

Leki beta-adrenolityczne w marskości wątroby

Beta-blockers in hepatic cirrhosis

Łukasz Rojek,
Krystian Adrych,
Marian Smoczyński

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego
w Gdańsku

STRESZCZENIE

Naturalny przebieg schorzenia, jakim jest marskość wątroby, wiąże się ze stopniowym wzrostem ciśnienia w układzie wrotnym. Manifestuje się on między innymi pojawieniem się żylaków przełyku. Naturalna ewolucja żylaków przełyku pozostawionych bez jakiegokolwiek leczenia charakteryzuje się powolnym, progresywnym ich wzrostem, aż do momentu pęknięcia i wystąpienia masywnego krwotoku. Nieselektywne leki β -adrenolityczne redukują ciśnienie w układzie wrotnym przez zmniejszenie pojemności minutowej serca (blokada β_1 receptorów) oraz zwiększenie oporu naczyń trzewnych (blokada β_2 receptorów). Liczne badania kliniczne potwierdziły ich skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej krwawień z żylaków przełyku u pacjentów z marskością wątroby. Aktualne zalecenia dotyczące diagnostyki, prewencji i leczenia nadciśnienia wrotnego zostały przedstawione w rekomendacjach określanych jako Baveno V.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 1, 31–36

słowa kluczowe: marskość wątroby, nadciśnienie wrotne, żylaki przełyku, nieselektywne β -adrenolityki

ABSTRACT

Cirrhosis of the liver in its natural course is associated with a gradual increase of the portal pressure. Esophageal varices are a sign of portal hypertension. If left untreated or uncontrolled, esophageal varices can progressively increase resulting in rupture and massive bleeding. Nonselective beta-blockers lessen portal pressure by lowering cardiac output (β_1 receptors blockage) and elevating resistance of the splanchnic vessels (β_2 receptors blockage). Many clinical trials have proven the efficacy of beta-blockers in primary and secondary prevention of bleeding from the esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver. Current diagnostic, preventive and treatment procedures of portal hypertension has been outlined in the Baveno V recommendations.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, vol. 5, no 1, 31–36

key words: hepatic cirrhosis, portal hypertension, esophageal varices, non-selective beta-blockers

Adres do korespondencji:

lek. Łukasz Rojek
Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel./faks: (58) 349 25 22
e-mail: lrojek@gumed.edu.pl

**Nieselektywne
 β -adrenolityki słuŹą jako
leki obniŹające ciŹnienie
w ukłádzie wrotnym
u pacjentów z marskoŹcią
wątroy**

Naturalny przebieg schorzenia, jakim jest marskoŹć wątroy, wiąŹe się ze stopniowym wzrostem ciŹnienia w ukłádzie wrotnym. W momencie rozpoznania marskoŹci u 40–60% pacjentów występuje kliniczna manifestacja podwyŹszonego ciŹnienia wrotnego pod postacią Źylaków przełyku [1, 2].

NadciŹnienie wrotne jest definiowane jako patologiczny wzrost ciŹnienia krwi w ukłádzie naczyń wrotnych, charakteryzujący się wzrostem gradientu wątrobowo-Źylnego (HVPG, *hepatic venous pressure-gradient*) powyŹej 5 mm Hg. Źylaki przełyku i wodobrzusze pojawiają się, gdy HVPG przekroczy 10 mm Hg, a ryzyko krwawienia z Źylaków przełyku istotnie wzrasta, gdy HVPG zwiŹkszy się do ponad 12 mm Hg. Krwawienie z Źylaków przełyku u pacjentów z marskoŹcią wątroy jest obarczone znaczną ŹmiertelnoŹcią — ocenianą na około 15–20% w okresie 6 tygodni po incydencie

