

192-2149



С.П.Боткин



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

2004

- филиса с синдромом бокового амиотрофического склероза. Журн. неврол. и психиатр. 2001; 2: 41–43.
13. Крылов В. В., Гельфенбейн М. С., Лебедев В. В., Иоффе Ю. С. Проблемы экстренной консультативной и нейрохирургической помощи. Неврол. журн. 1996; 2: 33–36.
  14. Крылов В. В., Гусев С. А., Титина Г. П., Гусев А. С. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии. М.: Аким; 2001.
  15. Мартынов М. Ю., Ковалева М. В., Горина Т. П. и др. Неврол. журн. 2000; 2: 35–41.
  16. Рапонорт С. И., Шаталова А. М., Малиновская Н. К., Веттерберг Л. Продукция мелатонина у больных гипертонической болезнью. Клин. мед. 2000; 6: 21–24.
  17. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Основы кардионеврологии. М.: Воентехлит; 1998.
  18. Скоромец А. А., Дамбинова С. А., Илюхина А. Ю., Сорокумов В. А. Автоантитела к глутаматным рецепторам NMDA-типа в крови больных с острым ишемическим и геморрагическим инсультом. Журн. неврол. и психиатр. 1997; 6: 53–58.
  19. Ульянкин Л. А., Чухловина М. Л. Диагностика нервных болезней. СПб.: Питер; 2001.
  20. Фомина И. Г., Прокофьев Е. Б., Макаров И. Э. О своеобразной диагностике синдрома Марфана. Клин. мед. 2001; 6: 52–55.
  21. Фоникин А. В., Гераскина Л. А., Суслова З. А. Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта. Клин. мед. 2002; 1: 25–28.
  22. Чистяков Д. А., Туракулов Р. И. Генетические маркеры гипертонической болезни. Генетика. 1999; 5: 565–573.
  23. Широков Е. А., Симоненко В. Б. Современные представления о роли гемодинамических кризисов в этиологии и патогенезе инсульта. Клин. мед. 2001; 8: 4–7.
  24. Clatterbuck R. E., Rigamonti D. Cherry angiomas associated with familial cerebral cavernous malformations. J. Neurosurg. 2002; (3): 964–965.
  25. Gerhartz B., Abrahamson M. Physico-chemical properties of the N-terminally truncated L68Q cystatin C found in amyloid deposits of brain haemorrhage patients. J. Biol. Chem. 2002; (2): 301–305.
  26. van Gijn J., Rinkel G. J. Subarachnoid haemorrhage. Brain 2001; 124 (2): 249–250.
  27. Hoyer L. W. Hemophilia A. N. Engl. J. Med. 1994; (1): 38–47.
  28. Huang F. P., Xi G., Kepp R. F. et al. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage. J. Neurosurg. 2002; (2): 287–293.
  29. Iso H., Stampfer M. J., Manson J. E. et al. Prospective study of fat and protein intake and risk of intraparenchymal hemorrhage in women. Circulation 2001; (6): 784–786.
  30. Jakovljevic D., Sarić C., Hyttinen V. et al. Risk of stroke in type I diabetic subjects in Finland. Eur. J. Neurol. 2002; 9 (suppl. 2): 32.
  31. Liaquat I., Dunn L. T., Nicoll J. A. et al. Effect of apolipoprotein E genotype on hematoma volume after trauma. J. Neurosurg. 2002 (1): 90–96.
  32. Litchfield W. R., Anderson B. F., Weiss R. et al. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. Hypertension 1998; (1, pt2): 445–450.
  33. Marini C., Totaro R., De Santis et al. Stroke in young adults in the community – based L'Aquila registry. Stroke. 2001; (3): 450–455.
  34. McEvoy A. W., Kitchen N. D., Thomas D. G. Intracerebral hemorrhage and drug abuse in young adults Br. J. Neurosurg. 2000; (5): 449–454.
  35. Morozzo D., Seghieri G., Polvani M. Low plasma concentration of thyroid stimulating hormone is an independent marker of hemorrhagic stroke. Eur. J. Clin. Invest. 1999; 29 (suppl. 1): 7–8.
  36. Neumann N. P. Multiple intracranial aneurysms in a patient with autosomal recessive polycystic kidney disease. Nephrol. Dial. Transplant. 1999; (4): 936–939.
  37. Nilsson O. G., Lindgren A., Ståhl N. et al. Incidence of intracerebral and subarachnoid hemorrhage in southern Sweden. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2000; (5): 601–602.
  38. Obach V., Mihalek M., Vilis N. et al. Alpha (1) – antichymotrypsin polymorphism: risk factor for hemorrhagic stroke in normotensive subjects. Stroke 2001; (11): 2588–2591.
  39. Reiner A. P., Schwartz S. M., Frank M. B. Polymorphism of coagulation factor XIII subunit A and risk of nonfatal hemorrhagic stroke in young white women. Stroke. 2001; (11): 2580–2587.
  40. Rutherford S., Johnson M. P., Curtain R. P., Griffiths L. R. Chromosome 17 and the inducible nitric oxide synthase gene in human essential hypertension. Hum. Genet. 2001; (4): 408–415.
  41. Schievink W. I. Marfan syndrome and intracranial aneurysms. Stroke 1999; (12): 2767–2768.
  42. Soloheimo P., Juvela S., Hillbom M. Use of aspirin, epistaxis, and untreated hypertension as risk factors for primary intracerebral hemorrhage in middle-aged and elderly people. Stroke. 2001; (2): 399.
  43. Witlin A. G., Mattar F., Sibai B. M. Postpartum stroke. Am. J. Obstet. Gynecol. 2000; (1): 83–88.
  44. Wong K. S., Mok V., Lam W. W. et al. Aspirin-associated intracerebral hemorrhage. Neurology 2000; (12): 2298–2301.
  45. Woo D., Sauerbeck L. R., Kissela B. M. et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage. Stroke 2002; (5): 1190–1196.
  46. Yanagawa Y., Sakamoto T., Okada Y. et al. Relationship between stroke and asymptomatic minute hemorrhages in hypertensive patients. Neurol. Med. Chir. 2001; (1): 13–17.
  47. Zodpey S. P., Tiwari R. R., Kulkarni H. R. Risk factors for hemorrhagic stroke: a case-control study. Publ. Health 2000; (3): 177–182.

