SERGANČIŲJŲ PORTOPULMONINĖ HIPERTENZIJA DIAGNOSTIKOS, MEDIKAMENTINIO GYDymo IR KEPENŲ TRANSPLANTACIJOS YPATUMAI

ANDRIUS MACAS¹, AURIMAS PEČKAUSKAS³, MARTYNAS GEDMINAS³, ALINA VILKĖ^{1,2},
DARIUS TREPENAITIS¹, ARŪNAS GELMANAS¹, JANIS ZINKUS¹, LINAS PIETERIS¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anestezilogijos klinika, ²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Neuromokslų institutas,

³Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija

Raktažodžiai: *plautinė hipertenzija, portopulmoninė hipertenzija, kepenų transplantacija, dešiniojo skilvelio nepakankamumas, plautinės arterijos kateterizacija, vazodiliacinė terapija.*

Santrauka

Šio straipsnio tikslas - apžvelgti portopulmoninės hipertenzijos patogenezės, klinikinių išraiškų, diagnostikos ir gydymo aspektus. Tobulėjant bei plečiantis transplantologijos mokslui, portopulmoninė hipertenzija tampa vis aktualesne problema. Maždaug 5-8% kepenų transplantacijai ruošiamų pacientų pasireiškia ši patologinė būklė. Nustatyta, kad portopulmoninė hipertenzija ženkliai didina komplikacijų, susijusių su kepenų transplantacija, riziką bei blogina pacientų prognozę. Tik nuodugnus pacientų ištyrimas ir kompleksinis plaučių kraujotakos hemodinaminių parametrų bei dešiniojo skilvelio funkcijos įvertinimas leidžia parinkti optimalią gydymo taktiką.

Šiuo metu portopulmoninės hipertenzijos patogeneziniai mechanizmai nėra iki galo išaiškinti, bet nustatyta, kad jos išsivystymui turi reikšmės plaučių kraujagyslių endotelio pažeida, vazokonstriktinių mediatorių dominavimas, kraujagyslių remodeliacija ir trombozė.

Kol kas portopulmoninės hipertenzijos gydymo standartai yra „pasiskolinti“ iš kitų etiologijų plautinių hipertenzijų gydymo algoritmų, kadangi dar nėra užtektinai perspektyvinių atsitiktinių imčių tyrimų bei visuotinai priimtų rekomendacijų. Svarbiausią grandies vietą šiuolaikiniame plautinės hipertenzijos gydyme sudaro vazodiliacinės medžiagos. Ankstyvas ir tinkamas medikamentinis gydymas daugeliui pacientų gali palengvinti simptomus, pagerinti bendrą būklę ir netgi įgalinti sėkmingai atlikti kepenų persodinimo operaciją.

IVADAS

Įprastai kraujotaka plaučiuose vyksta žemo spaudimo ir mažo kraujagyslių pasipriešinimo sąlygomis. Plaučių kraujagyslės yra labai elastingos, todėl net ir ženklus cirkuliuojančio kraujo tūrio padidėjimas nežymiai keičia spaudimą plaučių arterijoje. Prie tokių hemodinaminių parametrų yra prisitaikęs ir dešinysis skilvelis (DS). Todėl staiga didėjant spaudimui mažajame kraujo apytakos rate, DS plonasis miokardas nesugeba adaptuotis prie pokyčių, o tai veda į dešiniųjų širdies kamerų išsiplėtimą ir sąstovį didžiąjame kraujo apytakos rate [1].

Dėl kepenų ligų išsivysčius portinei hipertenzijai, daliai pacientų pasireiškia patologinė būklė, vadinama portopulmonine hipertenzija (PPH), kurios metu dėl pokyčių plaučių mikrokraujagyslėse padidėja vidutinis plaučių arterijos spaudimas (VPAS). Tai - viena iš plautinių komplikacijų sergantiesiems kepenų ligomis, kuri sukelia daug sunkumų, daro kepenų persodinimo (KTx) operaciją daug pavojingesnę, o kartais priverčia ir atsisakyti šios procedūros. Vis dėlto, didelei daliai sergančiųjų medikamentinis gydymas gali pašalinti ar bent palengvinti minėtą problemą, todėl labai svarbu, kad visi pacientai, ypač ruošiami KTx, būtų nuodugniai ištiriami dėl PPH.

Šiame straipsnyje aprašoma PPH patofiziologija, klinikinės išraiškos, diagnostika bei gydymo galimybės.

TYRIMO OBJEKTAS IR METODAS

Šaltiniai. Ruošiant šį straipsnį buvo apžvelgtos PubMed, Medline, Cochrane, Lippincott Williams & Wilkins duomenų bazės ir jose esantys straipsniai apie PPH epidemiologiją, patofiziologinius išsivystymo mechanizmus, galimas klinikines išraiškas, diagnostikos ir gydymo metodus. Šios srities epidemiologiniai tyrimai, apžvelgiantys paplitimą ir ryšį su kitomis patologijomis, Lietuvoje nebuvo atlikti, todėl remiamasi tik užsienio literatūros šaltiniais.

