



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στην κίρρωση:
συχνότητα, διερεύνηση της συσχέτισης με την συστολική λειτουργία,
την νεφρική λειτουργία και την κλινική έκβαση
και ο ρόλος της ενδοτοξιναιμίας και των β-αποκλειστών**

**ΧΡΗΣΤΑΚΗ ΜΑΡΙΑ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στην κίρρωση:
συχνότητα, διερεύνηση της συσχέτισης με την συστολική λειτουργία,
την νεφρική λειτουργία και την κλινική έκβαση
και ο ρόλος της ενδοτοξιναιμίας και των β-αποκλειστών**

**ΧΡΗΣΤΑΚΗ ΜΑΡΙΑ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κ. Χρηστάκη Μαρίας: 10-02-2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 776α/03-04-2015

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Καλαμπόκης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Χρήστου Λεωνίδας, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Χριστοδούλου Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 19-05-2015

«Διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας στην κίρρωση: συχνότητα, διερεύνηση της συσχέτισης με τη συστολική λειτουργία, τη νεφρική λειτουργία και την κλινική έκβαση και ο ρόλος της ενδοτοξιναιμίας και των β-αποκλειστών»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1125α/03-12-2024

1. Καλαμπόκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Χρήστου Λεωνίδας, τ. Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Χριστοδούλου Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Λιάμης Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Κατσάνος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Μπαλταγιάννης Γεράσιμος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 16-12-2024

Ιωάννινα 09-05-2025

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

Αικατερίνη Λαγού

Στην οικογένειά μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή εκπονήθηκε στην Α' Παθολογική Κλινική και το Ηπατολογικό Ιατρείο της Α' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω, τον κ. Καλαμπόκη Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και να του εκφράσω την τεράστια ευγνωμοσύνη μου για την εμπιστοσύνη, που μου έδειξε με την ανάθεση της συγκεκριμένης διατριβής. Ο κ. Καλαμπόκης είναι ο κύριος εμπνευστής και ο επιβλέπων της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής. Χάρη στη διαρκή καθοδήγησή του, τις πολύτιμες συμβουλές του, την επιστημοσύνη του, την άριστη συνεργασία μας και την μέγιστη συνεισφορά του στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, κατέστη εφικτή η ολοκλήρωση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω επίσης, θερμά για την μακροχρόνια συνεργασία μας και τις πολύτιμες γνώσεις που αποκόμισα κατά τη διάρκεια αυτής. Αποτέλεσε για εμένα ιδιαίτερη τιμή και χαρά, η δυνατότητα που είχα να συνεργαστώ μαζί του. Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω επίσης στα μέλη της τριμελούς επιτροπής για την αμέριστη βοήθειά τους στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής, κ. Λεωνίδα Χρήστου, Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και τον κ. Χριστοδούλου Δημήτριο, Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω τον Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Χαράλαμπο Μηλιώνη για την συνεχή υποστήριξή του τόσο σε επίπεδο γνώσεων όσο και σε επίπεδο ψυχολογίας συμβάλλοντας σημαντικά στην ολοκλήρωση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς και τα αδέρφια μου. Ιδιαίτερα, ευχαριστώ την μητέρα μου, που είναι πάντα δίπλα μου, στα δύσκολα. Τους ευχαριστώ πολύ, για την υπομονή τους, την συνεχή τους στήριξη και καθοδήγηση, όχι μόνο σε αυτό το εγχείρημα αλλά και σε ότι έχω κατορθώσει έως τώρα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ.....	7
1.1 Μηχανισμοί διαταραχής της αρχιτεκτονικής του ήπατος.....	7
1.1.1 Ηπατική ίνωση	7
1.1.2 Αστεροειδή κύτταρα	8
1.1.3 Άλλα κύτταρα που συμμετέχουν στη διαδικασία της ίνωσης.....	9
1.1.4 Πορεία της ηπατικής ίνωσης	9
1.2 Αγγειακή αναδιοργάνωση στην κίρρωση - ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης	10
1.2.1 Τριχοειδοποίηση των κολποειδών και δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων	10
1.2.2 Αγγειογένεση και ανάπτυξη αρτηριοφλεβικών και πυλαιοφλεβικών αναστομώσεων.....	11
1.2.3 Αγγειακές θρομβώσεις	12
1.3 Υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης	12
1.3.1 Παθοφυσιολογία	12
1.3.2 Η βακτηριδιακή αλλόθεση και ο ρόλος της στην επιδείνωση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ	17
2.1 Κλινικά ευρήματα.....	17
2.2 Εργαστηριακά ευρήματα.....	17
2.3 Διάγνωση της κίρρωσης	18
2.4 Εκτίμηση της βαρύτητας και της πρόγνωσης της κίρρωσης.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΗΠΑΤΟΣ	23
3.1 Ρήξη αντιρρόπησης και κλινική σταδιοποίηση της κίρρωσης	23
3.2 Αντιρροπούμενη κίρρωση.....	24
3.2.1 Στάδιο 1: Απουσία οισοφαγικών κισμών.....	24
3.2.2 Στάδιο 2: Παρουσία κισμών οισοφάγου.....	24
3.3 Μη αντιρροπούμενη κίρρωση	24
3.3.1 Στάδιο 3: Κισσορραγία χωρίς την παρουσία ασκίτη	24
3.3.2 Στάδιο 4: Ασκίτης χωρίς κισσορραγία	24
3.3.3 Στάδιο 5: Ασκίτης και κισσορραγία.....	25
3.4 Προδιαθεσικοί παράγοντες επιβίωσης.....	25
3.5 Πρόγνωση ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο.....	25

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΚΥΡΙΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΡΗΞΗΣ ΑΝΤΙΡΡΟΠΗΣΗΣ	27
4.1 Ασκήτης	27
4.2 Κιρσορραγία	29
4.3 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	31
4.4 Περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης σχετιζόμενη με την παρουσία ασκίτη	32
4.4.1 Ανθεκτικός ασκίτης	32
4.4.2 Ηπατονεφρικό σύνδρομο	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΆΛΛΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ	36
5.1 Βακτηριακές λοιμώξεις	36
5.2 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος	37
5.3 Διαταραχές αιμόστασης στην κίρρωση	38
5.3.1 Παράγοντες πήξης	38
5.3.2 Αντιπηκτικοί παράγοντες	39
5.3.3 Ινωδολυση	40
5.3.4 Θρόμβωση πυλαίας φλέβας	40
5.4 Πνευμονικές επιπλοκές της κίρρωσης	40
5.4.1 Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο	41
5.4.1.1 Παθολογοανατομικά ευρήματα και παθολογική φυσιολογία του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου	42
5.4.1.2 Διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου	43
5.4.2 Πυλαιοπνευμονική υπέρταση	44
5.4.2.1 Παθογένεια της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης	45
5.4.2.2 Διάγνωση της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΚΙΡΡΩΤΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ	47
6.1 Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας	48
6.1.1 Διαταραχή της λειτουργίας των β-αδρενεργικών υποδοχέων του μυοκαρδίου	48
6.1.2 Διαταραχές στη μεμβράνη του μυοκαρδιακού κυττάρου	48
6.1.3 Γονιδιακές μεταβολές	49
6.1.4 Σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών	49
6.1.5 Ο ρόλος των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και του NO	50
6.1.6 Ο ρόλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος	51
6.1.7 Άλλοι παθογενετικοί μηχανισμοί	52
6.2 Διαστολική δυσλειτουργία	53
6.3 Συστολική δυσλειτουργία	56
6.4 Διαταραχές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα	57
6.6 Καρδιακή λειτουργία μετά την τοποθέτηση TIPS	59
6.7 Καρδιακή λειτουργία και μεταμόσχευση ήπατος	59

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ (ΔΔΑΚ), ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ, ΤΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΠΥΛΑΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ	62
7.1 Διάγνωση και σταδιοποίηση της ΔΔΑΚ	62
7.2 Συσχέτιση της ΔΔΑΚ με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα	63
7.3 Συσχέτιση της ΔΔΑΚ με τις επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης και την πρόγνωση των ασθενών με κίρρωση	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΔΔΑΚ – Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ Β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΩΝ.....	65
8.1 Ο ρόλος των β-αποκλειστών στην αντιμετώπιση της πυλαίας υπέρτασης.....	65
8.2 Ο ρόλος των β-αποκλειστών στη θεραπεία της ΔΔΑΚ.....	66
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	67
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	69
10.1 Ασθενείς	69
10.2 Σχεδιασμός της μελέτης.....	69
10.3 Υπέρηχος καρδιάς	71
10.4 Ορισμοί	71
10.5 Εκτίμηση συστηματικών αιμοδυναμικών παραμέτρων	72
10.6 Ραδιοισοτοπική εκτίμηση νεφρικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής.....	72
10.7 Υπολογισμός σπειραματικής διήθησης με την εξίσωση MDRD-6.....	72
10.8 Αντιδραστήρια	73
10.9 Στατιστική ανάλυση.....	73
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	75
11.1 Κλινικά και υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς ασκίτη	75
11.2 Μελέτη των ασθενών με ασκίτη	76
11.2.1 Κλινικά και υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς ΔΔΑΚ.....	76
11.2.2 Συσχέτιση της διαστολικής λειτουργίας με παραμέτρους της συστηματικής αιμοδυναμικής και τα επίπεδα των αγγειοδραστικών παραγόντων.....	78
11.2.3 Συσχέτιση της διαστολικής λειτουργίας με δείκτες φλεγμονώδους δραστηριότητας	79
11.2.4 Συσχέτιση της διαστολικής λειτουργίας με παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής	79

11.2.5	Ανεξάρτητοι παράγοντες σχετιζόμενοι με την ύπαρξη και τη σοβαρότητα της ΔΔΑΚ.....	80
11.2.6	Συσχέτιση του λόγου Ε/ε' με άλλες μεταβλητές	81
11.3	Μελέτη των ασθενών με ασκίτη, ΔΔΑΚ και λήψη β-αποκλειστών	83
11.3.1	Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που λάμβαναν και αυτών που δεν λάμβαναν προπρανολόλη.....	83
11.3.2	Χαρακτηριστικά των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν να ξεκινήσουν καρβεδιλόλη ή να συνεχίσουν την προπρανολόλη	83
11.3.3	Επίδραση της αντικατάστασης της προπρανολόλης από καρβεδιλόλη στην διαστολική και συστολική καρδιακή λειτουργία, τη συστηματική αιμοδυναμική και τη νεφρική λειτουργία	84
11.3.4	Επίδραση της συνέχισης της προπρανολόλης στην διαστολική και συστολική καρδιακή λειτουργία, τη συστηματική αιμοδυναμική και τη νεφρική λειτουργία	84
11.4	Κλινική έκβαση των ασθενών με ασκίτη ανάλογα με την ύπαρξη και τη βαρύτητα της ΔΔΑΚ	85
11.4.1	Επίπτωση συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης.....	85
11.4.2	Κίνδυνος εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου	86
11.4.3	Θνητότητα λόγω της κίρρωσης.....	87
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....		88
ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ		95
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ		97
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ.....		101
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....		105

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Κίρρωση σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας είναι η κατάσταση του ήπατος που χαρακτηρίζεται από διάχυτη ίνωση και διαταραχή της φυσιολογικής λοβιακής αρχιτεκτονικής, με σχηματισμό δομικά ανώμαλων παρεγχυματικών όζων [1]. Απαραίτητα ιστολογικά στοιχεία της ηπατικής κίρρωσεως είναι ο σχηματισμός λεπτών ή ευρέων ινωδών διαφραγματίων και η δημιουργία παρεγχυματικών όζων που προέρχονται από την αναγέννηση νησίδων παρεγχύματος που βρίσκονται εγκλωβισμένα ανάμεσα στα ινώδη διαφραγμάτια. Το τελικό αποτέλεσμα των ανωτέρω διεργασιών είναι η διάχυτη διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ηπατικού παρεγχύματος. Μετανεκρώδεις ουλώδεις περιοχές ή διάχυτη οζώδης αρχιτεκτονική χωρίς την παρουσία ίνωσης, εξαιρούνται από τον ορισμό της κίρρωσης [1,2].

1.1 Μηχανισμοί διαταραχής της αρχιτεκτονικής του ήπατος

1.1.1 Ηπατική ίνωση

Η ηπατική ίνωση αποτελεί ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της κίρρωσεως. Ο σχηματισμός της αντιπροσωπεύει την επουλωτική αντίδραση απέναντι στην παρατεταμένη ηπατική βλάβη από διάφορους βλαπτικούς παράγοντες (π.χ φλεγμονή από κατάχρηση αλκοόλ, χρόνια ιογενή ηπατίτιδα κ.α). Η διαδικασία της ίνωσης είναι σύνθετη και χαρακτηρίζεται από μεταβολές στην ποσότητα, την κατανομή και την ποιότητα της εξωκυττάριας ουσίας. Στο φυσιολογικό ήπαρ ο ινώδης ιστός αντιπροσωπεύει το 5% της συνολικής ηπατικής μάζας. Πιο συγκεκριμένα ανευρίσκονται διάμεσα ινίδια κολλαγόνου τύπου I και II στα πυλαία διαστήματα καθώς και γύρω από τις κεντρικές φλέβες, ενώ λεπτά ινίδια κολλαγόνου τύπου IV ανευρίσκονται στο χώρο του Disse [2]. Μια από τις πρώτες μεταβολές που παρατηρούνται στη θεμέλια ουσία κατά τα αρχικά στάδια της ηπατικής βλάβης είναι η αύξηση της παραγωγής της στον περικολλοειδικό χώρο. Πιο συγκεκριμένα παρατηρείται αύξηση της παραγωγής κολλαγόνου τύπου IV στο χώρο του Disse η οποία οδηγεί στο σχηματισμό βασικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την απώλεια των θυρίδων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτό συνεπάγεται την τριχοειδοποίηση των κολλοειδών, δηλαδή τη μεταβολή τους σε αγγειακούς χώρους με χαρακτηριστικά τριχοειδών αγγείων, με αποτέλεσμα τη διαταραχή στην ανταλλαγή ουσιών μεταξύ των ηπατικών κολλοειδών και των

ηπατοκυττάρων, αλλά και την αύξηση της ενδοκολποειδικής πίεσεως λόγω της εξωτερικής πίεσης που ασκείται στα κολποειδή από την περικολποειδική ίνωση [3]. Καθώς εξελίσσεται η ηπατική βλάβη, αυξάνεται η παραγωγή κολλαγόνου τύπου I και III στα πυλαία διαστήματα, στην περιπυλαία ζώνη και ενδολοβιακά, σχηματίζοντας λεπτά ή ευρέα ινώδη διαφραγμάτια. Επίσης παρατηρείται αύξηση της παραγωγής ελαστίνης, πρωτεογλυκανών και γλυκοπρωτεϊνών οδηγώντας στην αύξηση της συνολικής θεμέλιας ουσίας στο πάσχον ήπαρ κατά 8-10 φορές σε σχέση με το φυσιολογικό ηπατικό ιστό. Παράλληλα με την αύξηση της ποσότητας της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας παρατηρείται και μεταβολή στη σύνθεση και τη δομή της. Επιφέρονται αλλαγές στη δομή του κολλαγόνου (αυξάνει ο βαθμός υδροξυλίωσης της προλίνης και της λυσίνης), με συνέπεια την αύξηση των συνεκτικών δεσμών των ινών του κολλαγόνου και της ελαστίνης και έτσι στην αυξημένη ακαμψία και την αντοχή στην αποδόμηση από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες, καθιστώντας πολύ δύσκολη την υποστρόφη της ίνωσης [4,5].

1.1.2 Αστεροειδή κύτταρα

Τα κύτταρα που ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τη διαδικασία της ινογένεσης είναι τα αστεροειδή κύτταρα τα οποία βρίσκονται στο χώρο του Disse και τα οποία σε φάση ηρεμίας επιτελούν τη λειτουργία αποθηκεύσεως βιταμίνης A και λιποειδών [6]. Σε περίπτωση ηπατοκυτταρικής νέκρωσης, έκλυσης κυτταροκινών (ιδιαίτερα TGF-β) από τα διεγερμένα κύτταρα Kurpfer και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα, καθώς και στην παρουσία τοξικών και ανοσολογικών παραγόντων, τα αστεροειδή κύτταρα ενεργοποιούνται και μετατρέπονται σε μυοϊνοβλάστες, κύτταρα ινωδοπαραγωγικά με ικανότητα παραγωγής εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (κολλαγόνο τύπου I, III, IV, πρωτεογλυκάνες) [7] και δυνατότητα συσπάσεως, συντελώντας έτσι σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αγγειακής ροής στο επίπεδο των ηπατικών κολποειδών. Η δυνατότητα συσπάσεως των μυοϊνοβλαστών οφείλεται στο ότι περιέχουν υψηλότερα ποσά α-λείας μυϊκής ακτίνης, μυοσίνης και κυτοσολικών πρωτεϊνών σε σχέση με τα ανενεργά αστεροειδή κύτταρα [8]. Όπως έχει διαπιστωθεί τα τελευταία χρόνια οι μυοϊνοβλάστες δεν προέρχονται μόνο από τα αστεροειδή κύτταρα, αλλά είναι ποικίλης κυτταρικής προελεύσεως [9]. Μπορούν για παράδειγμα να προέλθουν από την ενεργοποίηση των πυλαίων ινοβλαστών οι οποίοι βρίσκονται υπό φυσιολογικές συνθήκες στα πυλαία διαστήματα [10]. Οι μυοϊνοβλάστες είτε προέρχονται από τα αστεροειδή κύτταρα, είτε τους ινοβλάστες ή οποιοδήποτε άλλο κυτταρικό πληθυσμό, διαθέτουν παρόμοια ινωδοπαραγωγική δράση, παρόμοια δυνατότητα για σύσπαση, αλλά διαφέρουν σε άλλες λειτουργίες κάτι που πιθανότατα εξηγεί τους διαφορετικούς μηχανισμούς ίνωσης που παρατηρούνται στα διάφορα

ηπατικά νοσήματα. Τα ενεργοποιημένα αστεροειδή κύτταρα πέρα από τη φαινοτυπική τους διαφοροποίηση σε μυοϊνοβλάστες αποκτούν και ρόλο αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων [11-13], καθώς και ρόλο προγονικών κυττάρων με ικανότητα διαφοροποίησης προς ενδοθηλιακά κύτταρα ή ηπατοκύτταρα [11]. Επίσης μεταναστεύουν στην περιοχή της ηπατικής βλάβης, εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες και συμμετέχουν στην αγγειογένεση μέσω της έκκρισης αγγειογενετικών παραγόντων (VEGF, IGF-II, ενδοθηλίνη I) [14].

1.1.3 Άλλα κύτταρα που συμμετέχουν στη διαδικασία της ίνωσης

Τα κολποειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα προάγουν και αυτά τη διαδικασία της ίνωσης. Στα πρώιμα στάδια της ηπατικής βλάβης υφίστανται μορφολογικές μεταβολές και παράγουν κολλαγόνο τύπου IV και λαμινίνη, δημιουργώντας έτσι βασική μεμβράνη γεγονός που οδηγεί στην τριχοειδοποίηση των κολποειδών [15]. Τα κύτταρα Kupffer του ήπατος καθώς και τα μακροφάγα που προέρχονται από το μυελό των οστών παράγουν κυτταροκίνες μετά την ενεργοποίησή τους από την βακτηριδιακή ενδοτοξίνη, μέσω της σύνδεσής αυτής με τον υποδοχέα τους TLR4. Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα κύτταρα Kupffer συμβάλουν στην ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων, καθιστώντας έτσι τα μακροφάγα έναν απαραίτητο διαμεσολαβητή για την έναρξη της διαδικασίας της ίνωσης [16]. Διαμεσολαβητικό ρόλο στη διαδικασία της ίνωσης παίζουν και τα ηπατοκύτταρα. Σε περίπτωση χρόνιας ηπατικής βλάβης τα αποπύπνonta ηπατοκύτταρα φαγοκυτταρώνονται από τα κύτταρα Kupffer, με αποτέλεσμα την παραγωγή κυτταροκινών που προάγουν την ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων, είτε φαγοκυτταρώνονται από τα ίδια τα αστεροειδή κύτταρα με αποτέλεσμα την άμεση ενεργοποίησή τους, τη μετατροπή τους σε μυοϊνοβλάστες και την έναρξη της διαδικασίας της ίνωσης [17].

1.1.4 Πορεία της ηπατικής ίνωσης

Ο όρος κίρρωση χρησιμοποιούταν μέχρι πρόσφατα για να χαρακτηρίσουμε τη μη αναστρέψιμη, μόνιμη ηπατική καταστροφή. Αυτό όμως δεν είναι αληθές. Τα τελευταία χρόνια έχει διαφανεί ότι η ίνωση μπορεί να υποστραφεί, όπως και τα αρχόμενα στάδια κίρρωσεως [18]. Σειρά μελετών έχουν αποδείξει σημαντική βελτίωση της ίνωσης μετά την απομάκρυνση του φλεγμονώδους παράγοντα σε διάφορα ηπατικά νοσήματα συμπεριλαμβανομένων των ιογενών ηπατιτίδων, της αλκοολικής ηπατοπάθειας, της

νόσου Wilson, της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος κ.α. Η υποστροφή της ίνωσης προϋποθέτει την απενεργοποίηση των μυοϊνοβλαστών μέσω της απόπτωσής τους, την αύξηση παραγωγής μεταλλοπρωτεασών (MMPs) και την πτώση των επιπέδων των αναστολέων των μεταλλοπρωτεασών (TIMPs) [19]. Η αποδόμηση της θεμέλιας ουσίας σχετίζεται με το πάχος των ινώδων διαφραγματίων και τις διαμοριακές συνδέσεις [20]. Αν και η ίνωση μπορεί να υποστραφεί σε προχωρημένα στάδια, ακόμα και σε προκίρρωτικά ή αρχόμενα κίρρωτικά στάδια, αυτό είναι σχεδόν αδύνατο να συμβεί όταν υπάρχουν παχιά ινώδη διαφραγμάτια με πυκνές χιαστές συνδέσεις κολλαγόνου και πλούσια παρουσία ελαστίνης. Η κυτταροπενία που χαρακτηρίζει τον ουλώδη ιστό ειδικότερα σε ότι αφορά την παρουσία μακροφάγων, δηλαδή των κυρίως υπεύθυνων κυττάρων για την παραγωγή MMPs, δυσχεραίνει ακόμα περισσότερο την αναδόμηση της θεμέλιας ουσίας σε προχωρημένα στάδια κίρρωσεως [21]. Επίσης οι αγγειακές μεταβολές που παρατηρούνται στην κίρρωση, κυρίως οι αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες, παραμένουν, καθιστώντας την προχωρημένη κίρρωση μια μη αναστρέψιμη οντότητα [18,22].

1.2 Αγγειακή αναδιοργάνωση στην κίρρωση - ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης

1.2.1 Τριχοειδοποίηση των κολποειδών και δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων

Όπως έχει ήδη αναφερθεί με την έναρξη της διαδικασίας της ινώσεως τα κολποειδή μετατρέπονται σε χώρους με τριχοειδικά χαρακτηριστικά λόγω της απώλειας των θυρίδων των ενδοθηλιακών κυττάρων και της εμφάνισης βασικής μεμβράνης στο χώρο του Disse από εναπόθεση κολλαγόνου τύπου IV. Τα ανωτέρω έχουν σαν αποτέλεσμα τη διαταραχή της ανταλλαγής ουσιών μεταξύ του ενδοκολποειδικού χώρου και των ηπατοκυττάρων. Παράλληλα όμως η περικολποειδική ίνωση προκαλεί συμπίεση των κολποειδών με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκολποειδικής πίεσεως και συνεπώς την εμφάνιση πυλαίας υπερτάσεως. Ταυτόχρονα, από τα δυσλειτουργούντα ενδοθηλιακά κύτταρα των κολποειδών παράγονται αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες (προσταγλανδίνες, ενδοθηλίνη-1, θρομβοξάνη A2, αγγιοτενσίνη II) και ελαττώνεται αντίστοιχα η παραγωγή αγγειοδιασταλτικών παραγόντων όπως το μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide [NO]) [23,24]. Στις αρχές της δεκαετίας του 90 παρατηρήθηκε ότι το NO ρυθμίζει την ενδοηπατική αγγειακή αντίσταση στο φυσιολογικό ήπαρ [25]. Πιο συγκεκριμένα το NO προάγει την απενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων συμβάλλοντας στη διατήρηση

της φυσιολογικής ενδοηπατικής κυκλοφορίας [26]. Η διαταραχή λοιπόν που παρατηρείται ενδοηπατικώς στην ισορροπία μεταξύ αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσταστικών παραγόντων προκαλεί τη σύσπαση των μυοϊνοβλαστών και των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, με συνέπεια την αγγειοσύσπαση των κολποειδών και την περαιτέρω αύξηση της πυλαίας υπερτάσεως [27]. Ο ρόλος της μείωσης του ενδοηπατικού NO στην επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης έχει διαφανεί και σε *in vitro* μελέτες των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων, όπου έχει αναδειχθεί πως η εξωγενής χορήγηση NO εμποδίζει την επαγόμενη από την ενδοθηλίνη-1 αγγειοσύσπαση, ενώ μειώνει και την παραγωγή mRNA του τύπου I κολλαγόνου συντελώντας στη μειωμένη παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [28,29].

1.2.2 Αγγειογένεση και ανάπτυξη αρτηριοφλεβικών και πυλαιοφλεβικών αναστομώνσεων

Αγγειογένεση παρατηρείται στο ηπατικό παρέγχυμα κατά τη διαδικασία της ηπατικής αναγέννησης. Η διαδικασία προάγεται από την έκλυση αυξητικών παραγόντων (VEGF, PDGF κ.α) και την ταυτόχρονη έκφραση υποδοχέων των αυξητικών αυτών παραγόντων (κυρίως VEGF-R2). Το κύριο ερέθισμα για την έναρξη της διαδικασίας της αγγειογένεσης είναι η ιστική ισχαιμία και υποξυγοναιμία. Η ιστική υποξία διεγείρει μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο HIF-1, με αποτέλεσμα την έναρξη της διαδικασίας αγγειογένεσης. Σε μη υποξικές καταστάσεις κύριο ερέθισμα αγγειογένεσης αποτελεί η φλεγμονή [30]. Αποτέλεσμα των παραπάνω φαινομένων είναι η δημιουργία τριχοειδικών συστημάτων σε φλεγμαίνοντα πυλαία διαστήματα και γύρω από ηπατικούς όζους. Επίσης εμφανίζονται αρτηριοφλεβικές και πυλαιοφλεβικές αναστομώσεις μεταξύ μικρού μεγέθους αγγειακών κλάδων. Συνεπώς το αίμα της ηπατικής αρτηρίας και της πυλαίας φλέβας διοχετεύεται στις ηπατικές φλέβες μέσω των άνω καναλιών ταχείας κυκλοφορίας, παρακάμπτοντας το ηπατικό παρέγχυμα στο οποίο επικρατούν αυξημένες πιέσεις λόγω των αυξημένων κολποειδικών αντιστάσεων. Καθώς η ίνωση εξελίσσεται σε κίρρωση, το μέγιστο της αιματικής ροής πραγματοποιείται μέσω αγγειακών αναστομώνσεων και το μεγαλύτερο μέρος του ηπατικού παρεγχύματος παραμένει χωρίς ουσιώδη αιμάτωση, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της παρεγχυματικής βλάβης [31]. Προφανώς αυτός είναι και ένας από τους λόγους, που μετά από ένα κρίσιμο σημείο ηπατικής βλάβης, η διαδικασία της ίνωσης και της καταστροφής της ηπατικής αρχιτεκτονικής επιδεινώνεται ακόμα και μετά την άρση του αρχικού βλαπτικού παράγοντα.

1.2.3 Αγγειακές θρομβώσεις

Στην κίρρωση του ήπατος παρατηρείται πλην των ανωτέρω και θρόμβωση των μικρών πυλαίων και ηπατικών φλεβιδίων, γεγονός που ευνοεί την περαιτέρω αύξηση της αγγειακής αντίστασης και την επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης [32]. Αυξημένη αιματική ροή στη σπλαγχνική αγγειακή κυκλοφορία Σε αντίθεση με τη μειωμένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών στον ενδοηπατικό χώρο από τα δυσλειτουργούντα ενδοθηλιακά κύτταρα και συνεπώς την πρόκληση ενδοηπατικής αγγειοσύσπασης, στη συστηματική αρτηριακή και σπλαγχνική κυκλοφορία παρατηρείται συστηματική και σπλαγχνική αγγειοδιαστολή λόγω αυξημένης παραγωγής NO [33]. Φαίνεται ότι η βαρύτητα της πυλαίας υπέρτασης αποτελεί εκλυτικό παράγοντα ενεργοποίησης της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO στη σπλαγχνική κυκλοφορία, μέσω της οποίας προάγεται η αυξημένη παραγωγή NO στο σπλαγχνικό αγγειακό δίκτυο [34]. Πέρα από το NO, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και ο ενδοθηλιακός αγγειακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), του οποίου η παραγωγή προάγεται από την παρουσία πυλαίας υπερτάσεως όπως συμβαίνει και με την ενδοθηλιακή συνθετάση του NO [35]. Άλλοι παράγοντες που συντελούν στη σπλαγχνική αγγειοδιαστολή είναι το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) [36], η προστακυκλίνη [37] και το σύστημα των ενδοκανναβινοειδών, που περιλαμβάνει την ανανταμίδη και τη 2-αραχιδονυλγλυκερόλη που δρουν μέσω δύο υποδοχέων τους, τον CB1 και τον CB2. Έχει αναδειχθεί ότι η ενεργοποίηση των CB1 υποδοχέων στο σπλαγχνικό αγγειακό δίκτυο προκαλεί σπλαγχνική αγγειοδιαστολή [38], ενώ η χρήση αναστολέων των υποδοχέων αυτών οδηγεί στην αναστολή της διαδικασίας της ηπατικής ίνωσης [39]. Βάσει του νόμου του Ωμ, η πίεση στην πυλαία φλέβα εξαρτάται τόσο από την αγγειακή αντίσταση, όσο και από την αιματική ροή εντός αυτής. Συνεπώς η σπλαγχνική αγγειοδιαστολή και η αύξηση της αιμάτωσης των σπλάγχνων, οδηγεί στην αυξημένη αιματική ροή εντός της πυλαίας φλέβας μια και υπάρχει πλέον αυξημένη αιματική επιστροφή διαμέσω αυτής. Η ανωτέρω διαδικασία οδηγεί στην περαιτέρω επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης, μια και αυτή εξαρτάται τόσο από τις αντιστάσεις, όσο και από τη ροή εντός αυτής.

1.3 Υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης

1.3.1 Παθοφυσιολογία

Η σπλαγχνική αγγειοδιαστολή προκαλεί πτώση της αρτηριακής πίεσεως και πτώση του κυκλοφορούντος “δραστικού” αρτηριακού όγκου αίματος. Αυτό συνεπάγεται την αντανakλαστική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με σκοπό τη

διατήρηση σταθερής αρτηριακής πίεσεως και σταθερής αιμοδυναμικής κυκλοφορίας. Στα αρχικά στάδια της κίρρωσεως όπου η πυλαία υπέρταση είναι ήπια, η σπλαγχνική αγγειοδιαστολή δεν είναι σοβαρού βαθμού και συνεπώς η αιμοδυναμική κυκλοφορία του ασθενούς παραμένει σταθερή μέσω μιας ήπιας ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής [41]. Σε πιο προχωρημένα όμως στάδια ηπατικής βλάβης, όπου η πυλαία υπέρταση είναι σοβαρότερη, προκαλείται μεγαλύτερου βαθμού σπλαγχνική αγγειοδιαστολή και συνεπώς μεγαλύτερη πτώση της αρτηριακής πίεσεως και του δραστικού όγκου αίματος [34]. Η κατάσταση αυτή δεν μπορεί πλέον να αντισταθμιστεί από μια περαιτέρω αύξηση της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τα τελευταία μάλιστα χρόνια έχει διαφανεί ότι στα πιο προχωρημένα στάδια ηπατικής βλάβης δεν παρατηρείται περαιτέρω αύξηση της καρδιακής παροχής, όχι μόνο λόγω της αδυναμίας περαιτέρω ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αλλά και λόγω συνυπάρχουσας καρδιακής δυσλειτουργίας [42,43]. Η καρδιακή αυτή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται με τον όρο “κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια” και η αιτιοπαθογένεια της αποτελεί αντικείμενο έρευνας τα τελευταία χρόνια [44]. Για να διατηρηθεί λοιπόν ο δραστικός όγκος αίματος, ενεργοποιείται το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ενώ υπερεκκρίνεται και αντιδιουρητική ορμόνη [45,46]. Οι ανωτέρω αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες δεν είναι ικανοί να αναστείλουν τη δράση της πληθώρας αγγειοδιασταλτικών παραγόντων που κυκλοφορούν στο σπλαγχνικό αγγειακό δίκτυο του κίρρωτικού ασθενούς και συνεπώς δεν είναι δυνατό να αποκαταστήσουν τη δραστική υποογκαιμία [47]. Η αρτηριακή πίεση διατηρείται σε κάποιο βαθμό μέσω της αγγειοσυσπαστικής δράσης των ανωτέρω παραγόντων στο νεφρικό, εγκεφαλικό και ενδοηπατικό αγγειακό δίκτυο στα οποία η έκλυση NO είναι μειωμένη από τα εκεί ενδοθηλιακά κύτταρα [48,49]. Ο αγγειόσπασμος στα προσαγωγά νεφρικά αρτηρίδια προκαλεί μείωση της σπειραματικής διήθησης και προδιαθέτει στην εμφάνιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου, ενώ η μέσω της αλδοστερόνης και της αντιδιουρητικής ορμόνης κατακράτηση νατρίου και νερού οδηγεί στη δημιουργία οίδημάτων και ασκίτη. Αντίστοιχα ο αγγειόσπασμος των εγκεφαλικών αγγείων διαδραματίζει ρόλο στην εγκατάσταση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας χωρίς φυσικά να αποτελεί το μόνο αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό αυτής, ενώ ο αγγειόσπασμος των ηπατικών αγγείων επιτείνει την πυλαία υπέρταση.

1.3.2 Η βακτηριδιακή αλλόθεση και ο ρόλος της στην επιδείνωση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας

Στους κιρρωτικούς ασθενείς παρατηρείται βακτηριδιακή διαμετάθεση από τον εντερικό αυλό προς τους μεσεντέριους κοιλιακούς λεμφαδένες ή άλλες εξωεντερικές περιοχές [50]. Τα gram (-) μικρόβια της οικογένειας των εντεροβακτηριακών (π.χ. *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), αλλά και εντερόκοκκοι και είδη στρεπτόκοκκων, είναι τα πιο συχνά μικρόβια που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία [51]. Σε άτομα μη κιρρωτικά, βακτηριδιακή αλλόθεση παρατηρείται πολύ σπάνια και σε πολύ μικρό βαθμό, μόνο όταν το βακτηριδιακό φορτίο των μικροβίων εντός του εντερικού σωλήνα ξεπεράσει τα 10⁸ /γρ κοπράνων [52]. Η βακτηριδιακή αλλόθεση επιδεινώνεται όσο επιδεινώνεται η ηπατική νόσος, κάτι που φάνηκε σε μελέτες ποντικών όπου σε αυτά που έπασχαν από κίρρωση ήπατος και παρουσίαζαν ασκίτη, τα ποσοστά βακτηριδιακής αλλόθεσης ήταν περίπου 50%, πολύ δηλαδή μεγαλύτερα από τα ποσοστά εμφάνισης στα φυσιολογικά ποντίκια ή στα πάσχοντα από κίρρωση χωρίς ασκίτη, όπου τα ποσοστά βακτηριδιακής αλλόθεσης κυμαίνονταν από 0-10% [53-55]. Σε μελέτη νεκροτομικού υλικού κοιλιακού λεμφαδένα νεκρών ασθενών από κίρρωση ήπατος Child-Pugh score C, καθώς και υλικού από βιοψία λεμφαδένα ασθενών με κίρρωση ήπατος Child-Pugh score C κατά τη διάρκεια χειρουργείου κοιλίας ή ηπατικής μεταμόσχευσης, ανεδείχθη μικροβιακή διήθηση σε ποσοστό 31%, ποσοστό που αναμένεται να είναι ακόμα μεγαλύτερο αν αναλογιστούμε ότι στη μελέτη αυτή ελέγχθηκε μόνο ένας μεσεντέριος κοιλιακός λεμφαδένας [56]. Λόγω του ότι είναι πρακτικά αδύνατο να ελέγχουμε άμεσα τη βακτηριδιακή αλλόθεση με καλλιέργεια υλικού από μεσεντέριο λεμφαδένα, η εξακρίβωση της βακτηριδιακής αλλόθεσης γίνεται μέσω της ανίχνευσης στο αίμα των ασθενών διαφόρων βακτηριδιακών προϊόντων, όπως η βακτηριδιακή ενδοτοξίνη ή λιποπολυσακχαριδίου (Lipopolysaccharide [LPS]) και το κυκλοφορούν βακτηριδιακό γενετικό υλικό (bactDNA) [57-59]. Για την ανίχνευση της παρουσίας LPS προτιμάται η μέτρηση της δεσμευτικής πρωτεΐνης του λιποπολυσακχαριδίου (lipopolysaccharide binding protein [LBP]), μιας πρωτεΐνης οξείας φάσης που παράγεται από το ήπαρ ως απάντηση στην παρουσία της LPS. Η LBP δεσμεύει την LPS και το σύμπλεγμα LPS-LBP συνδέεται με το CD14 υποδοχέα της LPS που βρίσκεται στη μεμβράνη των μακροφάγων, ώστε να προκαλέσει την ενεργοποίησή τους. Η LPS λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της (10-30 λεπτά) είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης βακτηριδιακής αλλόθεσης, ενός δηλαδή γεγονότος που παρουσιάζει παροδικότητα και που εμφανίζεται όχι με μόνιμο, αλλά με επεισοδιακό χαρακτήρα [60]. Αντίθετα η LBP αυξάνεται στα ανώτερα επίπεδα 2-3 ημέρες μετά την παροδική μικροβιαϊμία ή ενδοτοξιναιμία και παραμένει στην κυκλοφορία έως και 72 ώρες, αντανακλώντας

καλύτερα από την LPS την αλλόθεση μικροβίων που παρατηρείται στους κίρρωτικούς ασθενείς [61]. Από την άλλη μεριά το bactDNA ανιχνεύεται στο αίμα ή στο ασκτικό υγρό στο 30% των κίρρωτικών ασθενών που παρουσιάζουν ασκτική συλλογή στείρας καλλιέργειας και αρνητικής για παρουσία πολυμορφοπυρήνων [57,62]. Επίσης bactDNA έχει ανιχνευτεί σε μεσεντέριους λεμφαδένες στο 60% κίρρωτικών ποντικών με ασκίτη, στο 30% των οποίων η καλλιέργεια του μεσεντέριου λεμφαδένα ήταν αρνητική [57]. Σε αντίθεση με την LBP που ανιχνεύει την αλλόθεση μόνο των gram- μικροβίων, το bactDNA μπορεί να ανιχνεύσει τη βακτηριδιακή αλλόθεση τόσο των gram-, όσο και των gram+ μικροβίων [63]. Ο εντερικός βλεννογόνος αποτελείται από στιβάδες επιθηλιακών κυττάρων που αποτελούν ένα μηχανισμό ελέγχου της εισόδου τροφών και βακτηριδιακών αντιγόνων από τον εντερικό αυλό προς τη συστηματική κυκλοφορία. Ο εντερικός βλεννογόμος δεν αποτελεί μονάχα έναν ανατομικό φραγμό, αλλά παρουσιάζει και άλλες λειτουργίες μέσω των οποίων ενισχύεται η άμυνα του οργανισμού [64]. Στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος παρατηρείται διαταραχή του εντερικού φραγμού και μειωμένη εντερική κινητικότητα με αποτέλεσμα την υπερανάπτυξη βακτηριδίων εντός του εντερικού αυλού, γεγονότα που ευνοούν τη βακτηριδιακή αλλόθεση [65-67]. Το αυξημένο οξειδωτικό στρες εντός του εντερικού αυλού, η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η αυξημένη παραγωγή NO, έχουν ενοχοποιηθεί για τις διαταραχές κινητικότητας του εντέρου στους κίρρωτικούς ασθενείς [54]. Από την άλλη, το οξειδωτικό στρες, η αυξημένη δράση της οξειδάσης της ξανθίνης και η υπεροξειδωση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, προκαλούν αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού, αλλά ευνοούν και την καλύτερη προσκόλληση των μικροβίων στον εντερικό βλεννογόνο, καθιστώντας τη βακτηριδιακή αλλόθεση ευκολότερη [68-70]. Η αλλόθεση μικροβίων από τον εντερικό αυλό στους μεσεντέριους κοιλιακούς λεμφαδένες προκαλεί την ενεργοποίηση των μακροφάγων και την παραγωγή προφλεγμονώδους παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-α [TNF-α]), μέσω του οποίου προκαλείται ενεργοποίηση των T-helpers κυττάρων προς Th1 και την παραγωγή από αυτά ιντερφερόνης γ [71]. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα Th1 κύτταρα στη συνέχεια περνούν στη συστηματική κυκλοφορία οδηγώντας στην εκδήλωση μιας συστηματικής φλεγμονώδους διαδικασίας μέσω της έκλυσης προφλεγμονωδών παραγόντων TNF-α, ιντερλευκίνη-6 (interleukin-6 [IL-6] και ιντερλευκίνη-1β [58,73]. Η μεσεντερικής προελεύσεως συστηματική φλεγμονή τεκμηριώνεται από τα διαφορετικά φαινοτυπικά προφίλ των ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων στους μεσεντέριους λεμφαδένες και το περιφερικό αίμα, αλλά και από την άμεση συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων και των επιπέδων TNF-α στους μεσεντέριους

λεμφαδένες και το περιφερικό αίμα κιρρωτικών ποντικών [71]. Σε μελέτες κιρρωτικών ασθενών, η συσχέτιση της συμμετοχής των εντερικών μικροβίων στην πρόκληση συστηματικής ανοσολογικής διεγέρσεως αποδεικνύεται από την ανεύρεση υψηλότερων συγκεντρώσεων προφλεγμονωδών κυτταροκινών στο περιφερικό αίμα αυτών των ασθενών που είχαν υψηλότερα επίπεδα LBP στο αίμα [74]. Η συσχέτιση αυτή αποδεικνύεται ακόμα πιο πειστικά από το γεγονός ότι η χορήγηση νορφλοξασίνης στους ασθενείς αυτούς είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων ενεργοποιημένων μακροφάγων, καθώς και των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στο αίμα, κάτι που δε συνέβη σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα LBP [74]. Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε και μελέτη που διεξήχθη σε κιρρωτικούς ποντικούς, όπου η χορήγηση ευρέως φάσματος μη απορροφήσιμων αντιβιοτικών οδήγησε στη μείωση του αριθμού των ενεργοποιημένων μακροφάγων και των Th1 κυττάρων καθώς και των επιπέδων TNF-α και ιντερφερόνη γ, τόσο στο περιφερικό αίμα όσο και στους μεσεντέριους λεμφαδένες [71]. Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που οφείλεται στη βακτηριδιακή αλλόθεση συμβάλει στην επιδείνωση της αρτηριακής και σπλαγχνικής αγγειοδιαστολής που παρατηρείται στην κίρρωση [72,75]. Οι παραγόμενες κυτταροκίνες, αλλά και άμεσα η βακτηριδιακή ενδοτοξίνη και τα άλλα βακτηριακά προϊόντα, προκαλούν την παραγωγή NO στο σπλαγχνικό αγγειακό δίκτυο μέσω της διεγέρσεως της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO [76,77]. Η αύξηση του NO επιτείνει τη σπλαγχνική αγγειοδιαστολή και συνεπώς το βαθμό της πυλαίας υπερτάσεως μέσω της αυξημένης επιστροφής αίματος διαμέσω της πυλαίας φλέβας, δυσχεραίνοντας την πρόγνωση των κιρρωτικών ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ

2.1 Κλινικά ευρήματα

Οι περισσότεροι ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο θα είναι ασυμπτωματικοί. Τα πρώτα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν εύκολη κόπωση, αδυναμία, απώλεια όρεξης, ήπια ενοχλήματα στο δεξιό υποχόνδριο και απώλεια βάρους. Με την έναρξη της ρήξης αντιρρόπησης οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν εκδηλώσεις πυλαίας υπέρτασης όπως ασκίτης, περιφερικό οίδημα και ηπατική εγκεφαλοπάθεια και τελικά ίκτερο ως ένδειξη ηπατικής ανεπάρκειας [78,79]. Αναλυτική αναφορά στις εκδηλώσεις της πυλαίας υπέρτασης θα γίνει στη συνέχεια. Τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης σε ασθενείς με κίρρωση περιγράφονται στον **Πίνακα 1**.

