباضي	SPP	Systolic Pulmonary Pressure
الانزياح الانقباضي لمستوى التاجي	TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
دوبلر عبر الجمجمة	TCD	Transcranial Doppler
تخطيط صدى القلب عبر المريء	TEE	Transesophageal Echocardiography
نوبة إقفارية عابرة	TIA	Transient Ischemic Attack
تخطيط صدى القلب عبر الصدر	TTE	Transthoracic Echocardiography
المعايير الأمريكية لاستخدام وسائل منع الحمل	US MEC	U.S. Medical Eligibility Criteria
عيب الحاجز البطيني	VSD	Ventricular Septal Defect

فهرس الأشكال:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): تطور القلب أثناء المرحلة الجنينية.	10
الشكل (2): الثقبة البيضوية المفتوحة.	12
الشكل (3): عيب الحاجز الأذيني.	17
الشكل (4): عيب الحاجز البطيني.	21
الشكل (5): تضيّق الشريان الأبهر.	24
الشكل (6): الأدوية المستخدمة لعلاج أمراض القلب الخلقيو مع أهدافها الجزيئية.	28
الشكل (7): مدرات البول المستخدمة لعلاج أمراض القلب الخلقية.	32
الشكل (8): تصوير مقطعي للصدر وتبين وجود تضخم في الشريان الرئوي الرئيسي.	52
الشكل (9): فحص تخطيط صدى القلب عبر المريء أظهر وجود ورم الحاجز الأذيني	53
الشكل (10): فحص تخطيط صدى القلب عبر المريء أظهر نتيجة إيجابية لاختبار الفقاعات.	54
الشكل (11): يظهر تصوير الأوعية الدموية تضيقًا في الأبهر	57
الشكل (12): يظهر تصوير الشرايين الكلوية عدم وجود انسداد مهم.	58
الشكل (13): يظهر تصوير الأوعية الدموية قياس التضيق بالبالون وتركيب الدعامة	59

1. المقدمة:

أمراض القلب الخلقية (CHD) هي شذوذ هيكلي في القلب و/أو الأوعية الدموية الكبرى موجود منذ الولادة، يؤدي إلى سلسلة من المشاكل الصحية قصيرة وطويلة المدى. وهي مسؤولة عن 3% من وفيات حديثي الولادة و46% من الوفيات الناجمة عن جميع التشوهات الخلقية، مما يجعلها السبب الرئيسي لوفيات هذه الفئة [1].

تظهر هذه الأمراض تبايناً ملحوظاً بين المناطق الجغرافية المختلفة حول العالم، حيث يكون متوسط انتشارها في آسيا أعلى بشكل ملحوظ منه في أفريقيا، مما يؤدي إلى عبء رعاية طبية أكبر في القارة الآسيوية. وبشكل عام، يمكن تصنيف أمراض القلب الخلقية إلى خفيفة أو متوسطة أو شديدة، بناءً على البنية التشريحية الأساسية وتأثيرها على جريان الدم [2, 3].

تعد الثقبة البيضوية الواضحة (PFO)، وعيب الحاجز الأذيني (ASD)، وعيب الحاجز البطيني (VSD)، والقناة الشريانية المفتوحة (PDA) أكثر أنواع أمراض القلب الخلقية شيوعاً، حيث تمثل الغالبية العظمى من الحالات. تعد مسببات أمراض القلب الخلقية (CHD) معقدة، حيث لا تزال الآلية المرضية الكامنة وراءها غير واضحة لدى حوالي 50% من المرضى. ومع ذلك، فقد وجد أن عدة عوامل بيئية ووراثية تلعب دورًا في الإصابة بهذه الأمراض.

يُعتبر التدخين من العوامل الماسخة (المشوهة للجنين)، حيث إن الاضطرابات الدموية التي يسببها التدخين قد تُسهل حدوث تشوهات شكلية أو وظيفية في الجهاز القلبي الوعائي للجنين. إذ يمكن أن يكون لأول أكسيد الكربون والنيكوتين آثار ضارة على تطور قلب الجنين. وكشف تحليل شمولي لدراسات رصدية شملت 137,574 مريضاً بأن التدخين النشط والسلبي للأم وكذلك التدخين النشط للأب يزيد من خطر إصابة النسل بأمراض القلب الخلقية، مما يشير إلى أن تجنب التدخين خلال الفترة المحيطة بالحمل يُعد أولوية للوقاية من هذه الأمراض. بالإضافة لذلك، كشفت دراسات أخرى أن تدخين الأم النشط (وليس السلبي) يرتبط بزيادة خطر الإصابة بعيب الحاجز الأذيني (ASD) وانسداد مخرج البطين الأيمن (RVOTO) [4].

وكشف تحليل شمولي آخر عن وجود علاقة غير خطية بين استهلاك الوالدين للكحول وخطر إصابة النسل بأمراض القلب الخلقية، حيث يزداد الخطر تدريجياً مع زيادة استهلاك الكحول. لذلك، فإن تقليل استهلاك الكحول قبل الحمل وأثناءه قد يساعد في الوقاية من أمراض القلب الخلقية في النسل [5].

يُعتبر القلب أحد أول الأعضاء التي تتطور خلال عملية تخلُّق المضغة (embryogenesis). إذ يخضع تطور القلب الجنيني لعملية مضبوطة بدقة. يمكن أن تؤثر التغيرات على المستوى الجيني في تكاثر الخلايا وتمايزها وهجرتها، وهي عمليات مهمة للتطور الجنيني.

يمكن أن يتسبب الخلل في تنظيم الجينات، بما في ذلك التشوهات في الجينات المشفرة لعوامل النسخ (transcription factors) ومسارات الإشارات الخلوية (signaling pathways) ومعدِّلات الكروماتين (chromatin modifiers)، في التعارض مع تحديد مصير الخلايا وتمايزها ويعطل التطور الطبيعي للأنسجة والأعضاء، مما يؤدي إلى تشوهات خلقية، بما في ذلك أمراض القلب الخلقية [6].

يرتبط حوالي 400 شذوذ جيني بآلية الإصابة بأمراض القلب الخلقية، حيث تُعزى 10–30% من حالات الأمراض الهيكلية إلى طفرات جينية [7]. وقد تكون أمراض القلب الخلقية متغايرة وراثياً، حيث يكون خطر تكرار الإصابة في النسل أعلى عندما تكون الأم مصابة مقارنة بالأب المصاب. لذلك، هناك حاجة ماسّة لإجراء مزيد من البحث في التغييرات فوق الجينية (epigenetics) لتقييم العلاقة بين الخلل الجيني وآلية الإصابة بأمراض القلب الخلقية. قد يساعد استهداف جينات معينة في تحديد علامات حيوية (biomarkers) محتملة يمكن أن تكون أهدافاً علاجية لتقليل خطر الإصابة بأمراض القلب الخلقية.

مقارنةً بعموم السكان، يواجه المرضى المصابون بأمراض القلب الخلقية (CHD) خطرًا متزايدًا للإصابة بأمراض مختلفة طوال حياتهم، بالإضافة إلى انخفاض في معدل البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل. يمكن أن تؤدي أمراض القلب الخلقية إلى مضاعفات متنوعة، مثل قصور القلب، واضطرابات النظم القلبية (arrhythmias)، والسكتة الدماغية، والالتهاب الرئوي، والنزيف، والموت المفاجئ [8]. يبلغ معدل انتشار الموت القلبي المفاجئ (SCD) بين مرضى أمراض القلب الخلقية حوالي 0.28–2.7% سنويًا، وهو ما يعادل 20–30 ضعف المعدل بين عامة السكان [9]. بالإضافة لذلك، تكون معدلات الوفيات أعلى بشكل ملحوظ بين المرضى المصابين بعيوب القلب الخلقية المعقدة.

بفضل التطورات في تشخيص وعلاج أمراض القلب والأوعية الدموية، يمكن علاج معظم أنواع أمراض القلب الخلقية، بما في ذلك الثقبة البيضوية الواضحة (PFO)، وعيب الحاجز الأذيني (ASD)، وعيب الحاجز البطيني (VSD)، والقناة الشريانية المفتوحة (PDA)، باستخدام تقنيات القسطرة (transcatheter) والجراحة.

وقد سجلت العقود الأخيرة تحسنًا في معدلات البقاء الإجمالية وتحسن النتائج بين المرضى المصابين بأمراض القلب الخلقية [10]. نتيجة لذلك، يمكن لمعظم المرضى المولودين مصابين بهذه الأمراض أن يصلوا إلى مرحلة البلوغ وينموا بشكل جيد. ومع ذلك، لا يزال بعض البالغين المصابين بأمراض القلب الخلقية (GUCH) بحاجة إلى رعاية طبية طويلة الأمد، وخاصة أولئك الذين خضعوا لعمليات جراحية معقدة [11]. تجدر الإشارة إلى أن الوصول إلى العلاجات الفعالة للعيوب الخلقية المعقدة لا يزال محدودًا في بعض البلدان النامية.

2. تطور القلب:

يعد تطور القلب عملية بالغة التعقيد؛ فهو أول عضو يتطور خلال التخلق الجنيني (Embryogenesis)، حيث تبدأ عملية تطوره في الأسبوع الثاني من التطور البشري [12]. ينشأ هذا العضو، الذي يتميز بعدم تناظر ملحوظ، من أربعة مصادر مختلفة من الخلايا السلفية (Progenitor cells): الأديم المتوسط خارج الجنين (Extraembryonic mesoderm)، والأديم المتوسط الجنيني (Embryonic mesoderm)، والخلايا السلفية القلبية، وخلايا القمة العصبية (Neural crest cells) [13].

ترتبط وظيفة القلب وحجمه ارتباطًا وثيقًا، سواء أثناء التطور أو بعد الولادة؛ فلا بد أن يكون حجمه كافيًا لسد احتياجاته الوظيفية الفيزيولوجية دون أن يكون كبيرًا بشكل يسبب انسدادًا في الدورة الدموية. تشكل خلايا عضلة القلب (Cardiomyocytes)، وهي الخلايا الانقباضية، الغالبية العظمى من النسيج القلبي وتلعب دورًا أساسياً في الضخامة الخلوية الطبيعية (Normal cell hypertrophy)، وهي عملية ضرورية للنمو الطبيعي للقلب بعد الولادة.

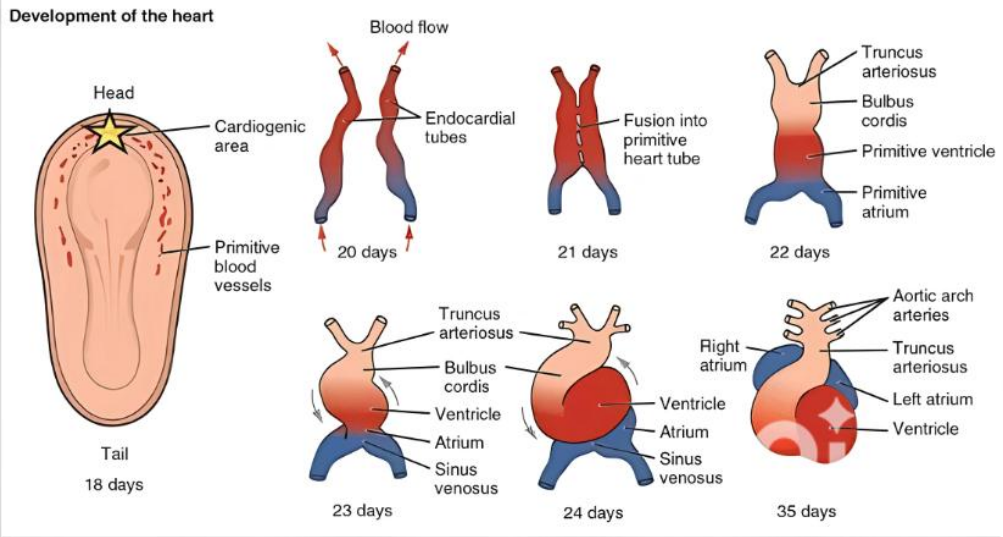
في المرحلة الوليدية (Neonatal stage)، تتوقف خلايا عضلة القلب عن التكاثر وتخضع لنمو تضخمي، مما يزيد من قطرها وكتلتها. ومع نمو القلب، يحدث تغير استقلابي أساسي، حيث ينتقل من الاعتماد على التخمر اللاهوائي (Anaerobic state) وتحلل السكر (Glycolysis) إلى الاستقلاب التأكسدي (Oxidative metabolism)، وهو ما يؤثر على تكاثر وتمايز ونضج خلايا عضلة القلب بعد الولادة. يمثل هذا التحول تغيراً مميزًا للانتقال من المرحلة الجنينية إلى مرحلة البلوغ [14].

تلعب التغييرات فوق الجينية (Epigenetics) دورًا محوريًا في تنظيم الجينات، والتحكم في تمايز الخلايا السلفية، وضمان التطور السليم للقلب. يُعد متيلة الحمض النووي (DNA methylation) وتعديلات الهستون (Histone modifications) من الآليات الأساسية في هذه العملية.

تبدأ عملية تكون القلب (Cardiogenesis) المعقدة خلال مرحلة المعيدة (Gastrulation) وهي مرحلةٌ مرحلة مبكرة ومهمة في التطور الجنيني تتحول فيها الكتلة البدائية للخلايا أحادية الطبقة إلى بنية متعددة الطبقات تسمى "المُعيْدة وتستمر مع تحول الأرومة الجنينية (Embryoblast) إلى ثلاث طبقات: الأديم الخارجي (Ectoderm)، والأديم المتوسط (Mesoderm)، والأديم الباطن (Endoderm). يتكون القلب من خلايا الأديم المتوسط التي تهاجر نحو الحافة الأمامية الجانبية للقرص الجنيني ثلاثي الطبقات. تتمايز هذه الخلايا إلى خلايا عضلة القلب تحت تأثير عوامل مثل البروتين العظمي (Bone Morphogenic Protein – BMP)، بالإضافة إلى عوامل النسخ الأساسية ISLET1 وNKX2.5 [15،16].

أثناء عملية الانثناء، يزداد طول الأنبوب القلبي خمسة أضعاف بسبب الدمج المستمر لخلايا عضلة القلب المتمايزة، والتي تنشأ من مجموعة من خلايا الأديم المتوسط سريعة التكاثر الموجودة في المنطقة الوريدية للقلب؛ يُنظّم معدل التكاثر المرتفع لهذه الخلايا، عن طريق مسار الإشارات (canonical Wnt/β–catenin signaling). وبمجرد تمايزها إلى خلايا عضلة القلب، تتوقف هذه الخلايا عن التكاثر، مع انخفاض مقابَل في تعبير ISLET1 وزيادة في التعبير عن NKX2.5 [17].

تتطور معظم حالات عيوب القلب الخلقية المعقدة (Complex CHD) خلال هذه المراحل المورفولوجية، حيث يمكن أن يؤدي التفوّق غير الصحيح للحجرات إلى حدوث ثقب الحاجز الأذيني (ASD) أو ثقب الحاجز البطيني (VSD)، والتي قد تحدث بشكل معزول أو مرافقة لعيوب خلقية أخرى. يمكن أن تؤدي الحواجز أو الصمامات أو الأوعية الدموية مشوهة الشكل إلى تغيير كبير في البيئة الميكانيكية للحجرات المجاورة أثناء نضج القلب، مما قد يؤدي إلى إعادة تشكيل مرضي (Pathologic Remodeling) للقلب وآثار متلازمية (أعراض إضافية مترابطة) [18].



الشكل (1): تطور القلب أثناء المرحلة الجنينية.

3. الثقبة البيضوية المفتوحة (PFO):

1.3. الفيزيولوجيا المرضية للثقبة البيضوية المفتوحة:

تُعد الثقبة البيضوية المفتوحة (PFO) أكثر أمراض القلب الخلقية شيوعاً، حيث تُوجد حوالي ربع البالغين [19]. تبدأ هذه الثقبة في التكون حول الأسبوع الرابع من الحمل، حيث ينشأ الحاجز الأول (septum primum) وتظهر فيه ثقوب تتحد فيما بعد لتشكل الثقب الثانوي (foramen secundum). في نفس الوقت، ينشأ غشاء من الجدار الأذيني الأمامي العلوي لتكوين الحاجز الثاني (septum secundum)، الذي يكبر تدريجياً ليغطي الثقب الثانوي مشكلاً فتحة بيضاوية الشكل تعرف بالثقبة البيضوية (foramen ovale) [20].

خلال الحياة الجنينية، تعمل الثقبة البيضوية كقناة اتصال فيزيولوجية بين الأذينين الأيمن والأيسر، مما يسمح بمرور الدم المؤكسج القادم من الأم، متجاوزاً بذلك الدورة الدموية الرئوية. بعد الولادة، تبدأ رئتا المولود في المشاركة في تبادل الأكسجين، ويؤدي تفعيل دور الأوعية الدموية الرئوية إلى انعكاس تدرج الضغط الأذيني من اليمين إلى اليسار، وينتهي الأمر بإغلاق الثقبة البيضوية خلال السنتين الأوليين من العمر [21]. ومع ذلك، عندما تفشل عملية الإغلاق هذه، تبقى الثقبة البيضوية مفتوحة طوال الحياة.

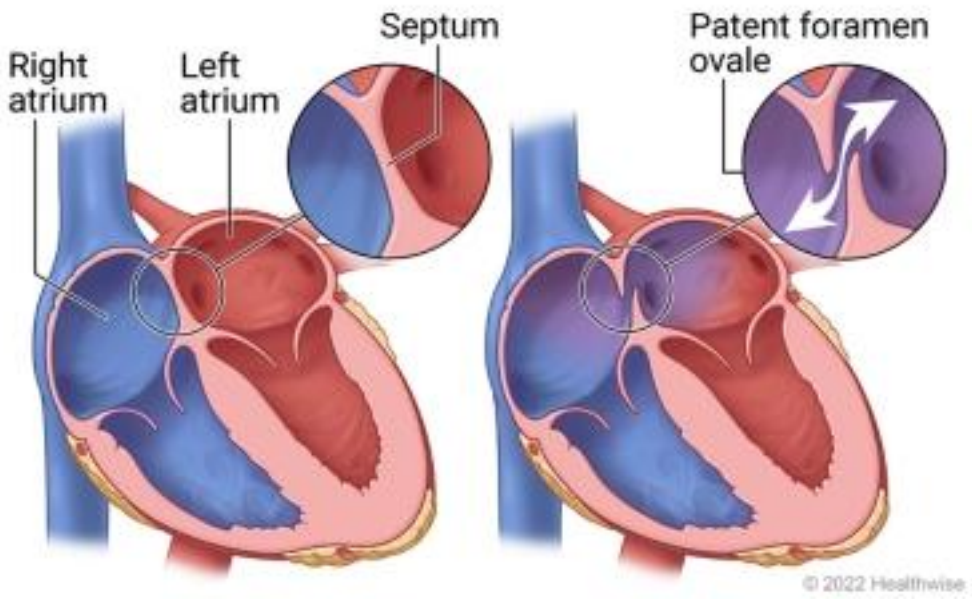
تختلف الثقبة البيضوية المفتوحة (PFO) في حجمها بشكل كبير، حيث يتراوح قطرها من 1 إلى 19 ملم، بمتوسط يبلغ 4.9 ملم [22]. وأظهرت الدراسات السابقة أن متوسط حجم الثقبة البيضوية المفتوحة يزداد مع كل عقد من الحياة، حيث يبلغ 3.4 ملم في العقد الأول من العمر و5.8 ملم في العقد العاشر. ومع ذلك، لا يوجد تفاوت بين الجنسين أو بين المجموعات العرقية والإثنية في انتشار هذه الحالة.

في دراسة للسكتة الدماغية مجهولة السبب (PICSS – دراسة الثقبة البيضوية المفتوحة في السكتة الدماغية مجهولة السبب) شملت 630 مريضاً يعانون من سكتة دماغية، ومن المثير للاهتمام أن الثقبة الكبيرة كانت أكثر انتشاراً بين القوقازيين واللاتينيين مقارنة بالسود [23]. إلا أن هذه الدراسة لم تشمل الآسيويين.

عندما تكون الثقبة البيضوية مفتوحة (PFO)، فإنها تمثل قناة على شكل باب بدلاً من فتحة تشبه الثقب الحقيقي، مما يسمح للدم بالتدفق عبر الثقبة مشكّلاً تحويلة من اليمين إلى اليسار (R–L shunt). ومع ذلك، لا توجد هذه التحويلة في الأشخاص الطبيعيين لأن الضغط في الأذين الأيمن يكون دائماً أقل منه في الأذين الأيسر.

على النقيض من ذلك، تسمح الثقبة البيضوية المفتوحة بحدوث التحويلة داخل القلب عندما يتجاوز ضغط الأذين الأيمن ضغط الأذين الأيسر، كما هو الحال في فرط ضغط الدم الرئوي. وقد قدّر الباحثون أن الثقبة البيضوية المفتوحة تمثل ما يصل إلى 95% من حالات التحويلة من اليمين إلى اليسار. بينما تشمل الأسباب الأقل شيوعاً لهذه التحويلة التشوهات الشريانية الوريدية الرئوية وثقب الحاجز الأذيني (ASD) [24].

في معظم الأفراد، يكون المرضى المصابون بالثقبة البيضوية المفتوحة بدون أعراض تماماً، والثقبة بحد ذاتها لا تسبب المرض. ومع ذلك، فإنها ترتبط بالعديد من الحالات المرضية، مثل الأمراض الدماغية الوعائية، والشقيقة (الصداع النصفي)، وانقطاع النفس النومي الانسدادي. الأهم من ذلك، قد تعمل الثقبة البيضوية المفتوحة كمسار محتمل للتحويلة من اليمين إلى اليسار، مما يسهل انتقال الصمّة الوريدية إلى النظام الشرياني مما يؤهب لحدوث انصمام ينتهي بعواقب خطيرة، مثل السكتة الدماغية، واحتشاء عضلة القلب، ونقص التروية المحيطية.



الشكل (2): الثقبة البيضوية المفتوحة.

2.3. تشخيص الثقبة البيضوية المفتوحة (PFO):

سمح قسطرة القلب بتمرير سلك توجيه عبر الثقبة البيضوية المفتوحة، وقد اعتُبرت هذه الطريقة الأدق لتحديد وجود الثقبة [25]. ومع ذلك، فإن هذه العملية باضعة ومعقدة. تعتبر تقنيات دوبلر بالموجات فوق الصوتية عبر الجمجمة (TCD) والتخطيط فوق الصوتي للقلب عبر الصدر (TTE) وعبر المريء (TEE) من التقنيات غير الباضعة للكشف عن الثقبة.

ومن بين هذه التقنيات، يعد التخطيط فوق الصوتي عبر الجمجمة (TCD) تقنية آمنة وقابلة للتكرار للتنبؤ بوجود الثقبة البيضوية المفتوحة. حيث يتم حقن محلول ملحي في الوريد الطرفي للمريض، ويتم اكتشاف إشارات الفقاعات عند تقييم دوبلر للشرايين المغذية للدماغ في حالات وجود تحويلة من اليمين إلى اليسار. وأظهرت الدراسات السابقة أن حساسية ودقة TCD في الكشف عن الثقبة البيضوية المفتوحة تبلغ 97% و93% على التوالي. ومع ذلك، لا يستطيع TCD التمييز بين التحويلة داخل القلب والتحويلة داخل الرئة، ولا يمكنه تقييم التغير الشكلي في الثقبة [26].

