

# Diagnostyka i leczenie zespołu Eisenmengera

Piotr Hoffman

Klinika Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

## Streszczenie

Zespołem Eisenmengera określa się wrodzoną wadę serca z początkowo istotnym przeciekiem lewo-prawym, który doprowadził do rozwoju płucnej choroby naczyniowej i ciężkiego tętniczego nadciśnienia płucnego, w którego następstwie doszło do odwrócenia przecieku i centralnej sinicy. Jest główną przyczyną tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z wadami wrodzonymi serca. Wysoki naczyniowy opór płucny, będący istotą choroby, wynika z następstw dysfunkcji śródbłonna naczyniowego tętnic płucnych, do którego prowadzą przede wszystkim duża objętość przepływu i przewlekły wzrost sił ścinających działających na ścianę naczyń. Następuje zachwianie równowagi między czynnikami rozszerzającymi tętnice płucne a naczynioskurczowymi. Zmiany czynnościowe prowadzą do przebudowy morfologicznej tętnic i tętniczek płucnych i utrwalenia wysokiego tętniczego nadciśnienia płucnego. Desaturacja krwi tętniczej wywołuje wyrównawczą erytrocytozę. Obydwa czynniki powodują przewlekłe wielonarządowe uszkodzenia. Rozwój choroby wiąże się ze znacznym ograniczeniem tolerancji wysiłku, pogarszającą się jakością życia oraz złym rokowaniem. Terapia polega głównie na profilaktyce powikłań. W ostatnich latach wprowadzono do leczenia wszystkich postaci tętniczego nadciśnienia płucnego nowoczesną farmakoterapię opartą na trzech grupach leków — blokerach endoteliny-1, blokerach fosfodiesterazy typu 5 i prostanoidach. W omawianej grupie chorych największe znaczenie ma bosentan, bloker receptorów A i B endoteliny-1, co wiąże się z korzystnymi wynikami badania BREATHE-5, jedynego randomizowanego badania w tej grupie chorych, oraz jego kontynuacji — BREATHE-5 OLE. Bosentan okazał się preparatem bezpiecznym. Poprawił wydolność fizyczną mierzoną dystansem marszu 6-minutowego, klasę czynnościową według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA). W badaniach inwazyjnych wykazano poprawę parametrów charakteryzujących nadciśnienie płucne. Kolejne badanie sugeruje korzystny wpływ bosentanu na rokowanie chorych z zespołem Eisenmengera. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 4: 249–257)

**Słowa kluczowe:** wrodzona wada serca, tętnicze nadciśnienie płucne, zespół Eisenmengera, celowana farmakoterapia tętniczego nadciśnienia płucnego

## Wstęp

Doktor Victor Eisenmenger, austriacki lekarz, opisał w 1897 roku przypadek 32-letniego chorego z sinicą, znacznym ograniczeniem tolerancji wysiłku i niewydolnością serca, który zmarł po epizodzie krwiopłucia. Badanie pośmiertne wykazało duży

okołobłoniasty ubytek przegrody międzykomorowej z przemieszczeniem aorty nad ubytek. Określenie „zespół Eisenmengera” wprowadził w 1958 roku pionier kardiologii dr Paul Wood, definiujący tym terminem każdy przeciek wewnątrzsercowy lub na poziomie pni tętniczych, w wyniku którego dochodzi do nadciśnienia płucnego z wysokim naczynio-

**Adres do korespondencji:** Prof. dr hab. n. med. Piotr Hoffman, Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa-Anin, e-mail: hoffman@ikard.pl

**Tabela 1.** Klasyfikacja stanów klinicznych tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu wad wrodzonych serca [4]

Stan kliniczny tętniczego nadciśnienia płucnego	Definicja
Zespół Eisenmengera	Lewo-prawy przeciek prowadzący do ciężkiego wzrostu naczyniowego oporu płucnego. Dochodzi do odwrócenia przecieku na prawo-lewy lub dwukierunkowy. Manifestuje się sinicą, erytrocytozą i uszkodzeniem wielonarządowym
Tętnicze nadciśnienie płucne wynikające z przecieku lewo-prawego	Wzrost naczyniowego oporu płucnego jest łagodny/umiarkowany, obecny jest przeciek lewo-prawy wtórny do umiarkowanego/dużego ubytku. Sinica spoczynkowa nieobecna
Tętnicze nadciśnienie płucne z małym ubytkiem	Kliniczny obraz idiopatycznego płucnego nadciśnienia płucnego w przebiegu małych ubytków (ASD < 2 cm, VSD < 1 cm w echokardiografii)
Tętnicze nadciśnienie płucne po korekcji chirurgicznej	Tętnicze nadciśnienie płucne przetrwałe bezpośrednio po korekcji lub nawracające w odległej obserwacji, pomimo dobrego wyniku morfologicznego zabiegu

ASD (*atrial septal defect*) — ubytek przegrody międzyprzedsionkowej; VSD (*ventricular septal defect*) — ubytek przegrody międzykomorowej

