

Farmakoterapia nadciśnienia wrotnego

Pharmacological therapy of portal hypertension

Rafał Paluszkiwicz

Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Summary: In the last 20 years, major advances in the management of portal hypertension have resulted in a significant decrease in bleeding-related mortality. Pharmacological treatment of portal hypertension includes vasoconstrictors to decrease portal blood inflow, vasodilators to decrease hepatic resistance, and combination therapy. Oral agents, such as nonselective beta-blockers and organic nitrates, are used for long-term primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding, while parenteral agents, such as terlipressin and somatostatin (and analogues), are used for the treatment of acute variceal bleeding. Terlipressin and somatostatin are now used usually in combination with endoscopic variceal ligation (EVL). Nonselective beta-blockers, either alone or in combination with EVL, are the recommended therapy for the prevention of first variceal bleeding and rebleeding. New drugs may target selective sites, such as carvedilol, which may reduce intrahepatic resistance without affecting the systemic circulation.

Słowa kluczowe: nadciśnienie wrotne • krwotok z żyłaków przełyku • nieselektywne beta-blokery • Terlipresyna • Somatostatyna

Key words: portal hypertension • variceal bleeding • nonselective beta-blockers • Terlipressin • Somatostatin

Adres do korespondencji: Rafał Paluszkiwicz, Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, Polska, e-mail: jrpalusz@googlemail.com

Wstęp

Nadciśnienie wrotne jest zespołem chorobowym charakteryzującym się zastojem w układzie wrotnym, który w ogromnej większości przypadków powstaje na skutek mechanicznej przeszkody utrudniającej odpływ krwi wrotnej do krążenia dużego. Prowadzi to do wzrostu ciśnienia w żyłę wrotną i jej dorzeczu (powyżej 10–12 mm Hg) i do wytwarzania się krążenia obocznego. Jedną z hemodynamicznie najskuteczniejszych dróg tego krążenia jest odpływ krwi wrotnej w kierunku żyły nieparzystej i nieparzystej krótkiej, a następnie do żyły głównej dolnej, który odbywa się przez żyły podśluzówkowe okolicy wpustu i przełyku. W wyniku nadciśnienia wrotnego żyły te poszerzają się – dochodzi do powstania żyłaków przełyku. Endoskopowe rozpoznanie żyłaków przełyku jest równoznaczne z rozpoznaniem nadciśnienia wrotnego. Krwotok z żyłaków przełyku jest najpoważniejszym, groźnym dla życia powikłaniem u chorych z nadciśnieniem wrotnym. Farmakologiczne leczenie nadciśnienia wrotnego ma głównie na celu obniżenie ciśnienia w układzie wrotnym. Takie postępowanie może być stosowane jako zapobiegawcze przed pierwszym krwotokiem z żyłaków przełyku (profilaktyka pierwotna), w trakcie krwotoku z żyłaków przełyku, lub po krwotoku z żyłaków przełyku, aby zapobiec następ-

nym krwotokom (profilaktyka wtórna). W leczeniu profilaktycznym używa się leków doustnych, w czasie czynnego krwotoku leków podawanych drogą dożylną.

Patofizjologiczne podstawy farmakoterapii nadciśnienia wrotnego

W odróżnieniu od prostego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi bezpośredni pomiar ciśnienia wrotnego nie jest łatwy. Uważa się, że różnica pomiędzy pomiarem ciśnienia w żyłach wątrobowych wykonanym cewnikiem wolnym i zaklinowanym (hepatic venous pressure gradient – HVPG) jest dokładnym odzwierciedleniem ciśnienia w układzie wrotnym [1]. Udowodniono, że żyłaki przełyku powstają dopiero wtedy, gdy HVPG jest wyższy niż 10 mm Hg, a jeśli przekracza 12 mm Hg, to mogą pojawić się powikłania nadciśnienia wrotnego takie jak krwotok z żyłaków i wodobrzusze [2]. Uważa się, że obniżenie HVPG poniżej tej wartości zapobiega tym powikłaniom. Istotnie, w kilku randomizowanych pracach udowodniono, że leczenie farmakologiczne, lub samoistna poprawa funkcji wątroby, które prowadzą do obniżenia HVPG poniżej 12 mm Hg, lub co najmniej o 20%, powodowało zmniejszanie się żyłaków i ustępowanie krwotoków [3]. Osiągnięcie tego celu wiązało się również ze zmniejszeniem

wodobrzusza, mniejszym ryzykiem wystąpienia spontanicznego zapalenia otrzewnej, zespołu wątrobowo-nerkowego i śmierci [4]. Jednocześnie od połowy lat osiemdziesiątych wiadomo, że istnieje zależność między wysokością HVPG mierzoną 48 godzin po krwotoku z żyłaków przełyku, a 14-dniową śmiertelnością [5], jak również, że im wyższe ciśnienie wrotne podczas krwotoku tym mniejsza szansa na jego nie chirurgiczne zatrzymanie [6].

