

Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze – aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP

Treatment of bleeding caused by liver cirrhosis-associated portal hypertension – update of Czech Society of Hepatology guidelines

T. Fejfar¹, T. Vaňásek¹, R. Brůha², P. Hůlek^{1,3}, V. Procházka⁴, J. Petrtyl², J. Lata³

¹ II. interní gastroenterologická klinika LFUK a FN Hradec Králové

² IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LFUK a VFN v Praze

³ Katedra interní oborů, LFOU v Ostravě

⁴ II. interní klinika – gastroenterologická a hepatologická LFUP a FN Olomouc

Souhrn: Varikózní krvácení je nejzávažnější a potenciálně smrtící komplikací portální hypertenze. Adekvátní léčebný postup sestává ze zajištění nemocného volumexpansi a hemosubstitucí, antibiotické profylaxe a zejména z podávání vazoaktivní léčby spolu s endoskopickým ošetřením. V případě selhání je indikována transjugulární intrahepatální portosystémová spojka. Jako most k transjugulární intrahepatální portosystémové spojce či v případě její kontraindikace se zavádí dedikovaný jícnový stent (Danis) nebo balonková sonda. V primární a sekundární profylaxi se uplatňuje léčba neselektivním β -blokátořem a endoskopická léčba. Následující článek přináší aktualizaci doporučení České hepatologické společnosti pro tuto léčbu.

Klíčová slova: portální hypertenze – krvácení – léčba

Summary: Variceal bleeding is one of the severest life threatening complications of portal hypertension. Appropriate treatment includes initial general management, fluid replacement and hemo-substitution, antibiotic prophylaxis, vasoactive medication, and endoscopic treatments. A transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is indicated in cases of failure. A dedicated esophageal metal stent or balloon tamponade is sometimes used as a “bridge” to TIPS placement or in cases of TIPS contraindications. Non-selective β -blockers and endoscopic therapy are used in primary and secondary prophylaxis. The following paper summarises the update to the recommendation of the Czech Society of Hepatology for this treatment.

Key words: portal hypertension – bleeding – treatment

Úvod

Krvácení z varixů při portální hypertenzi (dále jen krvácení) je nejzávažnější a život ohrožující akutní komplikací portální hypertenze. Současně je i třetí nejčastější příčinou krvácení do horní části trávicí trubice [1,2]. Nejčastější příčinou klinicky významné portální hypertenze je v západních zemích jaterní cirhóza, jejíž incidence v posledních letech stále narůstá. Většina nemocných s jaterní cirhózou je v době diagnózy asymptomatických. V případě dekom-

penzace je nemocný krom již zmíněného krvácení ohrožen rozvojem ascitu s rizikem progresu do hepatorenálního syndromu, jaterní encefalopatií nebo oběhovými komplikacemi ve smyslu hepatopulmonálního syndromu či rozvojem portopulmonální hypertenze. Malá část nemocných (5–15 %) má portální hypertenzi z jiné než hepatální (cirhotické) příčiny – pre-, posthepatální nebo kombinované etiologie.

V populaci nemocných s dosud kompenzovanou jaterní cirhózou je roční ri-

ziko krvácení kolem 4 %. U nemocných s již diagnostikovanými významnými varixy (F2–F3) ale přesahuje 10–15 % a v závislosti na dalších faktorech může dosahovat 80 % [3]. Významným ukazatelem rizika krvácení je velikost a vzhled varixů. Kromě samotné velikosti jícnových varixů je důležité posoudit i přítomnost tzv. rizikových znamení (červené body a pruhy) ukazující na místa zeslabené stěny varixu. Smyslem klasifikace není jen morfologicky popsat tvar, velikost a vzhled varixů,

Tab. 1. Klasifikace (popis) jícnových varixů dle NIEC [3].

Tab. 1. Classification (description) of oesophageal varices according to NIEC [3].

Endoskopický nález	Popis varixů	Endoskopický obraz
	malé (F1)	přímé žíly, < 25 % lumen
	střední (F2)	vinuté žíly, 25–50 % lumen
	velké (F3)	vinuté žíly, > 50 % lumen
	přítomnost varovných známek	nejsou/mírné/střední/těžké
Child-Pughova klasifikace	A/B/C	
NIEC – North Italian Endoscopic Club		

Tab. 2. Klasifikace varixů dvoustupňová.

Tab. 2. Two-degree varices classification.

Popis varixů	Velikost varixů
malé (nesignifikantní)	přímé žíly, < 5 mm
velké (signifikantní)	vinuté žíly, > 5 mm

Z pohledu léčebných doporučení k varixům nesignifikantním přistupujeme jako k varixům F1 (podle NIEC) a signifikantním jako k F2 a F3 (podle NIEC).

ale především odhadnout riziko krvácení, a umožnit tím preventivní léčebný zásah. U všech nemocných v době diagnózy chronického pokročilého jaterního onemocnění je proto indikována diagnostická horní endoskopie [1,2]. K popisu nálezu dnes používáme častěji třístupňovou klasifikaci (tab. 1) [3]. Třístupňovou klasifikaci lze v klinické praxi nahradit i dělením na varixy signifikantní (střední a velké podle NIEC (North Italian Endoscopic Club)) a nesignifikantní (malé podle NIEC) a k popisu použít škálu dvoustupňovou (tab. 2). Spolu s velikostí a vzhledem jícnových varixů jsou významnými prediktory rizika krvácení zejména míra pokročilosti jaterního onemocnění, klasifikovaná podle Child-Pughovy klasifikace, a invazivně měřená hodnota portosystémového gradientu. Určení gradientu mezi volným a zaklíněným tlakem v jaterní žíle (HPVG – hepatic venous pressure gradient) se provádí výpočtem rozdílu v invazivně měřeném tlaku ve volné a zaklíněné jaterní žíle. Riziko krvácení i jeho recidivy výrazně stoupá u nemocných ve skupině B a C dle Child-Pughovy klasifikace a při HVPG > 16–20 mm Hg [2].

Úmrtnost na akutní varikózní krvácení v posledních dvou desetiletích

klesá [4]. První ataka krvácení má ale stále vysokou letalitu (15–20 %), přičemž 2/3 nemocných, kteří v důsledku krvácení zemřou, zemře v prvních 24 hod. Krvácení je též spojeno s vysokým rizikem recidivy [5], a to zejména v prvních 5 dnech (40 % recidiv). Riziko recidivy v následujících 6 týdnech postupně klesá. Na druhou stranu je udáváno, že 40–50 % krvácení ustane spontánně [1,2]. Nejčastějším zdrojem krvácení bývají varixy v oblasti jícnu a žaludku, méně často varixy ektopické. Krvácení při portální hypertenzi gastropatii bývá příčinou hemodynamicky významného krvácení vzácně.

Léčba akutní ataky krvácení

Léčba akutní ataky krvácení má probíhat na lůžku oddělení intenzivní péče a vždy vyžaduje multidisciplinární přístup za účasti endoskopického týmu, intenzivisty a radiologa. Základní léčba sestává z komplexního zabezpečení nemocného na lůžku intenzivní péče, podání vazoaktivních léků, které je nutno podat u každého nemocného s podezřením na varikózní krvácení již v přednemocniční péči, a endoskopického ošetření. V případě selhání léčby lze indikovat transjugulární intrahepatální portosystémovou spojku (TIPS) či k pře-

klenutí kritického období použít jícnový stent nebo balonkovou tamponádu.

Přístup k nemocnému v prvním kontaktu

Současně se zajišťováním nemocného s podezřením na krvácení do zažívací trubice na podkladě portální hypertenze v rámci anamnézy cílíme otázky na dobu prvních příznaků, charakter (hematemeza, meléna) a významnost krvácení (počty stolic, oběhové příznaky). Pát-ráme po známkách chronického jaterního onemocnění a portální hypertenze. Zjišťujeme případné předchozí ataky dekompenzace (krvácení, ascites).