2.2 Εργαστηριακά ευρήματα

Ο εργαστηριακός έλεγχος στην πρώιμη αντιρροπούμενη φάση μπορεί να είναι φυσιολογικός. Εργαστηριακά ευρήματα που θέτουν την υπόνοια της κίρρωσης σε ασθενείς με εκσεσημασμένη μακροχρόνια κατανάλωση αλκοόλ περιλαμβάνουν την υπαλβουμιναιμία ($<3.5\text{g/dL}$), την θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $<150.000/\mu\text{L}$) και την παράταση του χρόνου προθρομβίνης και του INR (International Normalized Ratio). Η υπαλβουμιναιμία και η παράταση του χρόνου προθρομβίνης και του INR οφείλονται σε συνθετικές διαταραχές του ήπατος λόγω της ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας. Η θρομβοπενία οφείλεται κυρίως στην σπληνομεγαλία λόγω της πυλαίας υπέρτασης καθώς και στην τοξική δράση του αλκοόλ στο μυελό των οστών. Εκτός από τη θρομβοπενία, η οποία είναι συνήθως πρώιμο εύρημα, θα επηρεαστούν προοδευτικά η ερυθρά και αργότερα η λευκή σειρά με εμφάνιση αναιμίας και στη συνέχεια λευκοπενίας. Επίσης, αναλόγως της βαρύτητας της κατανάλωσης αλκοόλ και της κίρρωσης μπορεί να παρατηρηθούν αύξηση των τρανσαμινασών με υπεροχή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης και της ολικής χολερυθρίνης [79,80].

Πίνακας 1. Ευρήματα υπέρ κίρρωσης στη φυσική εξέταση

Γενικά	Μυϊκή ατροφία, ίκτερος
Κεντρικό νευρικό σύστημα	Ασθηριξία, υπνηλία, σύγχυση
Κεφαλή	Ηπατική απόπνοια, διόγκωση παρωτίδων, κίτρινη χρώση των σκληρών χιτώνων του οφθαλμού και του βλεννογόνου στην υπογλώσσια περιοχή λόγω του ικτέρου, αραχνοειδή αιμαγγειώματα
Κορμός	Γυναικομαστία, αραχνοειδή αιμαγγειώματα, αραίωση τριχοφυΐας μασχάλης
Κοιλιά	Ασκίτης, κεφαλή μέδουσας, ηπατομεγαλία, αιμορροΐδες, σπληνομεγαλία
Χέρια και νύχια	Πληκτροδακτυλία, σύσπαση Dupuytren (ίνωση παλαμιαίας περιτονίας), παλαμιαίο ερύθημα, ατροφία θέναρος και οπισθέναρος, νύχια του Terry (λευκονυχία)
Ουροποιογεννητικό	Ατροφία όρχεων
Κάτω άκρα	Οίδημα, πετέχιες

2.3 Διάγνωση της κίρρωσης

Κάθε χρόνιο ηπατικό νόσημα μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση. Η αιτιολογία της κίρρωσης μπορεί να σχετίζεται με λοιμώξεις, τοξικούς παράγοντες, αυτοάνοσα νοσήματα, μεταβολικά νοσήματα, και χολαγγειακά νοσήματα (**Πίνακας 2**). Το συχνότερο αίτιο κίρρωσης παγκοσμίως είναι η υπερκατανάλωση αλκοόλ. Η τελευταία θα τεκμηριωθεί από αναφορές του ασθενούς και του περιβάλλοντος η μακροχρόνια κατανάλωση αλκοόλ, συνήθως >10-12 έτη. Ένα κοινώς αποδεκτό βιβλιογραφικά μέσο όριο κατανάλωσης αλκοόλ για άνδρες και για γυναίκες που σχετίζεται με την εμφάνιση κίρρωσης είναι τα 40g/ημέρα [81]. Το επόμενο συχνότερο αίτιο κίρρωσης στο Δυτικό κόσμο είναι η χρόνια ηπατίτιδα C, ενώ στην Ασία και την Αφρική είναι η χρόνια ηπατίτιδα B.

Πίνακας 2. Κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα ενδεικτικά της αιτιολογίας της κίρρωσης

Αιτιολογία	Χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου	Εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα
Αλκοολική νόσος του ήπατος	Έλεγχος για διαταραχή χρήσης αλκοόλ, ιστορικό σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλ	Τιμές ασπαρτικής αμινοτρασφεράση/τιμές αλανίνης αμινοτρασφεράσης >2 στο 70% των ασθενών, αύξηση γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης, αύξηση μέσου όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων
Χρόνια ηπατίτιδα Β	Γέννηση σε ενδημικές χώρες	Αντιγόνο επιφανείας (HBsAg) Αντίσωμα έναντι αντιγόνου του πυρήνα (anti-core) Ανίχνευση DNA του ιού
Χρόνια ηπατίτιδα C	Γέννηση 1945-1965, χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, μετάγγιση αίματος πριν το 1990, δερματοστιξία	Αντίσωμα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C Ανίχνευση RNA του ιού
Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος	Παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, στεατοηπατίτιδα	Λιπώδες ήπαρ στην απεικόνιση, βιοψία ήπατος
Αυτοάνοση ηπατίτιδα	Νέες και μέσης ηλικίας γυναίκες	Αντιπυρηνικά αντισώματα ή/και αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών σε τίτλο $\geq 1:80$, αύξηση ανοσοσφαιρίνης G >1.5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου
Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα	Μέσης ηλικίας γυναίκες, συνυπάρχει συχνά σύνδρομο Sjogren, 10% συνυπάρχει αυτοάνοση ηπατίτιδα	Χολόσταση, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης, θετικά αντιμιτοχονδριακά αντισώματα
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα	Μέσης ηλικίας άνδρες, συχνά φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	Χολόσταση, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης, αντισώματα έναντι ουδετερόφιλων στο 70%, μαγνητική χολαγιογραφία
Αιμοχρωμάτωση	Αυτόσωμη υπολειπόμενη νόσος	Ferritin $\geq 250-300\text{ng/mL}$, κορεσμός τρανσφερίνης >45%, γενετική ανάλυση
Νόσος Wilson	Αυτόσωμη υπολειπόμενη νόσος, ηλικία <40 ετών με χρόνια ηπατοπάθεια/λιπώδες ήπαρ, δακτύλιοι Kayser-Fleischer	Μειωμένη σερουλοπλασμίνη ορού, αύξηση χαλκού ορού και ούρων, βιοψία ήπατος, γενετική ανάλυση
Έλλειψη α1 αντιθρυψίνης	Αυτόσωμη υπολειπόμενη νόσος, πνευμονικό εμφύσημα	Μειωμένη α1 αντιθρυψίνη ορού, γενετική ανάλυση

Η οριστική διάγνωση της κίρρωσης του ήπατος ως τελικό στάδιο ίνωσης θα γίνει με διαδερμική βιοψία ήπατος [79,82]. Όταν η διαδερμική βιοψία δεν είναι εφικτή λόγω παρουσίας ασκίτη ή αιμορραγικής διάθεσης (παράταση χρόνου προθρομβίνης ή σημαντική θρομβοπενία) μπορεί να ληφθεί ηπατικός ιστός με διασφαγίτικη βιοψία σε κέντρα όπου υπάρχει αυτή η δυνατότητα. Η υποκείμενη νόσος στο κίρρωτικό ήπαρ είναι δυνατό να διαγνωστεί ιστολογικά μόνο εφόσον διατηρούνται τα παθολογικά της χαρακτηριστικά. Αυτό γιατί σε προχωρημένη κίρρωση τα ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου συχνά εκλείπουν και η διάγνωση της κυρίας νόσου γίνεται είτε με την αναζήτηση κλινικοεργαστηριακών δεδομένων, είτε με την αναζήτηση δευτερευόντων ιστολογικών αλλοιώσεων, όπως για παράδειγμα περικολποειδική ίνωση στη στεατοηπατίτιδα, χολαγγειοπενία και χρόνια χολόσταση στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση κ.λ.π.

Η κίρρωση διακρίνεται σε ενεργό ή ανενεργό ανάλογα με την παρουσία ή όχι νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας, ενώ βάσει των μορφολογικών κριτηρίων ταξινομείται σε μικροοζώδη, μεγαλοοζώδη, μικτού τύπου, μετανεκρωτική και ατελώς διαφραγματική. Η μικροοζώδης κίρρωση διακρίνεται από ομοιογενείς μικρού μεγέθους όζους ≤ 3 χιλ. Η μεγαλοοζώδης κίρρωση χαρακτηρίζεται από ποικίλου μεγέθους μεγαλύτερους όζους > 3 χιλ, ενώ η παρουσία μικρού και μεγάλου μεγέθους όζων χαρακτηρίζει τη μικτού τύπου κίρρωση. Η μικροοζώδης κίρρωση είναι αποτέλεσμα ομοιογενούς προσβολής του ήπατος, όπως για παράδειγμα συμβαίνει στα μεταβολικά νοσήματα και στην κίρρωση από επίδραση τοξικών παραγόντων. Αντίθετα στη μεγαλοοζώδη και τη μικτού τύπου κίρρωση η προσβολή του ήπατος είναι ανομοιογενής (π.χ ιογενής και αυτοάνοση ηπατίτιδα). Η μετανεκρωτική κίρρωση χαρακτηρίζεται από εκτεταμένες περιοχές ουλοποίησης και είναι αποτέλεσμα υπομαζικής ηπατικής νέκρωσης και αδυναμίας αποκατάστασης της ηπατικής μάζας συνήθως μετά από οξεία κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Τέλος η ατελώς διαφραγματική κίρρωση μπορεί να θεωρηθεί ως τύπος αντιρροπούμενης μεγαλοοζώδους κίρρωσεως που χαρακτηρίζεται από λεπτά και ατελή ινώδη διαφραγμάτια, ανώμαλη παρεγχυματική αρχιτεκτονική και διαταραχή της κυκλοφορίας και φαίνεται να αποτελεί συνέπεια μερικής υποστροφής εγκατεστημένης κίρρωσης [83]. Στον ηπατικό ιστό αναγνωρίζεται το ποσοστό της ίνωσης και βαθμολογείται από 0 έως 4 σύμφωνα με το METAVIR scoring system (**Πίνακας 3**) με το 4 να αντιστοιχεί στην κίρρωση. Ωστόσο, η βιοψία ήπατος δεν είναι αναγκαία στις περισσότερες περιπτώσεις αλκοολικής κίρρωσης και πραγματοποιείται όταν υπάρχει διαγνωστική αμφιβολία ή σε ασθενείς που συμμετέχουν σε προοπτικές κλινικές μελέτες.

Πίνακας 3. Βαρύτητα ίνωσης σύμφωνα με το METAVIR scoring system

F0	Καμία ίνωση
F1	Ήπια ίνωση – ίνωση περιαγγειακή χωρίς παρουσία διαφραγματίων
F2	Μέτρια ίνωση - ίνωση περιαγγειακή και παρουσία λίγων διαφραγματίων (γεφυροποιός ίνωση)
F3	Σοβαρή ίνωση με πολυάριθμα διαφραγμάτια χωρίς κίρρωση
F4	Κίρρωση

Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση της κίρρωσης θα βασιστεί στα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω σε συνδυασμό με τα απεικονιστικά και τα ενδοσκοπικά ευρήματα. Ο υπέρηχος κοιλίας μπορεί να αναδείξει ευρήματα συμβατά με κίρρωση του ήπατος (ηπατικοί όζοι, διόγκωση κερκοφόρου λοβού, σπληνομεγαλία, παράπλευρο δίκτυο, ασκίτης) αλλά η ευαισθησία του είναι χαμηλή (40-57%) [84,85]. Αντιθέτως η αξονική τομογραφία παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία στη διάγνωση της κίρρωσης που φτάνει το 90% [86]. Οι απεικονιστικές εξετάσεις μπορούν επίσης να εκτιμήσουν την παρουσία ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο το οποίο είναι διαθέσιμο τα τελευταία έτη για την εκτίμηση του βαθμού της ίνωσης και τη διάγνωση της κίρρωσης είναι η ηπατική ελαστογραφία η οποία έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την βιοψία ήπατος. Πρόκειται για μία υπερηχογραφική τεχνική με μία εξειδικευμένη κεφαλή (Fibro-Scan) που εκτιμά τη σκληρότητα (ακαμψία) του ηπατικού παρεγχύματος σε μονάδες kilopascals (kPa) μέσω της ταχύτητας μετάδοσης χαμηλής συχνότητας διατμητικών κυμάτων διαμέσου του ηπατικού παρεγχύματος. Η διάρκεια της εξέτασης είναι 5-10 λεπτά και μπορεί να πραγματοποιηθεί σε εξωτερική βάση [79,82]. Σε μία μετανάλυση 10.000 ασθενών η ευαισθησία και η ειδικότητα της ηπατικής ελαστογραφίας στην διάγνωση της ίνωσης και της κίρρωσης ήταν 81% και 88% αντίστοιχα ενώ είναι ακριβής στον αποκλεισμό της κίρρωσης (αρνητική προγνωστική αξία >90%) [87]. Μία πρόσφατη μεγάλη μετα-ανάλυση 14 μελετών ανέδειξε το όριο των 12.5kPa πάνω από το οποίο εκτιμάται ότι ο ασθενής έχει κίρρωση. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η διαγνωστική αξία της ηπατικής ελαστογραφίας ήταν εφάμιλλη της βιοψίας ήπατος [88]. Η ηπατική ελαστογραφία δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται στην φάση της οξείας ηπατικής φλεγμονής γιατί μπορεί να υπερεκτιμήσει την παρουσία κίρρωσης [87].

Τα ενδοσκοπικά ευρήματα που συνηγορούν για την παρουσία πυλαίας υπέρτασης είναι το οίδημα του βλεννογόνου του στομάχου (πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια) και οι

κίρσοι του οισοφάγου και του στομάχου. Η γαστροσκόπηση πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς στους οποίους τα υπόλοιπα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της παρουσίας κίρρωσεως [78,82]. Η παρουσία κίρσων είναι πλέον πιθανή σε ασθενείς με τιμές $>20\text{kPa}$ στην ελαστογραφία ήπατος και αριθμό αιμοπεταλίων $<150.000/\text{mm}^3$. Επαναληπτική ενδοσκόπηση πρέπει να γίνεται κάθε 2-3 έτη σε απουσία κίρσων και ετησίως όταν υπάρχουν κίρσοι [89].

2.4 Εκτίμηση της βαρύτητας και της πρόγνωσης της κίρρωσης

Για την εκτίμηση της βαρύτητας της κίρρωσης χρησιμοποιούνται συστήματα διαβάθμισης όπως είναι τα Child-Pugh και MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Για την εκτίμηση των Child-Pugh βαθμολόγησης και κατάταξης εκτιμώνται οι εξής παράγοντες: ασκίτης, εγκεφαλοπάθεια, αλβουμίνη ορού, χολερυθρίνη ορού και INR (<https://www.mdcalc.com/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>) όπως φαίνεται στον **Πίνακα 4**. Ανάλογα με την βαθμολογία που θα συγκεντρωθεί ο ασθενής θα ταξινομηθεί ως Child-Pugh A (5-6 βαθμοί), Child-Pugh B (7-9 βαθμοί) και Child-Pugh C (10-15 βαθμοί). Η Child-Pugh A κατάταξη αντιπροσωπεύει συνήθως την πρώιμη κίρρωση ενώ η Child-Pugh B και C την προχωρημένη ηπατική νόσο. Η αύξηση στην κατάταξη κατά Child-Pugh σχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα. Το MELD (<https://www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older>) είναι ένας λογαριθμικός τύπος που συνυπολογίζει την ολική χολερυθρίνη ορού, την κρεατινίνη ορού και το INR. Το εύρος της βαθμολόγησης κατά MELD είναι 6-40. Όταν η βαθμολογία είναι >12 συνδυάζεται με περισσότερες επιπλοκές της κίρρωσεως και υψηλότερη θνητότητα [82].

Πίνακας 4. Βαθμολόγηση και κατάταξη κατά Child-Pugh

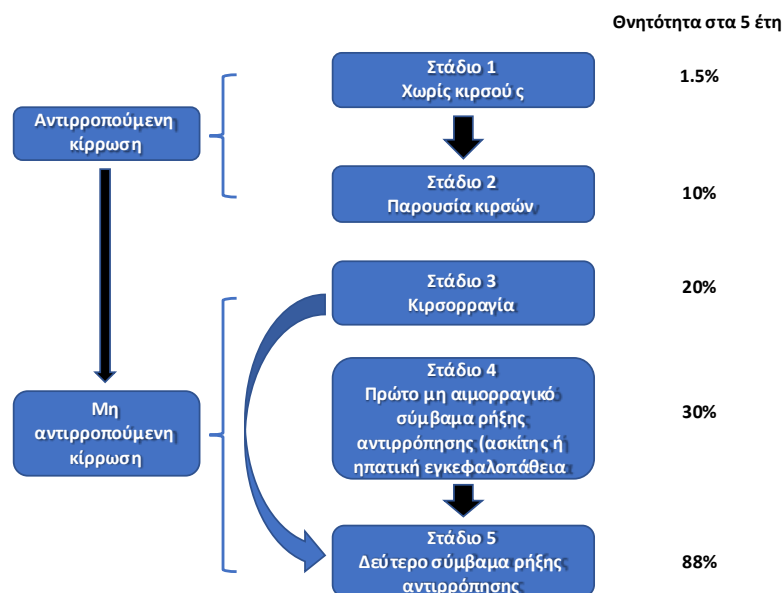
Παράμετρος	Βαθμοί		
	1	2	3
Ολική χολερυθρίνη ορού (mg/dl)	<2	2-3	>3
Αλβουμίνη ορού (g/dl)	$>3,5$	2,8-3,5	$<2,8$
INR	$<1,7$	1,7-2,2	$>2,2$
Ασκίτης	Όχι	1 ^{ος} βαθμού ή υποχωρεί με τη θεραπεία	2 ^{ος} /3 ^{ος} βαθμού ή ανθεκτικός
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	Όχι	1 ^{ος} /2 ^{ος} βαθμού ή υποχωρεί με τη θεραπεία	3 ^{ος} /4 ^{ος} βαθμού ή δεν υποχωρεί με τη θεραπεία
Βαθμοί 5-6: Child-Pugh A Βαθμοί 7-9: Child-Pugh B Βαθμοί 10-15: Child-Pugh C			

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΗΠΑΤΟΣ

3.1 Ρήξη αντιρρόπησης και κλινική σταδιοποίηση της κίρρωσης

Αντιρροπούμενη ορίζεται η κίρρωση που δεν συνοδεύεται από συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης, δηλαδή μείζονες επιπλοκές της πυλαίας υπερτάσεως όπως είναι ο ασκίτης, η εγκεφαλοπάθεια και η κίρσορραγία [78,82]. Η παρουσία των ανωτέρω συμβαμάτων ορίζει την παρουσία μη αντιρροπούμενης κίρρωσης. Η ύπαρξη γαστροοισοφαγικών κίρσων μόνο δεν σημαίνει ρήξη της αντιρρόπησης. Η κίρρωση κατηγοριοποιείται περαιτέρω σε στάδια ανάλογα με το είδος και τον αριθμό των επεισοδίων ρήξης αντιρρόπησης σύμφωνα με την τρέχουσα προτεινόμενη σταδιοποίηση του D' Amico et al βάσει μιας πολυκεντρικής αναδρομικής μελέτης που διεξήχθη σε 5 Ευρωπαϊκές χώρες και που συμπεριέλαβε 2308 ασθενείς [90]. Τα πρώτα 2 στάδια χαρακτηρίζουν τους ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και τα άλλα 3 στάδια τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Η σημασία της διάκρισης των κλινικών αυτών σταδίων έγκειται στο γεγονός ότι κάθε επόμενο στάδιο να συνοδεύεται από υψηλότερη θνητότητα [90] (**Εικόνα 3**).

Εικόνα 3. Τρέχουσα κλινική σταδιοποίηση της κίρρωσης (οποιασδήποτε αιτιολογίας)



Η ρήξη αντιρρόπησης είναι απαραίτητη προϋπόθεση για εγγραφεί ένας ασθενής με κίρρωση στη λίστα μεταμόσχευσης ήπατος σε συνδυασμό με MELD score >15. Ειδικά για τους ασθενείς με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας απαιτείται επιπλέον διακοπή της

κατανάλωσης αλκοόλ για τουλάχιστο 6 μήνες. Εάν ο ασθενής είναι τάξης Child-Pugh C πιθανώς το μεταμοσχευτικό κέντρο να θεωρήσει αρκετό ένα διάστημα 3 μηνών δεδομένου του χαμηλού προσδόκιμου επιβίωσης [78,82].

3.2 Αντιρροπούμενη κίρρωση

3.2.1 Στάδιο 1: Απουσία οισοφαγικών κισμών

Τριακόσιοι σαράντα επτά ασθενείς βρίσκονταν σε αυτό το στάδιο κατά τη διάγνωση της ηπατικής τους νόσου [90]. Οι ασθενείς αυτοί στα επόμενα 5 έτη παρακολούθησης, ανέπτυξαν κισμούς οισοφάγου σε ποσοστό 16%, ασκίτη σε ποσοστό 13%, επεισόδια κισσορραγίας στο 3%, ενώ το 7% αυτών απεβίωσε.

3.2.2 Στάδιο 2: Παρουσία κισμών οισοφάγου

Τριακόσιοι εβδομήντα τέσσερις ασθενείς παρουσίαζαν κισμούς οισοφάγου χωρίς άλλες επιπλοκές όταν ξεκίνησε η μελέτη [90]. Στην 5ετία, το 25% αυτών ανέπτυξε ασκίτη, το 10% αιμορράγησε από κισσορραγία και το 8% απεβίωσε. Τα στοιχεία αυτά φανερώνουν πόσο επιδεινώνεται η πρόγνωση των κίρρωτικών ασθενών από τη στιγμή που θα εμφανίσουν κισμούς οισοφάγου.

3.3 Μη αντιρροπούμενη κίρρωση

3.3.1 Στάδιο 3: Κισσορραγία χωρίς την παρουσία ασκίτη

Τριακόσιοι ενενήντα ασθενείς ήταν σε αυτό το στάδιο κατά την έναρξη της μελέτης [90]. Το 36% αυτών παρουσίασε ασκίτη στην 5ετία, ενώ ένα ποσοστό 19% από τους ασθενείς απεβίωσε μέσα σε αυτό το διάστημα.

3.3.2 Στάδιο 4: Ασκίτης χωρίς κισσορραγία

Από τους 1197 ασθενείς που βρίσκονταν σε αυτό το στάδιο, το 17% παρουσίασε επεισόδια κισσορραγίας μέσα στα επόμενα 5 έτη, ενώ η θνητότητα για το ίδιο διάστημα άγγιζε το 45% [90]. Επειδή η ηπατική εγκεφαλοπάθεια και η ανάπτυξη καρκίνου είναι πολύ σπάνια πριν την εμφάνιση ασκίτη, ενώ άπαξ και εμφανιστούν η επιβίωση είναι παρόμοια με αυτή που έχουν οι ασθενείς λόγω του ασκίτη και μόνο, γι'αυτό οι ασθενείς που εμφανίζουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή καρκίνο πριν την ανάπτυξη ασκίτη, εντάσσονται και αυτοί στο στάδιο 4.

3.3.3 Στάδιο 5: Ασκίτης και κίρσορραγία

Σε αυτό το στάδιο συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που αιμορράγησαν μετά την ανάπτυξη ασκίτη ή αυτοί που ανέπτυξαν ασκίτη ενώ είχαν στο παρελθόν επεισόδια κίρσορραγίας [90]. Η 5ετής επιβίωση αυτών των 404 ασθενών ήταν 56%. Δείκτες πρόγνωσης για κίνδυνο μετάπτωσης σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση Παρ' όλο που η ρήξη της αντιρρόπησης αλλάζει με δραματικό τρόπο την πρόγνωση των ασθενών, δεν υπάρχουν έως σήμερα στοιχεία που να προδίδουν την έλευση αυτού του γεγονότος, που η πιθανότητά του να συμβεί αυξάνει κατά 5% ανά έτος. Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη φάνηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ρήξης της αντιρρόπησης, τα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό, η HVPG, το MELD score [91] και το BMI των ασθενών [92]. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με HVPG > 10 mmHg είχαν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ρήξη της αντιρρόπησης, σε σχέση με αυτούς που είχαν HVPG < 10 mmHg, ενώ αυτοί με BMI > 30 είχαν 3πλάσιο κίνδυνο σε σχέση με αυτούς που είχαν φυσιολογικό σωματικό βάρος. Άλλοι δείκτες, όπως το Child-Pugh score, ο αριθμός των αιμοπεταλίων και ο λόγος AST/ALT, αν και σχετίζονται με την πρόγνωση των ασθενών με κίρρωση ήπατος, δεν έχει αναδειχθεί μέσα από μελέτες ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εντόπιση εκείνων των ασθενών που θα παρουσιάσουν μελλοντική ρήξη της αντιρροπήσεως.

3.4 Προδιαθεσικοί παράγοντες επιβίωσης

Σε μια συστηματική ανασκόπηση 118 μελετών, ανευρέθηκαν ότι οι παράγοντες που προδιαθέτουν σε πτωχή έκβαση των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση, είναι τα υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στον ορό, τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης, ο αριθμός των αιμοπεταλίων, το μέγεθος του σπληνός και η παρουσία κισών οισοφάγου [93]. Στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, η υψηλή κρεατινίνη, το υψηλό Child-Pugh score, η εμφάνιση εγκεφαλοπάθειας, η κίρσορραγία και η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου, αυξάνουν τη θνητότητα τους.

3.5 Πρόγνωση ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο

Τα ποσοστά εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου είναι 15-17% στην 5ετία [94]. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της ηπατικής κίρρωσης και στην περίπτωση αυτή η επιβίωση εξαρτάται πρωτίτως από τη σοβαρότητα της ηπατικής κίρρωσης και το βαθμό της πυλαίας υπέρτασης [95-97]. Όντως σε μια πολυκεντρική μελέτη, φάνηκε πως

η μέση επιβίωση ασθενών με ηπατοκυτταρικού καρκίνου και κίρσους οισοφάγου ήταν περίπου 24 μήνες, σε αντίθεση με την επιβίωση των ασθενών χωρίς κίρσους που έφτανε τους 36 μήνες [98]. Σε αυτή τη μελέτη, όταν το ηπατοκυτταρικού καρκίνου αναπτυσσόταν πριν τη ρήξη της αντιρρόπησης, η μέση επιβίωση προσέγγιζε τους 24 μήνες, συγκρινόμενη με τους μόλις 12 μήνες των ασθενών που εμφάνιζαν ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε έδαφος μη αντιρροπούμενης κίρρωσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΚΥΡΙΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΡΗΞΗΣ ΑΝΤΙΠΡΟΠΗΣΗΣ

4.1 Ασκίτης

Ο ασκίτης είναι η συλλογή υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Υπάρχουν τρεις βαθμοί βαρύτητας της ασκίτικης συλλογής. Ο πρώτος βαθμός αφορά τον ασκίτη ο οποίος δεν ανιχνεύεται κλινικά αλλά μόνο υπερηχογραφικά. Αυτό συμβαίνει όταν η ασκίτικη συλλογή είναι <1500-1000ml ανάλογα με το σωματότυπο του ασθενούς. Ο δεύτερος και τρίτος βαθμός αφορούν τον κλινικά εμφανή ασκίτη με τον τρίτο βαθμό να αντιπροσωπεύει τον ασκίτη υπό τάση [78]. Σε κάθε κλινικά εμφανή ασκίτη θα πρέπει να πραγματοποιείται διαγνωστική παρακέντηση. Η διαγνωστική παρακέντηση εκτός των άλλων θα δώσει πληροφορίες για την αλβουμίνη και τις ολικές πρωτεΐνες του ασκίτικού υγρού. Όταν η τιμή της κλίσης αλβουμίνης (αλβουμίνη ορού μείον την αλβουμίνη του ασκίτικού υγρού) είναι >1.1 υποδηλώνει ασκίτη οφειλόμενο σε πυλαία υπέρτασης [78]. Επίπεδα ολικών πρωτεϊνών στο ασκίτικό υγρό <1.5g/dL σχετίζονται με χαμηλή συγκέντρωση οψωνινών. Αυτό συνεπάγεται μειωμένη ικανότητα για φαγοκυττάρωση και ευπάθεια του ασκίτικού υγρού σε βακτηριακές λοιμώξεις. Η διαγνωστική παρακέντηση θα δώσει επίσης πληροφορίες για την ύπαρξη λοίμωξης εντός του ασκίτικού υγρού που ορίζεται ως αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα.

Παθογενετικά στη δημιουργία του ασκίτη κομβικό ρόλο παίζει η σπλαγγχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή (**Εικόνα 4**) η οποία ευθύνεται για τις αιμοδυναμικές διαταραχές της κίρρωσης και συμβάλλει στην δημιουργία της πυλαίας υπέρτασης και της υπερδυναμικής κυκλοφορίας [99]. Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία της σπλαγγχνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής [100]. Στην κίρρωση συμβαίνει εντερική βακτηριακή υπερανάπτυξη και λόγω του οιδήματος του εντερικού βλεννογόνου βακτηρίδια του εντέρου και τμήματα του περιβλήματος τους που αποκαλούνται λιποπολυσακχαρίδιο ή ενδοτοξίνη περνούν στην πυλαία κυκλοφορία. Ωστόσο, το βακτηριακό φορτίο που φτάνει αιματογενώς στο ήπαρ δεν καθαίρεται επαρκώς από τα κύτταρα του Kupffer λόγω της ηπατικής δυσπραγίας. Ένα σημαντικό μέρος του βακτηριακού φορτίου θα παρακάμψει το ήπαρ περνώντας κατευθείαν στη συστηματική κυκλοφορία μέσω του παράπλευρου δικτύου. Η συστηματική ενδοτοξιναιμία διεγείρει ένα καταρράκτη παραγωγής κυτταροκινών οι οποίες διεγείρουν την συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου. Τα αυξημένα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου σε συνδυασμό με τους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές προκαλούν σπλαγγχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή. Η αρτηριακή αγγειοδιαστολή ακολούθως δημιουργεί συνθήκες

```

graph TD
    A[Αυξημένη εντερική διαπερατότητα  
Βακτηριακή αλλόθεση] --> B[Pathogen-associated  
molecular patterns]
    B --> C[Τοπική και συστηματική φλεγμονή  
Παραγωγή κυταροκινών]
    C --> D[Παραγωγή αγγειοδιασταλτικών  
ουσιών όπως NO]
    D --> E[Μυοκαρδιακή φλεγμονή  
Μείωση καρδιακής παροχής]
    A --> F[Ίνωση και όζοι  
Ενεργοποίηση  
αστεροειδών κυττάρων]
    F --> G[Πυλαία υπέρταση]
    G --> H[Σπλαχνική αρτηριακή  
αγγειοδιαστολή]
    H --> I[Μείωση αποτελεσματικού  
όγκου αίματος]
    I --> J[Ενεργοποίηση συστήματος ρενίνης-  
αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης  
Ενεργοποίηση συμπαθητικού νευρικού  
συστήματος]
    J --> K[Κατακράτηση νατρίου και ύδατος]
    L[Shear stress  
σπλαχνικών αγγείων  
Παραγωγή NO] --> M[Αύξηση  
αντιδιουρητικής ορμόνης]
    M --> N[Υπονατρίαμια]
    O[Αυξημένη παραγωγή λέμφου  
Διείδρωση από τους χώρους του Disse] --> P[Ασκήτης  
Περιφερικό οίδημα]
    Q[Μειωμένη παραγωγή λευκωματίνης  
Μείωση κολλοειδωσμητικής πίεσης] --> P
    K --> P
    E --> P
    C --> B
    D --> C
    I --> H
    J --> I
    L --> M
    N --> L
    
```

Στα προχωρημένα στάδια της κίρρωσης διεγείρεται και η αντιδιουρητική ορμόνη με εντονότερη κατακράτηση ύδατος η οποία ευθύνεται για την υπονατρίαemia που παρατηρείται συχνά στην κίρρωση παρά τη σημαντική κατακράτηση νατρίου. Αυτή η συνεχής κατακράτηση νατρίου και ύδατος ευθύνεται κατά κύριο λόγο για τη δημιουργία ασκίτη και περιφερικών οιδημάτων. Η αυξημένη υδροστατική πίεση της πυλαίας κυκλοφορίας λόγω των αυξημένων ενδοηπατικών αντιστάσεων και η μειωμένη κολλοειδωσμητική πίεση λόγω της υποαλβουμιναιμίας συμβάλλουν επίσης στην οιδηματώδη κατάσταση της κίρρωσης [99,100]. Για την αντιμετώπιση του ασκίτη πρώτου βαθμού δεν χρειάζεται ειδική θεραπεία πλην άναλου διαίτας χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σαφή δεδομένα. Η αντιμετώπιση του ασκίτη δευτέρου και τρίτου βαθμού περιγράφεται στους **Πίνακες 5 και 6**, αντίστοιχα και έχει ως βάση τη διουρητική θεραπεία.

4.2 Κιρσορραγία

Η ρήξη των γαστροοισοφαγικών κιρσών είναι μία σημαντική ρήξη αντιρρόπησης στον κιρρωτικό ασθενή με τη θνητότητα του κάθε επεισοδίου να είναι περίπου 15-25% στις 6 εβδομάδες. Υπάρχουν διάφοροι ορισμοί για την κιρσορραγία. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες Baveno V, η κιρσορραγία ορίζεται ως η αιμορραγία οισοφαγικού ή γαστρικού κιρσού τη στιγμή της ενδοσκόπησης ή η παρουσία μεγάλων οισοφαγικών κιρσών και αίματος στον στόμαχο χωρίς άλλη αναγνωρίσιμη αιτία αιμορραγίας [101]. Η Ασιατική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος έχει ορίσει την κιρσορραγία ως αιματέμεση εντός 24 ωρών από την παρουσίαση του ασθενούς και/ή συνεχιζόμενη μέλαινα με την τελευταία αιμορραγική κένωση εντός 24 ωρών σε ασθενή με πυλαία υπέρταση [102].

Πρόληψη του πρώτου επεισοδίου κιρσορραγίας με χορήγηση β-αποκλειστή προπρανολόλη ή καρβεδιλόλη εφαρμόζεται σε κιρσούς μεσαίου και μεγάλου μεγέθους στην ενδοσκόπηση ή σε κιρσούς μικρού μεγέθους όταν έχουν ερυθρά στίγματα ή ο ασθενής είναι τάξης Child-Pugh C. Εναλλακτικά του β-αποκλειστή μπορεί να πραγματοποιηθεί ενδοσκοπική απολίνωση [78,82]. Το επεισόδιο της οξείας κιρσορραγίας πρέπει να αντιμετωπιστεί με άμεση χορήγηση των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων τερλιπρεσσίνη ή σωματοστατίνη και ενδοσκόπηση εντός 12 ωρών. Ο αγγειοσυσπαστικός παράγοντας θα χορηγηθεί για 5 ημέρες ταυτόχρονα με αντιβίωση (κεφτριαξόνη ή νορφλοξασίνη) λόγω του υψηλού κινδύνου λοιμώξεων στην φάση της κιρσορραγίας. Για την πρόληψη του δεύτερου επεισοδίου κιρσορραγίας συστήνεται συνδυασμός απολίνωσης και β-αποκλειστή ενώ αν υπάρχει και επόμενο επεισόδιο συστήνεται διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt [TIPS]) [101,102].

