

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Επιπλοκές καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων από το ήπαρ

Η λειτουργία ήπατος και καρδιάς παρουσιάζει στενή αλληλεπίδραση και αναγνωρίζεται πληθώρα οξέων αλλά και χρόνιων καταστάσεων με εκδηλώσεις και από τα δύο όργανα. Σε αυτές υπάγονται και οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, μετά τις οποίες παρατηρείται διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας έως και στο 10% των ασθενών. Η ηπατική προσβολή κυμαίνεται από την ασυμπτωματική τρανσαμινασαιμία ή υπερχολερυθριναιμία έως την απειλητική για τη ζωή οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Οι μηχανισμοί της ηπατικής βλάβης είναι ποικίλοι και περιλαμβάνουν τις επιπλοκές της ίδιας της επέμβασης, όπως η ισχαιμική ηπατίτιδα και ο μετεγχειρητικός ίκτερος, τη φαρμακευτική τοξικότητα και άλλες παθολογικές καταστάσεις με υψηλή επίπτωση στους βαρέως πάσχοντες. Η διάγνωση είναι κατά κύριο λόγο κλινική. Απαιτεί γνώση των σχετιζόμενων με την επέμβαση ηπατικών επιπλοκών, εκτενή κλινική εξέταση και λεπτομερή λήψη του ιστορικού, ιδίως αναφορικά με τροποποιήσεις της φαρμακευτικής αγωγής. Ο έλεγχος για ιογενή λοίμωξη είναι συχνά αναγκαίος και θέτει σε κάποιες περιπτώσεις τη διάγνωση. Ο απεικονιστικός έλεγχος σπάνια είναι βοηθητικός, ιδίως σε περιπτώσεις αλιθιασικής χολοκυστίτιδας και στην ανάδειξη διάτασης των ηπατικών φλεβών σε περιπτώσεις συμφορητικής ηπατοπάθειας. Η λήψη βιοψίας του ήπατος σπάνια έχει ένδειξη. Η θεραπεία είναι στοχευμένη, ανάλογα με την υποκείμενη αιτία. Στις περιπτώσεις καρδιακής ή κυκλοφορικής ανεπάρκειας, η άρση της υποκείμενης αιτίας οδηγεί σε ταχεία αποκατάσταση της ηπατικής βιοχημείας. Η πρόγνωση εξαρτάται από το υποκείμενο αίτιο και τη βαρύτητα της ηπατικής βλάβης. Όμως, η εμφάνιση ηπατικών επιπλοκών μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιμάτωση του ήπατος (δέχεται 1.500 mL αίματος/min, το 25% της καρδιακής παροχής) είναι διμερής, από την ηπατική αρτηρία και την πυλαία φλέβα, ενώ η απαγωγός κυκλοφορία γίνεται με τις ηπατικές φλέβες.¹ Η ηπατική αρτηρία αποτελεί την κύρια πηγή οξυγόνωσης του ήπατος, ενώ η πυλαία φλέβα παρέχει το 80% της αιμάτωσης, αλλά μόνο το 40% της οξυγόνωσης. Σε σημαντική μείωση της ηπατικής αρτηριακής αιμάτωσης (π.χ. λόγω καταπληξίας), το ήπαρ ανταποκρίνεται με αγγειοκινητικούς μηχανισμούς (αυτορρύθμιση) που προκαλούν αύξηση της αιμάτωσης από το πυλαίο σύστημα και αύξηση (μέχρι 95%) της απορρόφησης οξυγόνου. Στον μηχανισμό αυτορρύθμισης, κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η αδενοσίνη που παράγεται τοπικά από τα ηπατικά αγγεία.¹

Ηπατικές εκδηλώσεις διαπιστώνονται συχνά σε ασθενείς με καρδιακές παθήσεις και η κλινική βαρύτητά τους

κυμαίνεται από τις ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων έως την οξεία/κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια. Για τις υψηλού κινδύνου καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, εκτιμάται ότι το 10% των ασθενών θα εμφανίσει κάποιου βαθμού ηπατική βλάβη, η οποία σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.² Συνηθέστερα, η ηπατική βλάβη αποδίδεται σε μειωμένη αρτηριακή αιμάτωση που οδηγεί σε ισχαιμία, αυξημένο οξειδωτικό stress και εμφάνιση συνδρόμου ισχαιμίας/επαναιμάτωσης.^{3,4} Έτερος μηχανισμός είναι η εμφάνιση συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης που επάγεται από την εφαρμογή καρδιοπνευμονικής παράκαμψης.² Επίσης, η φλεβική συμφόρηση του ήπατος ως αποτέλεσμα της καρδιακής ανεπάρκειας οδηγεί σε διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας στην οξεία και στη χρόνια δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.⁵ Επί πλέον, μερικά καρδιολογικά φάρμακα (π.χ. αμιωδαρόνη, αντιπηκτικά) σχετίζονται με εκδήλωση ηπατοτοξικότητας.⁶ Τέλος, κλινικές οντότητες όπως η αλιθιασική χολοκυστίτιδα και η οξεία

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(3):322-336
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(3):322-336

Η. Μάνη,
Λ. Βασιλιεβα,
Σ.Π. Ντουράκης

2η Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο
Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Ιπποκράτειο», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

Liver complications
of cardiovascular surgery

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ηπατικές επιπλοκές
Ισχαιμική ηπατίτιδα
Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις
Κίρρωση

Υποβλήθηκε 14.6.2017
Εγκρίθηκε 18.6.2017

λοίμωξη ή η αναζωπύρωση του κυτταρομεγαλοϊού έχουν υψηλή επίπτωση στους βαρέως πάσχοντες, περιλαμβανομένων των καρδιοχειρουργικών ασθενών.

2. ΣΥΜΦΟΡΗΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

Οι εκδηλώσεις από το ήπαρ στη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια (συχνότερα λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και σπανιότερα εξ αιτίας πνευμονικής καρδιάς ή πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης) και στη συμφυτική περικαρδίτιδα είναι συχνές. Σε αυτή την κατηγορία υπάγεται και η ηπατική προσβολή μετά από επέμβαση Fontan.⁷ Στους εν λόγω ασθενείς διαπιστώνεται αύξηση της ηπατικής φλεβικής πίεσης που συνοδεύεται από διάταση των κολποειδών (συμφορητική ηπατοπάθεια) και υποξία των ηπατοκυττάρων, η οποία γίνεται μεγαλύτερη όταν μειωθεί επιπρόσθετα η καρδιακή παροχή (ισχαιμική ηπατίτιδα). Σε πολλές περιπτώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας οι δύο αυτοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συνυπάρχουν.^{8,9} Εξ άλλου, η συμφυτική περικαρδίτιδα (λόγω φυματίωσης, ιογενούς λοίμωξης, νεοπλασίας κ.λπ.) συχνά παρουσιάζει άτυπες κλινικές εκδηλώσεις και μιμείται ηπατικές παθήσεις (κίρρωση ή σύνδρομο θρόμβωσης των ηπατικών φλεβών/ σύνδρομο Budd-Chiari).^{10,11}

Το συμπεφορημένο ήπαρ είναι διογκωμένο, πορφυρού χρώματος (μοσχοκαρσοειδές – nutmeg), που αποδίδεται σε εναλλαγές φυσιολογικών περιοχών με συμπεφορημένες-αιμορραγικές.¹² Μικροσκοπικά, η κεντρική φλέβα των ηπατικών λοβίων (ζώνη 3) και τα κολποειδή είναι διατεταμένα. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις, παρατηρείται αιμορραγία στη ζώνη 3, εναλλαγές χρωμών και αιμορραγικών περιοχών και τοπική νέκρωση των ηπατικών κυττάρων, όταν συνυπάρχει ισχαιμική βλάβη.¹³ Χαρακτηριστικά, απουσιάζει η φλεγμονώδης διήθηση. Επίσης, το πυλαίο διάστημα (ζώνη 1) δεν παρουσιάζει αλλοιώσεις και περιβάλλεται από υγιή ηπατικά κύτταρα. Σε προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζεται ίνωση γύρω από την κεντρική φλέβα του ηπατικού λοβίου και γεφυρώσεις μεταξύ των κεντρικών φλεβών, με αποτέλεσμα τα μη προσβαλλόμενα πυλαία διαστήματα να περιβάλλονται από ινώδη ιστό (καρδιογενές κίρρωτικό ήπαρ).^{8,9,12}

Ο ασθενής με ηπατική συμφόρηση παραπονείται κυρίως για πόνο στο δεξιό υποχόνδριο που μπορεί να εμφανίζεται μετά από κόπωση και ονομάζεται ηπατική στηθάγχη.

Στην αντικειμενική εξέταση διαπιστώνεται συχνά (>90%) ευαίσθητη ηπατομεγαλία, που οφείλεται σε διάταση των νευρικών απολήξεων της κάψας του Glisson, και σπληνομεγαλία (20%).¹⁴ Το ήπαρ είναι μεγάλο, σκληρό και μπορεί να σφύζει. Έτσι, σε ανεπάρκεια της τριγλώχινας μπορεί

να γίνονται αντιληπτές συστολικές σφύξεις του ήπατος («σφύζον ήπαρ»), ενώ σε στένωση της τριγλώχινας προ-συστολικές σφύξεις.^{15,16} Επίσης, οι ασθενείς παρουσιάζουν διάταση των φλεβών του τραχήλου και ηπατοσφαγιτιδική παλινδρόμηση.^{17,18} Σε ασθενείς με περικαρδίτιδα μπορεί να διαπιστωθούν σημεία καρδιακού επιπωματισμού (παράδοξος σφυγμός, σημείο Kussmaul).

Οι ασθενείς δεν έχουν στίγματα χρόνιας ηπατικής νόσου (αγγειοματώδεις σπίλους κ.λπ.) ή πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις (π.χ. κισσούς οισοφάγου). Συνυπάρχουν, συχνά, περιφερικά οιδήματα, πλευρίτιδα (συνήθως δεξιά) και ασκίτης (25% των ασθενών,³ συχνότερα σε χρόνιες καταστάσεις παρά σε οξεία δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια ή συμπίεστική περικαρδίτιδα). Ο ασκίτης μπορεί να είναι δυσανάλογα μεγάλος σε σχέση με τα περιφερικά οιδήματα και τη βαρύτητα των υπόλοιπων συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας ή της περικαρδίτιδας. Το λευκωμα του ασκίτικου υγρού είναι μεγαλύτερο από το συνήθως παρατηρούμενο στην κίρρωση του ήπατος (>2,5 g/dL), με κλίση λευκωματίνης ασκίτικου υγρού και αίματος >1,1 g/dL, ενώ προσομοιάζει με το παρατηρούμενο σε σύνδρομο απόφραξης των ηπατικών φλεβών (Budd-Chiari).^{19,20} Επίσης, το ασκίτικο υγρό περιέχει περισσότερα ερυθρά αιμοσφαίρια απ' ό,τι παρατηρείται σε άλλης αιτιολογίας κίρρωση του ήπατος. Σπανιότερα, μπορεί να διαπιστωθεί χυλώδης ασκίτης (τριγλυκερίδια >150 mg/dL, ή τριγλυκερίδια υγρού>τριγλυκερίδια αίματος), που αποδίδεται σε αυξημένη πίεση στα λεμφικά αγγεία του μεσεντερίου, τα οποία ενδέχεται να ραγούν.²¹⁻²³

Εργαστηριακά, διαπιστώνεται αύξηση της χολερυθρίνης στο 25–80% (άμεση<έμμεση), των τρανσαμινασών (alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST]), της γαλακτικής αφυδρογονάσης (lactate dehydrogenase, LDH) και της γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης (gamma-glutamyl transferase, γ-GT) στο 30–60%, παράταση του χρόνου προθρομβίνης (χρόνος Quick) στο 80–90%, υπολευκωματιναιμία στο 30–50% και ελαφρά υπεργαμμασφαιριναιμία στο 50% των ασθενών.²⁴ Η αλκαλική φωσφατάση (alkaline phosphatase, ALP) είναι φυσιολογική ή λίγο αυξημένη. Οι βιοχημικές αυτές διαταραχές υποχωρούν με τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας.

