

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ



*Efectele utilizării beta-blocantelor la pacienții cu ciroză
hepatică*

TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT

**Conducător de doctorat,
Prof. Univ. Dr. Tudorel Ciurea**

**Student doctorand,
Eugen-Nicolae Țieranu**

CRAIOVA

2018

CUPRINS

I .STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	3
CAPITOLUL 1. CIROZA HEPATICĂ.....	3
CAPITOLUL 2. BETA-BLOCANTELE ÎN CIROZĂ HEPATICĂ.....	4
CAPITOLUL 3. MODIFICĂRI CARDIOVASCULARE ÎN CIROZA HEPATICĂ.....	5
II. CONTRIBUȚII PROPRII.....	7
OBIECTIVELE LUCRĂRII.....	7
CAPITOLUL 4. MATERIALE ȘI METODE.....	8
CAPITOLUL 5. PRELUCRAREA DATELOR STATISTICE.....	8
III. DISCUȚII.....	9
IV. CONCLUZII.....	11
V. BIBLIOGRAFIE.....	12

Cuvinte cheie: ciroză hepatică, beta-blocante, efecte cardiovasculare, modificări electrofiziologice și ecocardiografice

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL 1. CIROZA HEPATICĂ

Ciroza hepatică (CH) reprezintă stadiul final al hepatopatiilor cronice, caracterizată prin apariția nodulilor de regenerare și fibroză extensivă, asociate cu necroze hepatocitare dar și prin remanierea arhitectonicii hepatice. Cuvântul ciroză provine din limba greacă de la “kirrhos” care înseamnă galben-portocaliu [1]. Definiția cirozei hepatice rămâne însă una morfologică, descrisă de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în 1978 ca: „un proces difuz, caracterizat prin fibroză și transformarea arhitecturilor hepatice normale în noduli anormali structurați” [2].

Principalele cauze ale cirozei hepatice sunt reprezentate de: boala hepatică alcoolică, hepatita cronică cu virus hepatitic B (HVB), hepatita cronică cu virus hepatitic C (HVC), steatoza hepatică non-alcoolică, hemocromatoza, hepatita autoimună, ciroza biliară primitivă și colangita sclerozantă [3,4]. Pentru ciroza hepatică nu există încă un tratament curabil, cu excepția transplantului hepatic.

În țările în curs de dezvoltare, ciroza hepatică reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, cu un impact puternic asupra calității vieții pacienților [5]. În multe țări dezvoltate, ratele de deces la pacienții cu ciroză hepatică au scăzut semnificativ în ultimii ani [6].

Diagnosticul cirozei hepatice se realizează pe baza datelor obținute din anamneză (semne și simptome de insuficiență hepatocelulară și hipertensiune portală) și este confirmat cu ajutorul explorărilor paraclinice.

Cele două sindroame fiziopatologice majore: insuficiența hepatocelulară și hipertensiunea portală determină apariția manifestărilor clinice. Acestea diferă în funcție de stadiul evolutiv al cirozei hepatice.

Diagnosticul cirozei hepatice în stadiul compensat este dificil de realizat. Manifestările clinice sunt necaracteristice și pot include: scădere ponderală, anorexie, osteoporoză datorită malabsorbției vitaminei D și a deficitului de calciu, hipotonie musculară. În stadiile compensate ale bolii, datele clinice pot fi de multe ori necaracteristice iar pacienții pot fi asimptomatici. Ulterior,

cu cât boala avansează, simptomele pot releva hipertensiune portală manifestată prin discomfort abdominal, balonare, creștere în volum a abdomenului datorată lichidului de ascită sau semne de insuficiență hepatică: astenie fizică, givivoragii, epistaxis.

Datorită unei valori predictive destul de bune, clasificarea Child-Pugh-Turcotte este cea mai utilizată în stadializarea pacienților cu ciroză hepatică [7]. Conform acestei stadializări, pacienții încadrați în stadiile I și II corespund cirozelor hepatice compensate, iar cei aflați în stadiile III și IV cirozelor hepatice decompensate. Deci, factorul esențial în diferențierea formei compensate de cea decompensată este reprezentat de lichidul de ascită.

CAPITOLUL 2. BETA-BLOCANTELE ÎN CIROZA HEPATICĂ

Beta-blocantele reprezintă o clasă de medicamente extrem de importantă datorită utilizării lor în diferite afecțiuni. Descoperirea acestora datează cu mai mult de 100 de ani în urmă, când cercetătorii au lansat ideea că acțiunea farmacologică a catecolaminelor constă în legarea selectivă de anumiți receptori pentru care au o selectivitate mare [8].

