

Hemodynamic changes in liver cirrhosis

E. Tcaciuc

Department of Internal Medicine, Medical Clinic No 3

Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: eugentcaciuc@yahoo.com. Manuscript received October 16, 2014; accepted February 05, 2015

Abstract

Background: Liver cirrhosis is associated with hemodynamic changes in central and peripheral circulation. These changes include cirrhotic cardiomyopathy, hyperdynamic circulation and peripheral vasodilatation. The pathogenic mechanisms of these abnormalities are multifactorial and include humoral, nervous and vascular dysregulations. Cirrhotic cardiomyopathy suggests a systolic and diastolic dysfunction and electrophysiological abnormalities. It appears to be unmasked by procedures that stress the heart, such as pharmacological vasoconstriction, exercise, and by insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. The hyperdynamic circulation is most likely initiated by splanchnic and peripheral vasodilatation, leading to reduction in the effective arterial blood volume. This leads to a diminished renal blood flow in cirrhotic patients, which in turn stimulates the rennin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system, and antidiuretic hormone resulting in renal artery vasoconstriction, sodium retention, and volume expansion. Worsening liver disease results in progressive vasodilatation, making the hyperdynamic circulation and renal artery vasoconstriction more pronounced. These circulatory changes lead to the development of multiple life-threatening complications including hepatorenal syndrome, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, gastroesophageal varices, and hepatopulmonary syndrome.

Conclusions: Liver cirrhosis is associated with increased cardiac output (hyperdynamic circulation), systolic and diastolic dysfunction and decreased peripheral vascular resistance. These changes influence the evolution of liver cirrhosis and their correction leads to improved prognosis of patients with liver cirrhosis.

Key words: liver cirrhosis, hemodynamic changes, hyperdynamic circulation, cirrhotic cardiomyopathy.

Modificările hemodinamice în ciroza hepatică

Introducere

Ciroza hepatică este asociată cu o gamă largă de modificări ale hemodinamicii centrale și periferice. Încă în secolul XIX, la pacienții icterici a fost observată atenuarea zgomotelor cardiace, sufluri sistolice, iar în unele cazuri chiar și dereglări de ritm [1, 2]. Cu adevărat revoluționară și de o importanță istorică a fost publicația lui Kowalski H. J. și Abelmann W. H., apărută în 1953, unde este descrisă circulația hiperdinamică, observată la pacienții cu ciroză hepatică [3]. Ei au demonstrat că perturbările hemodinamice în ciroza hepatică se manifestă prin debit cardiac crescut și rezistență vasculară periferică redusă.

Complicațiile cardiovasculare în ciroza hepatică includ, pe de o parte, disfuncția cardiacă, iar pe de altă parte modificări ale hemodinamicii centrale, splanhnice și periferice.

La pacienții cu ciroză hepatică debitul cardiac poate crește din cauza întoarcerii venoase majorate (presarcinii), frecvenței cardiace sporite și contractilității majorate ale miocardului, care sunt controlate de sistemul nervos autonom. Vasodilatarea (rezistența vasculară sistemică scăzută), prezența comunicărilor arteriovenoase, volumul sanguin crescut și sporirea activității sistemului nervos simpatic duc la creșterea debitului cardiac. Majoritatea acestor mecanisme patofiziologice sunt exprimate, îndeosebi, în ciroza hepatică avansată. În stadiile precoce ale cirozei, circulația hiperdinamică este puțin exprimată. Însă, odată cu progresarea patologiei hepatice cronice, există o corelație pozitivă între severitatea cirozei și gradul de exprimare al circulației hiperdinamice. Mai multe studii cu referință la cercetarea hemodinamicii centrale în ciroza hepatică au arătat că modificările circulatorii sunt mai manifeste în clinostatism. În cirozele hepatice avansate, volumul sanguin este crescut, însă distribuția lui între teritoriul central și periferic este inegală. Utilizându-se diferite tehnici instrumentale, s-a constatat că în ciroza hepatică, volumul de sânge central (cord, pulmonii, sângele din arterele mari) este redus, pe când volumul de sânge periferic, în special volumul de sânge din teritoriul splanhnic este crescut. Volumul de sânge arterial efectiv este mult scăzut și a fost găsită o corelație pozitivă între acest indice și supraviețuirea pacienților cu ciroze avansate.

Complianța vasculară totală, ca și complianța vasculară arterială crește în ciroza hepatică odată cu progresarea decompensării bolii. Modificările statice și dinamice caracteristice pentru peretele vaselor mari sunt strâns asociate cu dereglările circulatorii și homeostatice. Complianța arterială depinde de proprietățile de elasticitate și de stratul muscular al peretelui vascular arterial și este factorul cel mai important în relația dintre cord și sistemul arterial, îndeosebi, în ceea ce privește relocarea volumului intravascular. Un element important al complianței arteriale crescute în ciroza hepatică reprezintă reducerea volumului sanguin arterial și a tensiunii arteriale. Complianța arterială se exprimă prin volum-bătaie raportată la tensiunea pulsătilor și este direct legată de severitatea cirozei.

Conform datelor obținute de unii autori, circulația hiperdinamică este cauzată în cea mai mare măsură, de dereglările circulatorii în teritoriul splanhnic [4]. Astfel, vasodilatarea arteriolară poate fi un eveniment preponderent localizat, în timp ce creșterea complianței arteriale poate avea un caracter mai mult sistemic [5].

