

REMESTYP (TERLIPRESINA) - ALTERNATIVĂ FARMACOLOGICĂ EFICIENTĂ DE TRATAMENT ÎN RUPTURA VARICELOR ESOFAGIENE

Mirella Marinescu*

REZUMAT

Remestyp (terlipresina), derivat sintetic al vasopresinei cu efect hemostatic vasoconstrictor, este indicat pentru acțiunea sa locală sau sistemică în hemoragiile gastrointestinale, hemoragiile din sfera ginecologică, ORL, ortopedie chirurgicală, pneumologie, starea de șoc. La pacienții cirofici, cu varice esofagiene sângerânde, scade presiunea sangvină intravariceală cu 28%, reduce presiunea portală cu 16 - 35%, menținând alimentarea ficatului cu oxigen și substanțe nutritive.

Cuvinte cheie: terlipresina, efect vasoconstrictor, varice esofagiene sângerânde.

ABSTRACT

Remestyp (terlipressin) - efficient pharmacologic alternative in the treatment of bleeding oesophageal varices

Remestyp (terlipressin), synthetic analogue of vasopressin with enhanced vasopressor effect, is indicated for its local or systemic action in gastrointestinal bleedings, gynaecological bleedings, ORL, surgical orthopedy, pneumology, shock.

In cirrhotic patients with bleeding oesophageal varices decreases the intravariceal blood pressure with 28%, decreases the portal pressure with 16 - 35%, maintaining the liver supplying with oxygen and nutritive substances.

Key words: terlipressin, vasoconstrictor effect, bleeding oesophageal varices.

Complicația majoră a hipertensiunii portale (HTP) este hemoragia prin ruptura varicelor esofagiene; ea reprezintă cauza principală de deces la pacienții cu ciroză. În ciuda inovațiilor terapeutice introduse în ultimii ani, mortalitatea prin episoade de sângerare variceală rămâne foarte înaltă, cu o medie la nivel mondial de 35%.

Determinantele majore ale prognosticului negativ în hemoragiile variceale (HV) sunt volumul pierderii de sânge (adesea masivă), gradul de insuficiență hepatică (frecvent aceasta se accentuează consecutiv hemoragiei) și apariția complicațiilor (infecții, insuficiență pluriorganică, resângerare precoce). Dintre acestea, reapariția precoce a hemoragiei variceale (survenind în primele zile de la internare) are o importanță deosebită deoarece este foarte frecventă (la 30 - 50% din pacienți în prima săptămână de la internare) și poate fi prevenită potențial prin terapie. De aceea se recomandă ca scopul tratamentului hemoragiei variceale să fie nu doar oprirea episodului hemoragic acut ci și prevenirea reapariției precoce a hemoragiei. Pentru stoparea HV au fost folosite numeroase tehnici, incluzând medicamente, tamponament esofagian, scleroterapie endoscopică, ligatura, șuntul transjugular hepatic portosistemic (TIPS) și chirurgia de urgență. Nici una nu este perfectă, de aceea tratamentul necesită adesea o combinație a câtorva dintre aceste proceduri.

HV apare prin ruptura varicelor esofagiene, datorită presiunii excesive exercitate de pereții subțiri, ca o consecință a presiunii intravasculare crescute și a fluxului sangvin colateral portal. Astfel, rațiunea tratamentului medicamentos este folosirea de agenți farmacologici care

pot stopa hemoragia prin scăderea presiunii și fluxului sangvin la nivelul varicelor esofagiene.

Ultimii ani au arătat clar o acceptare generală a terapiei farmacologice în HTP. Acesta nu este un capriciu menit să dispară cu trecerea timpului ci un important pas înainte în tratamentul medical al unui sindrom cu o mortalitate la fel de înaltă ca infarctul miocardic acut.

Tratamentul farmacologic oferă avantajul unic de a nu necesita echipament sofisticat și personal specializat, permițând astfel instituirea tratamentului specific imediat după internare, ceea ce nu este cazul celorlalte metode terapeutice. Mai mult, tratamentul poate fi început nu numai la internare, în camera de urgență, înainte de diagnosticul endoscopic, ci chiar în ambulanță, în timp ce pacientul este transportat către spital.

