

# Novinky v sekundárnej prevencii portálnej hypertenzie

M. Szántová

## Súhrn

Práca sumarizuje aktuality v sekundárnej prevencii portálnej hypertenzie 3 roky po IV. konferencii v Baveno (2005) v nadväznosti na nový Metodický list racionálnej farmakoterapie o liečbe a prevencii krvácania pri portálnej hypertenzii (január 2008) vo svetle posledných štúdií a tohtoročného kongresu EASL v Miláne (apríl 2008). Sekundárna prevencia portálnej hypertenzie označuje súhrn opatrení vykonaných po prvom varikóznom krvácaní. Liekom prvej voľby sú neselektívne betablokátory (nBB) v kombinácii s ligáciou, prípadne aj s ISMN. Z neselektívnych betablokátorov je u nás dostupný karvedilol, ktorý okrem redukcie portálneho tlaku ponúka aj ovplyvnenie markerov endotelovej dysfunkcie a pozitívny metabolický profil. Výhodami karvedilolu je väčší betablokujúci účinok u pacientov s pokročilejším ochorením pečene a 24-hodinová účinnosť. U pacientov nereagujúcich na sólo liečbu nBB sa má pridať ligácia a ISMN. Ligácia je v porovnaní so sklerotizáciou výhodnejšia. TIPS je indikovaný po zlyhaní uvedených postupov ako záchranná terapia. Chirurgické skraty sú alternatívou TIPSu, voľba metódy závisí od lokálnej dostupnosti. Súčasťou rozhodovania pri cirhóze Child-Pugh > 8 alebo MELD > 16 je zváženie transplantácie pečene.

## Kľúčové slová

sekundárna prevencia – opakované varikózne krvácanie – neselektívny betablokátor – ligácia

## Summary

**New developments in secondary prevention of portal hypertension.** The article summarises the developments in secondary prevention of portal hypertension 3 years after the 2005 Baveno IV International Consensus Workshop, as a follow up to the new Guidelines for rational pharmacotherapy "Treatment and Prevention of Bleeding in Portal Hypertension" (January 2008), in the light of the latest studies and the EASL congress held in Milan this year (April 2008). Secondary prevention of portal hypertension is the sum of measures adopted after the first variceal bleeding. Non-selective beta-blockers (nBB), combined with ligation with or without ISMN, are the first-choice therapy. Carvedilol is the non-selective beta-blocker available in Slovakia; it has 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, and its 24-hour effect. Ligation and ISMN should be added to nBB therapy in non-responders. Ligation has been proven superior to sclerotherapy. TIPS is indicated as a life-saving therapy when the above methods have failed. Surgical shunts are the alternative of TIPS, the choice depends on local availability. In cirrhosis, Child-Pugh > 8 or MELD > 16 liver transplantation should be considered.

## Keywords

secondary prevention – variceal rebleeding – non-selective betablocker – ligation

## ÚVOD

Pojem sekundárna prevencia portálnej hypertenzie (SPPH) v širšom zmysle slova zahŕňa súhrn preventívnych opatrení znižujúcich riziko vyplývajúce z portálnej hypertenzie (PH) po prvom varikóznom krvácaní. V užšom zmysle slova ide o **prevenciu opakovaného varikózneho krvácania**, ktoré je najčastejšou a najzávažnejšou komplikáciou portálnej hypertenzie (PH). Systém preventívnych opatrení podrobne rozoberá Konsenzus Baveno IV (2005) a v priamej nadväznosti naň Metodický list racionálnej farmakoterapie č. 45 z januára 2008 [1, 2]. Článok upozorňuje na tie

nové črty, ktoré sú odrazom posledných štúdií v tejto oblasti.

Celý rad štúdií dokázal, že veľkosť varixov koreluje so zvýšeným rizikom krvácania. Riziko opakovaného varikózneho krvácania do 1 roka je viac ako 60 %, do 2 rokov až 70 %, s 20 – 30 % mortalitou [2, 3, 4]. Praktický význam má, že riziko krvácania môžeme signifikantne znížiť s pomocou profylaktickej liečby. Preto u všetkých pacientov po prvom varikóznom krvácaní je indikovaná aktívna profylaktická liečba.

