

# 食道靜脈曲張出血案例與治療介紹

臺大醫院雲林分院藥劑部藥師 蔡佩玲、李佳靜

## 摘要

約50-70%的肝硬化病人會發生食道靜脈曲張的併發症。

初期預防：發現中重度的胃食道靜脈曲張時，可使用非選擇性的β阻斷劑，有禁忌的病患就須選擇門脈結紮手術；疑似出血的治療：使用血管加壓素vasopressin類藥物有vasopressin（Pitressin）、terlipressin（Glypressin），體抑素somatostatin類包括octreotide（Sandostatin）、somatostatin（Stilamin）。

二期預防：50%的病患會發生再出血的症狀，其後續治療方式可發現其再出血的機率以未治療的出血率最大，可合併使用非選擇性的β阻斷劑與Nitrates而降低再出血率到30%。

關鍵字：肝硬化、食道靜脈曲張、血管加壓素、liver cirrhosis、esophagus varices、vasopressin

## 壹、介紹

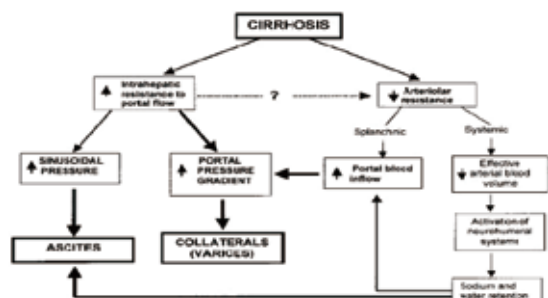
食道靜脈曲張（Esophageal varices, EV）為肝硬化病患常見的併發症，約50-70%的肝硬化病人會發生此併發症，其中約30%的病患在診斷後的第一年內會發生食道靜脈曲張出血（EV bleeding）<sup>1</sup>。

## 貳、致病機轉

肝硬化會引起肝門靜脈壓力不正常的升高。正常的肝門靜脈壓為5-10 mmHg，一般不超過6 mmHg，當門脈高壓超過12 mmHg時會引起側枝循環、食道靜脈曲張的產生，以及系統循環亢進的現象；而食道靜脈曲張出血為最嚴重的合併症。

肝門靜脈系統位於腹部消化道與肝臟間。當腹腔內大部分的腸道與脾靜脈血流匯流後，不是直接流回心臟，而是先到肝臟，再經肝靜脈回到體循環系統。當這條血流路徑出問題時，譬如肝門靜脈有了阻塞，肝硬化血流不順暢等等情況，血流則必須另尋出路回流到心臟。這些其它的出路會漸漸擴大，形成所謂的側枝循環。

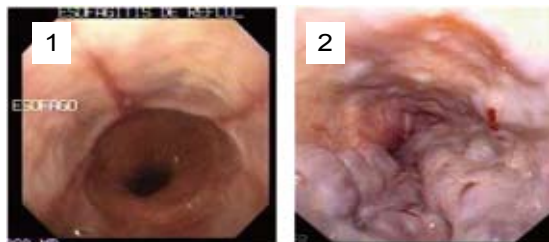
造成門脈高壓的主要3大途徑為：1.降低小動脈阻力時，會下降系統性的動脈血容量積，造成鈉、水的滯留而引起門脈血流增加及腹水。2.降低小動脈阻力時，也會造成內臟的門脈血流增加。3.增加肝內門脈血流的阻力，而上升門脈壓力（圖一）<sup>2</sup>。

圖一 門脈高壓的途徑圖<sup>2</sup>

食道靜脈曲張出血的機率較大（表一）<sup>3</sup>，主因為胃上端和食道下端處的血管原本非常纖細，更走在表淺層，當食物在腸胃道消化後，血液會由胃動脈進入肝門靜脈造成肝門脈壓力上升，大量血流就會使得血管逐漸擴大，形成靜脈曲張（或稱靜脈瘤）（圖二）<sup>4</sup>。若食物不斷與靜脈曲張摩擦或肝門壓力過大時，就會造成破裂出血的情況。其中50%病患是死於食道靜脈曲張出血，且有50%的病患會在第一次出血後的10天內有再次出血的機率<sup>1</sup>。

表一 腸胃道疾病的再出血率及致死率<sup>3</sup>

Diagnosis	Re-bleeding (%)	Mortality (%)
Esophageal varices	60	30
Gastric cancer	50	14
Gastric ulcer	28	6
Duodenal ulcer	24	4
Gastric erosions	15	7
Mallory-Weiss tears	7	2