Πίνακας 5. Συστάσεις για την αντιμετώπιση του ασκίτη 2^{ου} βαθμού

Άναλος δίαιτα	• 80-120 mmol νατρίου (4,6-6,9 gr χλωριούχου νατρίου)
Πρώτο επεισόδιο	• Έναρξη σπιρονολακτόνης 100 mg • Προοδευτική αύξηση κατά 100 mg/72 ώρες έως μέγιστο 400 mg αν δεν υπάρχει ανταπόκριση
Μη ανταπόκριση στη σπιρονολακτόνη (μείωση σωματικού βάρους <2 kg/εβδομάδα) ή υπερκαλιαιμία	• Έναρξη φουροσεμίδης 40 mg • Προοδευτική αύξηση κατά 40 mg/72 ώρες έως μέγιστο 160 mg αν δεν υπάρχει ανταπόκριση
Χρόνιος ή υποτροπιάζων ασκίτης	• Ταυτόχρονη έναρξη σπιρονολακτόνης και φουροσεμίδης (θεραπευτικό σχήμα όπως ανωτέρω)
Μη ανταπόκριση στη φουροσεμίδα	• Διακοπή φουροσεμίδης • Έναρξη τορασεμίδης 20 mg και προοδευτική αύξηση κατά 20 mg/72 ώρες έως μέγιστο 60 mg αν δεν υπάρχει ανταπόκριση
Στόχοι διουρητικής θεραπείας	• Μείωση σωματικού βάρους έως 0,5 kg/ημέρα σε ασθενείς χωρίς περιφερικό οίδημα και έως 1 kg/ημέρα σε ασθενείς με περιφερικό οίδημα • Μείωση σωματικού βάρους >2 kg/εβδομάδα • Νάτριο/κάλιο ούρων (τυχαίο δείγμα) >1
Ύφεση ασκίτη	Μείωση των διουρητικών στην ελάχιστη δυνατή δόση
Δεν ξεκινάμε διουρητική θεραπεία	• Πριν τη διόρθωση διαταραχών όπως: αιμορραγία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχές του καλίου • Επίμονη ηπατική εγκεφαλοπάθεια • Ενεργός λοίμωξη
Διακοπή όλων των διουρητικών	• Σοβαρή υπονατρίαμία (<125-120 mmol/L) • Οξεία νεφρική βλάβη (κρεατινίνη ορού >2 mg/dl) • Επιδεινούμενη εγκεφαλοπάθεια • Σοβαρές μυϊκές κράμπες
Διακοπή φουροσεμίδης	Σοβαρή υποκαλιαιμία (<3 mmol/L)
Διακοπή σπιρονολακτόνης	• Σοβαρή υπερκαλιαιμία (>6 mmol/l) • Επώδυνη γυναικομαστία (αντικατάσταση με επλερενόνη)
Επώδυνες κράμπες	• Εγχύσεις αλβουμίνης • Βακλοφαίνη (10 mg, 1 έως 3 φορές/ημέρα) • Καρνιτίνη 1200 mg/ημέρα

Πίνακας 6. Συστάσεις για την αντιμετώπιση του ασκίτη 3^{ου} βαθμού

Άναλος δίαιτα	80-120 mmol νατρίου (4,6-6,9 gr χλωριούχου νατρίου)
Παρακέντηση μεγάλου όγκου (>5 L)	• Αρχική αντιμετώπιση εκλογής • Το ασκитικό υγρό αφαιρείται όλο σε μία παρακέντηση • Η θρομβοπενία και η παράταση του INR δεν αποτελούν αντενδείξεις για την παρακέντηση • Μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη ή αυτόματα βακτηριδιακή περιτονίτιδα
Αλβουμίνη μετά την παρακέντηση	• Όταν αφαιρούνται >5 L ασκитικού υγρού • 8 g/L αφαιρούμενου ασκитικού υγρού • Σε παρακεντήσεις μικρού όγκου (<5L) κατά την κρίση του θεράποντα
Έναρξη διουρητικών	• Αμέσως μετά την παρακέντηση μεγάλου όγκου • Ταυτόχρονη έναρξη φουροσεμίδης-σπιρονολακτόνης • Αν ο ασθενής ήταν ήδη σε διουρητική αγωγή διπλασιάζουμε τη δόση

4.3 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια είναι συχνό σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης στην διάρκεια της παρακολούθησης [103]. Η κλινική της βαρύτητα εκτιμάται με την κλίμακα West Haven (**Πίνακας 7**) σε 4 βαθμούς βαρύτητας με τον πρώτο βαθμό να αντιπροσωπεύει την υποκλινική εικόνα και τον τέταρτο βαθμό το κώμα. Μπορεί να εμφανίζεται οξέως υπό την επίδραση εκλυτικών παραγόντων (**Πίνακας 7**), εκ των οποίων συχνότεροι είναι η λοίμωξη και η αιμορραγία, είτε χρονίως (συνεχής ή με υποτροπές). Στην τελευταία περίπτωση διαταράσσεται σημαντικά η ποιότητα ζωής. Σημαντικό παθογενετικό ρόλο στην εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας παίζουν η υπεραμμωναιμία, η εντερική βακτηριακή ανάπτυξη και δυσβίωση και το υψηλό φλεγμονώδες φορτίο της κίρρωσης [104]. Η αντιμετώπιση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας πρώτου και δευτέρου βαθμού γίνεται με την χορήγηση υπακτικών (λακτουλόζη ή λακτιτόλη για τους διαβητικούς ασθενείς) και σε μη ανταπόκριση προστίθεται ριφαξιμίνη. Οι δύο υψηλότεροι βαθμοί αντιμετωπίζονται εξ αρχής με συγχορήγηση υπακτικών και ριφαξιμίνης. Σε κάθε περίπτωση αντιμετωπίζονται οι πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες. Σε σοβαρή κλινική εικόνα χωρίς ανταπόκριση εντός 24 ωρών πρέπει να αναζητούνται και άλλα αίτια όπως λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος και εφόσον αποκλειστούν ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται επείγοντως για μεταμόσχευση ήπατος [103].

Πίνακας 7. Σταδιοποίηση και εκλυτικά αίτια της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας

Στάδια ηπατικής εγκεφαλοπάθειας κατά West Haven			Εκλυτικά αίτια
Συγκαλυμμένη	Minimal	Υποκλινική	• Λοιμώξεις • Κίρρωση • Δυσκοιλιότητα • Σακχαρώδης διαβήτης • Διουρητικά (υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υπεραμμωναιμία) • Βενζοδιαζεπίνες, νευροληπτικά, οπιοειδή
	Grade I	Διαταραχές συμπεριφοράς, ύπνου	
Κλινικά εμφανής	Grade II	Λήθαργος, χρονικός αποπροσανατολισμός, αστηριξία	
	Grade III	Σύγχυση, αποπροσανατολισμός στον χώρο	
	Grade IV	Κώμα	

4.4 Περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης σχετιζόμενη με την παρουσία ασκίτη

4.4.1 Ανθεκτικός ασκίτης

Ο ασκίτης στη διάρκεια της κλινικής πορείας μπορεί να καταστεί ανθεκτικός στη διουρητική αγωγή [78,99]. Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 8** αυτό μπορεί να συμβεί είτε όταν ο ασκίτης δεν ανταποκρίνεται στις μέγιστες δόσεις διουρητικών είτε όταν ανταποκρίνεται μεν αλλά ο ασθενής παρουσιάζει παρενέργειες λόγω των διουρητικών που εμποδίζουν τη συνέχισή τους ή την κλιμάκωση της δοσολογίας τους. Στην περίπτωση του ανθεκτικού ασκίτη η συμπτωματική αντιμετώπιση περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις μεγάλου όγκου (>5 λίτρα) με ταυτόχρονη χορήγηση αλβουμίνης (8g ανά λίτρο αφαιρούμενου υγρού) ή TIPS όταν απαιτούνται >2-3 παρακεντήσεις το μήνα. Λόγω της υψηλής θνητότητας του ανθεκτικού ασκίτη συστήνεται άμεση μεταμόσχευση ήπατος ανεξαρτήτως του MELD score [78,99].

Πίνακας 8. Ορισμός και διαγνωστικά κριτήρια του ανθεκτικού ασκίτη

Ορισμός	
Τύπος 1: Diuretic-resistant	Ο ασκίτης ο οποίος δεν μπορεί να κινητοποιηθεί ή η πρώτη επανεμφάνισή του δεν μπορεί να αποτραπεί με την άναλο διαίτα και τη διουρητική θεραπεία
Τύπος 2: Diuretic-intractable	Ο ασκίτης ο οποίος δεν μπορεί να κινητοποιηθεί ή η πρώτη επανεμφάνισή του δεν μπορεί να αποτραπεί εξαιτίας εμφάνισης επιπλοκών από τη διουρητική αγωγή η οποία εμποδίζει τη χορήγηση αποτελεσματικών δόσεων των διουρητικών
Διαγνωστικά κριτήρια	
Διάρκεια θεραπείας	Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τις μέγιστες δόσεις των διουρητικών φαρμάκων (φουροσεμίδα 160 mg και σπιρονολακτόνη 400 mg) για τουλάχιστον 1 εβδομάδα και να τηρούν την άναλο διαίτα (<90 mmol νατρίου/ημέρα)
Μη ανταπόκριση	Μέση απώλεια βάρους <0,8 kg σε 4 ημέρες και ημερήσια νατριούρηση < προσλαμβανόμενο νάτριο με τη διαίτα
Πρώιμη επανεμφάνιση ασκίτη	Επανεμφάνιση ασκίτη 2 ^{ου} ή 3 ^{ου} βαθμού εντός 4 εβδομάδων από την αρχική κινητοποίηση
Επιπλοκές της διουρητικής θεραπείας	• Ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε απουσία άλλου εκλυτικού παράγοντα • Αύξηση κρεατινίνης ορού κατά 100% σε τιμή >2 mg/dl σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη διουρητική αγωγή • Μείωση νατρίου του ορού κατά 10 mmol/l σε τιμή <125 mmol/l • Μείωση καλίου του ορού <3 mmol/l • Αύξηση καλίου του ορού >6 mmol/l • Επώδυνες μυϊκές κράμπες

4.4.2 Ηπατονεφρικό σύνδρομο

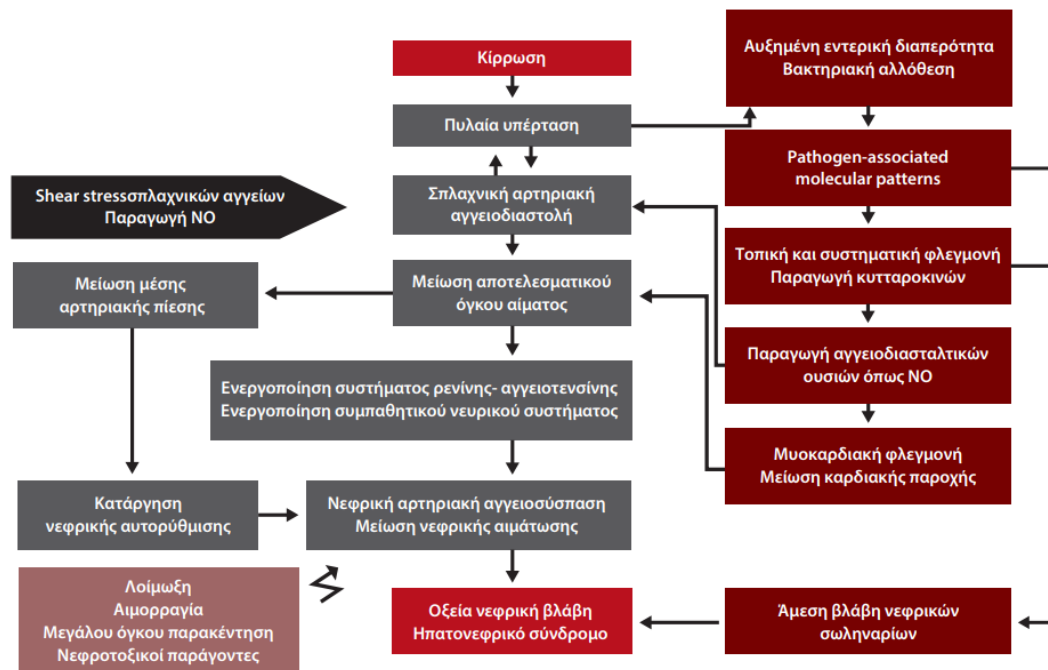
Οξεία νεφρική διαταραχή ή σύμφωνα με τον νέο ορισμό (**Πίνακας 9**) οξεία νεφρική βλάβη παρατηρείται στο 25- 50% των ασθενών με κίρρωση και ρήξη αντιρρόπησης και μπορεί να είναι προνεφρική, νεφρική ή μετανεφρική. Οι προνεφρικές αιτίες αφορούν το 60-70% όλων

των περιπτώσεων και περιλαμβάνουν την υποογκαιμία και το ηπατονεφρικό σύνδρομο. Η υποογκαιμία μπορεί να συνδέεται με βακτηριακές λοιμώξεις, υπερβολική διούρηση, αιμορραγία του γαστρεντερικού και θεραπευτικές παρακεντήσεις μεγάλου όγκου. Το ηπατονεφρικό σύνδρομο αποτελεί το 11-20% όλων των περιπτώσεων οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με κίρρωση και συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα αν δεν γίνει θεραπευτική αντιμετώπιση [78,99,105]. Ο πιο συχνός εκλυτικός παράγοντας του ηπατονεφρικού συνδρόμου είναι μία βακτηριακή λοίμωξη και κυρίως η αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα. Λιγότερο συχνοί εκλυτικοί παράγοντες είναι η υπερβολική διούρηση και οι παρακεντήσεις μεγάλου όγκου ενώ άλλες φορές μπορεί να συμβεί αυτόματα. Η παθογένεση του ηπατονεφρικού συνδρόμου μοιράζεται τους ίδιους μηχανισμούς με τον ασκίτη (**Εικόνα 5**).

Το ηπατονεφρικό σύνδρομο αποτελεί λειτουργική νεφρική διαταραχή στα αρχικά της τουλάχιστο στάδια οφειλόμενη σε μειωμένη αιμάτωση των νεφρών λόγω της σπλαγχνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής και της συνακόλουθης λειτουργικής υποογκαιμίας. Η αγγειοτενσίνη και η νορεπινεφρίνη που παράγονται από τους νευροορμονικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται προκαλούν νεφρική αρτηριακή αγγειοσύσπαση και οξεία νεφρική βλάβη.

Πίνακας 9. Νέος ορισμός οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) στην κίρρωση

Βασική κρεατινίνη ορού	- Μέτρηση εντός του τελευταίου τριμήνου - Σε ασθενείς με >1 μετρήσεις χρησιμοποιείται η κοντινότερη στην εισαγωγή - Σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη μέτρηση, η κρεατινίνη ορού της εισαγωγής
Ορισμός ONB	- Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού $\geq 0,3$ mg/dl εντός 48 ωρών ή - Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού $\geq 50\%$ η οποία είναι γνωστό ή θεωρείται ότι έχει συμβεί τις τελευταίες 7 ημέρες
Στάδια ONB	
Στάδιο 1	Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού $\geq 0,3$ mg/dl ή $\geq 1,5$ -2 φορές
Στάδιο 1A	Κρεατινίνη ορού κατά τη διάγνωση <1,5 mg/dl
Στάδιο 1B	Κρεατινίνη ορού κατά τη διάγνωση $\geq 1,5$ mg/dl
Στάδιο 2	Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού >2-3 φορές
Στάδιο 3	- Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού >3 φορές ή - Κρεατινίνη ορού ≥ 4 mg/dl με οξεία αύξηση κατά $\geq 0,3$ mg/dl ή - Έναρξη αιμοκάθαρσης
Πορεία της ONB	
Εξέλιξη	Εξέλιξη της ONB σε μεγαλύτερο στάδιο και/ή ανάγκη για αιμοκάθαρση
Υποχώρηση	Υποβάθμιση του σταδίου της ONB
Απάντηση στη θεραπεία	
Καμία απάντηση	Μη υποχώρηση της ONB
Μερική απάντηση	Υποβάθμιση του σταδίου ONB με μείωση της κρεατινίνης ορού σε τιμή $\geq$ βασική κρεατινίνη + 0,3 mg/dl
Πλήρης απάντηση	Μείωση της κρεατινίνης ορού σε τιμή < βασική κρεατινίνη + 0,3 mg/dl

Εικόνα 5. Παθογένεση του ηπατονεφρικού συνδρόμου

Τα πρώτα κριτήρια διάγνωσης του ηπατονεφρικού συνδρόμου το 1996 (**Πίνακας 10**) και τα δεύτερα διαγνωστικά κριτήρια του 2006 (**Πίνακας 11**) διέκριναν δύο τύπους του συνδρόμου, τον τύπο 1 με ταχεία εξέλιξη και πολύ υψηλή θνητότητα και τον τύπο 2 που είχε χαρακτηριστικά παρόμοια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Ωστόσο και στις δύο ομάδες κριτηρίων παρόλο που η διάγνωση μπορούσε να τεθεί όταν η τιμή της κρεατινίνης ορού ήταν $>1.5\text{mg/dL}$, για να ξεκινήσει θεραπευτική αντιμετώπιση θα έπρεπε η εν λόγω τιμή να ανέλθει $>2.5\text{mg/dL}$ [99,105]. Η καθυστέρηση στην έναρξη θεραπείας δημιουργούσε συχνά συνθήκες μη αντιστροφής του συνδρόμου και αυξημένης θνητότητας. Για το λόγο αυτό τα κριτήρια του ηπατονεφρικού συνδρόμου αναθεωρήθηκαν το 2016 όπως φαίνεται στον **Πίνακα 12** ώστε να γίνεται πιο έγκαιρα η διάγνωση του συνδρόμου και η έναρξη θεραπείας. Επιπλέον, με τα νέα κριτήρια δεν γίνεται διάκριση του συνδρόμου σε τύπο 1 και 2 [78]. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου περιλαμβάνει την χορήγηση αγγειοσυσπαστικού παράγοντα (τερλιπρεσσίνη ή νοραδρεναλίνη) σε συνδυασμό με αλβουμίνη ωστόσο ανταπόκριση ολική ή μερική αναφέρεται στο 50-60% των ασθενών. Δεδομένης της υψηλής θνητότητας το ηπατονεφρικό σύνδρομο είναι ένδειξη επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος [78,99,105].

Πίνακας 10. Διαγνωστικά κριτήρια του ηπατονεφρικού συνδρόμου το 1996

Μείζονα κριτήρια
- Χρόνια ή οξεία ηπατική νόσος με προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση - Μειωμένη σπειραματική διήθηση: κρεατινίνη ορού $>1,5$ mg/dl ή καθαρή κρεατινίνη <40 ml/min - Απουσία - Καταπληξίας, ενεργού λοίμωξης, τρέχουσας ή πρόσφατης θεραπείας με νεφροτοξικά φάρμακα - Απώλειας όγκου από το γαστρεντερικό (επαναλαμβανόμενοι έμετοι ή διάρροιες) - Απώλειας όγκου από τους νεφρούς (απώλεια βάρους >500 g σε ασθενείς με ασκίτη χωρίς περιφερικό οίδημα ή >1 kg σε ασθενείς με οίδημα) - Μη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (αύξηση κρεατινίνης ορού $>1,5$ mg/dl ή/και αύξηση καθαράς κρεατινίνης >40 ml/min μετά από διακοπή των διουρητικών και αύξηση του όγκου πλάσματος με 1,5 L φυσιολογικού ορό) - Πρωτεϊνουρία <500 mg/ημέρα και απουσία υπερηχογραφικών ενδείξεων αποφρακτικής ουροπάθειας ή νεφρικής παρεγχυματικής νόσου
Ελάσσονα κριτήρια
- Όγκος ούρων <500 ml/ημέρα - Νάτριο ούρων <10 mmol/ημέρα - Ωσμωτικότητα ούρων $>$ ωσμωτικότητα πλάσματος <50 ερυθρά κατά οπτικό πεδίο στα ούρα - Νάτριο ορού <130 mmol/L

Πίνακας 11. Διαγνωστικά κριτήρια του ηπατονεφρικού συνδρόμου το 2006

- Κίρρωση με ασκίτη - Κρεατινίνη ορού $>1,5$ mg/dl - Όχι μείωση της κρεατινίνης ορού $\leq 1,5$ mg/dl τουλάχιστο 2 ημέρες μετά τη διακοπή των διουρητικών και την αύξηση του όγκου πλάσματος με αλβουμίνη 1 g/kg (μέγιστο 100 g) - Απουσία καταπληξίας - Όχι τρέχουσα ή πρόσφατη θεραπεία με νεφροτοξικά φάρμακα - Απουσία παρεγχυματικής νεφρικής βλάβης (πρωτεϊνουρία >500 mg/ημέρα, >50 ερυθρά κατά οπτικό πεδίο στα ούρα και/ή μη φυσιολογικά ευρήματα στον υπέρηχο νεφρών)
Τύπος 1: Ταχεία προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας όπως ορίζεται από τον διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού σε τιμή $>2,5$ mg/dl σε <2 εβδομάδες. Μπορεί να συμβεί αυτόματα ή να ακολουθήσει ένα εκλυτικό παράγοντα
Τύπος 2: Μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού 1,5-2,5 mg/dl) με σταθερή ή αργά εξελισσόμενη πορεία

Πίνακας 12. Διαγνωστικά κριτήρια του ηπατονεφρικού συνδρόμου το 2016

Νέα διαγνωστικά κριτήρια
- Κίρρωση με ασκίτη - Διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης σύμφωνα με τα κριτήρια του International Ascites Club - Απουσία καταπληξίας - Μη ανταπόκριση της νεφρικής λειτουργίας 2 ημέρες μετά τη διακοπή των διουρητικών και την αύξηση του όγκου πλάσματος με αλβουμίνη (1 g/kg) - Όχι τρέχουσα ή πρόσφατη λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αμινογλυκοσίδες, σκιαγραφικά μέσα κ.ά.) - Μη μακροσκοπικά ευρήματα δομικής νεφρικής βλάβης - Απουσία πρωτεϊνουρίας (>500 mg/ημέρα) - Απουσία μικροαιματοουρίας (>50 ερυθρά κατά οπτικό πεδίο) - Φυσιολογικά ευρήματα στον υπέρηχο νεφρών
Νέα θεραπευτικά κριτήρια
- Πλήρωση όλων των νέων κριτηρίων του ηπατονεφρικού συνδρόμου - Οξεία νεφρική βλάβη $\geq 1B$ (μετά από αύξηση του όγκου πλάσματος με αλβουμίνη) - Μη αντενδείξεις για τη χορήγηση αγγειοσπαστικού παράγοντα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΆΛΛΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ

5.1 Βακτηριακές λοιμώξεις

Η εμφάνιση βακτηριδιακής λοίμωξης αποτελεί συχνή επιπλοκή της κίρρωσης ήπατος. Οι ασθενείς με κίρρωση έχουν 2 έως 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης από ότι οι ασθενείς χωρίς κίρρωση. Ο επιπολασμός των βακτηριακών λοιμώξεων μεταξύ των ασθενών με κίρρωση που εισάγονται στο νοσοκομείο είναι 25-46% [82]. Η αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα είναι η συχνότερη βακτηριακή λοίμωξη (25%). Ο ασθενής με αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα μπορεί να παρουσιάσει χαμηλό πυρετό, ήπιο κοιλιακό άλγος ή συμπτώματα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας κι αιμοδυναμικής αστάθειας ωστόσο μπορεί να είναι πλήρως ασυμπτωματικός. Ένα σύνθημα είναι η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που μπορεί να εξελιχθεί σε ηπατονεφρικό σύνδρομο. Περίπου οι μισές περιπτώσεις αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας αφορούν λοιμώξεις κοινότητας και οι υπόλοιπες είναι ενδονοσοκομειακές. Η διάγνωση της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας γίνεται με την ανίχνευση >250 πολυμορφοπύρηνων/ mm^3 ασκίτικού υγρού [106]. Οι καλλιέργειες του ασκίτικού υγρού θα αποκαλύψουν το υπεύθυνο βακτήριο σε ποσοστό 60-80% όταν λαμβάνονται σε φιαλίδια καλλιέργειών αίματος αλλά δεν είναι απαραίτητες για τη διάγνωση [106]. Οι λοιμώξεις κοινότητας οφείλονται κυρίως σε gram αρνητικό βακτήριο του εντερικού σωλήνα και πολύ λιγότερο συχνά σε πνευμονόκοκκο ενώ οι ενδονοσοκομειακές οφείλονται συνήθως σε σταφυλόκοκκο, ψευδομονάδα ή εντερόκοκκο. Στην παθογένεση της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας εμπλέκεται η αλλόθεση (ή διαμετάθεση) βακτηριδίων του εντερικού αυλού στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω των λεμφαγγείων του εντέρου. Η αντιμετώπισή της θα γίνει εμπειρικά με κεφαλοσπορίνη 3^{ης} γενιάς όπως κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη. Αλλαγή της αντιβίωσης αν χρειαστεί θα γίνει με βάση το αποτέλεσμα της καλλιέργειας ή αν ο αριθμός των πολυμορφοπύρηνων του ασκίτικού υγρού δεν μειωθεί κατά 25% τουλάχιστο στην επαναληπτική παρακέντηση μετά από 48 ώρες. Σε ασθενείς τάξης Child-Pugh B/C με επίπεδα ολικών πρωτεϊνών του ασκίτικού υγρού $<1.5\text{g/dL}$ χωρίς προηγούμενο επεισόδιο αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας συστήνεται η χρόνια προφυλακτική χορήγηση κινολόνης (νορφλοξασίνη ή σιπροφλοξασίνη). Αν όμως ένας ασθενής εμφανίσει αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα θα λάβει προφυλακτική αγωγή ανεξαρτήτως της Child-Pugh κατάταξης και των τιμών των ολικών πρωτεϊνών του ασκίτικού υγρού ώστε να προληφθεί το επόμενο επεισόδιο [78,106].

Οι ασθενείς με κίρρωση και ακόμη περισσότερο αυτοί με αλκοολική κίρρωση, εκτός της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας, είναι ευπαθείς και σε άλλες βακτηριακές λοιμώξεις

διότι τόσο η ίδια η κίρρωση όσο και η κατάχρηση αλκοόλ όπως προαναφέρθηκε προκαλούν διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος [78]. Η παρατηρούμενη ανοσοκαταστολή είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται στη μειωμένη βακτηριδιοκτόνο δραστηριότητα των μακροφάγων, στα χαμηλότερα επίπεδα συμπληρώματος, τη μειωμένη έκφραση HLA-DR των μονοκυττάρων και τη μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα των ουδετεροφίλων. Τελευταία ενοχοποιούνται και γενετικοί μηχανισμοί που προκαλούν ανοσιακή δυσλειτουργία (π.χ πολυμορφισμοί των υποδοχέων Toll-like receptor-TLR2). Σημαντικός παράγοντας πέρα από την προαναφερόμενη δυσλειτουργία του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος που αποτελείται κατά το μεγαλύτερο μέρος από τα κύτταρα Kupffer του ήπατος, είναι και η παράκαμψη του συστήματος αυτού λόγω των πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων [78].

Οι ασθενείς με αιμορραγία του πεπτικού είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην εμφάνιση βακτηριακών λοιμώξεων καθώς ο μεταβολισμός της αιμοσφαιρίνης οδηγεί σε επίταση της εντερικής βακτηριακής υπερανάπτυξης και αλλόθεση βακτηριδίων από τον εντερικό αυλό στην πυλαία και ακολούθως στη συστηματική κυκλοφορία. Οι συχνότερες λοιμώξεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με κίρρωση πλην της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας είναι η ουρολοίμωξη, η πνευμονία, η λοίμωξη του δέρματος και των μαλακών μορίων και η βακτηριαιμία [78,106]. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση λοιμώξεως είναι το υψηλό Child-Pugh score, η κιρσορραγία, τυχόν προηγούμενο επεισόδιο αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας και τα χαμηλά επίπεδα ολικής πρωτεΐνης στο ασκитικό υγρό [107-109]. Η εκδήλωση βακτηριδιακής λοίμωξης μπορεί να οδηγήσει σε σήψη με σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, ή ακόμα και σε σηπτικό shock και πολυοργανική ανεπάρκεια (νεφρική δυσλειτουργία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, διαταραχές πήξεως κ.α) με αυξημένη πιθανότητα θανάτου του ασθενούς [107]. Η θνητότητα των κιρρωτικών ασθενών που αναπτύσσουν βακτηριδιακή λοίμωξη προσεγγίζει το 38%, και ξεπερνάει το 70% στην περίπτωση σηπτικού shock [109,110].

5.2 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος είναι ο έκτος πιο συχνός καρκίνος και ο τρίτος σε θνητότητα παγκοσμίως [111]. Η σημαντική πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ιδιαίτερα σε αυτούς με μη αντιρροπούμενη νόσο. Έχει αναφερθεί ότι ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος είναι πιο συχνός στους ασθενείς με κίρρωση λόγω χρόνιων ηπατιτίδων B και C συγκριτικά με την αλκοολική κίρρωση [112]. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση είναι υψηλότερη από ότι πιστευόταν [113]. Οι ασθενείς με κίρρωση

πρέπει να παρακολουθούνται συχνά με υπέρηχο κοιλίας ανά 3-6 μήνες για την ανάδειξη ύποπτης βλάβης και αν είναι >1 εκατοστό να διερευνώνται περαιτέρω με αξονική ή/και μαγνητική τομογραφία. Μέχρι το 2000 η διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου γινόταν μόνο με βιοψία της βλάβης. Το 2001 η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης Ήπατος θέσπισε για πρώτη φορά μη επεμβατικά απεικονιστικά κριτήρια για τη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου για όζους >2 εκατοστά σε ασθενείς με κίρρωση [114]. Έκτοτε για την διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου αρκεί μία οποιαδήποτε απεικονιστική μέθοδος εκ των δυναμική αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία και υπέρηχο με σκιαγραφικό με διαγνωστικά ευρήματα. Βιοψία θα γίνει μόνο σε περιπτώσεις στις οποίες οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν θέτουν με σαφήνεια τη διάγνωση. Οι οδηγίες αυτές στη συνέχεια υιοθετήθηκαν από άλλες Ηπατολογικές Εταιρείες ανά τον κόσμο. Η υψηλή α-φетоπρωτεΐνη είναι ενδεικτική της ύπαρξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου ιδίως σε τιμές >200 ng/ml, αλλά δεν χρησιμοποιείται στον διαγνωστικό αλγόριθμο από τις περισσότερες Ηπατολογικές εταιρείες με το ρόλο της να περιορίζεται στην παρακολούθηση των ασθενών μετά την έναρξη θεραπείας. Για την αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου υπάρχουν διάφορες θεραπευτικές επιλογές που αποφασίζονται αναλόγως του μεγέθους και του αριθμού των εντοπίσεων όπως ηπατεκτομή, χημειοεμβολισμός, θερμοκαυτηριασμός, ανοσοθεραπεία και μεταμόσχευση ήπατος όταν υπάρχει μόνο μία εστία <5 εκατοστά ή έως 3 η καθεμία <3 εκατοστά [82-111].

5.3 Διαταραχές αιμόστασης στην κίρρωση

Το ήπαρ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση των φυσιολογικών αιμοστατικών μηχανισμών και γι' αυτό οι διαταραχές της αιμόστασης είναι πολύ συχνές στις ηπατικές νόσους. Η επίδραση της κίρρωσης του ήπατος στην αιμόσταση είναι σύνθετη αφού το ήπαρ είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση, ενεργοποίηση και κάθαρση των περισσότερων παραγόντων που εμπλέκονται τόσο στην πήξη, όσο και στην ινωδολύση. Για το λόγο αυτό οι κίρρωτικοί ασθενείς δύναται να εμφανίζουν είτε επεισόδια αιμορραγίας, είτε θρομβωτικές επιπλοκές [115].

5.3.1 Παράγοντες πήξης

Το ήπαρ αποτελεί το κύριο όργανο παραγωγής όλων των παραγόντων πήξεως, πλην του παράγοντα von Willebrand (vWF) που συντίθεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και του παράγοντα VIII που εκτός από τα ηπατοκύτταρα συντίθεται και σε άλλους ιστούς. Έτσι στην χρόνια ηπατική ανεπάρκεια των κίρρωτικών ασθενών,

παρατηρείται ελάττωση σύνθεσης όλων των παραγόντων πήξης, εκτός του vWF και του παράγοντα VIII. Οι παράγοντες πήξης II, VII, IX, X ανήκουν σε μια ομάδα πρωτεϊνών συνδεόμενων με ασβέστιο, περιέχουν γ-καρβοξυγλουταμικό οξύ και χαρακτηρίζονται ως εξαρτώμενοι από την παρουσία βιταμίνης Κ. Συντίθεται στο ήπαρ σε πρόδρομες ανενεργές μορφές και ενεργοποιούνται μετά από καρβοξυλίωση που απαιτεί τη δράση της βιταμίνης Κ. Ανεπαρκής δράση των παραγόντων αυτών υποδηλώνει είτε ανεπαρκή σύνθεση από το ήπαρ, είτε ανεπαρκή ενεργοποίησή τους λόγω έλλειψης βιταμίνης Κ. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι πρώτοι που ελαττώνονται σε ηπατική νόσο, με τον παράγοντα VII να επηρεάζεται πρώτος λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής του και να ακολουθούν οι παράγοντες II και X και τέλος ο παράγοντας IX. Τα επίπεδα ινωδογόνου είναι και αυτά συνήθως ελαττωμένα σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος αλλά μπορεί σπανιότερα να ανευρεθούν και υψηλά επίπεδα, λόγω παραγωγής παθολογικών μη λειτουργικών μορφών [116]. Η επάρκεια των παραγόντων πήξης συνολικά εκτιμάται από το χρόνο προθρομβίνης, ο οποίος χρησιμοποιείται και ως προγνωστικός δείκτης της σοβαρότητας της ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας [115].

5.3.2 Αντιπηκτικοί παράγοντες

Τους κυριότερους αντιπηκτικούς παράγοντες αποτελούν οι πρωτεΐνες C, S και η αντιθρομβίνη III, γλυκοπρωτεΐνες δηλαδή που η σύνθεσή τους εξαρτάται από τη βιταμίνη Κ. Συντίθενται στα ηπατοκύτταρα, εκτός από την αντιθρομβίνη III που συντίθεται και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Η πρωτεΐνη C αφού ενεργοποιηθεί μέσω της δράσης της θρομβίνης και της θρομβομοδουλίνης, απενεργοποιεί τους παράγοντες πήξεως V και VIII και αναστέλλει την απελευθέρωση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η ελεύθερη μορφή της πρωτεΐνης S (κυκλοφορεί ως ελεύθερη μορφή στο 40%, και ως συνδεδεμένη στη C4B-πρωτεΐνη στο 60%), αποτελεί συμπαράγοντα της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και ενισχύει την αντιπηκτική της δράση. Η αντιθρομβίνη III σχηματίζει συμπλέγματα με όλους τους παράγοντες πήξης πλην του VII και αναστέλλει τη δράση της θρομβίνης και της πλασμίνης [115]. Επίκτητες ανεπάρκειες των ανωτέρω αντιπηκτικών παραγόντων ανιχνεύονται στους κιρρωτικούς ασθενείς και μάλιστα η συχνότητα τους αυξάνεται με την πρόοδο του σταδίου της ηπατικής νόσου [117]. Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S σχετίζεται με πιο ήπια, ενώ η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III με πιο σοβαρή θρομβοφιλική προδιάθεση. Αντιπηκτική θεραπεία σπάνια απαιτείται στην κλινική πράξη μια και οι ανεπάρκειες των αντιπηκτικών παραγόντων συνοδεύονται και από ανεπάρκειες των παραγόντων πήξης στους κιρρωτικούς ασθενείς.

5.3.3 Ινωδόλυση

Ο ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου (tPA) συντίθεται στο ήπαρ. Το ενεργοποιημένο ινωδολυτικό σύστημα ελέγχεται κυρίως από δύο αντι-ινωδολυτικούς παράγοντες: τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) και τον αναστολέα της πλασμίνης (α2-αντιπλασμίνη) που επίσης συντίθενται στο ήπαρ. Υπερινωδόλυση λόγω μειωμένων επιπέδων αντι-ινωδολυτικών παραγόντων φαίνεται ότι είναι συχνό φαινόμενο στην κίρρωση του ήπατος [115]. Εντούτοις τα φαινόμενα αυτά που οφείλονται στην ελαττωμένη σύνθεση ή κάθαρση των εμπλεκόμενων παραγόντων είναι συχνά εργαστηριακά ευρήματα χωρίς κλινική σημασία. Σε μελέτες κίρρωτικών ασθενών με θρομβοελαστογραφία δε φαίνεται να υπάρχει συχνά πρόβλημα ινωδόλυσης, ακόμα και σε παρουσία βακτηριδιακής λοίμωξης [118]. Στην περίπτωση βέβαια που υπάρχει υπερिनωδόλυση, τότε παρατηρείται σοβαρή διαταραχή της αιμόστασης με σοβαρού βαθμού και δύσκολα αντιμετωπίσιμες αιμορραγίες [119].

5.3.4 Θρόμβωση πυλαίας φλέβας

Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας αποτελεί επιπλοκή της κίρρωσης του ήπατος. Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος. Η μειωμένη ταχύτητα αιματικής ροής στην πυλαία φλέβα καθώς και η περιπυλαία ίνωση, θεωρούνται ως οι παράγοντες που διαδραματίζουν τον καθοριστικότερο ρόλο στην πρόκληση αυτής της επιπλοκής. Σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο μπορεί να προκληθεί θρόμβωση της πυλαίας είτε από εξωτερική άσκηση πίεσης στην πυλαία φλέβα, είτε από καρκινική διήθηση αυτής. Στην περίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου η ανάπτυξη θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας κυμαίνεται από 10-44%, ενώ ο συνδυασμός κίρρωσης ήπατος και ηπατοκυτταρικού καρκίνου αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο. Άλλοι πιο σπάνιοι τοπικοί παράγοντες κινδύνου είναι οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και τα χειρουργεία της κοιλιάς. Τέλος η διαταραχή της σύνθεσης αντιπηκτικών παραγόντων που παρατηρείται στους κίρρωτικούς ασθενείς οδηγεί σε μια επίκτητη θρομβοφιλική κατάσταση που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας [120].

5.4 Πνευμονικές επιπλοκές της κίρρωσης

Το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο και η πυλαιοπνευμονική υπέρταση αποτελούν ειδικές για τα ηπατικά νοσήματα διαταραχές του αγγειακού πνευμονικού δικτύου που σχετίζονται με την παρουσία πυλαίας υπέρτασης, διέπονται όμως από διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς

μηχανισμούς, έχουν διαφορετική κλινική εικόνα και ευρήματα από την κλινική εξέταση και χρήζουν ειδικής θεραπευτικής αντιμετώπισης (**Πίνακας 13**). Είναι δυνατό να επηρεάσουν σημαντικά τη θνητότητα και τη θνησιμότητα των κίρρωτικών ασθενών καθώς και την υποψηφιότητά τους για μεταμόσχευση ήπατος.

Πίνακας 13. Διαφορές μεταξύ πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης και ηπατοπνευμονικού συνδρόμου

	Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο	Πυλαιοπνευμονική υπέρταση
Συμπτωματολογία	Προοδευτική δύσπνοια	Προοδευτική δύσπνοια, θωρακικό άλγος, συγκοπή
Κλινική εξέταση	Κυάνωση, πηληκτροδακτυλία, spider angiomas	Όχι κυάνωση ↑ του P2 του 2ου καρδιακού τόνου
ΗΚΓ ευρήματα	Κανένα	Block δεξιού σκέλους, δεξιόστροφος άξονας, υπερτροφία δεξιάς κοιλίας
Αέρια αίματος	Μέτρια έως σοβαρή υποξυγοναιμία	Καθόλου ή ήπια υποξυγοναιμία
Α/α θώρακος	Φυσιολογική	Μεγαλοκαρδία
Δισδιάστατο ενισχυμένης αντίθεσης υπερηχογράφημα καρδιάς	Πάντα θετικό: εμφάνιση φυσαλίδων στον αριστερό κόλπο >3-6 καρδιακών κύκλους μετά την εμφάνισή τους στον δεξιό κόλπο	Συνήθως αρνητικό. Θετικό σε <3 καρδιακών κύκλους, αν υπάρχει βλάβη στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα ή ανοικτό ωοειδές τρήμα
⁹⁹ TcMAA shunting index	≥6%	<6%
Αιμοδυναμικές παράμετροι	Φυσιολογικές/ ↓PVR	↑ PVR φυσιολογική mPAOP
Αγγειογραφία πνευμονικών	Φυσιολογική/ "σπογγοειδής" εμφάνιση (τύπου I), αρτηριο-φλεβικές επικοινωνίες (τύπου II)	Μεγάλες πνευμονικές αρτηρίες
Μεταμόσχευση	Πάντα ένδειξη, ακόμα και σε σοβαρές καταστάσεις	Ένδειξη μόνο σε ήπιες έως μετρίου βαθμού καταστάσεις

PVR: πνευμονικές αντιστάσεις, mPAOP: μέση πίεση ενοφάνωσης στην πνευμονική αρτηρία

5.4.1 Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο

Ο όρος "ηπατοπνευμονικό σύνδρομο" χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1977, όταν διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων αίματος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος αποδόθηκαν στην παρουσία διαστολής των πνευμονικών αγγείων [121]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το 40% των ασθενών με κίρρωση ήπατος παρουσιάζουν διαστολή του ενδοπνευμονικού αγγειακού δικτύου, ενώ 10-20% εμφανίζουν διαταραχή της οξυγόνωσης με σημαντικούς λειτουργικούς περιορισμούς [122]. Για τη διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου απαιτείται η παρουσία των παρακάτω: 1) πυλαία

υπέρταση, 2) γενικευμένη αγγειοδιαστολή των πνευμονικών αγγείων και 3) διαταραχή στην ανταλλαγή των αερίων που εκδηλώνεται με αυξημένη κυψελιδο-τριχοειδική διαφορά [alveolar arterial oxygen gradient (DP(A-a)O₂)] σε συνθήκες ατμοσφαιρικού αέρα, η οποία οδηγεί σε υποξυγοναιμία [123]. Μερική πίεση οξυγόνου (PaO₂) 80 mmHg, μέτριο αν το PaO₂ είναι μεταξύ 60-80 mmHg, σοβαρό όταν το PaO₂ είναι μεταξύ 50-60 mmHg και πολύ σοβαρό όταν το PaO₂ < 50 mmHg [123]. Η παρουσία ηπατοπνευμονικού συνδρόμου αποτελεί ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Σε μια μικρή αναδρομική μελέτη που αφορούσε 22 ασθενείς με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο, η θνησιμότητα ήταν 41% στα 2.5 έτη από τη διάγνωση του συνδρόμου [124]. Σε μια προοπτική μελέτη 111 κίρρωτικών ασθενών, το 24% που εμφάνισε ηπατοπνευμονικό σύνδρομο είχε σημαντικά μικρότερο ενδιάμεσο χρόνο επιβίωσης συγκριτικά με αυτούς χωρίς ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (10.6 έναντι 40.8 μήνες αντίστοιχα), ακόμα και όταν συνυπολογίσθηκε η σοβαρότητα της ηπατικής νόσου [125]. Οι αιτίες θανάτου στους ασθενείς με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο ήταν αποτέλεσμα της ηπατοκυτταρικής τους ανεπάρκειας και της πυλαίας υπέρτασης και σχετιζόταν με το βαθμό της υποξυγοναιμίας [125].

