

# Новите възможности за терапия на белодробната артериална хипертония при синдрома на Айзенменгер

Д-р Борислав Георгиев, г-р Елена Костова, г-р Александър Александров,  
доц. Нина Гочева

Университетска национална кардиологична болница

*Синдромът на Айзенменгер (СА) представлява най-напредналата форма на белодробната артериална хипертония (БАХ), наблюдавана при вродени сърдечни пороци.<sup>1, 2</sup> Въпреки че пациентите със СА често доживяват до 30–40 години, симптомите на заболяването – диспнея, цианоза, уморяемост, световъртеж, синкоп, значително намаляват продължителността на живота.<sup>3</sup> Освен това, сърдечните аритмии – тежко усложнение в късната фаза на СА, са честа причина за внезапна сърдечна смърт при пациентите със СА.<sup>4</sup> През последните 50 години разпространението на СА в развитите страни се понижи с 50% в резултат от развитието на хирургията и детската кардиология.<sup>4</sup> Клиничната терапия на пациентите със СА традиционно е насочена към палиативни и поддържащи процедури; нарастващите ни знания за патофизиологията на СА и успешната терапия на БАХ днес предлага надежда и за пациентите със СА.*

## Патофизиология

Много сърдечни дефекти могат да доведат до развитие на белодробна съдова болест. Най-често със СА се свързват междукамерните дефекти, междупредсърдните дефекти, предсърдно-камерните септални дефекти и персистиращият ductus arteriosus.<sup>2, 4</sup> Около 50% от всички пациенти с голям, некоригиран междукамерен дефект, около 10% от пациентите с голям, некоригиран междупредсърден дефект и почти всички пациенти с некоригиран truncus arteriosus са с повишен риск за развитие на СА.<sup>5, 6</sup>

Подлежащият анатомичен дефект при СА е от съществено значение по отношение на прогнозата. Данните показват например, че при пациенти с междупредсърдни дефекти еволюцията на белодробната съдова болест се различава от еволюцията на заболяването при междукамерните дефекти.<sup>4</sup> Пациентите със СА могат да се представят и с по-комплексни подлежащи лезии, като truncus arteriosus, транспозиция на големите съдове и междукамерен дефект или единична камера без обструкция на белодробния кръвоток. Развитие на СА при пациенти с комплексен вроден сърдечен дефект е свързано с повишение на смъртността с 10–12 пъти.<sup>6</sup>

Ключовите етапи в развитието на СА са представени на фиг. 1.<sup>5</sup> Механизмите, по които се развива

ремоделирането на кардио-пулмоналната циркулация, не са напълно проучени, но вероятно включват вазоконстрикция, възпаление, тромбоза, клетъчна пролиферация и фиброза.<sup>7</sup> Във връзка с тези механизми е и повишената експресия на вазоактивни медиатори – ендотелин-1, тромбоксан, простаглицин и азотен оксид.<sup>7</sup> Важността на тези вещества за развитието на СА подчертава сходствата между синдрома и другите етиологични причини за развитие на БАХ. Трите основни патофизиологични пътища на развитие на БАХ са представени на фиг. 2.<sup>8</sup>

## Синдромът на Айзенменгер спрямо другите форми на БАХ

Структурните промени в белодробната съдова мрежа са качествено подобни при почти всички форми на БАХ, включително СА.<sup>9</sup> Във Венецианската класификация БАХ при вроден сърдечен дефект е поместена в една група с идиопатичната, медикаментозната и свързаната със съединително-тъканно заболяване и HIV БАХ.<sup>10</sup> Значими клинични разлики обаче съществуват между СА и идиопатичната белодробна артериална хипертония (иБАХ). При пациентите със СА се наблюдават хемоптиза, мозъчно-съдови инциденти, мозъчни абсцеси, вторична еритроцитоза, нарушения на коагулацията, а така също и внезапна сърдечна

смърт, сърдечна аритмия и други проблеми, свързани с недостатъчната оксигенация на тъканите, които са нетипични за иБАХ.<sup>3,5</sup>

При възрастните пациенти със СА се наблюдава повишена преживяемост и по-благоприятен хемодинамичен профил и прогноза в сравнение с нелекуваните пациенти с иБАХ.<sup>11</sup> Има съобщения за няколко разлики по отношение на съдовете между пациенти със СА и иБАХ,<sup>12</sup> които вероятно се дължат на първоначално запазената деснокамерна функция и отбремяване на повишеното налягане чрез дясно-левия шънт. Следователно, пациентите със СА имат по-добра прогноза за продължителността на живота, но по-лошо качество на живота в сравнение с пациентите с иБАХ.

