

Novinky v primárnej prevencii portálnej hypertenzie

M. Szántová

Súhrn

Práca zdôrazňuje nové aspekty primárnej prevencie portálnej hypertenzie v nadväznosti na medzinárodný konsenzus Baveno IV. (2005) a Metodický list racionálnej farmakoterapie „Liečba a prevencia krvácania pri portálnej hypertenzii“ (január 2008). Primárna prevencia portálnej hypertenzie označuje súhrn opatrení vykonaných pred prvým pažerákovým krvácaním. Liekom prvej voľby u pacientov s veľkými varixami sú neselektívne betablokátory (nBB). Z neselektívnych betablokátorov je u nás dostupný karvedilol, pri ktorom sa okrem redukcie portálneho tlaku zistilo aj ovplyvnenie markerov endoteliálnej dysfunkcie a pozitívny metabolický profil. Výhodou karvedilolu je väčší beta-blokujúci účinok u pacientov s pokročilejším ochorením pečene. Pri kontraindikácii alebo intolerancii nBB je indikovaná ligácia. Monoterapia nitrátmi nie je indikovaná u pacientov s kontraindikáciou alebo intoleranciou nBB. Endoskopická skleroterapia, TIPS a chirurgické skraty nie sú v primárnej prevencii PH indikované.

Kľúčové slová

prevencia – portálna hypertenzia – neselektívny betablokátor – ligácia

Summary

New developments in primary prevention of portal hypertension. The study points out some new aspects of primary prevention of portal hypertension as a follow up to the Baveno IV consensus workshop (2005) and the Guidelines for rational pharmacotherapy “Treatment and prevention of bleeding in portal hypertension” (January 2008). Primary prevention of portal hypertension is the sum of measures adopted before the first esophageal bleeding. The first-choice drug for patients with big esophageal varices are non-selective beta-blockers (nBB). Carvedilol is the non-selective beta-blocker available in Slovakia; it was observed to have an influence on endothelial dysfunction markers and a positive metabolic profile, in addition to reducing portal pressure. The advantage of carvedilol is a greater beta-blocking effect in patients with a more advanced liver disease. Ligation is indicated in case of nBB contraindication or intolerance. Nitrate monotherapy is not indicated in patients with nBB contraindication or intolerance. Endoscopic sclerotherapy, TIPS and surgery short-circuits are not indicated in primary PH prevention.

Keywords

prevention – portal hypertension – non-selective beta-blocker – ligation

ÚVOD

Pojmom primárna prevencia portálnej hypertenzie (PPPH) označujeme prevenciu prvej epizódy krvácania z pažerákových varixov. Podľa Medzinárodného konsenzného workshopu odborníkov v Baveno v r. 2005 (ďalej Baveno IV) ju rozdeľujeme na

1. predprimárnu prevenciu (prevenciu vzniku varixov) a
2. prevenciu rastu varixov a prvého krvácania v dôsledku portálnej hypertenzie (KPH) [1].

Konferencia Baveno IV. predstavuje medzinárodný konsenzus v liečbe portálnej hypertenzie (PH) a bola zároveň stimulom a odrazovým mostíkom pre

inováciu Metodického listu RF o Liečbe a prevencii krvácania pri portálnej hypertenzii z r. 2003, vydaného v januári 2008 [2].

PREDPRIMÁRNA PREVENCIA PH (PREVENCIA VZNIKU VARIXOV)

Nevyhnutnou súčasťou zabezpečenia PPPH je vykonanie ezofagogastroduodenoskopického (EGD) vyšetrenia. Indikované je u všetkých pacientov s cirhózou pri stanovení diagnózy. Groszmann v štúdiu u pacientov s HVPG nad 6 mmHg ale bez varixov zistil, že timolol neznížil podiel tvorby varixov ani podiel varikózneho krvácania či tvorby ascitu alebo encefalopatie [3]. V súčasnosti

betablokátory v prevencii vzniku varixov nie sú indikované [4].

