



Přehledový článek | Review article

Srdeční selhání u pacientů s cirhózou jater

(Heart failure in patients with liver cirrhosis)

Radek Pudil^a, Radek Pelouch^a, Rudolf Praus^a, Martina Vašatová^b, Petr Hůlek^c^a I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika^b Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika^c II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 19. 12. 2012

Přepřacován: 4. 6. 2013

Přijat: 8. 6. 2013

Dostupný online: 14. 6. 2013

Klíčová slova:

Cirhotická kardiomyopatie

Jaterní cirhóza

Srdeční selhání

Transjugulární

portosystémový shunt

SOUHRN

Cirhóza jater se spojena s významnými změnami hemodynamiky, které zahrnují hyperdynamickou cirkulaci se zvýšeným srdečním výdejem, srdeční frekvencí a poklesem systémové vaskulární rezistence. Termín cirhotická kardiomyopatie je definován přítomností chronického srdečního selhání, charakterizovaného nedostatečným vzestupem kontraktility v reakci na zátěž, poruchou diastolické relaxace levé komory a elektrokardiografickými změnami (prodloužením intervalu QT), to vše při absenci jiné vyvolávající příčiny. Klíčovou roli v diagnostice má echokardiografie, elektrokardiogram a vyšetření některých sérových markerů (natriuretických peptidů). Prognóza pacientů s cirhotickou kardiomyopatií je ovlivněna především srdečním selháním, ke kterému může dojít během invazivních zákroků (chirurgické operace, vytvoření transjugulárního portosystémického shuntu a transplantace jater). Doposud nebyla přijata žádná specifická terapie cirhotické kardiomyopatie. Terapie by měla vycházet z doporučení pro terapii jaterní cirhózy a srdečního selhání.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Liver cirrhosis is associated with severe hemodynamic changes which include hyperdynamic circulation with increased cardiac output, heart rate and reduced systemic vascular resistance. The term cirrhotic cardiomyopathy is defined as the presence of chronic cardiac dysfunction, characterized by blunted contractile responsiveness to stress and altered diastolic relaxation with electrophysiological abnormalities (QT interval prolongation), all occurring in the absence of any other cardiac disease. The key role in diagnosis is played by 2-dimensional echocardiography, electrocardiography and various serum markers (natriuretic peptides). The prognosis of the patients with cirrhotic cardiomyopathy is affected by heart failure, which can develop during invasive procedures (surgery, insertion of a transjugular intrahepatic portosystemic shunting and liver transplantation). No accepted specific treatment of cirrhotic cardiomyopathy exists. The therapy should follow the recommendations for the treatment of liver cirrhosis and heart failure.

Keywords:

Cirrhotic cardiomyopathy

Heart failure

Liver cirrhosis

Transjugular portosystemic shunt

Adresa: Prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D., I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 585, 500 05 Hradec Králové, e-mail: radek.pudil@fnhk.cz, pudilradek@atlas.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.06.002

Úvod

V roce 1953 Henry Kowalski a Walter Abelman pozorovali vzestup klidového srdečního výdeje, tepového objemu, normální krevní tlak a nízkou systémovou vaskulární rezistenci u pacientů s anamnézou alkoholismu, nesprávnou dietou a jaterní cirhózou [1]. Později byla popsána neočekávaná úmrtí pro srdeční selhání u pacientů po transplantaci jater, zavedení transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS) či chirurgickém vytvoření portosystémových spojek [2]. Tyto poznatky vedly ke zvýšení zájmu o studium myokardiální dysfunkce u pacientů s cirhózou jater. Nyní je jasné, že se podobné změny mohou vyvinout i u pacientů s nealkoholickou jaterní cirhózou. Řada studií ukázala, že jaterní cirhóza *per se* je spojena s významnými kardiovaskulárními abnormalitami [3,4]. Bylo zjištěno, že cirhóza jater je asociována se zvýšeným klidovým srdečním výdejem (CO), poklesem systémové vaskulární rezistence (SVR), snížením kontraktility myokardu a systolickým selháním zejména při zátěži, dále je asociována se vzestupem tloušťky myokardiální stěny, s diastolickou dysfunkcí a abnormalitami elektrokardiogramu (prodloužení intervalu QTc) [5]. Tyto abnormality se formálně popisují jako „cirhotická kardiomyopatie“ (cirrhotic cardiomyopathy – CCM), která je definována jako chronická porucha funkce myokardu u pacientů s jaterní cirhózou. Je charakterizována oslabenou kontraktilní odpovědí myokardu na zátěž a/nebo jako porucha diastolické funkce myokardu s abnormalitami elektrokardiogramu při absenci známé srdeční příčiny u pacientů bez ohledu na etiologii jaterní cirhózy [6,7].

