

Marek Hartleb

ZESPÓŁ DYSFUNKCJI KRAŻENIOWEJ TOWARZYSZĄCY MARSKOŚCI WĄTROBY

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach
Kierownik: Andrzej Nowak

Przez wiele lat uważano, że wszystkie powikłania marskości wątroby są związane wyłącznie z utratą rezerwy czynnościowej tego narządu i rozwojem nadciśnienia w układzie żyły wrotnej. Ostatnie lata przynoszą informacje, że u podłoża wielu powikłań marskości wątroby leżą zaburzenia hemodynamiczne w obrębie krążenia systemowego.

Słowa kluczowe: marskość wątroby, nadciśnienie wrotne, zespół wątrobowo-nerkowy, zespół wątrobowo-płuczny, nadciśnienie wrotno-płucne, kardiomiopatia wrotna, nadciśnieniowa gastropatia wrotna

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome, portopulmonary hypertension, portal cardiomyopathy, hypertensive portal gastropathy

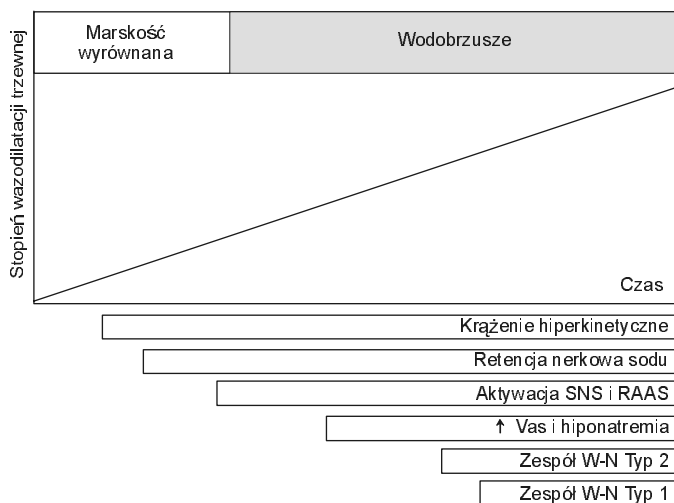
WSTĘP

Z histopatologicznego punktu widzenia marskość jest końcowym stadium przewlekłych chorób wątroby, jednak zaburzenia hemodynamiczne związane z nadciśnieniem wrotnym mają charakter postępujący. W krążeniu systemowym chorych z nadciśnieniem wrotnym najważniejszą patologią naczyniową jest relaksacja tętniczek układu trzewnego, której głównym mediatorem jest tlenek azotu. Konsekwencją wazodilatacji trzewnej jest spadek efektywnej objętości krwi w obrębie centralnego łóżyska naczyniowego, prowadzący do pobudzenia hormonalnych mechanizmów wazopresyjnych i sodoretencyjnych. Mechanizmy te mają charakter kompensacyjny i przez długi okres skutecznie przeciwdziałają spadkowi układowego ciśnienia tętniczego i perfuzji narządowej. W porównaniu do innych obszarów naczyniowych tętniczki trzewne wykazują szczególnie małą reaktywność wobec związków wazokonstrykcyjnych. Z tego powodu w schyłkowej marskości wątroby obok wazodilatacji trzewnej obserwuje się zwiększony opór naczyniowy w nerkach, mięśniach szkieletowych, skórze oraz mózgu (1). Postępujący spadek oporu naczyniowego w układzie trzewnym jest z jednej strony odpowiedzialny za potęgowanie nadciśnienia wrotnego z powodu zwiększonego napływu krwi do układu wrotnego, z drugiej zaś za rozwój tzw. zespołu dysfunkcji krążeniowej (ZDK). Zespół ten charakteryzuje się zwiększoną objętością wyrzutową serca, tachykardią i niskim rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (krążenie hiperkinetyczne). Do narządowych powikłań ZDK zalicza się: 1) niewydolność nerek jako objaw zespołu wątrobowo-nerkowego, 2) niewydolność oddechową

będącą wynikiem zespołu wątrobowo-płucnego, 3) niewydolność serca na podłożu nadciśnienia wrotno-płucnego lub kardiomiopatii wrotnej, 4) krwawienia z przewodu pokarmowego spowodowane wrotną gastropatią lub kolopatią oraz 5) zaburzenia perfuzji mózgu (2,3). Narządowe powikłania ZDK mają w większości charakter czynnościowy, a ich występowanie zależy nie tylko od stopnia wazodilatacji trzewnej, lecz także od wydolności lokalnych mechanizmów homeostatycznych nadzorujących perfuzję poszczególnych narządów.

