

PORTALNA HIPERTENZIJA IN KRVAVITEV V PREBAVILA

Borut Kocijančič

Izveček. Portalna hipertenzija je posledica trajno zvišanega tlaka v portalni veni in se zrcali z zvišanim gradientom tlaka med portalno veno in spodnjo veno cavo. Posledično se lahko odprejo sicer fiziološko prisotne nepomembne portosistemske kolaterale. Varice požiralnika in/ali želodca pomenijo veliko nevarnost za pomembno krvavitev v prebavila. Na krvavitev lahko vplivamo in jo ustavimo z interventnimi endoskopskimi posegi in sistemskim zdravljenjem z zdravili.

Abstract. Portal hypertension and bleeding into digestive tract

Portal hypertension is caused because of high pressure in portal vein. Elevated pressure gradient between portal vein and vena cava inferior is resulting, important portosystemic collaterals can develop. Esophageal and/or gastric varices are the most common source of bleeding. The sanguination can be stopped with interventional endoscopic procedures or using systemic pharmacological therapy.

Uvod

Portalna hipertenzija je pogosti spremljevalec napredovale jetrne bolezni. Običajno gre za jetrno cirozo in je sprožilni dejavnik večine resnih zapletov, kot so krvavitev iz gastroezofagealnih varic, pojava ascitesa, hepatorenalnega sindroma in hepatopulmonalnega sindroma, ter hepatične encefalopatije (1,2). Na večino zapletov lahko več ali manj uspešno vplivamo, potrebno pa je dobro poznati patofiziološke mehanizme, ki vodijo v portalno hipertenzijo, in specifično obravnavati vsak zaplet (3).

Krvavitev je brez dvoma eden najbolj dramatičnih zapletov pri bolnikih s portalno hipertenzijo, čeprav vemo, da se ne bo razvila pri vsakem bolniku oz., da pojav varic pri bolniku s portalno hipertenzijo tudi ne pomeni avtomatično, da bo pri tem bolniku prišlo do krvavitve (4,5). Različni statistični podatki govorijo, da se varice požiralnika in/ali želodca razvijejo približno pri 50 odstotkov bolnikov s portalno hipertenzijo v nekaj letih. Od teh, ki imajo razvite varice, jih bo približno polovica iz varic tudi zakravela v prihodnjih letih bolezni (6). Krvavitev, ki se pojavi pri bolniku s portalno hipertenzijo, pa ni nujno, da izvira iz poškodovane vene, saj statistični podatki kažejo, da več kot polovica bolnikov s portalno hipertenzijo ne krvavi iz varic požiralnika ali želodca, ampak iz drugih sprememb (7). Predvsem gre za krvaveče ulkuse želodca in dvanajstnika, krvaveče erozije, iz vnetnih sprememb požiralnika, vzdolžne razpoke na meji požiralnika, angiodisplazij ali tumorja. Zato je tudi potrebno vsakega bolnika natančno endoskopsko pregledati, da najdemo možni izvor krvavitve in da krvavitev endoskopsko hkrati tudi ustavimo (8).

Pri portalni hipertenziji gre običajno za masivne krvavitve, ki potekajo s pomembno hematemezo in meleno, s hitrim pojavom anemije in z možnim razvojem šoka (9). Zaradi možnosti izkrvavitve je potrebno čimprej pristopiti k in-

terventnim endoskopskim posegom, kot sta sklerozacija varic in ligatura varic. Bolnik hkrati dobiva parenteralno nadomestke krvi in tudi transfuzijo, pa tudi somatostatin ali njegov derivat sandostatin v trajni infuziji skozi obdobje 72 ur zaradi zmanjšanja splanhičnega pretoka (10). Hitri pristop h krvavečemu bolniku in izkušnost endoskopista ter splošno bolnikovo stanje so tisti pomembni dejavniki, ki odločajo o izidu krvavitve. Prav tako je pomemben dejavnik tudi, da se ti bolniki zdravijo v posebnih, specializiranih intenzivnih oddelkih, kjer poznajo vse možne zaplete bolezni in krvavitve in tudi vse možne druge posledice (11). Poznavanje možnih zapletov po krvavitvi in takojšnje ustrezno ukrepanje znižuje sicer visoko, več kot 20-odstotno smrtnost bolnikov zaradi osnovne bolezni v prvem tednu hospitalizacije. Smrtnost zaradi izkrvavitve pa je le nekajodstotna (12).