©Д. В. ГАРБУЗЕНКО, 2004

УДК 616.149-008.331.1-085

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Д. В. Гарбузенко*

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В. Н. Бордуновский) Челябинской государственной медицинской академии\*

*В обзоре литературы представлены краткие сведения о потенциальных механизмах патогенеза портальной гипертензии. Описаны основные группы препаратов, применяемых для профилактики и лечения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода.*

*Ключевые слова:* портальная гипертензия, варикозно-расширенные вены пищевода, кровотечение, терапия

*A brief information is reviewed on potential mechanisms of portal hypertension pathogenesis. Main groups of medicines used for prevention and treatment of hemorrhages from varicose esophageal veins are described.*

*Key words:* portal hypertension, varicose esophageal veins, hemorrhage, therapy

Портальная гипертензия (ПГ) является ведущим синдромом, характерным для цирроза печени (ЦП), основным его клиническим проявлением служит ва-

рикоэное расширение вен пищевода и желудка. Патогенез расстройств портальной гемодинамики сложный и до конца не изученный (рис. 1).

Изменение архитектуры печени вследствие диффузного фиброза и сформировавшихся узлов регенерации [1], а также нарушение метаболизма ме-

\*454092 Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64.



Рис. 1. Потенциальные механизмы патогенеза ПГ.

но-действующих вазоактивных веществ — оксида азота и эндотелина-1, вырабатываемых синусоидальными клетками [2], способствуют повышению портального сосудистого сопротивления. Как следствие, прелюбящие коллатеральные вены расширяются, формируя портокавальные шунты. Вместе с тем портальное давление не нормализуется. Наоборот, наблюдается гипердинамическое состояние внутриорганных кровотока, сопровождающееся увеличением сердечного выброса и уменьшением периферического сосудистого сопротивления, что приводит к хронизации ПГ (рис. 2).