1.為正常情況下的食道內部。  
2.為發生靜脈曲張的食道內部

圖二 食道的內視鏡圖片<sup>4</sup>

靜脈曲張的嚴重性與肝硬化程度有很大的關聯，臨床上大都以Child-Pugh Classification來評估肝硬化程度<sup>5</sup>，其評估項目包含肝昏迷程度、腹水、血清膽紅素、白蛋白、凝血酶原時間，依其所得總分區分為3種程度。A級為肝硬化初期又稱代償性肝硬化，此時期症狀不明顯，會出現肝功能指數輕微不正常，有40%的病患會有靜脈曲張。B、C級為失償性肝硬化時期，會出現明顯症狀如黃疸、疲倦、胃口不佳、靜脈曲張、肝指數明顯不正常等。尤以C級的病患有85%的比率會發生靜脈曲張。

### 參、治療目標及用藥

食道靜脈曲張的治療目標分成三部分：

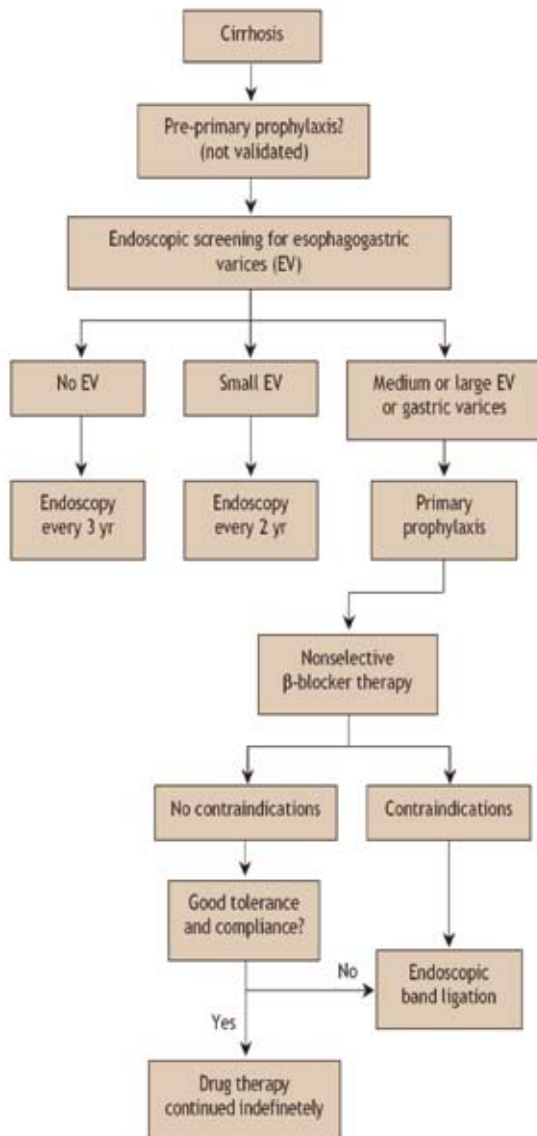
1.初期預防：預防第一次出血；2.治療：控制出血的情況；3.二期預防：預防再次出血。

#### 一、初期預防

當發生肝硬化時，可先經由內視鏡檢來確認是否有食道靜脈曲張發生；若未發生，可經由每3年一次的內視鏡檢做追蹤。若發現小型的食道靜脈曲張，可經由每2年一次的內視鏡檢做追蹤；若發現中度到嚴重程度的食道靜脈曲張或胃靜脈曲張時，就需要進行初期預防，可使用非選擇性的β阻斷劑，有禁忌的病患就須選擇門脈結紮手術；若是病患順從性及耐受性佳就可以持續服用來預防食道靜脈曲張（圖三）<sup>6</sup>。

第一線選擇用藥為非選擇性的β阻斷劑：propranolol及nadolol，propranolol建議劑量為每天四次每次20 mg，可增加至每次80 mg；nadolol建議劑量為每天40 mg，可增加至每天160 mg。可合併使用isosorbide mononitrate，每天2次每次10 mg，可增加至

