

Pregledni prispevek/Review article

# ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE KRVAVITVE VARIC POŽIRALNIKA

THERAPY AND PREVENTION OF ESOPHAGEAL VARICES HEMORRHAGE

Boštjan Gorjup

Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska 1, 8000 Novo mesto

Prispelo 2004-04-19, sprejeto 2005-04-13; ZDRAV VESTN 2005; 74: 311-6

**Ključne besede:** varice požiralnika; portalna hipertenzija; jetrna ciroza; preprečevanje prve krvavitve; preprečevanje ponovne krvavitve

**Izvleček** – Izhodišča. Krvavitev varic požiralnika je klinično stanje, ki akutno ogroža življenje bolnika s portalno hipertenzijo. Varice požiralnika nastanejo z razširitvijo ven v sluznici požiralnika ob povečanem tlaku v veni porte. Najpogosteje je portalna hipertenzija posledica ciroze jeter. Smrtnost zaradi krvavitve varic požiralnika je visoka, zato so pomembni preventivni ukrepi, s katerimi preprečujemo prvo krvavitve. Bolnik s krvavečo varico požiralnika potrebuje zdravljenje v bolnišnici. Zelo pomembno je, da že pred zdravljenjem v bolnišnici z infuzijami nadomeščamo izgubljeno kri. Pri bolniku s kliničnimi znaki ciroze jeter in portalne hipertenzije, ki akutno krvavi iz zgornjega dela prebavil zaradi večje verjetnosti, da krvavi varica požiralnika, že pred sprejemom v bolnišnico, z zdravili, ki zmanjšajo tlak krvi v veni porte, poskusimo zmanjšati ali celo ustaviti krvavitve. V bolnišnici bolniku najprej naredimo urgentno ezofago-gastro-duodenoskopijo, da dokončno opredelimo mesto krvavitve in jo endoskopsko poskusimo ustaviti. Po uspešnem endoskopskem zdravljenju nadomeščamo izgubljeno kri z infuzijami in transfuzijami, hkrati pa z zdravili znižujemo tlak v veni porte, da bi preprečili zgodnjo ponovitev krvavitve. Če z endoskopskim zdravljenjem ne uspemo zaustaviti krvavitve, je potrebno bolniku urgentno ustaviti transjugularni intrahepatični portosistemiški shunt ali urgentno oblikovati kirurški shunt. V času, ki je potreben, da lahko omenjene posege izvedejo, poskusimo krvavitve omejiti z balonskim katetrom in zdravili za zmanjšanje tlaka v veni porte. Po končanem akutnem zdravljenju krvavitve varic požiralnika zdravljenje nadaljujemo s preventivnimi ukrepi za preprečevanje ponovite krvavitve.

**Zaključki.** Krvavitev varic požiralnika poslabša napoved izida pri bolniku s portalno hipertenzijo. Preventivni ukrepi za preprečitev prve krvavitve, pravočasno in ustrezno zdravljenje akutne krvavitve ter preventivni ukrepi za preprečitev ponovite krvavitve pa napoved izida pri bolniku izboljšajo.

**Key words:** esophageal varices; portal hypertension; liver cirrhosis; prevention of first and recidive hemorrhage

**Abstract** – Background. Bleeding from esophageal varices is a life threatening situation for a patient with portal hypertension. Esophageal varices are dilated veins in the submucosal layer of the esophagus. The dilatation of submucosal veins is the consequence of elevated pressure in the portal vein. Portal hypertension mostly stems from liver cirrhosis. The mortality rate of patients with bleeding esophageal varices is high. Therefore, primary-prevention of the first episode of bleeding is very important. Patients with a bleeding esophageal varice must be admitted to hospital. It is very important that loss in blood volume is substituted with IV infusions even before the admission to hospital. If the patient is bleeding from the upper part of the gastrointestinal tract and has clinical signs of liver cirrhosis and portal hypertension due to the larger probability that the source of the bleeding is the esophageal varix, then even before admission to hospital one can start with IV application of medications for lowering portal vein pressure. This may diminish or even stop the bleeding. After admission an urgent diagnostic esophago-gastro-duodenoscopy should be done as soon as possible in order to determine the source of bleeding. If it is possible, the bleeding should be stopped with endoscopic therapy. After successful endoscopic therapy we continue with the substitution of the loss in blood volume with IV infusion and transfusion and also with IV applications of the medications for lowering portal vein pressure in order to prevent an early re-occurrence in bleeding. In cases where the bleeding cannot be stopped with endoscopic therapy, the patient needs urgent Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt placement or urgent surgical shunt formation. While organizing the above mentioned procedures, we can try to stop the bleeding using a balloon tamponade and IV application of medications for lowering portal vein pressure. After the first bleeding from esophageal varices the patient needs secondary-prevention in order to prevent repeated episodes of variceal hemorrhage.

**Conclusions.** Esophageal varice hemorrhaging worsens the prognosis of the patient with portal hypertension. Primary-prevention of the initial variceal hemorrhage, good selection and application of the right therapy on-time when the varice is bleeding and secondary-prevention of repeated episodes of variceal hemorrhage can improve the prognosis of patients with portal hypertension.