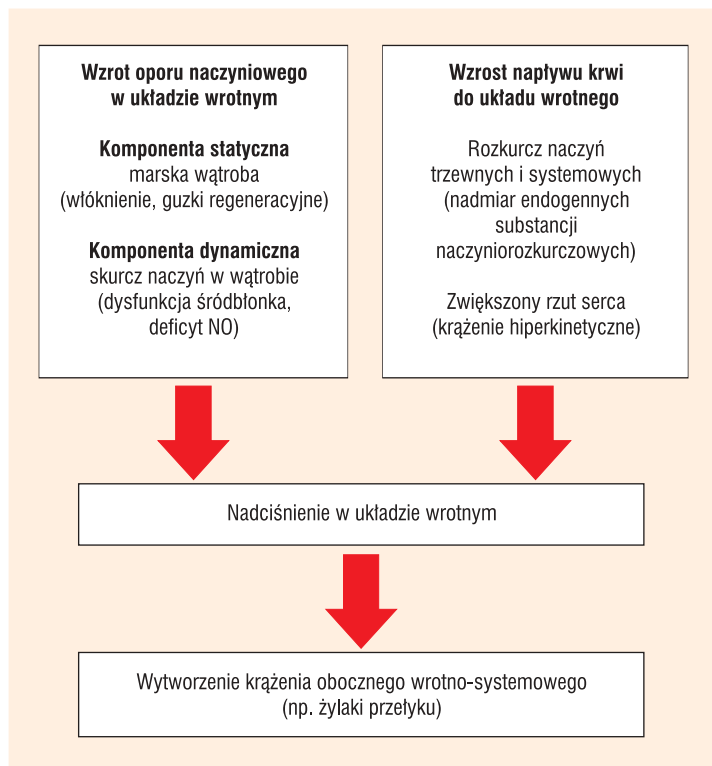
krwawienia [3]. Patofizjologię nadciŹnienia wrotnego przedstawiono na rycinie 1.

Leki zwiŹkszające dostępnosć NO w krąŹeniu wewnątrzwątrobowym (nitraty, simwastatyna), leki blokujące aktywnoŹć adrenergiczną (prazosyna, klonidyna) lub blokujące ukłád renina–angiotensyna–aldosteron (kaptopril, losartan, irbesartan) działają poprzez rozkurcz naczyń wewnątrzwątrobowych — tym samym obniŹają ciŹnienie w ukłádzie wrotnym. Niestety, leki te (z wyjątkiem simwastatyny) działają równieŹ wazodylatacyjnie w ukłádzie systemowym, powodując nasilenie rozkurczu naczyń (hipotensja) i wtórnie retencję sodu i skurcz naczyń nerkowych. Ich stosowanie u pacjentów z marskoŹcią wątroy ma więc ograniczone zastosowanie.

Leki β -adrenolityczne (BB, *beta-blockers*) to substancje stosowane w medycynie od lat 60. ubiegłego stulecia. Szkocki farmakolog James Whyte Black stworzył pierwszy BB — pronethalol. Lek ten nie zyskał długotrwałej aprobaty klinicznej ze względu na działanie rakotwórcze. W 1964 roku Black i wsp. zaprezentowali kolejny BB — propranolol. Za osiágnięcia w badaniach nad lekami β -adrenolitycznymi Black został uhonorowany w 1988 roku Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny.

Obecnie BB sá szeroko wykorzystywaną grupą leków. Znalazły zastosowanie w leczeniu choroby wieńcowej, niewydolnoŹci i zaburzeniach rytmu serca oraz nadciŹnienia tętniczego. Nieselektywne β -adrenolityki (NSBB, *non-selective beta-blockers*) stosuje się równieŹ w hepatologii. SłuŹą jako leki obniŹające ciŹnienie w ukłádzie wrotnym u pacjentów z marskoŹcią wątroy.

Takie NSBB jak propranolol, timolol i nadolol redukujá ciŹnienie w ukłádzie wrotnym przez zmniejszenie pojemnoŹci minutowej serca (blokada β_1 receptorów) oraz zwiŹkszenie oporu naczyń trzewnych (blokada β_2 receptorów). Karwedilol, jako specyficzny NSBB, wykazuje równieŹ dodatkowá aktywnoŹć naczyniorozkurczającą zwiázaną



Rycina 1. Patofizjologia nadciŹnienia wrotnego

z blokadą receptorów α_1 -adrenergicznych. Jego działanie naśladuje więc terapię skojarzoną propranololem i prazosyną. Aktywność α_1 -adrenolityczna karwedilolu jest nieznaczna i szacowana na około dziesiątą część aktywności β -adrenolitycznej tego leku. Z kolei siła blokady receptorów β przez karwedilol jest 2–4 razy silniejsza niż przez propranolol.

W maju 2010 roku w Baveno we Włoszech odbyło się spotkanie grupy badawczej zajmującej się nadciśnieniem wrotnym. Jego efektem jest konsensus (określany jako Baveno V), który zawiera szczegółowe informacje o diagnostyce, profilaktyce i terapii nadciśnienia wrotnego [4]. Ustalenia konsensusu zostaną przytoczone poniżej.