PREVENCIA RASTU VARIXOV A PRVÉHO KRVÁCANIA V DÔSLEDKU PH

Pacienti s malými varixami

U 1/4 až 1/2 pacientov s malými varixami sa veľké varixy vytvoria do 3 rokov a 2-ročné riziko krvácania je 6 – 12 % [4]. Riziko je väčšie u pacientov s alkoholovou etiológiou, pokročilým ochorením, červenými škvrnami alebo s významnou progresiou ochorenia. Podobne ako u pacientov s veľkými varixami, nBB znižujú portálny tlak aj u pacientov s malými varixami [5]. Merkel zazname-

Tab. 1. Štúdie porovnávajúce hemodynamické účinky karvedilolu u pacientov s cirhózou a portálnou hypertenziou.

| Autor, rok | Dávka mg | Počet pac. | Dĺžka sledovania | Redukcia HVPG % | HVPG responderi | Redukcia MAP % |
|---------------|----------|------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Stanley 1999 | 25 | 17 | 60 min. | -20,8 | 7/17 (41 %) | -4,5 |
| Stanley 1999 | 25 | 10 | 4 týždne | -16,3 | 4/10 (40 %) | -2,1 |
| Tripathy 2002 | 12,5 | 10 | 60 min | -23,9 ± 5,6 | 8/9 (80 %) | -9,7 |
| Tripathy 2002 | 12,5 | 10 | 4 týždne | -43,4 ± 9,2 | 9/10 (90 %) | -2,9 |
| Banares 1999 | 25 | 7 | 60 min | -20,8 ± 3,8 | ? | -19,8 ± 3,4 |
| Banares 1999 | 12,5 | 7 | 60 min | -7,8 ± 4,4 | ? | -8,2 ± 3,8 |
| Banares 1999 | 25 | 14 | 60 min | -20,4 ± 2 | 64 % | -17,2 ± 2,4 |
| Banares 2002 | 31 ± 4 | 26 | 11,1 ± 4 týždne | -19 ± 2 | 13/24 (58 %) | -11 ± 7 |
| Sekiyama 1997 | 10 | 10 | 60 min | -15,4 | 5/10 (50 %) | -5,8 |
| Sekiyama 1997 | 10 | 10 | 90 min | -17,3 | 5/10 (50 %) | -10 |
| De 2002 | 25 | 18 | 90 min | -27,9 | 11/18 (61 %) | -10,8 |
| De 2002 | 12,5 | 18 | 7 dní | -28,4 | 11/17 (65 %) | -15,5 |
| Lin 2004 | 25 | 11 | 90 min | -18,6 ± 3,6 | ? | -11,3 ± 2,9 |
| Forrest 1996 | 25 | 16 | 60 min | -19,2 | ? | -10,8 |

HVPG - hepatovenózný tlakový gradient, MAP- stredný arteriálny tlak, Responderi: pokles HVPG ≥ 20 % bazálnej hodnoty

nal kumulatívne 5-ročné riziko rastu varixov pri liečbe nadololom 20 % vs 51 % pri podávaní placebo [6] (obr. 1). Oproti tomu štúdia Calesa a Groszman- na nezaznamenala rozdiel, pričom pozorovala častejšie nežiaduce účinky pri liečbe nBB [5]. Záver konsenzného jednanja odborníkov v Baveno IV. je takýto: **Pacienti s malými varixami môžu byť liečení nBB v prevencii progresie varixov a krvácania, avšak pred ich oficiálnym odporúčaním sú potrebné výsledky ďalších štúdií, najmä vo vzťahu k prevencii krvácania [1].**

Pacienti s veľkými varixami

Pokiaľ u pacientov s malými pažerákovými varixami (EV) nie je indikovaná preventívna liečba, u pacientov s veľkými varixami sa odporúča **neselektívny betablokátor** (nBB) alebo ligácia varixov. Metódou prvej voľby u pacientov so strednými/veľkými EV alebo s malými varixami s významnou hepatálnou dysfunkciou sú nBB [7]. Mechanizmus účinku nBB znázorňuje obr. 2.

Metaanalýza štúdií dokázala redukciu rizika prvého krvácania takmer o 50 % pri kontinuálnej liečbe propranololom

alebo nadololom počas 2 rokov [8] (obr. 3). Dávka nBB sa titruje podľa pulzovej frekvencie s cieľovým poklesom o 25 %, alebo na frekvenciu okolo 60/min. Významným prognostickým markerom a indikátorom krvácania je HVPG [9]. Pacienti s dosiahnutím redukcie o 20 % pôvodnej hodnoty alebo pod 12 mmHg sa považujú za responderov na liečbu nBB.

