

# Pięćdziesięcioletnia chora z zespołem Eisenmengera leczona antagonistą receptora endoteliny-1

Beata Kuśmierczyk-Droszcz, Ewa Kowalik, Julita Niewiadomska, Piotr Hoffman

Klinika Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

## Streszczenie

*Celowaną terapię tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych z zespołem Eisenmengera stosuje się od kilku lat. W niniejszym doniesieniu przedstawiono przypadek pacjentki z zespołem Eisenmengera leczonej antagonistą receptora endoteliny-1 — bosentanem. Po początkowej poprawie wydolność fizyczna uległa ponownemu pogorszeniu najprawdopodobniej ze względu na bardzo niskie stężenie żelaza w surowicy krwi. Pełną korzyść z leczenia bosentanem odnoszą chorzy z zespołem Eisenmengera, u których skrupulatnie przestrzega się wszystkich zaleceń terapeutycznych związanych z powikłaniami ogólnoustrojowymi choroby. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 4: 258–264)*

**Słowa kluczowe: zespół Eisenmengera, terapia celowana, antagonistą receptora endoteliny-1, bosentan, obniżone stężenie żelaza w surowicy**

## Wstęp

Wada wrodzona serca z dużym przeciekiem systemowo-płucnym (lewo-prawym) może powodować zmiany morfologiczne i czynnościowe naczyń płucnych i wzrost naczyniowego oporu płucnego. Jeżeli doprowadzi to do przecieku dwukierunkowego lub prawo-lewego, rozwija się zespół Eisenmengera [1]. Ta rzadko spotykana w praktyce kardiologicznej choroba jest schorzeniem wielonarządowym. Głównymi objawami są sinica powłok i śluzówek, ograniczenie wydolności fizycznej, duszność, często również niedobór żelaza, zaburzenia krzepliwości krwi na różnym tle. Do niedawna podstawowa terapia polegała na leczeniu objawów i powikłań choroby, bez wpływu na tętnicze nadciśnienie płucne. Obecnie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego o różnej etiologii stosuje się trzy grupy farmaceutyków: prostanoidy, blokery endoteliny-1 i blokery fosfodiesterazy typu 5. W zespole Eisenmengera lekiem pierwszego rzutu jest bosentan

— bloker receptora A i B endoteliny-1. Jego skuteczność w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego wtórnego do zespołu Eisenmengera została pozytywnie zweryfikowana w randomizowanym badaniu BREATHE-5 [2]. Terapeutyczny Program Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) umożliwi stosowanie nowoczesnego leczenia celowanego tętniczego nadciśnienia płucnego. Nowe możliwości nie zmniejszają jednak roli skrupulatnego leczenia zachowawczego zespołu Eisenmengera. Zalicza się do niego między innymi wykonywanie krwiopustów zgodnie z obowiązującymi wskazaniami oraz unikanie niektórych grup leków. Pomimo jasno sformułowanych zaleceń nadal zdarza się, że krwiopusty wykonuje się jedynie w celu obniżenia hematokrytu. Bezzasadnie stosuje się także leki przeciwkrzepliwe i/lub przeciwplatekcyjne. Leki te ingerują w mechanizmy wyrównawcze wtórne do zespołu Eisenmengera i w efekcie prowadzą do pogorszenia stanu klinicznego i rokowania. Przykładem jest przypadek opisywany w dalszej części pracy.

**Adres do korespondencji:** Lek. Beata Kuśmierczyk-Droszcz, Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa-Anin, tel.: 660 662 906, faks: (22) 343 45 21, e-mail: bkusmierczyk@ikard.pl