Tito pacienti mohou trpět dušnostmi, retencí tekutin a omezenou tolerancí zátěže. Porucha jaterních funkcí a portální hypertenze se splachnickou vasodilací vedou k rozvoji hyperdynamického syndromu. Tento přehled se zabývá možnými patogenetickými mechanismy, klinickou symptomatologií a možnostmi potenciální terapie cirhotické kardiomyopatie.

Patofyziologie

Porucha funkce jater a portální hypertenze se splachnickou a systémovou vasodilací vedou k rozvoji hyperdynamického syndromu. Ten je charakterizován vzestupem srdečního výdeje, tepové frekvence, poklesem systémové vaskulární rezistence a normálním či sníženým arteriálním krevním tlakem. Důležitou roli mohou hrát také ostatní faktory: vzestup sympatické nervové aktivity, zvýšení objemu cirkulující krve a přítomnost arteriovenózních spojek [8,9]. Tyto faktory potencují hyperdynamickou cirkulaci a mohou progredovat až v poruchu kontraktility myokardu s elektrokardiografickými změnami.

Systémová vaskulární rezistence

U pacientů s jaterní cirhózou je pokles systémové cévní rezistence komplexní a je výsledkem přítomnosti arteriovenózních spojek (shuntů), zvýšené koncentrace vasodilatačních působků a zvýšení citlivosti na ně a zvýšené rezistence na vazokonstrikční podněty. Na zvýšení koncentrace vasodilatačních látek se podílí jejich snížená degradace v játrech, k čemuž dochází v důsledku průchodu

krve přes portosystémové kolaterály [10]. Současné studie prokázaly, že těmito vasodilatačními látkami jsou oxid dusný, oxid uhelnatý, endogenní kanabinoidy, natriuretický peptid typu B a látky podobné kalcitoninu [7,11–12]. Navíc se ukazuje, že vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) může u pacientů s jaterní cirhózou stimulovat angiogenezi a podílet se na rozvoji portosystémových kolaterál [13].

Objemové změny

U pacientů s jaterní cirhózou je objem krve a plazmy zvýšen, ale distribuce mezi centrální a periferní částí je nerovnoměrná [10,14]. Objem krve v centrálních orgánech a tepenném systému (tj. objem krve v srdci, plicích a centrálním tepenném řečišti) je při porovnání s objemem krve ve splachniku snížen. Tato redistribuce krve vede k centrální efektivní hypovolemii, která v kombinaci s poklesem arteriálního krevního tlaku vede k aktivaci baroreceptorů, a tím k aktivaci silných vazokonstrikčních systémů (sympatický nervový systém a systém renin-angiotensin-aldosteron) [15,16]. Výsledkem je další retence a redistribuce tekutin.

Dysfunkce myokardu

V klidu je ejekční frakce u pacientů s jaterní cirhózou normální, nebo dokonce zvýšená, avšak v důsledku fyzické zátěže nebo jiné stimulace klesá [2–4]. Některé studie prokázaly snížení odpovědi myokardu na fyzickou zátěž či farmakologickou stimulaci, nedostatečný vzestup kontraktility a srdeční frekvence, tento stav se označuje jako inotropní a chronotropní inkompetence [6]. Tyto nálezy byly pozorovány u pacientů jak s alkoholickou, tak s nealkoholickou etiologií cirhózy.

Diastolická dysfunkce myokardu je relativně častým nálezem a její výskyt je spojen s vyšší mortalitou [17–19]. Výsledky studií zaměřených na plnění levé komory u pacientů s jaterní cirhózou podporují tvrzení, že jaterní cirhóza je spojena se subklinickým poškozením myokardu, které se projevuje diastolickou dysfunkcí [13,20]. Bylo prokázáno, že vzestup masy myokardu a jeho fibróza vedou k poruše plnění levé komory a rozvoji diastolické dysfunkce. Proto může včasný nálezní diastolické dysfunkce pomoci identifikovat pacienty se zvýšeným stupněm rizika [21].

Nitrosrdeční tlaky

V počátečních fázích jaterní cirhózy jsou tlaky v pravostanných oddílech (v pravé síni, komoře a v plicnici) stejně jako tlak v zaklínění na horní hranici normy. Naměřené hodnoty těchto tlaků závisejí na stupni hydratace: retence tekutin a tvorbou ascitu může vést ke zvýšení tlaku v pravé síni, naopak paracentéza s vypuštěním tekutiny a diuretická terapie vedou k jeho snížení. Předchozí studie ukázaly, že fyzická a farmakologicky indukovaná zátěž mohou ovlivnit nitrosrdeční tlaky (end-diastolický tlak v levé komoře stoupá, ale srdeční index a ejekční frakce klesají, což svědčí pro abnormální odpověď komory na vzestup plnicího tlaku levé komory) [6–10]. Pokles dotížení (afterloadu) levé komory (v důsledku poklesu systémové vaskulární rezistence) může po dlouhou dobu maskovat příznaky levostranného selhávání. Avšak v pokročilejších stádiích cirhotické kardiomyopatie srdce již není schopno kompenzovat tyto změny. U těchto pa-

cientů pak klesá srdeční výdej a tlaky v levostranných oddělech srdce stoupají. Toto je pak známkou velmi vážné prognózy.

Plicní cirkulace

Hemodynamické studie u pacientů s jaterní cirhózou prokázaly významné změny plicní cirkulace. U cirhotických pacientů byly popsány dvě jednotky: portopulmonální hypertenze a hepatopulmonální syndrom.

Portopulmonální hypertenze je charakterizována vzestupem středního tlaku v plicnici a nárůstem plicní arteriální rezistence v přítomnosti portální hypertenze. Klíčovým faktorem rozvoje portopulmonální hypertenze je abnormální vasokonstrikce a remodelační změny plicního řečiště. Podle klinických studií se tyto stavy vyskytují u 2–10 % pacientů s jaterní cirhózou. Ukazuje se, že rozvoj portopulmonální hypertenze je silným prognostickým faktorem [22].

Hepatopulmonální syndrom (HPS) je charakterizován naopak intrapulmonální vasodilací (v důsledku zvýšené tvorby a sníženého odbourávání vasodilatačních látek), přítomností arteriovenózních zkratů a vznikem ventilačně-perfuzního „mismatch“. Udávaný výskyt hepatopulmonálního syndromu u pacientů s onemocněním jater se pohybuje mezi 4 a 29 % [7,9,22]. Hlavním klinickým znakem je hypoxemie, orthodeoxie a plathypnea.

Elektrokardiografické změny

U pacientů s cirhózou jater byly nalezeny různé abnormality elektrokardiogramu. Zahrnují prodloužení intervalu QT, známky elektrické a mechanické dyssynchronie a chronotropní inkompetenci. Prodloužení intervalu QT se přičítá zpožděné repolarizaci, ke které dochází vlivem abnormalit draslíkových kanálů a vzestupu aktivity sympatiku [23,24]. Poruchu elektromechanického spřažení vedoucí k dyssynchronii mezi elektrickou a mechanickou kontrakcí prokázali Bernardi a spol. [23] a Henriksen

a spol. [25]. Ve svých sděleních také popsali významné prodloužení preejekčního času při analýze elektrokardiogramu a katetrizačních křivek.

Chronotropní inkompetence (definovaná jako neadekvátní vzestup srdeční frekvence na fyziologické a farmakologické stimuly) byla popsána u pacientů s alkoholickou i nealkoholickou etiologií onemocnění a její stupeň byl závislý na závažnosti onemocnění.

Diagnostická kritéria cirhotické kardiomyopatie

Pracovní definice cirhotické kardiomyopatie navržená na Světovém gastroenterologickém kongresu v kanadském Montrealu v roce 2005 je uvedena v tabulce číslo 1.

Sérové markery

Cirhotická kardiomyopatie je spojena se zvýšením produkce natriuretických peptidů. Z nich natriuretický peptid typu B (BNP) se stal citlivým ukazatelem dysfunkce levé komory i u cirhotických pacientů. La Villa a spol. [27] a Wong a spol. [28] ukázali, že cirhóza jater je provázána vzestupem koncentrace BNP už i v preascitické fázi onemocnění a je závislá na stupni myokardiální dysfunkce [29]. Cirhotická kardiomyopatie je také často provázána zvýšením koncentrace troponinů [30]. Jaterní cirhóza a dysfunkce myokardu je provázána i vzestupem ostatních markerů, jako je adrenomedulin, glykogenfosforyláza BB a protein vázající mastné kyseliny [31,32]. Bylo prokázáno, že hodnoty těchto markerů stoupají především v ascitické fázi. Proto stanovení těchto sérových markerů může být užitečné při stratifikaci rizika a při monitorování efektu terapie u těchto pacientů [32].