Za stálého sledování vitálních funkcí se při fyzikálním vyšetření zaměřujeme i na známky jaterní cirhózy a portální hypertenze (hepatomegalie, splenomegalie, pavoučkovité névy, palmární erytém, projevy jaterní encefalopatie).

Ve vyhodnocení pokročilosti jaterního onemocnění pokračujeme i v dalším průběhu. Se znalostí základních laboratorních parametrů provádíme kalkulaci Child-Pughova a MELD skóre k dalšímu určení závažnosti krvácení, možného selhání léčby i následného výhledu nemocného stran další perspektivy při případném zvažování TIPS a jaterní transplantace.

Zajištění nemocného

Základním opatřením po zajištění adekvátního žilního vstupu je volumová resuscitace pomocí krystaloidů s následnou hemosubstitucí. Přístup k hemosubstituci je v současné době konzervativní s cílem udržení hodnot hemoglobinu (Hb) v rozmezí 70–80 g/l (hematokrit 0,21–0,24), vyjma nemocných s pokračujícím krvácením [1,2]. U nemocných s přidruženými kardiovaskulárními chorobami a vysokým rizikem ischemických komplikací je vhodnější cílová hodnota Hb kolem 100 g/l. Substituce na vyšší hodnoty je dle dostupných dat naopak spojena s vyšším rizikem recidivy krvácení [6]. Korekce protrombinového času/INR pomocí čerstvě mražené plazmy nebo rekombinované faktoru VIIa je indikována u nemocných s vysokým rizikem krvácení [6].

binantního faktoru VII (rVIIa) není v současné době doporučována [2,5], i když existují data ze dvou randomizovaných studií ukazující benefit podání rVIIa u nemocných ve vyšším riziku recidivy krvácení (Child-Pughovo skóre > 8 a aktivní krvácení v době endoskopie) [7,8]. Pro doporučení substituce trombocytů u nemocných s krvácením nejsou v současné době přesvědčivá data.

- Zajištění žilního vstupu, volumová resuscitace krystaloidy,
- zajištění krevních derivátů,
- hemosubstituce na hodnoty Hb 70–80 g/l (u rizikových nemocných cílová hodnota Hb 100 g/l).

Antibiotická profylaxe

Velmi častou komplikací u nemocných s portální hypertenzí při jaterní cirhóze jsou systémové infekce. Je prokázáno, že systémová infekce (spontánní bakteriální peritonitida, pneumonie, infekce močových cest) je jedním ze spouštěcích faktorů krvácení a podílí se na selhání léčby i vyšší úmrtnosti [9]. U všech nemocných s krvácením je proto indikováno podání širokospektrého antibiotika, které zvyšuje úspěšnost zástavy krvácení, snižuje riziko jeho recidivy i celkovou úmrtnost [10–12]. Léčba má být zahájena již v úvodu, pokud možno ještě před endoskopickým ošetřením. Nejvyšší průkaz je pro podání chinolonů a cefalosporinů 3. generace (ceftriaxon) [1,2,5]. Podání cefalosporinu volíme v případě předchozí terapie chinolony nebo nepříznivé epidemiologické situace v příslušném zdravotnickém zařízení [1,2,5]. Nová data ale ukazují, že z tohoto přístupu profitují jen nemocní s pokročilejším jaterním onemocněním (Child-Pughovo skóre B a C) [5,13].

Intravenózní podání širokospektrého antibiotika (chinolony, ceftriaxon).

Terapie jaterní encefalopatie

Krvácení je velmi často spojeno s rozvojem nebo zhoršením jaterní encefalopatie. Léčba v případě manifestní encefalopatie u akutního krvácení je stejná jako v ostatních situacích a sestává zejména z podávání laktulózy (15–30 ml každých 8–12 hod k dosažení 2–3 stolic denně), event. v kombinaci s rifaximinem [14,15]. U rizikových nemocných může být tato léčba indikována i preventivně [5].

Tab. 3. Vazoaktivní léky a jejich doporučené dávkování v léčbě akutního variceálního krvácení [2,5].

Tab. 3. Vasoactive drugs and recommended dosage in the treatment of variceal bleeding [2,5].

Vazoaktivní lék	Doporučená dávka
terlipresin	1–2 mg každé 4 hod i.v.
somatostatin	250 µg bolus i.v., dále kontinuálně 250–500 µg/hod i.v.
octreotid	50 µg bolus i.v., dále kontinuálně 25–50 µg/hod i.v.

falopatie. Léčba v případě manifestní encefalopatie u akutního krvácení je stejná jako v ostatních situacích a sestává zejména z podávání laktulózy (15–30 ml každých 8–12 hod k dosažení 2–3 stolic denně), event. v kombinaci s rifaximinem [14,15]. U rizikových nemocných může být tato léčba indikována i preventivně [5].

Vazoaktivní léčba

Základem léčby akutního krvácení při portální hypertenzi, a to v případě všech možných zdrojů, jsou léky ovlivňující splachnickou perfuzi. V současné době jsou dostupné a v klinické praxi používané terlipresin, somatostatin a octreotid (tab. 3). Vazoaktivní lék má být podán při podezření na krvácení z varixů ještě před endoskopickým ošetřením a pokud možno již při prvním kontaktu s nemocným v přednemocniční péči [1,2,5]. Dále má být podáván po dobu 5 dnů [2,5,16,17].

Nejdéle používaným a v klinických studiích prověřeným lékem je terlipresin. Terlipresin je syntetický analog vazopresinu, selektivní V1 agonista (N-triglycyl-8-lysin-vazopresin). Jako syntetický analog vazopresinu byl poprvé vyroben v roce 1964 v Československu. Působí splachnickou vazokonstrikci s výrazným snížením portálního tlaku a průtoku v portosystémových kolaterálách [18,19]. Jeho biologický poločas (3,5 hod) umožňuje bolusové intermitentní podávání každé 4 hod. Dávka 1–2 mg významně snižuje portální průtok a průtok ve vena azygos. Ve vysokém procentu (75–83 %) vede k zástavě krvácení a dle prospektivních studií prokazatelně snižuje letalitu i riziko

recidivy krvácení [20,21]. Pozitivní je i snížení rizika rozvoje hepatorenálního syndromu [1]. Velmi důležitá je možnost jeho podání již během transportu krvácejícího pacienta do nemocničního zařízení. Nežádoucí účinky nejsou příliš časté, ale kontraindikace je nutno mít vždy na paměti (ischemická choroba srdeční, těžší hypertenze). Opatrnosti je třeba i u nemocných ve vyšším věku. Nejzávažnější komplikací může být periferní i myokardiální ischemie (3 % pacientů). Méně závažnou, ale poměrně častou komplikací bývá diluční hyponatremie, která je častěji pozorována u méně pokročilých pacientů [22]. Jen v menším procentu případů je však příčinou ukončení terapie. Sledování sérového sodíku je ale nutné [5].

Druhým lékem, který můžeme použít v první volbě nebo v případě kontraindikace podání terlipresinu, je somatostatin. Jeho účinek je patrně dán inhibicí sekrece glukagonu, který u nemocných s cirhózou způsobuje vazodilataci. Kontinuální podávání somatostatinu u akutního krvácení snižuje HVP. Nevýhodou je velmi krátký biologický poločas, asi 2 min, což vyžaduje podávání v kontinuální infuzi. Léčbu krvácení zahajujeme podáním bolusu 250–500 µg s následným kontinuálním podáváním 250–500 µg/h [1,2,5]. Podávání vyšší dávky (500 µg/h) je spojeno s lepší kontrolou krvácení a přežitím u nemocných s aktivním krvácením v době endoskopie [23].