O alternativă farmacologică ce a câștigat în ultimii ani tot mai mult teren pentru tratamentul HV este administrarea **terlipresinei (Remestyp®)**, analog sintetic de vasopresină.

Vasopresina, hormon natural neurohipofizar, este binecunoscută pentru efectele sale **antidiuretic**, datorită acțiunii pe receptorii V_2 din tubii renali și **vasoconstrictor**, prin acțiunea pe receptorii V_1 din musculatura netedă a vaselor sangvine. Timpul de înjumătățire scurt (de câteva minute), efectele adverse cardiovasculare și totuși importanța majoră terapeutică a acestui neurohormon au constituit punctele de plecare pentru sinteza unor derivați de vasopresină mai eficienți terapeutic dar fără dezavantajele hormonului natural. S-au sintetizat circa 400 analogi, doar câțiva cu utilizare terapeutică.

* Dr. Mirella Marinescu - Ferring Leciva

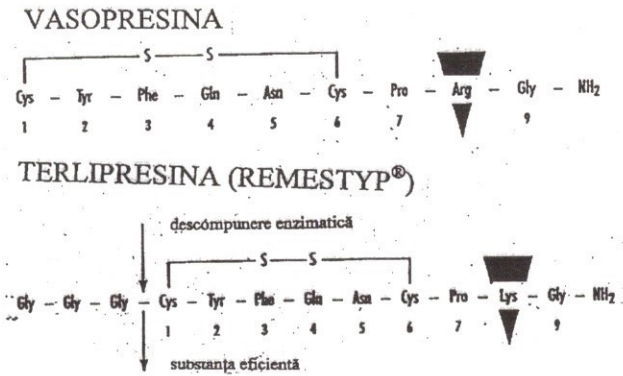


Figura 1 - Structura chimică a vasopresinei și terlipresinei (Remestyp)

Dintre aceștia, **terlipresina** (N- α -triglicil 8-lizin-vasopresina, **figura 1**) a fost sintetizată prima dată în anul 1964, în laboratoarele Academiei Cehoslovace din Praga. Spre deosebire de hormonul natural, terlipresina prezintă timp de înjumătățire biologic prelungit (40 - 60 minute) și efect vasoconstrictor accentuat; efectul anti-diuretic este nesemnificativ clinic. După administrarea intravenoasă, terlipresina este descompusă sub acțiunea peptidazelor endoteliale eliberând lent, prelungit, substanța activă propriu-zisă, lizin-vasopresina. Terlipresina este eficientă timp prelungit (4 - 6 ore) cu efecte adverse mai reduse ca intensitate și frecvență (**figura 2**).

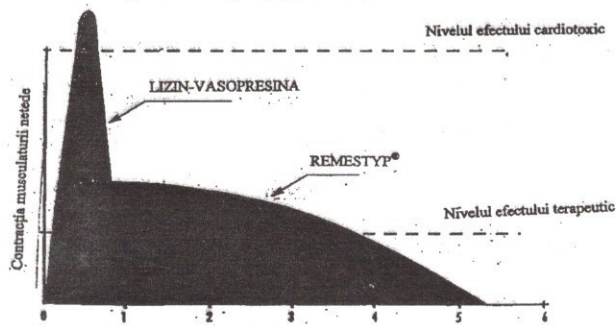


Figura 2 - Comparația între variațiile nivelurilor lizin-vasopresinei și Remestyp

Eficiența sa se extinde la: contracția arteriolelor, venelor și venulelor, contracția musculaturii netede esofagiene, creșterea tonusului și peristaltismului întregului intestin, stimularea activității miometrului, efect antișoc, efect minim pe creșterea presiunii arteriale, efect minim pe vasele coronariene.