يُستخدم التخطيط فوق الصوتي للقلب عبر الصدر (TTE) على نطاق واسع بسبب عدم إلحاقه ضرر للمريض وتوافره العالي. وأظهرت أدلة كافية أن حساسية ودقة TTE في تحديد الثقبة البيضوية المفتوحة تبلغ 46% و99% على التوالي، مما يشير إلى انخفاض الحساسية وارتفاع الدقة لهذه التقنية [27].

يمكن للتخطيط فوق الصوتي للقلب عبر المريء (TEE) تحديد التغير الشكلي في الثقبة البيضوية المفتوحة مباشرة، بما في ذلك الحجم التشريحي وهو أفضل من TTE في تحديد الثقبة، حيث تصل حساسيته إلى 100% ودقته إلى 100%. بالإضافة لذلك، يمكن أحياناً اكتشاف التحويلة الدموية مباشرة باستخدام دوبلر الملون. ومع ذلك، أظهر تحليل شمولي حديث أن TCD أكثر حساسية من TTE في الكشف عن الثقبة البيضوية المفتوحة لدى الأفراد الذين يعانون من نقص تروية دماغي مجهول السبب [28].

تمكّن تقنيات التخطيط فوق الصوتي التباييني عبر الصدر (contrast TTE) وعبر المريء (contrast TEE) من تقييم درجة التحويلة من اليمين إلى اليسار (R–L shunt) من خلال الحقن الوريدي لمحلول، بناءً على رصد الفقاعات الدقيقة في الجانب الأيسر من القلب.

3.3. علاج الثقبة البيضوية المفتوحة (PFO):

تشكل العلاجات الدوائية (مثل مضادات التخثر ومضادات تكدس الصفيحات) والإغلاق الجراحي أو استخدام القسطرة الاستراتيجيات العلاجية الرئيسية للمرضى المصابين بسكتة دماغية وثقبة بيضوية مفتوحة. على الرغم من الدور المعترف به للانصمام في حدوث السكتة الدماغية المرتبطة بالثقبة البيضوية المفتوحة، إلا أن العلاج بمضادات التخثر الفموية لم يظهر تفوقاً على العلاج بمضادات الصفيحات.

ففي عام 2002، أشارت بيانات من دراسة PICSS إلى أن العلاج بالوارفارين أو الأسبرين أسفر عن معدلات متشابهة من السكتة المتكررة أو الوفاة في المرضى المصابين بسكتة دماغية وثقبة بيضوية مفتوحة [29].

وأظهر تحليل شمولي حديث ضم خمس تجارب معشاة محكومة شملت 1720 مريضاً مصابين بسكتة دماغية أو نوبة إقفارية عابرة (TIA) مجهولة السبب وثقبة بيضوية مفتوحة، عدم وجود فرق واضح في معدل تكرار السكتة بين المرضى المعالجين بمضادات التخثر والمرضى المعالجين بمضادات تكدس الصفيحات (1.73 مقابل 2.39 لكل 100 شخص–سنة) [30].

ونظراً لزيادة خطر النزيف المرتبط بالوارفارين مقارنة بالأسبرين، قد يكون العلاج بمضادات تكدس الصفيحات مُفضّلاً في معظم المرضى المصابين بسكتة دماغية وثقبة بيضوية مفتوحة. وعلى الرغم من أن مضادات التخثر الفموية الجديدة تُظهر خطراً أقل للنزيف مقارنة بالوارفارين، إلا أنها لا توفر تفوقاً واضحاً على الأسبرين في منع حدوث السكتة المتكررة لدى المرضى المصابين بسكتة دماغية صمية مجهولة السبب وثقبة بيضوية مفتوحة [31]. الجدير بالذكر أن العلاج المضاد للتخثر طويل الأمد، سواء بمضادات التخثر أو مضادات تكدس الصفيحات، يزيد من خطر النزيف.

تُعد تقنيات الإغلاق عبر القسطرة (Transcatheter closure) للثقبة البيضوية المفتوحة إجراءات آمنة وفعالة للوقاية الثانوية من الانصمام، حيث ترتبط بانخفاض معدل المضاعفات والحوادث الصمية المتكررة [32]. وفي السنوات الأخيرة، شهدنا زيادة كبيرة في عدد عمليات إغلاق الثقبة البيضوية المفتوحة عبر القسطرة.

ومع ذلك، لا يزال إغلاق الثقبة البيضوية المفتوحة في المرضى المصابين بسكتة دماغية موضوعاً مثيراً للجدل. حيث أُجريت ثلاث تجارب معشاة متعددة المراكز (CLOSURE، RESPECT، وPC) على مرضى مصابين بسكتة دماغية مجهولة السبب أو نوبة إقفارية عابرة (TIA) وثقبة بيضوية مفتوحة [33]. وللأسف، لم يظهر إغلاق الثقبة أي تفوق على العلاج الدوائي في الوقاية الثانوية من السكتة الدماغية أو النوبة الإقفارية العابرة في هذه التجارب.

من ناحية أخرى، أظهر تحليل شمولي أن إغلاق الثقبة البيضوية المفتوحة عبر القسطرة قلل بشكل ملحوظ من الحوادث العصبية المتكررة (بما في ذلك السكتة الدماغية، النوبة الإقفارية العابرة، أو كليهما) بنسبة 41% مقارنة بالعلاج الدوائي [34]. ومع ذلك، لم يظهر إغلاق الثقبة تفوقاً سريرياً واضحاً عند تقييم السكتة الدماغية وحدها، مما يشير إلى عدم تفوقه في منع تكرار السكتة الدماغية بشكل منفصل.

كشفت دراسة CLOSE الحديثة أن إغلاق الثقبة البيضوية المفتوحة أدى إلى انخفاض معدل تكرار السكتة الدماغية لدى المرضى المصابين بسكتة ناجمة عن الثقبة والمصحوبة بأم دم حاجزية أذينية (ASA) أو تحويلة كبيرة بين الأذينين، مقارنة بالمرضى الذين تلقوا العلاج الدوائي فقط [35]. أظهرت دراسة Gore REDUCE ودراسة RESPECT أن الإغلاق عبر القسطرة للثقبة البيضوية المفتوحة قلل بشكل ملحوظ من حدوث السكتة الدماغية الإقفارية المتكررة بين الأفراد الأصغر سناً (أقل من 60 عاماً) المصابين بسكتة مجهولة السبب مقارنة بالعلاج بمضادات الصفيحات خلال المتابعة طويلة الأمد [36].

أشارت هذه التجارب إلى أن العلاج الدوائي وحده لم يقلل من تكرار السكتة الدماغية بمرور الوقت، ويوصى بإغلاق الثقبة البيضوية المفتوحة للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 60 عاماً والذين يعانون من سكتة دماغية مجهولة السبب وثقبة كبيرة أو تحويلة واضحة من اليمين إلى اليسار [37].

4. عيب الحاجز الأذيني(ASD) :

1.4. الفيزيولوجيا المرضية لعيب الحاجز الأذيني:

يمثل عيب الحاجز الأذيني (ASD) تشوهاً خلقياً في الحاجز الأذيني ناتجاً عن تطور غير طبيعي خلال الفترة الجنينية، ويشكل حوالي 10–15% من حالات أمراض القلب الخلقية [38]. غالباً ما يكون هذا العيب غير مصحوب بأعراض حتى سن البلوغ، وقد يُكتشف بالصدفة. يمكن أن تظهر على نسبة كبيرة من المرضى بعض الأعراض غير النوعية مثل ضيق التنفس في حالة الراحة، وضيق التنفس عند بذل المجهود، وعدم القدرة على القيام بالتمارين، وخفقان القلب، خاصة عندما يكون العيب كبيراً[39] .

في حالات نادرة، قد يعاني المرضى من صمّات جهازية يمكن أن تؤدي إلى سكتة دماغية. في المرضى المصابين بعيب الحاجز الأذيني، تتشكل تحويلة من اليسار إلى اليمين (L–R shunt) عبر الحاجز الأذيني تؤدي إلى ارتفاع الضغط في الأذين الأيسر [40]. تتحدد درجة التحويلة بشكل رئيسي بحجم العيب، ومرونة البطينين، وضغط الأذينين. مقارنة بعموم السكان، فإن المرضى المصابين بعيب الحاجز الأذيني يعانون من معدل وفيات أعلى بسبب التشوهات الخلقية، والسكتة الدماغية، وأمراض القلب، وأمراض الدورة الدموية الأخرى، وأمراض الغدد الصماء والجهاز التنفسي، حتى بعد إغلاق العيب.

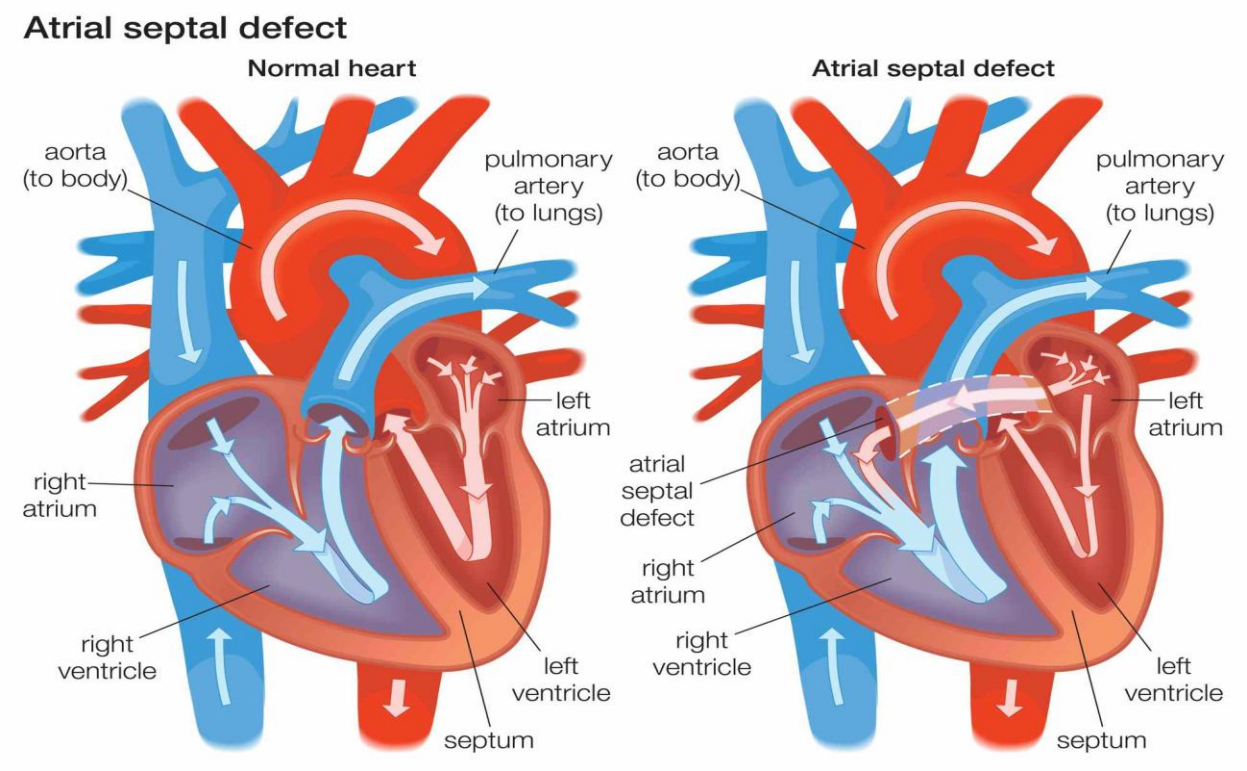
بينما قد تكون العيوب الصغيرة غير مؤثرة على الدوران الدموي ولا تسبب تضخماً في هياكل القلب اليمنى، يمكن أن تؤدي العيوب الكبيرة والمزمنة غير المعالجة إلى اختلالات شديدة في جريان الدم. تسبب التحويلات الكبيرة سلسلة من التغيرات المرضية في حجرات القلب والأوعية الدموية الرئوية، مثل ارتفاع ضغط الأذين الأيمن، وتضخم الجانب الأيمن للقلب، وزيادة التروية الرئوية، مما قد يؤدي إلى تراجع وظيفة الأذين الأيمن، وإعادة تشكيل الأوعية الدموية الرئوية، وزيادة مقاومة الأوعية الدموية الرئوية (PVR)، وينتهي الأمر بالإصابة بقصور القلب وفرط ضغط الدم الرئوي (PAH) في الحالات الشديدة غير المعالجة [41, 42].

مقارنة بعموم السكان، فإن المرضى المصابين بعيب الحاجز الأذيني يعانون من معدل وفيات أعلى بسبب التشوهات الخلقية، والسكتة الدماغية، وأمراض القلب، وأمراض الدورة الدموية الأخرى، وأمراض الغدد الصماء والجهاز التنفسي، حتى بعد إغلاق العيب [43]. يُصنف عيب الحاجز الأذيني (ASD) بناءً على موقعه وشكله التشريحي. أكثر من 80% من المرضى المصابين بعيب الحاجز الأذيني يعانون من عيوب من النوع الثانوي (ostium secundum) الواقعة في منطقة البيضوية (fossa ovalis)، وعادة ما تظهر على شكل عيب واحد أو عدة عيوب [44].

يختلف حجم العيب وقد يصل إلى أكثر من 30 ملم أو قد يؤدي إلى غياب كامل، قد يتسع هذا النوع من العيوب مع تقدم العمر ونمو القلب. تشمل الأنواع الأخرى من عيوب الحاجز الأذيني العيب الأولي (ostium primum) (حوالي 15% من الحالات)، وعيب الجيب الوريدي (sinus venosus) (5% من الحالات، بما في ذلك عيوب الجيب الوريدي العلوي (90%))، وعيوب الجيب التاجي (أقل من 1% من الحالات).

بين أمراض القلب الخلقية، سجل عيب الحاجز الأذيني (ASD) أعلى زيادة في معدل الحدوث في السنوات الأخيرة، وهو ما قد يعزى إلى الانتشار الواسع لاستخدام تخطيط صدى القلب عبر الصدر (TTE) وعبر المريء (TEE). ومن المثير للاهتمام أن هناك علاقة عكسية بين معدل حدوث عيب الحاجز الأذيني والدخل الإجمالي، مما يشير إلى أن عيب الحاجز الأذيني يحدث بشكل أكثر تكرارًا في المناطق ذات الدخل المنخفض [45].

قد يعزى هذا إلى عوامل خطر بيئية و/أو وراثية لعيب الحاجز الأذيني في المناطق ذات الدخل المنخفض. حيث تم توثيق أن التعرض لعوامل بيئية مثل استهلاك الوالدين للكحول، والتدخين، واستخدام الأدوية المضادة للاكتئاب يزيد من خطر إنجاب أطفال مصابين بعيب الحاجز الأذيني [46].



الشكل (3): عيب الحاجز الأذيني.

2.4. تشخيص عيب الحاجز الأذيني:

في دراسة جماعية متعددة المراكز، أبلغ ديهن وزملاؤه أن عيب الحاجز الأذيني ارتبط بتغيرات مورفولوجية في القلب خلال فترة الولادة، حيث لوحظت أبعاد أكبر للأذين الأيمن والبطين الأيمن خلال فترة قصيرة من حدوث التحويلة من اليسار إلى اليمين. كان حجم الأذين الأيسر أكبر لدى حديثي الولادة المصابين بعيب الحاجز الأذيني مقارنة بغير المصابين [47]. لذلك، يسمح الكشف المبكر عن عيب الحاجز الأذيني باتخاذ القرارات في الوقت المناسب ويحسن النتائج القلبية الوعائية.

حاليًا، يعد تخطيط صدى القلب عبر الصدر (TTE) التقنية الأساسية للكشف عن عيب الحاجز الأذيني وتقدير حجمه [48]. يمكن أن يوفر تخطيط صدى القلب عبر الصدر معلومات عن التشريح، الحجم، وموقع العيب؛ درجة واتجاه التحويلة؛ والضغط خلال الدورة الدموية الرئوية.

الأهم من ذلك، أن تخطيط صدى القلب عبر المريء (TEE) هو لا يتطلب تخديرًا عامًا لمعظم المرضى [49]. بالإضافة إلى ذلك، يمكن تقييم حجم نهاية انقباض الأذين الأيمن (RAESV) وانزياح مستوى التاجي الانقباضي (TAPSE) باستخدام تخطيط صدى القلب عبر الصدر، وهي علامات لتقييم وظيفة القلب الأيمن. من الضروري إجراء تقييم دقيق باستخدام تخطيط صدى القلب عبر الصدر لاختيار المرضى المناسبين لإغلاق العيب عبر القسطرة [50].

لسوء الحظ، لا يمكن لتخطيط صدى القلب عبر الصدر (TTE) في بعض الأحيان الحصول على الصور اللازمة لدى بعض الأفراد بسبب السمنة أو العمليات الجراحية الصدرية السابقة. بالإضافة إلى ذلك، لا توفر صور TTE تصوراً شاملاً للحاجز الأذيني. لذلك، تكون جودة صورة TTE غير كافية للتقييم الدقيق لموقع وحجم العيب، مما قد يعيق الإحالة للعلاج.

أفادت دراسة حديثة عن نموذج جديد للتعلم العميق قابل للتطبيق على تخطيط صدى القلب بطريقة دوبلر الملون للتقييم الآلي لعيب الحاجز الأذيني، مما يمكن أن يعزز موثوقية وصحة تخطيط صدى القلب في فحص وتقدير حجم العيب. في السنوات الأخيرة، تم استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي رباعي الأبعاد (four-dimensional flow) لتقييم عيب الحاجز الأذيني، متغلباً على قيود تقنيات التصوير الحالية ومقدماً تقييماً نوعياً وكمياً ممتازاً للعيوب متعددة الفتحات [51].

على الرغم من ندرة الحاجة إلى التصوير المقطعي المحوسب (CT) والرنين المغناطيسي (MRI) القلبي، إلا أنهما يعتبران وسيلتين تصويريتين مكملتين في بعض المرضى حيث يسمحان بتقييم الهياكل خارج القلب، قياس حجم ووظيفة البطين الأيمن، تقدير نسبة التدفق الرئوي- الجهازي، وتحديد عيوب الجيب الوريدي [52]. بالإضافة إلى ذلك، تعد القسطرة القلبية ضرورية في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الشريان الرئوي.

3.4. علاج عيب الحاجز الأذيني (ASD):

يعتمد علاج عيب الحاجز الأذيني على المعلومات التشريحية، ووجود أو عدم وجود فرط ضغط الدم الرئوي (PAH). توجد عدة خيارات علاجية بناءً على تشريح العيب والمضاعفات التي يعانيها المريض. يمكن مراقبة العيوب الصغيرة إذا لم يكن هناك تأثير على وظيفة البطين الأيمن وعدم وجود مضاعفات أخرى، بينما يوصى بإغلاق العيب عند وجود تحويلة كبيرة تسبب تضخم هياكل القلب الأيمن، بغض النظر عن أعراض المريض.

يحسن إغلاق العيب من بقاء المريض على قيد الحياة ويحسن من إنذار المرض عند إجرائه في سن مبكرة. حيث وجد موروك وزملاؤه أن إغلاق العيب قبل العقد الثالث من العمر لا يرتبط بزيادة الوفيات. أثناء الجراحة التقليدية، يتم إغلاق العيب تحت الرؤية المباشرة. أما الإغلاق عبر القسطرة للعيب فقد تم إجراؤه لأول مرة في عام 1976 [53]. وقد أصبح إغلاق العيب عبر القسطرة إجراءً معتمداً وفعالاً وآمناً لكل من الأطفال والبالغين.

في معظم حالات العيوب من النوع الثانوي (Secundum–type ASD)، يُفضل الإغلاق عبر القسطرة على الجراحة نظراً إلى عدة مزايا تشمل تجنب الشقوق الجراحية وتجنب استخدام جهاز القلب والرئة الاصطناعي، وكونه إجراء أقل توغلاً، وقت إجراء أقصر، مضاعفات أقل مرتبطة بالإجراء، تعاف أسرع، وتقصير مدة الإقامة في المستشفى [54].

في المرضى الذين يعانون من عيوب متعددة، أو عيوب كبيرة جداً، أو عدم وجود هوامش وحواف كافية لتثبيت الجهاز بأمان، أو أم دم حاجزية أذينية (ASA) منتفخة بشكل مفرط، لا يعد الإغلاق عبر القسطرة الخيار الأمثل، وتصبح الجراحة ضرورية في هذه الحالات [55].

ومع ذلك، شهد علاج عيب الحاجز الأذيني تطورات كبيرة خلال العقد الماضي، مما أدى إلى تحسين العلاج لبعض المرضى. يتميز عيب الجيب الوريدي (sinus venosus ASD) باتصال شاذ لأوردة رئوية واحدة أو أكثر بالدوان الوريدي الجهازي، مما يرتبط بتحويلة دموية كبيرة. تعد الجراحة النهج العلاجي التقليدي لهؤلاء المرضى [56].

أصبح الإغلاق عبر القسطرة باستخدام دعامات مغطاة (covered stent) في الوريد الأجوف العلوي خياراً علاجياً بديلاً لبعض المرضى في الوقت الحالي. حيث استخدمت الدعامة المغطاة لاستبدال الجدار الخلفي الناقص للوريد الأجوف العلوي (SVC) وإغلاق العيب بشكل كامل. يكون المرضى الذين يعانون من وريد أجوف علوي أيسر (left SVC) مرشحين جيدين لهذا النوع من التدخل [57]. أثبتت عدة دراسات في السنوات الأخيرة كفاءة هذا النهج. هذا الإجراء معقد وقد يؤدي إلى مضاعفات تشمل عدم استقرار الدعامة وهجرتها المحتملة، وحدوث انصمام .