Patogeneza portalne hipertenzije

Portalna hipertenzija pomeni trajno zvišanje tlaka v portalni veni in je posledica zvišanega odpora v jetrih in povečanega pretoka v portalni veni zaradi hiperdinamičnega sistemskega krvnega obtoka (13). Zaradi povečanega odpora v jetrih, ki so spremenjena in onemogočajo normalni pretok med obema jetrnima obtokoma zaradi jetrne bolezni, pa naj bo to jetrna ciroza, ki je v več kot 90 odstotkih vzrok za portalno hipertenzijo, portalna tromboza, razrast malignoma v jetrih, obstaja velika verjetnost za razvoj varic požiralnika in/ali želodca, pri nekaterih tudi v dvanajstniku in nižje. Varice niso edini kolateralni obtok v trebušni steni, pojavi se še v samem trebuhu in v hemeroidih. Poglavitno vlogo v zvišanju odpora v jetrih igrajo poleg mehanskih tudi funkcionalni vzroki. Trajno povišan tlak v portalni veni se zrcali v zvišanem gradientu tlakov med portalno veno in spodnjo veno cavo, za kar se odprejo sicer fiziološko prisotne nepomembne portosistemske kolaterale. Odtočni žilni sistem v jetrih je sestavljen iz portalne vene in hepatične vene. Približno 2/3 krvi prehaja iz povirja portalne vene, 1/3 krvi pa iz hepatične arterije. Dobro oksigenirana arterijska kri, ki priteče pod pritiskom iz hepatične arterije, se pomeša v jetrnih sinusoidih s slabo oksigenirano krvjo, ki priteče pod nizkim tlakom iz portalne vene. Sinusoidi so krvni prostori med hepatociti, vpenjajo jih endotelne celice, ki nimajo bazalne membrane, kar omogoča sinusoidu volumsko prilagajanje velikim količinam krvi brez posebnega odpora. Varice požiralnika in želodca se pojavijo običajno po nekaj letih bolezni, le izjemoma zelo hitro (14). Praviloma je tlak v portalnem območju pri cirozi višji od 12 mmHg. Ker so hemodinamske spremembe posledica hiperdinamične sistemske in lokalnega obtoka, lahko na krvavitve delujemo tudi sistemsko parenteralno (15). Bolniki, ki pa so že krvaveli ali imajo visoko stopnjo varic, dobivajo preventivno trajno peroralno β -blokatorje za zniževanje portalne hipertenzije, kar je zelo pomembno pri nastajanju večjih varic v požiralniku ter pri nastanku krvavitev (16).

Pri portalni hipertenziji so glavni vzročniki zvišan odpor v jetrih, ki je posledica anatomskih dejavnikov, ko razrast veziva mehansko oži prostornino sinusoidov, ter vaskularna komponenta, ki jo uravnava krčenje in raztezanje zvezdastih celic pod vplivom humoralnih dejavnikov. Portalna hipertenzija se povečuje zaradi povečanega pretoka v samih jetrih, ki je posledica splanhične vazodilatacije, pomembno je tudi odprtje kolateral, ki se začnejo razvijati, ko običajni normalni pritisk do 7–8 mmHg v veni porte naraste na preko 12, kar povzroči odprtje embrionalnih venskih povezav (17). Gre za povezavo portalne vene s spodnjo veno cavo preko portosistemskih šantov. Anastomoze se odprejo med levo gastrično veno in kratkimi gastričnimi venami ter sistemom vene

acigos, prek rebrnih in preponskih ter požiralnikovih ven, kar sproži nastanek submukoznih varic v požiralniku in/ali želodcu. Anastomoze med zgornjimi hemoroidalnimi venami portalnega sistema ter srednjimi in spodnjimi hemoroidalnimi venami sistemskega obtoka povzročata nastanek hemoroidov (18,19).