Спланchnическое полнокровие вследствие вазодилатации и внутриорганического венозного застоя обуславливает снижение эффективного объема крови. Развивается тенденция к артериальной гипотонии, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, высвобождение натрийуретического фактора, повышенное выработка норадреналина. Однако, как показали исследования, чувствительность сосудов к циркулирующим эндогенным вазоконстрикторам при ПГ является значительно снижен-



Рис. 2. Наиболее важные гемодинамические изменения при ПГ.

ной. Причиной гипердинамического состояния внутриорганического кровотока могут быть поступающие через сеть естественных портокавальных шунтов вазоактивные вещества, такие как глюкагон, простагландины, аденоzin, желчные кислоты и др., а также бактериальный липополисахарид, обычно устранимый печенью [3].

Портопеченочный градиент давления (ПГД) у больных ЦП определяется двумя факторами: 1) портальным сосудистым сопротивлением; 2) резистентностью в коллатеральной сети. Исследования показали, что увеличение ПГД до 12 мм рт. ст. способствует формированию пищеводно-желудочных варикозов, при дальнейшем его повышении резко возрастает риск развития кровотечения из них [4].

В идеале развития ПГ можно избежать, например, путем воздействия на процесс фиброгенеза. Несмотря на то что этот вопрос интенсивно изучается, говорить о каких-либо конкретных клинических результатах еще рано [5].

На практике препараты, выбранные для фармакотерапии ПГ, должны либо уменьшать спланchnическое полнокровие и соответственно портальный кровоток, либо редуцировать печеночное сосудистое сопротивление. Кроме того, риск развития побочных реакций на фоне лечения не должен превышать опасность самого кровотечения. Критерий эффективности проводимой терапии в настоящее время считают снижение ПГД ниже 12 мм рт. ст. или более чем на 20% от исходного [4].

Несмотря на то что исследовано большое количество групп препаратов для профилактики и лечения варикозных кровотечений (см. таблицу), лишь немногие из них нашли клиническое применение и будут рассмотрены в настоящем обзоре.

Вазопрессин (антидиуретический гормон) является одним из наиболее изученных лекарственных средств для лечения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП). Он представляет собой пептидный нейрогормон, синтезируе-

#### Препараты, применяемые для фармакотерапии ПГ

- I. Вазопрессин и его аналоги (терлипрессин, десмопрессин, питуитрин)
- II. Органические нитраты (нитроглицерин, изосорбida динитрат, изосорбida-5-монаинитрат)
- III. Адреноблокаторы:
  1. Селективные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы (празозин)
  2. Селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы (бетаксолол)
  3. Селективные  $\beta_2$ -адреноблокаторы (тербуталин)
  4. Неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол, а酣априлин, надолол)
  5. Неселективные  $\beta$ - и  $\alpha$ -адреноблокаторы (карведипол)
- IV. Блокаторы серотониновых ( $S_2$ ) рецепторов (кетансерин, ритансерин)
- V. Соматостатин и его аналоги (октреотид, сандостатин)
- VI. Центрально-действующие агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов (клонидин)
- VII. Диуретики:
  1. Потлевые (фуросемид, буфетанид)
  2. Калийберегающие (спиронолактон, амилорид)
- VIII. Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин, тетрагидр, дилтиазем)
- IX. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, ирбесартан)
- X. Ингибиторы туморнекротизирующего фактора  $\alpha$  (тиаломид)
- XI. Прокинетики (метоклопрамид, цисалрид)

мый крупноклеточными ядрами гипоталамуса и депонируемый в гипофизе. При взаимодействии со специфическими  $V_1$ -рецепторами гладкой мускулатуры артерий, в частности артериол органов брюшной полости, вазопрессин вызывает их сокращение. Антидиуретический гормон способствует снижению кровотока в воротной вене на 55%, портального давления — на 35%, а ПГД — не менее чем на 50% [6], что коррелирует с уменьшением давления в пищеводных варикозах [7]. Вместе с тем отмечено, что на фоне гиповолемии эффективность препарата намного ниже, чем при стабильном состоянии [8]. Наличие нежелательных системных сосудистых реакций вазопрессина (артериальная гипертензия, ишемия миокарда, спазмы кишечника и др.) способствовало разработке аналогов, у которых они менее выражены. Одним из них является терлипрессин (триглицил-лизин-вазопрессин) — синтетический полипептид пролонгированного действия [9]. Также выявлено, что сочетанное применение вазопрессина и нитроглицерина не только препятствовало отрицательному кардиоваскулярному действию вазопрессина, но и повышало его эффективность [10].