5. عيب الحاجز البطيني (VSD):

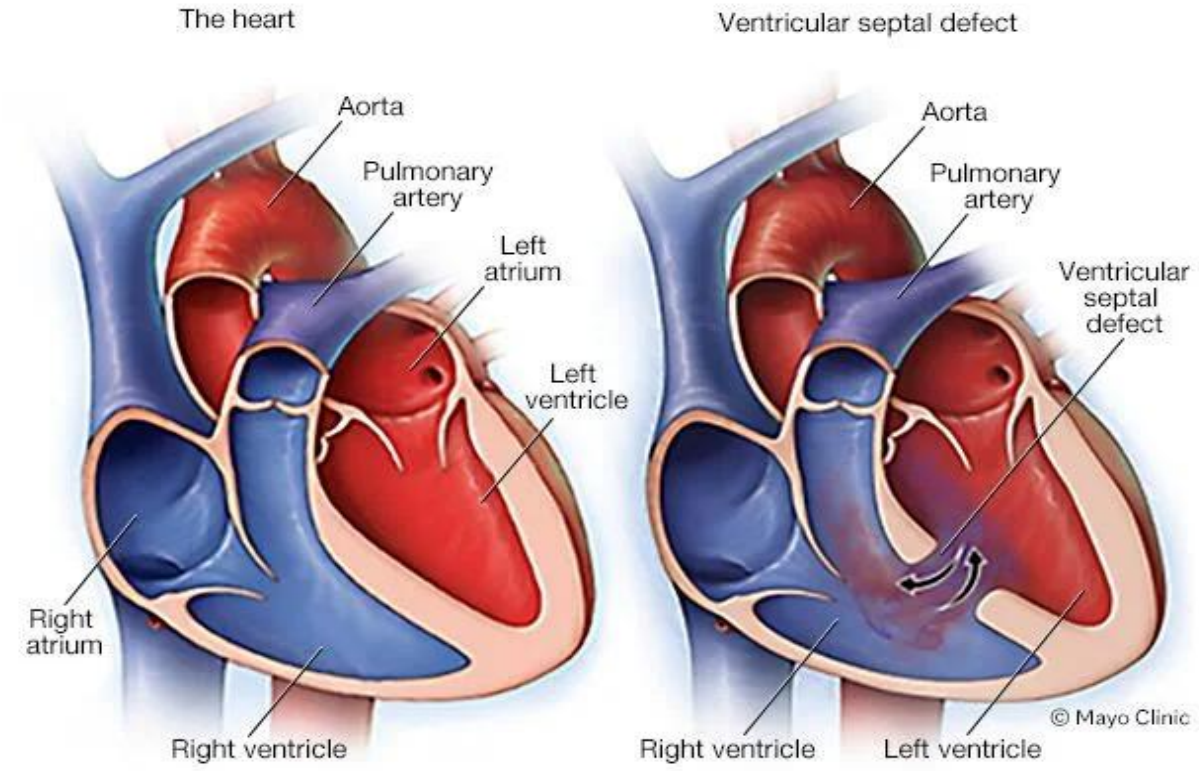
1.5. الفيزيولوجيا المرضية لعيب الحاجز البطيني:

يتميز عيب الحاجز البطيني بوجود ثقب أو ممر بين حجرتي البطينين، وهو أحد أكثر أمراض القلب الخلقية شيوعاً. يختلف انتشار عيوب الحاجز البطيني بين الأشخاص ويتم تحديده بناء على حساسية طريقة التشخيص والعمر عند الفحص. يصل انتشار عيوب الحاجز البطيني في حديثي الولادة إلى 5% بناءً على الفحص السكاني باستخدام تخطيط صدى القلب بطريقة دوبلر الملون عالي الحساسية [58]. غالبية حديثي الولادة المصابين بعيوب الحاجز البطيني لديهم عيوب عضلية دقيقة تلتئم خلال 5 سنوات.

يوجد عيب الحاجز البطيني فيما يصل إلى 3–3.5 لكل 1000 مولود حي. كشف فحص أمراض القلب الخلقية بين الأطفال في سن المدرسة عن انتشار إجمالي قدره 6.73%، وشكل عيب الحاجز البطيني 9.9% من إجمالي أمراض القلب الخلقية. يتراوح حجم عيب الحاجز البطيني من ثقوب دقيقة بحجم الإبرة إلى غياب شبه كامل للحاجز البطيني، ولا يزال تصنيف عيوب الحاجز البطيني موضوع جدل. تركز معظم أنظمة التصنيف على موقع العيب أو على الهياكل التشريحية المجاورة المحيطة بالعيب [59].

عندما تنخفض مقاومة الأوعية الرئوية(PVR) ، تزداد التحويلة البطينية من اليسار إلى اليمين (L–R) مما يؤدي إلى زيادة جريان الدم الرئوي. تظهر العيوب الكبيرة بدون فرط ضغط الدم الرئوي (PAH) على شكل زيادة في جريان الدم الرئوي، مما يؤدي إلى تمدد القلب الأيسر.

يختلف الضغط الرئوي ويزداد مع التقدم في العمر. بعض المرضى قد يصابون بفرط ضغط الدم الرئوي في بداية البلوغ أو أواخر الطفولة. مع مرور الوقت، يبدأ جريان التحويلة من اليسار إلى اليمين بالتناقص وينعكس في النهاية إلى تحويلة من اليمين إلى اليسار(R–L) ، مؤدياً إلى متلازمة آيزنمنغر. يؤدي الارتفاع المزمن في الضغط إلى تعزيز تغييرات هيكلية في الأوعية الدقيقة مثل هجرة العضلات الملساء إلى الأوعية غير العضلية وتشكل الآفات ضفيرية الشكل.



الشكل (4): عيب الحاجز البطيني.

2.5. تشخيص عيب الحاجز البطيني (VSD):

يمكن سماع نفخة انقباضية خلال الفحص السريري، مما يشير إلى سرعة عالية للجريان عبر العيب الحاجزي. يعد تخطيط صدى القلب التقنية الأساسية لتشخيص العيب، حيث يتيح الكشف عن حجم العيب وموقعه والعلاقات التشريحية مع الصمامات والهبوط المصاحب للصمام الأبهري، بالإضافة إلى تقييم ضغط البطين الأيمن والحمل على الجانب الأيمن والأيسر من القلب [60].

يُلاحظ تضخم البطين الأيسر على مخطط كهربية القلب (ECG)، كما يزداد ضغط البطين الأيمن بسبب إما فرط ضغط الدم الرئوي (PAH) أو تضخم البطين الأيمن. يمكن استخدام تخطيط صدى القلب عبر المريء (TEE) لإجراء تقييم أثناء الجراحة للعيب. يُحتفظ بـ قسطرة الجانب الأيمن من القلب لقياس مقاومة الأوعية الرئوية (PVR) في المرضى الذين يعانون من مرض وعائي رئوي [61].

يمكن لـ التصوير بالرنين المغناطيسي القلبي (CMRI) تقديم معلومات مفصلة حول تشريح القلب في المرضى الذين يعانون من عيوب معقدة مثل البطين الأيمن ثنائي الحجرة. يسمح التصوير بالرنين المغناطيسي القلبي بقياس حجم الضربة القلبية في كلا البطينين، ويمكن توضيح العيوب خارج القلب بشكل واضح[62] .

3.5. علاج عيب الحاجز البطيني (VSD):

تقدم المبادئ التوجيهية للجمعية الأوروبية لأمراض القلب (ESC) لعام 2020 لإدارة أمراض القلب الخلقية لدى البالغين توصيات بشأن علاج عيب الحاجز البطيني [63]. يُوصى بإغلاق العيب بغض النظر عن أعراض المريض عندما يحدث حمل حجمي زائد على البطين الأيسر دون وجود فرط ضغط الدم الرئوي (PAH). يجب ألا يظهر على المرضى أي علامات لارتفاع ضغط الشريان الرئوي.

يكون إغلاق العيب مناسباً أيضاً للمرضى الذين لديهم تاريخ من التهاب الشغاف المتكرر أو هبوط الصمام الأبهري المرتبط بالعيب مع قصور الأبهري، حتى في غياب تحويلة واضحة من اليسار إلى اليمين (L–R shunt). في المرضى الذين يعانون من فرط ضغط الدم الرئوي وضغط الشريان الرئوي بين 3–5 وحدات، يجب النظر في إغلاق العيب عند وجود تحويلة واضحة من اليسار إلى اليمين. عندما يكون ضغط الشريان الرئوي ≤ 5 وحدات، يجب تقييم جدوى إغلاق العيب بعناية لكل حالة على حدة.

لا يُوصى بإغلاق العيب في المرضى الذين يعانون من فرط ضغط الدم الرئوي الشديد أو متلازمة آيزنمنغر والذين يعانون من عدم تحمل التمارين. تحدد طريقة الإغلاق بناءً على حجم العيب وموقعه والتاريخ السابق للانسدادات الوعائية. أصبح إغلاق العيب الحاجز البطيني (VSD) عن طريق القسطرة (Transcatheter) شائعًا بشكل متزايد، خاصة في حالات العيوب الغشائية [64]. حيث تعمل أنظمة التوصيل والأجهزة الأكثر ليونة على تحسين معدلات النجاح، مع تقليل معدلات اضطرابات التوصيل الكهربائي أو الحصار القلبي.

تعتبر الطريقة التقدمية (Antegrade approach) الأكثر شيوعًا لإغلاق العيوب الغشائية والعضلية والعيوب المتبقية بعد الجراحة، وكذلك العيوب الحاجزية التي تلي الاحتشاء القلبي. ومع ذلك، يظل الإصلاح الجراحي ضروريًا في بعض المرضى الذين لا يعتبرون مرشحين مناسبين للإغلاق عن طريق القسطرة.

6. تضيّق الشريان الأبهر (Coarctation of the Aorta):

1.6. الفيزيولوجيا المرضية لتضيّق الأبهر:

يُعد تضيّق الأبهر (CoA) من التشوهات الخلقية الشائعة في الجهاز القلبي الوعائي، حيث يشكل حوالي 6-8٪ من أمراض القلب الخلقية (CHD) [65]. وهو عيب خلقي رئيسي في الشريان الأبهر، يحدث بمعدل 3-4 حالات لكل 10,000 مولود جديد، وتصل نسبة الإصابة بين الذكور إلى الإناث إلى 2:1.

يتميز تضيّق الأبهر بضيق في الشريان الأبهر ويُعتبر جزءاً من اعتلال وعائي معمم، يكون غالباً موجوداً عند نقطة اتصال القناة الشريانية ويشمل قوس الأبهر أو البرزخ الأبهري. يمكن أن يظهر التضيّق كعيب منعزل أو مرتبطاً بشذوذات خلقية أخرى، مثل الصمام الأبهري ثنائي الشرف، أو عيب الحاجز البطيني (VSD)، أو القناة الشريانية المفتوحة (PDA) [66]. تختلف التظاهرات السريرية للتضيّق حسب شدة الإصابة، بما في ذلك درجة الضيق وطول النسيج الشرياني المتضيّق. قد يمنع تضيق الأبهر تدفق الدم بشكل كافي عبر موقع التضيق، مما يؤثر على تروية المناطق البعيدة.

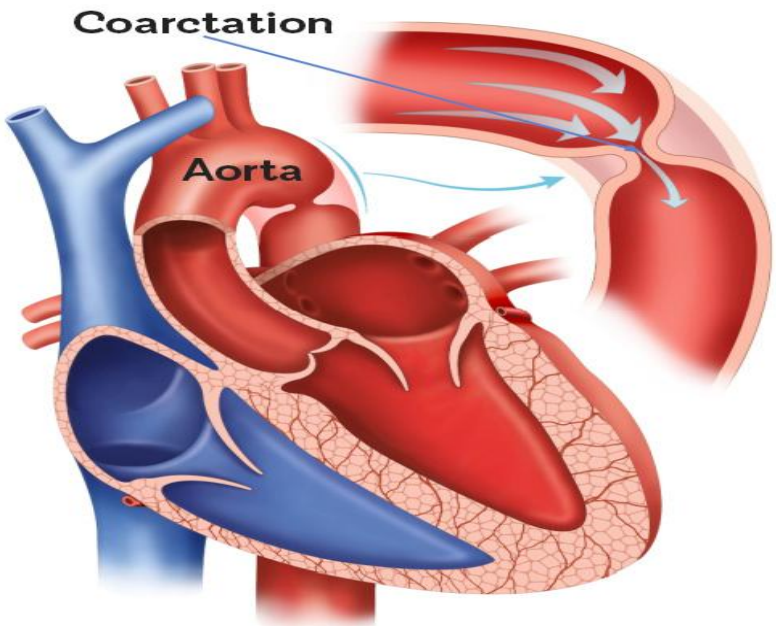
نظراً لآليات المعاوضة، يظهر المرضى ارتفاع ضغط الدم في الأطراف العلوية للحفاظ على التروية الكافية. يكون المرضى المصابون بتضيق الأبهر عرضة لسلسلة من المضاعفات القلبية، بما في ذلك مرض الشريان التاجي المبكر، وخلل وظيفة البطين، وأمهات الدم الأبهرية، وأمراض الأوعية الدماغية. يعتبر تضيق الأبهر عند حديثي الولادة حالة حرجة. عند إغلاق القناة الشريانية، يصبح حديثي الولادة مرضى بشكل حاد بسبب الانسداد الأبهري المؤدي إلى نقص التروية الحاد للأعضاء الحيوية، مما يؤدي في النهاية إلى قصور قلبي حاد وخلل في وظائف الكلى [67]. ومع ذلك، يكون بعض المرضى الآخرين بدون أعراض أو لديهم مظاهر خفيفة حتى سن البلوغ.

الآليات الفسيولوجية المرضية لتضيّق الأبهر متعددة العوامل ولم يتم توضيحها بالكامل بعد. بعد الولادة، يسبب النمو النسيجي من القناة الشريانية تضيقاً عند تعرضه لتراكيز أعلى من الأكسجين الشرياني. ومع ذلك، أشارت دراسة إلى أن تضيّق الأبهر يكون أكثر شيوعاً لدى المرضى الأصغر من 3 سنوات [68]. وبالتالي، يختلف نوع التضيّق بين الفئات المرضية المختلفة.

أظهرت الدراسات وجود خلل في وظيفة البطانة الوعائية، وخصائص مرونة غير طبيعية، والتهاب في الإمراضية المرضية. يزداد خطر الإصابة بتضيّق الأبهر لدى أبناء المرضى الحوامل المصابات بالمرض، مما يدعم وجود عامل وراثي. تشارك طفرات عدة جينات محددة في الآلية الإمراضية، بما في ذلك طفرات جيني NOTCH1و FOXC1 [69] سيعزز التعلم العميق وتحديد المعلومات الجينية المرتبطة بتضيّق الأبهر دقة التنبؤ بالمرض ويسهّل الوقاية وعلاج الحالة.

يُمثل ارتفاع ضغط الدم المزمن، الذي غالباً ما يحدث لدى المرضى المصابين بتضيق الأبهر، عامل خطر للإصابة بمقدمات الارتعاج المعروف بالاختلاج النفاسي (preeclampsia). تكون نسبة الوفيات الأمهات أعلى بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين يجمعون بين أمراض القلب ومقدمات الارتعاج مقارنة بالحوامل اللاتي لا يعانين من أمراض القلب والأوعية الدموية [70].

أشارت دراسة السجل الأوروبي لأمراض القلب والحمل في عام 2022 إلى أن نسبة وفيات الأمهات بلغت 3.5% لدى المريضات المصابات بأمراض القلب ومقدمات الارتعاج [71]. حدثت جميع الوفيات المرتبطة بمقدمات الارتعاج خلال فترة ما بعد الولادة، ونصفها كان بسبب قصور القلب. كشفت دراسة حديثة أن مقدمات الارتعاج تحدث في 20% من المريضات المصابات بتضيق الأبهر خلال حملهن الأول، مما يشير إلى ارتفاع خطر الإصابة بمقدمات الارتعاج بالمقارنة مع عامة السكان.



الشكل (5): تضيّق الشريان الأبهر.

2.6. تشخيص تضيّق الأبهر:

يُعد فحص ضغط الدم في الأطراف العلوية والسفلية ضرورياً لعلاج مرضى تضيّق الأبهر. عند اختلاف ضغط الدم بين الأطراف العلوية والسفلية بأكثر من 20 ملم زئبقي، يُشتبه بتضيّق الأبهر [72].

تم استخدام عدة تقنيات تصوير قلبية للكشف عن تضيّق الأبهر. يُعد تخطيط صدى القلب عبر الصدر (TTE) مع دوبلر الملون الطريقة القياسية لتشخيص تضيّق الأبهر كونه غير باضع ومتاح بسهولة ويسمح بتقييم البنية القلبية والوظيفة، واتجاه وسرعة جريان الدم، والشذوذات القلبية والصمامية. يلعب تخطيط صدى القلب عبر الصدر دوراً محورياً خلال فترة المتابعة وبعد علاج لتضيّق الأبهر.

ومع ذلك، فإن تخطيط صدى القلب عبر الصدر محدود بنافذة الصوت، وتعتمد جودة الصورة على تقنية المشغل. تخدم التصوير المقطعي المحوسب الوعائي القلبي (CTA) والتصوير بالرنين المغناطيسي القلبي (CMRI)كتكملة لتخطيط صدى القلب عبر الصدر ويوفران معلومات مفيدة لتقييم السمات التشريحية لتضيّق الأبهر، وتوضيح موقع ودرجة تضيّق الأبهر، وتصور البنى المحيطة في كل من الأطفال والبالغين.

يمكن أن تساعد تقنيات التصوير أيضاً في تطوير استراتيجية علاجية والكشف عن المضاعفات المرتبطة بتضيق الأبهر، مثل تمدد الأوعية الدموية والتضيق المتكرر [73]. أظهرت دراسة أن التصوير المقطعي المحوسب (CTA) يتميز بدقة تشخيصية أعلى من تخطيط صدى القلب عبر الصدر (TTE). قد يؤدي الجمع بين تخطيط صدى القلب عبر الصدر والتصوير المقطعي المحوسب إلى تحسين الدقة التشخيصية قبل الجراحة لتضيق الأبهر والتشوهات القلبية الوعائية المرتبطة به [74].

ومع ذلك، لا ينبغي تجاهل عيوب التصوير المقطعي المحوسب، بما في ذلك التعرض للإشعاع المؤين والاعتلال الكلوي الناجم عن المواد المعززة للتباين.

على الرغم من التقدم في تقنيات التصوير، يظل التشخيص السابق للولادة لأمراض القلب الخلقية تحدياً صعباً. حيث أن مساهمة الفحص بالموجات فوق الصوتية للجنين في التشخيص المبكر لتضيق الأبهر منخفضة، حيث أظهرت الدراسات السابقة أن 27٪ من الرضع الذين فشل في تشخيص إصابتهم بتضيق الأبهر توفوا في متوسط عمر 17 يوماً [75].

وبالتالي، هناك حاجة ملحة لتطوير طريقة فحص أفضل للكشف المبكر عن هذا العيب القلبي المهدد للحياة لتقليل المراضة والوفيات في الرضع المصابين يُستخدم التصوير بالرنين المغناطيسي القلبي للجنين (fetal CMRI) حديثاً لتقييم الوظيفة القلبية والتشريح داخل القلبي والوعائي للجنين، مكمّلاً لتصوير صدى القلب الجنيني ومساعداً في اتخاذ القرارات العلاجية [76].

ومع ذلك، نظراً لصعوبة تشخيص الجنين، وطول أوقات الفحص، والتأثيرات القلبية الوعائية الضارة المحتملة، وخوف الأم من الأماكن المغلقة أثناء التصوير بالرنين المغناطيسي، يظل تشخيص تضيق الأبهر الجنيني تحدياً صعباً. لذلك، هناك حاجة إلى المزيد من الدراسات لتحسين الاستراتيجيات التشخيصية لزيادة معدلات الكشف قبل الولادة وتحديد خطر الإصابة لدى المريض وبالتالي يمكن اتخاذ قرارات علاجية مناسبة.

3.6. علاج تضيّق الأبهر:

في المرضى المصابين بتضيّق الأبهر، يهدف العلاج التدخلي مثل [رأب الوعاء بالبالون]، وتركيب الدعامات، والجراحة إلى إزالة القيود الميكانيكية للتضيق بشكل كامل. يمكن للعلاج المبكر وفي الوقت المناسب أن يقلل بشكل فعال من خطر المراضة والوفيات طويلة الأجل، وهو أمر بالغ الأهمية لتحقيق نتائج جيدة.

على الرغم من أن رأب الوعاء بالبالون يبدو فعالاً في التخفيف قصير الأمد للانسداد، إلا أنه يرتبط بانتشار أعلى لتشكل أمهات الدم وإعادة التضيق، حيث تتراوح معدلات إعادة التضيق من 5 إلى 20% [77]. قد تساهم إصابات جدار الأبهر الناجمة عن الإجراء السابق في تشكل أمهات الدم. لذلك، نادراً ما يتم إجراء رأب الوعاء بالبالون في الرضع والأطفال.

يعتبر تركيب الدعامات (Stent placement) العلاج المفضل لمعظم مرضى تضيق الأبهر حيث أنه يقلل بشكل ملحوظ من ذروة تدرج الضغط الانقباضي. هذه العملية طفيفة التوغل، آمنة، وفعالة، وترتبط بقليل من المضاعفات الإجرائية. يرتبط تركيب الدعامات بانخفاض معدل حدوث ارتفاع ضغط الدم وانخفاض انتشار إصابات جدار الأبهر وإعادة التضيق [78]. نتيجة لذلك، يُعد تركيب الدعامات العلاج المفضل لتضيق الأبهر عندما يكون ذلك ممكنًا من الناحية التشريحية.

قد يكون التدخل الجراحي مناسبًا للرضع والأطفال المصابين بتضيق الأبهر. عادة ما تجرى الجراحة للمرضى الذين يعانون من أمراض قلب خلقية معقدة متزامنة ولا يمكنهم الخضوع لتركيب الدعامات. لسوء الحظ، حالة المرضى بعد إصلاح تضيق الأبهر لا تكون دائماً جيدة. الكثير من المرضى يصابون بارتفاع ضغط الدم حتى بعد الإزالة الكاملة لانسداد التضيق، وهو ما يرتبط بانخفاض البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل [79]. لذلك، يظل فحص ضغط الدم المستمر ضروريًا لتحسين النتائج طويلة المدى للمرضى. ومع ذلك، لا يُنصح بتناول الأدوية للوقاية من ارتفاع ضغط الدم لدى الأفراد ذوي الضغط الطبيعي الذين لديهم تاريخ من إصلاح تضيق الأبهر. يظهر المرضى الذين تم إصلاح تضيق الأبهر لديهم انخفاضًا في البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل مقارنة بعامة السكان، وهو ما قد يُعزى إلى تطور مرض الشريان التاجي[80] .

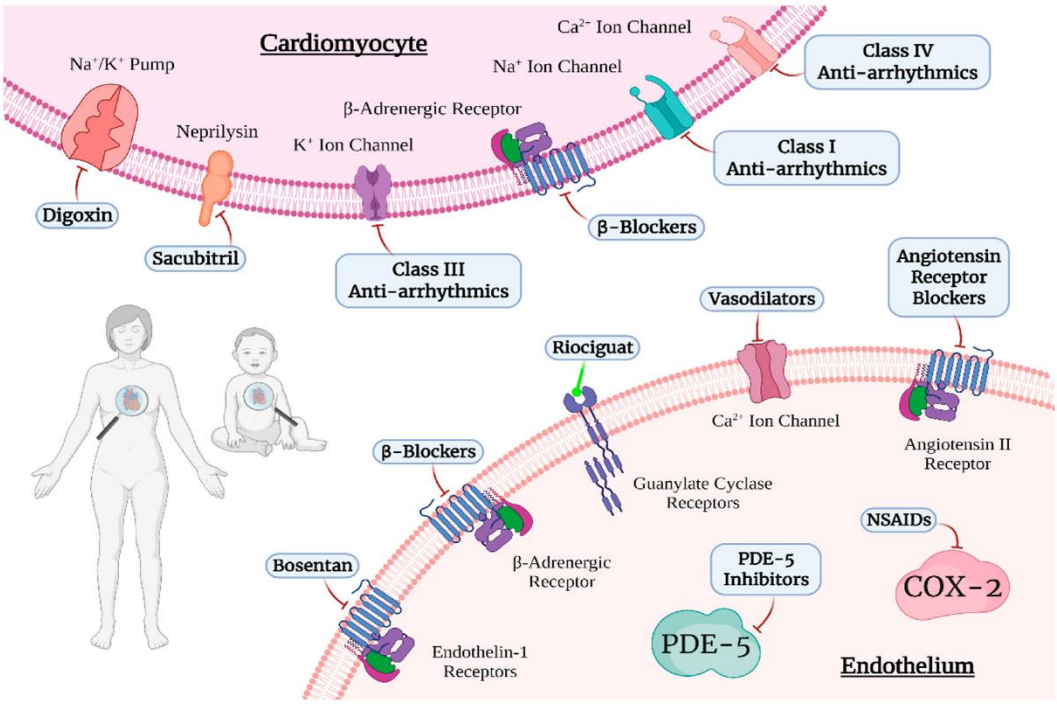
أفادت دراسة أن المرضى المصابين بتضيق الأبهر يعانون من احتشاء عضلة القلب في عمر أصغر بـ 7.2 سنة، بالإضافة لذلك يظل المرضى معرضين لخطر تكوّن أمهات الدم، وإعادة التضيق، والحاجة إلى تدخلات متكررة، حتى عندما تكون الجراحة الأولية والتدخل عن طريق القسطرة ناجحين.

