

## CIRHOTICKÁ KARDIOMYOPATIE

E. Jánská, J. Holubec, M. Chottová Dvořáková

Biomedicínské centrum a Ústav fyziologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

U některých pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou se vyskytuje oběhová dysfunkce často doprovázená zhoršením funkce srdce, zejména levé komory. Projevuje se u nich autonomní neuropatie zasahující jak do funkce sympatiku, tak i parasympatiku. Tento stav charakterizovaný zvýšeným srdečním výdejem a objemem intravaskulární tekutiny a naopak sníženou periferní cévní rezistencí poprvé popsal u pacientů Kowalski se svými spolupracovníky v roce 1953 (1). Původně se předpokládalo, že tato kardiomyopatie vzniká toxickým působením alkoholu, tedy pouze u cirhózy ethylického původu (2). Tyto projevy však byly popsány i u pacientů s cirhózou jiné etiologie a závisely hlavně na délce trvání a závažnosti jaterního onemocnění (3, 4). Tento stav byl definován jako cirhotická kardiomyopatie (5). Výzkumy prokázaly, že mezi faktory zvyšující srdeční výdej patří právě autonomní neuropatie a zvýšená aktivita sympatiku, zvýšený preload a přítomnost arteriovenózních zkratů (6, 7). V srdcích pacientů s jaterní cirhózou byly prokázány změny v expresi  $\beta$ -receptorů a kalciových kanálů, dále oslabená odpověď muskarinových receptorů a zhoršená funkce membrány kardiomyocytu (8–10). Mezi projevy cirhotické kardiomyopatie patří dyspnoe, retence tekutin a snížená odolnost k zátěži (11–13). Z klinického hlediska je zde závažné riziko hypoperfuze ledvin a následné renální selhání (14). U některých pacientů dojde ke zlepšení stavu například po transplantaci jater, ale nezdědka tato kardiomyopatie spojená s autonomní neuropatií přetrvává dál (15, 16). Účelem tohoto článku je shrnout známé aspekty patogeneze a klinické projevy tohoto onemocnění.

### DEFINICE

Cirhotická kardiomyopatie byla definována v roce 2005 na Světovém kongresu gastroenterologie jako chronická kardiální dysfunkce pacientů s jaterní cirhózou charakterizovaná oslabenou odpovědí srdce na stresové podněty, diastolickou dysfunkcí, elektrofyzilogickými abnormalitami a absencí jiného srdečního onemocnění (17).

## PATOFYZIOLOGIE

Cirhotická kardiomyopatie je řazena mezi metabolické kardiomyopatie a je charakterizována (a) klidovou hyperkontraktilitou se zvýšeným klidovým srdečním výdejem a naopak sníženou kontraktilní odpovědí myokardu na fyziologickou či farmakologickou zátěž, (b) systolickou a diastolickou dysfunkcí, a (c) elektrofyziologickými abnormalitami. Patofyziologický podklad výše zmíněných symptomů je dosud vysvětlen pouze částečně, přičemž je zřejmé, že se ho účastní celá řada mechanismů. Některé z těchto mechanismů již byly popsány, u jiných jejich patofyziologický podklad dosud neznáme.

Jedním z významných kardiovaskulárních symptomů spojených s jaterní cirhózou je hyperdynamický syndrom charakterizovaný vyšší tepovou frekvencí a srdečním výdejem, a zároveň poklesem periferního odporu způsobeným arteriální vazodilatací v oblasti splachniku (18). V průběhu onemocnění vede tato vasodilatace k redistribuci krve, jejímž důsledkem je pokles efektivního arteriálního krevního objemu, a následné aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron. To nakonec vyústí v dilataci levé srdeční komory a změnám srdeční funkce (19).

Na těchto změnách se podílí kromě aldosteronu i autonomní nervový systém, oxid dusnatý, oxid uhličitý, natriuretický faktor typu B, endogenní kanabinoidy a látky podobné kalcitoninu (17, 18). Jedná se o látky působící vasodilatačně či negativně inotropně.