Sąvoka ir pagrindiniai teiginiai. PPH apibrėžimas suformuluotas po to, kai buvo aprašyti įvairūs kepenų ligomis

sergančiųjų hemodinaminių parametrų pokyčiai ir jų pasekmės. Tokių ligonių kraujotakos rodikliai esti kitokie nei normos atveju - jiems įprastai randamas padidėjęs širdies išmetimo tūris (ŠIT), kuris būna sąlygotas skysčių persiskirstymo. Tokiu atveju padidėjęs VPAS gali būti vien dėl padidėjusio cirkuliuojančio kraujo tūrio, todėl „normalių“ hemodinaminių parametrų, sergant kepenų ligomis, išmanymas yra itin svarbus norint nustatyti pokyčius, sukeltus PPH.

Dėl minėtų subtilumų PPH diagnozės patvirtinimui būtina atlikti dešinėsios širdies kateterizaciją (DŠK), kurios metu nustatoma, ar padidėjęs VPAS yra sukeltas būtent kraujo tėkmės obstrukcijos. Šiuo metu pacientams su portine hipertenzija PPH nustatoma remiantis šiais, DŠK metu gaunamais, hemodinaminiais parametrais [1]:

Padidėjęs vidutinis plaučių arterijos spaudimas (VPAS): >25 mmHg ramybės ar >30 mmHg fizinio krūvio metu.

Normalus plaučių arterijos pleištinis spaudimas (PAPS) (<15 mmHg) ar padidėjęs transpulmoninis gradientas (tPG) (>12 mmHg). $tPG = VPAS - PAPS$.

Padidėjęs plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PKP): >240 dyn/s/cm⁵. $PKP = (VPAS - PAPS) / \text{ŠIT} \times 80$.

Šiuo metu PPH yra skirstoma į lengvą (VPAS 25-35 mmHg), vidutinio sunkumo (VPAS 35-45 mmHg) ir sunkią (VPAS >45 mmHg).

PKP padidėjimas yra esminis kriterijus PPH diagnozei pagrįsti, tačiau esant neaiškioms situacijoms, būtent tPG padeda įvertinti pasipriešinimą kraujo tekmei [2,3]. Pavyzdžiui, nors pacientas, kurio VPAS 38 mmHg, PAPS 18 mmHg bei PKP 209 dyn/s/cm⁵, ir neatitinka PPH diagnozės kriterijų, jos atmesti negalėtume, kadangi tPG siekia 20 mmHg.

Apsvarstykime kitą pacientą, kurio VPAS yra 38 mmHg, PAPS 14 mmHg, PKP 218 dyn/s/cm⁵, o ŠIT 8,8 l/min. Apie 30-50% kepenų ciroze sergančiųjų turi tokio tipo hiperdinaminę būklę (didelis ŠIT, bet mažas kraujagyslių pasipriešinimas) [3,4]. Tokių pacientų prognozė yra žymiai geresnė, nei sergančių tikrąja PPH.

Paplitimas. Bendrąjį PPH paplitimą įvertinti sudėtinga, kadangi didžioji dalis rodiklių mus pasiekia tik iš KTx ruošiamų pacientų ištyrimo. Šaltinių teigimu, paplitimas tarp pacientų, sergančių kepenų ciroze su refrakterišku gydymui ascitu - 16,1%, o tarp pacientų be refrakteriško ascito - 0,25-4% [5-7]. Apibendrinant apie 5-8% KTx ruošiamų pacientų serga PPH ir turi padidėjusią jos komplikacijų riziką [8,9]. Atsižvelgiant į šiuos teiginius, ruošiantis KTx operacijai būtina įvertinti individualaus paciento PPH riziką.

Patofiziologija. PPH patogenezės mechanizmas nėra visiškai supastas, tačiau jis apima kompleksinę keleto veiksmų sąveiką: vazoaktyvių mediatorių disbalansą [10-12], endotelio pažeidimą ir kraujagyslių remodeliaciją

[13,14], lygiųjų raumenų proliferaciją bei mikrokraujagyslių trombozę [15]. Pradinėse ligos stadijose vyrauja vazospazmas, o būklei progresuojant išsivysto negrįžtami plaučių kraujagyslių pakitimai, todėl svarbu pradėti medikamentinį gydymą, kol jis dar gali būti efektyvus. Iki šiol nustatyti galimi PPH išsivystymo rizikos veiksniai yra: moteriška lytis, autoimuninis hepatitas, genetiniai sutrikimai estrogenų signalų perdavimo bei ląstelės augimo mechanizmuose [9,17,18].

Plaučių endotelis, prisitaikydamas prie cirkuliuojančio tūrio pokyčių, nuolat išskiria didelius kiekius įvairių vazulinųjų mediatorių, todėl jo funkcijos sutrikimas gali inicijuoti įvairius kraujagyslinius pakitimus. PPH metu kraujyje randamos padidėjusios tokių vazokonstriktinių mediatorių kaip endotelino-1 (ET-1), angiotenzino I, tromboksano B2 bei prostaglandino F_{2alfa} koncentracijos [19]. Be to, sumažėja ir vazodilatacinių mediatorių (azoto oksido, prostaciklino) kiekiai, kas savo ruožtu skatina kraujagyslių proliferaciją ir remodeliaciją. Kitų mediatorių - noradrenalino, serotonino bei angiotenzino II - vaidmuo PPH išsivystyme dar nėra aiškus. Prie endotelio pažeidimo ir kraujagyslių pakitimų prisideda ir vidaus organuose susidarę įvairūs citokinai bei endotoksinai, kurie dėl portinės hipertenzijos „apleidami“ kepenis patenka tiesiai į plaučius [20]. Šį teiginį patvirtina tai, jog atstačius įprastą kraujotaką, kraujagyslių spazmas sumažėja.

