
บทความพิเศษ

กระบวนทัศน์ใหม่ของการใช้ยากลุ่ม Non-Selective Beta-Blockers ในโรคตับแข็ง**พuth เมืองไพศาล, พ.บ.**

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า

Received: April 25, 2022 **Revised:** June 22, 2022 **Accepted:** August 4, 2022**บทคัดย่อ**

ภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูงเป็นพยาธิสรีรวิทยาที่สำคัญที่เกิดขึ้นในโรคตับแข็ง และส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โดยเฉพาะหลอดเลือดชดในหลอดอาหาร ยากลุ่ม Non-selective beta-blockers (NSBBs) สามารถลดความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัล และลดความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดชดในหลอดอาหารที่มีความเสี่ยงสูง และภาวะเลือดออกซ้ำได้ ข้อมูลล่าสุดพบว่ายากลุ่ม NSBBs สามารถช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะ decompensation ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ Clinically significant portal hypertension ดังนั้นบทความนี้จึงได้ทบทวนข้อบ่งชี้เดิมและใหม่ของยากลุ่มนี้ รวมทั้งการใช้ยากลุ่มนี้อย่างถูกต้องเหมาะสมในโรคตับแข็ง

คำสำคัญ: โรคตับแข็ง, ภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูง, ยากลุ่ม Non-selective beta-blockers

SPECIAL ARTICLE

New Paradigm for Non-selective Beta-blockers in Cirrhosis**Puth Muangpaisarn, M.D.**

Department of Internal Medicine, Phrapokklao Hospital, Chanthaburi Province

ABSTRACT

Portal hypertension is an imperative pathophysiology in cirrhosis and results in several complications, especially esophageal varices. Non-selective beta-blockers (NSBBs) are effective for decreasing portal hypertension, a significant amount of relevant evidence points to their efficacy for reducing bleeding in high-risk varices as well as variceal rebleeding. Recent study has demonstrated that NSBBs are beneficial for preventing decompensation in cirrhosis with clinically significant portal hypertension. Therefore, this article reviewed existing and updated indications, including appropriate use of NSBBs in cirrhosis.

KEYWORDS: cirrhosis, portal hypertension, non-selective beta-blockers

บทนำ

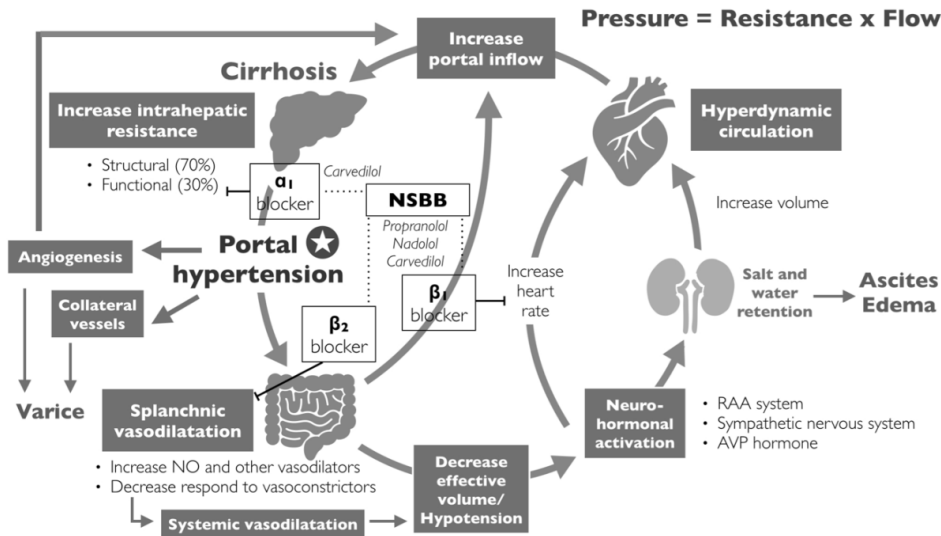
โรคตับแข็งเป็นโรคที่เกิดจากการที่ตับได้รับการบาดเจ็บเรื้อรังจากโรคตับเรื้อรังต่างๆ จนเกิดการสะสมของพังผืดในตับ และทำให้เกิดโรคตับแข็งตามมา ซึ่งโรคตับแข็งจะมีภาวะหนึ่งที่เป็นเอกลักษณ์ซึ่งก็คือภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูง (portal hypertension) ซึ่งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง เช่น หลอดเลือดขอดในทางเดินอาหาร (gastroesophageal varices) หรือภาวะท้องมาน (ascites) โดยเฉพาะการมีหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกได้ ซึ่งเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ดังนั้นจึงต้องมีการให้ยาเพื่อลดการเกิดภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดขอดในหลอดอาหาร ซึ่งก็คือยากกลุ่ม Non-selective beta-blockers (NSBBs) แต่อย่างไรก็ตาม ได้มีการศึกษาใหม่แสดงให้เห็นว่าการใช้ยากกลุ่ม NSBBs สามารถช่วยลดการเกิดภาวะ decompensation ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensation ได้ด้วย ทำให้มีข้อบ่งชี้ใหม่ในการใช้ยากกลุ่ม NSBBs นอกจากใช้ลดการเกิดภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดขอดในหลอดอาหาร บทความนี้จึงได้กล่าวถึงเรื่องบทบาทของยากกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยโรคตับแข็งและแนวทางในการใช้ยาอย่างเหมาะสม

กลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่ม Non-selective beta blockers ในการลดความดันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล¹

ความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal pressure) จะเท่ากับ ความต้านทานของตับ (intrahepatic resistance) คูณกับ ปริมาณเลือดที่ไหลเข้าสู่หลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal inflow) ดังนั้นถ้าต้องการจะลดความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลก็ต้องลดความต้านทานของตับและ/หรือลดปริมาณเลือดที่ไหลเข้าสู่หลอดเลือดดำพอร์ทัล

ยากกลุ่ม NSBBs ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ

ตัวรับเบต้า (beta receptor) ทั้งชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 โดยการยับยั้งตัวรับเบต้าชนิดที่ 1 จะทำให้หัวใจเต้นด้วยอัตราที่ช้าลง ซึ่งส่งผลให้ cardiac output ลดลง ซึ่งเป็นการลดปริมาณเลือดที่ไหลเข้าสู่หลอดเลือดดำพอร์ทัล ส่วนการยับยั้งตัวรับเบต้าชนิดที่ 2 จะทำให้หลอดเลือดดำ splanchnic หดตัว ส่งผลให้ปริมาณเลือดที่ไหลเข้าสู่หลอดเลือดดำพอร์ทัลลดลงเช่นกัน ซึ่งส่งผลลดความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลลง โดยยากกลุ่ม NSBBs จะออกฤทธิ์และมีผลต่อตัวรับเบต้าชนิดที่ 2 มากกว่าตัวรับเบต้าชนิดที่ 1 ดังนั้นการลดลงของความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลจึงไม่สัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจ โดยการยับยั้งการทำงานของตัวรับเบต้าทั้งสองชนิดมีผลลดความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลได้ประมาณร้อยละ 15 ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Propranolol, Nadolol, Carvedilol แต่ Carvedilol มีความแตกต่างจาก Propranolol และ Nadolol ก็คือสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับอัลฟา (alpha receptor) ชนิดที่ 1 ได้ด้วย ซึ่งมีผลทำให้หลอดเลือดและ sinusoid ในตับขยายตัว (ซึ่งในผู้ป่วยโรคตับแข็งจะมีการหดตัวมากขึ้น) ส่งผลให้ลดความต้านทานของตับ ซึ่งมีผลลดความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลเพิ่มเติม ซึ่งการศึกษาหลายการศึกษา รวมทั้ง meta-analysis² ได้แสดงให้เห็นว่า Carvedilol สามารถลดระดับ hepatic venous pressure gradient (HVPG) ได้มากกว่ายากกลุ่ม Traditional NSBBs (Propranolol และ Nadolol) รวมทั้งผลการศึกษายังแสดงให้เห็นว่าผลข้างเคียงที่เกิดจากยาจาก Carvedilol ไม่แตกต่างกับยากกลุ่ม Traditional NSBB แต่บางการศึกษาพบว่า Carvedilol ทำให้ระดับความดันโลหิตลดลงได้ต่ำกว่ายากกลุ่ม Traditional NSBB แต่มักพบในขนาดสูง (25 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป)³ โดยกลไกการเกิดภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูงและกลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่ม NSBBs (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กลไกการเกิดภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูงและกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม NSBBs
(NO: nitric oxide, RAA: renin-angiotensin-aldosterone)

นอกจากยาในกลุ่ม NSBBs จะมีผลลดความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลได้แล้ว ยังเริ่มมีข้อมูลว่ายาในกลุ่ม NSBBs อาจช่วยลดการอักเสบในผู้ป่วยโรคตับแข็ง โดยมีการศึกษาที่พบว่ายาในกลุ่ม NSBBs สามารถลดปริมาณเม็ดเลือดขาวในเลือดและค่า C-reactive protein ได้ โดยจะเห็นผลชัดเจนมากขึ้นในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh C และจำนวนเม็ดเลือดขาวที่ลดลงไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงระดับ HVP⁴ รวมทั้งยังมีการศึกษาที่แสดงว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม NSBBs มีระดับ interleukin-6, interferon-gamma, interleukin-10 ในเลือดไม่เปลี่ยนแปลง ในช่วงที่ตรวจพบ DNA ของแบคทีเรียในเลือด ซึ่งต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาในกลุ่ม NSBBs⁵ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลจาก meta-analysis ว่ายาในกลุ่ม NSBBs อาจช่วยลดการเกิดมะเร็งตับได้ (risk difference -0.026; 95%CI:0.052-0.001)⁶

การใช้ยาในกลุ่ม Non-selective beta blockers ในผู้ป่วยโรคตับแข็งกลุ่มต่าง ๆ

จากข้อมูลที่กล่าวไปข้างต้นว่ายาในกลุ่ม NSBBs สามารถออกฤทธิ์ลดความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลได้ จึงได้มีการศึกษาการใช้ยาในกลุ่มนี้ในเพื่อป้องกันการเกิดหรือป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดชดในหลอดอาหารซึ่งเป็นผลมาจากภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูง ซึ่งผู้ป่วยโรคตับแข็งกลุ่มต่างๆ จะมี