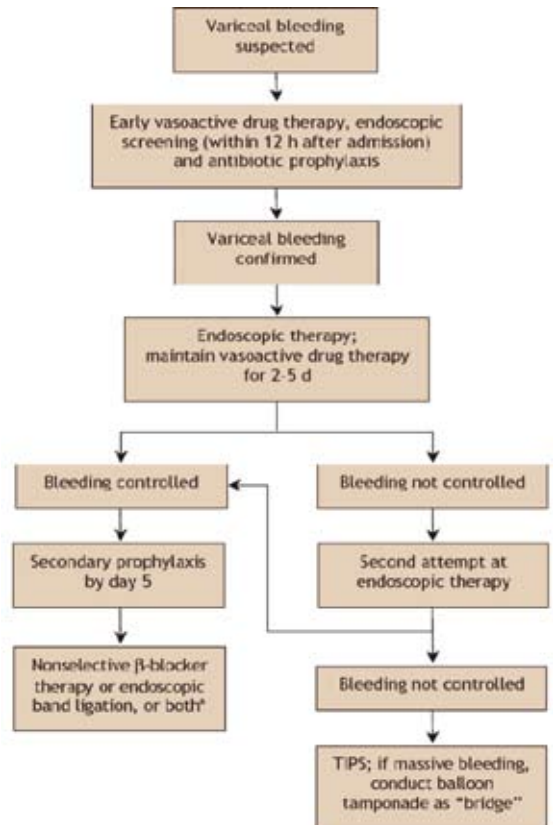
每次20 mg。使用β阻斷劑比進行食道靜脈曲張硬化劑注射手術及分流手術更具成本效益，但不能預防食道靜脈曲張，且有較明顯的副作用如氣喘、暈眩、心跳速度下降、頭痛等；當病患有其他原因需要使用選擇性的β阻斷劑如metoprolol、atenolol時，仍須轉換成非選擇性的β阻斷劑來做初期預防用藥。



圖三 肝硬化病患初期預防流程圖<sup>6</sup>

## 二、疑似出血的治療

當發生情況時，血管加壓素或體抑素的早期使用及住院後12小時內進行內視鏡檢、預防性抗生素的使用都是需要的。經由內視鏡檢可證實出血的發生，並進行內視鏡療法及2~5天的vasopressin類或somatostatin類藥物治療；若經第二次的內視鏡治療，仍無法控制出血，就須進行經頸靜脈肝內門體靜脈支架分流術（Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS）。若出血情況因用藥而得到控制時，仍須在第5天做第二次預防治療，可進行非選擇性的β阻斷劑用藥治療或內視鏡結紮手術（圖四）<sup>6</sup>。



圖四 疑似曲張出血情況治療流程圖<sup>6</sup>

控制出血的情況可以分成2種方式，可經由vasopressin類或somatostatin類的藥物治療、替代療法為氣囊填塞術（Balloon tamponade）及靜脈流結紮術（Band ligation）。Vasopressin類藥物包含有vasopressin（Pitressin）、terlipressin（Glypressin）；somatostatin類包括octreotide（Sandostatin）、somatostatin（Stilamin）。

Vasopressin每安瓿為20 IU/mL，為腦垂體後葉的抗利尿賀爾蒙9胜肽的衍生物，可降低內臟血流及門脈壓，會導致全身性的血管收縮作用而導致嚴重的副作用如壞疽、心肌梗塞，可合併NTG治療。Terlipressin為每瓶1 mg，屬於合成的vasopressin類似物，具有較少的副作用及較長的半衰期，vasopressin類藥物比較表如表二。

表二 Vasopressin類藥物比較表

	Vasopressin (Pitressin)	Terlipressin (Glypressin)
Dose	↓ 0.4 u/min. IV infusion 12 hrs ↓ 0.2 u/min. IV infusion 24 hrs ↓ 0.1 u/min. IV infusion 24 hrs (need titration)	↓ 2 mg IV bolus ↓ 1 mg q6 hrs
T½	6~10 mins	2~3 hrs
Dosage Forms	Injection: 20 units/mL (1 mL), 1 ml/Amp	1 mg/vial + 5 ml diluent

Somatostatin（Stilamin）為胰臟D細胞分泌的14環狀胺基酸，為腦下垂體的賀爾蒙，大都分佈於下視丘及腸胃道；可直接降低內臟血流及選擇性作用在平滑肌的繫膜血管，不會產生全身性的血管收縮作用。Octreotide（Sandostatin）為8個胺基酸

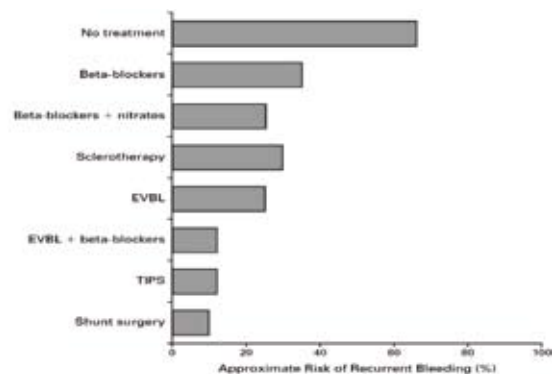
所組成的合成somatostatin的衍生物，可以下降80%病患的出血且具有與vasopressin、terlipressin、內視鏡治療相同的降門脈壓效果，其副作用也較少，somatostatin類藥物比較表如表三。