Patofiziologia vasodilatației arteriolare splanhnice

Vasodilatația arteriolară în ciroza hepatică și hipertensiunea portală poate fi provocată de mai mulți factori, care duc la creșterea concentrației plasmatice a substanțelor cu efect vasodilatator: supraproducția de vasodilatatori circulanți (atât de proveniență intestinală, cât și sistemică), vasodilatatori nedegradați de un ficat compromis sau care au șuntat colateralele portosistemice. De asemenea, vasodilatația arteriolară în ciroza hepatică depinde mult de reducerea rezistenței la vasoconstrictoare și creșterea sensibilității la vasodilatatoare [6, 7]. Ipoteza vasodilatației arteriolare, care explică instalarea circulației hiperdinamice în ciroza hepatică, este bazată pe următoarele mecanisme patofiziologice: vasodilatația arteriolară splanhnică duce la reducerea rezistenței vasculare sistemice, la subumplerea arterială centrală și, respectiv, la apariția hipovolemiei efective, care ulterior contribuie la activarea sistemelor vasoconstrictoare, cum ar fi sistemul nervos simpatic, sistemul renin-angiotensin-aldosteron, implicarea în procesul patologic al vasopresinei, endotelinelor, neuropeptidului Y și, prin urmare, la dezvoltarea statutului circulator hiperdinamic [8, 9]. Vasodilatația predominant splanhnică precede creșterii debitului cardiac și al frecvenței contracțiilor cardiace (FCC). S-a demonstrat că chiar o majorare neînsemnată a presiunii portale dereglează echilibrul NO-sintetazei endoteliale (eNOS), ținând cont de faptul că oxidul nitric (NO) deține un rol important în modificările hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală [10]. Odată cu progresarea bolii hepatice, vasodilatația splanhnică devine mai pronunțată și circulația hiperdinamică nu mai poate contribui la corectarea hipovolemiei efective. Tensiunea arterială este menținută, în cea mai mare măsură, de vasoconstricția în patul vascular renal, cerebral și hepatic, unde se pare că celulele endoteliale eliberează o cantitate diminuată de NO.

Cu scop de a explica fenomenul vasodilatației în circulația sistemică la bolnavii cu ciroză hepatică, cercetările din ultimul deceniu au fost focusate în special asupra unor așa substanțe ca NO, adrenomedulina, peptidele natriuretice, interleukinele, hidrogenul sulfurat (H_2S), endotelinele (în special Endotelina-3) și endocanabinoizii. Blocarea sintezei de NO la animalele experimentale și la pacienții cu ciroză hepatică a crescut semnificativ tensiunea arterială și a scăzut volumul plasmatic și retenția de sodiu [11, 12]. S-a dovedit că sinteza NO este crescută în ciroza hepatică și ea precede dezvoltării circulației hiperdinamice, jucând un rol mare în vasodilatarea arteriolară și sistemică și în hiperactivitatea vasculară [4]. În plus, factorul vascular endotelial de creștere (FVEC), se pare că stimulează angiogeneza și

dezvoltarea colateralelor portosistemice, iar experimental a fost demonstrat că blocarea receptorilor-2 ai FVEC inhibă acest proces și, respectiv, hipertensiunea portală și circulația hiperdinamică revin la starea inițială [13, 14]. Hidrogenul sulfurat, de asemenea, fiind o substanță cu proprietăți vasodilatatoare este implicat în dereglările vasculare din ciroză [15]. Astfel, excesul de vasodilatatoare în combinație cu un răspuns hemodinamic inadecvat la vasoconstricție poate explica statutul vasodilatator și hiperreactivitatea vasculară în ciroza hepatică. Mecanismele patofiziologice, care stau în spatele circulației hiperdinamice în ciroza hepatică, sunt variate. Componentele patofiziologice ale circulației hiperdinamice și disfuncției cardiace în ciroza hepatică pot fi explicate în felul următor:

- Vasodilatarea arterială periferică și splanhnică → creșterea FCC indusă de baroreceptori.
- Disfuncția autonomă → creșterea activității nervoase simpatice și diminuarea influenței vagale.
- Alterarea sarcinii precordiale → sporirea șuntării portosistemice, creșterea volumului sanguin, micșorarea vâscozității sângelui.
- Alterarea schimbului de gaze → anemie, hipoxemie, sindromul hepatopulmonar, hipertensiune portopulmonară.

Circulația hepatică

Din punct de vedere hemodinamic, rezistența vasculară intrahepatică și influxul portal determină nivelul presiunii portale. Factorii care determină rezistența vasculară intrahepatică include atât componenta structurală, cât și cea hemodinamică. Componentele structurale sunt reprezentate, în primul rând, de modificările histologice: steatoză, fibroză și regenerare nodulară. Componentele dinamice sunt legate de celulele ficatului, care posedă proprietăți contractile: celulele hepatice stelate, miofibroblaștii și celulele musculaturii netede [16]. Influxul venos portal este, în mare măsură, determinat de gradul vasodilației splanhnice. La subiecții sănătoși, fluxul portal este egal cu fluxul sanguin splanhnic, însă la pacienții cu hipertensiune portală influxul mezenteric este crescut, iar o bună parte din sânge părăsește sistemul portal prin colateralele portosistemice deschise. Astfel, o mare parte a debitului cardiac crescut este reîntors în circuitul sistemic prin colateralele portocave. Fluxul sanguin prin vena azygos este de o importanță majoră, deoarece prin acest vas are loc drenarea sângelui din varicele esofagiene, iar sporirea volumului fluxului prin vena azygos este asociată cu creșterea riscului de hemoragie variceală [17]. β -blocantele, nitratii, octreotidul, terlipresina etc. reduc volumul sângelui splanhnic și infuzia acestor preparate la pacienții cu ciroză hepatică reduce parțial statutul hiperkinetic al circulației mezenterice. Evaluarea substanțelor vasoactive endogene (endotelinei-1, angiotenzinei II, catecolaminelor și leucotrienelor) a sugerat rolul predominant și primordial în dezvoltarea hipertensiunii portale în constricția sinusoidală [16].

Distribuirea volumului și disfuncția circulatorie

În ciroza hepatică, dezechilibrul între vasodilație și vasoconstricție contribuie la instalarea unei disbalanțe a rezistenței vasculare și a distribuirii volumului și fluxului

sanguin. Debitul cardiac crescut, care reflectă vasodilația substanțială în ciroza hepatică, acoperă atât hiperperfuzia, normoperfuzia, cât și hipoperfuzia patului vascular în diferite țesuturi și organe.