Badania doświadczalne wykazały, że czynnikiem inicjującym nadciśnienie wrotne jest wzrost oporu przepływu przez naczynia układu wrotnego. W marskości wątroby, która jest najczęstszą przyczyną nadciśnienia wrotnego, dochodzi do wzrostu oporu w mikrokrążeniu wątrobowym w obszarze poza zatokami wątroby (blok pozazatokowy). Ważnym podkreśleniem jest fakt, że wspomniany wzrost oporu nie wynika jedynie ze zmiany architektury wątroby, ale również zależy od skurczu mięśni gładkich w drobnych żyłach układu wrotnego [7]. Do substancji powodujących skurcz wspomnianych naczyń należą między innymi: endotelina, leukotrieny, tromboksan A₂, angiotensyna II. Rozkurczowe działanie ma tlenek azotu (NO), prostacyklina i wiele leków naczyniorozkurczowych takich jak: nitraty, leki adrenolityczne i blokery kanału wapniowego [8–10]. Udowodniono, że w marskości wątroby stężenie substancji kurczących naczynia wzrasta, a produkcja tlenku azotu maleje [7,11].

Drugim czynnikiem (poza wzrostem oporu przepływu) powodującym wzrost ciśnienia w układzie wrotnym w przebiegu marskości wątroby jest zwiększony napływ krwi do naczyń wrotnych z narządów jamy brzusznej na skutek poszerzenia tętniczek trzewnych. Naczynia te rozszerzają się pod wpływem zwiększonego wydzielania endogennych wazodilatatorów pochodzenia śródbłonkowego i neuro-humoralnego [12]. Stała obecność tego typu substancji u chorych z nadciśnieniem wrotnym utrzymuje ciśnienie wrotne na wysokim poziomie mimo powstawania krążenia obocznego. Poszerzenie naczyń trzewnych jest częściowo związane ze zwiększonym uwalnianiem tlenku azotu (NO). Oznacza to, że w marskości wątroby NO w układzie trzewnym jest za dużo, a w układzie wrotnym za mało. Aby to zmienić należałoby zastosować lek, który hamowałby syntezę NO tylko w trzewnym układzie naczyniowym. Leku takiego, jak dotychczas nie znaleziono.

Poszerzenie naczyń trzewnych prowadzi do hiperwolemii, krążenia hyperkinetycznego i nadciśnienia wrotnego [13].

Teoretycznie rzecz ujmując w leczeniu nadciśnienia wrotnego należy użyć leków zwężających naczynia trzewne, co zmniejsza dopływ krwi do układu wrotnego i leków rozszerzających naczynia w układzie wrotnym co spowoduje spadek oporu w tym układzie. Jednocześnie, aby zmniejszyć objętość krwi krążącej trzeba zastosować dietę niskosodową i leki odwadniające (spironolakton, furosemid).

Farmakologiczne leczenie w trakcie krwotoku z żyłaków przełyku

Celem leczenia farmakologicznego krwotoku z żyłaków przełyku jest zatrzymanie krwawienia, zapobieganie powtórному krwotokowi i zmniejszenie śmiertelności. Leczenie farmakologiczne powinno być rozpoczęte tak szybko jak jest to tylko możliwe, nawet w trakcie transportu chorego do szpitala,

a na pewno po rozpoznaniu krwawienia z żyłaków przełyku. Pewne rozpoznanie można postawić oczywiście dopiero w trakcie endoskopii, ale kliniczne rozpoznanie krwotoku z żyłaków przełyku jest stosunkowo łatwe. Możliwie szybkie rozpoczęcie leczenia farmakologicznego i kontynuowanie go przez ok. 5 dni wynika z faktu, że ¼ chorych krwawiących, nie poddanych leczeniu umiera w tym właśnie czasie, a nawroty krwawienia są w tym okresie najczęstsze [14].

Leki wazoaktywne służące do zatrzymania krwawienia

Pierwszym lekiem używanym do tego celu była wazopresyna (wyciąg z tylnego płata przysadki mózgowej, hormon antydiuretyczny – ADH). Przeszto go stosować z powodu powikłań wynikających ze skurczu naczyń wieńcowych następującego pod wpływem tego leku. Lepsze wyniki dawało łączenie wazopresyny (0,4 j/min przez 48 godzin) z nitrogliceryną stosowaną w plastrach przezskórnie (20 mg/24 godziny). W niektórych ośrodkach zamiast nitrogliceryny stosowano podjęzykowo diazotan izosorbidu (Sorbonit) (10 mg/2 godziny). Dodanie leków rozszerzających naczynia wieńcowe do wazopresyny łączyło jej uboczne działania [15].

