

Nejc Pavšič<sup>1</sup>, Katja Prokšelj<sup>2</sup>

# Eisenmengerjev sindrom

## *Eisenmenger Syndrome*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Eisenmengerjev sindrom, pljučna arterijska hipertenzija, prirojene srčne napake

Pljučna arterijska hipertenzija je zaplet pri prirojenih srčnih napakah z levo-desnim spojem. Zaradi napredovanja pljučne žilne bolezni lahko pride do obrata spoja in pojava centralne cianoze, kar klinično imenujemo Eisenmengerjev sindrom. Zanj je značilna večorganska prizadetost in številni zapleti, ki povečajo obolevnost in umrljivost bolnikov ter močno vplivajo na njihovo kvaliteto življenja. Ob značilni klinični sliki s centralno cianozo in z betičastimi prsti diagnozo najpogosteje potrdimo z ultrazvočno preiskavo srca. Pri bolnikih z Eisenmengerjevim sindromom kirurška poprava prirojene srčne napake ni več mogoča. Bolnike lahko zdravimo s specifičnimi zdravili za pljučno arterijsko hipertenzijo, ki izboljšajo kvaliteto življenja, telesno zmogljivost in podaljšajo življenje. V redkih primerih je mogoča presaditev srca in pljuč ali presaditev pljuč in poprava prirojene srčne napake. Zaradi kompleksnosti bolezni in številnih spremljajočih zapletov je obravnavanje teh bolnikov zahtevna, zato jih vodimo v centrih, ki so usmerjeni v vodenje bolnikov s prirojenimi srčnimi napakami.

### ABSTRACT

KEY WORDS: Eisenmenger syndrome, pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease

Eisenmenger syndrome is a clinical syndrome that develops as a consequence of advanced pulmonary arterial hypertension in a small number of patients with congenital heart disease and left-to-right shunts. It is associated with multi-organ involvement and numerous systemic complications, which greatly affect the quality of life and reduce life expectancy of the patients. Diagnosis is achieved by observing the typical clinical picture of central cyanosis and with the use of different diagnostic methods, most commonly by echocardiography. In patients with Eisenmenger syndrome, surgical repair of congenital heart defect is no longer possible. Specific therapy for pulmonary arterial hypertension is available and has been shown to improve the quality of life, physical capacity and survival of these patients. In rare cases, combined heart and lung or isolated lung transplantation with cardiac defect repair is also possible. Treatment of patients with Eisenmenger syndrome is challenging and should be performed in centres specialized in managing adults with congenital heart disease.

<sup>1</sup> Nejc Pavšič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; nejc.pavsic@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

## UVOD

Pri okoli 5 % bolnikov s prirojeno srčno napako (PSN) z levo-desnim spojem (angl. *shunt*) se bolezen zaplete s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) (1). Napredovanje PAH lahko privede do obrata spoja in pojava cianoze, kar klinično opisujemo kot Eisenmengerjev sindrom (ES) (2). Sindrom je pri bolniku z defektom prekatnega pretina (angl. *ventricular septal defect*, VSD) leta 1897 prvi opisal Victor Eisenmenger, po katerem ga je leta 1951 poimenoval Paul Wood (3, 4).

Prevalenca ES v razvitem svetu se je v zadnjih letih razpolovila in ocenjujejo, da se ES razvije pri 1–4 % odraslih bolnikov s PSN, pogosteje pri ženskah (5–8).

## PATOFIZIOLOGIJA

ES nastane pri bolnikih s PSN z anatomsko povezavo med levimi in desnimi srčnimi votlinami, ki omogoča levo-desni spoj. Take napake so raznolike. Glede na tip napake jih delimo v enostavne in zapletene, glede na mesto napake pa na pretrikuspidalne in potrikuspidalne. Najpogostejše PSN, povezane z nastankom ES, so defekt prekatnega pretina, defekt preddvorno-prekatnega pretina (angl. *atrioventricular septal defect*, AVSD), defekt preddvornega pretina (angl. *atrial*

*septal defect*, ASD) in odprt Botallov vod (angl. *persistent ductus arteriosus*, PDA) (9). Zapletene PSN, povezane z nastankom ES, so skupno arterijsko deblo, aortopulmonalno okno in druge (tabela 1).

Zaradi levo-desnega spoja je pretok krvi skozi pljučno žilje povečan. Pljučne arterije so izpostavljene povečanemu pretoku (strižne sile) in tlaku (cirkumferenčni stres), kar poškoduje endotelij. Okvarjena endotelijska funkcija poruši ravnovesje izločanja vazoaktivnih substanc, ki so ključne pri uravnavanju upornosti pljučnega žilja. Izloča se več vazokonstriktorjev (endotelin-1 in tromboksan A<sub>2</sub>) ter manj vazodilatatorjev (prostaciklin in dušikov oksid), kar premakne razmerje v prid vazokonstrikcije (10–12). Obenem se izločajo tudi večje količine rastnih faktorjev, predvsem žilnega endotelijskega rastnega faktorja (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF). Zaradi funkcijskih in strukturnih sprememb pljučnih arterij se poveča pljučna žilna upornost (angl. *pulmonary vascular resistance*, PVR) in pljučni tlaki (13). Kadar PVR preseže sistemsko, se prvotni levo-desni spoj obrne v desno-levi spoj. Obratu spoja sledi pojav centralne cianoze, kar klinično opisujemo kot ES.

