

ПРИМЕНА СОМАТОСТАТИНА И ОКТРЕОТИДА У ЛЕЧЕЊУ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИХ КРВАРЕЊА

Наташа Мијаиловић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац

THE USE OF SOMATOSTATIN AND OCTREOTIDE IN THE TREATMENT OF GASTROINTESTINAL BLEEDING

Natasa Mijailovic

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

САЖЕТАК

Крварења из горњих делова гастроинтестиналног тракта представљају најчешћа хитна стања у гастроентерологији са значајним стопама морбидитета и морталитета. Крварења из горњих делова гастроинтестиналног тракта подељена су на вариксна и невариксна крварења јер се код ових двеју патологија клиничке карактеристике пацијената, ендоскопска и фармаколошка терапија, стопе поновног крварења, као и сама прогноза болести веома разликују. Акутна вариксна крварења представљају главну компликацију портне хипертензије и најчешћи узрок смрти код пацијената оболелих од цирозе јетре. Тренутно важеће препоруке за лечење акутног вариксног крварења подразумевају комбинацију фармаколошке и ендоскопске терапије. Са применом вазоактивних лекова (пожељно соматостатин или терлипесин) треба почети чим се посумња на крварење вариксног порекла (најбоље у току транспорта у болницу) и наставити још 2–5 дана да би се спречило поновно крварење. Избор лека зависи од његове доступности и искуства клиничара у његовој примени. Соматостатин и његов аналог, октреотид, користе се већ три деценије у лечењу акутних вариксних крварења. Ови лекови делују тако што смањују портални притисак и колатерални проток крви. Озбиљна нежељена дејства код примене ових лекова изузетно су ретка. Соматостатин и октреотид су изузетно безбедни и ефикасни и њихова примена не захтева посебну стручност. Управо због тога они представљају терапију првог реда у лечењу акутних вариксних крварења.

Кључне речи: хипертензија, портна; езофагеални и гастрични варикозитети; крварење; соматостатин; октреотид.

УВОД

Крварења из гастроинтестиналног тракта представљају изузетно озбиљна и ургентна стања у клиничкој пракси. Узроци крварења су врло различити, а из дидактичких разлога ова крварења подељена су на крварења из горњих и доњих делова гастроинтестиналног тракта. Акутна крварења из горњих делова гастроинтестиналног тракта (делови од

ABSTRACT

Acute upper gastrointestinal bleeding is the most common gastroenterological emergency and has a considerable morbidity and mortality. Acute upper gastrointestinal bleeding can be divided into variceal and non-variceal bleeding. This is because these two pathologies differ in patient characteristics, endoscopic and medical management, rebleeding rates and prognosis. Acute variceal bleeding is a major complication of portal hypertension and represents the leading cause of death in patients with cirrhosis. It is currently recommended to combine pharmacological and endoscopic therapies for the initial treatment of the acute bleeding. Vasoactive drugs (preferably somatostatin or terlipressin) should be given as soon as variceal bleeding is suspected (ideally during the transfer to hospital) and maintained afterwards for 2-5 days to prevent early rebleeding. The choice of drug largely depends on local availability and clinician's experience in its use. Somatostatin and its analogue octreotide have been used for three decades in treatment of acute variceal bleeding. These drugs have been shown to decrease portal venous pressure and collateral blood flow. Major side effects of somatostatin and octreotide are extremely rare. These vasoactive drugs are effective, safe and their administration does not require any special procedure or expertise. That is the reason why these agents should be used as the first-line of treatment acute esophageal variceal bleeding.

Keywords: hypertension, portal; esophageal and gastric varices; hemorrhage; somatostatin; octreotide.

усне дупље до Treitz-овог лигамента) најчешћа су ургентна стања у гастроентерологији, са морталитетом од 6–14%. Стопа инциденце показује широку географску варијацију у опсегу од 48 до 160 случајева на 100.000 становника, са већомincidencом међу особама мушког пола и старијим особама (1).

