

# Krvareći varikoziteti jednjaka i želuca - akutna komplikacija kronične bolesti

---

**Trakoštanec, Dora**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:667757>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dora Trakoštanec

KRVAREĆI VARIKOZITETI JEDNJAKA I ŽELUCA -  
AKUTNA KOMPLIKACIJA KRONIČNE BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dora Trakoštanec

KRVAREĆI VARIKOZITETI JEDNJAKA I ŽELUCA -  
AKUTNA KOMPLIKACIJA KRONIČNE BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: prof.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

\_\_\_\_\_, pred

povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Sandra Milić, dr.med.

2. Doc.dr.sc. Vanja Licul, dr.med.

3. Doc.dr.sc. Neven Franjić, dr.med

Rad sadrži 49 stranica, 3 tablice, 5 slika i 72 literaturna navoda.

## ZAHVALA

*Najiskrenije se zahvaljujem svom mentoru, profesoru Goranu Poropatu, na neizmjerne podršci, iskazanom strpljenju i neprocjenjivim savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada. Vaše znanje, entuzijizam i poticajna riječ bili su ključni faktori u mom akademskom razvoju, te sam iznimno zahvalna na privilegiji što sam imala priliku imati vas za mentora.*

*Nikako ne bih mogla zanemariti velikodušnost i bezuvjetnu podršku mog dečka. Tvoje ohrabrenje, vjera u moje sposobnosti i tvoje snažno rame za oslonac bili su neizmjerni izvori motivacije tijekom cijelog procesa pisanja ovog rada. Hvala ti što si mi bio podrška i vjerovao u mene.*

*Također, želim izraziti zahvalnost svojim prijateljima, obitelji, a posebno sestri Nini i djedu Gabrijelu, koji su bili uz mene svih šest godina studija medicine. Vaša podrška, neumorni ohrabrujući razgovori i neprekidno vjerovanje u moje sposobnosti bili su nezamjenjivi motivatori u mojem putovanju. Vaša prisutnost u mom životu činila je ovu akademsku avanturu mnogo ljepšom i nezaboravnom.*

*Na kraju, zahvaljujem svim osobama koje su me inspirirale, bilo da su to kolege studenti, mentori, pacijenti ili profesori iz drugih područja. Svaka interakcija s vama donijela je novu perspektivu i spoznaju koja je obogatila moje znanje.*

*Hvala vam svima na vašoj podršci, ljubavi i povjerenju koje ste mi pružili tijekom ovog putovanja. Ovaj diplomski rad posvećujem vama s iskrenom zahvalnošću i ponosom. Bez vas sve bi bilo teže.*

# SADRŽAJ

1. Uvod .....	1
2. Svrha rada.....	2
3. Portalna hipertenzija.....	2
3.1.Patogeneza .....	3
3.2.Klasifikacija portalne hipertenzije.....	5
3.3 Dijagnoza portalne hipertenzije.....	6
3.3.1 Invazivne metode .....	6
3.3.2.Neinvazivne metode.....	8
4. Ciroza .....	9
4.1.Klasifikacija težine bolesti.....	9
4.2. Kompenzirana.....	11
4.3. Dekompenzirana .....	12
4.4. Utvrđivanje stadija ciroze.....	14
5. Varikoziteti.....	15
5.1. Tipovi varikoziteta.....	15
5.2. Ambulantni pristup varikozitetima.....	18
5.3. Liječenje .....	19
5.3.1 Primarna profilaksa krvarenja.....	19
5.3.2.NSBB i EBL .....	21
5.3.3. Terapija akutnog krvarenja varikoziteta jednjaka.....	22
5.3.4. Vazoaktivni lijekovi.....	25
5.3.5.TIPS .....	27
5.3.6.Terapija akutnog krvarenja varikoziteta želuca .....	29
5.3.7.Sekundarna profilaksa varikoznih krvarenja .....	34
6. Rasprava .....	36
7. Zaključak.....	37
8. Sažetak .....	38
9. Summary .....	39
10. Literatura .....	40
11. Životopis.....	49

## Popis skraćenica i akronima

PH-portalna hipertenzija

CTP- Child-Turcotte-Pugh

PPG- eng. *portal pressure gradient*, hrv. portalni venski gradijent

GOV-gastroezofagealni varikoziteti

VH- varikozno krvarenje

TIPS-eng. *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*, hrv. Tansjugularni intrahepatični portosistemiški shunt

HSC-eng. *hepatic stellate cells*, hrv.zvjezdaste jetrene stanice

SEC-eng. *sinusoidal epithelial cells*, hrv.sinusoidalne epitelne stanice

NO-dušični oksid

CSHP-eng. *clinically significant portal hypertension*, hrv.klinički značajna portalna hipertenzija

CP-Child-Pugh

HS-Kupfferove stanice

HRV-eng.*high risk varices*, hrv.visokorizični varikoziteti

EGD-ezofagogastroduodenoskopija

EUS-endoskopski ultrazvuk

HVPG-eng. *hepatic venous pressure gradient*, hrv.gradijent jetrenog venskog tlaka

TE-tranzijentna elastografija

LSM- eng. *liver stiffness measure*, hrv.mjerenje tvrdoće jetre

cACDL- kompenzirana uznapredovala kronična jetrena bolest

EV- ezofagealni varikoziteti

SVT-tromboza splenične vene

GT-želučani varikoziteti

NSBB-neselektivni beta blokeri

EBL-endoskopska ligacija gunicama

GES-gastroezofagealni spoj

BRTO-eng. *balloon-occluded retrograde transvenous obliteration*, hrv. balonom okludirana retrogradna transvenozna obliteracija

EVLIS-EVL i skleroterapija

GRS-gastrorenalni shunt

IPP-inhibitori protonske pumpe



## 1. Uvod

Ciroza je jedna od najčešćih kroničnih bolesti jetre i jedan od 11 najčešćih uzroka smrti, a treći vodeći uzrok smrti u dobi od 45 do 64 godine. Čak 90% pacijenata s vremenom razvije portalnu hipertenziju (PH) koja u većini slučajeva predstavlja stanje koje prethodi smrti. PH se također može javiti i u odsutnosti ciroze, a tada se naziva ne-cirotična PH. Većina komplikacija koja se pojavljuje u pacijenata s dekompenziranom cirozom, a podrazumijevaju razvoj gastroezofagealnih varikoziteta, pojavu ascitesa, hepatopulonalni sindrom, hepatorenalni sindrom, hipersplenizam i čak hepatocelularni karcinom, povezana je s daljnjim napredovanjem portalne hipertenzije (1). Varikoziteti su najčešće prisutni u pacijenata koji spadaju u Child-Turcotte-Pugh (CTP) C kategoriju (85% pacijenata), dok kod onih koji spadaju u CTP kategoriju A su nešto rjeđi (40% pacijenata). Ezofagealni varikoziteti češći su od želučanih, a pojavljuju se u otprilike 50% do 60% pacijenata s kompenziranom cirozom i u otprilike 85% pacijenata s dekompenziranom (2). Želučani se pojavljuju u 15% pacijenata s kompenziranom pa do 25% u onih s dekompenziranom cirozom. Gastroezofagealni varikoziteti (GOV) i varikozno krvarenje (VH) predstavljaju kliničku prekretnicu tijekom jetrene ciroze jer su usko povezani s težinom portalne hipertenzije i definiraju specifične faze u napredovanju bolesti (2). Povišeni protok krvi kroz portosistemske kapilare, nastale zbog portalne hipertenzije, vodi dilataciji submukoznih vena na način da stvara povišeni tlak unutar samih varikoziteta te vrši pritisak na njihovu stijenku. Mehanizam krvarenja najbolje se može opisati Laplacetovim zakonom – napetost stijenke povezana s transmularnim pritiskom  $\times$  radijus varikoziteta podijeljen s debljinom stijenke varikoziteta. Povećanje portalnog tlaka dovodi do povećanog protoka kroz varikozitete i povećanja tlaka unutar varikoziteta. Istraživanja su pokazala da bolesnici s HPVG-om manjim od 12 mm Hg (pri čemu su normalne vrijednosti 3-5 mm HG) ne razvijaju krvarenje iz varikoznih vena. Međutim, HPVG veći od 20 mm Hg povezuje se s

povećanim rizikom od neuspjeha kontrole krvarenja i pojavom ranog ponovnog krvarenja i smrti (3). VH predstavlja životno ugrožavajuću komplikaciju ciroze i jedna je od komplikacija koju vežemo uz dekompenzacijski tijek bolesti. Cilj probira i nadzora varikoziteta je identificirati pacijente s visokorizičnim varikozitetima koji imaju velik rizik od pojave krvarenja kako bi se na vrijeme provele preventivne metode. Zahvaljujući novim metodama liječenja i dijagnostike, posebice upotrebom neinvazivnih metoda, olakšana je procjena stupnja portalne PH i nalaza koji ukazuje postojanje GOV-a (1,3).