**Tabela 1.** Delitev prirojenih srčnih napak, pri katerih lahko nastane Eisenmengerjev sindrom. ASD – defekt preddvornega pretina (angl. *atrial septal defect*, ASD), VSD – defekt prekatnega pretina (angl. *ventricular septal defect*), AVSD – defekt preddvorno-prekatnega pretina (angl. *atrioventricular septal defect*), PDA – odprt Botallov vod (angl. *persistent ductus arteriosus*).

Tip napake	Mesto napake
Enostavne napake: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASD</li> <li>• VSD</li> <li>• PDA</li> </ul>	Pretrikuspidalne napake: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASD</li> <li>• delni/popolni anomalni pljučni venski priliv</li> </ul>
Zapletene napake: <ul style="list-style-type: none"> <li>• AVSD</li> <li>• skupno arterijsko deblo</li> <li>• aortopulmonalno okno</li> <li>• transpozicija velikih arterij z VSD</li> <li>• delni/popolni anomalni pljučni venski priliv</li> <li>• enoprekatno srce</li> </ul>	Potrikuspidalne napake: <ul style="list-style-type: none"> <li>• VSD</li> <li>• PDA</li> <li>• skupno arterijsko deblo</li> <li>• aortopulmonalno okno</li> <li>• transpozicija velikih arterij</li> <li>• enoprekatno srce</li> </ul>

Največje tveganje za nastanek ES predstavljajo zapletene PSN. ES se že v otroštvu razvije pri skoraj vseh bolnikih z neoperiranim skupnim arterijskim deblom in pri okoli 50 % bolnikov z neoperiranim VSD, pri enostavnih PSN pa se večinoma pojavi šele v odrasli dobi (14). Večje tveganje za pojav ES imajo tudi bolniki s sočasnim Downovim sindromom (15, 16).

## KLINIČNA SLIKA

Večina bolnikov z ES je simptomatskih. Simptomi so najpogosteje nespecifični. Glavna simptoma sta dispneja in slabša telesna zmogljivost, redkeje navajajo prsne bolečine, palpitacije, vrtoglavice in sinkope (6–8). Pojavljajo se tudi simptomi in znaki večorganske prizadetosti in zapletov.

## Telesna zmogljivost

Med bolniki s PSN imajo bolniki z ES najslabšo telesno zmogljivost (17). Večina jih navaja velike omejitve ob naporih, več kot polovica jih je v funkcijskem razredu NYHA III ali IV (angl. *New York Heart Association*) (7, 8).

## Klinični pregled

Najznačilnejša klinična znaka bolnikov z ES sta centralna cianoza in betičasti prsti. Centralna cianoza je vidna kot modrikasta obarvanost jezika in vidnih sluznic (15). Nastane ob mešanju krvi zaradi desno-levega spoja, ko koncentracija deoksigeniranega hemoglobina v krvi poraste nad 50 g/l. Pri večini bolnikov je prisotna že v mirovanju, nekateri pa so cianotični le ob naporu. Za bolnike s PDA je značilna t. i. diferencialna cianoza. Ker se PDA združi z descendentno aorto za odcepiščem leve arterije subklavije, je cianoza prisotna le na spodnjih okončinah, na zgornjih pa ne. Prav tako se pri bolnikih s PDA lahko pojavijo izolirani betičasti prsti nog, medtem ko so sicer za bolnike z ES značilni simetrični betičasti prsti vseh okončin (slika 1) (18). Če so betičastim prstom pridružene še bolečine v sklepih

in kosteh (periostitis), je treba pomisliti na sindrom hipertrofične osteoartropatije (19).

Pri telesnem pregledu srca so lahko tipne pulzacije ob spodnjem levem robu prsnice, ki so posledica hipertrofije desnega prekata. Prav tako so lahko tipne pulzacije centralnih pljučnih arterij. Zaradi pljučne hipertenzije je ob avskultaciji srca slišen poudarjen drugi srčni ton, lahko je prisoten tudi četrti srčni ton (15). Šum prvotne PSN zaradi obrata spoja običajno izgine (5). Slišen je lahko zgodnji diastolični šum pulmonalne regurgitacije, ki je posledica razširitve pljučne arterije, in/ali holosistolni šum trikuspidalne regurgitacije, ki nastane ob razširitvi obroča trikuspidalne zaklopke. Okoli 20 % bolnikov z ES ima znake desnostranskega srčnega popuščanja: prekomerno polnjene vratne vene, otekline nog in povečana jetra z ascitesom (8).