## Терапия

Исторически терапията на СА е ограничена до палиативни процедури или сърдечно-белодробна трансплантация, която е приложима при малка подгрупа пациенти. В терапията на СА се използват няколко групи медикаменти – дигиталис, диуретици, антиаритмици и/или антикоагуланти, като нито един от тези медикаменти обаче не подобрява значимо риска от влошаване на заболяването и преживяемостта.<sup>3</sup>

Десностранната сърдечна недостатъчност е потенциално усложнение на СА, при което терапията с дигоксин може да има благоприятен ефект, въпреки слабите доказателства.<sup>13</sup> Дигоксин може да бъде по-полезен в терапията на аритмиите. Диуретиците се използват за симптоматично повлияване на застойната симптоматика,<sup>5</sup> но са свързани с риск за влошаване на хипервискозитета. Задълбоченото разбиране на молекулната биология на десностранната сърдечна недостатъчност вероятно ще разкрие нови терапевтични цели за терапията на деснокамерната недостатъчност при пациенти със СА.

Приложението на антикоагуланти при СА е противоречиво поради повишения риск за хемоптиза, инсулт и кръвоизливи.<sup>14</sup> Разпространението на белодробната артериална тромбоза при СА е около 20%, като рискът се повишава с възрастта, двукамерната дисфункция, дилатацията на белодробните артерии и понижената скорост на белодробния кръвоток.<sup>15</sup> Въпреки че приложението на антикоагуланти може да бъде благоприятно при пациенти с иБАХ, до момента няма проведени проспективни проучвания, които да оценят тази терапия при пациенти със СА и не могат да бъдат направени препоръки за нейното приложение.

Пациентите с цианоза с голяма давност могат да развият бронхиални колатериали, което да доведе до хемоптиза. Перкутанното затваряне на тези съдове може да бъде потенциална терапевтична възможност при СА.

Ефективността на калциевите антагонисти при пациентите със СА не е изследвана и терапията с тези медикаменти не се препоръчва поради ефекта им на понижаване на системното артериално налягане и повишение на дясно-левия шънт, което води до синкоп и внезапна сърдечна смърт.<sup>5</sup> Дългосрочната терапия с кислород в продължение на 12–15 часа дневно може да подобри симптоматиката, но не повлиява преживяемостта.<sup>14</sup> Кислородната терапия е индицирана при данни за сигнификантна десатурация. Флеботомията с изоволуметрично заместване се използва в терапията на хипервискозитета, свързан с повишена продукция на еритроцити. Индикации за флеботомия има само при пациенти с ясно изразени признаци на хипервискозитета.<sup>4</sup>