Η χολερυθρίνη στο 1/3 των ασθενών υπερβαίνει τα 2 mg/dL, αλλά παραμένει συνήθως σε επίπεδα <3 mg/dL. Η συμφόρηση του ηπατικού παρεγχύματος προκαλεί αύξηση της πίεσης στα ηπατικά κολποειδή, η οποία συνεπάγεται καταστροφή του ενδοθηλίου τους, αύξηση της πίεσης άμεσα στα ηπατικά κύτταρα και ακολούθως στα χοληφόρα τριχοειδή, με αποτέλεσμα την αύξηση της χολερυθρίνης. Ο ίκτερος βαθιάει όσο τα επεισόδια της καρδιακής ανε-

πάρκειας επιτείνονται.⁵ Η διαφορική διάγνωση του ίκτερου σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει τη συμφόρηση του ήπατος, την πνευμονική εμβολή (αυξημένη παραγωγή έμμεσης χολερυθρίνης από αποδόμηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων), τη χοληδοχολιθίαση, τη σηψαιμία, την αιμόλυση και τη φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα. Οι τρανσαμινάσες είναι λίγο (2–3 φορές η ανώτερη φυσιολογική τιμή, 2–3× ΦΤ) αυξημένες, αλλά μπορεί να αυξηθούν πολύ σε παροξύνσεις της νόσου (σε συνδυασμό με μείωση της καρδιακής παροχής – ισχαιμική ηπατίτιδα).⁵

Στο υπερηχογράφημα κοιλίας παρατηρείται συχνά διάταση της κάτω κοίλης φλέβας και των ηπατικών φλεβών.²⁵ Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν παθολογικά ευρήματα στο υπερηχογράφημα καρδιάς, που οφείλονται σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, στεφανιαία νόσο, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, οξεία μυοκαρδίτιδα κ.ά. Οι αποτιτανώσεις στο περικάρδιο στην απλή ακτινογραφία ή στην αξονική τομογραφία βοηθούν στη διάγνωση της συμφωτικής περικαρδίτιδας. Η βιοψία ήπατος συχνά δεν είναι εφικτή λόγω του ασκίτη και των διαταραχών της πήξης. Η ιστολογική εικόνα –με διάταση των κολποειδών και αιμορραγικές νεκρώσεις– μπορεί να ομοιάζει με την παρατηρούμενη στο σύνδρομο Budd-Chiari.^{26,27} Όταν υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση, διενεργείται δεξιόσ καρδιακός καθετηριασμός με προσδιορισμό των πιέσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας.

Η πρόγνωση της ηπατικής νόσου εξαρτάται από την υποκείμενη καρδιοπάθεια. Αν ο ασθενής ανταποκριθεί στη θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια, η κίρρωση αντροπείται. Ωστόσο, ο ίκτερος αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο. Οι ηπατικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με συμφωτική περικαρδίτιδα υποστρέφουν μετά τη χειρουργική περικαρδιεκτομή.²⁸ Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η χρήση των διουρητικών δεν πρέπει να επιπλακεί από μείωση του ενδαγγειακού όγκου, με πιθανή συνέπεια τη μείωση της αρτηριακής αιμάτωσης του ήπατος και την πρόκληση ισχαιμικής ηπατίτιδας.

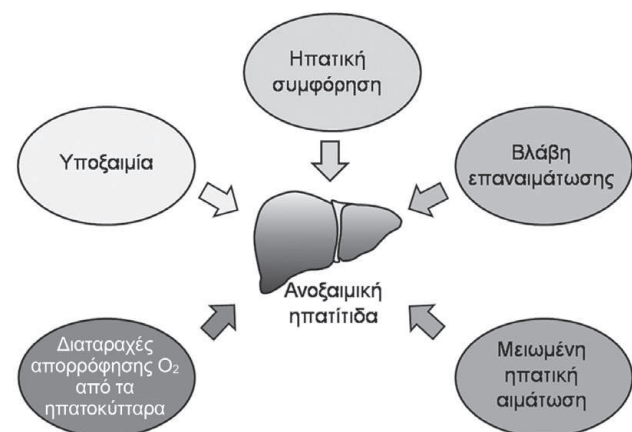
3. ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Η ισχαιμική ηπατίτιδα αναφέρεται ιστολογικά στην κεντρολοβιακή (ζώνη 3) ηπατοκυτταρική νέκρωση σε συνθήκες μειωμένης ηπατικής άρδευσης.²⁹ Πρόκειται για λανθασμένο όρο, αφού δεν συνοδεύεται από φλεγμονή. Η νέκρωση αποδίδεται στη δομή του ηπατικού λοβίου που οδηγεί στην άρδευση της ζώνης 3 με λιγότερο οξυγονωμένο αίμα, καθώς αυτό κυλά στα ηπατικά κολποειδή με κατεύθυνση από το πυλαίο διάστημα (ζώνη 1) προς το κέντρο.¹

Παθοφυσιολογικά, αναφέρεται στη βλάβη που προ-

καλείται από μειωμένη προσφορά οξυγόνου στα ηπατικά κύτταρα. Η προσφορά οξυγόνου εξαρτάται από την καρδιακή παροχή, την τιμή της αιμοσφαιρίνης, τον κορεσμό της σε οξυγόνο και τη δυνατότητα απελευθέρωσης του οξυγόνου στους ιστούς. Οποιαδήποτε κατάσταση προκαλεί μεταβολή των ανωτέρω παραμέτρων αποτελεί δυνητικά αιτία ισχαιμικής ηπατίτιδας. Έτσι, οι υποκείμενες αιτίες μπορούν αδρά να χωριστούν σε τρεις βασικές κατηγορίες: Καρδιογενής καταπληξία (shock), κυκλοφορική ανεπάρκεια (π.χ. υποογκαιμία, σηπτική καταπληξία) και υποξαιμία αρτηριακού αίματος. Ο όρος ισχαιμική ηπατίτιδα είναι συνυφασμένος με την ηπατική βλάβη ως απόρροια των δύο πρώτων αιτίων, ενώ η ηπατίτιδα ως αποτέλεσμα υποξαιμίας συχνά χαρακτηρίζεται ως ανοξαιμική. Πάντως, πολλοί συγγραφείς πλέον προτιμούν τον όρο ανοξαιμική και για τις τρεις καταστάσεις, καθώς αντανάκλα τη βασική παθοφυσιολογική διαταραχή της ανεπαρκούς οξυγόνωσης του ηπατοκυττάρου (εικ. 1).³⁰

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί την υποκείμενη αιτία έως και στις μισές περιπτώσεις.³⁰ Συγκεκριμένα, ισχαιμική ηπατίτιδα αναπτύσσεται συχνότερα σε έδαφος αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου ή μυοκαρδιοπάθειας όταν, λόγω ενός οξέος συμβάντος (π.χ. καρδιογενής καταπληξία από έμφραγμα μυοκαρδίου ή αρρυθμία), μειωθεί οξέως η καρδιακή παροχή προς το ήδη συμπεφορημένο ήπαρ. Το εκάστοτε οξύ σύμβαμα μπορεί να αναγνωριστεί έως και στο 80% των περιπτώσεων.³¹ Η συνύπαρξη φλεβικής συμφόρησης του ήπατος είναι ιδιαίτερα σημαντική στην παθογένεια του συνδρόμου, καθώς αναγνωρίζεται στο 90% των περιπτώσεων.³¹ Αντίθετα, καταστάσεις με εκσεσημασμένη υπόταση χωρίς συνύπαρξη καρδιακής νόσου δεν επιπλέκονται συχνά από ισχαιμική ηπατίτιδα (shock liver). Χαρακτηριστικά, παρατηρείται σαφώς σπανιότερα σε έδα-



Εικόνα 1. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εκδήλωσης ισχαιμικής/ανοξαιμικής ηπατίτιδας (από Waseem et al, τροποποιημένο).³³

φος υποογκαιμικής ή σηπτικής καταπληξίας, θερμοπληξίας, λήψης υπερδοσολογίας εργοταμίνης και παρατεταμένων επιληπτικών σπασμών σε παιδιά.³⁰

Η επίπτωση της ισχαιμικής ηπατίτιδας μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση υπολογίζεται στο 1,1%.³² Πιθανοί παράγοντες κινδύνου είναι η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης μετεγχειρητικά και το γυναικείο φύλο.³²

Αναφορικά με την κλινική εικόνα, ο ασθενής είναι συχνά βαρέως πάσχων, παρουσιάζοντας χαμηλή αρτηριακή πίεση και ταχυκαρδία. Όμως, σε πολλές περιπτώσεις, η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι πολύ μικρής διάρκειας και δεν γίνεται αντιληπτή έως και στο 50% των ασθενών.^{31,33} Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν ναυτία, έμετο και πόνο στο δεξιό υποχόνδριο όταν συνυπάρχει ηπατική συμφόρηση, οπότε ανευρίσκονται στην αντικειμενική εξέταση ηπατομεγαλία και θετικό ηπατοσφαγιτιδικό σημείο.³¹ Η κλινική εικόνα μπορεί να μοιάζει με αυτή της ιογενούς ηπατίτιδας ή άλλης αιτιολογίας οξείας ηπατικής βλάβης (από φάρμακα ή αυτοάνοση). Ο ασθενής μπορεί να είναι συγχυτικός, ληθαργικός και ενίοτε σε κώμα λόγω της εγκεφαλικής ανοξίας και όχι λόγω ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.³¹ Σπάνια, οι εκδηλώσεις από τον εγκέφαλο οφείλονται σε συνυπάρχουσα υπογλυκαιμία.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο, διαπιστώνονται εκσεσημασμένη (>500 IU/L, μπορεί και >200x ΦΤ) και ταχεία (σε 1–3 ημέρες) αύξηση των τρανσαμινασών, με συνοδό μεγάλη αύξηση της LDH (πηλίκιο ALT/LDH <1,5), ενώ η χολερυθρίνη και η αλκαλική φωσφατάση είναι φυσιολογικές ή ελαφρώς αυξημένες (<4x και <2x ΦΤ, αντίστοιχα). Τα ηπατικά ένζυμα μειώνονται ταχέως (εντός 7–10 ημερών), εφόσον ο ασθενής αναταχθεί αιμοδυναμικά. Όταν παρατηρείται αύξηση της χολερυθρίνης, αυτό συμβαίνει συνήθως μετά από την αρχόμενη μείωση των τρανσαμινασών.³¹ Η παράταση της αύξησης των ηπατικών ενζύμων υποδηλώνει κακή πρόγνωση λόγω της συνοδού μεγάλης μείωσης της καρδιακής παροχής. Αν το ήπαρ είναι ήδη επηρεασμένο από χρόνια φλεβική συμφόρηση, τότε η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια που χαρακτηρίζεται από πολύ παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης. Έτσι, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε όσους λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα. Η αποκατάσταση του χρόνου προθρομβίνης συμβαίνει σε περίπου 1 εβδομάδα μετά την άρση της υποκείμενης αιτίας.³¹ Συχνά, συνυπάρχουν αυξήσεις της ουρίας και της κρεατινίνης λόγω της νεφρικής συμμετοχής στη συστηματική μείωση της αιμάτωσης ή και διαταραχές της γλυκαιμίας (υπερ- ή υπογλυκαιμία). Χαρακτηριστική είναι και η παρουσία θρομβοπενίας.³⁴

Η διαφορική διάγνωση της ισχαιμικής ηπατίτιδας γίνεται

από την οξεία ιογενή και τη φαρμακευτική ηπατίτιδα, στις οποίες οι αμινοτρανσφεράσες αυξάνονται και μειώνονται σταδιακά σε 1–2 εβδομάδες. Στις ιογενείς ηπατίτιδες, η αύξηση της LDH δεν είναι σημαντική, ενώ στη διάγνωση βοηθά το επιδημιολογικό ιστορικό και οι ορολογικές εξετάσεις.³¹ Σε φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα (π.χ. από παρακεταμόλη), οι αυξήσεις της LDH μπορεί να είναι πολύ μεγάλες, ενώ ενδέχεται να συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια. Άλλα αίτια μεγάλης αύξησης των τρανσαμινασών είναι η ραβδομυόλυση, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η οξεία χολαγγειίτιδα, το ηπατικό τραύμα ή το έμφρακτο.