## Zapleti

### Sekundarna eritrocitoza in hiperviskozni sindrom

Kronična tkivna hipoksija ob desno-levem spoju vodi v večje nastajanje eritropoetina v ledvicah in v sekundarno eritrocitozo (20). Visoke vrednosti hemoglobina in hematokrita predstavljajo fiziološki odgovor na centralno cianozo in jih večina bolnikov dobro prenaša. Pri okoli 10 % bolnikov z višjimi vrednostmi hematokrita (običajno nad 65 %) se lahko pojavijo simptomi sindroma hiperviskoznosti z motnjami vida, glavoboli, vrtoglavicami, s šumenjem v ušesih, z bolečinami v sklepih in mišicah ter mravljinčenjem (21).

### Krvavitve in tromboze

Večje tveganje za krvavitve pri ES je povezano s trombocitopenijo, z nepravilnostmi v delovanju trombocitov in motnjami v kasadi strjevanja krvi (22). Pogoste so predvsem hemoptize, ki se pojavijo pri 11–33 % bolnikov z ES (23, 24). Največkrat so posledica nastanka bronhialnih kolateral ob dolgotrajni centralni cianozi ali pljučnega infarkta ob trombozi pljučne arterije. Pojavijo se



**Slika 1.** Bolnik z Eisenmengerjevimi sindromom. Zgoraj: betičasti prsti rok, spodaj: betičasti prsti nog.

lahko tudi možganske krvavitve, menoragija in ponavljajoče se epistakse.

Sočasno je povečano tveganje za tromboze. Tromboze pljučne arterije se pojavijo pri okoli 30 % bolnikov in so povezane s pojavom hemoptiz in pljučnim infarktom (25–27). Zaradi nevarnosti paradoksnih embolije ob desno-levem spoju je povečano tudi tveganje za možgansko kap ali prehodni ishemični napad.

### Motnje srčnega ritma

Motnje srčnega ritma se pojavijo pri okoli 15 % bolnikov z ES (7, 8). Prevladujejo nadprekatni in prekatni prezgodnji utripi ter nadprekatne motnje ritma (preddvorno migetanje ali plapolanje) (23). Redkeje se pojavijo prekatne motnje srčnega ritma, ki so lahko vzrok nenadne srčne smrti.

### Drugi zapleti

Bolniki z ES imajo večje tveganje za nastanek okužb, predvsem pljučnice, infekcijskega endokarditisa in možganskega abscesa (23). Pogosta je okvara ledvične funkcije, ki se kaže z zvišanimi serumskimi vrednostmi kreatinina in sečnine. Protin (putiko) ima okoli 20 % bolnikov z ES. Pojavijo se lahko tudi žolčni kamni in holecistitis (9).

## DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

Z diagnostičnimi preiskavami opredelimo osnovno bolezen, sistemske zaplete ter ocenimo telesno zmogljivost bolnika.

### Laboratorijski testi

Pri bolnikih z ES je treba opraviti pregled celotne krvne slike, biokemične preiskave seruma in teste ledvične ter jetrne funkcije. Značilna je sekundarna eritrocitoza, katere stopnja je odvisna od stopnje hipoksemije. Pogosto je pomanjkanje železa, zato redno ocenjujemo vsebnost železa in stanje zaloga železa (feritin in zasičenost transferina) (28). Vrednosti možganskega natriuretičnega peptida (angl. *brain natriuretic peptide*, BNP) in N-terminalnega možganskega

natriuretičnega propeptida (angl. *N-terminal brain natriuretic propeptide*, NT-proBNP) so pogosto povišane, predvsem ob napredovanju desnostranskega srčnega popuščanja, in so kazalnik prognoze (29, 30).

### Elektrokardiogram

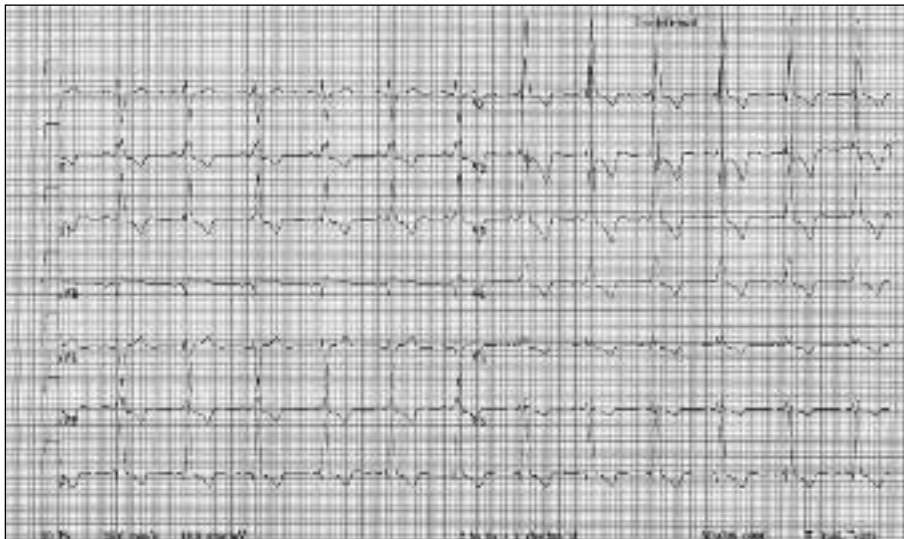
Na posnetku EKG ugotovljamo znake povečanja desnega preddvora (t. i. »*P pulmonale*«), hipertrofijo desnega prekata ter popolni ali nepopolni desnokračni blok. Zaradi kronične PAH so lahko prisotni tudi negativni valovi T v spodnjestenskih in prekordialnih odvodih (slika 2). Bolniki so običajno v sinusnem ritmu, možne pa so tudi nadprekatne (preddvorno plapolanje in migetanje) ter prekatne motnje srčnega ritma, kar navadno ocenjujemo s 24-urnim snemanjem EKG (15).