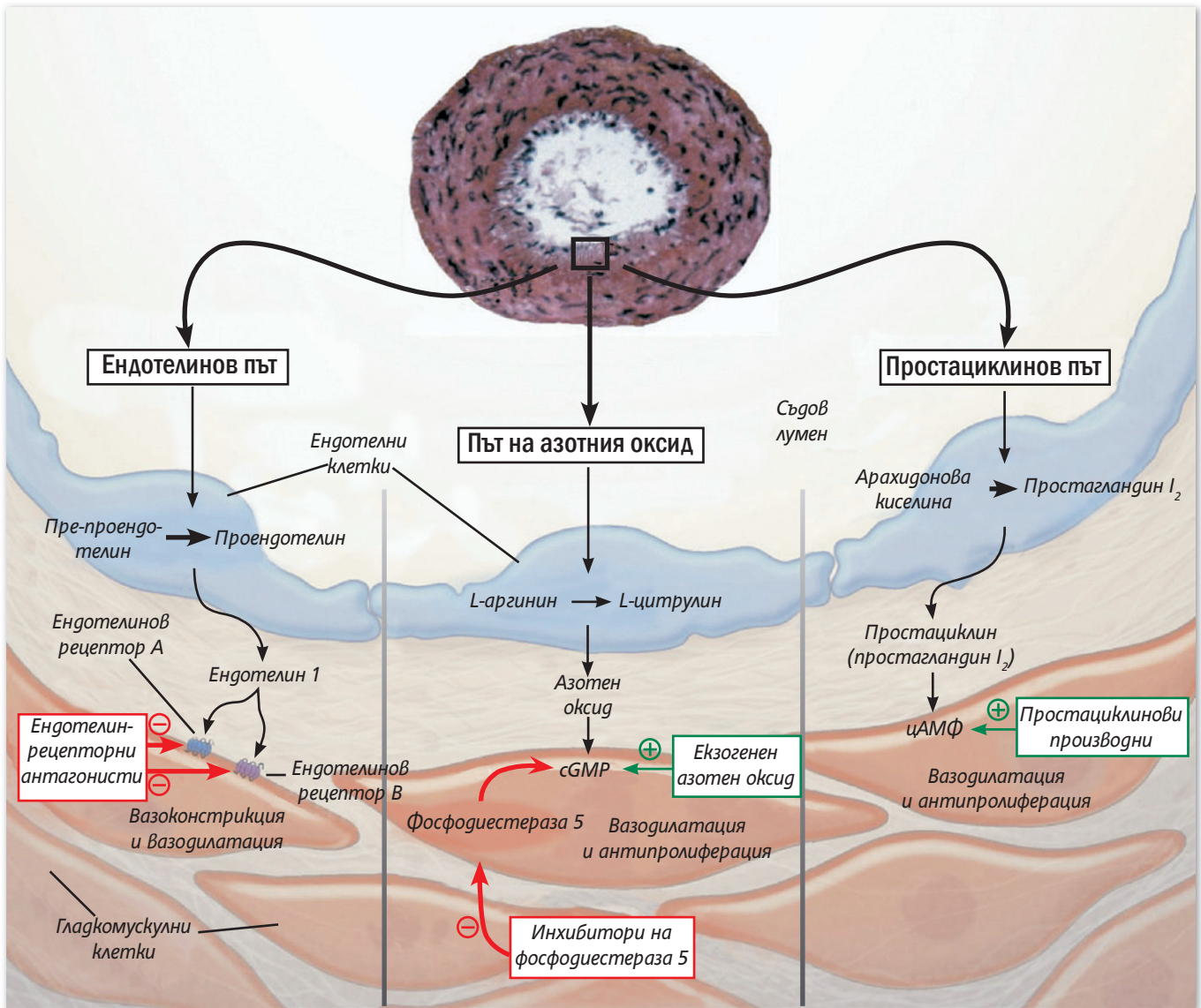
Обучението на пациента, промяната на начина на живот и вниманието към потенциалните рискови фактори са важни аспекти в терапията. Пациентите със СА са с повишен риск по време на хирургична интервенция, анестезия, дехидратация, гърдни инфекции, бременност, висока надморска височина и интравенозни манипулации.<sup>4,6</sup> Препоръчва се пациентите да избягват високи натоварвания и компетитивни спортове,<sup>6</sup> въпреки че леките физически натоварвания имат благоприятен ефект.

Сърдечно-белодробната или белодробната трансплантация са възможности за корекция на сърдечния дефект при някои пациенти с тежка СА.<sup>16</sup> Трансплантацията обаче е свързана с висока периоперативна смъртност.<sup>17</sup> Преживяемостта при пациентите със СА е подобна на тази за пациентите без СА.<sup>18,19</sup> Повишената преживяемост при пациентите със СА в сравнение с иБАХ усложнява решението за или против пристъпване към трансплантация. Предвид недостига на донорни органи, малкия брой подходящи пациенти и прогнозата от трансплантацията, се препоръчва възможно най-продължителното ѝ отсрочване при пациенти със СА.