Sirgusiųjų PPH smulkiosiose plaučių arterijose randama įvairaus laipsnio medijos hipertrofija, endoteliocitų proliferacija, spindžio fibrozė ir trombozė [13,22]. Šie pokyčiai identiški sergant pirmine plautine hipertenzija [8], todėl Pasaulio sveikatos organizacija PPH klasifikuoja toje pačioje kategorijoje kaip ir pirmines plautines hipertenzijas.

Vis dėlto, minėti pokyčiai plaučių kraujagyslėse išsivysto ne visiems sergantiems kepenų ligomis, o ir portinės hipertenzijos laipsnis nekoreliuoja su PPH sunkumu [4]. Peršasi prielaida, kad egzistuoja dar nenustatyti genetiniai ar aplinkos veiksniai, turintys įtakos plaučių kraujagyslių remodeliacijai. Šiuo metu atliekami tyrimai bando nustatyti kaulų čiulpų kilmės kamieninių ląstelių vaidmenį PPH patogenezėje.

Klinika ir diagnostika. Ankstyvose PPH stadijose pacientai gali neturėti jokių specifinių skundų, o objektyvaus tyrimo metu jiems bus nustatomi tik kepenų ligoms būdingi požymiai (teleangiektazijos, gelta, ascitas ir kt.). Ligai progresuojant atsiranda nuovargis, dusulys, širdies plakimai, krūtinės anginos epizodai, sinkopės, o dar vėliau - ryškėja DS perkrovos ir nepakankamumo požymiai - periferinės edemos, Jungo venų pulsacija, dešiniųjų širdies ribų išsiplėtimas ir kiti.

Visi pacientai, ruošiami KTx, turėtų būti ištirti dėl PPH, kadangi ši patologija ženkliai didina perioperacinio mirštamumo riziką [24,25]. Tokie tyrimai kaip elektrokardiografija, krūtinės rentgenograma, betanatriuretinio peptido koncentracija kraujyje ar dujų difuzijos tyrimas gali padėti įtarti esamą plautinę hipertenziją (PH), tačiau doplerinė echokardiografija turi būti atliekama kiekvienam pacientui, ruošiamam KTx [3]. Šiuo neinvaziniu metodu galima gana tiksliai nustatyti sistolinį spaudimą DS, tačiau tik su sąlyga, kad yra regurgitacinė tėkmė pro triburį vožtuvą (TV), kurios rodmuo įtraukiamas į modifikuotą Bernuli (Bernuolli) lygtį. Minėto tyrimo jautrumas ir specifiskumas diagnozuojant vidutinio sunkumo ar sunkią PH siekia atitinkamai 97% ir 77% [26]. Doplerinės echokardiografijos metu nustatytas sistolinis spaudimas DS didesnis kaip 50mmHg yra indikacija DŠK. Apie 10-20% atvejų TV nesandarumo nebūna, tuomet hemodinaminių parametrų mažajame kraujyje apytakos rate neinvaziškai išmatuoti neįmanoma.

Kitas rodiklis, kuris galėtų būti naudojamas DŠK atnaukai, yra TV regurgitacinės tėkmės laiko integralas. Kuomet PKP viršija 120 dyn/s/cm⁻⁵, šio parametro jautrumas ir specifiskumas diagnozuojant PH yra 100% [27].

Kaip minėta anksčiau, PH sukėlusios priežasties diferencijacijai bei PPH diagnozės patvirtinimui yra būtina atlikti DŠK, tačiau įprastų hemodinaminių parametrų nustatymas nėra toks svarbus kaip tikslus DS funkcijos įvertinimas [28,29]. Būtent nuo DS sugebėjimo prisitaikyti prie padidėjusio PKP priklauso perioperacinių komplikacijų (donorinio organo persipildymas krauju ir funkcijos nepakankamumas) rizika ir bendra paciento prognozė [30]. Pavyzdžiui, kuomet spaudimas plautinėje sistemoje didėja pamažu ar ilgai išlieka stabilus (dėl medikamentinio gydymo ar lėto ligos progresavimo), DS turi laiko „sustiprėti“ (hipertrofuoti) ir prisitaikyti prie didesnio krūvio sąlygų, o tokiems pacientams sėkmingiau atliekama KTx. Todėl tiksliai paciento rizikai nustatyti, be DŠK, reikalingi ir provokaciniai tūrio ar dobutamino mėginiai [28,31].

Kraujagyslių reaktyvumo mėginiai sergant PPH nebūtinai, kadangi „tikrieji“ vazodilatatoriai (kalcio kanalų blokatoriai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai) šios patologijos metu neskiriami dėl tokių šalutinių poveikių, kaip sisteminė hipotenzija ar kolapsas.

Gydymas. Pagrindiniai PPH gydymo tikslai yra VPAS bei PKP sumažinimas ir DS funkcijos stabilizavimas. Medikamentinis gydymas turėtų būti pradedamas, prieš tai nuodugniai įvertinus DS funkcinę būklę, DŠK gautus hemodinaminius parametrus bei nustačius, kuriai Niujorko širdies asociacijos (NYHA) širdies nepakankamumo funkciniai klasei priklauso pacientas. Taip pat individualiu atveju būtina įvertinti tokius veiksnius kaip skiriamų vaistų

farmakologinės (hepatotoksiškumas) ir farmakokinetinės savybės, paciento galimybė bendradarbiauti gydyme (yra ar nėra encefalopatijos) ir kt.