### Slikovna diagnostika

Na rentgenski sliki prsnega koša pri bolnikih z ES je srce običajno povečano, predvsem na račun desnih votlin srca (slika 3). Centralne pljučne arterije so razširjene, periferno pljučno žilje pa je pičlo. Kalcifikacije ali anevrizmatske razširitve pljučnih arterij so redkeje (15).

UZ srca predstavlja temeljno slikovno diagnostično metodo pri ES (3). S preiskavo ocenimo osnovno PSN. Desni prekat je običajno povečan, stene so zadebeljene, funkcija desnega prekata pa je lahko oslABLJENA (slika 4). Značilno je paradoksnno gibanje prekatnega pretina, ki se v sistoli boči v levi prekat. Povečan je tudi desni preddvor. Zaradi povečanja desnega prekata se razširi obroč trikuspidalne zaklopke in lahko se pojavi trikuspidalna regurgitacija, ki nam omogoča oceno sistoličnega tlaka v pljučni arteriji (slika 5). Razširi se tudi pljučna arterija in pojavi se pulmonalna regurgitacija, ki omogoča ehokardiografsko oceno srednjega sistoličnega tlaka v pljučni arteriji.

Transezofoagealni UZ srca uporabimo le redko, najpogosteje za potrditev morebitnega ASD. Poleg ultrazvoka natančno neinvazivno opredelitev ES omogoča tudi



**Slika 2.** Na posnetku elektrokardiograma bolnice z Eisenmengerjevim sindromom je prisotna desna srčna os, hipertrofija desnega prekata in popolni desnokračni blok.



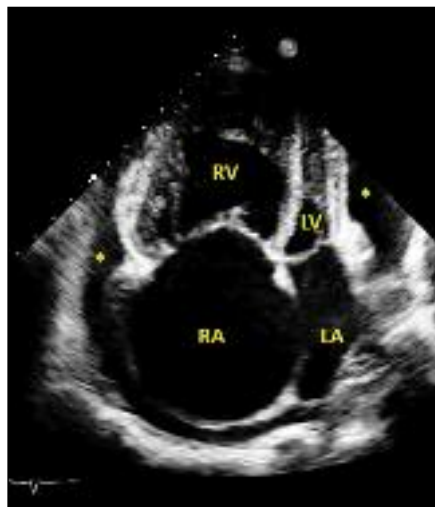
**Slika 3.** Rentgenogram prsnih organov bolnice z Eisenmengerjevim sindromom. Levo: na postero-anteriorni projekciji je srce močno povečano, predvsem na račun desnih srčnih votlin. Centralne pljučne arterije so močno razširjene (puščica), kar je znak pljučne arterijske hipertenzije, periferno žilje pa je tanjše. Desno: desna projekcija prikazuje zastrt retrosternalni prostor, ki je zapolnjen s povečanim desnim prekatom.

MRI srca. Tromboze pljučnih arterij ugotavljamo s CT-angiografijo.