เป้าหมายในการให้ยาแตกต่างกันดังนี้

1. ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ยังไม่พบหลอดเลือดชดในหลอดอาหาร

เป้าหมายของการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการป้องกันหรือลดการเกิดหลอดเลือดชดในหลอดอาหาร (development of varices) แต่จากการศึกษาพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ไม่ช่วยการเกิดหลอดเลือดชดในหลอดอาหาร (development of varices)⁷ ซึ่งสามารถอธิบายได้จาก ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ยังไม่พบหลอดเลือดชดในหลอดอาหาร จะมีความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลไม่สูงมาก (HVP ประมาณ 6-10 มิลลิเมตรปรอท) ซึ่งเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของความต้านทานของตับเป็นหลัก (ร้อยละ 70 มาจากการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างของตับ เช่น พังผืดของตับ และร้อยละ 30 มาจากหลอดเลือดและ sinusoid ในตับหดตัว) ซึ่งยาในกลุ่ม NSBBs แทบไม่มีผลหรือมีผลน้อยมาก (ซึ่งยาในกลุ่มนี้จะลดปริมาณเลือดที่ไหลเข้าสู่หลอดเลือดดำพอร์ทัลเป็นหลักมากกว่า) แต่อย่างไรก็ตามเมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยที่มี HVP มากกว่า 10 มิลลิเมตรปรอทจะเกิดภาวะ decompensation ในอนาคตมากกว่า ดังนั้นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคตับแข็งกลุ่มนี้ควรเป็นการรักษาสาเหตุของตับแข็งเพื่อลดหรือชะลอการเกิดพังผืดของตับหรือในอนาคตอาจมียาที่มีประสิทธิภาพในการลดพังผืด

ของตับมาช่วยตรงนี้ได้^{8,9}

2. ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่พบหลอดเลือดขดในหลอดอาหารขนาดเล็ก

เป้าหมายของการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการป้องกันหรือชะลอการโตของหลอดเลือดขดในหลอดอาหาร (progression of varices) และลดอัตราการเกิดหลอดเลือดขดในหลอดอาหารแตก (variceal bleeding) โดยจากการศึกษาพบว่าการใช้ยากลุ่ม NSBBs ไม่สามารถลดอัตราการเกิดหลอดเลือดขดในหลอดอาหารแตกหรืออัตราการเสียชีวิต¹⁰ แต่มีข้อมูลจากบางการศึกษาพบว่าสามารถชะลอการโตของหลอดเลือดขดในหลอดอาหารได้¹¹ ดังนั้นแนวทางการให้ยากลุ่ม NSBBs จึงมีคำแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่พบหลอดเลือดขดในหลอดอาหารขนาดเล็กที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดหลอดเลือดขดแตกได้ คือมีจุดแดงบนหลอดเลือดขด (red wale sign) หรือ ตับแข็งระยะ Child-Pugh C เท่านั้น^{8,9} ส่วนผู้ป่วยโรคตับแข็งที่พบหลอดเลือดขดในหลอดอาหารขนาดเล็กที่ไม่มีความเสี่ยงสูง อาจพิจารณาให้ยาในกลุ่ม NSBBs โดยจะได้ประโยชน์แค่ชะลอการโตขึ้นของหลอดเลือดขดเท่านั้น

3. ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่พบหลอดเลือดขดในหลอดอาหารขนาดกลางและใหญ่

เป้าหมายของการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ ลดอัตราการเกิดหลอดเลือดขดในหลอดอาหารแตก และลดอัตราการเสียชีวิต โดยจากการศึกษาพบว่าการใช้ยากลุ่ม NSBBs สามารถลดอัตราการเกิดหลอดเลือดขดในหลอดอาหารแตกและอัตราการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับการให้ยาหลอก (placebo)¹² นอกจากนี้การรักษากลุ่มนี้ยังสามารถใช้การรัดหลอดเลือดขดด้วยยาง (endoscopic band ligation, EBL) โดยมี meta-analysis¹³ เปรียบเทียบระหว่างการให้ยากลุ่ม NSBBs กับ EBL ในการรักษาหลอดเลือดขดในหลอดอาหารขนาดกลางและใหญ่ พบว่า EBL สามารถลดอัตราการเกิดหลอดเลือดขดในหลอดอาหารแตกได้ดีกว่ายากลุ่ม NSBBs (risk ratio 0.69, 95%CI 0.52-0.91) แต่เมื่อตัดการศึกษาที่มี bias สูงออกไปกลับไม่พบความแตกต่าง (risk ratio 0.84, 95%CI 0.53-1.33) แต่อย่างไรก็ตาม อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 วิธี (risk ratio 1.09, 95%CI

0.92-1.30) สำหรับภาวะแทรกซ้อนจากการทำ EBL พบน้อยกว่าการให้ยากลุ่ม NSBBs แต่ภาวะแทรกซ้อนที่พบใน EBL มีความรุนแรงกว่าและถึงขั้นเสียชีวิตได้ ดังนั้นในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่พบหลอดเลือดขดในหลอดอาหารขนาดกลางและใหญ่ สามารถให้ยาในกลุ่ม NSBBs หรือทำ EBL เพื่อลดอัตราการเกิดหลอดเลือดขดในหลอดอาหารแตกและอัตราการเสียชีวิต^{8,9} โดยขึ้นกับความชำนาญของแพทย์ ความต้องการของผู้ป่วย และข้อห้ามของแต่ละวิธี เช่น ถ้าผู้ป่วยไม่ต้องการมาส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (EGD) บ่อยๆ ก็เลือกใช้ยากลุ่ม NSBBs แทนการทำ EBL แต่ถ้าผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยากลุ่ม NSBBs หรือไม่สามารถทนยาได้ ก็สามารถใช้ EBL แทน

4. ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่พบหลอดเลือดขดในกระเพาะอาหาร

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีหลอดเลือดขดที่กระเพาะอาหารชนิด GOV-1 สามารถใช้ยากลุ่ม NSBBs ได้เหมือนกับหลอดเลือดขดที่หลอดอาหาร แต่สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีหลอดเลือดขดที่กระเพาะอาหารชนิด GOV-2 หรือ IGV-1 การใช้ยากลุ่ม NSBBs พบอัตราการเกิดหลอดเลือดขดในกระเพาะอาหารแตกมากกว่าการฉีดด้วย Cyanoacrylate (ร้อยละ 38 เทียบกับร้อยละ 10, $p=0.003$) แต่อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 83 เทียบกับร้อยละ 74, $p=0.113$)¹⁴ ส่วนการป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำนั้น พบว่าการเพิ่มยากลุ่ม NSBBs หลังจากฉีด Cyanoacrylate ไม่แตกต่างกัน รวมทั้งไม่ลดอัตราการเสียชีวิตด้วย¹⁵ ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยหรืออเมริกา จึงแนะนำให้พิจารณาใช้ยากลุ่ม NSBBs เพื่อป้องกันหลอดเลือดขดในกระเพาะอาหารแตกเท่านั้น⁸

5. ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ Portal hypertensive gastropathy (PHG)

บทบาทของการใช้ยากลุ่ม NSBBs เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกครั้งแรก ยังไม่ชัดเจน ส่วนในการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกซ้ำจาก PHG ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรังสามารถพิจารณาให้ยากลุ่ม NSBBs ได้⁹

การใช้ยากลุ่ม Non-selective beta-blockers ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูงที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

ภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูงที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (Clinically significant portal hypertension, CSPH) คือการที่มีระดับ Hepatic venous pressure gradient (HVPG) ตั้งแต่ 10 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป^{8,9} ซึ่งปัจจัยที่เริ่มส่งผลให้เกิดภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูงจะเกิดจากการเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดที่ไหลเข้าสู่หลอดเลือดดำพอร์ทัล (ทั้งจากการขยายตัวของหลอดเลือด splanchnic และภาวะ hyperdynamic circulation) โดยผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ CSPH จะพบว่าประมาณร้อยละ 50 จะมีหลอดเลือดดำพอร์ทัลในหลอดเลือดดำพอร์ทัลเกิดขึ้น และมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ decompensation และมะเร็งตับมากขึ้น⁸ จึงเริ่มมีคนให้ความสนใจผู้ป่วยในกลุ่มนี้โดยเฉพาะในกรณีที่ยังไม่พบว่ามีหลอดเลือดดำพอร์ทัลในหลอดเลือดดำพอร์ทัลหรือหลอดเลือดดำพอร์ทัลขนาดเล็กที่ไม่มีความเสี่ยงสูง (ซึ่งปกติจะไม่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยากลุ่ม NSBBs ในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำพอร์ทัลในหลอดเลือดดำพอร์ทัลแต่^{8,9}) ว่ายาในกลุ่ม NSBBs จะสามารถช่วยลดการเกิดภาวะ decompensated cirrhosis ซึ่งจะมีภาวะแทรกซ้อนที่มากขึ้นและมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น โดยมีการศึกษา PREDESCI trial¹⁶ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multi-center, double-blind randomized controlled trial ซึ่งได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensation ที่ไม่มีหลอดเลือดดำพอร์ทัลในหลอดเลือดดำพอร์ทัลหรือมีหลอดเลือดดำพอร์ทัลขนาดเล็กที่ไม่มีความเสี่ยงสูงที่มี HVPG มากกว่า 10 มิลลิเมตรปรอท (ซึ่งก็เท่ากับการมีภาวะ CSPH) และมีการตอบสนองของการลดลงของ HVPG เมื่อให้ยาในกลุ่ม NSBBs มาแบ่งกลุ่มให้ยาในกลุ่ม NSBBs หรือให้ยาหลอก โดยผลลัพธ์ปฐมภูมิคือการดูการเกิดภาวะ decompensation หรือการเสียชีวิต โดยการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาในกลุ่ม NSBBs สามารถลดการเกิดภาวะ decompensation หรือการเสียชีวิตได้จากร้อยละ 27 เป็นร้อยละ 17 (hazard ratio 0.51, 95%CI 0.26-0.97, $p=0.04$) โดยมีระยะเวลาติดตามมาตรฐานเท่ากับ 37 เดือน โดยภาวะ decompensation หลักที่ลดได้คือ การลดการเกิดภาวะท้องมาน โดยลดจาก