## **2. Svrha rada**

Svrha ovog rada je prikaziti pregled napredovanja najčešće kronične jetrene bolesti do stanja u kojem dolazi do stvaranja komplikacija bolesti, s naglaskom na razvijanje varikoziteta. Budući da razvijanjem varikoziteta dolazi do velike mogućnosti krvarenja iz istih, bitno je prevenirati njihov nastanak, a u slučaju već razvijenih varikoziteta prevenirati njihovo krvarenje. Budući da su krvarenja iz varikoziteta među najčešćim uzrocima smrti kod tih pacijenata, u ovom se radu detaljnije prikazuje pregled njihove dijagnoze, zbrinjavanja i liječenja.

## **3. Portalna hipertenzija**

PH je klinički sindrom karakteriziran povišenjem portalnog venskog gradijenta (PPG) zbog kojeg dolazi do hemodinamske nestabilnosti i pojave teških komplikacija bolesti kao što je ascites, encefalopatija i krvarenje iz varikoziteta. Povišenje portalnog venskog gradijenta definira se kao razlika tlaka između portalne vene, distalno od opstrukcije (proksimalno od tromba u slučaju tromboze portalne vene i u hepatičnim sinusoidama u slučaju ciroze), i donje šuplje vene. Najčešći uzrok je ciroza. Normalni portalni venski gradijent je između 1 i 5 mm

Hg, a vrijednosti veće od 5 ukazuju na postojanje PH. Kada govorimo o cirozi, vrijednosti veće od 5, a manje od 10 mm Hg smatraju se blagim ili klinički beznačajnim, dok one veće od 10 mm Hg već predstavljaju klinički značajan problem jer su povezane s razvojem gastroezofagealnih varikoziteta (GOV) i pojavom kliničkih znakova koji označuju dekompenzaciju (ascites, krvarenje iz varikoziteta, encefalopatija) (4). Pacijenti s dekompenziranim stadijem ciroze kod kojih je uporabom farmakološke terapije ili transjugularnim portosistemskim shuntom (TIPS) reducirani portalni tlak imaju smanjeno daljnje napredovanje tijekom dekompenzacije i bolje preživljenje (5,6).

### **3.1. Patogeneza**

U svim slučajevima PH prvo dolazi do povećanja otpora portalnom protoku krvi, praćeno povišenjem otpora u portalom venskom priljevu. Ovisno u kojem dijelu dolazi do povišenja otpora, PH različito se klasificira. Budući da je najčešći uzrok PH ciroza, u daljnjem tekstu slijedi detaljnije objašnjenje patogenetskog tijeka u cirozi.

Napredovanjem kronične jetrene bolesti, bilo kojeg uzroka, dolazi do adaptacijskih promjena u jetrenim sinusoidama. Uglavnom dolazi do fenotipskih i funkcionalnih promjena u jetrenim zvjezdastim stanicama (HSC) i sinusoidalnim epitelnim stanicama (SEC). Na jetrenu ozljedu, HSC reagira promjenama u skladištenju ili aktivnosti proizvodnje vitamina A i taloženjem matriksa u jetrenim sinusoidama. Isto tako dolazi do gubitka fenestra SEC pri čemu dolazi do kapilarizacije sinusoida zbog depozita bazalne membrane. Kapilarizacija može već rano utjecati na povišenje intrahepatičnog otpora i nastajanje fibroze. Sam značaj angiogeneze sastoji se od rasta i proliferacije endotelnih stanica koje dovode upravo do prethodno navedenih posljedica (7,8).

Nadalje, još jedan od čimbenika jest disfunkcija endotela, tj. vazokonstrikcija. Kontrakcija miofibroblasta koji se nalaze u Disseovom prostoru doprinosi povišenju intrahepatičnog tlaka.

Ozljeđeni hepatociti otpuštaju citokine i uzrokuju upalu koja stimulira HSC i vodi njenoj transformaciji u kontraktilne miofibroblaste. Kao odgovor na jetrenu ozljedu, SEC može isto tako povećati kontraktilnosti pomoću presinusoidalnih stanica. Endotelna disfunkcija dalje doprinosi kontraktilnosti jer se smanjuje proizvodnja potentnih vazodilatatora kao što je dušični oksid (NO) i smanjeno se otpuštaju vazodilatatori (npr. endotelini). Ova potencijalno reverzibilna komponentna PH predstavlja sve do 1/3 svih uzroka povišenog hepatičnog tlaka. (7,9). Kod pacijenata s cirozom, trombotska okluzija intrahepatičnih vena i sinusoida uzrokuje fibrozu intime i opstrukciju vena koje vode gubitku parenhima, tj. funkcionalnih stanica hepatocita, i njihovu zamjenu fibrinskim tkivom. Također, razvitak tromba u hepatičnim sinusoidama može aktivirati HSC putem proteaza-aktivnih receptora koji su odgovorni za stvaranje depozita u ekstracelularnom matriksu (7).

Povišenje intrahepatičnog vaskularnog otpora vodi do povišenja tlaka u portalnom venskom sustavu čime se stvara pritisak na splahnhične krvne žile i dovodi do otpuštanja vazodilatatora kao što je NO. Konstantna vazodilatacija splahnhičnih arterija je ključan faktor u progresiji i pogoršanju PH vodeći na taj način razvitku klinički značajne PH (CSHP). Splahnhična vazodilatacija također utječe na sistemski krvotok uzrokujući sniženje srednjeg arterijskog tlaka i sniženje efektivnog arterijskog volumena krvi zbog čega se aktivira neurohumoralni sustav, dolazi do retencije soli i vode i povišenja srčanog minutnog volumena, tj. dolazi do začaranog kruga hiperdinamskog stanja koje dalje povisuje portalni tlak (9). Translokacija bakterija ili bakterijskih produkata iz intestinalnog lumena u sistemsku cirkulaciju je karakterističnija kod pacijenata s dekompenziranom cirozom, ali se može javiti i kod pacijenata s kompenziranom. Trenutno se smatra da je bakterijska translokacija posljedica i otežavajući faktor PH. Crijevne bakterije stvaraju i stimuliraju HSC i Kupfferove stanice (KS) dovodeći do fibrogenetskih promjena i kontraktilnog fenotipa HSC kao i KC aktiviranu stimuliranu fibrogenezu. Aktivirane HSC stvaraju lokalne medijatore (VEGF, angiopoetin-1) koji stimuliraju angiogenezu u SEC

pogoršavajući PH. Nadalje, upala uzrokovana bakterijama doprinosi pogoršanju sistemske hiperdinamske cirkulacije i disfunkciji ostalih organa. Upalnim markerima može se predvidjeti dekompenzacija u pacijenata s kompenziranom cirozom i smrtnost pacijenata s dekompenziranom cirozom (7,10).

### **3.2.Klasifikacija portalne hipertenzije**

PH je uzrokovana opstrukcijom u portalnom krvotoku koja se može pojaviti u različitim dijelovima portalnog venskog sustava. Tako će se proksimalno od opstrukcije javiti hipertenzija, odnosno povišenje tlaka, dok će distalno od opstrukcije tlak biti normalan. Ovisno gdje se opstrukcija nalazi, PH se klasificira kao prehepatična (kod opstrukcije u spleničnoj veni, portalnoj veni prije ulaska u jetru, mezenteričnoj veni), intrahepatična (kod opstrukcije u samoj jetri) i posthepatična (kada se opstrukcija nalazi izvan jetre). Obzirom na mjesto opstrukcije jetrenih sinusoida, intrahepatičnu PH možemo još dodatno podijeliti na presinusoidalnu, sinusoidalnu i postsinusoidalnu. Različiti tipovi PH uzrokovani su brojnim etiološkim faktorima te se i drugačije klinički manifestiraju. Kada govorimo o odraslim pojedincima, ciroza uzrokuje više od 90% svih slučajeva PH, dok se na drugom mjestu najčešćih uzroka nalazi tromboza portalne vene. Kod pacijenata s prehepatičnom i presinusoidalnom PH ascites nije glavna klinička manifestacija budući da je njihova jetrena funkcija uredna. Takvi pacijenti imaju bolju prognozu nego oni sa sinusoidalnim i postsinusoidalnim ili poshepatičnim tipom PH. Pacijenti sa sinusoidalnom, postsinusoidalnom i posthepatičnom PH imaju veću šansu nastanka GOV-a i varikoznih krvarenja. Razvitak ascitesa često je udružen s razvitkom jetrene insuficijencije (4).