Obecnie wazopresyna nie jest stosowana, a najczęściej używanymi lekami wazoaktywnymi są: pochodna wazopresyny – terlipresyna lub somatostatyna i jej analog oktreotyd. Wybór któregoś z nich zależy od ich dostępności w poszczególnych ośrodkach, należy jednak mieć na uwadze fakt, że jedynie w przypadku terlipresyny udowodniono zmniejszenie śmiertelności po jej stosowaniu [16], mimo, że jej skuteczność w zatrzymaniu krwawienia jest podobna jak somatostatyny i oktreotydu [17].

Terlipresyna jest długo działającą pochodną wazopresyny, która w organizmie pod wpływem peptydazy tkankowej w ciągu 40–60 minut przekształca się w lipresynę – analog hormonu antydiuretycznego (ADH). Terlipresyna od wazopresyny różni się tym, że w swej strukturze zamiast argininy zawiera lizynę. Lek ten wykazuje działanie wazopresyjne: powoduje skurcz mięśni gładkich obwodowych naczyń krwionośnych na skutek czego dochodzi do obniżenia ciśnienia w układzie wrotnym. Oprócz działania wazopresyjnego w znikomym stopniu wykazuje on aktywność antydiuretyczną (stosunek działania wazopresyjnego do antydiuretycznego wynosi jak 1000:1). W okresie krwotoku terlipresyna powinna być podawana w dawce 2 mg/4 godziny przez pierwsze 48 godzin, a następnie w dawce 1 mg/4 godziny do 5 dni, aby zapobiec nawrotowi krwawienia [18]. W porównaniu z placebo lub z brakiem leczenia terlipresyna istotnie poprawia szansę na zatrzymanie krwotoku i przeżywalność chorych [19]. Skuteczność leczenia terlipresyną w niektórych badaniach jest podobna do endoskopowej skleroterapii [15]. Ocenia się ją na 75–80% w bezpośrednim zatrzymaniu krwotoku i 67% w zatrzymaniu krwotoku w przeciągu 5 dni [18]. Podkreślany jest korzystny wpływ terlipresyny na zapobieganie zespołowi wątrobowo-nerkowemu [20].

Somatostatyna jest hormonem początkowo wyizolowanym z podwzgórza, a następnie zidentyfikowanym w komórkach D trzustki, błonie śluzowej żołądka oraz w szeregu komórek przewodu pokarmowego. Do celów leczniczych stosowana jest somatostatyna uzyskana syntetycznie. Somatostatyna jest inhibitorem hormonu wzrostu – somatotropiny, poza tym hamuje wydzielanie peptydów żołądkowo-jelitowo-trzustko-



wych: gastryny, sekretyny, wazoaktywnego peptydu jelitowego, glukagonu, insuliny, pepsyny i kwasu solnego oraz enzymów trzustkowych. Zmniejsza również przepływ krezkowy i wrotny, przez co obniża ciśnienie wrotne i przepływ przez krążenie oboczne. W okresie krwotoku podaje się dożylnie bolus 250 µg leku, a następnie kontynuuje się wlew z użyciem pompy w dawce 250 µg/godzinę przez 5 dni. Niektórzy zalecają 2× większe dawki udowadniając ich wyższą skuteczność, szczególnie w przypadkach masywnych aktywnych krwawień stwierdzanych w czasie doraźnej endoskopii [21]. W wielu randomizowanych pracach klinicznych udowodniono skuteczność somatostatyny w zatrzymywaniu krwotoku z żylaków przełyku, nie udało się jednak wykazać jej wpływu na spadek śmiertelności z tym związany [15,22]. Częstość występowania objawów ubocznych przy zastosowaniu somatostatyny jest porównywalna z terlipresyną [15].

Oktreotyd jest analogiem somatostatyny o dłuższym czasie półtrwania, co niestety nie przekłada się na dłuższy efekt hemodynamiczny. Początkowa dawka oktreotydu to bolus dożylny 50 µg, a następnie stały wlew dożylny z szybkością 25–50 µg/godzinę. Terapia powinna być kontynuowana przez 5 dni, aby zapobiec nawrotowi krwotoku. Skuteczność oktreotydu jako pojedynczej terapii w krwotoku z żylaków przełyku jest kontrowersyjna. W jedynej randomizowanej pracy dotyczącej tego problemu nie wykazano takiej skuteczności, co może się wiązać z szybko występującą tachyfilaksją [23]. W odróżnieniu od tego wykazano wpływ oktreotydu na ograniczenie nawrotów krwawienia żylaków przełyku, jeśli był on stosowany po zabiegach endoskopowej skleroterapii lub opaskowania żylaków przełyku, nie zmieniło to jednak śmiertelności [24]. Częstość występowania objawów ubocznych przy zastosowaniu oktreotydu jest porównywalna z terlipresyną [15].