Antikoaguliacinė terapija veikia vieną iš PPH patogenezės grandžių, tačiau ją vertėtų taikyti tais atvejais, kuomet nėra stemplės varikozijų, trombocitopenijos, krešumo sistemos sutrikimų dėl kepenų disfunkcijos bei kitų galimų kontraindikacijų.

Ilgalaikė oksigenoterapija, saturaciją palaikant ne mažiau kaip 90%, turėtų būti skiriama visiems PPH pacientams su hipoksemija.

Gydymas **diuretikais** koreguoja PH bei palengvina tokių ligos simptomus kaip ascitas ar periferinės edemos, tačiau neveikia PKP.

Beta-adrenoreceptorių blokatoriai yra naudojami pirminei bei antrinei kraujavimo iš varikozinių mazgų profilaktikai, tačiau paskutiniai tyrimai parodė, jog jų vartojimas ženkliai pablogino pacientų fizines galimybes bei plaučių hemodinamikos rodiklius [21]. Pasirodė, jog nutraukus beta - adrenoreceptorių blokatorių naudojimą, 6 minučių ėjimo testo rezultatai pagerėjo 9 iš 10 pacientų bei 19% sumažėjo plaučių kraujagyslių pasipriešinimas. Tačiau ilgalaikio stebėjimo duomenys nebuvo publikuoti, todėl lieka neaišku, kaip ši intervencija pakeitė kraujavimo iš virškinimo trakto dažnį. Vis dėlto, šiuo metu siūloma, jog beta - blokatorių terapija PPH metu turėtų būti atsargiai apsvarstyta, o jei įmanoma - vengta.

PPH gydyme svarbiausią grandį užima **vazodilatacinė terapija**. Atsitiktinių imčių tyrimų, atliktų su sergančiais PPH, kol kas nėra, tačiau yra surinkta daug informacijos apie jų teigiamą poveikį sergantiems idiopatine PH ar jungiamojo audinio ligų sukeltomis PH.

Prostanoidai. Epoprostenolis - sisteminis vazodilatatorius ir trombocitų agregacijos inhibitorius. Šis preparatas teigiamai veikia PPH sergančiųjų hemodinamiką ir fizines galimybes [23], tačiau duomenų apie ilgalaikį išgyvenamumą kol kas nėra. Keletoje klinikinių atvejų aprašomi PPH sirgę pacientai, kuriems skiriant šį vaistą sumažėjo plaučių kraujotakos spaudimo rodikliai ir buvo sėkmingai atliktos KTx [32-36]. Tačiau šis vaistas turi būti laikomas šalta, prieš vartojimą specialiai paruošiamas bei skiriamas nuolatinės infuzijos būdu per centrinį kateterį - todėl jo naudojimas sukelia keblumų. Su epoprostenoliu taip pat siejamos tokios nepageidaujamos reakcijos kaip splenomegalija ar trombocitopenija.

Treprostiniui nereikia specialių laikymo sąlygų, jo ilgesnis gyvavimo pusperiodis, tačiau jis vis tiek turi būti skiriamas nuolatine intravenine ar poodine infuzija. Techniškai šio vaisto vartojimas yra patogesnis, tačiau reikalingos didesnės jo dozės. Kitą prostanoidą, iloprostą, galima

vartoti inhaliaciniu būdu, tačiau dėl labai trumpo pusinės eliminacijos periodo reikalingos 6-9 inhaliacijos per dieną.

Endotelino receptorių blokatoriai. Bosentanas - blokuoja endotelino a ir b receptorius, taip užkirsdamas kelią vazokonstrikcijai. Manoma, jos šis vaistas sutrikdo tulžies druskų transportą ir taip sukelia jų kaupimąsi kepenų audinyje [37], todėl tinka PPH gydymui tik pacientams su lengvu kepenų funkcijos sutrikimu. Apie 10% pacientų gali padidėti kepenų fermentų bei bilirubino koncentracijos kraujyje [38], tačiau nutraukus vaisto vartojimą, daugeliu atvejų kepenų funkcija atsistato. Ambrisentanas - selektyviai blokuoja endotelino a receptorius. Skiriant šį vaistą taip pat reikalinga paciento stebėseną dėl kepenų fermentų ir bilirubino koncentracijų padidėjimo. Tikslių duomenų apie šių preparatų naudingumą gydant PPH kol kas nėra [39-42].

Dar vienas galimas pasirinkimas - sildenafilis. Tai fermento fosfodiesterazės-5 inhibitorius, kuris, gydant įvairias PH formas, didina ŠIT bei mažina VPAS ir PKP, nesukeldamas rimtų šalutinių poveikių [43-45]. Aprašyti atvejai, kuomet sildenafilis sergantiesiems PPH ženkliai sumažino VPAS (nuo >50 iki ~25 mmHg), kas leido sėkmingai atlikti KTx [46-49]. Kiti šaltiniai teigia, jog vartojant šį vaistą, keletui ligonių pagerėjo 6 minučių ėjimo testo rezultatai, tačiau buvo ir tokių situacijų, kuomet PKP padidėjo [50].

