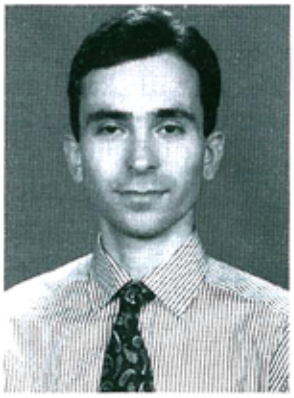
Özefagus varis kanamalarında bir ön ilaç: Glypressin (Terlipressin)

Dr. Engin ALTINTAŞ, Dr. Ahmet TEZEL

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara



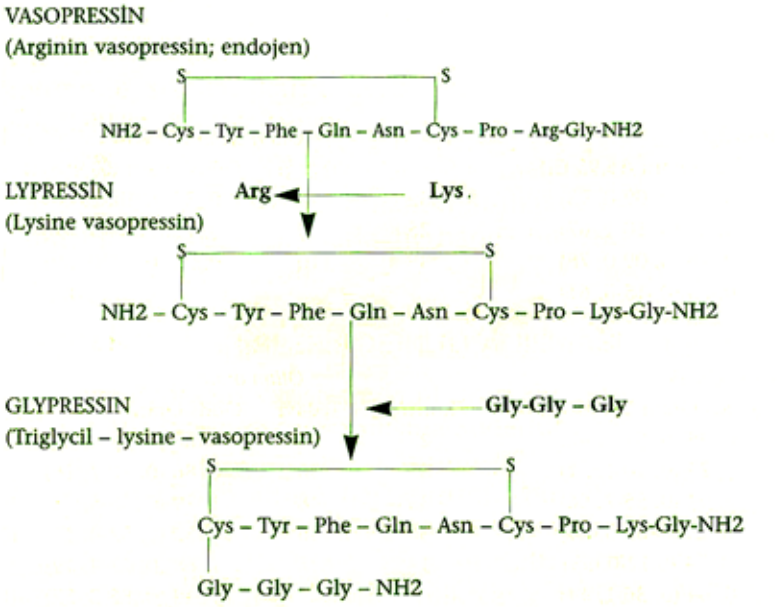
Dr. Engin ALTINTAŞ

Özofagus varis kanamaları en çok mücadele ve derhal müdahale gerektiren acil tıbbi durumlardan biridir. Özofagus varis kanamaları portal hipertansiyonun hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur. Portal vendeki kan basıncı artışı, birçok nedene bağlı olmakla birlikte en çok karaciğer sirozuna, ekstrahepatik ven obstrüksiyonuna veya nonsirotik portal fibrosize bağlıdır. Portal hipertansiyon portal vende kan akımı artışı ve portal vendeki direnç artışı sonucudur. Sonuçta portal venöz basınçta yükselişe neden olarak; genellikle üst gastrointestinal kanalda varis oluşumuna öncülük eder. Portal ven basınç gradiyenti 12 mm Hg veya üzerine ulaştığı zaman portal hipertansiyon komplikasyonları oluşur. Bu değer varis gelişimi için gerekli olup gelişen varislerin de kanamasına yol açmaktadır.

Portal hipertansiyon sirozun en sık klinik bulgusudur, sirotik hastaların % 80'inden fazlasında bulunur (1). Siroz tanısı konduğunda, endoskopik olarak hastaların % 50'sinde daima özofagus varisi vardır (1). Kanama riski; portal venöz basınç gradiyenti, varisin çapıyla, endoskopik olarak red spot varlığıyla ve hepatik disfonksiyon ile yakından ilişkilidir. On yıldan fazla yaşayan sirotik hastaların % 90'ında özofagus varisi gelişeceğinden, tanı konduğunda varisi olmayan hastalar zaman içinde varis gelişimi açısından kabul edilebilir risk altındadırlar (1). Ortalama % 30 ölüm hızı ile varisten kanama en ciddi komplikasyondur (1). Bu hastalar için yoğun bakım tedavisi gereklidir. Sağ kalanlar arasında, yeniden kanama riski çok yüksektir; iki yıl içinde % 70 (1). Varisten yeniden kanamada da mortalite % 30'dur (1).