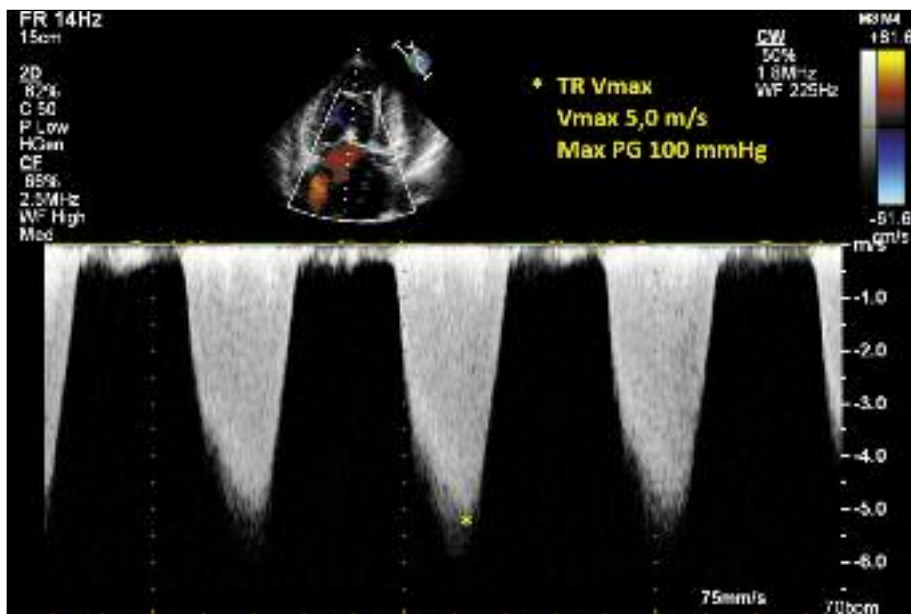
Desnostranska srčna kateterizacija omogoča merjenje tlakov v desnih srčnih votlinah in pljučnem žilju ter poda najbolj natančno meritev tlakov v pljučni arteriji in PVR. Je zlati standard za diagnozo pljučne hipertenzije. Pri bolnikih z ES se ob značilni klinični sliki in ehokardiografskem pregledu zaradi večjega tveganja za kateterizacijo redkeje odločimo.

### Funkcijski obremenitveni testi

Telesno zmogljivost pri bolnikih z ES najpogosteje ocenjujemo s 6-minutnim testom hoje (6 MTH), ki nam omogoča objektivno oceno bolnikove telesne zmogljivosti (3). Izmerimo prehojeno razdaljo v 6 minutah in ocenjujemo spremembe kliničnih simptomov, srčne frekvenca, krvnega tlaka in nasičenosti periferne krvi s kisikom (31).



**Slika 4.** Apikalni preseki štiri srčnih votlin prikazuje močno povečan desni prekat (RV) in desni preddvor (RA). Stena desnega prekata je močno zadebljena. Medprekatni pretin se boči v levo in povsem vtiska majhen levi prekat (LV). Okrog srca je viden plevralni izliv (označen s \*). LA – levi preddvor.



**Slika 5.** Ocena sistoličnega tlaka v pljučni arteriji iz signala trikuspidalne regurgitacije. S kontinuirano dopplersko ehokardiografijo smo izmerili pospešen regurgitacijski tok skozi trikuspidalno zaklopko (označeno s \*) z največjo hitrostjo ( $V_{max}$ ) do 5,0 m/s. Po Bernoullijevi enačbi  $\Delta p = 4xv^2$  lahko izračunamo vrednost sistoličnega tlaka v desnem prekatu, ki odraža sistolični tlak v pljučni arteriji. Pri naši bolnici je izračunan sistolični tlak v pljučni arteriji 100 mmHg, kar predstavlja hudo pljučno hipertenzijo.

Preiskava je enostavna, varna, poceni in ponovljiva, zato je primerna za dolgoročno ambulantno sledenje bolnikov in oceno odziva na specifično zdravljenje. Telesno zmogljivost natančneje ocenimo z obremenitvenim testiranjem.

## PROGNOZA

Pričakovana življenjska doba bolnikov z ES je zmanjšana, smrtnost pa kar 4-krat višja kot pri zdravi populaciji. Raziskave kažejo, da je srednje preživetje bolnikov z ES približno 40 let (7). Glavna vzroka smrti sta nenadna smrt zaradi motenja srčnega ritma in napredujoče srčno popuščanje (23).

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje zajema splošna priporočila, podporno in specifično zdravljenje. Cilj zdravljenja je izboljšati telesno zmogljivost in s tem kvaliteto življenja bolnikov, preprečiti nastanek in napredovanje popuščanja desnega prekata ter zapletov. Bolniki z ES potrebujejo multidisciplinarno obravnavo z vodenjem v specializiranih centrih, ki so usmerjeni v obravnavo odraslih bolnikov s PSN. Spremljamo jih vsaj enkrat letno.

### Splošna priporočila

Bolnike moramo spodbujati k aktivnemu sodelovanju pri zdravljenju in jih poučiti o njihovi bolezni ter dejavnih tveganja za zaplete. Svetujemo izogibanje večjim telesnim naporom, predvsem izometrični telesni vadbi, priporočamo pa zmerno telesno aktivnost. Bolniki se morajo izogibati dehidraciji, vročini (savna, vroče kopeli) in velikim višinam. Prevozi s potniškimi letali niso prepovedani, a je ob dolgih letih treba poskrbeti za zadostno hidracijo in se za preprečevanje globoke venske tromboze med poletom gibati (33). Zaradi večjega tveganja za infekcijski endokarditis je izjemno pomembna dobra ustna higiena in antibiotična zaščita pred septičnimi posegi po doktrini (34). Bolnikom priporočamo vsakoletno cepljenje proti gripi in periodično proti pnevmokoku.

