

# PROMJENA VAZOAKTIVNIH LIJEKOVA U TERAPIJI KRVARENJA IZ VARIKSA JEDNJAKA

---

**Beslać, Dušanka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:892940>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dušanka Beslač

PRIMJENA VAZOAKTIVNIH LIJEKOVA U TERAPIJI KRVARENJA IZ  
VARIKSA JEDNJAKA

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dušanka Beslač

PRIMJENA VAZOAKTIVNIH LIJEKOVA U TERAPIJI KRVARENJA IZ  
VARIKSA JEDNJAKA

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: doc.dr.sc. Vanja Licul, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Goran Hauser, dr. med.

2. doc.dr.sc. Goran Poropat, dr. med.

3. doc.dr.sc. Nada Čizmarević Starčević, dipl.ing.sanit.

Rad sadrži 31 stranicu, 1 sliku, 1 tablicu, 56 literaturnih navoda.

## SADRŽAJ RADA

|  |    |
|--|----|
| 1 UVOD.....  | 1  |
| 2 SVRHA RADA.....  | 3  |
| 3 PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....                        | 4  |
| 3.1 TERLIPRESIN.....   | 5  |
| 3.1.1 FARMAKODINAMIKA I FARMAKOKINETIKA .....                    | 5  |
| 3.1.2 TERLIPRESIN U AKUTNOM KRVARENJU IZ VARIKSA JEDNJAKA.....   | 6  |
| 3.1.2.1 KONTROLA KRVARENJA.....                                  | 6  |
| 3.1.2.2 MORTALITET .....   | 7  |
| 3.1.2.3 NUSPOJAVE .....  | 8  |
| 3.2 SOMATOSTATIN.....  | 8  |
| 3.2.1 FARMAKODINAMIKA I FARMAKOKINETIKA .....                    | 9  |
| 3.2.2 SOMATOSTATIN U AKUTNOM KRVARENJU IZ VARIKSA JEDNJAKA ..... | 10 |
| 3.2.2.1 KONTROLA KRVARENJA.....                                  | 10 |
| 3.2.2.2 MORTALITET .....   | 11 |
| 3.2.2.3 NUSPOJAVE .....  | 11 |
| 3.3 OKTREETID .....  | 11 |
| 3.3.1 FARMAKODINAMIKA I FARMAKOKINETIKA .....                    | 12 |
| 3.3.2 OKTREETID U AKUTNOM KRVARENJU IZ VARIKSA JEDNJAKA .....    | 12 |
| 3.3.2.1 KONTROLA KRVARENJA.....                                  | 13 |
| 3.3.2.2 MORTALITET .....   | 13 |
| 3.3.2.3 NUSPOJAVE .....  | 14 |

|   |    |
|---|----|
| 3.4 MEĐUSOBNE RAZLIKE UNUTAR SKUPINE..... | 14 |
| 3.4.1 TERLIPRESIN I SOMATOSTATIN .....    | 15 |
| 3.4.1.1 KONTROLA KRVARENJA.....           | 15 |
| 3.4.1.2 MORTALITET .....                  | 15 |
| 3.4.1.3 NUSPOJAVE .....                   | 15 |
| 3.4.2 TERLIPRESIN I OKTREOTID.....        | 16 |
| 3.4.2.1 KONTROLA KRVARENJA.....           | 16 |
| 3.4.2.2 MORTALITET .....                  | 16 |
| 3.4.2.3 NUSPOJAVE .....                   | 16 |
| 3.4.3 OKTREOTID I SOMATOSTATIN .....      | 17 |
| 3.4.3.1 KONTROLA KRVARENJA.....           | 17 |
| 3.4.3.2 MORTALITET .....                  | 17 |
| 3.4.3.3 NUSPOJAVE .....                   | 17 |
| 4 RASPRAVA.....                           | 18 |
| 5 ZAKLJUČCI.....                          | 20 |
| 6 SAŽETAK.....                            | 21 |
| 7 SUMMARY .....                           | 22 |
| 8 LITERATURA.....                         | 23 |
| 9 ŽIVOTOPIS .....                         | 31 |

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

ACE - angiotenzin konvertitajući enzim (engl. *angiotensin-converting enzyme*)

BMI - indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

CI - interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

GUK - glukoza u krvi

HVPG - gradijent tlaka u jetrenoj veni (engl. *hepatic venous pressure gradient*)

RR - relativni rizik

TIPS - transjugularni intrahepatalni portosistemski spoj

TSH - tireoidni stimulirajući hormon

V1 - vazopresinski receptor 1

V2 - vazopresinski receptor 2

## **PRELIMINARNE STRANICE**

Broj preliminarних stranica (6).