Základným predpokladom tvorby aj zväčšovania varixov je prevýšenie hepatovenózneho tlakového gradientu (HVPG)

nad 10 mmHg. Mechanizmus ruptúry varixu znázorňuje obr. 2. Cieľom prevencie je redukcia HVPG pod 10 mmHg. D'Amico na základe metaanalýzy 12 štúdií s celkovým počtom 943 pacientov potvrdil redukciu rizika opakovaného ezofageálneho krvácania vo všetkých štúdiách pri redukcii HVPG pod 12 mmHg a zároveň aj redukciu rizika smrti [5].

## ČAS ZAČIATKU A FORMY SEKUNDÁRNEJ PROFYLAXIE

Podľa konsenzu v Baveno SPPH začína počnúc 6. dňom po krvácaní. Dôležité je zaznamenať čas začiatku profylaxie do dokumentácie pacienta [1, 2].

Liečebné modality v SPPH rozdeľujeme na 5 okruhov postupov:

1. farmakologická liečba
2. endoskopická liečba
3. kombinácia farmakologickej a endoskopickej liečby
4. TIPS
5. chirurgická liečba

Frekvenciu krvácania v závislosti od použitých liečebných modalít znázorňuje obr. 2.

Podľa konsenzu Baveno IV u pacienta s cirhózou bez primárnej profylaxie je indikovaná liečba neselektívnym beta-blokátorom (nBB), ligáciou alebo ich kombinácia, ktorá je pravdepodobne najlepším riešením [1]. Ak pacient mal primárnu profylaxiu nBB, je potrebné pridať ligáciu, v prípade intolerancie alebo kontraindikácie nBB je indikovaná ligácia varixov [1, 2].

## FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA

Účinnosť neselektívnych betablokátorov (nBB) overil celý rad RCT, ako aj klinické skúsenosti od 80. rokov minulého storočia [6 – 12]. Dnes sú **nBB liekom prvej voľby** po prekonanom varikóznom krvácaní. Metaanalýzy dokazujú redukciiu krvácania o 40 – 50 % a redukciiu úmrtí o 20 % pri trvalej liečbe propranololom alebo nadololom. Protektívny účinok nBB nie je len dôsledkom redukciiu portálneho tlaku, ale aj zníženia kolaterálneho krvného toku a varikózneho tlaku a redukciiu bakteriálnej translokácie [13]. Štúdie dokázali koreláciu redukciiu výskytu spontánnej bakteriálnej peritonitídy alebo bakteriémie spolu s redukciiu HVPG [14]. Bruha et al. zistili, že markery endotelovej dysfunkcie a systémového zápalu sú prediktívnym faktorom hypotenzívneho efektu karvedilolu a môžu byť užitočné pri hodnotení odpovede na liečbu [15].

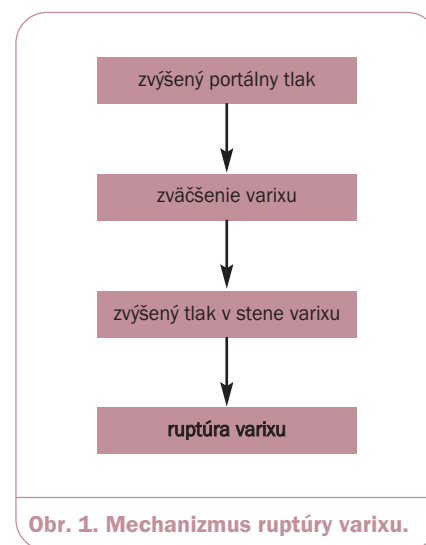
**Cieľom liečby** je redukciiu HVPG o 20 %, resp. jeho zníženie pod 12 mmHg. Keďže meranie HVPG sa dnes rutinne nevykonáva v každom zdravotníckom zariadení, v praxi sa orientujeme na základe srdcovej frekvencie a krvného tlaku. Bazálna srdco-

vá frekvencia by mala klesnúť o 25 %, približne na 55 – 60 min. pri súčasnom udržaní systolického krvného tlaku nad 90 mmHg [16]. Pri porovnaní neselektívnych betablokátorov sa z hľadiska udržania 24-hod. účinnosti javí najvýhodnejší karvedilol. Dávkovanie raz denne zároveň zvyšuje compliance a adhérenciu pacientov na liečbu. To je zvlášť dôležité preto, že liečba, ktorá raz začne, je u pacienta doživotná.

