

## Tratamentul modificărilor hemodinamicii ale sistemului respirator la pacienții cu ciroză hepatică

O. Ciobanu<sup>1</sup>, E. Tcaciuc<sup>1</sup>, S. Matcovschi<sup>1</sup>, V. Toma<sup>1</sup>, I. Matcovschi<sup>2</sup>, E. Toma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra Medicină Internă nr. 5, USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Asociația medicală teritorială, Botanica

### Treatment of Respiratory Hemodynamic Disorders in Patients with Liver Cirrhosis

Currently chronic liver disease is a major cause of morbidity and mortality worldwide and especially in Moldova. The main causes of death of patients with liver cirrhosis is, on the one hand, hepatocellular failure and, on the other, the complications in portal hypertension syndrome. The main complications of portal hypertension syndrome are: ascites, variceal gastrointestinal bleeding, porto-systemic encephalopathy, hyperdynamic systemic circulation and pulmonary vascular pathology.

**Key words:** respiratory hemodynamic disorders, cirrhosis.

### Лечение гемодинамических нарушений дыхательной системы у больных циррозом печени

В настоящее время хронические заболевания печени являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире и особенно в Молдове. Основной причиной смерти больных циррозом печени является, с одной стороны гепатоцеллюлярная недостаточность, с другой – осложнения синдрома портальной гипертензии. Основными осложнениями синдрома портальной гипертензии являются: асцит, варикозное расширение вен желудочно-кишечного тракта, порто-системная энцефалопатия, гипердинамические нарушения кровообращения и легочная сосудистая патология.

**Ключевые слова:** дыхательных путей болезни, гемодинамика, циррозы печени.

Actualmente afecțiunile hepatice cronice reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în întreaga lume și, îndeosebi, în Republica Moldova. Mortalitatea pacienților cu ciroză hepatică deține locul întâi în cadrul bolilor aparatului digestiv. Cauza principală de deces a bolnavilor cu ciroză hepatică este pe de o parte insuficiența hepatocelulară, iar pe de altă parte complicațiile sindromului de hipertensiune portală. Supraviețuirea acestor pacienți se datorează atât tratamentului radical (transplant hepatic), cât și tratamentului medicamentos. Tratamentul farmacologic are o deosebită importanță în țările, unde transplantul hepatic nu se efectuează și este ținut asupra factorilor etiologici, asupra verigilor patogenetice de dezvoltare a procesului cirotic și asupra principalei caracteristici ale cirozei hepatice – sindromul de hipertensiune portală. De aceea, în asemenea state ca Republica Moldova opțiunea terapeutică la această categorie de pacienți este îndreptată în primul rând asupra diminuării gradului de avansare ale principalelor complicații ale hipertensiunii portale, progresarea cărora pun în pericol viața pacienților.

Complicațiile principale ale sindromului de hipertensiune portală sunt: ascita, hemoragiile digestive variceale, encefalopatia porto-sistemică, circulația hiperdinamică sistemică și nu în ultimul rând patologia vasculară pulmonară.

Patologia vasculară pulmonară, ce poate însoți hipertensiunea portală cuprinde:

- sindromul hepato-pulmonar (SHP), caracterizat prin dilatații vasculare pulmonare;
- hipertensiunea porto-pulmonară (HTPP), determinată de creșterea rezistenței vasculare pulmonare.

Aceste modificări care, de regulă, sunt progresive agravează și mai mult prognosticul pacienților.

Cu toate că rămân multe necunoscute în privința mecanismelor fiziopatologice, prezența atât a sindromului hepato-pulmonar cât și a hipertensiunii porto-pulmonare la pacienții cu hipertensiune portală de origine extrahepatică indică faptul, că elementul determinant în apariția lor este hipertensiunea portală.

Un rol considerabil în patogeneza dezvoltării sindromului hepato-pulmonar și hipertensiunii porto-pulmonare este atribuit unei alterări a echilibrului dintre substanțele vasodilatatoare (oxid nitric) și vasoconstrictoare (endoteline) intrapulmonare, principalii pioni implicați fiind macrofagii, endoteliul vascular și mușchiul neted vascular. În patologia hepatică apare un deficit de sinteză și de metabolizare a unor substanțe vasoactive pe vasele pulmonare. În sindromul hepato-pulmonar uman, vasodilatația este rezultatul producției excesive de vasodilatatori, în special de Oxid Nitric (NO).