Kljub odprtju kolateral se portalni tlak ne znižuje zadosti hitro. Portalno hipertenzijo vrednotimo z anamnezo, kliničnim pregledom, laboratorijskimi in instrumentalnimi preiskavami, sam tlak v varicah ali portalno pa merimo izjemoma redko. Z anamnezo skušamo odkriti vzrok, zakaj je do portalne hipertenzije prišlo, ali je bolnik tokrat zakrvavel prvič in kako je bil dosedaj zdravljen. Pomemben je tudi hemodinamski status bolnika. Glede na prizadetost bolnika se individualno določa tudi potek zdravljenja, aktualno in vnaprej. Glede na klinično stanje, osebni pregled in poznavanje dosedanje dokumentacije se odločamo o posegih, ki jih izvedemo zaradi krvavitve. Zelo pomemben je izbor predhodnega farmakološkega zdravljenja za zagotovitev hemostaze ter čimprejšnje ukrepanje (20). V izogib zapletom lahko različno zdravljenje med seboj dopolnjujemo, kar zmanjšuje ponovno krvavitev in s tem tudi pojav pomembnih zapletov ter izid bolezni. Preje, hitreje in bolje narejeni hemostatski posegi in uvedeno sistemsko medikamentno zdravljenje zmanjšujejo potrebe po transfuzijah, zmanjšujejo smrtnost bolnikov, stroške zdravljenja in druge hospitalne obravnave (21).

Krvavitev v prebavila

Pri bolnikih s portalno hipertenzijo se krvavitev običajno pokaže kot hematemeza in melena s spremljajočimi se znaki običajno hujše posthemoragične anemije, ki je pogosto kombinirana tudi s kronično, po tipu makrocitno anemijo zaradi osnovne bolezni. Hematemeza je običajno masivna, bolnik izbruha svežo rdečo koagulirano kri, ob tem ali za tem se lahko pojavi tudi melena, neredko kot sveža melena. Običajno te bolnike dokaj hitro pripeljejo v bolnišnico in sorazmerno redko beležimo izkrvavitev doma. Pri teh bolnikih je potrebno opraviti endoskopski pregled zgornje prebavne cevi, da se ugotovi mesto krvavitve. Po potrebi se opravijo hemostatski posegi (22). Dejstvo je, da bolniki s portalno hipertenzijo pogostokrat krvavijo iz drugih sprememb v zgornji prebavni cevi in ne iz varic v več kot 50 odstotkih (23). Endoskopijo čestokrat otežuje masa zlepljene krvi, kar pomembno moti preglednost. Neredko pa bolniki ob endoskopiji tudi bruhamo. To bruhanje omogoči boljšo preglednost, saj se z njim odstrani večina krvi iz požiralnika in želodca. Varice požiralnika krvavijo običajno v spodnjem delu iznad kardije, najraje na mestih, kjer je stena varic tanjša (*red spots*) (24). Krvavitev je lahko mezeča, lahko v curku. Velikost razpoke varice je pomembna pri izboru materiala za sklerozacijo.