Astfel, în rinichi prevalează vasoconstricția, care la rândul ei, joacă un rol axial pe parcursul decompensării cirozei. Disfuncția hepatică, hipovolemia centrală, hipotensiunea arterială și activarea neuroumorală este de o importanță majoră. În particular, are loc activarea SRAA și SNS care provoacă vasoconstricție renală ulterioară. Se consideră că majorarea volumului plasmatic în ciroza hepatică este un fenomen secundar, care apare în urma activării neuroumorale drept consecință a vasodilației splanhnice, hipotensiunii arteriale și reducerii volumului sanguin central și arterial.

Este cert faptul că hipovolemia centrală și hipotensiunea arterială poate fi ameliorată prin infuzie de substituenți de plasmă. Brinch K., Møller S. și alții au arătat că pe parcursul administrării terapiei de substituție a volumului plasmatic, majoritatea pacienților cu ciroză hepatică răspund cu o continuă reducere a rezistenței vasculare sistemice, iar tensiunea arterială crește într-o măsură mai mică [5, 18]. Infuzia de soluții hiperosmolare sau de albumină la pacienții cu ciroză hepatică, inițial induce o translocare a lichidului din spațiul interstițial în plasmă. Ulterior, volumul sanguin majorat induce o creștere a volumului-bătaie și a debitului cardiac. În cirozele hepatice neavansate are loc o distribuție proporțională a volumului plasmatic atât în partea centrală, cât și în cea periferică a circuitului sanguin, în timp ce în cirozele decompensate, expansiunea sanguină este în mare măsură repartizată periferic, cu o creștere destul de mică a debitului cardiac, cauzată probabil de disfuncția cardiacă sau de afectarea complianței vasculare [19].

Efectuarea paracentezei în ciroza decompensată fără de a administra paralel substituenți plasmatici, aproximativ în 75% cazuri, va dezvolta o complicație numită „disfuncție circulatorie indusă de paracenteză”. Aseastă complicație se caracterizează printr-o activare pronunțată a SRAA și SNS și, respectiv, a apariției hipovolemiei centrale care, la rândul ei, este cauzată în cea mai mare măsură de vasodilație arteriolară splanhnică, indusă de paracenteză și care dezvoltă în continuare reducerea rezistenței vasculare sistemice [20]. S-a dovedit că perfuziile intravenoase de albumină pot preveni complicațiile, cauzate de disfuncțiile circulatorii, pot preveni insuficiența renală și progresarea rapidă a ascitei, îmbunătățind prin aceasta supraviețuirea [21]. Mai multe cercetări au arătat că administrarea vasoconstrictoarelor (terlipresina sau noradrenalina) este eficientă în monoterapie, dar în special în terapia combinată cu albumină [22]. Deci, „disfuncția circulatorie indusă de paracenteză” reprezintă un exemplu elocvent cu ajutorul căruia a fost demonstrat că complicațiile hemodinamice, care apar în urma reducerii volumului sanguin efectiv, pot fi prevenite printr-o expansiune specifică de volum.

Deteriorarea funcției hepatice este urmată de descreșterea fluxului sanguin renal și reducerea filtrației glomerulare, majorarea reabsorbției sodiului și apei, care ulterior poate progresa în sindromul hepatorenal – insuficiență renală

funcțională și reversibilă, care se dezvoltă în formele severe ale bolii de bază. Însă, la o parte dintre pacienții cu ciroză hepatică preascitică nu s-a depistat o reducere a filtrației glomerulare, dar invers – a fost descrisă o hiperfiltrare glomerulară [23]. La baza noului concept, care explică mecanismele patofiziologice ale disfuncției renale, stă insuficiența debitului cardiac care duce la hipovolemie efectivă [24, 25]. Acest concept este susținut de datele unui studiu, efectuat pe un lot de pacienți cu ciroză hepatică non-azotemică, care sugerează faptul că disfuncția circulatorie, reprezentată printr-un debit cardiac scăzut, în combinație cu vasodilatarea arterială splanhnică și activarea SRAA, contribuie la dezvoltarea disfuncției renale și instalarea sindromului hepatorenal [24, 26]. Angiotenzina II posedă acțiune manifestă asupra arteriolelor aferente, iar administrarea dozelor mici de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei (ECA) induce o reducere semnificativă a filtrației glomerulare și o reducere ulterioară a excreției de sodiu, chiar și în absența modificărilor tensiunii arteriale. Acest fapt sugerează ideea că integritatea SRAA este importantă pentru menținerea funcției renale la pacienții cu ciroză hepatică. Tratamentul sindromului hepatorenal este îndreptat spre îmbunătățirea funcției hepatice (tratamentul radical este transplantul de ficat), ameliorarea hipotensiunii arteriale și hipovolemiei centrale, reducerea vasoconstricției renale, de exemplu prin utilizarea combinată a vasoconstrictoarelor splanhnice, cum ar fi terlipresina și a substituenților de plasmă, cum ar fi albumina [24].

Circulația la extremități

Circulația cutanată și musculară la pacienții cu ciroză hepatică poate fi sporită. Eritemul palmar, teleangioectaziile hepatice sunt semne clinice de hiperperfuzie cutană. Aceste tipuri de anomalii circulatorii reprezentate prin hiperperfuzie capilară se datorează prezenței unor fistule arteriovenoase la nivel cutan.

