

Danuta Celińska-Cedro

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa
Instytut Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu, Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego

Profilaktyka i leczenie krwawienia z żyłaków przełyku — strategia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego

Prophylaxis and treatment of variceal bleeding — diagnostic and therapeutic strategy

STRESZCZENIE

Krwotok z żyłaków przełyku stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i jest najcięższym powikłaniem nadciśnienia wrotnego. Jego wystąpienie wiąże się z wysoką (20%) śmiertelnością, mimo znaczącego postępu, jaki ma miejsce w ostatnich latach. Dla poprawy rokowania kluczowe znaczenie ma zidentyfikowanie chorych z nadciśnieniem istotnym klinicznie i objęcie ich programem leczenia profilaktycznego przed wystąpieniem pierwszego krwotoku. W tym celu stosowane są nioselektywne β -adrenolityki oraz endosko-

powe opaskowanie żyłaków przełyku. W ostrym krwotoku, obok leczenia podtrzymującego, zastosowanie znajdują leki naczynioruchowe, antybiotyki oraz metody endoskopowe. W celu prewencji nawrotów krwawienia stosuje się przewlekle nieswoiste β -adrenolityki, leczenie endoskopowe lub chirurgiczne. Takie postępowanie powoduje wyraźne zmniejszenie śmiertelności z powodu krwawienia z żyłaków u chorych z nadciśnieniem wrotnym.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 4, 159–166

Słowa kluczowe: krwotok z żyłaków przełyku, profilaktyka, leczenie krwotoku

ABSTRACT

Gastroesophageal variceal bleeding is a medical emergency and the most severe complication of portal hypertension. It is associated with high mortality (20%), in spite of recent progress in pharmacological and endoscopic therapy. Identification of those with varices and administration of therapies to reduce the likelihood of initial bleeding improve patient outcomes. Non-selective β blockers therapy or variceal band ligation are most often used for primary prophylaxis. Manage-

ment of acute variceal hemorrhage, including routine use of vasoactive drugs, antibiotics and therapeutic endoscopy is followed by initiating strategies to reduce the frequency of recurrent bleeding e.g. chronic non-selective β blockers administration, endoscopic therapy or surgery. Mortality from portal hypertensive bleeding has been significantly diminished nowadays by use of these interventions.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, vol. 3, no 4, 159–166

Key words: variceal bleeding, prophylaxis, treatment

Konsekwencją utrudnionego przepływu krwi przez układ wrotny jest powstanie nadciśnienia wrotnego i rozwój krążenia obocznego do niskociśnieniowego układu żył systemowych, przede wszystkim do okołoprzełykowych splotów żylnych. Duże rezerwy czynnościowe oraz zdolność do regeneracji sprawiają, że pomimo znacznego uszkodzenia mięszu wą-

troby, wskutek toczących się procesów chorobowych, jej funkcja przez długi czas może być wystarczająca dla zachowania homeostazy ustrojowej. Krwotok z żyłaków przełyku w sposób nagły wywołuje często załamanie się tego stanu równowagi, prowadząc do nieodwracalnej niewydolności narządu i przyspieszając wskazania do leczenia przeszczepowego. Oko-

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Danuta Celińska-Cedro
Klinika Gastroenterologii,
Hepatologii i Immunologii
IP Centrum Zdrowia Dziecka
Al. Dzieci Polskich 20
04–736 Warszawa
tel.: (22) 815 13 08
faks: (22) 815 13 08
e-mail: d.celinska@czd.pl

ło 40% zgonów jest bezpośrednio spowodowanych krwotokiem, wśród pozostałych przyczyn wymienia się pogłębienie niewydolności wątroby, zakażenia i zespół wątrobowo-nerkowy. Najczęściej wymieniane czynniki ryzyka zgonu to: zaawansowanie choroby w skali Childa, stężenie mocznika i kreatyniny, aktywne krwawienie w trakcie endoskopii, wstrząs hipowolemiczny i rak wątrobowo-komórkowy [1]. Krwotok jest zatem dramatycznym i często śmiertelnym powikłaniem nadciśnienia wrotnego, które występuje u znacznego odsetka chorych z marskością wątroby. Gdy w chwili rozpoznania marskości wątroby nie stwierdza się jeszcze występowania żylaków, ryzyko wystąpienia krwotoku w ciągu następnych 2 lat wynosi zaledwie około 2%. Gdy żylaki są małe (< 5 mm), ryzyko zwiększa się do 12% i aż do 30% w przypadku stwierdzenia dużych żylaków [2]. Ryzyko nawrotów krwawień sięga 70%, przy czym większość nawrotów ma miejsce już w ciągu pierwszych 6 miesięcy po pierwszym krwotoku [3]. Mimo wyraźnie lepszego przebiegu choroby obserwowanego w ciągu ostatnich 20 lat i wynikającego z wprowadzenia zasad profilaktyki oraz lepszych metod terapeutycznych, nadal 6-tygodniowe ryzyko zgonu związane z wystąpieniem krwotoku z żylaków przełyku jest znaczące i wynosi około 10–20% [4].

Bezpośrednie przyczyny prowadzące do wystąpienia zarówno pierwszego, jak i następnych krwotoków z żylaków przełyku nie są jednoznacznie ustalone. Wśród czynników predysponujących wymienia się przede wszystkim wielkość żylaków, stan morfologiczny ścian naczyń (obecność stygmatów zagrażającego krwawienia) oraz stopień zaawansowania niewydolności wątroby określany według skali Childa. Na podstawie badań hemodynamicznych wykazano, że u osób krwawiących wysokość ciśnienia w żylakach jest większa niż u tych, którzy nie krwawią. Zwiększenie gradientu ciśnienia w żyłę wątrobowej (HVPG, *hepatic venous pressure gradient*) — czyli różnicy między wysokością ciśnienia zaklinowanego a wolnego (odpowiadającej różnicy między ciśnieniem wrotnym a ciśnieniem w żyłę głównej dolnej) powyżej 12 mm Hg istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia krwotoku [5].

Istotnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie krwotoku może być także endotoksemia wtórna do zakażenia bakteryjnego. W przebiegu infekcji bakteryjnych u chorych z dużymi i napiętymi żylakami dochodzi do przedostawania się endotoksyn do układu

wrotnego i krążenia systemowego [6]. Nasila to produkcję endoteliny i innych substancji obkurczających naczynia krwionośne oraz komórki gwiaździste w zatokach wątrobowych. W rezultacie dochodzi do wzrostu oporów w wewnątrzwątrobowym łożysku naczyniowym. Równocześnie wzrost pod wpływem endotoksyn bakteryjnych biodostępności tlenu azotu w krążeniu systemowym i trzewnym, a także działanie innych wazodylatorów, skutkuje rozszerzeniem trzewnego łożyska naczyniowego, zwiększając rzut serca i napływ wrotny, co prowadzi do wytworzenia tak zwanego krążenia hyperdynamicznego [7]. Natomiast skutkiem zwiększenia produkcji prostacyklin może być zwiększenie agregacji płytek krwi, co wywołując zaburzenia krzepnięcia, sprzyja wystąpieniu krwotoku. Obserwacje te stanowią podstawę rutynowego stosowania antybiotykoterapii w profilaktyce wczesnego nawrotu krwotoku [8].

Problemy występujące w przebiegu nadciśnienia wrotnego są złożone, stąd piśmiennictwo ich dotyczące jest bardzo bogate, a zawarte w nim informacje niekiedy sprzeczne. Począwszy od 1986 roku, cyklicznie zbierające się grono ekspertów, na podstawie przeglądu wiedzy dotyczącej historii naturalnej nadciśnienia wrotnego, diagnostyki i sposobów leczenia, dąży do wydania opartych na faktach rekomendacji odnośnie do postępowania w aktywnym krwawieniu z żylaków przełyku, metod zapobiegania jego nawrotom, a także profilaktyki wystąpienia pierwszego krwotoku u chorych z żylakami przełyku. W trakcie dyskusji rekomendacje opracowywano według systemu Oxfordzkiego: poziom pewności dowodów od 1 — najwyższy, do 5 — najniższy i stopień (waga) rekomendacji od A — najmocniejszy, do D — najslabszy. Te z nich, które zyskały największe poparcie wykorzystano między innymi w dalszej części niniejszego artykułu [9].

PROFILAKTYKA PIERWSZEGO KRWOTOKU

Rokowanie u chorych z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym zależy od stopnia wydolności wątroby oraz wystąpienia krwotoku z żylaków. Te 2 stany kliniczne w gruncie rzeczy przesądzają o konieczności wdrożenia działań terapeutycznych (przeszczepienie wątroby, profilaktyka nawrotów krwotoku), niezbędnych dla przedłużenia życia chorych.

Czynniki ryzyka wystąpienia pierwszego krwotoku z żylaków przełyku u osób doro-

słych są: niewyrównana marskość wątroby, obecność dużych żyłaków oraz obecność na ich powierzchni tak zwanych stygmatów zagrażającego krwotoku. W przypadku występowania dużych żyłaków z nasilonymi stygmatami, roczne ryzyko wystąpienia krwotoku zagrażającego u chorych kwalifikowanych do grupy C w skali Childa sięga 76%, gdy nie są oni objęci leczeniem profilaktycznym [10].

Zgodnie z wcześniej opublikowanymi rekomendacjami u każdego chorego z marskością wątroby w chwili ustalenia rozpoznania powinno być wykonane badanie endoskopowe. Dalsze postępowanie zależy od wyniku endoskopii — w przypadku niestwierdzenia żyłaków następne kontrolne badanie wykonuje się po 2–3 latach. Stwierdzenie małych żyłaków u chorych z dobrą funkcją wątroby oznacza konieczność wykonywania badań kontrolnych co około 2 lata, w celu obserwowania ich ewentualnych progresji [11]. Ponieważ jednak ryzyko krwawienia zwiększa się, gdy na powierzchni małych żyłaków widoczne są stygmaty zagrażającego krwawienia lub stopień niewydolności wątroby wynosi C w skali Childa (1b;A) — obecnie uważa się, że tacy chorzy powinni być leczeni profilaktycznie nieselektywnymi β -adrenolitykami (NSBB, *non-selective β blockers*) (5;D). Chorzy z małymi żyłakami bez oznak wzmożonego ryzyka krwawienia mogą być leczeni NSBB w celu zapobiegania powiększania się żyłaków, co może zmniejszać ryzyko wystąpienia krwawienia (1b;A), jednak dla określenia korzyści takiego postępowania niezbędne są dalsze badania.

Nie ulega wątpliwości, że chorzy z dużymi żyłakami i zaawansowaną marskością wątroby powinni być leczeni profilaktycznie [12]. Profilaktyka krwawienia jest możliwa poprzez zmniejszenie przepływu wrotnego lub eradykację żyłaków. Udowodniono, że przewlekła farmakoterapia z zastosowaniem nieselektywnych β -adrenolityków zmniejsza ryzyko krwawień u dorosłych z marskością wątroby, a także zmniejsza śmiertelność związaną z przebiegiem krwotoku [13]. Nieselektywne β -adrenolityki zmniejszają ciśnienie wrotne przez blokadę zarówno β -1, jak i β -2 receptorów adrenergicznych. Blokada β -1 zmniejsza przepływ wrotny przez zmniejszanie częstości akcji i rzutu serca, podczas gdy wynikiem blokady receptorów β -2 jest brak przeciwstawienia się skurczowi naczyń, zależnego od pobudzenia receptorów β -adrenergicznych, co zmniejsza przepływ wrotny. Właśnie brak wpływu na receptory

β -2 sprawia, że selektywne β -adrenolityki nie znajdują zastosowania w profilaktyce krwawień z żyłaków. Niestety wykazano, że stosowanie β -adrenolityków nie u wszystkich pacjentów skutkuje wystarczającym spadkiem HVPG [14]. Przeciwwskazania do leczenia, niepożądane działanie leków i niestosowanie się do zaleceń leczenia lub jego niepowodzenie sprawiają, że dla części chorych (ok. 25–30%) terapia ta jest bezużyteczna. Protekcyjny efekt terapii niknie, gdy odstawia się propranolol, a u chorych, którzy przerywają leczenie, śmiertelność jest większa niż u osób nieleczonych [15].

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że w profilaktyce pierwszego krwotoku wśród metod endoskopowych największe zastosowanie znajduje endoskopowe opaskowanie żyłaków. Wykazano, że opaskowanie w porównaniu z „nieleczeniem” zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego krwotoku, śmiertelność wywołaną krwotokiem oraz ogólną śmiertelność u leczonych chorych [16]. W porównaniu z propranololem ryzyko wystąpienia pierwszego krwotoku u chorych leczonych opaskowaniem również ulega istotnemu zmniejszeniu, jednak nie ma wpływu na zmniejszenie śmiertelności [17]. Informacje o ewentualnie większej skuteczności karwedilolu niż propranololu w leczeniu nadciśnienia wrotnego wymagają potwierdzenia [18].

Aktualnie w celu prewencji wystąpienia pierwszego krwotoku rekomendowane jest zarówno przewlekłe stosowanie NSBB, jak też okresowo powtarzane zabiegi endoskopowe opaskowanie żyłaków przelyku (EVL, *endoscopic variceal ligation*) (1a;A). Wybór metody zależy od lokalnych możliwości i doświadczenia, preferencji chorego, działań niepożądanych i przeciwwskazań (5;D). Zespołenia naczyniowe, sklerotyzacja endoskopowa i monoterapia monoazotanem izosorbidu (ISMN, *isosorbide mononitrate*) nie powinny być stosowane w tym celu (1a;A). Nie ma wystarczających danych dla rekomendowania w pierwotnej profilaktyce stosowania NSBB w połączeniu z ISMN, spironolaktonem lub EVL (1b;A). Chorzy z żyłakami żołądka, mimo braku danych o skuteczności, mogą być leczeni NSBB (5;D).

POSTĘPOWANIE W AKTYWNYM KRWAWIENIU Z ŻYŁAKÓW

U każdego chorego z marskością wątroby i ostrym krwawieniem z przewodu pokarmowe-

go najbardziej prawdopodobnym (70%) źródłem krwawienia są pęknięte żyłki przełyku, co bezpośrednio zagraża życiu. Wprawdzie u części chorych może dojść do samoistnego zahamowania krwawienia, jednak nowoczesne metody terapeutyczne znacznie zwiększają tę szansę, umożliwiając uzyskanie sukcesu w około 80% przypadków [19].

Chorzy wymagają intensywnego nadzoru z częstym pomiarem parametrów życiowych (ciśnienia tętniczego, tętna i oceny diurezy, wymiotów, stolców). Wartości hematokrytu lub hemoglobiny przez pierwsze 2 dni powinny być mierzone przynajmniej co 6 h, a w dniach od 3. do 5. — co 12 godzin. Stosownie do ilości utraconej krwi prowadzone jest leczenie przeciwstrząsowe. W przypadkach uzasadnionych (ciężki stan, encefalopatia wątrobowa, duże ryzyko zachłyśnięcia) konieczna bywa intubacja dotchawicza w celu zabezpieczenia dróg oddechowych. Uzupełnienie objętości krwi (koncentrat krwinek czerwonych) w celu zapewnienia stabilności hemodynamicznej i zachowania perfuzji tkanek powinno być dokonywane ostrożnie, zapewniając utrzymanie stężenia hemoglobiny między 7 a 8 g/dl (Ht 24%), po rozważeniu innych czynników, jak choroby towarzyszące, wiek, stan hemodynamiczny i utrzymywanie się krwawienia (1b;A). Przedłużające się spadki ciśnienia tętniczego poniżej 100 mm Hg grożą wystąpieniem infekcji, niewydolności nerek i pogorszeniem funkcji wątroby, co zwiększa ryzyko nawrotu krwawienia i zgonu. Należy skorygować występujące zaburzenia krzepnięcia, jednak na podstawie obecnie dostępnych danych nie można jednoznacznie ustalić rekomendacji w tym zakresie.

Integralną częścią terapii chorych z marskością wątroby i krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest profilaktyka antybiotykowa, która powinna być wdrożona bezpośrednio po przyjęciu (1a;A). U większości chorych zaleca się chinolony, natomiast u chorych z zaawansowaną marskością wątroby i w ośrodkach, gdzie występuje duża oporność na chinolony — ceftriakson (1b;A).

Krwotok z żyłaków może wywołać lub nasilić objawy encefalopatii wątrobowej. Jak dotąd nie ma danych upoważniających do wydawania rekomendacji odnośnie do prewencji wystąpienia tego powikłania; zazwyczaj w tym celu stosowane są głębokie lewatywy oczyszczające z dodatkiem laktulozy, czego skuteczność nie jest udokumentowana. Nadrzędnym celem terapeutycznym jest zahamowanie krwawienia w czasie nie dłuższym

niż 5 dni, poprzez stosowanie środków farmakologicznych i metod endoskopowych. Zmiennymi najlepiej określającymi możliwość niepowodzenia terapii 5-dniowej są: HVPG większe niż 20 mm Hg, niewydolność wątroby typu C w skali Child-Pugh oraz stwierdzenie aktywnego krwawienia w trakcie wyjściowej endoskopii (2b;B). Zmiennymi prognozującymi zwiększone ryzyko 6-tygodniowej śmiertelności są: niewydolność wątroby typu C w skali Child-Pugh, punktacja *model of end-stage liver disease* (MELD) większa niż 18 punktów i brak zahamowania krwawienia mimo stosowanego leczenia lub wczesny nawrót krwawienia (w czasie do 6 tyg. od pierwszego epizodu) (2b;B) [20].

Farmakoterapia

Leki naczynioruchowe obniżają ciśnienie w żyłakach w wyniku zmniejszenia przepływu krwi. W przypadku podejrzenia krwawienia z żyłaków leki te (terlipresyna, somatostatyna, oktreotyd) powinny być podane jak najwcześniej, przed endoskopią (1b;A), i kontynuowane przez 5 dni (1a;A). Rodzaj stosowanego leku warunkuje głównie jego lokalna dostępność, wykazano jednak mniejszą śmiertelność w grupie chorych leczonych terlipresyną w porównaniu z somatostatyną [21]. Terlipresyna, pochodna wazopresyny o przedłużonym działaniu, w hamowaniu krwawienia z żyłaków jest równie skuteczna jak sklerotyzacja [22]. Najbardziej istotnym powikłaniem występującym w trakcie kuracji tym lekiem są bóle brzucha, natomiast powikłania sercowo-naczyniowe występują rzadko. Skuteczność somatostatyny i oktreotydu w hamowaniu ostrego krwawienia jest podobna do terlipresyny. Leki te mogą być także użyteczne, gdy źródło krwawienia u chorego z nadciśnieniem wrotnym nie jest jednoznaczne (gastropatia, owrzodzenia). W ciężkich krwotokach sugerowane jest podwojenie dawki, co skutkuje większym spadkiem HVPG [23]. Kluczowe znaczenie ma jak najwcześniejsze włączenie farmakoterapii, najlepiej już w trakcie transportu chorego do szpitala. Zalecane dawkowanie [wg 24] przedstawiono w tabeli 1. Leki naczynioruchowe powinny być stosowane w skojarzeniu z leczeniem endoskopowym.

Leczenie endoskopowe

U chorych z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego i oznakami

Tabela 1. Leczenie farmakologiczne w ostrym krwotoku z żylaków przełyku [wg 19]

Lek	Faza ostra	Dalsze leczenie
Terlipresyna	2 mg/4 godz. przez 48 godz.	Ciągła infuzja 1 mg/4 godz. do 5 dni
Somatostatyna	Bolus 250 μ g do 3 \times przez 1 godz. — jeśli trwa krwotok	Ciągła infuzja 250 μ g/godz. do czasu osiągnięcia 24 godz. — bez krwawienia
Octreotyd	Bolus 50 μ g	Ciągła infuzja 25 lub 50 μ g/godz.

sugerującymi marskość wątroby endoskopia powinna być wykonana tak wcześnie, jak to możliwe (w ciągu 12 godz.) po przyjęciu do szpitala (5;D). W każdym przypadku potwierdzenia, że źródłem krwawienia są żylaki przełyku, powinno być zastosowane leczenie endoskopowe (1a;A). W ostrym krwotoku rekomendowane jest opaskowanie żylaków, chociaż sklerotyzacja może być wykonana, jeśli opaskowanie jest trudne technicznie (1b;A). Terapia z wykorzystaniem klejów tkankowych jest zalecana w krwawieniu z izolowanych żylaków żołądka (IGV, *isolated gastric varices*) (1b;A) i w tych przypadkach żylaków przełykowo-żołądkowych typu 2 (GOV 2, *gastroesophageal varices type 2*), które ciągną się poza wpust (5;D). W krwawieniu z żylaków żołądkowo-przełykowych typu 1 (GOV 1, *gastroesophageal varices type 1*) mogą być użyte kleje tkankowe lub opaskowanie (5;D).

Wczesne założenie wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego

U chorych z dużym ryzykiem niepowodzenia terapii (np. Child C lub Child B z aktywnym krwawieniem) po wstępnej terapii farmakologicznej i endoskopowej należy rozważyć założenie przezskórnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego (TIPS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*). Procedura ta powinna być wykonana nie później niż w ciągu 72 godzin od wystąpienia krwotoku, najlepiej przed upływem 24 godzin (1b;A). Według niektórych autorów procedura ta nie zmniejsza śmiertelności wśród chorych z zaawansowaną niewydolnością wątroby [25].

Tamponada balonowa

W masywnym krwawieniu w okresie oczekiwania na możliwość definitywnego leczenia może być konieczne zastosowanie tamponady balonowej. Czas utrzymywania sondy powinien być jak najkrótszy, maksymalnie 24

godziny, najlepiej na oddziale intensywnej terapii (5;D). Alternatywą może być zastosowanie samorozprężających się stentów metalowych [26]. Wstępne obserwacje wskazują, że postępowanie takie może być skuteczne w krwotoku niepoddającym się leczeniu, co jednak wymaga dalszych badań (4;C).

Krwawienie niekontrolowane

Przedział czasowy określający epizod ostrego krwawienia określa się na 120 godzin (5 dób). W razie nawrotu krwawienia w tym czasie jest zalecana powtórna sesja endoskopowa. Brak zatrzymania krwawienia określa się mianem krwawienia niekontrolowanego, co wymusza konieczność zmiany dotychczasowej terapii, jeśli wystąpi jedna z poniższych sytuacji:

- wymioty świeżą krwią w czasie powyżej 2 godzin po rozpoczęciu swojego leczenia farmakologicznego lub terapii endoskopowej. U tych pacjentów, którzy mają założoną sondę nosowo-żołądkową — aspiracja ponad 100 ml świeżej krwi;
- spadek wartości hemoglobiny o 3 g (ok. 9% spadek hematokrytu), jeśli w tym czasie nie stosowano transfuzji uzupełniających;
- wystąpienie wstrząsu hipowolemicznego;
- zgon;
- wskaźnik zapotrzebowania na przetaczanie krwi (ABRI, *adjusted blood transfusion requirement index*) powyżej 0,75 w jakimkolwiek momencie terapii (uważa się jednak, że rola tego wskaźnika wymaga dalszych ocen).

ABRI = liczba przetoczonych jednostek krwi [(końcowy Ht — wyjściowy Ht) + 0,1]

PROFILAKTYKA NAWROTU KRWAWIENIA (PROFILAKTYKA WTÓRNA)

Zapobieganie nawrotom krwawienia jest możliwe poprzez przewlekłą podaż leków obniżających wrotny przepływ krwi, stosowanie metod endoskopowych, takich jak

powtarzane sklerotyzacje lub opaskowanie żyłaków, zakładanie TIPS lub też leczenie chirurgiczne: zespolenia naczyniowe, przecięcie wpustu, podwiązanie żyłaków, wycięcie śledziony i inne zabiegi paliatywne oraz, w przypadkach bloku wewnątrzwątrobowego — przeszczepienie wątroby. Postępowanie to powinno być wdrożone tak szybko, jak tylko jest to możliwe, czyli od 6. dnia po krwotoku (5;D). U chorych z marskością wątroby zalecana jest terapia skojarzona (NSBB i opaskowanie), co daje najlepszy wynik w porównaniu z każdą z tych metod osobno (1a;A). U chorych nieodpowiadających na NSBB dodanie ISMN może poprawić skuteczność. Ten sposób leczenia zalecany jest także u tych chorych z marskością, którzy nie mogą lub nie chcą być leczeni EVL (1a;A). U chorych z marskością, którzy nie mogą być leczeni NSBB należy rozważyć leczenie metodą EVL (5;D). U tych chorych, którzy nie reagują ani na EVL, ani na leczenie farmakologiczne, należy wykonać TIPS, a jeśli nie ma takiej możliwości, to alternatywą u chorych z wydolną wątrobą (Child A i B) może być zespolenie naczyniowe (2b;B) lub transplantacja wątroby (2b;B), która jest zalecanym sposobem postępowania u chorych z niewydolną wątrobą (Child C).

Profilaktyka nawrotów krwawień z żołądka: u chorych krwawiących z IGV1 lub GOV2 zaleca się wykonywanie okresowo sklerotyzacji z użyciem klejów tkankowych lub TIPS (2b;B); u chorych z GOV 1 — kleje tkankowe, EVL lub NSBB (2b;B); w przypadku stwierdzenia wyjściowo krwawienia związanego z występowaniem gastropatii wrotnej — NSBB (1b;A).

PROFILAKTYKA POWSTAWANIA ŻYŁAKÓW (PROFILAKTYKA PRZEDPIERWOTNA)

Chociaż w licznych publikacjach wykazano, że NSBB są skuteczne w profilaktyce pierwszego krwotoku z żyłaków przełyku, to jak dotąd nie ma dowodów, aby mogły one zapobiegać tworzeniu się żyłaków u chorych z marskością wątroby. Dlatego więc obecnie nie ma wskazań do stosowania β -adrenolityków w celu prewencji formowania się żyłaków (1b;A) i jedynie leczenie choroby podstawowej może skutkować zmniejszeniem nadciśnienia wrotnego, zapobiegając jego powikłaniom klinicznym (1b;A). Wprawdzie HVPG większe niż 10 mm Hg przepowiada formowanie się żyłaków (1b;A), to jednak jego pomiar

w przedpierwotnej profilaktyce krwawienia może być rekomendowany wyłącznie w badaniach klinicznych (5;D).

NADCIŚNIENIE WROTNE NIEPOWIĄZANE Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

Głównymi przyczynami powstawania nadciśnienia wrotnego pozostającego bez związku z marskością wątroby jest zespół Budd-Chiari i pozawątrobowa niedrożność żyły wrotnej. Odnośnie do pierwotnej profilaktyki krwawienia w tych przypadkach w piśmiennictwie nie ma pewnych informacji, czy bardziej skuteczne są metody endoskopowe, czy stosowanie NSBB. W ostrym krwawieniu skuteczna jest terapia endoskopowa (2b;B). W profilaktyce nawrotów krwawienia zalecane są metody endoskopowe, a w przypadku braku ich skuteczności należy rozważyć leczenie chirurgiczne lub interwencyjnymi metodami radiologicznymi. W przypadkach niedrożności żyły wrotnej u pacjentów pediatrycznych warto rozważyć możliwość wykonania zespolenia żyły krezkowej z lewą gałęzią żyły wrotnej (*rex-shunt*) (2b;B), co daje szansę poprawy ukrwienia wątroby [27].

POSTĘPOWANIE W NADCIŚNIENIU WROTNYM U DZIECI

Główną przyczyną prowadzącą do powstania nadciśnienia wrotnego u dzieci z blokiem wewnątrzwątrobowym jest niedrożność dróg żółciowych. W tej grupie chorych żyłki przełyku pojawiają się już na początku 2. roku życia, a pierwszy krwotok z żyłaków najczęściej ma miejsce w ciągu kolejnych 12 miesięcy. Utrzymywanie się cholestazy oraz powiększanie się żyłaków sprzyja wystąpieniu krwawienia. Obecność małych żyłaków, prawidłowy przepływ wrotny, dobry stan odżywienia oraz brak cech niewydolności wątroby nie wyklucza jednak możliwości wystąpienia krwotoku. Dlatego też u dzieci operowanych z powodu niedrożności dróg żółciowych i nadal utrzymującą się cholestazą badania endoskopowe powinny być wykonywane rutynowo, począwszy od 6. miesiąca życia. W przypadku braku cech cholestazy 1. badanie powinno być wykonane pod koniec 1. roku życia. U pozostałych chorych, zarówno z blokiem wewnątrz-, jak i przedwątrobowym badania endoskopowe powinny być wykonywane w przypadku pojawienia się klinicznych cech nadciśnienia wrotnego (powiększenia śledziony i zwolnienia przepływu

wrotnego w badaniu ultrasonograficznym). Postępowanie takie umożliwia wyselekcjonowanie chorych wymagających wdrożenia leczenia profilaktycznego [28].

Informacje na temat profilaktyki pierwszego krwotoku u dzieci są bardzo ograniczone. U blisko połowy dzieci z nadciśnieniem wrotnym (zarówno przed-, jak i wewnątrzwątrobowym) należy się spodziewać wystąpienia krwotoku w ciągu 36 miesięcy od pojawienia się żylaków [29].

Dane odnośnie stosowania propranololu u dzieci nie pochodzą z badań randomizowanych [30, 31] i precyzyjne dawkowanie β -adrenolityków, aby uzyskać zwolnienie akcji serca o 25%, jest trudne z powodu dużych zmian w aktywności dzieci w ciągu doby. Czasami konieczne jest stosowanie dużych dawek, co może zwiększać ryzyko niedokrwiennego uszkodzenia wątroby w razie wystąpienia krwotoku. Wreszcie u dzieci z mukowiscydozą, w przebiegu której często dochodzi do rozwoju nadciśnienia wrotnego, istnieją przeciwwskazania do stosowania β -adrenolityków. Z powyższych

względów propranolol nie jest rutynowo zalecany u dzieci z nadciśnieniem wrotnym [32].

W pracy oceniającej skuteczność sklerotyzacji u dzieci z dobrą funkcją wątroby stwierdzono, że profilaktyczna sklerotyzacja żylaków przełyku nie powodowała istotnych powikłań i skutkowała eradykacją żylaków u 94% leczonych. W porównaniu z grupą kontrolną (nieleczoną) uległa zmniejszeniu liczba krwawień z żylaków przełyku, chociaż wzrosła liczba krwawień z żylaków żołądka i zmian gastropatycznych [33].

Optymalnym sposobem profilaktyki pierwszego krwotoku u dzieci jest opaskowanie żylaków przełyku [34]. Powinno się ono rozpocząć, zanim wystąpią cechy znacznego uszkodzenia wątroby, a stan morfologiczny żylaków, oceniany na podstawie ich wielkości i obecności stygmatów zagrażającego krwotoku, nie będzie zwiększał ryzyka występowania powikłań leczenia [35]. Zasady postępowania w ostrym krwawieniu z żylaków przełyku, a także metody zapobiegania nawrotom krwawień u dzieci są podobne, jak stosowane u chorych dorosłych [36].

1. D'Amico G., De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599–612.
2. Albillos A. Preventing first variceal hemorrhage in cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007; 41: S305–S311.
3. Pagliaro L., D'Amico G., Sorensen T.I.A. i wsp. Prevention of first bleeding in cirrhosis: a meta-analysis of randomized trials of non-surgical treatment. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 59–70.
4. Carbonell N., Pauwels A., Serfaty L. i wsp. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652–659.
5. Garcia-Tsao G., Groszmann R.J., Fisher R.L., Conn H.O., Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419–424.
6. Goulis J., Patch D., Burroughs A.K. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999; 353: 139–142.
7. Martell M., Coll M., Ezkurdia N., Raurell I., Genesca J. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J. Hepatol.* 2010; 27: 208–220.
8. Bernard B., Nguyen K.E., Opolon P., Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655–1661.
9. deFranchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2010; 53: 762–768.
10. deFranchis R. NIEC: Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 983–989.
11. D'Amico J., Garcia-Tsao G., Cales P. i wsp. Baveno III Consensus Statements: Diagnosis of portal hypertension: how and when. W: De Franchis R. (red.). Portal hypertension. Proceedings of the 11th Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. Blackwell Science 2001: 97–110.
12. Brett B.T., Hayes P.C., Jalan R. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13: 349–358.
13. Imperiale T.F., Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33: 802–807.
14. Grace N.D. Hemodynamic assessment of pharmacological response in treatment of portal hypertension: a need to know. Editorial. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 1862–1864.
15. Abraczinskas D.R., Ookubo R., Grace N.D. i wsp. Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology* 2001; 34: 1096–1102.
16. Khuroo M.S., Khuroo N.S., Farahat K.L.C. i wsp. Metaanalysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 347–361.
17. Tripathi D., Graham C., Hayes P.C. Variceal band ligation versus beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 19: 835–845.
18. Tripathi D., Ferguson J.W., Kochar N. i wsp. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 50: 825–833.
19. Abralde J.G., Bosch J. The treatment of acute variceal bleeding. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007; 41: S312–S317.
20. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M. i wsp. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464–470.

21. Ioannou G.N., Doust J., Rockey D.C. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 53–64.
22. Escorsell A. Ruiz D.A., Planas R. i wsp. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology* 2000; 32: 471–476.
23. Moitinho E. Planas R. Banares R. i wsp. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J. Hepatol.* 2001; 35: 712–718.
24. Abraldes J.G., Bosch J. The treatment of acute variceal bleeding. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007; 41: S312–S317.
25. Bosch J. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt: is it really life-saving? *J. Hepatol.* 2001; 35: 658–660.
26. Zehetner J. Shamiyeh A. Wayand W. Hubmann R. Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent. *Surg. Endosc.* 2008; 10: 2149–2152.
27. Superina R., Shneider B., Emre S. i wsp. Surgical guidelines for the management of extra-hepatic portal vein obstruction. *Pediatr. Transplant.* 2006; 10: 908–913.
28. Celińska-Cedro D. Nadciśnienie wrotne u dzieci. Przebieg kliniczny i ocena wyników endoskopowego leczenia żyłaków przelyku. Rozprawa habilitacyjna. IP CZD Warszawa, 2003.
29. Shashidhar H., Langhans N., Grand R.J. Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 29: 12–17.
30. Ozsoylu S., Kocak N., Demir H. i wsp. Propranolol for primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in children with cirrhosis. *Turk. J. Ped.* 2000, 42: 31–33.
31. McKiernan P.J. Use of beta-blockers for primary prophylaxis of variceal bleeding. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000, 31: 93–94.
32. Goncalves M.E.P., Cardoso S.R., Maksoud J.G. Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: long-term results of a controlled prospective randomized trial. *J. Pediatr. Surg.* 2000; 35: 401–405.
33. McKiernan P.J., Beath S.V., Davison S.M. A prospective study of endoscopic esophageal variceal ligation using a multiband ligator. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002; 34: 207–211.
34. Celińska-Cedro D., Orlewska E., Socha P. i wsp. Cost-effectiveness analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding in children with portal hypertension. *Gastroenterol. Pol.* 2005; 12: 293–298.
35. Celińska-Cedro D., Teisseyre M., Woynarowski M. i wsp. Endoscopic ligation of oesophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38: 1008–1011.
36. Teisseyre M., Celińska-Cedro D., Woynarowski M. Portal hypertension in children. *E&C Hepatology* 2008; 4: 49–54.