Portal hipertansiyonun tıbbi tedavisinde son on yıl içinde önemli gelişmeler olmuştur. Bu portal hipertansiyona yol açan patofizyolojik mekanizmaların çok iyi anlaşılması sayesinde olmuştur. Etkin tedavide amaç hepatik venöz basınç gradiyentinin 12 mm Hg'ya veya daha altına ya da hiç değilse temel değerin % 20'sinin altına indirmektir (1). Ne yazık ki bu hastaların yalnızca 1/2-1/3'ünde başarılabilmiştir (1).

Akut varis kanamalarının tedavisinde, farmakolojik tedavi uzman personel gerektirmez. Hastaneye nakil sırasında veya hastaneye vardıktan sonra hemen uygulanabilir. Spesifik tedavi için zaman kazandırır. Bu amaçla



Şekil 1. Farklı vasopressin analoglarının yapıları (2)

araştırmalar düşük portal basıncı ve varis içi basınçtaki azalmayı uzun süreli koruyacak, hemen etki edecek ve de sürekli terapötik düzeyi sağlayacak bir formülün üretilme olasılığı çevresinde odaklandı. Bu kriterleri karşılayacak vazoaktif molekülü geliştirirken önemli bir hedef de molekülün kardiyotoksisite riskini arttırmaması idi.

FARMAKOLOJİ

Glypressin: terlipressin veya triglycil-lysine vasopressin instrensek vasokonstriktör aktiviteli bir uzun etkili vasopressin analoğudur (2, 3). Doku peptidazlarıyla glisil kalıntısının enzimatik yıkımıyla yavaşça aktif peptidi olan lizin vasopressine çevrilir (2, 3). Sonuçta vasopressin küçük miktarlarda salınır ve biyolojik etki uzar (3). Vasopressin 9 aminoasitli bir peptid hormondur (Şekil 1) (2). Arginin vasopressin şeklinde insanlarda arka hipofizde bulunur.

Glypressin'nin intravenöz dozundan sonra glypressin'den türeyen lizin vasopressinin pik konsantrasyonu yaklaşık iki saat sonra sağlanır (2). Yavaş salınım mekanizmasıyla düz kas kontraksiyonu on saat kadar sürdürülür (4). Bu etki vasopressinde 1/2 saat kadardır (4). Bu nedenle lizin vasopressine zıt olarak glypressin devamlı intravenöz infuzyon yerine intravenöz injeksiyonla verilebilir. Genel dozajı günde altı kez 2mg'dır (2). Lizin vasopressine zıt olarak, glypressin fibrinoliziste artışa yol açmaz, fakat bunun klinik önemi açık değildir (4, 5)

Hepatik venöz basınçta ve azygos kan akımında anlamlı bir düşüşe yol açarken, ortalama arteriyel basınçta ve periferik vasküler rezistansta anlamlı değişiklikler olmaz (2, 5-9). Portal hipertansif ratların izole edilmiş damarları vasokonstriktörlere azalmış cevap gösterir (10, 11). Terlipressin bu durumu ortadan kaldırır ve etkisini vazokonstriktör V1 reseptörleri kadar V2'nin stimulasyonundan bağımsız olduğunu gösterir (10, 11).

Beta blokerle tedavi edilen portal hipertansiyonlularda ve sirozlularda portal basıncı daha çok düşürebilir (6, 11). Portal hipertansif ratlarda arteriyel pH anlamlı olarak düşmüştür (12). Her iki ilacın bradikardi yapıcı etkisi olmasına karşın (8, 13) bu iki ilacın kombine kullanımında anlamlı bradikardi olmamıştır (7, 11).

Kantitatif karaciğer fonksiyon testleri konusunda sirozlu hastalarda yapılan bir çalışmada, glypressin'inin akut uygulaması indocyanin yeşili instrensek hepatik klirensini % 22 oranında azalttığını fakat galaktoz eliminasyon kapasitesini etkilemediğini göstermiştir (14). Bu etki

Tablo 1. Akut varis kanamaları için glypressin ile yapılan kontrollü klinik çalışmalar (K.K.Ç.), klinik çalışmaların sonuçlarının özeti ve meta analizleri

Glypressin ile plasebonun karşılaştırılması

		Kanamayı kontrol başarısızlığı, %			*Ölüm oranı*		
K.K.Ç.	Hasta Sayısı	Kontrol	Tedavi	Odds Oranı (% 95 CI)	Kontrol	Tedavi	Odds Oranı (% 95 CI)
Walker ve ark.	50	48	20	0, 29 (0, 09-0, 93)	32	12	0, 32 (0, 08-1, 20)
Freeman ve ark.	31	62	40	0, 42 (0, 10-1, 67)	25	20	0, 76 (0, 14-3, 97)
Söderlund ve ark	60	45	16	0, 26 (0, 09-0, 78)	38	10	0, 21 (0, 06-0, 69)
POR (% 95 CI)				0, 31 (0, 15-0, 61)			0, 32 (0, 15-0, 070)