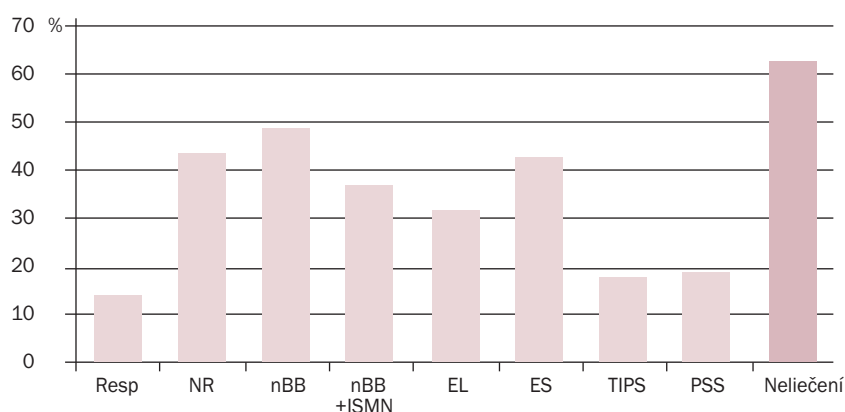
Pri sólo liečbe nBB sa popisuje adekvátna hemodynamická odpoveď len u 30 – 40 % pacientov [17].

**U pacientov nereagujúcich** na liečbu **nBB** je indikovaná **kombinácia BB a nitrátov (ISMN)**. Konsenzus Baveno IV ešte nemal dostatok relevantných údajov pre kombinované použitie BB a ISMN v línii prvej voľby. Výsledky štúdií boli kontroverzné. U pacientov nereagujúcich na nBB však môže pridanie ISMN zlepšiť účinnosť liečby [17]. Pridanie ISMN k nBB zvýši podiel responderov na 40 – 50 % [17]. Kombinovaná liečba nemá negatívny vplyv na renálne funkcie, ani nevedie k retencii sodíka. Na základe posledných štúdií **sa ISMN môže použiť v línii 1. voľby v kombinácii s nBB a ligáciou**.

**Postup u nás.** Propranolol a nadolol sú v SR nedostupné. Z neselektívnych BB dostupný metipranolol nemá podporu v žiadnej randomizovanej kontrolovanej štúdií. Plánuje sa útlm výroby. **Perspektívnym z pohľadu Baveno IV a novších EBM štúdií v prevencii PH je karvedilol.** Karvedilol má 2 – 4-krát silnejší beta-blokujúci účinok. V 7 štúdiách sa zistila rovnaká alebo vyššia a v 3 prácach signifikantne vyššia účinnosť karvedilolu v poklese HVPG v porovnaní s propranololom [16, 18 – 26] (obr. 3). S karve-



Obr. 1. Mechanizmus ruptúry varixu.



Obr. 2. Frekvencia opakovaného krvácania v závislosti od rôznych liečebných modalít.

Údaje čerpané z: Resp - responderi/NR-nonresponderi 5 RCT (N = 312), nBB 28 RCT (N = 1042), nBB + ISMN 8 RCT (N = 497), EL - endoskopická ligácia 20 RCT (N=888), ES - endoskopická sklerotizácia 47 RCT (N = 2041), TIPS 11 RCT (N = 403), PSS - chirurgický portosystémový skrat 14 RCT (N = 557). (Villanueva 2008)

dilolom sa dosiahol zároveň signifikantne vyšší podiel responderov [18]. Rozsah poklesu bol väčší u pacientov s pokročilejším hepatálnym ochorením. Pri porovnaní s kombinovanou liečbou propranolol 40 mg + ISMN bola významnejšia redukcia HVPG v skupine s karvedilolom [19].