Узроци ових крварења су пептички улкуси (31%–67%), ерозије, езофагитиси, тумори, малигнитети, Mallory–Weiss синдром и нешто ређе (2–8%) ретка стања као што су ангиодисплазије, хемобилија, вазоентеричне фистуле, гастричне антралне васкуларне лезије, Dieulafoy лезије (1). Посебан узрок акутних крварења из горњих делова гастроинтестиналног тракта представљају вариксна

крварења тј. крварења из проширених вена једњака, а знатно ређе желуца. Ова крварења издвојена су као посебан клинички ентитет јер се клиничке карактеристике пацијената, ендоскопска и фармаколошка терапија, стопе поновног крварења, као и сама прогноза болести, веома разликују у односу на крварења невариксног порекла (2, 3).

Крварења из варикса једњака представљају озбиљна стања у гастроентерологији. Најчешће настају као компликација цирозе јетре. Морталитет од ових крварења знатно је смањен у последње две деценије услед примене ефикасних третмана и побољшања опште медицинске неге (4). Ток болести и исход лечења зависе од степена оштећења јетре тј. присуства жутице, анемије, енцефалопатије и асцитеса.

Савремени терапијски модалитети лечења акутних вариксних крварења подразумевају комбинацију ендоскопске и фармаколошке терапије. Од ендоскопских терапија примењују се „банд“ лигатура и склеротерапија. Фармаколошка терапија подразумева примену вазоактивних лекова, и то соматостатина и октреотида (синтетског аналога соматостатина) и терлипесина (синтетског аналога вазопресина). Значај примене фармаколошке терапије јесте у томе што се са њеном применом може започети брзо (чим се посумња на акутно вариксно крварење). Применом ове терапије зауставља се крварење у чак 83% случајева (4). Ова терапија примењује се интравенски и не захтева специјално обучен кадар што је посебно значајно у здравственим установама где ендоскопија није доступна.

Циљ овог рада јесте да се прикажу савремене фармакотерапијске опције у лечењу акутних вариксних крварења са посебним освртом на значај и улогу соматостатина и октреотида као изузетно безбедних и ефикасних лекова.

ПРИНЦИПИ ТЕРАПИЈЕ КОД АКУТНОГ ВАРИКСНОГ КРВАРЕЊА

Крварење из варикса једњака најчешће је врло обимно и драматично и захтева хитну хоспитализацију пацијента. Крварење се манифестује у виду хематемезе и мелене. Лечење је неопходно обављати у јединици интензивне неге, с обзиром на то да дијагностика и терапија овог стања захтевају мултидисциплинаран приступ.

Иницијална терапија подразумева, пре свега, примену општих мера које имају за циљ корекцију хиповолемијског шока тј. успостављање хемодинамске и хематолошке стабилности уз надокнаду течности и волумена крви и превенцију компликација повезаних с гастроинтестиналним крварењем као што су бактеријска инфекција, хепатичка декомпензација и отказивање бубрега.

Након стабилизације виталних параметара и спроведене ендоскопске дијагностике ради тачног утврђивања узрока и места крварења, приступа се специфичном хемостатском лечењу, односно терапији заустављања крварења.

Тренутно важеће препоруке за хемостатско лечење подразумевају комбинацију фармаколошке и ендоскопске терапије.

ФАРМАКОТЕРАПИЈА

Главну улогу у лечењу акутних епизода крварења имају вазоактивни лекови. Ови лекови делују тако што доводе до спланхничне вазоконстрикције, смањујући при томе спланхнични проток крви, а последично доводе до смањења протока у портном систему, што даље смањује притисак у вени порте и у вариксима. Тако се контролише крварење (5). Одређене студије показале су да примена само вазоактивних лекова прекида крварење у чак 83% случајева (4).

Када се посумња на крварење вариксног порекла, што је у 70% случајева узрок код пацијената са цирозом јетре, са применом вазоактивних лекова треба почети што пре, најбоље у току транспорта пацијента у болницу, с обзиром на то да се чак четвртина смртних случајева јавља убрзо пошто крварење почне (6). Са друге стране, одређене студије показале су да рана примена вазоактивних лекова смањује стопу активног крварења током ендоскопије олакшавајући извођење ових процедура и смањујући при томе нежељене ефекте лечења, неуспешност третмана и морталитет повезан с крварењем (7).

Тренутно важећи водичи предлажу примену ових лекова у трајању од 2 до 5 дана, с обзиром на то да је у овом периоду присутан највећи ризик за појаву поновног крварења (8, 9).