## Uvod

Varice požiralnika (varice) nastanejo z raširitvijo ven v sluznici spodnje polovice požiralnika zaradi portalne hipertenzije, ki je posledica patoloških sprememb, ki ovirajo pretok krvi in povzročijo zvečanje tlaka v povirju vene porte. V 90% je vzrok za portalno hipertenzijo ciroza jeter (ciroza), manj pogosti vzroki pa so necirotična fibroza jeter, tromboza vene porte, obstrukcija jetrnih ven ter shistosomioza jeter in vranice. Ciroza je razširjena po vsem svetu, najdemo jo pri vseh rasah, v vseh starostnih skupinah in pri obeh spolih. Najpogostejša vzroka za cirozo sta alkoholizem in virusni hepatitis. Na voljo je malo relevantnih podatkov o prevalenci in incidenci ciroze, ker je bolezen pogosto asimptomatska in jo odkrijejo šele pri avtopsi. Na osnovi izvidov avtopsij je v Evropi prevalenca ciroze 4–10%, incidenca pa 240 bolnikov na milijon prebivalcev na leto. Smrtnost zaradi ciroze je pri moških dvakrat večja kot pri ženah (1). Velike varice, ki pomenijo resno nevarnost za krvavitve, ima v povprečju 20% bolnikov s cirozo in portalno hipertenzijo (2). Krvavitve varic je najpomembnejši zaplet portalne hipertenzije. Prva krvavitve varic se v 30% primerov konča s smrtjo bolnika. Od tega 8% bolnikov umre v prvih dveh dneh po sprejemu zaradi neobvladljive krvavitve, večina preostalih pa v prvih šestih tednih po sprejemu. Do zgodnje ponovitve krvavitve v obdobju šestih tednov po prvi krvavitvi pride pri 40% bolnikov (3). Tveganje ponovitve je največje prvih pet dni, nato se šest tednov postopoma zmanjšuje in se po tem obdobju skoraj izenači s tveganjem krvavitve pred prvo krvavitvijo (4). Na tveganje ponovitve močno vpliva stopnja ciroze in velikost varic. Pri cirozi, ki je posledica alkoholizma, je tveganje ponovitve veliko večje, če bolnik ne abstiniira (5). Namen prispevka je predstaviti patofiziologijo portalne hipertenzije in krvavitve varic, preventivne ukrepe za preprečevanje prve krvavitve varic, zdravljenje akutne krvavitve varic in ukrepe, ki jih po končanem zdravljenju akutne krvavitve izvajamo za preprečitev ponovitve krvavitve.

## Patofiziologija portalne hipertenzije in krvavitve varic požiralnika

Tlak (**P**) v povirju vene porte določata pretok krvi (**Q**) in upor pretoku krvi (**R**). **Q** se v nekaterih fizioloških stanjih (npr. po hranjenju) poveča tudi za 20%, hkrati zmanjšanje **R** zaradi velike compliance žil v zdravih jetrih pa omogoča, da **P** ostane znotraj normalnih meja (6). Pri bolnikih s portalno hipertenzijo se zaradi povečanega **R** toku krvi v žilju pred, v ali za jetri poveča **P** v povirju vene porte. Po lokaciji patološkega dogajanja, ki je vzrok povečanju **R**, delimo portalno hipertenzijo na predhepatično, hepatično in pohepatično. Hepatična se deli še na pred-, po- in -sinusoidalno glede na lokacijo patološkega dogajanja v jetrih pred, v ali za sinusoidi (7). **P** v veni porte se določa z vensko kateterizacijo, s katero se izmeri prosti tlak v jetrnih venah (**Free Hepatic Venous Pressure - FHVP**) in zagozditveni tlak v jetrnih venah (**Wedged Hepatic Venous Pressure - WHVP**). Gradient tlaka jetrnih ven (**Hepatic Pressure Venous Gradient - HPVG**), ki je enak **P** v veni porte, se iz dobljenih podatkov izračuna. Pri zdravih je HPVG < 5 mm Hg, o portalni hipertenziji pa govorimo, ko se poveča nad to vrednost. Klinično pomembna postane portalna hipertenzija, ko je HPVG > 12 mm Hg, ker se pri takšni vrednosti HPVG začne pojavljati krvavitve varic.

**Ohm**ov zakon, ki ga uporabimo za hemodinamiko, prikaže medsebojno odvisnost **Q**, **R** in **P** z enačbo:

$$\Delta P = Q \times R$$

( $\Delta P = P_1 - P_2$ ) razlika **P** med dvema točkama v žili.

**Poiseull**ov zakon opredeli medsebojno odvisnost **R**, viskoznosti krvi ( $\eta$ ), dolžine (**l**) in radiusa žile (**r**) z enačbo:

$$R = 8 \eta l / \pi r^4$$

Napetost v steni varice (**T**), ki odločilno vpliva na začetek krvavitve, je po **Laplace**ovem zakonu določena z enačbo:

$$T = [Q \times (8 \eta l / \pi r^4)] \times r / \text{debelina stene}$$

$$T = [Q \times R] \times r / \text{debelina stene}$$

$$T = \Delta P \times r / \text{debelina stene}$$

Z zmanjšanjem  $\Delta P$  se zmanjša tudi **T**.

Glede na patofiziologijo je cilj terapevtskih ukrepov za zmanjšanje tveganja krvavitve varic zmanjšati **P** v veni porti pod mejo, potrebno za začetek krvavitve, to je HPVG < 12 mm Hg (8).