Glypressin ile vasopressin'in karşılaştırılması

		Kanamayı kontrol başarısızlığı, %			*Ölüm oranı*		
K.K.Ç.	Hasta Sayısı	Kontrol	Tedavi	Odds Oranı (% 95 CI)	Kontrol	Tedavi	Odds Oranı (% 95 CI)
Freeman ve ark.	21	91	30	0, 08 (0, 01-0, 47)	27	20	0, 68 (0, 09-4, 86)
De Saint ve ark.	16	17	20	1, 23 (0, 10-15, 1)	33	30	0, 86 (0, 10-7, 16)
Lee ve ark.	45	67	81	2, 04 (0, 55-7, 56)	33	48	1, 79 (0, 55-5, 83)
Chiu ve ark.	54	46	90	1, 15 (0, 39-3, 31)	36	46	0, 52 (1, 52-4, 41)
D'Amico ve ark.	111	24	9	0, 34 (0.12-0, 93)	16	25	1, 68 (0, 67-4, 19)
POR (% 95 CI)				0, 64 (0, 36-1, 14)			1, 48 (0, 85-2, 57)

Glypressin ile balon tamponadının karşılaştırılması

		Kanamayı kontrol başarısızlığı, %			*Ölüm oranı*		
K.K.Ç.	Hasta Sayısı	Kontrol	Tedavi	Odds Oranı (% 95 CI)	Kontrol	Tedavi	Odds Oranı (% 95 CI)
Colin ve ark.	54	12	12	1, 00 (0, 18-5, 41)	22	15	0, 62 (0, 16-2, 41)
Fart ve ark.	47	21	12	1, 05 (2, 61-4, 20)	8	13	1, 62 (0, 26-102)
POR (% 95 CI)				1, 03 (0, 35-3, 00)			1, 10 (0, 63-1, 93)

Glypressin ile somatostatin'in karşılaştırılması

		Kanamayı kontrol başarısızlığı, %			*Ölüm oranı*		
K.K.Ç.	HastaSayısı	Kontrol	Tedavi	Odds Oranı (% 95 CI)	Kontrol	Tedavi	Odds Oranı (% 95 CI)
Silvain ve ark.	82	43	54	1, 50 (0, 65-3, 46)	22	17	1, 31 (0, 49-3, 50)
Walker ve ark.	50	32	20	0, 54 (0, 15-1, 89)	24	16	0, 61 (0, 15-2, 41)
VBSG	161	16	20	1, 30 (0, 58-2, 91)	17	20	1, 19 (0, 54-2, 63)
POR (% 95 CI)				1, 18 (0, 70-1, 99)			1, 10 (0, 63-1, 93)

Bu tabloda, sonuçlar odds oranları olarak sunulmuştur ve güven aralığı (CI) % 95'dir.Meta analizler birleştirilmiş odds oranı (POR) güven aralığı (CI) % 95 olarak gösterilmiştir. CI % 95 birimi (1, 00) içermediği zaman sonuçlar istatistiki olarak anlamlıdır

karaciğerin işlevsel bölgelerinde perfuzyonun tercihen azaltılmasının sonucu olabilir ve hepatosite doğrudan toksik etkinin olmamasındandır (14).

YAN ETKİLER VE İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Randomize klinik çalışmalar varis kanamalarının kontrolunda glypressin tedavisinin daha etkili olduğunu ve vasopressinden (15, 16) veya glyceryl trinitrat ile kombinasyonunda (17) daha az yan etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Glypressin'den lizin vasopressin'in yavaş salınmasından dolayı glypressin tedavisinin vasopressin infüzyonundan daha az kardiyovasküler toksisitesi vardır (18). Ancak vasopressin'de bulunanlara benzer kardiyovasküler komplikasyonlar glypressin uygulaması sırasında bazı hastalarda görülebilir ve olguların % 2-5'inde glypressin tedavisinin kesilmesini gerektirebilir (4, 13, 18). Vasopressin'e zıt olarak glypressin'in herhangi bir fibrinolitik etkisi yoktur (4, 5). Bu nedenle, glypressin kullanımı kalp hastalığı, geçirilmiş myokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, alkolik kardiyomyopatisi ve periferik arter hastalığı olan hastalarda önerilmez (18). Görüldüğü üzere yan etkilerinin çoğu vasokonstriktör etkisine bağlı olduğundan yan etkilerini daha azaltmak için

glyceryl trinitrat ile birlikte kullanılabilir. Çok sık olmayarak kan basıncında geçici artış, cilt renginde solma, karın ağrısı ve baş ağrısı görülebilir (4, 6, 7, 10).