Podobné farmakologické účinky jako somatostatin má jeho analog octreotid. V porovnání se somatostatinem je pro klinické použití výhodný jeho delší poločas (90–120 min) a především

podstatně delší farmakologické působení (8–12 hod). Stejně jako somatostatin signifikantně snižuje portální tlak [1,2,5]. V léčbě je podáván v úvodu bolusově (50 µg) s následným infuzním podáním (25–50 µg/hod) [1,2].

I když účinnost terlipresinu v placebem kontrolovaných studiích je dokumentována nejlépe a některé srovnávací práce ukazují větší účinnost terlipresinu na snížení HVPg [24], podle posledních doporučení [5] a metaanalýz [21,25] je použití všech tří léků, jak po stránce zástavy krvácení, prevence recidivy, tak i ovlivnění letality, srovnatelné. V ČR je cena terlipresinu a somatostatinu ve standardním dávkování obdobná.

Vazoaktivní léčba – doporučeno okamžité podání v prvním kontaktu:

- terlipresin 1–2 mg i.v. (a dále 1–2 mg každé 4 hod),
- nebo somatostatin 250 µg i.v. (a dále kontinuálně 250–500 µg/hod),
- nebo octreotid 50 µg i.v. (a dále kontinuálně 25–50 µg/hod).

Endoskopické ošetření

Vzhledem k tomu, že až 30 % nemocných s jaterní cirhózou má nevarikózní zdroj krvácení, je endoskopické vyšetření nezbytné také k potvrzení zdroje krvácení [26]. Dle endoskopického nálezu je akutní krvácení z varixů při portální hypertenzi definováno jako viditelné tekoucí nebo stříkající (nepulzující) krvácení z varixu nebo nálezu stigmat proběhlého krvácení na varixu („white niple sign“) nebo přítomnost krve v žaludku s nálezem signifikantních varixů bez dalšího prokázaného zdroje krvácení [1]. Endoskopická léčba krvácení je spolu s farmakoterapií vazoaktivní látkou základním terapeutickým postupem. Vysoký terapeutický efekt podané vazoaktivní léčby [27,28] umožňuje přistoupit k endoskopii po komplexním zajištění a stabilizaci nemocného. Načasování endoskopie je doporučeno podle současných

dat [1,2,5] nejpozději do 12, lépe do 6 hod od přijetí do nemocnice. U rizikového nemocného (masivní krvácení, obtížný výkon, jaterní encefalopatie, nespoupracující nemocný) je k zajištění dýchacích cest před výkonem obvykle nutná orotracheální intubace.

Pro správné určení zdroje krvácení a následné adekvátní ošetření má velký význam přehlednost během endoskopie. K jejímu dosažení u nemocných s krvácením do horních částí trávicího traktu je Evropskou endoskopickou společností [29] i hepatologickou obcí [5] doporučováno 30–120 min před endoskopií intravenózní podání erytromycinu (250 mg). V této indikaci se využívá silného účinku erytromycinu na žaludeční motilitu. Jeho podání vede k lepšímu přehledu během endoskopie, zkrácení doby endoskopie i snížení potřeby opakovaní vyšetření [30,31]. Intravenózní forma erytromycinu není ale nyní v ČR registrována a lze ji získat a podat jen dle současně platné legislativy pro neregistrované léčivé přípravky (zákon č. 378/2007 Sb., § 8, odst. 3). Doporučení k použití je tedy dáno individuálními možnostmi pracoviště.

Za endoskopickou léčebnou metodu volby akutního krvácení v oblasti jícnu je dnes považována ligace jícnových varixů [2,5], která má v porovnání se sklerotizační léčbou vyšší účinnost a signifikantně nižší výskyt komplikací [32,33]. Nejčastěji provádíme ošetření pomocí multiligátorů a kromě krvácejícího varixu ligujeme i další varixy, a tím provádíme již i sekundární profylaxi. Skleroterapii pomocí 1–3% polidokanolu [34] lze použít v případě, že ligace není technicky možná.

- Před endoskopií podání erytromycinu 250 mg i.v. 30–120 min (dle možností pracoviště, § 8, zákona č. 378/2007 Sb.),
- horní endoskopie po zajištění nemocného, optimálně do 6–12 hod od přijetí,
- ošetření jícnových varixů ligací, pokud nelze, tak skleroterapií.

Kombinace farmakoterapie a endoskopické léčby přináší v současnosti nejlepší kontrolu akutního krvácení a snižuje riziko časných recidiv [35]. Dnes je považována za léčbu 1. linie.

Selhání léčby

V rámci komplexního sledování nemocného je nutno identifikovat faktory predikující možnost selhání terapie, ke kterým patří zejména známky šoku při přijetí, pokročilost jaterního onemocnění (podskupina B a C dle Child-Pughovy klasifikace, MELD skóre > 18), renální insuficience, aktivní krvácení v době endoskopie, s jaterní cirhózou asociovaná trombóza portální žíly, hepatocelulární karcinom (HCC) a zejména vysoký portosystémový gradient (HVPg > 16–20 mmHg) [36–38].

Selhání léčby znamená, že výše uvedená terapie nevedla k zástavě krvácení a krvácení pokračuje nebo po úspěšné hemostáze v úvodu došlo k časným recidivám krvácení, a to do 5 dnů od první ataky krvácení (tab. 4).

Postup při pokračujícím krvácení

Balonková sonda

V případě selhání léčby 1. linie nebo k zajištění nemocného k transportu k definitivnímu ošetření lze použít ke kompresi krvácejícího jícnového varixu balonkovou tamponádu pomocí trojcestné dvoubalonkové Sengstaken-Blakemorovy sondy. Správné technické použití sondy ale není jednoduché a vyžaduje pravidelné školení personálu. Správným zavedením a adekvátní insuflací vzduchem lze dosáhnout hemostázy v 60–90 % případů. Po desulfaci je však riziko recidivy krvácení poměrně veliké (až 50 %). Použití sondy je spojeno i s vysokým rizikem komplikací (10–15 %). Hrozí především aspirace, proto je k zajištění dýchacích cest často nutná současná orotracheální intubace. Při technicky nesprávném použití hrozí i lacerace jícnu. Maximální doba insuflace takto zavedené sondy je 12–24 hod [1,2,5]. Při delším intervalu je vysoké riziko nekrózy jícnu [39].

Jícnový stent

Od roku 2008 se objevují studie prokazující efektivitu použití metalických samoexpandibilních stentů v terapii refrakterního varikózního krvácení [40]. Dedikovaný jícnový stent (SX-ELLA stent Danis) k zástavě nekontrolovatelného krvácení využívá svou expanzní sílu, kterou komprimuje krvácející varix a působí proti portálnímu tlaku. Tím dochází k zástavě krvácení. Jeho zavedení během současné terapeutické endoskopie je díky speciálnímu zavaděči poměrně snadné. Zástavy krvácení dosahuje v 90–100 % [40,41]. Uváděné komplikace jsou poměrně málo závažné. Nejčastěji se jedná o migraci stentu a otlakové ulcerace při horním a dolní okraji hrdla stentu [40–42]. Na základě dosud publikovaných dat je použití dedikovaného jícnového stentu lepší metodou v porovnání s balonkovou sondou [5]. V prospektivní randomizované studii byl prokázán lepší efekt stentu v porovnání s balonkovou tamponádou na zástavu krvácení a zejména nižší počet komplikací [43]. V porovnání s balonkovou sondou přináší i delší období zajištění nemocného. Překlenuje časné období s vysokým rizikem recidivy krvácení s možností zahájení následné adekvátní sekundární profylaxe pomocí neselektivního β -blokátoru (NSBB) ještě v době zavedení stentu. U nemocných s vyšší pokročilostí jaterního onemocnění ve vysokém riziku recidivy umožňuje i delší dobu restituce jaterních funkcí a může být mostem k časnému zavedení TIPS.