În 1981, Lebec și colaboratorii au efectuat primul studiu clinic randomizat care a implicat 74 de pacienți cu ciroză hepatică cu antecedente de sângerare variceală. Acest studiu a demonstrat o reducere semnificativă a recidivei de sângerare variceală la pacienții care au urmat tratament cu propranolol comparativ cu placebo [9,10].

Beta-blocantele neselective (BBNS) sunt utilizate în profilaxia primară la pacienții care prezintă varice esofagiene de mici dimensiuni dar risc crescut de sângerare și la cei cu varice esofagiene de dimensiuni medii sau mari; pentru profilaxia secundară, recomandările curente vizează pe lângă utilizarea de BBNS și ligatura endoscopică.

Efectul BBNS în prevenirea episoadelor de sângerări variceale s-a presupus că este mediat de mai multe mecanisme care acționează asupra modificărilor hemodinamice prezente la pacienții cu ciroză hepatică [11-13]. Pacienții cu hipertensiune portală prezintă o circulație hiperdinamică caracterizată prin creșterea debitului cardiac și a fluxului sangvin splanhnic și rezistență vasculară periferică și splanhnică reduse, asociate cu un volum plasmatic crescut. Odată cu creșterea rezistenței intrahepatice, această stare circulatorie hiperdinamică joacă un rol important în patogeneza hipertensiunii portale și a complicațiilor acesteia [14]. Cel mai important rol hemodinamic al BBNS este reprezentat de scăderea debitului cardiac prin

intermediul receptorilor β_1 și o vasoconstricție splanhnică realizată prin intermediul receptorilor β_2 , ceea ce conduce la o reducere a fluxului sangvin la nivel portal [15,16].

Efectele benefice ale BBNS, altele decât cele hemodinamice, sunt sugerate de faptul că pacienții, chiar și atunci când nu prezintă un răspuns evident și o ameliorare a simptomatologiei în decursul tratamentului, pot avea un risc de sângerare relativ redus dacă primesc BBNS [17].

Carvedilolul reprezintă un BBNS promițător, cu un efect vasodilatator superior față de propranolol, datorită activității sale intrinseci anti- α_1 adrenergice și al capacității sporite de eliberare a oxidului nitric [18]. Astfel, carvedilolul reduce hipertensiunea portală nu doar prin scăderea fluxului sanguin de la nivel portal (ca și celelalte BBNS), ci și prin diminuarea rezistenței vasculare hepatice care de obicei este crescută la pacienții cu ciroză hepatică.

CAPITOLUL 3. MODIFICĂRI CARDIOVASCULARE ÎN CIROZA HEPATICĂ

Studiile experimentale și clinice realizate au susținut că aceștia prezintă o afectare cardiacă cunoscută sub denumirea de cardiomiopatie cirotică caracterizată printr-o contractilitate cardiacă redusă însoțită de o disfuncție diastolică și anomalii electrofiziologice.

Au fost descrise numeroase mecanisme fiziopatologice implicate în reducerea contractilității miocardice la pacienții cirofici, din care enumerăm deficiențe sau disfuncții la nivelul receptorilor beta-adrenergici, fluiditate crescută a membranei plasmatică, modificări la nivelul membranei și canalelor de calciu, dar și implicarea unor factori umorali precum oxidul nitric, monoxidul de carbon și diverse citokine.

Circulația sanguină la pacienții cu ciroză hepatică în stadii avansate este hiperdinamică ceea ce are ca rezultat o creștere a debitului cardiac. În patogeneza sunt implicate vasodilatația arterială splanhnică marcată și rezistența vasculară periferică redusă. În acest context presiunile de la nivelul cavitaților cardiace sunt în mare parte normale, cel puțin parțial, deoarece reducerea post-sarcinii protejează funcția sistolică.

În ciuda unui debit cardiac crescut, disfuncția sistolică este inclusă în definiția cardiomiopatiei cirofice realizată de grupurile de lucru, și se referă la incapacitatea cordului de a și îndeplini cerințele în ceea ce privește generarea unei tensiuni arteriale adecvate și a unui debit cardiac optim. Acest lucru poate fi evidențiat prin exerciții fizice care cresc presiunea de la

nivelul ventriculului stâng, volumul și fracția de ejeție a acestuia și frecvența cardiacă la pacienții cu ciroză hepatică [19-22].

