

Zaburzenia hemodynamiczne w obrębie krążenia układowego jako przyczyna powikłań nadciśnienia wrotnego u chorych z marskością wątroby

Hemodynamic abnormalities in systemic circulation as source of complications of portal hypertension in cirrhotic patients

Marek Hartleb

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Summary: In patients with cirrhosis and portal hypertension the splanchnic vasodilatation is the principal pathology in systemic circulation. Progressive fall in peripheral vascular resistance is responsible for neurohormonal dysregulation, which is associated with activation of potent vasoconstrictor and sodium-retaining mechanisms. Peripheral vasodilatation, increased activity of sympathetic system and hypervolemia form a hyperdynamic circulation in both the systemic and pulmonary vascular bed. High-output state leads to portal cardiomyopathy affecting systolic and diastolic cardiac functions. Pulmonary dysfunction involves diffusing abnormalities with the development of the hepatopulmonary syndrome and less frequently portopulmonary hypertension. Late cirrhosis is associated with abnormalities in blood distribution resulting in coexistence of hyper- and hypo-perfused organs. Hypoperfused kidneys underlie functional renal failure (hepatorenal syndrome). Despite lack of specific therapy for cardiac and pulmonary complications of portal hypertension, pertinent constriction of splanchnic arterial vasculature prevents many disastrous effects of hyperdynamic circulation.

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

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

Adres do korespondencji: Prof. Marek Hartleb, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, Polska, e-mail: lakmus@poczta.wprost.pl

Wstęp

Obraz kliniczny u chorych z marskością wątroby jest zdominowany przez powikłania nadciśnienia wrotnego, którymi są wodobrzusze, krwawiące żyłki przelyku lub encefalopatia. Patologia naczyniowa w marskości wątroby nie ogranicza się jednak do układu wrotnego. Przyczyną zaburzeń hemodynamicznych w krążeniu układowym są zmiany na obwodzie układu tętniczego o nierozpoznanej do końca patogeniezie. Polegają one na wazodilatacji tętniczek i tworzeniu przetok tętniczo-żylnych. Zmiany te są najbardziej nasilone na poziomie mikrokrążenia trzewnego. Spadek obwodowe-

go oporu tętniczego jest odpowiedzialny za rozwój krążenia hiperdynamicznego, którego cechami są niskie ciśnienie tętnicze, zwiększona pojemność minutowa oraz przyspieszona akcja serca.

Konsekwencją obwodowej wazodilatacji tętniczej jest spadek efektywnej objętości krwi w obrębie centralnego łożyska naczyniowego, prowadzący do pobudzenia hormonalnych mechanizmów wazopresyjnych i sodoretencyjnych. Mechanizmy te mają charakter adaptacyjny i przez długi okres skutecznie przeciwdziałają spadkowi układowego ciśnienia tętniczego i perfuzji narządowej. Wysokie stężenia wazokonstryktorów



we krwi z współistniejącą wazodilatacją trzewną mają wyjątkowo niekorzystny wpływ na ciśnienie krwi w żyłę wrotnej, bowiem pierwszy czynnik zwiększa wewnątrzwartrobowy opór naczyniowy, a drugi jest odpowiedzialny za wzrost napływu krwi do układu wrotnego [1].

Krążenie hiperdynamiczne połączone z redystrybucją krwi do trzewnego układu żylnego zagraża prawidłowej pracy serca i perfuzji narządów. Zjawisko to prowadzi do wielonarządowej dysfunkcji pochodzenia naczyniowego. Do narządowych powikłań nadciśnienia wrotnego zalicza się 1) niewydolność nerek jako objaw zespołu wątrobowo-nerkowego, 2) niewydolność oddechową będącą wynikiem zespołu wątrobowo-płucnego, 3) niewydolność serca na podłożu kardiomiopatii wrotnej lub nadciśnienia płucnego, 4) krwawienia z przewodu pokarmowego spowodowane wrotną gastropatią lub kolopatią oraz 5) zaburzenia perfuzji mózgu [1–4]. Narządowe powikłania mają w większości charakter czynnościowy, a ich występowanie nie zależy wyłącznie od stopnia wazodilatacji trzewnej, lecz także od wydolności lokalnych mechanizmów homeostacyjnych nadzorujących perfuzję poszczególnych narządów.

Hiperdynamiczne krążenie układowe

Krążenie układowe u chorych z marskością wątroby odznacza się cechami hiperdynamicznymi. Taki stan krążenia wynika z obwodowej wazodilatacji, obecności kolaterali wrotno-układowych, zwiększonej objętości krążącej krwi oraz hiperkinezy mięśnia sercowego.

Tętnicza wazodilatacja i zwiększony przepływ trzewny

Tętnicza wazodilatacja została udokumentowana u chorych ze zdekompenowaną marskością wątroby w obrębie przedramienia i dłoni, kończyn dolnych, płuc, mózgu, a przede wszystkim narządów trzewnych [4]. U zwierząt z nadciśnieniem wrotnym trzewny przepływ krwi jest znacznie większy niż u zwierząt zdrowych. Wcześniejsze badania upatrywały przyczyny wazodilatacji trzewnej w hormonach przewodu pokarmowego przedostających się łatwo do krążenia układowego z powodu ich upośledzonego metabolizmu wątrobowego i/lub obecności zewnątrz- i wewnątrzwartrobowych kolaterali wrotno-układowych. W kręgu zainteresowania do dnia dzisiejszego znajdują się VIP, CGRP (*calcitonin gene related peptide*), adrenomedulina, substancja P, glukagon oraz sole kwasów żółciowych. Stężenia tych związków we krwi chorych z marskością wątroby są na ogół podwyższone, a somatostatyna, która zmniejsza ich uwalnianie jednocześnie zwiększa obwodowy opór naczyniowy [5].

W ostatnim okresie najwięcej uwagi poświęca się czynnikiem śródbłonkowym. Śródbłonek tętniczek krążenia układowego, w szczególności zaś tętniczek żołądkowych i jelitowych jest nadmiernie aktywny w zakresie produkcji NO. Zwiększone uwalnianie NO jest wynikiem wzrostu aktywności śródbłonkowej syntazy NO (eNOS) w odpowiedzi na stres mechaniczny tych komórek, spowodowany zwiększonym przepływem krwi. Ważną rolę w pobudzeniu eNOS odgrywa także naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostowy (*vascular endothelial growth factor*; VEGF), który po połączeniu z odpowiednim receptorem aktywuje fosforylację eNOS. U zwierząt z nadciśnieniem wrotnym stwierdzono w obrębie mikrokrążenia trzewnego zwiększoną ekspresję VEGF, która korelowała ze

stężeniem eNOS. Zastosowanie inhibitora receptora VEGF typu 2 (SU5416) obniżyło w modelu eksperymentalnym ciśnienie wrotne [6]. U chorych z marskością stwierdzono z kolei zwiększone wydalanie NO w powietrzu wydechu, którego wartość korelowała ze stopniem systemowych zaburzeń hemodynamicznych [7]. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują na nadprodukcję układową NO, która wyprzedza rozwój krążenia hiperdynamicznego. Wynika z tego, że NO jest odpowiedzialny za tętniczą wazodilatację trzewną i małą wrażliwość naczyń tego układu na działanie wazokstryktorów. Farmakologiczna blokada NOS powodowała większe wzrosty ciśnienia krwi u szczurów z marskością niż u zwierząt kontrolnych [1].