Bolnice z ES sodijo v skupino z največjim tveganjem za zaplete med nosečnostjo, zato je le-ta absolutno kontraindicirana. Umrljivost nosečnic z ES je visoka in tudi danes znaša vsaj 30 % (23, 35). Bolnice moramo seznaniti s tveganjem in svetovati najprimernejši način kontracepcije. Običajna kontracepcijska zaščita s kombiniranimi estrogensko/progesteronskimi kontracepcijskimi tabletami zaradi povišanega tveganja za tromboze ni priporočljiva. Svetujemo uporabo materničnega vložka z dodanim progestagenom ali histeroskopsko sterilizacijo (36). V primeru nosečnosti svetujemo čimprejšnjo prekinitiv. Splav je povezan s tveganjem za bolnico, a je to manjše kot tveganje nadaljevanja nosečnosti. Kadar se bolnica odloči za nadaljevanje nosečnosti je potrebno natančno, multidisciplinarno vodenje s strani kardiologa, ginekologa in anesteziologa. Večina bolnic rodi s carskim rezom. Bolnice moramo spremljati tudi po porodu, saj je njihova umrljivost najvišja v prvem mesecu po porodu (35).

Vsaka nesrčna operacija pri bolnikih z ES predstavlja veliko tveganje (37). Bolnike moramo natančno spremljati med operacijo in po njej, preprečevati pretirana nihanja krvnega tlaka in znotrajžilnega volumna ter ukrepati ob krvavitvah. Posebna pozornost je potrebna tudi pri anesteziji (38). Inhalacijski anestetiki zmanjšajo sistemsko upornost, kar poveča pretok skozi desno-levi spoj pri ES in še dodatno zmanjša nasičenost krvi s kisikom. Specifični anestezijski protokoli za te bolnike ne obstajajo, zato naj se posegi izvajajo v ustanovah, kjer je osebje večje vodenja bolnikov z ES.

### Podporno zdravljenje

V zdravljenju ES so bila v preteklosti najpogosteje uporabljena zdravila za zdravljenje srčnega popuščanja. Ta zdravila sicer olajšajo bolnikove simptome, a ne izboljšajo preživetja (39). Z diuretiki zdravimo le bolnike s kliničnimi znaki srčnega popušč-



čanja. Ob tem moramo paziti, da ne povzročimo dehidracije. Pogosta je tudi uporaba srčnih glikozidov (digitalis) in antiaritmikov (40). Za antikoagulacijsko zdravljenje se zaradi nevarnosti krvavitev odločimo le pri bolnikih z dokazano trombozo pljučne arterije in znaki srčnega popuščanja, ki nimajo pridruženih hemoptiz (37).

Venepunkcije so pri bolnikih z ES kontraindicirane, saj dokazano zmanjšajo telesno zmogljivost, vodijo v pomanjkanje železa in povečajo tveganje za možgansko kap (41, 42). Zanje se lahko odločimo le pri bolnikih s hematokritom, višjim od 65 %, in sočasnimi, vsaj zmerno izraženimi znaki sindroma hiperviskoznosti (37).

Ob sekundarni eritrocitozi se lahko zaradi pomanjkanja železa pojavi relativna anemija, pri kateri so vrednosti hemoglobina nižje, kot bi jih pričakovali glede na stopnjo cianoze, čeprav so v mejah normale za zdravo populacijo. Anemija je pri bolnikih z ES povezana s slabšo kvaliteto življenja in slabšo prognozo, zato je treba zaloge železa obnoviti s peroralnim ali parenteralnim nadomeščanjem železa (43).

Raziskave o pozitivnih dolgoročnih učinkih trajnega zdravljenja s kisikom na domu so si nasprotujoče (44, 45). Za takšno zdravljenje se odločimo le izjemoma, ko bolniku hkrati izboljša simptome in nasičenost arterijske krvi s kisikom (37).

## Specifično zdravljenje

V zadnjem desetletju so na voljo specifična zdravila za zdravljenje PAH, ki so pomembno spremenila način zdravljenja ES. Kombiniran vazodilatatorni in antiproliferativni učinek teh zdravil vpliva na zmanjšanje PVR in PAH, izboljša klinično simptomatiko, telesno zmogljivost in preživetje (46). Na voljo so tri skupine specifičnih zdravil:

- antagonisti endotelinskih receptorjev (bosentan, ambrisentan, macitentan),
- inhibitorji fosfodiesteraze tipa 5 (sildenafil, tadalafil) in stimulatorji gvanilatne ciklaze (riociguat) ter

- prostanoidi (epoprostenol, treprostnil in iloprost).

Zdravila so prisotna na našem tržišču. Zdravimo bolnike, ki so v funkcijskem razredu 2 in več po razdelitvi Svetovne zdravstvene organizacije. Bolnike lahko zdravimo z enim zdravilom ali v kombinaciji (37).