Το υπερηχογράφημα της καρδιάς μπορεί να αναδείξει τη συνυπάρχουσα καρδιοπάθεια. Η βιοψία ήπατος συνήθως δεν είναι εφικτή λόγω της γενικής κατάστασης του ασθενούς και της συνυπάρχουσας διαταραχής της πήκτικότητας.³¹

Η ταχεία και έγκαιρη διάγνωση της ισχαιμικής ηπατίτιδας διαδραματίζει ιδιαίτερο ρόλο στην πρόγνωση. Η διάγνωση στην καθημερινή κλινική πράξη βασίζεται στην αύξηση των τρανσαμινασών και της LDH σε ασθενή που παρουσίασε υποτασικό επεισόδιο και απαιτήθηκε η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων. Παρ' όλα αυτά, η οξεία ισχαιμική ηπατίτιδα μπορεί να αποτελέσει διαγνωστικό πρόβλημα (κυρίως από φαρμακευτική ηπατίτιδα, π.χ. από αμιωδαρόνη).³⁰

Η θνητότητα της ισχαιμικής ηπατίτιδας είναι υψηλή (περίπου 50%) και αποδίδεται στην υποκείμενη καρδιοπάθεια και όχι στην ηπατική βλάβη, που συνήθως είναι καλοήθους πορείας. Συγκεκριμένα, η μηνιαία και η ετήσια επιβίωση βρέθηκαν 47% και 28%, αντίστοιχα,³¹ ενώ σε ασθενείς με κίρρωση η θνητότητα είναι ακόμη υψηλότερη, υπολογιζόμενη σε 60–100%.³¹ Προγνωστικοί παράγοντες της θνητότητας στις 30 ημέρες είναι οι τιμές της AST, της κρεατινίνης και του γαλακτικού οξέος, το INR >2 και η σηπτική καταπληξία.^{31,33} Ο βαθμός αύξησης των τρανσαμινασών δεν έχει προγνωστική σημασία, όπως έχει η ταχύτητα αποκατάστασης των τιμών τους.

Η αιμοδυναμική αποκατάσταση του ασθενούς οδηγεί σε αναγέννηση του ηπατικού παρεγχύματος και πλήρη επάνοδο του ηπατικού λοβίου στη φυσιολογική κατάσταση.³¹ Έτσι, η θεραπεία στοχεύει στην υποκείμενη καρδιακή νόσο και στην αποκατάσταση της αιμάτωσης του ήπατος με τη χρήση ινοτρόπων φαρμάκων (κυρίως ντοπαμίνη και δοβουταμίνη) σε συνδυασμό με την υποχώρηση της φλεβικής συμφόρησης. Η επιλογή του ινοτρόπου φαρμάκου εξαρτάται από την αιμοδυναμική κατάσταση και όχι από την ηπατική επιπλοκή. Σε καταστάσεις υποογκαιμικής ή σηπτικής καταπληξίας χορηγούνται κολλοειδή και κρυσταλλοειδή διαλύματα για την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Έχουν επίσης δοκιμαστεί σε πειραματικά μοντέλα

παράγοντες που μειώνουν το οξειδωτικό stress, όπως η ρεσβερατρόλη (resveratrol) ή τη βλάβη από το σύνδρομο ισχαιμίας/επαναιμάτωσης, όπως η δοξορουβικίνη και η αιμο-οξυγονάση-1 (heme oxygenase-1, HO-1). Όμως, τα δεδομένα είναι ελάχιστα και οι εν λόγω παράγοντες δεν χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη.³⁰ Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση φαρμάκων (π.χ. ξυλοκαΐνη, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου κ.λπ.), τα οποία μεταβολίζονται στο ήπαρ. Ελεγχόμενη πρέπει να είναι και η χορήγηση αναλγητικών, ιδιαίτερα των οπιούχων, καθώς η μειωμένη ηπατική τους κάθαρση μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικές εκδηλώσεις ή καταστολή του αναπνευστικού κέντρου. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η παρακεταμόλη μπορεί να παρουσιάζει τοξικότητα σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ακόμη και χωρίς συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου, όπως η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης.

4. ΑΝΟΞΑΙΜΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Η ανοξαιμική ηπατίτιδα (hypoxic hepatitis) αποτελεί ουσιαστικά υποσύνολο της ισχαιμικής ηπατίτιδας, με βασικό παθογενετικό μηχανισμό την ανεπαρκή προσφορά οξυγόνου στο ήπαρ που δεν οφείλεται όμως σε διαταραχές της αιμάτωσής του.³⁵ Σε αυτή την περίπτωση, σε αντίθεση με την ισχαιμική ηπατίτιδα καρδιογενούς αιτιολογίας, η εκσεσημασμένη υποξυγοναιμία συνοδεύεται από αυξημένη καρδιακή παροχή και μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, στο πλαίσιο προσπάθειας διατήρησης επαρκούς οξυγόνωσης των ιστών.

Πιο αναλυτικά, η αναπνευστική ανεπάρκεια αναγνωρίζεται ως αιτία της ισχαιμικής ηπατίτιδας στο 15% των περιπτώσεων.³¹ Συνήθως, παρατηρείται στο πλαίσιο οξείας επιδείνωσης προϋπάρχουσας πνευμονοπάθειας και σε καταστάσεις όπως η αποφρακτική υπνική άπνοια με υποξυγοναιμία ($PaO_2 < 50$ mmHg). Συχνά, συνυπάρχει ηπατική φλεβική συμφόρηση, χωρίς έκδηλη καρδιακή επιβάρυνση.³⁶⁻³⁹

Η διαταραχή της ισορροπίας προσφοράς-ζήτησης οξυγόνου, φαινόμενο που συχνά χαρακτηρίζεται ως «δυσοξία», είναι η παθοφυσιολογική βάση και για την ανοξαιμική ηπατίτιδα στο πλαίσιο σήψης, χωρίς καταπληξία.³¹ Σε αυτή την περίπτωση, η ανάγκη των ηπατοκυττάρων για οξυγόνο είναι αυξημένη. Παράλληλα, η απελευθέρωση οξυγόνου στα ηπατοκύτταρα αναστέλλεται από τη δράση φλεγμονωδών κυτταροκινών και ενδοτοξινών.^{34,40} Με τον ίδιο μηχανισμό της μη επαρκούς απελευθέρωσης του κυκλοφορούντος οξυγόνου στο ήπαρ προκαλείται ηπατική βλάβη στη δηλητηρίαση από τοξίνες, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και στη μεθαιμοσφαιριναιμία.³⁴ Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ηπατική βλάβη υποχωρεί με την αντιμετώπιση της υπο-

ξαιμίας με τη χορήγηση O_2 , με ταυτόχρονη αντιμετώπιση της εκάστοτε εκλυτικής αιτίας.^{31,41}

5. ΙΚΤΕΡΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Κατά την πρώτη εβδομάδα μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, ίκτερος εμφανίζεται στο 3–40% των ασθενών, ενώ σε περιπτώσεις αντικατάστασης της μιτροειδούς βαλβίδας το ποσοστό αυξάνεται περαιτέρω και προσεγγίζει το 55%.⁴² Εμφανίζεται συνήθως τη 2η μετεγχειρητική ημέρα, κορυφώνεται την 8η–12η ημέρα (χολερυθρίνη ορού 24–40 mg/dL) και υποχωρεί σε 14–18 ημέρες.⁴² Η υπερχολερυθριναιμία είναι συνήθως άμεσου τύπου (80%), λόγω ενδοηπατικής χολόστασης. Η έμμεσου τύπου υπερχολερυθριναιμία παρατηρείται σπανιότερα, αποδίδεται σε αιμόλυση σε έδαφος των πολλαπλών μεταγίσεων και της χρήσης συσκευών καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, κορυφώνεται τη 2η–3η μετεγχειρητική ημέρα και δεν σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.⁴³ Οι τρανσαμινάσες είναι συχνά πολύ αυξημένες, ενώ η αλκαλική φωσφατάση μπορεί να είναι αυξημένη ή φυσιολογική.⁴⁴

Παράγοντες που συμμετέχουν στην ηπατική βλάβη είναι η χρόνια ηπατική συμφόρηση λόγω καρδιακής νόσου, η χαμηλή παροχή, η εγχειρητική υποθερμία, η σήψη, το μηχάνημα εξωσωματικής κυκλοφορίας, η αιμόλυση, η νεφρική ανεπάρκεια και η απορρόφηση των αιματωμάτων.^{42,45} Η διαφορική διάγνωση οφείλει να γίνει από οξεία ηπατική βλάβη ιογενούς ή φαρμακευτικής αιτιολογίας (αναισθητικά κ.ά).⁴²

Όταν ο ίκτερος εκδηλώνεται 2–3 εβδομάδες μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση, οφείλεται συνήθως σε οξεία ηπατίτιδα από μεγαλοκυτταροϊό (cytomegalovirus, CMV) και σπάνια, στις ημέρες μας, από τους ιούς ηπατίτιδας Β και C. Συνοδεύεται από μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών (>10× ΦΤ). Διαφορική διάγνωση γίνεται και σε αυτή την περίπτωση από τη φαρμακευτική ηπατίτιδα και την ηπατική βλάβη στο πλαίσιο καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι ηλικιωμένοι βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ίκτερου τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες, ο οποίος αυξάνεται αναλόγως του χρόνου επέμβασης, των μονάδων αίματος που χορηγούνται και του αριθμού των βαλβίδων οι οποίες αντικαθίστανται.⁴³ Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι οι υψηλές πιέσεις στον δεξιό κόλπο προεγχειρητικά και η προϋπάρχουσα ηπατική νόσος.^{42,43}

Ο ίκτερος συχνά έχει κακή πρόγνωση, σχετιζόμενος με παράταση του μηχανικού αερισμού και της παραμονής σε μονάδα εντατικής νοσηλείας, με αυξημένη συχνότητα σήψης, οξείας νεφρικής βλάβης και αναπνευστικών επιπλοκών.^{42,43,46}

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η επαγόμενη από φάρμακα ηπατική βλάβη (drug induced liver injury, DILI) είναι υπεύθυνη έως και για το 30% των περιπτώσεων οξείας διαταραχής της ηπατικής βιοχημείας,⁴⁷ αποτελώντας αναγνωρισμένη επιπλοκή >670 φαρμακευτικών ουσιών σύμφωνα με τις διεθνείς βάσεις δεδομένων (LiverTox database).⁴⁸ Στους παράγοντες που ενοχοποιούνται περιλαμβάνεται πλήθος ουσιών με εφαρμογή στην Καρδιολογία, όπως οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II,⁴⁹⁻⁵¹ οι β-αναστολείς,⁵² τα αντιαιμοπεταλιακά⁵³ και τα αντιπηκτικά⁵⁴ (πίν. 1). Η θνητότητα ανέρχεται έως και στο 6%,⁴⁷ ενώ τα υψηλότερα ποσοστά αφορούν στους πάσχοντες από υποκείμενη ηπατική βλάβη.⁴⁸