يواجه المرضى المصابون بتضيق الأبهر خطر الوفاة المبكرة حتى بعد الإصلاح الناجح، وذلك بسبب مضاعفات مثل ارتفاع ضغط الدم، وأمراض الشرايين التاجية، وتكوّن/تمزق أمهات الدم، والحوادث الدماغية الوعائية [80]. لذا، هناك حاجة إلى متابعة منتظمة وطويلة الأمد وإدارة علاجية متعددة التخصصات لتحسين النتائج الصحية للمصابين بهذا المرض.

هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتوضيح الآليات الفيزيولوجية المرضية الكامنة وراء تضيق الأبهر، وتحديد المرضى المعرضين لخطر أكبر للإصابة بمضاعفات قلبية، مما يساهم في تحسين الاستراتيجيات الوقائية والعلاجية لهذه الفئة من المرضى.

7. العلاج الدوائي لأمراض القلب الخلقية (CHD):

حتى يومنا، تم استنباط العلاج الدوائي لأمراض القلب الخلقية لدى المرضى الأطفال من الأسس الراسخة لعلاج القلب والأوعية الدموية لدى البالغين [81]. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن المرضى الذين يعانون من أمراض القلب الخلقية يظهرون تفعيلًا عصبيًا هرمونيًا مرضيًا وإعادة هيكلة قلبية (Cardiac Remodeling) مشابهة لتلك الموجودة في أمراض القلب المكتسبة [82].



الشكل (6): الأدوية المستخدمة لعلاج أمراض القلب الخلقيو مع أهدافها الجزيئية.

1.7. حاصرات مستقبلات بيتا (Beta-Blockers):

يؤدي حصرُ المستقبلات الأدرينالية بيتا (beta-adrenergic receptors) في القلب إلى خفضِ النتاج القلبي، وتقليل إجهاد العضلة القلبية، وخفض الحاجة للأوكسجين، ومعدل ضربات القلب، وضغط الدم، كما يعززُ التوسع الوعائي التاجي [83].

وقد أظهرت بعض الدراسات الحديثة أن أمراض القلب الخلقية (CHDs) تؤثر أيضًا في انقسام الخلايا القلبية وحركيتها الخلوية (cytokinesis)، وهي تغيرات يمكن منعُها بواسطة حاصرات بيتا [84]. وتجدر الإشارة إلى أن حاصرات بيتا لديها مجموعة واسعة من الاستطبابات العلاجية القلبية الوعائية، سواء تلك المصرح بها رسميًا أو المستخدمة خارج نطاق الترخيص (off-label). ومع مرور الوقت، تم طرح ثلاثة أجيالٍ منها في الأسواق لمعالجة فرط ضغط الدم وقصور القلب [85].

على وجه التحديد، أظهرت دراسةٌ في حركيات الدواء أن المرضى الأطفال كانوا بحاجة إلى الحصول على جرعات تصل إلى أربعة أضعاف الجرعة الموصى بها للبالغين لتحقيق توافر حيوي (bioavailability) مماثل في الدم [86].

وفي الآونة الأخيرة، تم اقتراح استخدام حاصره بيتا عالية الانتقائية للقلب وطويلة المفعول، البيسوبرولول (bisoprolol)، لعلاج قصور القلب لدى الأطفال. يعود ذلك إلى امتلاكها آلية مزدوجة تشمل حصر مستقبلات بيتا-1 (β1) وتحفيز إنتاج أكسيد النيتريك البطاني (endothelial nitric oxide)، مما قد يقلل من التليف العضلي القلبي (myocardial fibrosis) ويخفض مقاومة الأوعية الدموية الجهازية [87]. بالإضافة إلى ذلك، يعد البروبرانولول (propranolol) حاليًا العلاج المفضل لقصور القلب الناجم عن اعتلال العضلة القلبية الضخامي لدى الأطفال [88].

2.7. مثبطات نظام الرينين-أنجيوتنسين-الألدوستيرون (RAAS):

أثبت حصرُ نظام الرينين-أنجيوتنسين-الألدوستيرون (RAAS) فعاليةً ذات خصائص واقية للقلب (cardioprotective) وواقية للكلى (nephroprotective) على حدٍ سواء. على سبيل المثال، ثبت أن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs) وحاصلات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) تكون فعالة في علاج فرط ضغط الدم وقصور القلب بغض النظر عن سببه [89].

1.2.7. مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs):

تقلل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs) من النشاط الودي (adrenergic activity) وتفعيل نظام RAAS [90]، مما يؤدي إلى تقليل الأعراض المرتبطة بارتفاع ضغط الدم وإبطاء تطور قصور القلب، والحد من الحاجة إلى دخول المستشفى، وتحسين معدلات البقاء على قيد الحياة. كما تمنع هذه الأدوية إعادة الهيكلة القلبية عبر تثبيط إنتاج النسيج خارج الخلوي (extracellular matrix) والحد من التأثير المحفز للالتهابات الذي تُحدثه السيتوكينات على البطانة الوعائية [91]. وهذا مفيد بشكل خاص للمرضى الذين يعانون من قصور القلب وانخفاض الكسر القذفي (ejection fraction).

يُعد الكابتوبريل (Captopril)، أحد أكثر مثبطات الإنزيم شيوعًا، دواءً آمنًا وفعالاً تم تقديمه لعلاج فرط ضغط الدم وقصور القلب الاحتقاني. وقد تم إثبات فعاليته في طب الأطفال من خلال تقليل الحمل الزائد والتضخم في البطين الأيسر لدى الأطفال. حاليًا، يُوصى باستخدام هذا الدواء للمواليد الجدد والرُضّع، بينما يُوصى باستخدام الليزينوبريل (lisinopril) والإينالابريل (enalapril) للأطفال الأكبر سنًا [92].

في عام 2013، تمت الموافقة على استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs) لعلاج قصور القلب لدى الأطفال، بغض النظر عن المسبب المرضي (etiology). حتى يومنا هذا، هناك توصية من الفئة الأولى (Class I) لاستخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين للمرضى الذين يعانون من خلل وظيفة البطين الأيسر، بالإضافة إلى توصية من الفئة IIa للمرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض (asymptomatic) [93].

أظهرت بعض الدراسات أن البالغين المصابين بقصور القلب والأطفال المصابين باعتلال العضلة القلبية المتوسعة (dilated cardiomyopathy) أو خلل الوظيفة الانقباضية البطينية والذين عولجوا بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، قد حققوا معدلات بقاء على قيد الحياة أفضل في المتابعة لمدة عام وعامين مقارنةً بالأشخاص الذين عولجوا بالديجوكسين (digoxin) ومدرات البوتاسيوم (potassium-sparing diuretics) مثل السبيرونولاكتون (spironolactone). بالإضافة لذلك، أظهرت الدراسات وجود تحسن سريري في المرضى الأطفال الذين يعانون من تحويلة من اليسار إلى اليمين (left-to-right shunts) المصحوبة بقصور القلب [94].

2.2.7. حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs):

اكتُشِفَت مستقبلات الأنجيوتنسين لأول مرة في الأوعية الدموية وفي المنطقة الكبيبية (glomerulosa) في الغدة الكظرية. تعمل حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs)، مثل الفالسارتان (valsartan) واللوزارتان (losartan)، على تثبيط مستقبلات الأنجيوتنسين II بشكل مباشر [95].

بالإضافة لذلك، فإن تثبيط المرحلة النهائية من نظام RAAS بواسطة حاصرات المستقبلات يوفر حصْرًا أكثر كفاءة للآثار القلبية الوعائية للأنجيوتنسين II مع آثار جانبية أقل مقارنةً بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs) [96].

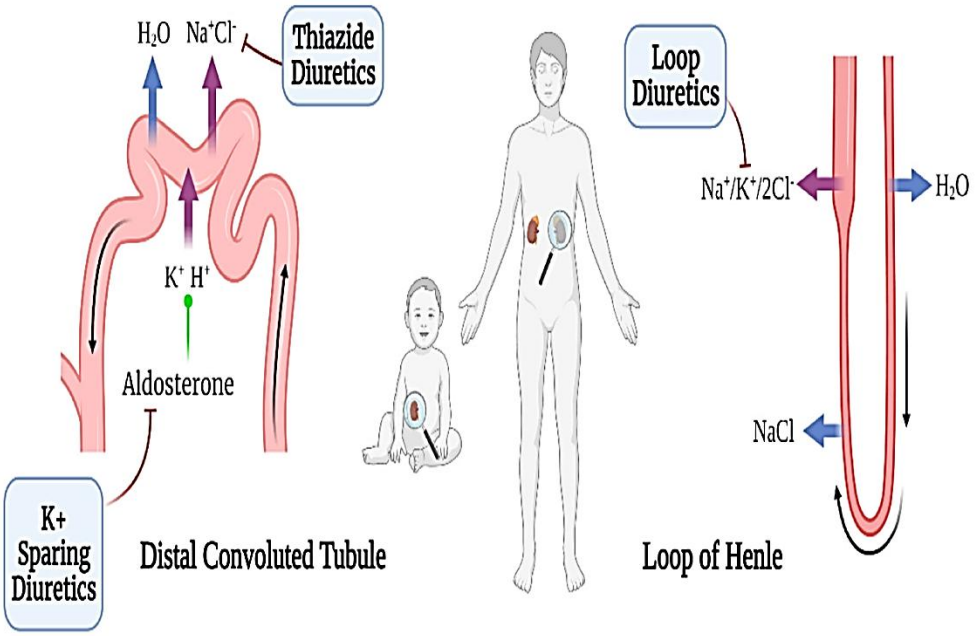
على وجه التحديد، الاستطباب العلاجي الأساسي لها هو للأطفال الذين لا يتحملون مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs). ومن المثير للاهتمام، أن تجربة سريرية حديثة مزدوجة التعمية أجريت على أطفال تتراوح أعمارهم بين 1–16 سنة أظهرت أن العلاج بالفالزارتان (valsartan) حسّن الخصائص السريرية والتخطيط الكهربائي للقلب وتخطيط صدى القلب للمرضى المصابين بقصور القلب الناجم عن أمراض القلب الخلقية (CHD) المصحوبة بتحويلة من اليسار إلى اليمين [97].

وبشكل مثير للاهتمام أيضًا، أظهر المرضى البالغون المصابون بقصور القلب بسبب أمراض القلب الخلقية والمعالجون بحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) انخفاضًا في ضغط الدم الانقباضي وقلس ثلاثي الشرفات (tricuspid regurgitation)، فضلاً عن زيادة في مدة التمرين [98]. بالإضافة إلى ذلك، ثبت أن حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين تحسن الكسر القذفي للبطين الأيسر لدى البالغين المصابين بقصور القلب. بالإضافة لذلك تمتلك حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ميزة خاصة وهي إعطاؤها مرة واحدة يوميًا، مما يحسن الالتزام الدوائي (drug compliance).

3.7. مدرات البول (Diuretics):

ظلت مدرات البول علاجًا مفضلاً لأمراض القلب والأوعية الدموية المنتشرة على مدى العقود الأخيرة. وهي تمثل خط العلاج الأول للأطفال المصابين بقصور القلب الاحتقاني، بغض النظر عن سببه [99]. تقسم مدرات البول إلى مدرات البول العروية (Loop diuretics)، ومدرات البول الثيازيدية (Thiazide diuretics)، ومدرات البول الحافظة للبوتاسيوم (Potassium–sparing diuretics).

ومع ذلك، فإن مثبطات أنهيدراز الكربونيك (carbonic anhydrase inhibitors)، وهي الفئة المتبقية من مدرات البول، لم تُظهر أي فائدة في علاج حمل الزيادة الحجمية (volume overload)، كما أن آثارها الجانبية العديدة يجعلها غير مناسبة للعلاج السريري [100].



الشكل (7): مدرات البول المستخدمة لعلاج أمراض القلب الخلقية.

نظرًا لملف أمانها والخبرة السريرية الواسعة في استخدامها، تُفضل مدرات البول العروية لدى المرضى البالغين المصابين بتحويلة من اليمين إلى اليسار (right–to–left shunt) أو متلازمة آيزنمنغر [101]. ومع ذلك، تبقى الجرعة الأنسب وتكرار إعطائها أمراً مهماً من أجل تحقيق الفائدة الأمثل للعلاج.

بالإضافة لذلك حددت الدراسات أنه لدى الأطفال المقيمين في المستشفى بسبب قصور القلب الحاد، ارتبط انخفاض الاستجابة للمدرات بزيادة في معدل الوفيات، وإطالة مدة الإقامة في المستشفى، وسوء إنذار المرض.

1.3.7. مدرات البول التيازيدية (Thiazide Diuretics):

تسبب هذه المدرات تأثيرًا مدرًا للصوديوم وانخفاضًا في الحجم خارج الخلوي، والعود الوريدي، والناتج القلبي، والمقاومة الوعائية المحيطية عند الجرعات العالية، وذلك من خلال استهدافها إعادة امتصاص الصوديوم في الأنيبيبات الكلوية البعيدة [102]. بالإضافة لذلك يعود كل من الحجم خارج الخلوي والناتج القلبي إلى مستوياتهما الطبيعية عند الاستخدام المزمن وتستمر المقاومة الوعائية المحيطية في الانخفاض [103]. سريريًا، يمكن استخدام مدرات البول الثيازيدية مع الفوروسيميد في الأطفال المصابين بَحمل الزيادة الحجمية المقاوم في حالة قصور القلب الاحتقاني.

في عام 1957، دخل أول مدر ثيازيدي، الكلوروتيازيد، السوق كدواء مدر للبول فموي آمن وفعال، ثم تبعه بعد عام واحد الهيدروكلوروثيازيد، الذي يعد أقوى بـ 10–15 مرة [104]. يعمل كلا الدوائين على الأنابيب الملتفة البعيدة عن طريق تثبيط الناقل المشترك لكلوريد الصوديوم.

2.3.7. مدرات البول الحافظة للبوتاسيوم (مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية):

ترتبط هذه المدرات بمستقبلات القشرانيات المعدنية وتُعارض عمل هرمون الألدوستيرون، مما يؤدي إلى تثبيط إعادة امتصاص الصوديوم وإفراز البوتاسيوم [105]. حتى تاريخنا هذا، فإن السبيرونولاكتون هو أقوى مدرات البول الحافظة للبوتاسيوم، وهو دواء يقلل معدل الوفيات بنسبة 30% لدى البالغين المصابين بأمراض القلب الخلقية (CHD) [106].

يمنع كلا من السبيرونولاكتون والإبليرينون – وهو آخر مدر للبول موفر للبوتاسيوم – التليف العضلي القلبي والإفراز المفرط للكاتيكولامينات. بالإضافة لذلك، يتميز الإبليرينون بآثار جانبية أقل مقارنةً بالسبيرونولاكتون [107]. أظهرت الدراسات الحديثة على البالغين أن هذا الدواء يقلل من تنظيم البروتين العظمي (osteopontin) – وهو هرمون مرتبط بإعادة الهيكلة القلبية والتليف – مما يؤدي إلى تحقيق فوائد إضافية. بالإضافة لذلك، فإن الجمع بين السبيرونولاكتون (0.5–1 مغ/كغ) والليزينوبريل (0.1–0.2 مغ/كغ/يوم) والبيزوبرولول (0.1–0.2 مغ/كغ/يوم) مفيد للمرضى الأطفال؛ لأنه يقلل من مقاومة الأوعية الدموية الجهازية ويقلل من التليف القلبي [108].

4.7. موسعات الأوعية الدموية (Vasodilators):

في عام 1980، اكتشف العالمان فورشغوت وزوادزكي أن الأسيتيل كولين (acetylcholine) والبراديكينين (bradykinin) يحفزان البطانة الغشائية لإنتاج مادة موسعة للأوعية تُعرف باسم عامل الاسترخاء المشتق من البطانة [109]. تم التعرف على هذا العامل على أنه أكسيد النيتريك (nitric oxide – NO) [110].

إن أكسيد النيتريك، الذي يُنتج في العضلة القلبية [111]، مسؤول عن إحداث توسع الأوعية، بالإضافة إلى تأثيره المقوّي للتقلص العضلي والمحسّن لاسترخاء القلب، وذلك من خلال إنتاج أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي (cGMP) بواسطة إنزيم غوانيلات سيكلاز [112].

1.4.7. مضادات مستقبلات الإندوثيلين-1 (ERAs):

الإندوثيلين-1 هو ببتيد يلعب دورًا في ارتفاع ضغط الدم، وأمراض الكلى المزمنة، وضعف وظائف الرئة، بالإضافة إلى تسببه في إعادة هيكلة القلب، وزيادة قطر الأذين، وكتلة البطين الأيسر [113]. أظهرت مضادات مستقبلات الإندوثيلين (ERAs)، مثل البوزنتان (bosentan) والأمبريسينتان (ambrisentan)، نتائج مُرضية في تقليل الآثار الضارة للإندوثيلين-1. حيث أنها تحسن معدل البقاء على قيد الحياة لدى المرضى البالغين، وخاصة الأشخاص المصابين بارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي المصحوب بأعراض والمرتبط بأمراض القلب الخلقية [114].

على وجه الخصوص، يُعد البوزنتان (bosentan) مضادًا لمستقبلات الإندوثيلين من النوع A (ETA) والنوع B (ETB) ، والذي تم استخدامه منذ عام 2004 لتقليل المقاومة الوعائية الرئوية. وهو أيضًا مُصرح باستخدامه للبالغين المصابين بمتلازمة آيزنمنغر. كما ثبت أنه يؤخر الحاجة إلى عمليات الزراعة (transplants) ويحسن جودة الحياة [115].

حاليًا، ثبت أن العلاج التصاعدي (incremental treatment) بالبوزنتان إلى جانب السيلدينافيل (sildenafil) يحسن من المقاومة الوعائية الرئوية والجهازية في دراسة شملت مرضى تتراوح أعمارهم بين 12 و53 عامًا مصابين بأمراض القلب الخلقية وارتفاع ضغط الدم الرئوي [116]. ومع ذلك، أدى الماسيتنتان (macitentan) – وهو دواء مشابه للبوزنتان من فئة موسعات الأوعية الرئوية ومضادات مستقبلات الإندوثيلين (ERA) – إلى تحسين معدل الوفيات والاعتلال المرضي في تجربة سريرية مقارنة مع دواء وهمي.

2.4.7. مثبطات الفوسفودي استيراز (Phosphodiesterase Inhibitors):

إنزيم الفوسفوديستيراز-5 (PDE-5) هو الإنزيم المسؤول عن استقلاب مركب أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي (cGMP) إلى مستقلبه غير النشط [117].

يؤدي تثبيط هذا الإنزيم إلى تراكم مركب cGMP داخل الخلايا، مما يحفز في النهاية استرخاء العضلات الملساء، ويقلل من استهلاك الأكسجين والمقدرة التقلصية للقلب (inotropy) [118].

وجدت الدراسات أن مثبطات PDE-5 توفر فوائد كبيرة في الحد من الوفيات والحاجة إلى دخول المستشفى لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 18 عامًا والذين يعانون من انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر. على وجه الخصوص، يُعد السيلدينافيل (Sildenafil – الفياجرا) والتادالافيل (Tadalafil – السياليس)، وهما من مثبطات PDE-5، حجر الأساس في علاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي نظرًا لتأثيرهما الموسع للأوعية الدموية، إلى جانب استخدام مدرات البول للتحكم في الحمل الزائد على البطين الأيمن [119].

كما أنها تُعد العلاج المفضل لارتفاع ضغط الدم الرئوي المقاوم لأكسيد النيتريك (NO) ، وارتبطت أيضًا بزيادة معدل البقاء على قيد الحياة لدى المرضى المراهقين والبالغين المصابين بمتلازمة آيزنمنغر.

وعلى مدى العقود الأخيرة، أصبح الميلرينون بديلاً علاجيًا مهمًا، حيث إنه يزيد من مقدرة العضلة القلبية على الانقباض بينما يخفض في الوقت نفسه المقاومة الوعائية الجهازية والرئوية، مع تحقيق انخفاض أكبر في الضغط الشعيري [120].

3.4.7. البروستاغلاندينات (PGs):

تتطلب أمراض القلب الخلقية المعتمدة على القناة، بقاءَ هذه القناة مفتوحةً لتجنب ضعف تروية الأعضاء الحيوية (end-organ perfusion) ونقص الأكسجة بسبب عدم كفاية الجريان الرئوي، وكذلك لضمان الاختلاط الدموي داخل القلب (intracardiac mixing) [121].

تشتق البروستاغلاندينات (PGs) من حمض الأراشيدونيك وهي دهون ذاتية تشارك في الاستجابة الالتهابية للجسم. في عام 1973، أظهر العالمان كوساني وأولي فعالية البروستاغلاندين E1 و E2 في إرخاء القناة الشريانية (ductus arteriosus) [122].

تم استخدام كلا الجزيئين لأول مرة في الأطفال في عام 1975، وتمت الموافقة عليهما لاحقًا من قبل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) في عام 1981.

يستند قرار بدء العلاج بالبروستاغلاندين إلى التشخيص قبل الولادة لمرض قلبي خلقي معتمد على القناة، أو إلى النتائج السريرية مثل الازرقاق أو غياب النبض الفخذي، سواءً بوجود الحماض أو بدونه [123]. يمكن إعطاء البروستاغلاندين E1 عن طريق التسريب المستمر لتحسين واستقرار حالة الطفل الرضيع قبل الجراحة [124]. ويرتبط العلاج المبكر بالبروستاغلاندين E1 بمعدلات أقل من الاعتلال والوفيات.

بالمثل، ثبت أن الإيبوبروستينول (epoprostenol) والبروستاسيكلين الوريدي (prostacyclin) يزيدان من مؤشر القلب (cardiac index) ويقللان من شدة الأعراض حسب تصنيف جمعية نيويورك للقلب (NYHA). على وجه الخصوص، يرتبط عقار البروستاسيكلين بمستقبلات البروستاسيكلين على البطانة الغشائية، مما يسبب زيادة في مستوى أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP)، وينتج عن ذلك توسع الأوعية الدموية [125].

4.4.7. منشطات إنزيم غوانيلات سيكلاز الذواب (sGC):

يعود اكتشاف وتوضيح آلية عمل إنزيم غوانيلات سيكلاز الذواب (sGC) إلى عام 1998. تعمل منشطات هذا الإنزيم على زيادة إنتاج أكسيد النيتريك (NO) في الأنسجة المختلفة [126]. كما ينتج عن زيادة مستوى أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي (cGMP) الناتج عن تحفيز أكسيد النيتريك تثبيط إعادة هيكلة الأوعية الدموية (vascular remodeling) أيضًا [127]. وتشمل الفوائد الإضافية لتحفيز هذا الإنزيم تحسين المقاومة الوعائية الرئوية، وتحسين الدرجة الوظيفية حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO)، وخفض مستويات الببتيد الدماغي المدر للصوديوم الطرفي-ن (N-terminal pro-brain natriuretic peptide).