Hemocirculația musculară în ciroza hepatică a fost găsită normală, crescută sau chiar redusă [27, 28]. Evaluarea fluxului sanguin în arterele brahiale și femorale, utilizându-se tehnicile Doppler color, nu a reușit să definitiveze clar prezența unei perfuzii hiperdinamice la membre [27, 28]. Însă, blocarea NOS la pacienții cu ciroză hepatică a cauzat o vasoconstricție periferică a antebrațului și, în urma acestui fapt, s-a constatat că fenomenul dat are legătură directă cu reglarea tonusului vascular periferic și cu dezvoltarea statutului hiperdinamic [12]. Estimările fluxului sanguin cutan prin tehnicile medicinei nucleare în ciroza hepatică au arătat un flux sanguin capilar cutan normal [29].

Este necesar de menționat faptul că tehnicile, utilizate pentru aprecierea circulației sanguine la nivel cutan, au impedimentele sale. Distribuția exactă a debitului cardiac majorat spre diferite organe, țesuturi și vase sanguine, rămâne a fi clarificată.

Tulburările în reglarea circulației sanguine

Disfuncția autonomă

Ciroza hepatică este asociată frecvent cu neuropatia autonomă. Acest fapt a devenit evident după publicarea rezultatelor studiilor, unde a fost evaluat răspunsul hemodinamic

la testele standard de reflexelor cardiovasculare, cum ar fi variabilitatea FCC și exercițiul izometric [30, 31, 32]. Majoritatea studiilor cu referire la acest capitol indică asupra unei prevalențe înalte ale disfuncției autonome în ciroză, care corelează cu disfuncția hepatică și supraviețuirea pacienților [33, 34]. Disfuncția autonomă poate fi temporară, apare ca o consecință a deteriorării funcției hepatice și pare a fi reversibilă după transplantul de ficat [35]. Marea majoritate a studiilor au fost focusate pe defectele SNS dar, totodată, a fost menționată importanța deteriorării vagale pentru retenția de sodiu și apă [30, 32, 33]. Există deja o claritate în ceea ce privește afectarea răspunsului simpatic în urma exercițiului fizic [36, 37]. De asemenea, este afectat și răspunsul fluctuației tensiunii arteriale în ortostatism, probabil din cauza afectării funcției baroreflexelor în cirozele avansate [31, 38]. La pacienții cu ciroză hepatică, răspunsul cardiovascular la acțiunea vasoconstrictoarelor este modificat și există dovezi experimentale precum că hem-oxigenaza mediază hiporeactivitatea față de phenylephrină în vasele mezenterice la șobolanii cu ciroză și ascită [39]. Administrarea captoprilului corectează parțial disfuncția parasimpatică în ciroza hepatică, ceea ce indică asupra faptului că componenta vagală este, într-o anumită măsură, cauzată de neuromodularea prin intermediul angiotensinei II [33]. Administrarea bolnavilor cu ciroză hepatică compensată, a canceronei care reprezintă un preparat cu efect antagonistic față de aldosteron, a normalizat răspunsul cardiac [38]. Ferlitsch A. și colab. au observat că administrarea de antioxidante, cum ar fi vitamina C, joacă un rol important în hiporeactivitatea vasculară și că terapia antioxidantă poate avea un efect manifest asupra corectării acestor complicații ale cirozei hepatice [40].

Substratul patofiziologic, care stă la baza disfuncțiilor autonome în ciroza hepatică, nu este pe deplin cunoscut. Cele expuse mai sus, permit de a afirma că există o corelație între severitatea patologiei hepatice, pe de o parte, și producerea crescută de NO și reducerea sensibilității față de vasoconstrictoare, pe de altă parte. În același context putem afirma că în perioada posttransplant hepatic, nivelul crescut al NO și hiporeactivitatea vasculară se ameliorează.

Tensiunea arterială și funcția baroreceptorilor în ciroza hepatică

Conform legii lui Ohm, din mecanica fluidelor presiunea în orice sistem vascular, depinde direct proporțional de 2 factori importanți: de volumul fluxului de lichid și de rezistența opusă acestui flux. Tensiunea arterială depinde, în mare măsură, de debitul cardiac și de rezistența vasculară sistemică. În ciroza hepatică, tensiunea arterială este menținută la un nivel normal-scăzut de un compromis hemodinamic între vasodilatație și vasoconstricție, care este afectată de dereglări ale rezistenței vasculare și complianței arteriale. Există o corelație între gradul hipotensiunii arteriale și severitatea cirozei hepatice, semnele de decompensare și supraviețuire. SNS, SRAA, vasopresina și ET-1 – toate aceste vasoconstrictoare importante sunt implicate în menținerea tensiunii arteriale în ciroza hepatică [6, 41].

Fiecare substanță cu efect vasodilatator își are rolul său în hemodinamica centrală și periferică la pacienții cu ciroză

hepatică. S-a dovedit că blocarea NOS cauzează creșterea tensiunii arteriale la șobolanii cu ciroză și reduce fluxul sanguin în antebrățe la pacienții cu ciroză hepatică [12]. Inhibarea receptorilor CB₁ ai endocanabinoizilor crește tensiunea arterială și mărește contractilitatea cardiacă în cirozele experimentale, iar anandamina, care este un neurotransmițător endogen canabinoid, crește diametrul vaselor splanhnice, debitul cardiac și, în cele din urmă, contribuie la dezvoltarea statutului hiperkinetic și hipotensiunii arteriale la această categorie de pacienți [42, 43]. Tensiunea arterială posedă o variație circadiană. În ciroza hepatică, tensiunea arterială este redusă pe parcursul zilei, în timp ce în perioada nocturnă are valori normale. Acest fenomen indică asupra unor disfuncții ale reglării normale a tensiunii arteriale.

În timp ce sensibilitatea baroreflexelor poate fi normală în ciroza hepatică compensată, a fost demonstrat că ea este afectată în ciroza avansată [44, 45]. Møller S. și colab. au descris existența unei corelații între reducerea sensibilității baroreflexelor și factorii determinanți ai hemodinamicii centrale și a SRAA. Ei au monitorizat tensiunea arterială și FCC pe parcursul a 24 de ore și au ajuns la concluzia că sensibilitatea redusă a baroreflexelor contribuie la dereglarea tensiunii arteriale, deși mecanismul exact al acestui fenomen încă nu este cunoscut [46].

