

## 門脈高壓之藥物治療

山窮水盡疑無路，柳暗花明又一村．．． 宋 陸游

食道靜脈瘤之危險性，是大家所熟知的，每次出血之死亡率高達30%至50%，其倖存者，6星期內之再出血率高至30%，一年內之再出血率高達70%，可以活過一年者，則只剩區區的1/3，可以說，食道靜脈瘤出血雖無惡性之名，卻有惡性之實；對於僥倖熬過急性食道靜脈瘤出血患者來說，如何防範其再出血，以避開惡性循環，免於再出血之恐懼陰影，便成為重要之課題。

食道靜脈瘤之所以會形成，實肇因於門脈高血壓，許多研究指出：肝硬化而有食道靜脈瘤形成者，其門脈壓力都在12毫米水銀汞柱之上，因此，要降低食道靜脈瘤之再出血率，筆底抽薪之計，便是降低門靜脈之壓力。門脈壓力之升高，則牽涉到門脈阻力與血流量之增加；故藥物治療門脈高血壓，可由這兩方面著手，一者是降低臟器及門脈之血流量(即血管收縮劑)；另一者是降低門脈及側支循環之阻力(即血管擴張劑)。

血管收縮劑方面，有些藥物是用來治療急性食道靜脈瘤之出血，除了早期的血管加壓素(Vasopressin)外，尚有Terlipressin，以及近年上市之體抑素(Somatostatin及Sandostatin)。這些血管收縮素可說是大家耳熟能詳的藥物，這裡就不再贅述。

本篇則針對防範食道靜脈瘤第一次出血或再出血來探討。防範再出血

之藥物方面，最被廣泛研究的，當然是非propranolol莫屬。早在1967年，Price等人即有研究報告指出：在正常人，每公斤體重給予0.13毫克之propranolol，能降低臟器血流達29%，可惜他們沒有繼續研究此藥用在門脈高血壓之可行性，直到1981年法國學者Lebrec發表propranolol能用於預防肝硬化患者之上消化道之再出血時，真是有如石破天驚，此後醫界便陸續有許多論文圍繞著這個門脈高血壓之「救星」而探討，可以說，八〇年代，治療門脈高血壓之兩大「明星」，即硬化療法與propranolol。目前硬化療法已逐漸被結紮術所取代，而有式微之趨勢，而 $\beta$ -blocker則是屹立昂揚，歷久不衰，目前仍是降門脈壓藥物中之主流，值得詳加探討。

Propranolol之降低門脈壓力之機轉，一般推測與此藥能夠降低心輸出量(1 接受器之阻斷作用)，及促使臟器血管收縮(2 接受器之阻斷而突顯 接受器之作用)有關。自法國 Lebrec 之後，隨即英國 Burroughs 等人也利用同樣的藥作研究，其結論是：propranolol 無法降低肝硬化病患之食道靜脈瘤再出血率。同樣的藥物，卻有不同的結果，有人戲稱這有如狄更斯之小說「雙城計」。至目前為止，全世界至少有11篇之論文，探討 propranolol 到底能否減少再出血；這些文章裡之對照組，食道靜脈瘤之再出血率，第一年是33%至76%不等，第二年則從50%至87%

不等，至於接受 Propranolol 之病患，第一年之再出血率，由 10 % 至 71 %，第二年由 21 % 至 72 % 不等；有六結論是 propranolol 能減少再出血，另五篇則無法發現有意義之差別；若依形上分析這些論文，則發現對照組之再出血率為 64 %，而 propranolol 組為 43 %，顯示 propranolol 能有效的減少再出血率約 1/3；至於死亡率方面，則顯示約可減少 7 %。有人估計約需治療 5 個人才能減少一次之再出血率。服用 propranolol 來預防食道靜脈瘤之再出血，其劑量該用多少？是臨床醫師之一個難題；一般論文都是以降低脈搏 25 % 之劑量為準，而事實上，降低脈搏不等於降低門脈壓，有研究指出：有 20 以上之病患，即使服用大劑量之 propranolol 也無法使門脈壓力下降達 10 % 以上(即所謂無反應者)，對這些人而言，吃了也是「白吃」。對於降低再出血率是遙不可及的；至於要降低脈搏 25 %，若病患原先脈搏就不快，再降低 25 %，則可真不好受了，肝硬化之病患平日就常覺得倦怠無力，服用 propranolol 後，就可能更加「欲振乏力」了。合併氣喘、心臟病之病患，propranolol 是絕對的禁忌，另者，肝硬化患者常合併糖尿病，服用 propranolol 後，血糖變得難以「駕御」，血糖日益升高，使得病患膽顫心驚，也常會自動停藥，這些順從性(compliance)不好之病患，可能在 10 % 以上；若病患再合併肝癌，或繼續酒癮成性，也很難指望 propranolol 能派上用場，上述這些情形，都是 propranolol 使不上力之處。

除了 propranolol 以外，當然也有許多其他的乙型接受器之阻斷劑，包括

選擇性的及非選擇性的，都是醫界探索之目標，這當中又以 nadolol，由於半衰期較長，經由腎臟代謝，且無法通過 blood-brain barrier，較不易有肝性腦病變之虞，不失為一個理想的替代品；至於其他選擇性之乙型接受器阻斷劑，一般而言，副作用較 propranolol 輕微，可是，相對的，其降低門脈壓之作用也就沒那麼顯著。故不甚獲得醫界之青睞。