### **3.3 Dijagnoza portalne hipertenzije**

Dijagnoza PH se postavlja kada se prisutnost portosistemskih abdominalnih kolaterala može vidjeti gornjom endoskopijom (GOV) ili nekim od slikovnih metoda. Također, u diferencijalnu dijagnozu splenomegalije i/ili trombocitopenije treba u obzir uzeti PH. Zbog smještaja portalnog krvotoka između dvije kapilarne mreže, hepatičnih sinusoida i splahnhičnih kapilara, direktan pristup portalnoj veni veoma je kompliciran pa je osmišljen drugačiji invazivni pristup za dijagnozu PH i/ili određivanja stupnja jetrene ciroze (4). Također, za dijagnozu se osim invazivnih metoda mogu koristiti i neinvazivni testovi.

#### **3.3.1 Invazivne metode**

Kao slučajan nalaz ezofagogastroduodenoskopijom se mogu naći GOV zbog kojih se postavlja dijagnoza PH i daljnje traganje njenih uzroka (uglavnom se traga za uzrokom ciroze, ili ako ne, slikovnim metodama potvrđuje se (ili isključuje) tromboza portalne vene). Varikoziteti koji nastaju kao posljedica PH su veći u donjem dijelu jednjaka, a progresivno se smanjuju kako se endoskop povlači. Varikoziteti koji su veći u gornjem dijelu jednjaka, a manji u području donjeg jednjačnog sfinktera nisu nastali kao posljedica PH, ali mogu biti posljedica opstrukcije donje šuplje vene najčešće uzrokovane tumorom ili trombozom zbog vaskularne kateterizacije (4).

U pacijenata s cirozom kod kojih su nađeni GOV, utvrđuje se postojanje CSPH jer se pokazalo da oni imaju HVPG od najmanje 10 do 12 mm Hg (10).

U zadnjem desetljeću velik broj studija pokazao je da bi endoskopski ultrazvuk (EUS) mogao biti koristan u procjeni PH. Paraezofagealni varikoziteti i lijeva gastrična vena bolje se vizualiziraju EUS-om, i ne samo da koreliraju sa veličinom varikoziteta nego se može i predivjeti ponovna pojava varikoziteta nakon ligacije ili skleroterapije (11).

Mjerenje portalnog tlaka odnosi se uglavnom na bolesnike s jetrenom cirozom. No, odsustvo sinusoidalne PH u pacijenata s GOV ili kolateralama ne znači da ona ne postoji nego označava postojanje prehepatične ili presinusoidalne PH. Mjerenje PH direktno putem portalne vene ili neke od njenih grana pokazalo se nepreciznim i netočnim, jer njen iznos može biti izravno promijenjen samim postupkom koji se koristi za mjerenje, a i porastom intraabdominalnog tlaka (12). Nadalje, ove tehnike su veoma invazivne, tehnički zahtjevne, predstavljaju određeni rizik i ukoliko se izvode pod općom anestezijom mogu utjecati na sam iznos tlaka budući da duboka sedacija utječe na splahnličnu hemodinamiku. Direktno mjerenje tlaka portalne vene izvodi se rutinski prilikom TIPS procedure (12).

Gradijent jetrenog venskog tlaka (HVPG) je najčešće korištena indirektna metoda za mjerenje portalnog tlaka i smatra se zlatnim standardom u dijagnostici. HVPG se izračunava oduzimanjem FHVP, mjere sistemskog tlaka, od WHVP, mjere hepatičnog sinusoidalnog tlaka. Normalne vrijednosti su od 3 do 5 mm Hg. Vrijednosti iznad 5 mm Hg označavaju PH. Kod pacijenata s kroničnom jetrenom bolešću, prisustvo PH ukazuje na postojanje ciroze. 10% pacijenata s histološkim dokazom ciroze ima normalan HVPG. Kako je i prethodno spomenuto, HVPG koji iznosi 10 mm Hg ili više u pacijenata s kompenziranom cirozom i bez GOV-a predviđa razvoj GOV-a, dekompenzacije i hepatocelularnog karcinoma (13). Kod pacijenata s CSHP (sa ili bez varikoziteta), HVPG veći od 16 mm Hg predviđa razvoj dekompenzacije, dok u pacijenata s akutim krvarećim varikozitetima vrijednosti HVPG-a veće od 20 mm Hg predviđaju ponavljanja krvarenja iz istih, neuspjeh liječenja i viši mortalitet. Jedno značajno istraživanje 2008 godine ispitalo je HVPG kao prediktor terapijskog neuspjeha kod pacijenata s akutno krvarećim varikozitetima. Rezultati su pokazali da je HVPG > 20 mmHg usitinu povezan s terapijskim neuspjehom, ali i da s CH pacijenti C kategorije također bilježe lošiji ishod (14). Pacijenti s prehepatičnom ili presinusoidalnom PH, kod kojih je tlak u sinusoidama normalan, vrijednost HVPG-a će biti normalne ili blago povišene. U pacijenata s

posthepatičnom PH, uglavnom kod onih sa srčanim zatajenjem, vrijednosti HVPG-a će isto tako biti normalne jer je zapravo visoki hepatalni sinusoidalni tlak odraz visokog sistemskog tlaka (15).

### **3.3.2. Neinvazivne metode**

Utvrđivanje prisutnosti GOV-a i vrijednosti PH je veoma bitno u pacijenata s cirozom zbog daljnjeg tijeka liječenja i postavljanja prognoze. No, EGD i postupak mjerenja HVPG-a ipak sa sobom nose neke rizike pa su oni rezervirani za izvođenje samo u specijaliziranim centrima.

Progresivno nakupljanje fibroze u jetri koje vodi cirozi povezano je sa povećanjem jetrene tvrdoće. Ta tvrdoća može se mjeriti tranzijentnom elastografijom (TE) koja je veoma korisna u stagingu jetrene fibroze kod pacijenata s kroničnom jetrenom bolešću. Isto tako koristi se i za procjenu stupnja PH i prisutnosti varikoziteta kod pacijenata s cirozom (16). Također, pokazala se dobra korelacija između same procjene tvrdoće jetre i HVPG-a kod pacijenata sa uznapredovalom jetrenom fibrozom ili cirozom. Najbolja povezanost između HVPG i mjerenja jetrene tvrdoće (LSM) vidi se kada su vrijednosti HVPG između 5 i 10 do 12 mm Hg što odgovara vrijednosti definicije blage PH karakterizirane početkom povišenja intrahepatičnog otpora. Povezanost postoji sve negdje do vrijednosti od 12 mm Hg nakon koje počinje padati jer dolazi do smanjenja hepatičnog protoka koji je dodatni faktor koji doprinosi PH (17).

LSM ima sposobnost identificiranja pacijenata sa CSHP, a isto tako i utvrditi postojanje visokorizičnih varikoziteta. Pa tako pacijenti s LSM manjom od 20 kPa i trombocitima višim od 150.000/mm<sup>3</sup> prema Bavenovom VI konsenzusu najvjerojatnije nemaju HRV. S ovim kriterijima, EGD bi se mogla izbjeći u 21% slučajeva, a samo manje od 5% pacijenata ne bi bilo prepoznato kao oni koji imaju HRV (4,17).



## 4. Ciroza

Ciroza jetre je bolest koja je rasprostranjena širom svijeta, a može biti uzrokovana brojnim faktorima. Neki od njih su prevelika konzumacija alkohola, nealkoholna masna bolest jetre, infekcija virusom hepatitisa B ili C, autoimune bolesti, kolestatske bolesti, bolesti nakupljanja željeza i bakra, pretilost i druge. Bolest se razvije nakon dugog perioda upale zbog koje dolazi do gubitka normalnog jetrenog parenhima kojeg zamjenjuje fibroza i regeneratorni čvorići koji dalje vode portalnoj hipertenziji. Bolest napreduje od asimptomatske faze (kompenzirane ciroze) do simptomatske faze (dekompenzirana ciroza), a komplikacije bolesti često rezultiraju hospitalizacijom, narušenom kvalitetom života i visokim mortalitetom. Progresivna portalna hipertenzija, sistemska upala i zatajenje jetre uvjetuju ishod same bolesti (18). Terapijski pristup cirozi temelji se na liječenju njenih uzroka i komplikacija, a ponekad zahtijeva i transplantaciju jetre.

### 4.1. Klasifikacija težine bolesti

Child-Pugh klasifikacija i MELD bodovanje koriste se u procjeni težine jetrene bolesti te u potrebi za transplantacijom samog organa.

Child-Pugh (CP) klasifikacija (nazivana i Child-Pugh-Turcotte (CTP) klasifikacija) primarno je osmišljena u svrhu predviđanja mortaliteta kod cirotičnih pacijenata. Originalno su je konceptualizirali Child i Turcotte 1964. godine kako bi olakšali selekciju pacijenata koji će profitirati od elektivne operacije koja se radila sa svrhom portalne dekompresije (19). Tako je nastala podjela pacijenata u tri kategorije; A – oni s očuvanom jetrenom funkcijom, B – umjereno oštećena jetrena funkcija i C – oni s uznapredovalnom jetrenom disfunkcijom. Taj prvi način bodovanja koristio je pet kliničkih i laboratorijskih kriterija za kategorizaciju: serumski bilirubin, serumski albumini, ascites, neurološki poremećaj i nutritivni klinički status.

