

درمان طبی افزایش فشار ورید باب (هیپرتانسیون)

اهمیت هیپرتانسیون و سیر طبیعی آن

ترجمه و تلخیص از: دکتر محسن نصیری طوسی*

به لحاظ شامل نشدن بیماران فوت شده با خونریزی قبل از مراجعه به بیمارستان، خطر واقعی خونریزی‌های واریس مری را کمتر از آنچه که هست، نشان می‌دهد. از طرف دیگر با توجه به متوسط سنی ۵۰ سال برای بیماران فوت شده با خونریزی واریس مری، باید متوجه اهمیت جنبه اجتماعی - اقتصادی این سندرم نیز بود.

پایه منطقی درمان دارویی هیپرتانسیون پورت

درمان مداوم دارویی برای هیپرتانسیون پورت بر اساس این فرضیه است که کاهش طولانی مدت در فشار پورت و جریان خون وریدهای کلاترال پورت، می‌تواند خطر خونریزی از واریس‌های پاره شده مری را کاهش دهد. نشان داده شده است که میزان پاسخ فشار پورت به درمان دارویی، با میزان جلوگیری از خونریزی و خونریزی مجدد ارتباط دارد. برای محافظت کامل در برابر خونریزی از واریس، نیاز به کاهش فشار گراداینت ورید پورت به 12 mmHg یا کمتر از آن است. حتی بدون رسیدن به این هدف، کاهش فشار گراداینت ورید پورت به میزان بیش از ۲۰ درصد فشار پایه (base-line) می‌تواند کاهش قابل توجهی در خطر خونریزی به وجود آورد.

پیشرفت‌های جدید در درمان دارویی هیپرتانسیون پورت ناشی از موفقیت‌های بزرگ علمی در زمینه پاتوفیزیولوژی هیپرتانسیون پورت و مکانیسم خونریزی واریس‌ها در دهه اخیر است. مطالعات تجربی نشان داده‌اند که دو عامل در بروز هیپرتانسیون پورت دخیل هستند. عامل اول افزایش مقاومت عروقی در برابر جریان خون پورت است. در جریان بیماری سیروز این حالت در میکروسیرکولاسیون کبدی، خصوصاً در سطح سینوزوئیدها بروز می‌کند. لازم است که تأکید شود که برخلاف آنچه در گذشته فکر می‌شد، افزایش مقاومت عروقی کبد تنها به علت عارضه مکانیکی تخریب ساختمانی در سیروز نیست، بلکه عنصری دینامیک نیز دخالت دارد که عبارتست از انقباض میوفیبروبلاست‌ها و دیگر اجزاء انقباضی بافت کبد. داروها می‌توانند این جزء یا عنصر دینامیک هیپرتانسیون پورت را تغییر دهند. محرک‌های آندوتلین و آلفا-آدرنرژیک باعث افزایش آن و نیتریک اکسید، پروستاگلین‌ها و بسیاری از داروهای گشادکننده عروقی (نیترات‌های ارگانیک، آدرنولیتیک‌ها و بلوک‌کننده‌های کانال کلسیمی) باعث کاهش آن می‌شوند. اهمیت این نکته در توجه منطقی استفاده از داروهای گشادکننده عروق در درمان هیپرتانسیون پورت است.

دومین عامل سهیم در افزایش فشار پورت، افزایش در جریان خون سیستم وریدی پورت، از طریق گشادی آرتریول‌های احشایی ناشی از وازودیلاتورهای آندوژن (آندوتلیالی و هومورالی) و فعالیت سیستم سمپاتیک است، افزایش جریان خون را می‌توان از طریق داروهای

هیپرتانسیون پورت یک سندرم بالینی شایع، ناشی از افزایش پاتولوژیک فشار هیدروستاتیک در سیستم وریدی پورتال است. این امر باعث افزایش شیب (گرادیانت) فشاری بین سیستم وریدی پورت و ICV، بالاتر از مقادیر طبیعی آن (۱ تا 5 mmHg) می‌شود. هر گاه گرادیانت فشاری پورتال به 12 mmHg یا بالاتر از آن برسد، عوارض هیپرتانسیون پورت می‌تواند بروز کند. از این رو، این میزان گرادیانت فشاری را به عنوان حد آستانه‌ای برای تعریف بالینی هیپرتانسیون پورت در نظر می‌گیرند.