## Diagnoza portalne hipertenzije in varic

Zaradi poslabšanja napovedi izida pri bolnikih po prvi krvavitvi varic je pravočasna diagnoza portalne hipertenzije in varic zelo pomembna. Na portalno hipertenzijo in varice moramo pomisliti pri vseh bolnikih s cirozo. V anamnezi bolniki s cirozo največkrat navajajo splošno slabo počutje, slabši tek, utrujenost in rumenkasto obarvanost beločnic in kože. V kliničnem statusu najdemo rumenkasto obarvane beločnice in kožo, podkožne krvavitve, pajkaste nevuse na prsnem košu in hrbtu, palmarni eritem na dlaneh, jetra so povečana, grčaste površine. Pri dekompenzirani cirozi so prisotni edemi gležnjev in goleni, ascites, trebuh je po obliki podoben »žabjemu«, pogosta je diastaza rektusov in popkovna kila. Povečana vranica in razširjene podkožne vene na trebušni steni sta tipična klinična znaka portalne hipertenzije. V laboratorijskih izvidih bolnikov s cirozo so pogosto zvišani jetrni encimi, znižani albumini, zvišani gama globulini, podaljšan protrombinski čas. Pri bolnikih s povečano vranico so lahko prisotni znaki hipersplenizma z zmanjšanim številom eritrocitov, levkocitov in trombocitov. Ultrazvočni pregled trebuha je zaradi neinvazivnosti prva preiskava za ugotavljanje ciroze. Prikaže tudi spremembe, ki so tipične za portalno hipertenzijo. Diagnostična metoda izbire za odkrivanje varic je ezofago-gastro-duodenoskopija (GSK), ki pa je invazivnejša preiskava (7). Velike varice, ki pomenijo tveganje za krvavitve, ima v povprečju le 20% bolnikov s cirozo. Zaradi invazivnosti GSK nekateri avtorji zato predlagajo selekcijo bolnikov, pri katerih se odločijo za diagnostiko varic z GSK s pomočjo nekaterih laboratorijskih in kliničnih parametrov. Trombocitopenija <  $100 \times 10^9$ , protrombinska aktivnost < 70%, povečana vranica in premer vene porte, izmerjen z ultrazvokom > 13 mm, so tipični za bolnike z velikimi varicami. Vse bolnike, ki imajo navedene spremembe, je potrebno napotiti na GSK, s katero dokončno ugotovimo prisotnost in velikost varic (2, 9).

## Ukrepi za preprečevanje prve krvavitve varic

Z zdravili preprečujemo prvo krvavitve varic z zmanjševanjem **P** v veni porte. Cilj zdravljenja je HPVG < 12 mm Hg ali vsaj 20% zmanjšanje HPVG glede na izhodiščno vrednost pred zdravljenjem. Neselektivni  $\beta$ -blokatorji (BB) kot monoterapija ali v kombinaciji z dolgo delujočimi nitraty (NT) ustrezno zmanjšajo HPVG pri 60% bolnikov, pri 40% pa niso dovolj učinkoviti (10). BB propranolol in nadolol zmanjšata srčni indeks z blokado receptorjev  $\beta_1$  v srcu. V splahnličnih žilah blokada receptorjev  $\beta_1$  povzroči refleksno aktiviranje recep-

torjev  $\alpha$ , sočasna blokada receptorjev  $\beta_2$ , pa zavre vazodilatacijo. Končni rezultat delovanja BB v splahnčnih žilah je vazokonstrikcija, ki zmanjša **Q** in **P** v veni porte in varicah (11). Odmerek BB je potrebno določiti vsakemu bolniku individualno in ga postopno poskusiti zvečati do standardnih odmerkov (80–160 mg dnevno). Natančno se učinek BB oceni z merjenjem HPVG pred začetkom in tri mesece po uvedbi zdravljenja. Meritve HPVG ob zdravljenju s propranololom so pokazale povprečno zmanjšanje za 12–16% samo pri 30 do 50% bolnikov (12). V primeru, da ob kontroli ni HPVG < 12 mm Hg ali se ne zmanjša vsaj za 20%, je potreben BB dodati še NT. Ker je merjenje HPVG preveč agresivna metoda za rutinsko klinično uporabo, določamo odmerek BB ob kontroli frekvence srca. Zvišujemo ga toliko časa, dokler se frekvenca srca v mirovanju ne zmanjša na 55–60 udarcev/min, oziroma za 25% glede vrednosti pred začetkom zdravljenja. Kadar se ob zdravljenju z BB kot stranski učinek pojavi ortostatska hipotenzija, pa le-ta omeji njihov odmerek (13). Z BB se zmanjša tveganje prve krvavitve varic za 40 do 50%, pomembno pa se zmanjša tudi umrljivost bolnikov (14).

Dolgo delujoči NT (Isosorbid-5-mononitrat in Isosorbid-dinitrat) znižujejo **R** v jetrnem žilju in v portosistemskih kolateralah. Povzročajo generalizirano vazodilatacijo in refleksno kontrakcijo splahnčnih žil, zato se zmanjša **Q** in **P** v veni porte (15). NT so donor vazodilatatorja dušikovega oksida (NO), ki se pri cirozi sintetizira v manjših količinah kot v zdravih jetrih. Neželen stranski učinek zdravljenja z NT je sistemska hipotenzija, ki lahko vodi v cirkulacijski kolaps s hujšimi posledicami, kot je npr. odpoved ledvic. NT zato za monoterapijo niso primerni, priporočajo jih le v kombinaciji z BB (16). Kombinacija BB in NT je bila pri preprečevanju prve krvavitve varic uspešnejša kot monoterapija z BB. V sedmih letih spremljanja je bila incidenca krvavitve pri bolnikih, ki se zdravijo z nadololom 29%, pri kombiniranem zdravljenju z isosorbid-5-mononitratom pa 12%. Bistvenih razlik v umrljivosti in stranskih pojavih med skupinama ni bilo (17).

Alternativa preprečevanja prve krvavitve varic z zdravili za znižanje **P** v veni porte je programsko endoskopsko zdravljenje, s katerim povzročimo trombozo in brazgotinjenje varic. Programsko sklerozacijo z alkoholnimi raztopinami v zadnjem desetletju vse bolj zamenjuje programska ligacija varic. Prednost ligacije je manj resnih zapletov in neželenih sojavov kot pri sklerozaciji. Metaanaliza kliničnih študij je pokazala, da je bila za preprečevanje prve krvavitve varic ligacija uspešnejša od BB ob enaki umrljivosti v obeh skupinah bolnikov. Programsko ligacijo varic za preprečevanje prve krvavitve priporočajo bolnikom z velikimi varicami, ki ne prenesejo zdravljenja z BB (18).

