

GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalığı bulunan ve öyküsünde esansiyel hipertansiyon tanısı mevcut olan hastalar ile ilgili çalışmalar, bu tür hastaların sadece % 3 ila %7'sinde artmış arteriyel kan basıncı olduğunu ve hipertansiyon prevalansının önemli ölçüde azaldığını göstermektedir (1,2,3,4). Ayrıca, birkaç çalışmada esansiyel arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda artmış arteriyel kan basıncının siroz başlangıcından sonra normal değerlere düştüğü gösterilmiştir (5). Bu nedenle, esansiyel hipertansiyonu olan hastalar, kronik karaciğer hastalığının gelişimi sırasında normotansif hale gelebilir. Sirozlu hastalarda, karaciğer hastalığı arteriyel hipertansiyon gelişimine karşı koruyucu olabilir (2,6). Sirotik hastalarda arteriyel hipertansiyon prevalansı, özellikle ilerlemiş sirozda önemli ölçüde azalmıştır. Sirozlu hastalarda karakteristik bulgular, genel sistemik vasküler direncin düşük olduğu vazodilatasyon, artmış kalp debisi, karşı düzenleyici sistemlerin sekonder aktivasyonu (RAAS, sempatik sinir sistemi, vazopressin salınımı) ve vazopresörlere dirençtir. Adrenomedullin, CGRP, NO ve diğer vazodilatörler, vazodilatasyona aracılık eder ve bu vazodilatasyon en çok splanknik alanda belirgindir. Bu durum, artmış arteriyel kan basıncına, karşıt olacak şekilde bir denge oluşturur (7).

Standartlaştırılmış önerilere göre, sirozlu hastalarda arteriyel kan basıncı genellikle sabahları ölçülür. Bununla birlikte, 24 saatlik kan basıncı tayinleri, gün boyunca, arteriyel kan basıncının kontrollere kıyasla önemli ölçüde azaldığını, ancak geceleri normal olduğunu göstermektedir (8). Sirozlu hastalarda bozulmuş olan kan basıncı-kalp hızı ilişkisi, kan basınçlarının düzenlenmesinin anormal olduğunu düşündürmektedir (8). Dahası, hemodinamik düzensizlik, karaciğer hastalığının şiddeti arttıkça daha da belirginleşmektedir (9). Arteriyel kan basıncının anormal günlük değişimi ve nörohormonal sistemlerin şiddetli aktivasyonu muhtemelen sodyum-su tutulmasına katkıda bulunur. Belirgin arteriyel hipertansiyonu olan sirozlu hastalarda homeostatik regülasyonun anlaşılması konusunda pek çok tartış-

¹ Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, dr.ozansarikaya@yahoo.com.tr

Beta Blokerler: Non selektif beta blokerler genellikle, portal hipertansiyonu azaltarak varis kanaması riskini azaltmak amacı ile kullanılır. Beta blokerlerin çoğu (nadolol hariç) birincil olarak ilk geçiş metabolizmasına uğrar; bu nedenle sirozlu hastalarda plazma konsantrasyonlarında artış beklenebilir. Bu nedenle, dozlama stratejisi tipik olarak düşük bir dozun başlatılmasını ve dozun kan basıncına göre titrasyonunu gerektirir (12,31). Ayrıca, sirozlu hastalar için Labetolol ve Nebivolol kullanımından kaçınılmalıdır. Bir beta ve alfa bloker olan Labetalol, ölümcül derecede olabilecek ilaca bağlı karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir (34). Beta 1 selektif bir beta bloker olan Nebivolol'un portal basınçları artırdığı gösterilmiştir (13,31).

SONUÇ

Bunların ışığında kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç kullanımı minimize edilmeli ve ihtiyaca göre dikkatle belirlenmelidir. Karaciğerde metabolize olan antihipertansif ilaçların plazma konsantrasyonları, ileri karaciğer sirozu olan hastalarda artabileceğinden, ilk kullanımda dozun azaltılması ve uygulama aralıklarının uzatılması gibi tedbirler gereklidir. Siroz gelişimi ve sirozun progrese olması ile mevcut arteriyel hipertansiyonda gerileme ve hatta normalize olma beklentisi olsa da, hipertansiyon saptanan hastalar dikkatle takip edilmeli ve hastaya göre kişiselleştirilerek uygun ilaç seçimine dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gentilini P et al. Cardiovascular and renal function in normotensive and hypertensive patients with compensated cirrhosis: effects of posture. *J Hepatol.* 1999;30:632–638.
2. SPATT SD, ROSENBLATT P. The incidence of hypertension in portal cirrhosis; a study of 80 necropsied cases of portal cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1949;31:479–483.
3. LOYKE HF. The relationship of cirrhosis of the liver to hypertension: a study of 504 cases of cirrhosis of the liver. *Am J Med Sci.* 1955;230:627–632.
4. Veglio F et al. Hormonal aspects of the relation of liver cirrhosis to essential hypertension. *Clin Exp Hypertens A.* 1992;14:889–903.
5. LOYKE HF. Reduction of hypertension after liver disease. *Arch Intern Med.* 1962;110:45–49.
6. Raaschou F. Blood pressure and heart weight in chronic hepatitis. Does the liver play a role in the development of essential hypertension. *Nord Med.* 1949;46:1791–1795.
7. Henriksen JH, Møller S. Liver cirrhosis and arterial hypertension. *World J Gastroenterol.* 2006;12(5):678–685. doi:10.3748/wjg.v12.i5.678
8. Møller S, Wiinberg N, Henriksen JH. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. *Hepatology.* 1995;22:88–95.
9. Henriksen JH et al. Arterial compliance in patients with cirrhosis: stroke volume-pulse pressure ratio as simplified index. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280:G584–G594.
10. Westphal JE, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. *Drug Saf.* 1997 Jul;17(1):47–73. doi: 10.2165/00002018-199717010-00004. PMID: 9258630.