Endoskopická **ligácia** je v súčasnosti preferovaná pred sklerotizáciou. Rezervovaná je pre tých pacientov, ktorí netolerujú nBB [7]. Ligácia je účinnejšia v porovnaní s nBB v prevencii prvého varikózneho krvácania, ale nezlepšuje prežívanie [4]. Dlhodobé výsledky ligácie dnes nie sú jasné pre krátkosť sledovaní [4]. Porovnanie nežiaducich účinkov ligácie a nBB je ťažké, keďže po nBB sú častejšie, ale menej závažné. Preto sa v súčasnosti za **metódu prvej voľby v profylaxii PH odporúčajú nBB** [1, 4].

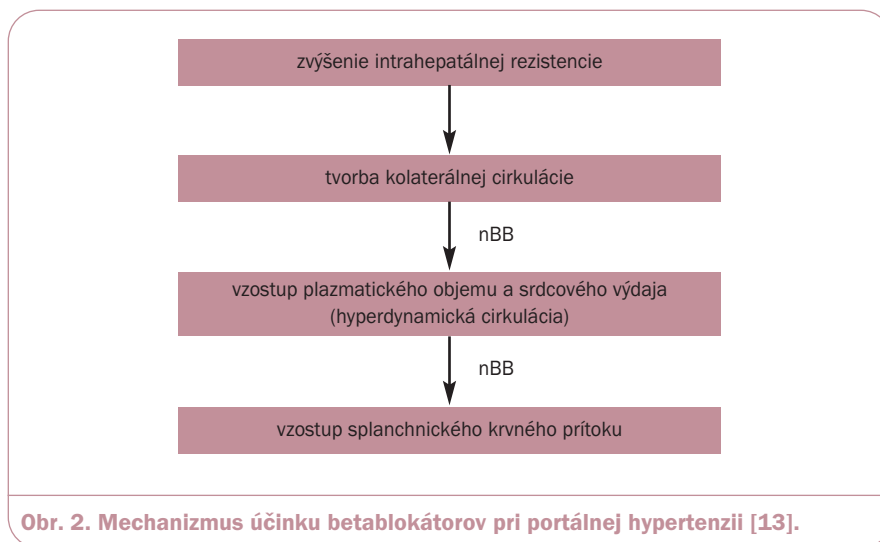
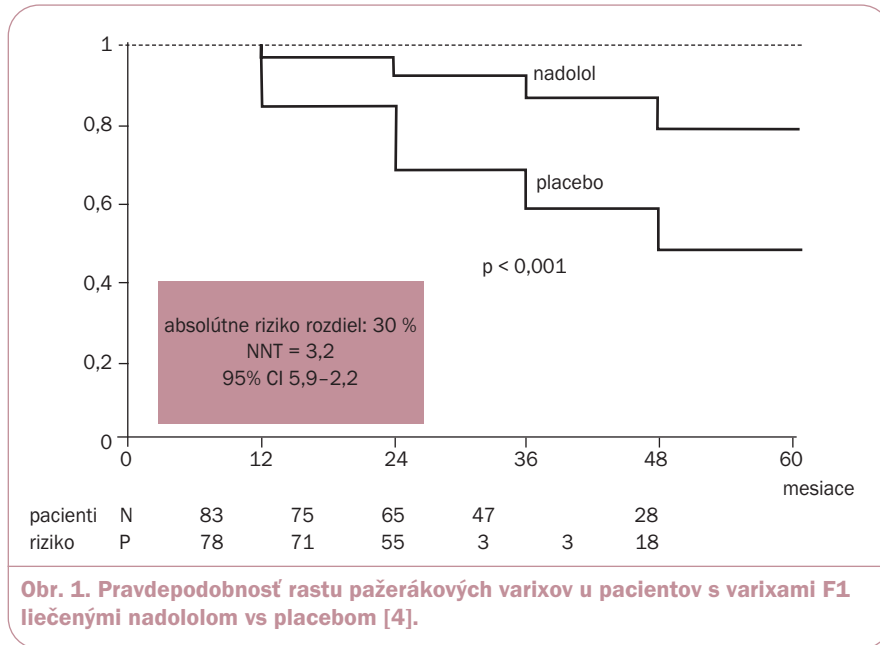
Kombináciou ligácie varixov a nBB (propranololu) Sarin et al zistili nižšiu rekurenciu varixov pri kombinovanej liečbe v porovnaní so sólo ligáciou [10]. Zdá sa, že kombinovaná liečba bude