ومن بين منشطات إنزيم غوانيلات سيكلاز الذواب (sGC)، حصل دواء الريوسيجوات (riociguat) على موافقة هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) في أكتوبر 2013 لعلاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي. وكان الغرض الأصلي منه هو علاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي لدى البالغين المرتبط بأمراض القلب الخلقية (CHD) [128]. وأظهرت الدراسات الحديثة أن الريوسيجوات يقلل بشكل كبير من المقاومة الوعائية الرئوية ويزيد من مؤشر القلب لدى المرضى المصابين بأمراض القلب الخلقية وارتفاع ضغط الدم الرئوي [129]. بالإضافة إلى ذلك، أظهر الدواء تحسنًا في مسافة المشي، والقدرة على التمرين، والقدرة الوظيفية بعد عامين من العلاج.

5.7. الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs):

منذ عزل السَاليسيلات لأول مرة في ثلاثينيات القرن التاسع عشر، ظلت الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) واحدة من أكثر الأدوية التي يتم وصفها على نطاق واسع في العالم. ومن بينها، استُخدم الإندوميثاسين (indomethacin) لعلاج القناة الشريانية السالكة (patent ductus arteriosus) منذ سبعينيات القرن العشرين، كما تمت الموافقة على استخدام الإيبوبروفين (ibuprofen) أيضًا لإغلاق القناة الشريانية السالكة في عام 2006 [130].

لا يزال الإيبوبروفين والإندوميثاسين مُصرحًا بهما حاليًا لعلاج القناة الشريانية السالكة (patent ductus arteriosus) لدى المرضى الأطفال. بالإضافة لذلك، ارتبط التدخل العلاجي المبكر (في غضون أقل من 12 ساعة من العمر) بانخفاض حدوث النزف الرئوي والنزف حول البطيني أو داخل البطيني، وكلها مضاعفات ترتبط بـ نتائج صحية أسوأ [131].

نظرًا لأن للإيبوبروفين والإندوميثاسين آثارًا ضارة محتملة على تغذية الأوعية الدموية والأعضاء بالدم، فقد تم اقتراح إعطاء الأسيتامينوفين (acetaminophen) عن طريق الفم أو الوريد بسبب تحقيقِهِ معدل عالٍ لإغلاق القناة الشريانية السالكة مع حد أدنى من الآثار الجانبية [132]. يُوصى به خاصة للمرضى الذين لديهم موانع لاستخدام الإيبوبروفين، أو في حالات فشل العلاج به، أو كـ علاج ابتدائي.

8. استخدام الخلايا الجذعية لعلاج أمراض القلب الخلقية:

استجابةً للإصابة، يمكن أن يخضع القلب لدى الأطفال لعملية استماتة خلوية (apoptosis)، تتطور لاحقًا إلى قصور القلب. يؤدي فرط الضغط على البطين الأيمن لدى الأطفال إلى زيادة كبيرة في إنتاج الخلايا الجذعية القلبية، مما يشير إلى وجود استجابة تكيفية في هذه المجموعة من المرضى. ومع ذلك، قد لا يكون هذا التجدُّد الفطري كافيًا لمواجهة أمراض القلب الخلقية الحادة [133].

يمكن أن يتسارع القصور القلبي في الأشكال الحادة من أمراض القلب الخلقية (CHD) خلال السنوات القليلة الأولى من العمر— على الرغم من العلاج الداعم — مما يؤدي في النهاية إلى الحاجة إلى زراعة القلب.

لسوء الحظ، يظل عدد القلوب المتاحة للتبرع قليلاً جدًا مقارنة بعدد المرضى المحتاجين. لذلك، ولتحسين النتائج السريرية لهؤلاء المرضى، هناك حاجة ملحة لتقنيات متقدمة. بالإضافة لذلك، ثمّة تقنيات جديدة قائمة على الخلايا يمكن استخدامها لعلاج أمراض القلب الخلقية [134]. لقد برز إدراكٌ جديد بأن التجدد القلبي يمكن أن يحدث لدى الأطفال، وأنه من المرجح أن يستجيب الأطفال للعلاجات التجديدية القائمة على الخلايا.

1.8. استخدام الخلايا الجذعية لتحسين الوظيفة القلبية في أمراض القلب لدى البالغين:

هناك خبرة واسعة مع أنواع متعددة من المنتجات القائمة على الخلايا التي يجري تطويرها للتخفيف من آثار أمراض القلب الإقفارية الحادة والمزمنة لدى البالغين. وعلى مدى العقدين الماضيين، أظهرت المحاولات لعلاج قصور القلب لدى البالغين بالخلايا الجذعية — والتي اشتملت بشكل أساسي على إعطاء الخلايا الجذعية المشتقة من نخاع العظم الذاتية (BMSC) — مأمونية جيدة دون وجود دليل على زيادة في قابلية الإصابة باضطراب النظم القلبي أو تكوين الأورام.

سلطت العديد من الدراسات المنشورة الضوء على هذه النتائج [135،136]. أظهر العلاج بالخلايا الجذعية نتائج واعدة في البالغين المصابين بأمراض القلب الإقفارية. وقد مَهَّد استخدام العلاج بالخلايا الجذعية في أمراض القلب لدى البالغين الطريق لتطبيق الطب التجديدي القائم على الخلايا في علاج الأطفال.

كان Strauer وفريقه [137] أول من أبلغ عن الحقن داخل التاجي (IC) للخلايا الأحادية المشتقة من نخاع العظم (BM–MNCs) للمرضى المصابين بالإقفاز الحاد في عام 2002. في أعقاب تلك التجربة، أُجريت تجارب سريرية أخرى باستخدام خلايا BM–MNCs لعلاج حالات أمراض القلب الإقفارية الحادة والمزمنة.

أظهرت هذه الدراسات السريرية العديدة سلامة تقنية الحقن داخل التاجي للخلايا الجذعية. فقد شملت الآلاف من المرضى في تجارب سريرية مماثلة وتلقوا الخلايا عبر التسريب داخل التاجي (IC infusion) — وهي الطريقة الأكثر شيوعًا لإعطاء الخلايا— والتي تسمح بوضع الخلايا في المناطق العضلية القلبية. تُعد الخلايا الجذعية المشتقة من نخاع العظم (BMSC) الخلايا الجذعية الأكثر استخدامًا على نطاق واسع في الطب التجديدي منذ اكتشافها في ستينيات القرن العشرين.

استُخدمت هذه الخلايا في البداية في زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم لاستبدال نخاع العظم المريض. يحتوي نخاع العظم على أنواع مختلفة من الخلايا الجذعية المكونة للدم وغير المكونة للدم، مما يجعله مصدرًا مفيدًا للغاية لإمكاناته التجديدية.

تُعد الخلايا الجذعية المشتقة من نخاع العظم (BMSC) من بين الخلايا الجذعية متعددة القدرات الأفضل توصيفًا للزراعة، لأن استخدامها لا يتطلب علاجًا مثبطًا للمناعة ويمكن الحصول عليها بسهولة. خلصت الدراسات إلى عدم وجود فروق في الأحداث الضائرة الكبرى بين المجموعات التي عولجت بخلايا نخاع العظم والمجموعات الشاهدة، مثل الوفيات من جميع الأسباب، والوفيات القلبية، وحدوث احتشاء عضلة القلب المتكرر، وتخثر الدم داخل الدعامة. كما أن حدوث نتائج سريرية ضائرة مهمة أخرى — بما في ذلك إعادة توعية الوعاء المستهدف وعدم انتظام ضربات البطين — لم يختلف أيضًا بين المجموعات. وجدت بعض التحليلات التجميعية التي تم مراجعتها أن عدد الأحداث الضائرة كان في الواقع أقل بشكل ملحوظ في مجموعة العلاج الخلوي [138].

في تحليل تجميعي نُشر مؤخرًا [139] ,تم تحليل سلامة وفعالية العلاج الخلوي داخل التاجي (IC) بعد احتشاء عضلة القلب الحاد (AMI)، شمل ذلك بيانات فردية للمرضى (n = 1252) من 12 تجربة سريرية معشاة. تلقى جميع المرضى الخلايا الأحادية المشتقة من نخاع العظم (BM-MNCs). وكما وُجد في تحليلات تجميعية سابقة، لم يكن هناك أي تأثير للعلاج الخلوي على الأحداث القلبية الكبرى أو على الوفاة.

وأثبت تحليل تجميعي آخر أبلغ عنه ديونغ وزملاؤه [140] — وشمل 2037 مريضًا من 30 تجربة معشاة خاضعة للسيطرة — أن العلاج الخلوي آمن أيضًا. أظهر العلاج بخلايا BM-MNCs تحسنًا طفيفًا في الكسر القذفي للبطين الأيسر إلى جانب انخفاض في حجم منطقة الاحتشاء. في التحليلات التجميعية السابقة، أدى التسريب داخل التاجي لخلايا BM-MNCs إلى تحسن طفيف إلى متوسط في الوظيفة القلبية بعد مرض الإقفار الحاد.

أدت هذه الجهود والنتائج إلى إطلاق تجربة أوروبية كبيرة متعددة المراكز، معشاة، مفتوحة التسمية، خاضعة للسيطرة، من المرحلة الثالثة بمجموعات متوازية (دراسة BAMI – الرقم NCT01569178).

الهدف من هذه الدراسة المهمة للمرضى البالغين هو إثبات أن التسريب داخل التاجي لخلايا BM-MNCs الذاتية هو إجراء آمن ويقلل من الوفيات من جميع الأسباب لدى البالغين الذين يعانون من انخفاض في الكسر القذفي للبطين الأيسر (≤45%) بعد إعادة التروية الناجحة لاحتشاء عضلة القلب الحاد، وذلك مقارنة بمجموعة شاهدة من المرضى الذين يتلقون أفضل رعاية طبية قياسية.

2.8. العلاج القائم على الخلايا لدى المرضى المصابين بأمراض القلب الخلقية (CHD) أو قصور القلب:

بناءً على الخبرة والنتائج المبكرة في المرضى البالغين، كما ذكرنا أعلاه، فإن تطبيق الخلايا الجذعية على المرضى المصابين بأمراض القلب الخلقية يخلق فرصة لاستكشاف نموذج علاجي جديد.

حتى الآن، لم يتم نشر أي تجارب سريرية كبيرة باستخدام الخلايا الجذعية لإصلاح أمراض القلب الخلقية. معظم التقارير المنشورة استخدمت الخلايا الجذعية المشتقة من نخاع العظم (BMSC) عبر التسريب داخل التاجي (IC). حتى الآن، كانت المجموعتان المستهدفتان لتلقي العلاج الخلوي القلبي هما مرضى اعتلال عضلة القلب التوسعي (DCM) ومرضى عيوب القلب الخلقية أحادية البطين. استندت تقارير الحالة الأولى لاستخدام العلاج بالخلايا الجذعية في الأطفال المصابين بأمراض القلب الخلقية إلى الخبرة الواسعة في البالغين الذين يعانون من انخفاض في وظيفة البطين الأيسر الانقباضية.

ومع ذلك، فإن الأسباب الرئيسية لتلف القلب وقصور القلب لدى الأطفال تختلف تمامًا عن تلك التي تسبب قصور القلب في مجموعة البالغين، الذين يعانون عادةً من أمراض مصاحبة متعددة. غالبًا ما تكون أمراض القلب لدى الأطفال ثانوية ناتجة عن أمراض القلب الخلقية، أو العدوى، أو الالتهابات، أو السمية الخلوية، أو الاضطرابات المناعية.

من المهم التأكيد على أن المرضى الأطفال يمكن أن يظهر لديهم قلوب متوسعة وضعيفة الوظيفة، ومع ذلك يتحسنون بشكل كبير خلال بضعة أشهر بالرعاية الداعمة عندما يكون السبب هو التهاب عضلة القلب، على عكس المرضى البالغين. لذلك، يمكن لمعايير مثل عمر الفرد، واستراتيجية إعطاء الخلايا الجذعية، والحالة المرضية، أن تؤدي إلى نتائج علاجية مختلفة للتقنيات القائمة على الخلايا.

تم الإبلاغ عن أول حالة للعلاج الخلوي لطفل مصاب باعتلال عضلة القلب التوسعي (DCM) من قبل روب وزملاؤه في عام 2009 [141]. وأفاد المؤلفون أن الحقن داخل التاجي (IC) للخلايا الأحادية النخاعية (BM-MNCs) كان آمنًا وقابلًا للتطبيق. حيث تحسن القذف البطيني الأيسر (LVEF) من 24% إلى 45% بعد 6 أشهر من حقن الخلايا.

بعد عام واحد، نشرت نفس المجموعة بحثًا جديدًا لحالة لطفلة تبلغ من العمر 11 شهرًا. لم تحدث أي مضاعفات خلال عملية تسريب الخلايا ولم يتم الإبلاغ عن أي أحداث ضائرة. وفي المتابعة بعد 3 أشهر، تحسنت وظيفة القلب، حيث أظهرت النتائج انخفاضًا في الحجمين الانبساطي والانقباضي النهائيين للبطين الأيسر [142].

وفي وقت أحدث، أعلن روب وزملاؤه [143] عن نتائج تسريب الخلايا الأحادية النخاعية داخل التاجي لتسع أطفال يعانون من قصور قلبي في مراحله النهائية، وذلك بهدف تثبيت حالة المرض كاستخدام تعاطفي (compassionate use). عانى ثلثا المرضى من اعتلال عضلة القلب التوسعي (DCM)، بينما أصيب الثلث بأمراض قلب خلقية (CHD). لم يُلاحَظ أي ارتفاع في إنزيمات القلب أو أي أحداث ضائرة غير متوقعة بعد الإجراء.

بعد أن أصبحت الأعضاء المتبرع بها متاحة، انتقل مريضان إلى زراعة القلب (بعد 48 و32 يومًا من العلاج الخلوي على التوالي)، وذلك قبل أن يمكن إثبات فعالية الإجراء. استفاد ثلاثة مرضى يعانون من اعتلال عضلة القلب التوسعي ومريضان مصابان بأمراض قلب خلقية من التسريب الذاتي للخلايا الجذعية النخاعية (BMSC). حيث أظهروا تحسنًا في حالتهم السريرية وفي كسر القذف البطيني الأيسر (LVEF).

في عام 2010، نشر أولغونتورك (Olguntürk) وزملاؤه [144] تقريرًا عن حالتين لطفلين مصابين باعتلال عضلة القلب التوسعي (DCM)، تلقيا خلايا أحادية (وحيدة النوى) مشتقة من الدم المحيطي بعد تحفيزها بعامل تحفيز مستعمرات المحببات (G-CSF) عبر الحقن في الشرايين التاجية. كان قد تم تحويل كلتا الحالتين إلى العيادة من أجل زراعة القلب بسبب قصور قلبي في مرحلة نهائية مقاوم للأدوية.

تم جمع الخلايا عن طريق فصادة الكريات البيض (leukopheresis) بعد أن تلقت المريضتان عامل تحفيز مستعمرات المحببات (G-CSF) بجرعة 10 ميكروغرام/كغ/يوم لمدة أربعة أيام، حتى وصل تعداد الخلايا الإيجابية لمستضد CD34+ ((CD34+ cell count إلى 30 × 10^9/لتر. وكان إجمالي عدد الخلايا الأحادية التي تم تسريبها 1.96 × 10^6/كغ للمريضة الأولى و1.27 × 10^6/كغ للمريضة الثانية على التوالي.

في المريض الأول، لُوحظ حدوث تسرع بطيني ذاتي (عابر ومحدود) أثناء الإجراء، والذي ارتبط على الأرجح بعملية التسريب السريعة. ولم يتم ملاحظة أي أحداث ضائرة أخرى في أي من المريضين.

بعد خمسة أسابيع من تسريب الخلايا، تحسنت الحالة السريرية للمريضتين تحسنًا ملحوظًا بشكل متوازٍ مع نتائج فحص صدى القلب. وفي الأسبوع الثامن، تحسن كسر القذف البطيني الأيسر (LVEF) لدى المريضة الأولى من 16% (عند وقت الدخول) إلى 39%، وتحسن من 34% إلى 51% لدى المريضة الثاني. وبعد ستة أشهر، أظهرت المريضة الثانية كسر قذف بنسبة 54%، وتم شطبها من قائمة الانتظار لزراعة القلب حيث أصبح وضعها الوظيفي ينتمي إلى الفئة الأولى حسب جمعية نيويورك للقلب (NYHA class I).

في عام 2011، أبلغ لاكيس (Lacis) وزملاؤه [145] – لأول مرة – عن الحقن داخل عضلة القلب للخلايا الأحادية الذاتية المنشأ من نخاع العظم (autologous BM–MNCs) لرضيع يبلغ من العمر أربعة أشهر مصاب باعتلال عضلة القلب التوسعي (DCM) الشديد. وفي المتابعة بعد أربعة أشهر، ارتفع كسر القذف البطيني الأيسر (LVEF) من 20% (قبل زراعة الخلايا الجذعية) إلى 41%.

في عام 2013، نشر بيرجماني (Bergmane) وزملاؤه [146] نتائج أول مجموعة (مجموعة دراسة) من الأطفال مع متابعة لمدة عام واحد، شملت ستة مرضى من أصل سبعة تم تشخيص إصابتهم باعتلال عضلة القلب التوسعي (DCM) وتلقوا الخلايا الجذعية من نخاع العظم (BMSC). تم عزل عدد من الخلايا تراوح بين 17 و122 × 10^6 خلية جذعية نخاعية. لم تحدث أي آثار جانبية خلال عملية إعطاء الخلايا. كان متوسط كسر القذف البطيني الأيسر (LVEF) الأساسي 33.5%، ولوحظ ارتفاعه إلى 54% في المتابعة التي أجريت بعد 6 أشهر و12 شهراً.

في عام 2010، تم الإبلاغ عن أول حالة طفل يتم فيها الحقن عبر الشرايين التاجية بالخلايا السلفية (progenitor cells) المشتقة من نخاع العظم لعلاج مرض قلبي في مرحلة نهائية إثر الإصابة باحتشاء عضلة القلب (myocardial infarction). تلقى المريض البالغ من العمر تسع سنوات خلايا CD34+/CD133+ من نخاع العظم باستخدام قسطرة عبر الشريان التاجي دون حدوث أي مضاعفات. بعد ثلاثة أشهر من علاج الخلايا، تحسن كسر القذف البطيني الأيسر (LVEF) (الذي قيس بالرنين المغناطيسي للقلب وصدى القلب) من 30% عند خط الأساس إلى 47% [147].

9. الصحة الإنجابية لدى مريضات أمراض القلب الخلقية:

1.9. الاستشارة قبل الحمل وتقييم المخاطر للمصابات بأمراض القلب الخلقية:

يجب أن تحصل المريضات البالغات المصابات بأمراض قلب خلقية (ACHD) والراغبات في الحمل على استشارة طبية قبل الحمل في الوقت المناسب. وذلك لأن التغيرات الفيزيولوجية التي تطرأ على الجهاز القلبي الوعائي أثناء الحمل قد تشكل خطرًا على المريضات غير القادرات على التكيف معها بشكل مناسب.

من الناحية المثالية، يجب أن تتم هذه الاستشارة في إطار فريق طبي متعدد التخصصات مختص برعاية القلب والحمل (cardio–obstetrics team) وذو خبرة في التعامل مع أمراض القلب الخلقية. خلال الزيارة، لا يناقش الطبيب المعالج المخاطر الطبية المحتملة والاعتبارات الصحية لكل من الأم والجنين فحسب، بل أيضًا المعطيات المجتمعية والأخلاقية التي قد ترتبط بقرار الإنجاب، خاصة بالنسبة للمريضات ذوات الخطورة العالية اللاتي يعانين من حالات مرضية تعيق إتمام الحمل.

ترتبط عوامل الخطر الأمومية مثل انخفاض السعة الوظيفية والزرقة والتدخين واستخدام مضادات التخثر والصمامات الميكانيكية جميعها بنتائج أسوء لحديثي الولادة. تشمل الحالات المهمة التي لا يوصى فيها بالحمل متلازمة آيزنمنغر وارتفاع ضغط الدم الرئوي والزرقة وأمراض الأبهر عالية الخطورة والتضيق الأبهري الشديد والتضيق التاجي الشديد والتضيق الأبهري [148].

ستركز استشارة ما قبل الحمل في الأساس على قدرة فريق القلب والتوليد على التنبؤ بالمخاطر القلبية الوعائية للمريضة خلال الحمل وذلك عبر تقييم حالتها والتي تشمل السيرة المرضية والدرجة الوظيفية ومستويات تشبع الأكسجين ومستويات الببتيد المدر للصوديوم (BNP) والتصوير القلبي للبنية ووظيفة البطينين والآفة الخلقية والضغوط داخل الرئوية وأقطار الأبهر والقدرة على التمرين واضطرابات النظم ومن المقبول أن الحمل يكون مواتياً عندما تزيد القدرة على التمرين على 80% [148] ويجب تعديل الأدوية القلبية كما سيتم شرحه لاحقاً.

يتمثل النهج النموذجي في البدء أولاً بتقدير المخاطر الخاصة بالمرض باستخدام تصنيف منظمة الصحة العالمية المعدل (mWHO) للمخاطر. يوفر تصنيف mWHO للمخاطر خطوة أولى مهمة في التعرف على المخاطر، بما في ذلك القدرة على تحديد بسرعة ما إذا كان سيتم التوصية بالإحالة إلى مركز يقدم رعاية من المستوى الثالث أو الرابع أثناء الحمل.

ينقسم تصنيف mWHO إلى أربع فئات. تتكون الفئة الأولى من أمراض القلب الخلقية البسيطة التي لا ترتبط بخطورة كبيرة للإصابة بالمرض أو الوفاة مقارنة بعموم الحوامل. تزداد خطورة الحمل تدريجياً لتصل إلى درجة الخطورة الشديدة في الفئة الرابعة من mWHO، حيث قد يشكل الحمل خطورة صحية كبيرة لدرجة أنه يكون ممنوعاً.

تم تطوير عدة نماذج لتقييم المخاطر لمساعدة مقدمي الرعاية في دمج هذه المعلومات لتحديد درجة الخطورة ومن هذه النماذج تصنيف منظمة الصحة العالمية المعدل (mWHO) [149] وتقييم مرض القلب أثناء الحمل (CARPREG II) II [150] ونموذج (ZAHARA) [151].

يتمثل النهج النموذجي أولاً بتقدير المخاطر الخاصة بالمرض باستخدام تصنيف منظمة الصحة العالمية المعدل (mWHO) للمخاطر. يوفر تصنيف mWHO للمخاطر خطوة أولى مهمة في التعرف على المخاطر، بما في ذلك القدرة على تحديد بسرعة ما إذا كان سيتم التوصية بالإحالة إلى مركز يقدم رعاية من المستوى الثالث أو الرابع أثناء الحمل. ينقسم تصنيف mWHO إلى أربع فئات. تتكون الفئة الأولى من أمراض القلب الخلقية البسيطة التي لا ترتبط بخطورة كبيرة للإصابة بالمرض أو الوفاة مقارنة بعموم الحوامل. تزداد خطورة الحمل تدريجياً لتصل إلى درجة الخطورة الشديدة في الفئة الرابعة من mWHO، حيث قد يشكل الحمل خطورة صحية كبيرة لدرجة أنه يكون ممنوعاً.