Η βλάβη προκαλείται με πληθώρα μηχανισμών. Ελάχιστες ουσίες όπως η μεθοτρεξάτη και η ακεταμινοφαίνη παρουσιάζουν άμεση ηπατοτοξική δράση, η οποία είναι

Πίνακας 1. Φαρμακευτικές ουσίες που προκαλούν ηπατοτοξικότητα και τύποι ηπατικής βλάβης (από Rosellini et al, τροποποιημένο, Larrey et al, τροποποιημένο και Chang et al, τροποποιημένο).^{49,50,53}

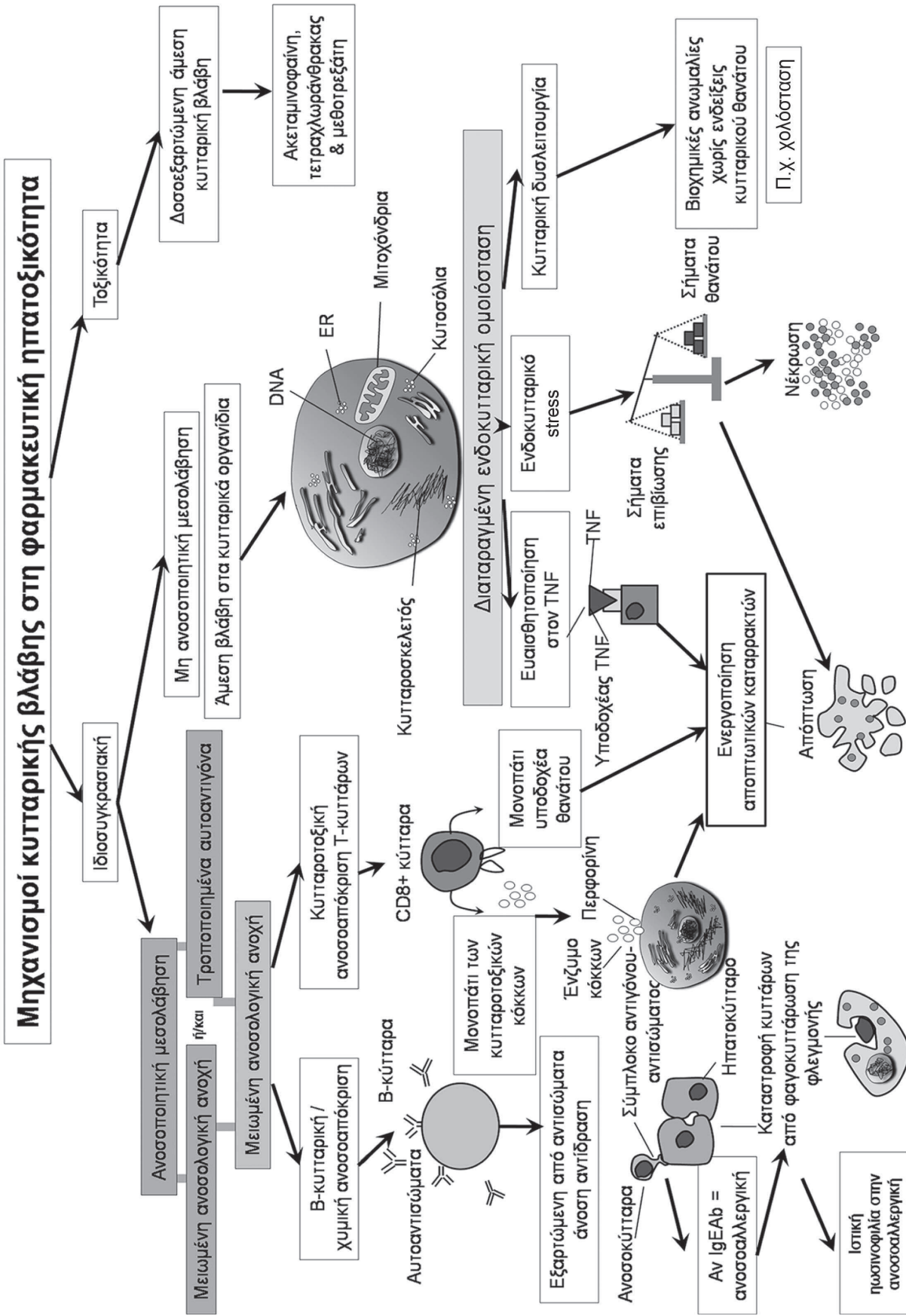
Κοκκιώματα	Κινιδίνη
	Μεθυλντόπα
	Υδραλαζίνη
Φωσφολιπίδωση και ίνωση	Αμιδαρόνη
Οξεία ηπατίτιδα	Αμιδαρόνη
	Βεραπαμίλη
	Διλτιαζέμη
	Λαβηταλόλη
	Ατενολόλη
	Προπρανολόλη
	Λισινοπρίλη
	Εναλαπρίλη
	Καπτοπρίλη
	Κινιδίνη
	Υδραλαζίνη
Κλοπιδογρέλη	
	Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά
Χρόνια ηπατίτιδα	Μεθυλντόπα
	Στατίνες
Χολόσταση	Δισοπυραμίδη
	Ουαρφαρίνη
	Νιφεδιπίνη
	Χλωροθαλιδόνη
Μεικτή	Τικλοπιδίνη
	Προκαϊναμίδη

εξαρτώμενη από τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης.⁴⁷ Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η αντίδραση είναι ιδιοσυστασιακή. Εκδηλώνεται σε λίγα σχετικά άτομα, που παρουσιάζουν απροσδιόριστη, γενετικά καθορισμένη ευαισθησία σε κάποιον από τους μεταβολίτες του φαρμάκου.⁴⁷ Η ηπατοτοξικότητα αυτή είναι απρόβλεπτη, δεν εξαρτάται από τη δόση του φαρμάκου, ενώ είναι αδύνατος ο έλεγχος ή η αναπαραγωγή της σε ζώα-μοντέλα. Ο βασικός παθογενετικός μηχανισμός είναι η διαταραχή στον μεταβολισμό του κυττάρου, η ανοσολογικά επαγόμενη κυτταρική καταστροφή ή ο συνδυασμός τους (εικ. 2).⁴⁷ Οι ανωτέρω μηχανισμοί μπορεί να επηρεάσουν έναν ή περισσότερους τύπους ηπατικών κυττάρων, όπως τα ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα των χοληφόρων, τα επιθηλιακά κύτταρα των κολποειδών και τα αστεροειδή κύτταρα.⁴⁷

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ιδιοσυστατικού DILI δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η γενετική προδιάθεση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, καθώς συγκεκριμένα αλληλία των HLA γονιδίων έχουν συσχετιστεί με DILI από συγκεκριμένες φαρμακευτικές ουσίες (π.χ. φλουκλοξακιλίνη, αμοξυκιλίνη-κλαβουλανικό).⁴⁸ Επίσης, πιθανό παθογενετικό μηχανισμό αποτελεί η ετερογένεια στην έκφραση αλλά και στη δραστηριότητα ηπατικών ενζύμων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των φαρμάκων, όπως το σύστημα του κυτοχρώματος P450.⁴⁷ Αν και η γενετική προδιάθεση αποτελεί τον βασικότερο παράγοντα, δεν ερμηνεύει επαρκώς όλο το φάσμα του DILI. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που έχουν προταθεί είναι η ηλικία >55 ετών, το γυναικείο φύλο, η πολυφαρμακία, το ιστορικό προηγούμενων φαρμακευτικών αντιδράσεων, η διατροφική κατάσταση, η εγκυμοσύνη, το πρόσφατο χειρουργείο και η κατανάλωση οινόπνευματος.⁴⁷

Η εργαστηριακή εικόνα του DILI είναι ποικιλόμορφη, με πρότυπο ηπατοκυτταρικής καταστροφής, χολόστασης ή συνδυασμού τους. Η DILI ορίζεται ως η άνοδος της ALT >5× ΑΦΤ, ή ως άνοδος της ALP >2× ΑΦΤ με ταυτόχρονη άνοδο της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης ή ως άνοδος της ALT >3× ΑΦΤ και της χολερυθρίνης >2× ΑΦΤ.⁵⁵ Το πρότυπο της βλάβης καθορίζεται από τον λόγο (ALT/ΑΦΤ)/(ALP/ΑΦΤ) ως ηπατοκυτταρικό όταν ο λόγος είναι ≥5, χολοστατικό όταν είναι ≤2 και μεικτό όταν είναι >2 και <5.⁵⁵

Λόγω της μη ειδικής κλινικής και εργαστηριακής εικόνας, η τεκμηρίωση της διάγνωσης αποτελεί πρόκληση. Βασίζεται στη λήψη εκτενούς φαρμακευτικού ιστορικού, στη χρονική συσχέτιση της ηπατικής βλάβης με την αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής και στην ομαλοποίηση των ηπατικών παραμέτρων με την απόσυρση του φαρμάκου.⁴⁷ Απαραίτητος είναι επίσης ο αποκλεισμός άλλων αιτιών ηπατικής βλάβης, όπως ιογενούς ηπατίτιδας, αυτοάνοσων παθήσεων



Εικόνα 2. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της επαγόμενης από φάρμακα ηπατικής βλάβης (από Bleibel et al. τροποποιημένο). ⁴⁷ IgEAb: Immunoglobulin E antibody (ανοσοσφαιρίνη E), DNA: Deoxyribonucleic acid (δεοξυριβονουκλεϊ(ν)ικό οξύ), ER: Endoplasmic reticulum (ενδοπλασματικό δίκτυο), TNF: Tumor necrosis factor (παράγοντας νέκρωσης όγκου).

του ήπατος, αιμοχρωμάτωσης και νόσου Wilson. Συχνά, η DILI συνοδεύεται από θετικά αυτοαντισώματα (ANA, SMA, AMA, LKM²), καθιστώντας δυσχερέστερη τη διαφορική διάγνωση. Η παθογενετική σημασία των αυτοαντισωμάτων για την πρόκληση ηπατικής βλάβης δεν έχει αποσαφηνιστεί, συχνά όμως παραμένουν θετικά και μετά τη διακοπή του φαρμάκου και την αποδρομή της DILI.⁵⁶ Για τον αποκλεισμό άλλης αιτίας ηπατικής νόσου μπορεί να απαιτηθεί η διενέργεια ηπατικής βιοψίας. Η ιστολογική εικόνα της DILI δεν είναι συγκεκριμένη, όμως ευρήματα που συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης είναι η διήθηση από ηωσινόφιλα και η παρουσία κοκκιωμάτων. Συγκεκριμένα φάρμακα έχουν σχετιστεί με έναν ή περισσότερους τύπους ιστολογικών αλλοιώσεων, γεγονός που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον αποκλεισμό ή την ένταξη στη διαφορική διάγνωση φαρμακευτικών ουσιών.⁵⁷