úspešnejšia, ale na definitívne odporúčanie sú potrebné výsledky ďalších štúdií.

Endoskopická sklerotizácia, TIPS a chirurgické skraty sa neodporúčajú v PPPH vzhľadom na vyššiu účinnosť a bezpečnosť ligácie [1, 2].

Staronovou, málo využívanou a znovuobjavenou metódou v oblasti diagnózy aj sledovania účinnosti liečby PH je **meranie HVPG**. Baveno IV. označuje HVPG za najlepšieho prediktora vývoja varixov (1b;A) [1]. Meraním HVPG je možné odlišiť responderov na liečbu nBB od non-responderov [11]. D'Amico na základe metaanalýzy 12 štúdií zahŕňajúcich 943 pacientov zistil významnú redukciu rizika KPH pri redukcii HVPG pod 12 mmHg alebo o 20 % pôvodnej hodnoty (obr. 2) [12].

Zo skupiny **neselektívnych betablokátorov** propranolol a nadolol nie sú na Slovensku dostupné. V minulosti sa používal metipranolol na základe empirickej skúsenosti bez toho, aby boli k dispozícii výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií. Jeho dostupnosť sa v poslednom roku obmedzila. Posledným zo skupiny nBB je **karvedilol**,



ktorý podľa záverov z Bavena má najväčšie perspektívy v oblasti primárnej prevencie z celej skupiny nBB. K dispozícii je celý rad štúdií potvrdzujúci dobrý antihypertenzívny účinok pri PH.

Mechanizmus účinku karvedilolu popri neselektívnej betablokáde sa kombinuje s anti- α_1 -adrenergnou blokádou, ktorá zabraňuje splanchnickej vazokonstrikcii. Predpokladá sa účinok podobný labetalolu s pozitívnym vplyvom α -blokady na zlepšenie renálnej perfúzie a exkréciu sodíka [13]. Beta-blokujúci účinok karvedilolu je 2 – 4krát silnejší v porovnaní s propranololom a má menší α_1 -blokujúci účinok ako prazosin [10].

Ďalšou výhodou karvedilolu je pozitívny metabolický účinok u pacientov s diabetom mellitom a hypertenziou. Na rozdiel od iných BB, napr. metoprololu, neovplyvňuje negatívne glykémie, naopak zlepšuje inzulínovú senzitivitu a redukuje mikroalbuminúriu [14]. Okrem toho bol opísaný väčší neselektívny beta-blokujúci účinok u pacientov s hepatálnym ochorením ako u zdravých jedincov [13]. Je to dané štruktúrou karvedilolu, ktorý sa skladá z 2 izomérov: S-izoméru (zodpovedný za neselektívny beta-antagonizmus) a R-izoméru (zodpovedný za beta- aj alfa-antagonizmus) [13]. Zdravé osoby majú 2-násob-

ne vyšší počet R-izomérov v porovnaní s S-izomérom [13]. Naopak, pacienti s hepatálnym ochorením majú rovnaké zastúpenie oboch izomérov, čo vedie k zosilneniu beta-blokujúceho účinku u pacientov s ochorením pečene. Výška poklesu HVPG je teda väčšia u pacientov s pokročilejším hepatálnym ochorením. Je to spojené s vyšším stupňom beta-blokády.