اهمیت سندرم هیپرتانسیون پورت در عوارض جدی و شایع آن است. این عوارض شامل: خونریزی گوارشی از پارگی واریس‌های معده و مری و گاستروپاتی هیپرتانسیو، آسیت، آنسفالوپاتی کبدی، هیپوکسمی شریانی، اختلال در متابولیسم داروها یا مواد آندوژنی که توسط کبد متابولیزه می‌شوند، باکتری می و هیپراسپلنسیسم است.

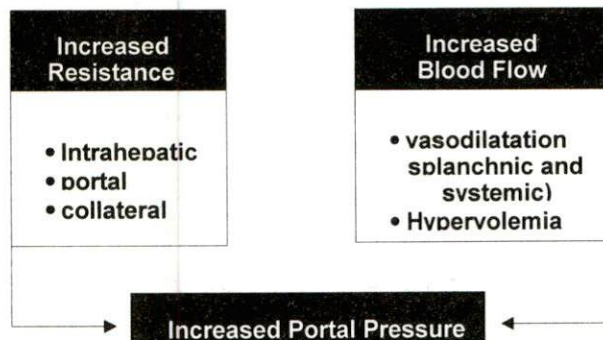
هرگونه روند پاتولوژیکی که مانع جریان خون در هر سطحی از سیستم وریدی پورت شود، می‌تواند باعث بروز هیپرتانسیون پورت شود. براساس محل آناتومیک بروز پاتولوژی، می‌توان هیپرتانسیون پورت را به سه دسته قبل از کبدی (Prehepatic)، داخل کبدی (Intrahepatic) و بعد از کبدی (Posthepatic) تقسیم‌بندی کرد. شایعترین علت هیپرتانسیون پورت، سیروز ناشی از الکل و هپاتیت‌های B و C (عامل ۹۰٪ هیپرتانسیون‌های پورت در اروپا) و پی‌آمدهای ناشی از شیستوزومیازیس (با شیوع بالا در افریقای شمالی و بخش بزرگی از امریکای لاتین) است.

هیپرتانسیون پورت شایعترین تظاهر بالینی بیماری سیروز کبدی به حساب می‌آید. به طوری که این سندرم نزد ۸۰ درصد از بیماران سیروتیک دیده می‌شود. در زمان تشخیص سیروز، ۵۰ درصد بیماران واریس مری در آندوسکوپی دارند. در این بیماران وجود red spots (قرمزی روی پاکه‌های وریدی) و هرگونه نشانه‌ای از جبران‌ناپذیری (decompensation) بالینی (C یا B child) خطر بروز خونریزی را افزایش می‌دهد. در بیماران سیروتیک بدون واریس مری، خطر پیدایش آن در طول زمان قابل ملاحظه است، به طوری که ۹۰ درصد از بیمارانی که بیش از ۱۰ سال پس از تشخیص زنده می‌مانند، دارای واریس مری خواهند شد. خونریزی از واریس‌ها، عارضه‌ای بسیار جدی و دارای متوسط میزان مرگ و میر ۳۰ درصد است. این بیماران نیازمند درمان و مراقبت شدید هستند.

در میان افراد با توقف خونریزی از واریس مری نیز، خطر خونریزی مجدد زیاد و نزدیک به ۷۰ درصد ظرف ۲ سال است. همچنین میزان مرگ و میر ناشی از خونریزی مجدد ۳۰ درصد است. احتمالاً این آمار