Snížená kontraktilita kardiomyocytů je způsobená (a) nižší hustotou adrenergních  $\beta$ -receptorů, a tím nižší tvorbou cAMP, (b) ovlivněním funkce iontových kanálů vyvolaných vyšším obsahem cholesterolu v buněčné membráně, ale i (c) působením NO a endogenních kanabinoidů na tyto buňky (20). Výsledkem snížené kontraktility je pokles levokomorové ejekční frakce (21). Spolu se sníženou schopností myokardu kontrahovat se při systole je přítomna i snížená schopnost myokardu dostatečně relaxovat v průběhu diastoly. To je následek hypertrofie a fibrózy myokardu způsobené mimo jiné aktivací systému renin-angiotensin-aldosteron (22).

Elektrofyziologické abnormality zaznamenané v myokardu v souvislosti s cirhotickou kardiomyopatií zahrnují chronotropní nedostatečnost, poruchu elektromechanické vazby a změny QT intervalu. Chronotropická nedostatečnost je dána neschopností sinoatriálního uzlu adekvátně reagovat na zvýšené potřeby organismu (20). V minulosti byl v oblasti výzkumného zájmu zejména korigovaný QT interval. Prodloužení QT intervalu je přítomno u více než 40 % pacientů s jaterní cirhózou a přímo koreluje se stupněm jaterního poškození (23). Prodloužení QT intervalu většinou mizí po úspěšné transplantaci (24). Příčinou těchto změn na EKG jsou pravděpodobně poruchy funkce některých iontových kanálů kardiomyocytů. Dosud byly v souvislosti s cirhózou popsány změny funkce draslíkových kanálů (25). Dále byl zjištěn i vliv adrenergní inervace (23) a působení některých humorálních faktorů včetně žlučových solí (17).

## KLINICKÉ PROJEVY

Kardiomyopatie spojená s jaterní cirhózou se u pacientů projevuje širokým spektrem příznaků. Lze je rozdělit do několika skupin: zhoršená systolická i diastolická funkce srdce, elektrofyziologické abnormality a snížená chronotropní odpověď.

Systolická a diastolická dysfunkce zahrnují strukturální změny a změny kontraktility. Systolická dysfunkce je zastoupena nejčastěji slabým zvýšením srdečního výdeje a sníženou stažlivostí při zátěži, posturální změně nebo při ovlivnění farmakou (26). Dále bylo pozorováno zvětšení hmoty levé komory a také jejího enddiastolického objemu a průměru, snížení vrcholové systolické rychlosti a systolické rychlosti stahu stejně jako nárůst objemu levé síně (27). Diastolická dysfunkce, která je významným rysem cirhotické kardiomyopatie, se projevuje jako nedostatečnost komorové relaxace s redukcí včasné i pozdní fáze plnění komor (10). Několik studií zaznamenalo zvýšenou rychlost vln E a A v dopplerovské echokardiografii společně se sníženým poměrem vrcholných rychlostí plnění levé komory v časně a pozdní fázi diastoly (poměr E/A), zvláště pokud pacient trpěl také ascitem (28, 29).

Elektrofyziologický rozdíl oproti zdravému srdci lze konstatovat u funkce transmembránových iontových kanálů pro draslík a vápník, která je snížena (25, 30). Jednou z nejčastějších změn na EKG srdce je prodloužení QT intervalu, které se objevuje u 37–84 % nemocných jak s ethylickým, tak i non-ethylickým jaterním poškozením (23). Toto prodloužení může vést k ovlivnění srdečního rytmu a způsobit jeho změny včetně komorových arytmií a náhlé srdeční smrti.

Chronotropní nedostatečnost se objevuje jak u ethylického, tak i non-ethylického jaterního poškození a poukazuje na neschopnost sinoatriálního uzlu zvýšit srdeční frekvenci po adekvátní fyzické nebo farmakologické stimulaci. To je spojeno s vyšším rizikem perioperačních komplikací, zvláště u pacientů podstupujících transplantaci jater (31, 32).

Kromě výše popsaných jevů se cirhotická kardiomyopatie může projevit ještě dysfunkcí v rámci autonomního nervového systému. Tato skupina změn může zahrnovat ortostatickou hypotenzi, žaludeční problémy a střevní potíže, poruchy v regulaci sekrece potních žláz, dysfunkci močového měchýře, impotenci a kardiopulmonální komplikace (33).