## Antagonisti endotelinskih receptorjev

Bosentan je oralni antagonist receptorjev tipa A in B za endotelin-1 (neselektivni dvojni antagonist). BREATHE-5 (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5), edina randomizirana raziskava pri bolnikih z ES, je potrdila izboljšanje klinične simptomatike, telesne zmogljivosti s povečanjem prehojene razdalje na 6 MTH in zmanjšanje PVR v primerjavi s placebom že po 16 tednih zdravljenja ne glede na tip PSN (47). Zdravilo je varno, le pri manjšem odstotku bolnikov porastejo jetrni encimi, zato so potrebne njihove mesečne kontrole (37).

V klinični uporabi je še ambrisentan, selektivni antagonist receptorjev tipa A za endotelin-1, ki kratkoročno in dolgoročno izboljša simptome in telesno zmogljivost bolnikov z ES (48). Med novejša zdravila sodi macitentan, ki je prav tako dvojni antagonist endotelinskih receptorjev (37).

## Zdravila z delovanjem na ciklični gvanozin monofosfat

Sildenafil je inhibitor fosfodiesteraze tipa 5, ki z zaviranjem razgradnje cGMP poveča od dušikovega oksida odvisno vazodilatacijo. Zdravilo je varno in pri bolnikih z ES izboljša klinične simptome, telesno zmogljivost in podaljšuje preživetje (49, 50). Podobne pozitivne rezultate so prikazale tudi raziskave z dolgodelujočim tadalafilom, ki ga redko uporabljamo (51).

Riociguat je najnovejše specifično zdravilo za PAH. Povečuje nastanek cGMP s stimulacijo gvanilatne ciklaze in ima ugodne učinke na telesno zmogljivost, klinične simptome in hemodinamične kazalnike (37).

### Prostanoidi

Na voljo je več prostanoidov, sintetičnih analogov prostaciklina ( $\text{PGI}_2$ ), ki ima pomembno vlogo v nastanku PAH. To skupino zdravil uporabljamo le pri najbolj ogroženih bolnikih (funkcijski razred 4 po razdelitvi Svetovne zdravstvene organizacije). Epoprostenol je najučinkovitejše specifično zdravilo. Zaradi kratkega razpolovnega časa ga je treba aplicirati v kontinuirani infuziji, zato so možni zapleti kot dislokacija infuzijskega katetra, nastanek katetske sepse in paradoksnih embolij, in ga uporabljamo le pri najbolj ogroženih bolnikih (52). V obliki podkožnih infuzij lahko apliciramo treprostinil. Njegovo uporabnost močno omejuje pojav hudih bolečin na mestu aplikacije. Iloprost se uporablja v obliki inhalacij večkrat dnevno (53).

### Kirurško zdravljenje in presaditev

Ko se pojavi ES, kirurška poprava PSN ni več mogoča. Pri manjšem deležu zelo simptomatskih bolnikov, pri katerih so izčrpane vse druge možnosti zdravljenja, je mogoča pre-

saditev srca in pljuč ali le presaditev pljuč s hkratno popravo PSN. Perioperativna smrtnost ob teh posegih je velika, petletno preživetje po presaditvi srca in pljuč je okoli 50 %. Preživetje po presaditvi srca in pljuč je večje kot ob izolirani presaditvi pljuč (54).

### ZAKLJUČEK

ES je pomemben zaplet pri bolnikih s PSN, ki vodi v močno zmanjšano kvaliteto življenja in skrajšano pričakovano življenjsko dobo. Zaradi kliničnih simptomov in pogostega pojava večorganskih zapletov sta obravnava in zdravljenje teh bolnikov kompleksna in sodita v specializirane centre, ki so usmerjeni v obravnavo odraslih bolnikov s PSN. Bolnikom z ES pomagamo s podpornim in specifičnim zdravljenjem, le redko se odločimo za presaditev srca in pljuč. Specifična zdravila za PAH izboljšajo kvaliteto življenja in preživetje bolnikov. Pomembno je tudi, da bolnike z ES spremljamo v specializiranih centrih z rednimi, najmanj letnimi, kontrolnimi pregledi.