## Opis przypadku

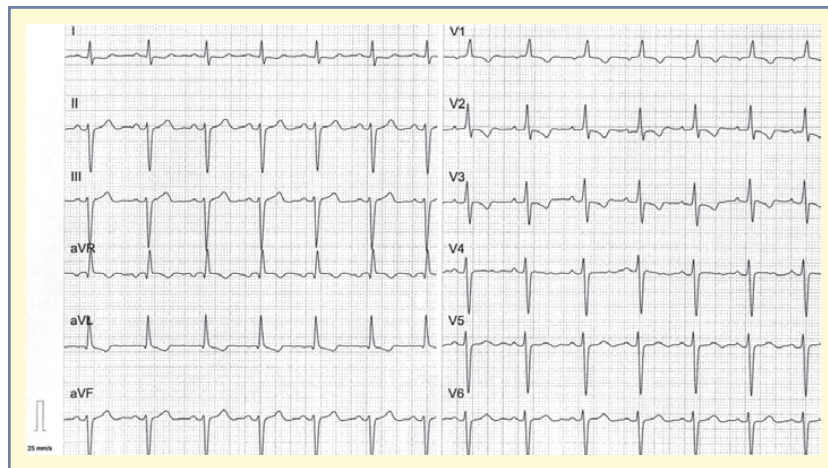
U obecnie 50-letniej pacjentki w 16. roku życia stwierdzono sinicę powłok i palce pałeczkowate, a w badaniu serca — szmer skurczowy. Na podstawie cewnikowania serca rozpoznano duży nierestrykcyjny ubytek w przegrodzie międzykomorowej z wysokim utrwalonym nadciśnieniem płucnym, dyskwalifikującym z leczenia operacyjnego. Pacjentka czuła się wtedy dobrze, ograniczenie wydolności fizycznej było niewielkie. W 22. roku życia, po poronieniu pierwszej ciąży, przeprowadzono ponownie diagnostykę wady. Kolejne cewnikowanie serca potwierdziło nadciśnienie płucne — 120/50/85 mm Hg, całkowity naczyniowy opór płucny — 1400 dyn/s/cm<sup>-5</sup> (17,5 j. Wooda), stosunek objętości przepływu płucnego do systemowego (Qp/Qs) — 1,05. Pacjentkę poinformowano o przeciwwskazaniu do zajścia w ciążę, podtrzymano decyzję o braku możliwości leczenia zabiegowego. Zastosowano antykoncepcję przy użyciu spirali wewnątrzmacicznej. Mimo to po 2 latach była konieczna operacja z powodu ciąży pozamacicznej. Pacjentka dobrze radziła sobie z codzienną aktywnością. Przez kilka lat pracowała jako szwaczka. Pozostawała pod opieką lekarza rejonowego. W 25. roku życia trafiła do szpitala rejonowego z powodu masywnego krwioplucia; wykonano pierwszy krwioupuśc. Krwioupuśc powtarzano początkowo sporadycznie, głównie w związku z krwiopluciami, co 2–3 lata. Od 35. roku życia zalecano je dość regularnie, 1–2 razy w roku, kierując się jedynie podwyższonym wskaźnikiem hematokrytu. Pacjentka nie miała objawów zespołu nadlepkoci. Nie podawano preparatów żelaza i nie kontrolowano jego stężenia w surowicy. W tym czasie włączono do leczenia kwas acetylosalicylowy (150 mg) oraz amlodypinę w dawce 2 × 5 mg, co obecnie nie znajduje wytłumaczenia. Zalecono również stosowanie okresowej tlenoterapii. Rozpoznano także bezobjawową dnę moczanową niewymagającą leczenia. Pacjentka nie odczuwała korzyści z zastosowanego leczenia. W 47. roku życia po kolejnym masywnym krwiopluciu i wykonanych 2-krotnie w krótkim czasie krwioupuściach (w sumie ok. 700 ml) chora zaczęła odczuwać istotne pogorszenie wydolności fizycznej. W tym okresie występowały również obfitsze niż zazwyczaj krwawienia menstruacyjne. Lekarz rejonowy po badaniu stężenia żelaza w surowicy krwi włączył leczenie preparatami żelaza i skierował pacjentkę do Poradni Przyklinicznej Kliniki Wad Wrodzonych Serca (KWWS) Instytutu Kardiologii.

W badaniu przedmiotowym przeprowadzonym w Poradni uwagę zwracały sinica centralna, pałecz-