Вазопресин и аналози

Вазопресин је први вазоактивни лек уведен у клиничку праксу шездесетих година прошлог века. Вазопресин је изузетно снажан спланхнични вазоконстриктор. Међутим, вазопресин истовремено изазива и веома снажну екстраспланхничну, односно системску вазоконстрикцију проузрокујући при томе церебралну, миокардну, мезентеријалну и периферну исхемију, аритмије и хипертензију. Управо зато почело се са истовременом применом нитроглицерина уз вазопресин. Иако је ова комбинација показала већу ефикасност и смањење компликација, нежељени ефекти примене овог лека и даље су знатно већи него код примене других вазоактивних лекова. Управо зато вазопресин представља лек последњег избора код

лечења акутних вариксних крварења, док је у неким земљама и забрањен (10).

Терлипесин је синтетски триглицид лизин дериват вазопресина са знатно дужом активношћу и мање нежељених ефеката. Терлипесин се споро трансформише у вазопресин под дејством ендогенних протеаза минимизирајући на тај начин стопу и тежину нежељених ефеката. Терлипесин има дужи полуживот од вазопресина па се стога примењује у виду болус дозе на свака четири часа. Озбиљни нежељени ефекти, као што су периферна, интестинална и миокардна исхемија, јављају се у мање од 3% случајева (11). Најчешћи нежељени ефекат је абдоминални бол (11).

Примена терлипесина је једина за коју је доказано да побољшава прогнозу крварења и смањује смртност у поређењу са плацебом, што је и доказано у плацебо контролисаним студијама и метаанализама (10, 12). Терлипесин је подједнако ефикасан као и друге терапије, укључујући ендоскопску склеротерапију, и знатно безбеднији од вазопресина са нитроглицерином и ендоскопске инјекционе склеротерапије (10, 11). Укупна ефикасност терлипесина у контроли акутног вариксног крварења у току 48 сати износи 75%–80% и 67% за пет дана (11). Терлипесин је такође користан у хепатореналном синдрому. Зато је употреба терлипесина значајна у превенцији отказивања бубрежне функције, што је врло честа компликација вариксног крварења (13).

Соматостатин и октреотид

Соматостатин је у клиничку праксу уведен пре тридесетак година. Соматостатин је први пут изолован из хипоталамуса, али је касније откривено да се ћелије које стварају соматостатин налазе у многим органима, укључујући централни и периферни нервни систем, панкреас, гастроинтестинални тракт, тироидну жлезду, адреналне жлезде, слезину, јетру, бубреге и простату. Соматостатин се ствара из препросоматостатина, великог прекурсорског молекула из којег настају две биоактивне форме, соматостатин 14 и соматостатин 28. Соматостатин се понаша као неуротрансмитер и као аутокрини, паракрини и ендокрини регулатор. Контролише бројне физиолошке функције укључујући модулацију неуротрансмисије, секрецију и пролиферацију ћелије, контракцију глатких мишићних ћелија, интестинални мотилитет, апсорпцију нутријената и функцију имуних ћелија. Своје ефекте соматостатин остварује путем рецептора којих има пет подтипова и који се означавају као SSTR1-5 (14).

Соматостатин делује тако што смањује спланхнични проток крви, као и проток кроз систем

вене порте и колатерални крвоток. У првобитним студијама доказано је да је ово дејство последица његовог инхибиторног ефекта на ослобађање глукагона, хормона са израженим вазодилаторним дејством (15). Даљим истраживањима доказано је да соматостатин има и директно констрикторно дејство на глатке мишићне ћелије крвних судова. Овај вазоконстрикторни ефекат соматостатин има на мезентеријалне артерије и на портосистемске колатерале, и то у присуству других вазоконстриктора као што је ендотелин-1 (16). Испитивања су показала да соматостатин смањује портни притисак и HVPG (hepatic venous pressure gradient – градијент притиска вена јетре) у току активног крварења. Међутим, соматостатин није показао утицај на морталитет од крварења. Нежељени ефекти примене соматостатина веома су благи, а најчешће су то мучнина, абдоминални болови, повраћање и хипергликемија.