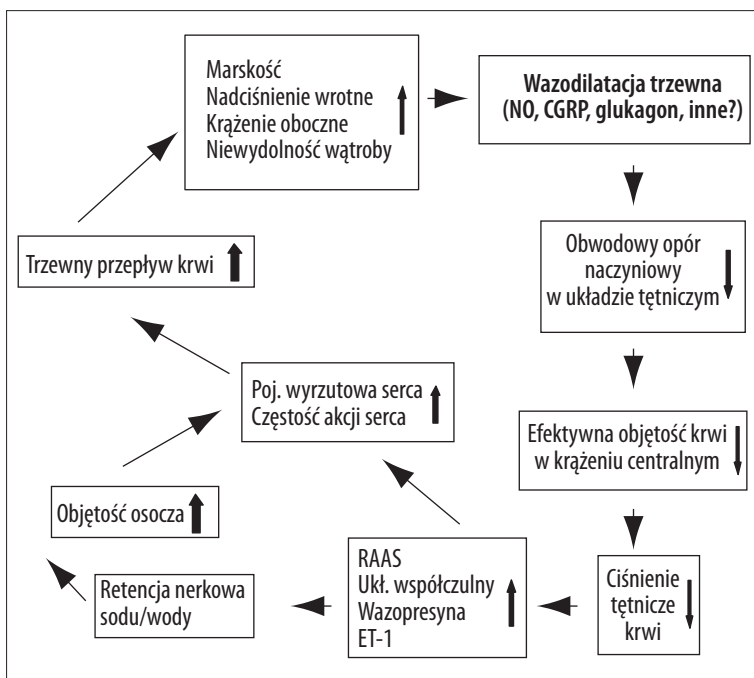
Nie wiadomo, czy NO jest jedynym mediatorem relaksującym mięśniówkę gładką naczyń tętniczych. Spośród czynników śródbłonkowych wymienia się też prostacyclinę (PGI₂), której stężenia we krwi chorych z marskością wątroby są podwyższone. Potencjalnymi wazodilatatorami są też tlenek węgla i anandamid. Tlenek węgla jest końcowym produktem katabolizmu hemoglobiny, powstającym przy udziale oksygenazy hemowej. Związek ten zwiększa stężenie cGMP w miocytach naczyń tętniczych. Zwiększoną ekspresję oksygenazy hemowej stwierdzono w trzewnym układzie tętniczym zarówno u szczurów jak i ludzi z marską wątrobą. Anandamid jest jednym z endogennych ligandów endokannabinoidowych, wiążących się z receptorem CB₁. Pobudzenie tego receptora powoduje wazodilatację trzewną. W patogenezie wazodilatacji trzewnej poza czynnikami rozkurczającymi naczyń istotną rolę odgrywa także zmniejszona reaktywność miocytów wobec endogennych substancji wazopresyjnych.

Wazodilatacja trzewna tłumaczy większość systemowych powikłań hemodynamicznych obserwowanych u chorych z marskością wątroby (Rycina 1). Patofizjologiczne znaczenie wazodilatacji trzewnej polega z jednej strony na utrzymywaniu wysokiego ciśnienia wrotnego (portal inflow) mimo obecności kolaterali wrotno-układowych, z drugiej zaś na zaburzeniu równowagi w homeostazie ciśnieniowej układu tętniczego. Trzewna wazodilatacja u chorych z marskością ma charakter postępujący, a niezdolność mechanizmów adaptacyjnych do utrzymania prawidłowego ciśnienia tętniczego jest źródłem większości powikłań nadciśnienia wrotnego (Rycina 2).

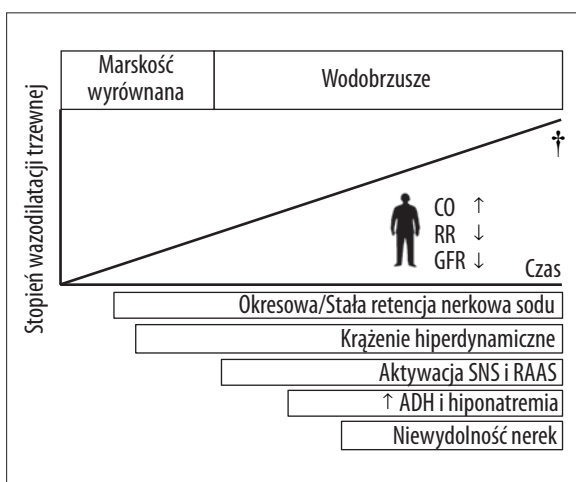
Kolaterale wrotno-układowe

Rozwój wrotno-układowego krążenia obocznego jest reakcją układu naczyniowego na wysokie ciśnienie wrotne. Naczynia oboczne mogą pojawiać się w wielu trzewnych i pozatrzewnych obszarach naczyniowych. Proces kolateralizacji polega na zaadaptowaniu do zwiększonego przepływu krwi już istniejących szlaków naczyniowych oraz tworzeniu na poziomie mikrokrążenia nowych naczyń w procesie angiogenezy. Siłą napędową w powstawaniu kolaterali wydaje się być również zwiększony przepływ trzewny krwi, bowiem leki zmniejszające ten przepływ hamują rozwój krążenia obocznego [1].

Najważniejszą rolę w powstawaniu nowych struktur naczyniowych odgrywa VEGF. Czynnik ten indukuje migrację i proliferację komórek śródbłonka oraz wydłuża czas przeżycia tych komórek, jednocześnie zwiększając na ich powierzchni ekspresję molekuł adhezyjnych. W badaniach na szczurach z nadciśnieniem wrotnym wykazano równoległe wzrosty ekspresji CD31 (białko powierzchniowe proliferujących



Rycina 1. Patofizjologiczne znaczenie wazodilatacji trzewnej dla rozwoju zespołu dysfunkcji hemodynamicznej.



Rycina 2. Związek między stopniem wazodilatacji trzewnej i zaburzeniami hormonalnymi, prowadzącymi do rozwoju krążenia hiperdynamicznego i zespołu wątrobowo-nerkowego. CO – pojemność minutowa serca; RR – ciśnienie tętnicze; GFR – przesączanie kłębkowe nerek; SNS – układ współczulny, RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron, ADH – wazopresyna.

komórek śródbłonkowych), VEGF i receptora typu 2 VEGF. Zastosowanie inhibitora receptora-2 VEGF (SU5416) miało hamujący wpływ na rozwój obocznego krążenia wrotno-systemowego [8].