## Zdravljenje akutne krvavitve varic

Klinični znak akutne krvavitve varic je hematemeza, ki jo lahko spremlja sveža ali stara melena. Ob večji izgubi krvi je bolnik lahko hipotenziven in tahikarden, kar kaže na razvijajoči se hemoragični šok, ki ogroža življenje bolnika. Takoj je potrebno začeti nadomeščati izgubljeni znotrajžilni volumen, da preprečimo njegov nadaljnji razvoj. Bolnik zaradi spremljanja življenjskih znakov potrebuje zdravljenje na oddelku za intenzivno zdravljenje. V primeru hujših motenj hemostaze, ki pogosto spremljajo cirozo, je potrebno zdravljenje z infuzijo sveže zmrznjene plazme. Anemijo korigiramo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Takoj ko je to mogoče, je potrebno narediti urgentno GSK, da ugotovimo vir krvavitve in poskusimo krvavitve zaustaviti endoskopsko (19). Bolnikom, pri katerih je zelo velika verjetnost, da so vir krvavitve varice, lahko že pred urgentno GSK z empiričnim zdravljenjem z zdravili, ki zmanjšujejo **P** v veni porte, poskušamo zaustaviti ali vsaj zmanjšati krvavitve. Empirično zdravljenje z vaporetidom, sin-

tetičnim analogom somatostatina, je izboljšalo uspeh endoskopskega zdravljenja krvavitve, zmanjšalo število potrebnih transfuzij in število zgodnjih ponovitev krvavitve varic (20). Prednost empiričnega zdravljenja z zdravili je enostavna uporaba. V obliki intravenske injekcije in infuzije jo bolnik prejme že na terenu. Nekateri študije kažejo, da je takšno zdravljenje pri nadzoru akutne krvavitve varic skoraj enakovredno endoskopskemu zdravljenju, uspeh endoskopskega zdravljenja pa je po zdravljenju z zdravili za znižanje **P** v veni porte še boljši. Dodatek intravenske infuzije zdravila za znižanje **P** v veni porte po uspešnem endoskopskem zdravljenju pomembno zmanjša število zgodnjih ponovitev krvavitve. Največ se v ta namen uporabljajo **vazopresin** in **somatostatin** ter njuna sintetična analoga **terlipresin** in **oktreotid**. Vazopresin in terlipresin sta vazokonstriktorja, ki s kontrakcijo splahnčnih arteriol zmanjšata **Q** in s tem tudi **P** v veni porte. Zaradi hkratne sistemske vazokonstrikcije njuno uporabo pogosto spremljajo resni stranski pojavi, ki jih zmanjša dodatek NT. Somatostatin in oktreotid povzročata selektivno vazokonstrikcijo splahnčnih arteriol in inhibirata endogene vazodilatatorje (glukagon, vazoaktivni intestinalni polipeptid, substanca P...). Njuna prednost pred vazopresinom in terlipresinom je bistveno manjše število stranskih pojavov (21).

Z endoskopsko injekcijsko skleroterapijo (sklerozacijo) uspešno ustavimo krvavitve varic v 90% primerov (14). Velja za zlati standard, s katerim se primerjajo vsi novejši endoskopski načini zdravljenja. Z injiciranjem alkoholne raztopine (polidokanol, etanolamin) ob in v svetlino krvaveče varice povzročimo trombozo in ustavimo krvavitve. Za sklerozacijo se uporablja tudi tkivni adheziv N-butyl-2-cyanoakrylat (Histoacryl), ki ga vbrizgamo v svetlino krvaveče varice, kjer nastane polimerizacijski čep, ki zastavi krvavitve. Rezultati embolizacije s Histoacrylom so boljši kot pri sklerozaciji z etanolaminom predvsem pri bolnikih z zelo velikimi varicami in napredovalo cirozo. Ob tem pa sta pomembno manjša tudi smrtnost in število zgodnjih ponovitev krvavitve (22). Po sklerozaciji se lahko pojavijo tudi razni težki zapleti. Največkrat so to iatrogeni ulkusi, strikture in hematomi požiralnika. Ulkusi požiralnika lahko tudi krvavijo, najtežji zaplet pa je perforacija požiralnika. Število težkih zapletov je pomembno manjše pri ligaciji krvavečih varic (23). Druga pomembna prednost ligacije za ustavitev krvavitve varic je manjše število zgodnjih ponovitev krvavitve. Ligacija varic se zato vse bolj uveljavlja kot endoskopsko zdravljenje izbire krvavitve varic (24).

Najstarejša metoda za ustavljanje krvavitve varic je tamponada z balonskim katetrom (tamponada). Tamponada uspešno ustavi krvavitve pri približno enakem odstotku bolnikov kot zdravila, ki znižujejo **P** v veni porte, vendar je število zapletov pri tamponadi večje in ponovne krvavitve pogostejše. Uporaba tamponade se priporoča, kadar z zdravili za znižanje **P** v veni porte ne uspemo ustaviti krvavitve, urgentna GSK pa ni izvedljiva v primernem časovnem okviru, za premostitev časa, potrebne, da se omogoči izvedba urgentne GSK in endoskopskega zdravljenja. Priporočajo jo tudi, kadar z endoskopskim zdravljenjem ne uspemo ustaviti krvavitve, za premostitev časa, ki ga potrebujemo, da poskusimo krvavitve ustaviti z urgentnim interventnim radiološkim ali kirurškim posegom, vendar ne za več kot 48 ur (25).

Transjugularni Intrahepatični Portosistemski Shunt (TIPS) je novejša metoda za ustavljanje krvavitve varic s področja interventne radiologije. Interventni radiolog preko jugularne vene, zgornje in spodnje votle vene ter jetrnih ven uvede žilni kateter, s katerim v jetrih naredi povezavo – »shunt« med jetrnimi in portalnimi venami. Posledica je znižanje **P** v veni porte in varicah, zato se zmanjša in ustavi krvavitve. Urgentno vstavljanje TIPS za ustavitev krvavitve varic priporočajo, kadar krvavitve ni možno ustaviti z endoskopskimi posegi in zdravili, ki zmanjšujejo **P** v veni porte. TIPS uspešno ustavi krvavitve v 90%. Akutni zapleti TIPS so akutno pljučno

srce, akutno popuščanje levega prekata in poslabšanje portosistemske encefalopatije, dolgoročni zapleti pa so stenoza ali okluzija shunta (26).