Vapreotyd i lanreotyd to inne analogi somatostatyny, których skuteczność w obniżaniu ciśnienia wrotnego została wykazana na zwierzętach, ale nie u chorych z marskością wątroby [25].

Leczenie antybiotykami

Chorzy z marskością wątroby, są bardziej podatni na infekcje, niż inni. U ok. 50% z nich w trakcie hospitalizacji rozwija się jakieś zakażenie [26]. Najczęściej jest to spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej, zakażenie dróg moczowych czy zapalenie płuc. Przyczyną tych infekcji są najczęściej bakterie gram ujemne. Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego i niski poziom albumin w surowicy krwi są niezależnymi predyktorami wystąpienia tego typu zakażeń [27]. W metaanalizie wykazano, że profilaktyka antybiotykowa u chorych z krwawieniem z żylaków przełyku znacząco zmniejsza śmiertelność (o 9,1%). Konsekwencją tego jest obowiązujące obecnie zalecenie profilaktycznego stosowania antybiotyków z grupy chinolonów (np. norfloksacyn 400 mg/12 godzin p.o.) lub cefalosporyn (ceftriaxon 1 g/24 godziny i.v.) przez 7 dni [14]. Ostatnie prace dowiodły, że dożylnie stosowana cefalosporyna jest bardziej skuteczna u chorych z marskością wątroby i krwotokiem z żylaków przełyku niż norfloksacyna [28].

Leczenie zaburzeń krzepnięcia

Chorzy z marskością wątroby i krwotokiem z żylaków przełyku często mają zaburzenia krzepnięcia, które utrudniają opanowanie krwotoku. Wstępne wyniki prowadzonych ostatnio prac sugerowały, że użycie rekombinowanego czyn-

nika VIIa (Novoseven), który koryguje czas protrombinowy, w trakcie krwotoku z żylaków przełyku w znaczący sposób poprawia wyniki leczenia u chorych w grupach B i C wg Childa [29]. Niestety późniejsze doniesienia dotyczące pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby i krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego nie potwierdzają wpływu rFVIIa na opanowanie krwotoku i 5-dniową śmiertelność [30].

Leczenie skojarzone

Każdy chory z krwotokiem z żylaków przełyku poza leczeniem farmakologicznym i działaniami prowadzonymi do opanowania wstrząsu hypowolemicznego, powinien mieć jak najszybciej wykonaną endoskopię diagnostyczną zakończoną zabiegiem skleroterapii z użyciem histoakrylu (ES) lub opaskowania żylaków przełyku (EVL). Przy takim postępowaniu pierwotne opanowanie krwotoku można osiągnąć w ponad 75% przypadków. Jeśli krwotoku nie można zatrzymać, lub krwotok uporczywie nawraca, to najlepszym postępowaniem jest założenie z dostępu przez żyłę szyjną zespolenia żyły wrotnej z żyłą główną dolną (TIPS). Jednocześnie, należy mieć na uwadze, że jedynym przyczynowym działaniem leczniczym niwelującym nadciśnienie wrotne jest transplantacja wątroby.

Wiele randomizowanych prac potwierdza tezę, że możliwie wczesne rozpoczęcie leczenia farmakologicznego w krwotoku z żylaków przełyku ułatwia postępowanie endoskopowe i zmniejsza szanse na nawrót krwotoku w ciągu pierwszych 5 dni [31,32]. Leczenie farmakologiczne poprawia także wyniki zabiegów endoskopowych, jeśli rozpocznie się je natychmiast po skleroterapii lub opaskowaniu żylaków przełyku [24].

Pierwotna i wtórna profilaktyka krwotoku z żylaków przełyku

Chorzy z marskością wątroby i niewielkimi żylakami przełyku mają około 4% szans rocznie na wystąpienie pierwszego krwotoku z żylaków przełyku. Jeśli żylaki są średniej wielkości lub duże to szanse te wzrastają do 15% rocznie [33]. Wśród wszystkich chorych z żylakami przełyku niektórzy są szczególnie narażeni na wystąpienie krwotoku. Ryzyko pierwszego krwawienia z żylaków przełyku jest największe u chorych z zaawansowaną niewydolnością wątroby, z dużymi żylakami, z obecnością czerwonych znaków na żylakach [34]. U takich chorych wskazane jest leczenie profilaktyczne zarówno endoskopowe (EVL) jak i farmakologiczne (beta-blokery) (profilaktyka pierwotna). Po wystąpieniu pierwszego krwotoku z żylaków przełyku szansa na następny w ciągu najbliższego roku wynosi ponad 60% co oznacza, że tacy chorzy również powinni być leczeni zarówno endoskopowo, jak i farmakologicznie (profilaktyka wtórna) [35].