Cercetările experimentale au arătat, că sursa nivelului crescut de NO la pacienții cu ciroză hepatică, se află în alveolele pulmonare, în ciroza experimentală, subtipurile *oxid nitric sintetazei* (enzima ce stimulează producția de NO). Sunt cunoscute 3 izotipuri ale acesteia:

- nNOS – neuronală, exprimată în neuronii tractului portal;
- iNOS – inductibilă, situată în macrofagii alveolari și în celulele endoteliale;
- eNOS – endotelială, situată în celulele endoteliale.

În ficatul normal, forma predominantă este eNOS, exprimată de celulele endoteliale sinusoidale și implicată în menținerea fluxului sanguin și a tonusului capilar sinusoidal. NO generat de celulele sinusoidale endoteliale acționează și asupra celulelor hepatice stelate, prin activarea semnalizării

guanilat-ciclazei solubile, ducând la relaxarea celulei hepatice stelate.

Producerea NO de către celulele endoteliale este influențată, de asemenea, de prezența în circulația sistemică a unor citokine și factori de creștere (somatostatina).

Mai multe observații în dezvoltarea statusului hiperdinamic îl obține TNF- $\alpha$  – citokină proinflamatorie eliberată de celulele mononucleate ca răspuns la stimulii inflamatori, prezintă nivele ridicate în sângele bolnavilor cirofici, inhibiția ei prevenind statusul circulator hiperdinamic, prin scăderea producției de NO și ameliorarea sindromului hepato-pulmonar (3, 4). Studii recente, confirmă faptul, că substratul acestor tulburări respiratorii ar fi reprezentat de modificări vasculare intrapulmonare, apărute la pacienții cu hipertensiune portală. La acești pacienți se instalează o circulație sistemică hiperdinamică și hiperkinetică, exprimată prin rezistență vasculară redusă și debit cardiac crescut, de aici reiese, că corijarea tratamentului medicamentos al dereglărilor respiratorii în ciroza hepatică trebuie ținută spre:

1. blocarea producției de substanțe vasoconstrictoare (ET-1) la nivel hepatic;
2. modularea producției de substanțe vasodilatatoare (NO), în special la nivel pulmonar;
3. contracararea producției excesive și efectelor TNF- $\alpha$ .

Luându-se în considerație cele expuse mai sus, au fost efectuate numeroase studii unde s-a cercetat eficacitatea tratamentului cu diverse grupe de medicamente, care, teoretic, ar diminua exprimarea dereglărilor vasculare pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică.

#### Almetrin Bimesilat

Un vasoconstrictor selectiv pulmonar, fiind studiat de Milhe, în anul 2006 la pacienții cu ciroză hepatică (12, 13). Acest preparat a fost utilizat în doză zilnică de 50-100 mg, de 2 ori în zi, timp de 3-5 săptămâni, nu mai mult. Au fost evaluate gazele sanguine și doar la un singur pacient din 5 a fost evidențiată o ameliorare a oxigenării (10 mmHg PaO<sub>2</sub>) în clinostatism.

#### Inhibitorii prostaglandinici

A fost utilizată prostaglandina, un vasoconstrictor pulmonar, care a fost administrată i/v timp de 30 min, urmată de administrarea orală a Indometacinei, 75 mg pe zi, timp de 6 zile, după care a fost înregistrată îmbunătățirea oxigenării sângelui arterial (44-50 mmHg) și o ușoară reducere a gradientului alveolar-arterial (81-76 mmHg) la pacienții cu sindrom hepato-pulmonar.

#### Analog de somatostatină (Octreotid)

A fost utilizat cu rol în creșterea rezistenței vasculare pulmonare și a presiunii în artera pulmonară, dar fără efect în îmbunătățirea oxigenării la pacienții cu sindrom hepato-pulmonar.

#### Propranololul

Un  $\beta$ -blocant neselectiv, fiind implementat încă de D. Lebrek în 1980, în tratamentul sindromului de hipertensiune portală, a redus volumul fluxului sanguin în vena portă, dar nu a îmbogățit semnificativ oxigenarea în pulmoni.

#### Losartanul

Un blocant al receptorilor AT-I antagonist al angiotensinei II, stimularea căreia induce o contracție a celulelor hepatice

stelate, care sunt considerate ca reglatori ai fluxului sanguin sinusoidal (8, 9, 10), deasemenea descrește secreția aldosteronului și, concomitent cu accelerarea eliminării sodiului și apei, micșorează gradul hidremiei și descrește presiunea portală la cirofici.

Într-un alt studiu, Vallance și Moncada avansează ipoteza că și TNF- $\alpha$  ar juca un rol important în sindromul de circulație hiperdinamică, deoarece mediază efectele endotoxinei.

#### Terapiile anti-TNF cu Pentoxifilină

Inhibitor nespecific al fosfodiesterazei, blochează sinteza TNF- $\alpha$ , scăzând inducția macrofagilor pulmonari intavasculari, prevenind dezvoltarea atât a sindromului hepato-pulmonar cât și a statutului hiperdinamic circulator (12).