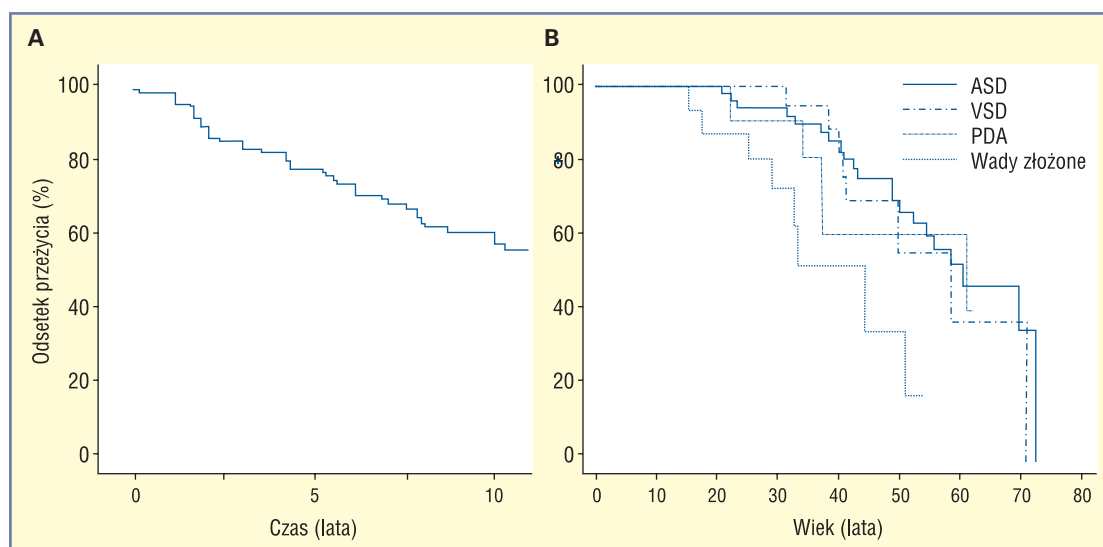
wym oporem płucnym [1]. Przez kolejne lata definicja nie uległa znaczącym modyfikacjom. Obecnie zespołem Eisenmengera określa się wrodzoną wadę serca z początkowo istotnym przeciekiem lewo-prawym, który doprowadził do rozwoju płucnej choroby naczyniowej i ciężkiego tętniczego nadciśnienia płucnego, w którego następstwie doszło do odwrócenia przecieku i centralnej sinicy [2].

Istnieją pewne różnice w przyczynach lewo-prawego przecieku pomiędzy wrodzonymi wadami serca, mogące mieć znaczenie kliniczne. O ile w przypadku dużego ubytku przegrody międzykomorowej lub przewodu tętniczego kierunek przecieku i jego objętość zależą głównie od różnicy ciśnień w krążeniu systemowym i płucnym, o tyle w przypadku dużego ubytku przegrody międzyprzedsionkowej zależą przede wszystkim od różnicy podatności prawej i lewej komory. Mniejsza podatność prawej komory, na przykład skutek przerostu mięśnia, sprzyja prawo-lewemu przeciekowi. Ciekawe, że zespół Eisenmengera rzadziej i później rozwija się u osób z dużym ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej. U chorego z zespołem Eisenmengera należy dokładnie określić wadę leżącą u jego podłoża, z uwzględnieniem lokalizacji ubytku, kierunku i wielkości przecieku [3].

Tętnicze nadciśnienie płucne związane z wadami wrodzonymi występuje w Europie i Ameryce Północnej u 1,6–12,5 miliona dorosłych, z czego zespół Eisenmengera dotyczy około 25–50% tej populacji [4]. W krajach o wysokim poziomie opieki zdrowotnej liczba chorych z zespołem Eisenmengera zmniejszyła się z około 8% w latach 50. ubiegłego wieku do około 4% obecnie [3].

Istotą choroby jest tętnicze nadciśnienie płucne, do którego dochodzi skutek uszkodzenia funkcji śródbłonna tętnic płucnych, spowodowanego zwiększoną objętością przepływu i wysokimi ciśnieniami w łożysku płucnym prowadzącymi do wzrostu sił ścinających. W obrazie histologicznym obserwuje się przerost błony środkowej tętniczek płucnych, zwłóknienie błony wewnętrznej i rozwój zmian splotowatych. Zmiany ściany naczyniowej sprzyjają adhezji i aktywacji płytek krwi i leukocytów, co aktywuje i nasila procesy zapalne oraz prozakrzepowe. Uszkodzenie czynności śródbłonna naczyniowego prowadzi do zwiększonej produkcji substancji o działaniu naczynioskurczowym, między innymi endoteliny-1 i zmniejszonej produkcji czynników rozszerzających naczynia — tlenu azotu, prostaglandyn, jelitowego wazoaktywnego białka jelitowego (VIP, *vasoactive intestinal peptide*). Aktywacja endoteliny przyczynia się nie tylko do czynnościowego utrwalenia skurczu tętniczek płucnych, ale także do ich przebudowy morfologicznej [3, 4]. Warto nadmienić, że zespół Eisenmengera jest jedną z klinicznych form tętniczego nadciśnienia płucnego. W tabeli 1 zestawiono wszystkie rodzaje tętniczego nadciśnienia płucnego wtórnego do wady wrodzonej serca [4].