Sklerozacija je sorazmerno stara, dolgo vpeljana in izvajana metoda ustavljanja krvavitve iz varic požiralnika in želodca. Običajno uporabljamo sklerozantna sredstva, ko z več vbodi (na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani uporabljamo 1-odstotni sclerovein) vbrizgamo 2–3 ml sklerozantnega sredstva z enim vbodom peri- in intravazalno v predelu krvaveče poškodbe in nato krožno po celotnem obodu v predelu nad kardijo (25). Endoskopsko moramo po končanem posegu preveriti ustavitev krvavitve. Kadar gre za veliko krvavitev, se odločimo za vbrizganje tkivnega adheziva histoacryla, ki ga mešamo z lipiodolom v enakem odmerku (1 ml). Scleroveina običajno pri sklerozaciji porabimo od 20–30 ml, histoacryla pa le največ do 3 ml (26). Sklerozantno sredstvo povzroči vnetno reakcijo na mestu vboda, kar postopoma povzroči za-

radi vnetnih sprememb brazgotinjenje in zapiranje varic. Za popolno prekinitve varic je potrebnih več posegov, ki si v prvem obdobju sledijo po tednu dni do trikrat, nato pa ob endoskopskih kontrolah na 4–6 mesecev postopoma vse do zelenega izkoreninjenja. Ob endoskopijah pogosto lahko vidimo posledične iatrogene ulkuse na mestu vbodov, ki jih ne smatramo za incident posega, temveč za njegov namen, ker je tudi brazgotinjenje bistveno boljše in izkoreninjenje uspešnejše (27). Seveda pa v samo nekrozo ob morebitnih ponovnih endoskopijah nikoli ne vbadamo in ne dodajamo scleroveina. Zato se odločimo le, če bolnik iz take nekroze tudi zakrvavi. Razen iatrogenega ulkusa na mestu krvavitve je kot zaplet možna relativna stenoza v požiralniku, ki pa je pri dobrem delu in izvedbi skleroterapije izjemno redka (28). Na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani smo v več kot 25 letih imeli po sklerozaciji le nekaj relativnih stenoz požiralnika, kar smo uspeli uspešno razširiti z dilatacijo. Sklerozantno sredstvo vbrizgamo s posebno iglo, ki smo jo razvili skupno s TIK-om Kobarid, kjer skozi delovni ali operativni kanal endoskopa uspešno vbrizgamo sklerozantno sredstvo v zelene dele varic oziroma zeleni del požiralnika ali želodca. Po opravljenem hemostatskem posegu natančno speremo požiralnik in zgornji del želodca ter preverimo uspešnost hemostaze. V več kot 95 odstotkih krvavitev uspemo ustaviti transendoskopsko. Če krvavijo varice v forniksu želodca, običajno opravimo skleroterapijo s histoacrylom. Pri krvavitvi v želodcu običajno krvavijo varice iz skupka varic – konvoluta izpod kardije, v ta krvaveči predel je potrebno vbrizgati tudi histoacryl. Pri kontrolah je še potrebno dopolniti skleroterapijo. Lipiodol, ki ga mešamo s histoacrylom, je radiopačen, zato lahko rentgensko lego umetno narejenega tromba nadzorujemo. Histoacryl se v 20 sekundah v sami varici strdi in v treh tednih spontano izloči (29).

Pri krvavečem bolniku hkrati predpišemo trajno infuzijo s somatostatinom ali njegovimi derivati. Sam originalni somatostatin je predpisan v odmerku 3 mg v 24-urni infuziji 3–5 dni. Pri nas se najpogosteje uporablja sandostatin, octreotid, sintetični derivat somatostatina v dnevnom odmerku 1,2 mg v trajni infuziji 3–5 dni. Kot tretja alternativna možnost je pred kratkim registrirani somatostatin UCB, katerega odmerek 6 mg v trajni infuziji v enakem obdobju predpisujemo prav tako parenteralno. Somatostatin in njegovi derivati so lahko tudi samostojno zdravljenje brez interventnega endoskopskega posega, posebno v tistih centrih, kjer nimajo stalno prisotnega interventnega endoskopista. Izid je dober, vsekakor pa je bistveno uspešnejši, če kombiniramo hemostatske posege s somatostatinskim zdravljenjem ali zdravljenjem z njegovimi derivati (30).