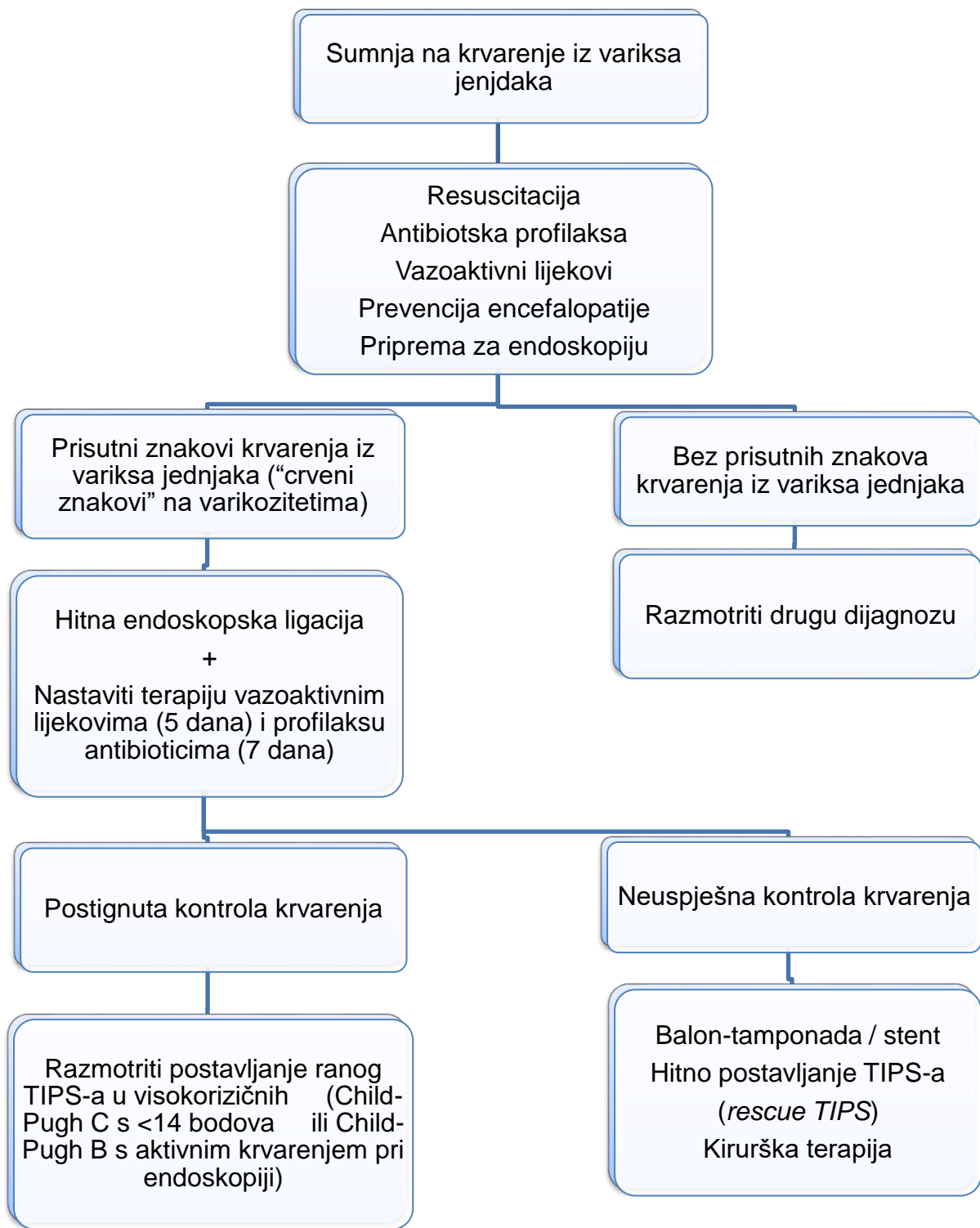


## 1 UVOD

Krvarenje iz variksa jednjaka česta je i ozbiljna komplikacija portalne hipertenzije u pacijenata s cirozom jetre. Iako je u zadnjih nekoliko desetljeća došlo do značajnog poboljšanja u preživljenju nakon akutnog krvarenja iz variksa jednjaka, ova komplikacija i dalje nosi visoku smrtnost koja danas iznosi oko 15% (1,2).

Ciljevi liječenja akutnog krvarenja iz variksa jednjaka jesu postizanje kontrole krvarenja, sprječavanje ranog ponovnog krvarenja (unutar 5 dana) i sprječavanje komplikacija vezanih uz krvarenje poput pogoršanja jetrene funkcije, infekcija, akutne ozljede bubrega i portosistemske encefalopatije. Terapijske mjere dijele se u opće i specifične. Opće mjere obuhvaćaju resuscitaciju hemodinamski nestabilnih pacijenata, primjenu antibiotske profilakse te primjenu laktuloze za prevenciju portosistemske encefalopatije. Specifična terapija obuhvaća primjenu vazoaktivnih lijekova, endoskopsku terapiju, rano i hitno postavljanje transjugularnog intrahepatalnog portosistemskog spoja (TIPS) i balon-tamponadu (2,3).

Primjena vazoaktivnih lijekova indicirana je čim se postavi sumnja na varicealno krvarenje. Vazoaktivni lijekovi koji se primjenjuju u akutnom varicealnom krvarenju jesu terlipresin, oktreotid i somatostatin. Izbor lijeka ovisi o dostupnosti, cijeni, kontraindikacijama i iskustvu kliničara. Preporučuje se učiniti hitnu endoskopiju unutar 12 sati (prema nekim smjernicama unutar 24 sata) od prijema pacijenta. Terapija vazoaktivnim lijekovima ukida se ako se na hitnoj endoskopiji isključe varikoziteti kao uzrok krvarenja. Ukoliko nalaz endoskopije potvrdi dijagnozu, terapija se nastavlja narednih pet dana. Prilagođeno prema važećim smjernicama, na slici 1 prikazan je algoritam zbrinjavanja akutnog varicealnog krvarenja (2–9).



**Slika 1.** Algoritam zbrinjavanja varicealnog krvarenja. TIPS - transjugularni intrahepatalni portosistemski spoj.

## **2 SVRHA RADA**

Svrha je rada prikazati najnovija saznanja o primjeni vazoaktivnih lijekova u terapiji krvarenja iz variksa jednjaka te ustanoviti postoji li razlika u učinkovitosti između pojedinih lijekova unutar skupine.

### 3 PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

Vazoaktivni lijekovi čija se primjena razmatra u zbrinjavanju akutnog krvarenja iz variksa jednjaka jesu somatostatin i njegovi analozi - oktreetid i vapreotid, te vazopresin i njegov analog - terlipresin. Glavni je mehanizam djelovanja ove skupine lijekova vazokonstrikcija splahnih krvnih žila što posljedično dovodi do smanjenja portalnog protoka i tlaka odnosno smanjenja protoka kroz venu azigos i varikozitete jednjaka (5).

Primjena vapreotida u akutnom varicealnom krvarenju ispitivana je u jednom randomiziranom kontroliranom istraživanju s 227 pacijenata, a napisane su i dvije meta-analize koje su uključile neobjavljena klinička ispitivanja u trećoj fazi. U navedenim istraživanjima vapreotid se pokazao boljim u odnosu na kontrolnu skupinu obzirom na kontrolu krvarenja i petodnevno preživljenje ( $p=0.02$ ), međutim nije nađena značajna razlika u 42-dnevnom preživljenju ni sprječavanju pojave ponovnog krvarenja (10–12). Baveno VI konsenzus uklanja vapreotid iz preporuka za liječenje akutnog varicealnog krvarenja (7).

Iako vazopresin učinkovito smanjuje portalni tlak, njegova primjena u akutnom varicealnom krvarenju ograničena je brojnim i teškim nuspojavama. Glavne nuspojave su aritmije, hipertenzija, srčana, crijevna i periferna ishemija. Obzirom da su nuspojave vezane uz njegovo snažno vazokonstriktorno djelovanje, primjena nitroglicerina u kombinaciji s vazopresinom smanjuje učestalost nuspojava. Međutim, pojavnost nuspojava uz nitroglicerina i dalje je viša nego kod terlipresina, oktreetida ili somatostatina. Odnos korisnosti učinka i štetnog djelovanja nalaže da se vazopresin koristi iznimno ukoliko nisu dostupni ostali lijekovi iz ove skupine. Ukoliko se koristi, potrebno ga je primijeniti intravenski u kontinuiranoj infuziji u dozi od 0.2-0.4 U/min (maksimalno do 0.8 U/min). Vazopresin se obavezno primjenjuje u kombinaciji s

intravenskim nitroglicerinom u dozi od 40 µg/min (maksimalno do 400 µg/min). Doza se prilagođava prema sistoličkom tlaku koji se treba održavati iznad 90 mmHg. Maksimalno trajanje terapije vazopresinom je 24 sata (2,5,13–15).

Prema važećim europskim i američkim smjernicama, preporučuje se primjena terlipresina, oktreetida ili somatostatina čim se postavi sumnja na varicealno krvarenje, odnosno prije dijagnostičke endoskopije. Primjena vazoaktivnih lijekova nastavlja se tijekom tri do pet dana uz primjenu endoskopske terapije (3–9).