Záchranný TIPS

Při selhání metod 1. linie je indikována portosystémová spojka, preferenčně TIPS, nejlépe pomocí expandovaného polytetrafluoroetylen (ePTFE) potaženého stentu [2,5]. Kombinace snížení portálního tlaku vytvořeným zkratem a endovaskulární uzavření zdroje krvácení tkáňovým lepidlem bez nutnosti operační zátěže vede k okamžité zástavě krvácení u 91–100 % nemoc-

Tab. 4. Definice selhání léčby – časná recidiva krvácení (≤ 5 dnů od předchozí ataky).

Tab. 4. Early rebleeding – definition of the treatment failure (up to 5 days since previous attack).

Selhání terapie dle Baveno V [2]

Úmrtí nemocného nebo:

- hematemeza čerstvé krve nebo aspirace ≥ 100 ml čerstvé krve z nazogastrické sondy ≥ 2 hod od zahájení farmakoterapie a/nebo terapeutické endoskopie,
- rozvoj hypovolemického šoku,
- pokles Hb ≥ 30 g/l (9% pokles HKT) během 24 hod bez podávání krevních transfuzí.

Hb – hemoglobin, HKT – hematokrit

ných [44,45]. Třicetidenní recidivy se vyskytují v 7–30 % případů a jsou v převážné většině případů způsobeny akutní okluzí zkratu. Měsíční letalita je popisována mezi 28 a 55 % a je dána zejména závažností stavu, ve kterém nemocní k vytvoření urgentní spojky přicházejí. Velký význam má urgentní TIPS i u nemocných s krvácením ze žaludečních varixů [45], které hůře reaguje na endoskopickou léčbu, a u nemocných s krvácením z portální gastropatie. I TIPS má však své kontraindikace a limitace [46]. Obzvláště u nemocných s významnou jaterní insuficiencí (Child-Pughovo skóre > 13) je úmrtnost po výkonu extrémní a TIPS u nich indikován není [1,2,5,46]. V tomto případě je možné indikovat zavedení jícnového stentu [5] a dále pečlivě aplikovat metody 1. linie. Prognóza těchto nemocných je ale vysoce nepříznivá.

Postup při časně recidivě krvácení

V případě krvácení z jícnových varixů je v případě časně recidivy krvácení (definice v tab. 4) indikováno druhé endoskopické ošetření [5]. Pokud byla první ataka krvácení závažnějšího charakteru nebo je nemocný ve vysokém riziku další recidivy krvácení, je třeba primárně zvážit zavedení TIPS [5].

Selhání komplexní léčby 1. linie

Pokračující krvácení:

- jícnový stent (SX-ELLA stent Danis) nebo přechodně na transport Sengstaken-Blakemorova sonda (max. 24 hod),
- TIPS.

Časná recidiva krvácení:

- opakování endoskopického ošetření.

Při selhání:

- jícnový stent (SX-ELLA stent Danis) nebo přechodně na transport Sengstaken-Blakemorova sonda (max. 24 hod),
- TIPS.

Primární a sekundární prevence

Základní snahou při péči o nemocné s portální hypertenzí je, aby k atace krvácení nebo její recidivě nedošlo. Samozřejmě součástí je terapie základního onemocnění, která riziko dekompenzace a krvácení významně ovlivňuje [5]. Zásadní je řádná dispenzace nemocných a preventivní léčba. Horní endoskopie je u nemocných s jaterní cirhózou indikována vždy v době diagnózy. Intervaly dalších dispenzárních endoskopií by se měly řídit nejen předchozím endoskopickým nálezem, ale i stavem a kompenzací základního jaterního onemocnění (tab. 5) [5].

Primární prevence

Léčebnou intervencí se u nemocného s portální hypertenzí snažíme, aby k varikóznímu krvácení (primární prevence) nebo v ideálním případě ani k rozvoji varixů (preprimární prevence) nedošlo nebo aby riziko příhody bylo alespoň sníženo. Účinná je farmakologická léčba NSBB i endoskopická eradikace varixů ligací. Volba jednoho nebo druhého léčebného postupu je do značné míry na domluvě mezi lé-

Tab. 5. Doporučený interval dispenzárních gastroскопí u kompenzovaných nemocných dle Baveno VI [5].

Tab. 5. Recommended interval of follow-up upper endoscopy in compensated patients according to Baveno VI [5].

Nemocní s progredujícím jaterním onemocněním (trvajícím abúzus alkoholu, nedosažená SVR, obezita u NASH, ...)

- vstupně bez varixů – interval 2 roky
- malé varixy – interval 1 rok

Jaterní onemocnění plně pod kontrolou (plná abstinence, dosaženo SVR, ...)

- vstupně bez varixů – interval 3 roky
- malé varixy – interval 2 roky

SVR – setrvalá virologická odpověď, NASH – nealkoholová steatohepatitida

kařem a pacientem, samozřejmě s ohledem na možné kontraindikace a přidružené choroby. Dosud bylo publikováno 19 prospektivních randomizovaných studií porovnávajících obě metody. Oba přístupy přinášejí srovnatelné výsledky z pohledu přežívání nemocných [47,48]. V prevenci krvácení je mírně účinnější endoskopická léčba [47]. Z pohledu přežívání je tento rozdíl vyvážen pravděpodobně komplexními účinky NSBB [49]. Pro kombinaci obou metod v primární prevenci nejsou relevantní data, ale v případě nemocného ve vysokém riziku první ataky ji můžeme zvážit.

Neselektivní β-blokátory

NSBB snižují HVPG snížením minutového srdečního výdeje a pravděpodobně i přímým působením na splachnickou cirkulaci [50,51]. V hemodynamických studiích byl s pozitivním výsledkem na snížení HVPG testován efekt propranololu, nadololu, timololu, mepindololu a karvedilolu [49]. Největší množství dat pochází ze studií s propranololem. Jako nejúčinnější na snížení portálního tlaku se dnes považuje karvedilol, NSBB působící i jako α1-antagonista [49,52], který je účinnější i u vyššího procenta nemocných než propranolol (31 vs. 43 %) [49]. Jako další prospěšný efekt karvedilolu je popisován jeho antioxidační, antifibrotický a protizánětlivý účinek [53–55]. Jako ukazatele odpovědi na léčbu by při jeho podávání mohly sloužit známky endoteliální dysfunkce [56].

Použití karvedilolu v klinické praxi je ale spojeno s vyšším rizikem nežádoucích účinků [57]. Proto je doporučováno začít léčbu nízkou iniciační dávkou 3,125 mg 2x denně a je doporučeno dávku zvyšovat velmi pozvolna dle tolerance s cílovou dávkou 6,25 mg 2x denně. V ČR je karvedilol běžně dostupný. Propranolol lze předepsat jen jako magistraliter připravovaný lék.

V klinické praxi se v indikaci β-blokátoru řídíme jak pokročilostí jaterního onemocnění, přidruženými chorobami a snášenlivostí, tak i aktuálním endoskopickým nálezem.

Velmi rozporuplné jsou názory na profylaktickou léčbu NSBB u nemocných bez varixů (preprimární prevence). Jsou sice data ukazující, že tento postup může bránit rozvoji varixů u nemocných s HVPG nad 10 mmHg, kteří odpoví na léčbu β-blokátorem snížením HVPG alespoň o 10 % [58], ale plošné podávání β-blokátoru u této skupiny nemocných v současné době doporučeno není [2,5].