Če z obema vrstama zdravljenja nismo bili uspešni, kar se sicer zgodi izjemoma redko, lahko uvedemo Seng-Stackenovo sondo ali Lintonovo sondo in naredimo mehanično kompresijo požiralnika in forniksa želodca. Pritisk zraka v požiralnikovem balonu je med 30–40 mmHg, kar zadošča za lokalno kompresijo na mestu krvavitve in v forniksu želodca, zato se lahko krvavitev s tem tudi ustavi (31). Slaba stran sonde pa je, da jo bolniki težje prenašajo, po 24 urah je potrebno balone postopoma spustiti in statistični podatki prikazujejo do 50-odstotno ponovitev krvavitve. Potem ko smo sondo odstranili, je še vedno možno opraviti ponovno endoskopski hemostatski poseg, bolnik ima seveda pri tem tudi predpisano somatostatinsko trajno infuzijo (32).

V zadnjih letih se izrazito reklamira kot hemostatski poseg v požiralniku postavljanje ligatur varic, zlasti kot preventivni poseg pred novimi varikoznimi krvavitvami v požiralniku, redko v želodcu (33). V posebni nastavek endoskopa je

vstavljen stožec z gamicami, ki jih sproščamo s posebnim potezalom. V ta stožec vakuumsko vsesamo varico in jo nato zažmemo s sproženo gumico. Na tem mestu zažetja pride do vnetne reakcije, poslabšanje nekroze. Gumica ter ostanki varice odpadejo in se izločijo po naravni poti. Zapleti tega posega so dokaj redki, uspešnost ustavitve krvavitve pa je dobra. Še boljši pa so rezultati preventive ligatur pred novimi krvavitvami. Seveda pa mora biti endoskopist izjemno izurjen, da lahko ligature varic postavi tudi v fazi krvavitve in to na krvaveče mesto. Nekateri avtorji priporočajo, da ligature varic postavljamo šele po končani krvavitvi in prej ukrepamo z drugimi možnimi posegi. Tudi izvedba ligatur varic se lahko ponavlja, vendar šele po več tednih ali mesecih. Tudi pri postavljanju ligatur se izjemoma redko lahko pojavi relativna stenoza požiralnika, ki pa praktično ne ovira hranjenja (34). Enako kot pri bolnikih z opravljeno sklerozacijo varic pri bolnikih po postavljeni ligaturi ob akutni krvavitvi uvedemo 3- do 5-dnevno sistemsko zdravljenje s somatostatinom in/ali njegovimi derivati v trajni infuziji (35).

V primerjalnih študijah uspešnosti med skleroterapijo in ligaturo varic požiralnika je ugotovljeno, da ligature povzročajo manjše posledične ulkuse, da je prisotnih manj stenoz, manj krvavitev iz nekrotičnega dela po posegu in potrebnih je manj ponovitev samih posegov (36). Slabši del uporabe ligature varic pa je, da je poseg dražji, po nekaterih statistikah pa je potrebno posege v daljšem obdobju večkrat ponavljati. Zapleti so pri obeh posegih zelo redki, zato sta dejansko priporočljivi še vedno obe metodi. Kadar pa imamo pomembne varice v fornixu želodca, pa je dejansko bolj uspešna metoda sklerozacije, vendar s tkivnim adhezivom histoacrylom (37).

Samo sistemsko medikamentno zdravljenje, ki dejansko s svojim učinkom zniža splahnčni pretok in s tem omogoča zmanjšanje ali celo preprečitev krvavitve, dejansko neposredno vpliva na znižanje tlaka v krvavečem območju. Skleroterapija in ligatura, ki povzročita le z vnetno povzročeni reakcijami zmanjšano nevarnost za ponovne krvavitve zaradi zmanjšanja varic, nimata nobenega vpliva na tlak v portalnem področju in samih varicah (38).