PACJENT Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY BEZ ŻYŁAKÓW PRZEŁYKU

Zahamowanie tworzenia się krążenia obocznego — w tym żyłaków przełyku — jest kluczowym celem w prewencji krwawienia z przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby.

Na modelu zwierzęcym nadciśnienia wrotnego zaobserwowano, że stosowanie NSBB (propranololu) spowalniało tworzenie się naczyń krążenia obocznego [5]. Groszmann i wsp. [1] podczas obserwacji pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym, ale bez żyłaków przełyku i/lub żołądka, trwającej średnio 54,9 miesiąca, nie stwierdzili ochronnego działania timololu (NSBB) na tworzenie się nowych żyłaków. Ponadto w tym wieloośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym (RCT, *randomized, controlled trials*) nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w przeżywalności, częstości występowania wodobrzusza, encefalopatii między grupą pacjentów stosujących timolol a grupą otrzymującą placebo [1].

Podsumowanie: Mimo prewencyjnego działania na modelach zwierzęcych NSBB nie zabezpieczają przed pojawieniem się żyłaków przełyku i/lub żołądka u człowieka.

Jednocześnie stosowanie tych leków nie jest wolne od działań niepożądanych. Tym samym, zgodnie z konsensusem Baveno V, NSBB nie znajdują zastosowania we wczesnej profilaktyce (*preprimary prophylaxis*) i nie można rekomendować ich jako leki chroniące przed wytworzeniem krążenia obocznego [4]. U pacjentów z marskością wątroby, u których nie stwierdzono jeszcze żyłaków górnego odcinka przewodu pokarmowego, należy wykonywać co 2 lata kontrolną esofagogastroduodenoskopię celem poszukiwania omawianych struktur.

PACJENT Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY I ŻYŁAKAMI PRZEŁYKU, BEZ KRWOTOKU Z ŻYŁAKÓW W WYWIADZIE

Naturalna ewolucja żyłaków przełyku pozostawionych bez jakiegokolwiek leczenia charakteryzuje się powolnym, progresywnym ich wzrostem aż do momentu pęknięcia i ujawnienia się masywnego krwotoku [2]. Szacuje się, że w przeciągu 2 lat około 25% pacjentów z marskością wątroby doświadczy krwawienia z żyłaków przełyku [6]. Najważniejszymi czynnikami ryzyka krwawienia z żyłaków są: ich rozmiar (ryzyko krwawienia w pierwszym roku od stwierdzenia żyłaków wynosi dla małych i dużych żyłaków przełyku odpowiednio 5 i 15%), obecność czerwonych znamion na powierzchni żyłaków oraz stopień wydolności wątroby (grupa B i C wg skali Childa-Pugha) [3]. Dlatego też, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia pierwszego krwawienia z żyłaków — będącego bezpośrednim zagrożeniem życia — wskazane jest stosowanie profilaktyki pierwotnej.

Merkel i wsp. [7] w opublikowanym w 2004 roku wieloośrodkowym RCT zaobserwowali, że stosowanie NSBB (nadolol) hamowało progresję małych żyłaków w większe i tym samym zmniejszało ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Nie stwierdzono jednak statystycznej różnicy w przeżywalności pacjentów otrzymujących nadolol i placebo [7].



U pacjentów z marskością wątroby, u których nie stwierdzono jeszcze żyłaków górnego odcinka przewodu pokarmowego, należy wykonywać co 2 lata kontrolną esofagogastroduodenoskopię



Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia pierwszego krwawienia z żyłaków — będącego bezpośrednim zagrożeniem życia — wskazane jest stosowanie profilaktyki pierwotnej



Obecnie wskazaniem do włączenia NSBB są duże żylaki, małe żylaki przełyku z czerwonymi znamionami oraz małe żylaki u pacjentów z marskością wątroby w stadium wydolności C według skali Childa-Pugha



Metodą prewencji pierwotnej może być endoterapia — zakładanie gumowych opasek na żylaki przełyku (EBL, *endoscopic band ligation*)

Skuteczność NSBB (nadolol, propranolol) w prewencji pierwszego krwawienia z żylaków przełyku (bez względu na ich wielkość) wielokrotnie potwierdzono w RCT. Poynard i wsp. [8] wysunęli wniosek, że stosowanie przez dwa lata NSBB zabezpieczało $78 \pm 3\%$ pacjentów przed pierwszym epizodem krwawienia w porównaniu z grupą kontrolną $65 \pm 3\%$ ($p = 0,002$) oraz zwiększało przeżywalność z $68 \pm 3\%$ do $71 \pm 3\%$ ($p = 0,34$). Wzrost przeżywalności pacjentów stosujących NSBB w przytaczanej analizie, a także w późniejszych badaniach nie uzyskał istotności statystycznej.