Kirurško ustvarjanje žilnih povezav, ki znižajo **P** v veni porte, je starejši način ustavljanja krvavitve varic. Kirurške žilne povezave delimo na selektivne in neselektivne. Selektivne so narejene tako, da se ohrani pretok krvi skozi portalno žilje, zato jih spremlja manj poslabšanj portosistemske encefalopatije, ki je pogost zaplet neselektivnih žilnih povezav, pri katerih je pretok krvi skozi portalno žilje zelo zmanjšan. Kirurških žilnih povezav ni možno narediti pri bolnikih s trombozo v področju splahnih ven in pri bolnikih, ki imajo patološko spremenjeno splenično in/ali levo renalno veno. Z urgentnim kirurškim posegom poskušamo ustaviti krvavitve varic samo, kadar so vsi doslej našeti ukrepi za zaustavitev krvavitve neuspešni (14). Primerjava rezultatov ustavljanja krvavitve varic z urgentno operacijo, pri kateri so naredili porto-kavalni shunt z rezultati kombiniranja tamponade z balonskim katetrom in vazopresina za akutno ustavitev krvavitve ter kasnejšega elektivnega kirurškega posega, je pokazala, da so bili rezultati urgentnega kirurškega zdravljenja boljši (27). Druga kirurška metoda za ustavitev krvavitve varic je urgentna parcialna resekcija požiralnika s fundično gastrično devaskularizacijo. Zaradi zelo visoke smrtnosti bolnikov pri takšnem zdravljenju (do 80%) to metodo uporabijo le v izjemnih primerih, ko so izčrpane prav vse druge terapevtske možnosti za zaustavljanje krvavitve (28).

## Ukrepi za preprečevanje ponovitve krvavitve varic

Umrljivost ob krvavitvi varic je največja takoj po krvavitvi, nato pa se s pretekom časa zmanjšuje. Ponovitve krvavitve so najpogostejše v prvih dveh tednih, v šestih tednih pride do ponovitve v 65%, nato pa se verjetnost ponovitve krvavitve statistično izenači z možnostjo pojava prve krvavitve pri bolniku s cirozo (29). Zaradi visoke umrljivosti in zbolelosti ob ponovitvah krvavitve varic so potrebni ukrepi za preprečevanje ponovitve krvavitve, s katerimi tveganje ponovitve in pridruženih zapletov zmanjšamo (24). BB pomembno zmanjšajo možnost ponovitve krvavitve in dolgoročno izboljšajo preživetje. Rezultati so boljši pri bolnikih z napredovalo cirozo, brez hujših in z malo blagimi stranskimi pojavi (30). BB lahko za preprečevanje ponovne krvavitve dodamo še NT. Hemodinamsko spremljanje z merjenjem HPVG je pokazalo, da s kombinacijo BB in NT dosežemo ustrezno zmanjšanje HPVG pri 59% bolnikov, z monoterapijo z BB pa samo pri 38% (31). V kliničnih študijah se je kombinacija BB in NT izkazala za boljšo od samih BB le pri primerjavi omejenih podskupin bolnikov. Kombinirano zdravljenje je bilo uspešnejše pri podskupini bolnikov, mlajših od 50 let, v primerjavi z bolniki nad to starostno mejo. Preživetje pri uporabi kombinacije BB in NT v primerjavi z monoterapijo z BB je bilo boljše šele po preteku treh let. Med skupinama ni bilo pomembnih razlik v številu ponovitev krvavitve. V skupini s kombiniranim zdravljenjem pa je bilo pomembno večje število stranskih pojavov (32).

Za preprečevanje ponovitve krvavitve varic lahko uporabimo tudi endoskopsko zdravljenje. Programsko sklerozacijo varic izvajamo večkrat zaporedoma z eno- do dvotedenskimi premori (po navadi 4-6 ponovitev), dokler ne dosežemo popolne odstranitve varic. Slaba stran programske sklerozacije so postsklerozacijski ulkusi, iz katerih po zacelitvi lahko nastane stenoza požiralnika, ki se kot zaplet pojavlja zelo redko (33). Ker se varice po sklerozaciji v 50-70% primerov ponovijo, so potrebne po izkoreninjenju varic redne kontrolne GSK vsakih 6 do 12 mesecev (34). Tudi programska ligacija varic se izvaja večkrat zaporedoma z nekajtedenskimi presledki

(največkrat 3-4 ponovitve) do popolne odprave varic. Pri programski ligaciji varic je zapletov v primerjavi s programsko sklerozacijo veliko manj. Največkrat so to le površinski ulkusi, zelo redko pa stenoze (35).

Slabost programske ligacije varic so pogosti zgodnji recidivi varic, kljub temu pa programska ligacija varic zaradi manjšega števila zapletov priporočajo kot endoskopsko metodo izbire za preprečevanje ponovitve krvavitve varic (24). Vzrok za zgodnje ponovitve varic so paraezofagealne varice, ki jih ligacija ne zajame. Paraezofagealne varice, ki jih najbolje prikaže endoskopski ultrazvok, komunicirajo s sluzničnimi venami, ki se zaradi visokega tlaka ponovno razširijo v varice (36). Nekateri avtorji predlagajo kot optimalno endoskopsko zdravljenje kombinacijo ligacije in skleroterapije z uporabo minimalnih odmerkov sklerozantnih sredstev, ki pa povzročijo tudi trombozo paraezofagealnih varic. Pri kombiniranem endoskopskem zdravljenju je bilo manj zgodnjih ponovitev varic kot pri ligaciji in manj hudih zapletov kot pri sklerozaciji (37), vendar pa metaanaliza sedmih študij, ki so primerjale samo ligacijo s kombiniranim endoskopskim zdravljenjem, ni pokazala pomembne razlike v številu ponovnih krvavitvev in umrljivosti, ob tem, da je bilo v skupini s kombiniranim zdravljenjem pomembno večje število posledičnih stenoz požiralnika zaradi striktur (38).