Соматостатин има врло кратак полуживот, 1,1–3,0 минута код здравих особа и 1,2–4,8 минута код пацијената са хроничном цирозом јетре. Зато је неопходна његова примена у виду континуиране интравенске инфузије. Соматостатин се примењује у болус дози од 250 µg интравенски, а потом у виду континуиране интравенске инфузије у дози од 250 µg/h, у трајању од пет дана. Примена већих доза од 500 µg/h показала је већи пад HVPG и мањи морталитет у групи пацијената са крварењем у току ендоскопије које је тешко контролисати (17).

Резултати три студије (18, 19, 20) које су поредиле ефекте соматостатина са плацебом прилично су контрадикторни. Једна од ових студија показала је побољшање у стопи хемостазе у групи која је примала соматостатин (RR 0,63; 95% CI 0,46–0,97), али није показала смањење поновног крварења и смањење морталитета (18). Третман није деловао код 35 пацијената у групи која је примала соматостатин и 57 пацијената у групи која је примала плацебо ($p = 0,04$). Смрт и неопходност примене хитних метода јавиле су се код девет пацијената у групи која је примала соматостатин и 19 пацијената у групи која је примала плацебо ($p = 0,05$). Друга клиничка студија показала је да нема разлике у стопи заустављања крварења, поновног крварења, као ни у стопи морталитета (19). Трећа клиничка студија поредила је ефекте соматостатина са плацебом после ендоскопске потврде вариксног крварења, али није показала разлике у стопи морталитета и поновног крварења (20).

Ефикасност соматостатина доказана је у другим студијама које су поредиле ефекат соматостатина са другим вазоактивним лековима као што су вазопресин, терлипесин, као и студијама које су поредиле ефекат соматостатина с ендоскопским процедурама. Седам

рандомизираних клиничких студија поредило је соматостатин са вазопресином или комбинацијом вазопресина са нитроглицерином. Метаанализа ових студија показала је да соматостатин има знатно бољи утицај на контролу крварења, али да је морталитет исти код оба третмана (10). Важно је да соматостатин нема озбиљних нежељених ефеката као вазопресин, док је терапија вазопресином показала инциденцу компликација од 50% (21). Три студије поредиле су ефекат соматостатина с терлипресином (22–24). Метаанализа ових студија показала је да су ова два лека еквивалентна у контроли крварења и морталитету, а да је инциденца нежељених ефеката нижа код соматостатина (10).

Октреотид

Кратак полуживот соматостатина био је подстицај за синтезу дугodelујућих аналога соматостатина као што је октреотид. Октреотид је синтетски октапептидни аналог соматостатина који на основу сегмента од четири заједничке аминокиселине има исту фармаколошку активност, механизам дејства и знатно дужи полуживот, у трајању од око сат времена, али без продуженог утицаја на хемодинамске ефекте. Студије су показале да је то последица настанка тахифилаксије или брзе десензитизације (25). Октреотид се даје у иницијалној болус дози од 50 µg, а потом у виду инфузије у дози од 25 до 50 µg/h. Као и соматостатин, октреотид се примењује у трајању од пет дана да би се смањио ризик од поновног крварења.

Ефикасност терапије само са октреотидом врло је контроверзна. У јединој студији октреотид vs. плацебо није доказан никакав бенефит од терапије октреотидом као иницијалним третманом (26). Међутим, многе студије пратиле су ефекат октреотида као додатног третмана уз ендоскопску терапију. Метаанализа ових студија показала је бенефит по питању редукције раног рекрварења, али без утицаја на морталитет (27). Ефекти октреотида приписују се његовој способности да смањи постпрандијални пораст порталног притиска (28). У поређењу са другим вазоактивним лековима, октреотид се показао ефикаснијим у поређењу са вазопресином и подједнако ефикасним у поређењу са терлипресином (10). Нежељена дејства октреотида слична су нежељеним дејствима соматостатина. Највећи ефекат октреотид је показао када се користио уз ендоскопску терапију. Октреотид се сматра леком другог избора уколико су терлипресин и соматостатин доступни (28).