表三 Somatostatin類藥物比較表

	Octreotide Acetate (Sandostatin)	Somatostatin (Stilamin)
Dose	↓ 0.1 mg IV bolus ↓ 25- 50 ug/hr IV infusion for 3 days	(need titration +/-) ↓ 2 amp in 500 mL 0.9%NaCl ↓ 2~3 min IV infusion 20 mL ↓ 3.5 ug/kg/hr IV infusion 24 hrs
T½	100 mins (IV infu.) 90~120 mins (S.C.)	1~3 mins
Dosage Forms	Injection: 0.1 mg/mL (1 mL)	Powder for injection, as acetate: 3 mg/amp

### 三、二期預防

50%的食道靜脈曲張出血的病患會發生再出血的症狀，後續未治療的病人再出血率最大，而合併使用非選擇性的β阻斷劑與Nitrates的病人可降低再出血率到30%（圖五）<sup>6</sup>。



圖五 再出血的危險率<sup>6</sup>

**肆、案例報告**

71歲李女士，具B型肝炎引起的肝硬化、結腸損傷、食道靜脈曲張出血，曾做過子宮切除及右股骨骨折進行開放性復位併內固定術及髖部螺旋釘加壓術（Rt femoral fracture s/p ORIF and CHS），沒有抽菸、喝酒、嚼檳榔、食物及藥物過敏。於97/9/9晚上因解黑便且發生2次吐血而送醫，初步診斷為上消化道出血及B型肝炎引起的肝硬化，進入普通病房接受治療。病人入院時意

識清楚，沒有發燒、咽喉炎、腹瀉、噁心、寒顫，肝臟及脾臟並沒有感觸到腫大，四肢外觀上只有右小腿水腫。個案入院後立即每6小時給予terlipressin並於9月10日內視鏡檢查結果為食道方面有出血，胃部方面有出血及血塊，但無法確定出血點；診斷為食道靜脈曲張出血，連續使用3天terlipressin後未再度出血，改用預防性藥物非選擇性的β阻斷劑propranolol，並持續門診追蹤治療。用藥紀錄如表四。

**表四 用藥紀錄**

藥名	劑型	途徑	9/9	9/10	9/11	9/12	9/16	9/17
Terlipressin (Glypressin)	1 mg/vial	IV	2mg st	1mg q6h				
Metoclopramide (Primperan)	10 mg/amp	IV	10mg st					
Spironolactone (Aldactone)	25 mg/tab	PO					2# qd	2# tid
Lactulose & Galactose & Lactose (Duphalac)	67/10/6 g/mL	PO					20mL tid	
Simethicone (Gascon)	40 mg/tab	PO					1#tid	
Propranolol (Inderal)	10 mg/tab	PO					1# tid	
Ursodeoxycholic acid (Urso)	100 mg/tab	PO					1# tid	

**伍、總結**

肝硬化常合併食道靜脈曲張出血的併發症，當出血情況發生時須於12小時內利用內視鏡檢的方式來查明出血點並做止血的處置，合併使用Vasopressin類或Somatostatin類藥物來治療，後續可使用非選擇性的β阻斷劑與Nitrates來下降再次出血的發生率。

**參考資料：**

1. homepage.vgghtpe.gov.tw/~fm/patedu/96\_5.pdf
2. Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: Variceal Hemorrhage, Ascites, and Spontaneous Bacterial Peritonitis. Gastroenterology 2001; 120: 726-48.
3. World Organization of Gastroenterology.
4. Prediction of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis.
5. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. HEPATOLOGY Vol. 46, No. 3, 2007.
6. Gastroesophageal Variceal Hemorrhage. N Engl J Med 2001; 345: 669-81.



# Introduction of Esophagus Varicosity Hemorrhage Case and the Treatment

Pei-Ling Tsai, Chia-Ching Lee

Department of Pharmacy, National Taiwan University Hospital Yunlin Branch

## Abstract

Approximately 50-70% of liver cirrhosis patients would complicate the esophagus varicosity (Esophageal varices, EV) .

Primary prophylaxis: non-selective  $\beta$ -blockers are used for the moderate to serious esophageal varices. However, ligation of portal vein may be performed for the patients with contraindication to  $\beta$ -blockers. Suspected varices bleeding is treated with vasoactivators, which including vasopressin and somatostatin. Vasopressin analogues include vasopressin ( Pitressin ) and terlipressin ( Glypressin ) ; somatostatin analogues include octreotide ( Sandostatin ) and somatostatin ( Stilamin ) .

Secondary prophylaxis: 50% of the patients with esophageal varices would have rebleeding. Those untreated patients with esophageal varices had the highest rate of rebleeding. We could combine nonselective  $\beta$ -blockers and nitrates for further treatment to decrease the incidence of rebleeding to 30%.



沉思