ZESPÓŁ WĄTROBOWO-NERKOWY

Zespół wątrobowo-nerkowy (*syndroma hepato-renalne*; SHR) jest czynnościową niewydolnością nerek, rozwijającą się u chorych z marskością wątroby z najbardziej zaawansowanymi zaburzeniami hormonalnymi i hemodynamicznymi (patrz ryc. 1). Podłożem SHR jest spadek nerkowego przepływu krwi i przesączania kłębkowego. SHR rozpoznaje się w przypadku stężenia surowiczego kreatyniny $> 1,5$ mg/dl i/lub dobowego klirensu kreatyniny < 40 ml/min, którym zwykle towarzyszy spadek diurezy poniżej 500 ml (1,4). Warunkiem rozpoznania SHR jest wykluczenie posocznicy, wstrząsu pokrwotocznego, hipowolemii, choroby miąższowej nerek i obstrukcji dróg moczowych. U chorych z SHR nie obserwuje się normalizacji stężenia kreatyniny po odstawieniu diuretyków i przetoczeniu 1,5 litra fizjologicznego roztworu NaCl. Zdolność zagęszczania moczu jest w SHR zachowana, a nerkowa retencja sodu skrajnie wysoka (wydalanie sodu < 10 mEq/l). Nadmierna



SNS = układ współczulny, RAAS = układ renina-angiotensyna-aldosteron, Vas = wazopresyna, zespół W-N = zespół wątrobowo-nerkowy

SNS = sympathetic nervous system, RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system, Vas = vasopressine, zespół W-N = hepatorenal syndrome

Ryc. 1. Relacja między stopniem wazodilatacji trzewnej i hormonalno-nerkowymi zjawiskami u chorych z nadciśnieniem wrotnym

Fig. 1. Relationship between degree of splanchnic vasodilatation and disturbance of hormonal-renal homeostasis in patients with portal hypertension

reabsorpcja sodu odbywa się w całym nefronie i zależy zarówno od wysokich stężeń aldosteronu (cewka dystalna i kanaliki zbiorcze), jak również od aktywacji nerkowego układu współczulnego (cewka proksymalna, pętla Henlego, cewka dystalna).

Przedkłębkowe naczynia tętnicze u chorych z nadciśnieniem wrotnym są obiektem działania centralnie pobudzanych układów wazokonstrykcyjnych, przede wszystkim współczulnego, reninowo-angiotensynowego i wazopresynowego. Ponadto obecność nasilonej wazodilatacji trzewnej (mały opór trzewny) sprawia, że do nerek dociera mniejsza frakcja objętości wyrzutowej serca. Mimo istnienia tak niekorzystnych warunków przez długi czas, perfuzja nerek w zaawansowanej marskości jest zachowana z powodu skutecznego antagonizowania efektów wazokonstryktorów przez zwiększoną produkcję nerkową tlenu azotu, peptydu natriuretycznego, a zwłaszcza prostacykliny (1). Ta chwiejna równowaga może jednak zostać łatwo zakłócona przez czynniki, które u zdrowych osób nie stwarzają ryzyka niewydolności nerek. W badaniach na zwierzętach z nadciśnieniem wrotnym, zahamowanie produkcji któregośkolwiek z wymienionych związków wazodilatacyjnych powoduje spadek zarówno przepływu krwi przez nerki jak również przesączu kłębkowego. Jednoczesne zahamowanie nerkowej produkcji prostacykliny i tlenu azotu jest równoznaczne z indukcją niewydolności nerek (5). Podaż niesteroidowych leków przeciwzapalnych pacjentom ze zdekompensowaną marskością wątroby jest związana z dużym ryzykiem rozwoju SHR.