ร้อยละ 20 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกเหลือร้อยละ 9 ในกลุ่มที่ได้ยาในกลุ่ม NSBBs (hazard ratio 0.42, 95%CI 0.19-0.92, $p=0.03$) แต่ไม่พบว่าการให้ยาในกลุ่ม NSBBs ช่วยลดการเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลในหลอดเลือดดำพอร์ทัลการโตขึ้นของหลอดเลือดดำพอร์ทัลและอัตราการเสียชีวิต โดยข้อมูลด้านความปลอดภัยและภาวะแทรกซ้อนไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ดังนั้นจะเห็นว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ CSPH แล้วถึงแม้จะยังไม่มียาในกลุ่ม NSBBs ในหลอดเลือดดำพอร์ทัลหรือมีหลอดเลือดดำพอร์ทัลขนาดเล็กที่ไม่มีความเสี่ยงสูง (หลอดเลือดดำพอร์ทัลขนาดเล็กที่รวมกับ red wale sign หรือ ตับแข็งระยะ Child-Pugh C หรือหลอดเลือดดำพอร์ทัลขนาดกลางและใหญ่) ก็ควรพิจารณาให้ยาในกลุ่ม NSBBs เพื่อลดการเกิดภาวะ decompensation ซึ่ง Baveno VII consensus ปีพ.ศ.2565¹⁷ ก็ได้แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะ CSPH โดยไม่จำเป็นต้องวัดระดับ HVPG และแนะนำให้ใช้ยา Carvedilol มากกว่ายาในกลุ่ม traditional NSBBs และผู้ป่วยที่ได้ยาในกลุ่ม NSBBs แล้วก็ไม่จำเป็นต้องได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อค้นหาหลอดเลือดดำพอร์ทัลในหลอดเลือดดำพอร์ทัลอีก ซึ่งแนวทางนี้มีข้อดีเพิ่มเติมคือ สามารถลดผู้ป่วยที่จะต้องมาทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อค้นหาหลอดเลือดดำพอร์ทัลในหลอดเลือดดำพอร์ทัลเพราะถ้ามีหลักฐานของการมีภาวะ CSPH แล้วสามารถเริ่มยาในกลุ่ม NSBBs ได้เลย (เพราะถึงแม้จะส่องกล้องพบหลอดเลือดดำพอร์ทัลขนาดใดๆ ก็ให้ยาในกลุ่ม NSBBs อยู่ดี ยกเว้นผู้ป่วยมีข้อห้ามของการใช้ยาหรือไม่สามารถทนยาในกลุ่ม NSBBs ได้ ถึงค่อยให้ผู้ป่วยมาส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อค้นหาหลอดเลือดดำพอร์ทัลในหลอดเลือดดำพอร์ทัล)

ในทางเวชปฏิบัติทั่วไป แพทย์ไม่สามารถทำการวัด HVPG ได้เพราะต้องใช้แพทย์เฉพาะทางและเป็นหัตถการที่ invasive ดังนั้นจึงมีคำแนะนำจากแนวทางต่างๆ ที่จะใช้การตรวจเพิ่มเติมที่สามารถบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีภาวะ CSPH หรือไม่ โดยการตรวจเพิ่มเติมที่บ่งชี้ว่ามีภาวะ CSPH ได้แก่^{8,9,17}

1. อัลตราซาวด์ของท้องส่วนบนร่วมกับการทำ doppler ตรวจพบ reverse flow of portal vein
2. ภาพทางรังสีวิทยาเช่น computerized tomography (CT) หรือ magnetic resonance imaging

(MRI) ของช่องท้องพบ portocollateral circulation

3. ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนพบหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารหรือกระเพาะอาหาร

4. วัดความยืดหยุ่นของตับ (liver stiffness measurement, LSM) ร่วมกับระดับเกล็ดเลือดดังนี้

a. LSM มากกว่า 25 กิโลปาสกาล (ไม่ขึ้นกับระดับเกล็ดเลือด)

b. LSM อยู่ในช่วง 20-25 กิโลปาสกาล ร่วมกับระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 150,000/ลบ.มม.

c. LSM อยู่ในช่วง 15-20 กิโลปาสกาล ร่วมกับระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 110,000/ลบ.มม.

**ข้อ a ถือเป็น assume to CSPH ส่วนข้อ b และ c ถือเป็น suggestive to CSPH

การใช้ยากลุ่ม Non-selective beta-blockers ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน

ถึงแม้ภาวะท้องมาน (ascites) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งจะเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูงก็ตาม แต่การใช้ยากลุ่ม NSBBs ยังไม่ได้เป็นข้อบ่งชี้ในการรักษาภาวะท้องมานเหมือนการจำกัดเกลือหรือยาขับปัสสาวะ แต่ก็เป็นยาที่มักใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากมักมีหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารร่วมด้วย แต่ในช่วงแรกมีข้อมูลว่าการใช้ยากลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานโดยเฉพาะกลุ่มที่ต้องได้รับการรักษา (refractory ascites) จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้โดยข้อสมมุติฐานคือในผู้ป่วยที่มี refractory ascites มักเป็นกลุ่มที่มีภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูงที่เป็นมาก ซึ่งเป็นผลจากการที่มีภาวะ hyperdynamic circulation ซึ่งทำหน้าที่ชดเชยการที่มี effective intravascular volume ที่ลดลงจากการขยายตัวของหลอดเลือด splanchnic และหลอดเลือดทั่วร่าง (systemic vasodilation) ซึ่งการให้ยากลุ่ม NSBBs จะเป็นการไปยับยั้งกระบวนการชดเชย ทำให้มีภาวะความดันโลหิตที่ลดลง และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ในช่วงแรกจึงมีคำแนะนำให้หยุดการใช้ยากลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites แต่ข้อมูลช่วงหลังกลับพบว่าการใช้ยากลุ่ม NSBBs ไม่ได้เพิ่มอัตราการเสียชีวิต¹⁸ โดยจุดสำคัญที่มีข้อมูลเพิ่มเติมก็คือ ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมานที่มีความเสี่ยงจะเสียชีวิตมากขึ้นเมื่อได้รับ

ยากลุ่ม NSBBs มักจะมีความดันโลหิตที่ต่ำ¹⁹ หรือกลุ่มที่ได้ NSBBs ในขนาดสูง (เช่น Propranolol ขนาดมากกว่า 160 มิลลิกรัมต่อวัน)¹⁸ ดังนั้นในกรณีที่จะให้ยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรให้ด้วยความระมัดระวังไม่ควรให้ขนาดยาที่สูงมากเกินไปและมีการติดตามระดับความดันโลหิตด้วย โดยพิจารณาหยุดหรือปรับขนาดของยาลงเมื่อมีหลักฐานของภาวะ hemodynamic ที่แย่ลงเช่นความดันซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิตเฉลี่ย (mean arterial pressure, MAP) น้อยกว่า 65 มิลลิเมตรปรอท หรือมีภาวะไตวายเฉียบพลันหรือมีภาวะ hepatorenal syndrome หรือมีระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 130 mEq/L และเมื่อภาวะดังกล่าวได้รับการแก้ไขแล้ว ให้เริ่มยากลับเข้าไปใหม่ด้วยขนาดต่ำและค่อยๆปรับยาขึ้นให้ได้ตามเป้าหมายและไม่มีผลข้างเคียงของยาเกิดขึ้น^{8,17} ส่วนขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ คือ Propranolol ไม่เกิน 160 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วน Carvedilol ยังไม่มีขนาดที่แนะนำในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁸ นอกจากนี้แนวทาง Baveno VII consensus ปีพ.ศ. 2565¹⁷ ยังได้แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม NSBBs มากกว่าการใช้ EBL ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารที่มีความเสี่ยงสูงร่วมกับมีภาวะท้องมาน ส่วนผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารที่มีความเสี่ยงต่ำอาจเริ่มใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในกรณีที่มีภาวะท้องมานร่วมด้วยได้

การใช้ยากลุ่ม Non-selective beta-blockers ในผู้ป่วยโรคตับแข็งเพื่อป้องกันการภาวะเลือดออกซ้ำจากหลอดเลือดขอดในหลอดอาหาร

เป้าหมายหนึ่งของการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารคือป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำ (prevention of rebleeding) ซึ่งคำแนะนำอันดับแรกของการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกซ้ำจากหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารคือการใช้ยากลุ่ม NSBBs ร่วมกับการใช้ EBL^{8,9} โดยในช่วงแรกนั้น ยาในกลุ่ม NSBBs ที่แนะนำให้ใช้ในการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกซ้ำจากหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารจะมีแค่กลุ่ม traditional NSBBs เท่านั้น^{8,9} เนื่องจาก Carvedilol ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบกับมาตรฐาน (traditional NSBBs+EBL) แต่เวลาต่อมาได้มีข้อมูลจาก Meta-analysis²⁰ เปรียบเทียบการใช้

Carvedilol+EBL เปรียบเทียบกับ traditional NSBBs+EBL พบว่า Carvedilol+EBL สามารถลดอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำได้มากกว่า (odd ratio 0.53, 95%CI 0.38-0.75, $p=0.003$) และลดขนาดการเกิดหลอดเลือดขดได้ดีกว่า (odd ratio 4.40, 95%CI 2.64-7.35, $p<0.001$) แต่อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน (odd ratio 0.72, 95%CI 0.43-1.22, $p=0.22$) นอกจากนี้ กลุ่ม Carvedilol+EBL ยังพบผลข้างเคียงได้น้อยกว่า กลุ่ม traditional NSBBs อย่างมีนัยสำคัญ (odd ratio 0.37, 95%CI 0.25-0.56, $p<0.001$) ดังนั้นคำแนะนำของ Baveno VII consensus ปีพ.ศ.2565¹⁷ จึงแนะนำให้ใช้ได้ทั้ง Carvedilol หรือ traditional NSBBs ร่วมกับ EBL เป็นการรักษาแรกในการป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำจากหลอดเลือดขดในหลอดเลือดอาหาร