11. Franz CC et al. Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: impact on adverse drug reactions and hospitalizations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Aug;69(8):1565-73. doi: 10.1007/s00228-013-1502-z. Epub 2013 Apr 16. PMID: 23588561.
12. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jun;37(12):1132-56. doi: 10.1111/apt.12324. Epub 2013 May 3. PMID: 23638982.
13. Reiberger T et al. Nebivolol treatment increases splanchnic blood flow and portal pressure in cirrhotic rats via modulation of nitric oxide signalling. *Liver Int.* 2013 Apr;33(4):561-8. doi: 10.1111/liv.12101. Epub 2013 Jan 20. PMID: 23331709.
14. Le Couteur DG et al. The hepatic sinusoid in aging and cirrhosis: effects on hepatic substrate disposition and drug clearance. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(2):187-200. doi: 10.2165/00003088-200544020-00004. PMID: 15656697.
15. Trevisani F et al. QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. *J Hepatol.* 2003 Apr;38(4):461-7. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00057-6. PMID: 12663238.
16. Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int.* 2003 Aug;23(4):243-8. doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00833.x. PMID: 12895263.
17. Dietrich CG, Götze O, Geier A. Molecular changes in hepatic metabolism and transport in cirrhosis and their functional importance. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 7;22(1):72-88. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.72. PMID: 26755861; PMCID: PMC4698509.
18. Frye RF et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450--mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Sep;80(3):235-45. doi: 10.1016/j.clpt.2006.05.006. PMID: 16952490.
19. Bastien MC et al. Differential alteration of cytochrome P450 isoenzymes in two experimental models of cirrhosis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2000 Nov;78(11):912-9. PMID: 11100940.
20. Delcò F et al. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf.* 2005;28(6):529-45. doi: 10.2165/00002018-200528060-00005. PMID: 15924505.
21. Garcia-Martinez R et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology.* 2013 Nov;58(5):1836-46. doi: 10.1002/hep.26338. Epub 2013 May 14. PMID: 23423799.
22. Ulldemolins M et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Feb;50(2):99-110. doi: 10.2165/11539220-000000000-00000. PMID: 21142293.
23. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Dec;64(12):1147-61. doi: 10.1007/s00228-008-0553-z. Epub 2008 Sep 2. PMID: 18762933.
24. Cheng JW et al. Meta analysis of propranolol effects on gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1836–1839.
25. Hypertension complicated by other diseases. Guidelines (JSH 2009) *Hypertens Res* 32, 51–56 (2009). <https://doi.org/10.1038/hr.2008.11>
26. Yao H, Zhang C. Angiotensin II receptor blockers for the treatment of portal hypertension in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ir J Med Sci.* 2018 Nov;187(4):925-934. doi: 10.1007/s11845-018-1765-6. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29470765.
27. Vlachogiannakos J et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II antagonists as therapy in chronic liver disease. *Gut.* 2001 Aug;49(2):303-8. doi: 10.1136/gut.49.2.303. PMID: 11454810; PMCID: PMC1728379.

28. Yokohama S et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 1222–1225.
29. Lucena MI et al. Spanish Collaborative Study Group On Therapeutic Management In Liver Disease. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002 Sep;58(6):435-40. doi: 10.1007/s00228-002-0474-1. Epub 2002 Jul 10. PMID: 12242604.
30. Weersink RA et al. Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis. *Drug Saf.* 2018 Jun;41(6):603-613. doi: 10.1007/s40264-017-0635-x. PMID: 29330714; PMCID: PMC5966501.
31. Weersink RA et al. Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis. *Drug Saf.* 2018 Jun;41(6):603-613. doi: 10.1007/s40264-017-0635-x. PMID: 29330714; PMCID: PMC5966501.
32. Kockerling D et al. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2019 Feb 28;25(8):888-908. doi: 10.3748/wjg.v25.i8.888. PMID: 30833797; PMCID: PMC6397723.
33. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* 2009 Jun;49(6):2087-107. doi: 10.1002/hep.22853. PMID: 19475696.
34. Douglas DD et al. Fatal labetalol-induced hepatic injury. *Am J Med.* 1989 Aug;87(2):235-6. doi: 10.1016/s0002-9343(89)80706-5. PMID: 2757062.