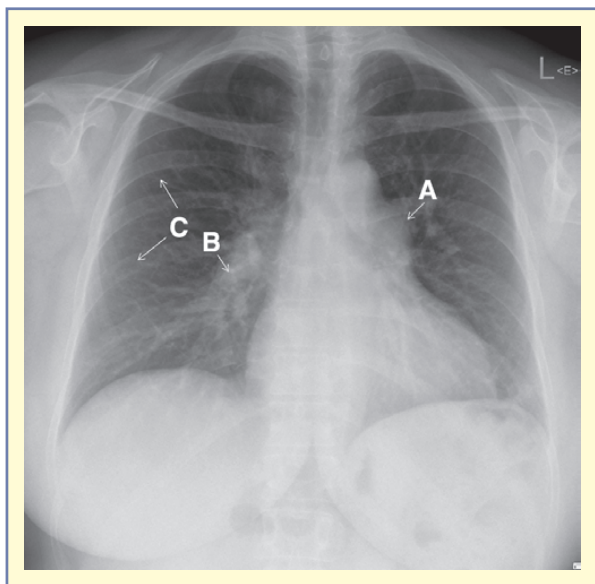
kowate palce rąk i stóp, paznokcie w kształcie szkiełka zegarka. Sinica nasilała się w czasie wysiłku. Czynność serca była miarowa, 80/min, prawidłowy pierwszy ton, wyraźnie nadmierna akcentacja drugiego tonu nad tętnicą płucną, cichy szmer niedomykalności trójdzielnej. Ciśnienie tętnicze mierzone na przedramieniu wynosiło 130/85 mm Hg. W teście 6-minutowego marszu pacjentka przeszła 280 m, z saturacją krwi tętniczej tlenem (SpO<sub>2</sub>) w spoczynku równą 74%, po wysiłku 63%. W badaniu echokardiograficznym potwierdzono duży ubytek przegrody międzykomorowej okołobłoniasty z dwukierunkowym przeciekiem. Wielkość jam serca była w granicach normy, pień płucny poszerzony 30 mm. Stwierdzono przerost mięśnia prawej komory (grubość wolnej ściany 10 mm), dobrą kurczliwość mięśnia lewej i prawej komory [skurczowa amplituda ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*) 27 mm] oraz nadciśnienie płucne (skrócony czas akceleracji przepływu płucnego 60 ms, maksymalny gradient niedomykalności płucnej 73 mm Hg). Niedomykalność zastawki trójdzielnej była mała (ryc. 1–6).

Nie znajdując uzasadnienia do dalszego stosowania, odstawiono kwas acetylosalicylowy, amlodypinę i tlenoterapię oraz zalecono kontynuowanie leczenia preparatami żelaza.

Po 2 latach od pierwszej wizyty w Poradni Przyklinicznej KWWS jesienią 2010 roku pacjentkę przyjęto do Kliniki Wad Wrodzonych Serca w celu kwalifikacji do leczenia nadciśnienia płucnego w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ. W 6-minutowym teście marszu chora przeszła 240 m, z SpO<sub>2</sub> w spoczynku równą 75%, po wysiłku 70%. Maksymalne zużycie tlenu w badaniu spiroergometrycznym wynosiło 4,3 ml/min/kg. Stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) było podwyższone do 462 pg/ml, a kwasu moczowego do 376 μmol/l. W badaniu echokardiograficznym odnotowano obraz jak wcześniej. W morfologii krwi uwagę zwracała dysproporcja między znaczną erytrocytozą, wysokim hematokrytem i stosunkowo niskim stężeniem hemoglobiny. Stwierdzono mikrocytozę, hipochromię i anizocytozę, co wskazywało na nadal zbyt niskie stężenie żelaza w surowicy. Nie oznaczano go wtedy, ale utrzymano rozpoczętą miesiąc wcześniej doustną suplementację. Zgodnie z wytycznymi programu terapeutycznego NFZ chorą zakwalifikowano do leczenia bosentanem. Przez pierwszy miesiąc otrzymywała lek w dawce 2 × 62,5 mg, następnie 2 × 125 mg.