Nieselektywne beta-blokery (np. propranolol, nadolol, timolol) obniżające ciśnienie w układzie wrotnym są najczęściej używanymi lekami w pierwotnej i wtórnej profilaktyce krwotoku z żylaków przełyku. Leki te działają blokując beta-1 receptory adrenergiczne redukując w ten sposób rzut serca i beta-2 receptory adrenergiczne powodując zwężenie naczyń trzewnych [36]. Leki te zmniejszają częstość wystąpienia pierwszego krwotoku u leczonych chorych o 40% [15]. Niestety nie wszyscy chorzy nadają się do leczenia beta-blokerami, szczególnie, że wymagane dawki są dość duże, a mianowicie takie, które obniżają częstość bicia serca co najmniej o 25%. U około 15–20% chorych z marskością wątroby stwierdza

się bezwzględne i względne przeciwwskazania do stosowania tych leków (obturacyjna choroba płuc, niewydolność mięśnia serowego, choroby zastawki aortalnej, blok przedsionkowo-komorowy II go i III go stopnia, niedokrwienna choroba naczyń kończyn dolnych, bradykardia zatokowa, cukrzyca insulinozależna) [37]. U około 9–33% chorych występują objawy uboczne nie pozwalające kontynuować terapii (niedociśnienie, nasilona bradykardia, zmęczenie, encefalopatia, utrata libido) [37]. Nadolol może być podawany tylko 1× dziennie, nie przechodzi przez barierę krew–mózg i powoduje mniej objawów ubocznych. Podawanie beta-blokerów należy rozpoczynać od małych dawek, które powinny być stopniowo zwiększane do maksymalnej dawki propranololu 120 mg 2× dziennie, a nadololu 160 mg 1× dziennie. Terapia beta-blokerami powinna być prowadzona do końca życia. Czasami, brak odpowiedzi na beta-bloker jest wynikiem wzrostu oporu przepływu w naczyniach wewnątrzwątrobowych i krążenia obocznego. W takich przypadkach dodanie do beta-blokera mononitratu isosorbidu (sorbonit) może zwiększyć odpowiedź na beta-blokery.

Wyniki profilaktyki pierwotnej

Z przeprowadzonej metaanalizy 12 prac dotyczących tego tematu wynika, że stosowanie beta-blokerów istotnie redukuje częstość wystąpienia pierwszego krwotoku z 25% do 15% i nieznacznie zmienia śmiertelność (27% versus 23%) w przeciągu 2 lat [15]. Wykazano również, że beta-blokery zmniejszają częstość wystąpienia pierwszych krwotoków niezależnie od wielkości żyłaków, wodobrzusza i stopnia zaawansowania marskości wątroby [15,38]. Ciągłe dyskutowanym problemem jest zagadnienie, czy łączenie beta-blokerów z nitratami, co powoduje większe obniżenie nadciśnienia wrotnego, ma również znaczenie kliniczne. Jedna z prac wykazuje mniejszą częstość pierwszych krwotoków w grupie, gdzie stosowano nadolol + mononitrat isosorbidu w porównaniu z grupą, gdzie stosowano jedynie beta-bloker w okresie 55 miesięcy obserwacji [39], jakkolwiek inne duże badanie tego nie potwierdza [40]. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania beta-blokerów, lub z ich nietolerancją, jako postępowanie alternatywne proponowane jest endoskopowe opaskowanie żyłaków przełyku (EVL) jako pierwotne działanie profilaktyczne.

Wyniki profilaktyki wtórnej

Nawrót krwotoku po wystąpieniu pierwszego krwotoku żyłaków przełyku jest pewny. W tej grupie chorych wszyscy powinni być leczeni, aby do nawrotu nie doszło. Polecanymi działaniami są: endoskopowe opaskowanie żyłaków (EVL) lub leczenie nie selektywnymi beta-blokerami. Z przeprowadzonej metaanalizy wynika, że obniżają one znamienne nawroty krwotoków (z 63% do 42%) i śmiertelność (z 27% do 20%) [15]. Łączenie beta-blokerów z nitratami jest przedmiotem dyskusji. Uważa się, że nitraty mogą być pomocne w grupie pacjentów niedostatecznie reagujących na beta-blokery, u których przy użyciu samych beta-blokerów nie udaje się obniżyć gradientu ciśnienia cewnika zaklinowanego i wolnego w żyłach wątrobowych (HVPG) o 20% lub <12mm Hg [41]. Terapia endoskopowa (EVL) jest również skuteczna jak leczenie farmakologiczne. Jest ona na pewno wskazana przy przeciwwskazaniach do beta-blokerów, jednak przy braku przeciwwskazań trudno wykazać jej wyższość nad leczeniem zachowawczym. W czterech badaniach klinicznych nie wykazano w takich przypadkach wyższości jednej metody nad drugą [42–45]. W innej próbie klinicznej udowodniono natomiast, że połą-

czenie endoskopowego opaskowania (EVL) i beta-blokerów daje lepsze wyniki niż samo opaskowanie [46].