Disfuncția sistolică, evaluată prin metode clasice de ecocardiografie, poate fi prezentă la pacienții cu ciroză hepatică în stadii avansate. În repaus, prezența acesteia indică o valoare prognostică negativă și contribuie la dezvoltarea complicațiilor ulterioare precum retenția de sodiu și lichide cu formarea lichidului de ascită și insuficiență renală.

Majoritatea pacienților cu ciroză hepatică prezintă diferite grade de disfuncție diastolică. Umplerea diastolică prezintă în mod normal două părți: prima este reprezentată de relaxarea rapidă diastolică (faza activă) urmată de umplerea tardivă diastolică (faza pasivă).

Numeroase studii au indicat că la majoritatea pacienților cu ciroză hepatică există un anumit nivel al disfuncției diastolice [23]. Disfuncția diastolică poate progresa până la apariția disfuncției sistolice, deși acest lucru nu a fost demonstrat în mod direct la acești pacienți [24].

Tulburările electrofiziologice la pacienții cu ciroză hepatică nu depind și nu se află într-o relație de cauzalitate directă cu etiologia bolii hepatice subiacente dar se pot agrava în paralel cu severitatea acesteia.

Pacienții cu ciroză hepatică în stadii avansate prezintă de obicei tahicardie. Incapacitatea de a crește frecvența cardiacă contribuie ulterior la necesitatea de a menține un debit cardiac adecvat nevoilor circulației sistemice atunci când volemia efectivă se înrăutățește brusc, așa cum apare în disfuncția circulatorie post-paracenteză și în sindromul hepato-renal [25-27].

O asincronie între sistola electrică și cea mecanică la pacienții cu ciroză hepatică a fost confirmată prin evaluarea intervalelor de timp sistolice sau prin măsurarea simultană a curbei de presiune aortică și înregistrarea electrocardiogramei [28,29].

Alungirea intervalului QT electrocardiografic este frecventă la pacienții cu ciroză hepatică, cu o prevalență ce depășește 60% la cei aflați în stadii avansate ale bolii [30]. Prevalențe variabile pot rezulta din metodele diferite de corectare ale intervalului QT cu ritmul cardiac (QTc). Formula lui Bazett pentru calcularea intervalului QT este utilizată pe scară largă, dar nu suprimă complet relația dintre QT și ritmul cardiac. Acest lucru este relevant în cazul pacienților cirofici, deoarece aceștia pot prezenta de obicei tahicardie.

Administrarea beta-blocantelor în ciroza hepatică poate reduce durata intervalului QTc, însă evenimente cum ar fi sângerările gastrointestinale alungesc intervalul QTc [31].

II. CONTRIBUȚII PROPRII

OBIECTIVELE LUCRĂRII

Obiective principale

- evaluarea funcției sistolice la pacienții cu ciroză hepatică prin metode clasice de ecocardiografie transtoracică 2D (volum telediastolic al ventriculului stâng – VTDVS, volum telesistolic al ventriculului stâng – VTSVS, evaluarea debitului cardiac – DC prin formula de calcul $DC = VS \times FC$, unde VS – volumul sistolic și FC – frecvența cardiacă, FEVS – fracția de ejeție a ventriculului stâng) și prin metode moderne: Speckle Tracking (GLS – global longitudinal strain)
- evaluarea funcției diastolice la pacienții cu ciroză hepatică prin metode clasice de ecocardiografie transtoracică 2D (unda E, unda A, timpul de decelerare al unde E – TDE) și moderne prin tehnica de Doppler tisular (TDI)
- evaluarea modificărilor hemodinamice și electrofiziologice la pacienții cu ciroză hepatică (măsurarea tensiunii arteriale, determinarea frecvenței cardiace, alungirea intervalului QT pe electrocardiogramă)

Obiective secundare

- identificarea unor factori de prognostic favorabili prin administrarea de beta-blocante la pacienții cu ciroză hepatică
- realizarea unor algoritmi pentru evaluarea hemodinamică și ecocardiografică la pacienții cu ciroză hepatică
- cuantificarea impactului modificărilor cardiovasculare ce survin la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii

CAPITOLUL 4. MATERIALE ȘI METODE

Studiul a fost realizat în cadrul Clinicii Medicală I - Gastroenterologie și Clinicii de Cardiologie ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova, în perioada 2014-2017. A cuprins 67 de pacienți cu diagnosticul de ciroză hepatică (virală, alcoolică etc), stabili din punct de vedere clinic și hemodinamic (nu au fost spitalizați din cauza cirozei hepatice sau a oricărei complicații conexe în ultimele 6 luni), cu tratament cronic cu beta-blocant (propranolol) sau care au necesitat instituirea tratamentului după diagnosticare. De asemenea, în studiu au fost înrolați 45 de pacienți cu hepatită cronică virală cu virus B sau C, selectați dintre subiecți care nu au prezentat istoric de boli cardiovasculare și care au fost supuși unei examinări fizice de rutină cu parametrii ecocardiografici 2D și electrocardiografici în limite normale.