U nemocných s malými varixy (F1) ještě bez přítomnosti dalších rizikových faktorů (červené známky na varixech, Child-Pugh C) je benefit z profylaktické léčby NSBB z části dokumentován a v současné době je akceptován jako spíše prospěšný [2,5]. K terapii NSBB jsou ale již indikováni nemocní s malými varixy a přítomností varovných známek na varixech nebo patřící do skupiny C dle Child-Pughovy klasifikace. U nemocných s hodnotou HVPG nad 10 mmHg bychom měli po-

stupovat obdobně [58] nebo zkrátit interval endoskopických kontrol.

U nemocných se signifikantními varixy (F2–F3) je v současné době podávání NSBB standardem. Jeho podávání vede ke snížení rizika krvácení (RR 0,54; 95% CI 0,39 ± 0,74; NNT 11 (potřebný počet léčených pacientů – number needed to treat)) i snížení úmrtnosti (RR 0,75; 95% CI 0,57 ± 1,06) [59]. V případě použití propranololu je možným a částečným ukazatelem efektivity léčby dosažení bazální srdeční frekvence 55 pulzů/min či snížení klidové frekvence o 20 % proti vstupním hodnotám. U terapie karvedilolem tyto parametry přínosné nejsou. V případě plošné dostupnosti měření HVPG by optimálním přístupem byla řízená terapie s ověřením efektu léčby invazivním měřením. Základním ukazatelem odpovědi na léčbu je průkaz poklesu HVPG pod 12 mmHg nebo snížení alespoň o 20 % proti výchozím hodnotám. Poměrně velká část nemocných (46–75 % podle zvoleného preparátu) na podání β-blokátoru poklesem HVPG neodpoví [1,2,56,58,59]. Vzhledem k vysokému výskytu nežádoucích účinků je i problematická spolupráce nemocných. Zde hraje velkou úlohu adekvátní edukace nemocných.

Přidání izosorbid 5-mononitrátu do terapie vedlo dle některých studií k dalšímu snížení rizika krvácení [60]. Bylo však spojeno s vyšším výskytem nežádoucích účinků a vliv na úmrtnost prokázán nebyl. V současné době v primární prevenci jeho přidání do kombinace doporučováno není [2,5].

Endoskopická eradikace jícnových varixů

Endoskopická ligace jícnových varixů je jako alternativa k farmakoterapii indikována dle volby nemocného a lékaře nebo u nemocných s kontraindikací či intolerancí farmakoterapie a při jejím selhání. Data ukazují, že použití ligace snižuje riziko krvácení v průměru o 64 % (RR 0,36; 95% CI 0,26–0,5; NNT 4), úmrtnost na krvá-

cení o 80 % (RR 0,20; 95% CI 0,11–0,39; NNT 7) i úmrtnost celkovou (RR 0,55; 95% CI 0,43–0,71; NNT 5) [61]. V metaanalýzách v porovnání s farmakoterapií je pak stejně efektivní ve snížení letality a spíše efektivnější ve snížení rizika krvácení [47] za cenu vyššího rizika závažnějších komplikací [5]. Některé studie dokonce prokázaly snížení úmrtnosti v porovnání s terapií β -blokátorem, ale multivariantní analýza tento závěr nepotvrdila [47].

Ekonomická náročnost obou metod se regionálně liší. Pro ČR data porovnávací ekonomickou efektivitu nejsou, a i proto je preferován individuální přístup.

Pacient bez varixů:

- sledování (tab. 5).

Malé varixy (F1) bez dalších rizikových faktorů:

- terapie NSBB (karvedilol, propranolol) možná.

Varixy F2 a F3 nebo F1 + rizikové faktory (červené skvrny, Child-Pugh C):

- NSBB (karvedilol, propranolol),
- nebo endoskopická ligace.

Sekundární prevence

Po první epizodě krvácení jsou nemocní v horizontu 2 let vystaveni riziku recidivy krvácení (tab. 6) v 60–63 % [62]. Sekundární prevence má být proto zahájena hned po zvládnutí akutní ataky.

Časný TIPS

Indikace k časnému TIPS provedenému do 72 hod od ataky krvácení by měla být s respektem ke kontraindikacím TIPS racionálně zvážena u všech nemocných s vysokým rizikem recidivy krvácení. To jsou nemocní ve skupině C Child-Pughovy klasifikace a ve skupině B s aktivním krvácením v době endoskopie navzdory současně podávané vazoaktivní terapii [5]. Toto doporučení se zakládá na datech prokazujících vysoké riziko recidivy krvácení u nemocných s vy-

Tab. 6. Definice selhání léčby – pozdní recidiva krvácení (≥ 5 dnů od předchozí ataky).

Tab. 6. Rebleeding – definition of treatment failure (≥ 5 days since previous attack).

Selhání sekundární profylaxe dle Baveno V [2]

klinicky závažná recidiva krvácení s melénou nebo hematemézou vyžadující:

- přijetí do nemocnice,
- podání transfuzí,
- pokles Hb o ≥ 30 g/l,
- úmrtí do 6 týdnů.

Hb – hemoglobin

sokým portosystémovým gradientem a u nemocných s pokročilejším jaterním onemocněním. V roce 2004 byla publikována práce dokumentující pozitivní efekt časného snížení portosystémového gradientu pomocí TIPS u rizikových nemocných po proběhlém varikózním krvácení, kdy ve skupině nemocných s HVPG > 20 mm Hg měřeným do 72 hod po atace krvácení byl dokumentován jasný pozitivní efekt zavedení časného TIPS. V této studii se prokázalo snížené riziko recidivy krvácení a snížení jak časně, tak roční úmrtnosti [63]. V následujících 11 letech pak byly publikovány další dvě multicentrické studie již definující rizikové pacienty na podkladě klinických dat. I v těchto studiích [64,65] byl jasně prokázán pozitivní efekt časného TIPS (ePTFE) se zlepšeným přežíváním nemocných v horizontu 6 týdnů (97 vs. 67 %; NNT 3,3) i 1 roku (86 vs. 61 %; NNT 4,0) [64] v porovnání se standardní sekundární prevencí. Je nutné zdůraznit, že těchto dobrých výsledků bylo dosaženo v selektované skupině s vyloučením nemocných s trombózou porty, HCC přesahujícím milánská kritéria, závažnějším srdečním selháváním a významnou renální insuficiencí (S-kreatinin > 265 μ mol/l). Indikace časného TIPS je od roku 2010, kdy byla prvně uvedena v doporučeních z Bavena [2], ve většině terciálních evropských centrech akceptována [5].