5.4.1.1 Παθολογοανατομικά ευρήματα και παθολογική φυσιολογία του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου

Το χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό εύρημα στο ηπατοπνευμονικό σύνδρομο είναι η σημαντικού βαθμού τοπική ή διάχυτη διαστολή των πνευμονικών αγγείων, προτριχοειδικά, μετατριχοειδικά και στην επιφάνεια του υπεζωκότα, που αποτελεί το βασικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό της υποξυγοναιμίας [126]. Η εκσεσημασμένη διάταση των πνευμονικών τριχοειδών βοηθάει τη δίοδο μικτού φλεβικού αίματος είτε γρήγορα, είτε άμεσα, διαμέσου ενδοπνευμονικών shunts στις πνευμονικές φλέβες. Η μειωμένη οξυγόνωση οφείλεται σε διαταραχή αερισμού-αιμάτωσης λόγω αυξημένης αιματικής ροής, ενώ ο κυψελιδικός αερισμός δεν παρουσιάζει διαταραχές. Ο βαθμός της υποξυγοναιμίας φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την έκταση των ενδοηπατικών shunts, τη διαταραχή αερισμού-αιμάτωσης ή και με τα δύο. Ο ρόλος των πυλαιοπνευμονικών επικοινωνιών είναι μάλλον αμελητέος. Τέλος, για την υποξυγοναιμία έχει επίσης ενοχοποιηθεί διαταραχή της συνδετικής ικανότητας της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο. Η ερμηνεία της διαστολής των ενδοπνευμονικών τριχοειδών αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας. Οι μεταβολές αυτές είναι δυνατό να οφείλονται σε μειωμένο προτριχοειδικό αγγειακό τόνο, αλλά φαίνεται να εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί όπως η αγγειογένεση και το remodeling. Η μείωση του αγγειακού τόνου αποδίδεται στην εκσεσημασμένη

παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών από το ενδοθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών, όπως του TNF- α , του CO και του NO [127-129]. Ο ρόλος του NO έχει διαφανεί από μελέτες οι οποίες ανέδειξαν πως το εκπνεόμενο NO σε κίρρωτικούς ασθενείς έχει θετική συσχέτιση με την DP(A-a)O₂ [130]. Όπως έχουμε ήδη αναφέρει σε προηγούμενη ενότητα, στην κίρρωση ήπατος παρατηρείται βακτηριδιακή αλλόθεση από τον εντερικό αυλό προς τους μεσεντέριους κοιλιακούς λεμφαδένες και συνοδός ενεργοποίηση μακροφάγων και λεμφοκυττάρων που προάγουν την παραγωγή κυτταροκινών. Ο TNF- α και η βακτηριδιακή ενδοτοξίνη προκαλούν αγγειοδιασταλτική δράση στα πνευμονικά τριχοειδή. Ο αγγειοδιασταλτικός ρόλος του TNF- α , μέσω της επαγωγικής συνθέσεως του NO (inducible NO synthase [iNOS]), έχει διαφανεί σε πειραματικά μοντέλα, όπου η χορήγηση σε κίρρωτικά ποντίκια νορφλοξασίνης η οποία αναστέλλει τη βακτηριδιακή αλλόθεση, μείωσε τα ποσοστά εμφάνισης ηπατοπνευμονικού συνδρόμου [131]. Ανάλογα συμπεράσματα έχουν προκύψει και από τη χορήγηση πεντοξυφυλλίνης σε ποντίκια με κίρρωση ήπατος. Η πεντοξυφυλλίνη η οποία αναστέλλει την παραγωγή TNF α , προλάμβανε την εμφάνιση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας και του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου [132].

5.4.1.2 Διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου

Ένας βασικός παράγοντας στη διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου είναι ο αποκλεισμός άλλων αιτιών που εκδηλώνονται με υποξυγοναιμία. Η υποψία του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου τίθεται σε ασθενείς με εμμένουσα υποξία που έχουν φυσιολογική α/α θώρακος και έχουν λάβει επαρκή αγωγή για θεραπεία άλλων καταστάσεων που μπορεί να συνυπάρχουν. Ο προσδιορισμός της DP(A-a)O₂ είναι ιδανική παράμετρος για την εκτίμηση διαταραχών οξυγόνωσης στο ηπατοπνευμονικό σύνδρομο, δεδομένου ότι μπορεί να είναι παθολογική σε άτομα με φυσιολογική PO₂. Το δισδιάστατο ενισχυμένης αντίθεσης υπερηχογράφημα καρδιάς (ΔΕΑΥΚ) αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου. Σε ασθενείς με κίρρωση ή πυλαία υπέρταση, ο συνδυασμός υποξαιμίας και θετικών ευρημάτων στο δισδιάστατο ενισχυμένης αντίθεσης υπερηχογράφημα καρδιάς, απουσία άλλων σημαντικών νοσημάτων της καρδιάς ή των πνευμόνων, πρέπει να μας οδηγήσει στη διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου. Σε μια προοπτική μελέτη η συχνότητα θετικών ευρημάτων στο ΔΕΑΥΚ ήταν 93% σε ασθενείς με PaO₂<70 mmHg και 100% σε ασθενείς με PaO₂<65 mmHg [133]. Για τη διενέργεια της εξέτασης αυτής χορηγούνται 10 ml φυσιολογικού ορού ενδοφλεβίως αφού πρώτα έχουν ανακινηθεί ώστε να δημιουργηθούν μικροφουσαλίδες διαμέτρου <90 μ m. Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι

μικροφυσαλίδες παγιδεύονται στη μικροκυκλοφορία του πνεύμονα και απορροφώνται. Σε ασθενείς όμως με ενδοκαρδιακά ή ενδοπνευμονικά shunts οι μικροφυσαλίδες εμφανίζονται στον αριστερό κόλπο. Από εκεί και πέρα η διαφοροποίηση μεταξύ ενδοκαρδιακών ή ενδοπνευμονικών shunts βασίζεται στο χρόνο εμφάνισης των φυσαλίδων στον αριστερό κόλπο. Στην πρώτη περίπτωση οι μικροφυσαλίδες γίνονται ορατές μέσα σε 3 καρδιακούς κύκλους, ενώ στην περίπτωση των ενδοπνευμονικών shunts η εμφάνισή τους γίνεται μετά από 4-5 καρδιακούς κύκλους. Με τη χρήση διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος καρδιάς η εξέταση αποκτά ακόμα μεγαλύτερη ευαισθησία (51% vs. 32%) [134]. Το μειονέκτημα της εξέτασης αυτής είναι ότι δεν έχει μεγάλη ειδικότητα, ενώ δεν μπορεί να ποσοτικοποιήσει το βαθμό διαφυγής. Το ολόσωμο σπινθηρογράφημα με μακρομόρια λευκωματίνης σεσημασμένης με ραδιενεργό τεχνητό (Tc-99m), όχι μόνο αναδεικνύει τα ενδοπνευμονικά shunts, αλλά επιπλέον τα ποσοτικοποιεί. Η λευκωματίνη έχει διάμετρο $> 20 \mu\text{m}$ και στις περιπτώσεις ενδοκαρδιακών ή ενδοπνευμονικών shunts κατακρατείται σε εξωπνευμονικές θέσεις, όπως στον εγκέφαλο, στους νεφρούς, το σπλήνα και το ήπαρ. Σε φυσιολογικά άτομα μπορεί να ανιχνευτεί σε ποσοστό 6%. Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται στο 85% και η ειδικότητά της στο 100%, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου, μια και ουσιαστικά μέσω αυτής μπορούμε να ποσοτικοποιούμε το βαθμό του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου.

5.4.2 Πυλαιοπνευμονική υπέρταση

Ως πυλαιοπνευμονική υπέρταση, ορίζεται η αύξηση της πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος ή πυλαία υπέρταση. Η πρώτη αναφορά του νοσήματος έγινε το 1951 και σε κλινικές μελέτες έχει διαφανεί ότι η συχνότητα εμφάνισής της σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος κυμαίνεται από 2-10% [135], ενώ σε αυτούς με τελικού σταδίου ηπατική νόσο που βρίσκονται σε λίστα για μεταμόσχευση, το ποσοστό της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης κυμαίνεται έως και 16% [136]. Η πυλαιοπνευμονική υπέρταση, σύμφωνα με το 3ο Παγκόσμιο Συμπόσιο για την Πνευμονική Υπέρταση, ορίζεται βάσει της παρουσίας των ακόλουθων αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση: α) Αυξημένη μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία (pulmonary artery pressure [PAP]), όπως αυτή υπολογίζεται από καθετηριασμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων ($\text{PAP} > 25 \text{ mmHg}$ σε κατάσταση ηρεμίας ή $\text{PAP} > 30 \text{ mmHg}$ μετά από άσκηση). β) Αυξημένες αντιστάσεις στα πνευμονικά αγγεία $> 240 \text{ dynes/s/cm}^5$ και γ) Φυσιολογική πίεση ενσφήνωσης στην πνευμονική αρτηρία $< 15 \text{ mmHg}$ που αντανάκλα την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας [123]. Η παρουσία πυλαιοπνευμονικής

υπέρτασης έχει επίπτωση στην επιβίωση των κιρρωτικών ασθενών μια και είναι υπεύθυνη για την πρόκληση δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Έτσι σε πρώιμες μελέτες, αναφέρεται ότι η μέση επιβίωση των κιρρωτικών ασθενών μετά τη διάγνωση της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης είναι οι 15 μήνες (0-84), ενώ το 50% αυτών πεθαίνει εντός 6μήνου από τη διάγνωση [135]. Τα τελευταία χρόνια με τη χρήση αγγειοδιασταλτικών ουσιών φαίνεται να βελτιώνεται η πρόγνωση των κιρρωτικών με πυλαιοπνευμονική υπέρτασης ΠΥΥ, αν και τα δεδομένα αφορούν μικρές μελέτες. Συγκεκριμένα η επιβίωση μετά τη χορήγηση ιλοπρόστης ήταν 77%, 62% και 46% μετά από 1,2 και 3 χρόνια αντίστοιχα, ενώ μετά τη χορήγηση μποσεντάνης η επιβίωση ήταν 94%, 89% και 89% στα 1,2 και 3 χρόνια αντίστοιχα.

5.4.2.1 Παθογένεια της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης

Η παθογένεια της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης δεν είναι σαφής, αλλά φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλών μηχανισμών. Σε αυτούς συγκαταλέγονται η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων και πιο συγκεκριμένα αύξηση της παραγωγής αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (ενδοθηλίνη-1, αγγειοτενσίνη II, νορεπινεφρίνη) και μείωση της παραγωγής αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (NO, προστακυκλίνης) [137]. Επίσης παρατηρείται βλάβη στο ενδοθήλιο των πνευμονικών αγγείων λόγω του stress που οφείλεται στην υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης. Αποτέλεσμα αυτού είναι η προοδευτική αναδόμηση των πνευμονικών αγγείων (remodelling), ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών ινών και οι θρομβώσεις των μικρών αγγείων [138]. Το 30-50% των ασθενών με πυλαία υπέρταση χαρακτηρίζεται από αυξημένο όγκο παλμού στα πλαίσια της υπερδυναμικής κυκλοφορίας και μικρού βαθμού πνευμονική υπέρταση παρουσία φυσιολογικών αντιστάσεων, λόγω του αυξημένου όγκου αίματος που κυκλοφορεί στα πνευμονικά αγγεία. Η κατάσταση αυτή δεν είναι πραγματική πυλαιοπνευμονική υπέρταση και μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της επίπτωσης της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης [138].

5.4.2.2 Διάγνωση της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης

Η διάγνωση της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης είναι επιβεβλημένη σε κιρρωτικούς ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση, δεδομένου ότι η παρουσία μετρίου ή σοβαρού βαθμού πυλαιοπνευμονική υπέρταση αυξάνει πολύ τη θνητότητα

κατά την περιεγχειρητική περίοδο [139]. Η πυλαιοπνευμονική υπέρταση ταξινομείται σε ήπια (PAP 25-34 mmHg), μέτρια (PAP 35-44 mmHg) και σοβαρή (PAP>45 mmHg). Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία μέτριας πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης αυξάνει την περιεγχειρητική θνητότητα έως και 40%, καθώς και της μακροχρόνιας μετεγχειρητικής θνησιμότητας [139]. Εξαιτίας των ανωτέρω, ασθενείς με σοβαρή πυλαιοπνευμονική υπέρταση έχουν απόλυτη αντένδειξη να μεταμοσχευτούν. Για τη διάγνωση της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης, εκτός από τις αιμοδυναμικές διαταραχές που έχουν ήδη προαναφερθεί, απαραίτητη είναι η παρουσία ηπατικής νόσου και παράλληλα ο αποκλεισμός άλλων αιτιών πνευμονικής υπέρτασης (αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδοπάθειες, θρομβοεμβολική νόσος κ.α). Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς έχει 97% ευαισθησία και 77% ειδικότητα για τη διάγνωση μέτριας και σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης [140]. Πρέπει να αναφερθεί ότι στους κιρρωτικούς ασθενείς, η παρουσία υπερδυναμικής κυκλοφορίας και καταστάσεις όπως ο ασκίτης και το ηπατονεφρικό σύνδρομο είναι δυνατό να επηρεάσουν τις μετρήσεις που γίνονται μέσω του υπερηχογραφήματος καρδιάς, μια και οι καταστάσεις αυτές επηρεάζουν τον ενδαγγειακό όγκο [141]. Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη φάνηκε ότι το υπερηχογράφημα καρδιάς διπλής αντίθεσης είχε ευαισθησία 80%, ειδικότητα 96%, θετική προγνωστική αξία 60% και αρνητική προγνωστική αξία 98%. Αυτό σημαίνει ότι το 40% των ασθενών με αυξημένες πνευμονικές πιέσεις στο υπερηχογράφημα καρδιάς δεν είχαν πυλαιοπνευμονική υπέρταση βάσει των ευρημάτων του καθετηριασμού, ενώ δεν υπήρχε κανένα ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα [141]. Δεδομένων αυτών των μειονεκτημάτων του υπερηχογραφήματος, η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης είναι ο καθετηριασμός των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων. Δεν υπάρχει δυστυχώς μέχρι σήμερα ομοφωνία για το ακριβές ύψος πιέσεως στην πνευμονική αρτηρία, η ανεύρεση του οποίου κατά τη διενέργεια υπερηχογραφήματος καρδιάς, θα οδηγεί στη συνέχεια στην ανάγκη διενέργειας καθετηριασμού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΚΙΡΡΩΤΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Έχει διαφανεί εδώ και πάνω από 4 δεκαετίες ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς παρουσιάζουν καρδιαγγειακές διαταραχές. Οι πρώτες μελέτες πραγματοποιήθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 50 και ανέδειξαν ότι σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος υπήρχε αυξημένη καρδιακή παροχή και μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Οι περαιτέρω μελέτες που σχετίζονταν με τον έλεγχο της καρδιακής λειτουργίας διεξήχθησαν 3 δεκαετίες αργότερα, κυρίως σε ασθενείς με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας και ανέδειξαν ότι παρά την αύξηση της καρδιακής παροχής στην ηρεμία, η συσπαστικότητα της αριστερής κοιλίας διαταρασσόταν μετά από την πρόκληση stress. Για αρκετά χρόνια πιστεύαμε πως οι διαταραχές αυτές οφείλονταν στην άμεση τοξική δράση του αλκοόλ στο μυοκάρδιο. Όμως αυτό διαψεύστηκε αργότερα, όταν μεταγενέστερες μελέτες ανέδειξαν τις ίδιες διαταραχές στην καρδιακή λειτουργία και σε κίρρωτικούς ασθενείς άλλης αιτιολογίας πέρα της αλκοολικής. Έγινε έτσι φανερό πως η ίδια η κίρρωση του ήπατος, ανεξαρτήτως από το αν προέρχεται από τη χρήση αλκοόλ ή όχι, σχετίζεται με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής και το σύνδρομο αυτό ονομάστηκε “κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια”. Οι βλάβες στο μυοκάρδιο των κίρρωτικών ασθενών αναδείχθηκαν και σε ιστολογικό επίπεδο, κυρίως σε νεκροτομικό υλικό. Μια από τις πιο καλά τεκμηριωμένες ιστολογικές μελέτες είναι αυτή των Lunseth και συν. όπου μελετήθηκαν συνολικά 108 κίρρωτικοί ασθενείς μετά το θάνατό τους [142]. Από αυτούς τους 108 ασθενείς μελετήθηκαν τελικώς 37 οι οποίοι δεν είχαν ιστορικό αλλά ούτε και παθολογοανατομικά ευρήματα συμβατά με υπέρταση, αρτηριοσκληρυντική-ισχαιμική καρδιοπάθεια ή βαλβιδοπάθεια. Φάνηκε ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν διάταση των καρδιακών κοιλιακών κοιλοτήτων, κυρίως της δεξιάς, ενώ υπήρχε και καρδιακή υπερτροφία ακόμα και στα αρχικά στάδια κίρρωσης του ήπατος. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς πάσχουν από μιας μορφής ιδιοπαθούς καρδιοπάθειας. Αρχικώς η οντότητα που είναι πλέον γνωστή ως “κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια”, αμφισβητήθηκε ως προς την πραγματική κλινική της σημασία. Αυτό διότι σπάνια προκαλεί συμπτώματα στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Φαίνεται ότι αποτελεί μια ήπια κατάσταση που δε γίνεται κλινικώς εμφανής λόγω της σπλαγχνικής αγγειοδιαστολής που συνυπάρχει στους κίρρωτικούς, που συνεπάγεται τη μείωση του μεταφορτίου και έτσι τη μείωση του καρδιακού strain. Συνεπώς η ύπαρξη της καρδιακής δυσλειτουργίας αναδεικνύεται μόνο όταν μεσολαβήσουν παράγοντες που αυξάνουν το καρδιακό stress, όπως η τοποθέτηση TIPS που αυξάνει το καρδιακό προφορτίο, η μεταμόσχευση ήπατος και το φαρμακολογικό stress test.

6.1 Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας

6.1.1 Διαταραχή της λειτουργίας των β-αδρενεργικών υποδοχέων του μυοκαρδίου

Στους κίρρωτικούς ασθενείς όπως ήδη έχουμε αναφέρει στο κεφάλαιο της παθοφυσιολογίας της πυλαίας υπέρτασης, παρατηρείται σπλαγγχνική αγγειοδιαστολή και αντανakλαστική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης λόγω της μειωμένης αρτηριακής πίεσεως και του μειωμένου δραστικού όγκου αίματος. Παρά την ενεργοποίηση αυτή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ο Gerbes και συν. βρήκαν μειωμένη πυκνότητα β-αδρενεργικών υποδοχέων στα λεμφοκύτταρα των κίρρωτικών ασθενών [143]. Σε προηγούμενες μελέτες είχε αποδειχθεί πως υπάρχει θετική συσχέτιση της πυκνότητας των β-υποδοχέων των λεμφοκυττάρων με την πυκνότητα των β-υποδοχέων στο μυοκάρδιο [144] και συνεπώς έμμεσα από τη μελέτη του Gerbes, εξήχθη το συμπέρασμα πως και οι β-υποδοχείς στο μυοκάρδιο των κίρρωτικών ασθενών είναι εξίσου μειωμένοι. Οι Lee και συν. προχώρησαν περισσότερο, δείχνοντας σε μελέτη κίρρωτικών ποντικών μειωμένη καρδιακή απάντηση στις κατεχολαμίνες, λόγω μείωσης β-αδρενεργικών υποδοχέων στο μυοκάρδιο τους [145]. Για αυτή τη μείωση των β-υποδοχέων, έχουν ενοχοποιηθεί τα αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης που κυκλοφορούν στους κίρρωτικούς ασθενείς και που αυξάνονται όλο και περισσότερο με την πρόοδο της ηπατικής νόσου [146]. Παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων νορεπινεφρίνης στο αίμα, προκαλούν μυοκαρδιακή βλάβη [147], καθώς και μείωση του αριθμού των β-υποδοχέων στη μεμβράνη του καρδιακού μυϊκού κυττάρου [147-149].

6.1.2 Διαταραχές στη μεμβράνη του μυοκαρδιακού κυττάρου

Ένας ακόμα σημαντικός μηχανισμός για αυτήν την απευαισθητοποίηση των β-αδρενεργικών υποδοχέων, είναι οι διαταραχές στην κυτταρική μεμβράνη των μυοκαρδιακών κυττάρων, που παρατηρούνται στους κίρρωτικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται να μεταβάλλεται η ρευστότητα της κυτταρικής μεμβράνης και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να επηρεάζεται και η λειτουργία των πρωτεϊνών που βρίσκονται πάνω σε αυτήν, όπως για παράδειγμα των β-υποδοχέων [150,151]. Η διαταραχή της ρευστότητας της κυτταρικής μεμβράνης οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση λιπιδίων και πιο συγκεκριμένα στην αύξηση της χοληστερόλης, έτσι ώστε να αυξάνεται ο λόγος χοληστερόλης/φωσφολιπίδια [152]. Φυσικά αυτή η αλλαγή στην κυτταροπλασματική μεμβράνη δεν επιφέρει μόνο μεταβολές στη λειτουργία των β-υποδοχέων αλλά στη

λειτουργία και άλλων πρωτεϊνών, όπως για παράδειγμα των διαύλων καλίου και ασβεστίου. Οι Ward και συν. ανέδειξαν σε κίρρωτικά ποντίκια μειωμένο αριθμό διαύλων καλίου και ανέδειξαν το ερώτημα κατά πόσο αυτή η διαταραχή είναι υπεύθυνη για την παράταση του διαστήματος QT που παρατηρείται στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος [153]. Η ίδια ομάδα μελετητών βρήκε σε κίρρωτικά ποντίκια πως υπάρχει πέρα από μείωση των διαύλων καλίου και ελαττωμένος αριθμός διαύλων ασβεστίου L-type, κάτι που πιθανότατα ευθύνεται για τη μειωμένη καρδιακή συσπαστικότητα [154]. Παρόμοια αποτελέσματα σχετικά με τη διαταραχή του αριθμού L-type αναστολέων ασβεστίου στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των μυοκαρδιακών κυττάρων, παρουσίασε και ο Zavech και συν. σε κίρρωτικούς ποντικούς [155]. Θα πρέπει να αναφέρουμε σε αυτό το σημείο πως πέρα από τις επιπτώσεις στο διάστημα QT, που μπορεί να έχει η μείωση των διαύλων καλίου, παρόμοια αρνητική επίδραση στο διάστημα QT μπορεί να προκληθεί και από αντίστοιχη διαταραχή στους διαύλους ασβεστίου.

6.1.3 Γονιδιακές μεταβολές

Σε πρόσφατη μελέτη ο Ceolotto και συν. παρατήρησαν πως η παθολογική ινότροπη καρδιακή απάντηση που παρουσιάζεται στην κίρρωση του ήπατος, πιθανώς να οφείλεται σε διαταραχή της έκφρασης πρωτεϊνών της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Έτσι η υπερέκφραση ανασταλτικών πρωτεϊνών, όπως της G-πρωτεΐνης (Gai) που αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση, ή της RGS2 που αναστέλλει την πρωτεΐνη Gas, η οποία φυσιολογικά διεγείρει την αδενυλική κυκλάση, είτε από την άλλη, η υπερέκφραση πρωτεϊνών που προάγουν την αποδόμηση του cAMP, όπως της φωσφοδιεστεράσης DPE2 [156], οδηγούν σε μείωση του παραγόμενου cAMP και έτσι σε μειωμένη συσπαστικότητα της μυοκαρδιακής ίνας. Η ανώμαλη λοιπόν έκφραση των γονιδίων που ρυθμίζουν τις ανωτέρω πρωτεΐνες και μέσω αυτών το β-αδρενεργικό σύστημα, είναι πιθανό να εμπλέκεται στην παθολογία της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας.

6.1.4 Σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών

Τα ενδογενή κανναβινοειδή (cannabinoids [CB]), μέσω της σύνδεσής τους με τους υποδοχείς CB1 που βρίσκονται στην επιφάνεια των αγγείων, ενεργοποιούν τις ενδοκυτταροπλασματικές πρωτεΐνες G, προκαλώντας μείωση του αγγειακού τόνου, αρτηριακή υπόταση και συνεπώς επιδείνωση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας. Ταυτόχρονα τα ενδογενή κανναβινοειδή προάγουν την απόπτωση των ενδοθηπαικών

δενδριτικών κυττάρων [157,158]. Τελευταία όμως υπάρχουν και δεδομένα από μελέτες σε κιρρωτικά ποντίκια, που αποδεικνύουν πως υπάρχει τοπική αύξηση της παραγωγής ενδογενών κανναβινοειδών, κυρίως ανανταμίδης, στην αριστερή κοιλία της καρδιάς, που μέσω της σύνδεσής της με τον υποδοχέα CB1 της μεμβράνης της μυοκαρδιακής ίνας, προκαλεί μείωση της συσπαστικότητας του μυοκαρδίου [159]. Η αρνητική δράση των ενδογενών κανναβινοειδών στη λειτουργία του μυοκαρδίου φάνηκε και σε άλλη μελέτη με κιρρωτικά ποντίκια πάσχοντα από κιρρωτική μυοκαρδιοπάθεια, όπου χορηγήθηκε ανταγωνιστής των CB1 υποδοχέων και παρατηρήθηκε βελτίωση στη συστολική καρδιακή τους λειτουργία [160].

6.1.5 Ο ρόλος των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και του NO

Στην κίρρωση λόγω της ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας και της παρουσίας πυλαιοσυστηματικών αναστομώσεων, τοξικοί παράγοντες που απορροφώνται από το εντερικό αυλό, διαφεύγουν του ηπατικού φιλτραρίσματος και της ηπατικής αποδόμησης και περνούν στη συστηματική κυκλοφορία. Επίσης στους κιρρωτικούς ασθενείς παρατηρείται αυξημένη βακτηριδιακή εντερική αλλόθεση, όπως έχει ήδη προαναφερθεί σε προηγούμενα κεφάλαια. Τα ανωτέρω έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων ενδοτοξίνης στο αίμα των κιρρωτικών ασθενών [161], αλλά και των επιπέδων των κυκλοφορούντων κυτταροκινών (IL-6, ιντερλευκίνη-1β, TNF-α) [162,163]. Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες φαίνεται να ασκούν ανασταλτική δράση στον καρδιακό μυ. Στοιχεία που συνηγορούν σε αυτή την άποψη αναδείχθηκαν από τον Mikulic και συν., οι οποίοι έδειξαν πως με τη χορήγηση πλάσματος κιρρωτικών ασθενών σε νεογνά ποντίκια, παρατηρήθηκε μείωση της συσπαστικότητας του καρδιακού τους μυός, κάτι που οδήγησε στο συμπέρασμα πως στο πλάσμα των κιρρωτικών ασθενών κυκλοφορούν διάφοροι κατασταλτικοί της καρδιακής λειτουργίας παράγοντες [164]. Έχει επίσης αναφερθεί πως η ενδοτοξίνη μπορεί να προκαλέσει άμεση καταστολή της καρδιακής συσπαστικής λειτουργίας [165]. Αυτό φάνηκε και από τον Kleber και συν. οι οποίοι χορήγησαν ενδοτοξίνη και παρατήρησαν πως προκλήθηκε μείωση του καρδιακού δείκτη στα κιρρωτικά ποντίκια, όχι όμως και στα ποντίκια που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου [166]. Σε ότι αφορά την επίδραση των κυτταροκινών και ιδίως του TNF-α στη λειτουργία του μυοκαρδίου, έχουν διεξαχθεί μελέτες πάλι σε επίπεδο πειραματικών μοντέλων και όχι σε κιρρωτικούς ασθενείς. Μία από αυτές είναι του Liu και συν. στην οποία φάνηκε πως σε ποντίκια, η ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κΒ, ενός παράγοντα που ρυθμίζει την παραγωγή κυτταροκινών, οδήγησε σε καταστολή της καρδιακής συσπαστικότητας, ενώ η αναστολή του παράγοντα αυτού, είχε σαν

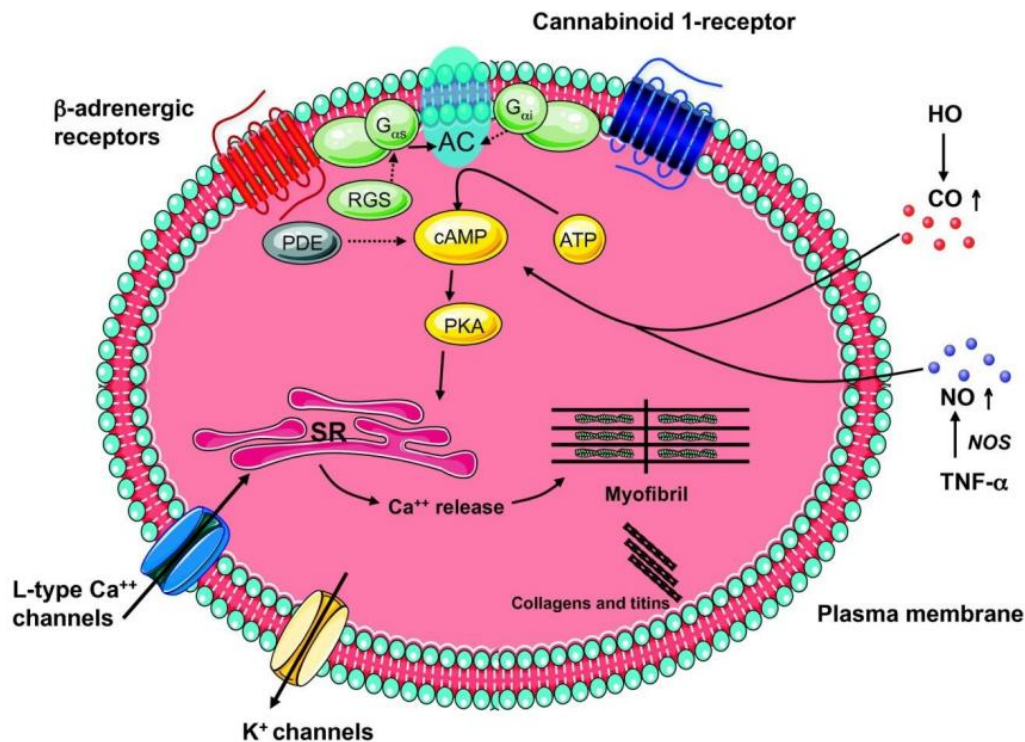
αποτελέσμα τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, κάτι που αποδεικνύει με έμμεσο τρόπο τον αρνητικό ρόλο των κυτταροκινών στην παθογένεια της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας [167]. Αυτός ο πυρηνικός παράγοντας κΒ, ευρέθη στην ανωτέρω μελέτη πως παρουσιάζει υψηλές συγκεντρώσεις στο μυοκάρδιο των κίρρωτικών ποντικών [167]. Η αρνητική δράση των κυτταροκινών στο μυοκάρδιο φαίνεται να επιτελείται μέσω της διέγερσης της iNOs και της συνεπαγόμενης αύξησης του μονοξειδίου του αζώτου NO [168,169]. Όντως, το NO φαίνεται να ασκεί άμεση κατασταλτική δράση στο μυοκάρδιο όπως φάνηκε σε μελέτη με κίρρωτικά ποντίκια [170-172]. Η αρνητική επίδραση του NO στο μυοκάρδιο, επιβεβαιώθηκε και από τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας που παρατηρήθηκε στα κίρρωτικά ποντίκια, μετά τη χορήγηση του παράγοντα L-NAME, ο οποίος αναστέλλει την iNOs και συνεπώς την παραγωγή NO [169,170]. Παρόλο που υπάρχουν ενδείξεις για την αρνητική επίδραση του NO, της ενδοτοξίνης και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στη μυοκαρδιακή λειτουργία, πρέπει να τονιστεί πως αυτές προέρχονται μόνο από πειραματικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί έως σήμερα σε ποντίκια, χωρίς όμως να έχουν επιβεβαιωθεί ακόμα από μελέτες πάνω σε κίρρωτικούς ασθενείς.

6.1.6 Ο ρόλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Στην κίρρωση όπως έχουμε ήδη προαναφέρει, παρουσιάζεται σπλαγχνική αγγειοδιαστολή, πτώση της αρτηριακής πίεσης και αντανάκλαστική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο τη γνωστή υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης. Παρόλη την ενεργοποίηση αυτών των συστημάτων, η πίεση των κίρρωτικών ασθενών παραμένει χαμηλή λόγω μειωμένης ανταπόκρισης των αγγείων στη δράση της αδρεναλίνης και της αγγειοτενσίνης II. Η αυξημένη κυκλοφορία NO φαίνεται να είναι υπεύθυνη για αυτήν τη μειωμένη αγγειακή απάντηση [173-175]. Ταυτόχρονα όμως για τη μειωμένη αγγειακή ανταπόκριση, φαίνεται να ευθύνεται και μια δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος που περιλαμβάνει τόσο το συμπαθητικό, όσο και το παρασυμπαθητικό του σκέλος [176,177]. Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος έχει μελετηθεί μέσα από τεστ ελέγχου των καρδιαγγειακών αντανάκλαστικών, όπως για παράδειγμα τεστ που μετράνε κατά πόσο αυξάνει η καρδιακή συχνότητα μετά την πρόκληση υπότασης (π.χ απότομη έγερση στην όρθια θέση). Στα περισσότερα από αυτά τα τεστ, έχουν προκύψει αποτελέσματα συμβατά με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, κάτι που μπορεί να έχει συσχέτιση και με την καρδιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται στην κίρρωση του ήπατος.

6.1.7 Άλλοι παθογενετικοί μηχανισμοί

Διαταραχές των συνδετικών πρωτεϊνών καθώς και αυτών που είναι υπεύθυνες για την έναρξη της σύσπασης της μυοκαρδιακής ίνας, πιθανότατα παίζουν ρόλο στη παρατηρούμενη διαστολική και συστολική καρδιακή δυσλειτουργία της κίρρωσης. Σε κίρρωτικά ποντίκια, η υπερέκφραση των βαρέων αλυσίδων β-μυοσίνης, φαίνεται να προκαλεί αρνητική επίδραση στη συστολική λειτουργία [178], ενώ η αύξηση του λόγου του πιο δύσκαμπτου κολλαγόνου τύπου I σε σχέση με το πιο εύκαμπτο κολλαγόνο τύπου III, συντελεί στη μειωμένη ενδοτικότητα της καρδιάς των κίρρωτικών και συνεπώς στη διαστολική δυσλειτουργία [179]. Η αύξηση του CO που παρατηρείται στην κυκλοφορία των κίρρωτικών, μπορεί να συμβάλει και αυτή στην παθογένεση της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας, κάτι που αποδεικνύεται από την παρατηρούμενη βελτίωση της συστολικής καρδιακής λειτουργίας μετά από αναστολή της δράσης του CO [180]. Τέλος, έχει γίνει λόγος και για πιθανή ανασταλτική δράση των χολικών αλάτων πάνω στο μυοκάρδιο. Ο Jacob και συν. ανέδειξαν μειωμένη καρδιακή λειτουργικότητα σε ποντίκια με ίκτερο, που προκλήθηκε μετά από τριήμερη περίδεση των εξωηπατικών τους χοληφόρων, χωρίς να υπάρχει κίρρωτικό υπόβαθρο [181]. Παρομοίως οι Lumlertgol και συν. παρατήρησαν μειωμένη καρδιακή συσπαστικότητα σε ικτερικούς ασθενείς [182]. Σε *in vitro* μελέτη, ανεδείχθη ότι η συσπαστική απάντηση του καρδιακού μυός επηρεαζόταν όταν εμβαπτιζόταν σε διάφορα χολικά άλατα [183]. Τέλος, έχει τεκμηριωθεί επίδραση των χολικών αλάτων πάνω στους διαύλους ασβεστίου των αγγείων [184], αλλά ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου τα χολικά άλατα επιδρούν στο μυοκάρδιο δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. Στην **Εικόνα 6** απεικονίζονται όλοι οι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας, όπως έχουν αποτυπωθεί αναλυτικά στο κείμενο.

Εικόνα 6. Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας

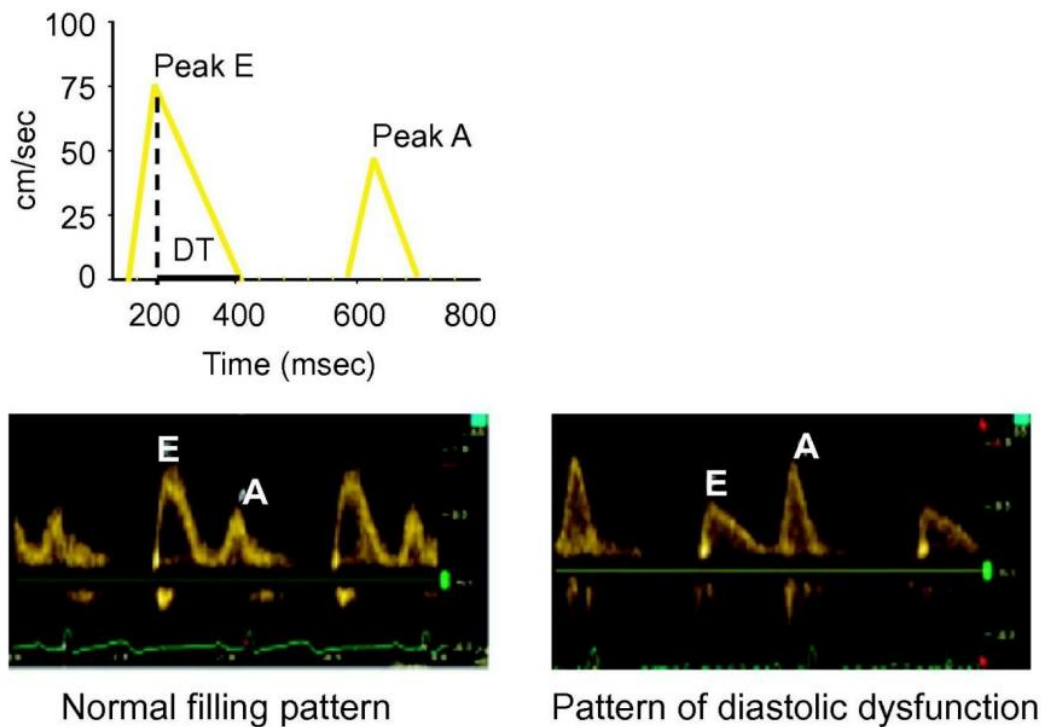
Δυναμικοί μηχανισμοί πρόκλησης διαταραχών στη συσπαστική λειτουργία των μυοκαρδιακών ινών στους ασθενείς με κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια: Μείωση των β-αδρενεργικών υποδοχέων στη μεμβράνη και μειωμένη δράση των πρωτεϊνών G (G_{ai}: inhibitory G-protein; G_{as}: stimulatory G-protein), ενεργοποίηση των υποδοχέων 1 των ενδογενών κανναβινοειδών και αυξημένη δράση καρδιοκατασταλτικών παραγόντων όπως η αιμοξυγενάση (HO), το μονοξείδιο του άνθρακα (CO), το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α). Επίσης διαταραχή στη λειτουργία των διαύλων καλίου, αναστολή των διαύλων ασβεστίου και αυξημένη ρευστότητα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης (αυξημένος λόγος χοληστερόλης/φωσφολιπίδια), επίσης συμβάλουν στη μειωμένη απελευθέρωση ασβεστίου και συνεπώς σε μειωμένη συσπαστικότητα, κάτι στο οποίο συμβάλει και η διαταραχή στη σχέση μεταξύ τιτίνων και ινών κολλαγόνου. (AC: adenylycyclase, RGS: regulator of G-protein signaling, PDE: phosphodiesterase, PKA: protein kinase A, SR: sarcoplasmatic reticulum)

6.2 Διαστολική δυσλειτουργία

Ένα από τα χαρακτηριστικά της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας είναι η παθολογική διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, που οφείλεται στη μειωμένη ενδοτικότητα και χαλάρωση της. Λόγω της διαταραχής αυτής, ο αριστερός κόλπος συμβάλει σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι συμβαίνει φυσιολογικά στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας, μέσω αυξημένης συσπαστικότητας του [185]. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της διαστολικής

δυσλειτουργίας στην κίρρωση είναι η μειωμένη ενδοτικότητα του μυοκαρδίου, απόρροια της αυξημένης του σκληρότητας, που οφείλεται στο συνδυασμό της αυξημένης ίνωσης, της ήπιας υπερτροφίας και του παρατηρούμενου υπενδοθηλιακού οιδήματός της [186]. Υπάρχουν ενδείξεις μέσα από πειραματικές αλλά και από κλινικές μελέτες, πως η αυξημένη πρόσληψη νατρίου οδηγεί σε υπερτροφία του μυοκαρδίου [187,188]. Συνεπώς η κατακράτηση νατρίου που παρατηρείται στην κίρρωση μέσω του ενεργοποιημένου άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, προφανώς συνδράμει στην πρόκληση διαστολικής δυσλειτουργίας. Η αύξηση της σκληρότητας του μυοκαρδίου και η συνεπαγόμενη διαστολική δυσλειτουργία, εκτιμώνται μέσα από δείκτες που εκφράζουν το χρόνο χαλάρωσης της αριστερής κοιλίας. Οι Finucci και συν. βρήκαν με υπερηχογράφημα Doppler, πως οι κιρρωτικοί ασθενείς σε σχέση με τους μη κιρρωτικούς, είχαν μειωμένο λόγο E/A (κύμα E: πρώιμη φάση της κοιλιακής διαστολής, κύμα A: ταχύτητα πλήρωσης της αριστερής κοιλίας κατά την τελική φάση όπου συμμετέχει η συστολή του αριστερού κόλπου) και καθυστερημένη πρώιμη διαστολική διαμιτροειδική πλήρωση [189]. Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώθηκαν αργότερα και από τον Pozzi και συν. καθώς και από τον Torregrosa και συν, οι οποίοι ανέδειξαν πως οι διαταραχές αυτές ήταν ακόμα μεγαλύτερες στους κιρρωτικούς με ασκίτη [190,191] (**Εικόνα 7**). Στους κιρρωτικούς ασθενείς, ιδίως σε αυτούς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (atrial natriuretic peptide [ANP]) [192]. Το ANP εκλύεται από τη βλάβη των κολπικών μυοκαρδιακών ινών, λόγω της συνεχούς διάτασης που υφίστανται σε περιπτώσεις αυξημένου ενδοαγγειακού όγκου, κάτι που όπως γνωρίζουμε παρατηρείται στην κίρρωση [192].

Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση της διαμτροειδικής ροής στο υπερηχογράφημα Doppler.



Σχηματική απεικόνιση της διαμτροειδικής ροής στο υπερηχογράφημα Doppler. Το κύμα E υποδηλώνει την πρώτη πλήρωση της αρ. κοιλίας, ενώ το κύμα A την καθυστερημένη κοιλιακή συμμετοχή. Η διαστολική δυσλειτουργία προκαλεί χαρακτηριστικές μεταβολές στις ροές, όπως π.χ αύξηση του λόγου E/A, παράταση του χρόνου επιβράδυνσης (DT: deceleration time). Στο αριστερό τμήμα του σχήματος αποτυπώνεται η φυσιολογική πλήρωση της αρ. κοιλίας, ενώ στο δεξιό τμήμα αναδεικνύεται η εικόνα της διαστολικής δυσλειτουργίας.

Ο Nazar και συν. βρήκαν αυξημένα επίπεδα ANP σε ποσοστό 57% μεταξύ 102 κιρρωτικών ασθενών και οι συγκεντρώσεις του σχετίζονταν με το βαθμό της ηπατικής βλάβης [193]. Τα επίπεδα του ANP επίσης σχετίζονται όπως έχουν αναδείξει άλλες μελέτες, και με το βαθμό της διαστολικής καρδιακής δυσλειτουργίας [194]. Οι ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε αλλαγές του ενδοαγγειακού όγκου, κάτι που για παράδειγμα μπορεί να συμβεί μετά την τοποθέτηση TIPS. Έτσι στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, η τοποθέτηση TIPS μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω αύξηση της διαμέτρου του αριστερού κόλπου και αύξηση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών φλεβών, κάτι που αναδεικνύει την ανικανότητα του μυοκαρδίου να δεχθεί αυξημένο όγκο προφόρτιου [195,197]. Στη μελέτη των

Cazzaniga και συν, παρατηρήθηκε ότι μετά την τοποθέτηση TIPS, η θνητότητα ήταν αυξημένη στους ασθενείς εκείνους με διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας [198].

6.3 Συστολική δυσλειτουργία

Παρόλο που οι ασθενείς με κίρρωση ήπατος παρουσιάζουν μια χαρακτηριστική αύξηση της καρδιακής παροχής, πρέπει να εξετάζονται για το ενδεχόμενο ύπαρξης συστολικής καρδιακής δυσλειτουργίας. Αυτό διότι αν και οι περισσότεροι κίρρωτικοί παρουσιάζουν φυσιολογικές πιέσεις αριστερής κοιλίας και φυσιολογικό ή αυξημένο κλάσμα εξωθήσεως στην ηρεμία, κατά τη διάρκεια άσκησης δεν αυξάνουν ούτε τον καρδιακό ρυθμό, ούτε το κλάσμα εξώθησης στο βαθμό που θα έπρεπε, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται αύξηση των πιέσεων στην αριστερή κοιλία, στοιχεία που συνηγορούν με δυσλειτουργία αυτής [185,199,200]. Εδώ θα πρέπει να τονιστεί πως οι ασθενείς με κίρρωση, παρουσιάζουν σπλαγχνική αγγειοδιαστολή και πτώση της αρτηριακής πίεσης με συνέπεια το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας να είναι χαμηλό. Έτσι λόγω των χαμηλών πιέσεων που αυτή δέχεται, είναι δυνατό να συγκαλυφθεί μια ενδεχόμενη δυσλειτουργία της συσταλτικότητάς της. Σε περίπτωση όμως χορήγησης αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, όπως τερλιπρεσσίνης ή αγγειοτενσίνης II, που προκαλούν αύξηση του μεταφορτίου, ή σε περίπτωση φυσικού ή φαρμακολογικού στρες, μπορεί να αποκαλυφθεί μια ήπια, λανθάνουσα, συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, κάτι που γίνεται αντιληπτό από τη μείωση που παρατηρείται στο κλάσμα εξώθησης, καθώς και από την αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου και των τελοδιαστολικών πιέσεων της αριστερής κοιλίας [201-204]. Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη του Limas και συν, η χορήγηση αγγειοτενσίνης II σε κίρρωτικούς ασθενείς, προκάλεσε διπλασιασμό της πίεσης ενσφύνωσης των πνευμονικών φλεβών, χωρίς αλλαγές στην καρδιακή παροχή [201]. Ανάλογα αποτελέσματα έχουν εξαχθεί και από στρες υπερηχογράφημα μετά από χορήγηση δοβουταμίνης [205]. Η αδυναμία του μυοκαρδιακού μυός να αυξήσει την καρδιακή παροχή μετά το στρες, δεν οφείλεται μόνο στην αδυναμία αύξησης της ινότροπης δράσης, αλλά και σε διαταραχή της χρονότροπης απάντησής της [146,206]. Η μυοκαρδιακή μάζα της αριστερής κοιλίας, αυξάνεται σε ορισμένους κίρρωτικούς ασθενείς, ιδιαίτερα δε στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα [207]. Επίσης σε έλεγχο με μαγνητική τομογραφία καρδιάς, έχει αναδειχθεί μια τάση αύξησης των όγκων του αριστερού κόλπου και του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας, σημεία όμως που σχετίζονται περισσότερο με διαστολική δυσλειτουργία [187,198].

Βοηθητικά στοιχεία για τη διερεύνηση αλλά και την αξιολόγηση πιθανής καρδιακής δυσλειτουργίας αποτελεί η ανεύρεση στο αίμα, υψηλών επιπέδων Τροπονίνης Ι και BNP, πρωτεϊνών που σχετίζονται με την παρουσία βλάβης μυοκαρδιακών ινών. Η Τροπονίνη Ι αυξάνεται σε ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου, αλλά ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα και σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Πιο συγκεκριμένα στους συγκεκριμένους ασθενείς, ο όγκος παλμού της αριστερής κοιλίας είναι μειωμένος, όπως επίσης και ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας, στοιχεία ενδεικτικά παρουσίας υποκλινικής μυοκαρδιακής βλάβης [208]. Όσον αφορά τον εγκεφαλικό νατριουρητικό παράγοντα, έχει ανευρεθεί αυξημένος στο πλάσμα ασθενών που πάσχουν τόσο από αντιρροπούμενη, όσο και από μη αντιρροπούμενη κίρρωση [209]. Η πρωτεΐνη αυτή σχετίζεται με τη σοβαρότητα της κίρρωσης και το βαθμό καρδιακής δυσλειτουργίας και μυοκαρδιακής υπερτροφίας, αποτελώντας ένα πολύ χρήσιμο δείκτη για την ανίχνευση των ασθενών με κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια [210,211].

6.4 Διαταραχές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Παράταση του διαστήματος QT εμφανίζεται σε ένα ποσοστό έως και 50% των κίρρωτικών ασθενών [212] και φαίνεται να μη σχετίζεται με την αιτιολογία της κίρρωσης, μια και παρατηρείται τόσο στην αλκοολική, όσο και στη μη αλκοολική κίρρωση [213-215]. Όπως έχουν δείξει οι Bernardi και συν, η παράταση του QT σχετίζεται με το βαθμό ηπατικής ανεπάρκειας, τα κυκλοφορούντα επίπεδα νοραδρεναλίνης, καθώς και με την επιβίωση [216], αν και αυτό το τελευταίο έχει αμφισβητηθεί από άλλες μελέτες [217]. Η παράταση του διαστήματος QT, σχετίζεται με δείκτες που συνηγορούν υπέρ δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αναστρέφεται μερικώς μετά από επιτυχή μεταμόσχευση ήπατος [218-220]. Η παρατήρηση όμως πως το διάστημα QT παρατείνεται ακόμα και σε πυλαία υπέρταση μη κίρρωτικής αιτιολογίας, καθώς και το γεγονός της περαιτέρω επιδείνωσής του μετά την τοποθέτηση TIPS, εγείρουν την υποψία της συμμετοχής των πυλαιο-συστηματικών αναστομώνσεων στην παθοφυσιολογία της διαταραχής της κοιλιακής επαναπόλωσης [221,222]. Έρευνες που είχαν σαν σκοπό τη μελέτη της διασποράς του διαστήματος QT (διαφορές δηλαδή μεταξύ του μικρότερου και μεγαλύτερου διαστήματος), ανέδειξαν φυσιολογικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της ημέρας και φυσιολογική διασπορά, κάτι που σε συνδυασμό με την παράταση του διαστήματος, θέτει την υπόνοια καθυστέρησης της επαναπόλωσης των μυοκαρδιακών ινών στην κίρρωση [223]. Ο ηλεκτρομηχανικός διαχωρισμός είναι μια λειτουργική διαταραχή μεταξύ της ηλεκτρικής και της μηχανικής σύζευξης και έχει απόδειχθεί από πειραματικές μελέτες πως αποτελεί χαρακτηριστική ανωμαλία της καρδιακής

λειτουργικότητας στην κίρρωση [150,155]. Οι Bernardi και συν. μετρώντας τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των καρδιακών συστολών βρήκαν πως, παρά την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η καρδιαγγειακή απάντηση στην άσκηση ήταν μειωμένη, κάτι που αναδεικνύει ανωμαλία στην ηλεκτρομηχανική σύζευξη. Τα ίδια περίπου αποτελέσματα εξάγονται και από τη μελέτη των Henriksen και συν. όπου μεταξύ 48 κίρρωτικών και 17 ατόμων ελέγχου, ευρέθη σημαντική διαφορά μεταξύ της ηλεκτρικής και της μηχανικής συστολής, με την τελευταία να είναι πολύ πιο παρατεταμένης διάρκειας στους κίρρωτικούς, ενώ όπως ήταν αναμενόμενο, στην ομάδα ελέγχου υπήρχε άμεση συσχέτιση μεταξύ του διαστήματος QT και της διάρκειας της μηχανικής συστολής [224]. Τα ανωτέρω υποδεικνύουν διαταραχή στη σχέση μεταξύ καρδιακής διέγερσης-σύσπασης στην κίρρωση του ήπατος.

Η χρήση μη εκλεκτικών β-αδρενεργικών αποκλειστών στους κίρρωτικούς ασθενείς, έχει φανεί πως μειώνει την παράταση του QT διαστήματος [225]. Ο Zambruni και συν, έδειξαν πως η χρόνια χρήση β-αποκλειστών, μείωσε το διάστημα QT μόνο στους ασθενείς εκείνους που παρουσίαζαν παράταση του εν λόγω διαστήματος πριν την έναρξη της αγωγής [226]. Παρά την παράταση του QT, οι ασθενείς με κίρρωση ήπατος δεν εμφανίζουν επικίνδυνες αρρυθμίες, ενώ δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα στοιχεία ότι η χρόνια χορήγηση β-αποκλειστών μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης τέτοιων αρρυθμιών στους ασθενείς αυτούς. Ως εκ τούτου, η παράταση του διαστήματος QT αυτή καθαυτή, δεν αποτελεί ένδειξη για έναρξη θεραπείας με β-αποκλειστές στους κίρρωτικούς ασθενείς.

6.5 Δυσλειτουργία της αυτόνομης καρδιακής δραστηριότητας

Η μειωμένη ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων, σαν μέρος της γενικότερης αυτόνομης καρδιακής δυσλειτουργίας στην κίρρωση, έχει αναδειχθεί σε πολλές μελέτες [217,223,227,228]. Η διαταραχή αυτή φαίνεται να σχετίζεται με το βαθμό των αιμοδυναμικών μεταβολών, καθώς και με τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών [229]. Από τη στιγμή που στην κίρρωση, η πτώση της αρτηριακής πίεσεως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των συστημάτων εκείνων που συντελούν στην επαναρρόφηση νατρίου και νερού από τους νεφρούς (ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη και αντιδιουρητική ορμόνη) και συνεπώς στην πρόκληση οιδημάτων και ασκίτη, η περαιτέρω πτώση της αρτηριακής πίεσεως, λόγω ενδεχόμενης δυσλειτουργίας των τασεοϋποδοχέων, θα επιφέρει επιπλέον επιδείνωση των ανωτέρω επιπλοκών που εμφανίζονται στην κίρρωση. Από την άλλη, παρατηρείται πολύ συχνά μειωμένη ικανότητα αύξησης του καρδιακού ρυθμού σε καταστάσεις στρες, κάτι που έχει φανεί να

σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ηπατικής ανεπάρκειας, το βαθμό της πυλαίας υπέρτασης και τη βαρύτητα της υποογκαιμίας στο σπλαγχνικό δίκτυο [222,223,230]. Ο συνδυασμός λοιπόν της μειωμένης ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων και της αδυναμίας ικανοποιητικής αύξησης της καρδιακής συχνότητας, συντελούν σε σημαντικό βαθμό στη συνολικότερη καρδιακή δυσλειτουργία της κίρρωσης.

6.6 Καρδιακή λειτουργία μετά την τοποθέτηση TIPS

Η τοποθέτηση TIPS οδηγεί σε απότομη αύξηση του ΔΕ καρδιακού προφόρτιου, λόγω απότομης μετακίνησης αίματος από το πυλαίο φλεβικό δίκτυο στη συστηματική κυκλοφορία. Ως αποτέλεσμα παρατηρείται μείωση των περιφερικών αντιστάσεων, αύξηση των αριστερών και δεξιών τελοδιαστολικών όγκων και αύξηση της καρδιακής παροχής και συνεπώς επιδείνωση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας [231-233]. Πολλές φορές η καρδιά των κίρρωτικών ασθενών, δεν μπορεί να ανταποκριθεί σε αυτήν την αύξηση των τελοδιαστολικών όγκων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής [195,196]. Έτσι η τοποθέτηση TIPS, μπορεί να αναδείξει μια λανθάνουσα κατάσταση κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας. Κάτι τέτοιο σπάνια γίνεται εμφανές μέσω της εκδήλωσης συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας [234], γίνεται όμως αντιληπτό μέσω της παρατηρούμενης αύξησης της διαμέτρου του αριστερής κόλπου και της πίεσης ενσφήνωσης στις πνευμονικές φλέβες, σημεία συμβατά με διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας [195,196]. Παράλληλα προκαλείται ακόμα μεγαλύτερη παράταση του QT διαστήματος [221]. Δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί αν οι μεταβολές που παρατηρούνται μετά την τοποθέτηση του TIPS είναι προσωρινές, ή αν έχουν πιο μόνιμο χαρακτήρα. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα ανωτέρω διαρκούν για μικρό χρονικό διάστημα [195,235,236], αλλά και μελέτες που αποδεικνύουν ότι οι διαταραχές παραμένουν ακόμα και 1 έτος μετά την τοποθέτηση του TIPS [195,237]. Φαίνεται όμως παρόλα αυτά, πως μετά από 6-12 μήνες, τόσο οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, όσο και η καρδιακή παροχή, τείνουν προς τις φυσιολογικές τιμές [196,197,236].

6.7 Καρδιακή λειτουργία και μεταμόσχευση ήπατος

Με την τοποθέτηση του ηπατικού μοσχεύματος, οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις διαφόρων καρδιοτοξικών και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων μειώνονται. Θα περίμενε λοιπόν κανείς, πως μετά την ηπατική μεταμόσχευση θα βελτιώνονταν οι αιμοδυναμικές παράμετροι και η υπερδυναμική κυκλοφορία. Όμως, ενώ κάποιοι μελετητές έχουν

αναδείξει αυτή την αναμενόμενη βελτίωση, κάποιοι άλλοι έχουν παρατηρήσει ότι η αύξηση της καρδιακής παροχής μπορεί να παραμείνει έως και 2 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση [238-240]. Κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, είναι δυνατό να παρουσιαστούν πολλά προβλήματα που οφείλονται σε διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας. Θα πρέπει όμως να γίνει ένας διαχωρισμός, μεταξύ των επιπλοκών που εμφανίζονται, λόγω καρδιακής βλάβης απότοκο μιας προϋπάρχουσας καρδιακής δυσλειτουργίας που επιβαρύνεται ακόμα περισσότερο από το χειρουργικό στρες, από αυτές που εμφανίζονται, λόγω καρδιακής βλάβης οφειλόμενης σε κακούς χειρουργικούς χειρισμούς. Έτσι για παράδειγμα μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, πτώση της καρδιακής παροχής λόγω μειωμένου προφόρτιου, απόρροια αιμορραγίας, ή απώλειας υγρών. Ή μπορεί να προκληθεί πνευμονικό οίδημα λόγω υπερφόρτωσης υγρών [241]. Όμως σε πολλές περιπτώσεις, η μείωση της καρδιακής παροχής οφείλεται σε προϋπάρχουσα λανθάνουσα καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία επιδεινώνεται και έτσι γίνεται συμπτωματική κατά τη διάρκεια του χειρουργικού στρες. Αυτό παρατηρείται κατά την περίοδο επαναιμάτωσης του μοσχεύματος και χαρακτηρίζεται από πτώση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης [241]. Έως σήμερα, δεν υπάρχουν αξιόπιστες μέθοδοι προεγχειρητικής ανίχνευσης αυτών των ασθενών που θα παρουσιάσουν αυτή την επιπλοκή. Σε μελέτη των Therapondos και συν, φάνηκε ότι μετρώντας τα επίπεδα του εγκεφαλικού νατριουρητικού παράγοντα μπορούμε να προδικάσουμε ποιοι ασθενείς θα εκδηλώσουν αυτό το σύνδρομο επαναιμάτωσης του μοσχεύματος [242]. Αντιθέτως ο Donovan και συν, είδαν ότι όσοι εμφάνισαν περιεγχειρητική καρδιακή ανεπάρκεια, είχαν απόλυτα φυσιολογική προεγχειρητική λειτουργία και έτσι δεν μπορεί κανείς να ξεχωρίσει ποιοι ασθενείς θα πρέπει να αποκλειστούν από τη διαδικασία της μεταμόσχευσης. Τέλος σε άλλη μελέτη, αυτή των Ripoll και συν, φάνηκε πως οι ασθενείς που παρουσίαζαν ανώμαλη καρδιακή απάντηση κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης, χρειάστηκαν μεγαλύτερο μετεγχειρητικό χρόνο αποκατάστασης, ενώ αυτό που φάνηκε να σχετίζεται με την εκδήλωση περιεγχειρητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ήταν η προεγχειρητική παρουσία υπονατριαιμίας ως συνέπεια της κίρρωσης [243]. Μετά την ηπατική μεταμόσχευση και εφόσον δεν υπάρξουν οι επιπλοκές που προαναφέραμε, σιγά σιγά αποκαθίσταται η αιμοδυναμική κυκλοφορία. Η καρδιακή παροχή που είναι υψηλή στην κίρρωση επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα, η καρδιακή συχνότητα μειώνεται, όπως και η πνευμονική αρτηριακή πίεση, ενώ η αρτηριακή πίεση γίνεται φυσιολογική μέσα από την αύξηση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων [239,240,244]. Σε μια περίοδο μεταξύ 6-12 μηνών από τη μεταμόσχευση, βελτιώνεται η διαστολική και η συστολική καρδιακή λειτουργία και μειώνεται η μάζα του μυοκαρδίου [190]. Επίσης βελτιώνεται η όποια δυσλειτουργία υπάρχει στο αυτόνομο

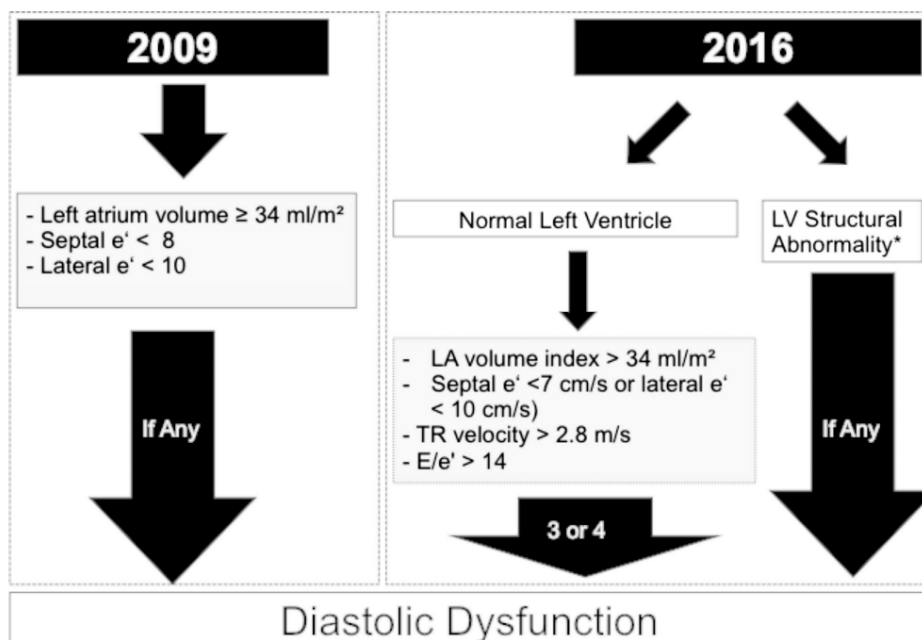
νευρικό σύστημα, ενώ στο 50% των ασθενών, αναστρέφεται η παράταση του QT διαστήματος, κάτι που οφείλεται τόσο στην αποκατάσταση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όσο και στην εξάλειψη των πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων [218,219,243,245,246]. Σε μια μειοψηφία ασθενών παρατηρείται επιδείνωση της παράτασης του διαστήματος QT [247].

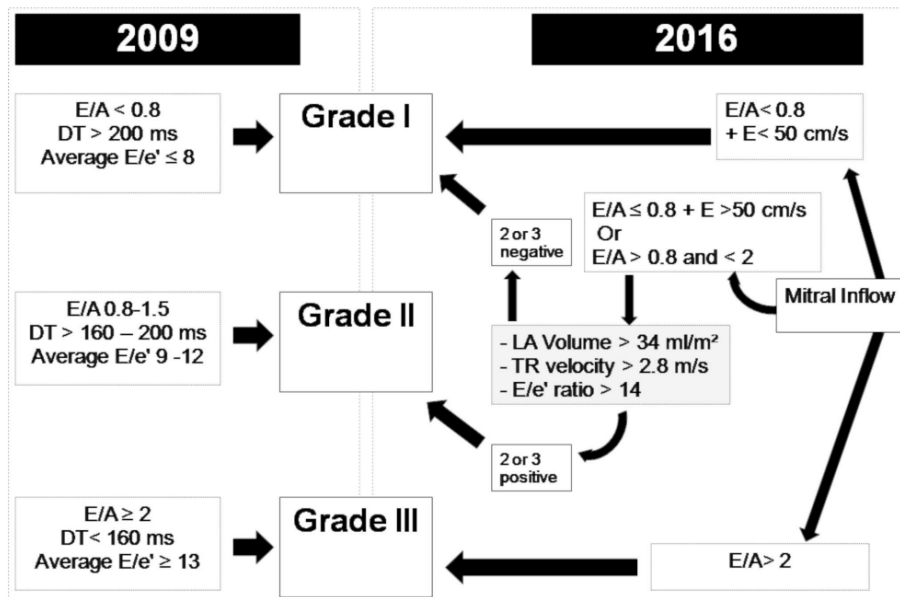
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ (ΔΔΑΚ), ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ, ΤΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΠΥΛΑΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

7.1 Διάγνωση και σταδιοποίηση της ΔΔΑΚ

Τα κυριότερα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια της ΔΔΑΚ σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος είναι τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας του 2009 και τα αναθεωρημένα του 2016 (**Εικόνα 8**) [248]. Με βάση τα κριτήρια αυτά μπορεί να σταδιοποιηθεί η ΔΔΑΚ (**Εικόνα 9**). Με βάση τα κριτήρια του 2016, η συχνότητα της ΔΔΑΚ είναι μικρότερη σε σχέση με αυτά του 2009. Ωστόσο, τα κριτήρια τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί έως τώρα και συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται στις προοπτικές μελέτες της ΔΔΑΚ των κίρρωτικών ασθενών είναι αυτά του 2009 και με βάση αυτά τα κριτήρια έχουν εκτιμηθεί προγνωστικοί παράμετροι. Η συστολική δυσλειτουργία ορίζεται ως κλάσμα εξώθησης <50% [248].

Εικόνα 8. Διαγνωστικά κριτήρια της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας



Εικόνα 9. Σταδιοποίηση της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας

7.2 Συσχέτιση της ΔΔΑΚ με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα

Μεταξύ των πιθανών παθογενετικών μηχανισμών της ΔΔΑΚ που εμφανίζεται σε ασθενείς με κίρρωση, ο ρόλος της φλεγμονώδους δραστηριότητας έχει λάβει αυξανόμενο ενδιαφέρον [249], αλλά τα υποστηρικτικά δεδομένα είναι περιορισμένα και αντικρουόμενα [250,251]. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών που μελετήθηκαν ήταν μικρός ενώ δεν μελετήθηκαν ξεχωριστά ασθενείς με και χωρίς ρήξη αντιρρόπησης.

7.3 Συσχέτιση της ΔΔΑΚ με τις επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης και την πρόγνωση των ασθενών με κίρρωση

Η ΔΔΑΚ είναι η πιο πρώιμη και επικρατούσα καρδιακή διαταραχή, ειδικά μεταξύ των ασθενών με ασκίτη όπου το ποσοστό της ΔΔΑΚ είναι υψηλό, ενώ η συστολική λειτουργία είναι συνήθως φυσιολογική σε συνθήκες ηρεμίας [252]. Η παρουσία ΔΔΑΚ σε ασθενείς με κίρρωση έχει θεωρηθεί ότι προδιαθέτει σε εμφάνιση οξείας νεφρικής δυσλειτουργίας [253] και ηπατονεφρικού συνδρόμου [254,255]. Ωστόσο, πολύ περιορισμένες πληροφορίες υπάρχουν σχετικά με τη νεφρική λειτουργία των ασθενών με κίρρωση, ασκίτη και ΔΔΑΚ [251] ενώ δεδομένα σχετικά με τη νεφρική αιμάτωση λείπουν. Επιπροσθέτως, η σύνδεση της παρουσίας και της βαρύτητας της ΔΔΑΚ με την επιβίωση

των ασθενών με κίρρωση δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί καθώς προηγούμενες μελέτες εξέτασαν μικτούς πληθυσμούς ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση και για μικρά χρονικά διαστήματα παρακολούθησης.

Η πυλαία υπέρταση είναι υπεύθυνη για τις περισσότερες επιπλοκές της κίρρωσης, όπως η κίρρωση, η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, και το ηπατονεφρικό σύνδρομο. Οι μη εκλεκτικοί β αποκλειστές έχουν χορηγούνται τα τελευταία περίπου 40 έτη για να μειώσουν την πίεση στην πυλαία φλέβα [89]. Μείωση της HVP $<12\text{mmHg}$ ή $>20\%$ από την αρχική τιμή μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο κίρρωσης και άλλων επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης και βελτιώνει την μακροπρόθεσμη επιβίωση [256]. Ωστόσο, η μέτρηση της HVP είναι μία επεμβατική τεχνική η οποία δεν είναι διαθέσιμη σε πολλά κέντρα. Για το λόγο αυτό, στην καθημερινή κλινική πράξη συστήνεται εμπειρικά προσαρμογή της δόσολογίας των β αποκλειστών ώστε να επιτευχθεί μείωση της καρδιακής συχνότητας στους 55-60 παλμούς/λεπτό ή μείωση $\geq 25\%$ από την αρχική τιμή [89,256].

Η προπρανολόλη ήταν ο πρώτος και πιο πολύ μελετημένος β αποκλειστής για τη θεραπεία της πυλαίας υπέρτασης με την καρβεδιλόλη να είναι ένας σχετικά πιο νέος παράγοντας. Η προπρανολόλη μειώνει την πυλαία υπέρταση με ένα συνδυασμό ενεργειών: ο αποκλεισμός των β1 αποκλειστών μειώνει την καρδιακή συχνότητα και την καρδιακή παροχή ενώ ο β2 αποκλεισμός οδηγεί σε σπλαγγχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή λόγω της μη αντιρροπούμενης α1 αδρενεργικής δραστηριότητας με τελικό αποτέλεσμα την μείωση εισερχόμενης ροής στην πυλαία φλέβα και της πυλαίας υπέρτασης [257]. Η καρβεδιλόλη προκαλεί ήπιο α1 αποκλεισμό [257] και αυξάνει την παραγωγή NO [258] προκαλώντας με αυτό τον τρόπο μείωση της ενδοηπατικής αγγειακής αντίστασης ενώ η χρόνια χορήγηση έχει αναφερθεί να αναστέλλει την ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων του ήπατος και την ηπατική ινογένεση. Με αυτή τη δράση η καρβεδιλόλη έχει τη δυνατότητα να επιτυγχάνει μεγαλύτερη μείωση της πίεσης στην πυλαία φλέβα από ότι η προπρανολόλη [259,260]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες BAVENO VII του 2022 η καρβεδιλόλη είναι β αποκλειστής πρώτης εκλογής για την πρόληψη της κίρρωσης σε ασθενείς με κίρρωση με και χωρίς ασκίτη [261]. Η τιτλοποίηση της δόσης της προπρανολόλης ξεκινάει από τα 20mg ημερησίως και μπορεί να αυξηθεί έως τα 320mg. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση της καρβεδιλόλης στην κίρρωση είναι 12.5mg/ημέρα καθώς οι μεγαλύτερες δόσεις δεν μειώνουν περαιτέρω την πυλαία υπέρταση ενώ αυξάνουν τον κίνδυνο για αρτηριακή υπόταση [89,256].

Ωστόσο, την τελευταία δεκαετία έχει συζητηθεί αρκετά η ασφάλεια της χορήγησης β αποκλειστών σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση [262]. Ειδικότερα, μία προοπτική μελέτη παρατήρησης [263] και άλλες αναδρομικές μελέτες [264-266] έδειξαν ότι οι β αποκλειστές μπορεί να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας και υψηλότερη θνητότητα σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη. Με βάση τα ευρήματα αυτών των μελετών θεωρήθηκε ότι οι β αποκλειστές μπορεί να επιδεινώσουν τη συστηματική αρτηριακή αγγειοδιαστολή και να μειώσουν την καρδιακή παροχή σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη προκαλώντας μείωση της αιμάτωσης των οργάνων και ιδίως των νεφρών, με οργανική βλάβη και αυξημένη θνητότητα [257,262].

Πράγματι, η μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής σε προχωρημένη κίρρωση έχουν αναγνωριστεί ως ισχυροί προγνωστικοί δείκτες ηπατονεφρικού συνδρόμου και θανάτου [43,267]. Ειδικά η καρβεδιλόλη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί μεγαλύτερη πτώση αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με την προπρανολόλη [268] η οποία με τη σειρά της θα μπορούσε να θέσει σε μεγαλύτερο κίνδυνο τη νεφρική λειτουργία από ότι η προπρανολόλη σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη. Ακόμη περισσότερο, η χορήγηση καρβεδιλόλης σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη φάνηκε να συνδέεται με μεγαλύτερη θνητότητα σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση [269]. Για τον ίδιο λόγο, δόσεις προπρανολόλης >160mg (1) δεν συστήνονται σε ασθενείς με κλινικά σημαντικό ασκίτη ενώ η χορήγηση καρβεδιλόλης αντιμετωπίζεται με προβληματισμό [257]. Στην πραγματικότητα, η αβεβαιότητα που υπάρχει σχετικά με την ασφάλεια της καρβεδιλόλης και της προπρανολόλης σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη είναι αρκετά αβέβαιη καθώς δεν υπάρχουν ισχυρά προοπτικά δεδομένα για την χρόνια χορήγησή τους.

8.2 Ο ρόλος των β-αποκλειστών στη θεραπεία της ΔΔΑΚ

Έως τώρα δεν υπάρχουν θεραπευτικές συστάσεις για την ΔΔΑΚ σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Υπάρχει μόνο μία μελέτη έως τώρα η οποία έδειξε ότι η χορήγηση καρβεδιλόλης βελτίωσε σημαντικά δείκτες της ΔΔΑΚ σε ασθενείς με κίρρωση μετά από χορήγηση ενός έτους [270].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Δεδομένου ότι ο ασκίτης αποτελεί την συχνότερη εκδήλωση πυλαίας υπέρτασης και ρήξης αντιρρόπησης:

1. Εκτιμήθηκε η συχνότητα της ΔΔΑΚ σε ασθενείς με κίρρωση με και χωρίς ασκίτη χωρίς διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.
2. Διερευνήθηκε η συσχέτιση της ΔΔΑΚ με τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, την κυκλοφορική λειτουργία και τη νεφρική λειτουργία και αιμοδυναμική στους ασθενείς με ασκίτη.
3. Εκτιμήθηκε συγκριτικά η διαστολική λειτουργία στους ασθενείς με ασκίτη που ελάμβαναν και αυτούς που δεν ελάμβαναν προπρανολόλη.
4. Μεταξύ των ασθενών με κίρρωση, ασκίτη και ΔΔΑΚ που λάμβαναν προπρανολόλη, εκτιμήθηκαν τα αποτελέσματα της αντικατάστασης της προπρανολόλης από την καρβεδιλόλη στην διαστολική λειτουργία συγκριτικά με τη συνέχιση της προπρανολόλης ενώ εκτιμήθηκαν παράλληλα τυχόν μεταβολές στην συστηματική αιμοδυναμική και τη νεφρική λειτουργία.
5. Διερευνήθηκε ο ρόλος της ΔΔΑΚ στην εμφάνιση συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης, ηπατονεφρικού συνδρόμου και θανάτου σχετιζόμενου με την ηπατική νόσο σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

10.1 Ασθενείς

Εκτιμήθηκαν ασθενείς με κίρρωση ήπατος με και χωρίς ιστορικό ασκίτη που παρακολουθούνταν στο εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από το Μάιο του 2014 έως το Μάιο του 2020. Γραπτή συγκατάθεση αποκτήθηκε από κάθε ασθενή. Η μελέτη ήταν σύμφωνη με την διακήρυξη του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την αρμόδια Επιτροπή Ηθικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την κλινική έρευνα.

Η διάγνωση της κίρρωσης βασίστηκε στη βιοψία ήπατος ή σε συνδυασμό κλινικοεργαστηριακών δεδομένων, ενδοσκοπικών ευρημάτων και απεικονιστικών χαρακτηριστικών. Οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη αν είχαν: α) κίρρωση οποιασδήποτε αιτιολογίας, β) ηλικία 18-75 ετών, γ) ασκίτη 2^{ου}/3^{ου} βαθμού ανταποκρινόμενο στα διουρητικά (για τους ασθενείς με ασκίτη), δ) σταθερή κρεατινίνη ορού <1.5 mg/dL, ε) λήψη προπρανολόλης >3 μήνες) όσον αφορά τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με β-αποκλειστή. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: α) ηπατική εγκεφαλοπάθεια 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ή 2^{ου} βαθμού μη επαρκώς ανταποκρινόμενη στην θεραπεία, β) ιστορικό κίρρωσης και αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας ή άλλης βακτηριακής λοίμωξης 3 τουλάχιστο μήνες πριν την είσοδο στη μελέτη, γ) θρόμβωση πυλαίας φλέβας διαγνωσμένη με Doppler υπερηχογραφία, δ) ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ή άλλη κακοήθεια, ε) ολική χολερυθρίνη ορού >5mg/dL και/ή INR>2.5, ζ) πρόσφατη (εντός 6 μηνών) ή ενεργός κατανάλωση αλκοόλ, η) Child-Pugh βαθμολογία >12, θ) διενέργεια TIPS, ι) θεραπεία με αντιυπερτασικά φάρμακα όπως ανταγωνιστές ασβεστίου και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, κ) ιστορικό καρδιαγγειακής, πνευμονικής ή νεφρικής νόσου και κ) μη ελεγχόμενος διαβήτης. Η λήψη β-αποκλειστών και διουρητικών δεν διακόπηκε στη διάρκεια της διερεύνησης. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν δίαιτα πτωχή σε νάτριο.

10.2 Σχεδιασμός της μελέτης

Την ημέρα πριν την διερεύνηση, μία αναλυτική εξέταση πραγματοποιήθηκε και τα ακόλουθα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά καταγράφηκαν σε κάθε ασθενή: ηλικία, φύλο, αιτιολογία της κίρρωσης, ιστορικό κίρρωσης, παρουσία ή ιστορικό εγκεφαλοπάθειας,

χρήση β-αποκλειστών και παρουσία διαβήτη. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εργαστηριακές εξετάσεις όπως γενική αίματος, ηπατική βιοχημεία, νεφρική λειτουργία και πηκτικότητα. Το MELD score και η Child-Pugh κατάταξη υπολογίστηκαν με βάση εργαστηριακά ευρήματα. Στις 8.00 π.μ. την πρώτη ημέρα της μελέτης, λήφθηκαν δείγματα αίματος στην ύπτια θέση μετά από βραδινή νηστεία για την μέτρηση επιπέδων αγγειοδραστικών παραγόντων (δραστικότητα ρενίνης πλάσματος [ΔΡΠ]) και επίπεδα αλδοστερόνης και νοραδρεναλίνης πλάσματος), και φλεγμονωδών παραγόντων (LBP, TNF-α και IL-6). Τα δείγματα ορού και πλάσματος αποθηκεύτηκαν στους -80 °C μέχρι να αναλυθούν. Αμέσως μετά τη λήψη δειγμάτων αίματος πραγματοποιήθηκε εκτίμηση παραμέτρων της συστηματικής αιμοδυναμικής και διαθωρακικός υπέρηχος καρδιάς για την εκτίμηση της διαστολικής και της συστολικής λειτουργίας. Η εκτίμηση της ενεργού νεφρικής ροής πλάσματος (NRP) πραγματοποιήθηκε επίσης την πρώτη ημέρα μετά τον υπέρηχο καρδιάς. Τη δεύτερη ημέρα, εκτιμήθηκε ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ). Όσον αφορά τους ασθενείς χωρίς ασκίτη πραγματοποιήθηκε μόνο εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας σε συνδυασμό με εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας.

Μετά την πραγματοποίηση των αρχικών μετρήσεων, οι ασθενείς που ελάμβαναν προπρανολόλη τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 να αντικαταστήσουν την προπρανολόλη με καρβεδιλόλη χωρίς μεσοδιάστημα διακοπής ή να παραμείνουν στην προπρανολόλη. Η τυχαιοποίηση πραγματοποιήθηκε με κλειστούς φακέλους που καθόριζαν αν ο ασθενής θα λάβει καρβεδιλόλη ή θα συνεχίσει με προπρανολόλη. Η καρβεδιλόλη χορηγήθηκε σε αρχική δόση 6.25mg/ημέρα και μετά από 3 ημέρες η οποία αυξανόταν σε 12.5mg/ημέρα αν η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >90mmHg με τους στόχους όσον αφορά την καρδιακή συχνότητα να είναι ίδιοι με αυτούς για την προπρανολόλη. Οι ασθενείς που δεν ανέχονταν την δόση καρβεδιλόλης 12.5mg ή δεν ανταποκρινόταν όσον αφορά την καρδιακή συχνότητα λάμβαναν εκ νέου προπρανολόλη και αποκλείονταν από την ανάλυση. Οι αρχικές μετρήσεις της καρδιακής λειτουργίας και της συστηματικής αιμοδυναμικής επαναλήφθηκαν σε 6 μήνες και στις δύο ομάδες ασθενών. Επίσης, ο ΡΣΔ κατά την τυχαιοποίηση και στους 6 μήνες υπολογίστηκε με τον δείκτη MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-6.