Nowe leki

Z przeprowadzonych badań wynika, że u około 50% pacjentów leczonych beta-blokerami i nitratami nie udaje się uzyskać zamierzonego efektu obniżenia ciśnienia wrotnego o 20% lub <12 mm Hg, istnieje więc szerokie pole do poszukiwania leków, które mogłyby to zmienić. Teoretycznie rzecz biorąc skutecznie działający lek powinien obniżyć opór w układzie wrotnym, a jednocześnie zwiększać przepływ krwi przez ten układ. Obniżenie oporu wrotnego mogłoby zostać osiągnięte przez rozszerzenie naczyń w krążeniu wątrobowym, bez działania wazodilacyjnego na naczynia trzewne.

Leki zmniejszające opór w krążeniu wątrobowym

Prazosin – alfa-1 adrenergiczny antagonistą w znaczący sposób, u chorych z marskością wątroby, zmniejsza HPVG, jednocześnie zwiększając przepływ krwi przez wątrobę. Niestety lek ten działa również na naczynia trzewne co powoduje obniżenie oporu obwodowego, ciśnienia tętniczego krwi i prowadzi do zwiększenia objętości krwi krążącej, retencji sodu i w niektórych przypadkach zwiększonego wodobrzusza [47]. Te ostatnie niekorzystne działania prazosinu próbuje się niwelować łącząc go z propranololem [48].

Leki blokujące receptory: renina-angiotensyna lub endotelinowe

U chorych z marskością wątroby często obserwuje się pobudzenie systemu renina-angiotensyna. Angiotensyna II zwiększa opór w krążeniu wątrobowym i podnosi ciśnienie wrotne. Lekiem blokującym receptory dla angiotensyny typu II jest losartan. W jednej z prac podawanie go w znacznym stopniu obniżało ciśnienie w układzie wrotnym z małym wpływem na ciśnienie tętnicze krwi [49]. Niestety wyniki te nie zostały potwierdzone w pracach randomizowanych, z których wynika, że równoległe z niewielkim obniżeniem ciśnienia wrotnego dochodzi do spadku ciśnienia tętniczego krwi i spadku przepływu nerkowego [50].

Endotelina podobnie jak angiotensyna zwiększa opór w krążeniu wątrobowym. Wstępne badania przeprowadzone na ludziach nie wykazały niekorzystnego wpływu blokerów endoteliny na ciśnienie wrotne, a ich wpływ na obniżenie ciśnienia tętniczego był duży, a tym samym niebezpieczny [51].

Leki zwiększające zawartość NO w wątrobie

Lekiem tego typu jest NCX-1000 – pochodna kwasu ursodeocholowego mająca właściwość uwalniania NO w wątrobie [52]. Udowodniono jedynie na zwierzętach, że zmniejsza on opór naczyniowy w wątrobie, nie obniżając jednocześnie ciśnienia tętniczego krwi.

Innym lekiem, zwiększającym zawartość NO w wątrobie, tym razem na zasadzie zwiększenia aktywności endogennej NO jest obniżająca poziom „złego cholesterolu” simvastatyna. Ostatnie badania na ten temat wskazują, że obniża ona naczyniowy opór wątrobowy nie obniżając jednocześnie ciśnienia tętniczego krwi [53].



Leki zmniejszające przepływ trzewny

L-NMMA zmniejsza przepływ trzewny, poprawia pracę nerek, zmniejsza przepływ wrotny, zwiększa jednak opór wątrobowy i przez to nie obniża ciśnienia wrotnego [54].

Leki zmniejszające opór wątrobowy i napływ do układu wrotnego

Carvedilol – lek łączący właściwości nieselektywnego beta-blokera i alfa-1 adreno-blokera, a więc lek który naśladuje działanie propranololu+nadololu+prazosinu. Duży spadek ciśnienia wrotnego w przypadku jego stosowania łączył się z dużym spadkiem ciśnienia tętniczego krwi w przypadku dawki dziennej 25 mg [55]. Zastosowanie dawki mniejszej (12,5 mg/dziennie) prowadziło do obniżenia ciśnienia w układzie wrotnym i zmniejszenia napływu z naczyń trzewnych do układu wrotnego, przy jednocześnie dobrej tolerancji leku [56]. Opublikowana w 2007 roku randomizowana praca wielośrodkowa wskazuje na większą przydatność carvedilolu w zapobieganiu pierwszego krwotoku niż endoskopowe opaskowanie żyłaków (EVL) (9% vs 21%) [57]. Carvedilol wydaje się najbardziej obiecującym nowym lekiem obniżającym nadciśnienie wrotne, jednak jego ewentualne szerokie stosowanie powinno być poprzedzone następnymi badaniami klinicznymi.