Glypressin, akut özofagus varis kanamalarının kısa süreli tedavisinde kullanılır.Birlikte kullanılabilecek başka ilaçlarla herhangi bir etkileşim bilinmemektedir.

ÖZOFAGUS VARİSLERİNDE KULLANILMASI

Kanayan özofagus varislerinde plasebo kontrollü, çift kör randomize ilk çalışma Söderlund ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (13). Çalışmaya alınan altmış hastanın otuzbiri glypressin grubunda, yirmidokuzu plasebo grubundaymış. Yirmidört veya otuzaltı saat içinde kontrol endoskopi yapılıncaya kadar dört saatte bir gylipressin 2mg veya plasebo iv bolus injeksiyonu yapılmış (13). Varislerden kanama glypressin grubunda % 90'ında (28/31), plasebo grubunda % 59'unda (17/29) durdurulabilmiştir (P<0, 01) (13). Glypressin verilen grupta daha az kan transfüzyonu gereksinimi olmuştur (P<0, 05) (13).

Glypressin ile glyceryl trinitratın erkenden uygulanmasının sirotik hastalarda hepatik fonksiyonda kötüleştirici etkisini azalttığı gösterilmiştir (17). Aynı çalışmada glypressin ve glyceryl trinitrat verilen grupta plaseboya göre kanama kontrolü daha hızlı olmuştur (% 77, 7'ye karşılık % 41, 9, P=0, 017) ve kanamalardan ölümler daha az görülmüştür (17). Glypressin'in neden olduğu istenmeyen sistemik hemodinamik yan etkilerinin giderilmesinde tedaviye nitrogliserin eklenmesi önerilmektedir (10, 17, 19). Kanayan özofagus varisi için glypressin ile tedavi edilen bir hastada iskemik kolit bildirilmiştir (20).

Glypressin'in vasopressin'le karşılaştırıldığı çalışmalarda kanamayı glypressin % 70, vasopressin % 9 oranında kontrol etmiştir (P<0, 05) ve glypressin'de vasopressin'e göre daha az yan etki gözlemlenilmiştir (15, 16).

Glypressin veya glypressin ile nitrogliserin kombinasyonunun balon tamponadı ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, kanama kontrolü, yeniden kanama ve ölüm arasında anlamlı fark bulunamamıştır (21). Ancak balon tamponadının vasokonstriktör tedavi veya endoskopik skleroterapi yapılamadığında veya bunlara rağmen yeniden kanama olduğunda deneyimli kişilerce yapılması gerektiği söylenmiştir (15-21).

Somatostatin ile glypressin'in karşılaştırmalı olarak yapıldığı çalışmalarda iki ilaç arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (15, 16, 22, 23). Ancak somatostatin'in uzun etkili analoğu oktreotid'in intraözofagiyal basıncı arttırdığı (24) ve sirozlu hastalarda oktreotid'in etkilerine karşı hızlı bir desensitizasyon geliştiğini ve bu desensitizasyonun da oktreotid'in göreceli klinik başarısızlığını açıklayabileceği ileri sürülmüştür (25). Glypressin ile yapılan kontrollü klinik çalışmaların sonuçlarının özeti ve meta analizleri Tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Sonuç olarak özofagus varislerinden kanamayla başvuran her hastaya gecikmeden tedaviye başlanılmalıdır. Farmakolojik yaklaşımlar arasından glypressin, olumlu ve çabuk hemostatik etkileri, kolay uygulanabilmesi ve çok az ciddi yan etkileri nedeniyle ilk seçilecek ilaçtır (15, 16). 20 portal hipertansiyonlu sirozlu hastada yapılan bir çalışmada glypressin 2mg iv olarak verilmiş ve transmural özofagial varis basıncı hastaların % 70'inden çoğunda anlamlı olarak azalmış ve üçüncü dakikada bu azalma ortalama % 22, 3 oranında olmuştur (26). Ancak endoskopik skleroterapi kanayan varislerin akut teavisinde altın standarttır. Bu nedenle endoskopik skleroterapinin yapılamadığı ya da yapılması için zaman kazanılması istendiğinde ve skleroterapi sonrasında özofagus varislerinde basıncın ve portal basıncın düşürülmesinde vasokonstriktör ilaçlar (tercihen glypressin) seçilmelidir.