Нов ретроспективен анализ показва, че при пациентите със СА на терапия с нови медикаменти – простацikliнови аналози и ендотелин-рецепторни антагонисти, се установява сигнификантно повишение на преживяемостта и на времето до включване в списъка за трансплантация в сравнение с пациентите на стандартна терапия.<sup>20</sup>

## Терапия, съобразена с патогенезата

Голям брой съдови медиатори имат отношение към патофизиологията на БАХ, сред които простациклин, тромбоксан А2, ендотелин-1 и азотен оксид.<sup>7</sup> Нови резултати показват, че БАХ при вроден сърдечен дефект е свързана с нарушена експресия на серотонин, калиевите каналчета в белия гроб, трансформиращия растежен фактор бета и неговите рецептори.<sup>4</sup> Въз основа на подобие между съдовете промени, наблюдавани при СА и другите форми на БАХ,<sup>21</sup> бяха



Фиг. 2. Патопфизиологични пътища при белодробна артериална хипертония  
 Патопфизиологичните пътища при БАХ могат да бъдат повлияни чрез използването на ендотелин-рецепторни антагонисти, азотен оксид, инхибитори на фосфодиестераза-5 и простациклинови производни. Трансверзалният срез на малка белодробна артерия, с диаметър <math>< 500 \mu\text{m}</math>, от пациенти с тежка белодробна артериална хипертония показва интимална пролиферация и изразена медиална хипертрофия. Дисфункционалните ендотелни клетки на белодробната артерия (в синьо) показват понижена продукция на простациклин и ендогенен азотен оксид и повишена продукция на ендотелин-1, който предизвиква вазоконстрикция и пролиферация на гладкомускулни клетки в белодробните артерии (червено). Със знак „+“ е означено повишението на интрацелуларната концентрация, а със знак „-“ – блокадата на рецептори, инхибицията на ензими или понижението на интрацелуларната концентрация. По Humbert et al.<sup>8</sup>

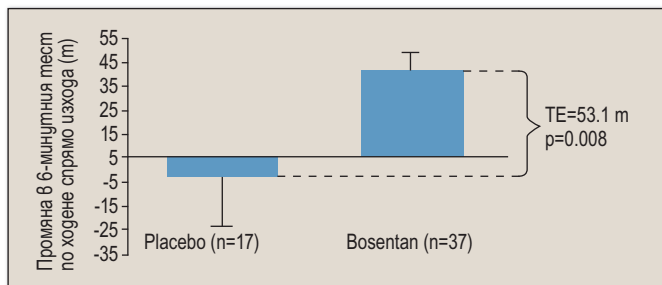
разработени специфични терапевтични стратегии за лечение на СА, които имат доказан успех при иБАХ. Демонстрацията на благоприятен прогностичен ефект при СА в сравнение с иБАХ обаче е предизвикателство, имайки предвид по-благоприятния хемодинамичен профил и прогноза при пациентите със СА в сравнение с иБАХ. Необходими са обаче данни от дългосрочно сравнение на прогнозата по отношение на момента на клинично влошаване при пациентите със СА спрямо исторически данни.

Тестовите за белодробна вазореактивност имат установена роля в избора на правилна терапия при пациентите с иБАХ.<sup>16, 22</sup> Въпреки че част от пациентите с БАХ при вроден сърдечен дефект

отговарят на острите вазодилатативни местове с азотен оксид,<sup>23, 24</sup> този отговор обикновено е минимален. Наличните препоръки за терапия са изведени основно от проучвания при иБАХ и БАХ, свързана със съединително-тъканно заболяване,<sup>16, 22</sup> и трябва да бъдат екстраполирани към пациентите със СА с повишено внимание.

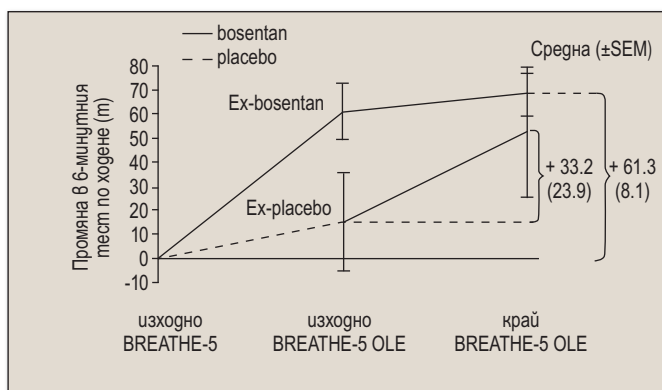
**Ендотелин-рецепторни антагонисти**

Ендотелин-1 играе основна роля в структурните и функционалните нарушения на белодробните съдове и в прогресията на БАХ при вроден сърдечен дефект и СА. Авторите на няколко малки, отворени проучвания с босентан – двоен ендотелин-