Органические нитраты (нитроглицерин, изосорбид динитрат, изосорбиг-5-мононитрат), являясь потенциальными вазодилататорами с преимущественным влиянием на венозную систему, действуют на специфические нитратные рецепторы гладкомышечного слоя стенки сосудов, вызывая их расслабление. Исследования показали, что они являются достаточно эффективными как для профилактики, так и для лечения кровотечений из ВРВП и при этом не оказывают какого-либо побочного действия на функцию печени [11]. Назначение нитратов в высоких дозировках, вызывающих артериальную гипотонию, способствует редукции портального венозного сопротивления и расширению портосистемных коллатералей вследствие стимуляции барорецепторов высокого давления. Напротив, их низкие дозы снижают портальное давление за счет уменьшения притока крови в систему воротной вены, возникающего в результате рефлекторной спланхнической вазоконстрикции в ответ на венозный застой [12]. Вместе с тем негативное действие нитратов на функцию почек у больных ЦП (снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, задержка натрия и воды) [13], развитие толерантности к ним при длительном приеме, а также трудности подбора оптимальной дозировки делают вопрос о применении их в качестве монотерапии ПГ спорным, требующим дальнейших клинических испытаний.

Как известно, первная регуляция сосудов внутренних органов осуществляется симпатическими нервыми волокнами. При этом  $\alpha$ -адренергические средства, действуя местно, вызывают вазоконстрикцию, тогда как  $\beta$ -адренергические препараты — дилатацию. Блокада  $\beta$ -адренорецепторов оказывает неограниченное  $\alpha$ -адренергическое действие, способствуя сужению артериол внутренних органов. Это, а также, возможно, уменьшение сердечного выброса являются причиной редукции портального притока [14]. Первым из неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов для профилактики кровотечений из ВРВП был применен пропранолол [15]. В настоящее время его влияние на гемодинамику у больных ЦП хорошо изучено. Так, блокада  $\beta$ -адре-

норецепторов посредством пропранолола приводит к вазоконстрикции не только в спланхническом артериальном ложе, но также в портосистемных коллатералах, уменьшая в них кровоток и давление в пищеводных варикозах [16].  $\beta$ -Адреноблокаторы редуцируют кровоток печени [14], слизистой оболочки желудка [17]. Несмотря на увеличение активности ренина и уменьшение перфузии почек, их дисфункция при приеме пропранолола встречается редко [18].

Многочисленные данные литературы позволяют говорить о том, что неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы являются препаратами выбора при профилактике кровотечений из ВРВП у больных ЦП [19]. Однако их клинический эффект на ПГ является вариабельным. В ряде исследований ПГД не снижался более чем на 20%. Недостаточная чувствительность к неселективным  $\beta$ -адреноблокаторам может наблюдаться у больных пожилого возраста, пациентов, имевших в анамнезе варикозные кровотечения [20], при нарушении функции печени [21]. В отдаленном периоде уменьшение лечебного эффекта пропранолола отмечено у 50—70% больных [22]. Это является важным, поскольку только в случае продолжительного действия препарата может иметь место позитивный результат. Кроме того, блокада  $\beta$ -адренорецепторов способна привести к ряду осложнений, среди которых наиболее клинически важными являются бронхоспазм, остановка сердца, импотенция.

С целью повышения эффективности неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов в некоторых случаях их назначали вместе с изосорбиг-5-мононитратом, что способствовало уменьшению портосистемной коллатеральной резистентности и противодействовало ее увеличению. У больных, леченных комбинацией этих препаратов, имел место более выраженный портальный гипотензивный эффект по сравнению с теми, кто получал только антагонисты  $\beta$ -адренергических рецепторов [23, 24].