КОМБИНАЦИЈА ЕНДОСКОПСКЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ТЕРАПИЈЕ

Ендоскопска терапија („банд“ лигатура или склеротерапија) представља златни стандард у лечењу

акутних варикских крварења. Са овом терапијом треба почети чим се хемодинамски и хематолошки пацијент стабилизује, пожељно у току првих 12 часова од пријема пацијента. Студија која је поредила ефекат комбиноване терапије соматостатином са оба ендоскопска модалитета, показала је да је комбинација соматостатин-„банд“ лигатура боља у контроли крварења и безбедности у односу на комбинацију соматостатин-склеротерапија (29). Ефекат на морталитет у току 6 недеља није доказан. Резултати метаанализе која је поредила ефекте „банд“ лигатуре и склеротерапије показали су да је „банд“ лигатура боља у контроли почетног крварења и преживљавања и да има знатно мање нежељених ефеката (30). Објављене су две студије које су поредиле само вазоактивни третман са комбинованом терапијом –вазоактивни лек плус склеротерапија. Једна је поредила соматостатин (31), а друга октреотид (32). Резултати ових студија показали су да комбинована терапија, иако има више нежељених ефеката, побољшава контролу крварења али без утицаја на морталитет.

СЕКУНДАРНА ПРОФИЛАКСА

Секундарна профилакса обухвата превенцију поновног вариксног крварења. Код свих пацијената који су преживели епизоду акутног вариксног крварења постоји велики ризик да се крварење понови. Највећи ризик присутан је у првих 5 дана након прве епизоде крварења, када се јавља чак 40% случајева рекрварења, а потом тај ризик постепено опада (33). Тренутно важећи клинички водичи у превенцији поновног крварења препоручују примену фармаколошке и ендоскопске терапије. Фармаколошка профилакса подразумева примену неселективних бета-блокатора у комбинацији са нитратима (изосорбид мононитрат). Са овом терапијом треба започети чим се прекине са применом вазоактивних лекова. Ендоскопска профилакса подразумева примену „банд“ лигатуре и склеротерапије, при чему се „банд“ лигатура показала ефикаснијом (8, 9).

Када је реч о улози соматостатина и његових аналога у превенцији поновног крварења, још увек нема чврстих доказа о значају ове терапије. Наиме, до сада је клинички испитиван дугodelујући октреотид (Sandostatin® LAR®). Подаци о овом леку су недовољни и контроверзни. Једна рандомизирана клиничка студија пратила је групу од 18 пацијената оболелих од цирозе током три месеца. У овој студији мерени су портални и системски хемодинамски ефекти код пацијената на продуженој терапији дугodelујућим октреотидом. Ових 18 пацијената подељено је у две групе: групу А која је примала октреотид (20 mg i. m.) и групу Б која је примала плацебо. После три месеца измерени су HVPG,

системски хемодинамски параметри, ендотелин-1 (ET-1) и васкуларни ендотелни фактор раста (VEGF) у хепатичкој венској крви. У групи А дошло је до смањења HVPG ($16,5 \pm 1$ до $11,8 \pm 1,5$ mmHg, $P < 0,01$; $18,2 \pm 1$ до $17 \pm 1,1$ mmHg, $p = 0,4$). Системска хемодинамика и функција јетре остали су непромењени. У групи А, али не и у групи Б, дошло је до смањења VEGF ($21,2 \pm 4,7$ до $13,7 \pm 3,5$ pg/mL, $p < 0,01$; $22,5 \pm 7,8$ до $19,2 \pm 5,4$ pg/mL, $p = 0,4$). ET-1 је остао непромењен. У овој студији је закључено да код пацијената оболелих од цирозе јетре са портном хипертензијом HVPG пада независно од функције јетре (34).

Новија клиничка студија пратила је 39 пацијената оболелих од цирозе јетре мерењем HVPG након терапије дуготрајном октреотидом у трајању од 84 дана. Пацијенти су били подељени у три групе: група А која је примала LAR® 30 mg, група Б LAR® 10 mg и група Ц плацебо. У овој студији није дошло до статистички значајног смањења HVPG након 84 дана у групи која је примала LAR® 30 mg ($11,8 \pm 2,3$ mmHg vs. $14,1 \pm 3,2$), LAR® 10 mg ($15,3 \pm 4,8$ mmHg vs. $15,1 \pm 3,8$) и плацебо ($13,3 \pm 3,8$ mmHg vs. $15,1 \pm 4,3$) ($p = 0,26$). Поред тога, дошло је до испољавања озбиљних нежељених ефеката октреотида, због чега се октреотид не препоручује у дуготрајној терапији смањења портне хипертензије (35).