Disfuncția cardiacă în ciroza hepatică

Volumul de sânge majorat în ciroza hepatică avansată contribuie la creșterea persistentă a debitului cardiac, care poate suprasolicita cordul [47]. În alte circumstanțe, debitul cardiac crescut și funcția suprasolicitată a inimii cauzează insuficiență cardiacă, dar din cauza postsarcinii scăzute, care este condiționată de rezistența vasculară redusă și de complianța arterială crescută, insuficiența ventriculară stângă în ciroza hepatică nu este manifestă și are un caracter latent [48, 49, 50]. Insuficiența cardiacă poate deveni manifestă sub acțiunea vasoconstrictoarelor sau în cazul tratamentului cu medicamente cu efect vasoconstrictor. Acest tip de disfuncție cardiacă a fost numit „cardiomiopatie cirotică”, timp de mai mulți ani fiind atribuită eronat cardiomiopatiei alcoolice. Punctul esențial în definiția **cardiomiopatiei cirotice** este deținut de prezența disfuncției cardiace cronice la pacienții cu ciroze hepatice, caracterizate printr-un răspuns contractil lent față de stres și/sau alterarea relaxării diastolice cu dereglări electrofiziologice în absența altor patologii cardiace. Elementele care caracterizează cardiomiopatia cirotică sunt următoarele: afectarea contractilității cardiace cu disfuncție diastolică și dereglări electrofiziologice cu prelungirea intervalului QT [48, 50]. Au fost sugerate mai multe mecanisme electrofiziologice pentru a explica dereglările de conductibilitate, care includ modificări ale membranei cardiomiocitelor cu creșterea raportului colesterol/fosfolipide, atenuarea funcției de conductibilitate a sistemului β-adrenergic și activarea majorată a sistemelor de inhibare [48]. Unii cercetători și-au concentrat activitatea asupra studierii efectului inotrop negativ, nitrarea proteinelor cardiace, CO, canabinoizilor endogeni, acizilor biliari, endotoxinelor și altor substanțe [50, 51]. Canabinoizii reprezintă ligande endogene, cum ar fi anandamida, care se leagă de re-

ceptorii canabinoizi CB₁ și CB₂ [42, 48]. Producția lor poate crește ca răspuns la stres, cum ar fi tahicardia și suprasolicitația [52]. S-a demonstrat că administrarea anandamidei la șobolanii cu ciroză, a indus un efect inotrop negativ, ceea ce demonstrează că acest sistem este implicat în cardiomiopatia cirotică [48, 53]. Hem-oxigenaza-CO de asemenea joacă un rol important în patogeniza dereglărilor contractilității cardiace în cardiomiopatia cirotică [39, 48].

Disfuncția sistolică

În cardiomiopatia cirotică, disfuncția sistolică apare în urma acțiunii unui stres, când reacția cordului nu este însoțită nici de creșterea preconizată a presiunii diastolice a ventriculului stâng, nici de majorarea fracției de ejeție. Ca rezultat, pacienții cu ciroză hepatică prezintă o reducere a răspunsului inotrop și cronotrop-β-adrenergic. Krag A., Bendtsen F., Henriksen J.H. și colab, utilizând metode imagistice de apreciere a perfuziei miocardului au demonstrat că infuzia de terlipresină suprimă funcția miocardică, în timp ce perfuzia miocardului rămâne neafectată [54]. Acest tip de răspuns poate fi utilizat în diagnosticarea cardiomiopatiei cirotice. Un model similar este observat după instalarea șuntului intrahepatic portosistemic (TIPS), însă disfuncția cardiacă are tendință de a se normaliza doar cu timpul [55, 56]. O parte dintre acești pacienți (12%) pot dezvolta manifestări ale insuficienței cardiace, asociate instalării TIPS-ului [57]. Efecte similare au fost observate după infuzia substituenților de plasmă. Infuzia preparatelor proteice, totuși, mărește debitul cardiac, precum și presiunea în atriu drept, tensiunea arterială pulmonară și presiunea capilară pulmonară, în timp ce transfuzia de masă eritocitară nu produce modificări ale acestor variabile [6].

FE a VS reflectă funcția sistolică, chiar dacă aceasta este foarte mult influențată de presarcină și postsarcină. Cercetările efectuate de Wong F. și alții, precum și de Pozzi M. și colab., au arătat că FE a VS în ciroza hepatică în repaus rămâne a fi normală, iar într-un studiu efectuat la un grup de pacienți cu ciroză hepatică decompensată și ascită ea a fost depistată redusă [58, 59]. După efectuarea exercițiului fizic FE a VS crește puțin, comparativ cu creșterea ei la subiecții sănătoși [50, 58, 60].

Ruiz-Del-Arbol L. și colab. au ajuns la concluzia, că la pacienții cu ciroză hepatică avansată și vasodilatație severă, factorii determinanți pentru dezvoltarea sindromului hepatorenal par a fi următorii: activarea SRAA, dereglarea funcției renale și reducerea funcției sistolice (descreșterea debitului cardiac) [26]. Este bine cunoscut faptul că peritonita bacteriană spontană reprezintă un factor de risc pentru sindromul hepatorenal, dar chiar și după lichidarea factorului infecțios, suprimarea funcției sistolice este mai pronunțată la pacienții care au dezvoltat insuficiență renală. Astfel, menținerea contractilității cardiace constituie un factor important în prevenirea insuficienței renale [61].