### 3.1 TERLIPRESIN

Terlipresin je sintetski analog vazopresina. U odnosu na vazopresin ima duži poluživot te manje nuspojava. Osim kod akutnog krvarenja iz variksa jednjaka, koristi se u terapiji hepatorenalnog sindroma i septičkog šoka odnosno hipotenzije otporne na katekolamine (16). Glavne kontraindikacije za upotrebu terlipresina su trudnoća i preosjetljivost na terlipresin ili pomoćne tvari. Autori jednog rada smatraju da bi se terlipresin trebao izbjegavati u pacijenata s QT prolongacijom zbog mogućnosti nastanka refraktorne tahikardije po tipu *torsade de pointes* (17). Trebao bi se primjenjivati s oprezom u pacijenata s ishemijskom bolesti srca, perifernom vaskularnom bolesti, astmom, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, cerebrovaskularnom bolesti te u starijih od 70 godina. U nekim radovima terlipresin se smatra apsolutnom kontraindikacijom kod kardijalnih bolesnika, dok nekolicina navodi da je kod kardijalnih pacijenata indicirana primjena gliceril-trinitrata uz terlipresin (16–19). Krag et al. preporučuju kod pacijenata s kardiovaskularnom bolesti kontinuiranu intravensku primjenu uz EKG monitoring (20).

#### 3.1.1 FARMAKODINAMIKA I FARMAKOKINETIKA

Terlipresin (triglicil lizin vazopresin) ima učinka na vazopresinske receptore, međutim njegov dominantni učinak ostvaruje se nakon konverzije u lizin vazopresin.

Poluživot terlipresina je 50-80min, razgrađuje se pretežno endo- i egzopeptidazama, a tek 1% eliminira se putem bubrega (20).

Svoj vazokonstriksijski učinak terlipresin ostvaruje preko V1 receptora koji se nalaze na vaskularnim glatkim mišićima. Vazokonstrikcija smanjuje protok krvi u mezenteričnoj i gastričnoj arteriji što dovodi do smanjenog portalnog protoka i tlaka. Tlak u varikozitetima jednjaka terlipresin smanjuje za 5-35% (16). Aktivacija V2 receptora, koji se nalaze u sabirnim tubulima bubrega, dovodi do povećane reapsorpcije vode (18).

### 3.1.2 TERLIPRESIN U AKUTNOM KRVARENJU IZ VARIKSA JEDNJAKA

Terlipresin se primjenjuje intravenski, početna je doza 2 mg svaka 4 sata tijekom prvih 48 sati, zatim 1 mg svaka 4 sata. U akutnom varicealnom krvarenju terapija terlipresinom traje 5 dana, duže se može primjenjivati ukoliko postoji dodatna indikacija za korištenje, a kraće u slučaju teških nuspojava (3).

U dva različita istraživanja nije nađena razlika u učinkovitosti između kratkotrajne primjene terlipresina od 12 odnosno 24 sata u usporedbi sa standardnom 72-satnom primjenom (prema ranijim smjernicama standardno trajanje terapije je 3-5 dana) (21,22).

Učinkovitost terlipresina u akutnom krvarenju iz variksa jednjaka bit će razmotrena kroz postizanje kontrole krvarenja, mortalitet i nuspojave odnosno sigurnost upotrebe.

#### 3.1.2.1 KONTROLA KRVARENJA

Jedna randomizirana kontrolirana studija pokazala je da terlipresin postiže kontrolu krvarenja jednako uspješno kao endoskopska skleroterapija (23). Nekoliko randomiziranih kontroliranih studija s placebo kontrolnim grupama dokazuju

da je statistički značajno učinkovitiji u odnosu na placebo te postiže kontrolu krvarenja u 60-100% (24–27).

Slabiji hemodinamski odgovor na terlipresin javlja se kod pacijenata starije životne dobi te kod onih s velikim varikozitetima (smanjenje HVPG za  $34\pm 12\%$ ) u odnosu na male varikozitete (smanjenje HVPG za  $24\pm 11\%$ ;  $p=0.047$ ) (28).

U metaanalizi u kojoj je terlipresin uspoređivan s placebom nađeno je da terlipresin uspješnije postiže kontrolu krvarenja (RR=0.72, 95% CI) odnosno smanjuje neuspjeh inicijalne kontrole krvarenja u odnosu na placebo (RR=0.66, 95% CI) (29).

### 3.1.2.2 MORTALITET

U studijama koje uspoređuju primjenu vazoaktivnih lijekova s placebo kontrolnom grupom ili kombinaciju endoskopske terapije i vazoaktivnih lijekova sa samostalnom endoskopskom terapijom, jedino terlipresin smanjuje ukupnu smrtnost i to za 34%, zbog čega se često preporučuje davanje prednosti terlipresinu ispred ostalih vazoaktivnih lijekova (29). Međutim, u istraživanjima koja uspoređuju učinkovitost terlipresina, somatostatina i oktreetida nije nađena statistički značajna međusobna razlika u mortalitetu (30–35).

Wells et al. smatraju da je smrtnost unutar 7 dana od epizode krvarenja značajnija u procjeni učinkovitosti terapije akutnog krvarenja obzirom da se radi o pacijentima čija osnovna bolest nosi visok rizik od smrtnog ishoda. U metaanalizu uključili su radove koji uspoređuju vazoaktivne lijekove s placebom, standardnom terapijom i međusobno te izdvojili 7-dnevnu i 6-tjednu smrtnost kao različite mjere ishoda. Prema ovoj metaanalizi, vazoaktivni lijekovi značajno smanjuju 7-dnevnu smrtnost u odnosu na kontrolu RR 0.74, 95% CI. Pritom terlipresin smanjuje smrtnost s RR 0.64, 95% CI (33).

### 3.1.2.3 NUSPOJAVE

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) klasificira nuspojave kao česte (1-10%), manje česte (0.1-1%) i rijetke (0.01-0.1%). Česte nuspojave terlipresina su glavobolja, bradikardija, periferna vazokonstrukcija i ishemija, bljedoća, hipertenzija, prolazni grčevi u abdomenu te prolazni proljev. Među manje česte ubrajaju se hiponatrijemija, fibrilacija atrija, tahikardija, bolovi u prsima, infarkt miokarda, edem pluća, *torsade de pointes*, zatajenje srca, ishemija crijeva, periferna cijanoza, naleti vrućine, respiratorni stres, respiratorno zatajenje, prolazna mučnina i povraćanje, hipertonus i ishemija uterusa, nekroza kože i nekroza na mjestu primjene. U rijetke nuspojave spada samo dispneja (20,36).

Većina nuspojava vezane su za vazokonstriktorno djelovanje terlipresina, dok je glavna nuspojava vezana uz antidiuretsko djelovanje hiponatrijemija. Rizični čimbenici za razvoj hiponatrijemije su mlađi pacijenti, blaži stupanj jetrenog oštećenja, nizak BMI i visoka koncentracija serumskog natrija. Hiponatrijemija je najčešće blaga, ali može doći do nagle teške hiponatrijemije s neurološkim manifestacijama i trajnim posljedicama. Koncentracija natrija najčešće se spontano vraća na referentne vrijednosti nakon ukidanja terlipresina. Zbog navedenog, preporučuje se pomno praćenje koncentracije natrija u serumu (37).