ФАРМАКОЕКОНОМСКЕ АНАЛИЗЕ УПОТРЕБЕ СОМАТОСТАТИНА И ЊЕГОВИХ АНАЛОГА

Терапија акутних крварења из варикса једњака изузетно је сложена и захтева мултидисциплинарни приступ. Врло честа неуспешна контрола крварења као и рано поновно крварење чине ову терапију изузетно скупом у поређењу са трошковима лечења других болести дигестивног система (36). Једна фармакоэкономика студија у Француској показала је да просечни трошкови болничког лечења пацијената са акутним вариксним крварењем, који су праћени 46 дана а захтевали су само иницијалну терапију заустављања крварења, износе 9.906 евра. Просечни трошкови лечења пацијената код којих иницијални третман није дао успеха износе 23.113 евра и 29.406 евра за пацијенте којима су потребне једна или две додатне процедуре за успостављање контроле крварења (36).

Две студије вршиле су економску евалуацију примене вазоактивних лекова у лечењу акутних вариксних крварења (37,38). Једна од њих показала је да је најскупља терапијска опција соматостатин (2.972 евра/години), потом октреотид (2.801 евра/години), а

да је терлипресин најповољнија терапијска опција (2.734 евра/години) (37). Анализа односа трошкова и корисности у белгијској студији (37) показала је да је најнеповољнија терапијска опција соматостатин, где треба издвојити 5.878 евра по једној добијеној години живота коригованој за квалитет (QALY), потом октреотид (5.540 евра/QALY) и, на крају, терлипресин с најповољнијим односом од 4.672 евра/QALY (37). Инкрементална анализа у овим двама студијама показала је да је терапија терлипресином исплативија у поређењу са терапијом соматостатином или октреотидом, јер има повољнији однос трошкова и ефеката (37, 38).

СОМАТОСТАТИН И АНАЛОЗИ У ЛЕЧЕЊУ АКУТНИХ НЕВАРИКСНИХ КРВАРЕЊА

Примена соматостатина и октреотида у лечењу акутних невариксних крварења још увек је неразјашњена. Студије које су до сада спроведене врло су хетерогене по методологији и показале су неконзистентне резултате. Тренутно важећи клинички водичи не препоручују рутинску примену соматостатина и октреотида у лечењу крварења невариксног порекла (5, 6). За ову индикацију користе се инхибитори протонске пумпе и H2 антагонисти.

Метаанализа, извршена пре тренутно важеће праксе примене ендоскопске терапије, поредила је ефекте соматостатина у дози од 250 µg/h или октреотида са H2 антагонистима и плацебом (39). Ова метаанализа обухватила је укупно 1.829 пацијената из 14 клиничких студија и показала да је релативни ризик (RR) за континуирано крварење и поновно крварење био 0,53 (95% CI 0,43 до 0,63) у корист примене соматостатина и да је NNT („Number Needed to Treat“) износио 5, што представља укупан број пацијената које је потребно лечити соматостатином да би се код једног избегло продужено крварење или поновно крварење. Ова метаанализа показала је да је примена соматостатина смањила потребу за хируршком интервенцијом и да је NNT износио 8, што представља укупан број пацијената које је потребно лечити соматостатином да би се код једног пацијента избегла потреба за хируршком интервенцијом.

Селективна примена соматостатина и његових аналога код невариксних крварења врши се у случајевима масивног крварења које није реаговало на претходну рутинску терапију, у случајевима када није могуће извести ендоскопију (због недостатка опреме или обученог особља), када је ендоскопија контраиндикована и код пацијената са нестабилним хемодинамским статусом (2, 3).

ЗАКЉУЧАК

Соматостатин и октреотид изузетно су безбедни и ефикасни и користе се као иницијална терапија акутних вариксних крварења. Са овом терапијом треба почети што пре, чим се посумња на крварење вариксног порекла и пре ендоскопске потврде узрока и места крварења, најбоље приликом транспорта пацијента у болницу. Ова терапија примењује се у виду интравенске инфузије и не захтева специјално искуство и стручност (за разлику од ендоскопије). Управо зато та терапија добила је улогу терапије првог реда код пацијената с акутним крварењем из варикса једњака. Значај ове терапије огледа се и у томе што знатно повећава ефикасност ако се примени уз ендоскопске хемостатске процедуре као што су „банд“ лигатура и склеротерапија.