Hemodynamic Factors in the Pathophysiology of Portal Hypertension

$$\Delta \text{ Portal Pressure} = \text{Resistance} \times \text{Blood Flow}$$



بالاترین میزان قابل تحمل برای بیمار تجویز می‌شود. در ابتدا با میزان ۲۰ mg، در هر ۱۲ ساعت شروع و سپس هر ۳ - ۴ روز افزایش یا کاهش می‌یابد. هدف کاهش تعداد ضربان قلب به میزان ۲۵ درصد است به شرط این که تعداد ضربان قلب در دقیقه از ۵۵ ضربه و فشار خون شریانی سیستولیک از ۹۰ mmHg کمتر نشود. کاهش بیشتر ضربان قلب و فشار خون منجر به بروز خستگی شدید یا سایر علائم پایین بودن برون ده قلب می‌شود. دوز متوسط تجویز شده پروپرانولول معمولاً روزانه ۸۰ mg (۴۰ mg دو بار در روز) است. با این وجود مقدار مصرفی پروپرانولول می‌تواند بین روزانه ۵ mg تا ۳۲۰ mg نوسان داشته باشد. تجویز پروپرانولول به مقدار بیشتر از روزانه ۳۲۰ mg، حتی اگر محدودیت‌های ضربان قلب و فشار خون نیز رخ نداده باشد، توصیه نمی‌شود. در نارسایی شدید کبدی، در آغاز درمان پروپرانولول با مقادیر پایین توصیه می‌شود. در صورت مصرف نادرولول، مقدار تجویزی دارو به میزان نصف پروپرانولول است و دارو روزانه در یک دوز مصرف می‌شود و روش شروع و تنظیم دارو مشابه پراپرانولول است. هنوز هیچگونه مزیتی بین این دو دارو دیده نشده است.

پاییدن (مانیتورینگ) پاسخ درمانی

همان طور که اشاره شد، درمان مؤثر در کنترل هیپرتانسیون پورت نیازمند کاهش گرادینت فشار پورت به میزان بیش از ۲۰ درصد مقادیر اولیه (baseline) و ترجیحاً به میزان کمتر از ۱۲ mmHg است. این معیارها تنها با کاتتریزاسیون ورید کبدی اثبات می‌شود. گرچه این روش تهاجمی است، ولی انجام آن سریع و آسان است. هزینه انجام آن کم و بدون عارضه یا خطر است. متأسفانه هیچکدام از روش‌های تشخیصی غیرتهاجمی (داپلراولتراسونوگرافی ۱، پلٹیسوموگرافی، اندازه‌گیری کاتاکول آمین‌ها) برای ارزیابی پاسخ به درمان کفایت لازم را ندارند. اندازه‌گیری فشار واریس‌ها از طریق آندوسکوپ می‌تواند وسیله‌ای برای برآورد پاسخ به درمان باشد، ولی این روش را نمی‌توان غیرتهاجمی نامید و

واژوکونستریکتور احشایی اصلاح کرد. به تازگی پژوهش‌ها نشان داده است کلاترال‌های پورتوسیستمیک می‌توانند در پاسخ به محرک‌های گوناگون (مانند سروتونین، وازوپرسین و بتابلوکرها و متضادهای نیتریک اکساید) منقبض شوند. وازودیلاتاسیون احشایی با تغییرات مشابه‌ای در گردش خون سیستمیک همراه است. این تغییرات به صورت سندرم گردش خون هیپرکینتیک همراه با هیپرتانسیون پورت دیده می‌شود. تظاهرات آن شامل افزایش برون ده قلب، افت فشار خون شریانی و هیپرولمی است. در نتیجه، رژیم غذایی بدون نمک و تجویز اسپرنولاکتون از طریق مقابله با افزایش حجم مانع تداوم سندرم گردش خون هیپرکینتیک می‌شود و فشار پورت را در بیماران سیروتیک کاهش می‌دهد. بنابراین درمان ترکیبی کاهش فشار پورت می‌تواند شامل ترکیباتی برای کاهش مقاومت عروقی جریان خون پورت، ترکیبات وازوکونستریکتور کاهش دهنده جریان خون پورت و دیورتیک برای کاهش حجم باشد.

جلوگیری از خونریزی واریس مری

درمان جلوگیری شامل پروفیلاکسی اولیه (جلوگیری از بروز اولین خونریزی) و درمان انتخابی (جلوگیری از خونریزی مجدد) است. میزان خطر خونریزی برای فردی که تاکنون خونریزی نکرده سالانه ۲۰ درصد و برای فردی که سابقه خونریزی قبلی از واریس مری داشته است، ۷۰ درصد است. این نکته تفاوت اساسی در بین این دو گروه درمانی است. از آنجایی که در پروفیلاکسی اولیه خطر خونریزی خیلی بالا نیست، اقدامات درمانی تهاجمی چون درمان آندوسکوپیک، TIPS و جراحی کنترال اندیکه است. بنابراین در این گروه تنها از درمان دارویی استفاده می‌شود.