Pacienții au fost evaluați clinic (anamneză, examen obiectiv), s-a efectuat electrocardiogramă pentru măsurarea frecvenței cardiace, stabilirea ritmului cardiac, determinarea axului electric, morfologia undelor de depolarizare și repolarizare atrială și ventriculară, conducerea atrioventriculară și analiza intervalului QT. Imagistic, pacienții incluși în studiu au fost examinați ecografic (ecografie abdominală – examinarea ficatului și a splinei și ecocardiografie transtoracică prin metode clasice – ecografie 2D dar și metode noi de diagnostic – Speckle Tracking și Tissue Doppler Imaging – pentru evaluarea fracției de ejeție a ventriculului stâng, funcției sistolice și diastolice).

CAPITOLUL 5. PRELUCRAREA DATELOR STATISTICE

Pentru prelucrarea datelor s-au utilizat: programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Datele obținute au fost stocate în fișiere Microsoft Excel, ulterior au fost prelucrate statistic, în vederea realizării unei analize statistice în ceea ce privește datele clinice și paraclinice ale pacienților.

Prelucrarea secundară a informațiilor – analiza descriptivă a loturilor de pacienți în funcție de diferiți parametri, calcularea parametrilor statistici fundamentali, media și deviația

standard, a raportului lor, numit coeficient de variație, reprezentarea lor grafică și calculul coeficientului de regresie - a fost efectuată cu ajutorul programului Excel, cu ajutorul comenzilor Pivot Tables, Functions-Statistical, Chart și a modului Data Analysis. Pentru realizarea testelor de normalitate a datelor (Shapiro-Wilks și Anderson-Darling) și a testelor statistice complexe (testul Chi pătrat, testul Mann-Whitney-Wilcoxon, testul Kruskal-Wallis, testul Z pentru propoortii) s-au utilizat comenzi din modulul XLSTAT sau au fost realizate cu ajutorul programului SPSS.

Pentru caracterizarea datelor numerice folosite în cadrul studiilor efectuate pentru lucrarea de față, am utilizat următorii parametri statistici: media aritmetică și deviația standard, raportul lor – coeficientul de variație, precum și indicatorii de împrăștiere, minimum, maximum, mediana, quartile (percentilele).

III. DISCUȚII

Conform datelor publicate în literatura de specialitate, vârsta medie a pacienților diagnosticați cu ciroză hepatică este mai mare de 55 ani, lucru evidențiat și în studiul nostru unde vârsta medie a fost de 59.4 ± 7.34 . În ceea ce privește decadele de vârstă, prin analizarea datelor din lotul studiat, am observat că mai mult de jumătate dintre pacienții cu ciroză hepatică au prezentat vârste sub 60 de ani (51.67%). Datorită faptului că acești pacienți fac parte din categoria de populației tinere, active, denotă faptul că ciroza hepatică reprezintă o afecțiune importantă atât din punct de vedere social cât și din punct de vedere economic datorită costurilor și resurselor ridicate pe care le implică.

Din punct de vedere al repartiției pe sexe în cadrul pacienților cu ciroză hepatică din lotul studiat, am constatat o pondere mai mare în ceea ce privește sexul masculin (56.67%), raportul bărbați/femei a fost de 1.30:1. Acest rezultat este în concordanță cu datele prezente în studiile de specialitate care au demonstrat o prevalență mai mare a cirozei hepatice în rândul pacienților de sex masculin.

În ceea ce privește mediul de proveniență, prevalența cirozei hepatice a avut valori ușor crescute în rândul pacienților din mediul urban (51.67%). Datele nu au fost concordante cu cele din literatura de specialitate unde majoritatea pacienților cu ciroză hepatică de obicei provin din

mediul rural datorită statusului socio-economic scăzut. Totuși, se poate explica prin faptul că populația din mediul urban beneficiază mai frecvent de examinări medicale, de o îmbunătățire a medicinei primare și de o informare mai corectă prin diverse mijloace media care contribuie în ansamblu la o diagnosticare precoce a afecțiunii hepatice.