بينما يوفر تصنيف mWHO انطباعاً أولياً أساسياً يعتمد على نوع إصابة القلب، فإن هناك تبايناً كبيراً بين المرضى في هذه الفئة، مما يستلزم إجراء تنقيح إضافي باستخدام الأدوات التقسيم الأخرى. لذلك، تم تطوير نماذج إضافية للتنبؤ بالمخاطر باستخدام العوامل السريرية. كانت دراسة CARPREG متعددة المراكز هي الرائدة في تطوير نماذج التنبؤ بأمراض القلب والأوعية الدموية أثناء الحمل منذ أكثر من 20 عاماً [152].

منذ ذلك الحين، تم تحديث هذا النموذج ببيانات إضافية من حوالي 2000 حمل عالي الخطورة مما أدى لإنشاء نموذج كاربريج الثاني (CARPREG II) لتقييم المخاطر، والذي يُعد الآن أحدث نموذج للتنبؤ بالمخاطر.

يُدرج كاربريج الثاني الآن تاريخ المريضة (الأحداث القلبية السابقة، التصنيف الوظيفي لجمعية نيويورك للقلب NYHA)، الفحص السريري (تشبع الأكسجين < 90٪)، الآفات المحددة (مثل الصمامات الميكانيكية، مرض الشريان التاجي، أمراض الأبهر الخطرة)، التصوير (خلل وظيفة البطين، ارتفاع ضغط الدم الرئوي).

النطاق 0–1 نقطة يتعلق بما يصل إلى 5٪ من المخاطر القلبية الوعائية في الحمل، وأكثر من 4 نقاط يتنبأ بحمل عالي الخطورة بنسبة خطر 40٪ فأعلى. أظهرت الدراسات السابقة أن نموذج كاربريج الثاني يمكن أن يوفر معلومات إضافية عند استخدامه جنبًا إلى جنب مع نظام تصنيف مخاطر mWHO. لخص السجل الدولي للحمل وأمراض القلب (ROPAC) النتائج من 1321 حالة حمل لنساء مصابات بأمراض القلب والأوعية الدموية من 28 دولة بين 2007 و2011. وأظهروا تحسن دقة تصنيف mWHO، من خلال إضافة الرجفان الأذيني قبل الحمل وعلامات قصور القلب إلى التصنيف [153].

اقترحت دراسة (ZAHARA) نظام تقييم مخاطر إضافيًا للتنبؤ بمضاعفات الحمل حصريًا للمرضى الحوامل المصابات بأمراض القلب الخلقية (CHD). الأهم من ذلك، اقترح الباحثون أن إضافة عاملين غير مدرجين في كاربريج الثاني (استخدام الأدوية القلبية وقصور الصمام الأذيني البطيني) من شأنه تعزيز أداء التنبؤ.

بغض النظر عن تحديد طفرة جينية محددة، فإن أفراد الأسرة من الدرجة الأولى لديهم خطر أعلى للإصابة بأمراض القلب الخلقية. نتيجة لذلك، يجب أن تشمل الاستشارة قبل الحمل أيضًا الإحالة إلى الاستشارة الوراثية. أثناء الحمل، ينبغي نصح بإجراء تخطيط صدى القلب للجنين في حوالي الأسبوع 20–22 من الحمل بالإضافة إلى فحص تشريحي مفصل [154].

2.9. تنظيم النسل:

يجب مناقشة تنظيم النسل بشكل روتيني مع جميع مرضى العيوب الخلقية للقلب البالغين (ACHD) في سن الإنجاب، بهدف مراجعة الخيارات الآمنة والمناسبة لهذه الفئة الخاصة من المرضى. أظهر مسح مقطعي لمرضى ACHD أن أكثر من نصف النساء لم يتلقين استشارة متعلقة بتنظيم النسل أو الإنجاب مرتبطة بحالتهن القلبية [155]. كما أظهرت دراسة أخرى شملت 100 امرأة مصابة بعيوب خلقية في القلب وفي سن الإنجاب أن 45.4% من 141 حملًا حدث بدون توقع [156]. لتقديم إرشادات آمنة حول تنظيم النسل، يجب على الأطباء فهم تأثير الهرمونات المستخدمة في وسائل منع الحمل، مثل الإستروجين والبروجستيرون، على المرضى المصابين بعيوب خلقية في القلب.

تشمل الخيارات المتاحة حاليًا: الوسائل المشتركة (الإستروجين مع البروجستيرون) وهي الأكثر شيوعًا (مثل الحبوب، الحلقة المهبلية)، والوسائل التي تحتوي على البروجستيرون فقط (مثل اللولب الرحمي IUD وحبوب محددة)، والوسائل غير الهرمونية (مثل اللولب النحاسي، والتعقيم).

يزيد الإستروجين من خطر الإصابة بالجلطات الدموية الوريدية وارتفاع ضغط الدم، بينما يرتبط البروجستيرون باحتباس السوائل وزيادة الوزن. قد يكون للوسائل غير الهرمونية آثار جانبية غير مرغوبة أو فعالية أقل، مما يجعل عملية اختيار وسيلة منع الحمل المناسبة للمصابات بالعيوب الخلقية للقلب معقدة للغاية [157].

توصي كل من المبادئ التوجيهية لجمعية القلب الأمريكية/كلية القلب الأمريكية (AHA/ACC) لعام 2018 والمبادئ التوجيهية للجمعية الأوروبية لأمراض القلب الخلقية للبالغين (ESC ACHD) لعام 2020 بتجنب وسائل منع الحمل الحاوية على الإستروجين لدى المصابات بعيوب القلب الخلقية (CHD) والحالات التالية: وجود أحداث خثارية سابقة، الزرقة، فرط ضغط الدم الشرياني الرئوي، وجود الصمامات القلبية الميكانيكية.

بينما تنصح النشرة العملية للكلية الأمريكية لأطباء النساء والتوليد (ACOG) بتجنب وسائل منع الحمل الحاوية على الإستروجين في الحالات الإضافية التالية: التدخين مع عمر 35 سنة أو أكثر، خلال أقل من 21 يومًا بعد الولادة، الفترة من 21 إلى 42 يومًا بعد الولادة لدى المصابات باعتلال عضلة القلب المحيط بالولادة، وجود تاريخ لخثار الوريد العميق (DVT) أو الانصمام الرئوي (PE)، وجود استعداد خثاري وراثي، الخثار السطحي، والسكري لأكثر من 20 سنة أو السكري المصاحب لأمراض الأوعية الدموية الدقيقة [157].

أخيرًا، تقدم المعايير الأمريكية (US MEC) لاستخدام وسائل منع الحمل (2016) قائمة أوسع للمجموعات التي ينبغي عليها تجنب الوسائل الحاوية على الإستروجين [157].

على الرغم من اعتبار وسائل منع الحمل الحاوية على البروجستيرون بشكل عام أقل خطورة بالنسبة لمرضى القلب والأوعية الدموية، نظرًا لانخفاض خطر التخثر، إلا أنه ينبغي تجنبها في بعض الحالات عالية الخطورة. تنص المعايير الأمريكية (US MEC) لاستخدام وسائل منع الحمل على أن أسيتات ميدروكسي بروجستيرون غير موصى بها للمرضى الذين يعانون من عوامل خطر متعددة لأمراض القلب والأوعية الدموية التصلبية، وأمراض القلب والأوعية الدموية الدماغية الوعائية والإقفارية، وكذلك تشمع الكبد [157].

يُعد اللولب الرحمي (IUD) خيارًا قيمًا لتنظيم النسل، خاصة عندما يكون هناك عدم تحمل أو موانع استعمال أو إزعاج من استخدام العلاج الهرموني الفموي أو عبر الجلد. تعد اللوالب فعالة للغاية في منع الحمل مع توفير وسيلة آمنة لتنظيم النسل للمرضى ذوي الخطورة العالية المصابين بعيوب القلب الخلقية. هناك حاليًا فئتان من اللوالب: اللولب النحاسي (غير هرموني) واللولب البروجستيروني (هرموني).

لا يتداخل اللولب النحاسي مع توقيت الدورة الشهرية ولكنه يزيد من خطر النزيف أثناء الطمث، وبالتالي قد لا يكون الخيار المفضل للمرضى الذين يتناولون مضادات التخثر أو الذين يعانون من فقر الدم. يكون اللولب البروجستيروني فعالاً بشكل استثنائي (>99%)، ويقلل النزيف أثناء الحيض (حتى أنه غالبًا ما يسبب انقطاع الطمث). نادرًا ما يرتبط بزيادة الوزن ووذمة.

3.9. استخدام الأدوية القلبية الوعائية أثناء الحمل:

يتطلب استخدام الأدوية القلبية الوعائية أثناء الحمل تخطيطًا دقيقًا قبل الحمل، مع إدراك أن الأدوية تؤثر على كل من الأم والجنين [158]. قاعدة وضع العلامات الخاصة بالحمل والرضاعة الطبيعية (PLLR) الصادرة عن إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) تحل الآن محل نظام التصنيف القديم ABCDX الذي كان مستخدمًا لفترة طويلة، ولم يعد يُوصى بالأخير للاستخدام السريري بسبب عدم دقته في التصنيف. على عكس الاعتقاد الشائع، فإن عددًا قليلاً فقط من الأدوية يُسبب تشوهات خلقية أثناء الحمل. ومع ذلك، بسبب المخاوف الطبية القانونية، فإن اختبار وتقييم سلامة الأدوية أثناء الحمل يمثل تحديًا والأبحاث في هذا المجال محدودة.

تتضمن التغيرات الدوائية الحراكية أثناء الحمل زيادة في تصفية الكبد والكلى وتغيرات في النشاط الإنزيمي الكبدي وانخفاض في امتصاص الأمعاء وزيادة في درجة حموضة المعدة وتميع البلازما مع انخفاض بروتينات الارتباط البلازمية وزيادة في حجم التوزيع مما يؤدي عادة إلى انخفاض في تأثير الدواء.

أكثر أدوية القلب والأوعية الدموية استخداماً أثناء الحمل هي فوروسيميد وحاصرات بيتا. هناك عدة أدوية يمنع استخدامها أثناء الحمل تشمل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEi) وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) ومثبط مستقبلات الأنجيوتنسين–نيبريلازين (ARNi) ومضادات الألدوستيرون وحاصرات مستقبلات الإندوثيلين (مثل بوسنتان، مايسيتينتان) وريوسيغوات والستاتينات وأتينولول وأميودارون.

تعتبر حاصرات بيتا مثل ميتوبرولول وبروبرانولول آمنة نسبياً ولكن آثارها الضارة مثل نقص نمو الجنين بالنسبة لعمر الحمل وبطء قلب الوليد ونقص سكر الدم تكون أكثر انتشاراً عند استخدام جرعات ميتوبرولول 50 ملغ فأعلى [159].

تُستخدم مدرات البول لعلاج فرط الحجم وفشل القلب، لكنها قد تسبب اختلالاً في توازن الشوارد ونقص تروية الرحم والمشيمة. مضادات التخثر مثل الهيبارين والإينوكسابارين لا تعبر المشيمة وتزيد من حدوث النزيف عند الأم. على النقيض من ذلك، يعبر الوارفارين المشيمة ويزيد من حدوث النزيف الجنيني. ينخفض خطر اعتلال الجنين المرتبط بالوارفارين عند استخدام جرعة يومية تساوي أو تقل عن 5 ملغ خلال الثلث الأول من الحمل. ومع ذلك، يمكن استخدام الوارفارين بجرعات أعلى في الأثلاث اللاحقة من الحمل. يجب التأكيد على أنه أثناء الحمل، لا يجيب منع استخدام الأدوية المنقذة للحياة في حالات الطوارئ.

4.9. التخطيط للولادة:

على الرغم من أن أمراض القلب الخلقية تحمل خطراً متزايداً لإصابة الأم والجنين بالعديد من المضاعفات، إلا أن المعدلات المطلقة لهذه المضاعفات (والوفيات) تظل منخفضة أثناء دخول الولادة، حيث تحدث في أقل من 0.5٪ [160]. بينما لم يثبت أن الولادة المبكرة لها فائدة في تقليل الاعتلالات لدى الأمهات المصابات بأمراض القلب الخلقية، فقد أظهرت الدراسات أن الولادة في الموعد الطبيعي تقلل بالفعل من خطر المضاعفات للحوامل المصابات بأمراض القلب الخلقية [161].

بسبب القلق المتزايد على الحوامل المصابات بأمراض القلب الخلقية، فإنهن أكثر عرضة للولادة القيصرية مقارنة بغيرهن. ومع ذلك، لا تشير بيانات السجلات إلى أن الولادة القيصرية المخطط لها تحسن النتائج الولادة للأمهات [162]. تم تحقيق نجاح ملحوظ باستراتيجية الولادة الطبيعية المخطط لها في معظم الحالات، ما لم تستدع المؤشرات التوليدية إجراء ولادة قيصرية.

وفقاً لإرشادات الجمعية الأوروبية لأمراض القلب، يوصى بالولادة القيصرية في حالات استخدام مضادات التخثر الفموية، أو أمراض الأبهر الخطيرة، أو قصور القلب غير المنضبط، أو فرط ضغط الدم الرئوي الشديد [163].

قد تحمل الأدوية المستخدمة في تحفيز المخاض آثارًا قلبية ضارة. يمكن أن يسبب الميزوبروستول والدينوبروستون توسع الأوعية الدموية لكنهما بشكل عام جيدا التحمل. عندما يجب تجنب توسع الأوعية الجهازي (مثل حالات التضيق الأبهري أو تحت الأبهري الشديد)، يوصى باستخدام بالون عنق الرحم. قد يسبب الأوكسيتوسين توسع الأوعية وحتى تغيرات في تخطيط القلب خاصة عند إعطائه على شكل حقن وريدي، لكن نادراً ما تُلاحظ هذه المضاعفات [164].

تستحق المرضى اللاتي يتناولن مضادات التخثر الجهازية اهتماماً خاصاً حول وقت الولادة، خاصة إذا تم استخدام التخدير النخاعي. يوصى بعكس الهيبارين غير المجزأ باستخدام كبريتات البروتامين. بالنسبة للمرضى الذين يتناولون الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي، يوصى بالبروتامين لكن تأثيره عكوس لذا قد يحدث بعض النزيف.

لم يتم دراسة طريقة المراقبة القلبية أثناء المخاض والولادة بشكل كاف. بشكل عام، يوصى بمراقبة ضغط الدم ومعدل ضربات القلب بشكل روتيني في جميع المريضات المصابات بعيوب القلب الخلقية. قد يكون قياس التأكسج النبضي مهماً في المريضات اللاتي يعانين من التحويلة القلبية أو فرط ضغط الدم الرئوي بسبب التغيرات الكبيرة في سوائل الجسم خلال فترة النفاس المبكرة، يجب الاستمرار في المراقبة لمدة 24–48 ساعة بعد الولادة. تعد أجهزة ضغط الأرجل والنهوض المبكر من السرير مهمة أيضاً خلال هذه الفترة للوقاية من الخثار الوريدي.

10. الخاتمة:

يُمثل هذا المشروع رحلةً شاملة عبر التعقيدات التشخيصية والعلاجية لأمراض القلب الخلقية، مسلطًا الضوء على التقدم الملحوظ الذي أحرزه الطب في فهم هذه الحالات وعلاجها. من خلال استعراض آليات التطور الجنيني للقلب، والفيزيولوجيا المرضية للعيوب الخلقية الشائعة مثل الثقبة البيضوية المفتوحة، وعيوب الحاجز الأذيني والبطيني، وتضيق الشريان الأبهر، إلى جانب مناقشة شاملة للخيارات الدوائية والتداخلات الجراحية والقسطرة، يؤكد هذا العمل على أهمية النهج المتكامل والشامل لرعاية المرضى.

بالإضافة لذلك، يبرز المشروع الأمل الكبير الذي توفره التقنيات الحديثة مثل العلاج بالخلايا الجذعية والعلاجات الدوائية، مما يفتح آفاقًا جديدة لتحسين النتائج على المدى الطويل وتحسين نوعية الحياة المرضى. كما يسلط الضوء على أهمية العناية الخاصة بفئات معينة مثل النساء في سن الإنجاب، مما يؤكد على ضرورة التخطيط المسبق والمشورة المتخصصة لضمان أفضل النتائج للأم والجنين.

على الرغم من التحديات التي لا تزال قائمة، خاصة في البلدان ذات الموارد المحدودة، فإن التقدم المستمر في الأبحاث والابتكارات العلاجية يبشر بمستقبل أكثر إشراقًا لمرضى أمراض القلب الخلقية. يُختتم هذا العمل بالتأكيد على الحاجة إلى مزيد من البحث والتعاون متعدد التخصصات الاستمرار في تطوير استراتيجيات وقائية وعلاجية شخصية لتقليل العبء العالمي لهذه الأمراض وتحسين حياة المصابين في جميع المراحل العمرية.

الحالات السريرية:

الحالة السريرية الأولى:

المعلومات الشخصية والتاريخ المرضي:

المريضة أنثى تبلغ 69 عاماً تعاني من ارتفاع ضغط الدم الشرياني منذ 5 سنوات، مع نمط حياة خامل، سمنة عامة (مؤشر كتلة الجسم 30.5 كغ/م²)، وسمنة بطنية. لا توجد قصة لأمراض تخثرية عائلية أو استخدام أدوية منع الحمل.

التظاهرات السريرية:

دخلت المريضة المشفى بشكوى حدوث ألم مفاجئ وخدر في الطرف العلوي الأيسر بدأت قبل 6 ساعات من المراجعة. خلال العشرين يوماً السابقة، عانت من ضيق مصحوب بسعال منتج، مع محدودية كبيرة في النشاط البدني، ولم تتلق إلا علاجاً عرضياً.

زادت شدة الضيق التنفسي خلال الأيام الثلاثة الأخيرة قبل دخول المشفى. كانت القصة العائلية سلبية لأي اضطرابات تخثرية، ونفت أي تاريخ لاستخدام أدوية منع الحمل.

الفحص السريري:

أظهر الفحص أن المريضة تعاني من تنفس سريع وسطحي بمعدل تنفس 24 دورة/دقيقة، تشبع الأكسجين 91%، ضغط الدم 90/130 ملم زئبق، ومعدل النبض 115 دقة/دقيقة. لم يظهر فحص الأطراف أي وذمة، لكن لوحظ غياب النبض والإحساس مع شحوب وبرودة في الطرف العلوي الأيسر. باقي الفحص كان طبيعياً.

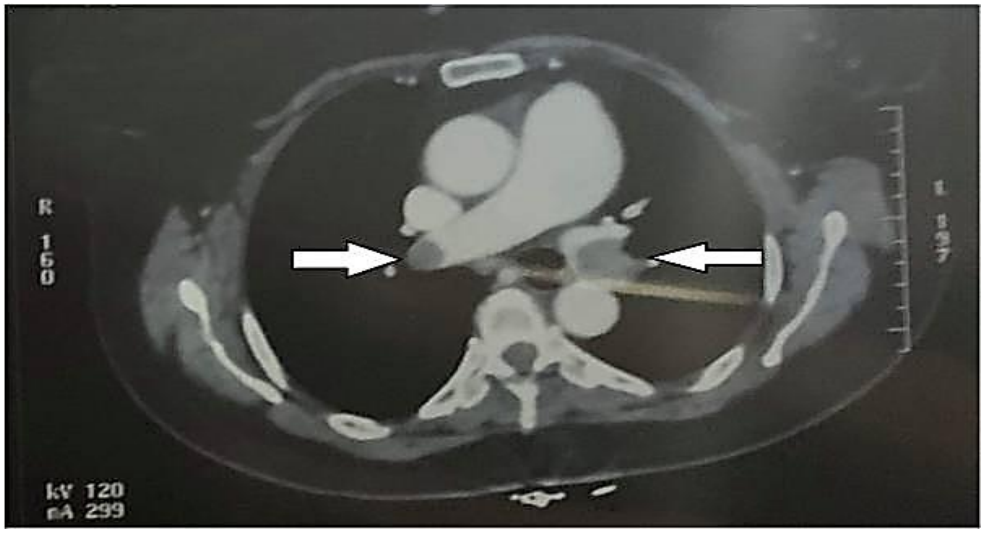
التخطيط الكهربائي للقلب:

أظهر الفحص نظماً جيبياً بمعدل 115 دقة/دقيقة، مع حصار فرع حزمة أيمن وموجة T سالبة في V1,V2.

التشخيص والعلاج الأولي:

نظراً لوجود علامات إقفار شرياني في الطرف العلوي الأيسر، تم إجراء تصوير وعائي مقطعي للأطراف العلوية أظهر خثاراً شريانياً كبيراً في الشريان العضدي الأيسر يمتد إلى الشريانين الكعبري والزندي. تم نقل المريضة مباشرة إلى غرفة العمليات حيث أجري استئصال للخثارة عبر العضد بنجاح تحت التخدير الموضعي من قبل طبيب مقيم متخصص ولم يتم إجراء أي تدخلات أخرى.

أظهر التفسير النهائي للتصوير الوعائي وجود انصمام رئوي ضخم ثنائي الجانب مع خثرة ممتدة على الفرعين الرئيسيين للشريان الرئوي.



الشكل (8): تصوير مقطعي حاسوبي للصدر قبل بدء أي علاج، وتبين وجود تضخم في الشريان الرئوي الرئيسي.

أظهر تصوير الأطراف السفلية بالموجات فوق الصوتية وجود خثار وريدي عميق (DVT) في الشريان المأبضي الأيمن.

أدت البيانات السريرية والإشعاعية إلى الشك في تشخيص صمه مفارقة (paradoxical embolism) عبر ثقبة بيضوية مفتوحة (PFO)، لذا تم إجراء تخطيط صدى القلب عبر الصدر.

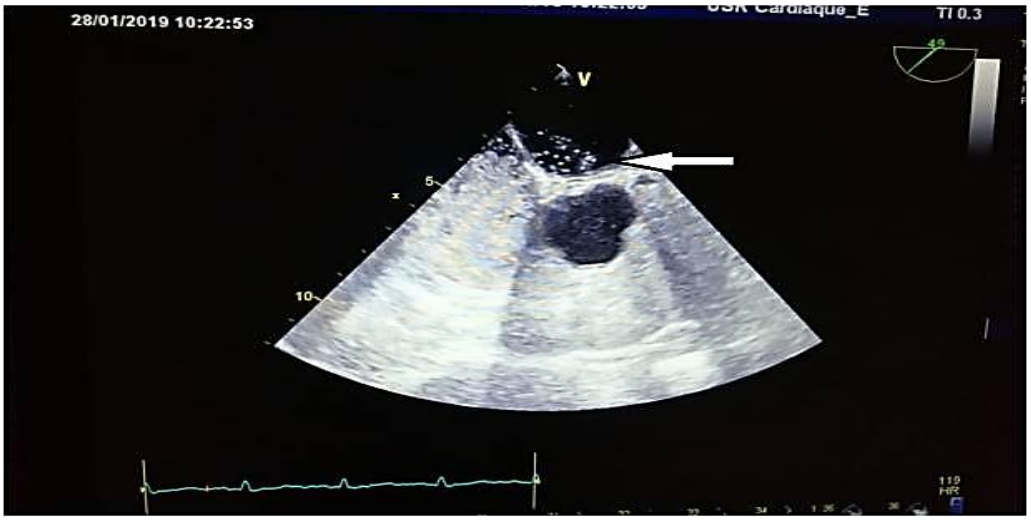
كشف تخطيط صدى القلب عبر الصدر عن وجود بطين أيمن متوسع غير متضخم مع خلل وظيفي انقباضي خفيف، ورم الحاجز الأذيني بحجم 10 ملم (تشوه تشريحي يتمثل بانتفاخ أو بروز جزء من الحاجز بين الأذينين)، وقصور ثلاثي الشرفات مما سمح بحساب الضغط الرئوي الانقباضي: 67 + 5 ملم زئبق.