Ena od možnosti za preprečevanje ponovitev krvavitve varic je tudi programska vstavitev TIPS, ki zmanjša **P** v veni porte. Absolutne kontraindikacije za TIPS so desnostransko srčno popuščanje, napredovala jetrna odpoved in huda portosistemska encefalopatija. Pri približno 20% bolnikov pride v dveh letih po vstavitvi TIPS do stenoz in/ali okluzije in odpovedi stenta s posledično ponovitvijo krvavitve varic. Večino odpovedi stentov uspešno rešijo z interventnimi radiološkimi posegi, bodisi rekanalizacijo obstoječega stenta ali vstavitvijo novega. Število odpovedi stentov in ponovitev krvavitve varic je manjše ob uporabi novejših stentov, ki so prevlečeni s plastičnimi materiali (39). Zaradi možnosti odpovedi je potrebno stent redno nadzorovati. Najprimernejša metoda za nadzor prehodnosti stenta je ultrazvok z meritvijo pretoka s pomočjo pulznega in barvnega Dopplerja. V primeru ultrazvočnih znakov odpovedi je za dokončno oceno potrebna angiografija, med katero se zaplet najpogosteje tudi reši, sicer pa je potrebno kirurško zdravljenje (40). TIPS za preprečevanje ponovitve krvavitve varic priporočajo bolnikom z napredovalo cirozo, pri katerih druge metode preprečevanja ponovitev krvavitve niso bile uspešne, če so kandidati za transplantacijo jeter (41).

Preprečevanje ponovitve krvavitve s kirurškim ustvarjanjem »shuntov« je primerno za bolnike z dobro ohranjeno funkcijo jeter. Boljše rezultate z manj zapleti so dosegli z ustvarjanjem selektivnih »shuntov«, ki delno ohranjajo pretok krvi v veni porte (42). Preprečevanje ponovitve krvavitve z devaskularizacijo ezofago-gastričnega prehoda po metodi »Sugiura« svetujejo bolnikom, ki imajo dobro ohranjeno funkcijo jeter, pri katerih varice nastanejo zaradi tromboze vene porte in lienalne vene in zato niso primerni kandidati za TIPS ali kirurško oblikovanje »shuntov« (43).

Visoka umrljivost in obolevnost ob krvavitvah varic je vzrok intenzivnih raziskav novih terapevtskih možnosti za preprečevanje ponovitve krvavitve. Poskusi kombiniranja ligacije in koagulacije varic z argonsko plazmo kažejo dobre uspehe pri izkoreninjenju varic, z manjšim številom ponovitev krvavitve kot pri uporabi same ligacije varic (44). Predmet intenzivnih raziskav so tudi antagonisti endotelinskih receptorjev. Vazokonstriktor endotelin povzroča kontrakcijo aktiviranih zvezdnih celic v cirotičnih jetrih, kar poveča **R** v sinusoidih. Bose-tan, antagonist endotelinskih receptorjev A in B, je na perfuzijskem modelu cirotičnih jeter zmanjšal **P** v veni porte za 20%, kar je odprlo nove perspektive v poskusih zmanjševanja **P** v veni porte in preprečevanju krvavitve varic (45). Veliko po-

zornosti posvečajo tudi vazodilatatorju dušikovemu oksidu (NO). NO se v cirotičnih jetrih sintetizira v manjših količinah kot v zdravih. Poskusi z injiciranjem adenovirusov, ki so jim z genetskim inženirstvom vstavili genom endotelne NO-sintaze v veno porte, so pokazali veliko povečanje sinteze NO v cirotičnih jetrih, s precejšnjim, vendar kratkotrajnim znižanjem **P** v veni porte (46). Veliko raziskav je usmerjenih v odkrivanje novih snovi, ki vplivajo na **P** v veni porte. Angiotenzin II povzroča kontrakcijo in proliferacijo aktiviranih jetrnih zvezdnih celic in s tem povečano sintezo fibrina. Losartan inhibira kontrakcijo aktiviranih zvezdnih celic pod vplivom angiotenzina II in s tem znižuje **P** v veni porte, z zmanjševanjem proliferacije in sinteze fibrina pa zavira tudi razvoj fibroze in ciroze (47). Tudi inhibitor angiotenzinske konvertaze, kaptopril, je zelo upočasnil napredovanje fibroze, povzročene z ligacijo žolčevodov v jetrih podgan (48). Podobne zaviralne učinke na razvoj fibroze so ugotovili tudi za inhibitorje endotelinskih receptorjev (49) in metabolit spironolaktona canrenon (50). Pri bolnikih s cirozo je zelo aktiviran renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, zato je bilo veliko raziskav posvečenih vplivu inhibitorjev angiotenzinske konvertaze in inhibitorjev angiotenzina II na **P** v veni porte in njihovi uporabi za preprečevanje krvavitve varic. Uporabo teh zdravil pri bolnikih s cirozo omejujejo stranski učinki, predvsem sistemska hipotenzija in poslabšanje ledvične funkcije zaradi njihovega vpliva na hemodinamiko ledvic (51). Prazosin, antagonist adrenergičnih receptorjev  $\alpha_1$ , je v kombinaciji s propranololom učinkoviteje zmanjšal HVPG kot kombinacija propranolola in NT, vendar z bistveno več stranskimi pojavi (52). Carvedilol je novejši BB, ki zelo učinkovito zniža **P** v veni porte, žal pa njegovo uporabo pogosto kot neželen učinek spremlja sistemska hipotenzija. Boljše rezultate z manj neželenih učinkov so dosegli pri uporabi majhnih odmerkov zdravila. Priporočajo, da se zdravljenje začne z minimalnim odmerkom zdravila, ki se nato individualno odmerja ob spremljanju krvnega tlaka. Za objektivizacijo uspešnosti carvedilola za preprečevanje krvavitve varic bo potrebno počakati na rezultate kliničnih študij (53). Nekateri avtorji menijo, da je lahko pomemben sprožilni dejavnik za začetek krvavitve tudi bakterijska okužba, ki povzroči sproščanje vazoaktivnih substanc s posledičnim zvišanjem **P** v veni porte in varicah. Za preprečevanje krvavitve predlagajo preventivno uporabo antibiotikov samostojno ali v kombinaciji z BB oz. drugimi zdravili, ki znižajo **P** v veni porte. Klinične študije navedene teorije še niso potrdile (54).