Clasificarea Child-Pugh-Turcotte este utilizată de aproximativ 30 de ani pentru diagnosticarea și aprecierea severității cirozei hepatice. Aceasta este preferată datorită unui grad redus de complexitate dar și a unei valori predictive bune. În cadrul lotului de pacienți analizați în studiul nostru am remarcat o prevalență ridicată a cirozei hepatice (aproximativ jumătate din pacienți – 46.67%) în clasa B, o valoare aproximativ egală (43.33%) încadrați în clasa C și doar o pondere mică (10%) în clasa A.

În studiul meu, majoritatea pacienților diagnosticați cu ciroză hepatică, indiferent de stadiul bolii (clasificarea Child-Pugh , clasa A, B sau C) au primit terapie cu beta-blocante. Pe parcursul urmăririi acestora nu s-au identificat diferențe semnificative între tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică și tensiunea arterială medie între cele trei categorii de pacienți, nici după administrarea acută nici după reevaluarea la 6 luni. Niciun pacient la care s-a administrat terapie cu beta-blocante nu a prezentat ascită refractară, bradicardie severă sau hipotensiune severă. De asemenea, tratamentul cu beta-blocante a putut fi administrat pe toată perioada studiului, conform ghidurilor Baveno VI, niciun pacient nu a prezentat tensiune arterială sistolică mai mică de 100 mmHg sau tensiune arterială medie mai mică de 82 mmHg, fapt care ar fi impus întreruperea administrării de BBNS.

Pe toată perioada studiului, pacienții cărora li s-a administrat terapie cu BBNS nu au prezentat niciun eveniment major (deces, complicații severe ale cirozei hepatice), fapt ce se corlează cu studiile din literatura de specialitate.

Intervalul Q-T este alungit la pacienții cu ciroză hepatică indiferent de stadiul bolii conform clasificării Child-Pugh (clasa A, clasa B sau clasa C) și independent de etiologia acesteia. Motivul acestei anomalii rămâne însă neclar și studii ulterioare sunt necesare pentru a înțelege mecanismele fiziopatologice implicate. Cu toate acestea, riscul suplimentar pentru dezvoltarea aritmiilor severe și moarte subită trebuie evaluat cu atenție înainte de orice intervenție terapeutică la acești pacienți.

În acest studiu, prevalența disfuncției diastolice la pacienții cu ciroză hepatică a fost una ridicată (91.67%), marea lor majoritate au fost reprezentate de o formă ușoară (tip relaxare

întârziată). Nu am identificat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește prevalența disfuncției diastolice în cadrul diferitelor grade de clasă Child-Pugh. Din totalul pacienților cu ciroză hepatică din lotul studiat, un procent de 83.33% au prezentat disfuncție diastolică, încadrați în clasa Child-Pugh A, în timp ce în celelalte două clase de severitate Child-Pugh (Child B și Child C) rezultatele au fost similare (92.86% vs. 92.31%), fapt ce se corelează cu datele furnizate în literatura de specialitate.

În studiul nostru, am remarcat faptul că FEVS evaluată în repaus a avut o valoare normală sau ușor crescută la pacienții cu ciroză hepatică, fără a exista însă o diferență semnificativă din punct de vedere statistic față de lotul martor. Studii realizate pe un număr mare de animale dar și pe ființe umane în ceea ce privește funcția sistolică în afecțiunile hepatice au demonstrat că de cele mai multe ori aceasta este normală, uneori chiar crescută.

IV. CONCLUZII

- Aprecierea gradului de severitate al cirozei hepatice la pacienții din studiu, evaluat prin scorul Child-Pugh-Turcotte, a indicat faptul că majoritatea pacienților se aflau în stadii avansate ale bolii.
- Rezultatele obținute în studiul realizat nu au demonstrat diferențe semnificative nici în ceea ce privește TAs ($p=0,716$), nici TAd ($p=0,481$) între pacienții cu ciroză hepatică care au primit tratament cu beta-blocante și cei cu hepatită virală cronică, dar nici în funcție de gradul de severitate al cirozei hepatice.
- Rezultatele studiului meu, cu precădere în ceea ce privește modificările electrocardiografice apărute la pacienții cu ciroză hepatică, au demonstrat prezența alungirii intervalului Q-T, valoarea media a acestuia a fost cu mult mai mare comparativ cu pacienții din lotul cu hepatită virală cronică (0.457s vs. 0.398s – p test student $0.0001 < 0.05$). Deși majoritatea pacienților cu ciroză hepatică au prezentat alungirea intervalului Q-T, nu am remarcat o diferență semnificativă între cele trei clase de severitate Child-Pugh.