#### Utilizarea chinolonei

Norfloxacină a dovedit, că ameliorează saturația cu O<sub>2</sub> prin inhibiția translocării bacteriilor Gram din intestin în circulația pulmonară, generatoare de NO.

Administrarea de *albastru de metilen* în perfuzie 5 mg/kgc, timp de 15 min. (capabil de a inhiba activarea de către Oxidul Nitric a guanilatciclazei) a dus la ameliorarea hipoxemiei la un număr redus de pacienți, dar datele în acest sens nu sunt suficiente.

Într-un studiu publicat în 2003, Bussino a raportat o evoluție favorabilă la un pacient după administrarea inhalatorie a *N(G)nitro-L-arginin-metil ester (L-NAME)*, un inhibitor al sintezei de oxid nitric.

#### Simpatomimeticele (Fenilefrina/Isoproterinol)

Ameliorează schimbul de gaze în circulația pulmonară, însă intensifică instalarea circulației hiperdinamice la cirofici.

#### Blocanții estrogenilor (Tamoxifenul)

Se administrează pentru a scădea nivelul estrogenilor, care se acumulează în exces, în ciroza hepatică. Însă nu s-a dovedit a fi efectiv în înlăturarea simptomelor la acești pacienți.

Studiile au fost efectuate pe loturi mici de bolnavi și cu rezultate incerte.

Oxygenoterapia pe termen lung se aplică la pacienții cu sindrom hepato-pulmonar și hipoxie severă (PaO<sub>2</sub> 60 mmHg), fără a exista însă studii randomizate la eficacitatea și toleranța metodei (9).

Șuntul portosistemic prin abord jugular intrahepatic a determinat, prin reducerea hipertensiunii portale, indirect, ameliorarea sindromului hepato-pulmonar, la un număr redus de pacienți totuși rezultatele sunt variabile și procedura nu are recomandări certe.

În hipertensiunea porto-pulmonară tratamentul medicamentos, deși nu este demonstrat de trialuri, în final este propus un algoritm de tratament, bazat pe dovezi și axat pe posibilități de control asupra factorilor umorali, care ar stabiliza răspunsul vasoconstrictor dezechilibrat.

Prostacilinele sunt cele mai frecvent utilizate preparate medicamentoase în corijarea tratamentului la pacienții cu hipertensiune porto-pulmonară. Ele sunt produse de celulele endoteliale și, la rândul lor provoacă vasodilatare intrapulmonară. Utilizarea clinică a prostacilinei are la bază efectele sale vasodilatatoare în circulația pulmonară, care facilitează restaurarea parțială a funcțiilor alterate ale microcirculației pulmonare (9, 10).

### **Epoprostenolul** (prostaciclina sintetică)

După 3 luni de terapie cu Epoprostenol în studii controlate randomizate, a demonstrat că ameliorează simptomele, capacitatea de efort și hemodinamica și este singurul tratament, care a arătat că ameliorează supraviețuirea la pacienții cu hipertensiune porto-pulmonară.

### **Iloprost inhalator**

Este un analog de prostaciclina, disponibil pentru administrare inhalatoare. După o singură inhalare a Iloprostului se poate observa o reducere cu 10-20% a presiunii medii în artera pulmonară, cu o durată de 45-60 min. Această durată scurtă de acțiune necesită o dozare (de la 6 până la 12 dozări zilnice) pentru a obține un efect persistent pe termen lung.

### **Antagoniști ai receptorilor de endotelină 1**

Endotelina 1 (ET-1), peptid produs de celulele endoteliului vascular, se caracterizează prin proprietăți vasoconstrictoare și de proliferare a fibrelor musculare.

### **Bosentan**

Este un antagonist activ al receptorilor ET-1 și reprezintă prima moleculă din această clasă de medicamente. Bosentan a fost evaluat la pacienții cu hipertensiune porto-pulmonară în studii randomizate, care au evidențiat îmbunătățirea capacității de efort, a clasei funcționale, a variabilelor hemodinamice și ecocardiografice Doppler, precum și răirea episoadelor de agravare clinică.

### **Ambrisentan**

Este antagonist selectiv al receptorilor ET-1 cu administrare orală. A fost evaluat într-un studiu, pe 64 pacienți cu hipertensiune porto-pulmonară. Rezultatele preliminare au evidențiat îmbunătățirea capacității de efort și a hemodinamicii, similar cu rezultatele obținute cu alți antagoniști ai receptorilor de endotelină 1.