Invazívne štúdie dokázali, že výška redukcie HVPG po 60 min. koreluje s mierou jeho poklesu po 4 týždňoch [20, 21, 22]. Keďže žiadaný účinok sa dostaví už po 60 – 90 min., na titráciu dávky bude vhodné zmerať pulzovú frekvenciu a krvný tlak minimálne 90 min. po užití rannej dávky. **Pri začatí liečby použil Banares vzostupnú titráciu dávky v priebehu 4 dní, počnúc 6,25 mg do dosiahnutia redukcie srdcovej frekvencie o 25 %. Z praxe máme overenú dobrú toleranciu a bezpečnosť úvodnej dávky 12,5 mg.**

**Ďalšími výhodami karvedilolu** v porovnaní s ostatnými nBB sú pozitívny metabolický efekt u pacientov s diabetom a hypertenziou. Na rozdiel od iných nBB neovplyvňuje negatívne glykémie, naopak zlepšuje inzulínovú senzitivitu a redukuje mikroalbuminúriu [23]. Výhodou je, že nemá negatívny vplyv na renálne funkcie. Naopak, alfablokujúci účinok zabraňuje splanchnickej vazokonstrikcii, čo je výhodné u pacientov s hepatálnym ochorením. Predpokladáme, že v krátkom čase sa osvetlia i ďalšie, doposiaľ neznáme pozitívne účinky karvedilolu, pozitívne vplyvajúce na endotelovú dysfunkciu, čo je doposiaľ viac preskúmané v oblasti kardiológie a srdcového zlyhania.

Chemická štruktúra karvedilolu sa skladá z dvoch izomérov: S-izoméru (zodpovedný za neselektívny beta-antagonizmus) a R-izoméru (zodpovedný za beta aj alfa-antagonizmus). Keďže pacienti s hepatálnym ochorením majú na rozdiel od zdravých rovnaké zastúpenie oboch izomérov (R : S = 2 : 1), majú aj zosilnený betablokujúci účinok [18]. Miera poklesu HVPG je teda väčšia u pacientov s pokročilejším hepatálnym ochorením [27].

Tri roky po stretnutí odborníkov v Baven sa jemne vyladuje navrhnutá stratégia. Bosch v januári 2008 a Villanueva na Postgraduálnom kurze EASL 2008 navrhujú na úroveň prvej voľby popri neselektívnych betablokátormi a ligácii zväziť prídanie ISMN [17, 28] (obr. 4).

## ENDOSKOPICKÁ LIEČBA

Z endoskopických metód je v súčasnosti **metódou prvej voľby ligácia**, ktorá nahradila sklerotizáciu. Je účinnejšou metódou s menšou frekvenciou komplikácií a rýchlejšou eradikáciou varixov. Aplikácia ligačného krúžku na varix redukuje výskyt komplikácií. Kompletne preruší krvný tok k varixu a vedie k vývoju ischemickej nekrózy mukózy a submukózy s následnou granuláciou, nekrózou a náhradou varixu jazvou. Pri jednom sedení je možné aplikovať až do 10 – 14 krúžkov. Sedenia je možné opakovať po 2 – 4 týždňoch. Eradikácia vyžaduje zvyčajne 2 – 4 sedenia a dosiahne sa u 90 % pacientov. Rekurencia nie je nezvyčajná. Po eradikácii je preto potrebná dispenzarizácia a v prípade recidívy následná ligácia.