Исследования показали наличие  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов в гладких мышцах воротной вены и их стимуляция за счет вазоконстрикции увеличивает сопротивление портальному кровотоку. Празозин относится к антагонистам  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов и широко используется при лечении артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности. Обнаружено, что у больных ЦП этот препарат, снижая печеночное сосудистое сопротивление, уменьшает портальное давление и улучшает перфузию печени [25]. Вместе с тем продолжительная терапия празозином обусловливает усугубление периферической вазодилатации и может способствовать задержке натрия и воды. Другим потенциальным недостатком длительного применения препарата является развитие истинной толерантности, связанной с уменьшением экспрессии  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов в ответ на артериальную гипотензию.

Карведилол является неселективным  $\beta$ -адреноблокатором с существенной анти- $\alpha_1$ -адренергической активностью. Его эффект схож с таковым при комбинированной терапии, включающей пропранолол и празозин. Показано, что кратковременное назначение карведилола у больных ЦП вызывает более выраженное уменьшение портального давления, чем при применении пропранолола [26]. При длительном приеме препарата получены ана-

логичные результаты [27]. Величина снижения ПГД была на 50% большей, чем при назначении пропранолола. Более того, при использовании карведилола процент больных, у которых были достигнуты заданные значения ПГД (уменьшение на 20% и более от исходных значений или ниже 12 мм рт. ст.), является значительно большим (58%), чем после лечения пропранололом (23%). Эти результаты подтверждают хороший потенциал препарата для лечения ПГ по крайней мере у больных с недостаточным ответом на  $\beta$ -адреноблокаторы. Важно отметить, что в отличие от действия пропранолола снижение ПГД, индуцированное карведилолом, не сопровождается сопутствующим уменьшением перфузии печени [28].

При приеме карведилола величина редукции сердечного выброса была меньшей, а снижение портоколатерального (азигального) кровотока аналогичным таковому при использовании пропранолола, что указывает на более выраженное  $\beta$ -адренергическое блокирующее действие последнего. При продолжительной терапии влияние карведилола на артериальное давление и системное сосудистое сопротивление является менее выраженным, чем после его кратковременного назначения [29]. Это может быть связано с генерализованным истощением сосудорасширяющего эффекта, описанного у больных ЦП, получавших длительное лечение  $\alpha_1$ -адренергическим блокатором празозином [25]. Постоянное назначение карведилола не влияет на функцию почек, но вызывает задержку воды и натрия, способствуя увеличению объема циркулирующей плазмы [30].

Установлено, что при ПГ сосуды системы воротной вены являются гиперчувствительными к вазоконстрикторному влиянию серотонина, синтезируемого в энтерохромаффинных клетках, главным образом кишечника, и действующего через  $S_2$ -рецепторы [31]. Ритансерин является специфическим и селективным антагонистом  $S_2$ -рецепторов, лишенным системного влияния. Он редуцирует портальное давление посредством уменьшения печеночного сосудистого сопротивления, не вызывая изменений в системной гемодинамике [32]. Использование его в комбинации с пропранололом усиливает этот позитивный эффект [33].

В физиологических условиях гормон поджелудочной железы глюкагон оказывает сосудорасширяющее действие, а при ЦП избирательно индуцирует спланичническую вазодилатацию [34]. Соматостатин, ингибируя его влияние, способен увеличивать сопротивление сосудов внутренних органов, эффективно снижать портальное давление и портоколатеральный (азигальный) кровоток с умеренным уменьшением печеночной перфузии [35]. Эти данные послужили основанием для применения соматостатина, а в последние годы его синтетического аналога октреотида (сандостатина) у больных с кровотечениями из ВРВП [36]. Установлено, что он является столь же эффективным, как терlipрессин [37] и последний в сочетании с нитроглицерином [38], при меньшей частоте осложнений. Однако при длительном применении октреотида может развиваться гипочувствительность к его действию, что отражается на результатах лечения [39].