Lengvos PPH gydymas yra diskutuotinas: daugeliu atvejų tokie ligoniai neturi jokių šiai patologijai priskirtinų simptomų, o jų funkcinė būklė išlieka pakankamai gera. Tuo tarpu ilgalaikis medikamentinis gydymas, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia PPH, ženkliai pagerina pooperacinį išgyvenamumą ir pacientų prognozę [16]. Kaip minėta anksčiau, dėl išsamių atsitiktinių imčių tyrimų trūkumo dar nėra visuotinai priimtų PPH gydymo algoritmų.

Visiems PPH sergantiems šiuo metu yra rekomenduojamas gydymas diuretikais ir antikoagulantais (jei nėra kontraindikacijų), tarptautinį normalizuotą santykį palaikant ties 1,5 (2C). Tuo tarpu, pradedant II NYHA funkcinė klase, rekomenduojama pridėti ir vazodilatacinę terapiją, kurios veiksmingumas patvirtintas pirminės PH gydyme (2B). Dėl santykinai didesnės patirties PPH gydyme, šiuo metu rekomenduojamas preparatas - intraveninis epoprostenolis. Alternatyvūs pasirinkimai priklauso nuo to, kaip stipriai yra pažeistos širdies nepakankamumas:

II NYHA funkcinė klasė. Rekomenduojami preparatai: endotelino receptorių blokatoriai (bosentanas, ambrisentanas) ar fosfodiesterazės-5 inhibitoriai (sildenafilis, tadafilis).

III NYHA funkcinė klasė. Prie rekomenduojamų vaistų prisideda prostanoidai (epoprostenolis, treprostinilis ar iloprostas).

IV NYHA funkcinė klasė. Šioje stadijoje PH rekomenduojama gydyti intraveniniais prostanoidais. Nesant tokios galimybės, galimos daugiartinės iloprosto inhaliacijos.

Kepenų transplantacija. Vidutinio sunkumo bei sunki PPH ženkliai didina perioperacinių KT komplikacijų riziką [49,50]. Pavojaus operacijos etapai yra anestezijos indukcija ir donorinio organo reperfuzija, kuomet staigiai išauga spaudimas plaučių arterijoje, kas gali sukelti ūmų dešinėsios širdies nepakankamumą ir kraujo stazę persodintose kepenyse [30,51]. Gausi infuzoterapija ir staigus kraujo tėkmės pagreitinėjimas kepenų reperfuzijos metu padidina VPAS bei PKP net ir neturėjusiems PPH požymių prieš KTx [52].

Dėl šių priežasčių būtina taikyti anksčiau paminėtą PPH diagnostikos algoritmą visiems KTx ruošiamiems pacientams. Diagnozuojus PPH ir sprendžiant dėl KTx, derėtų remtis šiomis rekomendacijomis [53]:

Jeigu VPAS <35 mmHg, PKP <240 dyn/s/cm⁻⁵, gera DS funkcinė būklė - rinktis KTx. Laukiant donorinio organo, skirti vazodilatacinį medikamentinį gydymą, būklę vertinti kas 6 mėnesius.

Jeigu VPAS tarp 35 – 45 mmHg, PKP >240 dyn/s/cm⁻⁵, labai gera DS funkcinė būklė bei gerai toleruojami provokaciniai mėginiai - rinktis KTx, prieš tai skiriant medikamentinį gydymą. Jeigu DS funkcinė būklė prasta - atsakyti KTx, skirti medikamentinį gydymą ir paciento būklę vertinti kas 6 mėnesius.

Jeigu VPAS >45 mmHg, PKP >240 dyn/s/cm⁻⁵ - skirti medikamentinį gydymą, stengiantis sumažinti VPAS <35 bei leisti DS sustiprėti. Būklę pakartotinai vertinti kas 6 mėnesius.

Operacijos metu DS funkcinė būklė turėtų būti stebima transezofaginės echokardiografijos būdu. Paskutiniiais duomenimis, net ir stabilizavus PPH sergančiųjų hemodinaminius parametrus medikamentinėmis priemonėmis bei laikantis KTx atrankos algoritmų, intraoperacinis mirštumumas siekia 14% [59]. Literatūroje minimi keli atvejai, kuomet operacijos metu nustačius dėl staigaus VPAS padidėjimo išsivysčiusį ūmų DS nepakankamumą, padėjo agresyvi vazodilatacinė terapija inhaliuojamu azoto oksidu [51]. Minėtų situacijų metu naudojami ir kiti vazodilatatoriai (prostaciklinas, diltiazemas, nitroglicerinas) bei širdies inotropinę funkciją gerinantys medikamentai (epinefrinas, dobutaminas, milrinonas) [60], tačiau aiškių tokių būklių gydymo rekomendacijų vis dar nėra.

DS nepakankamumui išsivysčius ankstyvu pooperaciniu periodu, ribojama infuzinė terapija, skiriami kilpiniai diuretikai bei jau minėti vazodilataciniai ir inotropiniai medikamentai. Aprašytas atvejis, kuomet pooperacinis DS nepakankamumas po KTx buvo sėkmingai koreguotas mil-

rinonu bei vazodilatatorių deriniu (epoprostenoliu, nitroglicerinu ir inhaliuojamu azoto oksidu) [61]. Vis dėlto, nepaisant griežtų KTx atrankos kriterijų ir šiuolaikinio gydymo, PPH sergančiųjų perioperacinis mirštamumas, sukeltas progresuojančio DS nepakankamumo, siekia 36% [59].