SHR został arbitralnie podzielony na 2 typy w zależności od nasilenia i dynamiki procesu chorobowego. Typ 2 SHR jest formą umiarkowanego upośledzenia zdolności wydzielniczej nerek, której towarzyszą stabilne wartości kreatyninemia na poziomie 1,5-2,5 mg/dl. Rozpoznawalność 2 typu SHR może być zaniżona z uwagi na fakt, iż u części chorych z małą masą mięśniową (mała produkcja kreatyniny) niskim wartościom kłębkowego przesączania nie towarzyszy wzrost stężenia surowiczego kreatyniny. Typ 1 SHR odpowiada sytuacji, kiedy w czasie 2 tygodni dochodzi do podwojenia stężenia kreatyniny do wartości > 2,5 mg/dl. Typ 1 SHR jest najczęściej konsekwencją pojawienia się czynników nasilających wazodilatację trzewną i/lub upośledzających ukrwienie nerek. Z kolei niedokrwiona nerka tworzy mechanizm „błędnego koła”, bowiem nie tylko ogranicza syntezę związków wazodilatacyjnych, ale jest również producentem zwiększonych ilości wazokonstryktorów takich jak angiotensyna II, adenozylna i endotelina-1(1). Najczęstszą przyczyną rozwoju SHR typu 1 jest samoistne zapalenie bakteryjne otrzewnej lub inna infekcja bakteryjna. SHR może być również powikłaniem krwotoku z żyłaków przelyku, zabiegu chirurgicznego lub ostrego uszkodzenia wątroby, nakładającego się na marskość tego narządu. Spośród czynników jatrogennych oprócz leków przeciwzapalnych niepokojąco częstymi przyczynami SHR są farmakologiczna indukcja nadmiernej diurezy, zaniechanie podaży albumin po wykonaniu objętościowo dużej paracentezy lub stosowanie leków hipotensyjnych (np. losartan, inhibitory enzymu konwertującego, klonidyna). Typ 1 SHR jest związany z 80-procentową śmiertelnością (6).

ZESPÓŁ WĄTROBOWO-PŁUCNY

Związek między marskością wątroby i sinicą jest znany od ponad stulecia. U około 1/3 chorych z marskością stwierdza się łagodną lub umiarkowaną hipoksemie mimo nieobecności organicznej choroby serca i płuc. Przyczyną hipoksemii jest upośledzenie pę-

cherzykowo-włośniczkowej wymiany tlenu wskutek naruszenia równowagi między pęcherzykową wentylacją (V_a) i perfuzją (Q). U chorych z wodobrzuszem przyczyną umiarkowanej hipoksemii może być współistnienie upośledzonej wentylacji (wzrost ciśnienia w jamie brzusznej) ze zwiększoną objętością wyrzutową serca, której konsekwencją jest wzrost perfuzji płucnej i skrócenie czasu kontaktu erytrocytów z cząsteczkami tlenu. Większe spadki PaO_2 obserwuje się u chorych z wazodilatacją na poziomie prekapilarów i kapilarów pęcherzykowych (*syndroma hepato-pulmonale*; SHP). Poszerzone kapilary sprawiają, że utlenowanie hemoglobiny odbywa się wyłącznie w ich strefie przyściennej, bowiem cząsteczki tlenu nie docierają do erytrocytów środkowego strumienia krwi. Tę anomalię czynnościową można skorygować podając chorym 100% tlen pod zwiększonym ciśnieniem (7).

Chorzy z SHP źle tolerują wysiłki fizyczne, które powodują u nich duszność i sinicę. W warunkach fizjologicznych hipoksja związana z wysiłkiem powoduje obkurczenie kapilarów płucnych, a co za tym idzie spadek perfuzji płucnej. Chorzy z SHP są pozbawieni odruchowej reakcji skurczowej naczyń płucnych (7-9). W spoczynku kompensują oni hipoksję dużą objętością wyrzutową serca i zwiększoną wentylacją płuc, jednak mechanizmy te nie mogą sprostać zapotrzebowaniu mięśni na tlen podczas wysiłku fizycznego. U chorych z SHP duszność i hipoksemia ulegają nasileniu w pozycji spionizowanej (zjawiska płatypnea i ortodeoksji), w której największy przepływ krwi odbywa się w dolnych płatach płuc, gdzie patologia naczyniowa jest najwyraźniejsza. Sylwetka serca chorych z SHP zwykle nie odbiega od normy w badaniu radiologicznym, natomiast stałym objawem jest kolbowate zniekształcenie dystalnych paliczków rąk.