Bodovanje je kasnije izmijenio Child koji je umjesto nutritivnog statusa dodao protrombinsko vrijeme (19).

Svakom od tih kriterija dodijeljen je određeni bod ovisno o stupnju poremećaja;

Tablica 1. CP bodovanje (19)

ENCEFALOPATIJA	ne postoji=1 bod	1 i 2 stupnja=2 boda	3 i 4 stupnja=3 boda
ASCITES	ne postoji=1 bod	blagi=2 boda	umjereni=3 boda
BILIRUBIN	manji od 2 mg/ml=1 bod	2 do 3 mg/ml=2 boda	iznad 3 mg/ml=3 boda
ALBUMINI	veći od 3.5mg/ml=1 bod	2.8 do 3.5mg/ml=2 boda	manji od 2.8 mg/ml=3 boda
PROTROMBINSKO VRIJEME*	kraće od 4 sec=1 bod	od 4 do 6 sec=2 boda	Iznad 6 sec=3 boda

\*INR se često može koristiti kao zamjena za PT, gdje INR manji od 1.7=1 bod, od 1.7 do 2.2=2 boda i INR iznad 2.2=3 boda.

Prema tome, ozbiljnost ciroze možemo podijeliti u tri kategorije (vidi tablicu 2.);

Tablica 2. CP klasifikacija (19)

Child-Pugh A	Od 5 do 6 bodova
Child-Pugh B	Od 7 do 9 bodova
Child-Pugh C	Od 10 do 15 bodova

Transplantacija jetre predstavlja jedini terapijski način izlječenja uznapredovale jetrene bolesti, a MELD bodovni sustav razvijen je kako bi se njime procjenila tromjesečna smrtnost takvih bolesnika. Da bi se uzeli u obzir za transplantaciju, kandidati moraju obavljati redovite kontrole laboratorijskih nalaza (20). To podrazumijeva provjeru ekskrecijske sposobnosti jetre (izlučivanje bilirubina), njenu sintetsku sposobnost u smislu stvaranja faktora zgrušavanja (INR i protrombin), bubrežnu funkciju (kreatinin), natrij (Na) kao marker značajne jetrene bolesti. Bodovanje se kreće od 6 do maksimalno 40 bodova, a mjeri težinu jetrene bolesti (21). Bodovi se mogu mijenjati ovisno o pacijentovom trenutnom stanju. Sustav je razvijen sa svrhom dodijele organa najugroženijim pacijentima (20).

Tablica 3. Ovisnost vrijednosti MELD o učestalosti izrade laboratorijskih pretraga funkcije jetre (20)

MELD	Obnavljanje nalaza	Starost nalaza
>25	Svakih 7 dana	Ne stariji od 2 dana
19-24	Svakih 30 dana	Ne stariji od 7 dana
11-18	Svakih 90 dana	Ne stariji od 14 dana
< ili jednako 10	Svakih 365 dana	Ne stariji od 30 dana

#### 4.2. Kompenzirana

Za kompenzirani stadij jetrene ciroze koristi se i naziv kompenzirana uznapredovala kronična jetrena bolest ili cACLD, a označuje stadij ciroze i teške fibroze u asimptomatskih pacijenata koji imaju veliku šansu od razvijanja komplikacija. Svi pacijenti kod kojih postoji sumnja od cACLD trebali bi biti upućeni gastroenterologu zbog detaljnije obrade i početka liječenja. Svi pacijenti koji imaju kroničnu bolest jetre poznata uzroka, a kod kojih je TE utvrđen određen

stupanj tvrdoće jetrenog parenhima, pokazuju visoku sumnju na cACLD. Budući da TE često pokazuje lažno pozitivne rezultate, za definitivnu potvrdu trebalo bi učiniti dva mjerenja u dva različita dana. Vrijednosti TE <10 kPa, u odsutnosti ostalih kliničkih znakova, isključuju cACLD, vrijednosti između 10 i 15 kPa sugeriraju postojanje cACLD, no zahtijevaju daljnje testove za potvrdu, dok vrijednosti >15 kPa visoko sugeriraju postojanje iste (22). Za definitivnu dijagnozu koristi se biopsija jetre, CPA, gornja endoskopija, mjerenje HVPG.

### **4.3. Dekompenzirana**

Normalan tijek ciroze u početku je karakteriziran tihim, asimptomatskim periodom, sve do trenutka kada pogoršanje portalne hipertenzije i jetrene funkcije ne stvore karakterističnu kliničku sliku. Za vrijeme asimptomatske faze bolesti, obično nazivane stadijem kompenzirane ciroze, pacijenti mogu imati dobru kvalitetu života, a bolest može proći nezapažena i do nekoliko godina. Dekompenciju označava razvoj kliničkih znakova od kojih su najučestaliji ascites, krvarenje, encefalopatija i žutica (23). Od pojave nekih od prethodno navedenih kliničkih znakova, bolest obično značajno brže napreduje ka smrti ili jetrenoj transplantaciji. Ubrzanje daljnje progresije bolesti može biti uzrokovano razvitkom ostalih komplikacija kao što su ponavljana krvarenja, akutna bubrežna ozljeda, hepato-pulmonalni sindrom, portopulmonarna hipertenzija, cirotična kardiomiopatija i bakterijske infekcije. Pa tako bakterijske infekcije, kao i hepatocelularni karcinom, mogu ubrzati sam tijek bolesti u bilo kojoj fazi bolesti, a osobito u stadiju dekompenzirane jetrene ciroze (24).

Prelazak iz kompenzirane asimptomatske ciroze u dekompenziranu cirozu bilježi stopu od 5% do 7% godišnje (25). Jednom kada se pojavi dekompenzacija, ciroza postaje sistemska bolest s multiorganskom/multisistemskom disfunkcijom (26). U ovom stadiju, pacijenti postaju značajno podložniji bakterijskim infekcijama upravo zbog prirode same bolesti koja je

povezana s imunološkom disfunkcijom, a uključuje poremećaje i prirođene i stečene imunosti. Zbog svih ovih poremećaja dolazi do pogoršanja u prognozi preživljenja te ona kod dekompenziranih pacijenata iznosi otprilike dvije godine, u odnosu na kompenziranu cirozu gdje pacijenti dožive 12 i više godina (25).

Kliničke manifestacije nastaju kao posljedica hemodinamskog poremećaja s razvojem hiperdinamske cirkulacije koja se uglavnom pojavljuje u splahnničnom bazenu posljedično arterijskoj vazodilataciji. Zbog toga dolazi do smanjenja volumena u sistemskoj cirkulaciji i hipoperfuzije perifernih organa od kojih je bubreg najzahvaćeniji (9). Aktiviraju se regulatorni mehanizmi, arginin-vazopresinska sekrecija, renin-angiotenzinski sustav i simpatikus koji zadržavaju vodu i natrij te formiraju ascites. Isto tako bolest je definirana stanjem kronične upale i povišenih cirkulirajućih citokina i kemokina, a posljedično cirkulirajućim bakterijama i bakterijskim produktima nastalih uslijed bakterijske translokacije. To je zato što bolesnici s cirozom jetre imaju povećanu inestinalnu permeabilnost i promijenjen sastav crijevne mikrobiote. I neke druge slične molekule koje nastaju nekrozom i apoptozom jetrenih stanica, a uvjetovane su lokalnom upalnom reakcijom, slično djeluju na imunološki sustav. Tada dolazi do aktivacije stanica koje oslobađaju proinflamatorne molekule, a koje dalje uzrokuju cirkulatornu disfunkciju i za posljedicu imaju multiorgansko oštećenje (27).

Trenutne strategije za profilaksu i liječenje dekompenzacije i zatajenje organa u cirozi zasnivaju se na prevenciji i poboljšanju ishoda svake od komplikacija kao što je bubrežna retencija soli koja dovodi do nastajanja ascitesa, produkcija amonijaka i jetrena encefalopatija, efektivna hipervolemija nakon obilnih paracenteza ili kod hepatorenalnog sindroma, bubrežna disfunkcija uzrokovana spontanom bakterijskim peritonitisom i intestinalna disbioza ili bakterijsko prerastanje u pacijenata koji su predisponirani razvitku infekcija.

#### 4.4. Utvrđivanje stadija ciroze

Utvrđivanje stadija ciroze posebno je bitno kod pristupa liječenju GOV-a, a stadije dijelimo na kompenzirani i dekompenzirani. Pacijenti tako mogu prelaziti iz jednog stadija u drugi – iz kompenziranog u dekompenzirani. Prema Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasifikaciji, pacijenti koji spadaju u kategoriju CTP-A su u kompenziranoj, a pacijenti CTP-B/C kategorije su uglavnom u dekompenziranoj fazi bolesti (28).