### **Inhibitori ai fosfodiesterazei-5**

#### **Sildenafil**

Este inhibitor selectiv al fosfodiesterazei (PDE)-GMP tip 5, cu administrare orală. Creșterea acestui nucleotid induce relaxare și efecte antiproliferative asupra celulelor musculaturii netede vasculare. PDE-5 se găsește selectiv, în cantități crescute, în circulația pulmonară. Astfel, este posibil ca Sildenafilul să aibă efect preponderent asupra vascularizației pulmonare. Medicamentul administrat în doze între 25-75 mg, de trei ori pe zi, pare să îmbunătățească capacitatea de efort și parametrii hemodinamicii pulmonare, după 6 săptămâni de tratament.

### **Terapia combinată**

Este o opțiune atractivă, ce se adresează multiplelor mecanisme fiziopatologice prezente în hipertensiunea porto-pulmonară. Terapia combinată se poate efectua prin inițierea simultană a tratamentului cu două sau mai multe medicamente, dacă tratamentul inițial nu este considerat suficient. Nu se cunoaște încă care dintre aceste strategii este alegerea cea mai bună.

### **Concluzii**

Sindromul hepato-pulmonar trebuie luat în calcul la orice pacient cu boală hepatică cronică și/sau hipertensiune portală la care se constată hipoxemie arterială semnificativă, care nu are substrat restrictiv și afecțiuni cardio-pulmonare

concomitente. În prezent, criteriile de diagnostic în sindromul hepato-pulmonar sunt standardizate, iar diagnosticul paraclinic, odată cu suspiciunea clinică, este accesibil. Hipertensiunea porto-pulmonară, deși se întâlnește mai rar, deasemenea necesită a fi corijată medicamentos, îndeosebi în cazurile avansate.

În tratamentul sindromului hepato-pulmonar, cât și a hipertensiunii porto-pulmonare, singura metodă care s-a demonstrat în mod cert a fi eficientă este transplantul hepatic.

### **Bibliografie**

1. Fluckiger M. Vorkommen von trommelschlegelformigen Fingerendphalangen ohne chronische Veränderungen an den Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wochenschr.* 1884;49:1457-1458.
2. Rydell R, Hoffbauer FW. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am. J. Med.* 1956;21:450-460.
3. Eriksson SL, Sodermann C, Wahren J, et al. Is hypoxemia in cirrotic patients due to a functional hepatopulmonary syndrome? *J. Hepatol.* 1989;7(Suppl.):529.
4. Varghese R. Hepatopulmonary syndrome past to present. *Ann. Hepatol.* 2007;6(3):135-142.
5. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest.* 1994;105:1528.
6. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2004;25(24):2243-2278.
7. Brussino L, Bucca C. Effect of dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N (G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet.* 2003;362:43.
8. Kruger S, Teuber G, Wagner T. Das hepatopulmonale Syndrom. *Deutsches Arzteblatt.* 2002;99:1517-1522.
9. Rolla G, Brussino L, Bucca C. The hepatopulmonary syndrome. *Forum.* 1998;8:84-92.
10. Almoosa KF. The hepatopulmonary syndrome. *Hospital Physician.* 2000;11:23-30.
11. Dziedziczko A, Bartuzi Z. Hepatopulmonary syndrome – known symptoms and new name. *Case Rep. Clin. Pract. Rev.* 2002;3:121-127.
12. Bruix J, Bosch J, Kravetz D, et al. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology.* 1985;88:430-435.
13. Eriksson LS, Hagenfeld M, Mut V, et al. Influence of vasoactive intestinal peptide (VIP) on splanchnic and central hemodynamics in healthy subjects. *Peptides.* 1998;10:481-484.
14. Marco J, Diego J, Viluaneva MJ, et al. Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. *N. Eng. J. Med.* 1973;289:107-111.
15. Claria J, Jimenez W, Ros J, et al. Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: role of endogenous nitric oxide. *Hepatology.* 1992;15:343-349.
16. Rolla G, Brussino L. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology.* 1997;26:842-847.
17. Fallon MB, Abrams GA. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1997;113:606-614.
18. Moller S, Krag A, Henriksen J, et al. Pathophysiological aspects of pulmonary complications of cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2007;42:419-427.
19. Boronitu L, Moraru E, Stana B, ș. a. Disfuncția endotelială. Sursa modificărilor patogenice și a progresiei clinice în hipertensiunea portală. *Revista română de pediatrie.* 2007;56(2):113-123.

### **O. Ciobanu**

Catedra Medicină Internă nr. 5  
USMF „Nicolae Testemițanu”  
Chișinău, str. Alecu Russo, 11  
E-mail: sergmat@mednet.md

Recepționat 16.04.2010