Фиг. 3. Промяна спрямо изхода в стойностите на 6-минутния тест на ходене след терапия с босентан или плацебо. Подобрене на разстоянието, изминато за 6 минути, в групата на босентан спрямо групата на плацебо. ТЕ – терапевтичен ефект. По Galìè et al.<sup>25</sup>

рецепторен антагонист за перорално приложение, показва ефективност на терапията по отношение на функционалния клас, кислородната сатурация, клиничния статус и белодробната хемодинамика при пациенти със СА.<sup>25-27</sup> Двойно-сляпото, плацебо-контролирано проучване BREATHE-5 (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5), единственото проучване при пациенти със СА, показва, че босентан сигнификантно редуцира белодробната съдова резистентност и подобрява физическия капацитет в сравнение с плацебо (фиг. 3).<sup>21</sup> Босентан има добра поносимост и няма неблагоприятни ефекти върху системната артериална кислородна сатурация.<sup>21</sup> Друго 24-седмично, отворено проучване показва допълнително подобрене на физическия капацитет (фиг. 4) и функционалния клас.<sup>28</sup> Post hoc анализ на подгрупа пациенти с междупредсърден, междукамерен или предсърдно-камерен дефект не показва промени в ефективността или системната пулсова оксиметрия между тези подгрупи.<sup>29</sup> Повечето, но не всички дългосрочни данни показват, че клиничното подобрене, наблюдавано при пациенти със СА на терапия с босентан, може да бъде поддържано за поне 2-годишен период без проблеми по отношение на сигурността и поносимостта.<sup>30-35</sup>



Фиг. 4. Босентан подобрява физическия капацитет при пациенти със синдром на Ајзенменгер. Подобрене на резултатите от 6-минутния тест на ходене за пациентите на терапия с босентан в сравнение с пациентите на плацебо. BREATHE-5 – Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5; OLE – отворено продължение; SEM – стандартна грешка за средната стойност. По Gatzoulis et al.<sup>32</sup>

Ретроспективен преглед на 14 пациенти със СА на терапия с ендотелин-рецепторния антагонист ситаксентан показва данни за подобрене на отношението на белодробната към системната съдова резистентност без риск от сигнификантно понижение на кислородната сатурация в покой.<sup>36</sup>