Transjugulární intrahepatální portosystémový shunt

Transjugulární intrahepatální portosystémový shunt (TIPS) je spojení mezi portální a systémovou cirkulací vytvořené perkutánní cestou. TIPS slouží k redukci tlaku v portálním řečišti u pacientů s jaterní cirhózou, u kterých se vyvinou závažné komplikace portální hypertenze (krvácení z varixů, refrakterní ascites, hepatorenální syndrom apod.) [33,34]. Avšak sama procedura může být provázána dalšími komplikacemi a negativními efekty [35]. Vytvoření této spojky je spojeno se vzestupem srdeční frekvence, srdečního výdeje, objemu plazmy a poklesem systémové vaskulární rezistence a krevního tlaku [36]. Dále je třeba si uvědomit, že jaterní cirhóza sama o sobě je často provázána poruchami kontraktility a abnormalitami centrální, splachnické i periferní cirkulace, dále pak hemodynamickými změnami způsobenými humorální a nervovou dysregulací [7,37]. Proto transjugulární portosystémový zkrat představuje zátěžovou situaci. Následně prognóza těchto pacientů může být ovlivněna rozvojem kardiovaskulárních komplikací a srdečního selhání, a to především u predisponovaných pacientů. Proto má velký význam včasná detekce poruchy funkce myokardu jak před provedením procedury, tak i sledování stavu kardiovaskulárního systému následně po zavedení TIPS. V naší studii jsme ve skupině 55 pacientů s jaterní cirhózou s použitím echokardiografie hodnotili hemodynamické změny [38]. Zjistili jsme, že

Tabulka 1 – Pracovní definice cirhotické kardiomyopatie [26]

<ul style="list-style-type: none"> Srdeční dysfunkce u pacientů s cirhózou jater charakterizovaná porušenou kontraktilní odpovědí na zátěž a/nebo porušenou diastolickou relaxací s elektrokardiografickými abnormalitami za absence jiné známé kardiální příčiny
Systolická dysfunkce <ul style="list-style-type: none"> Oslabený vzestup srdečního výdeje při fyzické zátěži, zátěži tekutinami nebo farmakologickými stimuly Klidová ejekční frakce < 55 %
Diastolická dysfunkce <ul style="list-style-type: none"> Poměr E/A < 1,0 Prodloužení deceleračního času vlny E (> 200 ms) Prodloužení isovolumického relaxačního času (> 80 ms)
Podpůrná kritéria <ul style="list-style-type: none"> Abnormality elektrokardiogramu Abnormální chronotropní odpověď Porucha elektromechanického spřažení (dyssynchronie) Prodloužení intervalu QTc Zvětšení levé síně Vzestup masy myokardu Vzestup koncentrace natriuretických peptidů (BNP a NT-proBNP) Vzestup troponinu

jaterní cirhóza a především doba po zavedení TIPS je často provázena výskytem diastolické dysfunkce a že tyto změny jsou spojeny s mortalitou těchto pacientů. Ukázalo se, že echokardiografie může být spolehlivým a důležitým prostředkem monitorace a detekce těchto změn.

Terapie cirhotické kardiomyopatie

Doposud nebyly publikovány žádné studie, které by prokazovaly efekt nějaké specifické terapie či specifického postupu. Proto platí obecná doporučení. Jakmile se objeví příznaky srdečního selhávání, platí podobný postup jako pro necirhotické pacienty, ale s některými specifickými doporučeními.

Pacienti s rozvinutou jaterní cirhózou hůře tolerují snížení afterloadu. Proto vasodilatační terapie (inhibitory ACE) musí být užívána s velkou opatrností a často v redukováných dávkách z důvodu nebezpečí hypotenze [10]. Terapie diuretiky je indikována u pacientů s retencí tekutin. Především blokátory aldosteronových receptorů mohou vést ke zpomalení remodelace (zmírnění dilatace levé komory a hypertrofie její stěny, oddálení nástupu diastolické dysfunkce). β -adrenergní blokáda mírně snižuje portální tlak, a tím redukuje množství krve s kardiotoxicky působícími látkami obcházející játra. Zambruni a spol. ukázali pozitivní vliv chronické beta-blokády na výskyt arytmií a délku intervalu QTc [39].