Indicațiile terlipresinei pe tractul gastrointestinal sunt: hemoragii ale varicelor esofagiene, hemoragii intraoperatorii pe abdomen sau micul pelvis, hemoragii în timpul procedurilor endoscopice, hemoragii în ulcerul gastric, hemoragii în timpul biopsiei hepatice.

Multiple studii clinice efectuate în ultimii ani au demonstrat importanța terlipresinei în tratamentul varicelor esofagiene sângerânde: prin acțiunea sa directă asupra vaselor sangvine are efect de scădere a volumului sangvin în aria splanhnică (reduce presiunea portală cu 16 - 35%; scade debitul sangvin în vena azygos cu aproximativ 32%;

scade presiunea sangvină la nivelul varicelor cu 28%; crește tonusul musculaturii esofagiene) cu menținerea alimentării ficatului cu oxigen și substanțe nutritive (scade volumul sangvin prin artera hepatică cu până la 25%).

Doza de terlipresină (Remestyp) folosită în HV este de 1,0 mg i.v. sau in bolus (mai rar în PEV scurtă, rapidă) la fiecare 4 - 6 ore timp de 3 - 5 zile. Administrarea se poate prelungi cu încă 1 - 2 zile, îndeosebi pentru prevenirea resângerării. Este posibilă administrarea concomitentă sistemică și locală a produsului.

Efectele adverse posibile ale terlipresinei sunt: cefalee, greață, creșterea peristaltismului intestinal, paloare a feței și tegumentelor, senzația de căldură, dispnee.

Contraindicațiile administrării sistemice a terlipresinei se referă la primul trimestru de sarcină, toxicoză de sarcină și epilepsie.

Precauții speciale se vor lua la administrarea medicamentului la pacienți cu cardiopatie ischemică cronică, aritmii cardiace, astm bronșic, hipertensiune arterială stadiu înalt și la vârstnici.

Terlipresina este o alternativă farmacologică eficientă de tratament al HV prin următoarele **beneficii**:

- administrare i.v., in bolus: posibilitatea instituirii tratamentului imediat, de către echipa medicală de urgență, în ambulanță sau la camera de gardă în spital;
- scade presiunea intravariceală menținând alimentarea ficatului cu oxigen și substanțe nutritive;
- efecte adverse minime pe aparatul cardiovascular;
- oprește rapid HV, fiind singurul agent farmacologic recunoscut pentru scăderea ratei mortalității prin HV;
- continuarea tratamentului timp de maxim 7 zile de la internare previne resângerarea, factor de prognostic infaust la pacienții cirofici.
- pe lângă HV, poate fi administrat pentru acțiunea sa locală sau sistemică în alte hemoragii gastrointestinale, hemoragiile din sfera ginecologică, ORL, ortopedie chirurgicală, pneumologie, starea de șoc.

BIBLIOGRAFIE:

1. Bosch J., Groszmann R.: Portal Hypertension. *Pathophysiology and Treatment*, 1994, 108 - 123
2. Coculescu M.: Neuroendocrinologie clinică, 1986, 469 - 474
3. Cooperative Spanish-French Group for the treatment of Bleeding Oesophageal Varices: Randomized controlled trial comparing terlipressin (TP) vs. endoscopic injection sclerotherapy (EIS) in the treatment of acute variceal bleeding and prevention of early rebleeding. *Hepatology*, 1997, 26: 249A
4. De Franchis R.: Portal Hypertension II, Second Baveno International Consensus Workshop on Definitions, *Methodology and Therapeutic Strategies*, 1996, 68 - 99.
5. Levacher S., Letoumelin P., Pateron D., Blaise M., Lapandry C., Pourriat J.-L.: Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *The Lancet*, vol. 346, no. 8979, 865 - 868
6. Stroescu V.: Bazele farmacologice ale practicii medicale, 1998, 364 - 365
7. Walker S., Kreichgauer H-P., Bode J.C.: Department of Gastroenterology, Stuttgart. Terlipressin vs. Somatostatin in Bleeding Oesophageal Varices: A Controlled, Double Blind Study, 1992.