K dispozícii je niekoľko štúdií s karvedilolom s pozitívnym ovplyvnením markerov endotelálnej dysfunkcie, ako aj HVPG [15, 16]. Už v r. 1994 zistil Forrest et al u pacientov s cirhózou signifikantný pokles HVPG po akútnom podaní karvedilolu ($p < 0,00001$) [13]. Súčasne došlo aj k signifikantnému poklesu stredného arteriálneho tlaku, najmä diastolickej zložky u pacientov s ascitom [13]. Tok renálnou vénou meraný termodilučnou metódou zostal konštantný, čo potvrdili aj ďalšie štúdie. Banares et al dokázali dokonca väčšiu účinnosť karvedilolu v redukcii HVPG v porovnaní s propranololom (64 % vs 14 % pacientov) [17] (obr. 4). Lin et al zistili výraznejšiu redukcii HVPG v skupine liečenej karvedilolom v porovnaní s pacientmi liečenými propranololom v kombinácii s izosorbid-5-mononitrátom (18,6 % vs 10,1 %) pri podobných systémových účinkoch [18]. V rôznych prácach bola opísaná redukcii HVPG od 15 do 43 % po podaní karvedilolu [7] (tab. 1).

Naproti tomu Binay et al na populácii Indov nepotvrdili významnejší efekt karvedilolu v porovnaní s propranololom [19]. Úlohu môžu zohrávať aj genetické faktory. Zistili však inú významnú skutočnosť, že na základe akútnej hemodynamickej odpovede je možné predpovedať dlhodobú odpoveď na liečbu karvedilolom. Ďalšia štúdia Tripathiho dokonca potvrdila zvýraznenie redukcii HVPG pri dlhodobom podávaní nízkej dávky karvedilolu (12,5 mg) [20]. Kým akútna redukcii HVPG bola 23,9 %, po 4-týždňovej liečbe dosiahla až 43,4 %. Na rozdiel od predchádzajúcich prác potvrdila podobnú redukcii HVPG už pri uvedenej nízkej dávke (12,5 mg)

pri minimalizácii nežiaducich účinkov [20].

Nitráty nie sú dnes alternatívou nBB v prípade ich intolerancie alebo kontraindikácie. V dvojitej slepej štúdii bola 1-ročná frekvencia epizód prvého krvácania vyššia pri podávaní isosorbid-5-mononitrátu v porovnaní s placebom (29 % vs 16 %) [5]. Podobne dopadla metaanalýza porovnávacej štúdie s nBB [5]. V kardiológii sa dokonca objavili štúdie, ktoré zistili redukciu dĺžky života pri liečbe nitrátmi v porovnaní bez tejto liečby.

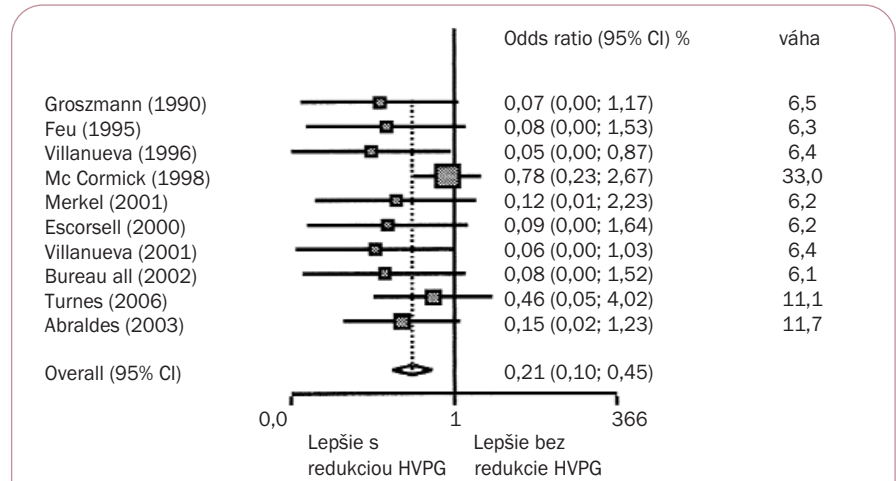
Kombinácia nBB a nitrátov sa dnes neodporúča v PPPH. Boli realizované 2 štúdie a 2 metaanalýzy, ktoré nepotvrdili výhody kombinovanej liečby v PPPH.

LIEKY VO VÝSKUME

Spironolaktón znižuje portálny tlak u pacientov s cirhózou redukciami zvýšeného plazmatického objemu a splachnickeho krvného toku [1].