Długość życia chorych z zespołem Eisenmengera jest znacznie ograniczona, choć nie tak bardzo, jak zwykle się uważać — opisywano przeżycia nawet do 7. dekad. Dłuższe przeżycie obserwuje się u chorych z zespołem Eisenmengera wikłającym proste wady przeciekowe (ryc. 1A, 1B) [5, 6]. Warto wspomnieć, że choroba ma indywidualny przebieg, który zależy od wielu czynników. Większość cho-



**Rycina 1.** Analiza zbiorczego odsetka przeżyć u dorosłych z zespołem Eisenmengera przeprowadzona metodą Kaplana-Meiera. Krzywe przeżycia dla całkowitej populacji 106 pacjentów (A) i odpowiednio z przeciekiem pierwotnym (B). Na podstawie [5]. ASD (*atrial septal defect*) — ubytek przegrody międzyprzedsionkowej; VSD (*ventricular septal defect*) — ubytek przegrody międzykomorowej; PDA (*patent ductus arteriosus*) — przetwarty przewód tętniczy Botalla

rych przeżywa do 4. dekady życia. Krócej żyją osoby z anomaliami genetycznymi, jak na przykład z trisomią 21 (zespół Downa). Z amerykańskiego rejestru *Congenital Heart Disease Natural History Studies* wynika, że połowa chorych z zespołem Eisenmengera na tle ubytku przegrody międzykomorowej przeżyła ponad 20 lat po rozpoznaniu. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia osób w wieku 10–19 lat wynosiło 95%, a powyżej 20 lat — 56% [1].

Jakość życia chorych z omawianej grupy jest gorsza, zaś wydolność fizyczna najbardziej upośledzona spośród wszystkich dorosłych z wrodzoną wadą serca. Zgodnie z danymi Dillera średnie maksymalne zużycie tlenu w tej grupie wynosi około 11 ml/kg/min i jest około połowę mniejsze niż u chorych po operacji serca jednokomorowego metodą Fontana [3]. Jednak w porównaniu z innymi formami tętniczego nadciśnienia płucnego zespół Eisenmengera wiąże się z lepszym rokowaniem. Wynika to prawdopodobnie z zachowanej funkcji prawej komory, która nie ulega fizjologicznej przebudowie po urodzeniu i pozostaje przerośnięta, oraz z obecności wady przeciekowej, co pozwala podtrzymać prawidłowy rzut serca (z zachowaniem pewnej rezerwy czynnościowej) kosztem hipoksemii i niedotlenienia organizmu. Hopkins i Waggoner ocenili echokardiograficznie morfologię i czynność komór serca u 60 chorych — 50 z zespołem Eisenmengera i 10 noworodków z nierestrykcyjnym ubytkiem przegrody międzykomorowej z lewo-prawym prze-

ciekiem — oraz u 20 płodów z prawidłowym sercem. Porównanie wyników w grupach wykazało podobieństwa morfologiczne — spłaszczenie przegrody międzykomorowej w całym cyklu serca i równą grubość mięśnia prawej i lewej komory. Także funkcja oceniana na podstawie zmiany pola powierzchni (*fractional area change*) była zachowana dla obu komór we wszystkich badanych grupach, choć u chorych z zespołem Eisenmengera funkcja prawej komory była nieco gorsza, jednak nadal w granicach normy. Jeżeli funkcja prawej komory była zmniejszona, towarzyszyło jej podobnego stopnia uszkodzenie lewej komory. W efekcie obserwowano wysoką korelację badanego parametru dla obu komór u wszystkich badanych. Dlatego, zdaniem autorów, zachowanie prawidłowej funkcji obu komór przyczynia się do lepszej funkcji chorych z zespołem Eisenmengera w porównaniu z innymi chorymi na tętnicze nadciśnienie płucne. Także, jak wspomniano wcześniej, brak regresji grubości mięśnia prawej komory i obecność dużego, nierestrykcyjnego ubytku przegrody międzykomorowej i wynikającego z tego wyrównania ciśnień między komorami stwarza mechanizm adaptacyjny prawej komory, od początku pracującej w warunkach przeciążenia ciśnieniowego [7].

## Diagnostyka

W przebiegu zespołu Eisenmengera dochodzi do postępującego uszkodzenia wielonarządowego,

**Tabela 2.** Najczęstsze powikłania narządowe obecne u chorych z zespołem Eisenmengera [3]

Udar mózgu, przemijający epizod niedokrwienny Krwawienie i skaza krwotoczna	Krwioplucie Zakrzepica tętnic płucnych Krwawienie śródmózgowe Obfite krwawienia miesięczne Krwawienia z nosa
Objawy hematologiczne	Wtórna erytrocytoza Trombocytopenia
Infekcje	Zapalenie wsierdzia Ropień mózgu Zapalenie płuc
Postępująca prawokomorowa niewydolność serca Zaburzenia rytmu serca i nagły zgon Dysfunkcja nerek	Zaburzenia funkcji kłębuszka Hiperurykemia Dna moczanowa
Dysfunkcja wątroby	Kamica pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych
Trądzik	
Nieprawidłowości kośćca	Skolioza Osteoartropatia przerostowa

o czym należy pamiętać w czasie diagnostyki i pełnej oceny klinicznej chorych. Powikłania te są w głównej mierze wynikiem hipoksemii (desaturacji krwi tętniczej wskutek przecieku prawo-lewego) i wtórnej erytrocytozy. W tabeli 2 zestawiono najczęstsze powikłania narządowe zespołu Eisenmengera [3].