Η έναρξη παρακολούθησης ξεκίνησε μετά την ολοκλήρωση των αρχικών μετρήσεων. Οι ασθενείς είχαν παρακολούθηση έως το θάνατο, τη μεταμόσχευση ήπατος, την διενέργεια TIPS ή τον Μάιο του 2024. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης καταγράφηκε και αναλύθηκε στους ασθενείς με ασκίτη: α) η υποτροπή του ασκίτη, β) η εμφάνιση/επανεμφάνιση κίρσορραγίας ή εγκεφαλοπάθειας, γ) η εμφάνιση ηπατονεφρικού συνδρόμου και δ) η θνητότητα λόγω της ηπατικής νόσου

10.3 Υπέρηχος καρδιάς

Χρησιμοποιήθηκε υπερηχοκαρδιογράφος pulsed-wave (PW) με χρήση ιστικού Doppler (Tissue Doppler Imaging-TDI) (Philips EPIQ 7C, Philips Healthcare, Andover, MA, USA). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από έμπειρο καρδιολόγο με βάση τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας (American Society of Echocardiography) [271]. Χρησιμοποιώντας το M-mode εκτιμήθηκαν το κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας στην ηρεμία (left ventricular ejection fraction [LVEF%]) και ο δείκτης όγκου του αριστερού κόλπου (left atrial volume index [LAVI]) με τη μέθοδο Simpson [272] καθώς επίσης και η καρδιακή παροχή. Η pulsed Doppler τεχνική χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει το κύμα E, το κύμα A και το λόγο τους (E/A) και το χρόνο επιβράδυνσης του κύματος E (deceleration time [DT]). Με το ιστικό Doppler εκτιμήθηκαν η πρώιμη διαστολική ταχύτητα πλήρωσης διαμέσου του διαφραγματικού άκρου του μιτροειδικού δακτυλίου (e'septal), η πρώιμη διαστολική ταχύτητα πλήρωσης διαμέσου του ελεύθερου άκρου του μιτροειδικού δακτυλίου (e'lateral), η μέση τιμή της πρώιμης διαστολικής ταχύτητας πλήρωσης διαμέσου του μιτροειδικού δακτυλίου [$e' = (e'septal + e'lateral)/2$] και υπολογίστηκε ο λόγος E/e'. Ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (isovolumic relaxation time [IVRT]) επίσης εκτιμήθηκε με το ιστικό Doppler.

10.4 Ορισμοί

Η διάγνωση της ΔΔΑΚ τέθηκε στους ασθενείς που παρουσίαζαν $e'septal < 8$ cm/s και $e'lateral < 10$ cm/s, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας του 2009 [271]. Η βαρύτητα της ΔΔΑΚ κατηγοριοποιήθηκε ως βαθμός 1: $e' < 8$ cm/sec, E/e' λόγος ≤ 8 , E/A λόγος < 0.8 και DT > 200 ms, βαθμός 2: $e' < 8$ cm/sec, E/e' λόγος 9–12, E/A λόγος 0.8–1.5 και DT 160–200 ms και βαθμός 3: $e' < 8$ cm/sec, E/e' λόγος ≥ 13 , E/A λόγος ≥ 2 και DT < 160 ms. Η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας εκτιμήθηκε βάσει του LVEF. Τιμή $> 50\%$ θεωρήθηκε φυσιολογική [271]. Για τους σκοπούς της παρούσης μελέτης η διάγνωση του ηπατονεφρικού συνδρόμου έγινε με βάση τα κριτήρια του 2007 για την περίοδο 2014-2015 της μελέτης [105] και τα κριτήρια του 2016 για την περίοδο 2016-2020 [273]. Ως θάνατος λόγω της κίρρωσης ορίστηκε αυτός που οφειλόταν σε κίρρωση, ηπατονεφρικό σύνδρομο, βακτηριακή λοίμωξη, ηπατοκυτταρικό καρκίνο και ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια [274].

10.5 Εκτίμηση συστηματικών αιμοδυναμικών παραμέτρων

Η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) εκτιμήθηκαν με αυτόματη παλμομετρική συσκευή πριν τον υπερηχογραφικό έλεγχο καρδιάς. Ο λόγος ΜΑΠ/καρδιακή παροχή χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης της συστηματικής αγγειακής αντίστασης.

10.6 Ραδιοϊσοτοπική εκτίμηση νεφρικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής

Η νεφρική λειτουργία και αιμοδυναμική εκτιμήθηκαν με ραδιοϊσοτοπικές μεθόδους. Συγκεκριμένα, μία δραστηριότητα περίπου 111 MBq (3 mCi) 99mTechnetium-mercapto-acetyl-triglycine (99mTc-MAG3; NephroMAG 0,2 mg, ROTOP Pharmaka GmbH, Dresden, Germany) και 148 MBq (5 mCi) 99mTc-diethylene-triamine-pentaacetic acid (99mTc-DTPA; PENTACIS, CIS bio international, Saclay, France) χορηγήθηκαν εφάπαξ ενδοφλέβια για τον υπολογισμό της ενεργού ΝΡΠ και του ΡΣΔ, αντίστοιχα. Μεταξύ των δύο ραδιοϊσοτόπων μεθόδων μεσολάβησαν 24 ώρες ώστε να αποφευχθεί αλληλεπίδρασή τους. Η ενεργός ΝΡΠ και ο ΡΣΔ υπολογίστηκαν από το ρυθμό απομάκρυνσης του κάθε ραδιοϊσοτόπου από το πλάσμα λαμβάνοντας δείγματα αίματος στα 10 και 95 λεπτά όσον αφορά το 99mTechnetium-mercapto-acetyl-triglycine και στα 120 και 240 λεπτά όσον αφορά το 99mTc-diethylene-triamine-pentaacetic acid. Η ραδιενεργός δραστηριότητα στα δείγματα αίματος μετρήθηκε με gamma counter (Atomlab 950 Medical Spectrometer, Biodex Medical Systems, USA). Η ΝΡΠ υπολογίστηκε από την ενεργό ΝΡΠ με ειδικό συντελεστή για το ραδιοφάρμακο. Η νεφρική ροή αίματος (ΝΡΑ) υπολογίστηκε ως ΝΡΠ/1-αιματοκρίτης.

10.7 Υπολογισμός σπειραματικής διήθησης με την εξίσωση MDRD-6

Ο ΡΣΔ υπολογίζεται με τον δείκτη MDRD-6 ως εξής: $198 \times [\text{serum creatinine}(\text{mg/dL})]^{-0.858} \times [\text{age}]^{-0.167} \times [0.822 \text{ if patient is female}] \times [1.178 \text{ if patient is black}] \times [\text{serum urea nitrogen concentration}(\text{mg/dL})]^{-0.293} \times [\text{urine urea nitrogen excretion}(\text{g/d})]$.

10.8 Αντιδραστήρια

Φλεγμονώδεις δείκτες: τα αντιδραστήρια LEGENDplex™ Human TNF- α Capture Bead B3, 13X (Cat. No. 740053, Biolegend, USA) και το LEGENDplex™ Human IL-6 Capture Bead A7, 13X (Cat. No. 740044, Biolegend, USA) χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση των επιπέδων του TNF- α και IL-6 στον ορό. Η επεξεργασία των δειγμάτων έγινε με την τεχνική της κυτταρομετρίας ροής (Cytometric Bead Array flow cytometry) σε συσκευή κυτταρομετρίας ροής (BD FACSCalibur Flow Cytometer) χρησιμοποιώντας λογισμικό CellQuest V3 Software (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) και η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση LEGENDplex™ Data Analysis Software V8.0 (BioLegend, USA). Τα κατώτερα όρια ανίχνευσης των παραπάνω παραγόντων ήταν: 1.97 pg/ml για τον TNF- α και 2.01 pg/ml για την IL-6. Η LBP μετρήθηκε στον ορό με τη μέθοδο ELISA (ALX-850-304-KI01, Enzo Life sciences, Farmingdale, NY, USA). Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 5ng/ml.

Αγγειοδραστικοί παράγοντες: με ραδιοανοσολογικές μεθόδους μετρήθηκαν η ΔΡΠ (RIAZEN Renin plasma activity, ZenTech, Belgium), η αλδοστερόνη πλάσματος (RIA Aldosterone, IMMUNOTECH, Czech Republic) και η νοραδρεναλίνη πλάσματος (Noradrenaline RIA, DRG, Belgium). Η ραδιενεργός δραστηριότητα των δειγμάτων εκτιμήθηκε με μετρητή γ-ακτινοβολίας (Wizard 2, Perkin Elmer, USA).

10.9 Στατιστική ανάλυση

Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά μελετήθηκαν ως σχετικές (%) συχνότητες και για τη σύγκρισή τους χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Pearson's Chi-square test. Οι συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές περιγράφηκαν ως μέση τιμή συν/πλην τυπικό σφάλμα (mean $\pm$ standard error [SEM]) και για τη σύγκρισή τους εφαρμόστηκε το κριτήριο Student's t-test. Οι συσχετίσεις μεταξύ του λόγου E/e' και άλλων παραμέτρων (πλην αυτών της διαστολικής λειτουργίας) πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο Spearman. Όταν ο συντελεστής συσχέτισης [correlation coefficients (r)] μεταξύ των μεταβλητών είναι > 0.6 η συσχέτιση θεωρήθηκε ισχυρή ενώ τιμές 0.4–0.6 και <0.4 έδειξαν μέτρια και ασθενή συσχέτιση, αντίστοιχα. Για τη διερεύνηση ανεξάρτητων παραγόντων σχετιζόμενων με την ύπαρξη και τη βαρύτητα της ΔΔΑΚ πραγματοποιήθηκε πολυμεταβλητή ανάλυση με χρήση μοντέλων αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportional-hazard models) με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης από την οποία προέκυψαν σχετικοί κίνδυνοι (Hazard ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% confidence interval [CI]). Η μέθοδος Kaplan–Meier χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει την αθροιστική πιθανότητα

(κίνδυνος επίπτωσης) εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου και θνητότητας σε σχέση με τη διαστολική λειτουργία και οι διαφορές συγκρίθηκαν με το log-rank test. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας σε όλες της αναλύσεις θεωρήθηκε η τιμή $p < 0.05$. Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων εφαρμόστηκε το πρόγραμμα IBM SPSS statistics έκδοση 19 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

11.1 Κλινικά και υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς ασκίτη

Η μελέτη συμπεριέλαβε 77 ασθενείς χωρίς ασκίτη και 215 ασθενείς με ασκίτη. Οι ασθενείς με και χωρίς ασκίτη παρουσίασαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά το ιστορικό συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης, την βαρύτητα της κίρρωσης, τη λήψη προπρανολόλης και την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη (**Πίνακας 14**). Οι ασθενείς με ασκίτη είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ΔΔΑΚ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ασκίτη (66% έναντι 11.6%, $p<0.001$), σημαντικά υψηλότερη βαρύτητα της ΔΔΑΚ και σημαντικά υψηλότερο λόγο E/e' ($p<0.001$), LAVI ($p=0.01$) και λόγο E/A ($p=0.03$) ενώ η συστολική λειτουργία δεν διέφερε στις 2 ομάδες (**Πίνακας 15**).

Πίνακας 14. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με και χωρίς ασκίτη			
	No ascites (n=77)	Ascites (n=215)	p
Clinical characteristics			
Age (years)	54.3±1.8	55±2.1	NS
Gender (male)	59/18	154/61	NS
Etiology of cirrhosis (alcohol/viral/other)	57/14/6	160/31/24	NS
History of variceal bleeding (n,%)	7 (9%)	43 (20%)	0.03
History/presence of hepatic encephalopathy (n,%)	3 (4.2%)	50 (23.2%)	<0.001
Child-Pugh A/B/C	64/13	72/104/39	<0.001
MELD score	10.1±1.2	13.3±1.1	0.005
Propranolol (n,%)	33 (42.8%)	142 (66%)	0.01
Diabetes (n,%)	7 (9%)	42 (19.5%)	0.03
Data are reported as mean±standard error or absolute (percentage)			
MELD, model for end-stage liver disease			

Πίνακας 15. Υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά διαστολικής και συστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με και χωρίς ασκίτη			
Diastolic function	No ascites (n=77)	Ascites (n=215)	p
LVDD	9 (11.6%)	142 (66%)	<0.001
LVDD grade 1	8 (10.3%)	81 (37.6%)	<0.001
LVDD grade 2/3	1 (1.3%)*	61(28.3%)**	<0.001
E/e' ratio	6.8±0.1	8.67±0.25	<0.001
LAVI (ml/m ²)	24.4±1.3	27.6±1.4	0.01
IVRT (ms)	98.3±4.3	101.3±4.8	0.1
E/A ratio	0.86±0.02	0.95±0.04	0.03
DT (ms)	206±6	199±6	0.08
Systolic function			
LVEF (%)	68.1±1.9	66.2±2.6	0.1
Data are reported as mean±standard error or absolute (percentage)			
*Grade 2			
**Grade 2, n=43/Grade 3, n=18			
LVDD, left ventricular diastolic dysfunction; E/e', early diastolic mitral inflow velocity (E) to early diastolic mitral annulus velocity (e'); LAVI, left atrial volume index; IVRT, isovolumetric ventricular relaxation time; E/A, early diastolic mitral; DT, deceleration time; LVEF, left ventricular ejection fraction			

11.2 Μελέτη των ασθενών με ασκίτη

11.2.1 Κλινικά και υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς ΔΔΑΚ

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, την αιτιολογία της κίρρωσης, το MELD score, την Child-Pugh κατάταξη, το ιστορικό ή την παρουσία άλλων συμβάντων ρήξης αντιρρόπησης, τη χρήση προπρανολόλης και την παρουσία διαβήτη μεταξύ των ασθενών χωρίς ΔΔΑΚ και εκείνων με ΔΔΑΚ ανεξάρτητα από το βαθμό βαρύτητάς της (**Πίνακας 16**).

Τα υπερηχοκαρδιογραφικά δεδομένα των ασθενών με ασκίτη ανάλογα με την ύπαρξη και τη βαρύτητα της ΔΔΑΚ φαίνονται στον **Πίνακα 17**. Όπως αναμενόταν, υψηλότεροι βαθμοί ΔΔΑΚ σχετίστηκαν με σημαντικά υψηλότερο λόγο E/e'. Ο LAVI ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με ΔΔΑΚ 2/3^{ου} βαθμού συγκριτικά με αυτούς με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού (p<0.001) και εκείνους χωρίς ΔΔΑΚ (p<0.001). Ασθενείς με ΔΔΑΚ 2/3^{ου} βαθμού είχαν σημαντικά μικρότερες τιμές IVRT και DT (p=0.04 και p=0.001, αντίστοιχα) και σημαντικά υψηλότερο λόγο E/A (p<0.001) συγκριτικά με τους ασθενείς με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού. Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης στην ηρεμία.

	no LVDD (n=73)	Grade 1 LVDD (n=81)	Grade 2/3 LVDD (n=61)[†]	p[*]	p^{**}	p^{***}
Systemic hemodynamics						
Mean arterial pressure (mmHg)	86.5±0.6	83.8±0.3	77.1±0.5	0.1	<0.001	<0.001
Heart rate (beats/min))	74±3	77±2	75±3	0.3	0.2	0.3
Cardiac output (L/min)	6.75±0.08	6.56±0.06	5.88±0.07	0.08	<0.001	<0.001
Systemic vascular resistance (dynes/sec/cm ⁻⁵)	1301±13	1296±9	1285±15	0.3	0.3	0.4
Neurohumoral factors						
Plasma renin activity (ng/ml/h)	3.86±0.64	5.31±0.43	11±0.5	<0.001	<0.001	<0.001
Plasma aldosterone (ng/ml)	290±32	360±44	734±60	0.08	<0.001	<0.001
Plasma noradrenaline (pg/ml)	65.5±6.9	86±5.9	145±9.6	0.07	<0.001	<0.001

Data are reported as mean±standard error or absolute (percentage)

[†]Grade 2 LVDD, n=43; Grade 3 LVDD, n=18

*grade 1 versus no LVDD; **grade 2/3 versus no LVDD; ***grade 2/3 versus grade 1 LVDD

LVDD, left ventricular diastolic dysfunction

11.2.3 Συσχέτιση της διαστολικής λειτουργίας με δείκτες φλεγμονώδους δραστηριότητας

Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 19**, τα επίπεδα LBP στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ΔΔΑΚ 1^{ου} και 2/3^{ου} βαθμού συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΔΔΑΚ ($p=0.001$ and $p<0.001$, αντίστοιχα). Οι ασθενείς με ΔΔΑΚ 2/3^{ου} βαθμού είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα LBP συγκριτικά με εκείνους με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού ($p<0.001$). Τα επίπεδα TNF- α και IL-6 στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ΔΔΑΚ 2/3^{ου} βαθμού συγκριτικά με τους ασθενείς με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού και αυτούς χωρίς ΔΔΑΚ ($p<0.001$ για όλες τις συγκρίσεις και για τις δύο μεταβλητές).

ΠΙΝΑΚΑΣ 19. Φλεγμονώδεις παράγοντες σε ασθενείς με και χωρίς ΔΑΑΚ						
	no LVDD (n=73)	Grade 1 LVDD (n=81)	Grade 2/3 LVDD (n=61)[†]	p*	p**	p***
Inflammatory factors						
LBP (ng/ml)	6.04±0.08	6.5±0.08	7.48±0.12	0.001	<0.001	<0.001
Tumor necrosis factor- α (pg/ml)	12.52±1.54	14.15±1.83	19.86±1.99	0.1	<0.001	<0.001
Interleukin-6 (pg/ml)	16.95±3.06	22.89±3.72	46.42±10.25	0.1	<0.001	<0.001
Data are reported as mean±standard error or absolute (percentage)						
[†] Grade 2 LVDD, n=43; Grade 3 LVDD, n=18						
*grade 1 versus no LVDD; **grade 2/3 versus no LVDD; ***grade 2/3 versus grade 1 LVDD						
LVDD, left ventricular diastolic dysfunction; LBP, lipopolysaccharide-binding protein.						

11.2.4 Συσχέτιση της διαστολικής λειτουργίας με παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής μεταξύ των ασθενών με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού και αυτών χωρίς ΔΔΑΚ (**Πίνακας 20**). Η ΣΔ, η ΝΡΠ και η ΝΡΑ ήταν σημαντικά μικρότερες στους ασθενείς με ΔΔΑΚ 2/3^{ου} βαθμού συγκριτικά με τους ασθενείς με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού ($p<0.001$; $p=0.007$; και $p=0.005$, αντίστοιχα) και εκείνους χωρίς ΔΔΑΚ ($p<0.001$; $p=0.002$; και $p=0.001$, αντίστοιχα).

11.2.5 Ανεξάρτητοι παράγοντες σχετιζόμενοι με την ύπαρξη και τη σοβαρότητα της ΔΔΑΚ

Τα επίπεδα LBP ορού ($p=0.004$) και η ΔΡΠ ($p=0.03$) σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την παρουσία ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού (Πίνακας 21). Ανεξάρτητοι παράγοντες σχετιζόμενοι με την παρουσία ΔΔΑΚ 2/3^{ου} βαθμού ήταν τα επίπεδα LBP ($p<0.001$) και TNF- α ($p=0.01$), η καρδιακή παροχή ($p=0.04$), η ΔΡΠ ($p<0.001$), τα επίπεδα νοραδρεναλίνης ορού ($p=0.003$) και ο ΡΣΔ ($p=0.009$). Επίσης, τα επίπεδα LBP ($p<0.001$), η ΔΡΠ ($p=0.005$) και ο ΡΣΔ ($p=0.01$) ήταν παράγοντες που σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την βαρύτητα της ΔΔΑΚ.

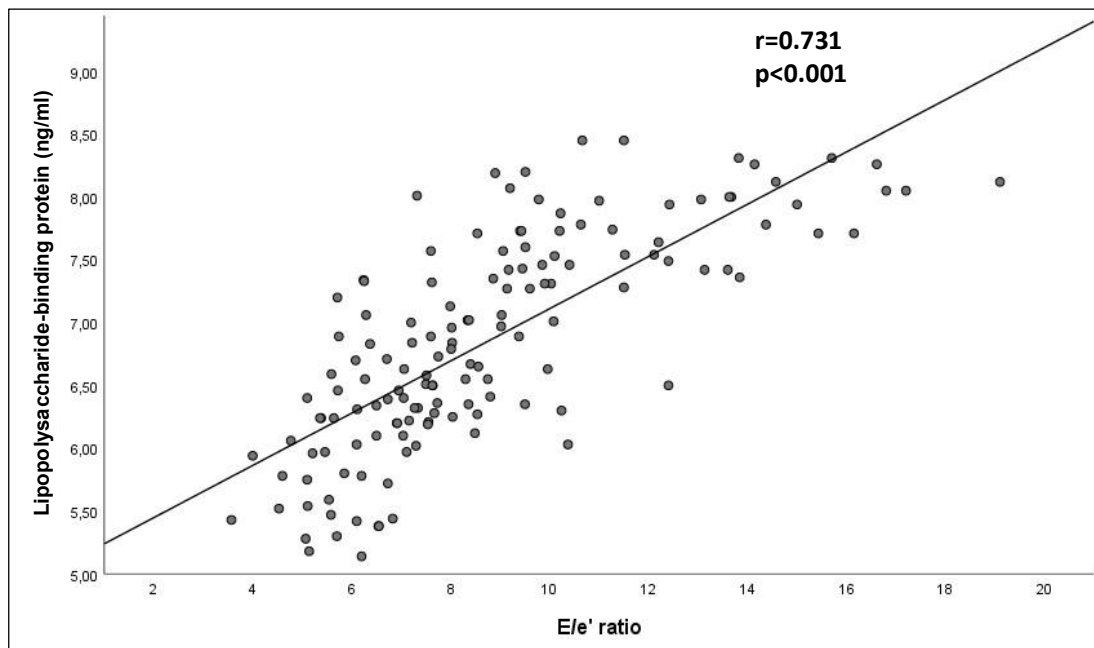
ΠΙΝΑΚΑΣ 20. Παράγοντες νεφρικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής σε ασθενείς με και χωρίς ΔΑΑΚ						
	no LVDD (n=73)	Grade 1 LVDD (n=81)	Grade 2/3 LVDD (n=61)[†]	p*	p**	p***
Renal function and hemodynamics						
Glomerular filtration rate (ml/min)	80.8±1.6	78.2±1.3	70.5±1.9	0.1	<0.001	<0.001
Renal plasma flow (ml/min)	469±6	457±6	429±9	0.1	0.002	0.007
Renal blood flow (ml/min)	685±9	664±9	625±14	0.08	0.001	0.005
Data are reported as mean±standard error or absolute (percentage)						
[†] Grade 2 LVDD, n=43; Grade 3 LVDD, n=18						
*grade 1 versus no LVDD; **grade 2/3 versus no LVDD; ***grade 2/3 versus grade 1 LVDD						
LVDD, left ventricular diastolic dysfunction						

Πίνακας 21. Παράγοντες με ανεξάρτητη συσχέτιση με την παρουσία και τη βαρύτητα της ΔΔΑΚ			
	Odds ratio	95% CI	p
Presence of grade 1 LVDD			
Serum lipopolysaccharide-binding protein	2.040	1.259-3.307	0.004
Plasma renin activity	1.184	1.010-1.387	0.03
Presence of grade 2/3 LVDD			
Serum lipopolysaccharide-binding protein	7.573	3.437-16.686	<0.001
Serum tumor necrosis factor- α	1.329	1.056-1.675	0.01
Cardiac output	0.839	0.697-1.010	0.04
Plasma renin activity	6.708	2.956-15.223	<0.001
Plasma noradrenaline	2.710	1.395-5.266	0.003
Glomerular filtration rate	0.309	0.134-0.713	0.009
Severity of LVDD (grade 2/3 versus grade 1)			
Serum lipopolysaccharide-binding protein	2.447	1.219-4.910	<0.001
Plasma renin activity	1.663	1.292-2.141	0.005
Glomerular filtration rate	0.533	0.309-0.919	0.02
95%CI, 95% confidence interval; LVDD, left ventricular diastolic dysfunction			

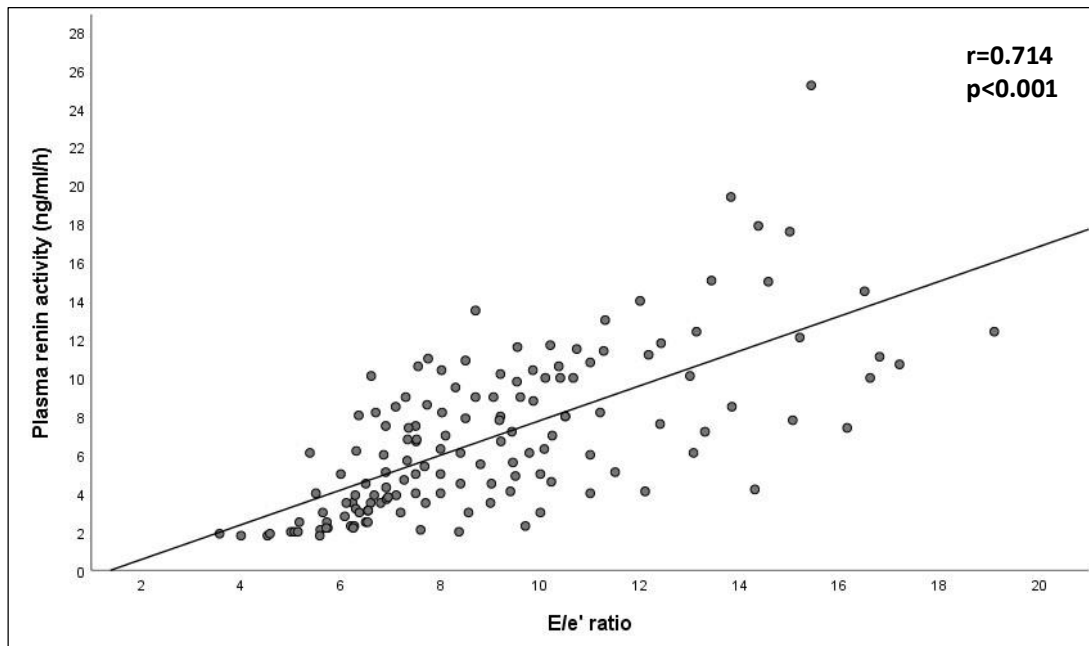
11.2.6 Συσχέτιση του λόγου E/e' με άλλες μεταβλητές

Διαπιστώθηκε ισχυρή σημαντική συσχέτιση του λόγου E/e' με τα επίπεδα LBP ορού ($r=0.731$; $p<0.001$) (**Σχήμα 1**), της ΔΡΠ ($r=0.714$; $p<0.001$) (**Σχήμα 2**) και του ΡΣΔ ($r=-0.609$; $p<0.001$) (**Σχήμα 3**). Επίσης παρατηρήθηκε μία μέτρια αλλά σημαντική συσχέτιση του λόγου E/e' με την ΜΑΠ ($r=0.565$; $p=0.008$), την καρδιακή παροχή ($r=0.478$; $p=0.01$), τα επίπεδα αλδοστερόνης πλάσματος ($r=0.416$; $p=0.03$) και τα επίπεδα νοραδρεναλίνης πλάσματος ($r=0.502$; $p=0.03$). Ο λόγος E/e' έδειξε μία ασθενή αλλά σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα TNF-α ορού ($r=0.390$; $p=0.01$), IL-6 ορού ($r=0.327$; $p=0.02$), τη ΝΡΠ ($r=0.372$; $p=0.04$) και τη ΝΡΑ ($r=0.316$; $p=0.04$).

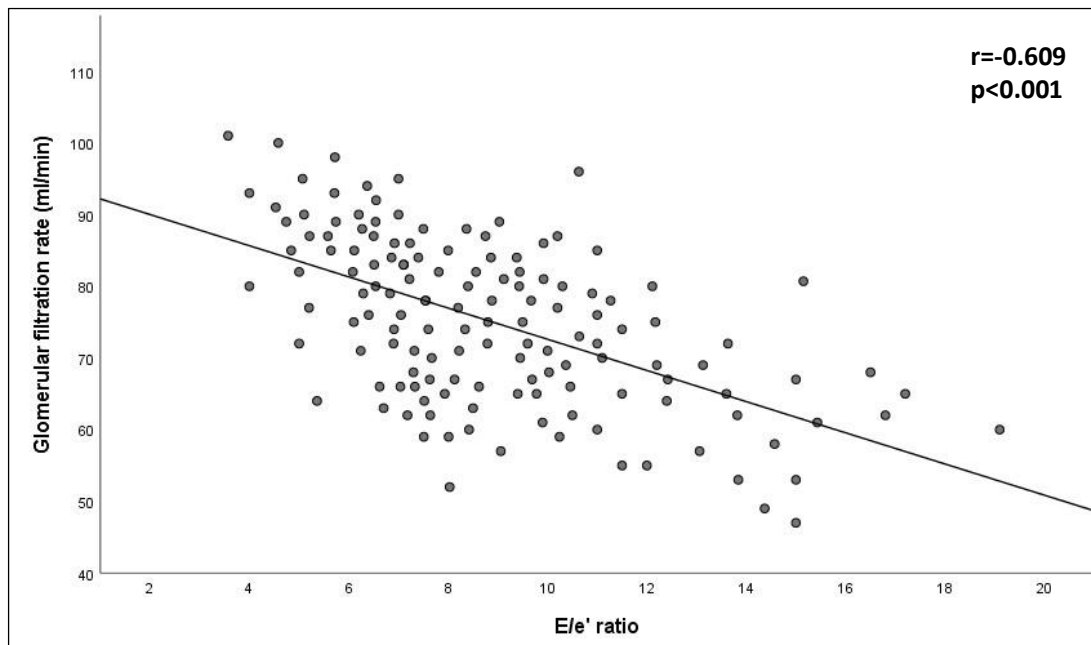
Σχήμα 1. Συσχέτιση του λόγου E/e' με τα επίπεδα LBP ορού.



Σχήμα 2. Συσχέτιση του λόγου E/e' με τα επίπεδα δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος.



Σχήμα 3. Συσχέτιση του λόγου E/e' με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης.



11.3 Μελέτη των ασθενών με ασκίτη, ΔΔΑΚ και λήψη β-αποκλειστών

11.3.1 Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που λάμβαναν και αυτών που δεν λάμβαναν προπρανολόλη

Μεταξύ των 96 ασθενών με ασκίτη που λάμβαναν και αυτών που δεν λάμβαναν προπρανολόλη σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μόνο σχετικά με το ιστορικό κίρσορραγίας (Πίνακας 22).

Πίνακας 22. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΔΔΑΚ και ασκίτη ανάλογα με τη λήψη προπρανολόλης			
	Propranolol (n=96)	No propranolol (n=46)	p
Clinical characteristics			
Age (years)	55.2±2.3	54.7±2.2	NS
Gender (male)	69/27	32/14	NS
Etiology of cirrhosis (alcohol/viral/other)	70/14/12	35/7/4	NS
History of variceal bleeding (n,%)	25 (26%)	4 (8.7%)	0.01
History/presence of hepatic encephalopathy (n,%)	22 (22.9%)	11 (23.9%)	NS
Child-Pugh A/B/C	22/51/22	20/20/7	
MELD score	13.6±1.1	13±1.2	NS
Diabetes (n,%)	21 (21.8%)	8 (17.4%)	NS
Data are reported as mean±standard error or absolute (percentage)			
MELD, model for end-stage liver disease			

11.3.2 Χαρακτηριστικά των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν να ξεκινήσουν καρβεδιλόλη ή να συνεχίσουν την προπρανολόλη

Οι 96 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να αντικατασταθεί η προπρανολόλη με καρβεδιλόλη (n=64) ή να συνεχίσουν με προπρανολόλη (n=32). Η βαρύτητα της ΔΔΑΚ δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν καρβεδιλόλη και αυτών που συνέχισαν την προπρανολόλη (ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού: 37/64 [57.8%] έναντι 18/32 [56.2%] και ΔΔΑΚ 2^{ου} βαθμού: 27/64 [43.2%] έναντι 14/32 [43.7%]. Τέσσερις ασθενείς στην ομάδα της καρβεδιλόλης διέκοψαν την καρβεδιλόλη εντός 2 εβδομάδων από την έναρξή της (3 λόγω συμπτωματικής υπότασης και 1 λόγω μη επαρκούς μείωσης της καρδιακής συχνότητας).

11.3.3 Επίδραση της αντικατάστασης της προπρανολόλης από καρβεδιλόλη στην διαστολική και συστολική καρδιακή λειτουργία, τη συστηματική αιμοδυναμική και τη νεφρική λειτουργία

Η καρβεδιλόλη βελτίωσε την ΔΔΑΚ στους 6 μήνες μειώνοντας σημαντικά το λόγο E/e' ($p=0.04$) και τον LAVI ($p=0.03$) ενώ αύξησε σημαντικά την συστηματική αγγειακή αντίσταση ($p=0.03$) (Πίνακας 23) και το ΡΣΔ ($p=0.04$).

Πίνακας 23. Μεταβολές δεικτών διαστολικής λειτουργίας, συστηματικής αιμοδυναμικής και νεφρικής λειτουργίας στους 6 μήνες σε ασθενείς με ΔΑΑΚ που αντικατέστησαν την προπρανολόλη με καρβεδιλόλη ($n=60$)			
	Baseline	6 months	p
Diastolic function			
E/e'ratio	9.1±0.3	8.2±0.3	0.04
LAVI (ml/m ²)	29.1±1.2	25.2±1.1	0.03
IVRT (ms)	103.5±4	108.2±3.8	NS
E/A ratio	0.87±0.04	0.98±0.02	0.04
DT (ms)	203.6±11.8	210.7±9.9	NS
Systemic hemodynamics			
Mean arterial pressure (mmHg)	81.8±2.5	82.1±3	NS
Cardiac output (L/min)	6.37±0.3	6.21±0.3	NS
Systemic vascular resistance (dynes/sec/cm ⁻⁵)	1254±256	1320±202	0.03
Renal function			
Glomerular filtration rate (ml/min)*	80±5	85±6	0.04
*υπολογίστηκε από την εξίσωση MDRD6 E/e', early diastolic mitral inflow velocity (E) to early diastolic mitral annulus velocity (e'); LAVI, left atrial volume index; IVRT, isovolumetric ventricular relaxation time; E/A, early diastolic mitral inflow velocity to atrial (A) diastolic filling velocity; DT, deceleration time			

11.3.4 Επίδραση της συνέχισης της προπρανολόλης στην διαστολική και συστολική καρδιακή λειτουργία, τη συστηματική αιμοδυναμική και τη νεφρική λειτουργία

Δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές σε καμία από τις μεταβλητές στους 6 και μήνες στην ομάδα των ασθενών που συνέχισαν την λήψη προπρανολόλης (Πίνακας 24).

Πίνακας 24. Μεταβολές δεικτών διαστολικής λειτουργίας, συστηματικής αιμοδυναμικής και νεφρικής λειτουργίας στους 6 μήνες σε ασθενείς με ΔΔΑΚ που συνέχισαν την προπτρανολόλη (n=32)			
	Baseline	6 months	p
Diastolic function			
E/e'ratio	9.32±0.21	9.34±0.35	NS
LAVI (ml/m ²)	27±1.4	27.3±1.9	NS
IVRT (ms)	101.8±4.5	104.9±5.6	NS
E/A ratio	0.90±0.02	0.89±0.05	NS
DT (ms)	197±6	202±11	NS
Systemic hemodynamics			
Mean arterial pressure (mmHg)	81.2±2.6	80.8±2.9	NS
Cardiac output (L/min)	6.53±0.3	6.48±0.3	NS
Systemic vascular resistance (dynes/sec/cm ⁻⁵)	1241±232	1250±247	NS
Renal function			
Glomerular filtration rate (ml/min)*	78±5	80±4	NS
*υπολογίστηκε από την εξίσωση MDRD6 E/e', early diastolic mitral inflow velocity (E) to early diastolic mitral annulus velocity (e'); LAVI, left atrial volume index; IVRT, isovolumetric ventricular relaxation time; E/A, early diastolic mitral inflow velocity to atrial (A) diastolic filling velocity; DT, early wave deceleration time			

11.4 Κλινική έκβαση των ασθενών με ασκίτη ανάλογα με την ύπαρξη και τη βαρύτητα της ΔΔΑΚ

11.4.1 Επίπτωση συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης

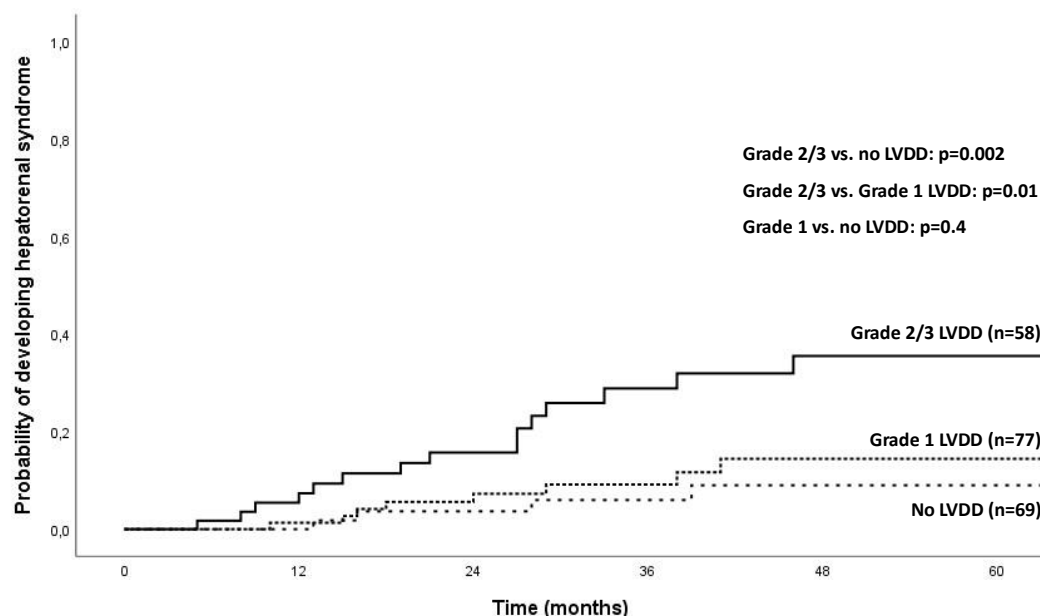
Συνολικά επανεμφάνιση ασκίτη, κίρρωσης και ηπατική εγκεφαλοπάθειας συνέβη σε 42 (19.5%), 36 (16.7%) και 30 (13.9%) ασθενείς, αντίστοιχα. Επανεμφάνιση ασκίτη σημειώθηκε σε 36/142 [24.6%] ασθενείς με ΔΔΑΚ έναντι 10/73 [13.6%] αυτών χωρίς ΔΔΑΚ (p=0.02) ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα άλλα συμβάματα. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την επανεμφάνιση ασκίτη καθώς επίσης και την εμφάνιση ή υποτροπή της κίρρωσης ή της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΔΔΑΚ στη διάρκεια της παρακολούθησης (**Πίνακας 25**)

Πίνακας 25. Συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης στη διάρκεια της παρακολούθησης				
	no LVDD (n=73)	Grade 1 LVDD (n=81)	Grade 2/3 LVDD (n=61)	p
Recurrence of ascites	10 (13.6%)	16 (19.7%)	20 (32.7%)	0.02
Variceal bleeding	9 (12.3%)	13 (16%)	14 (22.9%)	0.2
Hepatic encephalopathy	7 (9.5%)	13 (16%)	10 (16.3%)	0.7
LVDD, left ventricular diastolic dysfunction				

11.4.2 Κίνδυνος εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου

Έντεκα από τους 215 (5.1%) ασθενείς χάθηκαν στην παρακολούθηση: 3 με ΔΔΑΚ 2/3^{ου} βαθμού, 4 με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού και 4 χωρίς ΔΔΑΚ. Συνολικά, 27/204 (13.2%) ασθενείς διαγνώστηκαν με ηπατονεφρικό σύνδρομο μετά από μία μέση παρακολούθηση 22.8 ± 2.1 (5-46) μηνών. Η επίπτωση του ηπατονεφρικού συνδρόμου ήταν υψηλότερη στους ασθενείς σε ασθενείς με ΔΔΑΚ από ότι σε εκείνους χωρίς ΔΔΑΚ με τη διαφορά να φτάνει στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας στα 5 έτη (23.3% έναντι 9%; $p=0.05$). Το ποσοστό των ασθενών με ΔΔΑΚ 3^{ου} βαθμού που εμφάνισε ηπατονεφρικό σύνδρομο ($n=15/58$ [25.8%]) στην παρακολούθηση ήταν σημαντικά μεγαλύτερο από το αντίστοιχο ποσοστό των ασθενών με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού ($n=8/77$ [9%]; $p=0.01$) και εκείνων χωρίς ΔΔΑΚ ($n=4/69$ [7.2%]; $p=0.001$). Η πιθανότητα εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου στα 5 έτη ήταν 35.5% στους ασθενείς με ΔΔΑΚ 3^{ου} βαθμού αλλά μόνο 14.4% στους ασθενείς με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού ($p=0.01$) και 9% στους ασθενείς χωρίς ΔΔΑΚ ($p=0.002$) (**Σχήμα 4**). Η πιθανότητα εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού κι εκείνων χωρίς ΔΔΑΚ.