Από τα καρδιολογικά φάρμακα, ο παράγοντας με τη σαφέστερη συσχέτιση με ηπατική βλάβη είναι η αμιωδαρόνη. Στο 15–50% των περιπτώσεων θεραπείας με αμιωδαρόνη, όταν χορηγείται από το στόμα στις συνήθεις δόσεις, παρατηρείται ελαφρά αύξηση των τρανσαμινασών, χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία. Σπανιότερα παρουσιάζονται, συνήθως ασυμπτωματικά, οξεία ηπατίτιδα, χολόσταση, κοκκιώματα και χρόνια ηπατίτιδα.^{58–60} Επίσης, αναφέρονται σπάνιες περιπτώσεις χολοστατικού ίκτερου, ακόμη και 4 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.⁶¹ Σε μεγάλες δόσεις, η αμιωδαρόνη προκαλεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων στο 10–20% των ασθενών (υποχωρούν με την ελάττωση της δόσης) και σπανιότερα οξεία ηπατίτιδα με ή χωρίς ηπατική ανεπάρκεια.^{62–65} Όμως, ως γενική αρχή, η ηπατοτοξικότητα της αμιωδαρόνης δεν συνοδεύεται από σημαντικό ίκτερο και οι αυξήσεις των τρανσαμινασών είναι χαμηλότερες από τις παρατηρούμενες σε νεκρωτικές ηπατοκυτταρικές βλάβες. Μετά τη διακοπή του φαρμάκου, η ηπατική βλάβη υποχωρεί βραδύτατα. Σπάνια, μπορεί να εμφανιστούν κλινικές εκδηλώσεις χρόνιας ηπατικής νόσου με εμφάνιση ίκτερου, ηπατομεγαλίας, ασκίτη ή και εγκεφαλοπάθειας. Στις περιπτώσεις αυτές, η ιστολογική εξέταση στο κοινό μικροσκόπιο αναδεικνύει ψευδοαλκοολικές βλάβες (σώματα Mallory, λίπωση, διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα, ίνωση ή και κίρρωση). Η διαφορική διάγνωση από την αλκοολική ηπατοπάθεια ενδέχεται να είναι δύσκολη.⁶⁶

Ενίοτε, μπορεί να συνυπάρχουν και άλλες φαρμακευτικές τοξικές εκδηλώσεις όπως θυρεοειδοπάθεια (υπερθυρεοειδισμός ή υποθυρεοειδισμός), νευρίτιδα, πνευμονική ίνωση ή εναποθέσεις της αμιωδαρόνης στον κερατοειδή χιτώνα του οφθαλμού.

Η παθογένεια της ηπατικής βλάβης είναι ασαφής, αν και μελετάται εκτενώς τα τελευταία έτη. Η αμιωδαρόνη εισέρ-

χεται στα λυσοσωμάτια των ηπατοκυττάρων, συνδέεται με φωσφολιπίδια και αναστέλλει τη δράση φωσφολιπασών. Η φωσφολιπίδωση είναι συχνή και πιθανόν υποχρεωτική. Η άθροιση των φωσφολιπιδίων στα λυσοσώματα επιβεβαιώνεται ιστοχημικά και αποτελεί το αίτιο της διόγκωσης και της μικροφουσαλιδώδους εμφάνισής τους στο κοινό μικροσκόπιο. Καθώς η αμιωδαρόνη απελευθερώνεται από τα λυσοσωμάτια μπορεί και ανιχνεύεται στο πλάσμα μήνες μετά από τη διακοπή της. Το πώς όμως προκαλείται η φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα είναι ακόμη άγνωστο.

Αναφορικά με την αντιπηκτική αγωγή, τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (novel oral anticoagulants, NOACs) σχετίζονται με ηπατοτοξικότητα στο 1,8–3,9%⁶⁷ των ασθενών, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή, σε ποσοστό 3–12% των περιπτώσεων.⁶⁷ Η συσχέτιση είναι σαφέστερη για τη ριβαροξαμπάνη (rivaroxaban),⁶⁸ ενώ, με τα έως τώρα δεδομένα, η απιξαμπάνη (apixaban) και η δαβιγατράνη (dabigatran) σχετίζονται σπανιότερα με ηπατική βλάβη, η οποία μάλιστα είναι και ηπιότερη.⁴⁸ Μέχρι στιγμής, ο μηχανισμός πρόκλησης της ηπατικής βλάβης παραμένει άγνωστος.⁶⁷ Από τις λοιπές κατηγορίες, η ενοξαπαρίνη αλλά και άλλες χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες σχετίζονται με αυτοπεριοριζόμενη, ασυμπτωματική άνοδο των τρανσαμινασών >3× ΑΦΤ στο 4–13% των ασθενών.⁵⁴ Λόγω έλλειψης αναφορών για πρόκληση σοβαρής ηπατικής βλάβης, η τρανσαμινασαιμία πιθανολογείται ότι είναι απότοκος εξωηπατικής παραγωγής, μεταβολής της κάθαρσής τους από το ήπαρ ή αναδιαμόρφωσης της μεμβράνης των ηπατοκυττάρων χωρίς κυτταρική βλάβη.⁵⁴ Τέλος, από την κατηγορία των αντιαιμοπεταλιακών, η τικλοπιδίνη και η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη κλοπιδογρέλη σχετίζονται με ηπατική βλάβη μέσω άμεσης κυτταρικής καταστροφής που προκαλείται από τους δραστικούς μεταβολίτες τους.⁵³ Ειδικά για την κλοπιδογρέλη, η τοξικότητά της έχει συσχετιστεί με την αυξημένη δραστηριότητα συγκεκριμένων κυτοχρωμάτων, όπως τα CYP3A4, CYP2C19 και CYP2B6.^{53,69}

7. ΟΞΕΙΑ ΧΟΛΟΚΥΣΤΙΤΙΔΑ

Η οξεία χολοκυστίτιδα είναι σπάνια επιπλοκή των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, καθώς αποτελεί το 6–18% του συνόλου των γαστρεντερολογικών τους επιπλοκών.⁷⁰ Χαρακτηριστικά, σε μελέτη με 16.576 ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, χολοκυστίτιδα διαγνώστηκε στο 0,11%, με το 0,03% να αφορά στον λιθιασικό τύπο και το 0,08% στον αλιθιασικό.⁷⁰

Η αλιθιασική χολοκυστίτιδα είναι ο επικρατέστερος τύπος χολοκυστίτιδας σε όλες τις κατηγορίες βαρέως πασχόντων ασθενών,⁷⁰ με συχνότητα 0,5–18%.⁷¹ Υψηλό-

τερη επίπτωση παρατηρείται στις περιπτώσεις μειζόνων χειρουργικών επεμβάσεων, μειζόνων τραυμάτων και σε σοβαρού βαθμού εγκαύματα. Συσχετίζεται επίσης με τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, την ανάνηψη μετά από καρδιακή ανακοπή και τον σακχαρώδη διαβήτη.⁷² Επίσης, το ανδρικό φύλο αποτελεί παράγοντα κινδύνου, καθώς μετά από μη σχετιζόμενα με τραύμα χειρουργεία το 80% των περιπτώσεων που διαγιγνώσκονται είναι άνδρες.⁷²

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός ανάπτυξης της είναι πολυπαραγοντικός.⁷³ Το φαινόμενο ισχαιμίας/επαισιμότητας είναι καθοριστικής σημασίας για την εκδήλωσή της, ενώ ακολουθεί η επινέμηση του ισχαιμίου ιστού από βακτήρια.⁷² Έτερος βασικός παθογενετικός μηχανισμός είναι η χολική στάση, η οποία είναι συνέπεια πληθώρας παραγόντων. Πιο αναλυτικά, η υποοξαιμία οδηγεί σε συμπύκνωση της χολής, συνεπώς σε αυξημένο ιξώδες. Επί πλέον, η φυσιολογική παροχέτευση της χολής καθίσταται δυσχερής από τον επαγόμενο από την αναλγησία με οπιοειδή σπασμό του σφιγκτήρα του Oddi.⁷² Εξ άλλου, με χολική στάση έχει συσχετιστεί και ο μηχανικός αερισμός με θετική πίεση,⁷⁴ και η μακροχρόνια χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής, που οδηγεί σε αλιθιασική χολοκυστίτιδα σε ποσοστό έως και 30%.⁷⁵ Η χολική στάση οδηγεί σε αυξημένη πίεση στα τοιχώματα της χοληδόχου κύστης και σε μεταβολή της φυσιολογικής σύστασης της χολής. Η αύξηση της συγκέντρωσης παραγόντων, όπως η λυσοφωσφατιδυλο-χολίνη και η β-γλυκουρονιδάση, έχουν συσχετιστεί με βλάβη του βλεννογόνου της κύστης και εμφάνιση αλιθιασικής χολοκυστίτιδας.⁷²

Η διάγνωση αποτελεί πρόκληση, καθώς η νόσος εμφανίζεται συχνότερα με μη ειδική κλινική εικόνα, ως σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (systematic inflammatory response syndrome, SIRS), σήψης ή σηπτικής καταπληξίας. Στους βαρέως πάσχοντες, η διαφορική διάγνωση των ανωτέρω κλινικών συνδρόμων είναι ευρύτατη. Το υπερηχογράφημα ήπατος-χοληφόρων παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία, με χαρακτηριστικότερο εύρημα την πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης.⁷² Το όριο των 3,5 mm έχει ευαισθησία 100% και ειδικότητα 98,5% στην τεκμηρίωση της διάγνωσης.⁷⁶ Άλλα ευρήματα αποτελούν το περιχολοκυστικό οίδημα και η παρουσία ενδοτοιχωματικού αέρα. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα παρατηρούνται σε περιπτώσεις ύπαρξης χολικής λάσπης, μη ακτινοσκοπιών χολόλιθων, καθώς και ασκίτικης συλλογής.⁷² Η αξονική τομογραφία θέτει εξ ίσου αξιόπιστα τη διάγνωση, όμως λόγω υψηλότερου κόστους και δυσχερέστερης πρόσβασης αποτελεί εξέταση δεύτερης γραμμής.⁷⁷ Τέλος, η λαπαροσκοπική εξέταση προσφέρει τη δυνατότητα τεκμηρίωσης της διάγνωσης και της ταυτόχρονης θεραπευτικής αντιμετώπισης, όμως

τα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμη σε μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών.⁷²

Η θεραπεία εκλογής είναι η χολοκυστεκτομή, ανοικτή ή λαπαροσκοπική. Η ανοικτή χολοκυστεκτομή παρουσιάζει θνητότητα της τάξης του 44–55% και πλέον επιλέγεται στις περιπτώσεις σοβαρής νέκρωσης της χοληδόχου κύστης.⁷¹ Η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή συνοδεύεται από σαφώς χαμηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα, όμως τα ποσοστά διεγχειρητικής μετατροπής της σε ανοικτή επέμβαση είναι της τάξης του 20–35%.⁷¹ Τέλος, η διαδερμική χολοκυστοστομία αποτελεί αποδεκτή εναλλακτική θεραπευτική μέθοδο. Διενεργείται με τοπική αναισθησία και έχει ποσοστό επιτυχίας 85% στη λύση της χολοκυστίτιδας και στην αντιμετώπιση της συστηματικής φλεγμονής.⁷² Μειζονες επιπλοκές παρατηρούνται στο 8,7% των ασθενών και περιλαμβάνουν αιμορραγία, βακτηριαιμία, χολοπεριτόναιο και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (acute respiratory distress syndrome, ARDS).⁷² Η συγκεκριμένη τεχνική προτιμάται στους ασθενείς υψηλού εγχειρητικού κινδύνου. Μετά τη διενέργειά της, αφού ο ασθενής ανανήψει, ακολουθεί χολαγγειογραφία και σε περίπτωση απουσίας χολολίθων (αληθής αλιθιασική χολοκυστίτιδα), η διενέργεια χολοκυστεκτομής δεν είναι απαραίτητη και ο καθετήρας αφαιρείται με ασφάλεια.⁷⁸ Επί μη βελτίωσης εντός 24 ωρών, κρίνεται αναγκαία η διενέργεια ανοικτής χολοκυστεκτομής.