U usporedbi s vazopresinom, terlipresin ima manje nuspojava, a u usporedbi s kontrolnom grupom nema značajne razlike u smrtnosti zbog nuspojava (29).

### 3.2 SOMATOSTATIN

Somatostatin ima ograničenu kliničku primjenu zbog kratkog djelovanja i brojnih neselektivnih učinaka na razne sekretorne sustave u organizmu zbog čega su razvijeni dugodjelujući analozi koji zamjenjuju njegovu primjenu u akromegaliji i



neuroendokrinim tumorima. Danas se jedino primjenjuje u akutnom krvarenju iz variksa jednjaka (38).

### 3.2.1 FARMAKODINAMIKA I FARMAKOKINETIKA

Egzogeni somatostatin je prohormon koji u tkivu prelazi u svoje aktivne oblike somatostatin-14 i somatostatin-28. Poluvijek eliminacije mu je 1-3 minute i razgrađuje se peptidazama. Djeluje na pet podtipova somatostatinskih receptora (tablica 1). Ima funkciju neurotransmitera te antisekretorne i antiproliferativne učinke (38).

**Tablica 1.** Učinci aktivacije somatostatinskih receptora (38)

| RECEPTOR | UČINAK   |
|----------|--|
| SSTR 1   | inhibicija sekrecije hormona rasta, kalcitonina i prolaktina   |
| SSTR 2   | inhibicija otpuštanja histamina iz ECL stanica, gastrina iz G stanica, inhibicija lučenja želučane kiseline iz parijetalnih stanica, inhibicija sekrecije hormona rasta, glukagona, ACTH, inzulina, interferona $\gamma$ |
| SSTR 3   | smanjenje proliferacije stanica, apoptoza  |
| SSTR 4   | nepoznato  |
| SSTR 5   | inhibicija sekrecije hormona rasta, GLP-1, ACTH, inzulina, amilaza   |

Skraćenice: ACTH - adrenokortikotropni hormon; ECL - stanice nalik na enterokromafine stanice; GLP-1 - glukagonu sličan peptid 1; SSTR - somatostatinski receptor

Do smanjenja portalnog tlaka dolazi zbog splahnjične vazokonstrikcije koja se postiže inhibicijom otpuštanja splahnjičnih vazodilatatora poput glukagona te facilitacijom adrenergičnih vazokonstriktora (2,14).

### 3.2.2 SOMATOSTATIN U AKUTNOM KRVARENJU IZ VARIKSA JEDNJAKA

Somatostatin se akutnom varicealnom krvarenju primjenjuje intravenski počevši s bolusom od 250 µg, zatim u kontinuiranoj infuziji od 250 do 500 µg/h. Trajanje terapije je 5 dana (3).

U jednom multicentričnom randomiziranom kontroliranom istraživanju u kojem se uspoređivala učinkovitost različitog doziranja somatostatina pokazalo se da je glavni prediktor neuspjeha kontrole krvarenja aktivno krvarenje pri endoskopiji te da u tih pacijenata kontinuirana infuzija od 500 µg/h dovodi do statistički značajne bolje kontrole krvarenja ( $p < 0.05$ ), manje potrebe za transfuzijom ( $p < 0.07$ ) i boljeg preživljenja ( $p < 0.05$ ) u odnosu na grupe koje su primale 250 µg/h u kontinuiranoj infuziji (39).

Učinkovitost somatostatina u akutnom krvarenju iz variksa jednjaka bit će razmotrena kroz postizanje kontrole krvarenja, mortalitet i nuspojave odnosno sigurnost upotrebe.

#### 3.2.2.1 KONTROLA KRVARENJA

Učinkovitost somatostatina u odnosu na placebo uspoređivala je jedna randomizirana kontrolirana studija u kojoj se somatostatin pokazao statistički značajno učinkovitim u kontroli krvarenja. Učinkovitost je izražena kroz postotak neuspjeha postizanja kontrole krvarenja koji je u ispitivanoj grupi iznosio 36%, dok je u kontrolnoj grupi iznosio 59%,  $p = 0.036$  (40).

Jedna randomizirana kontrolirana studija pokazala je da je somatostatin inferiorniji u odnosu na endoskopsku ligaciju. Neuspjeh kontrole krvarenja ligacijom iznosio je 4.8%, a somatostatinom 31.3%,  $p=0.0001$  (41).

Nedavno istraživanje pokazalo je da nema statistički značajne razlike između terapije endoskopskom ligacijom i kombinirane terapije ligacijom i somatostatinom u postizanju kontrole krvarenja (42).

U metaanalizi u kojoj je uspoređivana učinkovitost vazoaktivnih lijekova sa skleroterapijom nije pokazana statistički značajna razlike između somatostatina i skleroterapije (43).

Prema nedavnoj metaanalizi, somatostatin postiže bolju kontrolu krvarenja u odnosu na kontrolnu skupinu s RR 1.18, 95%CI (33).

#### 3.2.2.2 MORTALITET

Prema dosadašnjim istraživanjima, somatostatin ne utječe na smanjenje ukupnog mortaliteta u akutnom varicealnom krvarenju, odnosno nema statistički značajne razlike u ukupnom mortalitetu u odnosu na placebo kontrolne grupe ili skleroterapiju (40–43). Prema Wells et al., somatostatin smanjuje 7-dnevni mortalitet s RR 0.63, CI 95% (33).

#### 3.2.2.3 NUSPOJAVE

Pri terapijskom režimu koji se primjenjuje u akutnom varicealnom krvarenju, teške nuspojave rijetko se javljaju. Nuspojave poput hiperglikemije, mučnine i povraćanja javljaju se u 30% slučajeva, uglavnom su blage i nije zbog njih potrebno prekinuti terapiju (14).

### 3.3 OKTREETID

Oktreetid je dugodjelujući sintetski analog somatostatina. Osim u akutnom krvarenju iz variksa jednjaka, oktreetid se primjenjuje u akromegaliji,

gastroenteropankreatičkim endokrinim tumorima, nakon kirurškog zahvata na pankreasu te kod adenoma hipofize koji luče TSH. Glavna kontraindikacija je preosjetljivost na djelatnu ili pomoćne tvari, dok za primjenu u trudnoći nema dovoljno podataka te se primjena ne preporučuje (44).

### 3.3.1 FARMAKODINAMIKA I FARMAKOKINETIKA

Oktreotid djeluje na somatostatinske receptore i njegov inhibitorni učinak potentniji je u odnosu na somatostatin. Poluvijek eliminacije mu je oko 80 minuta. Učinci odgovaraju učincima somatostatina. Pretpostavlja se da splanhničnu vazokonstrikciju i posljedično smanjenje portalnog tlaka postiže inhibicijom sekrecije vazoaktivnih hormona poput glukagona i vazoaktivnog intestinalnog peptida. Točan mehanizam djelovanja još uvijek nije poznat (2,44).

Primjena oktreotida dovodi do značajnog smanjenja portalnog tlaka i protoka kroz venu azigos. Međutim, učinak slabi te ni ponavljane bolus doze niti kontinuirana infuzija ne dovode do značajnog smanjenja tlaka. U pacijenata koji su primali ponavljane bolus doze dolazi do brzog razvoja tahifilaksije (45).