ЛИТЕРАТУРА

- Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1202–7.
- Greenspoon J, Barkun A. A summary of recent recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120: 341–6.
- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101–13.
- D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1277–91.
- Miñano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 681–95.
- Nidegger D, Ragot S, Berthelémy P, et al. Cirrhosis and bleeding: the need for very early management. *J Hepatol* 2003; 39: 509–14.
- Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997; 350: 1495–99.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Acute upper gastrointestinal bleeding: management. NICE clinical guideline 141. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012. (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13762/59549/59549.pdf>).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008. (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/105/index.html>).
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475–505.
- Escorsell A, Ruiz del Arbol L, Planas R, et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology* 2000; 32: 471–6.
- Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 53–64.
- Uriz J, Gines P, Cardenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: An effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43–8.
- Reynaert H, Geerts A. Review article: pharmacological rationale for the use of somatostatin and analogues in portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 375–86.
- Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopressin. *Gastroenterology* 1981; 80: 518–25.
- Huang HC, Lee FY, Chan CC, et al. Effects of somatostatin and octreotide on portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2002; 36: 163–8.
- Moitinho E, Planas R, Banares R, et al.; Variceal Bleeding Study Group. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001; 35: 712–8.
- Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997; 350: 1495–9.
- Gotzsche PC, Gjorup I, Bonnen H, Brahe NE, Becker U, Burcharth F. Somatostatin v placebo in bleeding oesophageal varices: randomised trial and meta-analysis. *BMJ* 1995; 310: 1495–8.
- Valenzuela JE, Schubert T, Fogel MR, et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of somatostatin in the management of acute hemorrhage from esophageal varices. *Hepatology* 1989; 10: 958–61.

21. de Franchis R. Somatostatin, somatostatin analogues and other vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Dig Liver Dis* 2004; 36(Suppl 1): S93–100.
22. Pauwels A, Florent C, Desaint B, Guivarch P, Van H, Levy VG. Terlipressin and somatostatin in the treatment of hemorrhages from rupture of esophageal varices. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 388–9. (in French).
23. Walker S, Kreichgauer HP, Bode JC. Terlipressin (glypressin) versus somatostatin in the treatment of bleeding esophageal varices-final report of a placebo-controlled, double-blind study. *Z Gastroenterol* 1996; 34: 692–8.
24. Feu F, Ruiz Del Arbol L, Banares R, Planas R, Bosch J. Double blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1996; 111: 1291–9.
25. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 120: 161–9.
26. Goulis J, Burroughs AK. Role of vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Digestion* 1999; 60(Suppl 3): 25–34.
27. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, Ko WF, Kerlikowske K. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001; 120: 946–54.
28. Bosch J, Abraldes JG. Variceal bleeding: pharmacological therapy. *Dig Dis* 2005; 23: 18–29.
29. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006; 45: 560–7.
30. Abraldes JG, Bosch J. The treatment of acute variceal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(Suppl 3): S312–7.
31. Villanueva C, Ortiz J, Sàbat M, et al. Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the treatment of acute esophageal variceal bleeding: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1999; 30: 384–89.
32. Shah HA, Mumtaz K, Jafri W, Abid S, Hamid S, Ahmad A, Abbas Z. Sclerotherapy plus octreotide versus sclerotherapy alone in the management of gastro-oesophageal variceal hemorrhage. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2005; 17: 10–4.
33. D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599–612.
34. Spahr L, Giostra E, Frossard JL, Morard I, Mentha G, Hadengue A. A 3-month course of long-acting repeatable octreotide (sandostatin LAR) improves portal hypertension in patients with cirrhosis: a randomized controlled study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1397–405.
35. Chandok N, Kamath PS, Blei A, et al. Randomised clinical trial: the safety and efficacy of long-acting octreotide in patients with portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 904–12.
36. Thabut D, Hammer M, Cai Y, Carbonell N. Cost of treatment of oesophageal variceal bleeding in patients with cirrhosis in France: results of a French survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 679–86.
37. Connolly M, Bhatt A, Wechowski J, Colle I. An economic evaluation of vasoactive agents used to treat acute bleeding oesophageal varices in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2008; 71: 230–6.
38. Wechowski J, Conolly M, Woehl A, et al. An economic evaluation of vasoactive agents used in the United Kingdom for acute bleeding oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1481–91.
39. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1062–71.