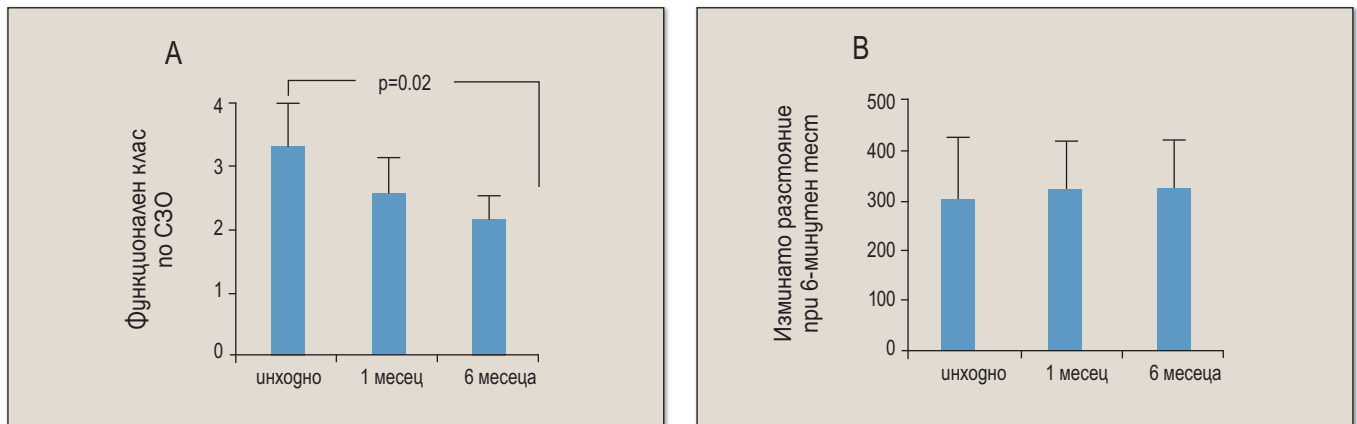
### Инхибитори на фосфодиестераза-5

До момента има ограничен брой проучвания с фосфодиестеразни инхибитори при пациенти със СА. Проспективно, отворено проучване със силденафил показва сигнификантно подобрене във функционалния клас, кислородната сатурация и кардио-пулмоналната хемодинамика след 6-месечна терапия. Наблюдавано е и подобрене на физическия капацитет (фиг. 5) и редукция на цианозата при малко странични ефекти.<sup>37</sup> Други малки проучвания с инхибитори на фосфодиестераза-5 в монотерапия или в комбинация с простаноиди показва подобрене на физическия капацитет, функционалния клас и хемодинамичните параметри без проблеми относно сигурността на терапията.<sup>38-43</sup> Въпреки че тези данни повишават доверието в сигурността и ефективността на фосфодиестеразните инхибитори за терапия на СА, тяхната стойност е ограничена от малките размери на проучванията и методологични ограничения. Тези данни изискват потвърждение от големи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания.

### Простациклин и простациклинови аналози

Данните за терапията на СА с простаноиди са ограничени до отделни съобщения и малки проучвания.<sup>39, 44-53</sup> Непрекъснатата интравенозна терапия с епопростенол значимо подобрява функционалния клас, кислородната сатурация и физическия капацитет и понижава белодробната съдова резистентност при 8 пациенти със СА след 3-месечна терапия.<sup>45</sup> Потенциалните благоприятни ефекти и рискове на мощната преоперативна вазодилататорна терапия също са демонстрирани в проучвания, в които непрекъснатата терапия с простациклин подобрява хемодинамиката при пациенти със СА с предсърден септален дефект преди хирургична интервенция за корекция на лезията.<sup>46, 47</sup>

Сигурността на непрекъснатата простаноидна терапия е изключително важен въпрос, особено по отношение на повишението на системната и белодробната съдова резистентност, редукцията на кислородната артериална сатурация и дългосрочното приложение на катетър.<sup>45, 48</sup> Простаноидите, приети инхалационно или перорално, предлагат предимства пред епопростенол по отношение на сигурността и дългосрочното приложение, но ефективността и сигурността им не са напълно проучени при пациенти със СА.



Фиг. 5. Ефекти на силденафил върху функционалния клас по СЗО и разстоянието, изминато при 6-минутен тест на ходене, при пациенти със синдром на Айзенменгер. Подобрене на функционалния клас по СЗО и разстоянието, изминато при 6-минутен тест на ходене, след терапия със силденафил при пациенти със синдром на Айзенменгер. По Chau et al.<sup>41</sup>

## Заклучение

Синдромът на Айзенменгер е тежко състояние, което е свързано със значителна заболяемост и смъртност. Идентификацията на патофизиологичните сходства между белодробната артериална хипертония и синдрома на Айзенменгер доведе до разработване на целеви терапевтични режими, включващи ендотелин-рецепторни антагонисти, инхибитори на фосфодиестераза-5, простаглицлин и простаглицлинови аналози при пациенти със синдром на Айзенменгер. Подобреното на фи-

зическия капацитет, на функционалния клас и на хемодинамиката без нарушение на кислородната сатурация при тези терапевтични режими доведе до промяна на схващането, че синдромът на Айзенменгер е стабилно състояние, неподлежащо на терапия.

Необходимо е провеждането на проучвания, които да оценят количествено стойността на ранните интервенции, комбинираните режими и потенциала за обратно повлияване на белодробното съдово ремоделиране при пациенти с БАХ, свързана с вродено сърдечно заболяване.

## Книзони

1. Eisenmenger V. Die angeborenen Defecte der Kammerscheidewand des Herzens. *Z Klin Med* 1897; 32:1–28.
2. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J* 1958; 2:701–9.
3. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845–55.
4. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007; 115:1039–50.
5. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998; 128:745–55.
6. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* 1993; 87 Suppl:138–51.
7. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 Suppl S:135–245.
8. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351:1425–36.
9. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 Suppl S:255–325.
10. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 Suppl S:55–125.
11. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15:100–5.
12. Sheehan R, Perloff JK, Fishbein MC, Gjertson D, Aberle DR. Pulmonary neovascularity: a distinctive radiographic finding in Eisenmenger syndrome. *Circulation* 2005; 112:2778–85.
13. Satoh T, Yagi T, Kato S, et al. A 38-year-old man with pulmonary hypertension, who had undergone atrial septal closure 26 years previously. *Keio J Med* 2003; 52:250–62.
14. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1035–84.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.