Podsumowanie

Krwotok z żyłaków przełyku, u chorych z marskością wątroby, jest najpoważniejszym powikłaniem nadciśnienia wrotnego związanym z wysoką ok. 10–20% 6 tygodniową śmiertelnością. U chorych, którzy nigdy nie krwawili, aktywnego leczenia zapobiegawczego wymagają ci z zaawansowaną niewydolnością wątroby, z dużymi żyłakami i z czerwonymi znakami na żyłakach. Stosowanie nie selektywnych beta-blokerów i/lub EVL w profilaktyce pierwotnej jest postępowaniem z wyboru. U chorych nie tolerujących beta-blokerów lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania najlepszym rozwiązaniem jest EVL. U chorych z aktywnym krwotokiem z żyłaków przełyku farmakoterapia lekami wazoaktywnymi (terlipresyna, somatostatyna) i antybiotykoterapia (chinolony, cefalosporyny) powinna być rozpoczęta jak najszybciej, najlepiej jeszcze przed endoskopią i trwać przez ok. 5 dni. Pacjenci, którzy przeżyli pierwszy krwotok z żyłaków przełyku na pewno będą krwawić ponownie. Dlatego też, wszyscy wymagają leczenia zapobiegającego następnym krwotokom. Połączenie beta-blokerów z EVL jest najprawdopodobniej najlepszym rozwiązaniem w takiej sytuacji. W razie niepowodzenia użycie nowych leków (np. Carvedilol) może być uzasadnione. Należy pamiętać, że w razie niepowodzenia farmakoterapii i leczenia endoskopowego można zastosować zespolenie porto-systemowe wykonywane z dostępu przez żyłę szyjną (TIPS), a jedynym przyczynowym rozwiązaniem problemu nadciśnienia wrotnego u chorych z zaawansowaną niewydolnością wątroby jest transplantacja wątroby.

Piśmiennictwo:

1. Wongcharatrawee S, Groszmann RJ: Diagnosing portal hypertension. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2000; 14: 881–94
2. Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC i wsp: Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology*, 1998; 114: 1296–303
3. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J i wsp: Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet*, 1995; 346: 1056–59
4. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J i wsp: Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*, 2003; 37: 902–8
5. Adamson RJ i wsp: Prognostic significance of portal pressure in patients with bleeding esophageal varices. *Surg Gynecol Obstet*, 1977; 145: 353–59
6. Vinel JP, Cassigñeul J, Levade M: Assessment of short-term prognosis after variceal bleeding in patients with alcoholic cirrhosis by early measurement of portohepatic gradient. *Hepatology*, 1986; 6: 116–21
7. Wiest R, Groszmann RJ: The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough. *Hepatology*, 2002; 35: 478–91
8. Rockey DC, Weisiger RA: Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: Implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology*, 1996; 24: 233–40
9. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Titos E i wsp: 5-lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat livers: A possible role of cysteinyl-leukotrienes. *Gastroenterology*, 2002; 122: 387–93
10. Marteau P, Ballet F, Chazouilleres O i wsp: Effect of vasodilators on hepatic microcirculation in cirrhosis: A study in the isolated perfused rat liver. *Hepatology*, 1989; 9: 820–23
11. Rockey DC, Chung JJ: Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: Endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology*, 1998; 114: 344–51
12. Wiest R, Groszmann RJ: Nitric oxide and portal hypertension: Its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis*, 1999; 19: 411–26
13. Groszmann RJ: Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: Pathophysiology and clinical consequences (editorial; comment). *Hepatology*, 1994; 20: 1359–63
14. Franchis R: Evolving Consensus on Portal Hypertension Report of the Bovo IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*, 2005; 43: 167–76
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. Levacher S, Letoumelin P, Peterom D i wsp: Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet*, 1995; 346: 865–68
17. Abraldes JG, Bosch J: Somatostatin and analogues in portal hypertension. *Hepatology*, 2002; 35: 1305–12
18. Escorsell A, Ruiz dA, Planas R i wsp: Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology*, 2000; 32: 471–76
19. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC: Systematic review: Terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 17: 53–64
20. Uriz J, Gines P, Cardenas A i wsp: Terlipressin plus albumin infusion: An effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol*, 2000; 33: 43–48
21. Moitinho E, Planas R, Bañares R i wsp: Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol*, 2001; 35: 712–18
22. Abraldes JG, Bosch J: Somatostatin and analogues in portal hypertension. *Hepatology*, 2002; 35: 1305–12
23. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V i wsp: Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology*, 2001; 120: 161–69
24. Corley DA, Cello JP, Adkisson W i wsp: Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 2001; 120: 946–54
25. Bosch J, Kravetz D, Mastai R i wsp: Effects of somatostatin in patients with portal hypertension. *Horm Res*, 1988; 29(2–3): 99–102
26. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R i wsp: Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002; 2: CD002907