V sistemskem medikamentnem zdravljenju obstajajo tri različne možnosti predpisovanja zdravil, ki znižujejo splahnčni pretok in s tem pomembno vplivajo na krvavitve iz varic. Prva je bolusna infuzija z kratkodelujočimi zdravili, kot sta octapresin in vazopresin, kjer v 20-minutni infuziji dosežemo pomembno znižanje tlaka v portalnem območju. Ob tem pride tudi do krča mišičja in bolniki praviloma izbruhajo želodčno vsebino, zelo pogosto pa jih požene tudi na blato. To dejstvo je zelo pomembno pri opravljanju endoskopije, ker je preglednost bistveno boljša in endoskopist lažje izvede interventni poseg. Po potrebi lahko to bolusno infuzijo ponovimo. Druga možnost so ponavljajoča se infuzija z vazoaktivnimi zdravili, kot so terlipressin in glipressin, kjer na 6 ur ponavljamo infuzije s podobnim učinkom v prvih dveh, treh dneh. Primerljivost uspeha z ostalimi možnimi sistemskimi enteralnimi zdravili je podobna, glede na manjši subjektivni sopojav težav s srcem pa je morda ta metoda celo bolj priporočljiva, posebno zaradi nekoliko nižje cene. Pri teh bolnikih pri uporabi, tudi ni pomembno, ali gre le za zmerno koronarno prizadetost. Infuzije vazopresina oziroma oktapresina pa smemo dati koronarno prizadetim bolnikom zaradi možnosti nastanka infarkta. Kot tretje najbolj vpeljano in najbolj uporabljeno sistemsko medikamentozno zdravljenje je trajna infuzija s somatostatinom in/ali njegovimi derivati, kar je bilo razloženo že prej in nima posebnih stranskih učinkov (39).

Interventne metode in medikamentno zdravljenje izbiramo glede na anamnestične in klinične podatke o krvavitvah, predvsem pa na ugotovitve endoskopijske. Pri bolnikih, ki v zgodovini svoje bolezni še niso nikoli krvaveli, imajo pa pomembno razvite varice požiralnika, praviloma ne delamo interventnih hemostatskih posegov, kot sta sklerozacija in ligacija varic. Le izjemoma se pri visoko stopenjskih varicah in vidnih stanjšanjih na žilah odločimo za tak preventivni poseg. Ti bolniki praviloma dobijo β -blokatore (inderal, propranolol), običajno v odmerku 2-krat 40 mg, če pa imajo bolniki težave zaradi hipotenzije, pa odmerek razpolovimo. V literaturi so znani podatki odmerjanja do 480 mg Inderala dnevno, vendar brez jasnih podatkov o manjši incidenci krvavitev (40). To terapijo predpišemo tudi bolnikom po končani krvavitvi in opravljenih hemostatskih posegih in jo praviloma uporabljajo doživljenjsko oziroma do takrat, ko uspemo izkoreniniti varice. V porabi krvi smo racionalni, ker tudi ne želimo pri bolnikih s portalno hipertenzijo preseči vrednosti hemoglobina nad 80–90 g/l, saj bi ob višjih vrednostih hemoglobina lahko povzročili novo krvavitev (41).

Zaključek

Krvavitev ob razviti portalni hipertenziji s posledičnimi varicami požiralnika in želodca ter še drugimi kolateralami je pogosti zaplet pri bolnikih, predvsem z jetrno cirozo. Zaradi pojava varic bolnik nima posebnih težav, problem pa nastopi takrat, ko te varice zakrvavijo. Za preprečitev prve krvavitve lahko pri bolnikih z izrazitimi varicami požiralnika in želodca, pa tudi v dvanajstniku ali pri pojavu portalne hipertenzivne gastropije, predpišemo β -blokatore zaradi zniževanja pretoka v splahnhičnem povirju. Zdravljenje je običajno uspešno. Pri bolnikih, ki so na preventivnem zdravljenju pred prvo ali novimi krvavitvami, beležimo manj krvavitev kot pri tistih, ki tega zdravila ne jemljejo.