Poza pożądanym efektem odbarczającym nadciśnieniowy układ wrotny, krążenie oboczne jest źródłem wielu zjawisk niekorzystnych. Przeciek wrotno-układowy stanowi poważne obciążenie dla mięśnia sercowego i jest drogą przenikania do krążenia systemowego (z pominięciem wątroby) toksyn jelitowych. Bezpośrednią konsekwencją krążenia obocznego jest też częściowe lub całkowite pozbawienie wątroby unaczynienia wrotnego. Powyższe zjawiska odgrywają istot-

ną rolę w patogenezie kardiomiopatii wrotnej, encefalopatii wątrobowej i niewydolności wątroby.

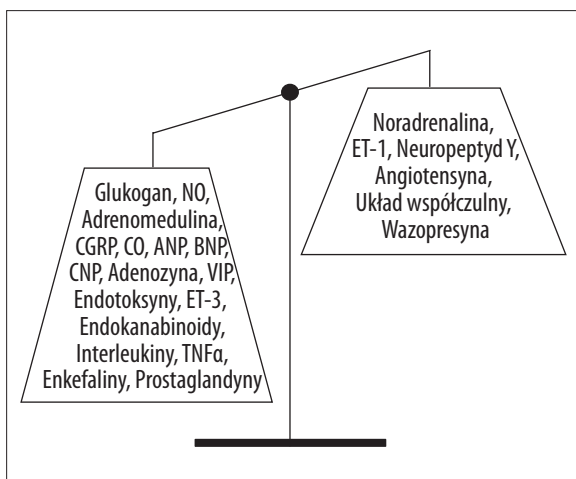
Hiperwoleミア

Bezpośrednią przyczyną dodatniego bilansu sodowego i wodnego u chorych z marskością wątroby jest hiperaldosteronizm, wysoka aktywność nerkowego układu współczulnego oraz zwiększone uwalnianie wazopresyny w podwzgórze. Z tego powodu chorzy z dużym nadciśnieniem wrotnym eliminują drogą nerkową wyłącznie śladowe ilości sodu. Ze względu na obecność obwodowej wazodilatacji tętniczej oraz tendencję do nieprawidłowej dystrybucji krwi, hormonalne mechanizmy sodoretencyjne ulegają szczególnej aktywacji w spionizowanej pozycji ciała. Tak, więc nerkowa retencja sodu jest zjawiskiem nasilającym się w ciągu dnia i słabnącym w okresie spoczynku nocnego [4]. Pozycja leżąca sprzyja wydalaniu sodu przez nerki z powodu „centralizacji krążącej krwi”, co wyraża się wzrostem stężenia we krwi przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP) oraz spadkiem stężenia aldosteronu.

Hiperkineza serca

Zwiększoną pojemnością wyrzutową serca u chorych z marskością opisano ponad 50 lat temu [9]. Pojemność wyrzutowa zależy od wielkości powrotu żylnego, częstości akcji serca oraz kurczliwości mięśnia sercowego. Czynniki te znajdują się pod kontrolą autonomicznego układu nerwowego. Zjawiskami, które istotnie zwiększają minutową pojemność wyrzutową serca są wzrost aktywności adrenergicznej, wazodilatacja tętnicza, zwiększona objętość osocza oraz obecność naczyniowych mikroprzetok tętniczo-żylnych. Wszystkie z wymienionych czynników są obecne u chorych z niewyrównaną marskością lub też odgrywają wybiórczą rolę na wcześniejszych etapach chorobowych. U chorych z marskością wątroby praca serca charakteryzuje się przyspieszoną akcją i zwiększonym rzutem. Hiperkineza serca jest związana z zaawansowaniem marskości, bowiem nie stwierdza się jej we wczesnych stadiach choroby. Badania hemodynamiczne





Rycina 3. Zaburzenie równowagi między związkami o właściwościach wazokonstrykcyjnych i wazodilatacyjnych. NO – tlenek azotu; CGRP – białko zależne od genu kalcytoniny; CO – tlenek węgla; ANP – natriuretyczny peptyd przedsionkowy; BNP – natriuretyczny peptyd mózgowy; CNP – peptyd natriuretyczny typu C; VIP – naczynioaktywny peptyd jelitowy; ET-1 i ET-3 – endotelina typu 1 i 3; TNF- α – czynnik martwicy guza alfa.

przeprowadzone w pozycji stojącej i leżącej wskazują, że pozycja leżąca ujawnia lub nasila hiperkinezę serca [10]. Ze względu na fakt, iż w pozycji leżącej dochodzi do częściowej deaktywacji układów wazopresyjnych można sądzić, że obwodowa wazodilatacja ma największy udział w rozwoju hiperkinezy mięśnia sercowego. Podejrzewa się, że hiperkinezytyczne serce nie dotrzymuje kroku postępującej wazodilatacji w układzie trzewnym, a tym samym nie jest w stanie – mimo zwiększonego rzutu – utrzymać na adekwatnym poziomie układowego ciśnienia krwi i perfuzji nerkowej.

Narządowe zmiany dystrybucji i przepływu krwi

U chorych z marskością objętość krwi i osocza są zwiększone, a ich dystrybucja w poszczególnych obszarach naczyniowych jest nieprawidłowa, przy czym stopień tych nieprawidłowości jest zależny od zaawansowania choroby wątroby. Badania przeprowadzone u zwierząt i ludzi ze zdekompenowaną marskością wskazują na zmniejszenie objętości krwi w obrębie dużych naczyń tętniczych, jam serca i krążenia płucnego [4]. Z drugiej strony stwierdza się zwiększoną objętość krwi w obrębie trzewnego łożyska naczyniowego. Za zjawisko to jest odpowiedzialna tętnicza wazodilatacja, która lokuje dużą objętość krwi w żylnych naczyniach trzewnych, tworzących ze względu na obecność kolateralni układ naczyniowy o dużej pojemności. Z powyższego powodu u większości chorych z zaawansowaną marskością wątroby po podaniu dożylnym płynów zamiast spodziewanego wzrostu ciśnienia tętniczego obserwuje się jego spadek. Z kolei przetoczenie albumin lub roztworów hiperosmotycznych poprawia perfuzję narządową, zwiększając objętość krwi w wyniku przesączenia płynu z przestrzeni śródkomórkowej do łożyska naczyniowego. Albuminy wykorzystuje się do wypełniania układu naczyniowego po dużej paracentezie, która nasila obwodową wazodilatację.

Spadek efektywnej objętości krwi w krążeniu centralnym jest odpowiedzialny za odbarczenie wysokociśnieniowych baro-

receptorów, które na drodze odruchowej aktywują układ współczulny, układ renina-angiotensyna-aldosteron oraz uwalnianie wazopresyny w mechanizmie nieosmotycznym. Być może, iż układ współczulny jest także aktywowany na drodze niezwiązanej z centralną hipowolemią np. w mechanizmie neurogennym z wysokociśnieniowego układu wrotnego. Pobudzenie neurohormonalne z jednej strony przeciwdziała wazodilatacji trzewnej, z drugiej zaś zwiększa objętość osocza w wyniku nerkowej retencji sodu i wody.

Małe naczynia tętnicze są u chorych z marskością wątroby obiektem działania wielu związków o działaniu wazodilatacyjnym i wazokonstrykcyjnym (Rycina 3). Wypadkowa działania tych związków decyduje o napięciu spoczynkowym tętniczek i o przepływie krwi przez dany narząd. Wielkość przepływu jest wynikiem rozkładu oporów naczyniowych w różnych obszarach naczyniowych. Przepływ krwi może więc ulegać zmianom w zależności od zaawansowania choroby wątroby, stanu czynnościowego mięśnia sercowego oraz wolemii. Mimo zwiększonej pojemności wyrzutowej serca u chorych ze zdekompenowaną marskością do niektórych narządów dociera więcej krwi, do innych mniej, a są również obszary o prawidłowej perfuzji. Obszarem naczyniowym, który jest narażony na największe spadki przepływu krwi są nerki. Wazokonstrykcja naczyń zaopatrujących zewnętrzną część kory nerkowej leży u podłoża zespołu wątrobowo-nerkowego. Na wielkość przepływu krwi w poszczególnych narządach istotny wpływ mogą wywierać stosowane leki np. albuminy, beta-blokery lub diuretyki.

Zespół dysfunkcji hemodynamicznej

Zjawisko interakcji hemodynamicznych spowodowanych wazodilatacją w jednych obszarach naczyniowych i wazokonstrykcją w innych stanowi podłoże do hiperperfuzji lub hipoperfuzji poszczególnych narządów. Zaburzenia hemodynamiczne leżą u podłoża narządowych zmian czynnościowych, które nazywa się zespołem dysfunkcji hemodynamicznej. Czynnościowe zaburzenia ważnych dla życia narządów takich jak serce, mózg, nerki czy jelito pogarszają wskaźniki przeżywalności chorych z marskością i mogą stanowić poważniejsze zagrożenie dla życia od lepiej znanych powikłań nadciśnienia wrotnego jak krwotok z żyłaków przełyku bądź wodobrzusze. W kilku badaniach stwierdzono zależność pomiędzy niskim ciśnieniem tętniczym krwi a ciężkością marskości oraz czasem przeżycia [11,12].

Zespół wątrobowo-nerkowy

Zespół wątrobowo-nerkowy (hepato-renal syndrome; HRS) jest czynnościową niewydolnością nerek, rozwijającą się u chorych ze schyłkową marskością wątroby. Podłożem HRS jest spadek nerkowego przepływu krwi i przesączenia kłębkowego. Zespół ten rozpoznaje się w przypadku stężenia kreatyniny we krwi $>1,5$ mg/dl i/lub spadku klirensu kreatyniny <40 ml/min [13]. HRS został podzielony na 2 typy zależnie od dynamiki procesu chorobowego. W HRS typu 1 w okresie 2-tygodniowej obserwacji dochodzi do podwojenia stężenia kreatyniny do wartości $>2,5$ mg/dl. Niewydolność nerek jest najczęstszą konsekwencją pojawienia się czynników nasilających wazodilatację trzewną i/lub upośledzających ukrwienie nerek. Rozwój HRS typu 1 jest związany z 80-procentową śmiertelnością [13].

HRS typu 2 jest formą umiarkowanego upośledzenia zdolności wydzielniczej nerek ze stabilną kreatyninemią na po-

ziomie 1,5–2,5 mg/dl. Rozpoznawalność subtelnej niewydolności nerek może być utrudniona z uwagi na fakt, iż u części chorych z małą masą mięśniową (mała produkcja kreatyniny) obniżonym wartościom kłębkowego przesączania nie towarzyszy wzrost stężenia kreatyniny.

Warunkiem rozpoznania HRS jest wykluczenie posocznicy, wstrząsu pokrwotocznego, odwodnienia, choroby mięśniowej nerek i obstrukcji dróg moczowych. Test polegający na ocenie kreatyninemii po przetoczeniu 1,5 litra fizjologicznego roztworu NaCl z równoczesnym odstawieniem diuretyków dobrze różnicuje HRS z hipowolemią. Zdolność zagęszczania moczu jest w HRS zachowana, a nerkowa retencja sodu skrajnie wysoka (wydalanie sodu <10 mEq/l). Nadmierna reabsorpcja sodu odbywa się w całym nefronie i jest zależna zarówno od wysokich stężeń aldosteronu (cewka dystalna i kanaliki zbiorcze), jak również od aktywacji nerkowego układu współczulnego (cewka proksymalna, pętla Henlego, cewka dystalna).

U chorych z nadciśnieniem wrotnym przedkłębkowe naczynia tętnicze są obiektem działania hormonów o działaniu wazokonstrykcyjnym, przede wszystkim noradrenaliny, angiotensyny oraz wazopresyny. Ponadto obecność nasilonej wazodilatacji trzewnej (mały opór trzewny) sprawia, że do nerek dociera mniejsza niż w warunkach fizjologicznych frakcja pojemności wyrzutowej serca. Mimo istnienia tak niekorzystnych warunków przez długi czas perfuzja nerek u chorych z marskością jest zachowana dzięki skutecznemu antagonizowaniu efektów wazokonstryktorów zwiększoną produkcją nerkową tlenu azotu, peptydu natriuretycznego, a zwłaszcza prostacykliny [14]. Ta chwiejna równowaga może jednak zostać łatwo zakłócona przez czynniki, które u zdrowych osób nie stwarzają ryzyka niewydolności nerek. W badaniach na zwierzętach z nadciśnieniem wrotnym zahamowanie produkcji któregokolwiek z wymienionych związków wazodilatacyjnych powoduje spadek zarówno przepływu krwi przez nerki jak i przesączu kłębkowego. Z kolei jednoczesne zahamowanie nerkowej produkcji prostacykliny i tlenu azotu jest równoznaczne z indukcją niewydolności nerek. Z powyższych powodów podaż niesteroidowych leków przeciwzapalnych pacjentom ze zdekompenowaną marskością wątroby wiąże się z dużym ryzykiem rozwoju HRS. Silnie niedokrwiona kora nerkowa ogranicza z kolei lokalną syntezę związków wazodilatacyjnych oraz uruchamia produkcję angiotensyny, adenyliny i endoteliny-1 [15]. Wytwarza się więc mechanizm „błędnego koła”, nasilający niedokrwienie nefronu.

Najczęstszą przyczyną rozwoju HRS typu 1 jest spontaniczne zapalenie otrzewnej lub inna infekcja bakteryjna. HRS bywa również częstym powikłaniem krwotoku z żyłaków przełyku, zabiegu chirurgicznego lub ostrego uszkodzenia wątroby, nakładającego się na marskość tego narządu. Spośród czynników jatrogennych oprócz leków przeciwzapalnych niepokojąco częstymi przyczynami HRS są: indukcja nadmiernej diurezy, zaniechanie podaży albumin po wykonaniu dużej paracentezy oraz stosowanie leków hipotensyjnych (np. losartan, enalapril, klonidyna).

Gastropatia i kolopatia wrotna

W 1985 roku McCormack [16] opisał zmiany endoskopowe błony śluzowej żołądka u chorych z marskością wątroby i zaproponował dla nich nazwę „gastropatii zastoinowej”. Późniejsze badania eksperymentalne i kliniczne wykazały

jednak, że u podłoża nadciśnieniowej gastropatii wrotnej (hipertensive portal gastropathy; HPG) leży nie tylko utrudniony odpływ krwi z żył żołądkowych, ale również zwiększony napływ tętniczy z hiperdynamicznego krążenia systemowego [17,18]. W efekcie nakładania się tych zaburzeń hemodynamicznych żołądkowe naczynia ulegają poszerzeniu, a sama śluzówka cierpi na deficyt tlenu. Niedotleniona śluzówka żołądkowa staje się nadwrażliwa na działanie kwasu solnego, pepsyny i/lub kwasów żółciowych. Uszkodzenia śluzówki i ściany poszerzonych naczyń są przyczyną krwawień. W badaniu histopatologicznym stwierdza się poszerzenie naczyń żylnych i włosowatych błony śluzowej oraz podśluzowej, wynaczynienia krwi oraz brak komórek nacieków zapalnego. HPG występuje w obrębie śluzówki trzonu oraz sklepienia żołądka i bardzo rzadko w jego części przedodźwiernikowej. Naczyniowe ektazje części przedodźwiernikowej (Gastric Antral Vascular Ectasias) tworzące obraz żołądka arbuzowatego mogą występować u chorych z marskością, lecz w przeciwieństwie do HPG są mało specyficzne dla nadciśnienia wrotnego [19]. HPG jest źródłem różnych obrazów endoskopowych począwszy od nadmiernie wyrażonego poletkowania śluzówki (objaw mozaiki) po obecność na tle mozaiki punktowych bądź zlewających się w plamy wybroczyn podśluzówkowych o barwach wiśniowo- lub rdzawo-czarnych. Podobne do HPG zmiany naczyniowe mogą występować w śluzówce dwunastnicy lub jelita grubego, gdzie stanowią potencjalne źródło krwawień.

Chociaż HPG występuje najczęściej u chorych ze zdekompenowaną marskością wątroby, to zmiany te nie wykazują bezpośredniej zależności ani od stanu czynnościowego wątroby ani wielkości nadciśnienia wrotnego. Częstość występowania HPG u chorych z marskością wątroby jest oceniana w bardzo szerokim zakresie od 7% do 98% w zależności od klinicznej charakterystyki badanych, przyjętych kryteriów diagnostycznych oraz technicznych parametrów endoskopu [20]. HPG stanowi 12–40% przyczyn odpowiedzialnych za krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych z marskością wątroby, przy czym przewlekła utrata krwi jest znacznie częstsza niż ostre krwawienia. Historia naturalna HPG jest słabo poznana, a zwłaszcza czynniki decydujące o postępie lub regresji zmian. Sklerotyzacja żyłaków przełyku, a w mniejszym stopniu ich opaskowanie indukują lub nasilają już istniejącą HPG, czego przyczyną jest pogorszenie warunków odpływu krwi z górnej części żołądka przez niedrożne kolaterale [21].

Encefalopatia wrotna

Istnieje mało badań na temat mózgowego przepływu krwi u chorych z marskością wątroby. Dostępne badania przemawiają za zwiększonym przepływem mózgowym krwi u chorych ze zdekompenowaną marskością wątroby. Wazodilatacja naczyń mózgowych może odgrywać ważną rolę w patogenezie encefalopatii wątrobowej. Zwiększony przepływ krwi przez mózg, który znajduje się w sztywnej obudowie, podnosi ciśnienie wewnątrzczaszkowe, prowadząc do obrzęku mózgu. Wazodilatacja powoduje też wzrost powierzchni naczyń włosowatych, a tym samym zwiększa powierzchnię dyfuzji toksycznych związków pochodzenia jelitowego np. amoniaku [1].

Kardiomiopatia wrotna

Badania eksperymentalne i kliniczne dowiodły obecności w marskości wątroby wielu czynnościowych, a nawet anato-



micznych nieprawidłowości mięśnia sercowego, które objęto wspólnym mianem kardiomiopatii wrotnej. Kardiomiopatia wrotna obejmuje zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego, dysfunkcję lewej komory w okresie rozkurczu oraz nieprawidłowości zjawisk elektromechanicznych, polegających głównie na wydłużeniu odstępu Q-T. Nadal nie wiadomo czy kardiomiopatia wrotna jest bezpośrednią konsekwencją marskości wątroby, czy też ma charakter wtórny do zaburzeń hemodynamicznych związanych z nadciśnieniem wrotnym.

Należy zaznaczyć, iż u chorych z marskością będących w spoczynku nie stwierdza się istotnych i powtarzalnych nieprawidłowości w zakresie ciśnień w jamach serca i tętnicy płucnej lub lewokomorowej frakcji wyrzutowej. W spoczynku kardiomiopatia wrotna ma na ogół charakter subkliniczny, bowiem jest maskowana przez niskie obciążenie następcze (niski opór obwodowy). Kardiomiopatię ujawnia dopiero farmakologiczna „normalizacja” obwodowego oporu naczyniowego. Ten zabieg, podobnie jak inne czynniki narazające serce na „stres hemodynamiczny” (wysiłek fizyczny, przetoczenie dużej objętości płynów, TIPS) sprawiają, iż frakcja wyrzutowa lewej komory i jej rzut skurczowy wykazują dalece mniejsze przyrosty niż u osób zdrowych [4]. Ponadto upośledzona kurczliwość mięśnia sercowego jest oporna na działanie leków inotropowych. Pogorszenie skurczowej funkcji lewej komory serca ze spadkiem pojemności wyrzutowej u pacjentów z nasiloną wazodilatacją tętniczą oraz dużym pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron jest prawdopodobnie ważną przyczyną rozwoju zespołu wątrobowo-nerkowego [22].

Zaburzenia kurczliwości serca mają charakter czynnościowy, bowiem zanikają po transplantacji wątroby [23]. Źródłem niewydolności serca oprócz jego przeciążenia (high-output heart failure) mogą być też liczne związki chemiczne o właściwościach kardiodepresyjnych, które są obecne w krwi chorych z marskością w stężeniach ponadfizjologicznych. Zalicza się do nich tlenek azotu, endotoksyny, endoteliny, kwasy żółciowe lub TNF- α .

W warunkach „stresu hemodynamicznego” u chorych ze zdekompensowaną marskością obok zaburzeń kurczliwości stwierdzono również podwyższone ciśnienie późno-rozkurczowe w lewej komorze serca [24]. Przyczyną utraty podatności lewej komory w okresie rozkurczu jest przerost mięśniówki serca oraz obecność w jej obrębie ognisk włóknienia. Te zmiany morfologiczne mogą być wynikiem pracy serca w warunkach permanentnego przeciążenia, spowodowanego przewlekłą aktywacją układu adrenergicznego, hiperwolemia i obecnością naczyniowych połączeń wrotno-płucnych. Uważa się, że niewydolność rozkurczowa wyprzedza w czasie zaburzenia kurczliwości serca. Nieprawidłowości parametrów hemodynamicznych charakteryzujących dysfunkcję rozkurczową serca ulegają zmniejszeniu w wyniku leczenia preparatami przeciwaldosteronowymi oraz po paracentezie.

U chorych z marskością wątroby stwierdzono podwyższone stężenia surowicze przedsionkowego (ANP) i mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP). Wykazano, że wzrost stężenia ANP i BNP jest wynikiem zwiększonego uwalniania tych peptydów przez kardiomiocyty, a nie upośledzenia procesu ich ekstrakcji z krwi przez marską wątrobę [4]. ANP jest markerem zwiększonego ciśnienia przedsionkowego, a BNP świadczy nie tylko o wzroście ciśnienia w lewej komorze serca, ale także jest miarą przeciążenia mięśnia sercowego.

Dyskusję o rzeczywistym znaczeniu niewydolności rozkurczowej serca wnieciły pojedyncze opisy nagłych zgonów sercowych wśród pacjentów z marskością wątroby, poddanych zabiegom naczyniowym typu shunt, transplantacji wątroby lub TIPS [4]. Wszystkie te zabiegi wiążą się ze wzrostem obciążenia wstępnego serca (*preload*), a więc mogą u chorego z niewydolnością rozkurczową spowodować rozwój obrzęku płuc.

U chorych z marskością wątroby wrażliwość mięśnia sercowego na bodźce hormonalne i farmakologiczne jest obniżona. W badaniach na szczurach z nadciśnieniem wrotnym stwierdzono zmniejszenie gęstości beta $_1$ -adrenoreceptorów na powierzchni kardiomiocytów. Ponadto receptory te wykazują zmniejszoną wrażliwość wobec noradrenaliny w wyniku jeszcze słabo poznanych defektów w obrębie kanałów wapniowych oraz postreceptorowego przekazu sygnału, w które zaangażowane jest białko G [25,26]. Ward i wsp. [27] wykazali obecność zaburzeń w przewodzeniu prądu potasowego przez błonę kardiomiocytów szczurów z marskością wątroby. Anomalia ta była odpowiedzialna za wydłużenie odstępu Q-T w badaniu elektrokardiograficznym. Podobne zjawisko obserwuje się u pacjentów z marskością, a czas Q-T koreluje z zaawansowaniem choroby wątroby, stężeniem noradrenaliny i czasem przeżycia [28]. Istnieje podejrzenie, że wydłużenie odstępu Q-T zwiększa u chorych z marskością ryzyko arytmii komorowych i nagłych zgonów kardiologicznych.

Szczególnymi i niezależnymi od nadciśnienia wrotnego przyczynami uszkodzenia serca u chorych z marskością wątroby mogą być alkoholizm, hemochromatoza lub amyloidozą.

Zaburzenia regulacji sercowo-naczyniowej

Badania reakcji układu sercowo-naczyniowego chorych z marskością wątroby na standardowe testy takie jak próba Valsalvy, test zmienności akcji serca lub wysiłku izometrycznego wskazują na dysregulację autonomicznego układu nerwowego. Stwierdzono nieprawidłowości zarówno w odniesieniu do współczulnego jak i przywspółczulnego układu nerwowego [4]. Ponadto badania reakcji ciśnienia tętniczego na ortostazę wskazują na zaburzenia odruchu z baroreceptorów. Jedną z przyczyn tego zjawiska może być hipoksja, czwasta obecna u chorych z marską wątrobą. Większość stwierdzanych nieprawidłowości ma charakter czynnościowy i zanika po transplantacji wątroby. Korzystne efekty opisywano również po zastosowaniu leków z grupy antagonistów receptora angiotensynowego lub aldosteronowego. Patofizjologiczne podłoże dysfunkcji układu autonomicznego nie jest znane. Może ono dotyczyć centralnego układu nerwowego, nerwów obwodowych lub procesów neurotransmisji.

Obwodowe naczynia tętnicze chorych z marskością wykazują obniżoną reaktywność wobec egzogennych i endogennych wazokonstryktorów. Przyczyną tego patofizjologicznie ważnego zjawiska może być zmniejszona liczba lub powinowactwo receptorów bądź też pozareceptorowy defekt przekazu sygnału w miocytach. Obniżona reaktywność naczyń tętniczych układu trzewnego wydaje się być najważniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za wazodilatację trzewną i zwiększony przepływ krwi w tym obszarze naczyniowym oraz spadek ciśnienia tętniczego krwi. Niskie ciśnienie tętnicze krwi u chorych z marskością nie jest wyłącznie konsekwencją obwodowej wazodilatacji, lecz także obniżonej podatności (arterial compliance) dużych naczyń tętniczych [29].

Istnieje mała grupa chorych z marskością wątroby, u których stwierdza się nadciśnienie tętnicze. Grupa tych pacjentów nie została jeszcze dokładnie przebadana. Są to prawdopodobnie osoby z chorobą nadciśnieniową, łagodzoną przez zmiany hemodynamiczne towarzyszące marskości. Być może są to jednak osoby, których układ tętniczy nie wykazuje zmniejszonej wrażliwości wobec krążących we krwi silnych wazokonstryktorów.

Zaburzenia krążenia płucnego

U chorych z marskością duszność wysiłkowa oraz umiarkowana hipoksemia należą do częstych objawów. Istnieje wiele potencjalnych przyczyn zaburzonego stosunku wentylacji do perfuzji płuc u tych chorych. Pacjenci z alkoholową marskością wątroby są często nałogowymi palaczami papierosów, co sprzyja występowaniu u nich obturacyjnej choroby płuc. Czynność wentylacyjna płuc może być także upośledzona z powodu masywnego wodobrzusza. Z kolei przyczyną umiarkowanej hipoksemii bywa zwiększona pojemność wyrzutowa serca, której konsekwencją jest wzrost perfuzji płucnej i skrócenie czasu kontaktu erytrocytów z cząsteczkami tlenu.

Zespół wątrobowo-płucny

Przyczyną nasilonej hipoksemii (<70 mmHg), nie wynikającej z choroby organicznej serca lub płuc, jest wazodilatacja na poziomie prekapilarów i kapilarów pęcherzykowych (hepato-pulmonary syndrome; HPS). Wzrost średnicy tych naczyń sprawia, że utlenowanie hemoglobiny odbywa się wyłącznie w ich strefie przyściennej, bowiem cząsteczki tlenu nie docierają do erytrocytów środkowego strumienia krwi. Tę anomalię czynnościową można skorygować podaniem 100% tlenu pod zwiększonym ciśnieniem [30].

Chorzy z HPS źle tolerują wysiłek fizyczny, który powoduje u nich duszność i sinicę. W spoczynku kompensują oni hipoksję zwiększoną pojemnością wyrzutową serca i zwiększoną wentylacją płuc. Mechanizmy te jednak nie mogą sprostać zapotrzebowaniu mięśni na tlen podczas wysiłku fizycznego, tym bardziej, że chorzy z marskością pozbawieni są fizjologicznej reakcji wazokonstrykcyjnej naczyń płucnych na obwodową hipoksję. U chorych z HPS duszność i hipoksemia ulegają nasileniu w pozycji spionizowanej (zjawiska platypnea i ortodeoksji), w której największy przepływ krwi odbywa się w dolnych partiach płuc, gdzie patologia naczyniowa jest najwyraźniejsza. Sylwetka serca w badaniu radiologicznym u chorych z HPS zwykle nie odbiega od normy, natomiast stałym objawem jest kolbowate zniekształcenie dystalnych paliczek rąk.

Kryteria diagnostyczne HPS obejmują a) nadciśnienie wrotne w przebiegu marskości lub ostrej niewydolności wątroby, b) $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg lub wzrost pęcherzykowo-tętniczego gradientu tlenowego >20 mmHg oraz c) istnienie płucnego przecieku tętniczo-żylnego, który ma najczęściej charakter czynnościowy (wazodilatacja), a znacznie rzadziej anatomiczny (anastomozy tętniczo-żylny) [31,32]. Obecność przecieku tętniczo-żylnego dokumentuje się za pomocą kontrastowej echokardiografii (np. 0.9% NaCl z pęcherzykami powietrza) lub metodą perfuzyjnej scyntygrafii płuc z użyciem znakowanych makroagregatów albuminowych [33]. W zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych oraz metod rejestracji płucnego przecieku tętniczo-żylnego występowanie

HPS wśród chorych ze schyłkową marskością wątroby ocenia się w szerokich granicach od 4% do 40%.

Nadciśnienie wrotno-płucne

Układ naczyniowy płuc u chorych z marskością wątroby jest obiektem działania wielu związków wazoaktywnych. U części chorych z marskością wątroby przewagę zyskują czynniki wazokonstrykcyjne. Przypuszcza się, że wazokonstrykcja naczyń płucnych wynika z niewydolności wątroby w eliminacji związków obkurczających mięśniówkę naczyniową np. serotonininy. Przewlekła wazokonstrykcja w obecności czynników wzrostowych prowadzi do zmian anatomicznych tętniczek płucnych, polegających na przeroście błony środkowej i wewnętrznej z ewentualną obecnością skrzeplin [32]. Zmiany te leżą u podłoża nadciśnienia wrotno-płucnego (portopulmonary hypertension; PPH), które obrazem klinicznym przypomina samoistne nadciśnienie płucne. Częstość występowania PPH u chorych z zaawansowaną marskością wynosi 1–4% [34]. Mimo, że echokardiografia dostarcza wielu ważnych informacji o rozmiarach i funkcji prawej komory serca oraz wielkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną, to do definitywnego rozpoznania HPP potrzebne są bezpośrednie pomiary rzutu prawej komory serca oraz ciśnienia zaklinowanego w tętnicy płucnej (>15 mmHg). Biopsja płuc ma ograniczone znaczenie diagnostyczne z powodu ogniskowego charakteru zmian naczyniowych.

Objawem PPH jest niewydolność prawokomorowa serca z wysiłkową dusznością, zawrotami głowy oraz bólem w klatce piersiowej. W chorobie tej nie stwierdza się sinicy, a PaO_2 rzadko spada poniżej 70 mmHg. W badaniu radiologicznym sylwetka serca jest powiększona z naczyniowo poszerzonymi wnękami. Elektrokardiografia ujawnia *P pulmonale* oraz wysokie załamki R w odprowadzeniach prawokomorowych. Wysokie ciśnienie w prawym przedsionku może doprowadzić do przecieku krwi przez udrożniony *foramen ovale* do lewego przedsionka serca, co w konsekwencji znacznie obniża PaO_2 .

Możliwości terapeutyczne

Nasilenie objawów zespołu dysfunkcji hemodynamicznej wykazuje ścisłą korelację z czasem przeżycia chorych. Istnieje więc przekonanie, że przeciwdziałanie powikłanion narządowym może mieć korzystny wpływ na czas przeżycia chorych, zwiększając ich szanse na otrzymanie graftu wątrobowego. Obecnie nie ma metod swoistego leczenia zespołu dysfunkcji hemodynamicznej. Leczenie opiera się próbach eliminowania i zapobiegania nieprawidłowościom hemodynamicznym obecnym w krążeniu układowym. Zmierza ono do adekwatnego wypełnienia łożyska naczyniowego, obkurczenia tętniczego łożyska trzewnego, obniżenia ciśnienia wrotnego, a także wspomaganie lokalnych mechanizmów wazoprotekcyjnych.

W modelu eksperymentalnym nadciśnienia wrotnego farmakologiczne blokowanie NOS, odpowiedzialnej za wazodilatację trzewną, powoduje wzrost trzewnego oporu naczyniowego. U ludzi na razie nie stosuje się inhibitorów NOS, bowiem ich efekty działania nie są swoiste ani dla izoformy enzymu, ani jej lokalizacji narządowej. Spośród trzewnych wazokonstryktorów, niezwiązanych z hamowaniem NO, najbardziej rozpowszechnione są nieselektywne beta-blokery (propranolol, tymolol), analogi wazopresyny (terlipressin,



ornipressin) i somatostatyny (oktreotydy) oraz agonści receptorów alfa₁-adrenergicznych (np. midodrin).

Efektywne wypełnienie łożyska naczyniowego gwarantuje ludzka albumina, która długotrwale podnosi ciśnienie onkocytne krwi (około 30-dniowy okres półtrwania). Wlewy albuminowe mają korzystny wpływ na perfuzję nerkową. Skojarzone leczenie midodrinem, wlewami albuminy oraz oktreotydem zmniejszało stężenie surowicze reniny i wazopresyny oraz poprawiało funkcję nerek u chorych z zespołem wątrobowo-nerkowym [35]. Korzystne efekty nerkowe uzyskiwano również podczas stosowania analogów wazopresynowych (pobudzenie VI-receptorów naczyniowych) [36].

W profilaktyce krwawień spowodowanych przez HPG wskazuje się na skuteczność nieselektywnych beta-blokerów. Leki te zmniejszają trzewny przepływ krwi w wyniku hamowania czynności skurczowej serca (receptory β_1) oraz blokowania receptorów β_2 w układzie trzewnym [37]. Karwedilol łączy właściwości nieselektywnego beta-blokera z antagonistą receptora alfa₁-adrenergicznego. Lek ten jest 2–4 razy silniejszym beta-blokerem od propranololu, a siła blokowania receptora alfa jest słabsza od prazosyny. Ta druga komponenta działania karwedilolu jest również przydatna w obniżaniu wewnątrzwątrobowego oporu naczyniowego. Badania kliniczne z karwedilolem wskazują na redukcję ciśnienia wrotnego o 16–43%, jednak u pacjentów z zaawansowaną marskością lek prowadził do objawowych spadków ciśnienia tętniczego krwi [38]. Ostatnio sklonowano 5 typów receptorów somatostatynowych, oznaczonych od SSTR1 do SSTR5. Poza wyspami trzustkowymi typ SSTR2 występuje także w trzewnym układzie tętniczym. Obserwacja ta wyjaśnia, że somatostatyna zmniejsza przepływ trzewny zarówno na drodze hamowania uwalniania glukagonu, jak i aktywacji kinaz białkowych, których efektem jest tętnicza wazokonstrykcja.