Σχήμα 4. Κίνδυνος εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου ανάλογα με την παρουσία και το βαθμό της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας

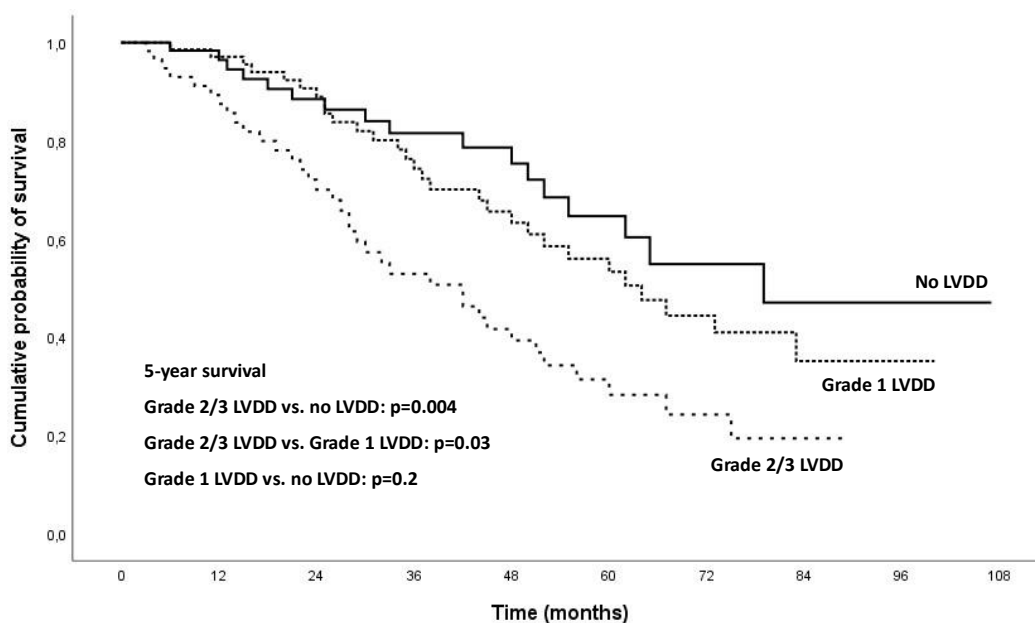


11.4.3 Θνητότητα λόγω της κίρρωσης

Μεταξύ των 204 ασθενών με πλήρη παρακολούθηση, 7 (3.4%) απεβίωσαν λόγω αιτιών μη σχετιζόμενων με την κίρρωση. Συνεπώς, 197 ασθενείς (χωρίς ΔΔΑΚ, n=66; 1^{ου} βαθμού ΔΔΑΚ, n=73; Και 2/3^{ου} βαθμού ΔΔΑΚ, n=58) συμμετείχαν στην ανάλυση επιβίωσης. Δύο ασθενείς (0.9%) υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος και 1 (0.4%) σε TIPS στη διάρκεια της παρακολούθησης. Σε μία μέση περίοδο παρακολούθησης 38.8 ± 1.8 μηνών (εύρος: 3-107 μήνες), 82 ασθενείς απεβίωσαν λόγω αιτιών σχετιζόμενων με την ηπατική νόσο: κίρρωση (n=23), ηπατονεφρικό σύνδρομο (n=18), βακτηριακές λοιμώξεις (n=17), ηπατοκυτταρικός καρκίνος (n=12), και ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια (n=12). Οι θάνατοι λόγω επιπλοκών της κίρρωσης ήταν σημαντικά συχνότεροι σε ασθενείς με ΔΔΑΚ 2/3^{ου} βαθμού (n=36 [62%]) συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ΔΔΑΚ (n=17 [25.7%]; p<0.001) και ασθενείς με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού (n=29 [39.7%]; p=0.01) ενώ αντίθετως δεν σημειώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού και αυτών χωρίς ΔΔΑΚ.

Συνολικά, οι ασθενείς με ΔΔΑΚ και ασκίτη είχαν μικρότερη επιβίωση συγκριτικά με εκείνους χωρίς ΔΔΑΚ (41.6% έναντι 64.6% στα 5 έτη; p=0.02). Οι ασθενείς με ΔΔΑΚ 2/3^{ου} βαθμού είχαν μικρότερη επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού (28.2% έναντι 53.3%; p=0.03) (**Σχήμα 5**) ενώ οι πρώτες σημαντικές διαφορές στην επιβίωση σημειώθηκαν στα 3 έτη. Οι ασθενείς με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού είχαν μικρότερη επιβίωση από εκείνους χωρίς ΔΔΑΚ ωστόσο οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Σχήμα 5. Θνητότητα ανάλογα με την παρουσία και το βαθμό της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη έδειξε μια υψηλή επίπτωση ΔΔΑΚ σε μία μεγάλη κοόρτη ασθενών με κίρρωση και ασκίτη ενώ αντιθέτως ΔΔΑΚ έχει μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών χωρίς ασκίτη, γεγονός που συμφωνεί με προηγούμενες βιβλιογραφικές αναφορές [251,252,275,276]. Είναι ενδιαφέρον ότι το 12.7% των ασθενών διαγνώστηκαν με ΔΔΑΚ 3^{ου} βαθμού κάτι που συνάδει με τα αποτελέσματα 2 προηγούμενων μελετών [251,275] που εκτίμησαν ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη (συνδυασμός ασθενών με μη ανθεκτικό και ανθεκτικό ασκίτη). Ωστόσο, σε όλες τις υπόλοιπες μελέτες εκτός μίας [252] που εξέτασαν μικτούς πληθυσμούς ασθενών με και χωρίς ασκίτη δεν διαγνώστηκε ΔΔΑΚ 3^{ου} βαθμού. Η σοβαρότητα της κίρρωσης δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΔΔΑΚ στη μελέτη μας, ενώ σε συμφωνία με προηγούμενες παρατηρήσεις [250-253,276], όλοι οι ασθενείς με ΔΔΑΚ είχαν φυσιολογική συστολική λειτουργία στην ηρεμία.

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ΔΔΑΚ και της φλεγμονώδους δραστηριότητας σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη. Πράγματι τα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με προχωρημένη ΔΔΑΚ συγκριτικά με τους ασθενείς με ήπια ή χωρίς ΔΔΑΚ. Συγκεκριμένα, η σοβαρότητα της ΔΔΑΚ όπως εκτιμήθηκε από το λόγο E/e' συσχετίστηκε ισχυρά με τα επίπεδα LBP στον ορό. Ακόμη περισσότερο, τα επίπεδα LBP και TNF-α αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες σχετιζόμενοι με την παρουσία ΔΔΑΚ 2/3^{ου} βαθμού ενώ τα επίπεδα LBP έδειξαν επίσης ανεξάρτητη συσχέτιση ακόμη και με την ήπια διαστολική δυσλειτουργία. Στην παρούσα μελέτη, η LBP χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης του LPS καθώς η LBP έχει χρόνο ημιζωής 12-24 ώρες συγκριτικά με μόνο 2-4 λεπτά του LPS [277]. Δύο προηγούμενες μελέτες επίσης υπέθεσαν μία σύνδεση μεταξύ των επιπέδων των φλεγμονωδών παραγόντων στην κυκλοφορία και της ΔΔΑΚ σε ασθενείς με κίρρωση. Η πρώτη μελέτη [250] συμπεριέλαβε 45 ασθενείς (42% με ασκίτη) εκ των οποίων 17 (37.7%) είχαν ΔΔΑΚ η οποία ήταν 1/2^{ου} βαθμού. Τα επίπεδα LBP ήταν σημαντικά υψηλότερα στους 8 ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΔΔΑΚ 2^{ου} βαθμού συγκριτικά με εκείνους χωρίς ΔΔΑΚ. Επίσης, στη μελέτη αυτή τα επίπεδα LBP σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την εμφάνιση ΔΔΑΚ παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με το λόγο E/e' στους ασθενείς με ΔΔΑΚ. Στη δεύτερη μελέτη, η ΔΔΑΚ διαγνώστηκε σε 66 από 115 (57.4%) ασθενείς με ασκίτη [251]. Τα επίπεδα IL-6 εκτιμήθηκαν σε 31 ασθενείς της ανωτέρω μελέτης, 22 με ΔΔΑΚ και 9 με φυσιολογική διαστολική λειτουργία, και βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΔΔΑΚ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΔΔΑΚ καθώς επίσης σε ασθενείς με ΔΔΑΚ 2^{ου} βαθμού συγκριτικά με εκείνους με ΔΔΑΚ

1^{ου} βαθμού. Προς υποστήριξη των ευρημάτων μας και των ευρημάτων προηγούμενων μελετών, έχει υποστηριχθεί ότι οι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένου του LPS [278,279] και των κυτταροκινών, όπως TNF-α και IL-6 [280,281], μπορεί να συμμετέχουν στην παθογένεση της διαστολικής δυσλειτουργίας προκαλώντας αναδιαμόρφωση του μυοκαρδιακού ιστού, η οποία αυξάνει την ακαμψία των τοιχωμάτων των κοιλιών. Η αυξημένη φλεγμονώδης δραστηριότητα μπορεί επίσης να ευνοήσει τις προαναφερθείσες αλλαγές στο μυοκάρδιο μέσω επιδείνωσης της υπερδυναμικής κυκλοφορίας η οποία αυξάνει περαιτέρω την καρδιακή τάση [282].

Όπως διαπιστώθηκε και σε προηγούμενες μελέτες [252,253,283], η προχωρημένη ΔΔΑΚ στην παρούσα μελέτη συνδυάστηκε με επιδείνωση της συστηματικής αιμοδυναμικής και συγκεκριμένα σημαντικές μειώσεις της ΜΑΠ και της καρδιακής παροχής. Ειδικότερα, η χαμηλή καρδιακή παροχή σχετίστηκε ανεξάρτητα με την παρουσία ΔΔΑΚ 2/3^{ου} βαθμού. Οι μεταβολές στην συστηματική κυκλοφορία συνοδεύτηκαν από σημαντική ομοιοστατική ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, υποδηλώνοντας σημαντική μείωση του αποτελεσματικού όγκου αίματος [282]. Σχετικά με τα ανωτέρω ευρήματα, παρατηρήθηκε μία ισχυρή θετική συσχέτιση της ΔΡΠ με το λόγο E/e' στους ασθενείς με ΔΔΑΚ. Είναι αξιοσημείωτο ότι η ΔΡΠ σχετίστηκε ανεξάρτητα όχι μόνο με την προχωρημένη αλλά επίσης με την ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού, γεγονός που δείχνει ότι ακόμη και η ήπια διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να επιφέρει μείωση του αποτελεσματικού όγκου αίματος. Η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος θα μπορούσε επίσης να ευνοήσει την ΔΔΑΚ διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό των μυοκαρδιακών ινοβλαστών και της σύνθεσης κολλαγόνου [278,284-286]. Η συνεχής κατακράτηση νατρίου και νερού από την ενεργοποίηση των ανωτέρω συστημάτων μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την καρδιακή υπερτροφία μέσω ενεργοποίησης της καρδιακής αλδοστερόνης [287].

Η συστηματική αιμοδυναμική διαταραχή και η συνακόλουθη ενεργοποίηση των αγγειοδραστικών διαμεσολαβητών πιθανώς ευθύνονται για την επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας και της μειωμένης νεφρικής αιμάτωσης η οποία παρατηρήθηκε στους ασθενείς με προχωρημένη ΔΔΑΚ στη μελέτη μας. Είναι σημαντικό ότι η μείωση της νεφρικής λειτουργίας σχετίστηκε ανεξάρτητα με την παρουσία ΔΔΑΚ 2/3^{ου} βαθμού και τη σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας. Ακόμη περισσότερο, παρατηρήθηκε μία ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και του λόγου E/e' στους ασθενείς με ΔΔΑΚ. Σε αντίθεση με τα ευρήματά μας, μία προηγούμενη μελέτη δεν έδειξε σημαντική επίδραση της ΔΔΑΚ στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με κίρρωση και

ασκίτη [251]. Αν και συστηματικές αιμοδυναμικές παράμετροι δεν μελετήθηκαν στην ανωτέρω μελέτη, η ενεργότητα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ήταν παρόμοια στους ασθενείς με και χωρίς ΔΔΑΚ. Ωστόσο, οι ερευνητές παρατήρησαν σημαντικά μειωμένη νατριούρηση στους ασθενείς με ΔΔΑΚ που συνηγορεί υπέρ μειωμένης νεφρικής αιμάτωσης.

Η ασφάλεια των β-αποκλειστών και ειδικά της καρβεδιλόλης σε ασθενείς με ασκίτη έχει αμφισβητηθεί τα τελευταία έτη λόγω ανησυχίας για ενδεχόμενη αιμοδυναμική επιβάρυνση [257,262]. Ωστόσο, προοπτικά συγκριτικά δεδομένα για την μακροχρόνια δράση της προπρανολόλης και της καρβεδιλόλης στη συστηματική αιμοδυναμική δεν υπάρχουν. Τα μόνα σχετικά προοπτικά δεδομένα προέρχονται από μελέτες μικρού χρόνου παρακολούθησης διάρκειας 1-12 εβδομάδες [259,261,275,288,290,291] οι οποίες παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τη δόση της καρβεδιλόλης (εύρος: 6.25-50mg/ημέρα) και την παρουσία ασκίτη (10%-62%). Τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών και μίας μετα-ανάλυσης [277] έδειξαν ότι τόσο η προπρανολόλη όσο και η καρβεδιλόλη προκαλούν παρόμοια μείωση της ΜΑΠ σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση [259,290] και παρόμοια αύξηση της ΣΑΑ μετά από θεραπεία 3 μηνών [259,288,289], η οποία σε μία μελέτη έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα [288], ενώ σημαντική μείωση της ΔΡΠ έχει αναφερθεί μόνο με την καρβεδιλόλη [259,289]. Μόνο 2 μελέτες ανέφεραν ξεχωριστά δεδομένα για τους ασθενείς με ασκίτη και χωρίς ασκίτη [289,290]. Αν και τα δεδομένα ήταν μη αναλυτικά και αφορούσαν πολύ μικρό αριθμό ασθενών δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της προπρανολόλης και της καρβεδιλόλης σχετικά με τις μεταβολές της ΜΑΠ, της ΚΠ και της ΣΑΑ μετά από 6-12 εβδομάδες θεραπεία.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διερεύνησε την μακροχρόνια επίδραση της έναρξης καρβεδιλόλης στη συστηματική αιμοδυναμική σε ένα ομοιογενές σύνολο ασθενών με κίρρωση και ασκίτη υπό θεραπεία με προπρανολόλη. Σε αντίθεση με την κρατούσα άποψη, τα ευρήματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η αντικατάσταση της προπρανολόλης με καρβεδιλόλη 12.5mg/ημέρα και ασκίτη οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής μετά από χορήγηση 6 μηνών. Αντιθέτως, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές μεταβολές στις αντίστοιχες παραμέτρους στους ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν προπρανολόλη. Κατά συνέπεια τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι απαιτείται μακρά παρακολούθηση ώστε να φανεί η προστατευτική δράση της καρβεδιλόλης στην δόση των 12.5mg/ημέρα στη συστηματική αιμοδυναμική σε ασθενείς με ασκίτη. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί για τις ευεργετικές συστηματικές αιμοδυναμικές δράσεις της καρβεδιλόλης δεν είναι απόλυτα σαφείς. Η καρβεδιλόλη

προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της καρδιακής παροχής από ότι η προπρανολόλη, πιθανώς λόγω μεγαλύτερου β αποκλεισμού [279], ο οποίος σε συνδυασμό με την προοδευτική βελτίωση της αρτηριακής πίεσης με τη συνεχιζόμενη θεραπεία [280] θα μπορούσε να εξηγήσει την σημαντική αύξηση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης. Είναι επίσης πιθανό ότι η μακροχρόνια μείωση της πίεσης στην πυλαία φλέβα από την καρβεδιλόλη θα μπορούσε επίσης από μόνη της να βελτιώσει την συστηματική αιμοδυναμική δεδομένου ότι ο βαθμός της πυλαίας υπέρτασης μπορεί να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της υπερδυναμικής κυκλοφορίας στην κίρρωση [281].

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε το ρόλο των β-αποκλειστών σε ασθενείς με κίρρωση και ΔΔΑΚ, ένα θέμα για το οποίο υπάρχουν ελάχιστες πληροφορίες. Μία πρώτη παρατήρηση ήταν ότι οι ασθενείς που λάμβαναν προπρανολόλη δεν είχαν καμία διαφορά στους δείκτες διαστολικής λειτουργίας συγκριτικά με αυτούς που δεν λάμβαναν τόσο στην ομάδα των ασθενών με ασκίτη. Η πιο σημαντική, ωστόσο, παρατήρηση ήταν ότι η αλλαγή της προπρανολόλης σε καρβεδιλόλη οδήγησε στη σημαντική βελτίωση των δεικτών της ΔΔΑΚ ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά με τη συνέχιση της προπρανολόλης. Δεν είναι σαφείς οι λόγοι για την υπεροχή της καρβεδιλόλης έναντι της προπρανολόλης στην βελτίωση της ΔΔΑΚ. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι η καρβεδιλόλη προκαλεί μεγαλύτερη μείωση της πυλαίας υπέρτασης συγκριτικά με την προπρανολόλη η οποία μεταφράζεται σε μεγαλύτερη αποσυμφόρηση του φλεβικού μεσεντερίου δικτύου. Καθώς η συμφόρηση του εντερικού τοιχώματος οδηγεί σε διαταραχή της εντερικής κινητικότητας και βακτηριακή υπερανάπτυξη [291,292]. Η βακτηριακή υπερανάπτυξη διεγείρει την παραγωγή ενδοτοξίνης και η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου ευνοεί την απορρόφηση της ενδοτοξίνης προς τη συστηματική κυκλοφορία [291,292]. Συνεπώς, μπορεί να υποθεθεί ότι η καρβεδιλόλη έχει πιο ευεργετική δράση από την προπρανολόλη στα φαινόμενα αυτά μέσω της μεγαλύτερης πυλαίας αντιυπερτασικής δράσης της ευνοώντας την μείωση της ενδοτοξιναιμίας, της παραγωγής προφλεγμονωδών κυταροκινών και συνεπώς της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Αυτή η μείωση του φλεγμονώδους φαινοτύπου θα μπορούσε να συμβάλλει στην βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας μετά την έναρξη της καρβεδιλόλης. Μία άλλη εξήγηση είναι η βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής μετά την αντικατάσταση της προπρανολόλης από την καρβεδιλόλη. Αν και νευροορμονικοί παράγοντες δεν μετρήθηκαν στην δεύτερη φάση της μελέτης είναι πιθανό ότι η αύξηση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης να κατέστειλε την υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η οποία όπως προαναφέρθηκε φαίνεται να συμμετέχει στην παθογένεση της ΔΔΑΚ.

Η έναρξη καρβεδιλόλης οδήγησε σε βελτίωση της σπειραματικής διήθησης. Η δράση της καρβεδιλόλης στην νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη δεν είχε μελετηθεί έως τώρα στη βιβλιογραφία. Τα ευρήματά μας θα μπορούσαν να αποδοθούν στην βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής και της διαστολικής λειτουργίας.

Μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη [270] συμπεριέλαβε 189 κίρρωτικούς ασθενείς (64% με ασκίτη) οι οποίοι χωρίστηκαν σε 3 υποομάδες: η μία ομάδα έλαβε καρβεδιλόλη, η δεύτερη συνδυασμό καρβεδιλόλης και ιβαμπραδίνης (αμιγής παράγοντας μείωσης της καρδιακής συχνότητας, που δρα με εκλεκτική και ειδική αναστολή του ρεύματος I_f του καρδιακού βηματοδότη, το οποίο ελέγχει την αυτόματη διαστολική εκπόλωση στο φλεβόκομβο και ρυθμίζει την καρδιακή συχνότητα) και η τρίτη υποομάδα μόνο τη συνήθη θεραπεία (χωρίς β αποκλειστή) για 52 εβδομάδες. Ο στόχος ήταν η μείωση της καρδιακής συχνότητας στους 55-65 σφύξεις/λεπτό. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν καρβεδιλόλη με ή χωρίς ιμπραβαδίνη έδειξαν βελτίωση της ΔΔΑΚ. Χαρακτηριστικά η καρβεδιλόλη μείωσε το δείκτη E/e' κατά 0.6% ενώ αντιθέτως αύξηση κατά 14.2% παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν τη συνήθη θεραπεία ($p=0.003$).

Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και της αιμοδυναμικής πιθανώς ευθύνεται για την αυξημένη επίπτωση του ηπατονεφρικού συνδρόμου στους ασθενείς με προχωρημένη ΔΔΑΚ. Η τελευταία ομάδα παρουσίασε επίσης μεγάλη μείωση της καρδιακής παροχής, γεγονός που έχει αναγνωριστεί σε προηγούμενες μελέτες ως σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη ηπατονεφρικού συνδρόμου μεταξύ των ασθενών με κίρρωση και ασκίτη [42,43]. Τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν επίσης τα ευρήματα δύο άλλων μελετών οι οποίες ανέφεραν ότι η σοβαρή ΔΔΑΚ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου [254,255]. Αντιθέτως, ο Nazar και οι συνεργάτες του δεν βρήκαν καμία σχέση μεταξύ της ΔΔΑΚ και της εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου [276]. Είναι όμως σημαντικό να αναφερθεί ότι στην προηγούμενη μελέτη ότι αν και πλειοψηφία των ασθενών με ασκίτη είχε ΔΔΑΚ (63.5%), αυτή ήταν κυρίως πρώτου βαθμού (74.4% των περιπτώσεων ΔΔΑΚ) ενώ κανένας ασθενής δεν είχε ΔΔΑΚ 3^{ου} βαθμού.

Αν και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η ΔΔΑΚ έχει αρνητικό προγνωστικό ρόλο σε ασθενείς με κίρρωση μετά τη διενέργεια TIPS [276,293] ή μεταμόσχευσης ήπατος [277], υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση της ΔΔΑΚ στην πρόγνωση των ασθενών με ΔΔΑΚ που δεν υπεβλήθησαν στις ανωτέρω επεμβατικές πράξεις. Πράγματι, άλλες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ΔΔΑΚ σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση [254,294,295] ενώ άλλες δεν έδειξαν διαφορές στην επιβίωση

μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΔΔΑΚ [251,296-298]. Διαφορετικά αποτελέσματα επίσης καταγράφηκαν όσον αφορά τη σχέση της βαρύτητας της ΔΔΑΚ με την επιβίωση [253,254,295]. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι στις περισσότερες από τις ανωτέρω μελέτες το διάστημα παρακολούθησης ήταν σχετικά μικρό, ενώ συμπεριέλαβαν ασθενείς με και χωρίς ασκίτη οι οποίοι στην πλειοψηφία τους είχαν λιγότερο σοβαρή ΔΔΑΚ. Αντιθέτως, στη μελέτη μας παρουσιάσαμε δεδομένα μακράς παρακολούθησης ασθενών με κίρρωση και ασκίτη, οι οποίοι είχαν σε σημαντικό ποσοστό σοβαρή ΔΔΑΚ. Οι παρατηρήσεις μας κατέδειξαν το ρόλο της ΔΔΑΚ στην επιβίωση καθώς οι ασθενείς με ΔΔΑΚ 2/3^{ου} βαθμού είχαν υψηλή θνητότητα, η οποία, αντίθετα με προηγούμενα ευρήματα [254], έγινε προφανής μετά το δεύτερο έτος παρακολούθησης. Αν και η θνητότητα σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη είναι πολυπαραγοντική, η μελέτη μας παρουσιάζει ισχυρές ενδείξεις για τον προγνωστικό ρόλο της διαταραχής της καρδιακής και κυκλοφορικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΔΑΑΚ. Άλλες μελέτες επίσης αναγνώρισαν την παρουσία ΔΔΑΚ [295,297] και τον λόγο E/e' [253-255,299] ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας σε ασθενείς με κίρρωση.

Ένας μεγάλος περιορισμός της μελέτης μας είναι ότι η ΔΔΑΚ ορίστηκε με τα κριτήρια του 2009 και όχι με τα νεότερα κριτήρια του 2016 [248] καθώς η μελέτη μας ξεκίνησε το 2014. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι τα κριτήρια του 2019 είναι αυτά που έχουν χρησιμοποιηθεί πιο συχνά για τον ορισμό της ΔΔΑΚ σε ασθενείς με κίρρωση [250,251,253-255, 294-297, 300] καθιστώντας δυνατή τη σύγκριση των αποτελεσμάτων διαφορετικών μελετών. Ένας άλλος πιθανός περιορισμός είναι ότι ο LAVI δεν χρησιμοποιήθηκε στον ορισμό της ΔΑΑΚ ωστόσο το ίδιο συνέβη και σε προηγούμενες μελέτες [250,251,253-255, 294-297, 300]. Σχετικά με αυτό, έχει υποστηριχθεί ότι ο διατεταμένος αριστερός κόλπος σε ασθενείς με κίρρωση μπορεί να σχετίζεται με τις συνθήκες όγκου της κυκλοφορίας ή της αναιμίας αμφισβητώντας τη σύνδεσή του με την διαστολική δυσλειτουργία [301].

ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα προοπτική μελέτη συμπεριέλαβε 215 ασθενείς με ασκίτη ανταποκρινόμενο στα διουρητικά χωρίς διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και 77 ασθενείς χωρίς ασκίτη. Ασθενείς που λάμβαναν άλλο β-αποκλειστή πλην της προπρανολόλης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Εκτιμήθηκε η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και στις δύο ομάδες ασθενών. Στους ασθενείς με ασκίτη εκτιμήθηκαν περαιτέρω παράγοντες της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, της κυκλοφορικής λειτουργίας και της νεφρικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής ενώ εκτιμήθηκε συγκριτικά η διαστολική λειτουργία στους ασθενείς που λάμβαναν και αυτούς που δεν λάμβαναν προπρανολόλη. Ακολούθως οι ασθενείς με ασκίτη που λάμβαναν προπρανολόλη τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν καρβεδιλόλη ή να συνεχίσουν την προπρανολόλη για 6 μήνες και μελετήθηκαν τυχόν μεταβολές στην διαστολική λειτουργία σε συνδυασμό με τυχόν μεταβολές στη συστηματική αιμοδυναμική και τη νεφρική λειτουργία. Η μελέτη κατέληξε στα εξής συμπεράσματα:

1. Η ΔΔΑΚ είναι σημαντικά συχνότερη σε ασθενείς με ασκίτη
2. Η φλεγμονώδης δραστηριότητα συμμετέχει σημαντικά στην εμφάνιση και την βαρύτητα της ΔΔΑΚ σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη. Η προχωρημένη ΔΔΑΚ συνδέεται με συστηματικές αιμοδυναμικές διαταραχές και ενεργοποίηση των αγγειοδραστικών συστημάτων τα οποία προκαλούν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας προδιαθέτοντας στην εμφάνιση ηπατονεφρικού συνδρόμου. Η ΔΔΑΚ σε ασθενείς με ασκίτη είναι επίσης προδιαθεσικός παράγοντας για εμφάνιση άλλων συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης.
3. Η διαστολική λειτουργία των ασθενών με ασκίτη κατά την είσοδο στη μελέτη δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν κι εκείνων που δεν λάμβαναν προπρανολόλη.
4. Οι ασθενείς με ασκίτη και ΔΔΑΚ που αντικατέστησαν την προπρανολόλη με καρβεδιλόλη παρουσίασαν βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας σε συνδυασμό με βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής και της νεφρικής λειτουργίας.
5. Η προχωρημένη ΔΔΑΚ σχετίστηκε με φτωχή πρόγνωση υποδηλώνοντας τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης της.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Τίτλος: «Διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στην κίρρωση: συχνότητα, διερεύνηση της συσχέτισης με την συστολική λειτουργία, την νεφρική λειτουργία και την κλινική έκβαση και ο ρόλος της ενδοτοξιναιμίας και των β-αποκλειστών»

Ιστορικό: Η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι η πιο πρώιμη και κύρια εκδήλωση της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας, ειδικά στους ασθενείς με ασκίτη ενώ η συστολική λειτουργία είναι συνήθως φυσιολογική στην ηρεμία. Ως επικρατέστερος παθογενετικός μηχανισμός έχει προταθεί η αυξημένη φλεγμονώδης δραστηριότητα, ωστόσο υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα. Περιορισμένα είναι επίσης τα δεδομένα για την μακροπρόθεσμη σύνδεση της ΔΔΑΚ με την εμφάνιση συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης, ηπατονεφρικού συνδρόμου και την επιβίωση. Δεν υπάρχει έως τώρα γνωστή θεραπεία για τη ΔΔΑΚ. Ωστόσο, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο β-αποκλειστής καρβεδιλόλη μπορεί να βελτιώσει την ΔΔΑΚ σε ασθενείς με κίρρωση.

Στόχος: Η παρούσα μελέτη εκτίμησε την συχνότητα της ΔΔΑΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς με και χωρίς ασκίτη και διερεύνησε τη συσχέτιση της ΔΔΑΚ με τη συστηματική φλεγμονώδη δραστηριότητα, την συστηματική αιμοδυναμική, το δραστικό ενδαγγειακό όγκο και τη νεφρική λειτουργία και αιμοδυναμική στους ασθενείς με ασκίτη. Επιπρόσθετα, εκτιμήθηκε η συχνότητα της ΔΔΑΚ σε ασθενείς με ασκίτη ανάλογα με τη λήψη του β-αποκλειστή προπρανολόλη και διερευνήθηκε η επίδραση της αντικατάστασής της με καρβεδιλόλη στη διαστολική λειτουργία. Τέλος, εκτιμήθηκε ο κίνδυνος ρήξης αντιρρόπησης και ηπατονεφρικού συνδρόμου στους ασθενείς με ασκίτη ανάλογα με την παρουσία και τη βαρύτητα της ΔΔΑΚ.

Μέθοδοι: Η μελέτη εκτίμησε προοπτικά 292 ασθενείς με κίρρωση, 215 με ασκίτη ανταποκρινόμενο στα διουρητικά και κρεατινίνη ορού $<1.5\text{mg/dl}$ και 77 ασθενείς χωρίς ασκίτη. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν στο εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Α' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ιωαννίνων από το Μάιο του 2014 έως το Μάιο του 2020. Η διάγνωση της ΔΔΑΚ βασίστηκε στις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας του 2009 ως η παρουσία πρώιμης διαστολικής ταχύτητας πλήρωσης διαμέσου του διαφραγματικού άκρου του μιτροειδικού δακτυλίου (septal e') $<8\text{ cm/s}$ και του ελεύθερου άκρου του μιτροειδικού δακτυλίου (lateral e') $<10\text{ cm/s}$. Εκτιμήθηκε επίσης ο δείκτης όγκου του αριστερού κόλπου (left atrial volume index [LAVI]). Η βαρύτητα της ΔΔΑΚ κατηγοριοποιήθηκε ως βαθμός 1: $e' < 8\text{ cm/sec}$, E/e' λόγος ≤ 8 , E/A λόγος < 0.8 και $DT > 200\text{ ms}$, βαθμός 2: $e' < 8\text{ cm/sec}$, E/e'

λόγος 9–12, E/A λόγος 0.8–1.5 και DT 160–200 ms και βαθμός 3: $e' < 8$ cm/sec, E/e' λόγος ≥ 13 , E/A λόγος ≥ 2 και DT < 160 ms (κύμα E: μέγιστη ταχύτητα πρώιμης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας κατά την πρώιμη φάση της κοιλιακής διαστολής, κύμα A: ταχύτητα πλήρωσης της αριστερής κοιλίας κατά την τελική φάση όπου συμμετέχει η συστολή του αριστερού κόλπου, DT [deceleration time]: χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E). Η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας εκτιμήθηκε με το κλάσμα εξώθησης στην ηρεμία (φυσιολογική τιμή $> 50\%$). Εκτιμήθηκαν επίσης σε ασθενείς με ασκίτη δείκτες φλεγμονώδους δραστηριότητας όπως η δεσμευτική πρωτεΐνη του λιποπολυσακχαριδίου (Lipopolysaccharide Binding Protein [LBP]), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου- α (tumor necrosis factor- α [TNF- α]) και η ιντερλευκίνη-6 (interleukin-6 [IL-6]), παράγοντες της συστηματικής αιμοδυναμικής όπως η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ), η καρδιακή παροχή (ΚΠ) και η συστηματική αγγειακή αντίσταση (ΣΑΑ) ως ο λόγος ΜΑΠ/ΚΠ, αγγειοδραστικοί παράγοντες όπως δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (ΔΡΠ), αλδοστερόνη και νοραδρεναλίνη πλάσματος και με ραδιοισοτοπικές μεθόδους η νεφρική λειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [ΡΣΔ]) και η νεφρική αιμοδυναμική (νεφρική ροή αίματος [ΝΡΑ]). Οι ασθενείς με ασκίτη και ΔΔΑΚ που λάμβαναν προπρανολόλη τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 να αντικαταστήσουν την προπρανολόλη με καρβεδιλόλη 12.5mg ημερησίως για 6 μήνες ή να συνεχίσουν με προπρανολόλη και εκτιμήθηκαν οι μεταβολές στην διαστολική λειτουργία σε συνδυασμό με μεταβολές στην συστηματική αιμοδυναμική και τη νεφρική λειτουργία υπολογιζόμενη με την εξίσωση MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-6. Εκτιμήθηκε η κλινική έκβαση των ασθενών με ασκίτη συμπεριλαμβανομένων της εμφάνισης επεισοδίων ρήξης αντιρρόπησης, ηπατονεφρικού συνδρόμου και της θνητότητας λόγω επιπλοκών της κίρρωσης στη διάρκεια μακράς παρακολούθησης. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν έως τη μεταμόσχευση ήπατος, την τοποθέτηση ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης, θανάτου ή έως το Μάιο 2023. Με πολυπαραγοντική ανάλυση εκτιμήθηκε η ύπαρξη παραγόντων με ανεξάρτητη συσχέτιση με την παρουσία και τη σοβαρότητα της ΔΔΑΚ. Η δοκιμασία Spearman χρησιμοποιήθηκε για τη συσχέτιση του λόγου E/e' με άλλες μεταβλητές με το δείκτη συσχέτισης (r) > 0.6 να σημαίνει ισχυρή συσχέτιση. Η πιθανότητα εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου και η επιβίωση σύμφωνα με την ύπαρξη και τη σοβαρότητα της ΔΔΑΚ εκτιμήθηκαν με τις καμπύλες Kaplan-Meier και οι διαφορές συγκρίθηκαν με το log rank test. Η τιμή $p < 0.05$ θεωρήθηκε σημαντική για όλες τις αναλύσεις.

Αποτελέσματα: ΔΔΑΚ διαγνώστηκε σε 142 (66%) ασθενείς με ασκίτη: 1^{ου} βαθμού σε 81 (57%), 2^{ου} βαθμού σε 43 (30.3%) και 3^{ου} βαθμού σε 18 (12.7%). Σε αντίθεση, μόνο 9 (11.6%) ασθενείς χωρίς ασκίτη είχαν LVDD ($p < 0.001$ έναντι εκείνων με ασκίτη): 1^{ου} βαθμού σε 8 και 2^{ου} βαθμού σε 1 ασθενή, αντίστοιχα. Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογικό κλάσμα

εξώθησης. Μεταξύ των ασθενών με ασκίτη, τα επίπεδα LBP του ορού ήταν σημαντικά υψηλότερα σε αυτούς με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού και 2^{ου}/3^{ου} βαθμού συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΔΔΑΚ ($p=0.001$ και $p<0.001$, αντίστοιχα). Τα επίπεδα LBP ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΔΔΑΚ 2^{ου}/3^{ου} βαθμού συγκριτικά με αυτούς με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού ($p<0.001$). Τα επίπεδα TNF- α και IL-6 ορού ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΔΔΑΚ 2^{ου}/3^{ου} βαθμού συγκριτικά με τις 2 άλλες υποομάδες ($p<0.001$). Οι ασθενείς με ΔΔΑΚ 2^{ου}/3^{ου} βαθμού είχαν σημαντικά μικρότερες τιμές ΜΑΠ και ΚΠ συγκριτικά με τους ασθενείς των 2 άλλων υποομάδων ($p<0.001$). Η ΔΡΠ ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ΔΔΑΚ 1^{ου} και 2/3^{ου} βαθμού έναντι αυτών χωρίς ΔΔΑΚ ($p<0.001$) και σε αυτούς με ΔΔΑΚ 2^{ου}/3^{ου} βαθμού έναντι αυτών με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού. Τα επίπεδα αλδοστερόνης και νοραδρεναλίνης πλάσματος ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΔΔΑΚ 2^{ου}/3^{ου} βαθμού συγκριτικά με τους ασθενείς των 2 άλλων υποομάδων ($p<0.001$). Οι ασθενείς με ΔΔΑΚ 2^{ου}/3^{ου} βαθμού είχαν σημαντικά υψηλότερα ΡΣΔ και ΝΡΑ συγκριτικά με τους ασθενείς με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού ($p<0.001$ and $p=0.005$, αντίστοιχα) ή χωρίς ΔΔΑΚ ($p<0.001$) ενώ δεν σημειώθηκαν διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού και χωρίς ΔΔΑΚ. Τα επίπεδα LBP ορού ($p=0.004$) και ΔΡΠ ($p=0.03$) σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την ύπαρξη ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού ενώ τα επίπεδα LBP ($p<0.001$) και TNF- α ($p=0.01$), η ΚΠ ($p=0.04$), η ΔΡΠ ($p<0.001$), τα επίπεδα νοραδρεναλίνης ($p=0.003$) και ο ΡΣΔ ($p=0.009$) σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την ύπαρξη ΔΔΑΚ 2^{ου}/3^{ου} βαθμού. Διαπιστώθηκε μία ισχυρή συσχέτιση του λόγου E/e' με τα επίπεδα LBP ($r=0.731$; $p<0.001$), ΔΡΠ ($r=0.714$; $p<0.001$) και ΡΣΔ ($r=-0.609$; $p<0.001$) στους ασθενείς με ΔΔΑΚ και ασκίτη. Μικρότερου βαθμού αλλά σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν με τη ΜΑΠ ($r=0.565$; $p=0.008$), την ΚΠ ($r=0.478$; $p=0.01$), τα επίπεδα αλδοστερόνης ($r=0.416$; $p=0.03$) και νοραδρεναλίνης πλάσματος ($r=0.502$; $p=0.03$), τα επίπεδα TNF- α ($r=0.390$; $p=0.01$) και IL-6 ($r=0.327$; $p=0.02$) και τη ΝΡΑ ($r=0.316$; $p=0.04$). Μεταξύ των 96 ασθενών που λάμβαναν προπρανολόλη 64 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν καρβεδιλόλη και 32 συνέχισαν την προπρανολόλη. Η διαστολική λειτουργία βελτιώθηκε σημαντικά στους 6 μήνες στην ομάδα της καρβεδιλόλης, όπως φάνηκε από τη σημαντική μείωση του λόγου E/e' ($p=0.04$) και του LAVI ($p=0.03$) και τη σημαντική αύξηση του λόγου E/A ($p=0.04$), σε συνδυασμό με σημαντικές αυξήσεις της ΣΑΑ και του ΡΣΔ ($p=0.03$ and $p=0.04$, αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στους ασθενείς που έλαβαν προπρανολόλη. Επανεμφάνιση ασκίτη στη διάρκεια της παρακολούθησης σημειώθηκε σημαντικά συχνότερα στους ασθενείς με ΔΔΑΚ έναντι αυτών χωρίς ΔΔΑΚ: 36/142 (24.6%) έναντι 10/73 (13.6%), $p=0.02$ ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των υποομάδων όσον αφορά την εμφάνιση κίρσορραγίας και την ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Ηπατονεφρικό σύνδρομο διαγνώστηκε σε 27 ασθενείς μετά από μία μέση παρακολούθηση 22.8 ± 2.1

(5-46) μηνών. Ο 5ετής κίνδυνος εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου ήταν οριακά σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με ΔΔΑΚ έναντι αυτών χωρίς ΔΔΑΚ (23.3% vs. 9%; $p=0.05$) ενώ ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με ΔΔΑΚ 2^{ου}/3^{ου} βαθμού έναντι εκείνων με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού (35.5% έναντι 14.4%, $p=0.01$) και των ασθενών χωρίς ΔΔΑΚ (35.5% έναντι 9%, $p=0.002$). Οι ασθενείς με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού και χωρίς ΔΔΑΚ είχαν παρόμοιο κίνδυνο ηπατονεφρικού συνδρόμου. Απεβίωσαν 82 ασθενείς λόγω επιπλοκών της κίρρωσης μετά από μία μέση παρακολούθηση 38.8 ± 1.8 μηνών (εύρος: 3–107 μήνες): 23 λόγω κίρρωσης, 18 λόγω ηπατονεφρικού συνδρόμου, 17 λόγω βακτηριακών λοιμώξεων, 12 λόγω ηπατοκυτταρικού καρκίνου και 12 λόγω ηπατικής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς με ΔΔΑΚ είχαν σημαντικά μικρότερη επιβίωση σε σχέση με εκείνους χωρίς ΔΔΑΚ (41.6% έναντι 64.6% στα 5 έτη, $p=0.02$) ενώ οι ασθενείς με ΔΔΑΚ 2^{ου}/3^{ου} βαθμού είχαν σημαντικά μικρότερη επιβίωση έναντι εκείνων χωρίς ΔΔΑΚ (28.2% έναντι 64.6%, $p=0.002$) και των ασθενών με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού (28.2% έναντι 53.3%; $p=0.03$). Οι ασθενείς με ΔΔΑΚ 1^{ου} βαθμού και χωρίς ΔΔΑΚ είχαν παρόμοια επιβίωση.