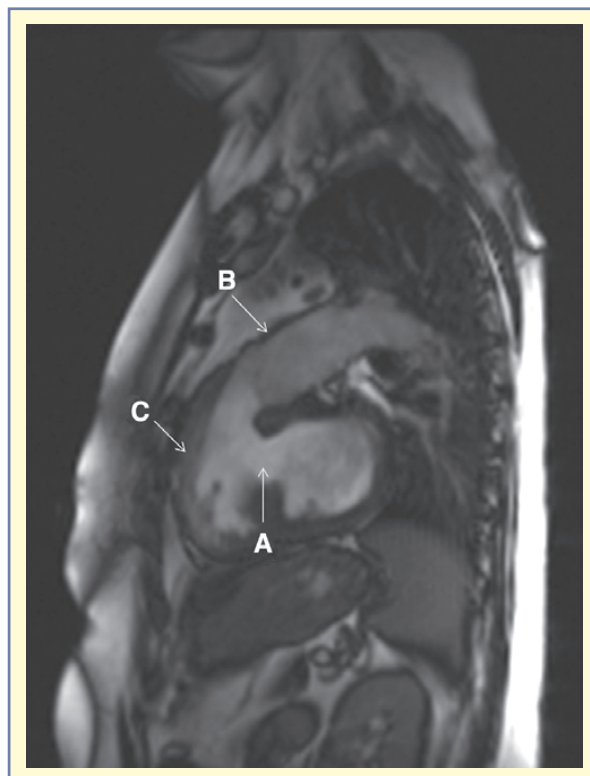


**Rycina 1.** Rytm zatokowy 80/min. Odchylenie osi w lewo. Blok przedniej wiązki lewej odnogi i niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa. Cechy przerostu prawej i lewej komory



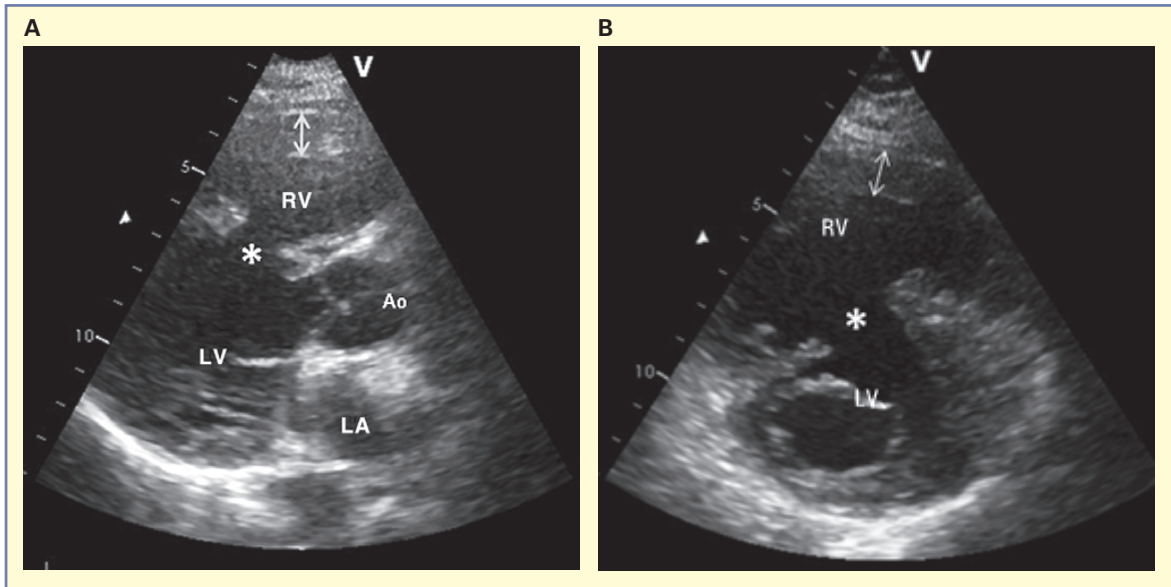
**Rycina 2.** Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, projekcja przednio-tylna. Uwypuklony pień tętnicy płucnej (A). Poszerzona tętnica pośrednia (B) z umiarkowaną redukcją naczyń obwodowych (C)

Po 3 miesiącach terapii nastąpiła wyraźna poprawa wydolności fizycznej, zarówno w ocenie pacjentki, jak i w testach wydolnościowych. W teście 6-minutowego marszu przeszła ona 306 m, SpO<sub>2</sub> w spoczynku i po wysiłku była nieco wyższa, odpowiednio 83% i 79%, a w badaniu ergospirometrycznym VO<sub>2</sub> max wzrosło do 7,47 ml/min/kg. Stężenie NT-proBNP obniżyło się do wartości 277 pg/ml. Nie obserwowano działań niepożądanych leczenia, stężenia enzymów wątrobowych pozostawały w granicach normy.