لم يتمكن التخطيط عبر الصدر من اكتشاف الثقبة البيضوية المفتوحة، لذا تم إكمال الفحص بتخطيط صدى القلب عبر المريء مع اختبار الفقاعات الذي أظهر ورم الحاجز الأذيني مما أكد وجود ثقبة بيضوية مفتوحة مع اختبار فقاعات إيجابي.

اختبار الفقاعات (Bubble Test) هو فحص يُستخدم أثناء تخطيط صدى القلب (Echocardiography) للكشف عن وجود ثقب بين الأذينين (مثل الثقبة البيضوية المفتوحة – PFO) أو أي مسار غير طبيعي يسمح بمرور الدم بين الجانب الأيمن والأيسر من القلب.



الشكل (9): فحص تخطيط صدى القلب عبر المريء أظهر وجود ورم الحاجز الأذيني



الشكل (10): فحص تخطيط صدى القلب عبر المريء أظهر نتيجة إيجابية لاختبار الفقاعات.

التشخيص النهائي والعلاج:

تم إثبات تشخيص الخثار الوريدي العميق في الشريان المأبضي الأيمن والانصمام الرئوي الضخم، مع صمه مفارقة في الطرف العلوي الأيمن ناتجة عن الثقبة البيضوية المفتوحة. تم بدء العلاج الطبي بالإينوكساباري بجرعة 1 ملغ/كغ كل 12 ساعة، ثم التحول إلى مضادات التخثر الفموية المباشرة (ريفاروكسابان 20 مغ/يوم).

لم تحدث أي مضاعفات خلال فترة الاستشفاء مع تحسن سريري واضح. بعد أسبوع من الخروج، أظهر تخطيط صدى القلب تحسناً في وظيفة البطين الأيمن وانخفاض الضغط الرئوي الانقباضي إلى 40 + 5 ملم زئبق. كما أظهر تخطيط القلب الكهربائي تراجع حصار فرع الحزمة الأيمن. تم وصف مضاد التخثر ريفاروكسابان كعلاج دائم مدى الحياة.

نتائج فحص التخثر:

أظهر فحص التخثر وجود طفرة في العامل الثاني (Factor II) مع نتائج سلبية لجميع العوامل الأخرى المختبرة (العامل الخامس ، مضاد الثرومبين الثالث، البروتين C والبروتين S).

المتابعة:

بعد عامين من المتابعة، لم تحدث أي أحداث خثارية جديدة، مع استمرار وجود الثقب البيضوي السالك واختبار الفقاعات الإيجابي التلقائي في تخطيط صدى القلب عبر المريء، وانخفاض الضغط الرئوي الانقباضي إلى 29 + 3 ملم زئبق. لم تلاحظ أي مضاعفات نزفية خلال هذه الفترة.

المناقشة:

هناك عدة أسباب قد تمنع علاج الثقبة البيضوية المفتوحة (PFO) في هذه الحالة، على الرغم من تشخيصها:

1. الأولوية للعلاج الدوائي (الخيار الأكثر أماناً في هذه الحالة):

وجود طفرة في العامل الثاني (بروثرومبين) يجعل المريضة معرضة بشكل دائم لتكوين الجلطات، حتى لو تم إغلاق الثقبة. العلاج بمضادات التخثر (مثل الريفاروكسابان) يعالج السبب الجذري (فرط التخثر) .

2. غياب الدلائل على ضرورة الإغلاق:

الإغلاق (جراحياً أو بالقسطرة) يُنصح به عادةً للشباب أو لمن لديهم أحداث خثارية متكررة رغم العلاج المضاد للتخثر. في الحالة السابقة استجابت المريضة بشكل ممتاز للعلاج الدوائي (عدم حدوث جلطات خلال سنتين).

3. اخذ عمر المريضة والمخاطر بالاعتبار:

عمر المريضة (69 سنة) يزيد من مخاطر أي تدخل جراحي أو قسطرة. موازنة المنفعة مقابل المخاطر: الفائدة من الإغلاق قد لا تفوق مخاطر التخدير أو المضاعفات الناجمة عن الجراحة.

4. تحسن المؤشرات الحيوية تلقائياً:

انخفاض الضغط الرئوي الانقباضي (SPP) من 67 إلى 29 ملم زئبقي يدل على تحسن وظيفة القلب دون الحاجة للتدخل الجراحي.

وفق إرشادات جمعيات القلب (مثل AHA, ESC)، لا يُنصح بالإغلاق كخيار أول لكبار السن أو من لديهم أمراض تخثرية وراثية (مثل طفرة العامل الثاني).

الحالة السريرية الثانية:

تم إدخال رجل يبلغ من العمر 44 عامًا إلى المستشفى لمدة 21 يومًا في 2/ 2016 بسبب شعوره بضيق في الصدر (chest tightness).

التاريخ المرضي والعلاجي:

كان المريض يعاني من إصابة بارتفاع ضغط الدم (منذ 4 سنوات)، حيث تم إدخاله سابقًا إلى المستشفى لمدة 6 أيام في 5/ 2012 للتحقيق في السبب. لم يتمكن الأطباء من تحديد سبب ارتفاع الضغط آنذاك على الرغم من إجراء فحص مخبري دقيق وفحص تخطيط صدى القلب عبر الصدر (TTE). بعد الخروج، ظل ضغط دمه غير مسيطر عليه بشكل جيد على الرغم من تناول دوائي بنزيبريل وميتوبرولول، كما أنه لم يلتزم بإجراء المتابعة الطبية بعد الخروج.

نتائج الفحص السريري:

أظهر الفحص البدني عند الإدخال الحالي أن ضغط دمه كان مرتفعًا جدًا (105/200 ملم زئبق). لم يتم قياس ضغط الدم في الأطراف السفلية ولم يتم التحقق من نبضات الفخذين.

نتائج الفحوص المخبرية والشعاعية:

المخبرية: أظهرت النتائج ارتفاع مستوى البيبتيد الدماغي المدر للصوديوم من النوع ب-الطرفي (NT-proBNP) إلى 24,548 بيكوغرام/مل، وارتفاع مستوى الكرياتينين إلى 152 ميكرومول/لتر.

التصويرية: كشف فحص تخطيط صدى القلب عن وجود تضخم في القلب، وارتفاع ضغط الدم الرئوي المتوسط، وانخفاض في وظيفة البطين الأيسر الانقباضية (كسر القذف: 34%).

التشخيص:

تصوير الشرايين التاجية: كشف عن وجود تضيقات متعددة في الشرايين التاجية (تصل إلى 95% في الفرع الحاجزي الثالث)، وتمت زراعة دعامتين في الفرع الحاجزي الثالث.

تصوير الأبهر والشرايين الكلوية: لوحظ وجود تضيق طفيف في الأبهر الصاعد، وتضيق شديد في الطرف القريب من الأبهر النازل، وأن الجزء الأوسط–البعيد من الأبهر كان يُغذى بواسطة دورة دموية جانبية (مما يشير بقوة إلى تضيق الأبهر – Coarctation of the Aorta). بينما أظهر تصوير الشرايين الكلوية عدم وجود انسداد مهم سريرياً.

الخطة العلاجية:

القرار العلاجي: نظرًا لعدم وجود تحضير كافٍ قبل الجراحة، لم يتم علاج الجزء المتضيق من الأبهر (Coarctation) في هذه المرحلة.

العلاج الدوائي: بعد الخروج من المستشفى، بدأ المريض علاجًا دوائيًا منتظمًا يشمل: أملوديبين ، ميتوبرولول، سبيرونولاكتون، فوروسيميد، و α–ketoacid. استقر ضغط دمه حول قيمة 60/140 ملم زئبقي مع العلاج الدوائي.



الشكل (11): يظهر تصوير الأوعية الدموية تضيقًا في الأبهر (حيث كان الصاعد الأبهري القريب ضيقًا بشكل طفيف وكان النازل الأبهري القريب متضيقًا بشدة).



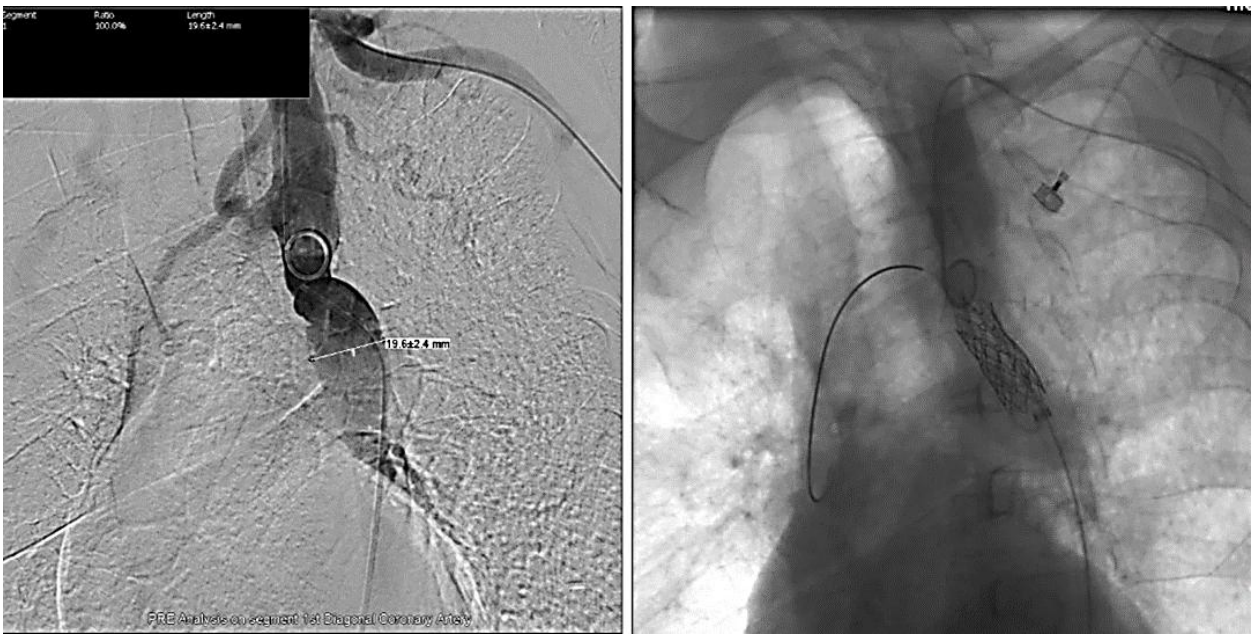
الشكل (12): يظهر تصوير الشرايين الكلوية عدم وجود انسداد مهم.

المتابعة:

تم إدخال المريض مرة أخرى إلى المستشفى لمدة 25 يومًا من 3/ 2016 إلى 4/ 2016 بسبب ضيق في الصدر. أظهرت نتائج الفحوص المخبرية أن مستوى الكرياتينين ارتفع إلى 223 ميكرومول/لتر. لم يكن هناك انسداد مهم في الشريان الكلوي؛ لذلك تم الاستنتاج أن القصور الكلوي ناتج عن نقص التروية. بناءً على نتائج تصوير الأبهر، تم إجراء زراعة دعامة ورأب الأبهر.

خضع المريض أولاً لرأب الوعاء بالبالون، ثم لزراعة دعامة. تم تنفيذ زراعة الدعامة وتثبيتها بنجاح. بعد زراعة الدعامة، انخفض ضغط الدم ومستوى الكرياتينين في مصل الدم بشكل ملحوظ.

في زيارة المتابعة بعد عامين، وجد أن المريض في حالة جسدية جيدة. كان ضغط دمه مسيطرًا عليه بحدود 50/130 ملم زئبقي باستخدام فالسارتان وأملوديبين وإنداباميد. أظهر تخطيط صدى القلب أن كسر القذف بلغ 56%، وأظهرت نتائج المختبر مستوى كرياتينين 149 ميكرومول/لتر.



الشكل (13): يظهر تصوير الأوعية الدموية قياس التضيق بالبالون وتركيب الدعامة (تم زرع دعامة في القسم القريب من الأبهر النازل).

المناقشة:

1. التأخر في التشخيص وأهمية الفحص السريري الدقيق:

يعتبر تشخيص تضيق الأبهر في مريض يبلغ من العمر 44 عامًا حدثًا غير شائع، حيث أن هذه حالة خلقية يتم تشخيصها بشكل أساسي في مرحلة الطفولة. كان من الممكن الاشتباه بهذا التشخيص في وقت مبكر من خلال الفحص السريري الأساسي، وتحديداً من خلال:

- ❖ قياس ضغط الدم في الأطراف الأربعة: كان غياب هذا القياس، خاصة أثناء دخوله الأول للمستشفى عام 2012، نقطة مفصلية أدت إلى تأخر التشخيص لسنوات.

2 .العواقب الناجمة عن تأخر العلاج:

يظهر هذا المريض العواقب الوخيمة التي يمكن أن يسببها تضيق الأبهر غير المشخص:

- ❖ القلب: أدى الحمل الزائد المزمن إلى تضخم البطين الأيسر، وفشل القلب (انخفاض كسر القذف إلى 34%)، وارتفاع ضغط الدم الرئوي.
- ❖ الكلى: تسبب نقص التروية المزمن في حدوث القصور الكلوي (ارتفاع الكرياتينين إلى 223 µmol/L).
- ❖ الشرايين التاجية: سرّع ارتفاع الضغط من تصلب الشرايين، مما أدى إلى تضيقات متعددة وهذا أدى إلى تركيب دعامات.

3. نجاح التدخل العلاجي:

التحسن الفوري: انخفاض ضغط الدم ومستوى الكرياتينين مباشرة بعد زراعة الدعامة يثبت أن القصور الكلوي كان ناتجاً عن نقص التروية وليس ضرراً لا رجعة فيه.

تحسن وظيفة القلب: ارتفاع كسر القذف من 34% إلى 56% يدل على تعافي ملحوظ.

References

1. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011;58(21):2241-2247.
2. Soares C, Vieira RJ, Costa S, Moita R, Andrade M, Guimarães H. Neurodevelopment outcomes in the first 5 years of the life of children with transposition of the great arteries surgically corrected in the neonatal period: systematic review and meta-analysis. Cardiol Young. 2023;33(12):2471-2480.
3. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021;42(6):563-645.
4. Egidy Assenza G, Krieger EV, Baumgartner H, et al. AHA/ACC vs ESC guidelines for management of adults with congenital heart disease: jACC guideline comparison. J Am Coll Cardiol. 2021;78(19):1904-1918
5. Zhao L, Chen L, Yang T, et al. Parental smoking and the risk of congenital heart defects in offspring: an updated meta-analysis of observational studies. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(12):1284-1293.
6. Zhang S, Wang L, Yang T, et al. Parental alcohol consumption and the risk of congenital heart diseases in offspring: an updated systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(4):410-421
7. Han F, Yang B, Chen Y, et al. Loss of GLTSCR1 causes congenital heart defects by regulating NPPA transcription. Angiogenesis. 2023;26(2):217-232.
8. Williams K, Carson J, Lo C. Genetics of congenital heart disease. Biomolecules. 2019;9(12):879
9. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. Circulation. 2015;132(22):2118-2125.
10. Khairy P, Silka MJ, Moore JP, et al. Sudden cardiac death in congenital heart disease. Eur Heart J. 2022;43(22):2103-2115. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
11. Somerville J. Grown-up congenital heart disease-medical demands look back, look forward 2000. Thorac Cardiovasc Surg. 2001;49(1):21-26.
12. Rossi, G.; Broguiere, N.; Miyamoto, M.; Boni, A.; Guiet, R.; Girgin, M.; Kelly, R.G.; Kwon, C.; Lutolf, M.P. Capturing Cardiogenesis in Gastruloids. Cell Stem Cell 2021, 28, 230–240. [Google Scholar] [CrossRef]
13. Wagner, N.; Wagner, K.-D. Molecular Mechanisms of Cardiac Development and Disease. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 8784.
14. Heallen, T.R.; Kadow, Z.A.; Wang, J.; Martin, J.F. Determinants of Cardiac Growth and Size. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2020, 12, a037150.
15. Wang, Z.; Song, H.M.; Wang, F.; Zhao, C.M.; Huang, R.T.; Xue, S.; Li, R.G.; Qiu, X.B.; Xu, Y.J.; Liu, X.Y.; et al. A New ISL1 Loss-of-Function Mutation Predisposes to Congenital Double Outlet Right Ventricle. Int. Heart J. 2019, 60, 1113–1122.
16. Nim, H.T.; Dang, L.; Thiyagarajah, H.; Bakopoulos, D.; See, M.; Charitakis, N.; Sibbritt, T.; Eichenlaub, M.P.; Archer, S.K.; Fossat, N.; et al. A Cis-Regulatory-Directed Pipeline for the Identification of Genes Involved in Cardiac Development and Disease. Genome Biol. 2021, 22, 335.

17. De Bono, C.; Thellier, C.; Bertrand, N.; Sturny, R.; Jullian, E.; Cortes, C.; Stefanovic, S.; Zaffran, S.; Théveniau-Ruissy, M.; Kelly, R.G. T-Box Genes and Retinoic Acid Signaling Regulate the Segregation of Arterial and Venous Pole Progenitor Cells in the Murine Second Heart Field. Hum. Mol. Genet. 2018, 27, 3747–3760.
18. Uludag Alkaya, D.; Ozturk, B.; Yuksel Ulker, A.; Bozlak, S.; Ozturk, E.; Dedeoglu, R.; Eroglu, A.G.; Oztunc, F.; Tuysuz, B. Congenital Heart Defects and Outcome in a Large Cohort of Down Syndrome: A Single-Center Experience from Turkey. Turk. Arch. Pediatr. 2023, 58, 473–479. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
19. Homma S, Messé SR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:15086. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
20. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. Nat Rev Cardiol. 2011;8(3):148-160. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
21. van Vonderen JJ, Roest AA, Siew ML, Walther FJ, Hooper SB, te Pas AB. Measuring physiological changes during the transition to life after birth. Neonatology. 2014;105(3):230-242.
22. Sun YP, Homma S. Patent foramen ovale and stroke. Circ J. 2016;80(8):1665-1673.
23. Rodriguez CJ, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. Stroke. 2003;34(9):2097-2102.
24. Meier B, Frank B, Wahl A, Diener HC. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque, and carotid stenosis. Eur Heart J. 2012;33(6):705-713. 713a, 713b.
25. Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. J Am Coll Cardiol. 2018;71(9):1035-1043.
26. Messé SR, Gronseth GS, Kent DM, et al. Practice advisory update summary: patent foramen ovale and secondary stroke prevention: report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2020;94(20):876-885.
27. Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, et al. Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. Echocardiography. 2014;31(9):1036-1048.
28. Katsanos AH, Psaltopoulou T, Sergentanis TN, et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. Ann Neurol. 2016;79(4):625-635.
29. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. Circulation. 2002;105(22):2625-2631.
30. Sagris D, Georgiopoulos G, Perlepe K, et al. Antithrombotic treatment in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. Stroke. 2019;50(11):3135-3140.
31. Diener HC, Chutinet A, Easton JD, et al. Dabigatran or aspirin after embolic stroke of undetermined source in patients with patent foramen ovale: results from RE-SPECT ESUS. Stroke. 2021;52(3):1065-1068.
32. Dubiel M, Bruch L, Liebner M, et al. Exclusion of patients with arteriosclerosis reduces long-term recurrence rate of presumed arterial embolism after PFO closure. J Interv Cardiol. 2007;20(4):275-281.
33. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med. 2012;366(11):991-999.

34. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. 2013;34(43):3342-3352.
35. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. N Engl J Med. 2017;377(11):1011-1021.
36. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2017;377(11):1033-1042.
37. Diener HC, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage: jACC focus seminar. J Am Coll Cardiol. 2020;75(15):1804-1818.
38. Hardman G, Zacharias J. Minimal-access atrial septal defect (ASD) closure. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;10(5):206.
39. Bradley EA, Zaidi AN. Atrial septal defect. Cardiol Clin. 2020;38(3):317-324.
40. Dehn AM, Dannesbo S, Sellmer A, et al. Atrial septal defect: larger right ventricular dimensions and atrial volumes as early as in the first month after birth-a case-control study including 716 neonates. Pediatr Cardiol. 2023;44(7):1578-1586.
41. Cool CJ, Kamarullah W, Pranata R, et al. A meta-analysis of atrial septal defect closure in patients with severe pulmonary hypertension: is there a room for poking holes amid debate? Curr Probl Cardiol. 2024;49(1):102121. Pt C.
42. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. Lancet. 2014;383(9932):1921-1932.
43. Muroke V, Jalanko M, Haukka J, Sinisalo J. Cause-specific mortality of patients with atrial septal defect and up to 50 years of follow-Up. J Am Heart Assoc. 2023;12(2):e027635
44. Urmeneta Ulloa J, Martínez de Vega V, Hernández Jiménez S, Lobo-González M, Cabrera J. 4D-flow cardiovascular magnetic resonance versus 3D transesophageal echocardiography in multifenestrated atrial septal defect. Circ Cardiovasc Imaging. 2023;16(12):e015776.
45. Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. Int J Epidemiol. 2019;48(2):455-463.
46. Zhang S, Wang L, Yang T, et al. Parental alcohol consumption and the risk of congenital heart diseases in offspring: an updated systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(4):410-421.
47. Dehn AM, Dannesbo S, Sellmer A, et al. Atrial septal defect: larger right ventricular dimensions and atrial volumes as early as in the first month after birth-a case-control study including 716 neonates. Pediatr Cardiol. 2023;44(7):1578-1586.
48. Budts W, Miller O, Babu-Narayan SV, et al. Imaging the adult with simple shunt lesions: position paper from the EACVI and the ESC WG on ACHD. Endorsed by AEPC (Association for European Paediatric and Congenital Cardiology). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021;22(6):e58-e70.
49. Lin X, Yang F, Chen Y, et al. Echocardiography-based AI for detection and quantification of atrial septal defect. Front Cardiovasc Med. 2023;10:985657.
50. Devarakonda BV, Kapoor MC. Atrial septal occluder device embolization is avoidable. Ann Card Anaesth. 2023;26(2):122-123.