Η αντιβιοτική αγωγή ως μονοθεραπεία δεν αρκεί, όμως είναι απαραίτητη συμπληρωματικά της χειρουργικής αντιμετώπισης. Τα συχνότερα απομονούμενα παθογόνα από τις καλλιέργειες χολής των ασθενών είναι *E. coli*, *Klebsiella* και *Enterococcus faecalis*, οπότε η εμπειρική αντιβιοτική αγωγή πρέπει να στοχεύει στην αντιμετώπιση αυτών. Εν τούτοις, η προηγηθείσα αντιβιοτική αγωγή, η σοβαρή κλινική κατάσταση και η μακρά παραμονή σε μονάδες εντατικής θεραπείας σχετίζονται με την απομόνωση ανθεκτικών ή ευκαιριακών παθογόνων όπως *Pseudomonas*, *Staphylococci* (περιλαμβανομένων στελεχών ανθεκτικών στη μεθικιλίνη), *Enterobacter*, αναερόβιων (*Clostridium*, *Bacteroides*) και μυκήτων.⁷²

Η νοσηρότητα της αλιθιασικής χολοκυστίτιδας είναι υψηλή, καθώς επιπλέκεται με γάγγραινα στο 50% των περιπτώσεων και διάτρηση στο 30%.⁷² Επίσης υψηλή είναι η θνητότητα, που εκτιμάται στο 50%.⁷¹

8. ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ

Ο κυτταρομεγαλοϊός (cytomegalovirus, CMV) είναι μέλος της οικογένειας των ερπητοϊών. Η λοίμωξη είναι κοινή στον

γενικό πληθυσμό. Χαρακτηριστικά, το 65% του πληθυσμού ηλικίας 40–45 ετών και το 91% αυτών ηλικίας >80 ετών έχει έλθει σε επαφή με τον ιό.⁷⁹

Ο CMV προκαλεί νόσο είτε με άμεση βλαπτική δράση στα όργανα-στόχους (π.χ. ήπαρ, πνεύμονες), είτε εμμέσως, επάγοντας συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση ή προκαλώντας ανοσοκαταστολή και αυξάνοντας την ευπάθεια σε δευτερογενείς λοιμώξεις από βακτήρια και μύκητες.⁷⁹

Η οξεία λοίμωξη σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς ακολουθεί συνήθως καλοήγη, αυτοπεριοριζόμενη πορεία. Τυπικά, εκδηλώνεται ως μη ειδική ιογενής λοίμωξη ή ως σύνδρομο μονοπυρήνωσης. Στην κλινική εικόνα, τυπικά προεξάρχουν ο πυρετός και η κακουχία.⁸⁰ Ηπατική συμμετοχή παρατηρείται έως και στο 90% των ασθενών και μπορεί να περιλαμβάνει ηπατομεγαλία, ίκτερο ή και αύξηση των τρανσαμινασών.⁸¹ Σε αρκετές περιπτώσεις η λοίμωξη είναι ασυμπτωματική. Σπάνια, ο ιός οδηγεί σε σοβαρή, απειλητική για τη ζωή νόσο, προκαλώντας πνευμονίτιδα, κολίτιδα, προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, μυελίτιδα, πάρεση νεύρων), προσβολή των οφθαλμών (ραγοειδίτιδα, αμφιβληστροειδίτιδα), αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις ή αιματολογικές διαταραχές, όπως θρομβοπενία και αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.

Όπως και άλλοι ερπητοϊοί, μετά την αρχική λοίμωξη, ο CMV παραμένει στον οργανισμό σε λανθάνουσα κατάσταση, ιδίως εντός των μονοπύρηνων λευκοκυττάρων.⁸² Στους ανοσοεπαρκείς, συχνά ανιχνεύεται στα ούρα ή στον σίελο χωρίς όμως λοιπά συμπτώματα.⁸⁰ Η αναζωπύρωση της λοίμωξης, οριζόμενη ως ανίχνευση του ιού στο αίμα, σχετίζεται με καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας όπως οι αιματολογικές κακοήθειες, το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) και η ισχυρή ανοσοκαταστολή μετά από μεταμόσχευση. Στους εν λόγω ασθενείς, η αναζωπύρωση οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.⁸³

Όμως, ακόμη και σε ασθενείς χωρίς υποκείμενη ανοσοανεπάρκεια, καταστάσεις που σχετίζονται με παροδική διαταραχή της ανοσίας μπορεί να οδηγήσουν σε αναζωπύρωση του ιού. Στη συγκεκριμένη κατηγορία υπάγονται οι βαρέως πάσχοντες, στους οποίους τα σχετικά ποσοστά υπολογίζονται στο 36–71%.^{80,84} Για τις μείζονες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, το αντίστοιχο ποσοστό είναι 16,5%.⁸³ Ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου αναγνωρίζονται ο σακχαρώδης διαβήτης και η ανάγκη για πολλαπλές μεταγγίσεις.⁸³ Άλλες καταστάσεις που πιθανόν σχετίζονται είναι ο μηχανικός αερισμός, η βακτηριακή πνευμονία και η σήψη.^{80,85}

Στην εν λόγω κατηγορία ασθενών, η ιαιμία από CMV σχετίζεται με παράταση της νοσηλείας, παράταση του

μηχανικού αερισμού, αύξηση της επίπτωσης βακτηριακών και μυκητιασικών λοιμώξεων, αύξηση της συχνότητας νεφρικής βλάβης και ηπατικής δυσλειτουργίας^{80,86} και, τέλος, αύξηση της θνητότητας μέχρι και δύο φορές σε σχέση με τους βαρέως πάσχοντες χωρίς CMV λοίμωξη, ανεξάρτητα από την απόλυτη τιμή του ιικού φορτίου.^{83,87} Παρά τη σαφή συσχέτιση της ιαιμίας με αύξηση των δυσμενών συμβαμάτων, η παθογονικότητα του ιού παραμένει αντικείμενο διχογνωμίας, με αρκετούς να υποστηρίζουν ότι η αναζωπύρωση αποτελεί ακόμη μία από τις εκδηλώσεις της εκάστοτε σοβαρής υποκείμενης νόσου.^{79,84}

Για τη διάγνωση της ιαιμίας χρησιμοποιούνται τρεις μέθοδοι: Καλλιέργειες, ανίχνευση του αντιγόνου στο αίμα και η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR). Οι καλλιέργειες –συμβατικές και σε κυτταρικό πληθυσμό– δεν χρησιμοποιούνται πλέον λόγω της χαμηλής ευαισθησίας, αλλά και του χρόνου που απαιτείται μέχρι τη λήψη του αποτελέσματος.⁸⁸ Η ανίχνευση του αντιγόνου πραγματοποιείται με τον εντοπισμό της πρωτεΐνης pp65 στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Είναι ευαίσθητη και αξιόπιστη μέθοδος, με βασικό περιορισμό την ανάγκη για επαρκή αριθμό λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Έτσι, μέθοδος εκλογής θεωρείται η PCR λόγω της υψηλής ευαισθησίας της αλλά και του σύντομου χρονικού διαστήματος έως τα αποτελέσματα, καθώς και της δυνατότητας διενέργειας σε απόλυτα ουδετεροπενικούς ασθενείς. Πρέπει πάντως να επισημανθεί ότι, αν και η ευαισθησία της προσεγγίζει το 100%, η ειδικότητά της είναι χαμηλή, υπολογιζόμενη μόνο στο 54% για τη διάγνωση της CMV λοίμωξης.⁸⁸

Για τη θεραπεία της CMV λοίμωξης, οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενοι παράγοντες είναι η γανκυκλοβίρη, η ακυκλοβίρη, η σιδοφοβίρη και η φוסκαρνέτη, που όμως δεν στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών. Η φוסκαρνέτη σχετίζεται με νεφρική βλάβη και σπανιότερα με ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η ακυκλοβίρη κυρίως με νεφρική βλάβη, η σιδοφοβίρη επίσης με νεφρική βλάβη αλλά και αιματολογική τοξικότητα (ουδετεροπενία), ενώ η γανκυκλοβίρη με αιματολογική τοξικότητα, ιδίως θρομβοπενία και ουδετεροπενία και σπανιότερα αναιμία.⁷⁹ Θεραπεία εκλογής, ως λιγότερο τοξική, είναι η γανκυκλοβίρη.⁷⁹

Για την αναζωπύρωση του CMV στους βαρέως πάσχοντες δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για χορήγηση αγωγής είτε ως προφύλαξη είτε ως θεραπεία, καθώς ελλείπουν μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες.⁷⁹ Η απόφαση θεραπείας είναι εξατομικευμένη για κάθε ασθενή, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντα ιατρού. Μια προτεινόμενη από τη βιβλιογραφία προσέγγιση είναι η χορήγηση αγωγής επί τεκμηρίωσης της ιαιμίας και ταυτόχρονα επί ενδείξεων

λοίμωξης συμβατών με βλάβες από CMV, π.χ. κολίτιδα και πνευμονίτιδα, τρανσαμινασαιμία ή ίκτερος, αιμοφαγοκυττάρωση και μη απομόνωση άλλου παθογόνου από τις συμβατικές καλλιέργειες. Επί μη σαφών ενδείξεων λοίμωξης, η αιμία ενδεχομένως να χρήζει αντιμετώπισης σε ασθενείς με συνοδούς παράγοντες κινδύνου, όπως γνωστή διαταραχή της ανοσιακής απάντησης.⁷⁹ Η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής στους βαρέως πάσχοντες στις μονάδες εντατικής θεραπείας δεν έχει ένδειξη. Στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όπου οι μελέτες είναι περισσότερες, η προφυλακτική χορήγηση γανκυκλοβίρης έχει ένδειξη όταν δεν είναι εφικτός ο τακτικός έλεγχος για ανίχνευση αιμίας. Πάντως, σε αυτή την ομάδα ασθενών, η προφυλακτική αγωγή, αν και μειώνει την επίπτωση CMV λοίμωξης, δεν οδηγεί σε βελτίωση της ολικής επιβίωσης.⁸¹ Μελέτες ήδη σε εξέλιξη αναμένεται να δώσουν περισσότερα στοιχεία για την παθογονικότητα του ιού, αλλά και τις ενδείξεις αντιμετώπισης της αιμίας.⁷⁹

9. ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

Στις επεμβάσεις Γενικής Χειρουργικής, συνήθως για αντιμετώπιση ενδοκοιλιακών παθήσεων, η κίρρωση αποτελεί βασικό προεγχειρητικό παράγοντα κινδύνου για σοβαρές επιπλοκές και αυξημένη θνητότητα. Μάλιστα, υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της ηπατικής νόσου και της έκβασης της επέμβασης. Το ίδιο ισχύει και για τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.⁸⁹ Χαρακτηριστικά, για score Child-Turcotte-Pugh A, B και C η ενδοανοσοκομειακή θνητότητα είναι 0–10%, 18–50% και 67–100%, αντίστοιχα, και οι μείζονες επιπλοκές 22–60%, 56–100% και 100%, αντίστοιχα.^{6,89} Χαμηλότερη είναι η επιβίωση και στα 1, 5 (50% αντί 68% των μη κίρρωτικών) και 10 έτη (41% αντί 62%) μετά την επέμβαση, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.^{89,90} Μεταξύ των κίρρωτικών ασθενών, δυσμενέστερη είναι η πρόγνωση για όσους υποβλήθηκαν σε χειρουργεία βαλβίδας σε σύγκριση με τις επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Μια πιθανή εξήγηση είναι η ανάγκη μακρόχρονης λήψης κουμαρινικών αντιπηκτικών, η οποία σε αυτή την ομάδα ασθενών σχετίζεται με 2–9 φορές υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.^{90,91}

Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τον βέλτιστο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας στους εν λόγω ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η χρήση του score Child-Pugh χρησιμοποιείται ευρέως, όμως ο υπολογισμός του ενέχει τον κίνδυνο της υποκειμενικής εκτίμησης του βαθμού της ασκτικής συλλογής και της εγκεφαλοπάθειας. Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, τιμή >7 προβλέπει τη θνητότητα με ευαισθησία 86% και ειδικότητα 92%, ενώ