V případě, že nemocný není kandidátem časného TIPS, zahájíme sekundární profylaxi farmakoterapií NSBB

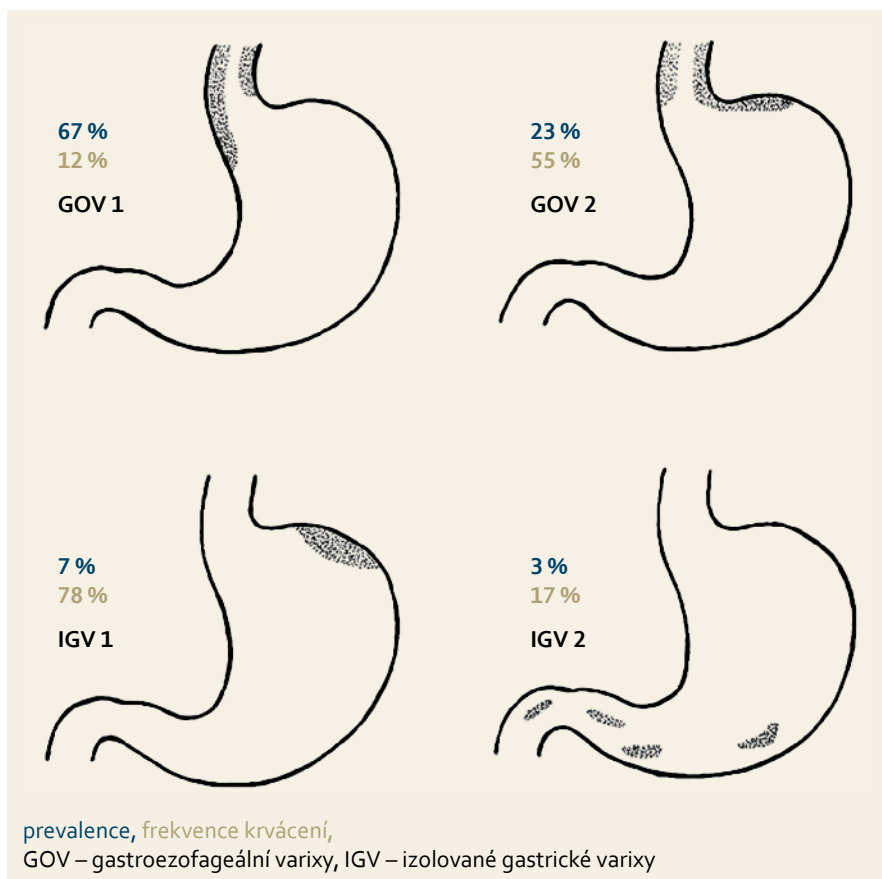
(karvedilol, propranolol, nadolol) v kombinaci s endoskopickou eradikací jícnových varixů [1,2,5].

Kombinovaná léčba

Farmakoterapie NSBB v sekundární prevenci snižuje riziko recidivy krvácení v průměru z 60–63 na 42 % spolu se signifikantním snížením letality (z 27 na 20 %) [66]. Optimální je kombinace s endoskopickou ligací jícnových varixů [66,67]. Skleroterapie pro vysoký výskyt komplikací (až 14 %) spolu s vyšším počtem sezení nutných k dosažení eradikace není v současné době již preferovaným přístupem. Ani kombinace skleroterapie a ligace se neprokázala jako efektivnější [1,2].

V případě, že nemocný nemůže být současně léčen β -blokátorem, není dnes endoskopická léčba jako monoterapie doporučována [5]. V tomto případě by měla být na základě endoskopického nálezu, kdy není dosaženo eradikace varixů, a dle pokročilosti jaterního onemocnění zvážena indikace k TIPS [5]. U nemocných ve skupině A a B dle Childa a Pugha případně posoudit možnost indikace k chirurgické portosystémové spojení [1,2]. Je potřeba zvážit i jaterní transplantaci.

Problematická je skupina s pokročilejším jaterním onemocněním ve skupině Child-Pugh B a C, zejména pak nemocní s refrakterním ascitem. Objevuje se stále více prací prokazujících u těchto nemocných i negativní efekt β -blokátoru s rizikem zhoršení oběhových parametrů a zkráceným



Obr. 1. Klasifikace žaludečních varixů dle Sarina et al [74].

Fig. 1. Classification of gastric varices according to Sarin et al. [74].

přežíváním [68–71]. V případě, že je v rámci sekundární prevence indikována terapie NSBB, je u nemocných s refrakterním ascitem nutné velmi pečlivé monitorování hodnot krevního tlaku, sérového sodíku, kreatininu a v případě zhoršení těchto parametrů včas dávku β -blokátoru redukovat nebo léčbu NSBB ukončit [5]. V tomto případě by měla být primárně zvažena indikace jaterní transplantace nebo indikace k TIPS.

Rizikový nemocný (Child-Pugh C nebo B s aktivním krvácením v době endoskopie):

- zvažení časného TIPS (preferenčně ePTFE).

Nerizikový nemocný:

- NSBB (karvedilol, propranolol, CAVE nemocní s ascitem) + endoskopická ligace,

- v případě kontraindikace podání NSBB zvažení TIPS, OLTx (ortotopická transplantace jater – ortotopic liver transplantation), u nemocných Child-Pugh A a B možno zvažet chirurgickou portosystémovou spojku.

Žaludeční varixy

Žaludeční varixy se tvoří u 5–33 % nemocných s portální hypertenzí a zdrojem krvácení jsou v 5–10 % (25% riziko krvácení v horizontu 2 let) [72]. U žaludečních varixů má prognostický význam kromě rozlišení velikosti varixu, pokročilosti jaterního onemocnění (Child-Pughova klasifikace) a přítomnosti varovných známek také lokalizace varixu [73,74]. K jejich popisu je v současné době nejčastěji užívána klasifikace dle Sarina [74] (obr. 1). Z prognostického hlediska jsou nejzávažnějším nálezem izolované gastrické varixy

(IGV) v oblasti žaludečního fundu (IGV 2. typu), které jsou zdrojem krvácení až v 78 % [73,75].

Léčba akutní ataky krvácení

V případě akutního krvácení z varixů žaludku je základní léčba vč. farmakoterapie identická jako u krvácení z varixů jícnových. Odlišná je však léčba endoskopická, při které je za metodu volby u gastroezofageálních varixů 2. typu (GOV 2) a IGV považováno použití okluze krvácejícího varixu syntetickým či přirozeným tkáňovým lepidlem [1,2,5]. Nejlépe zdokumentovaný efekt je při užití syntetického N-butyl-2-cyanoakrylátu (Histoacryl®) [76,77]. U gastroezofageálních varixů 1. typu (GOV 1) lze provést i ligaci. Použití jiných hemostatických metod, jako hemoklipů, polidokanolu nebo endoloopty, není podpořeno adekvátními daty.

Jako záchrannou léčbu nelze z podstaty problému použít dedikovaný jícnový stent nebo klasickou Sengstaken-Blakemorovu balonkovou sondu, ale sondu jednobalonkovou (Linton-Nichlasova). V případě selhání léčby je indikována TIPS [2,5,78].

Endoskopické ošetření akutního krvácení ze žaludečních varixů – dle typu varixů:

- IGV a GOV 2 – tkáňové lepidlo (N-butyl-2-cyanoakrylát),
- GOV 1 – tkáňové lepidlo (N-butyl-2-cyanoakrylát) nebo endoskopická ligace (lokalizace v blízkosti gastroezofageální junkce),
- selhání – TIPS.

Primární a sekundární prevence

Doporučené postupy v případě žaludečních varixů jsou založeny na méně obsáhlých důkazech než u varixů jícnových.

U GOV 1 v primární prevenci můžeme volit mezi léčbou β -blokátorem a léčbou endoskopickou. Po endoskopické léčbě jícnových varixů dochází v určitém procentu k vymizení

často asociovaných GOV 1 (30–60 %) a GOV 2 (20 %). Proto je při souběhu těchto nálezů doporučováno začít eradikací varixů jícnových a v léčbě varixů žaludečních pokračovat až tehdy, pokud po 6 týdnech od ošetření nedojde k jejich vymizení. V sekundární prevenci volíme mezi farmakoterapií a endoskopií nebo TIPS [2,5].

V případě GOV 2 a IGV v primární prevenci můžeme volit mezi léčbou endoskopickou s aplikací tkáňového lepidla a léčbou NSBB [5]. Existují povzbuzivá data preferující endoskopický přístup, ale zatím nejsou přijata v obecných doporučeních [5]. V sekundární prevenci je doporučováno zavedení TIPS nebo pokračování v endoskopické eradikaci aplikací tkáňového lepidla [2,5]. S ohledem na pokročilost jaterního onemocnění je třeba vždy zvažovat i možnost jaterní transplantace.