Próby hamowania wazokonstrykcji naczyń nerkowych nie ograniczają się tylko do zwiększania nerkowego ciśnienia perfuzyjnego, ale również dotyczą bezpośredniego oddziaływania na tętniczki nerkowe. Do leków rozszerzających naczynia nerkowe zalicza się analogi prostaglandyny E1 (Mizoprostol),

subpresorowe dawki dopaminy oraz antagonistów receptora endotelinowego ET-A (Bosentan). Wstępne doniesienia o efektach tych leków w zespole wątrobowo-nerkowym są obiecujące, lecz jeszcze nie zostały potwierdzone w dużych badaniach klinicznych. Wewnątrzwątrobowa proteza naczyniowa – TIPS radykalnie zmniejsza ciśnienie wrotne i poprawia stopień wypełnienia krwią centralnego łożyska naczyniowego. Po zastosowaniu TIPS obserwowano poprawę nerkowego wydalania sodu oraz zmniejszenie stężenia surowiczego reniny, aldosteronu i noradrenaliny [39]. Zabieg ten powoduje też niestety spadek perfuzji wątrobowej i obciążenie serca. U chorych z kardiomiopatią wrotną nie ustalono jeszcze wskazań terapeutycznych, bowiem jej znaczenie kliniczne jest nadal nieznanne.

Jedynym, skutecznym leczeniem schyłkowej marskości jest przeszczepienie wątroby. W konsekwencji tego zabiegu dochodzi do normalizacji większości, lecz nie wszystkich objawów zespołu dysfunkcji hemodynamicznej. Układowe ciśnienie krwi po transplantacji bywa podwyższone (cyklosporyna!), lecz objętość wyrzutowa serca z racji przetrwałego krążenia obocznego może być nadal zwiększona. Po transplantacji wątroby zanikają zaburzenia hormonalne, a perfuzja nerek, płuc, mózgu i narządów trzewnych wraca do normy. Niektóre powikłania hemodynamiczne mogą utrudniać wykonanie transplantacji wątroby. Stwierdzono, że u chorych z HPS wartości PaO₂ poniżej 50 mmHg są związane z około 30% śmiertelnością okołoperacyjną. Z kolei chory z ciężką postacią PPH nie są kwalifikowani do transplantacji wątroby, bowiem w okresie śródoperacyjnej reperfuzyjacji przeszczepionej wątroby lub we wczesnym okresie pooperacyjnym istnieje duże ryzyko rozwoju prawokomorowej niewydolności serca. Zastosowanie leków rozkurczających mięśniówkę naczyń płucnych może jednak zliberalizować dotychczasowe standardy postępowania. Podaż tlenu azotu, prostacykliny lub inhibitorów fosfodwusterazy typu 5 pozwala z jednej strony ocenić komponentę czynnościową płucnych zaburzeń hemodynamicznych u chorych z PPH, z drugiej zaś umożliwia zastosowanie sercowo-płucnej protekcji w trakcie i bezpośrednio po zabiegu transplantacyjnym.

Piśmiennictwo:

1. Groszmann RJ: Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*, 1994; 20: 1359–69
2. Arroyo V, Colmenero J: Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol*, 2003; 38: S69–89
3. Sherlock S: Vasodilatation associated with hepatocellular disease: relation to functional organ failure. *Gut*, 1990; 31: 365–67
4. Møller S, Henriksen JH: Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2006; 28: 526–38
5. Laleman W, Van Landeghem L, Wilmer A i wsp: Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int*, 2005; 25: 1079–90
6. Iwakiri Y, Groszmann RJ: Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol*, 2007; 46: 927–34
7. Soderman C, Leone A, Furst V, Persson MG: Endogenous nitric oxide in exhaled air from patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*, 1997; 32: 591–97
8. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B i wsp: Garcia-Pagan JC: Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol*, 2005; 43: 6–8
9. Kowalski HJ, Abelmann WH: The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest*, 1953; 32: 1025–33
10. Bernardi M, Li Bassi S, Arienti V i wsp: Systemic and regional hemodynamics in pre-ascitic cirrhosis: effects of posture. *J Hepatol*, 2003; 39: 502–8
11. Llach J, Gines P, Arroyo V, Rimola A i wsp: 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: 482–87
12. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P i wsp: A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol*, 2001; 34: 46–52
13. Arroyo V, Jimenez W: Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol*, 2000; 32: 157–70
14. Ros J, Claria J, Jimenez W i wsp: Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology*, 1995; 22: 915–20
15. Gines A, Escorsell A, Gines P i wsp: Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*, 1993; 105: 229–36
16. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I i wsp: Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy. *Gut*, 1985; 26: 1226–32

17. Panes J, Bordas JM, Pique M i wsp: Increased gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Gastroenterology*, 1992; 103: 1875–82
18. Ohta M, Hashizume M, Higashi H i wsp: Portal and gastric mucosal hemodynamics in cirrhotic patients with portal-hypertensive gastropathy. *Hepatology*, 1994; 20: 1432–36
19. Payen JL, Cales P, Voigt JJ i wsp: Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 1995; 108: 138–44
20. Carpinelli L, Primignani M, Preatoni P i wsp: Portal hypertensive gastropathy: reproducibility of a classification, prevalence of elementary lesions, sensitivity and specificity in the diagnosis of cirrhosis of the liver. A NIEC multicentre study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1997; 29: 533–40
21. Sarin SK, Shahi HM, Jain M: The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 2888–93
22. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C i wsp: Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 2005; 42: 439–47
23. Torregrosa M, Aguade S, Dos L i wsp: Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*, 2005; 42: 68–74
24. Jain D: Cardiovascular involvement in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*, 2005; 42: 3–4
25. Jimenez W, Arroyo V: Origins of cardiac dysfunction in cirrhosis. *Gut*, 2003; 52: 1392–94
26. Ma Z, Miyamoto A, Lee SS: Role of altered β -adrenoreceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology*, 1996; 110: 1191–98
27. Ward CA, Ma Z, Lee SS, Giles WR: Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol*, 1997; 273: G537–44
28. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A i wsp: Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology*, 1998; 27: 28–34
29. Brinch K, Møller S, Bendtsen F i wsp: Plasma volume expansion by albumin in cirrhosis. Relation to blood volume distribution, arterial compliance and severity of disease. *J Hepatol*, 2003; 39: 24–31
30. Krowka MJ: Hepatopulmonary syndromes. *Gut*, 2000; 46: 1–4
31. Krowka MJ, Cortese DA: Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology*, 1990; 11: 138–42
32. Krowka MJ: Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology*, 1997; 25: 1282–84
33. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV i wsp: Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology*, 1998; 114: 305–10
34. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR i wsp: Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clinic Proc*, 1996; 71: 543–51
35. Angeli P, Volpin R, Gerunda G i wsp: Reversal of type I hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*, 1999; 29: 1690–97
36. Uriz J, Gines P, Cardenas A i wsp: Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol*, 2000; 33: 43–48
37. Bosch J, Garcia-Pagan JC: Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol*, 2000; 32: 141–56
38. Hemstreet BA: Evaluation of carvedilol for the treatment of portal hypertension. *Pharmacotherapy*, 2004; 24: 94–104
39. Guevara M, Gines P, Bandi JC i wsp: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*, 1998; 28: 416–22