Disfuncția diastolică

Mulți pacienți cu ciroză hepatică prezintă diverse grade de disfuncție diastolică, ceea ce implică modificări ale proprietăților miocardice, afectând umplerea ventriculară stângă. Disfuncția diastolică poate progresa până la instalarea

disfuncției sistolice [19, 62]. Conform părerii mai multor cercetători, rigiditatea crescută a ventriculului stâng pare a fi cauzată de hipertrofia cardiacă, fibroza neuniformă și edemul subendotelial [19, 48, 60]. Factorii determinanți ai disfuncției diastolice, apreciați prin ecocardiografia Doppler, sunt descreșterea raportului E/A (raportul dintre fazele atriale precoce și tardive ale umplerii ventriculare) și reținerea umplerii transmitrale diastolice precoce cu prelungirea decelerării timpului și a timpului de relaxare isovolumetrică [19, 59, 63]. Într-o serie de studii publicate la această temă, s-a constatat că la pacienții cu ciroză hepatică, viteza undelor A și E și decelerarea timpului sunt mult crescute, iar raportul E/A este scăzut. Aceste modificări sunt mai evidente, în special, la pacienții cu ascită [59, 63]. Analizând datele științifice cu referire la umplerea ventriculară diastolică, s-a stabilit că la pacienții cu ciroza hepatică există o patologie miocardică subclinică cu disfuncție diastolică, dar care se ameliorează după efectuarea paracentezei și poate să se agraveze după instalarea TIPS-ului [55, 59, 63]. Pozzi M. și colab. au presupus că la pacienții cu ciroze decompensate efectuarea paracentezei pare să amelioreze funcția diastolică, dar nu și cea sistolică [59]. Cazzaniga M., Salerno F., Pagnozzi G. și colab. au observat că la pacienții cu TIPS și raportul E/A < 1, rata supraviețuirii este mai joasă decât la pacienții fără semne de disfuncție diastolică [64]. După efectuarea transplantului de ficat, dispar toate modificările cardiace, incluzând chiar și disfuncția diastolică [60]. În bolile cardiace neavansate, disfuncția diastolică precede disfuncția sistolică și tratamentul anti-aldosteronic îmbunătățește funcția cardiacă. Cercetările efectuate de Pozzi M. și colab., au demonstrat că tratamentul anti-aldosteronic cu K-Canrenoat la pacienții cu ciroză hepatică, ameliorează starea cordului prin reducerea grosimii pereților și a volumului ventriculului stâng, însă nu s-a obținut un efect pozitiv asupra funcției sistolice și diastolice [65]. Bos R. și colab. sunt de părerea că tratamentul anti-aldosteronic poate avea efecte benefice asupra fibrozei cardiace induse de catecolamine, așa cum este descris în insuficiența cardiacă [66].

Semnificația clinică a disfuncției diastolice și importanța ei în cardiomiopatia cirotică este permanent pusă în discuție și, deseori, se presupunea că semnificația clinică a insuficienței cardiace în ciroză nu este importantă. Totuși, sunt câteva comunicări științifice cu referire la decesele subite, cauzate de insuficiența cardiacă în urma transplantului hepatic, șuntului portocav chirurgical sau TIPS [57, 67]. Aceste procedee implică o creștere rapidă a presarcinii cardiace. La un cord mai puțin compliant, adică compromis, disfuncția diastolică preexistentă este suficientă pentru a cauza edem pulmonar și insuficiența cardiacă. Acest lucru este în concordanță cu concluziile lui Huonker M., care a raportat o creștere a presiunii arteriale pulmonare, presarcinii și disfuncției diastolice după TIPS [55]. Huonker M. a descris prezența disfuncției diastolice ventriculare drepte izolate la pacienții cu sindrom hepatorenal și la copiii cu hepatită cronică, care joacă un rol important în funcția cardiacă pe dreapta și în evoluția bolii la acești pacienți [55]. Din cele expuse mai sus, reiese că atât disfuncția diastolică dreaptă, cât și cea stângă reprezintă o

parte componentă a disfuncției cardiace în cardiomiopatia cirotică.

Dereglări electromecanice

Trei anomalii electrofiziologice sunt observate la pacienții cu ciroză hepatică [68, 69]:

- prelungirea intervalului QT;
- incompetența cronotropă;
- disocierea electromecanică.

Activitatea sistemului nervos simpatic influențează FCC și procesele electromecanice prin câteva mecanisme: conjugarea noradrenalinei de β -receptori, interacțiunea cu receptorii proteinei G și, în consecință, stimularea adenilatciclazei, activarea fosfokinazei A dependente de AMP-c și a canalelor de fosforilare. În ciroza hepatică au fost depistate mai multe defecte atât la nivelul receptorilor β -adrenergici, cât și la nivelul postreceptor, cu reducerea densității și sensibilității β -receptorilor, alterarea proteinei G și a funcționalității canalelor de calciu [48]. Toate aceste dereglări pot explica atât afectarea răspunsului cronotrop, cât și disocierea electromecanică. Legătura dintre contracțiile cardiace și sistemul arterial este de o importanță majoră pentru volumul de lucru efectuat de miocardul ventriculului stâng și, prin aceasta, pentru efortul asupra cordului. În plus, Ward și colab. au demonstrat că există o descreștere a fluxului de ioni de K^+ în cardiomiocitele ventriculare la șobolanii cu ciroză hepatică, care duce la prelungirea intervalului QT [71]. Timpul de repolarizare prelungit electrocardiografic este reflectat prin prelungirea intervalului QT și are loc la un număr substanțial de pacienți cu ciroză, care poate duce la aritmii ventriculare și moarte subită de cauză cardiacă, însă studii științifice care dovedesc aceasta au fost efectuate puține. La pacienții cu ciroză hepatică, intervalul QT prelungit este semnificativ legat de gradul de severitate a bolii ficatului, de gradul de avansare a hipertensiunii portale, de prezența șunturilor portosistemice, de nivelul crescut al peptidului natriuretic de tip-creier și al noradrenalinei plasmatică și, de asemenea, de supraviețuirea redusă a pacienților [69, 72, 73]. Conform rezultatelor studiilor efectuate de Mohamed R., Forsey P.R. și Davies M.K., precum și de Henriksen J.H., Bendtsen F. și Hansen E.F., după efectuarea transplantului hepatic și în perioada administrării tratamentului cu β -blocante prelungirea intervalului QT se ameliorează [35, 72]. Deci, prelungirea intervalului QT în ciroza hepatică este considerată ca element caracteristic al cardiomiopatiei cirotice și poate fi folosit în calitate de indice potențial pentru identificarea pacienților cu risc de supraviețuire redusă.