Özofagus varis kanamalarında glypressin için önerilen doz 2mg iv bolusu takiben, 4-6 saatte bir 1-2mg iv bolus, hemostaz sağlandıktan sonra dört saatte bir 1mg iv bolus beş gündür (1).

DİĞER KULLANIM ALANLARI

Bjelkengren ve ark. (27) ratlarda yaptıkları bir çalışmada lizin vasopressinin ve glypressin'in rektal mukozaya lokal uygulamasının radyoprotektif etkisi olduğunu göstermiştir.

Glypressin'in yanıklarda erken eksizyonda yanıktan kan kaybını azalttığı gösterildi (28, 29). Ayrıca epistaksisde lokal jel formunda da kullanılabileceği ileri sürülmüştür (30).

KAYNAKLAR

1. Bosch J. Medical Treatment of Portal Hypertension. Digestion 1998, 59: 547 – 555.
2. Söderlund C. Vasopressin and Glypressin in Upper Gastrointestinal Bleeding. Scand. J. Gastroenterol. 1987, 22 (Sppl 137), 50 – 55.
3. Escorsell A., CB Juan, M. Eduardo, Feu F., Pagain JCG., Bosch J. Rodes J. Time Profile of The Heamodynamic Effects of Terlipressin in Portal Hypertension. J. Hepatol. 1996, 26; 621 – 627.
4. Freeman JG, Cobden (, Lishman AH, Record CO. Controlled Trial of Terlipressin Versus Vasopressin in The Early Treatment of Oesophageal Varices. The Lancet, 1982 Jully 10, 66 – 68.
5. Douglas JG, Forrest JAH, Prowse CV, Cash JD, Finlaysan NDC Effects of Lysine Vasopressin and Glypressin on The Fibrinolytic System in Cirrhosis. Gut, 1979, 20; 565 – 567.
6. Freeman JG, Barton JR, Record CO. Haemodynamic Responses to Glypressin. Gut 1985, 26, A-562, F – 29.
7. Vachierry F, Morreav R, Gadano A, Yang S, Sogni P, Hadengue A, Cailmail S, Soupisson T, Lebrea D. Hemodynamic and Metabolic Effects of Terlipressin in Patients with Cirrhosis Receving a Nonselective Beta Blocker. Dig. Dis. Sci. 1996, 41-9; 1722 – 1726.
8. Grazzman RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Tsao GG, Navaso M, Alberts J, Rodes J, Fischer R, Bumann M., Rofe S., Patrick M, Luner E, Hemodynamic Events in Prospective Randomised Trial of Propranonol Versus Placebo in The Prevention of a First Variceal Haemorrhage. Gastroenterol. 1990, 99; 1401 – 1402.
9. Merkel C, Gatta A, Bolognesi M, Finucci G, Battaglia G, Angeli P, Zuin R, Hemodynamic Changes of Systemic, Hepatic and Splenic Circulation Following Glypressin Administration in Alcoholic Cirrhosis. Dig. Dis. Sci. 1988, 33-9, 1103 – 1109.
10. Lin HC, Tsai YT, Lee FY, Chang TT, Wang SS, Lay CS, Lee SD, Lo KJ. Systemic and Portal Hemodynamic Changes Following Triglycyl Lysine Vasopressine Plus Nitroglycerin Administration in Patients With Hepatitis B Cirrhosis. J Hepatol. 1990, 10, 370 – 374.
11. Heinmann A, Stavber RE. Effect of Terlipressin on in Vitro Vascular Hyporeactivity of Portal Hypertensive Rats. J. Hepatol 1996, 24; 739 – 746.
12. Lebrec D, Moreav R, Cailmail S, Sogni P, Operti F, Hadengue A. Effects of Terlipressin on Hemodynamics and Oxygen Content in Conscious Portal Vein Stenosed and Cirrhotic Rats Receiving Propronalol. J. Hepatol. 1993, 17, 102 – 107.
13. Söderlund C, Magnusson Z, Törngren S, Lundell L. Terlipressin Controls Acute Bleeding Oesophageal Varices. Scand. J. Gastroenterol. 1990, 25; 622 – 630.
14. Merkel C, Bianco S, Bolognosi M, Caregaro L, Amodio P, Sacerdoti D, Gatta A. Effect of Triglycyl-Lysine-Vasopressine on Quantitative Liver Function Tests on Patients With Cirrhosis. Am. J. Gastroenterol. 1992, 87-11, 1580 – 1585.