Kitas sunkia PPH sergančiųjų gydymo pasirinkimas galėtų būti kombinuota plaučių ir kepenų transplantacija. Šalinių teigimu, po 10 tokių operacijų pacientų išgyvenamumas po 1, 3 ir 5 metų siekė atitinkamai 69, 62 ir 49% [54].

Prognozė. PPH eiga priklauso nuo kepenų pažeidimo laipsnio ir plautinės hipertenzijos sunkumo. Pacientų, kuriems nepersodintos kepenys, vienerių metų išgyvenamumas siekia 85 - 88%, trejų metų – 38 - 75% [55,56]. Retrospektyviniame tyrime, kuris apėmė 78 PPH sergančius ir konservatyviai gydytus (nenaudojant prostanooidų) pacientus, išgyvenamumo mediana nuo diagnozės patvirtinimo buvo 6 mėn. (nuo 0 iki 84 mėn.) [53]. Širdies indeksas ir dešiniojo skilvelio funkcinė būklė yra svarbiausi prognostiniai veiksniai [22].

Kepenų persodinimas neišgydo PPH, kadangi daugeliu atvejų pokyčiai plaučių kraujagyslėse būna įsisenėję, todėl didžioji dalis pacientų ir po operacijos turi tęsti medikamentinį PPH gydymą [3,31]. Tačiau kartais plautinės hipertenzijos požymiai po kepenų transplantacijos palaipsniui dingsta - šis procesas grindžiamas atgaline plaučių kraujagyslių remodeliacija. Pastaruoju metu pasirodo pranešimų apie naujai išsivysčiusią PPH pacientams po kepenų transplantacijos [57]. Ši patologinė būklė pasižymi labai dideliu mirštamumu.

APTARIMAS

PPH - tai daliai kepenų ligomis sergančiųjų (5-8% ruošiamų KTx) pasireiškianti būklė, kurios metu ženkliai padidėja VPAS dėl padidėjusio PKP. PPH ženkliai didina perioperacinių KTx komplikacijų riziką [49,50], todėl visi pretendentai šiai procedūrai turėtų būti nuodugnai ištirti [24,25]. Nors PPH ir išsivysto dėl portinės hipertenzijos, tačiau PH laipsnis nepriklauso nuo kepenų ligos sunkumo [4].

Apie 30-50% sergančiųjų kepenų ciroze turi hiperdinaminę kraujotakos būklę, kuomet dėl skysčių persiskirstymo vyrauja padidėjęs cirkuliacinis tūris bei sumažėjęs PKP [3,4]. Tuo tarpu PPH atveju spaudimas plaučių kraujotakoje pakinta dėl padidėjusio PKP, kurį sąlygoja vazokonstriktinių mediatorių vyravimas, endotelio pažeida, kraujagyslių remodeliacija ir trombozė [10-15]. Pradinėse PPH stadijose vyrauja kraujagyslių spazmas ir endotelio pažeida, vėliau inicijuojanti negrįžtamus plaučių kraujagyslių pokyčius.

PPH diagnozei patvirtinti būtini DŠK metu gaunami

hemodinamikos parametrai: VPAS, PKP, PAPS ir tPG [1]. Indikacija DŠK laikomas doplerinės echokardiografijos metu nustatytas DS sistolinis spaudimas, didesnis kaip 50mmHg. Tačiau, svarbiau už hemodinaminius parametrus yra įvertinti DS funkcinę būklę, kadangi ji labiausiai koreliuoja su paciento prognoze ir KTx rizika [28,29]. Tam pasitelkiami provokaciniai tūrio ar dobutamino mėginiai.

Pradinėse stadijose PPH gali būti asimptomė, tokie pacientai turi tik specifinių kepenų ligoms skundų. Tačiau būklei progresuojant, atsiranda su DS perkrova ir nepakankamumu susijusios komplikacijos, kurios dažniausiai ir būna mirties priežastimi.

Dabartinės PPH gydymo rekomendacijos yra „pasiskolintos“ iš kitų etiologijų PH gydymo algoritmų, kadangi kol kas nėra atlikta užtektinai perspektyvinių atsitiktinių imčių tyrimų, nagrinėjančių PPH terapijos aspektus. Iš vartojamų vaistų svarbiausią vietą užima vazodilatoriai: prostanooidai, angiotenzino receptorių blokatoriai, fosfodiesterazės-5 inhibitoriai. Paskutinių tyrimų duomenimis, beta-adrenoreceptorių blokatorių skyrimas pablogina fizinę paciento būklę, tačiau nėra duomenų, kaip jų terapijos nutraukimas veikia kraujavimo iš virškinimo trakto dažnį [21]. Antikoaguliacinis gydymas PPH metu taikomas retai, dėl dažnų kontraindikacijų sergant kepenų ligomis.