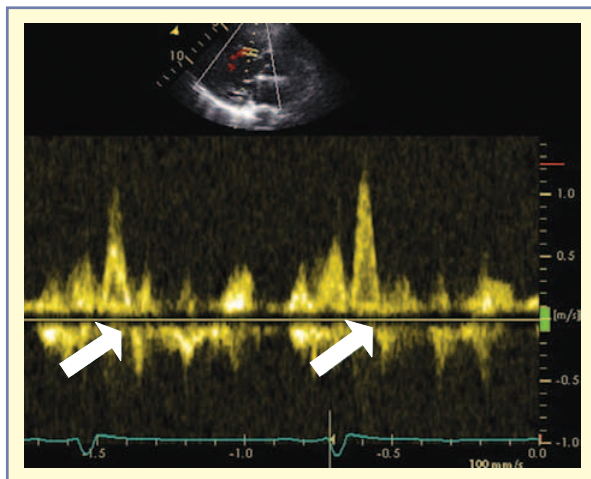


**Rycina 3.** Rezonans magnetyczny. Obraz drogi odpływu prawej komory. Widoczny duży ubytek przegrody międzykomorowej (A), poszerzony pień płucny (B), przerost mięśnia prawej komory (C)

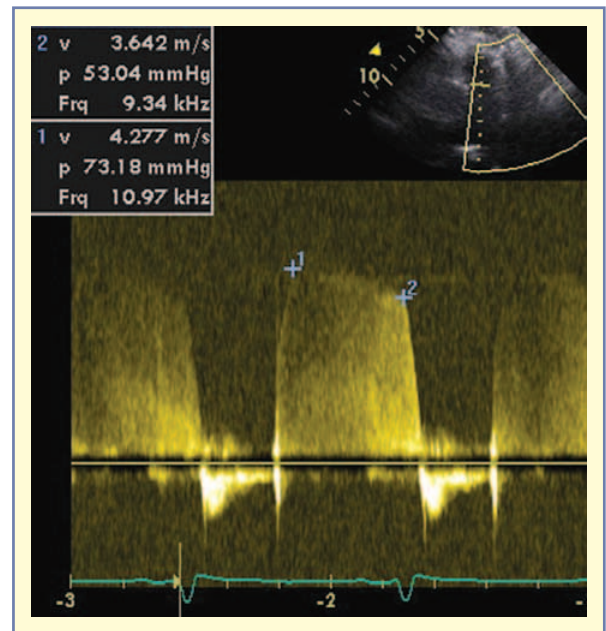
Po kolejnych 3 miesiącach stosowanej terapii bosentanem wydolność fizyczna pacjentki powróciła do stanu z początku leczenia (tab. 1). Wzrosło również stężenie NT-proBNP. Były to wyniki niepokojące.



**Rycina 4.** Badanie echokardiograficzne. Projekcje przymostkowe: **A** — długa; **B** — krótka. Gwiazdką zaznaczono ubytek w przegrodzie międzykomorowej. Strzałką z dwoma grotami zaznaczono zwiększoną grubość mięśnia prawej komory. LA (*left atrium*) — lewy przedsionek; LV (*left ventricle*) — lewa komora; RV (*right ventricle*) — prawa komora; Ao — aorta



**Rycina 5.** Badanie echokardiograficzne przeprowadzone przy użyciu metody doplera pulsacyjnego. Projekcja przymostkowa długa. Próbkę doplerowską na wysokości ubytku przegrody międzykomorowej. Małe prędkości dwukierunkowego przepływu przez przegrodę międzykomorową. W początkowej fazie skurczu przepływ lewo-prawy, w końcowej (strzałki) prawo-lewy



**Rycina 6.** Badanie echokardiograficzne. Rejestracja niedomykalności płucnej przy użyciu fali ciągłej. Duża prędkość niedomykalności płucnej wskazuje na wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej (maks. gradient 73 mm Hg, końcoworozkurczowy 53 mm Hg)

jące. W rozmowie z pacjentką okazało się, że z powodu nieporozumienia przestała przyjmować preparaty żelaza równocześnie z włączeniem leczenia bosentanem. Badania potwierdziły niskie stężenie

żelaza w surowicy krwi ( $20 \mu\text{g/dl}$ ). W ramach realizowanej pracy naukowej rozszerzono ocenę gospodarki żelazem, stwierdzając podwyższone stężenie

Tabela 1. Badania laboratoryjne

Parametry (normala)	0	W 3. miesiącu	W 6. miesiącu
Erytrocyty [mln/ $\mu$ l]	6,6	7,4	7,6
Hemoglobina (12–16) [g/dl]	17,6	16,9	16,2
Hematokryt/PCV (37–47)	61	59	57
MCV (9–13) [fl]	10,3	10	10
Liczba płytek (110–400) [tys./ $\mu$ l]	23	22	22,7
Kreatynina (44–80) [ $\mu$ mol/l]	65	67	63
Żelazo (60–145) [ $\mu$ g/dl]			20
Ferrytyna (13–150) [ng/ml]			4,59
TIBC (250–450) [ $\mu$ g/dl]			469
Transferyna (200–360) [mg/dl]			367
Saturacja transferyny (20–50) (%)			4
Erytropoetyna (3,7–29,5) [mjm./ml]			750
ALAT (< 23) [jm./l]	9,2	11,8	17
Kwas moczowy (< 340) [ $\mu$ mol/l]	376	420	450
NT-proBNP (< 125) [pg/ml]	462	277	498
Retikulocyty (5–15) [promile]			7

PCV (*plasma cell volume*) — łączna objętość elementów morfotycznych krwi; MCV (*mean corpuscular volume*) — średnia objętość krwinki czerwonej; TIBC (*total iron binding capacity*) — całkowita zdolność wiązania żelaza; ALAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

transferyny i zwiększoną zdolność wiązania żelaza (TIBC, *total iron binding capacity*), niskie stężenie ferrytyny 4,59 ng/ml oraz bardzo niski poziom saturacji transferyny równy 4% (wskaźnik zasobów żelaza w organizmie). Stężenie erytropoetyny było bardzo wysokie (750 mjm./ml), co spowodowało wyrównawczą erytrocytozę w porównaniu z badaniem wyjściowym. Nie znaleziono innego powodu ponownego pogorszenia się wydolności fizycznej niż głęboki niedobór żelaza. Wydaje się zatem, że po 6 miesiącach negatywne skutki sideropenii przeważały nad korzyściami z systematycznego leczenia bosentanem. Ponownie wdrożono leczenie preparatami żelaza, chora oczekuje na wizytę kontrolną.

## Dyskusja

Pacjentka z zespołem Eisenmengera z wyjściowo niską klasą funkcjonalną [III/IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*)] zareagowała wyraźną poprawą wydolności fizycznej w pierwszych 3 miesiącach leczenia celowanego tętniczego nadciśnienia płucnego. Było to zgodne z wynikami badania BREATHE-5 [2]. Niepokoił powrót wydolności fizycznej do stanu wyjściowego po kolejnych 3 miesiącach. W badaniach, w których przez dłuższy czas obserwowano pacjentów z zespołem Eisenmengera, potwierdzano utrzymywanie się lub dalszą poprawę wydolności fizycznej pacjentów leczonych

bosentanem [3–6]. Również zgodnie z doświadczeniem ośrodka pracy autorów niniejszego doniesienia, leczącego 40 pacjentów, nie spodziewano się pogorszenia. Z kolei Apostolopoulou i Duffels w długoterminowych badaniach stwierdzali stopniowy powrót do poziomu wyjściowego, ale po 2 latach leczenia [7, 8].

Można także spekulować, że powodem pogorszenia wydolności fizycznej jest naturalny przebieg wady u 50-letniej chorej. Wielu pacjentów z zespołem Eisenmengera czuje się dość dobrze w pierwszych trzech dekadach życia, ale później zaczynają odczuwać postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku i inne dolegliwości. W retrospektywnym badaniu obejmującym populację dorosłych i dzieci z zespołem Eisenmengera stwierdzono przeżycie do 50. roku życia u 55% chorych [9].

W przypadku opisywanej pacjentki uwagę zwracała bardzo niska wyjściowa wydolność fizyczna ( $VO_2$  max 4,3 ml/min/kg) — znacznie poniżej średniej wartości stwierdzanej u osób z zespołem Eisenmengera (ok. 11 ml/min/kg). Na podstawie badań retrospektywnych Broberg, oprócz niskiej klasy czynnościowej, do czynników złego rokowania u tych chorych zalicza wiek w chwili rozpoznania lub wystąpienia dolegliwości, złożoną wrodzoną wadę serca, zasłabnięcia, częstoskurcze nadkomorowe, podwyższone średnie ciśnienie w prawym przedsionku (> 7 mm Hg), niską saturację tlenem krwi tętniczej ( $SpO_2$  < 85%), zaburzenia czynności

prawej komory, wskaźnik przerostu prawej komory w EKG oraz podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy [9–11]. U opisywanej pacjentki występują 4 z 10 wymienionych wyżej czynników: niska wydolność fizyczna, niska saturacja tlenem, wskaźniki przerostu prawej komory i podwyższone stężenie kwasu moczowego. Zwraca także uwagę nieproporcjonalne do stopnia desaturacji krwi tętniczej podwyższenie stężenia hemoglobiny. U dorosłych optymalne stężenie hemoglobiny można obliczyć, posługując się wzorem: optymalne stężenie hemoglobiny =  $60 - 1/2$  (% saturacji tlenem) [12]. W opisywanym przypadku stężenie to powinno zatem wynosić 23 g/dl, wyjściowo stwierdzono 17,6 g/dl, po 6 miesiącach 16,2 g/dl. Powodem niskiego stężenia hemoglobiny było postępujące małe stężenie żelaza stwierdzone u chorej. Również podwyższone stężenie kwasu moczowego wiąże się z niedotlenieniem tkanek i może pośrednio wynikać z małego stężenia żelaza.

Powodów takiego stężenia żelaza u opisywanej chorej jest kilka. Przede wszystkim bezzasadne krwiopusty bez uzupełniającej terapii żelazem, ale również krwiopłucia i obfite miesiączki. Krwiopust jest najstarszym sposobem leczenia zespołu Eisenmengera, nadal nadużywany. Jest to terapia jedynie objawowa, mająca zmniejszyć dolegliwości spowodowane zwiększoną lepkością krwi i powinno się ją stosować jedynie u pacjentów z dolegliwościami istotnie ograniczającymi codzienną aktywność. Przed decyzją o wykonaniu krwiopustu należy przede wszystkim wykluczyć odwodnienie i niedobór żelaza, ponieważ w obu przypadkach występują objawy naśladujące zwiększoną lepkość krwi. W przypadku koniecznych operacji powodujących utratę krwi zaleca się jej przetaczanie do uzyskania wartości hemoglobiny sprzed zabiegu lub zalecanych zgodnie z przedstawionym wcześniej wzorem.

U opisywanej pacjentki ponownie zalecono doustne preparaty żelaza. Wydaje się, że dotychczasowa nieskuteczność leczenia sideropenii wynikała z niesystematyczności i zbyt krótkich okresów terapii u chorej z głębokim niedoborem żelaza. Zaplanowano jednak test wchłaniania żelaza.

Krwiopłucie obecne okresowo u opisywanej chorej może być nasilane przez stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Poważne krwiopłucie jest jednym z najczęstszych i najpoważniejszych powikłań zespołu Eisenmengera. Około 8% pacjentów umiera z powodu krwawienia z dróg oddechowych, ale nie wykazano, żeby krwiopłucie w wywiadzie pogarszało rokowanie [11]. Zazwyczaj jest łagodne i samoograniczające się. Zwykle wystarcza leczenie zacho-

wawcze — odpoczynek, hamowanie nieproduktywnego kaszlu, lód na klatkę piersiową, zimne napoje, lody. W leczeniu farmakologicznym wykorzystuje się cyklonaminę i kwas aminokapronowy. Trzeba pamiętać o odstawieniu kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, mając na uwadze, że ich działanie przeciwplatek trwa utrzymuje się jeszcze kilka dni. Nie należy podawać tych leków bez ścisłego uzasadnienia. U pacjentów z zespołem Eisenmengera występują niedobory czynników zależnych od witaminy K, nabyty typ II choroby von Willebrandta, zmniejszenie ilości płytek krwi, skrócony czas ich przeżycia i zaburzenia agregacji. Objawami zaburzeń krzepnięcia są często obecne podbiegnięcia krwawe, krwawienia z dziąseł, krwiopłucia, krwawienia z nosa, wydłużone i obfite krwawienia menstruacyjne.

Przewlekła tlenoterapia, także zbyt często stosowana, przeważnie nie zmniejsza hipoksemii w tej grupie chorych, nie wpływa na wydolność fizyczną i przeżycie. Przy prawidłowym stężeniu hemoglobiny we krwi tlenoterapia mająca na celu zwiększenie optymalnego wysycenia hemoglobiny tlenem nie poprawia dystrybucji tlenu do tkanek. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego nie powinno się jej rutynowo zalecać. Można ją stosować tylko wtedy, gdy wykazano, że powoduje stabilny wzrost saturacji i/lub poprawia wydolność fizyczną (przeważnie u pacjentów z płucnym komponentem restrykcyjnym).