Завершая обзор, следует отметить разнообразие лекарственных средств, предложенных за послед-

ние 20 лет для профилактики и лечения кровотечения из ВРВП. Вместе с тем концепция, определенная на Международной конференции в Бовено (Италия, 2000 г.), посвященной методологии и терапевтической стратегии при ПГ, осталась неизменной [40]. Неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы являются препаратами первой линии для профилактики кровотечений из ВРВП. Предлагаемый ранее мониторинг их дозировки, исходя из частоты сердечных сокращений (уменьшение на 25% от исходного или до 55 в 1 мин; Lebrec, 1982), себя не оправдал. Не выявлена связь между редукцией портального давления, защитой от варикозного кровотечения и степенью  $\beta$ -адреноблокады, которую оценивают по данному показателю. Снижение ПГД ниже 12 мм рт. ст. или более чем на 20% является единственным параметром, гарантировшим надежную профилактику этого осложнения. Нет единого мнения о том, как лечить больных с обширными пищеводными варикозами, у которых имеют место противопоказания или непереносимость  $\beta$ -адреноблокаторов. Предполагают, что применение изосорбida-5-мононитрата может быть хорошей альтернативой. При наличии варикозного кровотечения оправданным является использование вазоактивных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Lee S. S., Hadengue A., Girod C. et al. Reduction of intrahepatic vascular space in the pathogenesis of portal hypertension. *Gastroenterology* 1987; 93 (1): 157–161.
- Tsugawa K., Hashizume M., Miyou S. et al. Role of nitric oxide and endothelin-1 in a portal hypertensive rat model. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000; 35: 1097–1105.
- Benoit J. N., Granger D. N. Splanchic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Semin. Liver Dis.* 1986; 6 (4): 287–298.
- Fevery J., Nevens F. Oesophageal varices: assessment of the risk of bleeding and mortality. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15 (8): 842–848.
- Lamireau T., Desmouliere A., Bioulac-Sage P., Rosebaum J. Mechanisms de la fibrogenèse hépatique. *Arch. Pediatr.* 2002; 9 (4): 392–405.
- Ohnishi K., Saito M., Nakayama T. et al. Effects of vasopressin on portal hemodynamics in patients with portal hypertension. *Am. J. Gastroenterol.* 1987; 82 (2): 135–138.
- Bosch J., Bordas J. M., Mastai R. et al. Effects of vasopressin on the intravariceal pressure in patients with cirrhosis: comparison with the effects on portal pressure. *Hepatology* 1988; 8 (4): 861–865.
- Kravetz D., Cummings S. A., Grossmann R. J. Hyporesponsiveness to vasopressin in a hemorrhaged-transfused rat model of portal hypertension. *Gastroenterology* 1987; 93 (1): 170–175.
- Romero G., Kravetz D., Argon J. et al. Terlipressin is more effective in decreasing variceal pressure than portal pressure in cirrhotic patients. *J. Hepatol.* 2000; 32 (3): 419–425.
- Iwao T., Toyonaga A., Ikegami M. et al. Portovenous pressure, hepatic function, and blood gases in the combination of nitroglycerin and vasopressin: search for additive effects in cirrhotic portal hypertension. *Am. J. Gastroenterol.* 1992; 87 (6): 719–724.
- Jones A. L., Hayes P. C. Organic nitrates in portal hypertension. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89 (1): 7–13.
- Navasa M., Chesta J., Bosch J., Rodes J. Reduction of portal pressure by isosorbide-5-mononitrate in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1989; 96 (4): 1110–1118.
- Salmeron J. M., del Arbol L. R., Gines A. et al. Renal effects of acute isosorbide-5-mononitrate administration in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17 (5): 800–806.
- Bosch J., Mastai R., Kravetz D. et al. Effects of propranolol on splanchnic venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4 (6): 1200–1205.