15. Söderlund C, Eriksson LS. Medical and Surgical Treatment of Acute Bleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis. Scand J. Gastroenterol 1991, 26, 897 – 908.
16. De Franchis R Treatment of Bleeding Oesophageal Varices; A Meta Analysis. Scand. J. Gastroenterol. 1994; 29 Suppl 207, 29 – 33.
17. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lopandry C, Pourriat JL. Early Administration of Terlipressin Plus Glyceril Trinitrate to Control Active Upper Gastrointestinal Bleeding in Cirrhotic Patients. The Lancet, 1995, 346, 865 – 868.
18. Bosch J, Lebrec D, Jenkins SA. Development Of Analogues: Sucsess and Failures. Scand.J. Gastroenterol.1998, 33 Suppl 226, 3-13.
19. Burraughus AK. Acute Management of Bleeding Oesophagial Varices. Drugs, 1992, 44, (Suppl 2), 14 – 23.
20. Schmitt W, Wagner TE, Lux G. Ischeamic Colitis in a Patient Treated With Glypressin for Bleeding Oeshapegeal Varices Hepatogastro. 1987, 34-3, 124-136 (Med-Line Abstract).
21. Avgerinos A, Armonis A, Ballon Tamponade Technique and Efficacy in Variceal Hemarrhage. Scand J. Gastroenterol. 1994, 29, Suppl. 207, 11-16.
22. Feu F, Del Arbol LR, Banares R, Planes R, Bosch J, Double Blinds Randomised Controlled Trial Companing Terlipressin and Somatostatin for Acute Variceal Hemorrhage. Gastroenterol. 1996, 111, 1291 – 1299.
23. Gotzche PC, Gjorup (, Bonnen H, Brahe NEB, Becker U, Burcharth F. Somatostatin Versus Placebo in Bleeding Oesophageal Varices; Randomised Trial and Meta Analylsis. Bri. Med. J. 1995, 310 1495 – 1498.
24. Novers F, Van Steenbergen W, Yop SH, Fewery J. Assesment of Variceal Pressure by Continous Non Invazive Endoskopic Registration; A Placebo Controlled Evaluation of The Effect of Terlipressin and Octreotide. Gut, 1996, 38, 129 – 134.
25. Escorsell A, Bandi JC, Francois E, Moizinho E, Andreu V, Palacios A, Pagan JCG, Bosch J, Rodes J. Desensitation to The Effects of Intravenous Octreotide in Cirrhotic Pattients With Portal Hypertension. EASL 1995, Chicago-İllinois. Abstract P/C2/110.
26. Cestari R, Braga M, Missale G, Ravelli P, Burroughs AK. Haemodynamic Effects of Glypressin on Intravascular Oesophageal Variceal Pressure in Patients With Cirrhosis. A Randomised Placebo Controlled Trial. J. Hepatol. 1990, 10-2, 205 – 210.
27. Bjelkengren G, Aronsen KF, Augustson ME, Borgström S, Lindström C, Mylander G. Radioprotective Effect of Local Anministration of Lysine Vasopressin and Triglycyl-Lysine Vasopressin on The Rectal Musosa in Rats. Acta. Oncol. 1995, 34-4, 487 – 492.
28. Vernersson E, Sacobsson S, Aberg M. Reduction of Blood Loss By Triglycil Lysine Vasopressine During Early Exision of Burns in Pigs Scand. J. Plast. Recconst. Surg. 1984, 18-3, 291-296 (Med Line Abstract).
29. Vernersson E, Palmer B, Aberg M. Triglycil-Lysine Vasopressine or Lysine Vasopressine in Early Exision of Burns. An Experimental Study Compering The Effects on Blood Loss, Hemodynamics and Real Function. Scand. J. Plast. Reconstr Surg. 1984, 18-3, 285-290 (Med Line Abstract).
30. Bende N, Bake B, Flisberg K, Lodse, Ohlin P, Oldson P, Pipkorn U. Effects of Glypressin on Human Nasal Mucosa. Acta. Otolaryngol. 1986, 102-5/6, 488-493 (Med Line Abstract).