Συμπεράσματα: Η ΔΔΑΚ ήταν σημαντικά συχνότερη στους ασθενείς με ασκίτη. Η ύπαρξη και η σοβαρότητα της ΔΔΑΚ στους ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη σχετίστηκε σημαντικά με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα. Η προχωρημένη ΔΔΑΚ (2^{ου}/3^{ου} βαθμού) συνδυάστηκε με κυκλοφορική και νεφρική δυσλειτουργία, η οποία πιθανώς σχετίζεται με τον υψηλότερο κίνδυνο επανεμφάνισης ασκίτη και ηπατονεφρικού συνδρόμου και την υψηλότερη θνητότητα σε αυτή την υποομάδα ασθενών. Η καρβεδιλόλη μπορεί να βελτιώσει την διαστολική δυσλειτουργία σε ασθενείς με κίρρωση και ΔΔΑΚ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Title: “Left ventricular diastolic dysfunction in liver cirrhosis: prevalence and potential impact on systolic function, renal function and clinical outcome and the role of endotoxemia and β -blockers”

Background: Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) is the most early and prevalent manifestation of cirrhotic cardiomyopathy, particularly among patients with ascites, while systolic function is usually normal at rest. Inflammatory activity has been suggested to be as the main pathogenetic mechanisms, however supporting evidence is limited. The long-term impact of LVDD on the occurrence of decompensating events, hepatorenal syndrome (HRS), and liver-related survival also remains unclear. The treatment of LVDD is currently unknown. Recent data suggested that the β -blocker carvedilol might improve LVDD in patients with cirrhosis.

Objective: The current study aimed to evaluate the prevalence of LVDD in cirrhotic patients with and without ascites and to elucidate its association with systemic inflammation, systemic hemodynamics, effective arterial blood volume, and renal function and hemodynamics. We also investigated the association of the use of the β -blocker propranolol with the presence of LVDD and the long-term impact of converting propranolol to carvedilol on diastolic function among patients with ascites and LVDD. Finally, we assessed the risk of decompensation events and HRS, and liver-related survival in the subgroup of patients with ascites according to their diastolic function.

Methods: We prospectively enrolled 292 patients with cirrhosis, 215 with diuretic-responsive ascites and stable serum creatinine $<1.5\text{mg/dl}$ and 77 without ascites. All patients were seen at the outpatient hepatology clinics of University Hospital of Ioannina from May 2014 to May 2020. The diagnosis of LVDD was based on Doppler echocardiography according to 2009 American Society of Echocardiography recommendations as the presence of septal $e' < 8\text{ cm/s}$ and lateral $e' < 10\text{ cm/s}$ (e' : peak early diastolic mitral annular velocity). Left atrial volume index (LAVI) was also measured. The severity of LVDD was classified as follows: Grade 1: $e' < 8\text{ cm/sec}$, E/e' ratio ≤ 8 , E/A ratio < 0.8 , and $DT > 200\text{ ms}$ (E : early and A : atrial diastolic filling velocities; DT : deceleration time); Grade 2: $e' < 8\text{ cm/sec}$, E/e' ratio 9–12, E/A ratio 0.8–1.5, and DT 160–200 ms; and Grade 3: $e' < 8\text{ cm/sec}$, E/e' ratio ≥ 13 , E/A ratio ≥ 2 , and $DT < 160\text{ ms}$. The systolic function was evaluated by the left ventricular ejection fraction (LVEF) at rest. An LVEF $> 50\%$ was considered normal. Inflammatory markers (lipopolysaccharide-binding protein [LBP],

tumor necrosis factor- α [TNF- α], interleukin-6 [IL-6]), systemic hemodynamics (mean arterial pressure [MAP], Doppler evaluated cardiac output [CO], systemic vascular resistance (SVR) as the ratio MAP/CO), vasoactive factors (plasma renin activity [PRA], plasma aldosterone and noradrenaline), and radioisotope-assessed renal function (glomerular filtration rate [GFR] and hemodynamics (renal blood flow [RBF]) were assessed in patients with ascites. Patients with ascites and LVDD treated with propranolol were randomized at a ratio of 2:1 to switch to carvedilol 12.5mg daily for 6 months or continue propranolol and alterations in diastolic function along with the effects on systemic hemodynamics and renal function (estimated by the MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]-6 equation) were recorded. The long-term occurrence of decompensating events, HRS development, and liver-related mortality were also evaluated. The patients were followed-up until death, liver transplantation, transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) insertion or May 2023. Multivariate analysis models were used to determine independent predictors of the presence and severity of LVDD. Spearman's test was used for correlation of E/e' ratio with other variables whereby correlation coefficient (r) >0.6 indicated strong correlation. The incidence risk of HRS development and liver-related death according to severity of diastolic dysfunction was estimated using Kaplan-Meier analysis and differences were compared by the log rank test. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: LVDD was diagnosed in 142 (66%) patients with ascites: grade 1 in 81 (57%), grade 2 in 43 (30.3%), and grade 3 in 18 (12.7%). Only 9 (11.6%) patients without ascites had LVDD ($p<0.001$ vs. those with ascites): grade 1 and 2 in 8 and 1 patients, respectively. All patients had a normal LVEF at rest. Among patients with ascites, serum LBP levels were significantly higher in those with grade 1 and grade 2/3 LVDD than in patients without LVDD ($p=0.001$ and $p<0.001$, respectively). Patients with grade 2/3 LVDD had significantly higher LBP levels compared to those with grade 1 ($p<0.001$). Serum TNF- α and IL-6 levels were significantly higher in patients with grade 2/3 LVDD compared to patients in the other two subgroups ($p<0.001$). Patients with grade 2/3 LVDD showed significantly lower MAP and CO compared to patients in the other two subgroups ($p<0.001$). PRA was significantly higher in patients with grade 1 and grade 2/3 LVDD than in those without LVDD ($p<0.001$). Patients with grade 2/3 LVDD had significantly higher PRA compared to those with grade 1 ($p<0.001$). Plasma aldosterone and noradrenaline levels were significantly higher in patients with grade 2/3 LVDD compared to patients in the other two subgroups ($p<0.001$). GFR and RBF did not differ between patients with grade 1 and those without LVDD. patients with grade 2/3 LVDD

had significantly lower GFR and RBF compared to those with grade 1 ($p<0.001$ and $p=0.005$, respectively) and those without LVDD ($p<0.001$). Serum LBP ($p=0.004$) and PRA ($p=0.03$) were independently associated with the presence of grade 1 LVDD. Independent factors associated with the presence of grade 2/3 LVDD were serum LBP ($p<0.001$), serum TNF- α ($p=0.01$), CO ($p=0.04$), PRA ($p<0.001$), plasma noradrenaline ($p=0.003$), and GFR ($p=0.009$). Finally, serum LBP ($p<0.001$), PRA ($p=0.005$), and GFR ($p=0.01$) were independently associated with the severity of LVDD. We found a strong significant correlation of E/e' ratio with serum LBP ($r=0.731$; $p<0.001$), PRA ($r=0.714$; $p<0.001$), and GFR ($r=-0.609$; $p<0.001$) among patients with LVDD and ascites. E/e' was less strongly but significantly correlated with MAP ($r=0.565$; $p=0.008$), CO ($r=0.478$; $p=0.01$), plasma aldosterone ($r=0.416$; $p=0.03$), plasma noradrenaline ($r=0.502$; $p=0.03$), TNF- α ($r=0.390$; $p=0.01$), serum IL-6 ($r=0.327$; $p=0.02$), and RBF ($r=0.316$; $p=0.04$). Among 96 patients treated with propranolol, 64 were randomized to switch to carvedilol and 32 continued propranolol. Diastolic function improved significantly at 6 months in patients treated with carvedilol as shown by the significant decreases in E/e' ratio ($p=0.04$) and LAVI ($p=0.03$) and the significant increase in E/A ratio ($p=0.04$) along with significant increases in SVR and GFR ($p=0.03$ and $p=0.04$, respectively). No significant changes were noted in patients who continued on propranolol. Recurrence of ascites was observed significantly more frequently in patients with LVDD compared to those without: 36/142 (24.6%) vs. 10/73 (13.6%), $p=0.02$. New episodes of variceal bleeding or hepatic encephalopathy occurred similarly in both patient groups. HRS was diagnosed in 27 patients after a mean follow-up period of 22.8 ± 2.1 (range: 5-46) months. The 5-year occurrence of HRS was higher in patients with LVDD than in those without (23.3% vs. 9%; $p=0.05$). The 5-year probability of developing HRS was 35.5% in patients with grade 2/3 LVDD compared to 14.4% in those with grade 1 ($p=0.01$) and 9% in patients without LVDD ($p=0.002$). The occurrence of HRS did not differ between patients with grade 1 and those without LVDD. Eighty-two patients died during a mean follow-up of 38.8 ± 1.8 (range: 3–107) months due to liver-related causes: variceal bleeding ($n=23$), HRS ($n=18$), bacterial infections ($n=17$), hepatocellular carcinoma ($n=12$), and liver failure ($n=12$). Patients with LVDD had worse survival than those without (41.6% vs. 64.6% at 5 years; $p=0.02$). Patients with grade 2/3 LVDD had significantly lower 5-year survival rates than those without (28.2% vs. 64.6%; $p=0.002$) and patients with grade 1 LVDD (28.2% vs. 53.3%; $p=0.03$). Patients with grade 1 LVDD had lower survival than those without LVDD but the difference did not reach statistical significance.

Conclusions: LVDD occurred significantly more frequently in patients with ascites than in those without. The occurrence and severity of LVDD in patients with cirrhosis and ascites was closely related to inflammatory activity. Advanced LVDD was associated with baseline circulatory and renal dysfunction, favoring recurrence of ascites, HRS development, and increased mortality. Carvedilol may improve diastolic function in patients with cirrhosis and LVDD.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations of definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978;31:395-414.
2. Burt AD, Portmann BC, D. FL. *MacSween's Pathology of the Liver*. 5th ed. Churchill Livingstone, 2006.
3. Schaffner F, Poper H. Capillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology* 1963;44:239-42.
4. Grenard P, Bresson-Hadni S, El Alaoui S, et al. Transglutaminase-mediated cross-linking is involved in the stabilization of extracellular matrix in human liver fibrosis. *J Hepatol* 2001;35:367-75.
5. Brenner DA, Waterboer T, Choi SK, et al. New aspects of hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):32-8.
6. Blomhoff R, Wake K. Perisinusoidal stellate cells of the liver: important roles in retinol metabolism and fibrosis. *FASEB J* 1991;5:271-7.
7. Friedman SL, Roll FJ, Boyles J, Bissel DM. Hepatic lipocytes: the principal collagen producing cells of normal rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:8681-5.
8. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008;134:1655-69.
9. Gressner OA, Rizk MS, Kovalenko E, et al. Changing the pathogenetic road-map of liver fibrosis? Where did it start; where will it go? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1024-35.
10. Dranoff JA, Wells RG. Portal fibroblasts: Underappreciated mediators of biliary fibrosis. *Hepatology* 2010;51:1438-44.
11. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008;88:125-72.
12. Winau F, Hegasy G, Weiskirchen R, et al. Ito cells are liver-resident antigen-presenting cells for activating T cell responses. *Immunity* 2007;26:117-29.
13. Vinas O, Bataller R, Sancho-Bru P, et al. Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation. *Hepatology* 2003;38:919-29.
14. Lee JS, Semela D, Iredale J, Shah VH. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? *Hepatology* 2007;45:817-25.
15. DeLeve LD. Hepatic microvasculature in liver injury. *Semin Liver Dis* 2007;27:390-400.

16. Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007;13:1324-32.
17. Zhan SS, Jiang JX, Wu J, et al. Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosis in vivo. *Hepatology* 2006;43:435-43.
18. Pinzani M, Vizzutti F. Fibrosis and cirrhosis reversibility: clinical features and implications. *Clin Liver Dis* 2008;12:901-13.
19. Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, et al. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998;102:538-49.
20. Gieling RG, Burt AD, Mann DA. Fibrosis and cirrhosis reversibility -molecular mechanisms. *Clin Liver Dis* 2008;12:915-37.
21. Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, et al. Selective depletion of macrophages reveal distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest* 2005;115:56-65.
22. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol.* 2004;40:860-7.
23. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, et al. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998;28:926-31.
24. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998;114:344-51.
25. Mittal MK, Gupta TK, Lee FY, et al. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver. *Am J Physiol* 1994;267:G416-G422.
26. Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology* 2008;48:920-30.
27. Zipprich A. Hemodynamics in the isolated cirrhotic liver. *J Clin Gastroenterol* 2007;41 Suppl 3:S254-8.
28. Kawada N, Kuroki T, Uoya M, et al. Smooth muscle alpha-actin expression in rat hepatic stellate cell is regulated by nitric oxide and cGMP production. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;229:238-42.
29. Rockey DC, Chung JJ. Regulation of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide during hepatic injury and fibrogenesis. *Am J Physiol* 1997;273:G124-30.
30. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005;438:932-6.

31. Fernandez M, Semela D, Bruix J, Colle I, et al. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009;50:604-20.
32. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995;21:1238-47.
33. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43:S121-31.
34. 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.
35. Tsai MH, Iwakiri Y, Cadelina G, et al. Mesenteric vasoconstriction triggers nitric oxide overproduction in the superior mesenteric artery of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 2003;125:1452-61.
36. Chen YC, Gines P, Yang J, et al. Increased vascular heme oxygenase-1 expression contributes to arterial vasodilation in experimental cirrhosis in rats. *Hepatology* 2004;39:1075-87.
37. Munoz J, Albillos A, Perez-Paramo M, et al. Factors mediating the hemodynamic effects of tumor necrosis factor-alpha in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999;276:G687-93.
38. Batkai S, Jarai Z, Wagner JA, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 2001;7:827-32.
39. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006;12:671-6.
40. Vorobioff J, Bredfeldt J, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1984;87:1120-5.
41. Gines P, Sola E. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol* 2010;53:1135-45.
42. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-47.
43. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, et al. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010;59:105-10.
44. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002;87:9-15.

45. Moller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell, 2005:139-55.
46. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006;119:S47-S53.
47. Helmy A, Nweby DE, Jalan R, et al. Enhanced vasodilation to endothelin antagonism in patients with compensated cirrhosis and the role of nitric oxide. *Gut* 2003;52:410-5.
48. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;35:478-91.
49. Langer DA, Shah VH. Nitric oxide and portal hypertension: interface of vasoreactivity and angiogenesis. *J Hepatol* 2006;44:209-16.
50. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal track to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979;23:403-11.
51. Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal track to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis* 1988;157:1032-8.
52. Berg RD, Garlington AW. Translocation of *Escherichia coli* from the gastrointestinal track to the mesenteric lymph nodes in gnotobiotic mice receiving *Escherichia coli* vaccines before colonization. *Infect Immun* 1980;30:894-8.
53. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, et al. Bacterial translocation to the mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995;108:1835-41.
54. Perez-Paramo M, Munoz J, Albillos A, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000;31:43-8.
55. Guarner C, Gonzalez-Navajas JM, Sanchez E, et al. The detection of bacterial DNA in blood of rats CC14-induced cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation. *Hepatology* 2006;44:633-9.
56. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-7.
57. Such J, Frances R, Munoz C, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, non-neutrocytic ascites. *Hepatology* 2002;36:135-41.

58. Albillos A, de la Hera A, Gonzalez M, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37:208-17.
59. Albillos A, de la Hera A, Alvarez Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet* 2004;363:1608-10.
60. Albillos A, De la Hera A, Alvarez-Mon M. Experimental models of spontaneous bacterial peritonitis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Blackwell Publishing. London, 2005,pp.411-21.
61. Schumann RR, Latz E. Lipopolysaccharide-binding protein. *Chem Immunol* 2000;74:42-60.
62. Frances R, Benlloch S, Zapater P, et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2004;39:484-91.
63. Gonzalez-Navajas JM, Bellot P, Frances R, et al. Presence of bacterial-DNA in cirrhosis identifies a subgroup of patients with marked inflammatory response not related to endotoxin. *J Hepatol* 2008;48:61-7.
64. Bollinger RR, Everett ML, Palestrant D, et al. Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut. *Immunology* 2003;109:580-7.
65. Albillos A, de la Hera A. Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation: working out the role of probiotics and antioxidants. *J Hepatol* 2002;37:523-6.
66. Chesta J, Defilippi C, Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:828-32.
67. Chang CS, Chen GH, Lien HC, et al. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998;28:1187-90.
68. Ramachandran A, Prabhu R, Thomas S, et al. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxygen free radicals. *Hepatology* 2002;35:622-629.
69. Chiva M, Guarner C, Peralta C, et al. Intestinal mucosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:145-50.
70. Natarajan SK, Ramamoorthy P, Thomas S, et al. Intestinal mucosal alterations in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis: changes in glycosylation and luminal bacteria. *Hepatology* 2006;43:837-46.

71. Munoz L, Albillos A, Nieto M, et al. Mesenteric Th1 polarization and monocyte TNF-alpha production: first steps to systemic inflammation in rats with cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:411-9.
72. Wiest R, Das S, Cadelina G, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999;104:1223-33.
73. Tilg H, Wilmer A, Vogel W. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992;103:264-74.
74. Albillos A, de la Hera A, Reyes E, et al. Tumor necrosis factor-alpha expression by activated monocytes and altered T-cell homeostasis in ascitic alcoholic cirrhosis: amelioration with norfloxacin. *J Hepatol* 2004;40:624-31.
75. Bellot P, Garcia-Pagan JC, Frances R, et al. Bacterial translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;52:2044-52.
76. Wiest R, Shah V, Sessa WC, et al. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999;276:G1043-G1051.
77. Frances R, Munoz C, Zapater P, et al. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2004;54:860-4.
78. Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60.
79. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2019;100:759-70.
80. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA*. 2012;307:832-42.
81. Batey RG, Burns T, Benson RJ, Byth K. Alcohol consumption and the risk of cirrhosis. *Med J Aust* 1992 ;156:413-6.
82. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021;398:1359-76.
83. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838-51.
84. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, et al. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection—analysis of 300 cases. *Radiology* 2003;227:89-94.
85. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, et al. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J Hepatol* 2009;50:17-35.

86. Huber A, Ebner L, Montani M, et al. Computed tomography findings in liver fibrosis and cirrhosis. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13923.
87. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
88. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:575-85.
89. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017;65:310-35.
90. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180-93.
91. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-8.
92. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:555-61.
93. Gines P, Quintero E, Arroyo V. Compensated cirrhosis: natural history and prognosis. *Hepatology* 1987;7:122-8.
94. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
95. El-Serag HB, Everhart JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the department of veterans affairs. *Am J Gastro* 2000;95:3566-73.
96. Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S126-S132.
97. Marrero J A, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707-16.
98. Giannini EG, Risso D, Testa R, et al. Prevalence and prognostic significance of the presence of esophageal varices in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastro Hepatol* 2006;4:1378-84.
99. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164–76

100. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63:1272-84.
101. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762–8.
102. Sarin SK, Kumar A, Angus PW, et al; Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Working Party on Portal Hypertension. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations. *Hepatol Int* 2011;5:607-24.
103. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-35.
104. Wright G, Jalan R. Ammonia and inflammation in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: Pandora's box? *Hepatology* 2007;46:291-4.
105. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
106. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
107. Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-24.
108. Gustot T, Durand F, Lebrec D, et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022-33.
109. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-56.
110. Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003;23:440-8.
111. Allaire M, Bruix J, Korenjak M, et al. What to do about hepatocellular carcinoma: Recommendations for health authorities from the International Liver Cancer Association. *JHEP Rep* 2022;4:100578.

112. Bengtsson B, Widman L, Wahlin S, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis differs by etiology, age and sex: A Swedish nationwide population-based cohort study. *United European Gastroenterol J* 2022;10:465-76.
113. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019;70:284-93.
114. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35:421-30.
115. Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Hemostasis in hepatic and biliary disorders. In: Blumgart LH, Fong Y, eds. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. London: W.B. Saunders, 2000:199-213.
116. Soria J, Soria C, Samama M, et al. Study of acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *Thromb Res* 1980;19:29.
117. Papatheodoridis GV, Papakonstantinou E, Andrioti E, et al. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut* 2003;52:404-9.
118. Papatheodoridis GV, Patch D, Webster GJM, et al. Infection and hemostasis in decompensated liver cirrhosis: a prospective study using thrombelastography. *Hepatology* 1999;29:1085-90.
119. Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degrees of cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:78-83.
120. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000;31:345-8.
121. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977;72:305-9.
122. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:521-9.
123. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al. ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-80.
124. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993;104:515-21.
125. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-52.

126. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;71:1-15.
127. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991;337:776-8.
128. Fallon MB, Abrams GA, Luo B, et al. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997;113:606-14.
129. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:375-8.
130. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:842-7.
131. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:514-7.
132. Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H, et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J* 2004;23:752-8.
133. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-9.
134. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997;111:1236-40.
135. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-8.
136. Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut* 2003;52:1355-62.
137. Higenbottam T. Pathophysiology of pulmonary hypertension. A role for endothelial dysfunction. *Chest* 1994;105(2 Suppl):7S-12S.
138. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-8.
139. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443-50.

140. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000;6:453-8.
141. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401-9.
142. Lunseth JH, Olmstead EG, Forks G, et al. A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. *Arch Intern Med* 1958;102:405-13.
143. Gerbes AL, Remien J, Jungst D, et al. Evidence for down-regulation of beta-2-adrenoceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet* 1986;1:1409-11.
144. Brode OE, Kretsch R, Ikezono K, et al. Human β -receptor: relation of myocardial and lymphocyte β -receptor density. *Science* 1986;231:1584-5.
145. Lee SS, Marty J, Mantz J, et al. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology* 1990;12:481-5.
146. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;26:326-32.
147. Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. Turning of the signal: desensitization of β adrenergic receptor function. *FASEB J* 1990;4:2881-9.
148. Pitcher JA, Inglese J, Jiggins JB, et al. Role of $\beta\gamma$ subunits of G-protein in targeting the β -adrenergic receptor kinase to membrane-bound receptors. *Science* 1992;247:1264-7.
149. Premont TR, Inglese J, Lefkowitz RJ. Protein kinases that phosphorylate activated G-protein-coupled receptors. *FASEB J* 1995;9:175-82.
150. Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996;110:1191-8.
151. Ma Z, Lee SS, Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signaling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 1997;26:904-12.
152. Gaskari SA, Honar H, Lee SS. Therapy insight: cirrhotic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:329-37.
153. Ward CA, Ma Z, Lee SS, et al. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol* 1997;273:G537-G544.
154. Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology* 2001;121:1209-18.

155. Zavech JH, Bueno O, Maloney RE, et al. Cardiac excitation-contraction coupling in the portal hypertensive rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G28-G39.
156. Ceolotto G, Papparella I, Sticca A, et al. An abnormal gene expression of the beta-adrenergic system contributes to the pathogenesis of cardiomyopathy in cirrhotic rats. *Hepatology* 2008;48:1913-23.
157. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006;12:837-42.
158. 194. Moezi L, Gaskari SA, Lee SS. Endocannabinoids and liver disease: endocannabinoids as mediators of vascular and cardiac abnormalities in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G649-G653.
159. 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.
160. 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-H1695.
161. Lin RS, Lee FY, Lee SD, et al. Endotoxemia in patients with chronic liver diseases, presence of relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices, and hyperdynamic circulation. *J Hepatol* 1995;22:165-72.
162. Napoli J, Bishio GA, McCaughan GW. Increased intrahepatic messenger RNA expression of interleukins 2,6, and 8 in human cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;107:789-98.
163. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992;103:264-74.
164. De Miculic LE, Auclair MC, Vernimmen C, et al. Plasma from cirrhotic patients induces inotropic changes on cultured rat heart cells. *Life Sci* 1987;41:2177-84.
165. Sosa G, Milstein JM, Bennet SH. Escherichia coli endotoxin depresses left ventricular contractility in neonatal lambs. *Pediatr Res* 1994;35:62-7.
166. Kleber G, Braillon A, Gaudin C, et al. Hemodynamic effects of endotoxin and platelet activating factor in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1992;103:282-8.
167. Liu H, Lee SS. Nuclear factor-kappa B inhibition improves myocardial contractility in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Liver Int* 2008;28:640-8.
168. Ungureanu-Longrois D, Dalligand JL, Kelly RA, et al. Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of a cytokine inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:155-67.

169. Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterology* 2000;118:937-44.
170. Van Obbergh L, Vallieres Y, Blaise G. Cardiac modifications occurring in the ascetic rat with biliary cirrhosis are nitric oxide related. *J Hepatol* 1996;24:747-52.
171. Garcia-Estan J, Ortiz MC, Lee SS. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:213-22.
172. Scultz R, Panas DL, Catena R, et al. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *Br J Pharmacol* 1995;114:27-34.
173. Castro A, Jimenez W, Claria J, et al. Impaired responsiveness to angiotensin-II, in experimental cirrhosis – role of nitric oxide. *Hepatology* 1993;18:367-72.
174. Polio J, Sieber CC, Lerner E, et al. Cardiovascular hyporesponsiveness to norepinephrine, propranolol and nitroglycerin in portal-hypertensive and aged rats. *Hepatology* 1993;18:128-36.
175. 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.
176. Trevisani F, Sica G, Mainqua P, et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1999;30:1387-92.
177. Dumcke CW, Moller S. Autonomic dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;1-11.
178. Honar H, Glenn TK, Zhang M, et al. Characterization of cardiac contractility and mechanical behavior of the heart in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy: the role of beta-myosin heavy chain overexpression. *Hepatology* 2008;48:1060A.
179. Glenn TK, Honar H, Liu H, et al. Role of titin and collagen in the diastolic dysfunction of cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology* 2008;48:1060A.
180. Liu H, Song D, Lee SS. Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G68-G74.
181. Jacob G, Nassar N, Hayman G, et al. Cardiac function and responsiveness to β adrenoceptor agonists in rats with obstructive jaundice. *Am J Physiol* 1993;265:G314-G320.
182. Lumlertgol D, Boonyaprapa S, Bunnacheck D, et al. The jaundiced heart: evidence for blunted response to positive inotropic stimulation. *Ren Fail* 1991;13:15-22.

183. Binah OS, Bomzon A, Blendis LM, et al. Obstructive jaundice blunts myocardial contractile response to isoprenaline in the dog: a clue to susceptibility of jaundiced patients to shock. *Clin Sci* 1985;69:647-53.
184. Pak JM, Adeagbo ASO, Triggie CR, et al. Mechanism of bile salt vasoactivity: dependence on calcium channels in vascular smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1994;112:1209-15.
185. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:785-94.
186. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996;24:451-9.
187. Fields NG, Yan BX, Leenen FH. Sodium-induced cardiac hypertrophy. Cardiac sympathetic activity versus volume load. *Circ Res* 1991;68:745-55.
188. Schmieder RE. Salt intake is related to the process of myocardial hypertrophy in essential hypertension. *JAMA* 1989;262:1187-8.
189. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:279-84.
190. 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.
191. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42:68-74.
192. La Villa G, Laffi G. Atrial natriuretic peptide and other natriuretic factors in cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction*. Malden: Blackwell Publishing; 2005. p. 73-83.
193. Nazar A, Sitges M, Guevara M, et al. Cardiomyopathy in patients with cirrhosis. Frequency, characteristics and relationship with circulatory dysfunction and prognosis. *J Hepatol* 2010;Suppl 1:vol 53:S85.
194. De BK, Majumdar D, Das D, et al. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non-cirrhotic portal fibrosis. *J Hepatol* 2003;39:315-9.
195. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, et al. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999;44:743-8.
196. 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.

197. Kovacs A, Schepke M, Heller J, et al. Short-term effects of transjugular intrahepatic shunt on cardiac function assessed by cardiac MRI: Preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:290-6.
198. 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.
199. Kelbaek H, Rabol A, Brynjolf I, et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Clin Physiol* 1987;7:35-41.
200. Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991;12:207-16.
201. Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. *J Lab Clin Med* 1977;89:1175-87.
202. Mikulic E, Munoz C, Puntoni LE, et al. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with alcoholic cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:56-9.
203. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:1180-8.
204. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, et al. Cardiac effects of terlipressin in cirrhosis. Unmasking a cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2007;46:S96.
205. Kim Y, Baik SK, Suk KT, et al. Dobutamine stress echocardiography: a new screening method for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:1064A.
206. Wong F, Girgrah N, Graba J, et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001;49:268-275.
207. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200-5.
208. Pateron D, Beyne P, Laperche T, et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:640-3.
209. Wong F, Siu S, Liu P, et al. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci (Lond)* 2001;101:621-8.
210. Henriksen JH, Gotze 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.

211. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, et al. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterology Hepatol* 2005;20:1115-20.
212. Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953;32:1025-33.
213. Day PC, James FWO, Butler JT, et al. Q-T prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993;341:1423-8.
214. Kempler P, Varadi A, Kadar E, et al. Autonomic and peripheral neuropathy in primary biliary cirrhosis: evidence of small sensory fibre damage and prolongation of the QT interval. *J Hepatol* 1994;21:1150-1.
215. Lazzeri C, Lavilla G, Laffi G, et al. Autonomic regulation of heart rate and QT interval in nonalcoholic cirrhosis with ascites. *Digestion* 1997;58:580-6.
216. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998;27:28-34.
217. Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int* 2003;23:243-8.
218. 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.
219. Garcia GM, Hernandez-Madrid A, Lopez-Sanroman A, et al. Reversal of QT interval electrocardiographic alterations in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Transpl Proc* 1999;31:2366-7.
220. Puthumana L, Chaudhry V, Thuluvath PJ. Prolonged QTc interval and its relationship to autonomic cardiovascular reflexes in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:733-8.
221. Trevisani F, Merli M, Savelli F, et al. QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2003;38:461-7.
222. Genovesi S, Prata Pizzala DM, Pozzi M, et al. QT interval prolongation and decreased heart rate variability in cirrhotic patients: relevance of hepatic venous pressure gradient and serum calcium. *Clin Sci (Lond)* 2008;116:851-9.
223. Hansen S, Moller S, Bendtsen F, et al. Diurnal variation and dispersion in QT interval in cirrhosis: relation to haemodynamic changes. *J Hepatol* 2007;47:373-80.
224. Henriksen JH, Fulgsang S, Bendtsen F, et al. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36:513-20.

225. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, et al. Acute non-selective beta-adrenergic blockage reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:239-46.
226. Zambruni A, Trevisani F, Di Micoli A, et al. Effect of chronic beta-blockage on QT interval in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:415-21.
227. Laffi G, Lagi A, Cipriani M, et al. Impaired cardiovascular autonomic response to passive tilting in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1996;24:1063-7.
228. Veglio F, Melchio R, Calva S, et al. Noninvasive assessment of spontaneous baroreflex sensitivity in patients with liver cirrhosis. *Liver* 1998;18:420-6.
229. Moller 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:H2966-H2972.
230. Mani AR, Montagnese S, Jackson CD, et al. Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and severity of hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;296:G330-G338.
231. Azoulay D, Castaing D, Dennison A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient – preliminary report of a prospective study. *Hepatology* 1994;19:129-32.
232. Quiroga J, Sangro B, Nunez M, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995;21:986-94.
233. Wong F, Sniderman K, Liu P, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816-22.
234. Schwartz JM, Beymer C, Althaus SJ, et al. Cardiopulmonary consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: role of increased pulmonary artery pressure. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:590-4.
235. Colombato LA, Spahr L, Martinet JP, et al. Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. *Gut* 1996;39:600-4.
236. Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:632-9.
237. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.

238. Henderson JM, Mackay GJ, Hooks M, et al. High cardiac output of advanced liver diseases persists after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992;15:258-62.
239. Navasa M, Feu F, Garciapagan JC, et al. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:355-60.
240. Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S, et al. Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study. *Hepatology* 1999;30:58-64.
241. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:S44-S52.
242. Therapondos G, Flapan AD, Dollinger MM, et al. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporine (Neoral) and tacrolimus. *Liver Transpl* 2002;8:690-700.
243. Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, et al. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation* 2008;85:1766-72.
244. Gadano A, Hadengue A, Widmann JJ, et al. Hemodynamics after orthotopic liver transplantation: study of associated factors and long-term effects. *Hepatology* 1995;22:458-65.
245. Carey EJ, Gautam M, Ingall T, et al. The effect of liver transplantation on autonomic dysfunction in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2008;14:235-9.
246. Adigun AQ, Pinto AG, Flockhart DA, et al. Effect of cirrhosis and liver transplantation on the gender difference in QT interval. *Am J Cardiol* 2005;95:691-4.
247. Carey EJ, Douglas DD. Effects of orthotopic liver transplantation on the corrected QT interval in patients with end-stage liver disease. *Dig Dis Sci* 2005;50:320-3.
248. Gonzalez VL, Santos ABS, Rohde LEP, et al. Left ventricular structural abnormalities in the assessment of diastolic function in the elderly: source of discrepancies between the 2009 and 2016 criteria. *Int J Cardiovasc Imaging* 2023;39:2127-37.
249. Liu H, Nguyen HH, Yoon KT, et al. Pathogenic mechanisms underlying cirrhotic cardiomyopathy. *Front Netw Physiol* 2022;2:849253.
250. Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, et al. Frequency and severity of cirrhotic cardiomyopathy and its possible relationship with bacterial endotoxemia. *Dig Dis Sci* 2013;58:3029–36.

251. Cholongitas E, Goulis I, Pagourelas E, et al. Diastolic dysfunction is associated with low urinary sodium excretion in patients with decompensated cirrhosis. *Ann Hepatol* 2016;15:745–51
252. Stundiene I, Sarnelyte J, Norkute A, et al. Liver cirrhosis and left ventricle diastolic dysfunction: systematic review. *World J Gastroenterol* 2019; 25:4779–95.
253. Premkumar M, Devurgowda D, Vyas T, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with renal dysfunction, poor survival and low health related quality of life in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9:324–33.
254. Ruíz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R, et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology* 2013; 58:1732–41.
255. Behera MK, Swain SN, Sahu MK, et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor survival in patients with decompensated cirrhosis. *Int J Hepatol* 2021;2021:5592376.
256. Villanueva C, Albilos A, Genesca J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet* 2019;393:1597-1608.
257. Reiberger T, Mandorfer M. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66:849-59.
258. Afonso RA, Patarrao RS, Macedo MP, et al. Carvedilol action is dependent on endogenous production of nitric oxide. *Am J Hypertens* 2006;19:419-25.
259. Banares R, Moitinho E, Matilla A, et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:1367-73.
260. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut* 2013;62:1634-41.
261. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-74.
262. Moctezuma-Velazquez C, Kalainy, S, Abrales JG. Beta-blockers in patients with advanced liver disease: has the dust settled? *Liver Transpl.* 2017;23:1058-69.
263. Serste T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2015;52:1017-22.
264. Kim SG, Larson JJ, Lee JS, et al. Beneficial and harmful effects of non-selective beta-blockade on acute kidney injury in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2017;23:733-40.

265. Kalambokis GN, Baltayiannis G, Christou L, et al. Red signs and not severity of cirrhosis should determine non-selective β -blocker treatment in Child–Pugh C cirrhosis with small varices: increased risk of hepatorenal syndrome and death beyond 6 months of propranolol use. *Gut* 2016;65:1228–30.
266. Kalambokis GN, Christodoulou D, Baltayiannis G, et al. Propranolol use beyond 6 months increases mortality in patients with Child-Pugh C cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2016;64:1806-8.
267. Llach J, Gines P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-7.
268. Schwarzer R, Kivaranovic D, Paternostro R, et al. Carvedilol for reducing portal pressure in primary prophylaxis of variceal bleeding: a dose-response study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1162-9.
269. Njei B, McCarty TR, Garcia-Tsao G. Beta-blockers in patients with cirrhosis and ascites: type of beta-blocker matters. *Gut* 2016;65:1393-4.
270. Premkumar M, Rangegowda D, Vyas T, et al. Carvedilol combined with ivabradine improves left ventricular diastolic dysfunction, clinical progression, and survival in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:561-8.
271. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–93.
272. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–63.
273. Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531–7.
274. Kalambokis GN, Christaki M, Tsiakas I, et al. Conversion of propranolol to carvedilol improves renal perfusion and outcome in patients with cirrhosis and ascites. *J Clin Gastroenterol* 2021;55:721–9.
275. Holboth L, Moller S, Gronbaek H, et al. Carvedilol or propranolol in portal hypertension? A randomized comparison. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:467-74.
276. Nazar A, Guevara M, Sitges M, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol* 2013;58:51–7.

277. Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, et al. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999;180:1584–9
278. Li T, Ke W, Sun P, et al. Carvedilol for portal hypertension in cirrhosis: systematic review with meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010902.
279. Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med* 1998;339:1759-65.
280. Stanley AJ, Therapondos G, Helmy A, Hayes PC. Acute and chronic haemodynamic and renal effects of carvedilol in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:479-84.
281. Møller S, Hobolth L, Winkler C, et al. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Gut* 2011;60:1254-9.
282. Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:570–80.
283. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int* 2013;33:1158–65
284. Jia G, Aroor AR, Hill MA, et al. Role of renin-angiotensin-aldosterone system activation in promoting cardiovascular fibrosis and stiffness. *Hypertension* 2018;72:537–48.
285. Gimelli A, Liga R, Avoglierio F, et al. Relationships between left ventricular sympathetic innervation and diastolic dysfunction: the role of myocardial innervation/perfusion mismatch. *J Nucl Cardiol* 2016;25:1101-9.
286. McGhie AI, Corbett JR, Akers MS, et al. Regional cardiac adrenergic function using I-123 meta-iodobenzylguanidine tomographic imaging after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;67:236–42.
287. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, et al. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 2000; 141:1901–4.
288. De BK, Das D, Sen S, et al. Acute and 7-day portal pressure response to carvedilol and propranolol in cirrhotics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:183-9.
289. HolbothL, Bendtsen F, Hansen EF, et al. Effects of carvedilol and propranolol on circulatory regulation and oxygenation in cirrhosis: A randomized study. *Dig Liver Dis* 2014;46:251-6.
290. Kim SG, Kim TY, Sohn JH, et al. A randomized, multi-center, open-label study to evaluate the efficacy of carvedilol vs. propranolol to reduce portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1582-90.

291. Seo YS, Shah VH. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:337–46.
292. Madsen BS, Havelund T, Krag A. Targeting the gut-liver axis in cirrhosis: Antibiotics and non-selective beta-blockers. *Adv Ther* 2013;30:659–70.
293. Debernardi Venon W, Lo Pumo S, Imperatrice, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: clinical impact of left ventricular diastolic dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33 (1S Suppl 1):e464–e470.
294. Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, et al. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int* 2014;8:588–94.
295. Lee SK, Song MJ, Kim SH, et al. Cardiac diastolic dysfunction predicts poor prognosis in patients with decompensated liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:409–16.
296. Rozenberg S, Besse S, Brisson H, et al. Endotoxin-induced myocardial dysfunction in senescent rats. *Crit Care* 2006;10:R124.
297. Alexopoulou A, Papatheodoridis G, Pouriki S, et al. Diastolic myocardial dysfunction does not affect survival in patients with cirrhosis. *Transpl Int* 2012;25:1174–81.
298. Merli M, Calicchia A, Ruffa A, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. *Eur J Intern Med* 2013;24:172–6.
299. Cesari M, Frigo AC, Tonon M, et al. Cardiovascular predictors of death in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018;68:215–23.
300. Kalambokis GN, Chouliara N, Tsiakas I, et al. Impact of continued alcohol use on liver-related outcomes of alcohol-associated cirrhosis: a retrospective study of 440 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2024; 36:89–96.
301. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, et al. Left atrial function is impaired in cirrhosis: a speckle tracking echocardiographic study. *Hepatol Int* 2014; 8:146–53.