Typowe kliniczne objawy zespołu Eisenmengera obejmują duszność, męczliwość oraz omdlenia. Badanie przedmiotowe nie ujawnia typowych zmian dla wad przeciekowych serca, na rozpoznanie mogą naprowadzić głośny II ton serca oraz cechy przerostu prawej komory towarzyszące sinicy centralnej, palcom pałeczkowatym i zmianom płytek paznokciowych w typie szkiełka zegarka. Może być słyszalny szmer niedomykalności zastawki płucnej o wyższej częstotliwości niż zwykle, przypominający charakterem szmer niedomykalności aortalnej. Wynika to z wysokiego ciśnienia rozkurczowego w tętnicy płucnej.

Rutynowa ocena obejmuje RTG klatki piersiowej, EKG, pomiar saturacji krwi tętniczej, badania laboratoryjne, obiektywną ocenę wydolności fizycznej (test marszu 6-minutowego, ergospirometria) oraz badanie echokardiograficzne. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej widać szerokie wnęki naczyniowe, mogą być obecne zwapnienia proksymalnych tętnic płucnych, następstwa krwotoków, a także poszerzenie sylwetki serca. Zdarza się, że badanie nie wykazuje cech charakterystycznych. Obraz 12-odprowadzeniowego EKG jest zgodny z przerostem prawej komory, może być obecny zespół

Katz-Wachtela. Badanie echokardiograficzne zwykle pozwala na ostateczne rozpoznanie morfologiczne oraz oszacowanie ciśnienia skurczowego, a często także średniego w tętnicy płucnej. W razie trudności w obrazowaniu wskazane jest wykonanie rezonansu magnetycznego serca, który dokładnie obrazuje serce oraz ocenia jego czynność. Tomografia komputerowa jest niezastąpiona w ocenie krwotoków płucnych oraz obciążonej złym rokowaniem zakrzepicy tętnic płucnych. Dokładne badania przedmiotowe, podmiotowe i echokardiograficzne precyzują ostateczne rozpoznanie i w efekcie u dorosłych nie ma zwykle wskazań do diagnostycznego cewnikowania serca. Badanie nadal ma jednak wartość w diagnostyce innych przyczyn wysokiego ciśnienia płucnego (zwężenia obwodowe tętnic płucnych, zwężenie żył płucnych). Należy je wykonać u wcześniej niebadanych chorych w celu oceny reaktywności tętnic płucnych po podaniu tlenu azotu lub prostacyklin. Ma to znaczenie terapeutyczne i prognostyczne.

Diagnostyka laboratoryjna powinna uwzględnić konieczność oceny powikłań ogólnoustrojowych, zgodnie z zestawieniem w tabeli 2. W badaniu morfologicznym krwi należy zwrócić uwagę na stopień erytrocytozy i poliglobulii związanej z fizjologiczną odpowiedzią na przewlekłą hipoksję oraz ocenić gospodarkę żelazową. Przy prawidłowej zawartości żelaza w erytrocytach i zasobach tkankowych nasilenie erytrocytozy jest odwrotnie proporcjonalne do spoczynkowego wysycenia tlenem krwi tętniczej

(faza skompensowana). Zwiększenie liczby krwinek czerwonych jest bowiem mechanizmem adaptacyjnym, zwiększającym możliwości transportu tlenu do tkanek. W porównaniu z chorymi skompensowanymi niedobór żelaza zaniża stężenie hemoglobiny u chorych z zespołem Eisenmengera. Klinicznie przejawia się podobnie do zespołu lepkości pomimo niezbyt wysokich wartości hematokrytu i erytrocytozy. Należy pamiętać, że nawet prawidłowe stężenie żelaza w surowicy krwi, normocytoza i normochromia nie dowodzą prawidłowych zasobów żelaza w tkankach. Jedynie 16% chorych z niedoborem żelaza ma mikrocytozę i hipochromię. Obserwowano nawet makrocytozę i nadbarwność wskutek niedoboru kwasu foliowego i witaminy B12. Jednocześnie rzeczywisty niedobór żelaza występuje u około 30% dorosłych z siniczą wrodzoną wadą serca. Powody niedoboru są różne, wynikają głównie z intensywnej erytropoezy i wyczerpywania zapasów. Inne przyczyny to krwiouputy, krwawienia z przewodu pokarmowego, ograniczenia dietetyczne, obfita menstruacja. Ze względu na istotną rolę żelaza w erytropoezie, transporcie tlenu do tkanek i wielu przemianach ogólnoustrojowych u chorych z zespołem Eisenmengera jego gospodarkę powinno się systematycznie oceniać. U osób w stanie stabilnym należy ją badać raz w roku, częściej w razie podejrzenia niedoborów. Badania nie powinny obejmować wyłącznie stężenia hemoglobiny, erytrocytozy i hematokrytu. Należy rozszerzyć je o ocenę stężenia ferrytyny oraz saturacji transferyny. Na obniżone rezerwy żelaza wskazują wartości ferrytyny mniejsze lub równe  $15 \mu\text{g/l}$  i saturacja transferyny wynosząca co najwyżej 15% [8].