Kryteria diagnostyczne SHP obejmują a) nadciśnienie wrotne w przebiegu marskości lub ostrej niewydolności wątroby, b) obniżony $PaO_2 < 70$ mmHg lub wzrost pęcherzykowo-tętniczego gradientu tlenowego > 20 mmHg oraz c) istnienie płucnego przecieku tętniczo-żylnego, który ma najczęściej charakter czynnościowy (wazodilatacja), a znacznie rzadziej anatomiczny (anastomozy tętniczo-żyłne) (10). Obecność przecieku tętniczo-żylnego dokumentuje się przy pomocy echokardiografii po dożylnym podaniu roztworu NaCl z pęcherzykami powietrza lub metodą perfuzyjnej scyntygrafii płuc po wstrzyknięciu znakowanych makroagregatów albuminowych (11). W zależności od przyjętego kryterium granicznej wartości PaO_2 (60-70 mmHg) oraz wyboru metody rejestracji płucnego przecieku tętniczo-żylnego występowanie SHP wśród chorych z marskością wątroby oceniano w szerokich granicach od 4% do 40%.

NADCIŚNIENIE WROTNO-PŁUCNE

Mimo skłonności do wazodilatacji płucnej, u 20% chorych z zaawansowaną marskością wątroby stwierdzono podwyższone wartości średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (MPAP > 25) (12). Umiarkowany wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej może być wynikiem zwiększonej objętości wyrzutowej prawej komory i/lub zmniejszonej podatności mięśniówki lewej komory serca.

Układ naczyniowy płuc u chorych z marskością wątroby jest obiektem działania wielu związków wazoaktywnych. U części chorych z marskością wątroby przewagę zyskują czynniki wazokonstrykcyjne. Przypuszcza się, że wazokonstrykcja naczyń płucnych wynika z niewydolności wątroby w eliminacji związków obkurczających mięśniówkę naczyniową

np. serotoniny. Przewlekła wazokonstrykcja w obecności czynników wzrostowych prowadzi do zmian anatomicznych tętniczek płucnych, polegających na przeroście błony środkowej i wewnętrznej z ewentualną obecnością skrzeplin (10). Zmiany te leżą u podłoża tzw. zespołu nadciśnienia wrotno-płucnego (*hypertonia porto-pulmonalis*; HPP), który obrazem klinicznym przypomina samoistne nadciśnienie płucne. Częstość występowania HPP u chorych z zaawansowaną marskością wynosi 1-4%. Mimo, że echokardiografia dostarcza wielu ważnych informacji o rozmiarach i funkcji prawej komory serca oraz wielkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną, to dla definitywnego rozpoznania HPP wymagane jest wykonanie cewnikowania serca z bezpośrednimi pomiarami wielkości rzutu prawej komory i ciśnienia zaklinowanego w tętnicy płucnej, które nie powinno przekraczać wartości 15 mmHg. Biopsja płuc ma ograniczone znaczenie diagnostyczne z powodu ogniskowego charakteru zmian naczyniowych.

Objawem HPP jest niewydolność prawokomorowa serca z wysiłkową dusznością, zawrotami głowy oraz bólem w klatce piersiowej. W chorobie tej nie stwierdza się sinicy, a PaO_2 rzadko spada poniżej 70 mmHg. W badaniu radiologicznym sylwetka serca jest powiększona z naczyniowo poszerzonymi wnękami, a elektrokardiografia ujawnia *P pulmonale* oraz wysokie załamki R w odprowadzeniach prawokomorowych (10). Wysokie ciśnienie w prawym przedsionku może doprowadzić do przecieku krwi przez udroźniony *foramen ovale* do lewego przedsionka serca, a w następstwie do znacznej hipoksemii (nasładownictwo SHP).

KARDIOMIOPATIA WROTNA

Badania eksperymentalne i kliniczne dowiodły obecności wielu czynnościowych oraz organicznych nieprawidłowości mięśnia sercowego w marskości wątroby, które objęto wspólnym mianem kardiomiopatii wrotnej (2). Nadal nie wiadomo czy kardiomiopatia wrotna jest bezpośrednią konsekwencją marskości wątroby, czy też ma charakter wtórny do zaburzeń hemodynamicznych związanych z nadciśnieniem wrotnym. Podczas spoczynku kardiomiopatia wrotna ma charakter subkliniczny, bowiem jest maskowana niskim obciążeniem następczym (niski opór obwodowy). Istnieje jednak podejrzenie, że hiperkinetyczne serce nie dotrzymuje kroku postępującej wazodilatacji w układzie trzewnym, nie będąc w stanie -mimo zwiększonego rzutu minutowego- utrzymać na adekwatnym poziomie układowego ciśnienia krwi i perfuzji nerkowej.