Kompenzirana ciroza je uglavnom asimptomatska, a njezina dijagnoza se uglavnom temelji na kliničkim znakovima kao što je nalaz otvrdnuća ili povećanja lijevog jetrenog režnja, splenomegalije, spider nevusa ili palmarnog eritema. Nadalje, u laboratorijskim nalazima može se vidjeti trombocitopenija, smanjenje sintetske funkcije jetre koje se očituje abnormalnim albuminima, INR-om i bilirubinom. Ultrazvučno se vidi nodularna jetra, sa ili bez nalaza portalne hipertenzije na koju upućuje rekanalizirana umbilikalna vena, portosistemske kolaterale i splenomegalija. Nalaz fibroscana (jetrene elastografije) ukoliko je kod pacijenta nađeno otvrdnuće jetre veće od 15 kPa u dva različita mjerenja, te u krajnjim slučajevima dijagnozu je moguće postaviti i biopsijom (29). Gornjom endoskopijom mogu se pronaći varikoziteti.

Dekompenzirani stadij ciroze je, međutim lakše dijagnosticirati budući da se prezentira komplikacijama same bolesti kao što je ascites, jetrena encefalopatija i/ili krvareći varikoziteti. Uz sugerirajuće simptome i znakove, za konačnu potvrdu dijagnoze potrebno je učiniti laboratorijske i slikovne pretrage. Biopsija jetre rijetko je potrebna (28).

## 5. Varikoziteti

Naziv gastrointestinalni varikoziteti odnosi se na abnormalno dilatirane submukozne vene u probavnom sustavu, osobito jednjaku želucu i rektumu, a obično nastaju kao posljedica portalne hipertenzije. Ponekad se mogu pojaviti i na mjestima kirurških anastomoza. Upravo zbog prirode same bolesti, ali i anatomske položaja, varikoziteti gastrointestinalnog trakta predstavljaju opasnost ozbiljnog krvarenja iz gornjeg probavnog trakta te su povezani sa značajnim morbiditetom i mortalitetom stavljajući tako samu bolest na visoko mjesto kada govorimo o opterećenju zdravstvenog sustava (30). Prevalencija varikoziteta raste paralelno s težinom jetrene bolesti (Child-Pugh tip A, 43%; Child-Pugh tip B, 71%; i Child-Pugh tip C, 76%) (31). Otprilike 50% pacijenata s novo-dijagnosticiranom cirozom ima gastroezofagealne varikozitete (GOV). Godišnja stopa napredovanja malih EV (ezofagealni varikoziteti) do velikih iznosi 10%. Za male varikozitete godišnja stopa rizika od krvarenja iznosi 5%, a za velike 15% (32). 6-tjedni rizik mortaliteta nakon EV krvarenja iznosi otprilike 20%, no može ići i od 0% za pacijente s Child-Pugh klasifikacijom A, do 30% za one s Child-Pugh klasifikacijom C jetrene bolesti (33,34). *Red whale marks, cherry red spots i nipple sign* na varikozitetima, zajedno s dekompenziranom jetrenom bolešću i samom veličinom varikoziteta, svrstavaju pacijente u kategoriju onih koji imaju visok rizika od krvarenja (3).

### 5.1. Tipovi varikoziteta

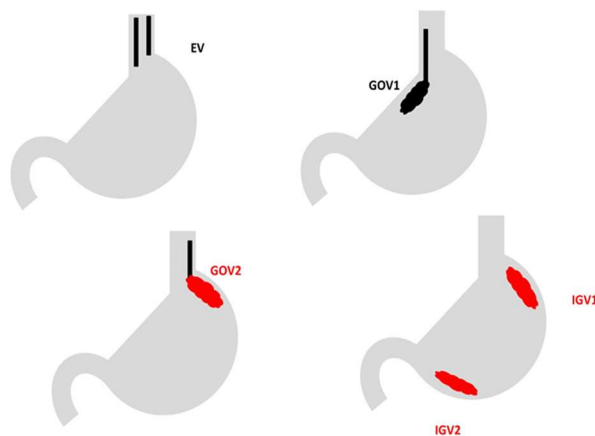
Najčešći tip gastroezofagealnih varikoziteta su varikoziteti jednjaka s prevalencijom od 50% do 60% u pacijenata s cirozom, te čak do 85% u pacijenata s dekompenziranom cirozom. U 20% pacijenata s cirozom pojavljuju se varikoziteti želuca i tu razlikujemo nekoliko tipova varikoziteta (3). Najčešće upotrebljavana klasifikacija za varikozitete želuca jest Sarinova klasifikacija. GOV tip 1 (GOV1) je naziv na varikozitete jednjaka koji se nastavljaju do ispod

kardije do male krivine želuca i predstavlja najčešći tip želučanih varikoziteta (čak 75%). GOV tip 2 (GOV2) su varikoziteti jednjaka koji se protežu do fundusa. Izolirani GV tip 1 (IGV1) su lokalizirani u području fundusa, a izolirani GV tip 2 (IGV2) varikoziteti su smješteni u nekom od drugih dijelova želuca i veoma su rijetki (npr. duodenum) (35). Kada govorimo o GOV-u govorimo o varikozitetima jednjaka i GOV1 zato jer je njihovo zbrinjavanje jednako, a GOV2 i IGV1 zajednički nazivamo varikozitetima fundusa želuca te je njihovo zbrinjavanje također jednako (3,35). GOV varikoziteti povećavaju se s pogoršanjem same bolesti (ciroze), a obzirom na veličinu razlikujemo male, srednje i velike. U male varikozitete spadaju oni <5 mm, bazirano na morfologiji i zauzimanju manje od 1/3 lumena jednjaka su srednji, dok su veliki oni >5 mm (35). Drugi način klasificiranja želučanih varikoziteta je prema patofiziološkom uzroku koji je doveo do njihova nastanka. Prema tome, razlikujemo GV koji su nastali kao posljedica PH i one nastale kao posljedice tromboze splenične vene (SVT). PH je najčešći uzrok nastajanja GV. Portosistemski shuntovi nastali su kao rezultat povišenog portalnog tlaka koji vode nastanku varikoziteta. GV se „prazne“ u sistemsku vensku cirkulaciju putem shuntova koji su formirani između lijeve gastične vene i azygotne vene (GOV), te shuntova formiranih između gastične vene i donje lijeve fenične vene (IGV). SVT dovodi do razvoja GV putem kolaterala koje su stvorene oko okludirane splenične vene. Hipertenzija gastičnih vena vodi povišenju tlaka u submukoznim venama želučanog fundusa i na taj način potencira nastanak GV. Te se gastične vene protežu od hilusa slezene pa sve do velike krivine želuca. Iako rjeđi, GV nastali kao posljedica SVT mogu formirati multiple varikozitete, a njihovo zbrinjavanje daleko je teže nego kod onih nastalih posljedično PH-i. Nadalje, razlikujemo primarne GV koji su prisutni već u trenutku inicijalne gastroskopije i prije ikakve endoskopske/kirurške intervencije, te sekundarne koji se pojavljuju nakon endoskopske/kirurške intervencije (36).

Varikoziteti jednjaka mogu se klasificirati se ovisno o veličini u dvije skupine – kao mali <5 mm i veliki >5 mm (37). Nadalje, mogu se podijeliti ovisno o veličini i obliku prema *Japanese*



*Research Society for Portal Hypertension* (JRSPH) klasifikaciji u kategorije; F1 za male varikozitete, F2 za srednje i F3 za velike. Mali predstavljaju minimalno elevirane vene iznad površine sluznice jednjaka, srednji su vijugave vene koje zauzimaju <33% lumena jednjaka, a veliki >33% lumena. JRSPH klasifikacija dijeli varikozitete ovisno o boji, *red whale type signs* i o lokalizaciji. Ovisno o boji mogu biti bijeli (pojavljuju se kao veliki nabori sluznice) ili plavi (ili bijelo-plavi i cijanotični s distenzijom). *Red whale marks* podrazumijevaju uzdužne mrlje, *cherry red spots*, hemocistične točke kao uzdignuti mjehurići promera >4 mm, te difuzno crvena područja. Lokacije mogu biti *locus superior* (iznad bifurkacije traheje), *locus medialis* (u blizini ili u području bifurkacije traheje) i *locus inferior* (u području donjeg torakalnog ili abdominalnog dijela jednjaka)(38). Postoji čitav niz klasifikacijskih sustava (Sarin, Hashizome, Arakawa, JRSPH), ali ni jedan nije definiran i prihvaćen kao najbolji već se razlikuje od sredine do sredine.



Slika 1.Sarinova klasifikacija gastroezofagelanih varikoziteta (28).

Skrining varikoziteta, praćenje i profilaksa krvarenja uglavnom se obavljaju ambulantno, dok s druge strane aktivno krvarenje zahtijeva bolničko liječenje, a u nekim slučajevima i transfer u tercijarni bolnički centar (3).

## 5.2. Ambulantni pristup varikozitetima

Gastroenterolog najčešće posumnja na postojanje GEV kada se pacijent prezentira kliničkom slikom ciroze. Pristup pacijentu se tada sastoji od utvrđivanja stadija ciroze, odluke kada će se ili hoće li se učiniti gornja endoskopija i odrediti je li liječenje potrebno i ako jest koje liječenje je potrebno. Utvrđivanje stadija ciroze već je ranije opisano u ovom radu. Povišenjem tlaka u portosistemskim kolateralama, posljedično portalnoj hipertenziji, vodi ka dilataciji pleksusa submukoznih vena i uzrokuje povišeni intravarikozni tlak i napetnost stijenke samih varikoziteta čime se povećava rizik od krvarenja zbog čega je važno prepoznati indikacije za gornju endoskopiju. Kod pacijenata s dekompenziranom cirozom, težina portalne hipertenzije korelira s razvojem GOV i rizikom krvarenja iz istih. Pacijenti s kompenziranom cirozom i CSHP su u malom riziku od postojanja ili razvoja varikoziteta u narednih 5 godina. GOV obično nastanu kada se razvije CSPH, a pacijenti s CSHP ne samo da imaju veći rizik nastanka varikoziteta, već i veći rizik prelaska u dekompenzirani stadij bolesti. Postojanje CSHP može se utvrditi mjerenjem gradijenta tlaka u hepatalnoj veni transjugularnom kateterizacijom, no u rutinskoj kliničkoj praksi to je veoma nepraktično. Otkrivanju pacijenata s visokim rizikom nastanka CSHP mogu pomoći neinvazivne pretrage, kao što je ultrazvuk, kojima se mogu vidjeti portosistemske kolaterale, rekanalizirana umbilikalna vena i obrtaj portalnog protoka, isto također i mjerenje tvrdoće jetre, broj trombocita i veličina slezene. Pacijenti kojima je TE-om izmjerena tvrdoća jetre  $<20$  kPa s trombocitima  $>150,000$  imaju veoma mali rizik postojanja varikoziteta koji zahtijeva liječenje te oni mogu izbjeći skringing endoskopiju (39). Takvi pacijenti prate se jednom godišnje ponavljanom TE i mjerenjem broja trombocita. Ukoliko dođe do pogoršanja (povišenja) u stupnju jetrene tvrdoće ili smanjenja broja trombocita, potrebno je učiniti skrining EGD. Pacijenti s kompenziranom jetrenom cirozom, kod kojih nije učinjena EGD, a imaju LSM između 20 do 25 kPa ili UZV prikazanu rekanaliziranu umbilikalnu venu

ili portosistemske kolaterale vrlo vjerojatno imaju CSHP. Oni imaju benefita od liječenja neselektivnim beta blokerima (NSBB) s ciljem sprječavanja razvijanja dekompenzacije. Ukoliko ne toleriraju NSBB, a imaju ili postoji sumnja da će razviti velike varikozitete, treba se razmisliti o endoskopskoj ligaciji gunicama (EBL) (28). Kod pacijenata s novootkrivenom dekompenziranom cirozom preporuča se učiniti skrining EGD i ako na prethodnim EGD nisu otkriveni varikoziteti. Svi pacijenti s dekompenziranom cirozom imaju CSHP, a oni koji reagiraju na liječenje NSBB-om imaju smanjen rizik od daljnjih komplikacija, smrti i potrebe za jetrenom transplantacijom (40). NSBB i TIPS (kod ascitesa) ne zahtijevaju kontrolne gastroskopije za razliku od EBL-a (28). Melena, hematemeza i hemodinamska nestabilnost označuju krvarenje te zahtijevaju hitno bolničko zbrinjavanje.

### **5.3. Liječenje**

#### **5.3.1 Primarna profilaksa krvarenja**

Kod pacijenata s kompenziranom cirozom bez prethodnih krvarenja, primarna profilaksa EV krvarenja indicirana je kod onih s povišenim rizikom krvarenja. U tu kategoriju spadaju pacijenti sa srednjim, velikim i ogromnim GOV, te pacijenti s malim varikozitetima koji imaju *red whale marks, cherry red spots* ili dekompenziranu cirozu (CTP-kategorije C), a godišnja stopa krvarenja kod njih iznosi 15% (10,41). Kod pacijenata s dekompenziranom cirozom, svi GOV bez obzira na veličinu zahtijevaju profilaksu. Pacijenti s kompenziranom cirozom bez GOV trebali bi ponavljati EGD 2 do 3 puta godišnje ovisno o prisutnosti ili odsutnosti jetrenog oštećenja. Kod kompenziranih pacijenata s malim varikozitetima na skrining gastroskopiji, kontrola je potrebna svake do svake druge godine ovisno o jetrenom oštećenju. Dekompenzirani pacijenti bez GOV-a trebali bi EGD ponavljati svake godine. Učinkovito se pokazala profilaksa NSBB (propranolol, nadolol, karvedilol) i EBL pa se preporuča njihova upotreba kod pacijenata sa srednjim i velikim varikozitetima (3). Pokazalo se da kombinacija ovih

lijekova nema veće učinkovitosti od primjene svake od terapija pojedinačno, čak i naprotiv, može imati štetne učinke (42). Istraživanja su pokazala da pacijenti s kompenziranom cirozom i CSHP, no bez HRV, koji su liječeni propranololom (do 160 mg dva puta dnevno ili maksimalno toleriranom dozom) ili karvedilolom (do 25 mg na dan ili maksimalno toleriranom dozom) imaju duži period prije nego što se razvije dekompenzacija, osobito pojava ascitesa. Učinak je uočen nakon dvije godine od početka praćenja (43). Pa stoga, novi cilj liječenja pacijenata s CSHP ne temelji se samo na prevenciji prvog varikoznog krvarenja kod pacijenata s HRV, već i na sprječavanju razvijanja dekompenzacije. Zbog toga će se NSBB pacijentima s kompenziranom cirozom (kod kojih je neinvazivnim testovima ustanovljena CSHP) uvesti ranije, bez obzira jesu li HRV nađeni EGD-om. U bolesnika s dekompenziranom cirozom, preporuke se također mijenjaju u korist započinjanja NSBB-a bez EGD-a, obzirom na visoku prevalenciju malih varikoziteta u ovih bolesnika, poteškoća u izvođenju EBL malih varikoziteta, ali i općeg benefita primjene NSBB-a. Kod bolesnika koji ne toleriraju primjenu NSBB-a, alternativa je endoskopija s ligacijom gamicama za velike varikozitete. Pacijenti kod kojih je započeto liječenje NSBB-ima moraju biti pažljivo monitorirani zbog mogućih nuspojava za vrijeme titiranja do željenog učinka. Cilj liječenja propranololom i nadololom je postići 55 do 60 otkucaja u minuti za vrijeme mirovanja u odsutnosti hipotenzije kao nuspojave. NSBB uzrokuju snižavanje portalnog tlaka smanjujući tako ne samo rizik od varikoznih krvarenja, već i od drugih komplikacija ciroze. Pacijente s dekompenziranom cirozom, osobito one s refraktornim ascitesom i spontanom bakterijskim peritonitisom, treba pažljivo monitorirati (44).

EBL predstavlja lokalni način liječenja bez utjecanja na portalni tlak, a sa sobom nosi rizik od krvarenja iz ligacijom uzrokovanih ulkusa. Nadalje, postupak se ne preporuča kod pacijenata s visokorizičnim malim varikozitetima jer ih je teško ligirati (3).

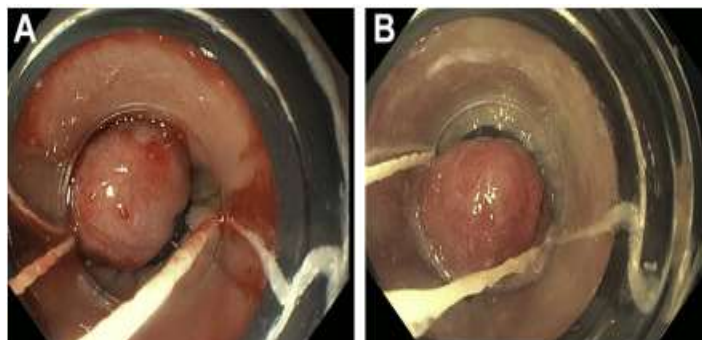
Nema jasno definiranog pristupa kada se govori o primarnoj profilaksi krvarenja iz fundalnih varikoziteta. NSBB se može koristiti kod pacijenata s GOV2 i IGV1 obzirom da predstavlja najmanje invazivan postupak i može prevenirati dekompenzaciju ciroze (28).

Meta analiza s ukupno uključenih 66 randomiziranih kliničkih istraživanja (RCT) i 6653 ispitanika koja su uključivala pacijente s cirozom različite etiologije, provodila su se sa svrhom usporedbe ishoda u pacijenata koji su koristili primarnu profilaksu protiv krvarenja i onih koji je nisu koristili. Rezultati su pokazali da upotrebom NSBB, EBL, skleroterapije, te beta blokatora u kombinaciji s nitratima pacijenti imaju značajno manju stopu mortaliteta u odnosu na one koji nisu provodili nikakvu profilaksu. (45)

### **5.3.2. NSBB i EBL**

Prednosti primjene NSBB jesu, da ne zahtijevaju posebno znanje za primjenu, nema potrebe za dodatnom kontrolnom endoskopijom te relativno niski troškovi liječenja. Međutim, otprilike 15 do 20% pacijenata ima apsolutne ili relativne kontraindikacije za njihovu primjenu, a dodatnih 15 do 20% razvija nuspojave, npr. teškoće disanja, umor, slabost, i treba smanjiti njihovu dozu ili prekinuti s primjenom. Njihov drugi značajni nedostatak je potencijalno slabiji terapijski odgovor u bolesnika s uznapredovalom cirozom i PH, a smanjenjem pulsa za 20 do 25% ne smanjuju HPVG i rizik od krvarenja kod značajnog udjela pacijenata (3).

Prednost EBL je mogućnost provedbe postupka već tokom prve skrining endoskopije te relativno mali broj kontraindikacija. Nedostaci takvog postupka obuhvaćaju potrebnu sedaciju bolesnika tijekom zahvata, potencijalne proceduralne komplikacije, edukacija zdravstvenog osoblja u izvođenju postupka i nužne kontrolne endoskopije za praćenje obliteracije varikoziteta i njihovo ponovno pojavljivanje (46).



A) ligacija akutnog krvarećeg distalnog EV B) ligacija varikoziteta kod kontrolne endoskopije

Slika 2. Endoskopska ligacija varikoziteta (EBL) (3)

Ukoliko su varikoziteti dovoljno veliki za ligaciju, endoskopije se rade svaka 2 do 8 tjedana, a nakon što varikoziteti nestanu, kontrolne endoskopije rade se svakih 3 do 6 mjeseci. Zatim se EGD radi svakih 6 do 12 mjeseci sve dok se ne otkrije pojava velikih varikoziteta koji zahtijevaju ponovno ligiranje. Kombiniranje NSBB i EBL kao terapije profilakse varikoznog krvarenja i mortaliteta nije se pokazalo uspješnije nego samo korištenje EBL (28).

Kod pacijenata s malim EV, a visokim rizikom krvarenja zbog prisutnosti *red whale marks* ili dekompenzirane ciroze, preporuča se upotreba NSBB. Liječenje malih varikoziteta niskog rizika je kontroverzno, no limitirani dokazi pokazuju da upotreba NSBB može usporiti njihovo povećanje. Visoko preporučan je individualiziran pristup svakom od pacijenata. Glavni fokus trebao bi biti na pacijentima s visokorizičnim varikozitetima, te koju terapiju bolesnik preferira - endoskopsku, medikamentoznu ili nikakvu (3,28).

### 5.3.3. Terapija akutnog krvarenja varikoziteta jednjaka

Akutno krvarenje iz varikoziteta predstavlja životno ugrožavajuće stanje i zahtijeva hitnu i opsežnu intervenciju. Liječenje se temelji na kontroli aktivnog krvarenja, prevenciji ponovnog

krvarenja i smanjenju mortaliteta. Svim bolesnicima s krvarećim varikozitetima treba pristupiti agresivnom nadoknadom tekućine (najčešće kristaloidima) da bi se uspostavila hemodinamska stabilnost što se postiže postavljanjem barem dva široko otvorena venska puta, a isto tako bitno je i zaštititi dišni put ne bi li došlo do aspiracije koja može dovesti do smrti (3,47). Endotrahealna intubacija je visoko preporučena kod svih pacijenata s hematemezom, neurološkim oštećenjima, mentalnim ili respiratornim poremećajima ili kod nemogućnosti intravenske sedacije (3,28). Transfuziji krvi mora se individualizirati i adekvatno pristupiti, uzimajući u obzir radi li se o starijem pacijentu, da li je prisutna hipotenzija i hipoperfuzija i postoje li pridružene kakve kardiovaskularne bolesti, a u svrhu poboljšanja tkivne oksigenacije. Meta-analiza s 1965 uključenih ispitanika, pokazala je da je restriktivna transfuzija povezana s nižim mortalitetom i manjom stopom ponovnih krvarenja (48). Većina pacijenata s akutnim GI krvarenjem zahtijeva transfuziju. Te se pristup liječenju prije i poslije endoskopije svakom pacijentu koji boluje od ciroze mora prilagoditi ovisno radi li se o akutnoj jetrenoj bolesti, o težini iste i prisutnim komorbiditetima.

Budući da pacijenti s cirozom i s gastrointestinalnim krvarenjem imaju visoki rizik od razvijanja bakterijskih infekcija, indicirana je primjena antibiotske profilakse kojom se ne samo smanjuje rizik sekundarne infekcije nego i rizik ponovnog krvarenja i smrtnosti. Antibiotici se ne bi smjeli koristiti duže od 7 dana, a lijek izbora je ceftriakson (IV, 1g/24h) (47,49,50). Vazoaktivni lijekovi (kao što je okteotrid, somatostatin, vazopresin i telipresin) uzrokuju splahnličnu vazokonstrikciju i mogu smanjiti portalni tlak HVPG. Čim se uspostavi sumnja na varikozno krvarenje trebalo bi početi s intravenskom primjenom jednog od prethodno navedenih lijekova (28). Dokazano je da njihova primjena u akutnom EV krvarenju smanjuje 7-dnevni mortalitet i potrebe transfuzije. Indiciraju se prije endoskopije, a s njihovom primjenom nastavlja se narednih 2 do 5 dana. RCT provedeno sa svrhom usporedbe učinka primjene vazoaktivnih lijekova (oktreotid) od 2 i od 5 dana, nisu pokazala značajne razlike što

se tiče pojave ponovnog krvarenja i ukupnog preživljenja, no zabilježila su financijski benefit i smanjenje bolničkih troškova kod pacijenata kod kojih su primijenjivani u kraćem periodu. Istraživanje je uključivalo 47 pacijenata (51).

Rutinska primjena produkata plazme i transfuzija trombocita se ne preporuča. Isto tako, transfuzija trombocita ne preporuča se pacijentima na antitrombocitnoj terapiji koji imaju normalan broj trombocita. Empirijska primjena je razumna kod hemodinamski nestabilnih pacijenata s aktivnim varikoznim krvarenjem s INR-om manjim od 2 i trombocitima većim od 50,000/mm<sup>3</sup>.

Eritromicin (250 mg IV) ili metoklopramid (10 mg IV) dan 30 do 60 minuta prije endoskopije povećava želučani motilitet i poboljšava vizualizaciju tokom samog postupka (3).

Kod cirotičnih pacijenata s teškim UGI krvarenjem gornja endoskopija preporuča se učiniti 12 sati od postignute nadoknade volumena. Preporuča se upotreba terapijskog endoskopa s velikim sukcijskim kanalom čime se omogućava sukucija krvnih ugrušaka i bolja vizualizacija u odnosu na onaj s malim promjerom kanala. Na EV kao uzrok gornjeg gastrointestinalnog krvarenja upućuju nam znakovi nedavnog krvarenja kao što je aktivno krvarenje, trombocitni čep (*white nipple sign*), nadležeci krvni ugrušak ili kombinacija nekih od znakova koji potenciraju mjesto krvarenja. Crvene oznake na varikozitetima, *veins-on-veins* ili krv u želucu, bez prisutnosti nekog drugog potencijalnog mjesta krvarenja, nisu toliko definitivni u dijagnozi, ali mogu jasno indicirati da su EV uzrok teškog gornjeg gastrointestinalnog krvarenja. *Cherry red spots* i *red whale marks* na varikozitetima nisu definitivni znakovi nedavnog krvarenja, ali su prediktori visokog rizika za krvarenje u budućnosti (3,28). EBL trenutno je terapija izbora za krvareće i nekrvareće varikozitete. U većini slučajeva rezultati EBL-a su odlični i pokazuju veliku učinkovitost inicijalne hemostaze, imaju nisku stopu ponovnog krvarenja i veće preživljenje u odnosu na skleroterapiju. Ligacija varikoziteta može se raditi u svrhu kontrole aktivnog varikoznog krvarenja postavljanjem gumice na mjesto aktivnog krvarenja ili na trombocitni čep



(47,52). Gumice bi se trebale postavljati 2 cm distalno od gastroezofagealnog spoja (GES) i 4 do 6 cm proksimalno od GES-a. Svako krvareće i nekrvareće mjesto na varikozitetu treba biti zbrinuto na isti način. Na svako područje treba staviti po dvije gumice počevši od GES-a pa napredujući prema proksimalno. Kod žustrog krvarenja ograničena vidljivost i nemogućnosti adekvatne sukucije mjesta na varikozitetu gdje dolazi do krvarenja mogu onemogućiti postavljanje gumica. U takvim slučajevima, prije nego što se ligira gubicama, dobra alternativa može biti endoskopska skleroterapija. Za kontrolu aktivnog krvarenja preporuča se ubrizgavanje sklerozantnog sredstva u sam (intravarikozno) ili u susjedni (paraezofagealno) krvareći varikozitet. Etanolamin oleat (5%), polidokanol (1%-2%) i cijanoakrilat su sklerozantna sredstva koja se najčešće primjenjuju. Ostale endoskopske tehnike kao što je clipping, termalni kontaktni uređaji (multipolarna koagulacija, sonda grijača) i argon plazma ne preporučuju se za zaustavljanje krvarenja ezofagealnih i gastričnih varikoziteta.