U jednom istraživanju sa 80 pacijenata pratio se utjecaj oktreotida na angiotenzin konvertirajući enzim (ACE). Primjena oktreotida dovela je do smanjenja ACE-a u serumu pacijenta. Autori navode da je utjecaj oktreotida na ACE jedan od mogućih mehanizama djelovanja oktreotida na smanjenje portalnog tlaka (46).

### 3.3.2 OKTREOTID U AKUTNOM KRVARENJU IZ VARIKSA JEDNJAKA

Primjenjuje se intravenski u bolusu od 50 µg, zatim u kontinuiranoj infuziji od 25-50 µg/h narednih pet dana (3).

Rezultati jednog istraživanja sa 124 pacijenta pokazala su da je terapija oktreotidom u trajanju od 2 dana jednako učinkovita kao 5-dnevna terapija (47).

U jednom istraživanju pratio se utjecaj oktreotida na motilitet želuca pomoću elektrogastrografije. Rezultati su pokazali da je bolje smanjenje motiliteta, koje su dobili u grupi koja je primala oktreotid u kontinuiranoj infuziji u dozi od 50 µg/h u odnosu na 25 µg/h, povezano s boljim hemostatskim ishodom (48).

Učinkovitost oktreotida u akutnom krvarenju iz variksa jednjaka bit će razmotrena kroz postizanje kontrole krvarenja, mortalitet i nuspojave odnosno sigurnost upotrebe.

### 3.3.2.1 KONTROLA KRVARENJA

U nedavnom istraživanju s 247 pacijenata zabilježena je manja incidencija neuspjeha kontrole krvarenja ( $p=0.0157$ ) i ponovnog krvarenja ( $p=0.0011$ ) u grupi koja je primala oktreotid uz endoskopsku terapiju u odnosu na samo endoskopsku terapiju (49). Kombinirana terapija bolja je i od samostalne terapije oktreotidom (50).

U Cochrane metaanalizi placebo kontroliranih studija pokazan je značajan utjecaj na postizanje inicijalne kontrole krvarenja (RR 0.67, 95%CI). Međutim, kad se uzela u obzir ukupna potreba za transfuzijama, u inicijalnom krvarenju i u ponovnom krvarenju, nađeno je da primjena oktreotida dovodi do uštede od tek pola jedinice krvi po pacijentu, zbog čega autori dovode u pitanje isplativost primjene ovog lijeka (51).

Nedavna metaanaliza pokazala je da je oktreotid uspješniji u od kontrolne skupine u kontroli krvarenja s RR 1.20 u korist oktreotida, 95% CI (33).

### 3.3.2.2 MORTALITET

Prema dosadašnjim istraživanjima, nema statistički značajne razlike u ukupnom mortalitetu u odnosu na placebo kontrolne grupe. Autori metaanalize studija koje su ispitivale oktreotid s placebo kontrolnim grupama smatraju da je moguće da utjecaj na mortalitet nije opažen zbog relativno malog broja sudionika u pojedinim

istraživanjima te zbog heterogenosti među studijama. Ističu da bi dvostruko slijepa randomizirana kontrolirana studija s velikim brojem pacijenata isključila ovu mogućnost, međutim, navode da daljnja placebo kontrolirana istraživanja nisu opravdana zbog niske vjerojatnosti da će pokazati značajan utjecaj na mortalitet (51). Prema Wells et al., oktreotid smanjuje 7-dnevnu smrtnost s RR 0.80, 95%CI (33).

### 3.3.2.3 NUSPOJAVE

Nisu opisane teške nuspojave kod primjene oktreotida u akutnom varicealnom krvarenju. U oko 30% pojavljuju se blage nuspojave poput hiperglikemije, mučnine i povraćanja zbog kojih nije potrebno prekinuti terapiju niti dovode do smrti (14).

Kada se koristi u akutnom varicealnom krvarenju, postoji povećan rizik za razvoj o inzulinu ovisnog dijabetesa ili za promjene u potrebama za inzulinom ukoliko pacijent već boluje od dijabetesa, zbog čega je potrebno pratiti GUK (44).

## 3.4 MEĐUSOBNE RAZLIKE UNUTAR SKUPINE

Budući da rana primjena vazoaktivnih lijekova povoljno utječe na ishod liječenja, preporučuje se primjena terlipresina, somatostatina ili oktreotida čim se postavi sumnja na krvarenje iz variksa jednjaka, ukoliko je moguće već na mjestu intervencije, tj. u kući pacijenta, u transportu do bolnice odnosno u hitnom prijemu. Ne daje se prednost određenom lijeku, već izbor ovisi o dostupnosti, kontraindikacijama, cijeni kao i o iskustvu kliničara (3–7).

U ovom poglavlju učinit će se pregled međusobnih razlika u učinkovitosti, utjecaju na smrtnost te sigurnosti upotrebe kako bi se ustanovilo postoji li indikacija za davanje prednosti određenom lijeku iz skupine.

### 3.4.1 TERLIPRESIN I SOMATOSTATIN

#### 3.4.1.1 KONTROLA KRVARENJA

Seo et al. proveli su istraživanje sa 780 pacijenata u kojem su usporedili učinkovitost terlipresina, somatostatina i oktreotida. Nije bilo statistički značajne razlike između terlipresina i somatostatina u postizanju kontrole krvarenja niti u postotku ponovnih krvarenja (32).

Wang et al. u svojoj metaanalizi uspoređivali su uspješnost prevencije ponovnog krvarenja nakon postignute inicijalne kontrole krvarenja. Nije nađena značajna razlika između terlipresina i somatostatina (52).

U metaanalizi koju su proveli Wells et al. identificirano je 7 studija koje su uspoređivale terlipresin i somatostatin po ishodu hemostaze i 5 studija po ishodu ponovnog krvarenja. Nije nađena značajna razlika (33).

#### 3.4.1.2 MORTALITET

U nedavnom retrospektivnom istraživanju slučajeva i kontrola nije nađena statistički značajna razlika u 30-dnevnom mortalitetu između terlipresina i somatostatina (53). Seo et al. pratili su 42-dnevnu smrtnost te također nisu našli značajne razlike među grupama (32). Slične rezultate dobili su Wells et al. u svojoj metaanalizi u kojoj su pratili 7-dnevnu i 42-dnevnu smrtnost (33).

#### 3.4.1.3 NUSPOJAVE

U istraživanju koje su proveli Seo et al., nađena je veća incidencija hiponatrijemije u terlipresin grupi (11.5%) u odnosu na somatostatin (1.5%). Ostale nuspojave pojavljivale su se podjednakom incidencijom u obje grupe (32).

### 3.4.2 TERLIPRESIN I OKTREETID

#### 3.4.2.1 KONTROLA KRVARENJA

U istraživanju koje su proveli Cho et al. na 88 pacijenata nije nađena razlika između terlipresina i oktreotida u postizanju kontrole krvarenja (34). Slične rezultate postigli su Abid et al. u istraživanju na 324 pacijenta (54). U oba istraživanja vazoaktivni lijekovi korišteni su kao adjuvantna terapija endoskopskoj ligaciji.