Sekundární prevence

Rizikový nemocný (Child-Pugh C nebo B s aktivním krvácením v době endoskopie):

- zvážení časného TIPS (ePTFE) do 72 hod od ataky krvácení.

Nerizikový nemocný:

- IGV nebo GOV 2 – TIPS (ePTFE) nebo endoskopická eradikace (N-butyl-cyanoakrylát) + NSBB (karvedilol, propranolol),
- GOV 1 – NSBB (karvedilol, propranolol) + endoskopická ligace nebo syntetické tkáňové lepidlo (N-butyl-cyanoakrylát).

Primární prevence

- NSBB (karvedilol, propranolol) nebo endoskopická eradikace aplikací N-butyl-2-cyanoakrylátu.

Souhrn současných doporučení

Terapie akutního krvácení

Zajištění cévních vstupů, komplexní péče o nemocného na lůžku intenzivní péče. Vyhodnocení závažnosti krvácení, pokročilosti jaterního onemocnění a dalších rizikových faktorů.

Volumexpanze, hemosubstituce (na hodnoty Hb 70–80 g/l).

Vazoaktivní léčba (celková doba podání 5 dnů):

- terlipresin 1–2 mg i.v. každé 4 hod,
- nebo somatostatin 250–500 µg bolus i.v. a dále kontinuálně 250 až 500 µg/hod. i.v.,
- nebo octreotid 50 µg bolus i.v. a dále kontinuálně 25–50 µg/hod. i.v.

Podání širokospektrého antibiotika (chinolony, ceftriaxon).

Podání erytromycinu 30–120 min před endoskopií 250 mg i.v. (dle možnosti pracoviště).

Endoskopické ošetření nejpozději do 6–12 hod od přijetí:

1. jícnové varixy – preferenčně ligace, při technických potížích sklerotizace,
2. žaludeční varixy – a) GOV 2 a IGV: N-butyl-cyanoakrylát; b) GOV 1: ligace nebo N-butyl-cyanoakrylát.

Terapie manifestní jaterní encefalopatie.

Selhání léčby

Jícnové varixy

Záchranná léčba:

- dedikovaný jícnový stent (Danis) nebo balonková tamponáda (max. 12 až 24 hod) jako most k dalšímu ošetření,
- TIPS (ePTFE).

Při časných recidivě (do 5 dnů):

- opakování endoskopického ošetření,
- u rizikových nemocných TIPS (ePTFE).

Žaludeční varixy

Záchranná léčba:

- TIPS (ePTFE).

Sekundární prevence

Jícnové varixy

Nemocný s vysokým rizikem (Child-Pugh C nebo B s aktivním krvácením v době endoskopie):

- zvážení časného TIPS (ePTFE) do 72 hod od ataky krvácení.

Nemocný s nižším rizikem – zahájení co nejdříve po atace krvácení:

- kombinovaná léčba NSBB + eradikace endoskopickou ligací.

Pokud nelze podávat NSBB (nesnášenlivost, kontraindikace): TIPS, OLTx, u nemocných Child-Pugh A a B ke zvážení chirurgická portosystémová spojka.

Žaludeční varixy

Nemocný s vysokým rizikem (Child-Pugh C nebo B s aktivním krvácením v době endoskopie):

- zvážení časného TIPS (ePTFE) do 72 hod od ataky krvácení.

Nemocný s nižším rizikem:

1. IGV nebo GOV 2:

- endoskopická eradikace (N-butyl-cyanoakrylát) + NSBB,
- nebo TIPS (ePTFE).

2. GOV 1:

- NSBB + endoskopická ligace nebo syntetické tkáňové lepidlo (N-butyl-cyanoakrylát).

Při selhání sekundární prevence: TIPS (ePTFE), OLTx, u nemocných Child-Pugh A a B ke zvážení chirurgická portosystémová spojka.

Primární prevence

Jícnové varixy

Nemocný bez varixů – sledování.

Malé (F1 varixy) – možná léčba NSBB. F2 a F3 varixy a F1 + varovné známky nebo Child-Pugh C – NSBB nebo endoskopická eradikace varixů ligací.

Žaludeční varixy

1. GOV 2 a IGV:

- NSBB (karvedilol, propranolol)
- nebo endoskopická eradikace aplikací N-butyl-2-cyanoakrylátu.

2. GOV 1: možná navíc endoskopická ligace.

Použité zkratky

ePTFE – expandovaný polytetrafluoroetylen (stent potažený ePTFE)

EVL – endoskopická ligace varixů (endoscopic variceal ligation)

GOV – gastroezofageální varixy

Hb – hemoglobin
 HCC – hepatocelulární karcinom
 HVPG – gradient mezi volným a zaklíněným tlakem v jaterní žíle (hepatic venous pressure gradient)
 IGV – izolované gastrické varixy
 INR – international normalized ratio
 NIEC – North Italian Endoscopic Club
 NNT – potřebný počet léčených pacientů (number needed to treat)
 NSBB – neselektivní β -blokátory
 OLTx – ortotopická transplantace jater
 SBP – spontánní bakteriální peritonitida
 TIPS – transjugulární intrahepatální porto-systémová spojka

Literatura

- De Franchis R (ed). Portal hypertension IV: proceedings of the Fourth Baveno International Consensus Workshop. Oxford: Blackwell Publishing 2006.
- De Franchis R (ed). Portal hypertension V: proceedings of the Fifth Baveno International Consensus Workshop. 5th ed. London: Wiley-Blackwell press 2011.
- North Italian Endoscopic Club for Study and treatment of esophageal varices. Prediction of the first variceal haemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicentre study. *N Engl J Med* 1988; 319(15): 983–989.
- Carbonell N, Pauwels A, Sarfaty L et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40(3): 652–659.
- De Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63(3): 743–752. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- Villanueva C, Colomo A, Bosch J, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368(1): 11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1211801.
- Bosch J, Thabut D, Albillos A et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised, controlled trial. *Hepatology* 2008; 47(5): 1604–1614. doi: 10.1002/hep.22216.
- Bendtsen F, D'Amico G, Rusch E et al. Effect of recombinant Factor VIIa on outcome of acute variceal bleeding: an individual patient based meta-analysis of two controlled trials. *J Hepatol* 2014; 61(2): 252–259. doi: 10.1016/j.jhep.2014.03.035.
- 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(5): 1207–1212.
- 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(6): 1655–1661.
- Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002907.
- Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8(9): CD002907. doi: 10.1002/14651858.CD002907.pub2.
- Tandon P, Abraldes JG, Keough A et al. Risk of bacterial infection in patients with cirrhosis and acute variceal hemorrhage, based on Child-Pugh class, and effects of antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(6): 1189–1196. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.019.
- American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61(3): 642–659. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.042.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60(2): 715–735. doi: 10.1002/hep.27210.
- Hůlek P, Krajina A (eds.). Current Practice of TIPS. Hradec Králové: Olga Štambergová 2001: 213.
- Brůha R, Mareček Z, Procházka V et al. Double-blind randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of 10-day to 5-day terlipressin treatment of bleeding esophageal varices. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(90): 390–394.
- Merkel C, Gatta A, Bolognesi M et al. Hemodynamic changes of systemic, hepatic and splenic circulation following triglycyl-lysine-vasopressin administration in alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1988; 33(9): 1103–1109.
- Møller S, Hansen EF, Becker U et al. Central and systemic haemodynamic effect of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 2000; 20(1): 51–59.
- Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD002147.
- Wells M, Chande N, Adams P. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(11): 1267–1278. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05088.x.
- Yim SY, Seo YS, Jung CH et al. Risk factors for developing hyponatremia during terlipressin treatment: a retrospective analyses in variceal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(7): 607–612. doi: 10.1097/MCG.0000000000000217.
- Moitinho E, Planas R, Bañares R et al. Multicenter randomised controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001; 35(6): 712–718.
- Vilanova C, Planella M, Aycil C et al. Hemodynamic effects of terlipressin and high somatostatin dose during acute variceal bleeding in nonresponders to the usual somatostatin dose. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(3): 624–630.
- Seo YS, Park SY, Kim MY et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014; 60: 954–963. doi: 10.1002/hep.27006.
- Svoboda P, Konečný M, Martínek A et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 165(3): 266–270. doi: 10.5507/bp.2012.029.
- D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124(5): 1277–1291.
- D'Amico G, Pagliaro L, Pietrosi G et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD002233. doi: 10.1002/14651858.CD002233.pub2.
- Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers JE et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47(10): 1–46. doi: 10.1055/s-0034-1393172.
- Bai Y, Guo JF, Li ZS. Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(2): 166–171. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04708.x.
- Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ et al. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19(5): 205–210. doi: 10.4103/1319-3767.118120.
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS et al. Emergency banding ligation versus sclerother-