V. Bibliografie

1. Arey LB, Burrows W, Greenhill JP, Hewitt RM, editors board. Dorland's illustrated medical dictionary 23rd edition. Philadelphia: Press of W.B Saunders Company; 1962. 286.
2. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978;31:395-414.
3. Guha NI, Iredale JP. Clinical and diagnostic aspects of cirrhosis. In: Textbook of hepatology from basic science to clinical practice. 3rd edition. Edited by: Rodés J, Benhamou J-P, Blei A, Reichen J, Rizzetto M. Oxford, Blackwell Publishing 2007:604-622.
4. de Franchis R, Dell'Era A. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and the natural history of its complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:3-18.
5. Wynn T. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008;214:199-210.
6. Vass A. Rates of liver cirrhosis rise in England, fall in Europe. *BMJ* 2001;323:1388.
7. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varicies. *Br J Surg.* 1973;60:646-49.
8. Frishman, W.H. "Fifty years of beta-blockers: a revolution in CV pharmacotherapy.". *Cardiologytoday*. Retrieved 5 November 2013
9. LebrecD, NouelO, CorbicM, BenhamouJP. Propranolol-a medical treatment for portal hypertension? *Lancet* 1980;26:180-182.
10. Lebrec D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. *N Engl J Med* 1981;305:1371-1374.
11. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta- adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997;25:63-70.

12. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-354.
13. García-Pagán JC, Escorsell A, Moitinho E, Bosch J. Influence of pharmacological agents on portal hemodynamics: basis for its use in the treatment of portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999;19:427-438.
14. Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernández M, García-Pagán JC. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:1-14.
15. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
16. Kroeger RJ, Groszmann RJ. The effect of the combination of nitroglycerin and propranolol on splanchnic and systemic hemodynamics in a portal hypertensive rat model. *Hepatology* 1985;5:425-430
17. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:911-921.
18. Longacre AV, Imaeda A, Garcia-Tsao G, Fraenkel L. A pilot project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage. *Hepatology* 2008;47:169-176.
19. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Møller S. Arterial compliance in patients with cirrhosis. High stroke volume/pulse pressure ratio as an index of elevated arterial compliance, *Am J Physiol* , 2001, vol. 280 (pg. G584-G594)
20. Timoh T, Protano MA, Wagman G, Bloom M, Vittorio TJ. A perspective on cirrhotic cardiomyopathy, *Transplant Proc* , 2011, vol. 43 (pg. 1649-1653)
21. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy, *J Hepatol* , 2010, vol. 53 (pg. 179-190)
22. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis, *Gut* , 2001, vol. 49 (pg. 268-275)
23. Torregrosa M, Agudé S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2005;42(1):68–74.

24. Pozzi M, Redaelli E, Ratti L, et al. Time-course of diastolic dysfunction in different stages of chronic HCV related liver diseases. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. 2005;51(2):179–186.
25. Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis, *Gastroenterology* , 1997, vol. 113 (pg. 579-586)
26. Ruiz-Del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jimenez W, Arroyo V. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis, *Hepatology* , 2003, vol. 38 (pg. 1210-1218)
27. Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, Maria MJ, Jimenez W, Arroyo V. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis, *Hepatology* , 2005, vol. 42 (pg. 439-447)
28. Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancellieri C, Ligabue A, Baradini M, Gasbarrini G. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis, *J Hepatol* , 1991, vol. 12 (pg. 207-216)
29. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Møller S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis, *J Hepatol* , 2002, vol. 36 (pg. 513-520)
30. Zambruni A, Di Micoli A, Lubisco A, Domenicali M, Trevisani F, Bernardi M. QT interval correction in patients with cirrhosis, *J Cardiovasc Electrophysiol* , 2007, vol. 18 (pg. 77-82)
31. Zambruni A, Trevisani F, Di Micoli A, Savelli F, Berzigotti A, Bracci E, Caraceni P, Domenicali M, Felling P, Zoli M, Bernardi M. Effect of chronic beta-blockade on QT interval in patients with liver cirrhosis, *J Hepatol* , 2008, vol. 48 (pg. 415-421)