Nové terapeutické postupy jsou ve fázi klinických studií. Pozzi a spol. popsali kladný vliv kalium kankreonátu (antagonisty aldosteronu). Podání této látky vedlo k poklesu objemu cirkulující krve a redukcii hypertrofie stěny levé komory [39]. Podobně agonisté farnesoidních X receptorů a látka NCX-1000 (látka stimulující uvolňování oxidu dusnatého v játrech) představují nové možnosti potlačení vasoaktivně působících látek u jaterní cirhózy, ale jejich užitečnost zatím nebyla prokázána [10,40].

Závěry

Cirhóza jater je často spojena se syndromem hyperdynamické cirkulace (zvýšený srdeční výdej, pokles systémové vaskulární rezistence a normální či snížený krevní tlak). Dosavadní výzkum ukazuje navíc častou přítomnost subklinického poškození myokardu se zvýšením stupně fibrózy myokardu a se zvýšením hmotnosti levé komory. Toto vede ke zvýšení tuhosti stěny komory, jehož následkem je porucha plnění levé komory a rozvoj diastolické dysfunkce. Tento stav může progredovat v rozvoj systolického srdečního selhání. Tyto změny jsou navíc spojeny s abnormálními elektrocardiogramu (prodloužení intervalu QTc). Souhrn těchto změn je suspektní z rozvoje cirhotické kardiomyopatie. Tito pacienti mohou profitovat z pečlivé monitorace a terapie ostatních stavů, které mohou ústít v dekompenzaci. Velký význam má pak monitorace stavu kardiovaskulárního systému v souvislosti s vytvořením TIPS či transplantace jater.

Péče o pacienty s cirhotickou kardiomyopatií vychází z doporučení pro terapii srdečního selhání.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného projektu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové PRVOUK 37103.

Literatura

- [1] H.J. Kowalski, W.H. Abelmann, The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis, *Journal of Clinical Investigation* 32 (10) (1953) 1025–1033.
- [2] C. Caramelo, D. Fernandez-Muñoz, J.C. Santos, et al., Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats, *Hepatology* 6 (1986) 129–134.
- [3] M. Pozzi, S. Carugo, G. Boari, et al., Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites, *Hepatology* 26 (1997) 1131–1137.
- [4] F. Wong, P. Liu, L. Lilly, et al., Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis, *Clinical Science (London)* 97 (1999) 259–267.
- [5] H. Kelbaek, A. Rabøl, I. Brynjolf, et al., Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis, *Clinical Physiology* 7 (1987) 35–41.
- [6] S. Møller, J.H. Henriksen, Cardiovascular complications of cirrhosis, *Postgraduate Medical Journal* 85 (2009) 44–54.
- [7] E.M. Zardi, A. Abbate, D.M. Zardi, et al., Cirrhotic cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology* 56 (7) (2010) 539–549.
- [8] S. Møller, J.H. Henriksen, Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy, *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 36 (2001) 785–794.
- [9] M.R. Zile, D.L. Brutsaert, New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I. Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function, *Circulation* 105 (2002) 1387–1393.
- [10] S. Møller, J.H. Henriksen, Cardiovascular complications of cirrhosis, *Gut* 57 (2008) 268–278.
- [11] R. Wiest, R.J. Groszman, The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough, *Hepatology* 35 (2002) 478–491.
- [12] J.H. Henriksen, S. Møller, S. Schifter, et al., High arterial compliance in cirrhosis is related to elevated circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) and low adrenaline, but not to activated vasoconstrictor systems, *Gut* 49 (2001) 112–118.
- [13] J.G. Abraldes, Y. Iwakiri, M. Loureiro-Silva, 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, *American Journal of Physiology–Gastrointestinal and Liver Physiology* 290 (2006) G980–G987.
- [14] S. Møller, H. Burchardt, C.G. Ogaard, et al., Pulmonary blood volume and transit time in cirrhosis: relation to lung function, *Liver International* 26 (2006) 1072–1078.
- [15] R.W. Schrier, Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone, *American Journal of Medicine* 119 (2006) S47–S53.
- [16] K. Brinch, S. Møller, F. Bendtsen, et al., Plasma volume expansion by albumin in cirrhosis. Relation to blood volume distribution, arterial compliance and severity of disease, *Journal of Hepatology* 39 (2003) 24–31.
- [17] A. Umgelter, W. Reindl, F. Geisler, et al., Effects of TIPS on global end-diastolic volume and cardiac output and renal resistive index in ICU patients with advanced alcoholic cirrhosis, *Annals of Hepatology* 9 (1) (2010) 40–45.
- [18] G.P. Aurigemma, W.H. Gaasch, Diastolic heart failure, *The New England Journal of Medicine* 351 (2004) 1097–1105.
- [19] W.C. Little, D.W. Kitzman, C.P. Cheng, Diastolic dysfunction as a cause of exercise intolerance, *Heart Failure Reviews* 5 (2000) 301–306.
- [20] N.X. Ortiz-Olvera, G. Castellanos-Pallares, L.M. Gómez-Jiménez, et al., Anatomical cardiac alterations in liver cirrhosis: an autopsy study, *Annals of Hepatology* 10 (3) (2011) 321–326.
- [21] M. Cazzaniga, F. Salerno, G. Pagnozzi, et al., Diastolic dysfunction is associated with poor survival in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt, *Gut* 56 (2007) 869–875.