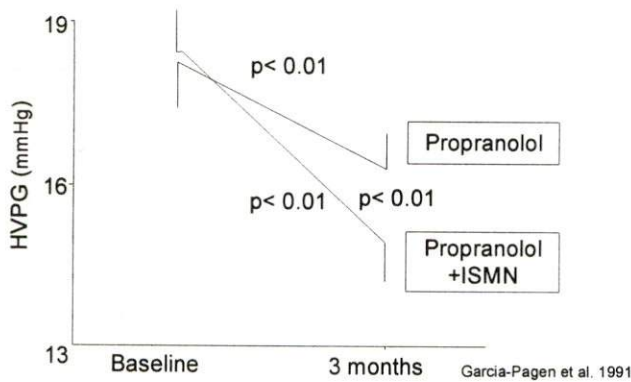
بتابلوکرها در درمان هیپرتانسیون پورت

پروپرانولول و نادرولول بیشترین بتابلوکرای هستند که در این رابطه مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها که بتابلوکر غیرانتخابی هستند، فشار پورت را از طریق کاهش جریان خون سیستم پورت و کلاترال‌های آن، کاهش می‌دهند. علت این کاهش جریان خون تاحدی مربوط به مهار گیرنده بتا یک قلب و کاهش برون ده قلب و قسمتی به علت مهار گیرنده بتا دو در گردش خون احشایی است. در نتیجه می‌توان تصور کرد که چرا آتولول و دیگر بتابلوکرای انتخابی بتا یک، دارای اثرات کمتری نسبت به پروپرانولول و نادرولول در کاهش فشار پورت هستند.

اثر پروپرانولول روی فشار خون پورت در حد متوسط است (متوسط کاهش ۲۱ تا ۵۶ درصد) همچنین پروپرانولول باعث کاهش مشخص جریان خون آزیگوس و فشار واریس‌های مری می‌شود. هدف درمانی کاهش بیش از ۲۰ درصد فشار پورت یا کاهش آن در حد ۱۲ mmHg یا بیشتر است، که در بین یک‌سوم بیماران درمان شده با پروپرانولول دیده می‌شود.

دوزاژ

دفع پروپرانولول در هر فردی با فرد دیگر تفاوت می‌کند. دارو با



پروپرانولول در جلوگیری از خونریزی مؤثر باشد، ولی برخلاف پروپرانولول باعث افزایش طول عمر در پروفیلاکسی اولیه نمی‌شود. بنابراین این داروها در بیماران با کنترا اندیکاسیون مصرف پروپرانولول تجویز می‌شوند. مصرف ایزوسورباید باید با ۲۰ mg در زمان خواب شروع شده و به ۴۰ - ۲۰ mg دوبار در روز افزایش یابد. در ابتدای درمان پائین افتادن فشار خون می‌تواند یک مشکل باشد، ولی معمولاً پس از ۳ - ۴ روز از بین می‌رود؛ تجویز دوزهای ابتدایی دارو در زمان قبل از خواب باعث تحمل بهتر بیمار می‌شود.

کلونیدین و خصوصاً پرازوسین فشار پورت را شدیداً کاهش می‌دهند و می‌توانند داروهای جانشینی برای پروپرانولول باشند. به هر حال، تجویز این داروها همراه با افت قابل ملاحظه فشار خون شریانی است که می‌توان منجر به اختلال در کار کلیه و احتباس سدیم شود.

درمان ترکیبی

مطالعات همودنایمیک نشان می‌دهند که اثرات کاهش‌دهندگی فشار پورت توسط پروپرانولول و نادلول، با مصرف همزمان با ایزوسورباید به صورت قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. پس از تنظیم دوز پروپرانولول، تجویز ایزوسورباید شروع می‌شود. ابتدا ۲۰ mg روزانه و ترجیحاً در زمان قبل از خواب و سپس تدریجاً تا رسیدن به دوز نگاهارنده ۴۰ mg - ۲۰ دو بار در روز افزایش داده می‌شود. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که این درمان ترکیبی در مقایسه با درمان پروپرانولول به تنهایی اثرات بالینی بیشتر در پروفیلاکسی اولیه دارد و در جلوگیری از خونریزی مجدد نیز به اسکلوترپایی ارجحیت دارد. احتمالاً درمان ترکیبی بتابلوکرها با ایزوسورباید بیش از Band ligation مؤثر است.