Blokátory AT-2 receptora sú ďalšou skupinou, ktorej sa v posledných rokoch venuje pozornosť v liečbe PH. Schneider et al v nerandomizovanej štúdii zistili značný pokles HVPG pri dlhodobej liečbe losartanom u pacientov s cirhózou [21]. Ďalšie 3 randomizované kontrolované štúdie porovnávajúce losartan/irbesartan s propranololom a placebom nepotvrdili tento výsledok. Tieto štúdie síce potvrdili mierne zníženie portálneho tlaku, avšak pri značnej artériovej hypotenzii a zhoršení renálnych funkcií. Ďalšia štúdia na súbore pacientov s alkoholovou cirhózou potvrdila redukciu portálneho tlaku po losartane porovnateľnú s efektom propranololu. V zmysle týchto štúdií blokátory AT-II receptorov dnes nie sú odporúčané v liečbe PH [1].

Súčasný farmakologický výskum PH sa sústreďuje na lieky, ktoré redukujú vaskulárnu rezistenciu cirhotickej pečene obnovením zníženej kapacity hepatálnej mikrocirkulácie prostredníctvom uvoľnenia oxidu dusnatého. Skúma sa efekt statínov, ktoré sú schopné zvýšiť dostupnosť NO pri cirhóze a znížiť podiel voľných kyslíkových radikálov [1, 10].



Obr. 3. Metaanalýza štúdií porovnávajúcich riziko krvácania u pacientov s a bez HVPG redukciami na ≤ 12 mmHg v prevencii prvého alebo opakovaného krvácania [12].

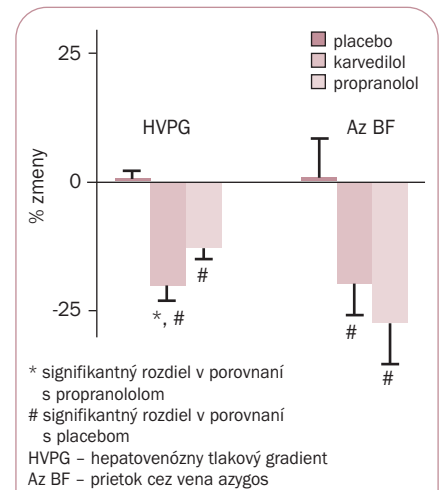
Záujem sa venuje tiež **selektívnym hepatálnym donorom NO**, ktoré na experimentálnom modeli zistili zníženie portálneho tlaku. Študujú sa účinky NO-uvoľňujúceho derivátu ursodeoxycholovej kyseliny.

Iným prístupom je snaha zabrániť degradácii intrahepatálneho NO zvýšením antioxidantnej kapacity. Experimentálne práce ukázali, že chronické podávanie **N-acetylcysteínu** dokázalo zabrániť vývoju portálnej hypertenzie [10].

Od **antagonistov endotelínových receptorov** nového radu s nižším podielom hepatálnych nežiaducich účinkov sa tiež očakáva potenciálny účinok na redukciu portálneho tlaku.

Ďalšou skúmanou skupinou sú **somatostatínové analógy**. Somatostatín je známy využitím v liečbe akútneho varikózneho krvácania. Zistilo sa, že somatostatín je schopný zvýšiť hepatálnu vagovú aktivitu prostredníctvom dilatácie sínusoid a inhibovať kontrakciu hviezdicových buniek prostredníctvom aktivácie SSTR1-receptorov [10].

Použitie niektorého z uvedených novších liekov v klinickej praxi v tejto indikácii je zatiaľ predčasné. Vyžaduje vykonanie dôsledných randomizovaných kontrolovaných štúdií a potvrdenie experimentálnych účinkov v klinickej praxi. Využívať však môžeme postupy a odporúčania, schválené



Obr. 4. Porovnanie efektu karvedilolu, propranololu a placebo na splachnickeho hemodynamiku [17].

expertmi Baveno IV. a inovované v Metodickom liste RF „Liečba a prevencia krvácania pri portálnej hypertenzii“ (január 2008).