血管擴張劑方面之研究，早期是以硝化甘油為主，由於藥效短暫，故常被用於配合血管收縮劑(vasopressin)之使用，以降低其副作用；此後長效性之有機硝化物問世後，就陸陸續續有許多論文研究其降門脈壓之效果。常被研究之藥物有 isosorbide dinitrate 及 isosorbide-5-mononitrate，這些藥物都是兼具強力之靜脈擴張作用及溫和之動脈擴張作用，而由於 dinitrate 半衰期較短，其代謝深受肝硬化之影響，較不易拿捏適當之劑量，而 isosorbide-5-mononitrate 較無此類之顧慮，便成為研究之熱門對象。一般認為此類有機硝化物之作用機轉有三，其一是靜脈擴張後引致血壓降低。而造成反射性之腸系膜動脈血管收縮，其二是可能作用在肝靜脈竇周圍之肌纖維母細胞(myofibroblast)，使得門靜脈之阻力降低，其三是直接擴張側支循環之血管。單純利用有機硝化物來預防食道靜脈瘤之再出血，據報告其療效與單獨使用 propranolol 相近；若併用這兩類藥物，其降門脈壓之效果，要比單獨使用 propranolol 來得顯著，而且「無反應者」之比率也大為降低，但是不利之處則在於血壓也明顯降低，使得腹水有惡化之虞，故這類藥

物組合以求降低食道靜脈瘤之再出血率之新配方，可能不適用於併有腹水之嚴重肝硬化患者。

除了上述兩大類藥物之外，其他尚有許多藥物，也被證明能降低門脈壓；最近幾年來引發廣泛注意的有 carvedilol 及 angiotensin blocker 如 losartan、irbesartan 等，前者除了是 nonselective 的  $\alpha$ -blocker 又有 anti- $\alpha_1$ -adrenergic 之活性，降低門脈壓較為顯著，但缺點是血壓下降也比較厲害，Losartan 及 irbesartan 降門脈壓力之效果，有些報告說非常顯著(可降低達 45% 之門脈壓)，有些報告，則指出此類藥物降門脈壓之效果不如 propranolol，血壓下降又過於明顯；這些藥物目前尚難「脫穎而出」，與 propranolol 及 organic nitrate 三足鼎立。

前面提過，八〇年代，預防食道靜脈瘤再出血之兩大「明星」是硬化療法與 propranolol，這二者之療效有無差異呢？有六篇對照試驗，是比較這兩種療法之再出血率及存活率，再出血率方面，有一篇認為硬化療法較有效，有兩篇則是 propranolol 有效，另三篇則是二種療法不分軒輊，至於存活率方面，這五篇之結論是一致的：即兩種療法不相上下；若依形上分析這六篇，則硬化療法稍佔上風，其再出血率約為 propranolol 組之 78%，然其代價也較高，副作用較大。

至於併用硬化療法與 propranolol 之可行性又如何呢？由於硬化療法消除食道靜脈瘤後，有 70% 左右之病患，其門脈壓力會升高，故併用硬化療法及 propranolol 來減少再出血率是頗合乎邏輯的。至目前為止，至少已有七篇論文是比較併用硬化療法及 propranolol

與單獨使用硬化療法之再出血率，有三篇論文是併用療法之再出血率較低，另四篇則是兩者相差無幾；形上分析，證實併用硬化療法及 propranolol 比單獨使用硬化療法或 propranolol 之效果為佳。

目前而言，防止食道靜脈瘤出血之方法中，內視鏡療法是以結紮術為主流，藥物療法則以併用 nadolol 及 isosorbide mononitrate 為佳，至於應該先用內視鏡療法或藥物療法？目前的文獻報告還很少。有一篇報告指出併用 nadolol 及 isosorbide mononitrate 之再出血率較低，合併症也較少；我們的研究則發現：結紮術的再出血率較低。但是藥物療法有存活率較高之趨勢，合併症則是兩種療法相近。可見藥物療法之療效，可與結紮術平分秋色。當然，藥物療法也可以併用結紮術，我們的研究發現：併用 nadolol、sucralfate 及結紮術比單獨使用結紮術，食道靜脈瘤之再出血率明顯的降低，根據我們這一項研究報告，有的學者認為：預防食道靜脈瘤之再出血，可以用藥物療法，如 nadolol 或者用結紮術，失敗時，再考慮併用 nadolol 及結紮術；有的學者則認為：併用結紮術及 nadolol 應該是防止食道靜脈瘤再出血之首要選擇。

有鑑於食道靜脈瘤出血之嚴重性，預防第一次出血，便成為醫界努力之目標。這一方面，分流手術及硬化療法，由於副作用較多，已經被列為拒絕往來戶。Propranolol、nadolol 及 nitrate 則被證實可以降低第一次出血率，但無法延長壽命，有人估計：約需治療十人，才能減少一次之出血率。併用 nadolol 及 nitrate 已被證實較單

獨使用nadolol為佳；至於藥物療法較好？還是結紮術較佳？目前有些文獻報告，證明結紮術較nadolol能有效預防食道靜脈瘤之第一次出血，但是該報告裡，nadolol組之出血率高達43%，比一般平均的15%高出很多，因此難免啟人疑竇；我們的研究結果，證實結紮術與nadolol之療效不相上下，這一方面，還有待更多之文獻報告，才能分出兩種療法之高下。

總而言之，門脈高壓之治療，已

經從早期的流行分流手術，來個快刀斬亂麻，到內視鏡療法，由硬化療法演進到結紮術，進行圍堵政策，再演變到藥物療法，進行「寧靜革命」，無論是要防範第一次食道靜脈瘤出血，或者要治療急性出血，甚至預防食道靜脈瘤之再出血，藥物治療都扮演一個舉足輕重之角色，可以預期的是：併用藥物療法及結紮術，雙管齊下，標本兼治，將會蔚成一股新的風潮。