27. Deschenes M, Villeneuve JO: Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 1999; 94(8): 2193-97
28. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navase M i wsp: Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol*, 2000; 32 (1): 142-53
29. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F i wsp: Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: A randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*, 2004; 127: 1123-30
30. Bosch J, Thabut D, Albillos A i wsp: Recombinant factor VIIa (rFVIIa) for active variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a multi-centre randomized double-blind placebo controlled trial. *J Hepatol*, 2007; 46(Suppl.1): 295-98
31. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D i wsp: Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet*, 1995; 346: 865-68
32. Cales P, Masliah C, Bernard B i wsp: Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. French Club for the Study of Portal Hypertension. *N Engl J Med*, 2001; 344: 23-28
33. L'Amico G, Luca A: Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1997; 11: 243-56
34. North Italian Endoscopic Club, Prediction of the 1st variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices - a prospective multicenter study. *N Engl J Med*, 1988; 319: 983-89
35. Franchis R, Pascal JP, Ancona E i wsp: Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy April 5-6, 1990. *J Hepatol*, 1992; 15: 256-61
36. Lebrech D, Hillon P, Munoz C i wsp: The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology*, 1982; 2(5): 523-27
37. Bernard B, Lebrech D, Mathurin P i wsp: Beta - adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*, 1997; 25: 63-70
38. Poynard T, Cales P, Pasta L i wsp: Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med*, 1991; 324: 1532-38
39. Merkel C, Marin R, Sacerdoti D i wsp: Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*, 2000; 31: 324-29
40. Garcia-Pagan J, Morillas RM, Bañares R i wsp: Propranolol plus placebo vs propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of the first variceal bleed. A double blind RCT. *Hepatology*, 2003; 37: 1260-66
41. Bureau C, Peron JM, Alric L i wsp: 'A la carte' treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology*, 2002; 36: 1361-66
42. Villanueva C, Minana J, Ortiz J i wsp: Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med*, 2001; 345: 647-55
43. Patch D, Sabin CA, Goulis J i wsp: A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 2002; 123: 1013-19
44. Romero G, Kravetz D, Argonz J i wsp: Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with banding plus low volume sclerotherapy for prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2004; 40(Suppl.1): 204A
45. Lo GH, Chen WC, Chen MH i wsp: Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology*, 2002; 123: 728-34
46. Lo GH, Lai KH, Cheng JS i wsp: Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: A prospective, randomized trial. *Hepatology*, 2000; 32: 461-65
47. Albillos A, Lledo JL, Rossi I i wsp: Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: Effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology*, 1995; 109: 1257-65
48. Albillos A, Garcia-Pagan JC, Iborra J i wsp: Propranolol plus prazosin compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the treatment of portal hypertension. *Gastroenterology*, 1998; 115: 116-23
49. Schneider AW, Friedrich J, Klein CP: Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology*, 1999; 29: 334-39
50. Schepke M, Werner E, Biecker E i wsp: Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology*, 2001; 121: 389-95
51. Therapondos G, Ferguson JW, Newby DE i wsp: Endothelin-1 contributes to the maintenance of systemic hemodynamics in patients with cirrhosis: A double-blind randomized controlled hemodynamic study. *Hepatology*, 2004; 40(Suppl.1): 185A
52. Fiorucci S, Antonelli E, Morelli O i wsp: NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98: 8897-902
53. Zafra C, Abrales JG, Turnes J i wsp: Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 2004; 126: 749-55
54. Forrest EH, Jones AL, Dillon JF i wsp: The effect of nitric oxide synthase inhibition on portal pressure and azygos blood flow in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 1995; 23: 254-58
55. Stanley AJ, Therapondos G, Helmy A, Hayes PC: Acute and chronic hemodynamic and renal effects of carvedilol in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 1999; 30: 479-84
56. Banares R, Moitinho E, Matilla A i wsp: Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology*, 2002; 36: 1367-73
57. Tripathi D, Fergusson JW, Kochar N i wsp: Multicenter randomized controlled trial of the carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology*, 2007, 46(Suppl.1): 269A