Če nastopi aktivna krvavitev, je potrebno bolnika endoskopirati, prvič zaradi ugotovitve izvora krvavitve, ki ni nujno, da je v varicah, drugič pa tudi zaradi možnosti neposrednega interventnega posega, kot sta skleroterapija in ligatura varic. Če ugotovimo, da bolnik ne krvavi več, vendar imamo v anamnezi v kratkem času pred endoskopijo krvavitev, iščemo možno spremembo na obstoječih varicah, bodisi v požiralniku ali želodcu, ali pa katero koli drugo krvavečo spremembo. Pogosto najdemo beli trombi, ki je zadostni dokaz, da je bolnik krvavel iz varic, ob tem pa je prisotna stalna nevarnost, da iz tega mesta bolnik ponovno zakrvavi. Zato izvedemo sklerozacijo ali ligaturo varic. Bolniki hkrati dobijo infuzije vazoaktivnih substanc, ki trajno znižujejo splahnhični pretok in znižujejo pritisk v varicah ter portalnem povirju. Smiselno je možne vrste zdravljenja med seboj dopolnjevati, ker so uspehi takega zdravljenja boljši. Po končani krvavitvi in po končanih hemostatskih posegih pa so še vnaprej potrebne občasne endoskopske kontrole dejanskega stanja v zgornji prebavni cevi in trajno zdravljenje z β -blokatore. Naše statistike in statistike v svetu kažejo, da je tako zdravljenje smiselno, kar dokazujejo pomembno manjši stroški zdravljenja, pomembno manjša potreba po transfuzijah in pomembno višji odstotek preživetja teh bolnikov.

LITERATURA

1. S. Markovič. Portalna hipertenzija: v Kocijančič A., Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina* 2005; 595–605.
2. S. Markovič. Patogeneza portalne hipertenzije. *Gastroenterolog* 2004; 8: 1–2.
3. Sherlock S, Rooley J. The portal venous system and portal hypertension. V *Diseases of the liver and biliary system*. 11th ed Blackwell Publishing; 2002: 147–186.
4. Lebrech D, Morean R. Pathogenesis of portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 309–11.
5. Sharara A, Rockey DC. Gastroesophageal variceal haemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 309–11.
6. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2004; 361: 952–4.
7. Dagher L, Burroughs AK. Variceal bleeding and portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 81–8.
8. Goulis J, Burroughs AK. Portal hypertensive bleeding: prevention and treatment. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B eds. *Evidence based gastroenterology and hepatology*. London: BMJ Book 1999: 389–426.
9. D'Amico G, de Franchis R, Torri V. End of the century reappraisal of the 6-week outcome of upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology* 1999; 116: 1199A.
10. Reynaert A, Geerts A. Pharmacological rationale for the use of somatostatin and analogues in portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 375–86.
11. Groszmann RJ. Progression of portal hypertension. An analysis of variants. V *Progress in the treatment of liver diseases*. *Ars medica Barcelona* 2003: 3–12.
12. Lebrech D, Fleury P, Rullt B et al. Portal hypertension size of esophageal varices and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980; 79: 1139.
13. Rocky D. The cellular pathogenesis of portal hypertension stellate cell contractivity, endothelial and nitric acid. *Hepatology* 1997; 25: 1–5.
14. Garcia-Tsao G, Groszmann R, Fischer R et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419.
15. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056–9.
16. Escorsell A, Bordas JM, Corteneda B et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*; 2000; 31: 1061–7.
17. Voroloff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1994; 87: 1120–3.
18. Garcia-Tsao G. Portal hypertension *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 250–8.
19. Laine L. Ligation: Endoscopic treatment of choice for patients with bleeding oesophageal varices. *Hepatology* 1995; 22: 661–5.
20. Benedeto-Stojanov D, Tasič T, Bjelaković G, Nagorni A. Prevention of recurrent upper gastrointestinal bleeding with propranolol in patient with cirrhosis undergoing endoscopic sclerotherapy. I. *Hepatol* 2000; 32: Suppl 2: 72A.
21. 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: 846–52.
22. Zuberi BF, Q. Baloch. Comparison of Endoscopic Variceal Sclerotherapy Alone and Combination With Octreotide in Controlling Acute Variceal Hemorrhage and Early Rebleeding in Patients With Low-Risk Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 768–771.
23. T. Zimmer, F. Rucktäschel, U. Stölzel, RM Liehr, D. Schuppan, A. Stallmach, M. Zeitz, E. Weber, EO Riecken. Endoscopic sclerotherapy with fibrin glue as compared with polidocanol to prevent early esophageal variceal rebleeding. *J Hepatology* 1998; 28: 292–7.
24. Pankaj Singh, N. Pooran, A. Indaram, S. Bank. Combined Ligation and Sclerotherapy Versus Ligation Alone for Secondary Prophylaxis of Esophageal Variceal Bleeding: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterology* 2002; 97: 623–9.
25. D.R Bordley, AL Mushlin, JG Dolan, WS Richardson, M Barry, J Polio, PF Griner. Early Clinical Signs Identify Low-Risk Patients With Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Jama*, 198; 253: 3282–5.
26. TA Rockall, RFA Logan, HB Devlin, TC Northfield. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1996; 347: 1138–40.
27. GS Cooper, A Chak, DL Harper, M Pine. Care of Patients With Upper Gastrointestinal Hemorrhage in Academic Medical Centers: A Community-Based Comparison. *Gastroenterology* 1996; 111: 385–90.
28. GF Longstreth, SP Feitelberg. Outpatient care of selected patients with acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1995; 14: 108–11.
29. Binmoeller KF. Glue for gastric varices: some sticky issues. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 298–301.
30. Primignani M, Andreoni B, Carpinelli L et al. Sclerotherapy plus octreotide versus sclerotherapy alone in the prevention of early rebleeding from esophageal varices: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *New Italian Endoscopic Club. Hepatology* 1995; 21: 1322–7.