η αρνητική προγνωστική αξία εκτιμάται στο 97%.⁹² Για το Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, που προκύπτει από τον υπολογισμό εργαστηριακών παραμέτρων, τα δεδομένα για την ακρίβειά του στην πρόβλεψη θανάτου είναι ιδιαίτερα αντιφατικά, καθώς έχει υψηλή ειδικότητα αλλά χαμηλή ευαισθησία.^{6,89,93} Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι στον υπολογισμό του περιλαμβάνεται το διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκιο (international normalized ratio, INR), δείκτης που επηρεάζεται από τα από του στόματος χορηγούμενα κουμαρινικά αντιπηκτικά. Έτσι, ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν τη χρήση του Model for End-stage Liver Disease excluding INR score (MELD-XI) για τους ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή, με τα μέχρι τώρα αποτελέσματα να είναι ικανοποιητικά.⁹⁴ Η χρήση του ευρωπαϊκού συστήματος εκτίμησης του κινδύνου καρδιοχειρουργικής επέμβασης (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, EuroSCORE), αν και δεν λαμβάνει υπόψη την ηπατική λειτουργία, παρέχει επίσης καλά αποτελέσματα στην πρόβλεψη του μετεγχειρητικού αποτελέσματος.⁹⁴ Έχει επίσης προταθεί η χρήση εργαστηριακών παραμέτρων, όπως ο αριθμός των αιμοπεταλίων προεγχειρητικά αλλά και η τιμή της χολινεστεράσης. Η τελευταία, είναι ένζυμο με ηπατική παραγωγή που αντανάκλα τη συνθετική εφεδρεία του ήπατος.⁶ Τα χαμηλά προεγχειρητικά της επίπεδα έχουν συσχετιστεί με δυσμενέστερη πρόγνωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση.⁶

Οι συχνότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές περιλαμβάνουν ρήξη της αντιρρόπησης, οξεία νεφρική βλάβη που συχνά απαιτεί υποστήριξη με συνεδρίες τεχνητού νεφρού, αναπνευστική ανεπάρκεια, γαστρεντερική αιμορραγία και σήψη.^{89,90}

Θεραπευτικές προσεγγίσεις που έχουν δοκιμαστεί έως τώρα για τη βελτίωση της έκβασης στο στάδιο Child-Turcotte-Pugh C περιλαμβάνουν τον συνδυασμό καρδιοχειρουργικής επέμβασης με ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος.⁸⁹ Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η αποφυγή χρήσης καρδιοπνευμονικής παράκαμψης στις επεμβάσεις επαναγγείωσης οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών.^{6,89}

10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μετά τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας είναι συχνό φαινόμενο. Οι υποκείμενες διαταραχές μπορεί να είναι συνέπεια της ίδιας της επέμβασης, της φαρμακευτικής αγωγής που χρησιμοποιείται, π.χ. αντιπηκτικά, αντιβιοτικά, ή παθολογικών καταστάσεων όπως ιογενείς λοιμώξεις, σήψη ή χολοκυστίτιδα. Η διαφορική διάγνωση βασίζεται πρωτίστως στην κλινική

αξιολόγηση του ασθενούς, στην αναγνώριση του μοντέλου της ηπατικής βλάβης (ηπατοκυτταρικό, χολοστατικό, μεικτό) και στη χρονολογική συσχέτιση της ηπατικής βλάβης με μεταβολές της κλινικής εικόνας, όπως η εμφάνιση καταπληξίας ή πυρετού, και με ιατρογενείς παρεμβάσεις όπως η τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής. Ο απεικονιστικός έλεγχος σε ελάχιστες περιπτώσεις (π.χ. χολοκυστίτιδα) μπορεί να βοηθήσει στην τεκμηρίωση της διάγνωσης. Η θεραπεία εξαρτάται από την υποκείμενη πάθηση. Σε

περιπτώσεις ισχαιμικής ηπατίτιδας ή συμφορητικής ηπατοπάθειας, η άρση της εκλυτικής αιτίας οδηγεί σε ταχεία αποκατάσταση της ηπατικής βιοχημείας και λειτουργίας. Η πρόγνωση εξαρτάται από την υποκείμενη αιτία, αλλά και τον βαθμό της ηπατικής προσβολής. Ως γενική αρχή, όμως, η ηπατική προσβολή μετεγχειρητικά σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η έγκαιρη και εξατομικευμένη αντιμετώπιση είναι καθοριστικής σημασίας για τη βελτιστοποίηση της έκβασης.

ABSTRACT

Liver complications of cardiovascular surgery

I. MANI, L. VASILIEVA, S.P. DOURAKIS

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Hippokration" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(3):322–336

Heart and liver are closely connected, with a mutual dependency on each other. A variety of acute and chronic medical conditions that affect both organs are recognized, including cardiac surgery, as after surgery 10% of patients manifest hepatic biochemical disorders. Hepatic impairment ranges from asymptomatic elevation of transaminase or bilirubin levels to life-threatening disease, such as acute hepatic failure. Mechanisms of post-surgical hepatic damage include complications of the operation itself, including ischemic hepatitis and postoperative jaundice, drug toxicity and other pathological conditions that are commonly seen during serious illness. Diagnosis of liver complications is primarily clinical and requires comprehensive knowledge of hepatic pathophysiology, a detailed medical history, particularly with regard to recent changes in medication, and attentive physical examination. Tests for viral infections are often necessary and sometimes establish the diagnosis. Imaging is rarely helpful, especially in the case of alithiasic cholecystitis and congestive hepatopathy. Liver biopsy is seldom indicated. The aim of therapeutic intervention is treatment of the underlying condition. In the case of cardiac or circulatory insufficiency, improvement of the hemodynamic parameters leads to rapid normalization of the liver biochemistry. Prognosis depends on the cause and the severity of liver damage, but hepatic complications following cardiac surgery are associated with increased morbidity and mortality.

Key words: Cardiac surgery, Cirrhosis, Ischemic hepatitis, Liver complications

Βιβλιογραφία

- HADDAD FG, GENECHIN P, GROSZMANN RJ. Hepatic blood flow. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J (eds) *Oxford textbook of clinical hepatology*. 2nd ed. Oxford Medical Publications, Oxford University Press, Oxford, 1999:65–72
- PAPARELLA D, YAU TM, YOUNG E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: Pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002, 21:232–244
- SABZI F, FARAJI R. Liver function tests following open cardiac surgery. *J Cardiovasc Thorac Res* 2015, 7:49–54
- AUTSCHBACH R, FALK V, LANGE H, OELLERICH M, WALTHER T, MOHR FW ET AL. Assessment of metabolic liver function and hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996, 44:76–80
- FOUAD YM, YEHIA R. Hepato-cardiac disorders. *World J Hepatol* 2014, 6:41–54
- HAYASHIDA N, SHOUJIMA T, TESHIMA H, YOKOKURA Y, TAKAGI K, TOMOEDA H ET AL. Clinical outcome after cardiac operations in patients with cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 2004, 77:500–505
- GHAFFARI AA, HUTCHINS GM. Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005, 129:1348–1352
- PONTE E, CAFAGNA D. Liver cirrhosis and cardiovascular system. *Minerva Med* 1996, 87:299–310
- DUNN GD, HAYES P, BREEN KJ, SCHENKER S. The liver in congestive heart failure: A review. *Am J Med Sci* 1973, 265:174–189

10. LOWE MD, HARCUMBE AA, GRACE AA, PETCH MC. Lesson of the week: Restrictive-constrictive heart failure masquerading as liver disease. *Br Med J* 1999, 318:585–586
11. ARORA A, SETH S, ACHARYA SK, SHARMA MP. Hepatic coma as a presenting feature of constrictive pericarditis. *Am J Gastroenterol* 1993, 88:430–432
12. LAUTT WW, GREENWAY CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 1987, 7:952–963
13. PATCH D, DHILLON AP. Biopsy of the liver. In: Sherlock S, Dooley J (eds) *Diseases of the liver and biliary system*. 11th ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 2002:1–19
14. RICHMAN SM, DELMAN AJ, GROB D. Alterations in indices of liver function in congestive heart failure with particular reference to serum enzymes. *Am J Med* 1961, 30:211–225
15. CORALLI RJ, CRAWLEY IS. Hepatic pulsations in constrictive pericarditis. *Am J Cardiol* 1986, 58:370–373
16. MANGA P, VYTHILINGUM S, MITHA AS. Pulsative hepatomegaly in constrictive pericarditis. *Br Heart J* 1984, 52:465–467
17. GIALLOURAKIS CC, ROSENBERG PM, FRIEDMAN LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 2002, 6:947–967, viii–ix
18. LAU GT, TAN HC, KRITHARIDES L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 2002, 90:1405–1409
19. VAN DER MERWE S, DENS J, DAENEN W, DESMET V, FEVERY J. Pericardial disease is often not recognized as a cause of chronic severe ascites. *J Hepatol* 2000, 32:164–169
20. RUNYON BA. Cardiac ascites: A characterization. *J Clin Gastroenterol* 1988, 10:410–412
21. DUMONT AE, CLAUSS RH, REED GE, TICE DA. Lymph drainage in patients with congestive heart failure. Comparison with findings in hepatic cirrhosis. *N Engl J Med* 1963, 269:949–952
22. WILLIAMS AT, SCHNEIDER RP. Chylous ascites should suggest constrictive pericarditis even in a patient with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1990, 12:581–584
23. CHENG WS, GOUGH IR, WARD M, CROESE J, POWELL LW. Chylous ascites in cirrhosis: A case report and review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 1989, 4:95–99
24. NASCHITZ RD, SLOBODIN G, LEWIS RJ, ZUCKERMAN E, YESHURUN D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000, 140:111–120
25. ALVAREZ G, SANCHEZ LA FUENTE J, LOPEZ J, GOMEZ A. Flow changes in hepatic veins in congestive cardiac insufficiency. A study using pulsed Doppler US. *Eur J Radiol* 1989, 9:163–166
26. SOLANO FX Jr, YOUNG E, TALAMO TS, DEKKER A. Constrictive pericarditis mimicking Budd-Chiari syndrome. *Am J Med* 1986, 80:113–115
27. ARORA A, TANDON N, SHARMA MP, ACHARYA SK. Constrictive pericarditis masquerading as Budd-Chiari syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1991, 13:178–181
28. TAGAMI H, UTOH J, KUNITOMO R, HAGIWARA S, UEMURA S, MURANAKA T ET AL. Hepatic function after surgical repair of constrictive pericarditis. *Kyobu Geka* 2000, 53:567–570
29. HENRION J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012, 32:1039–1052
30. TRILOK G, QING YC, LI-JUN X. Hypoxic hepatitis: A challenging diagnosis. *Hepatol Int* 2012, 6:663–669
31. HENRION J, MINETTE P, COLIN L, SCHAPIRA M, DELANNOY A, HELLER FR. Hypoxic hepatitis caused by acute exacerbation of chronic respiratory failure: A case-controlled, hemodynamic study of 17 consecutive cases. *Hepatology* 1999, 29:427–433
32. RAMAN JS, KOCHI K, MORIMATSU H, BUXTON B, BELLOMO R. Severe ischemic early liver injury after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2002, 74:1601–1606
33. WASEEM N, CHEN PH. Hypoxic hepatitis: A review and clinical update. *J Clin Transl Hepatol* 2016, 4:263–268
34. JUNG C, FUERNAU G, EITEL I, DESCH S, SCHULER G, KELM M ET AL. Incidence, laboratory detection and prognostic relevance of hypoxic hepatitis in cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol* 2017, 106:341–349
35. BIRRER R, TAKUDA Y, TAKARA T. Hypoxic hepatopathy: Pathophysiology and prognosis. *Intern Med* 2007, 46:1063–1070
36. WHELAN G, PIERCE AK, SCHENKER S, COMBES B. Hepatic function in patients with hypoxaemia due to chronic pulmonary disease. *Australas Ann Med* 1969, 18:243–247
37. MATHURIN P, DURAND F, GANNE N, MOLLO JL, LEBREC D, DEGOTT C ET AL. Ischemic hepatitis due to obstructive sleep apnea. *Gastroenterology* 1995, 109:1682–1684
38. HENRION J, COLIN L, SCHAPIRA M, HELLER FR. Hypoxic hepatitis caused by severe hypoxemia from obstructive sleep apnea. *J Clin Gastroenterol* 1997, 24:245–249
39. HENRION J, SCHAPIRA M, LUWAERT R, COLIN L, DELANNOY A, HELLER FR. Hypoxic hepatitis: Clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2003, 82:392–406
40. LEFER AM, GALVIN MJ. Comparison of the cytotoxic actions of hypoxia and endotoxin in the perfused cat liver. *Circ Shock* 1978, 5:145–155
41. CHIN K, NAKAMURA T, TAKAHASHI K, SUMI K, OGAWA Y, MASUZAKI H ET AL. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med* 2003, 114:370–376
42. VAHID B, MARIK PE, VARON J. Natural history and risk factors of the “cholestatic post-cardiac surgery syndrome”. *Crit Care & Shock* 2007, 10:122–130
43. NISHI H, SAKAGUCHI T, MIYAGAWA S, YOSHIKAWA Y, FUKUSHIMA S, SAITO S ET AL. Frequency, risk factors and prognosis of post-operative hyperbilirubinemia after heart valve surgery. *Cardiology* 2012, 122:12–19
44. CHU CM, CHANG CH, LIAW YF, HSIEH MJ. Jaundice after open heart surgery: A prospective study. *Thorax* 1984, 39:52–56
45. HOSOTSUBO KK, NISHIMURA M, NISHIMURA S. Hyperbilirubinaemia after major thoracic surgery: Comparison between open-heart surgery and oesophagectomy. *Crit Care* 2000, 4:180–187
46. COLLINS JD, BASSENDINE MF, FERNER R, BLESOVSKY A, MURRAY A, PEARSON D ET AL. Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *Lancet* 1983, 1:1119–1123
47. BLEIBEL W, KIM S, D’SILVA K, LEMMER ER. Drug-induced liver injury: Review article. *Dig Dis Sci* 2007, 52:2463–2471
48. SARGES P, STEINBERG JM, LEWIS JH. Drug-induced liver injury: Highlights from a review of the 2015 literature. *Drug Saf* 2016, 39:801–821
49. ROSELLINI SR, COSTA PL, GAUDIO M, SARAGONI A, MIGLIO F. Hepatic injury related to enalapril. *Gastroenterology* 1989, 97:810