15. Lebrec D., Hilton P., Munoz C. et al. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 1982; 2 (3): 523–527.
16. Feu F., Bordas J. M., Luca A. et al. Reduction of variceal pressure by propranolol: comparison of the effects on portal pressure and azygos blood flow in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18 (5): 1083–1089.
17. Panes J., Bordas J. M., Pique J. M. et al. Effects of propranolol on gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology* 1993; 17 (2): 213–218.
18. Stanley A. J., Bouchier I. A., Hayes P. C. Acute effect of propranolol and isosorbide-5-mononitrate administration on renal blood flow in cirrhotic patients. *Gut* 1998; 42 (2): 283–287.
19. Lebrec D. Primary prevention of variceal bleeding. What's new? *Hepatology* 2001; 33 (4): 1003–1004.
20. De B. K., Sen S., Biswas P. K. et al. Propranolol in primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding among cirrhotics in India: a hemodynamic evaluation. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95 (8): 2023–2028.
21. Ozsoylu S., Kocak N., Demir H. et al. Propranolol for primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in children with cirrhosis. *Turk. J. Pediatr.* 2000; 42 (1): 31–33.
22. Luketich V. A., Sanyal A. Esophageal varices. I. Clinical presentation, medical therapy, and endoscopic therapy. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2000; 29 (2): 337–385.
23. Gourlay J., Masliah C., Martin T. et al. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000; 31 (6): 1239–1245.
24. Merkel C., Marin R., Sacerdoti D. et al. Long-term results of clinical trial of nadolol with or without isosorbide-mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31 (2): 324–329.
25. Albillor A., Lledo J. L., Bañares R. et al. Hemodynamic effects of  $\alpha$ -adrenergic blockade with prazosin in cirrhotic patients with portal hypertension. *Hepatology* 1994; 20 (3): 611–617.
26. De B. K., Das P., Sen S. et al. Acute and 7-day portal pressure response to carvedilol and propranolol in cirrhotics. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17 (2): 183–189.
27. Tripathi D., Therapontos G., Lai H. F. et al. Hemodynamic effects of acute and chronic administration of low-dose carvedilol, a vasodilating  $\beta$ -blocker in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16 (3): 373–380.
28. Bañares R., Moitinho E., Matilla A. et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36 (6): 1367–1373.
29. Bañares R., Moitinho E., Piqueras B. et al. Carvedilol, a new nonselective  $\beta$ -blocker with intrinsic anti- $\alpha$ -adrenergic activity, has greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30 (1): 79–83.
30. Stanley A. J., Therapontos G., Helmy A., Hayes P. C. Acute and chronic haemodynamic and renal effects of carvedilol in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 1999; 30 (3): 479–484.
31. Vorobioff J., Garcia-Tsao G., Grossmann R. et al. Long-term hemodynamic effects of ketanserin, a 5-hydroxytryptamine blocker, in portal hypertensive patients. *Hepatology* 1989; 9 (1): 88–91.
32. Fernandez M., Pizcueta P., Garcia-Pagan J. C. et al. Effect of ritanserin, a selective and specific  $5\alpha$ -serotonergic antagonist, on portal pressure and splanchnic hemodynamics in rats with long-term bile duct ligation. *Hepatology* 1993; 18 (5): 289–293.
33. Ponier-Layrargues G., Giroux L., Pocheleau B., Huet P.-M. Combined treatment of portal hypertension with ritanserin and propranolol in conscious and unrestrained cirrhotic rats. *Hepatology* 1992; 15 (5): 878–892.
34. Nakahara K., Iwao T., Toybnaga A. et al. Effects of glucagon on superior mesenteric artery and femoral artery haemodynamics in humans. *Eur. J. Gastroenterol.* 1997; 9 (12): 1233–1237.
35. Bosch J., del Arbol R. L., Kravetz D. et al. Efectos de la somatostatina en pacientes con hipertension portal. *Endocrinologia* 1989; 36 (2): 66–70.
36. Cello J. P., Chan M. F. Octreotide therapy for variceal haemorrhage. *Digestion* 1993; 54 (suppl. 1): 20–26.
37. Walker S., Kreichgauer H.-P., Bode J. C. Terlipressin vs. somatostatin in bleeding esophageal varices: a controlled, double-blind study. *Hepatology* 1992; 15 (6): 1023–1030.
38. Silvain C., Carpenter S., Sautereau D. et al. Terlipressin plus transdermal nitroglycerin vs. octreotide in the control of acute bleeding from esophageal varices: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 1993; 18 (1): 61–65.
39. Escorsell A., Baudí J. C., Andreu V. et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 120 (1): 161–169.
40. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2000; 33: 846–852.