## Zaključki

Preprečevanje prve krvavitve varic je zelo pomembno zaradi poslabšanja napovedi izida pri bolniku po prvi krvavitvi. Rezultati kliničnih študij so potrdili, da je v ta namen uporaba BB propranolola ali nadolola, ki ju mora bolnik jemati doživljenjsko, najprimernejše.

Zdravljenje akutne krvavitve varic je potrebno začeti takoj, že pred sprejemom v bolnišnico z nadomeščanjem intravaskularnega volumna in intravensko aplikacijo vazoaktivnih zdravil, ki znižajo **P** v veni porte in varicah ter s tem ustavijo ali vsaj zmanjšajo krvavitev. Endoskopsko zdravljenje je najuspešnejši način ustavljanja krvavitve varic. Izbiramo lahko med endoskopsko sklerozacijo, embolizacijo ali ligacijo varic. Uspešnost naštetih metod je povsem primerljiva, vsaka pa ima svoje prednosti in pomanjkljivosti. Rezultati kliničnih študij so pokazali največ prednosti ligacije varic, zato velja za metodo izbire za ustavljanje krvavitve varic. Uspešno endoskopsko zdravljenje dopolnimo z zdravljenjem z vazoaktivnimi zdravili za zniževanje **P** v veni porte prve dni po krvavitvi, s čimer preprečimo zgodnjo ponovitev. Če krvavitve ne uspemo ustaviti endoskopsko, je potrebna urgentna vstavev TIPS ali urgenten kirurški poseg. V času, ki je potreben, da bolnika pe-

ljemo do centra, v katerem lahko navedene posege izvedejo, pa poskusimo krvavitev ustaviti z balonsko tamponado in zdravili, ki znižujejo **P** v veni porte.

BB so najučinkovitejši tudi za preprečevanje ponovitve krvavitve iz varic. Monoterapije z NT zaradi stranskih pojavov ne priporočajo. Če zdravljenje z BB kot monoterapijo ni uspešno, jih lahko kombiniramo z NT. Za natančno spremljanje **P** v veni porte bi bilo potrebno meriti spremembe HVPG. Takšno spremljanje zaradi invazivnosti ni primerno za rutinsko uporabo, zato pri individualnem prilagajanju odmerka BB upoštevamo frekvenco srčnega utripa in krvni tlak. Pri bolnikih, ki BB ne prenašajo, je izbira zdravljenja programska ligacija varic, ki zaradi manjšega števila zapletov vse bolj zamenjuje programsko sklerozacijo. Kombinacija ligacije in sklerozacije ni pokazala pomembnejše prednosti pred ligacijo pri preprečevanju ponovitev krvavitve in preživetju bolnikov. Vstavev TIPS za preprečevanje ponovitve krvavitve varic priporočajo bolnikom z napredovalo cirozo, pri katerih drugi ukrepi niso bili uspešni in so kandidati za presaditev jeter. Kirurško oblikovanje »shuntov« priporočajo bolnikom z dobro ohranjeno funkcijo jeter, ki zaradi etiologije portalne hipertenzije niso kandidati za TIPS.

Intenzivno se iščejo nove možnosti za preprečevanje in zdravljenje krvavitve varic. Dobre rezultate eksperimentalnih študij pa bo potrebno preveriti še s primernimi kliničnimi študijami.

## Literatura

- Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology – principles and practice*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2002.
- Chalasanani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox CM, et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(11): 3285–91.
- Arroyo V, Bosch J, Bruix J, Ginès P, Navasa M, Rodés J, et al. Therapy in hepatology. Barcelona: Ars Medica; 2001.
- D'Amico G, De Franchis R, Torri V. End-of-the-century reappraisal of the 6-week outcome of upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology* 1999; 116 Suppl: 1199A.
- De Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterology Clin N Am* 1992; 21: 85–101.
- Sherman IA, Dlugosz JA, Barker F, Sadeghi FM, Pang KS. Dynamics of arterial and portal venous flow interactions in perfused rat liver: an intravital microscopic study. *Am J Physiol* 1996; 271(1Pt1): G201–10.
- Kocijančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1998.
- Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419–24.
- Schepis F, Cammà C, Neforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001; 33: 333–8.
- Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32: 930–4.
- Hillon P, Lebre D, Munoz C, Jungers M, Goldfarb G, Benhamou JP. Comparison of the effects of a cardioselective and a nonselective beta-blocker on portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1982; 2: 528–31.
- Garcia-Pagan JC, Escorsell A, Moitinho E, Bosch J. Influence of pharmacological agents on portal hemodynamics: basis for its use in the treatment of portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999; 19(4): 427–38.
- Lowe RC, Grace ND. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 665–76.
- Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345: 669–81.
- Escorsell A, Feu F, Bordas JM, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J, et al. Effects of isosorbide-5-mononitrate on variceal pressure and systemic and splanchnic haemodynamic in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 423–9.
- Angelico M, Lionetti R. Long-acting nitrates in portal hypertension: to be or not to be? *Dig Liver Dis* 2001; 33: 205–11.
- Merkel C, Marin R, Sacerdoti D, Donada C, Cavallarin G, Torboli P, et al. 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: 324–9.
- Imperiale TF, Chalasanani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33: 802–7.

19. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, et al. Harrison's principles of internal medicine. 15<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 2001.
20. Calès P, Masliah C, Bernard B, Garnier PP, Silvain C, Szostak-Talbodec N, et al. Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 23-8.
21. Pulanič R. Medikamentna terapija krvarenja iz varikoziteta jednjaka i želuca: mjesto i uloga vazoaktivnih lijekova. *Lijec Vjesn* 2000; 122: 276-83.
22. Maluf-Filho F, Sakai P, Ishioka S, Matuguma SE. Endoscopic sclerosis versus cyanoacrylate endoscopic injection for the first episode of variceal bleeding: a prospective, controlled, and randomized study in Child-Pough class C patients. *Endoscopy* 2001; 33: 421-7.
23. Schmitz RJ, Sharma P, Badr AS, Qamar MT, Weston AP. Incidence and management of esophageal stricture formation, ulcer bleeding, perforation and massive hematoma formation from sclerotherapy versus band ligation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 437-41.
24. Seewald S, Seitz U, Yang AM, Soehendra N. Variceal bleeding and portal hypertension: still a therapeutic challenge? *Endoscopy* 2001; 33: 126-39.
25. Avgerinos A, Armonis A. Balloon tamponade technique and efficacy in variceal haemorrhage. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 207: 11-6.
26. Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 457-73.
27. Orloff MJ, Bell RH Jr, Orloff MS, Hardison WG, Greenburg AG. Prospective randomized trial of emergency portocaval shunt and emergency medical therapy in unselected cirrhotic patients with bleeding varices. *Hepatology* 1994; 20: 863-72.
28. Jalan R, John TG, Redhead DN, Garden OJ, Simpson KJ, Finlayson ND, et al. A comparative study of emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt and esophageal transection in the management of uncontrolled variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1932-7.
29. Smith JL, Graham DY. Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology* 1982; 82: 968-73.
30. Bernard B, Lebrech D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997; 25: 63-70.
31. Bureau C, Peron JM, Alric L, Morales J, Sanchez J, Barange K, et al. »A La Carte« treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002; 36: 1361-6.
32. Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000; 31: 1239-45.
33. Kahn D, Jones B, Bornman PC. Incidence and management of complications after injection sclerotherapy: a ten-year prospective evaluation. *Surgery* 1989; 105: 160-5.
34. Waked I, Korula J. Analysis of long-term endoscopic surveillance during follow-up after variceal sclerotherapy from a 13-year experience. *Am J Med* 1997; 102: 192-9.
35. Young MF, Sanowski RA, Rasche R. Comparison and characterization of ulcerations induced by endoscopic ligation of esophageal varices versus endoscopic sclerotherapy. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 119-22.
36. Leung VK, Sung JJ, Ahuja AT, Tumala IE, Lee YT, Lau JY, et al. Large paraesophageal varices on endosonography predict recurrence of esophageal varices and rebleeding. *Gastroenterology* 1997; 112: 1811-6.
37. Dagher L, Burroughs A. Variceal bleeding and portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 81-8.
38. Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 623-9.
39. Ong JP, Sands M, Younossi ZM. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS): a decade later. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 14-28.
40. Ferguson JM, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Allan PL. The role of duplex and colour Doppler ultrasound in the follow-up evaluation of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS). *Br J Radiol* 1995; 68: 587-9.
41. Rosch J, Keller FS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: present status, comparison with endoscopic therapy and shunt surgery, and future perspectives. *World J Surg* 2001; 25: 337-45.
42. Orozco H, Mercado MA. The evolution of portal hypertension surgery: lessons from 1000 operations and 50 years' experience. *Arch Surg* 2000; 135: 1389-93.
43. Selzner M, Tuttle-Newhall JE, Dahm F, Suhocki P, Clavien PA. Current indication of a modified Sugiura procedure in the management of variceal bleeding. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 166-73.
44. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Meucci C, Piscopo R. Argon plasma coagulation prevents variceal recurrence after band ligation of esophageal varices: preliminary results of a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 467-71.
45. Sogni P, Moreau R, Gomola A, Gadano A, Cailmail S, Calmus Y, et al. Beneficial hemodynamic effects of bosentan, a mixed ET(A) and ET(B) receptor antagonist, in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1998; 28: 655-9.
46. Fevery J, Roskams T, Van de Casteele M, Omasta A, Janssens S, Desmet V, et al. No synthase in the liver: prospects of in vivo gene transfer. *Digestion* 1998; 59 Suppl 2: 58-9.
47. Bataller R, Gines P, Nicolas JM, Gorbign MN, Garcia-Ramallo E, Gasull X, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 118: 1149-56.
48. Jonsson JR, Clouston AD, Ando Y, Kellemen LI, Horn MJ, Adamson MD, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2001; 121: 148-55.
49. Rockey DC. Vasoactive agents in intrahepatic portal hypertension and fibrogenesis: implications for therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1261-5.
50. Caligiuri A, De Franco RM, Romanelli RG, Gentilini A, Meucci M, Failli P, et al. Antifibrogenic effects of canrenone, an antialdosteronic drug, on human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2003; 124: 504-20.
51. Vlachogiannakos J, Tang AK, Patch D, Burroughs AK. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II antagonists as therapy in chronic liver disease. *Gut* 2001; 49: 303-8.
52. Albillos A, Garcia-Pagan JC, Iborra J, Bandi JC, Cacho G, Perez-Paramo M, et al. Propranolol plus prazosin compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the treatment of portal hypertension. *Gastroenterology* 1998; 115: 116-23.
53. Tripathi D, Therapondos G, Lui HF, Stanley AJ, Hayes PC. 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: 373-80.
54. Goulis J, Patch D, Borroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999; 353: 139-42.