ترکیب درمانی احتمالی دیگر همراهی پروپرانولول یا نادلول با پرازوسین است. اثر این ترکیب دارویی روی فشار پورت قابل ملاحظه است، ولی به خوبی تحمل نمی‌شود و هنوز مطالعات کنترل شده‌ای برای آن وجود ندارد.

* - استادیار بخش گوارش بیمارستان امام خمینی (ره)

مأخذ:

Bosch J. "Medical treatment of portal Hypertension"
Digestion 1998;59: 547-555

محدودیت‌ها و مشکلات خاص خود را دارد. به هر حال، احتمال پاسخ به درمان موفقیت‌آمیز در بیماران با سیروز جبران شده (Compensated) که سابقه خونریزی، آسیت، یا الکلیسم فعال را ندارند بیشتر از بقیه بیماران و در حدود ۵۰ درصد است. بسیاری از موارد عدم پاسخ یا پاسخ بینابین را نیز می‌توان با درمان ترکیبی نتیجه گرفت.

کنترا اندیکاسیون و عوارض جانبی

پروپرانولول در بیماران آسماتیک، COPD شدید، تنگی دریچه آئورت، بلوک دهلیزهای بطنی، لنگیدن متناوب و سایکوز جدی کنترا اندیکه است. برادیکاردی سینوسی و دیابت وابسته به انسولین (IDDM) کنترا اندیکاسیون نسبی مصرف پروپرانولول است. در غیاب این موارد کنترا اندیکاسیون، احتمال عوارض جانبی دارو کم و حدود ۱۵ درصد است.

شایعترین عوارض دارو، تنگی نفس کوششی، اسپاسم برونش‌ها، بیخوابی، خستگی عضلانی و آباتی است. بسیاری از این عوارض با کاهش دوز پروپرانولول از بین می‌رود. به منظور تشخیص زودهنگام عوارض، و پذیرش بهتر درمان توسط بیمار لازم است تا بیمار در زمان تنظیم دارو هر ۳ - ۴ روز ویزیت شود.

نتایجی که می‌توان انتظار داشت

پروفیلاکسی اولیه

درمان با بتابلوکرها در افرادی که قبلاً خونریزی از واریس مری نداشته‌اند، باعث کاهش خطر احتمال خونریزی به میزان ۵۰ درصد می‌شود. همچنین خطر مرگ و میر به دنبال خونریزی بیمار بسیار کاهش می‌یابد. تمام بیماران سیروتیک با واریس مری کاندید بالقوه درمان پروفیلاکتیک با پروپرانولول هستند. در صورت بزرگ بودن واریس‌ها و اگر نارسایی جدی یا شدید کبدی وجود داشته باشد، درمان اجباری است. اثرات مفید پروپرانولول محدود به زمان مصرف آن است. بنابراین هرگاه درمان با پروپرانولول شروع شد، باید برای همیشه ادامه یابد. این احتمال وجود دارد که در صورت قطع درمان، افزایش ناگهانی و شدید در فشار پورت رخ دهد. بنابراین باید توصیه اکید کرد که تحت هیچ شرایطی درمان به طور ناگهانی قطع نشود.

جلوگیری از خونریزی مجدد

درمانی دارویی با پروپرانولول یا نادلول خطر خونریزی مجدد از واریس‌ها را به صورت قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد و از این طریق باعث افزایش طول عمر می‌شود. مطالعاتی که درمان با پروپرانولول را با اسکلوترپایی مقایسه کرده‌اند، نشان می‌دهند که اسکلوترپایی در جلوگیری از خونریزی مجدد واریس بیشتر مؤثر است، ولی باعث احتمال بیشتر خونریزی از معده و بروز عوارض جدی فراوان می‌شود. از این رو احتمالاً بیماران درمان شده با اسکلوترپایی یا با پروپرانولول دارای طول عمر مشابهی خواهند بود.

درمان با وازودیلاتورها

این عقیده وجود دارد که تجویز ایزوسورباید به تنهایی می‌تواند به اندازه