Karwedilol — przedstawiciel leków β -adrenolitycznych III generacji — wzbudził zainteresowanie hepatologów, gdyż sam w sobie ma dwa mechanizmy działania: blokuje adrenergiczne receptory β (niespecyficzenie) i równocześnie blokuje receptor α_1 . Banares i wsp. [9] w RCT ocenili wpływ karwedilolu i propranololu na parametry hemodynamiczne u pacjentów z marskością wątroby i żylakami przełyku, u których nie doszło jeszcze do krwawienia z przewodu pokarmowego. Karwedilol powodował większe obniżenie HVPG niż propranolol ($-19 \pm 2\%$ v. $-12 \pm 2\%$; $p < 0,001$). Jednocześnie, podobnie jak HVPG, średnie ciśnienie krwi było bardziej obniżane przez karwedilol niż propranolol ($-11 \pm 1\%$ v. $-5 \pm 3\%$; $p = 0,05$) [9].

U około 30% pacjentów ze średnimi lub dużymi żylakami przełyku stosowanie NSBB jest przeciwwskazane lub też nie tolerują oni tych leków. Alternatywną metodą prewencji pierwotnej może być endoterapia — zakładanie gumowych opasek na żylaki przełyku (EBL, *endoscopic band ligation*). W przeglądzie systematycznym RCT, opublikowanym w 2007 roku, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zabezpieczeniu przed pierwszym krwawieniem z żylaków ani w przeżywalności między EBL a NSBB [10].

Analogicznie jak w leczeniu nadciśnienia tętniczego, stosowanie monoterapii pod postacią NSBB jest często niewystar-

czające i nie udaje się uchronić wszystkich pacjentów przed krwotokiem z żylaków przełyku. Poszukuje się więc skutecznych połączeń różnych leków (np. NSBB + spironolakton, NSBB + monoazotan izosorbidu), aby osiągnąć cel, jakim jest profilaktyka pierwotna. Dotychczasowe wyniki badań nie pozwalają wskazać optymalnej terapii skojarzonej, dlatego też potrzebne są dalsze badania kliniczne.

Podsumowanie: Zgodnie z ustaleniami Baveno V obecnie wskazaniem do włączenia NSBB są duże żylaki, małe żylaki przełyku z czerwonymi znamionami oraz małe żylaki u pacjentów z marskością wątroby w stadium wydolności C według skali Childa-Pugha. U pacjentów z jedynie małymi żylakami, u których ryzyko krwawienia i śmierci jest względnie niskie, NSBB stosuje się opcjonalnie — obecnie nie ma jednoznacznie przekonujących dowodów na korzyści stosowania NSBB w tej grupie pacjentów [3, 4]. Zabieg EBL należy oferować pacjentom, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania NSBB lub którzy nie tolerują tych leków. Z powodu braku wystarczających dowodów z badań klinicznych, obecnie nie można rekomendować żadnej terapii skojarzonej w prewencji pierwotnej krwawienia z żylaków przełyku jako metody skuteczniejszej niż NSBB lub EBL.

PACJENT Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY I ŻYŁAKAMI PRZEŁYKU, PO INCYDENCIE KRWAWIENIA Z ŻYŁAKÓW

Pacjenci, którzy przeżyją pierwszy epizod krwotoku z żylaków przełyku, są obarczeni wysokim ryzykiem ponownego krwawienia (60% w przeciągu pierwszego roku po pierwszym epizodzie krwawienia). Dlatego też jak najszybciej należy wdrożyć wtórną profilaktykę (od 6. dnia po krwawieniu) [4].

W 1981 roku Lebrech i wsp. [11] porównali w grupie 74 pacjentów propranolol z placebo w prewencji wtórnej nawrotu krwawie-

nia z żyłaków przełyku. Rok po krwotoku 96% pacjentów otrzymujących propranolol nie doświadczyło ponownego krwawienia, w porównaniu z 50% pacjentów otrzymujących placebo ($p = 0,0001$) [11]. W kolejnych badaniach potwierdzono, że NSBB obniżają częstość ponownego krwawienia do 37–57%. Dodatkowo leki te zmniejszają śmiertelność pacjentów do 13–39% [12].