U istraživanju koje su proveli Seo et al. nije bilo statistički značajne razlike između terlipresina i oktreotida u postizanju kontrole krvarenja niti u postotku ponovnih krvarenja (32).

Prema metaanalizi Wang et al. nema razlike između terlipresina i oktreotida u prevenciji ponovnog krvarenja (52).

Wells et al. u svojoj metaanalizi nisu našli razlike između oktreotida i terlipresina u hemostazi, ponovnom krvarenju, potrebama za transfuzijom i trajanju hospitalizacije (33).

#### 3.4.2.2 MORTALITET

Cho et al. pratili su mortalitet unutar 42 dana koji je bio podjednak u obje grupe (34). Sličan rezultat postigli su Seo et al. (32). Abid et al. nisu našli statistički značajne razlike u unutarbolničkom mortalitetu u svojoj randomiziranoj kontroliranoj studiji. Nisu pratili 30-dnevni mortalitet (54). Slične rezultate za 7-dnevni i 42-dnevni mortalitet zabilježili su i Wells et al. u svojoj metaanalizi (33).

#### 3.4.2.3 NUSPOJAVE

Abid et al. nisu našli značajne razlike u incidenciji i težini nuspojava između terlipresina i oktreotida. Međutim, iz istraživanja su isključeni pacijenti s visokim kardiovaskularnim rizikom, a upravo su kardiovaskularne komplikacije glavni nedostatak sigurnosti upotrebe terlipresina (54).



Seo et al. zabilježili su višu incidenciju hiponatrijemije kod primjene terlipresina (11.5%) u odnosu na oktreotid (1.2%). Incidencija ostalih nuspojava nije se znatno razlikovala (32).

### 3.4.3 OKTREOTID I SOMATOSTATIN

#### 3.4.3.1 KONTROLA KRVARENJA

Prema Seo et al. nema statistički značajne razlike između somatostatina i oktreotida u postizanju kontrole krvarenja niti u postotku ponovnih krvarenja (32). Njihovi rezultati potvrđuju rezultate ranije metaanalize koju su proveli Wells et al. (33). Wang et al. pratili su uspješnost u prevenciji ponovnog krvarenja u svojoj metaanalizi te također nisu našli značajne razlike (52).

#### 3.4.3.2 MORTALITET

Nije nađena razlika u 42-dnevnom mortalitetu u istraživanju koje su proveli Seo et al. (32). Wells et al. također navode da nema značajne razlike u 7-dnevnom i 42-dnevnom mortalitetu (33).

#### 3.4.3.3 NUSPOJAVE

Incidencija i težina nuspojava oktreotida slične su onima u somatostatina. Uglavnom se ističe hiperglikemija koja prestaje nakon ukidanja terapije (14). Seo et al. u svom istraživanju nisu našli značajnu razliku u incidenciji nuspojava između oktreotida i somatostatina (32).

#### 4 RASPRAVA

Vazoaktivni lijekovi (terlipresin, somatostatin i oktreotid) postali su dio standardne terapije akutnog krvarenja iz variksa jednjaka. Njihova učinkovitost dokazana je u placebo kontroliranim studijama. Samostalna primjena vazoaktivnih lijekova jednako je učinkovita kao endoskopska skleroterapija, međutim inferiorna je endoskopskoj ligaciji. Kombinirana endoskopska i farmakološka terapija pokazala se najučinkovitijom u kontroli krvarenja i smanjenju smrtnosti. Rana primjena vazoaktivnih lijekova povoljno utječe na ishode liječenja te je zbog toga preporuka gastroenteroloških društava da se započne s njihovom primjenom čim se postavi sumnja na varicealno krvarenje. Drugim riječima, specifičnu farmakološku terapiju trebalo bi započeti već na mjestu intervencije odnosno u transportu do bolnice. Početna doza terlipresina je 2 mg iv. svaka 4 sata tijekom prvih 48 sati, zatim 1 mg iv. svaka 4 sata. Somatostatin se primjenjuje intravenski počevši s bolusom od 250 µg, zatim u kontinuiranoj infuziji od 250 do 500 µg/h. Oktreotid se primjenjuje u bolusu od 50 µg iv., zatim u kontinuiranoj infuziji od 25-50 µg/h. Nakon potvrde dijagnoze endoskopijom i endoskopske terapije, primjena vazoaktivnih lijekova nastavlja se tijekom 5 dana kao adjuvantna terapija da bi se spriječilo rano ponovno krvarenje. Od endoskopskih metoda, prednost se daje ligaciji nad sklerozacijom zbog manje komplikacija i bolje učinkovitosti (3–7). Kad je u pitanju izbor vazoaktivnog lijeka, postoje različita stajališta. Većina kliničara u praksi preferira terlipresin (55). Moguć razlog za davanje prednosti terlipresinu jesu ranija istraživanja koja su pokazala da terlipresin smanjuje smrtnost, dok isto nije bio slučaj za oktreotid i somatostatin. Međutim, novija istraživanja pokazuju da su terlipresin, somatostatin i oktreotid jednako učinkoviti u smanjenju mortaliteta (30–32). Jednaka učinkovitost pokazala se i u kontroli krvarenja i prevenciji ponovnog krvarenja. Postoje razlike u

sigurnosti upotrebe. Somatostatin i oktreatid nemaju značajnih nuspojava ni kontraindikacija. Terlipresin treba izbjegavati kod pacijenata s visokim kardiovaskularnim rizikom. Za očekivati je da će u istraživanjima koja uspoređuju terlipresin sa somatostatinom i oktreatidom, u grupi koja prima terlipresin biti više nuspojava vezanih za kardiovaskularni sustav, međutim to nije slučaj. Jedino je zabilježena viša incidencija hiponatrijemije kod terlipresina (32). Moguć je uzrok izostanka očekivanih nuspojava isključivanje visokorizičnih pacijenata iz istraživanja iz etičkih razloga.

Na hrvatskom tržištu dostupni su terlipresin i oktreatid (36,44). Iako se prema važećim smjernicama preporučuje primjena vazoaktivnih lijekova već pri samoj sumnji na varicealno krvarenje, niti jedan od ova dva lijeka nije na popisu obaveznih lijekova u sredstvima za prijevoz u izvanbolničkoj hitnoj medicinskoj pomoći, zbog čega je u Hrvatskoj izvanbolničko zbrinjavanje krvarenja iz varikoziteta jednjaka ograničeno na suportivne mjere (56).

## 5 ZAKLJUČCI

Primjena vazoaktivnih lijekova u krvarenju iz variksa jednjaka dovodi do bolje kontrole krvarenja, manjeg postotka ponovnog krvarenja, smanjuje potrebe za transfuzijom i poboljšava ukupno preživljenje. Najbolji rezultati postižu se kombiniranom terapijom vazoaktivnih lijekova s endoskopskom ligacijom. Da bi se smanjio rizik od ponovnog krvarenja, vazoaktivni lijekovi primjenjuju se tijekom pet dana od hospitalizacije pacijenta. Nema značajne razlike između terlipresina, somatostatina i oktreetida u učinkovitosti. Prednost bi se trebala dati somatostatinu ili oktreetidu u slučaju pacijenta s visokim kardiovaskularnim rizikom.