**LITERATURA**

1. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol.* 2007; 120 (2): 198–204.
2. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev.* 2012; 21 (126): 328–37.
3. Eisenmenger V. Die angeborenen Defecte der Kammerscheidewand des Herzens. *Z Klin Med.* 1897; 32: 1–28.
4. Wood P. The Eisenmenger syndrome. *Br Med J.* 1958; 2 (5098): 701–9.
5. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2007; 115 (8): 1039–50.
6. Barst RJ, Ivy DD, Foreman AJ, et al. Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry). *Am J Cardiol.* 2014; 113 (1): 147–55.
7. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J.* 2006; 27 (14): 1737–42.
8. Sakazaki H, Niwa K, Nakazawa M, et al. Clinical features of adult patients with Eisenmenger's syndrome in Japan and Korea. *Int J Cardiol.* 2013; 167 (1): 205–9.
9. Rame JE. Pulmonary hypertension complicating congenital heart disease. *Curr Cardiol Rep.* 2009; 11 (4): 314–20.
10. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2001; 120 (5): 1562–9.
11. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, et al. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation.* 1991; 84 (6): 2280–5.
12. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327 (2): 70–5.
13. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004; 351 (16): 1655–65.
14. Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs.* 2008; 68 (8): 1049–66.
15. Kaemmerer H, Mebus S, Schulze-Neick I, et al. The adult patient with Eisenmenger syndrome: a medical update after dana point part I: epidemiology, clinical aspects and diagnostic options. *Curr Cardiol Rev.* 2010; 6 (4): 343–55.
16. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, et al. The Belgian Eisenmenger syndrome registry: implications for treatment strategies? *Acta Cardiol.* 2009; 64 (4): 447–53.
17. Dimopoulos K, Diller GP, Piepoli MF, et al. Exercise intolerance in adults with congenital heart disease. *Cardiol Clin.* 2006; 24 (4): 641–60.
18. Srinivas SK, Manjunath CN. Differential clubbing and cyanosis: classic signs of patent ductus arteriosus with Eisenmenger syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88 (9): 105–6.
19. Wijesekera VA, Radford DJ. Hypertrophic osteoarthropathy in Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2013; 8 (3): 65–9.
20. Gidding SS, Stockman JA. Erythropoietin in cyanotic heart disease. *Am Heart J.* 1988; 116 (1): 128–32.
21. DeFilippis AP, Law K, Curtin S, et al. Blood is thicker than water: the management of hyperviscosity in adults with cyanotic heart disease. *Cardiol Rev.* 2007; 15 (1): 31–4.
22. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12): 13–24.
23. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J.* 1998; 19 (12): 1845–55.
24. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadjji JS, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol.* 1999; 84 (6): 677–81.
25. Silversides CK, Granton JT, Konen E, et al. Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42 (11): 1982–7.
26. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (7): 634–42.
27. Perloff JK, Hart EM, Greaves SM, et al. Proximal pulmonary arterial and intrapulmonary radiologic features of Eisenmenger syndrome and primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2003; 92 (2): 182–7.
28. Kaemmerer H, Fratz S, Braun SL, et al. Erythrocyte indexes, iron metabolism, and hyperhomocysteinemia in adults with cyanotic congenital cardiac disease. *Am J Cardiol.* 2004; 94 (6): 825–8.

29. Reardon LC, Williams RJ, Houser LS, et al. Usefulness of serum brain natriuretic peptide to predict adverse events in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol.* 2012; 110 (10): 1523–6.
30. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, et al. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart.* 2012; 98 (9): 736–42.
31. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166 (1): 111–7.
32. Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J.* 2014; 35 (11): 716–24.
33. Broberg CS, Uebing A, Cuomo L, et al. Adult patients with Eisenmenger syndrome report flying safely on commercial airlines. *Heart Br Card Soc.* 2007; 93 (12): 1599–603.
34. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2009; 30 (19): 2369–413.
35. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2008; 30 (3): 256–65.
36. Uebing A, Steer PJ, Yentis SM, et al. Pregnancy and congenital heart disease. *BMJ.* 2006; 332 (7538): 401–6.
37. Galić N, Humbert M, Vachieri JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2015; 37 (1): 67–119.
38. Lovell AT. Anaesthetic implications of grown-up congenital heart disease. *Br J Anaesth.* 2004; 93 (1): 129–39.
39. Beghetti M, Galić N. Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (9): 733–40.
40. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Dimopoulos K, et al. Disease targeting therapies in patients with Eisenmenger syndrome: response to treatment and long-term efficiency. *Int J Cardiol.* 2013; 167 (3): 840–7.
41. Rose SS, Shah AA, Hoover DR, et al. Cyanotic congenital heart disease (CCHD) with symptomatic erythrocytosis. *J Gen Intern Med.* 2007; 22 (12): 1775–7.
42. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (2): 356–65.
43. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J.* 2011; 32 (22): 2790–9.
44. Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, et al. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J.* 1986; 55 (4): 385–90.
45. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164 (9): 1682–7.
46. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010; 121 (1): 20–5.
47. Galić N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006; 114 (1): 48–54.
48. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011; 107 (9): 1381–5.
49. Chau EMC, Fan KYY, Chow WH. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2007; 120 (3): 301–5.
50. Tay ELW, Papaphylactou M, Diller GP, et al. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol.* 2011; 149 (3): 372–6.
51. Mukhopadhyay S, Nathani S, Yusuf J, et al. Clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in Eisenmenger syndrome – a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Congenit Heart Dis.* 2011; 6 (5): 424–31.
52. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999; 99 (14): 1858–65.
53. Cha KS, Cho KI, Seo JS, et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol.* 2013; 112 (11): 1834–9.
54. Stoica SCA, McNeil KDF, Perreas KF, et al. Heart-lung transplantation for Eisenmenger syndrome: early and long-term results. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72 (6): 1887–91.