50. LARREY D, BABANY G, BERNUAU J, ANDRIEUX J, DEGOTT C, PESSAYRE D ET AL. Fulminant hepatitis after lisinopril administration. *Gastroenterology* 1990, 99:1832–1833
51. RAHMAT J, GELFAND RL, GELFAND MC, WINCHESTER JF, SCHREINER GE, ZIMMERMAN HJ. Captopril-associated cholestatic jaundice. *Ann Intern Med* 1985, 102:56–58
52. CLARK JA, ZIMMERMAN HJ, TANNER LA. Labetalol hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1990, 113:210–213
53. CHANG CY, SCHIANO TD. Review article: Drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25:1135–1151
54. HARRILL AH, ROACH J, FIER I, KURTZ CL, ANTOINE DJ, SPENCER DM ET AL. The effects of heparins on the liver: Application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2012, 92:214–220
55. AITHAL GP, WATKINS PB, ANDRADE RJ, LARREY D, MOLOKHIA M, TAKIKAWA H ET AL. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011, 89:806–815
56. KAPLOWITZ N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis* 2004, 38(Suppl 2):S44–S48
57. RASHID M, GOLDIN R, WRIGHT M. Drugs and the liver. *Hosp Med* 2004, 65:456–461
58. GENÈVE J, ZAFRANI ES, DHUMEAUX D. Amiodarone-induced liver disease. *J Hepatol* 1989, 9:130–133
59. RIGAS B, ROSENFELD LE, BARWICK KW, ENRIQUEZ R, HELZBERG J, BATSFORD WP ET AL. Amiodarone hepatotoxicity. A clinicopathologic study of five patients. *Ann Intern Med* 1986, 104:348–351
60. LEWIS JH, RANARD RC, CARUSO A, JACKSON LK, MULLICK F, ISHAK KG ET AL. Amiodarone hepatotoxicity: Prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989, 9:679–685
61. CHANG CC, PETRELLI M, TOMASHEFSKI JF Jr, McCULLOUGH AJ. Severe intrahepatic cholestasis caused by amiodarone toxicity after withdrawal of the drug: A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1999, 123:251–256
62. RHODES A, EASTWOOD JB, SMITH SA. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: A toxic effect of the vehicle? *Gut* 1993, 34:565–566
63. TOSETTI C, ONGARI M, EVANGELISTI A, LOLLI R, NAPOLI A. Acute hepatotoxicity from amiodarone. *Minerva Med* 1995, 86:387–390
64. GONZÁLEZ GALILEA A, GARCÍA SÁNCHEZ MV, LA MATA GARCÍA M, MIÑO FUGAROLAS G. Early-onset acute toxic hepatitis induced by intravenous amiodarone administration. *Gastroenterol Hepatol* 2002, 25:392–394
65. RÄTZ BRAVO AE, DREWE J, SCHLIENGER RG, KRÄHENBÜHL S, PARGGER H, UMMENHOFER W. Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: Description of three cases and review of the literature. *Crit Care Med* 2005, 33:128–134
66. LEWIS JH, MULLICK F, ISHAK KG, RANARD RC, RAGSDALE B, PERSE RM ET AL. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. *Hum Pathol* 1990, 21:59–67
67. LIAKONI E, RÄTZ BRAVO AE, KRÄHENBÜHL S. Hepatotoxicity of new oral anticoagulants (NOACs). *Drug Saf* 2015, 38:711–720
68. RUSSMANN S, NIEDRIG DF, BUDMIGER M, SCHMIDT C, STIEGER B, HÜRLIMANN S ET AL. Rivaroxaban postmarketing risk of liver injury. *J Hepatol* 2014, 61:293–300
69. ZAHNO A, BOUITBIR J, MASENENI S, LINDINGER PW, BRECHT K, KRÄHENBÜHL S. Hepatocellular toxicity of clopidogrel: Mechanisms and risk factors. *Free Radic Biol Med* 2013, 65:208–216
70. PASSAGE J, JOSHI P, MULLANY DV. Acute cholecystitis complicating cardiac surgery: Case series involving more than 16,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2007, 83:1096–1101
71. TREINEN C, LOMELIN D, KRAUSE C, GOEDE M, OLEJNIKOV D. Acute acalculous cholecystitis in the critically ill: Risk factors and surgical strategies. *Langenbecks Arch Surg* 2015, 400:421–427
72. BARIE PS, EACHEMPATI SR. Acute acalculous cholecystitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2010, 39:343–357
73. KALLIAFAS S, ZIEGLER DW, FLANCAUM L, CHOBAN PS. Acute acalculous cholecystitis: Incidence, risk factors, diagnosis, and outcome. *Am Surg* 1998, 64:471–475
74. JOHNSON EE, HEDLEY-WHYTE J. Continuous positive-pressure ventilation and choledochoduodenal flow resistance. *J Appl Physiol* 1975, 39:937–942
75. ROSLYN JJ, PITT HA, MANN LL, AMENT ME, DENBESTEN L. Gallbladder disease in patients on long-term parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1983, 84:148–154
76. DEITCH EA, ENGEL JM. Acute acalculous cholecystitis. Ultrasonic diagnosis. *Am J Surg* 1981, 142:290–292
77. IRVIS SE, VAINRIGHT JR, NELSON AW, JOHNSTON GS, SHORR R, RODRIGUEZ A ET AL. The diagnosis of acute acalculous cholecystitis: A comparison of sonography, scintigraphy, and CT. *AJR Am J Roentgenol* 1986, 147:1171–1175
78. EARSE DM, HAWKINS IF Jr, SHAVER R, VOGEL S. Percutaneous cholecystostomy in acute cholecystitis and common duct obstruction. *Radiology* 1984, 152:365–367
79. PAPAZIAN L, HRAIECH S, LEHINGUE S, ROCH A, CHICHE L, WIRAMUS S ET AL. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med* 2016, 42:28–37
80. OSAWA R, SINGH N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: A systematic review. *Crit Care* 2009, 13:R68
81. BONNET F, NEAU D, VIALARD JF, MORLAT P, RAGNAUD JM, DUPON M ET AL. Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infection in 115 hospitalized non-immunocompromised adults. *Ann Med Interne (Paris)* 2001, 152:227–235
82. SELLAR RS, PEGGS KS. Therapeutic strategies for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection. *Expert Opin Biol Ther* 2012, 12:1161–1172
83. LOPEZ ROA P, PEREZ-GRANDA MJ, MUNOZ P, CATALAN P, ALONSO R, SANCHEZ-PEREZ E ET AL. A prospective monitoring study of cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed critical heart surgery patients. *PLoS One* 2015, 10:e0129447
84. LACHANCE P, CHEN J, FEATHERSTONE R, SLIGL W. Impact of cytomegalovirus reactivation on clinical outcomes in immunocompetent critically ill patients: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2016, 5:127
85. HEININGER A, JAHN G, ENGEL C, NOTHEISEN T, UNERTL K, HAMPRECHT K. Human cytomegalovirus infections in nonimmunocompromised critically ill patients. *Crit Care Med* 2001, 29:541–547
86. KALIL AC, FLORESCU DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunocompromised patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009, 37:2350–2358
87. JABER S, CHANQUES G, BERRY J, SOUCHE B, VERDIER R, PERRIGault

- PF ET AL. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: Associated factors and consequences. *Chest* 2005, 127:233–241
88. DREW WL. Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2007, 20:408–411
89. FILSOUFI F, SALZBERG SP, RAHMANIAN PB, SCHIANO TD, ELSIESY H, SQUIRE A ET AL. Early and late outcome of cardiac surgery in patients with liver cirrhosis. *Liver Transpl* 2007, 13:990–995
90. CHOU AH, CHEN TH, CHEN CY, CHEN SW, LEE CW, LIAO CH ET AL. Long-term outcome of cardiac surgery in 1,040 liver cirrhosis patient – nationwide population-based cohort study. *Circ J* 2017, 81:476–484
91. EFIRD LM, MISHKIN DS, BERLOWITZ DR, ASH AS, HYLEK EM, OZONOFF A ET AL. Stratifying the risks of oral anticoagulation in patients with liver disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014, 7:461–467
92. SUMAN A, BARNES DS, ZEIN NN, LEVINTHAL GN, CONNOR JT, CAREY WD. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: A comparison of Child-Pugh and MELD scores. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004, 2:719–723
93. LIN CH, HSU RB. Cardiac surgery in patients with liver cirrhosis: Risk factors for predicting mortality. *World J Gastroenterol* 2014, 20:12608–12614
94. MURATA M, KATO TS, KUWAKI K, YAMAMOTO T, DOHI S, AMANO A. Preoperative hepatic dysfunction could predict postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: Utilization of the MELD scoring system. *Int J Cardiol* 2016, 203:682–689

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaïas street, 115 23 Athens, Greece
e-mail: spdour@med.uoa.gr

.....