Stratyfikacja ryzyka w tej grupie nie jest łatwa i wymaga uwzględnienia wielu danych. Gorsze rokowanie wiąże się z wyższą klasą według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*), arytmia, dysfunkcją prawej komory, wyższym stężeniem kreatyniny oraz kwasu moczowego [3]. Do czynników wskazujących na złe rokowanie zalicza się zmniejszenie objętości przepływu systemowego poniżej  $2,9 \text{ l/min}$  oraz ciśnienie w prawym przedsionku wynoszące co najwyżej  $7 \text{ mm Hg}$  [6]. Krótsze przeżycie charakteryzuje chorych z zespołem Eisenmengera na podłożu złożonych wad wrodzonych serca. Należy pamiętać o wysokim ryzyku zgonu związanym z pozasercowymi zabiegami chirurgicznymi i ciążą.

## Leczenie

Z oczywistych powodów kluczową rolę w terapii ma profilaktyka, czyli korekcja chirurgiczna wady

przeciekowej. Z różnych przyczyn, choć coraz rzadziej, niektórzy chorzy nie są poddawani zabiegowi. W grupie dorosłych z zespołem Eisenmengera opisanej przez badaczy japońskich wcześniej nie rozpoznano wady u 53% z ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej, u 30% z ubytkiem w przegrodzie międzykomorowej, u 29% z przetrwałym przewodem tętniczym oraz u 16% ze złożonymi wrodzonymi wadami serca. Inne przyczyny, które doprowadziły do zespołu Eisenmengera, obejmowały zaniechanie cewnikowania serca w dzieciństwie i odmowę leczenia chirurgicznego [6].

Utrwalony wysoki naczyniowy opór płucny jest przeciwwskazaniem do korekcji wady przeciekowej, którego obecność w tak późnym okresie sprzyja lepszemu rokowaniu poprzez zachowanie rzutu serca (o czym wspomniano wcześniej), pomimo następstw prawo-lewego przecieku. Europejskie standardy określają górną granicę naczyniowego oporu płucnego, która stanowi przeciwwskazanie do korekcji, na poniżej  $2/3$  naczyniowego oporu systemowego lub ciśnienia płucnego poniżej  $2/3$  ciśnienia systemowego (w warunkach prawidłowych lub po podaniu tlenu azotu, lub po wdrożeniu terapii celowanej) przy zachowanym przecieku lewo-prawym  $Qp/Qs > 1,5$ , z różną siłą zaleceń: IIbC dla ubytku przegrody międzyprzedsionkowej i IIaC dla ubytku przegrody międzykomorowej oraz przetrwałego przewodu tętniczego [2]. Zamknięcie ubytku u chorego z wysokimi wartościami oporu płucnego wiąże się z bardzo dużą śmiertelnością, w razie przeżycia rokowanie jest gorsze niż chorego z zespołem Eisenmengera, a zgodne z historią naturalną idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego.

Leczenie zespołu Eisenmengera polega na unikaniu powikłań wynikających z wady serca, tętniczego nadciśnienia płucnego i następstw hipoksemii oraz stosowaniu celowanej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Zalecenia profilaktyczne dotyczą ograniczonej aktywności fizycznej, unikania przegrzania, odwodnienia, troskliwej higieny osobistej. Kobiety należy poinformować o jednoznaczonym zakazie ciąży, związanej z około 50-procentowym ryzykiem zgonu matki. Konieczna jest skuteczna antykoncepcja; niestety, do tej pory nie ustalono jednoznacznych rekomendacji co do jej sposobu.

Kluczowa jest profilaktyka infekcyjnego zapalenia wsierdza.

Nadal częstą praktyką jest pochopne stosowanie krwioupuśców jedynie w celu obniżenia hematokrytu. Mając na uwadze mechanizm adaptacji do desaturacji i pozytywną rolę erytrocytozy z jednej strony, a z drugiej problemy wynikające z niedobor-

**Tabela 3.** Zalecenia dotyczące postępowania profilaktycznego w zespole Eisenmengera [2]

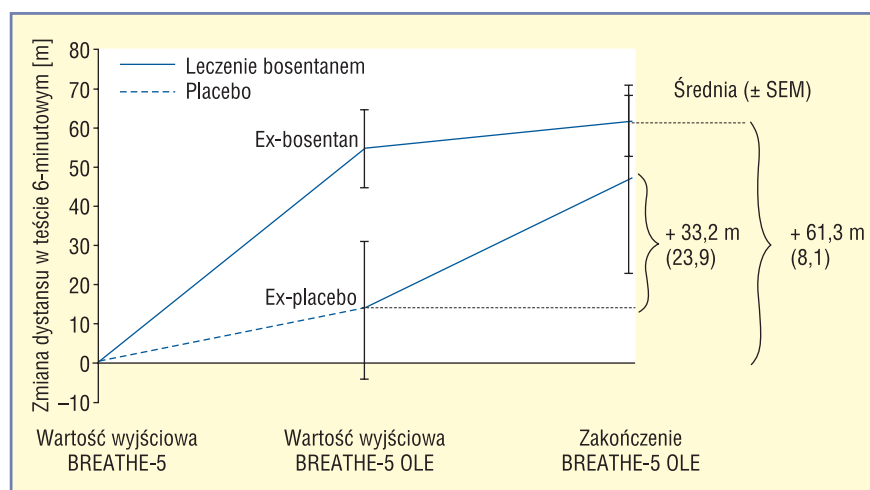
<p>Należy unikać/zabronić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciąży</li> <li>Niedoboru żelaza, niedokrwistości (uwaga na zbędne krwiouputy!)</li> <li>Odwodnienia</li> <li>Chorób zakaźnych — coroczne szczepienie przeciw grypie, co 5 lat przeciwko pneumokokom</li> <li>Palenia tytoniu, nadużywania alkoholu</li> <li>Żyłnych elektrod układu stymulującego/kardiowertera-defibrylatora</li> <li>Nadmiernych wysiłków fizycznych</li> <li>Ekspozycji na wysoką temperaturę (sauna, gorący prysznic)</li> </ul> <p>Postępowanie/inne zalecenia redukujące ryzyko powikłań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Używanie filtrów powietrza na cewnikach żylnych</li> <li>Konsultacja z kardiologiem opiekującym się chorymi z zespołem Eisenmengera w razie konieczności podania innych leków/zmiany leczenia i/lub konieczności jakiegokolwiek zabiegu</li> <li>Niezwłoczne leczenie infekcji górnych dróg oddechowych</li> <li>Unikanie/szczególna ostrożność w razie konieczności stosowania leków uszkadzających funkcje nerek</li> <li>Antykoncepcja</li> </ul>
---

ru żelaza — jest to praktyka bardzo szkodliwa. Z klinicznego punktu widzenia należy pamiętać, że objawy zespołu lepkości mogą wynikać właśnie z niedoboru żelaza. Zespół lepkości jest rzadki u chorych z zespołem Eisenmengera i z wyrównaną gospodarką żelazem. Obawa przed powikłaniami zakrzepowo-udarowymi u tych osób także nie jest uzasadniona. Odwrotnie, powikłania te są częstsze u chorych poddawanych bezzasadnym krwiouputom, prowadzącym do niedoboru żelaza. Częste krwiouputy powodują również dalsze ograniczenie tolerancji wysiłku. W razie objawów lepkości i zmniejszonego stężenia żelaza należy ostrożnie wprowadzić jego suplementację małymi dawkami, pod kontrolą hematokrytu, stężenia ferrytyny w surowicy i saturacji transferyny. Korekcja niedoboru żelaza łagodzi objawy zespołu lepkości. Są dwa wskazania do krwiouputu — zaawansowany zespół lepkości przy prawidłowych zasobach żelaza, po wykluczeniu odwodnienia i hematokrycie przekraczającym 65%, oraz w celu czasowej poprawy hemostazy, przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Zabieg polega na upuszczeniu 250–500 ml krwi z następowym uzupełnieniem objętości, na przykład 0,9-procentowym roztworem NaCl z użyciem filtrów powietrza [2, 3].

Zespół Eisenmengera nie jest wskazaniem do podawania leków przeciwrzepliwych i przeciwplatekcyjnych, o ile nie ma typowych wskazań (np. migotanie przedsionków). Zaburzenia rytmu serca są odporne na leczenie farmakologiczne, w uzasadnionych przypadkach konieczna jest elektroterapia. Nie ma wskazań do leczenia bezobjawowej hiperuryke-

mii. W tabeli 3 zestawiono wybrane zalecenia dotyczące profilaktyki w tej grupie chorych.

Nowoczesna, celowana farmakoterapia tętniczego nadciśnienia płucnego opiera się na trzech grupach leków — blokerach endoteliny-1, blokerach fosfodiesterazy typu 5 i prostanoidach. U chorych z zespołem Eisenmengera większość prac dotyczy zastosowania bosentanu, blokera receptorów A i B endoteliny-1. Zainteresowanie blokadą receptorów endoteliny u tych chorych wynika z wcześniejszej opisanego roli tej substancji w patomechanizmie uszkodzenia krążenia płucnego. Zachęceniu korzystnymi wynikami jego stosowania u dzieci z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym, Christensen i wsp. opisali własne doświadczenia z wykorzystaniem leku w małej grupie 9 dorosłych chorych z zespołem Eisenmengera [wiek od 26 do 69 (!) lat]. Obserwacja trwająca średnio 9,5 miesiąca wykazała poprawę u 6 leczonych o więcej niż jedną klasę NYHA, znamienne statystycznie polepszenie saturacji krwi tętniczej z  $79 \pm 5\%$  do  $88 \pm 6\%$ . Stężenie hemoglobiny nie zmieniło się. Nie obserwowano działań niepożądanych związanych z podawaniem leku, poza nudnościami z okresową biegunką u jednego chorego. W szczególności nie stwierdzono zaburzeń funkcji wątroby. Chorzy wskazywali na poprawę jakości życia. Należy pamiętać o bardzo skromnej liczebnie badanej grupie i możliwym efekcie placebo — badanie miało retrospektywny charakter. Nie wykonywano również testów czynnościowych, na przykład testu marszu 6-minutowego [9]. Liczniejszą grupę 21 dorosłych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, w tym 15 z zespołem



**Rycina 2.** Zmiana dystansu marszu w teście 6-minutowym od początku badania BREATHE-5 do końca badania BREATHE-5 OLE (*open label extension*). Na podstawie [12]. SEM (*standard error of measurement*) — standardowy błąd pomiaru

Eisenmengera, poddali ocenie badacze greccy [10]. Wśród badanych 5 znajdowało się w II klasie czynnościowej według NYHA, a średnia saturacja krwi tętniczej wynosiła u nich 87%. Po 16 tygodniach przyjmowania bosentanu zaobserwowano statystycznie znamienne poprawę klasy czynnościowej według NYHA, szczytowe zużycie tlenu w czasie wysiłku wzrosło z średnio 16,8 ml/kg/min do 18,3 ml/kg/min. Czas próby wysiłkowej na bieżni wydłużył się z 9 do 10,7 min, a indeks Borga w czasie testu marszu 6-minutowego zmniejszył się z 2,8 do 2,0, czemu towarzyszyło wydłużenie dystansu z 416 do 459 m w teście 6-minutowego marszu. W badaniu hemodynamicznym wykazano obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej z 87 do 81 mm Hg, wzrost wskaźnika objętości przepływu płucnego z 3,2 do 3,7 l/min/m<sup>2</sup> oraz zwiększenie stosunku przepływu płucnego do systemowego z 1,2 do 1,4 z towarzyszącym spadkiem oporu płucnego z 2232 do 1768 dyn/s/cm<sup>-5</sup>. Dwóch chorych będących początkowo w IV klasie NYHA zmarło po okresie poprawy [10].

Badanie BREATHE-5 jest jedynym do tej pory randomizowanym badaniem potwierdzającym korzyści leczenia bosentanem chorych z zespołem Eisenmengera. Ocenie poddano 54 chorych, spośród których 37 otrzymało bosentan, a 17 placebo. Po 16 tygodniach wykazano znamienne statystyczne wydłużenie dystansu w teście 6-minutowego marszu średnio o 53,1 m. W grupie otrzymującej placebo zarejestrowano skrócenie dystansu o 9,7 m. Poprawa wydolności utrzymywała się przez kolejne 24 tygodnie przyjmowania bosentanu. Podczas oceny przeprowadzonej na podstawie badania inwazyjnego wykazano znamienne statystycznie obniżenie

wskaźnika naczyniowego oporu płucnego średnio o 472 dyn/s/cm<sup>-5</sup> i obniżenie średniego ciśnienia płucnego średnio o 5,5 mm Hg. W badaniu potwierdzono dobrą tolerancję preparatu w tej grupie chorych. Po jego zakończeniu bosentan podano uczestnikom przez kolejne 24 tygodnie z włączeniem grupy otrzymującej wcześniej placebo (bosentan 62,5 mg 2 × dziennie przez 4 tygodnie, następnie przez 20 tygodni 125 mg 2 × 1 dziennie w obu grupach). Wykazano nie tylko znaczną poprawę czynnościową w grupie wcześniej nieleczonej, ale również dalszą poprawę w grupie osób wcześniej przyjmujących bosentan (ryc. 2) [11, 12].

Badania BREATHE-5 i jego kontynuacja BREATHE-5 OLE nie odpowiadają na istotne pytanie, czy leczenie bosentanem korzystnie wpływa na rokowanie. Jedyną pracą przemawiającą za takimi korzyściami jest publikacja Dimopoulosa i wsp., którzy wykazali korzystny wpływ rokowniczy terapii celowanej u 229 chorych z zespołem Eisenmengera na podstawie retrospektywnej obserwacji obejmującej średnio 4 lata. Zaawansowanej farmakoterapii poddano 68 chorych, spośród których 73,5% otrzymywało bosentan, 25% sildenafil i 1,5% (1 pacjent) epoprostenol. Z grupy otrzymującej bosentan u 5 zastosowano sildenafil, w tym u 3 zamiennie, a u 2 jako element terapii skojarzonej. Pięciu chorym, u których rozpoczęto leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafiliem, podano następnie bosentan, w tym 2 w terapii skojarzonej. Chory, u którego leczenie rozpoczęto od epoprostenolu, wymagał następnie terapii skojarzonej bosentanem i sildenafiliem. W czasie obserwacji zmarło 52 chorych, spośród nich tylko 2 poddano terapii ce-

**Tabela 4.** Wskazania do leczenia farmakologicznego tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu zespołu Eisenmengera [1]

Zalecenie	Klasa	Poziom
Celowane leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w wadach wrodzonych serca powinno się prowadzić wyłącznie w ośrodkach specjalistycznych	I	C
Antagonistę receptora endoteliny — bosentan — należy włączyć u pacjentów z zespołem Eisenmengera w III klasie czynnościowej według NYHA	I	B
Stosowanie innych antagonistów receptora endoteliny, inhibitorów forfodiesterazy typu 5 oraz prostanoidów należy rozważyć u pacjentów z zespołem Eisenmengera w III klasie czynnościowej według NYHA	IIa	C
U pacjentów z zespołem Eisenmengera w III klasie czynnościowej według NYHA można rozważyć leczenie skojarzone	IIb	C
Należy unikać stosowania antagonistów kanału wapniowego u pacjentów z zespołem Eisenmengera	III	C

NYHA (*New York Heart Association*) — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

lowanej [13]. Warto nadmienić, że w innej pracy nie wykazano korzyści z dodania sildenafilu w trakcie podawania bosentanu u 21 chorych, poza wzrostem spoczynkowej saturacji [14]. Sildenafil dodawano jednak u każdego chorego, a nie w razie braku korzyści leczenia bosentanem, stąd też efekt terapii skojarzonej w razie suboptymalnej odpowiedzi na bosentan wymaga dalszych ustaleń.

Na podstawie powyższych danych Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) sformułowało zalecenia, zgodnie z którymi chorych z zespołem Eisenmengera w III klasie NYHA powinno się leczyć bosentanem. W tabeli 4 zestawiono zalecenia w tej grupie osób, zgodnie z wytycznymi ESC [1].

Przeszczep serca i płuc bądź płuc z korekcją wady serca wiąże się z dużą śmiertelnością, a wyniki nie odbiegają od transplantacji płuc z innych wskazań.

Chorych z zespołem Eisenmengera leczy się w ramach Programu Terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia w Klinice Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie-Aninie od września 2010 roku. Po 3 miesiącach terapii u 28 chorych w średnim wieku 33 lata stwierdzono wydłużenie dystansu marszu 6-minutowego o  $54,21 \pm 50,55$  m, wzrost spoczynkowej saturacji tlenem krwi tętniczej o  $2 \pm 5\%$  bez wpływu na wysiłkową desaturację. Erytrocytoza zmniejszyła się o  $0,27 \pm 0,36 \times 10^{12}/l$ , stężenie hemoglobiny o  $0,88 \pm 0,95$  mmol/l, zaś hematokryt o  $2,4 \pm 2,9\%$ . Były to zmiany znamienne statystycznie. Większe obniżenie erytrocytozy, stężenia hemoglobiny oraz hematokrytu odnotowano u chorych z wyższym stężeniem N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B. Obecnie grupa leczona zwiększyła się do 40 osób.

## Podsumowanie

Zespół Eisenmengera jest najczęściej powikłaniem wrodzonej wady serca i/lub pni tętniczych z początkowo dużym przeciekiem lewo-prawym, wcześniej nieleczonej. Choć rokuje lepiej niż inne formy tętniczego nadciśnienia płucnego, wiąże się ze znacznym ograniczeniem tolerancji wysiłku i wielonarządowymi powikłaniami. Wpływają one na znaczną chorobowość i gorszą jakość życia. Rozpoznanie zespołu Eisenmengera jest zwykle łatwe. Leczenie obejmuje profilaktykę, dostosowanie trybu życia do ograniczonej wydolności fizycznej oraz ostrożnej farmakoterapii objawowej. Zastosowanie blokera receptorów A i B endoteliny-1, bosentanu, wiąże się z poprawą jakości życia i może korzystnie wpływać na rokowanie. Skuteczność innych leków wykorzystywanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego wymaga potwierdzenia u chorych z zespołem Eisenmengera, choć ich stosowanie u osób, u których nie następuje poprawa, wymaga zawsze rozważenia jako rozwiązanie alternatywne lub w terapii łączonej.

## Piśmiennictwo

- Rosenzweig E.B., Barst R.J. Eisenmenger's Syndrome: Current Management. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2002; 45: 129–138.
- Baumgartner H., Bonhoffer P., Groot N.M.S. i wsp. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2915–2957.
- Diller G.P., Gatzoulis M.A. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007; 115: 1039–1050.
- Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. i wsp. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: S43–S54.



5. Daliento L., Somerville J., Presbitero P. i wsp. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1845–1855.
6. Oya H., Nagaya N., Uematsu M. i wsp. Poor prognosis and related factors in adults with Eisenmenger syndrome. *Am. Heart J.* 2002; 143: 739–744.
7. Hopkins W.E., Waggoner A.D. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 34–38.
8. Spence M.S., Balaratnam M.S., Gatzoulis M.A. Clinical update: cyanotic adult congenital heart disease. *Lancet* 2007; 370: 1530–1532.
9. Christensen D., McConnell M.E., Book W.N. i wsp. Initial experience with Bosentan therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2004; 84: 261–263.
10. Apostolopoulou S.C., Manginas A., Cokkinos D.V., Rammos S. Effect of the oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Heart* 2005; 91: 1447–1452.
11. Galie N., Beghetti M., Gatzoulis M. i wsp. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48–54.
12. Gatzoulis M.A., Beghetti M., Galie N. i wsp. Long-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger Syndrome: Results of the BREATH-5 open-label extension study. *Int. J. Cardiol.* 2008; 127: 27–32.
13. Dimopoulos K., Inuzuka R., Goletto S. i wsp. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 121: 2–25.
14. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V. i wsp. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo controlled, double-blinded trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1124–1131.