Momentele-cheie ale cardiomiopatiei cirotice:

1. Prezența circulației hiperkinetice cu disfuncție sistolică și diastolică combinată, în paralel cu dereglări electrofiziologice.
2. Patologie diferită în urma afectării alcoolice a mușchiului cardiac.
3. Disfuncția sistolică este demascată de exercițiul fizic sau stresul farmacologic.
4. Disfuncția diastolică poate fi detectată ecocardiografic apreciind raportul E/A.

5. Intervalul QT prelungit este evaluat electrocardiografic.

Tratamentul este nespecific și este îndreptat spre corecția insuficienței cardiace ventriculare stângi.

Concluzii

La baza mecanismelor patofiziologice ale complicațiilor cardiovasculare în ciroza hepatică se află modificările umorale, nervoase și hemodinamice. Cardiomiopatia cirotică se asociază cu disfuncția sistolică și diastolică, precum și cu perturbările electrofiziologice. Ea este diferită de patologia mușchiului cardiac de genă alcoolică, fiind demascată de procedee care induc stare de stres cardiovascular, cum ar fi vasoconstricția farmacologică, exercițiul fizic sau instalarea TIPS-ului. Investigațiile primare principale pentru diagnosticarea cardiomiopatiei cirotice sunt ecocardiografia și ECG. Complicațiile cardiovasculare în ciroza hepatică și cardiomiopatia cirotică reprezintă un sindrom multiorganic, care include modificări hemodinamice în diverse organe și care afectează prognosticul pacientului. Nu există metode de tratament specifice și el este, în mare parte, empiric și de susținere. Efectuarea procedeelelor, cum ar fi paracenteza cu evacuarea unui volum mare de lichid ascitic fără expansiunea volumului adecvat de plasmă, instalarea TIPS-ului, a șuntului peritoneovenos și a celor chirurgicale necesită multă precauție. Insuficiența cardiacă reprezintă o cauză majoră a mortalității posttransplant, dar pe de altă parte, transplantul hepatic a dus la reversibilitatea disfuncției sistolice și diastolice și a intervalului QT prelungit. Deci, cu toate că mecanismele fiziopatologice posttransplant sunt complexe, transplantul de ficat pare a fi eficient în lichidarea complicațiilor cardiovasculare ale cirozei.

Îmbunătățirea contractilității ventriculului stâng prin administrarea inhibitorilor ECA trebuie să se facă cu grijă, deoarece acest lucru poate provoca hipotensiune arterială severă. S-a dovedit că β -blocantele reduc eficient intervalul QT, care inițial era prelungit și, probabil, în plus, exercitând efecte cardioprotectoare utile. Antagoniștii receptorilor AT_1 ai angiotenzinei II sunt considerate medicamente de perspectivă, care posedă efect benefic atât în corecția modificărilor hemodinamicii centrale, cât și în corecția sindromului de hipertensiune portală.

Cu toate acestea, atât efectele negative ale modificărilor cardiovasculare în ciroza hepatică, cât și influența tratamentului cu β -blocante, cu inhibitori ai ECA sau cu sartane asupra morbidității și mortalității pacienților cu ciroză hepatică rămân a fi cercetate și analizate în studii ulterioare.

Referințe bibliografice

- Levy M, Allotey JB. Temporal relationships between urinary salt retention and altered systemic hemodynamics in dogs with experimental cirrhosis. *J. Lab. Clin. Med.* 1978;92:560-569.
- Vasiliev NP. Infektsionnaya zheltukha. *Ezhenedelnaya klinicheskaya gazeta.* 1888;22-26.
- Kowalski HJ, Abelmann WH. Cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 1953;32:1025-1033.
- Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology.* 2002;35:478-91.
- Brinch K, Møller S, Bendtsen F, et al. Plasma volume expansion by albumin in cirrhosis. Relation to blood volume distribution, arterial compliance and severity of disease. *J. Hepatol.* 2003;39:24-31.
- Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J., eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell, 2005;139-55.
- Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology.* 2006;43:S121-31.
- Møller S, Nørgaard A, Henriksen JH, et al. Effects of tilting on central hemodynamics and homeostatic mechanisms in cirrhosis. *Hepatology.* 2004;40:811-9.
- Wiest R, Jurzik L, Herold T, et al. Role of NPY for vasoregulation in the splanchnic circulation during portal hypertension. *Peptides.* 2007;28:396-404.
- Helmy A, Newby DE, Jalan R, et al. Nitric oxide mediates the reduced vasoconstrictor response to angiotensin II in patients with preascitic cirrhosis. *J Hepatol.* 2003;38:44-50.
- La Villa G, Barletta G, Pantaleo P, et al. Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis. *Hepatology.* 2001;34:19-27.
- Ferguson JW, Dover A, Chia S, et al. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2005;55:542-6.
- Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, et al. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G980-7.
- Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, et al. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol.* 2005;43:98-103.
- Ebrahimkhani MR, Mani AR, Moore K. Hydrogen sulphide and the hyperdynamic circulation in cirrhosis: a hypothesis. *Gut.* 2005;54:1668-71.
- Rockey DC. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. *Semin Liver Dis.* 2001;21:337-49.
- Møller S, Bendtsen F, Christensen E, et al. Prognostic variables in patients with cirrhosis and oesophageal varices without prior bleeding. *J Hepatol.* 1994;21:940-6.
- Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1995;109:1917-25.
- Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:785-94.
- Singh V, Kumar B, Nain CK, et al. Noradrenaline and albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized pilot study. *J Intern Med.* 2006;260:62-8.
- Gines P, Guevara M, De Las HD, et al. Review article: albumin for circulatory support in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(Suppl 5):24-31.
- Moreau R, Asselah T, Condat B, et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut.* 2002;50:90-4.
- Wong F, Logan A, Blendis L. Hyperinsulinemia in preascitic cirrhosis: effects on systemic and renal hemodynamics, sodium homeostasis, forearm blood flow, and sympathetic nervous activity. *Hepatology.* 1996;23:414-22.
- Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol.* 2007;46:935-46.
- Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the International Ascites Club. *Gut.* 2007;56:1310-8.
- Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;42:439-47.
- Maroto A, Gines P, Arroyo V, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis - relationship to kidney dysfunction. *Hepatology.* 1993;17:788-93.