U pacientů s chronickou jaterní chorobou, jako je např. primární biliární cirhóza (autoimunitní onemocnění spojené s rozvojem jaterní cirhózy charakterizované přítomností antimitochondriálních protilátek), se objevují projevy typické pro portální hypertenzi, jako ascites, jícnové varixy a krvácení z nich a encefalopatie. Charakteristické pro tyto komplikace je, že pravděpodobně neodpovídají adekvátně na stavy, jež zatěžují krevní oběh, jako je například septikémie. To poukazuje na hyporeaktivní cirkulaci (34, 35).

Tato abnormální regulace krevního oběhu je klinicky nejdůležitějším aspektem autonomní neuropatie u cirhotické kardiomyopatie.

## DIAGNOSTIKA

V současnosti neexistuje jednoduchý neinvazivní test, který by umožnil s jistotou stanovit diagnózu cirhotické kardiomyopatie. K dispozici nejsou ani jasná a všeobecně přijímaná diagnostická kritéria. Vzhledem k tomu, že klinický nález je chudý, neboť manifestace srdeční slabosti je vzácná, je stanovení této diagnózy obtížné. Klinické příznaky srdečního selhávání se překrývají s nálezy způsobenými jaterní cirhózou. Výsledná symptomatologie obou stavů je podobná (periferní otoky, ascites, případně i dušnost). Klinické vyšetření tak nedokáže samo o sobě spolehlivě odlišit etiologii jednotlivých symptomů. Metodou volby je tedy vyšetření biochemických markerů (troponinu a natriuretických peptidů), klidová nebo zátěžová echokardiografie, vyšetření diastolické funkce tkáňovou Dopplerovou echokardiografií a případně vyšetření srdce magnetickou rezonancí (36).

## SOUHRN

Cirhotická kardiomyopatie, srdeční dysfunkce u pacientů s jaterní cirhózou, je charakterizovaná porušenou kontraktilitou i diastolickou depolarizací, a dále elektrofyziologickými abnormalitami. Patofyziologickým podkladem jsou mimo jiné změny v membráně kardiomyocytů či porucha signalizace zprostředkovaná  $\beta$ -receptory. U pacientů s jaterní cirhózou se projevuje systolickou a diastolickou dysfunkcí, změnami na EKG a poruchami autonomních funkcí. Tento článek shrnuje současné poznatky o patofyziologii a klinických příznacích cirhotické kardiomyopatie.

### *Cirrhotic cardiomyopathy*

## SUMMARY

Cirrhotic cardiomyopathy, a cardiac dysfunction presented in patients with liver cirrhosis, is characterized by altered diastolic relaxation, impaired contractility, and electrophysiological abnormalities. The underlying mechanisms involved in pathogenesis are complex and involve altered cardiomyocytes membrane physiology, impaired  $\beta$ -receptor signaling and increased activity of vasodilatory pathways. Manifestation of cirrhotic cardiomyopathy includes systolic and diastolic dysfunction, electrophysiological abnormalities and autonomic dysfunction. Here, we review the pathophysiological basis and clinical manifestations of cirrhotic cardiomyopathy.

## PODĚKOVÁNÍ

Vznik této publikace byl financován z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a z Programu rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (Progres Q39).