U chorych z marskością stwierdza się zmniejszenie objętości prawej komory serca z powodu ograniczeń w powrocie krwi żyłnej (13). Z kolei mięśniówka lewej komory serca jest przerośnięta, z powodu pracy w warunkach przewlekłej aktywacji układu adrenergicznego, hiperwolemii i obecności naczyniowych połączeń wrotno-płucnych (14,15). Przerost mięśnia lewej komory upośledza jej funkcję w okresie rozkurczu (16). U chorych ze zdekompensowaną marskością stwierdzono podwyższone ciśnienie późno-rozkurczowe w lewej komorze serca (14). Podczas wysiłku fizycznego frakcja wyrzutowa lewej komory i jej rzut skurczowy wykazywały mniejsze przyrosty niż u osób zdrowych. Zaburzenia te mają charakter czynnościowy, bowiem zanikają po transplantacji wątroby (14).

U chorych z marskością wątroby wrażliwość mięśnia sercowego na bodźce hormonalne i farmakologiczne jest obniżona. W badaniach u szczurów z nadciśnieniem wrotnym stwierdzono zmniejszenie gęstości β_1 -adrenoceptorów na powierzchni kardiomiocytów

(17). Ponadto receptory te wykazują zmniejszoną wrażliwość wobec noradrenaliny w wyniku jeszcze słabo poznanych defektów postreceptorowego przekazu sygnału (17,18). Anomalie prądu potasowego odpowiadają za zaburzenia w stymulacji elektrycznej mięśnia sercowego i za wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym (19). Źródłem niewydolności serca mogą być też liczne związki chemiczne o właściwościach kardiodepresyjnych, które są obecne we krwi chorych z marskością w stężeniach ponadfizjologicznych. Zalicza się do nich tlenek azotu, endotoksyny, endoteliny, kwasy żółciowe lub TNF- α (2,20).

U chorych z marskością wątroby stwierdza się podwyższone stężenia surowicze przedścionkowego (ANP) i mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP). Wykazano, że wzrost stężenia ANP i BNP jest wynikiem zwiększonego uwalniania tych peptydów przez kardiomiocyty, a nie upośledzenia procesu ich ekstrakcji z krwi przez marską wątrobę. ANP jest markerem zwiększonego ciśnienia przedścionkowego, a BNP świadczy nie tylko o wzroście ciśnienia w lewej komorze serca, ale także jest miarą przeciążenia mięśnia sercowego (20). Szczególnymi i niezależnymi od nadciśnienia wrotnego przyczynami uszkodzenia serca u chorych z marskością wątroby mogą być alkoholizm, hemochromatoza lub amyloidoza.

NADCIŚNIENIOWA GASTROPATIA WROTNA

W 1985 roku *McCormack* (21) opisał zmiany endoskopowe błony śluzowej żołądka u chorych z marskością wątroby i zaproponował dla nich nazwę „gastropatii zastoinowej”. Późniejsze badania eksperymentalne i kliniczne wykazały jednak, że u podłoża nadciśnieniowej gastropatii wrotnej (*gastropathia portalis hipertensiva*; GPH) leży nie tylko utrudniony odpływ krwi z żył żołądkowych, ale również zwiększony napływ tętniczy z hiperkinetycznego krążenia systemowego (22,23). W efekcie nakładania się tych zaburzeń hemodynamicznych żołądkowe naczynia ulegają poszerzeniu, a sama śluzówka cierpi na deficyt tlenu. Niedotleniona śluzówka żołądkowa staje się nadwrażliwa na działanie kwasu solnego, pepsyny i/lub kwasów żółciowych. Uszkodzenia śluzówki i ściany poszerzonych naczyń są przyczyną krwawień. W badaniu histopatologicznym stwierdza się poszerzenie naczyń żylnych i włosowatych błony śluzowej oraz podśluzowej, wynaczynienia krwi oraz brak komórek nacieku zapalnego (24). GPH występuje w obrębie śluzówki trzonu oraz sklepienia żołądka i bardzo rzadko w jego części odźwiernikowej. Naczyniowe ektazje części odźwiernikowej (*Gastric Antral Vascular Ectasias*) tworzące obraz żołądka arbuzowatego mogą występować u chorych z marskością, lecz w przeciwieństwie do GPH są mało specyficzne dla nadciśnienia wrotnego (25). GPH tworzy różne obrazy endoskopowe począwszy od nadmiernie wyrażonego poletkowania śluzówki (objaw mozaiki), przez obecność punktowych bądź zlewających się w plamy wybroczyn podśluzówkowych o barwach wiśniowo-czerwonych lub rdzawo-czarnych. Podobne do GPH zmiany naczyniowe mogą występować w śluzówce dwunastnicy lub jelita grubego, gdzie stanowią potencjalne źródło krwawień.

Chociaż GPH występuje częściej u chorych ze zdekompensowaną niż skompensovaną marskością wątroby, to zmiany te nie wykazują bezpośredniej zależności ani od stanu czynnościowego wątroby ani wielkości nadciśnienia wrotnego. Częstość występowania GPH u chorych z marskością wątroby jest oceniana w szerokim zakresie od 7% do 98% w zależności od klinicznej charakterystyki badanych oraz przyjętych kryteriów diagno-

stycznych tej patologii żołądkowej (26). GPH stanowi 12-40% przyczyn krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych z marskością wątroby, przy czym przewlekła utrata krwi jest znacznie częstsza niż ostre krwawienia. Historia naturalna GPH jest słabo poznana, a zwłaszcza czynniki decydujące o jej progresji lub regresji. Sklerotyzacja żyłaków przelyku jest czynnikiem indukującym lub nasilającym już istniejącą GPH, z powodu pogorszenia warunków odpływu krwi z górnej części żołądka przez niedrożne kolaterale (23,27). Opaskowanie żyłaków z racji mniejszej ingerencji w przelykowy przepływ krwi nie wywiera tak istotnego wpływu na ukrwienie żołądka (27).

ZABURZENIA PERFUZJI MÓZGU

Istnieje mało badań na temat mózgowego przepływu krwi u chorych z marskością wątroby. Dostępne badania przemawiają za zwiększonym przepływem mózgowym krwi u chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby. Wazodilatacja naczyń mózgowych może odgrywać ważną rolę w patogenezie encefalopatii wątrobowej, zwłaszcza w ostrej niewydolności wątroby. Zwiększony przepływ krwi przez mózg, który znajduje się w sztywnej obudowie, podnosi ciśnienie wewnątrzczaszkowe, prowadząc do obrzęku mózgu. Wazodilatacja powoduje też wzrost powierzchni naczyń włosowatych, a tym samym zwiększa powierzchnię dyfuzji toksycznych związków pochodzenia jelitowego np. amoniaku (2,3).

LECZENIE ZESPOŁU DYSFUNKCJI KRĄŻENIOWEJ

Nasilenie objawów ZDK oraz wartości stężeń noradrenaliny, aldosteronu i wazopresyny wykazują ścisłą korelację z czasem przeżycia chorych. Istnieje więc przekonanie, że przeciwdziałanie powikłanion narządowym ZDK może mieć korzystny wpływ na czas przeżycia chorych, zwiększając ich szanse na otrzymanie graftu.