Niedotlenienie tkanek i zmniejszony klirens moczanów u pacjentów z sinicą powodują wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi obserwowany u opisywanej chorej. Zwiększa się ono wraz z wielkością średniego ciśnienia płucnego i oporu płucnego i jest niezależnym czynnikiem zagrożenia zgonem [10]. Jednak brak dowodów na korzyści płynące z przewlekłego stosowania leków obniżających stężenie kwasu moczowego. Allopurinol należy zalecić dopiero po wystąpieniu napadu dny.

W opisanym przypadku pacjentka z zespołem Eisenmengera mimo początkowej poprawy wydolności fizycznej nie odniosła długotrwałej korzyści z celowanego leczenia blokerem receptora endoteliny-1 z powodu bardzo niskiego stężenia żelaza w surowicy. Blokowanie receptorów endoteliny-1 wpływa nie tylko na hamowanie niekorzystnego działania endoteliny w patomechanizmie rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego. Endotelina-1 bierze udział w patomechanizmie wielu zespołów chorobowych — niewydolności serca, chorób nerek, systemowego nadciśnienia tętniczego oraz chorób nowotworowych. Korzyści jej blokowania nie zostały jeszcze dobrze poznane w patogenezie wymie-

nionych schorzeń, jednak można przypuszczać, że poprawa wydolności fizycznej pacjentów z zespołem Eisenmengera prawdopodobnie wiąże się nie tylko z korzystnym działaniem na krążenie płucne, ale również z zahamowaniem procesów proliferacyjnych.

Podsumowując, należy pamiętać, że uzyskanie optymalnych efektów nowoczesnej, celowanej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych z zespołem Eisenmengera zależy od wnikliwej oceny ogólnoustrojowych następstw choroby, w szczególności gospodarki żelaza i jego zasobów. Zwłaszcza należy unikać bezzasadnych krwiopustów oraz podawania leków powodujących zaburzenia krzepnięcia. Te czynniki należy zawsze rozważyć i ocenić, zanim stwierdzi się nieskuteczność terapii celowanej.

### Piśmiennictwo

1. Baumgartner H., Bonhoeffer 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.
2. Berger R.M.F., Beghetti M., Galic N. i wsp. Atrial septal defects versus ventricular septal defects in BREATHE-5, a placebo-controlled study of pulmonary arterial hypertension related to Eisenmenger syndrome: A subgroup analysis. *Int. J. Cardiol.* 2010; 144: 373–378.
3. D'Alto M., Vizza C.D., Romeo E. i wsp. Long-term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and hemodynamic effect. *Heart* 2007; 93: 621–625.
4. Diller G., Dimopoulos K., Kaya M.G. i wsp. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart* 2007; 93: 974–976.
5. Mehta P.K., Simpson L., Lee E.K., Lyle T.A., McConnel M.E., Book W.M. Endothelin Receptor Antagonists Improve Exercise Tolerance and Oxygen Saturations in Patients with Eisenmenger Syndrome and Congenital Heart Defects. *Tex. Heart Inst. J.* 2008; 35: 256–261.
6. Gatzoulis M.A., Beghetti M., Galic N. i wsp. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int. J. Cardiol.* 2008; 127: 27–32.
7. Apostolopoulou S.C., Manginas A., Cokkinos D.V., Rammos S. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart* 2007; 93: 350–354.
8. Duffels M.G.J., Vis J.C., van Loon R.L.E. i wsp. Effect of bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 1309–1315.
9. Daliento L., Somerville J., Presbitero P. i wsp. Eisenmenger syndrome: Factors relating to deterioration and death. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1845–1855.
10. Oya H.H., Nagaya S., Satoh T. i wsp. Haemodynamic correlates and prognostic significance of serum uric acid in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Heart* 2000; 84: 53–58.
11. Cantor W.J., Harrison D.A., Moussadju J.S. i wsp. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 677–681.
12. Broberg C., Jayaweera A.R., Diller G. i wsp. The optimal relationship between resting oxygen saturation and hemoglobin in adult patients with cyanotic congenital heart disease can be determined and correlates with exercise capacity. *Circulation* 2006; 114: II-503.