51. Urmeneta Ulloa J, Martínez de Vega V, Hernández Jiménez S, Lobo-González M, Cabrera J. 4D-flow cardiovascular magnetic resonance versus 3D transesophageal echocardiography in multifenestrated atrial septal defect. Circ Cardiovasc Imaging. 2023;16(12):e015776.
52. Hardman G, Zacharias J. Minimal-access atrial septal defect (ASD) closure. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;10(5):206.
53. King TD, Thompson SL, Steiner C, Mills NL. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization. JAMA. 1976;235(23):2506-2509.
54. Garre S, Gadhinglajkar S, Sreedhar R, Krishnamoorthy KM, Pillai VV. Atrial septal defect occluder device embolization: experience of a tertiary care cardiac center. Ann Card Anaesth. 2023;26(2):149-154.
55. Brida M, Chessa M, Celermajer D, et al. Atrial septal defect in adulthood: a new paradigm for congenital heart disease. Eur Heart J. 2022;43(28):2660-2671.
56. Relan J, Gupta SK, Rajagopal R, et al. Clarifying the anatomy of the superior sinus venosus defect. Heart. 2022;108(9):689-694.
57. Baruteau AE, Hascoet S, Malekzadeh-Milani S, et al. Transcatheter closure of superior sinus venosus defects. JACC Cardiovasc Interv. 2023;16(21):2587-2599.
58. Shahanavaz S, Winlaw DS, Opotowsky AR. What is blocking transcatheter ventricular septal defect closure? J Am Heart Assoc. 2022;11(7):e024963.
59. Adan A, Eleyan L, Zaidi M, Ashry A, Dhannapuneni R, Harky A. Ventricular septal defect: diagnosis and treatments in the neonates: a systematic review. Cardiol Young. 2021;31(5):756-761.
60. Nayak S, Patel A, Haddad L, Kanakriyeh M, Varadarajan P. Echocardiographic evaluation of ventricular septal defects. Echocardiography. 2020;37(12):2185-2193.
61. Rothstein ES, Palac RT, O'Rourke DJ, Venkataraman P, Gemignani AS, Friedman SE. Evaluation of echocardiographic derived parameters for right ventricular size and function using cardiac magnetic resonance imaging. Echocardiography. 2021;38(8):1336-1344.
62. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021;42(6):563-645.
63. Morray BH. Ventricular septal defect closure devices, techniques, and outcomes. Interv Cardiol Clin. 2019;8(1):1-10.
64. Kim YY, Andrade L, Cook SC. Aortic coarctation. Cardiol Clin. 2020;38(3):337-351.
65. Gong T, Zhang F, Feng L, et al. Diagnosis and surgical outcomes of coarctation of the aorta in pediatric patients: a retrospective study. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1078038.
66. Salciccioli KB, Zachariah JP. Coarctation of the aorta: modern paradigms across the lifespan. Hypertension. 2023;80(10):1970-1979.
67. Gong T, Zhang F, Feng L, et al. Diagnosis and surgical outcomes of coarctation of the aorta in pediatric patients: a retrospective study. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1078038.
68. Debiec RM, Hamby SE, Jones PD, et al. Contribution of NOTCH1 genetic variants to bicuspid aortic valve and other congenital lesions. Heart. 2022;108(14):1114-1120.
69. Gronningsaeter L, Langesaeter E, Sørbye IK, et al. High prevalence of pre-eclampsia in women with coarctation of the aorta. Eur Heart J Open. 2023;3(4):oead072.
70. Ramlakhan KP, Malhamé I, Marelli A, et al. Hypertensive disorders of pregnant women with heart disease: the ESC EORP ROPAC Registry. Eur Heart J. 2022;43(38):3749-3761.

71. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 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 guidelines. Circulation. 2019;139(14):e698-e800.
72. Leo I, Sabatino J, Avesani M, et al. Non-invasive imaging assessment in patients with aortic coarctation: a contemporary review. J Clin Med. 2023;13(1):28.
73. Gong T, Zhang F, Feng L, et al. Diagnosis and surgical outcomes of coarctation of the aorta in pediatric patients: a retrospective study. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1078038.
74. Chang RK, Gurvitz M, Rodriguez S. Missed diagnosis of critical congenital heart disease. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162(10):969-974.
75. Ryd D, Fricke K, Bhat M, Arheden H, Liuba P, Hedström E. Utility of fetal cardiovascular magnetic resonance for prenatal diagnosis of complex congenital heart defects. JAMA Netw Open. 2021;4(3):e213538.
76. Harris KC, Du W, Cowley CG, Forbes TJ, Kim DW. A prospective observational multicenter study of balloon angioplasty for the treatment of native and recurrent coarctation of the aorta. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;83(7):1116-1123.
77. Colle A, Enciso SK, Brunee L, et al. Aortic coarctation stenting in adolescents and adults: a single-center experience. Vasc Endovascular Surg. 2023;57(8):863-868.
78. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 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 guidelines. Circulation. 2019;139(14):e698-e800.
79. Pickard SS, Gauvreau K, Gurvitz M, et al. A national population-based study of adults with coronary artery disease and coarctation of the aorta. Am J Cardiol. 2018;122(12):2120-2124.
80. Kim YY, Andrade L, Cook SC. Aortic coarctation. Cardiol Clin. 2020;38(3):337-351.
81. Gallego, P.; Oliver, J.M. Medical therapy for heart failure in adult congenital heart disease: Does it work? Heart 2020, 106, 154–162.
82. Mittal, K. Pediatric Heart Failure. J. Pediatr. Crit. Care 2020, 7, 147–151.
83. Dézsi, C.A.; Szentes, V. The Real Role of β-Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. Am. J. Cardiovasc. Drugs 2017, 17, 361–373.
84. Yutzey, K.E. Cytokinesis, Beta-Blockers, and Congenital Heart Disease. N. Engl. J. Med. 2020, 382, 291–293.
85. Oliver, E.; Mayor, F., Jr.; D'Ocon, P. Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. Rev. Española Cardiol. 2019, 72, 853–862.
86. Towbin, J.A. Preface: Heart Failure in Children. Heart Fail. Clin. 2010, 6, xvii–xviii.
87. Ramakrishnan, S.; Ghati, N.; Ahuja, R.; Bhatt, K.; Sati, H.; Saxena, A.; Kothari, S. Efficacy and safety of propranolol in infants with heart failure due to moderate-to-large ventricular septal defect (VSD-PHF study)—A prospective randomized trial. Ann. Pediatr. Cardiol. 2021, 14, 331–340.
88. Srinivasan, A. Propranolol: A 50-year historical perspective. Ann. Indian Acad. Neurol. 2019, 22, 21.
89. Das, B.B. Current state of pediatric heart failure. Children 2018, 5, 88.
90. Vonder Muhll, I.; Liu, P.; Webb, G. Applying standard therapies to new targets: The use of ACE inhibitors and B-blockers for heart failure in adults with congenital heart disease. Int. J. Cardiol. 2004, 97, 25–33.
91. Price, J.F. Congestive heart failure in children. Pediatr. Rev. 2019, 40, 60–70.

92. Ahmed, H.; VanderPluym, C. Medical management of pediatric heart failure. Cardiovasc. Diagn. Ther. 2021, 11, 323–335.
93. Jayaprasad, N. Heart Failure in Children. Hear. Views 2016, 17, 92–99.
94. Omboni, S.; Volpe, M. Angiotensin Receptor Blockers Versus Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors for the Treatment of Arterial Hypertension and the Role of Olmesartan. Adv. Ther. 2019, 36, 278–297.
95. Siddiqi, N.; Shatat, I.F. Antihypertensive agents: A long way to safe drug prescribing in children. Pediatr. Nephrol. 2020, 35, 2049–2065.
96. Utamayasa, A.; Rahman, M.A.; Ontoseno, T. Budiono Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) and angiotensin receptor blocker (ARB) for heart failure treatment in congenital heart diseases with left-to-right shunt. Indones. Biomed. J. 2020, 12, 62–68.
97. Sabanayagam, A.; Cavus, O.; Williams, J.; Bradley, E. Management of Heart Failure in Adult Congenital Heart Disease. Heart Fail. Clin. 2018, 14, 569–577.
98. Price, J.F.; Younan, S.; Cabrera, A.G.; Denfield, S.W.; Tunuguntla, H.A.R.I.; Choudhry, S.; Dreyer, W.J.; Akcan-Arikan, A. Diuretic Responsiveness and Its Prognostic Significance in Children With Heart Failure. J. Card. Fail. 2019, 25, 941–947.
99. Bua, S.; Nocentini, A.; Supuran, C.T. Carbonic Anhydrase Inhibitors as Diuretics; Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, 2019; ISBN 9780128164761.
100. Kaemmerer, H.; Apitz, C.; Brockmeier, K.; Eicken, A.; Gorenflo, M.; Hager, A.; de Haan, F.; Huntgeburth, M.; Kozlik-Feldmann, R.G.; Miera, O.; et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int. J. Cardiol. 2018, 272, 79–88.
101. Shahin, M.H.; Johnson, J.A. Mechanisms and pharmacogenetic signals underlying thiazide diuretics blood pressure response. Curr. Opin. Pharmacol. 2016, 27, 31–37.
102. Rapoport, R.M.; Soleimani, M. Mechanism of Thiazide Diuretic Arterial Pressure Reduction: The Search Continues. Front. Pharmacol. 2019, 10, 1–23.
103. Casas, J.C.L. Perspectivas históricas y contemporáneas de los diuréticos y su rol en la insuficiencia cardíaca A 50 años de la aparición de la furosemida. Parte 1. Un poco de historia. Insufic. Card. 2015, 10, 92–98.
104. Algarni, A.; Almutairi, W.; AlQurashi, A.; Alshehrani, E.; Almrzouqi, W.; Alhazmi, H. Uses of diuretics in heart failure: A brief review. Int. J. Med. Dev. Ctries. 2020, 4, 509–512.
105. Price, J.F. Congestive heart failure in children. Pediatr. Rev. 2019, 40, 60–70.
106. Del Castillo, S.; Shaddy, R.E.; Kantor, P.F. Update on pediatric heart failure. Curr. Opin. Pediatr. 2019, 31, 598–603.
107. Esmaeiili, A.; Schranz, D. Pharmacological Chronic Heart Failure Therapy in Children. Focus on Differentiated Medical Drug Support. Cardiol. Cardiovasc. Med. 2020, 04, 432–442.
108. Wilson, C.; Lee, M.D.; McCarron, J.G. Acetylcholine released by endothelial cells facilitates flow-mediated dilatation. J. Physiol. 2016, 594, 7267–7307.
109. Palmer, R.M.J.; Ferrige, A.G.; Moncada, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987, 327, 524–526.
110. Yu, X.; Ge, L.; Niu, L.; Lian, X.; Ma, H.; Pang, L. The dual role of inducible nitric oxide synthase in myocardial ischemia/reperfusion injury: Friend or foe? Oxid. Med. Cell. Longev. 2018, 2018, 8364848.
111. Andersson, K.E. PDE5 inhibitors – pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. Br. J. Pharmacol. 2018, 175, 2554–2565.

112. Jankowich, M.; Choudhary, G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. Trends Cardiovasc. Med. 2020, 30, 1–8.
113. Pascall, E.; Tulloh, R.M.R. Pulmonary hypertension in congenital heart disease. Future Cardiol. 2018, 14, 369–375.
114. Hartwig, B.J.; Schultze, B. Review of evidence for bosentan therapy for treatment of Eisenmenger syndrome. J. Am. Assoc. Nurse Pract. 2019, 31, 72–77.
115. Durongpisitkul, K.; Chungsomprasong, P.; Vijarnsorn, C.; Chanthong, P.; Kanjanauthai, S.; Soongswang, J. Improved low-risk criteria scores for combination therapy of sildenafil and generic bosentan in patients with congenital heart disease with severe pulmonary hypertension: A prospective open label study. JRSM Cardiovasc. Dis. 2021, 10, 204800402098221.
116. Blok, I.M.; van Riel, A.C.M.J.; van Dijk, A.P.J.; Mulder, B.J.M.; Bouma, B.J. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? Int. J. Cardiol. 2017, 227, 51–52.
117. Ahmed, W.S.; Geethakumari, A.M.; Biswas, K.H. Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors. Biomed. Pharmacother. 2021, 134, 111128.
118. Hutchings, D.C.; Anderson, S.G.; Caldwell, J.L.; Trafford, A.W. Phosphodiesterase-5 inhibitors and the heart: Compound cardioprotection? Heart 2018, 104, 1244–1250.
119. Opina, A.D.; Franklin, W.J. Management of Heart Failure in Adult Congenital Heart Disease. Prog. Cardiovasc. Dis. 2018, 61, 308–313.
120. Del Castillo, S.; Shaddy, R.E.; Kantor, P.F. Update on pediatric heart failure. Curr. Opin. Pediatr. 2019, 31, 598–603.
121. Yucel, I.K.; Cevik, A.; Bulut, M.O.; Dedeoğlu, R.; Demir, I.H.; Erdem, A.; Celebi, A. Efficacy of very low-dose prostaglandin E1 in duct-dependent congenital heart disease. Cardiol. Young 2014, 25, 56–62
122. Ricciotti, E.; Fitzgerald, G.A. Prostaglandins and inflammation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011, 31, 986–1000.
123. Singh, Y.; Mikrou, P. Use of prostaglandins in duct-dependent congenital heart conditions. Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed. 2018, 103, 137–140.
124. Akkinapally, S.; Hundalani, S.G.; Kulkarni, M.; Fernandes, C.J.; Cabrera, A.G.; Shivanna, B.; Pammi, M. Prostaglandin E1 for maintaining ductal patency in neonates with ductal-dependent cardiac lesions. Cochrane Database Syst. Rev. 2018, 2018
125. Lewis, A.B.; Freed, M.D.; Heymann, M.A.; Roehl, S.L.; Kensey, R.C. Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with critical congenital heart disease. Circulation 1981, 64, 893–898.
126. Lammers, A.E.; Diller, G.P. Riociguat for pulmonary hypertension in congenital heart disease: Opportunities and challenges. Heart 2015, 101, 1771–1772
127. Varela, D.L.; Teleb, M.; El-Mallah, W. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: A systematic review. Open Heart 2018, 5, e000744.
128. Rosenkranz, S.; Ghofrani, H.A.; Beghetti, M.; Ivy, D.; Frey, R.; Fritsch, A.; Weimann, G.; Saleh, S.; Apitz, C. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Heart 2015, 101, 1792–1799.
129. Zhao, R.; Jiang, Y. Influence of riociguat treatment on pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. Herz 2019, 44, 637–643.

130. Gulack, B.C.; Laughon, M.M.; Clark, R.H.; Sankar, M.N.; Hornik, C.P.; Brian Smith, P. Comparative effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus. Early Hum. Dev. 2015, 91, 725–729.
131. Kluckow, M.; Jeffery, M.; Gill, A.; Evans, N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2014, 99, F97.
132. Vaidya, R.; Wilson, D.; Paris, Y.; Madore, L.; Singh, R. Use of acetaminophen for patent ductus arteriosus treatment: A single center experience. J. Matern. Neonatal Med. 2020, 33, 2723–2729.
133. Rossano, J.W.; Kim, J.J.; Decker, J.A.; Price, J.F.; Zafar, F.; Graves, D.E.; Morales, D.L.; Heinle, J.S.; Bozkurt, B.; Towbin, J.A.; et al. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: A population-based study. J. Card. Fail. 2012, 18, 459–470.
134. Rupp, S.; Bauer, J.; von Gerlach, S.; Fichtlscherer, S.; Zeiher, A.M.; Dimmeler, S.; Schranz, D. Pressure overload leads to an increase of cardiac resident stem cells. Basic Res. Cardiol. 2012, 107, 252.
135. Zhang, C.; Sun, A.; Zhang, S.; Yao, K.; Wu, C.; Fu, M.; Wang, K.; Zou, Y.; Ge, J. Efficacy and safety of intracoronary autologous bone marrow-derived cell transplantation in patients with acute myocardial infarction: Insights from randomized controlled trials with 12 or more months follow-up. Clin. Cardiol. 2010, 33, 353–360.
136. Zimmet, H.; Porapakkham, P.; Sata, Y.; Haas, S.J.; Itescu, S.; Forbes, A.; Krum, H. Short- and long-term outcomes of intracoronary and endogenously mobilized bone marrow stem cells in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis of randomized control trials. Eur. J. Heart Fail. 2012, 14, 91–105.
137. Strauer, B.E.; Brehm, M.; Zeus, T.; Köstering, M.; Hernandez, A.; Sorg, R.V.; Kögler, G.; Wernet, P. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. Circulation 2002, 106, 1913–1918.
138. Jeevanantham, V.; Butler, M.; Saad, A.; Abdel-Latif, A.; Zuba-Surma, E.K.; Dawn, B. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: A systematic review and meta-analysis. Circulation 2012, 126, 551–568.
139. Gyongyosi, M.; Wojakowski, W.; Lemarchand, P.; Lunde, K.; Tendera, M.; Bartunek, J.; Marban, E.; Assmus, B.; Henry, T.D.; Traverse, J.H.; et al. Meta-Analysis of Cell-based CaRdiac stUdiEs (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data. Circ. Res. 2015, 116, 1346–1360.
140. De Jong, R.; Houtgraaf, J.H.; Samiei, S.; Boersma, E.; Duckers, H.J. Intracoronary stem cell infusion after acute myocardial infarction: A meta-analysis and update on clinical trials. Circ. Cardiovasc. Interv. 2014, 7, 156–167.
141. Rupp, S.; Bauer, J.; Tonn, T.; Schächinger, V.; Dimmeler, S.; Zeiher, A.M.; Schranz, D. Intracoronary administration of autologous bone marrow-derived progenitor cells in a critically ill two-yr-old child with dilated cardiomyopathy. Pediatr. Transpl. 2009, 13, 620–623.
142. Rupp, S.; Zeiher, A.M.; Dimmeler, S.; Tonn, T.; Bauer, J.; Jux, C.; Akintuerk, H.; Schranz, D. A regenerative strategy for heart failure in hypoplastic left heart syndrome: Intracoronary administration of autologous bone marrow-derived progenitor cells. J. Heart Lung Transpl. 2010, 29, 574–577.

143. Rupp, S.; Jux, C.; Bönig, H.; Bauer, J.; Tonn, T.; Seifried, E.; Dimmeler, S.; Zeiher, A.M.; Schranz, D. Intracoronary bone marrow cell application for terminal heart failure in children. Cardiol. Young 2012, 22, 558–563
144. Olgunturk, R.; Kula, S.; Sucak, G.T.; Ozdogan, M.E.; Erer, D.; Saygili, A. Peripheric stem cell transplantation in children with dilated cardiomyopathy: Preliminary report of first two cases. Pediatr. Transpl. 2010, 14, 257–260.
145. Lacis, A.; Erglis, A. Intramyocardial administration of autologous bone marrow mononuclear cells in a critically ill child with dilated cardiomyopathy. Cardiol. Young 2011, 21, 110–112.
146. Bergmane, I.; Lacis, A.; Lubaua, I.; Jakobsons, E.; Erglis, A. Follow-up of the patients after stem cell transplantation for pediatric dilated cardiomyopathy. Pediatr. Transpl. 2013, 17, 266–270
147. Limsuwan, A.; Pienvichit, P.; Limpijankit, T.; Khowsathit, P.; Hongeng, S.; Pornkul, R.; Siripornpitak, S.; Boonbaichaiyapruk, S. Transcoronary bone marrow-derived progenitor cells in a child with myocardial infarction: First pediatric experience. Clin. Cardiol. 2010, 33, E7–E12.
148. Regitz-Zagrosek, V.; Roos-Hesselink, J.W.; Bauersachs, J.; Blomström-Lundqvist, C.; Cífková, R.; De Bonis, M.; Iung, B.; Johnson, M.R.; Kintscher, U.; Kranke, P.; et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur. Heart J. 2018, 39, 3165–3241.
149. Thorne, S.; MacGregor, A.; Nelson-Piercy, C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. Heart 2006, 92, 1520–1525. [Google Scholar] [CrossRef]
150. Silversides, C.K.; Grewal, J.; Mason, J.; Sermer, M.; Kiess, M.; Rychel, V.; Wald, R.M.; Colman, J.M.; Siu, S.C. Pregnancy Outcomes in Women withHeart Disease: The CARPREG II Study. J. Am. Coll. Cardiol. 2018, 71, 2419–2430.
151. Drenthen, W.; Boersma, E.; Balci, A.; Moons, P.; Roos-Hesselink, J.W.; Mulder, B.J.; Vliegen, H.W.; van Dijk, A.P.; Voors, A.A.; Yap, S.C.; et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. Eur. Heart J. 2010, 31, 2124–2132.
152. Siu SM, S.C.; Sermer, M.; Harrison, D.A.; Grigoriadis, E.; Liu, G.; Sorensen, S.; Smallhorn BS, J.F.; Farine, D.; Amankwah, K.S.; Spears, J.C.; et al. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. Circulation 1997, 96, 2789–2794
153. Greutmann, M.; Silversides, C.K. The ROPAC registry: A multicentre collaboration on pregnancy outcomes in women with heart disease. Eur. Heart J. 2013, 34, 634–635.
154. Baumgartner, H.; De Backer, J.; Babu-Narayan, S.V.; Budts, W.; Chessa, M.; Diller, G.P.; Lung, B.; Kluin, J.; Lang, I.M.; Meijboom, F.; et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur. Heart J. 2021, 42, 563–645.
155. Hinze, A.; Kutty, S.; Sayles, H.; Sandene, E.K.; Meza, J.; Kugler, J.D. Reproductive and Contraceptive Counseling Received by Adult Women with Congenital Heart Disease: A Risk-based Analysis. Congenit. Heart Dis. 2013, 8, 20–31.
156. Lindley, K.J.; Madden, T.; Cahill, A.G.; Ludbrook, P.A.; Billadello, J.J. Contraceptive Use and Unintended Pregnancy in Women withCongenital Heart Disease. Obstet. Gynecol. 2015, 126, 363–369.
157. ACOG Practice Bulletin No. 206 Summary: Use of Hormonal Contraception in Women withCoexisting Medical Conditions. Obstet. Gynecol. 2019, 133, 396–399.

158. Halpern, D.G.; Weinberg, C.R.; Pinnelas, R.; Mehta-Lee, S.; Economy, K.E.; Valente, A.M. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. J. Am. Coll. Cardiol. 2019, 73, 457–476.
159. Grewal, J.; Siu, S.C.; Lee, T.; D'souza, R.; Dvir, M.; Singer, J.; Rychel, V.; Kiess, M.; Sermer, M.; Silversides, C.K. Impact of Beta-Blockers on Birth Weight in a High-Risk Cohort of Pregnant Women withCVD. J. Am. Coll. Cardiol. 2020, 75, 2751–2752.
160. Hayward, R.M.; Foster, E.; Tseng, Z.H. Maternal and Fetal Outcomes of Admission for Delivery in Women withCongenital Heart Disease. JAMA Cardiol. 2017, 2, 664–671
161. Rouse, C.E.; Easter, S.R.; Duarte, V.E.; Drakely, S.; Wu, F.M.; Valente, A.M.; Economy, K.E. Timing of Delivery in Women with Cardiac Disease. Am. J. Perinatol. 2022, 39, 1196–1203.
162. Ruys, T.P.; Roos-Hesselink, J.W.; Pijuan-Domènech, A.; Vasario, E.; Gaisin, I.R.; Iung, B.; Freeman, L.J.; Gordon, E.P.; Pieper, P.G.; Hall, R.; et al. Is a planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial? Heart 2015, 101, 530–536. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
163. Easter, S.R.; Rouse, C.E.; Duarte, V.; Hynes, J.S.; Singh, M.N.; Landzberg, M.J.; Valente, A.M.; Economy, K.E. Planned vaginal delivery and cardiovascular morbidity in pregnant women with heart disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020, 222, 77.e1–77.e11.
164. Dob, D.; Yentis, S. Practical management of the parturient with congenital heart disease. Int. J. Obstet. Anesth. 2006, 15, 137–144.