Farmakologiczne leczenie ZDK jest oparte na eliminowaniu nieprawidłowości hemodynamicznych obecnych w krążeniu systemowym w celu przywrócenia prawidłowej perfuzji narządowej. Leczenie to zmierza do adekwatnego wypełnienia łożyska naczyniowego, obkurczenia tętniczego łożyska trzewnego, obniżenia ciśnienia wrotnego, a także wspomaganie lokalnych mechanizmów wazoprotekcyjnych. Efektywne wypełnienie łożyska naczyniowego gwarantuje ludzka albumina, która długotrwale podnosi ciśnienie onkotyczne krwi (około 30-dniowy okres półtrwania). W modelu zwierzęcym nadciśnienia wrotnego farmakologiczne blokowanie syntazy tlenu azotu, odpowiedzialnej za wazodilatację trzewną, powoduje wzrost trzewnego oporu naczyniowego (8,28). U ludzi na razie nie stosuje się inhibitorów syntazy tlenu azotu, bowiem blokują one nie tylko indukowalną, lecz także konstytutywną formę tego enzymu. Spośród trzewnych wazokonstryktorów największym zainteresowaniem cieszą się nieselektywne beta-blokery, analogi wazopresyny (Terlipressin, Ornipressin) i somatostatyny (Oktreotyd) oraz agoniści receptorów alfa adrenergicznych (Midodrin). Skojarzone leczenie Midodrinem, wlewami albuminy oraz Oktreotydem zmniejszało stężenie surowicze reniny i wazopresyny oraz poprawiało funkcję nerek u chorych z zespołem wątrobowo-nerkowym (29). Korzystne efekty nerkowe uzyskuje się również podczas stosowania analogów wazopresynowych (pobudzenie receptorów V1 miocytów naczyniowych) (30). Próby zniesienia wazokonstrykcji naczyń nerkowych nie ograniczają się tylko do zwiększania nerkowego ciśnienia perfuzyjnego, ale również do-

tyczą bezpośredniego oddziaływania na tętniczki nerkowe. Do leków rozszerzających naczynia nerkowe zalicza się analogi prostaglandyny E1 (Mizoprostol), subpresorowe dawki dopaminy oraz antagonistów receptora endotelinowego ET-A (Bosentan). Wstępne doniesienia o efektach tych leków w zespole wątrobowo-nerkowym są obiecujące, lecz jeszcze nie zostały potwierdzone w dużych badaniach klinicznych. Wewnątrzwątrobowa proteza naczyniowa –TIPS radykalnie zmniejsza ciśnienie wrotne i poprawia stopień wypełnienia krwią centralnego łóżyska naczyniowego. Po zastosowaniu TIPS obserwowano poprawę nerkowego wydalania sodu oraz stężenia surowiczego reniny, aldosteronu i noradrenaliny (31). Zabieg ten powoduje też niestety spadek perfuzji wątroby i obciążenie prawej komory serca. W pierwotnej i wtórnej profilaktyce krwawień spowodowanych przez GPH wskazuje się na skuteczność nieselektywnych beta-blokerów (np. Propranolol). Leki te zmniejszają trzewny przepływ krwi w wyniku hamowania czynności skurczowej serca (receptory β_1) oraz blokowania receptorów β_2 w układzie trzewnym (28). U chorych z kardiomiopatią wrotną nie ustalono jeszcze wskazań terapeutycznych, bowiem jej znaczenie kliniczne jest nadal nieznane (15).

Jedynym, skutecznym leczeniem schyłkowej marskości wątroby jest przeszczep narządu. Po przeszczepieniu wątroby dochodzi do normalizacji większości, lecz nie wszystkich objawów ZDK. Układowe ciśnienie krwi jest podwyższone (cyklosporyna!), lecz objętość wyrzutowa serca z racji przetrwałego krążenia obocznego może być nadal zwiększona. Po transplantacji wątroby zanikają zaburzenia hormonalne, a perfuzja nerek, płuc, mózgu i narządów trzewnych wraca do normy. Duże zaawansowanie ZDK może jednak utrudniać wykonanie tak poważnego zabiegu, jakim jest transplantacja wątroby. Stwierdzono, że u chorych z SHP wartości PaO₂ poniżej 50 mmHg są związane z wysoką – około 30% śmiertelnością okołoperacyjną (7). Z kolei chorzy z ciężką postacią PPH (MPAP > 45 mmHg, PVR >300 dyn·s·cm⁻⁵) nie są kwalifikowani do transplantacji wątroby, bowiem w okresie śródoperacyjnej reperfuzyjji przeszczepionej wątroby lub we wczesnym okresie pooperacyjnym często rozwijają ostrą niewydolność prawej komory serca. Zastosowanie leków rozkurczających mięśniówkę naczyń płucnych może jednak zliberalizować dotychczasowe standardy postępowania. Podaż tlenu azotu, prostacykliny lub inhibitorów fosfodwuesterazy typu 5 pozwala z jednej strony ocenić komponentę czynnościową płucnych zaburzeń hemodynamicznych u chorych z PPH, z drugiej zaś umożliwia zastosowanie sercowo-płucnej protekcji w trakcie i bezpośrednio po zabiegu transplantacyjnym. Jednoczesne przeszczepienie wątroby i płuc jest ze zrozumiałych względów stosowane na małą skalę.