- [22] M. Hoeper, M. Krowka, C. Strassburg, Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome, *Lancet* 363 (2004) 1461–1468.
- [23] M. Bernardi, S. Calandra, A. Colantoni, et al., Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors, *Hepatology* 27 (1998) 28–34.
- [24] M.T. Hendrickse, D.R. Triger, Vagal dysfunction and impaired urinary sodium and water excretion in cirrhosis, *American Journal of Gastroenterology* 89 (1994) 750–757.
- [25] J.H. Henriksen, S. Fuglsang, F. Bendtsen, et al., Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis, *Journal of Hepatology* 36 (2002) 513–520.
- [26] A. Figueiredo, F. Romero-Bermejo, R. Perdigoto, P. Marcelino, The end-organ impairment in liver cirrhosis: appointments for critical care, *Critical Care Research and Practice* (2012) <http://dx.doi.org/10.1155/2012/539412>.
- [27] G. La Villa, G. Barletta, P. Pantaleo, et al., Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis, *Hepatology* 34 (2001) 19–27.
- [28] F. Wong, S. Siu, P. Liu, L. Blendis, Brain natriuretic peptide, is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis?, *Clinical Science* 101 (2001) 651–657. <http://dx.doi.org/10.1042/CS20010183>.
- [29] J.H. Henriksen, J.P. Gotze, S. Fuglsang, 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* 52 (2003) 1511–1517.
- [30] D. Pateron, P. Beyne, T. Laperche, et al., Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis, *Hepatology* 29 (1999) 640–643.
- [31] J. Genesca, A. Gonzalez, R. Catalan, et al., Adrenomedullin, a vasodilator peptide implicated in hemodynamic alterations of liver cirrhosis. Relationship to nitric oxide, *Digestive Diseases and Sciences* 44 (1999) 372–376.
- [32] M. Vasatova, R. Pudil, V. Safka, et al., Elevated cardiac markers are associated with higher mortality in patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion, *Annals of Clinical Biochemistry* 50 (2013) 122–126.
- [33] J.C. García-Pagán, K. Caca, C. Bureau, et al., Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding, *The New England Journal of Medicine* 362 (25) (2010) 2370–2379.
- [34] T.D. Boyer, Z.J. Haskal, American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009, *Hepatology* 51 (1) (2010) 306.
- [35] M. Huonker, Y.O. Schumacher, S. Soricher, et al., Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt, *Gut* 44 (1999) 743–748.
- [36] E. Lotterer, A. Wengert, W.E. Fleig, Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis, *Hepatology* 29 (1999) 632–639.
- [37] A. Montgomery, H. Ferral, R. Vasan, D.W. Postoak, MELD score as a predictor of early death in patients undergoing elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) procedures, *Cardiovascular and Interventional Radiology* 28 (3) (2005) 307–312.
- [38] R. Pudil, R. Praus, P. Hulek, et al., Transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with significant changes in mitral inflow parameters, *Annals of Hepatology* 12 (3) (2013) 464–470.
- [39] A. Zambruni, F. Trevisani, P. Caraceni, M. Bernardi, Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis, *Journal of Hepatology* 44 (2006) 994–1002.
- [40] F. Wong, Cirrhotic cardiomyopathy, *Hepatology International* 3 (1) (2009) 294–304.

Z anglického originálu přeložil autor.