คำแนะนำของการใช้ยาในกลุ่ม Non-selective beta-blockers^{8,9}

คำแนะนำของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ที่ใช้ในประเทศไทย แสดงในตารางที่ 1 จุดสำคัญที่ต้องเน้นคือ Propranolol จะมีการปรับเพิ่มขนาดยาตามชีพจรด้วยเพื่อให้ได้ถึงชีพจรเป้าหมาย (55-60 ครั้งต่อนาที) แต่ต้องติดตามระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยร่วมด้วยเสมอ ไม่ให้ต่ำมากเกินไป ส่วน Carvedilol ไม่ต้องปรับตามชีพจรให้ปรับยาจนถึงขนาดสูงสุดเลย ส่วนขนาดสูงสุดของยา Propranolol ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมานจะต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีท้องมาน แต่ไม่มีความแตกต่างกันใน Carvedilol นอกจากนี้ความเห็นของผู้พิมพ์แนะนำให้เริ่มต้นขนาดของ Propranolol ที่ 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และปรับขึ้นให้ได้ถึงเป้าหมาย รวมทั้งติดตามผลข้างเคียงที่เกิดจากยาอย่างสม่ำเสมอด้วย

ตารางที่ 1 แสดงคำแนะนำของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ที่ใช้ในประเทศไทย^{8,9,17}

การรักษา	คำแนะนำ	เป้าหมาย	การติดตาม
Propranolol	- เริ่มต้นที่ขนาด 20-40 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 2 ครั้ง - ปรับขนาดของยาทุก 2-3 วัน จนกระทั่งถึงเป้าหมาย - ขนาดของยาที่ให้สูงสุดที่ให้ต่อวัน # 320 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยที่ไม่มีท้องมาน - # 160 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยที่มีท้องมาน	- อัตราการเต้นของหัวใจอยู่ในระดับ 55-60 ครั้งต่อนาที - ความดันโลหิตซิสโตลิกไม่ควรลดลงต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท และ mean arterial pressure ไม่ต่ำกว่า 65 มิลลิเมตรปรอท	- ทุกครั้งที่ติดตามที่แผนกผู้ป่วยนอก ควรมั่นใจว่าอัตราการเต้นของหัวใจอยู่ในเป้าหมาย - ให้ยาต่อเนื่องตลอดไป - ไม่จำเป็นต้องการติดตามด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน
Carvedilol	- เริ่มต้นที่ขนาด 6.25 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง - หลังจากเริ่มยา 3 วัน ให้ปรับขนาดของยาเป็น 6.25 มิลลิกรัม รับประทาน วันละสองครั้ง - ขนาดของยาที่ให้สูงสุดต่อวันคือ 12.5 มิลลิกรัมต่อวัน ยกเว้นผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย	- ความดันโลหิตซิสโตลิกไม่ควรลดลงต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท และ mean arterial pressure ไม่ต่ำกว่า 65 มิลลิเมตรปรอท	- ให้ยาต่อเนื่องตลอดไป - ไม่จำเป็นต้องการติดตามด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน

ข้อห้ามของการใช้ยาในกลุ่ม Non-selective beta-blockers¹

ข้อห้ามสัมบูรณ์ (Absolute contraindications)

- Second- or third degree AV block ในกรณีที่ไม่ได้ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (pacemaker)
- Critical limb ischemia

- โรคหอบหืดและโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

- Cardiogenic shock

- Cocaine-induced coronary vasospasm

- มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม Non-selective beta-blocker

ข้อห้ามสัมพัทธ์ (Relative contraindications)

- เบาหวานหรือมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่ยังควบคุมไม่ได้

- Raynaud syndrome

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยากลุ่ม Non-selective beta-blockers¹

- วิงเวียน อ่อนเพลีย ไม่มีแรง

- หายใจไม่อิ่ม

- ความดันโลหิตต่ำ

- คลื่นไส้ ท้องผูก

- อาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ

ในกรณีที่มีข้อห้ามหรือทนผลข้างเคียงของการใช้ยากลุ่ม NSBBs ก็สามารถใช้การทำให้ EBL แทนได้ หรือพิจารณาการทำ Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) แทนในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ เช่น การป้องกันเลือดออกซ้ำจากหลอดเลือดขดในหลอดเลือดอาหาร^{8,9}

นอกจากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากตัวยากลุ่ม NSBBs เองได้นั้น ยากลุ่ม NSBBs อาจมีผลข้างเคียงอื่นๆ ที่อาจส่งผลให้การทำงานของบางอวัยวะแย่ลงได้ เช่น 1) ลดความดันโลหิต ลดอัตราการเต้นของหัวใจและลดการบีบตัวของหัวใจห้องซ้าย ซึ่งอาจส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ลดลงได้ 2) กระตุ้นการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ 3) กระตุ้นภาวะ Paracentesis-induced circulatory dysfunction (PICD) หลังการทำ Large-volume paracentesis 4) อาจเพิ่มความถี่ของการเกิดภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันจากลิ่มเลือด (Portal vein thrombosis) ซึ่งคงต้องการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป แต่ผลข้างเคียงเหล่านี้มักพบในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensation มากกว่า²¹

การพิจารณาหยุดยากลุ่ม Non-selective beta-blockers

คำแนะนำเวชปฏิบัติก่อนหน้านี้แนะนำให้ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยากลุ่ม NSBBs รับประทานยาต่อเนื่องไปตลอดเพื่อลดการภาวะแทรกซ้อน^{8,9} แต่ Baveno VII consensus ปีพ.ศ. 2565¹⁷ ได้มีคำแนะนำว่า ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensation แล้วได้รับการรักษาโรคที่เป็นสาเหตุเกิดโรคตับแข็งจนหายหรือสามารถบริหารจัดการสาเหตุของโรคตับแข็งได้แล้ว และมีค่าความยืดหยุ่นของ