- apy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25(5): 1101–1104.
33. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006; 45(4): 560–567.
34. Vaňásek T. Endoskopické diagnostické a terapeutické metody. In: Ehrmann J, Hůlek P. *Hepatologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2010: 88–99.
35. Bañares R, Albilos A, Rincon D et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35(3): 609–615.
36. Abraldes JG, Vilanueva C, Bañares R et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008; 48: 229–236.
37. D'Amico G, de Franchis R, Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38(3): 599–612.
38. Cárdenas A, Ginès 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 (4 Pt 1): 671–676.
39. Avgerinos A, Armonis A. Balloon tamponade technique and efficacy in variceal haemorrhage. *Scand J Gastroenterol* 1994 Suppl; 207: 11–16.
40. Zehetner J, Shamiyeh A, Wayand W et al. Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent. *Surg Endosc* 2008; 22(10): 149–152. doi: 10.1007/s00464-008-0009-7.
41. Wright G, Lewis H, Hogan B et al. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. *Gastrointest Endosc* 2010; 71(1): 71–78. doi: 10.1016/j.gie.2009.07.028.
42. Fejfar T, Šafka V, Jirkovský V et al. Danišův jícnový stent v terapii varikózního krvácení. *Gastroent Hepatol* 2013; 67(2): 98–103.
43. Escorsell À, Pavel O, Cárdenas A et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: a multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016; 63(6): 1957–1967. doi: 10.1002/hep.28360.
44. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996; 111(1): 138–146.
45. Chau TN, Patch D, Chan YW et al. "Salvage" transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1998; 114(5): 981–987.
46. Krajina A, Hůlek P, Fejfar T et al. Quality improvement guidelines for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(6): 1295–1300. doi: 10.1007/s00270-012-0493-y.
47. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention of oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD004544. doi: 10.1002/14651858.CD004544.pub2.
48. Drastich P, Lata J, Petřtýl J et al. Endoscopic variceal band ligation compared with propranolol for prophylaxis of first variceal bleeding. *Ann Hepatol* 2011; 10(2): 142–149.
49. Tripathi D, Hayes PC. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liv Int* 2014; 34(5): 655–667. doi: 10.1111/liv.12360.
50. Ohnishi K, Nakayama T, Saito M et al. Effects of propranolol on portal hemodynamics in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1985; 80(2): 132–135.
51. Mastai R, Bosch J, Navasa M et al. Effects of alpha-adrenergic stimulation and beta-adrenergic blockade on azygos blood flow and splanchnic haemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1987; 4(1): 71–79.
52. E. Sinagra, Perricone G, D'Amico M et al. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(6): 557–568. doi: 10.1111/apt.12634.
53. Akbas H, Ozden M, Kanko M et al. Protective antioxidant effects of carvedilol in a rat model of ischaemia-reperfusion injury. *J Int Med Res* 2005; 33: 528–536.
54. Hamdy N, El Demerdash E. New therapeutic aspect for carvedilol: antifibrotic effects of carvedilol in chronic carbon tetrachloride-induced liver damage. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 261(3): 292–299. doi: 10.1016/j.taap.2012.04.012.
55. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(18): 2227–2236.
56. Bruha R, Vitek L, Petřtýl J et al. Effect of carvedilol on portal hypertension depends on the degree of endothelial activation and inflammatory changes. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(12): 1454–1463.
57. Lo GH, Chen WC, Wang HM et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus nadolol plus isosorbide mononitrate for the prevention of variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(11): 1681–1687. doi:10.1111/j.1440-1746.2012.07244.x.
58. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353(21): 2254–2261.
59. Vlachogiannakos J, Goulis J, Patch D et al. Review article: primary prophylaxis for portal hypertensive bleeding in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(7): 851–860.
60. Tripathi D, Hayes PC. Review article: a drug therapy for the prevention of variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(3): 291–310.
61. Imperiale T, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33(4): 802–807.
62. Grace N, Lo GH, Nevens F et al. Preventing rebleeding in 2010. In: De Franchis R et al. *Portal hypertension V. Proceedings of the Fifth Baveno International Consensus Workshop*. 5th ed. London: Wiley-Blackwell press 2011.
63. Monescillo A, Martínez-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(4): 793–801.
64. Garcia-Pagán JC, Caca K, Bureau C et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2370–2379. doi: 10.1056/NEJMoa0910102.
65. Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013; 58(1): 45–50. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.020.
66. Lo GH, Lai KW, Cheng JS et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralofate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomised trial. *Hepatology* 2000; 32(3): 461–465.
67. de la Peña J, Brullet E, Sanchez-Hernández E et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 41(3): 572–578.
68. Sersté T, Francoz C, Durand F et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cir-

rheosis and refractory ascites: a cross-over study. *J Hepatol* 2011; 55(4): 794–799. doi: 10.1016/j.jhep.2011.01.034.

69. Sersté T, Melot C, Francoz C et al. Deleterious effect of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010; 52(3): 1017–1022. doi: 10.1002/hep.23775.

70. Krag A, Wiest R, Albillos A et al. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effect of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012; 61(7): 967–969. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301348.

71. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60(3): 643–653. doi: 10.1016/j.jhep.2013.09.016.

72. Garcia-Tsao, Sanyal AJ, Grace ND et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46(3): 922–938.

73. Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic and radiologic approach to the management

of gastric varices. *Gastroenterology* 2004; 126(4): 1175–1189.

74. 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(6): 1343–1349.

75. Sarin SK, Kumar A. Gastric varices: profile, classification and management. *Am J Gastroenterol* 1989; 84(10): 1244–1249.

76. 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(5): 1060–1064.

77. Tan PC, Hou MC, Lin HC et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal haemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006; 43(4): 690–697.

78. Tripathi D, Therapondos G, Jackson E et al. The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices: clinical and haemodynamic correlations. *Gut* 2002; 51(2): 270–274.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Výborem České hepatologické společnosti ČLS JEP text schválen 7. 3. 2017.

*MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D.
II. interní gastroenterologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
tomas.fejfar@fnhk.cz*

XLV. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNY

Výroční kongres České hepatologické společnosti ČLS JEP
s mezinárodní účastí

10. – 12. května 2017
Olomouc | Kongresové centrum
NH COLLECTION OLOMOUC CONGRESS

Pořadatel
Česká hepatologická společnost ČLS JEP
ve spolupráci s Českou lékařskou společností JEP

Organizátor
Congress Prague



www.ces-hep.cz
www.congressprague.cz/mhd2017