ZÁVERY NA ZAPAMÄTANIE SI

- **Primárna prevencia portálnej hypertenzie je prevencia pred objavením sa prvého varikózneho krvácania.**
- **Liekom 1. voľby v primárnej prevencii PH sú neselektívne betablokátory**
- **Zo skupiny neselektívnych betablokátorov sú na základe štúdií (EBM) dostupné informácie o účinnosti a bezpečnosti lieku karvedilol v den-**

nej dávke 12,5 mg (u pacientov s ascitom, s renálnym postihnutím), resp. 25 mg (u pacientov bez ascitu bez renálneho postihnutia).

- Pri intolerancii alebo kontraindikácii nBB je indikovaná ligácia EV.
- Monoterapia nitrátmi nie je indikovaná u pacientov s kontraindikáciou alebo intoleranciou nBB.
- Pacienti s poklesom HVPG o 20 % alebo pod 12 mmHg sa označujú za responderov na liečbu.
- Endoskopická skleroterapia, TIPS a chirurgické skraty nie sú v primárnej prevencii PH indikované.

Literatúra

1. Franchis R. Portal Hypertension IV. Oxford: Blackwell Publishing 2006: 397.
2. Skladaný L, Jarčuška P, Hrušovský Š, Oltman M. Liečba a prevencia krvácania pri portálnej hypertenzii. Metodický list racionálnej farmakoterapie 2008; 12(1-2): 8.
3. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Engl J Med 2005; 353: 2254 – 2261.
4. Merkel C. Pre-primary and primary prophylaxis. UEGW Paris: Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme 2007: 107 – 109.
5. Špičák J. Farmakoterapie portální hypertenze. Remedia 2007; 17(4): 323 – 328.
6. Merkel C, Marin R, Angeli P et al. A placebo controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. Gastroenterology 2004; 127: 476 – 484.
7. Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U et al. Management of portal hypertension. Postgrad Med J 2004; 80: 634 – 641.
8. Amico G D', Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. Semin Liv Dis 1999; 19(4): 475 – 505.
9. Szántová M. Portálna hypertenzia z pohľadu Baveno IV. (základné pojmy). Súč Klin Prax 2007, 3: 44 – 47.
10. Laleman W, Landenghem VL, Wilmer Aet al. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. Liver International 2005; 25: 1079 – 1090.
11. Lubel JS, Angus W. Modern management of portal hypertension. Internal Medicine Journal 2005; 35: 45 – 49.
12. Amico GD', Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. Gastroenterology 2006; 131: 1611 – 1624.
13. Forrest EH, Bouchier IAD, Hayes PC. Acute haemodynamic changes after oral carvedilol, a vasodilating beta-blocker, in patients with cirrhosis. J Hepatol 1996; 25: 909 – 915.
14. Bakris GL, Fonesca V, Katholi RE et al. Metabolic effect of Carvedilol vs Metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. JAMA 2004; 292(18): 2227 – 2236.
15. Lee SD, Yang YY, Lin HC et al. Acute administration of carvedilol is more effective than propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the reduction of portal pressure in patients with viral cirrhosis. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1953 – 1958.
16. Bruha R, Vitek L, Petryl J et al. Effect of carvedilol on portal hypertension depends on the degree of endothelial activation and inflammatory changes. Scand J Gastroenterol 2006; 41(12): 1454 – 1463.
17. Banares R, Moitinho E, Piqueras B et al. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. Hepatology 1999; 30: 79 – 83.
18. Lin HCh, Yang YY, Hou MCh et al. Acute administration of Carvedilol is more effective than Propranolol plus Isosorbide-5-Mononitrate in the reduction of portal pressure in patients with viral cirrhosis. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1953 – 1958.
19. De BK, Dai D, Sen S et al. Acute and 7-day portal pressure response to carvedilol and propranolol in cirrhotics. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 183 – 189.
20. Tripathi D, Therapondos G, Lui HF et al. Haemodynamic effects of acute and chronic administration of low-dose carvedilol, a vasodilating β -blocker, in patients with cirrhosis and portal hypertension. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 373 – 380.
21. Schneider AW, Friedrich J, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. Hepatology 1999; 29: 334 – 339.

Podporené grantom VEGA 1/0188/08.

doc. MUDr. Mária Szántová, Ph.D.
III. interná klinika LFUK, Bratislava