28. Luca A, Garcia-Pagan JC, Feu F, et al. Noninvasive measurement of femoral blood flow and portal pressure response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1995;21:83-8.
29. Carella M, Hunter JO, Fazio S, et al. Capillary blood flow to the skin of forearm in cirrhosis. *Angiology*. 1992;43:969-74.
30. Trevisani F, Sica G, Mainqua P, et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology*. 1999;30:1387-92.
31. Laffi G, Barletta G, Lavilla G, et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113:891-8.
32. Hendrickse MT, Triger DR. Vagal dysfunction and impaired urinary sodium and water excretion in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:750-7.
33. Dillon JE, Nolan J, Thomas H, et al. The correction of autonomic dysfunction in cirrhosis by captopril. *J Hepatol*. 1997;26:331-5.
34. Ates F, Topal E, Kosar F, et al. The relationship of heart rate variability with severity and prognosis of cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1614-8.
35. Mohamed R, Forsey PR, Davies MK, et al. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology*. 1996;23:1128-34.
36. Grose RD, Nolan J, Dillon JE, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 1995;22:326-32.
37. Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilberberg MD, et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1998;43:1701-7.
38. Villa GL, Barletta G, Romanelli RG, et al. Cardiovascular effects of canrenone in patients with preascitic cirrhosis. *Hepatology*. 2002;35:1441-8.
39. Bolognesi M, Sacerdoti D, Di Pascoli M, et al. Haeme oxygenase mediates hyporeactivity to phenylephrine in the mesenteric vessels of cirrhotic rats with ascites. *Gut*. 2005;54:1630-6.
40. Ferlitsch A, Pleiner J, Mittermayer F, et al. Vasoconstrictor hyporeactivity can be reversed by antioxidants in patients with advanced alcoholic cirrhosis of the liver and ascites. *Crit Care Med*. 2005;33:2028-33.
41. Tripathi D, Therapondos G, Ferguson JW, et al. Endothelin-1 contributes to maintenance of systemic but not portal haemodynamics in patients with early cirrhosis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2006;55:1290-5.
42. Ros J, Claria J, To-Figuera J, et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 2002;122:85-93.
43. Batkai S, Mukhopadhyay P, Harvey-White J, et al. Endocannabinoids acting at CB1 receptors mediate the cardiac contractile dysfunction in vivo in cirrhotic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H1689-95.
44. Laffi G, Lagi A, Cipriani M, et al. Impaired cardiovascular autonomic response to passive tilting in cirrhosis with ascites. *Hepatology*. 1996;24:1063-7.
45. Møller S, Iversen JS, Henriksen JH, et al. Reduced baroreflex sensitivity in alcoholic cirrhosis: relations to hemodynamics and humoral systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:G2966-72.
46. Møller S, Wiinberg N, Henriksen JH. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22:88-95.
47. Møller S, Søndergaard L, Møgelvang J, et al. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22:472-8.
48. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2006;12:837-42.
49. Henriksen JH, Møller S, Schifter S, et al. High arterial compliance in cirrhosis is related to elevated circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) and low adrenaline, but not to activated vasoconstrictor systems. *Gut*. 2001;49:112-8.
50. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart*. 2002;87:9-15.
51. Mani AR, Ippolito S, Ollosson R, et al. Nitration of cardiac proteins is associated with abnormal cardiac chronotropic responses in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43:847-56.
52. Pacher P, Batkai S, Kunos G. Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? *Br J Pharmacol*. 2005;146:313-4.
53. Gaskari SA, Liu H, Moezi L, et al. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol*. 2005;146:315-23.
54. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, et al. Cardiac effects of terlipressin in cirrhosis. Unmasking a cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 2007;46:S96.
55. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, et al. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 1999;44:743-8.
56. Merli M, Valeriano V, Funaro S, et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol*. 2002;97:142-8.
57. Gines P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002;123:1839-47.
58. Wong F, Girgrah N, Graba J, et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut*. 2001;49:268-75.
59. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 1997;26:1131-7.
60. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;42:68-74.
61. Ruiz-Del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38:1210-8.
62. Pozzi M, Redaelli E, Ratti L, et al. Time-course of diastolic dysfunction in different stages of chronic HCV related liver diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005;51:179-86.
63. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:279-84.
64. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2007;56:869-75.
65. Pozzi M, Grassi G, Ratti L, et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1110-6.
66. Bos R, Mougnot N, Findji L, et al. Inhibition of catecholamine-induced cardiac fibrosis by an aldosterone antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;45:8-13.
67. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6:S44-52.
68. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, et al. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2002;36:513-20.
69. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, et al. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2006;44:994-1002.
70. Zavec JH, Bueno O, Maloney RE, et al. Cardiac excitation-contraction coupling in the portal hypertensive rat. *Am J Physiol*. 2000;279:G28-39.
71. Ward CA, Ma Z, Lee SS, et al. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1997;273:G537-44.
72. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, et al. Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted QT interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40:239-46.
73. Henriksen JH, Götze JP, Fuglsang S, et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut*. 2003;52:1511-7.