**Sklerotizácia** má jedinou výhodu: väčší rozsah jazvovatenia a menej recidív EV. Skleroterapia je síce účinným opatrením, avšak menej, než sa pôvodne predpokladalo, pretože na eradikáciu je potrebný pomerne dlhý časový interval (priemerne 4 – 6 sedení) s vysokou frekvenciou komplikácií. Najčastejšou komplikáciou je vznik ulcerácií, čo môže u 14 – 20 % pacientov viesť ku striktúre pažeráka alebo ku krvácaniu. Na základe vyhodnotenia 10 RCT a 2 metaanalýz sa zistilo, že skleroterapia je lepšia v prevencii opakovaného krvácania za cenu vyššej frekvencie komplikácií [1]. Rekurencia varixov sa objavuje v 40 % do 1 roka po eradikácii [28]. Pri kombinácii s nBB bolo menej recidív krvácania, avšak mortalita sa nezlepšila [1].

**Kombinovaná liečba** ligáciou a sklerotizáciou zaznamenala vyšší podiel komplikácií [1, 17, 28]. Skleroterapia v sekvencii je v súčasnosti na

druhom mieste. Možno ju použiť len v ojedinelých prípadoch a v skúsených rukách.

**Endoskopická v. farmakologická liečba.** Villanueva na základe meta-analýzy 6 RCT, porovnávajúcich kombinovanú liečbu nBB + ISMN v. ligácia, zistil nižšiu recidívu krvácania v skupine farmakoterapie (35 v. 42 %). Podobne prežívanie bolo v skupine farmakoterapie oproti ligácii lepšie [17].

## KOMBINÁCIA FARMAKOLOGICKEJ A ENDOSKOPICKEJ LIEČBY

Pri kombinovanej liečbe **nBB a ligáciou** sa zaznamenala nižšia pravdepodobnosť krvácania a nižšia rekurencia varixov. Už konsenzus v Baven (2005) konštatoval a predpokladal, že pôjde pravdepodobne o najideálnejšiu liečbu. Dnes, 3 roky po konferencii v Baven, je ligácia zaradená do prvej línie v SPPP nie alternatívne, ale v kombinácii s nBB aj s príp. ISMN [2, 17, 28].

**Kritériá zlyhania sekundárnej profylaxie.** Klinicky významné opakované krvácanie, t. j. hemateméza/meléna a index ABRI viac ako 0,5 alebo pokles Hb o 30 g/l bez podania transfúzií.

## TIPS

TIPS je v prevencii opakovaného krvácania účinnejší v porovnaní s endoskopickou liečbou aj kombinovanou farmakologickou liečbou (propranolol + ISMN). Výborná účinnosť je vyvážená značným podielom encefalopatie a absenciou zníženia mortality [28].

**Kedy áno (indikácia TIPS-u).** TIPS je indikovaný pri opakovanom krvácaní napriek adekvátnej ligácii a farmakoterapii, keď sa nedarí zastaviť krvácanie ani po druhom endoskopickom výkone [29]. Tretí pokus o endoskopickú hemostázu by sa už nemal realizovať a pacient by mal byť indikovaný na TIPS [29]. Vo väčšine štúdií bol TIPS lepší v porovnaní s ligáciou vo frekvencii opakovaného krvácania – a čo je dôležité, bez rozdielu v mortalite. TIPS je vhodným premostením pred transplantáciou

pečene. U nechirurgických kandidátov je TIPS jediným riešením.

Rizikom je stenóza, resp. trombóza stentu a encefalopatia. Nižšie riziko stenóz aj encefalopatie ponúkajú poťahnuté stenty. Odporúča sa dopplerovský skrining v 3 – 6-mesačných intervaloch.

**Kedy nie (kontraindikácie TIPS-u).**

Kontraindikáciou je chronická trombóza portálnej vény, závažná kardiálna insuficiencia, akútne zápalové ochorenie, polycystický hepar či extrémna obezita [30]. Vek nad 60 rokov alebo generalizovaná ateroskleróza zvlášť v spojení s diabetom mellitom býva spojená s vyšším rizikom encefalopatie [30].

**CHIRURGICKÁ LIEČBA**

Chirurgické skraty (distálny splenorenálny skrat alebo 8 mm H-graft) sú indikované po zlyhaní endoskopie s farmakoterapiou. V porovnaní s TIPS-om sú chirurgické skraty rovnocenné v úspešnosti, mortalite aj incidencii encefalopatie v štádiu Child-Pugh A a B. O voľbe rozhoduje dostupnosť metódy.