ตับ (LSM) น้อยกว่า 25 กิโลปาสกาลให้ทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนหลังจากนั้นประมาณ 1-2 ปี โดยถ้าไม่พบหลอดเลือดขดในหลอดเลือดอาหารแล้ว สามารถพิจารณาหยุดยากลุ่ม NSBBs แต่กรณีที่เป็นผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensation แล้ว ถึงแม้จะได้รับการรักษาโรคที่เป็นสาเหตุเกิดโรคตับแข็งจนหายหรือสามารถบริหารจัดการสาเหตุของโรคตับแข็งได้แล้ว ร่วมกับสภาพการทำงานของตับดีขึ้นและไม่มีภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็งเกิดขึ้น (ภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดขดในหลอดเลือดอาหาร, ภาวะท้องมาน, และภาวะ hepatic encephalopathy) ก็ยังแนะนำให้รับประทานยากลุ่ม NSBBs ต่อเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มักยังมีภาวะ CSPH อยู่ ยกเว้นที่มีหลักฐานชัดเจนว่าภาวะ CSPH หายไปแล้ว จึงสามารถพิจารณาหยุดยาได้

สรุป

ยากลุ่ม NSBBs นอกจากสามารถลดความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลได้แล้ว ยังสามารถลดการเกิดภาวะเลือดออกในหลอดเลือดขดในหลอดเลือดอาหารได้ นอกจากนี้ยากลุ่ม NSBBs ยังสามารถลดการเกิดภาวะ decompensation ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ CSPH ที่ยังไม่มีหลอดเลือดขดที่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยากลุ่ม NSBBs ดังนั้นถ้าแพทย์ตรวจพบหลักฐานการมี CSPH สามารถพิจารณาเริ่มให้ยากลุ่ม NSBBs ได้เลยโดยไม่ต้องให้ผู้ป่วยไปส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเพิ่มเติม จึงนับเป็นกระบวนการตัดสินใจใหม่ของการใช้ยากลุ่ม NSBBs การใช้ยากลุ่ม NSBBs ไม่ได้เป็นข้อห้ามในการใช้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน แต่ควรต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิด และยา Carvedilol มีหลักฐานสนับสนุนว่าสามารถใช้คู่กับ EBL ในการป้องกันภาวะเลือดออกซ้ำจากหลอดเลือดขดในหลอดเลือดอาหารได้แล้ว นอกจากนี้เริ่มมีข้อมูลใหม่พบว่าในกลุ่มโรคตับแข็งที่มีภาวะ decompensation ที่เกิดจากโรคตับคั่งไขมันจะมีระดับ HVPG ต่ำกว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งจากโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง²² ซึ่งอาจส่งผลให้การให้ยากลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

- Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep* [Internet]. 2019[cited 2021 June 30];2(1):100063. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.12.001>
- Zacharias AP, Jeyaraj R, Hobolth L, Bendtsen F, Gludd LL, Morgan MY. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blocker for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [cited 2021 June 30];10:CD011510. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011510.pub2>
- Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, Tine F, D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:557–68.
- Jachs M, Hartl L, Schaufel D, Desbalmes C, Simbrunner B, Eigenbauer E, et al. Amelioration of systemic inflammation in advanced chronic liver disease upon beta-blocker therapy translates into improved clinical outcomes. *Gut* 2021;70:1758-67.
- Gimenez P, Garcia-Martinez I, Francés R, Gonzalez-Navajas JM, Mauri M, Alfayate R, et al. Treatment with non-selective beta-blockers affects the systemic inflammatory response to bacterial DNA in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:2219-27.
- Thiele M, Albillos A, Abazi R, Wiest R, Gluud LL, Krag A. Non-selective beta-blockers may reduce risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomised trials. *Liver Int* 2015;35:2009-16.
- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastro- esophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-61.
- Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310-35.
- deFranchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52.
- Qi XS, Bao YX, Bai M, Xu WD, Dai JN, Guo XZ. Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:3100-8.
- Bhardwaj A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, Bhadoria AS, Jindal A, Kumar G, et al. Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Gut* 2017;66:1838-43.
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
- Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2012 [cited 2021 Jun 30];8:CD004544. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004544.pub2>
- Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomised controlled trial. *J Hepatol* 2011;54:1161-7.
- Hung HH, Chang CJ, Hou MC, Liao WC, Chan CC, Huang HC, et al. Efficacy of non-selective beta-blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2012;56:1025-32.
- Villanueva C, Albillos A, Genesca J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2019;393:1597–1608.
- de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-74.
- Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen JB, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int* 2016;36:1304-12.
- Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 [cited 2021 June 30]; 146(7):1680-90.e1

20. Yang J, Ge K, Chen L, Yang JL. The efficacy comparison of carvedilol plus endoscopic variceal ligation and traditional, nonselective beta-blockers plus endoscopic variceal ligation in cirrhosis patients for the prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:1518-26.
21. Yoon KT, Liu H, Lee SS. β -blockers in advanced cirrhosis: More friend than enemy. *ClinMol Hepatol* 202;27:425-36.
22. Ferrusquía-Acosta J, Bassegoda O, Turco L, Reverter E, Pellone M, Bianchini M, et al. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal pressure in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *J Hepatol* 2021;74:811-8.