## LITERATURA

1. Kowalski H. J., Abelmann W.H.: The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 32, 1953: 1025–1033. – 2. Gould L.: Cardiac effects of alcohol. *Am. Heart J.* 79, 1970: 422–425. – 3. Dillon J. F., Plevris J. N., Nolan J. et al.: Autonomic function in cirrhosis assessed by cardiovascular reflex tests and 24-hour heart rate variability. *Am. J. Gastroenterol.* 89, 1994: 1544–1547. – 4. Ates F., Topal E., Kosar F. et al.: The relationship of heart rate variability with severity and prognosis of cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 51, 2006: 1614–1618. – 5. Lee S. S.: Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J. Med.* 151, 1989: 530–535. – 6. Henriksen J. H., Moller S., Ring-Larsen H. et al.: The sympathetic nervous system in liver disease. *J. Hepatol.* 29, 1998: 328–341. – 7. Levy M., Maher E., Wexler M. J.: Evolemic cirrhotic dogs in sodium balance maintain normal systemic hemodynamics. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 66, 1988: 80–83. – 8. Jaue D. N., Ma Z., Lee S. S.: Cardiac muscarinic receptor function in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology* 25, 1997: 1361–1365. – 9. Karagiannakis D. S., Papatheodoridis G., Vlachogiannakos J.: Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig. Dis. Sci.* 60, 2015: 1141–1151. – 10. Liu H., Gaskari S. A., Lee S. S.: Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 12, 2006: 837–842. – 11. Moller S., Henriksen J. H.: Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol.* 17, 1997: 505–519. – 12. Epstein S. K., Ciubotaru R. L., Zilberberg M. D. et al.: Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 43, 1998: 1701–1707. – 13. Fallon M. B., Abrams G. A.: Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 32, 2000: 859–865. – 14. Krag A., Bendtsen F., Henriksen J. H. et al.: Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 59, 2010: 105–110. – 15. Hendrickse M. T., Thuluvath P. J., Triger D. R.: Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet* 339, 1992: 1462–1464. – 16. Mohamed R., Forsey P. R., Davies M. K. et al.: Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology* 23, 1996: 1128–1134. – 17. Ruiz-del-Arbol L., Serradilla R.: Cirrhotic cardiomyopathy. *World J. Gastroenterol.* 21, 2015: 11502–11521. – 18. Pudil R., Pelouch R., Praus R. et al.: Heart failure in patients with liver cirrhosis.: *Cor et Vasa* 2013: e391–e396. – 19. Schrier R. W.: Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am. J. Med.* 119, 2006: S47–53. – 20. Pall A., Czifra A., Vitalis Z. et al.: Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy. *J. Gastrointest Liver Dis.* 23, 2014: 301–310. – 21. Salerno F., Gerbes A., Gines P. et al.: Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad. Med. J.* 84, 2008: 662–670. – 22. Patel B. M., Mehta A. A.: Aldosterone and angiotensin: Role in diabetes and cardiovascular diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 697, 2012: 1–12. – 23. 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* 27, 1998: 28–34. – 24. Shin W. J., Kim Y. K., Song J. G. et al.: Alterations in QT interval in patients undergoing living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 43, 2011: 170–173. – 25. Ward C. A., Ma Z., Lee S. S. et al.: Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am. J. Physiol.*, 273, 1997: G537–544. – 26. Grose R. D., Nolan J., Dillon J. F. et al.: Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J. Hepatol.* 22, 1995: 326–332. – 27. Moller S., Sondergaard L., Mogelvang J. et al.: Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology* 22, 1995: 472–478. – 28. Pozzi M., Carugo S., Boari G. et al.: Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 26, 1997: 1131–1137. – 29. Cazzaniga M., Salerno F., Pagnozzi G. et al.: Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 56, 2007: 869–875. – 30. Moreau R., Lebrech D.: Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis. *J. Hepatol.* 22, 1995: 370–376. – 31. Figueiredo A., Romero-Bermejo F., Perdigoto R. et al.: The end-organ impairment in liver cirrhosis: appointments for critical care. *Crit. Care Res. Pract.* 2012: 539412. – 32. Umphrey L. G., Hurst R. T., Eleid M. F. et al.: Preoperative dobutamine stress echocardiographic findings and subsequent short-term adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 14, 2008: 886–892. – 33. Oliver M. I., Miralles R., Rubies-Prat J. et al.: Autonomic dysfunction in patients with non-alcoholic chronic liver disease. *J. Hepatol.* 26, 1997: 1242–1248. – 34. Hendrickse M. T., Triger D. R.: Autonomic and peripheral neuropathy in primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* 19, 1993: 401–407. – 35. Newton J. L., Davidson A., Kerr S. et al.: Autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis correlates with fatigue severity. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 19, 2007: 125–132. – 36. Baik S. K., Fouad T. R., Lee S. S.: Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2, 2007: 15.

Adresa autorky: E. J., Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň