

# Zasady leczenia krwawień z żylaków przełyku

## Management of variceal haemorrhage

Eugeniusz Wróblewski, Andrzej Dąbrowski

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (3): 123–144

DOI: 10.5114/pg.2010.14138

**Słowa kluczowe:** żylaki przełyku, nadciśnienie wrotne.

**Key words:** oesophageal varices, portal hypertension.

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Eugeniusz Wróblewski, Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, ul. Marii-Skłodowskiej Curie 24a, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 82 34, e-mail: gienekw@op.pl

### Streszczenie

Żylaki przełyku są bardzo poważnym powikłaniem nadciśnienia wrotnego, którego najczęstszą przyczyną jest marskość wątroby. Krwawienie z żylaków przełyku często ma dramatyczny przebieg, może nawracać i wiąże się ze znaczną śmiertelnością. Dzięki aktualnie stosowanym metodom leczenia śmiertelność związana z krwawieniem w ostatnich 2 dekadach zmniejszyła się o połowę, z 40% do ok. 20%. Stało się tak dzięki lepszemu zrozumieniu mechanizmów prowadzących do wzrostu ciśnienia wrotnego oraz udoskonaleniu metod leczenia farmakologicznego, endoskopowego i radiologicznego.

Nowoczesne leczenie krwawienia z żylaków przełyku powinno uwzględnić miejsce jego prowadzenia – oddział intensywnej nadzoru, ostrożną stabilizację hemodynamiczną, skuteczne leczenie zakażenia, zastosowanie leków obniżających ciśnienie wrotne. Kluczową rolę odgrywa terapia endoskopowa, gdzie metodą z wyboru jest opaskowanie, a alternatywą skleroterapia. Istotne znaczenie ma profilaktyka nawrotu krwawienia oraz profilaktyka pierwszego krwawienia. W przypadku niepowodzenia leczenia endoskopowego i farmakologicznego alternatywą jest TIPS (*transjugular porto-systemic shunt*) i dotyczy to zarówno leczenia ostrego krwawienia, jak i profilaktyki wtórnej.

### Wprowadzenie

Żylaki przełyku są częstym i bardzo groźnym powikłaniem nadciśnienia wrotnego, które cechuje się wzrostem ciśnienia w obrębie żyły wrotnej powyżej 12 mm Hg. Ponieważ bezpośredni pomiar ciśnienia w żyłę wrotną oraz określenie prawidłowego zakresu ciśnień w układzie wrotnym są trudne, jako kryterium nadciśnienia wrotnego przyjmuje się gradient ciśnień między żyłą wrotną a żyłą główną dolną (ang. *hepatic venous pressure gra-*

### Abstract

Oesophageal varices are a very severe complication of portal hypertension which is mainly caused by hepatic cirrhosis. Variceal bleeding often has a dramatic course, may recur and is associated with substantial mortality. Thanks to the currently used methods of treatment, in the last two decades the mortality rate due to bleeding has decreased by half, from 40 to 20%. This was possible owing to better understanding of the mechanisms that cause an increase in portal hypertension, and thanks to improvement in pharmacological, endoscopic and radiological treatments.

The modern management of oesophageal variceal bleeding should take into consideration the place of treatment – the intensive care unit, cautious haemodynamic stabilization, effective treatment of infection and administration of drugs reducing portal pressure. Endoscopic therapy plays a fundamental role, with variceal band ligation being the treatment of choice and injection sclerotherapy as an alternative option. Very important are rebleeding prevention and primary bleeding prophylaxis. When endoscopic and pharmacological treatments fail, transjugular porto-systemic shunt (TIPS) is an alternative both for the treatment of acute bleeding and as secondary prophylaxis.

*dient* – HVPG) większy niż 5–10 mm Hg. Najczęstszą przyczyną nadciśnienia wrotnego, bo aż w ok. 90% przypadków, jest marskość wątroby (klasyfikację nadciśnienia wrotnego przedstawiono w tabeli I) [1]. W momencie rozpoznania marskości wątroby żylaki przełyku odnotowuje się u 50% pacjentów, a krwawienie z żylaków występuje u ok. 30–40% z nich [2]. Obecność żylaków koreluje ze stopniem zaawansowania niewydolności wątroby. W stopniu A (wg klasyfikacji Childa-Pugha)

odnotowuje się je u 40% pacjentów, natomiast w stopniu C już u 85% chorych [3]. U pacjentów z nadciśnieniem wrotnym żylaki przełyku są źródłem krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w 70% przypadków [4]. Istnieją dwie teorie wyjaśniające mechanizm krwawienia z żyłaków przełyku. Pierwsza, teoria erozji (*erosion theory*), sugeruje, że czynniki fizyczne, takie jak mechaniczny uraz powodowany przez połykanie pokarmów stałych i/lub obecność refluksu żołądkowo-przełykowego oraz zapalenia przełyku, mogą uszkodzić cienką ścianę żyłaka i spowodować krwawienie [5, 6]. Nie ma jednak dowodów potwierdzających tę hipotezę. Druga, teoria eksplozji (*explosion theory*), jest powszechnie akceptowana. Zakłada ona, że najważniejszym czynnikiem związanym z ryzykiem pęknięcia i krwawienia jest zwiększenie napięcia ściany żyłaka (ryc. 1) [7, 8]. Kiedy napięcie ściany przekroczy próg wytrzymałości żyłaka, ulega on pęknięciu i dochodzi do krwawienia. Napięcie ściany można wyrazić, opierając się na prawie Laplace'a w modyfikacji Franka [6, 8]. Zwiększa się ono zarówno, gdy wzrasta ciśnienie przezścienne (jest to różnica między ciśnieniem wewnątrz żyłaka a ciśnieniem wewnątrz światła przełyku) i średnica żyłaka, jak i gdy zmniejsza się grubość jego ściany. Najważniejszym jednak czynnikiem przyczyniającym się do zwiększenia napięcia ściany okazuje się zwiększone ciśnienie w żyłaku, ponieważ jest ono siłą napędową poszerzenia światła żyłaka i ścięczenia jego ściany [8]. Żylaki przełyku, w porównaniu z innymi naczyniami krążenia obocznego, są szczególnie podatne na krwawienia, gdyż ciśnienie przezścienne jest wyższe z powodu ujemnego ciśnienia w świetle przełyku w trakcie wdechu i z powodu braku

zewnątrznego wsparcia tkankowego, które zmniejsza próg wytrzymałości naczynia [7, 8]. Krwotok z żyłaków przełyku zatrzymuje się samoistnie u 40–50% chorych [9]. Dzięki aktualnie stosowanym metodom leczenia krwawienie z żyłaków przełyku udaje się zatrzymać w 80% przypadków, a śmiertelność związana z krwawieniem w ostatnich dwóch dekadach zmniejszyła się o połowę, z 40% do ok. 20% [2, 10–13].

## Diagnostyka i klasyfikacja żyłaków przełyku

Mimo nieustannego poszukiwania nieinwazyjnych metod rozpoznawania żyłaków, „złotym standardem” diagnostyki pozostaje badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z praktycznego punktu widzenia klasyfikacja żyłaków powinna być tak prosta, jak tylko jest to możliwe. W najpowszechniej obecnie stosowanym trzystopniowym podziale żyłaków (małe, średnie, duże) żyłaki małe są nieznacznie uwypuklone do światła przełyku, żyłaki średnie mają kręty przebieg i zajmują mniej niż 1/3 światła przełyku, natomiast żyłaki duże zajmują ponad 1/3 światła przełyku. Implikacje terapeutyczne niesie ze sobą informacja na temat obecności bądź nie na powierzchni żyłaków tzw. czerwonych znamion, takich jak czerwone plamy i pręgi, uznawanych za oznakę zagrażającego krwawienia [14].

## Rozpoznanie

Krwawienie z żyłaków przełyku można z dużym prawdopodobieństwem podejrzewać już na podstawie badania klinicznego. Chorzy z krwotokiem z żyłaków

**Tabela I.** Klasyfikacja nadciśnienia wrotnego wg Petruffa [1]

**Table I.** Classification of portal hypertension according to Petruff [1]

1) Przedwątrobowe:

zakrzepica żyły wrotnej – niezależnie od etiologii, zakrzepica żyły śledzionowej, przekształcenie jamiste żyły wrotnej, przetoka tętniczo-żylna w śledzionie, idiopatyczna tropikalna splenomegalia

2) Wewnątrzwątrobowe:

a) przedzatkowe:

schistosomatoza, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, pierwotna marskość żółciowa, choroby mieloproliferacyjne, ogniskowy rozrost guzkowy, idiopatyczne nadciśnienie wrotne, sarkoidoza, gruźlica, choroba Wilsona, hemochromatoza, amyloidoza, inne choroby spichrzeniowe, wielotorbielowatość wątroby, infiltracja wnęki wątroby – niezależnie od przyczyny, łagodne i złośliwe nowotwory

b) zatkowe:

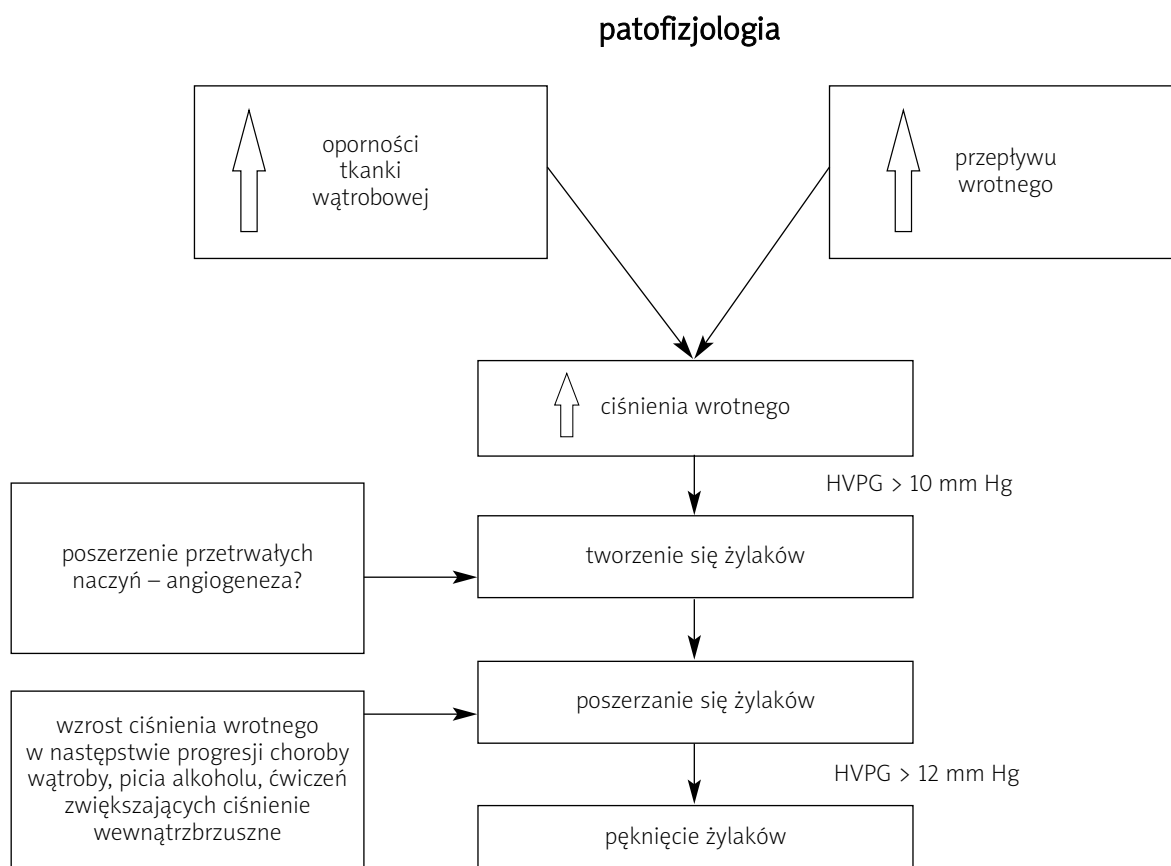
marskość wątroby – niezależnie od etiologii, ostre wirusowe lub alkoholowe zapalenie wątroby, ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych

c) pozazatkowe:

choroba wenokluzyjna, poalkoholowe stwardnienie hialinowe żył środkowych

3) Pozawątrobowe:

zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budda-Chiariego), nowotwory, niedrożność żyły głównej dolnej (zakrzepica, nowotwory), choroby serca, przewlekła niewydolność krążenia, przewlekłe zaciskające zapalenie osierdzia, niewydolność zastawki trójdzielnej



**Ryc. 1.** Patofizjologia tworzenia i pęknięcia żyłaka [8]

**Fig. 1.** Pathophysiology formation and rupture of varices [8]

przełyku mają najczęściej charakterystyczny wywiad, wskazujący na przebyte wirusowe zapalenie wątroby, alkoholizm, rzadziej inne choroby prowadzące do marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego. Często stwierdza się żółtaczkę i wodobrzusze, będące wykładnikiem dekompensacji marskości wątroby. Krwotok z żyłaków przełyku przejawia się zwykle wymiotami krwią lub skrzepami krwi, rzadziej występują wymioty treścią fusowatą czy smolisty stolec. Znaczna utrata krwi powoduje hipowolemię ze spadkiem ciśnienia tętniczego i przyspieszeniem czynności serca, a niejednokrotnie prowadzi do wstrząsu. Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego umożliwia potwierdzenie rozpoznania. Jest one pewne, kiedy w obrazie endoskopowym są widoczne krwawiące żyłaki przełyku. Są one natomiast przypuszczalną przyczyną krwawienia, gdy istnieją dowody pośrednie, takie jak skrzep czy nadżerka na powierzchni żyłaka, bądź gdy nie stwierdza się innych potencjalnych źródeł krwawienia w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Nie należy jednak zapominać o innych przyczynach krwawienia z górnego

odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym, takich jak gastropatia zastoinowa, żołądek arbuszowaty (*gastric antral vascular ectasia – GAVE*), żyłaki żołądka i dwunastnicy czy wrzód dwunastnicy – częściej niż zwykle występujący u pacjentów z marskością wątroby [15].

### Leczenie krwotoku z żyłaków przełyku

Leczenie krwotoku z żyłaków przełyku powinno być prowadzone w warunkach intensywnego nadzoru medycznego, przez odpowiednio wyszkolony personel medyczny. W jego skład wchodzi: gastroenterolog endoskopista, anestezjolog, radiolog zabiegowy, chirurg oraz odpowiednio przeszkolone pielęgniarki lub asystenci endoskopowi [13].

### Postępowanie wstępne

Obowiązuje kaniulacja co najmniej dwóch żył obwodowych bądź żyły centralnej. Tak szybko jak jest to możliwe, należy rozpocząć resuscytację płynową, której celem powinno być utrzymanie skurczowego ciśnienia

krwi w granicach 100 mm Hg [13]. Zapobieganie przedłużającej się hipotensji jest szczególnie ważne w zapobieganiu infekcji, niewydolności nerek oraz pogarszaniu się funkcji wątroby, co ma bezpośredni związek ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia wczesnego nawrotu krwawienia i zgonu [16–18]. Leczenie zaburzeń hemodynamicznych powinno być jednak ostrożne. Zbyt intensywne przetaczanie preparatów krwiozastępczych lub – jeśli istnieje konieczność – przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych może prowadzić do wzrostu ciśnienia wrotnego i utrudnić zatamowanie krwawienia lub spowodować jego nawrót [18–23]. Uzupelnienie niedoboru płynów i objętości krwi krążącej powinno prowadzić do stabilizacji hemodynamicznej i uzyskania stężenia hemoglobiny w granicach 8 g/dl [13, 21, 24, 25]. Korekty mogą wymagać zaburzenia krzepnięcia krwi i trombocytopenia, chociaż jednoznaczne zalecenia nie zostały dotychczas ustalone [25]. Pacjenci z masywnym krwotokiem, ciężką encefalopatią i niewydolnością oddechową wymagają intubacji [13, 14].

## Leczenie farmakologiczne

### Antybiotykoterapia

Infekcja bakteryjna jest bardzo istotnym czynnikiem prognostycznym w ostrym krwotoku z żylaków przełyku i występuje u 30–40% pacjentów [26, 27]. Najczęściej ma ona postać spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (50%), zakażenia układu moczowego (25%) lub zapalenia płuc (25%) [25]. Prowadząc do wzrostu ciśnienia wrotnego, infekcja w istotny sposób zwiększa ryzyko wystąpienia wczesnego nawrotu krwawienia i zgonu [26–28]. Zastosowanie antybiotyków w ostrym krwotoku z żylaków przełyku zmniejsza nie tylko częstość występowania infekcji bakteryjnych, ale również śmiertelność [28–32]. Metaanaliza kontrolowanych badań z randomizacją wykazała, że profilaktyka antybiotykowa wywiera korzystny wpływ na redukcję śmiertelności [ryzyko względne (*relative risk* – RR) 0,70, 95% CI 0,56–0,89] i zapobiega infekcjom bakteryjnym (RR 0,39, 95% CI 0,32–0,48) [31]. Profilaktyczną antybiotykoterapię należy rozpocząć już przy przyjęciu i kontynuować przez ok. 5–7 dni [25, 32, 33]. Obecnie zaleca się antybiotyki z grupy chinologów – ciprofloksacynę (2 × 200 mg *i.v.*) lub norfloksacynę (2 × 400 mg *p.o.*) [32, 34]. U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby korzystne efekty terapeutyczne można uzyskać, stosując cefalosporynę trzeciej generacji – ceftriaksone. W jednym z ostatnich badań, w grupie pacjentów z marskością wątroby (Child B/C) z krwawieniem z przewodu pokarmowego, ceftriaksone podany dożylnie w dawce 1 g/dobę był skuteczniejszy w zapobieganiu infekcjom bakteryjnym niż norfloksacyna podana doust-

nie [35]. Zastosowanie ceftriaksone dożylnie można rozważyć szczególnie w ośrodkach, w których występuje więcej organizmów opornych na chinolony [34].

### Profilaktyka encefalopatii

Krwotok z żylaków przełyku może być czynnikiem wyzwalającym rozwój encefalopatii wątrobowej. Skuteczność działań profilaktycznych pozostaje jednak kontrowersyjna. Nie potwierdzono korzystnych efektów zastosowania laktulozy [13, 25, 32]. W profilaktyce encefalopatii wątrobowej szczególnie ważna jest korekta zaburzeń wodno-elektrolitowych i zapobieganie infekcji [36]. Dobre efekty można uzyskać podawaniem flumazenilu, zwłaszcza u pacjentów z encefalopatią pokrwo-toczną. Poprawa stanu neurologicznego pacjenta w ciągu 24 godz. obserwacji, wyrażona zmniejszeniem punktacji w skali Glasgow, występowała zwykle w pierwszych 6 godz. po dożylnym podaniu 2 mg tego leku, natomiast brak odpowiedzi na jego podanie był zazwyczaj złym czynnikiem rokowniczym [37].

### Leki wazoaktywne

Bardzo istotne znaczenie ma zastosowanie leków obniżających ciśnienie wrotne – somatostatyny lub terlipresyny, co znamienne zwiększa szansę zatrzymania krwawienia [9, 38–48]. Leki te powinny być podane tak szybko, jak tylko jest to możliwe, najlepiej już w czasie transportu pacjenta do szpitala [13, 25]. Somatostatyna, naturalny hormon peptydowy, selektywnie kurczy naczynia trzewne, powodując zmniejszenie przepływu krwi i ciśnienia w układzie wrotnym [49]. Prawdopodobnie hamuje również uwalnianie trzewnych peptydów naczyniorozszerzających, zwłaszcza glukagonu [50]. Najczęściej spotykanymi działaniami niepożądanymi są: bradykardia, hiperglikemia, biegunka i bóle brzucha [5, 51]. Somatostatynę należy podać początkowo w bolusie (250 µg *i.v.*), a następnie kontynuować przez 5 dni podawanie tego leku w ciągłym wlewie dożylnym, w dawce 250 µg/godz. [13, 32, 52]. W przypadku utrzymania się krwawienia iniekcja bolusu może być w pierwszych godzinach powtórzona 3-krotnie [13]. U pacjentów z ciężkim krwawieniem (masywny krwotok w trakcie endoskopii) godzinną dawkę wlewu somatostatyny zwiększa się 2-krotnie [53].

Dłuższy, w porównaniu z somatostatyną, biologiczny okres półtrwania wykazuje jej syntetyczny analog – oktreotyd. Niestety, nie wiąże się to z wydłużeniem działania hemodynamicznego z powodu rozwoju tachyfilaksji [54]. W badaniach klinicznych wykazano, że oktreotyd może polepszyć wynik leczenia endoskopowego poprzez zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotu krwawienia, ale zastosowany w monoterapii nie ma

korzystnego działania lub jest ono niewielkie [9, 55]. Podawanie tego leku nie wywiera wpływu na śmiertelność [9]. Działania niepożądane, podobnie jak w przypadku somatostatyny, nie są znaczące. Wśród częściej występujących powikłań wymienia się: hiperglikemię, biegunkę, ból brzucha i nudności. Obserwowano również przypadki zapaleń płuc, obrzęku płuc, powikłań sercowych, porażennej niedrożności jelit i bólów głowy.

Terlipresyna jest syntetyczną pochodną wazopresyny o wydłużonym działaniu. Po podaniu wywiera natychmiastowy efekt naczynioskurczowy. Następnie powoli, w ciągu kilku godzin, jest przekształcana do wazopresyny poprzez enzymatyczne odłączenie reszty triglicydowej [56]. Wykazuje dłuższą aktywność biologiczną niż wazopresyna, co pozwala na podawanie tego leku w bolusie co 4–6 godz. [57]. Wskutek działania na receptor V1 w naczyniowych i pozanaczyniowych komórkach mięśni gładkich kurczy naczynia trzewne i zmniejsza napływ krwi do żyły wrotnej, dzięki czemu zmniejsza ciśnienie w żyły wrotnej oraz przepływ przez połączenia wrotno-systemowe [58–60]. Stymuluje krążenie wewnątrzwątrobowe wskutek działania na komórki gwiaździste. Rozszerzając naczynia wewnątrzwątrobowe, zmniejsza opór hemodynamiczny i ułatwia przepływ krwi przez wątrobę [60, 61]. Stopniowe uwalnianie aktywnego leku sprawia, że działania niepożądane są mniej nasilone niż w przypadku podawania wazopresyny [45, 62]. Najczęściej występują objawy o umiarkowanym nasileniu, takie jak: bóle brzucha, biegunka, bradykardia oraz nadciśnienie. Terlipresyna może nasilać dolegliwości wieńcowe, które zmniejszają się po podaniu nitrogliceryny. Ciężkie działania niepożądane (arytmie, niedokrwienie kończyn), wymagające odstawienia leku, występują u ok. 2–4% pacjentów [45, 51, 63]. Terlipresynę zaleca się podawać dożylnie, w dawce 2 mg co 4 godz. przez pierwsze 2 doby, a następnie w dawce 1 mg co 4 godz. do 5 dni [32, 63].

### Rekombinowane czynniki krzepnięcia krwi

Rekombinowany czynnik VIIa (rFVIIa) to preparat aktywowanego czynnika VII, który przyspiesza krzepnięcie krwi poprzez zewnątrzpochodny układ krzepnięcia z udziałem czynnika tkankowego. Wstępne wyniki wykazały, że u wszystkich 8 chorych z aktywnym krwawieniem z żylaków przełyku, którym podano rFVIIa, uzyskano natychmiastową hemostazę [64]. W kontrolowanym badaniu z randomizacją u pacjentów z marskością wątroby (Child-Pugh A, B, C) i krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego (żylakowe, nieżylakowe, z nieznanego źródła) nie wykazano korzyści z dołączenia rFVIIa do standardowego leczenia farmakologicznego i endoskopowego.

Zaobserwowano jednak, że dołączenie rFVIIa zwiększyło liczbę pacjentów, u których uzyskano kontrolę krwawienia w podgrupie osób z marskością wątroby (Child-Pugh B i C) i krwawieniem z żylaków przełyku [65]. W kolejnym badaniu z randomizacją ta sama grupa badaczy nie potwierdziła jednak korzyści z dołączenia rFVIIa do standardowego leczenia farmakologicznego i endoskopowego w tej podgrupie chorych [66]. Dotychczas nie ma więc jednoznacznych dowodów na korzyści wynikające z zastosowania rFVIIa w leczeniu krwotoku z żylaków przełyku.

## Leczenie endoskopowe

W przypadku krwotoku z żylaków przełyku badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego powinno być wykonane jak najszybciej, nie później niż w ciągu 12 godz. od początku krwawienia [25, 32]. Biorąc pod uwagę fakt, że niestabilność hemodynamiczna stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia nawrotu krwawienia i zgonu, korzystne jest wczesne badanie i leczenie endoskopowe pacjenta z masywnym krwotokiem i wstrząsem [21, 34, 67]. W arsenale endoskopowych technik tamowania krwawienia z żylaków przełyku mamy do dyspozycji metody iniekcyjne – z zastosowaniem substancji sklerotyzujących i klejów tkankowych, oraz metody mechaniczne – z użyciem opasek elastycznych i pętli odłączanych.

### Endoskopowa skleroterapia iniekcyjna

Endoskopowa skleroterapia iniekcyjna (*endoscopic sclerotherapy* – EST) jest najstarszą metodą endoskopową leczenia żylaków przełyku. Po raz pierwszy sklerotyzację opisali w 1939 r. Crafoord i Frenckner [68]. Pierwsze wyniki badań z randomizacją wykazujących skuteczność skleroterapii w uzyskaniu hemostazy i poprawie przeżycia opublikowano we wczesnych latach 80. XX w. [69–71]. Wśród najczęściej stosowanych środków obliterujących wymienia się: 1-procentowy polidokanol, 5-procentowy oleinian etanoloaminy, 3-procentowy siarczan sodowy tetradecylu (*sodium tetradecyl sulfate* – STD), alkohol absolutny, hipertoniczną glukozę i 3-procentowy fenol (tab. II) [72]. Żaden z powyższych środków nie wykazuje przewagi nad pozostałymi. Mechanizm działania środków sklerotyzujących nie jest do końca poznany. Wiadomo jednak, że aktywują one układ krzepnięcia, nasilają agregację płytek krwi oraz poprzez wywołanie odczynu zapalnego stymulują procesy włóknienia. Endoskopowa skleroterapia iniekcyjna polega na dożyłakowych i okołożylakowych iniekcjach środka chemicznego za pomocą igły wprowadzonej przez kanał biopsyjny endoskopu. W technice dożyłakowej środek podaje się bezpośrednio do żyłaka. Pierwsza iniekcja 1–2 ml środka sklerotyzującego powinna zostać wykonana 1 cm poni-

**Tabela II.** Środki stosowane do ostrzykiwania żyłaków przetyku [72]**Table II.** Agents used for endoscopic injection therapy of oesophageal varices [72]

Endoskopowa terapia iniekcyjna
środki sklerotyzujące:
• 1-procentowy polidokanol
• 5-procentowy oleinian etanoloaminy
• 3-procentowy siarczan sodowy tetradecylu
• 3-procentowy fenol
etanol 99,5-procentowy
trombina
klej fibrynowy
N-butylo-2-cyjanoakrylan

żej aktywnie krwawiącego miejsca, jeśli jest ono zidentyfikowane. Następnie ostrzykuje się wszystkie widoczne naczynia w złączu przetykowo-żołądkowym. W dalszej kolejności iniekcje wykonuje się bardziej proksymalnie, w odstępach 3–5-centymetrowych do wysokości 10 cm nad złączeniem przetykowo-żołądkowym. Na jedną sesję zużywa się ok. 10–20 ml środka obliterującego, w zależności od wielkości i liczby żyłaków [69, 72]. Wyjątek stanowi stosowanie etanolu, ponieważ w iniekcji dożyłkowej możliwe jest podanie nie więcej niż 4 ml tego środka [73]. W technice okołozylakowej 1–2 ml środka

**Tabela III.** Powikłania skleroterapii [72, 81, 82]**Table III.** Complications of sclerotherapy [72, 81, 82]

<b>Wczesne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból zamostkowy</li> <li>• gorączka</li> <li>• dysfagia</li> <li>• wysięk optucnowy</li> <li>• niespecyficzne zmiany radiologiczne płuc (poszerzenie śródpiersia, niedodma, nacieki płucne)</li> </ul>
<b>Późne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• owrzodzenia śluzówki</li> <li>• zwężenia przetyku</li> <li>• perforacja</li> <li>• zespół ostrej niewydolności oddechowej</li> <li>• odma optucnowa</li> <li>• chylotoraks</li> <li>• zapalenie wysiękowe osierdzia</li> <li>• zapalenie śródpiersia</li> <li>• przetoki</li> <li>• zaburzenia motoryki przetyku</li> <li>• porażenie rdzenia kręgowego</li> <li>• zakrzepica naczyń krezkowych</li> <li>• bakteremia</li> </ul>

obliterującego podaje się do śluzówki otaczającej widoczne naczynie. Ostrzykiwanie rozpoczyna się w złączu żołądkowo-przetykowym, powtarzając iniekcje okrężnie i proksymalnie do 10 cm powyżej złącza, nawet do 20–50 wstrzyknięć w ciągu jednej lub kilku sesji. Wywołany w ten sposób proces zapalny i włóknienie wokół naczynia ułatwia kontrolę krwawienia [74, 75]. Kolejne zabiegi wykonuje się w odstępach 1–3-tygodniowych, średnio 3–6 sesji, aż do całkowitej obliteracji żyłaków. Skleroterapia pozwala uzyskać hemostazę w 75–93% przypadków [43]. Nie jest to jednak metoda optymalna. Pożądanego efektu nie udaje się uzyskać w 1/3 przypadków masywnych krwawień, a w ok. 35% przypadków dochodzi do wczesnych (w pierwszych 5 dniach) powtórnych krwawień. Metoda ta obarczona jest też dużym, bo ponad 50-procentowym, odsetkiem działań niepożądanych, wśród których 15% to powikłania poważne. Wczesne powikłania, takie jak: ból zamostkowy, gorączka, dysfagia, wysięk optucnowy, niespecyficzne zmiany w badaniu rentgenograficznym klatki piersiowej, występują często, są przejściowe i zazwyczaj nie wymagają żadnego leczenia [72]. Powikłania, takie jak gorączka, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej i dysfagia, ustępują najczęściej w ciągu 24–48 godz. Wysięk optucnowy występuje nawet u połowy pacjentów, jednak w większości przypadków jest niewielki i bez znaczenia klinicznego [76]. Najczęstszym powikłaniem późnym są owrzodzenia błony śluzowej przetyku, które występują w 93–95% przypadków. Około 20% tych owrzodzeń może być źródłem krwawienia [77]. Dopóki nie krwawią i nie wymagają leczenia, dopóty pozostaje dyskusyjne, czy są powikłaniem, czy oczywistym wynikiem leczenia środkiem farmakologicznym, który wywołuje włóknienie, odczyn zapalny i martwicę [78]. Przejściowa bakteremia występuje u ok. 35% pacjentów poddanych EST, dlatego istotna jest profilaktyka antybiotykowa [79, 80]. Możliwe powikłania skleroterapii przedstawiono w tabeli III [72, 81, 82].

W leczeniu krwotoku z żyłaków przetyku efekty skleroterapii i leczenia farmakologicznego są podobne, jeśli chodzi o uzyskanie początkowej hemostazy i zapobieganie wczesnemu nawrotowi krwawienia [53, 63]. Obie metody terapii charakteryzują się podobną częstością występowania nawrotów krwawienia (14–15%) i śmiertelnością (9%) [53]. Skleroterapii towarzyszy jednak większa liczba powikłań [83]. Połączenie obu tych metod pozwala uzyskać korzystniejsze rezultaty niż zastosowanie każdej z nich osobno [47, 84–87].

### Kleje tkankowe

Kolejną, bardzo skuteczną metodą, pozwalającą zatamować krwawienie niemal w 100% przypadków, jest iniekcja klejów tkankowych. To metoda z wyboru

w leczeniu krwotoku z żyłaków żołądka, ale jako ratująca życie może być również stosowana w terapii krwotoku z żyłaków przełyku. Do najczęściej stosowanych klejów tkankowych w leczeniu krwawień z przewodu pokarmowego zalicza się syntetyczne kleje cyjanoakrylowe oraz substancje biologiczne, takie jak klej fibrynowy czy trombina. W Europie w leczeniu endoskopowym stosuje się dwa preparaty *N*-butylo-2-cyjanoakrylanu – Histoacryl i Glubran, które nie są dostępne w Stanach Zjednoczonych [72, 88]. Zastosowanie klejów cyjanoakrylowych w leczeniu krwawień wynika z faktu, że płynny monomer ulega gwałtownej polimeryzacji w obecności wody lub wilgotnego środowiska tkanek, tworząc długie łańcuchy polimerowe [89]. Podany do żyłaka wypełnia jego światło, ulegając natychmiastowej polimeryzacji, twardnieje i powoduje zatrzymanie krwawienia. Odbywa się to niezależnie od funkcji krzepnięcia. Cyjanoakrylat powinien być zmieszany z lipiodolem w stosunku 1 : 1 – 1 : 1,5, co opóźnia polimeryzację o ok. 20 s. Glubran polimeryzuje trochę wolniej niż histoakryl, dlatego nie wymaga stosowania z lipiodolem. Środek podaje się w miejsce krwawienia przez igłę do iniekcji w objętości 0,5–1,0 ml. Natychmiast po wstrzyknięciu należy przepłukać kanał iniekcyjny wodą destylowaną lub fizjologicznym roztworem soli, aby wyplukać pozostałe w kanale resztki kleju. Po kilku tygodniach dochodzi do martwicy żyłaka i samoistnej ewakuacji czopu spolimeryzowanego kleju [72, 88]. Po raz pierwszy *N*-butylo-2-cyjanoakrylan zastosowali w leczeniu krwawiących żyłaków żołądka Soehendra i wsp. w 1987 r. Zastosowanie tego preparatu zmniejszyło śmiertelność z 30 do 17% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [90]. W przypadku stosowania *N*-butylo-2-cyjanoakrylanu hemostazę uzyskuje się u 58–100% pacjentów, a częstość nawrotów krwawienia wynosi 0–40% [91–94]. Połączenie iniekcji cyjanoakrylatu z iniekcją środka sklerotyzującego w leczeniu krwawienia z dużych żyłaków może przyspieszać wywołanie hemostazy, zmniejszyć krwawienie oraz poprawić przeżywalność [95, 96]. Obok stosunkowo niegroźnych powikłań, takich jak: gorączka, miejscowe owrzodzenia czy bóle w klatce piersiowej, zastosowanie histoakrylu może również powodować bardzo poważne, zagrażające życiu powikłania, np. zatętnienie tętnicy płucnej, tętnic w jamie brzusznej lub tętnic mózgowych, zawał mięśnia sercowego [88, 97]. Obserwuje się również występowanie bakteriemii w 30% przypadków [98]. Kleje tkankowe stanowią obiecującą, wymagającą jednak dalszych badań, metodę leczenia krwawienia z żyłaków przełyku [72]. W praktyce klinicznej, gdy nie jest możliwe opanowanie krwawienia za pomocą skleroterapii lub opaskowania, stosuje się kleje tkankowe.

### Zastosowanie pochodnych fibryny i trombiny

W leczeniu krwawienia z żyłaków przełyku mogą być również stosowane pochodne fibryny i trombiny. Trombina umożliwia konwersję fibrynogenu do fibryny. Wstrzyknięta do żyłaka, w obecności fibrynogenu pacjenta i innych składników kaskady koagulacyjnej, trombina promuje tworzenie skrzepu. Klej fibrynowy zawiera dwa oddzielne składniki – pierwszy to połączenie wysoko oczyszczonej mieszaniny ludzkiego fibrynogenu i czynnika XIII, a drugi to roztwór ludzkiej trombiny. Roztwór trombiny zawiera jony wapnia i substancję antyfibrynolityczną – aptotylinę, zapobiegającą gwałtownej fibrynolizie. Obie składowe preparatu w oddzielnych strzykawkach są podawane jednocześnie, zmieszane tworzą czop fibrynowy [99]. Główną zaletą pochodnych fibryny jest biodegradowalność. Klej fibrynowy jest całkowicie resorbowany przez makrofagi i fibroblasty w ciągu 2 tyg. od podania [100, 101]. Pochodne fibrynowe są zazwyczaj dobrze tolerowane i rzadko występują po nich powikłania. Opisano przypadki anafilaksji, wytworzenia przeciwciał przeciwko fibrynogenowi lub czynnikowi V oraz przenoszenia wirusów [102–104]. Wykorzystanie pochodnych fibryny w leczeniu krwawień z żyłaków przełyku i żołądka opisano w kilku badaniach [105–107]. W kontrolowanym badaniu z randomizacją porównano efekty zastosowania kleju fibrynowego z 1-procentowym polidokanolem w leczeniu krwawienia z żyłaków przełyku. W grupie pacjentów otrzymujących klej tkankowy obserwowano mniejszą częstość występowania nawrotów krwawienia i powikłań (m.in. owrzodzeń po ostrzykiwaniu) oraz większą przeżywalność [108]. Dotychczas nie opisywano zastosowania trombiny w monoterapii krwawienia z żyłaków przełyku. W dwóch badaniach oceniono zastosowanie trombiny w postaci „koktajlu” z 1-procentowym siarczanem sodowym tetradecylu i cefazoliny oraz w jednym badaniu – w połączeniu z 5-procentową etanoloaminą [109–111]. Chociaż w badaniach tych wykazano, że dołączenie trombiny jest bezpieczne i efektywne, w piśmiennictwie z kolejnych lat nie ma podobnych prac.

### Podwiązywanie żyłaków przełyku

Endoskopową metodą z wyboru w leczeniu krwotoku z żyłaków przełyku jest opaskowanie [13, 21, 34]. Metoda podwiązywania żyłaków przełyku (*endoscopic variceal ligation* – EVL) sięga końca lat 80. ubiegłego wieku. Goff i Stiegman opracowali niezbędne instrumentarium i przeprowadzili pierwsze próby [112]. W następnych latach skonstruowano sprzęt umożliwiający zakładanie kilku opasek w trakcie jednego badania, co uczyniło tę metodę o wiele szybszą, łatwiejszą i bez-

piecniejszą [113]. Zabieg EVL polega na zassaniu ściany żylaka do światła plastikowej tulejki, na której na zewnętrznej powierzchni są umieszczone elastyczne gumowe opaski. Tulejka z opaskami jest połączona linką, biegnącą kanałem biopsyjnym endoskopu, z kołowrotkiem umocowanym u wejścia do kanału biopsyjnego. Obrót kołowrotka powoduje napięcie linki i zsuniecie opaski na wessany do światła tulejki żylak. W podwiązanym żylaku wytwarza się zakrzep, a w miejscu podwiązania dochodzi do martwicy. Żylak odpada po 3–5 dniach, pozostawiając płaskie owrzodzenie, gojące się w ciągu ok. 2 tyg. Pierwszą opaskę należy założyć dokładnie w miejscu krwawienia w celu powstrzymania krwotoku, a kolejne rozpoczynając od wpustu i podążając spiralnie ku górze. Podczas pierwszego zabiegu zakłada się 2–4 opaski, maksymalnie 6. Opaskowanie powtarza się co 1–2 tyg., aż do całkowitej eradykacji żylaków przełyku, gdy stają się na tyle małe, że nie można na nich umieścić opaski. Zazwyczaj wymaga to 3 lub 4 sesji leczniczych [34]. Powikłania EVL mogą wystąpić nawet w 45% przypadków, ale są zwykle niegroźne. Najczęściej pacjenci zgłaszają przejściową dysfagię i dyskomfort w klatce piersiowej [114]. Często po odpadnięciu opasek powstają powierzchowne owrzodzenia, które mogą być przyczyną krwawienia [34, 115].

W porównaniu ze skleroterapią opaskowanie jest metodą skuteczniejszą, zmniejszającą śmiertelność, a powikłania są łagodniejsze i występują rzadziej [13, 32, 115–117]. Wadą tego zabiegu jest utrudniona obserwacja pola widzenia przy masywnym krwotoku. Mogą też wystąpić trudności przy zakładaniu opasek na małe żylaki. Jeśli w momencie ostrego krwotoku istnieją trudności w zakładaniu opasek na żylaki lub w danym momencie metoda ta jest niedostępna, alternatywą są techniki iniekcyjne [13]. Najlepsze wyniki uzyskuje się, gdy leczenie endoskopowe połączone jest z leczeniem farmakologicznym [21, 47, 48, 55, 84, 86, 118, 119]. Metaanaliza 8 badań z randomizacją wykazała, że w porównaniu z leczeniem endoskopowym (EVL lub EST) leczenie skojarzone – endoskopowe z farmakologicznym (leki wazoaktywne) – poprawiało skuteczność uzyskania początkowej kontroli krwawienia (RR 1,12, 95% CI 1,02–1,23) oraz 5-dniowej kontroli krwawienia (RR 1,28, 95% CI 1,18–1,39), bez znamienych różnic w śmiertelności i częstości działań niepożądanych [120].

Jeśli leczenie farmakologiczne i endoskopowe pozwoli opanować krwawienie oraz zapobiegnie wczesnemu nawrotowi krwawienia, w trakcie tej samej hospitalizacji, od 6. dnia od epizodu krwawienia powinno się rozpocząć profilaktykę kolejnego krwawienia [14, 21].

## Postępowanie w przypadku braku skuteczności leczenia farmakologicznego i endoskopowego

Kiedy krwotok z żylaków przełyku nie może zostać opanowany metodami farmakologicznymi i endoskopowymi, alternatywą staje się leczenie radiologiczne lub chirurgiczne, w zależności od stopnia zaawansowania niewydolności wątroby i doświadczenia danego ośrodka [34, 121, 122]. Leczenie radiologiczne polega na wytworzeniu wewnątrzwątrobowego zespolecia wrotno-żylnego z wykorzystaniem protezy naczyniowej (*transjugular intrahepatic porto-systemic shunt* – TIPS). Zabieg ten wykonuje się z dostępu przez żyłę szyjną wewnętrzną. Właściwie założona proteza powoduje częściową dekompresję w obrębie układu żyły wrotnej, a tym samym – może spowodować zahamowanie krwawienia.

Doraźne postępowanie chirurgiczne mające na celu zahamowanie krwawienia z żylaków przełyku sprowadza się do zabiegów dekompresyjnych (zespolecia wrotno-systemowe) oraz zabiegów redukujących przepływ krwi przez krążenie oboczne (operacje na przełyku). Z uwagi na fakt, że leczenie chirurgiczne nie jest powszechnie stosowane, rekomenduje się leczenie radiologiczne – TIPS, które zastosowane w ciągu 24 godz. od początku krwawienia przynosi istotne zwiększenie przeżywalności w ostrym krwotoku z żylaków przełyku [123].

## Przezżylnie śródwątrobowe zespolecia wrotno-systemowe

Wewnątrzwątrobowe zespolecie wrotno-systemowe jest stosowane od ponad 20 lat w leczeniu powikłań nadciśnienia wrotnego. W 1969 r. Rosch po raz pierwszy opisał w badaniach eksperymentalnych utworzenie drogi między żyłą wątrobową a żyłą wrotną z dostępu przezżylnego [124]. Uzyskanie lepszych wyników leczenia za pomocą TIPS było możliwe dopiero po wprowadzeniu metalowych stentów w latach 70. XX w. W ostatnich latach procedurę tę przeprowadzono u tysięcy pacjentów z marskością wątroby na całym świecie [125, 126]. W 1995 r. uznano, że metoda ta jest skuteczna w kontroli aktywnego krwawienia i zapobieganiu nawrotom krwawienia z żylaków żołądka. Nadal nie jest jasne, czy TIPS może być alternatywą dla powszechnie stosowanych metod leczenia krwawienia z żylaków przełyku. Celem tego zabiegu jest dekompresja układu wrotnego, a tym samym – zapobieganie lub zatrzymanie krwawienia z żylaków bądź zahamowanie tworzenia się wodobrzusza [127]. Skuteczność tej techniki w dekompresji żyły wrotnej (HVPG poniżej 12 mm Hg) sięga 90%, niestety, zwiększa to ryzyko wystąpienia encefalopatii [126–129]. Wskazania i przeciwwskazania do TIPS przedstawiono w tabelach IV i V [127, 130].



Wykonanie zabiegu TIPS jest przeciwwskazane w pierwotnej profilaktyce krwawienia z żyłaków z powodu zwiększenia chorobowości i śmiertelności [34, 127]. Jest ono skuteczne w przypadkach krwawienia z żyłaków przełyku niedającego się opanować leczeniem farmakologicznym i endoskopowym [34, 127]. Skuteczność TIPS w uzyskaniu kontroli krwawienia wynosi 93,6%. Wczesny nawrót krwawienia występuje u ok. 12,4% pacjentów, jednak śmiertelność w czasie 6-tygodniowej obserwacji jest duża, bo wynosi ok. 36% [131]. Zabieg ten nie powinien być stosowany w profilaktyce nawrotu krwawienia z żyłaków przełyku u pacjentów, którzy krwawili po raz pierwszy. Jego zastosowanie powinno być ograniczone do sytuacji, gdy pozostałe metody leczenia okazały się nieskuteczne [127]. Leczenie za pomocą TIPS wiąże się ze zmniejszeniem częstości wystąpienia nawrotów krwawienia i śmiertelności związanej z krwawieniem, natomiast zwiększa częstość występowania encefalopatii [132]. Wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe jest skuteczną i preferowaną metodą leczenia w profilaktyce nawrotu krwawienia z żyłaków żołądka [127]. Postępowanie to ma ponadto przewagę nad leczeniem operacyjnym w przypadku profilaktyki nawrotu krwawienia u osób ze znacznie upośledzoną funkcją wątroby [127]. U pacjentów z wydolną funkcją wątroby wyniki porównywalne z TIPS dają chirurgiczne zespolenia wrotno-systemowe. Po wprowadzeniu stentów pokrytych, zmniejszających ryzyko wystąpienia powikłań, preferowaną metodą leczenia w tej grupie pacjentów staje się jednak TIPS [133].

### Powikłania wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego

Najczęściej występujące powikłania wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego oraz częstość ich występowania podano w tabeli VI [127, 130]. Dysfunkcja TIPS jest definiowana jako niedrożność żyły

**Tabela IV.** Wskazania do TIPS

**Table IV.** Indications for TIPS

#### Skuteczność określona w badaniach kontrolowanych:

- profilaktyka wtórna krwawienia z żyłaków
- odporne na leczenie wodobrzusze

#### Skuteczność oceniona w badaniach niekontrolowanych:

- niedające się opanować krwawienie z żyłaków
- gastropatia wrotna
- krwawienie z żyłaków żołądka
- żołądek arbużowaty (*gastric antral vascular ectasia* – GAVE)
- odporne na leczenie wodobrzusze
- zespół wątrobowo-nerkowy
- zespół wątrobowo- płucny
- zespół Budda-Chiariego
- choroba wenookluzyjna

wrotnej spowodowana zakrzepicą lub okluzją. Wzrost HVPG powyżej 12 mm Hg lub nawrót powikłania nadciśnienia wrotnego, które stanowiło wskazanie do wykonania TIPS, wskazuje na dysfunkcję tego zabiegu [127, 134]. Zastosowanie dostępnych od niedawna stentów pokrytych politetrafluoroetylenem (*polytetrafluoroethylene* – PTFE) powinno zmniejszyć częstość występowania dysfunkcji zespolenia i nawrotów powikłań nadciśnienia wrotnego [133–137]. Wstępne wyniki badań wykazują, że w grupie pacjentów, u których zastosowano protezę pokrytą, w porównaniu z osobami z protezą niepokrytą obserwowano mniejszą częstość występowania dysfunkcji TIPS, dłuższy czas drożności protezy, rzadszy nawrót powikłań nadciśnienia wrotnego, mniejszą (lecz nieznamienne) częstość występowania encefalopatii oraz podobny średni czas przeżycia pacjentów [134]. Obecnie trwa wielośrodkowe badanie z randomizacją porównujące efekty zastosowania stentów pokrytych z leczeniem endoskopowym i propranololem u pacjentów z pierwszym i kolejnym krwawieniem z żyłaków żołądkowo-przełykowych, co być może wpłynie na zmianę obecnie obowiązujących zaleceń [138]. Encefalopatia wątrobowa jest drugim głównym

**Tabela V.** TIPS – przeciwwskazania

**Table V.** TIPS – contraindications

Bezwzględne	Względne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotna profilaktyka krwawienia z żyłaków</li> <li>• niewydolność zastoinowa serca</li> <li>• mnogie torbiele wątroby</li> <li>• niekontrolowana uogólniona infekcja lub sepsa</li> <li>• nieodblokowana obstrukcja dróg żółciowych</li> <li>• ciężkie nadciśnienie płucne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• guz wątroby</li> <li>• niedrożność wszystkich żył wątrobowych</li> <li>• zakrzepica żyły wrotnej</li> <li>• niemożliwa do wyrównania koagulopatia</li> <li>• małopłytkowość &lt; 20 tys./cm<sup>3</sup></li> <li>• umiarkowane nadciśnienie płucne</li> <li>• stężenie bilirubiny w surowicy &gt; 3,0 mg/dl</li> </ul>

**Tabela VI.** Powikłania TIPS [127, 130]  
**Table VI.** Complications of TIPS [127, 130]

Powikłania	Częstość (%)
dysfunkcja TIPS:	
• zakrzepica	10–15 (< 1*)
• okluzja/stenoza	18–78 (13–15*)
przebiecie przetorebkowe	33
krwawienie do jamy otrzewnowej	1–2
zawat wątroby	1
przetoki (np. żyły wrotnej z tętnicą wątrobową)	rzadko
hemobilia	< 5,0
sepsa	2–10
zakażenie TIPS	rzadko
hemoliza	10–15
encefalopatia:	10–44
• po raz pierwszy/nasilenie	
migracja stentu	20%

\*w przypadku zastosowania stentów pokrytych

powikłaniem ograniczającym skuteczność TIPS. Wśród czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia encefalopatii po zabiegu wymienia się: niealkoholową etiologię marskości wątroby, pteć żeńską, hipalbuminemię, cechy encefalopatii w trakcie zabiegu i wcześniejszy wywiad encefalopatii [139, 140].

## Leczenie chirurgiczne

Wyróżnia się dwie metody leczenia operacyjnego w nadciśnieniu wrotnym i jego powikłaniach, tj. zespolenia wrotno-systemowe oraz operacje typu *non-shunt*. Zespolenia wrotno-systemowe dzieli się na: nieselektywne, częściowo selektywne i selektywne [141]. Najczęściej stosowanymi zespoleniami są: zespolenie żyły wrotnej z żyłą główną dolną *koniec do boku* (*portocaval shunt* – PC, przetoka Ecka) lub *bok do boku*, zespolenie żyły śledzionowej z żyłą nerkową centralne (ze splenektomią) lub dystalne (bez splenektomii, *distal spleno-renal shunt* – DSRS, operacja Warrena) [141]. Operacje typu *non-shunt* polegają na usuwaniu żyłaków przetyku bez wytwarzania połączeń wrotno-systemowych. Klasycznym przykładem jest operacja Sugiury (dewaskularyzacja przetykowo-żołądkowa, transsekcja, splenektomia), która może być rozważana szczególnie u pacjentów, którym nie można wykonać zespolenia z powodu rozległej zakrzepicy żyły wrotnej, śledzionowej i/lub krezkowej górnej [141].

## Tamponada balonem

Pomostem do leczenia radiologicznego czy też chirurgicznego jest zastosowanie tamponady balonem

Sengstakena-Blakemore’a lub Lintona i Nachlasa. Postępowanie takie zaleca się również, gdy w sytuacji ciężkiego krwotoku nie ma możliwości leczenia endoskopowego [142–144]. Pozwala to zatamować krwawienie w 60–90% przypadków [43, 145]. U około połowy pacjentów dochodzi jednak do nawrotu krwawienia po usunięciu sondy [146]. U ok. 15–25% pacjentów występują również powikłania tej metody leczenia. Największe ryzyko aspiracji treści żołądkowej z przewodu pokarmowego do płuc występuje podczas zakładania sondy. Może ono być zminimalizowane poprzez odessanie treści żołądkowej przed założeniem sondy oraz zaintubowanie chorego [146–148]. Migracja sondy w kierunku proksymalnym może spowodować uduszenie chorego, czemu zapobiega intubacja dotchawicza [148, 149]. Perforacja przetyku lub pęknięcie może być wynikiem napętniania niewłaściwie umiejscowionego balonu żołądkowego lub powstać wtórnie na skutek martwicy ściany [150]. W prawidłowo wykonanej tamponadzie balony uciskają na podśluzówkowe spłoty żyłne wpustu, przerywając napływ krwi od strony żyły wrotnej. Kiedy tamponada jest już zastosowana, nie powinna być utrzymywana dłużej niż 24 godz. [13, 14, 21]. Utrzymywanie tamponady przez ponad dobę wywołuje odleżyny błony śluzowej, które wraz z żyłkami mogą się stać niemożliwym do opanowania źródłem nawracającego krwotoku. Tamponada balonem powinna być stosowana tylko wówczas, kiedy nie ma możliwości bardziej precyzyjnej terapii, jaką jest leczenie endoskopowe czy radiologiczne [13, 14].

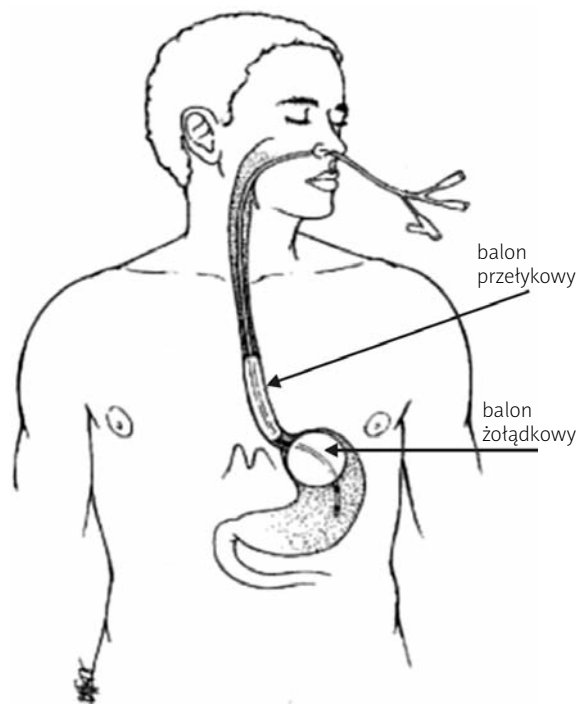
## Założenie sondy Sengstakena-Blakemore’a

Sonda Sengstakena-Blakemore’a składa się z dwóch balonów, tj. żołądkowego i przetykowego, do których prowadzi rurka umożliwiająca ich wypełnienie. Zgłębnik ma ponadto port do aspiracji treści żołądkowej [151, 152]. Zgłębnik wprowadza się przez nos do żołądka (ryc. 2A). Do kanału aspiracji treści żołądkowej podłącza się ssanie w sposób przerywany, z użyciem małych wartości podciśnienia. Odsysanie krwi potwierdza umiejscowienie sondy w żołądku. Ewentualnie należy wdmuchnąć strzykawką ok. 20 ml powietrza i osłuchać okolice nadbrzusza. Balon żołądkowy napętnia się powoli 100 ml powietrza, a następnie zaciska jego kanał kleszczykami. Jeśli chory odczuwa ból, należy przerwać napętnianie balonu, gdyż może to świadczyć o jego umiejscowieniu w przetyku. W tym przypadku należy balon opróżnić, przesunąć o 10 cm i ponownie napętnić. Kiedy balon jest napętniony, sondę wycofuje się powoli, aż do pojawienia się oporu, gdy znajduje się on na wysokości połączenia przetykowo-żołądkowego, a następnie przymocowuje do nosa chorego. Prawidłowe położenie sondy należy sprawdzić, wykonując rentgenogram klatki piersiowej. Następnie do balonu dostrzykuje się

dodatkowe 150 ml powietrza i ponownie zakłada zacisk. Kanał przepłukuje się solą fizjologiczną. Jeśli krwawienie ustało, balon przetykowy pozostawia się niewypełniony. Jeżeli krwawienie nadal się utrzymuje, do kanału balonu przetykowego podłącza się sfigmomanometr i nadmuchuje balon do 25–45 mm Hg. Sonda powinna być stale naciągnięta przez linkę z ciężarkiem o masie 250–500 g (ryc. 2B.). Balon przetykowy należy opróżniać na krótko co 4 godz., aby sprawdzić, czy krwawienie ustało i zapobiec martwicy z niedokrwienia błony śluzowej przełyku. Z kanału aspiracyjnego sondy odsysa się treść w sposób przerywany, stosując małe wartości podciśnienia [153].

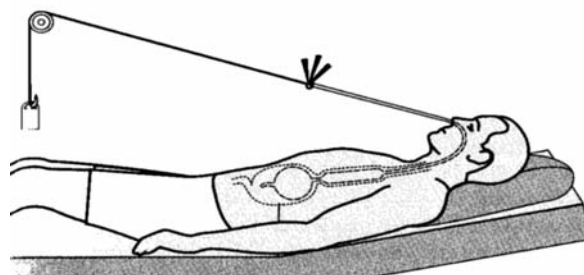
### Samorozprężalne stenty metalowe

Alternatywą dla tamponady balonem może się stać protezowanie przełyku samorozprężalnymi protezami metalowymi (*self-expanding metal stents* – SEMS), z podobnym skutkiem i mniejszą liczbą powikłań [154]. Technika ta znalazła zastosowanie w leczeniu krwawienia z żyłaków przełyku w sytuacji, gdy – mimo leczenia farmakologicznego i endoskopowego – nie udało się osiągnąć natychmiastowej hemostazy [155–157]. Korzyści z użycia protez samorozprężalnych w krwotoku z żyłaków przełyku w porównaniu z tamponadą balonem to m.in. określona, wystandaryzowana siła rozszerzenia i nacisku na ścianę przełyku, brak możliwości usunięcia lub przesunięcia protezy przez chorego, możliwość fizjologicznego drenażu śliny i żywienia doustnego przez światło stentu. Natychmiast po założeniu możliwe jest ponadto ponowne i szczegółowe zbadanie przełyku, wpustu, żołądka i dwunastnicy oraz odessanie treści żołądkowej [155]. W badaniu przeprowadzonym przez Zehetner i wsp. SEMS implantowano u 39 chorych z krwawieniem z żyłaków przełyku [155]. W trakcie zakładania oraz po założeniu stentu nie obserwowano powikłań, takich jak: nasilenie krwawienia, perforacja i przemieszczenie stentu do śródpiersia. Migracja protezy do żołądka, do której doszło u 7 pacjentów, była następstwem bardzo niskiego położenia stentu i nie towarzyszył jej nawrót krwawienia. U wszystkich chorych udało się ponownie umieścić protezę we właściwej pozycji. Proteza pozostawała w przełyku średnio 5 dni (zakres 1–14 dni), a następnie była usuwana endoskopowo, bez powikłań. U żadnego pacjenta nie stwierdzono nawrotu krwawienia. W ciągu 30 dni od badania 9 pacjentów (26,5%) zmarło z powodu niewydolności wątroby. Matull i wsp. zastosowali z dobrym efektem stent samorozprężalny u pacjenta z uszkodzeniem śluzówki przełyku po założeniu sondy Sengstakena-Blakemore'a i krwawieniem z żyłaków przełyku [157]. Protezy samorozprężalne mogłyby stanowić pierwszą linię leczenia masywnego krwotoku



**Ryc. 2A.** Założenie sondy Sengstakena-Blakemore'a [153]

**Fig. 2A.** Sengstaken-Blakemore tube placement [153]



**Ryc. 2B.** Schemat prawidłowo założonego zgłębnika Sengstakena-Blakemore'a

**Fig. 2B.** Illustration of correctly placed Sengstaken-Blakemore tube

z żyłaków przełyku, gdyż są skuteczne, przy jednoczesnym małym ryzyku wystąpienia powikłań, a stabilizacja stanu hemodynamicznego pacjenta, ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju wstrząsu, może być osiągnięta szybciej [155]. Początkowe wyniki zastosowania SEMS w leczeniu krwawienia z żyłaków przełyku są więc obiecujące.

## Profilaktyka kolejnego krwawienia

Konieczność profilaktyki kolejnego krwawienia z żylaków przełyku uzasadnia fakt, że przy braku właściwego leczenia ryzyko wystąpienia ponownego krwawienia w ciągu 1–2 lat wynosi 60%, ze śmiertelnością sięgającą 33% [9, 44]. Ryzyko to zmniejsza się po zastosowaniu przewlekłej terapii nioselektywnymi  $\beta$ -adrenolitykami (propranolol, nadolol, timolol) oraz eradykacji żylaków metodą opaskowania [9, 44, 115, 158, 159]. Optymalne jest połączenie obu tych sposobów leczenia [160, 161].

### Nioselektywne inhibitory receptora adrenergicznego $\beta$

Nioselektywne inhibitory receptora adrenergicznego  $\beta$  zmniejszają przepływ krwi w naczyniach wrotnych i krążenia obocznego, obniżając tym samym ciśnienie wrotne [5, 162]. Ten efekt działania wynika głównie ze zmniejszenia objętości wyrzutowej serca na skutek blokady receptorów adrenergicznych  $\beta_1$  w sercu oraz częściowo ze skurczu naczyń trzewnych, wywołanego blokadą receptorów  $\beta_2$ . Tłumaczy to, dlaczego atenolol i inne selektywne  $\beta$ -adrenolityki w mniejszym stopniu obniżają ciśnienie wrotne [162]. Wpływ propranololu na HVPG jest umiarkowany – zmniejszenie średnio o 12–16% [162–164]. Lek ten ponadto zmniejsza napływ krwi do krążenia obocznego przełykowo-żołądkowego i ciśnienie w żylakach przełyku [34]. Adekwatną ochronę przed krwawieniem z żylaków przełyku zapewnia obniżenie HVPG poniżej 12 mm Hg lub o więcej niż 20% wartości wyjściowej [163, 164]. Jest to osiągalne u ok. 30–50% pacjentów otrzymujących propranolol. Inhibitorów receptora  $\beta$  nie można zastosować u wszystkich pacjentów z uwagi na przeciwwskazania (m.in. przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, wady zastawki aortalnej, blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia, cukrzycę insulinozależną). Takie przeciwwskazania mogą być obecne u ok. 5–20% pacjentów [165]. U ok. 9–33% pacjentów obserwuje się ponadto działania niepożądane (objawową hipotensję, ciężką bradykardię, męczenie, encefalopatię, obniżenie libido i inne), co jest przyczyną nieregularnego przyjmowania leków bądź ich odstawienia u ok. 3–27% osób [165].  $\beta$ -Adrenolityki zaleca się przyjmować przewlekłe, w maksymalnej tolerowanej dawce. Dawka powinna być tak dobrana, aby uzyskać 25-procentowe obniżenie częstości akcji serca (nie wolniej jednak niż 55/min), przy ciśnieniu skurczowym krwi nie niższym niż 90 mm Hg [162]. Leczenie propranololem powinno trwać całe życie i każdy pacjent powinien zostać pouczony, że nagłe odstawienie leku wiąże się z ryzykiem wystąpienia krwawienia [166].

## Monitorowanie efektu leczenia

Efektywne leczenie wymaga obniżenia HVPG poniżej 12 mm Hg lub o więcej niż 20% wartości wyjściowej [5, 164]. Jego monitorowanie identyfikuje pacjentów z marskością wątroby, którzy odniosą korzyści z leczenia propranololem. Pomiar HVPG jest możliwy jedynie poprzez cewnikowanie żył wątrobowych. We wtórnej profilaktyce krwawienia ocena odpowiedzi hemodynamicznej na leczenie ma znaczenie prognostyczne w szacowaniu ryzyka nawrotu krwawienia i powinna być przeprowadzona [22]. Niestety, żadna z proponowanych w monitorowaniu efektu leczenia metod nieinwazyjnych (m.in. ultrasonografia dopplerowska, pletyzmografia, pomiar stężenia katecholamin) nie jest wystarczająco dokładna, aby zmierzyć ciśnienie wrotne [167]. Najprostszą i użyteczną klinicznie metodą monitorowania pacjentów jest ocena częstości pracy serca. Zmniejszenie częstości tętna nie musi jednak iść w parze z obniżeniem HVPG, gdyż główny efekt działania inhibitorów receptora  $\beta$  wynika z blokowania receptorów  $\beta_2$  [168].

### Opaskowanie

Opaskowanie przeprowadza się co 1–2 tyg., aż do uzyskania całkowitej eradykacji żylaków [169]. Kontrolne badanie endoskopowe należy wykonać po 1–3 mies., a kolejne po 6–12 mies. [14]. Jeśli stwierdzi się nawrót żylaków, obowiązuje ponowna eradykacja metodą opaskowania. Kiedy w trakcie takiego postępowania zdarzy się nawrót krwawienia, należy podjąć próbę leczenia farmakologicznego i endoskopowego, a jeżeli jest ono skuteczne, kontynuować terapię nioselektywnymi  $\beta$ -adrenolitykami oraz eradykację.

Gdy krwawienie nie może zostać opanowane bądź kiedy występują kolejne nawroty krwawienia, należy rozważyć TIPS lub leczenie chirurgiczne. Potencjalni kandydaci do przeszczepu wątroby powinni być skierowani do ośrodka transplantacji w celu kwalifikacji do leczenia [14].

## Profilaktyka pierwszego krwawienia z żylaków przełyku w marskości wątroby

### Nieinwazyjne metody wykrywania żylaków przełyku

W wielu badaniach poświęcono uwagę poszukiwaniu nieinwazyjnych lub minimalnie inwazyjnych markerów obecności żylaków przełyku, co pozwoliłoby na zmniejszenie liczby wykonywanych endoskopii, zwłaszcza u pacjentów z małym ryzykiem ich występowania. Badania te oceniały zastosowanie różnych parametrów badań laboratoryjnych, klinicznych i obrazowych (ultra-

sonografia, tomografia komputerowa, kapsułka endoskopowa). Wśród czynników predykcyjnych występowania żylaków przełyku wymienia się: małą liczbę płytek krwi, splenomegalię, iloraz liczba płytek/średnica śledziony powyżej 909, średnicę żyły wrotnej powyżej 13 mm, zaawansowaną niewydolność wątroby wg skali Childa-Pougha, niską aktywność protrombiny oraz insulinooporność wyrażoną wskaźnikiem HOMA (*homeostasis model assessment*) [170–175]. Oceniano również przydatność markerów włóknienia wątroby (Fibrotest), pomiaru sztywności tkanki wątrobowej metodą elastografii oraz wielorządowej esofagografii metodą tomografii komputerowej (*multidetector CT oesophagography – MTCE*) [176–179]. Dotychczas żaden z tych testów nie okazał się wystarczająco dokładny [34, 180, 181]. Z tego względu każdy pacjent w momencie rozpoznania marskości wątroby powinien mieć wykonane badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego.

### Czynniki ryzyka pierwszego krwawienia z żylaków przełyku

Ryzyko pierwszego krwawienia u pacjentów z marskością wątroby bez żylaków (w momencie wykonywania endoskopii) wynosi ok. 2% rocznie. Ryzyko to zwiększa się do 5% w przypadku obecności małych żylaków przełyku i do 15% w przypadku większych [182]. Do czynników ryzyka krwawienia z żylaków przełyku zalicza się: czynniki kliniczne, endoskopowe i hemodynamiczne [183]. Czynniki ryzyka klinicznego i endoskopowego są: wielkość żylaków, stopień niewydolności wątroby wg klasyfikacji Childa-Pougha oraz obecność tzw. czerwonych znamion w badaniu endoskopowym. Parametry te, tworzące indeks NIEC (*North Italian Endoscopic Clubs*), są znacząco związane z ryzykiem krwawienia [184]. Wartość predykcyjna tego indeksu nie jest jednak zadowalająca (74% czułość, 64% specyficzność) [185, 186]. Do czynników hemodynamicznych zalicza się wielkość HVPG. W kilku badaniach wykazano, że krwawienie z żylaków przełyku występuje jedynie, gdy HVPG przekracza 12 mm Hg [163, 187]. Odwrotnie, ryzyko krwawienia zmniejsza się, jeśli HVPG zostaje zredukowane poniżej 12 mm Hg lub o 20% w stosunku do wartości wyjściowej [163, 164]. Etiologia wirusowa lub alkoholowa marskości wątroby, zaawansowana marskość wątroby, upośledzona funkcja wątroby, zaburzenia parametrów krzepnięcia i obecność żylaków są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia (22% w ciągu 6 lat) [188].

### Profilaktyka pierwszego krwawienia z żylaków przełyku

Profilaktykę pierwszego krwawienia z żylaków przełyku w marskości wątroby i dalszy nadzór endoskopowy

determinuje stopień zaawansowania niewydolności wątroby oraz wielkość żylaków i obecność na ich powierzchni tzw. czerwonych znamion, takich jak czerwone plamy lub pręgi, uznawanych za oznakę zagrażającego krwawienia [14]. Jeśli w pierwszym badaniu endoskopowym nie stwierdza się obecności żylaków, u pacjentów bez objawów dekompensacji marskości wątroby kolejne badanie endoskopowe zaleca się wykonać po 3 latach [21]. W przypadku małych żylaków, bez obecności „czerwonych znamion”, powtórne badanie endoskopowe powinno być przeprowadzone po 2 latach, natomiast przy obecności objawów dekompensacji marskości wątroby endoskopię kontrolną zaleca się wykonać po roku [186, 189]. W przypadku obecności na małych żylakach „czerwonych znamion” i/lub obecności objawów dekompensacji wątroby (Child-Pugh B/C) należy wdrożyć terapię nieselektywnymi  $\beta$ -adrenolitykami jako profilaktykę wystąpienia krwawienia [21]. Mogą one też być stosowane u pacjentów z małymi żylakami niespełniających klinicznych i endoskopowych kryteriów (Child B/C, „czerwone znamiona”) zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia, jednak skuteczność takiego postępowania nie została dotychczas udowodniona [14]. Pacjenci z małymi żylakami, nieleczeni nieselektywnymi  $\beta$ -adrenolitykami, powinni mieć wykonane kontrolne badanie endoskopowe po 2 latach oraz w każdym przypadku stwierdzenia objawów dekompensacji marskości wątroby i od tego czasu powtarzane corocznie [14]. U pacjentów z małymi żylakami otrzymujących nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki nadzór endoskopowy nie jest konieczny [14]. Postępowanie w przypadku żylaków średnich i dużych jest jednakowe i zależy również od obecności bądź nie czynników zwiększających ryzyko wystąpienia krwawienia. Przy nieobecności tych czynników zaleca się przewlekłą terapię nieselektywnymi  $\beta$ -adrenolitykami w maksymalnej tolerowanej dawce [9, 166, 190, 191]. W przypadku nietolerancji  $\beta$ -adrenolityków bądź istnienia przeciwwskazań do ich stosowania można rozważyć opaskowanie endoskopowe [114, 192–195]. U pacjentów, u których występują czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia krwawienia, rekomenduje się zastosowanie nieselektywnych  $\beta$ -adrenolityków lub opaskowanie endoskopowe. Decyzja o wyborze jednej z tych dwóch metod pierwotnej profilaktyki krwawienia z żylaków przełyku powinna zostać podjęta na podstawie preferencji pacjenta oraz możliwości i doświadczenia danego ośrodka. W przypadku wyboru endoskopowego opaskowania jako profilaktyki wystąpienia krwawienia należy je wykonywać w odstępach 1–2-tygodniowych, do uzyskania całkowitej eradykacji żylaków. Kontrolne badanie endoskopowe zaleca się wykonać po 1–3 mies., a kolejne po 6–12 mies. (tab. VII) [14].

**Tabela VII.** Leki, których stosowanie nie sprawdzono w profilaktyce krwawienia z żylaków przełyku

**Table VII.** *Other drugs not recommended in the prophylaxis of variceal bleeding*

nitraty w monoterapii i terapii skojarzonej z inhibitorami receptora $\beta$
spironolakton
antagoniści receptora II angiotensyny (np. losartan, irbesartan)
inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopryl)
antagoniści receptora adrenergicznego $\alpha$ (prazosyna)
klonidyna

### Leczenie krwawienia z żylaków żołądka

Dotychczasowe doniesienia z piśmiennictwa na temat leczenia krwawienia z żylaków żołądka nie są tak jednoznaczne jak w przypadku leczenia krwawień z żylaków przełyku. Trudno jest więc w sposób przejrzysty i jednoznaczny wytyczyć kierunki postępowania w tej postaci krwawienia. Żylaki żołądka stwierdza się u 5–33% pacjentów z nadciśnieniem wrotnym. W ciągu 2 lat od ich rozpoznania krwawienie występuje u 25% chorych. Klasyfikacja żylaków żołądka opiera się na ich związku z żylakami przełyku i lokalizacji [196]. Wyróżnia się dwa rodzaje żylaków żołądka, tj. żołądkowo-przełykowe, które są przedłużeniem żylaków przełyku (*gastroesophageal varices* – GOV) i żylaki izolowane (*isolated gastric varices* – IGV). W typie GOV1 żylaki przebiegają wzdłuż krzywizny mniejszej, a w typie GOV2 – wzdłuż krzywizny większej żołądka. Żylakom izolowanym nie towarzyszą żylaki przełyku. W typie IGV1 żylaki są zlokalizowane w okolicy sklepienia, w typie IGV2 – w okolicy trzonu i w antrum. Jako czynniki ryzyka krwawienia wymienia się: wielkość żylaków (duże > średnie > małe, definiowane odpowiednio jako średnica > 10, 5–10, < 5 mm), stopień zaawansowania niewydolności wątroby w skali Childa-Pugha (C > B > A) oraz obecność na żylakach czerwonych plam lub pręg w obrazie endoskopowym [197].

Postępowanie w przypadku krwawienia z żylaków żołądkowo-przełykowych typu 1 (GOV1), będących przedłużeniem żylaków przełyku, powinno być takie samo jak w sytuacji krwawienia z żylaków przełyku [24]. W pozostałych przypadkach najkorzystniejsze rezultaty uzyskuje się, stosując endoskopową obturację żylaków klejem tkankowym, takim jak *N*-butylo-cyjanoakrylan, izobutylo-2-cyjanoakrylan czy 2-oktylo-cyjanoakrylan, i jest to aktualnie metoda z wyboru w leczeniu krwotoku z żylaków żołądka [198–200]. W przypadku jej niedostępności można wykonać endoskopowe opaskowanie [201]. Obiecującą metodą leczenia krwawienia z żyla-

ków żołądka wydaje się zastosowanie klejów fibrynowych [105–107, 202]. Wyniki dotychczasowych badań obejmujące niewielką grupę pacjentów wykazały bezpieczeństwo i wysoką skuteczność trombiny w uzyskaniu hemostazy oraz niewielką częstość występowania nawrotów krwawienia [105–107, 202]. Leczenie farmakologiczne, niezależnie od lokalizacji żylaków, jest identyczne ze stosowanym w przypadku krwawienia z żylaków przełyku. Kiedy krwawienia z żylaków żołądka nie udaje się opanować metodami endoskopowymi lub gdy mimo skojarzonego leczenia farmakologicznego i endoskopowego dochodzi do nawrotu krwawienia, należy rozważyć zastosowanie TIPS. Może ono też być zalecane jako pierwsza linia terapii, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie leczenia endoskopowego [14].

### Transplantacja wątroby

Obecnie transplantacja wątroby jest metodą leczenia zarówno nadciśnienia wrotnego, jak i podstawowej choroby wątroby [141]. Przebyte krwawienie z żylaków przełyku nie stanowi wskazania do transplantacji wątroby. Powinno się ją rozważyć u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby – stopień B, C w skali Childa-Pugha [203]. Wszyscy pacjenci z przebyłym krwawieniem z żylaków przełyku lub żołądka, którzy są kandydatami do transplantacji wątroby, powinni być skierowani do ośrodka transplantologicznego w celu kwalifikacji do leczenia [34]. Operacyjne zespolenia naczyniowe i TIPS mogą być leczeniem pomostowym w wybranej grupie pacjentów oczekujących na transplantację [141, 204]. Przeżycie w grupie pacjentów, u których wykonano dystalne zespolenie nerkowo-śledzionowe z transplantacją wątroby, jest większe niż w grupie osób, u których przeprowadzono transplantację bez wcześniejszego zespolenia operacyjnego [141, 205]. Pacjenci oczekujący na transplantację wątroby stanowią jednak szczególną grupę. Wykazano, że wśród oczekujących na transplantację wątroby z niewydolnością wątroby B/C w skali Childa-Pugha podwiązanie żylaków przełyku miało podobną skuteczność jak leczenie propranololem w profilaktyce krwawienia z żylaków przełyku. Podwiązanie żylaków wiązało się jednak z występowaniem poważnych powikłań. Krwawienia z owrzodzeń po opaskowaniu obserwowano u 6,5–7% pacjentów, w tym jeden pacjent zmarł. Wystąpiły one 9 i 11 dni po pierwszej eradykacji [206]. Szepke i wsp. zaobserwowali 5 przypadków (7%) krwawienia z owrzodzeń po podwiązaniu żylaków, w tym 2 (3 i 12 dni po pierwszym zabiegu) były śmiertelne [194]. Z tego też względu nie powinno się wykonywać endoskopowego podwiązania żylaków przełyku jako pierwotnej profilaktyki krwawienia z żylaków u pacjen-

tów oczekujących na transplantację wątroby. W tej grupie chorych preferowaną metodą leczenia jest stosowanie nioselektywnych inhibitorów receptora adrenergicznego  $\beta$  [206, 207].

## Podsumowanie

### Zasady leczenia ostrego krwotoku z żylaków przełyku

1. Ostry krwotok z żylaków przełyku powinien być leczony w warunkach intensywnego nadzoru medycznego przez odpowiednio wykwalifikowany, interdyscyplinarny zespół medyczny.
2. Wyrównywanie zaburzeń hemodynamicznych powinno prowadzić do stabilizacji hemodynamicznej i uzyskania stężenia hemoglobiny w granicach 8 g/dl.
3. Profilaktyka antybiotykowa (5–7 dni) – chinolony (ciprofloksacyna, norfloksacyna), a u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby – cefalosporyny (ceftriakson).
4. Tak szybko jak jest to możliwe, należy zastosować leki naczynioaktywne obniżające ciśnienie wrotne (somatostatyna lub terlipresyna).
5. Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego należy wykonać jak najszybciej, po możliwej do uzyskania stabilizacji hemodynamicznej. Pierwszą linią terapii endoskopowej jest opaskowanie, a przy braku możliwości zastosowania tej metody – skleroterapia.
6. Niepowodzenie leczenia endoskopowego i farmakologicznego jest wskazaniem do przeprowadzenia TIPS.
7. Czasowo (nie dłużej niż przez 24 godz.) może być zastosowana tamponada balonem, gdy nie ma możliwości bardziej skutecznego leczenia (endoskopowego lub TIPS).

### Profilaktyka kolejnego krwawienia z żylaków przełyku w marskości wątroby

1. Najlepszą opcją jest przewlekła terapia nioselektywnymi  $\beta$ -adrenolitykami (w maksymalnej tolerowanej dawce), połączona z eradykacją żylaków metodą opaskowania (co 1–2 tyg., do uzyskania całkowitej eradykacji żylaków).
2. W przypadku nawrotów krwawienia, mimo leczenia farmakologicznego i endoskopowego, w zależności od stopnia zaawansowania niewydolności wątroby oraz doświadczenia danego ośrodka należy rozważyć TIPS (Child A, B) lub leczenie chirurgiczne (Child A).
3. Potencjalni kandydaci do przeszczepu wątroby powinni być skierowani do ośrodka transplantologii w celu kwalifikacji do leczenia.

### Profilaktyka pierwszego krwawienia z żylaków przełyku w marskości wątroby

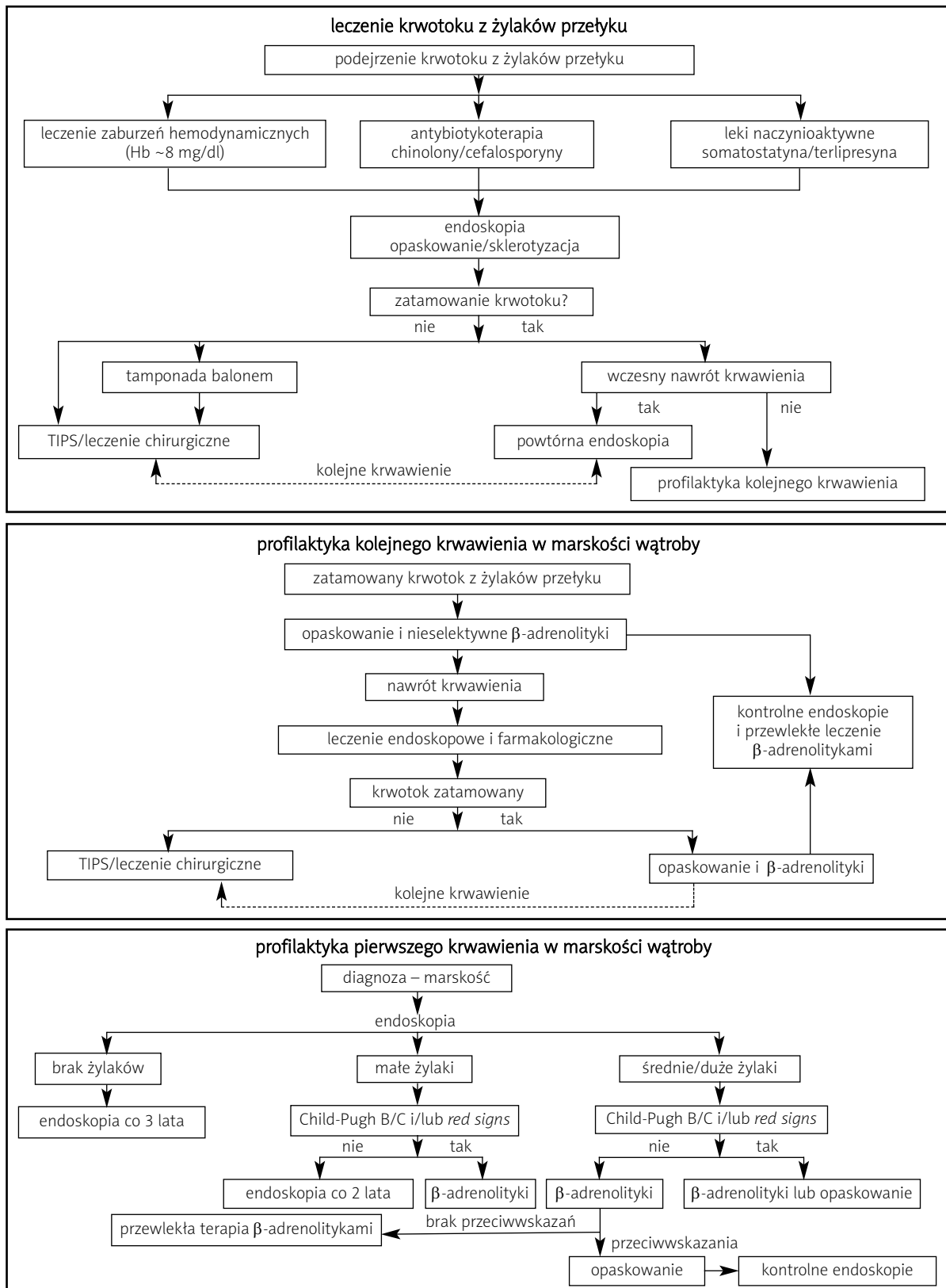
1. W momencie rozpoznania marskości wątroby każdy pacjent powinien mieć wykonane badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego w celu potwierdzenia bądź wykluczenia obecności żylaków przełyku. W przypadku stwierdzenia żylaków należy określić ich stopień oraz ewentualną obecność na ich powierzchni „czerwonych znamion”.
2. U pacjentów z małymi żylakami oraz obecnością czynników zwiększających ryzyko wystąpienia krwawienia (Child-Pugh B/C lub „czerwone znamiona” na żylakach) należy wdrożyć przewlekłą terapię nioselektywnymi  $\beta$ -adrenolitykami.
3. U pacjentów z żylakami średnimi i dużymi oraz obecnością czynników zwiększających ryzyko wystąpienia krwawienia zaleca się przewlekłą terapię nioselektywnymi  $\beta$ -adrenolitykami lub eradykację żylaków metodą opaskowania. W przypadku nieobecności czynników ryzyka wystąpienia krwawienia zaleca się przewlekłą terapię nioselektywnymi  $\beta$ -adrenolitykami, a opaskowanie można rozważyć w sytuacji nietolerancji  $\beta$ -adrenolityków bądź istnienia przeciwwskazań do ich stosowania.

### Nadzór endoskopowy

1. Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego należy wykonać u każdego pacjenta w momencie rozpoznania marskości wątroby.
2. U pacjentów bez objawów niewydolności wątroby i bez obecności żylaków w pierwszym badaniu endoskopowym kolejne badanie endoskopowe wykonuje się po 3 latach. W przypadku obecności objawów dekompensacji wątroby badania endoskopowe powinny być powtarzane corocznie.
3. U pacjentów z małymi żylakami, u których nie jest konieczna terapia nioselektywnymi  $\beta$ -adrenolitykami, badanie endoskopowe należy wykonywać co 2 lata. W przypadku wystąpienia dekompensacji funkcji wątroby badania powinny być powtarzane corocznie.
4. Pacjenci przyjmujący przewlekłe nioselektywne  $\beta$ -adrenolityki w maksymalnej tolerowanej dawce nie wymagają nadzoru endoskopowego.
5. Po uzyskaniu całkowitej eradykacji żylaków przełyku metodą opaskowania kontrolne badanie endoskopowe zaleca się wykonać po 1–3 mies., a kolejne po 6–12 mies.

### Leczenie ostrego krwotoku z żylaków żołądka

1. Postępowanie wstępne, leczenie farmakologiczne, czas wykonania badania endoskopowego górnego



**Ryc. 3.** Algorytm postępowania w przypadku ostrego krwotoku z żyłaków przełyku, profilaktyki wtórnej i pierwotnej

**Fig. 3.** Management algorithm for acute oesophageal variceal bleeding, primary and secondary prophylaxis of bleeding



odcinka przewodu pokarmowego są analogiczne jak w przypadku krwawienia z żyłaków przełyku.

2. Metodą z wyboru w terapii endoskopowej jest obturacja żyłaków klejem tkankowym (np. *N*-butylocyjanoakrylan). W razie braku takiej możliwości można zastosować opaskowanie.
3. W przypadku niepowodzenia leczenia endoskopowego i farmakologicznego należy rozważyć TIPS (ryc. 3.).

### Piśmiennictwo

1. Petruff CA, Chora S. Classification of portal hypertension. In: Handbook of liver disease. Friedman LS, Keeffe EB (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone 2004; 264.
2. Cales P, Pascal JP. Natural history of esophageal varices in cirrhosis (from origin to rupture). *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12: 245-54.
3. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, et al. Portal hypertension in cirrhosis: natural history. In: Bosch J, Groszmann RJ (eds). *Portal Hypertension. Pathophysiology and Treatment*. Blackwell Scientific, Oxford 1994; 72-92.
4. D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612.
5. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32 (1 Suppl): 141-56.
6. Mahl TC, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension and variceal bleeding. *Surg Clin North Am* 1990; 70: 251-66.
7. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 318-31.
8. Dell'era A, Bosch J. Review article: the relevance of portal pressure and other risk factors in acute gastro-oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 3: 8-15.
9. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.
10. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patient with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-9.
11. Chalasan N, Kahi C, Francois F, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 653-9.
12. Stokkeland K, Brandt L, Ekbohm A, Hultcrantz R. Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002. *Hepatology* 2006; 43: 500-5.
13. Abraldes JG, Bosh J. The treatment of acute variceal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: S312-7.
14. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2086-102.
15. Barakat M, Mostafa M, Mahran Z, Soliman AG. Portal hypertensive duodenopathy: clinical, endoscopic, and histopathologic profiles. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2793-802.
16. Cárdenas A, Ginés P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; 34: 671-6.
17. de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 645-63.
18. McCormick PA, Jenkins SA, McIntyre N, Burroughs AK. Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis. *Gut* 1995; 36: 100-3.
19. Castañeda B, Debernardi-Venon W, Bandi JC, et al. The role of portal pressure in the severity of bleeding in portal hypertensive rats. *Hepatology* 2000; 31: 581-6.
20. Duggan JM. Review article: transfusion in gastrointestinal haemorrhage-if, when and how much? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1109-13.
21. de Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-76.
22. Castaneda B, Morales J, Lionetti R, et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology* 2001; 33: 821-5.
23. Laine L, Planas R, Nevens F. Baveno IV consensus statements: Treatment of acute bleeding episode. In: *Portal Hypertension IV. Proceedings of the fourth Baveno international consensus workshop on methodology, diagnosis and treatment*. Blackwell Publishing 2006.
24. Pateron D. Gastrointestinal hemorrhage. Evaluation and non specific treatment. *Clin Biol* 2004; 28 (Spec No 2): B179-85.
25. Bernard B, Cadranet JF, Valla D, et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828-34.
26. Deschênes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2193-7.
27. Goulis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 27: 1207-12.
28. Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 746-53.
29. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-61.
30. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002907.
31. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, et al. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 193-200.
32. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000; 32: 142-53.
33. Thabut D, Bernard-Chabert B. Management of acute bleeding from portal hypertension. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 19-29.
34. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastro-

- esophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-38.
35. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131: 1049-56.
  36. Cirera I, Feu F, Luca A, et al. Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis: a double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995; 22: 106-11.
  37. Laccetti M, Manes G, Uomo G, et al. Flumazenil in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double blind randomized placebo controlled study. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 335-8.
  38. Villanueva C, Ortiz J, Miñana J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2001; 121: 110-7.
  39. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomized trial. *Lancet* 1997; 350: 1495-9.
  40. Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. Emergency control and prevention of early variceal rebleeding. *Gastroenterology* 1990; 99: 1388-95.
  41. Flati G, Negro P, Flati D, et al. Somatostatin. Massive upper digestive hemorrhage in portal hypertension. Results of a controlled study. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1986; 70: 411-4.
  42. Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E, et al. Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 1997; 26: 621-7.
  43. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 332-54.
  44. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 53-64.
  45. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD002147.
  46. Abralde JG, Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension. *Hepatology* 2002; 35: 1305-12.
  47. Villanueva C, Ortiz J, Sábat M, et al. Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the treatment of acute esophageal variceal bleeding: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1999; 30: 384-9.
  48. Calès P, Masliah C, Bernard B, et al.; French Club for the Study of Portal Hypertension. Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. French Club for the Study of Portal Hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 23-8.
  49. Kravetz D, Bosch J, Arderiu MT, et al. Effects of somatostatin on splanchnic hemodynamics and plasma glucagon in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1988; 254: G322-8.
  50. Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopressin. *Gastroenterology* 1981; 80: 518-25.
  51. Dell'Era A, de Franchis R, Iannuzzi F. Acute variceal bleeding: pharmacological treatment and primary/secondary prophylaxis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 279-94.
  52. Escorsell A, Bordas JM, del Arbol LR, et al. Randomized controlled trial of sclerotherapy versus somatostatin infusion in the prevention of early rebleeding following acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. Variceal Bleeding Study Group. *J Hepatol* 1998; 29: 779-88.
  53. Moitinho E, Planas R, Bañares R, et al.; Variceal Bleeding Study Group. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001; 35: 712-8.
  54. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 120: 161-9.
  55. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, et al. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001; 120: 946-54.
  56. Forsling ML, Aziz LA, Miller M, et al. Conversion of triglycylvasopressin to lysine-vasopressin in man. *J Endocrinol* 1980; 85: 237-44.
  57. de Franchis R. Somatostatin, somatostatin analogues and other vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Dig Liver Dis* 2004; 36 Suppl 1: S93-100.
  58. Hansen EF, Strandberg C, Højgaard L, et al. Splanchnic haemodynamics after intravenous terlipressin in anaesthetised healthy pigs. *J Hepatol* 1999; 30: 503-10.
  59. Pliska V, Chard T, Rudinger J, Forsling ML. In vivo activation of synthetic homologues of lysine vasopressin: Na-glycyl-glycyl-glycyl-[8-lysine]vasopressin in the cat. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1976; 81: 474-81.
  60. Döhler KD, Meyer M. Vasopressin analogues in the treatment of hepatorenal syndrome and gastrointestinal haemorrhage. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22: 335-50.
  61. Kiszka-Kanowitz M, Henriksen JH, Hansen EF, et al. Effect of terlipressin on blood volume distribution in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 486-92.
  62. Douglas JG, Forrest JA, Prowse CV, et al. Effects of lysine vasopressin and glypressin on the fibrinolytic system in cirrhosis. *Gut* 1979; 20: 565-7.
  63. Escorsell A, Ruiz dA, Planas R, et al.; The TEST Study Members. Multicenter Randomized Controlled Trial of Terlipressin Versus Sclerotherapy in the Treatment of Acute Variceal Bleeding: The TEST Study (p 471-476). *Hepatology* 2000; 32: 471-6.
  64. Romero-Castro R, Jimenez-Saenz M, Pellicer-Bautista F, et al. Recombinant-activated factor VII as hemostatic therapy in eight cases of severe hemorrhage from esophageal varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 78-84.
  65. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al.; European Study Group on rFVIIa in UGI Haemorrhage. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1123-30.
  66. Bosch J, Thabut D, Albillos A, et al.; International Study Group on rFVIIa in UGI Hemorrhage. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 47: 1604-14.
  67. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316-21.
  68. Crafoord C, Frenckner P. New surgical treatment of varicose veins of the oesophagus. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1939; 27: 422-9.

69. Memon MA, Jones WF. Injection therapy for variceal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999; 9: 231-52.
70. Clark AW, Macdougall BR, Westaby D, et al. Prospective controlled trial of injection sclerotherapy in patient with cirrhosis and recent variceal haemorrhage. *Lancet* 1980; 2: 552-4.
71. MacDougall BR, Westaby D, Theodossi A, et al. Increased long-term survival in variceal haemorrhage using injection sclerotherapy. Results of a controlled trial. *Lancet* 1982; 1: 124-7.
72. Park WG, Yeh RW, Triadafilopoulos G. Injection therapies for variceal bleeding disorders of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 313-23.
73. Ferrari AP, de Paulo GA, de Macedo CM, et al. Efficacy of absolute alcohol injection compared with band ligation in the eradication of esophageal varices. *Arq Gastroenterol* 2005; 42: 72-6.
74. Paoluzi P, Pietroiusti A, Ferrari S, et al. Absolute alcohol in esophageal vein sclerosis. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 400-2.
75. Paquet KJ. Endoscopic paravariceal injection sclerotherapy of the esophagus-indications, technique, complications: results of a period of 14 years. *Gastrointest Endosc* 1983; 29: 310-5.
76. Heaton ND, Howard ER. Complications and limitations of injection sclerotherapy in portal hypertension. *Gut* 1993; 34: 7-10.
77. Schuman BM, Beckman JW, Tedesco FJ, et al. Complications of endoscopic injection sclerotherapy: a review. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 823-30.
78. Lebec D. Prophylaxis of first variceal bleeding. Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Prague, Czech Republic 2001, April 19, 32-37.
79. Rolando N, Gimson A, Philpott-Howard J, et al. Infectious sequelae after endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices: role of antibiotic prophylaxis. *J Hepatol* 1993; 18: 290-4.
80. Selby WS, Norton ID, Pokorny CS, Benn RA. Bacteremia and bacterascites after endoscopic sclerotherapy for bleeding esophageal varices and prevention by intravenous cefotaxime: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 680-4.
81. Krige JE, Bornman PC, Shaw JM, Apostolou C. Complications of endoscopic variceal therapy. *S Afr J Surg* 2005; 43: 177-88, 190-4.
82. Truesdale RA Jr, Wong RK. Complications of esophageal variceal sclerotherapy. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20: 859-70.
83. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1277-91.
84. Besson I, Ingrand P, Person B, et al. Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. *N Engl J Med* 1995; 333: 555-60.
85. Freitas DS, Sofia C, Pontes JM, et al. Octreotide in acute bleeding esophageal varices a prospective randomized study. *Hepatology* 2000; 47: 1310-4.
86. Sung JJ, Chung SC, Lai CW, et al. Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. *Lancet* 1993; 342: 637-41.
87. Zuberi BF, Baloch Q. Comparison of endoscopic variceal sclerotherapy alone and in combination with octreotide in controlling acute variceal hemorrhage and early rebleeding in patients with low risk cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 768-71.
88. Petersen B, Barkun A, Carpenter S, et al.; Technology Assessment Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 327-33.
89. Coover HN, Joyner FB, Sheerer NH. Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesive. In: *Special Technical Papers 1959*; 5: 413-7.
90. Soehendra N, Grimm H, Nam VC, Berger B. N-butyl-2-cyanoacrylate: supplement to endoscopic sclerotherapy. *Endoscopy* 1987; 19: 221-4.
91. Huang YH, Yeh HZ, Chen GH, et al. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) injection: long-term efficacy and safety. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 160.
92. Dhiman RK, Chawla Y, Taneja S, et al. Endoscopic sclerotherapy of gastric variceal bleeding with N-butyl-2-cyanoacrylate. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 222-7.
93. Akahoshi T, Hashizume M, Shimabukuro R, et al. Long-term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience. *Surgery* 2002; 131: S176-81.
94. Noophun P, Kongkam P, Gonlanchanvit S, Rerknimitr R. Bleeding gastric varices: results of endoscopic injection with cyanoacrylate at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7531-5.
95. Lux G, Retterspitz M, Stabenow-Lohbauer U, Langer M, et al. Treatment of bleeding esophageal varices with cyanoacrylate and polidocanol, or polidocanol alone: results of a prospective study in an unselected group of patients with cirrhosis of the liver. *Endoscopy* 1997; 29: 241-6.
96. Lee GH, Kim JH, Le e KJ, et al. Life-threatening intraabdominal arterial embolization after histoacryl injection for bleeding gastric ulcer. *Endoscopy* 2000; 32: 422-4.
97. Roesch W, Rexroth G. Pulmonary, cerebral and coronary emboli during bucrylate injection of bleeding fundic varices. *Endoscopy* 1998; 30: S89-90.
98. Chen WC, Hou MC, Lin HC, et al. Bacteremia after endoscopic injection of N-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 214-8.
99. Dunn CJ, Goa KL. Fibrin sealant. A review of its use in surgery and endoscopy. *Drugs* 1999; 58: 863-86.
100. Pescatore P, Verbeke C, Harle M, Manefold BC. Fibrin sealing in peptic ulcer bleeding: the fate of the clot. *Endoscopy* 1998; 30: 519-23.
101. Spotnitz WD, Prabhu R. Fibrin sealant tissue adhesive – review and update. *J Long Term Eff Med Implants* 2005; 15: 245-70.
102. Spotnitz WD. Fibrin sealant in the United States: clinical use at the University of Wirginia. *Thromb Haemost* 1995; 74: 482-5.
103. Ortel TL, Charles LA, Keller FG, et al. Topical thrombin and acquired coagulation factor inhibitors: clinical spectrum and laboratory diagnosis. *Am J Hematol* 1994; 45: 128-35.
104. Ryou M, Thompson CC. Tissue adhesives: a review. *Tech Gastrointest Endosc* 2006; 8: 33-7.
105. Datta D, Vlavianos P, Alisa A, Westaby D. Use of fibrin glue (beriplast) in the management of bleeding gastric varices. *Endoscopy* 2003; 35: 675-8.
106. Heneghan MA, Byrne A, Harrison PM. An open pilot study of the effects of a human fibrin glue for endoscopic treatment of patients with acute bleeding from gastric varices. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 422-6.

107. Ramesh J, Limdi JK, Sharma V, Makin AJ. The use of thrombin injections in the management of bleeding gastric varices: a single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 877-82.
108. Zimmer T, Rucktäschel F, Stölzel U, et al. Endoscopic sclerotherapy with fibrin glue as compared with polidocanol to prevent early esophageal variceal rebleeding. *J Hepatol* 1998; 28: 292.
109. Kitano S, Hashizume M, Yamaga H, et al. Human thrombin plus 5 per cent ethanolamine oleate injected to sclerose oesophageal varices: a prospective randomized trial. *Br J Surg* 1989; 76: 715-8.
110. Nakamura R, Bucci LA, Sugawa C, et al. Sclerotherapy of bleeding esophageal varices using a thrombogenic cocktail. *Am Surg* 1991; 57: 226-30.
111. Lyons SD, Sugawa C, Geller ER, Vandenberg DM. Comparison of 1% sodium tetradeceyl sulfate to a thrombogenic sclerosant cocktail for endoscopic sclerotherapy. *Am Surg* 1988; 54: 81-4.
112. Stiegmann GV, Goff JS, Sun JH, Wilborn S. Endoscopic elastic band ligation for active variceal hemorrhage. *Am Surg* 1989; 55: 124-8.
113. Saeed ZA. Endoscopic esophagogastric variceal ligation with a six-shot multiple ligation device. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1570.
114. Garcia-Pagán JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 526-35.
115. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 280-7.
116. Heresbach D, Jacquelinet C, Nouel O, et al. Sclerotherapy versus ligation in hemorrhage caused by rupture of esophageal varices. Direct meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19: 914-20.
117. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1101-4.
118. Ceriani R, Curioni R, Morini L, et al. Sclerotherapy alone (ES) vs sclerotherapy plus terlipressine (EST) vs sclerotherapy plus octreotide (ESO) in the treatment of acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1997; 112: 1238A.
119. Signorelli S, Paris B, Negrin F, et al. Esophageal varices bleeding: comparison between treatment with sclerotherapy alone vs sclerotherapy plus octreotide. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl): 137 A.
120. Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35: 609-15.
121. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996; 111: 138-46.
122. McCormick PA, Dick R, Panagou EB, et al. Emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent shunting as a salvage treatment for uncontrolled variceal hemorrhage. *Br J Surg* 1994; 81: 1324-7.
123. Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004; 40: 793-801.
124. Bösch J, Hanafée WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology* 1969; 92: 1112-4.
125. Rösch J, Keller FS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: present status, comparison with endoscopic therapy and shunt surgery, and future perspectives. *World J Surg* 2001; 25: 337-46.
126. Rössle M, Richter GM, Nöldge G, et al. New non-operative treatment for variceal haemorrhage. *Lancet* 1989; 2: 153.
127. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005; 41: 386.
128. Rössle M, Haag K, Ochs A, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994; 330: 165-71.
129. Cabrera J, Maynar M, Granados R, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1996; 110: 832-9.
130. Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of complications of portal hypertension. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 30-5.
131. Vangeli M, Patch D, Burroughs AK. Salvage tips for uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol* 2002; 37: 703-4.
132. Zheng M, Chen Y, Bai J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 507-16.
133. Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): its time has come. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 437-8.
134. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004; 126: 469-75.
135. Haskal ZJ. Interim US multicenter results of Viatorr ePTFE TIPS enoprostheses trial. *Hepatology* 2003; 38: 293A.
136. Saxon RR. A new era for transjugular intrahepatic portosystemic shunts? *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 217-9.
137. Hausegger KA, Karmel F, Georgieva B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation with the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 239-48.
138. van Buuren HR, Wils A, Rauws EA, et al. Dutch study on the optimal treatment strategy for patients with a first or second occurrence of gastro-oesophageal variceal bleeding: the TIPS-TRUE trial. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 643-5.
139. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, et al. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994; 20: 46-55.
140. Somberg KA, Riegler JL, LaBerge JM, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 549-55.
141. Wright AS, Rikkers LF. Current management of portal hypertension. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 992-1005.
142. Sengstaken RW, Blakemore AH. Balloon tamponade for the control of hemorrhage from esophageal varices. *Ann Surg* 1950; 131: 781-9.

143. Chojkier M, Simpson JA. Esophageal tamponade in the treatment of bleeding varices. A decadel progress report. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 267-72.
144. Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2000; 46: iii1-15.
145. Avgerinos A, Armonis A. Balloon tamponade technique and efficacy in variceal haemorrhage. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 207: 11-6.
146. Panes J, Teres J, Bosh J, Rodes J. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive episodes. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 454-0.
147. Edlich RF, Landé AJ, Goodale RL, Wangenstein OH. Prevention of aspiration pneumonia by continuous esophageal aspiration during esophagogastric tamponade and gastric cooling. *Surgery* 1968; 64: 405-8.
148. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Endobronchial malposition of Sengstaken-Blakemore tube. *J Emerg Med* 2008; 34: 93-4.
149. Collyer TC, Dawson SE, Earl D. Acute upper airway obstruction due to displacement of a Sengstaken-Blakemore tube. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 341-2.
150. Pinto-Marques P, Romãozinho JM, Ferreira M, et al. Esophageal perforation-associated risk with balloon tamponade after endoscopic therapy. Myth or reality? *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 536-9.
151. Bauer JJ, Kreel I, Kark AE. The use of the Sengstaken-Blakemore tube for immediate control of bleeding esophageal varices. *Ann Surg* 1974; 179: 273-7.
152. Boyce HW Jr. Modification the Sengstaken-Blakemore balloon tube. *Nord Hyg Tidskr* 1962; 267: 195-6.
153. Chen H, Sola JE, Lillemo KD. Najczęstsze zabiegi chirurgiczne przy łóżku chorego. Staniszewski A. (red. wyd. pol). Wydawnictwo Urban & Partner, Wrocław 1997.
154. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy* 2006; 38: 896-901.
155. 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; 22: 2149-52.
156. Dahlerup JF, Kruse A, Grønbaek H, Vilstrup H. Therapy of continuously bleeding oesophageal varices by self expanding metal stents. *Ugeskr Laeger* 2007; 169: 2784-5.
157. Matull WR, Cross TJ, Yu D, et al. A removable covered self-expanding metal stent for the management of Sengstaken-Blakemore tube-induced esophageal tear and variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 767-8.
158. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 952-4.
159. De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatment for portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 439-45.
160. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32:461-5.
161. De La Pena J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 41: 572-8.
162. García-Pagán JC, Escorsell A, Moitinho E, Bosch J. Influence of pharmacological agents on portal hemodynamics: basis for its use in the treatment of portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 427-38.
163. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99: 1401-7.
164. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056-9.
165. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, et al. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997; 25: 63-70.
166. Abraczinskas DR, Ookubo R, Grace ND, et al. Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology* 2001; 34: 1096-102.
167. García-Pagán JC, Bosch J. Medical treatment of portal hypertension. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 895-909.
168. Kamath PS. Esophageal variceal bleeding: primary prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 90-3.
169. Saeed ZA, Stiegemann GV, Ramirez FC, et al. Endoscopic variceal ligation is superior to combined ligation and sclerotherapy for esophageal varices: a multicenter prospective trial. *Hepatology* 1997; 25: 71-4.
170. de Franchis R, Dell'Era A, Primignani M. Diagnosis and monitoring of portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 312-7.
171. Levy C, Zein CO, Gomez J, et al. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 803-8.
172. Burton JR Jr, Liangpunsakul S, Lapidus J, et al. Validation of a multivariate model predicting presence and size of varices. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 609-15.
173. Sharma SK, Aggarwal R. Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1909-15.
174. Giannini EG, Zaman A, Kreil A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2511-9.
175. Cammà C, Petta S, Di Marco V, et al. Insulin resistance is a risk factor for esophageal varices in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology* 2009; 49: 195-20.
176. Thabut D, Trabut JB, Massard J, et al. Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int* 2006; 26: 271-8.
177. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006; 45: 230-5.
178. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-7.
179. Kim SH, Kim YJ, Lee JM, et al. Esophageal varices in patients with cirrhosis: multidetector CT esophagography – comparison with endoscopy. *Radiology* 2007; 242: 759-68.

180. D'Amico G, Morabito A. Noninvasive markers of esophageal varices: another round, not the last. *Hepatology* 2004; 39: 30-4.
181. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al.; Portal Hypertension Collaborative Group. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 47: 153-9.
182. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 243-56.
183. Tiani C, Abraldes JG, Bosch J. Portal hypertension: pre-primary and primary prophylaxis of variceal bleeding. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 318-27.
184. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-9.
185. Merkel C, Zoli M, Siringo S, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2915-20.
186. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998; 28: 868-80.
187. Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998; 114: 1296-303.
188. Tacke F, Fiedler K, Trautwein C. A simple clinical score predicts high risk for upper gastrointestinal hemorrhages from varices in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 374-82.
189. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Cales P, et al. Diagnosis of portal hypertension: how and when. In: De Franchis R (ed.) *Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Bovo International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies*. Blackwell Science, Oxford 2001; 36-64.
190. Chen W, Nikolowa D, Fredriksen, SL, Gluud C. Beta-blockers reduce mortality in cirrhotic patients with oesophageal varices who have never bled (Cochrane review). *J Hepatol* 2004; 40 (Suppl 1): 67.
191. Teran JC, Imperiale TF, Mullen KD, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 473-82.
192. Khuro MS, Khuroo NS, Farahat KL, et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347-561.
193. Lo GH, Chen WC, Chen MH, et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 333-8.
194. Schepke M, Kleber G, Nürnberg D, et al.; German Study Group for the Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 40: 65-72.
195. Lay CS, Tsai YT, Lee FY, et al. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 413-9.
196. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-9.
197. Kim T, Shijo H, Kokawa H, et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology* 1997; 25: 307-12.
198. Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1010-5.
199. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001; 33: 1060-4.
200. Rengstorff DS, Bimmoeller KF. A pilot study of 2-octyl cyanoacrylate injection for treatment of gastric fundal varices in humans. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 553-8.
201. Tan PC, Hou MC, Lin HC, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006; 43: 690-7.
202. Yang WL, Tripathi D, Therapondos G, et al. Endoscopic use of human thrombin in bleeding gastric varices. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1381-5.
203. Kravetz D. Prevention of recurrent esophageal variceal hemorrhage: review and current recommendations. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 Suppl 3: S318-22.
204. Gazzera C, Righi D, Valle F, et al. Fifteen years' experience with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) using bare stents: retrospective review of clinical and technical aspects. *Radiol Med* 2009; 114: 83-94.
205. Rikkers LF, Jin G, Langnas AN, Shaw BW Jr. Shunt surgery during the era of liver transplantation. *Ann Surg* 1997; 226: 51-7.
206. Norberto L, Polese L, Cillo U, et al. A randomized study comparing ligation with propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1272-8.
207. Wai CT, Lee KH, Tan KC. Prophylactic variceal ligation is not recommended for patients awaiting live donor liver transplant. *Liver Transpl* 2008; 14: 580.