## 6 SAŽETAK

Krvarenje iz variksa jednjaka česta je komplikacija portalne hipertenzije s visokim mortalitetom. Uspješnost zbrinjavanja varicealnog krvarenja poboljšala se primjenom vazoaktivnih lijekova, antibiotskom profilaksom i unaprjeđenjem endoskopskih tehnika. Vazoaktivni lijekovi koji se koriste u krvarenju iz variksa jednjaka jesu terlipresin, oktreatid i somatostatin. Terapiju jednim od ova tri lijeka potrebno je započeti i prije nego se dijagnoza potvrdi endoskopijom te nastaviti primjenjivati narednih pet dana kao adjuvantnu terapiju endoskopskim metodama. Cilj ovog preglednog rada jest prikazati najnovije spoznaje o primjeni vazoaktivnih lijekova u krvarenju iz variksa jednjaka te ustanoviti postoji li opravdanost za davanje prednosti jednom od lijekova iz ove skupine. Učinkovitost lijekova razmotrena je pojedinačno i u usporedbi s drugim lijekovima iz skupine kroz postizanje kontrole krvarenja, utjecaj na mortalitet i sigurnost upotrebe. Pregledom literature nije nađena razlika između terlipresina, somatostatina i oktreatida u kontroli krvarenja i mortalitetu. Oktreatid i somatostatin su sigurni za upotrebu u akutnom krvarenju obzirom da dolazi tek do blagih nuspojava, dominantno hiperglikemije, i nema značajnih kontraindikacija. Kod primjene terlipresina opisane su ozbiljne nuspojave poput teške hiponatrijemije i refraktorne tahikardije po tipu *torsade de pointes*. Ne preporučuje se primjena terlipresina u pacijenata s visokim kardiovaskularnim rizikom. Zaključno, sva tri lijeka su jednako učinkovita u akutnom krvarenju iz variksa jednjaka. Prednost bi se trebala dati oktreatidu ili somatostatinu ispred terlipresina u slučaju pacijenta s visokim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija.

**Ključne riječi:** oktreatid, somatostatin, terlipresin, varikoziteti jednjaka

## 7 SUMMARY

Esophageal variceal bleeding is a common complication of portal hypertension with high mortality rate. Management of variceal bleeding improved with the use of vasoactive drugs, antibiotic prophylaxis and the advancement of endoscopic techniques. Vasoactive drugs used in esophageal variceal bleeding are terlipressin, octreotide and somatostatin. Therapy with one of these drugs is to be initiated before diagnostic endoscopy and continued for the next five days as adjuvant therapy to endoscopic measures. The goal of this review is to present the most recent findings about application of vasoactive drugs in esophageal variceal bleeding and to determine if there is justification for preference of one drug above the other. Effectiveness of the drugs is assessed individually and compared to one another through bleeding control rate, mortality, and safety profile. Reviewing the literature, no difference was found among terlipressin, somatostatin, and octreotide regarding control of bleeding and mortality. Octreotide and somatostatin have favorable safety profile since adverse effects are mostly mild, such as hyperglycemia, and there are no major contraindications. There have been serious terlipressin induced adverse effects described such as severe hyponatremia and refractory torsade de pointes. Terlipressin is not recommended for patients with high cardiovascular risk. In conclusion, all three drugs are equally effective in acute esophageal variceal bleeding. Advantage should be given to octreotide or somatostatin over terlipressin in case of patient with high risk of cardiovascular complications.

**Key words:** esophageal varices, octreotide, somatostatin, terlipressin

## 8 LITERATURA

1. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*. 2004;
2. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int*. 2017;37(October 2016):104–15.
3. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;xxx(March).
4. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2015;64(11):1680–704.
5. Garcia-tsoo G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Committee G. AASLD PRACTICE GUIDELINES Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;(5):922–38.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Acute Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding - A National Clinical Guideline. Scottish Intercoll Guidel Netw [Internet]. 2008;(September):1–56. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/105/index.html>
7. de Franchis RBVF. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* [Internet]. 2015;63(3):743–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>
8. Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi K V., Decker

- GA, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(2):221–7.
9. (NICE) NIFH and CE. Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. Nice [Internet]. 2012;(June 2012). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg141/resources/acute-upper-gastrointestinal-bleeding-in-over-16s-management-pdf-35109565796293>
  10. Paul Calès, M.D., Claude Masliah, M.D., Brigitte Bernard, M.D., Pierre-Philippe Garnier, M.D., Christine Silvain, M.D., Nathalie Szostak-Talbodec, M.D., Jean-Pierre Bronowicki, M.D., Didier Ribard, M.D., Danièle Botta-Fridlund, M.D., Patrick Hillon, M.D., et al. Early Administration of Vapreotide for Variceal Bleeding in Patients with Cirrhosis. 2001;344(1):23–8.
  11. Calès P. Vapreotide acetate for the treatment of esophageal variceal bleeding. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2:185–92.
  12. Fortune BE, Jackson J, Leonard J, Trotter JF. Vapreotide: a somatostatin analog for the treatment of acute variceal bleeding. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(14):2337–42.
  13. Cat TB, Liu-DeRyke X. Medical management of variceal hemorrhage. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2010 Sep;22(3):381–93.
  14. Sass DA, Chopra KB. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin North Am.* 2009 Jul;93(4):837–53, vii–viii.
  15. Garcia-tsau G, Sanyal AJ, Grace ND. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. 2005;2086–102.
  16. Saner FH, Canbay A, Gerken G, Broelsch CE. Pharmacology, clinical efficacy and safety of terlipressin in esophageal varices bleeding, septic shock and



- hepatorenal syndrome. [Http://DxDoiOrg/101586/1747412412207](http://DxDoiOrg/101586/1747412412207). 2014;207–17.
17. Jao YTFN. Refractory torsade de pointes induced by terlipressin (Glypressin). *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;222:135–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.247>
  18. Sarin SK, Sharma P. Terlipressin: an asset for hepatologists! *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):724–8.
  19. Pulanić R. Portalna hipertenzija. *Medix*. 2009;XV(84/85):146–56.
  20. Krag A, Borup T, Moller S, Bendtsen F. Efficacy and safety of terlipressin in cirrhotic patients with variceal bleeding or hepatorenal syndrome. *Adv Ther*. 2008 Nov;25(11):1105–40.
  21. Salim A, Malik K, Haq IU, Butt AK, Alam A. Comparison of 12-Hour with 72-Hour Terlipressin Therapy for Bleeding Esophageal Varices. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017 Jun;27(6):334–7.
  22. Azam Z, Hamid S, Jafri W, Salih M, Abbas Z, Abid S, et al. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):819–24.
  23. Escorsell À, Ruiz Del Arbol L, Planas R, Albillos A, Bañares R, Calès P, et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: The TEST Study. *Hepatology*. 2000;32(3):471–6.
  24. Walker S, Stiehl A, Raedsch R, Kommerell B. Terlipressin in bleeding esophageal varices: a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*. 1986;6(0270–9139 SB–IM):112–5.
  25. Freeman JG, Cobden I, Record CO. Placebo-controlled trial of terlipressin