Vidutinio sunkumo ir sunki PPH ženkliai didina perioperacinių KTx mirtingumą, todėl visi šiai operacijai ruošiami pacientai turi būti nuodugnai ištiriami. Tik kompleksinis plaučių hemodinamikos parametrų, DS funkcinės būklės ir atsako į medikamentinį gydymą įvertinimas leidžia teisingai įvertinti paciento riziką ir prognozę. Šiuo metu daugelyje transplantologijos centrų nuolatinis VPAS >50 mmHg laikomas absoliučia kontraindikacija kepenų persodinimui. Pacientai, kurių VPAS svyruoja tarp 35 – 50 mmHg, taip pat pasižymi didesniais mirštamumo rodikliais, tačiau taikant priešoperacinį gydymą galima ženkliai pagerinti jų būklę bei baigtis [24,58]. Tuo tarpu, pacientams, kurių DS funkcija yra normali ir plautinė hipertenzija lengvos formos, kepenų transplantacija būna sėkminga [7].

KTx nėra PPH gydymo būdas, kadangi daugeliu atvejų dėl negrįžtamų pakitimų kraujagyslėse spaudimas mažajame kraujotakos rate, negrįžta į normos ribas ir būna reikalingas ilgalaikis medikamentinis gydymas [3,31]. Vis dėlto, keletui pacientų po KTx spaudimas plaučių arterijoje palaipsniui normalizuojasi - tai aiškinama grįžtama plaučių kraujagyslių remodeliacija.

Paskutiniu metu pasirodo pranešimų apie PPH išsivys-tančią *de novo* po KTx [57].

APIBENDRINIMAS

Portopulmoninė hipertenzija - tai viena iš kepenų ligo-

mis sergantiesiems pasireiškiančių plautinių komplikacijų, kuri ženkliai pablogina bendrą pacientų prognozę bei padidina perioperacinių kepenų transplantacijos komplikacijų riziką. Siekiant optimalių rezultatų, visi pretendentai kepenų persodinimui turėtų būti ištiriami dėl šios patologijos, o ją diagnozavus – atrenkami operacijai tik įvertinus plaučių kraujotakos hemodinaminis parametrus, dešiniojo skilvelio funkcinę būklę bei atsaką į medikamentinį gydymą.

Svarbiausią vietą portopulmoninės hipertenzijos medikamentinėje terapijoje užima vazodilatacinės medžiagos, tačiau dėl atsitiktinių imčių tyrimų stokos dar nėra visuotinai priimtų šios būklės gydymo rekomendacijų. Nepaisant griežtų diagnostikos ir atrankos kepenų transplantacijai algoritmų, portopulmoninė hipertenzija šiuolaikinėje medicinoje išlieka itin aktualia problema, kadangi perioperacinis tokių pacientų mirštamumas siekia beveik 40%.

Literatūra

1. Afifi S, Shayan S, Al-Qamari A. Pulmonary hypertension and right ventricular function: interdependence in pathophysiology and management. *Int Anesthesiol Clin* 2009; 47:97–120.
2. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, et al. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44:1502–1510. of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:5S–12S.
3. Rodriguez-Roisin R, Krowka M, Herve P, Fallon M. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24:861–880.
4. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100:520–528.
5. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:437–441.
6. Cheng EY, Woehlck H. Pulmonary artery hypertension complicating anesthesia for liver transplantation. *Anesthesiology* 1992;77:375–378.
7. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:543–551.
8. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, et al. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transplant Surg* 1997; 3:494–500.
9. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008; 48:196–203.
10. Kiely DG, Cargill RI, Struthers AD, et al. Cardiopulmonary effects of endothelin-1 in man. *Cardiovasc Res* 1997; 33:378–386.
11. Panos RJ, Baker SK. Mediators, cytokines, and growth factors in liverlung interactions. *Clin Chest Med* 1996; 17:151–169.
12. Higgenbottom T. Pathophysiology of pulmonary hypertension. *Chest* 1994; 105:7S–12S.
13. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: distinction and dilemmas. *Hepatology* 1997;25:1282–1284.
14. Hongqun L, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 14:600–608.
15. Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, et al. Pulmonary arterial hypertension in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11:1153–1166.
16. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rodgers L, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transpl* 2007; 7:1258–1264.
17. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MD, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:835–842.
18. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, et al. Serotonin transporter polymorphisms in patients with portopulmonary hypertension. *Chest* 2009; 135:1470–1475.
19. Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut* 2003; 52:1355–1362.
20. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363:1461–1468.
21. Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130:120–126.
22. Edwards B, Weir K, Edwards WD, et al. Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:1233–1238.
23. Swanson KL, McGoan MD, Krowka MJ. Survival in patients with portopulmonary hypertension [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A693.
24. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant* 2000; 6:443–450.
25. Swanson KL, Krowka MJ. Screen for portopulmonary hypertension, especially in liver transplant candidates. *Cleve Clin J Med* 2008; 75:121–136.
26. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver-transplant candidates. *Liver Transplant* 2000; 6:453–458.
27. Farzaneh-Far R, McKeown BH, Dang D, et al. Accuracy of Doppler-estimated pulmonary vascular resistance in patients before liver transplantation. *Am J Cardiol* 2008; 101:259–262.
28. Ramsay M. Liver transplantation and pulmonary hypertension: pathophysiology and management strategies. *Curr Opin Organ Transplant* 2007; 12:274–280.
29. Ramsay M. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome and liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 2006; 44:69–82.
30. Ramsay M. Liver transplantation consideration and outcomes for the POPH patient. *Adv Pulmon Hypertens* 2004; 2:9–18.
31. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, et al. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008; 8:2445–2453.
32. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997; 63:604–616.
33. Krowka MJ, Frantz RP, McGoan MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30:641–648.
34. Kähler CM, Graziadei I, Wiedermann CJ, Kneussl MP, Vogel W. Successful use of continuous intravenous prostacyclin in a patient with severe portopulmonary hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112:637–640.
35. Sussman N, Kaza V, Barshes N, et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. *Am J Transplant* 2006; 6:2177–2182.
36. Fix O, Bass N, De Marco T, Merriman R. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl* 2007; 13:875–885.
37. Fattinger K, Funk C, Pantze M, et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:223–231.