M Hartleb

CIRCULATORY DYSFUNCTION SYNDROME ASSOCIATED WITH LIVER CIRRHOSIS

SUMMARY

Splanchnic arterial relaxation is the most important pathology in systemic circulation of portal hypertensive patients. Progressive decline of splanchnic vascular resistance is responsible for development of circulatory dysfunction syndrome (CDS), associated with reduction of effective blood volume within central vascular compartment and compensatory stimulation of vasopressor and sodium retaining hormonal mechanisms. Advanced CDS is characterized by increased cardiac output,

tachycardia and low arterial pressure. Complications of CDS have functional nature and comprise: renal failure (hepatorenal syndrome), respiratory failure in context of hepatopulmonary syndrome, cardiac insufficiency produced by portopulmonary hypertension or portal cardiomyopathy, hemorrhages from digestive tract caused by hypertensive portal gastropathy or derangements of brain perfusion. The management of CDS relies on adequate filling of vascular system (albumin), constriction of arterial splanchnic vessels (beta-blocker, analogs of vasopressin and somatostatin), reduction of cardiac output (beta-blocker) and giving support to local vasoprotective mechanisms (prostaglandins, nitric oxide, blockade of ET-A receptors).

PIŚMIENNICTWO

1. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38:S69-S89.
2. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994;20:1359-69.
3. Sherlock S. Vasodilatation associated with hepatocellular disease: relation to functional organ failure. *Gut* 1990;31:365-7.
4. Arroyo V, Jimenez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2000;32:157-70.
5. Ros J, Claria J, Jimenez W, i in: Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:915-20.
6. Gines A, Escorsell A, Gines P, i in: Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-36.
7. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000;46:1-4.
8. Michielsen PP, Pelckmans PA. Haemodynamic changes in portal hypertension: new insights in the pathogenesis and clinical implications. *Acta Gastroenterol Belg* 1994;57:194-205.
9. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:138-42.
10. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology* 1997;25:1282-4.
11. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, i in: Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998;114:305-10.
12. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, i in: Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clinic Proc* 1996;71:543-51.
13. Moller S, Sendergaard L, Mogelvang J, i in: Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging. Evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:472-8.
14. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, i in: Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42:68-74.
15. Jain D. Cardiovascular involvement in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:3-4.
16. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, i in: Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:279-84.
17. Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered β -adrenoreceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996;110:1191-8.
18. Gerbes AL, Remien J, Jünger D i in: Evidence for down regulation of β 2-adrenoceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet* 1986;1:1409-11.
19. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, i in: Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998;27:28-34.

20. Jimenez W, Arroyo V. Origins of cardiac dysfunction in cirrhosis. *Gut* 2003; 52: 1392-4.
21. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, i in. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy. *Gut* 1985;26:1226-32.
22. Panes J, Bordas JM, Pique M, i in. Increased gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Gastroenterology* 1992;103:1875-82.
23. Ohta M, Hashizume M, Higashi H, i in. Portal and gastric mucosal hemodynamics in cirrhotic patients with portal-hypertensive gastropathy. *Hepatology* 1994;20:1432-6.
24. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200-5.
25. Payen JL, Cales P, Voigt JJ, i in. Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;108:138-44.
26. Carpinelli L, Primignani M, Preatoni P, i in. Portal hypertensive gastropathy: reproducibility of a classification, prevalence of elementary lesions, sensitivity and specificity in the diagnosis of cirrhosis of the liver. A NIEC multicentre study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:533-40.
27. Sarin SK, Shahi HM, Jain M. The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2888-93.
28. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32:141-56.
29. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, i in. Reversal of type I hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-7.
30. Uriz J, Gines P, Cardenas A, i in. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-8.
31. Guevara M, Gines P, Bandi JC, i in. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-22.

Adres autora:

Dr hab. Marek Hartleb
Klinika Gastroenterologii
Śląskiej Akademii Medycznej
ul. Medyków 14, 40-752 Katowice
e-mail: lakmus@poczta.wprost.pl