- (glypressin) in the management of acute variceal bleeding. *JClinGastroenterol*. 1989;11(0192–0790 SB–IM):58–60.
26. Levacher S, Blaise M, Pourriat JL, Letoumelin P, Lapandry C, Pateron D. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet*. 1995;346(8979):865–8.
  27. Söderlund C, Magnusson I, Törngren S, Lundell L. Terlipressin (triglycyl-lysine vasopressin) controls acute bleeding oesophageal varices: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 1990;
  28. Kumar A, Sharma P, Mittal V V, Gupta N, Sarin SK. Cirrhotic patients with large esophageal varices and older age have poor hemodynamic response to terlipressin. Vol. 27, *European journal of gastroenterology & hepatology*. England; 2015. p. 981–3.
  29. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2003. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002147>
  30. Hung T-H, Tsai C-C, Tseng C-W, Tseng K-C, Hsieh Y-H, Tsai C-C. No difference in mortality between terlipressin and somatostatin treatments in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding and renal functional impairment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;28(11):1275–9.
  31. Hung T-H, Tsai C-C, TsenK G-C, Hsieh Y-H, Tseng C-W. No mortality difference following treatment with terlipressin or somatostatin in cirrhotic patients with gastric variceal hemorrhage. *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22(3):220–5.
  32. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute

- gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2014 Sep;60(3):954–63.
33. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jun;35(11):1267–78.
  34. Cho SB, Park KJ, Lee JS, Lee WS, Park CH, Joo YE, et al. [Comparison of terlipressin and octreotide with variceal ligation for controlling acute esophageal variceal bleeding--a randomized prospective study]. *Korean J Hepatol*. 2006 Sep;12(3):385–93.
  35. Krag A, Bendtsen F. Terlipressin vs. octreotide in bleeding esophageal varices. Vol. 104, *The American journal of gastroenterology*. United States; 2009. p. 2351; author reply 2351-2.
  36. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka Glypressin (INN: terlipresin) [Internet]. 2015. Available from: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-01-503.pdf>
  37. Yim SY, Seo YS, Jung CH, Kim TH, Kim ES, Keum B, et al. Risk Factors for Developing Hyponatremia During Terlipressin Treatment: A Retrospective Analyses in Variceal Bleeding. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Aug;49(7):607–12.
  38. Rai U, Thrimawithana TR, Valery C, Young SA. Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential applications. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2015;152:98–110. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.007>
  39. Moitinho E, Planas R, Bañares R, Albillos A, Ruiz-del-Arbol L, Gálvez C, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol*. 2001;
  40. Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD, Sprengers D, D'Heygere F,

- McIntyre N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. Emergency control and prevention of early variceal rebleeding. *Gastroenterology*. 1990;
41. Chen WC, Lo GH, Tsai WL, Hsu PI, Lin CK, Lai KH. Emergency endoscopic variceal ligation versus somatostatin for acute esophageal variceal bleeding. *J Chinese Med Assoc*. 2006;
  42. Kumar A, Jha S, Mittal V, Sharma P, Sharma B, Sarin S. Addition of Somatostatin After Successful Endoscopic Variceal Ligation Does not Prevent Early Rebleeding in Comparison to Placebo: a Double Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2015.
  43. D'Amico G, Pagliaro L, Pietrosi G, Tarantino I. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients. *Cochrane database Syst Rev*. 2010 Mar;(3):CD002233.
  44. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka Sandostatin (INN: oktreotid) [Internet]. 2016. p. 1–12. Available from: [http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-11-02-234.pdf](http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-11-02-234.pdf)
  45. Escorsell À, Bandi JC, Andreu V, Moitinho E, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology*. 2001;
  46. Zhan Q, Zheng K-L, Mu H-J. Serum angiotensin I-converting enzyme levels and the therapeutic effects of octreotide in esophageal variceal hemorrhage. *Am J Med Sci*. 2011 Jul;342(1):20–3.
  47. Rengasamy S, Ali SM, Sistla SC, Lakshmi CP, Harichandra Kumar KT. Comparison of 2 days versus 5 days of octreotide infusion along with endoscopic therapy in preventing early rebleed from esophageal varices: a

- randomized clinical study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;27(4):386–92.
48. Zhang Y, Liu Z, Liu X, Han X, Zhou Y, Cao Y, et al. Prediction of octreotide efficacy by electrogastrography in the treatment of patients with esophageal variceal hemorrhage. *Physiol Meas*. 2013 Jul;34(7):799–812.
49. Berreta J, Kociak D, Romero G, Balducci A, Amaya R, Argonz J. [Endoscopic versus endoscopic plus octreotide treatment for acute variceal bleeding. Benefit according to severity at admission]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2013 Jun;43(2):89–97.
50. Liu J-S, Liu J. Comparison of emergency endoscopic variceal ligation plus octride or octride alone for acute esophageal variceal bleeding. *Chin Med J (Engl)*. 2009 Dec;122(24):3003–6.
51. Gotzsche PC, Hrobjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane database Syst Rev*. 2008 Jul;(3):CD000193.
52. Wang C, Han J, Xiao L, Jin C-E, Li D-J, Yang Z. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2015 Jan;9(1):120–9.
53. Hung TH, Tsai CC, Tseng CW, Tseng KC, Hsieh YH, Tsai CC. No difference in mortality between terlipressin and somatostatin treatments in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding and renal functional impairment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(11):1275–9.
54. Abid S, Jafri W, Hamid S, Salih M, Azam Z, Mumtaz K, et al. Terlipressin vs. octreotide in bleeding esophageal varices as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial.

Am J Gastroenterol. 2009 Mar;104(3):617–23.

55. Rahimi RS, Guntipalli P, Rockey DC. Worldwide practices for pharmacologic therapy in esophageal variceal hemorrhage. Scand J Gastroenterol. 2014 Feb;49(2):131–7.
56. Ministarstvo zdravstva. Pravilnik o uvjetima, organizaciji i načinu rada izvanbolničke hitne medicinske pomoći. Narodne novine [Internet]. 2003; Available from: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2003\\_09\\_146\\_2136.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2003_09_146_2136.html)

## 9 ŽIVOTOPIS

Dušanka Beslač rođena je u Kninu 23. listopada 1992. godine. Osnovnu školu dr. Franje Tuđmana završava u Korenici 2007. godine te iste godine upisuje opću gimnaziju Kantakuzina Katarina Branković u Zagrebu. Medicinski fakultet u Rijeci upisuje 2011. godine. Tijekom studija radila je kao demonstrator na Zavodu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje te na Zavodu za fiziologiju i imunologiju. Volontirala je u brojnim studentskim projektima, a 2016. godine pokreće svoj projekt pod nazivom Kongres hitne medicine.