31. Goulis J, Burroughs AK. Portal hypertensive bleeding: prevention and treatment. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B eds. Evidence based gastroenterology and hepatology. London: BMJ Books, 1999: 389–426.
32. Zuberi BF, Q. Baloch. Comparison of Endoscopic Variceal Sclerotherapy Aone and Combination With Octreotide in Contrololling Acute Variceal Hemorrhage and Early Rebleeding in Patients With Low-Risk Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95y and hepatology. London: BMJ Books, 1999: 389–426.
33. Sauer P, Hansmann J, Richter GM, Strimmel W, Stiehl A. Endoscopic variceal ligation plus propranolol vs. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a long-term randomized trial. *Endoscopy* 2002; 34: 690–7.
34. Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 623–9.
35. Berzigotti AJC, Garcia-Pagan, J Bosch. Therapy of acute variceal bleeding. *Ars Medica* 2001, 3–16.
36. Gostout CJ. Endoscopic esophageal variceal band ligation: how intensively should we ligate? *Am J Gastroenterol* 1998; 83: 135–7.
37. Bureau C, Peron JM, Alric L et al. »A La Carte« treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002; 36: 1361–6.
38. Lo GH, Ali KH, Cheng JS et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 461–5.
39. Ala I, Sharara, Don C Rockey. Gastroesophageal Variceal Hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345: 669–81.
40. Agrawal SR, Gupta R, Murthy NS, Sarin S. Comparable efficacy of propranolol plus isosorbide mononitrate and endoscopic variceal ligation in prevention of variceal rebleed. *J Hepatol* 2002; 36: Suppl: 631A.
41. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Endoscopic variceal banding vs. Pharmacological therapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage: what makes the difference? *Gastroenterology* 2002; 123: 1388–91.