**Transplantácia pečene** je indikovaná v štádiu B a C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie (Child-Pugh > 8 alebo MELD > 16) a je potrebné ju zvážiť.

Algoritmus sekundárnej profylaxie PH zhŕňa obr. 4.

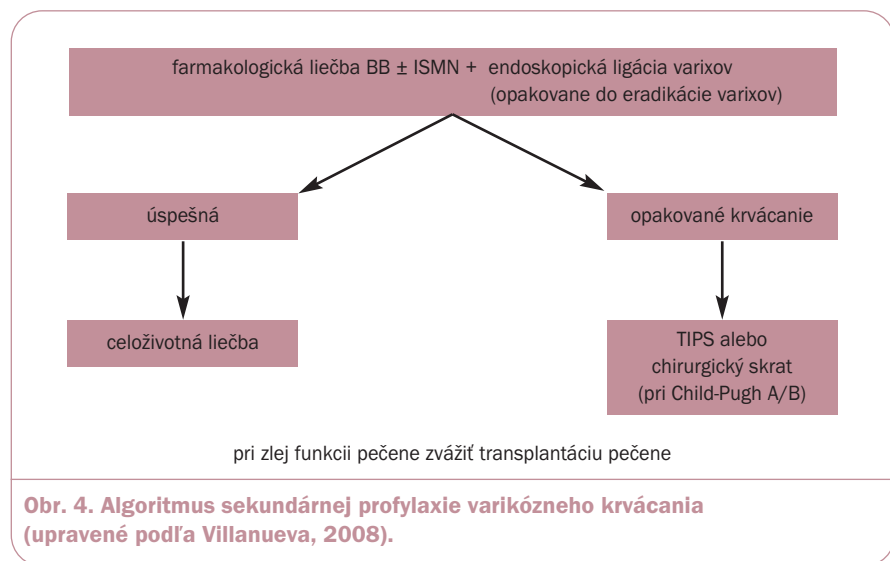
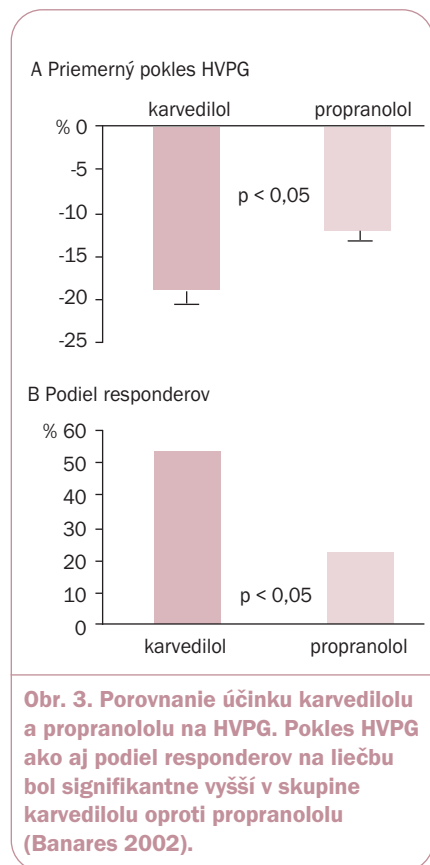
**Krvácanie zo žalúdočných varixov**

Pri **krvácaní zo žalúdočných varixov IGV1 a GOV2** je indikovaný N-butylcyanoakrylát, TIPS alebo nBB, pri GOV 1. typu N-butylcyanoakrylát, ligácia alebo nBB. Pri krvácaní z portálnej hypertenznej gastropatie sú indikované

nBB. Pri kontraindikácii alebo zlyhaní nBB je indikovaný skrat – TIPS alebo chirurgický skrat [1, 2].