Obecnie najskuteczniejszą metodą zabezpieczenia pacjenta przed kolejnym krwawieniem z żyłaków przełyku jest połączenie farmakoterapii i endoterapii, tj. NSBB i EBL. Dzięki tak skojarzonemu leczeniu częstość nawrotu krwawienia zmniejszyła się z 38% (tylko EBL) do 14% ($p = 0,006$). Jednak w RCT, które tego dowiodło, przedstawionym przez de la Pena i wsp., nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w przeżywalności pacjentów [13]. W opublikowanej w 2008 roku metaanalizie stwierdzono, że terapia skojarzona (endoterapia i farmakoterapia) w statystycznie istotny sposób obniża ryzyko krwawienia z żyłaków u pacjentów z marskością wątroby w większym stopniu niż każda z wymienionych terapii stosowana oddzielnie. Zaobserwowano również korzyść z terapii skojarzonej pod postacią zmniejszenia śmiertelności, jednak różnice te nie były istotne statystycznie [14].

Podsumowanie: Według ustaleń Baveno V, pacjenci, którzy nie byli objęci pierwotną profilaktyką, powinni otrzymać NSBB i EBL. Natomiast u chorych, u których mimo stosowania NSBB doszło do krwawienia z żyła-

ków przełyku, powinno się utrzymać dotychczasowe leczenie i dodatkowo zastosować EBL. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania NSBB lub nietolerujących tych leków jako profilaktykę wtórną stosuje się jedynie EBL. Chorzy, u których nie można zastosować EBL, powinni otrzymywać NSBB w skojarzeniu z monoazotanem izosorbidu.

INFORMACJE PRAKTYCZNE

Początkowa doustna dobową dawką NSBB stosowana w prewencji krwawienia z przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby powinna być relatywnie mała: dla propranololu 40 mg, dla nadololu 40 mg, dla karwedilolu 6,25 mg. Dawkę należy stopniowo zwiększać co 1–2 tygodnie, aż do maksymalnej dawki dobrze tolerowanej przez pacjenta lub gdy akcja serca zmniejszy się poniżej 55 uderzeń/min, lub gdy skurczowe ciśnienie tętnicze będzie mniejsze niż 90 mm Hg. Niestety, redukcja akcji serca nie koreluje z redukcją ciśnienia w układzie wrotnym, jest jednak użytecznym parametrem sprawdzającym współpracę pacjenta z lekarzem. Terapia NSBB powinna być kontynuowana nieprzerwanie, gdyż odstawienie leku wiąże się z ponownym zwiększeniem ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego. Prowadzenie profilaktyki za pomocą NSBB nie wymaga kontroli endoskopowej ani specjalnych umiejętności, jest tańsze niż EBL, wiąże się jednak z wystąpieniem działań niepożądanych, takich jak na przykład bradykardia, hipotensja czy też ogólne zmęczenie.



Prowadzenie profilaktyki za pomocą NSBB nie wymaga kontroli endoskopowej ani specjalnych umiejętności

PIŚMIENNICTWO

1. Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J. i wsp. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2254–2261.
2. Garcia-Pagan J.C., De Gottardi A., Bosch J. Review article: the modern management of portal hypertension — primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28: 178–186.
3. Garcia-Tsao G., Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 823–832.

4. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2010; 53: 762–768.
5. Sarin S.K., Groszmann R.J., Mosca P.G. i wsp. Propranolol ameliorates the development of portal-systemic shunting in a chronic murine schistosomiasis model of portal hypertension. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 1032–1036.
6. Villanueva C., Balanzo J. Variceal bleeding. Pharmacological treatment and prophylactic strategies. *Drugs* 2008; 68 (16): 2303–2324.
7. Merkel C., Martin R., Angeli P. i wsp. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 127: 476–484.
8. 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. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1532–1538.
9. 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: 1367–1373.
10. Gluud L.L., Klingenberg S., Nikolova D., Gluud C. Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am. J. Gastroenterology* 2007; 102: 2842–2848.
11. Lebrech D., Poynard T., Hillon P., Benhamou J.P. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis — a controlled study. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 1371–1374.
12. Bosch J., Garcia-Pagan J.C. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 952–954.
13. de la Pena J., Brullet E., Sanchez-Hernandez E. i wsp. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 41: 572–578.
14. Gonzalez R., Zamora J., Gomez-Camarero I. i wsp. Meta-analysis: combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149: 109–122.