38. Rubin LJ, Roux S. Bosentan: a dual endothelin receptor antagonist. *Expert Opin Invest Drugs* 2002; 11:991–1002.
39. Hinterhuber L, Graziadei IW, Kahler CM, et al. Endothelin-receptor antagonist treatment of portopulmonary hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:1039–1042.
40. Clift PF, Townend JN, Bramhall S, et al. Successful treatment of severe portopulmonary hypertension after liver transplantation by bosentan. *Transplantation* 2004; 77:1774–1775.
41. Halank M, Miehke S, Hoeffken G, et al. Use of oral endothelin-receptor antagonist bosentan in the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2004; 77:1775–1776.
42. Kuntzen C, Gulberg V, Gerbes AL. Use of a mixed endothelin receptor antagonist in portopulmonary hypertension: a safe and effective therapy? *Gastroenterology* 2005; 128:164–168.
43. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71:398–402.
44. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105:2398–2403.
45. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:895–900.
46. Makisalo H, Koivusalo A, Vakkuri A, et al. Sildenafil for portopulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Liver Transplant* 2004; 10:945–950.
47. Porres-Aguilar M, Zuckerman M, Figueroa-Casas J, Krowka M. Portopulmonary hypertension: state of the art. *Ann Hepatol* 2008; 7:321–330.
48. Gough M, White J. Sildenafil therapy is associated with improved hemodynamics in liver transplantation candidates with pulmonary artery hypertension. *Liver Transpl* 2009; 15:30–36.
49. Hemnes A, Robbins I. Sildenafil monotherapy in portopulmonary hypertension can facilitate liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15:15–19.
50. Krowka MJ, Swanson KL. How should we treat portopulmonary hypertension? *Eur Respir J* 2006; 28:466–467.
51. Taura P, Garcia-Valdecasas JC, Beltran J, et al. Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation. *Anesthes Analges* 1996; 83:675–680.
52. Kuo PC, Schroeder RA, Vagelos RH, et al. Volume-mediated pulmonary responses in liver transplant candidates. *Clin Transplant* 1996; 10:521–527.
53. Krowka M, Fallon M, Mulligan D, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2006; 12:S114–S116.
54. Grannas G, Neipp M, Hoeper M, et al. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008; 85:524–531.
55. Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:637–643.
56. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN, et al. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transplant* 2005; 11:1107–1111.
57. Koch DG, Caplan M, Reuben A. Pulmonary hypertension after liver transplantation: case presentation and review of the literature. *Liver Transpl* 2009; 15:407–412.
58. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transplant* 2004; 10:174–182.
59. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MAE, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004; 10:174–182.
60. Csete M. Intraoperative management of liver transplant patients with pulmonary hypertension. *Liver Transpl Surg* 1997; 3(4):454–455.
61. Sulica R, Emre S, Poon M. Medical management of portopulmonary hypertension and right heart failure prior to living-related liver transplantation. *Congest Heart Fail* 2004 Jul-Aug; 10(4):192–4.

DIAGNOSIS, MEDICAL TREATMENT AND LIVER TRANSPLANTATION ASPECTS IN PORTOPULMONARY HYPERTENSION

Andrius Macas, Aurimas Pečkauskas, Martynas Gedminas, Alina Vilkė, Darius Trepenaitis, Arūnas Gelmanas, Janis Zinkus, Linas Pieteris Summary

Key words: portopulmonary hypertension, liver transplantation, pulmonary hypertension, right heart failure, right heart catheterization, vasodilator therapy.

The aim of this article is to review pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic and treatment aspects of portopulmonary hypertension. Together with increasing capabilities of transplantology rises the relevance of portopulmonary hypertension. It is estimated, that about 5–8% of liver transplant candidates have this pathologic condition, which greatly increases the risk of perioperative complications and probability of poor outcomes. Only thorough examination of patient's pulmonary hemodynamic criteria and the condition of right ventricle can lead to the selection of the optimal treatment.

So far, the exact pathogenetic mechanisms of portopulmonary hypertension are not fully understood, but it is known that endothelial dysfunction, domination of vasoconstrictive mediators, vascular remodeling and thrombosis play major role in this process.

Current treatment regimens used in portopulmonary hypertension are „borrowed“ from algorithms used in pulmonary hypertension of other etiologies, since there aren't enough perspective randomised trials available. Most important part in the management of portopulmonary hypertension is vasodilative therapy. Well-timed and proper treatment of this condition may ease the symptoms, increase the overall condition of the patient and even enable successful liver transplantation.

Correspondence to: aurimas.peckauskas@gmail.com

Gauta 2012-04-27