**ZÁVERY NA ZAPAMÄTANIE**

- sekundárna prevencia je prevencia opakovaného varikózneho krvácania
- liekom prvej voľby sú neselektívne betablokátory ±ISMN + endoskopická ligácia
- zo skupiny neselektívnych betablokátorov sú na základe štúdií dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti lieku karvedilol v dennej dávke 12,5 mg, resp. 25 mg (u pacientov bez ascitu bez renálneho postihnutia)
- kombinovaná liečba neselektívnym betablokátorom a ISMN zvyšuje redukciiu portálneho tlaku; kombinovaná liečba je účinnejšia v porovnaní so sólo liečbou betablokátorom alebo sklerotizáciou
- v endoskopickej liečbe je z hľadiska bezpečnosti aj účinnosti výhodnejšia ligácia oproti sklerotizácii
- hemodynamickí responderi dosiahnu značnú redukciiu rizika krvácania
- TIPS sa neodporúča ako liečba 1. voľby, len ako záchranná liečba – po zlyhaní farmakoterapie a endoskopickej liečby



**Literatúra**

1. de Franchis R. Portal Hypertension IV. Oxford: Blackwell Publishing 2006.
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. Szántová M. Portálna hypertenzia z pohľadu Baveno IV (základné pojmy). Súč Klin Prax 2007; 3: 44 – 47.
4. Abralides JG. Secondary prophylaxis of variceal bleeding. In: Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme 15th UEGW. Paris 2007: 111 – 116.
5. D'Amico G, 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(5): 1611 – 1624.
6. 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(21): 2254 – 2261.

7. Špičák J. Farmakoterapie portální hypertenze. *Remedia* 2007; 17(4): 323 – 328.
8. 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(2): 476 – 484.
9. Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U et al. Management of portal hypertension. *Postgrad Med J* 2004; 80(949): 634 – 641.
10. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19(4): 475 – 505.
11. Laleman W, Landenghem L, Wilmer A et al. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int* 2005; 25(6): 1079 – 1090.
12. Lubel JS, Angus PW. Modern management of portal hypertension. *Intern Med J* 2005; 35(1): 45 – 49.
13. Thalheimer U, Bosch J, Burroughs AK. How to prevent varices from bleeding: shades of grey – the case for nonselective beta blockers. *Gastroenterology* 2007; 133(6): 2029 – 2036.
14. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG et al. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(3): 506 – 512.
15. Bruha R, Vitek L, Petrtyl 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.
16. Shah VH, Kamath P. Management of portal hypertension. *Postgrad Med* 2006; 119(3): 14 – 18.
17. Villanueva C. Prevention of late rebleeding. In: Complications of portal hypertension. EASL post-graduate course. Milan 2008: 66 – 74.
18. Banares R, Moitinho E, Matilla A et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36(6): 1367 – 1373.
19. Lin HC, Yang YY, Hou M Ch 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(10): 1953 – 1958.
20. Tripathi D, Therapondos G, Lui HF et al. Haemodynamic effects of acute and chronic administration of low-dose carvedilol, a vasodilating  $\beta$ -blocker, in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(3): 373 – 380.
21. Banares R, Moitinho E, Piqueras B et al. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti- $\alpha$ 1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30(1): 79 – 83.
22. Stanley AJ, Therapondos G, Helmy A, Hayes PC. Acute and chronic haemodynamic and renal effects of carvedilol in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30(3): 479 – 484.
23. 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.
24. Forrest EH, Bouchier IA, Hayes PC. Acute haemodynamic changes after oral carvedilol, a vasodilating beta-blocker, in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 25(6): 909 – 915.
25. 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(10): 1953 – 1958.
26. De BK, Das D, Sen S et al. Acute and 7-day portal pressure response to carvedilol and propranolol in cirrhotics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(2): 183 – 189.
27. Szántová M. Novinky v primárnej prevencii portálnej hypertenzie. *Súč Klin Prax* 2008; 1: 50 – 54.
28. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008; 28(1): 3 – 25.
29. Lata J. Problematika jícnových varixů u nemocných s jaterní cirhózou. *Interní Med* 2002; 12: 582 – 586.
30. Hulek P, Krajina A. Current Practice of TIPS. Hradec Králové: Olga Štambergová Publishing House 2001.

Práca je podporená grantom VEGA 1/0188/08.

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