Pacijentima koji su hospitalizirani radi EV krvarenja inicijalna nadzorna endoskopija obično se obavlja tjedan do 2 nakon početnog liječenja, a nakon toga preporuča se raditi svakih 4 do 6 tjedana sve dok svi EV ne obliteriraju. Kod cirotičnih pacijenata s teškim varikoznim krvarenjem, koristi se Dopplerski ultrazvuk radi praćenja toka krvi pri endoskopskoj intervenciji što značajno poboljšava klinički ishod (3,28,53).

#### **5.3.4. Vazoaktivni lijekovi**

Vazoaktivni lijekovi predstavljaju prvu liniju liječenja aktivnog varikoznog krvarenja. Najčešće korišteni vazoaktivni lijekovi su somatostatin, oktreatid koji je analog somatostatina, te vazopresin i njegov analog terlipresin (54).

Somatostatin je jedan od vazoaktivnih lijekova koji se primjenjuju u akutnom zbrinjavanju varikoznih krvarenja. Za održavanje konstantne koncentracije u serumu potrebna je

kontinuirana intravenska infuzija. Jednom primjenjen, djeluje na splahnličnu cirkulaciju vazokonstrikcijom putem inhibicije peptida koji izazivaju vazodilataciju (uglavnom glukagona i direktnim vazokonstriktornim učinkom) i tako smanjuje portalni tlak. U pacijenata s cirozom, nakon bolus injekcije od 250 mg, hepatski venski tlak se brzo smanjuje za otprilike 30%, a i hepatski i portalni krvni tlak smanjuju se za otprilike 17% tijekom kontinuirane infuzije od 250 mg/h. Tokom akutnog varikoznog krvarenja, somatostatin značajno smanjuje (za otprilike 15%) i održava HVPG te prevenira ponovna povišenja uzrokovana obrocima i krvnim transfuzijama (54).

Oktreotid je sintetski analog somatostatina koji ima značajno duže djelovanje i ima njemu sličan farmakološki učinak. Osim intravenski, oktreotid se može primijeniti i subkutano gdje najveću koncentraciju u serumu postiže nakon 30 minuta, no ne preporuča se kod akutnog krvarenja. Nadalje, prevenira splahnličnu postprandijalnu hiperemiju i pospješuje hemodinamski učinak propranolola kod pacijenata s PHT (54).

Somatostatin i njegovi analozi, u kombinaciji s ranom EBL, preporučaju se u terapiji akutnog varikoznog krvarenja (55).

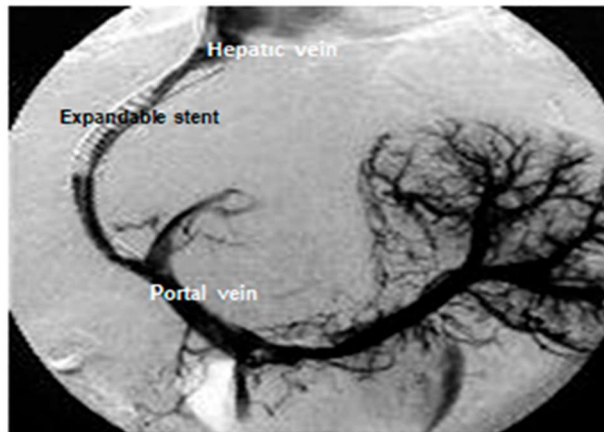
Vazopresin je endogeni peptidni hormon koji smanjuje portalni tlak uzrokujući splahnličnu vazokonstrikciju rezultirajući smanjenjem portalnog tlaka, no rutinski se ne primjenjuje kod akutnog krvarenja radi značajnih sistemskih nuspojava. Terlipresin je sintetski analog vazopresina s dužom biološkom aktivnošću i sigurnijim djelovanjem na kardiovaskularni sustav. Kao i vazopresin, smanjuje srčani minutni volumen, smanjuje sistemski vaskularni otpor i uzrokuje splahnličnu vazokonstrikciju te na taj način brzo smanjuje portalni tlak, a može uzrokovati i povišenje sistemskog arterijskog tlaka. U usporedbi sa somatostatinom, terlipresin ima dugotrajniji hemodinamski učinak na smanjenje portalnog tlaka i učinkovitije smanjuje portalni tlak u pacijenata koji nisu imali adekvatan odgovor na standardnu dozu somatostatina. U liječenju akutnog VH i tip 1 HRS trenutno se indicira terlipresin.

Za HRV, terlipresin se preporuča kao prva linija liječenja jer sprječava glavni patogenetski učinak koji uključuje splahnhičnu vazodilataciju u pacijenata s cirozom i ascitesom. Nadalje, pozitivno djeluje na povišenje arterijskog krvnog tlaka, bubrežni protok i ekskreciju soli.

Drugi vazoaktivni lijekovi, uključujući alfa-adrenergične lijekove kao što je noradrenalin i oralni midodrin u kombinaciji sa subkutanom oktreotidom, primijenjeni s albuminom također se primjenjuju u liječenju HRS. Noradrenalin ima snažan učinak na smanjenje splahnhične vazodilatacije i povišenje arterijskog tlaka, no bez ili s blagim učinkom na portalni tlak, bubrežni protok i ekskreciju soli. Okreotid ima umjereni učinak na smanjenje splahnhične vazodilatacije i portalni tlak, blagi učinak u povišenju arterijskog tlaka, no bez značajnog učinka na bubrežni protok i ekskreciju soli. Midodrin i alfa-1-adrenergični agonisti imaju blagi do umjereni učinak na podizanje arterijskog tlaka, no bez (ili s blagim) učinkom na ostalo. Nekoliko istraživanja pokazalo je da bi noradrenalin u kontinuiranoj intravenskoj infuziji mogao biti alternativa terlipresinu jer se pokazao jednako učinkovit kao i terlipresin što se tiče učinka na arterijski tlak, djelovanja na HRS i ukupnog preživljenja, no s mogućom povezanosti s nekoliko manjih nuspojava (56,57,58).

### **5.3.5.TIPS**

TIPS je procedura kod koje se stvara shunt između portalne vene i hepatičnog venskog sustava umetanjem stenta u jetreni parenhim putem transjugularne vene intervencijskim radiološkim postupkom. TIPS smanjuje rizik krvarenja varikoziteta i povoljno djeluje na druge komplikacije bolesnika s cirozom, poput refraktornoga ascitesa (59). Postupkom se smanjuje portalni tlak što posljedično uzrokuje smanjenje tlaka u samim varikozitetima i reducira se krvarenje. Pacijent se sedira, a kontrastno sredstvo se zatim injicira u venu. Učini se balonska dilatacija za umetanje stenta koji povezuje portalnu venu i jednu od hepatičnih vena. Na kraju postupka dolazi do smanjenja portalnog tlaka (59,60).



Slika 3. Izvođenje TIPS-a (3)

TIPS kao metoda veoma je učinkovita kod akutnog varikoznog krvarenja i bolje djeluje u prevenciji ponovnog krvarenja nego endoskopska i medikamentozna terapija. Indikacije za ovaj postupak su pacijenti kod kojih nisu uspješno provedene endoskopske i farmakološke mjere te TIPS predstavlja životno-spašavajuću metodu, ponavljana EV krvarenja kod pacijenata usprkos adekvatnoj primjeni farmakološke i endoskopske terapije, akutno krvarenje koje zahtijeva hitnu ranu TIPS metodu (unutar 24-72h) (61). TIPS se ne izvodi u svrhu prevencije krvarenja kod nekrvarećih varikoziteta, prevencije ponovnog krvarenja u pacijenata koji su doživjeli samo jednu epizodu EV krvarenja i kod portalne hipertenzivne gastropatije. Apsolutne kontraindikacije za stvaranje TIPS-a ne postoje, no neke od relativnih kontraindikacija su srčano zatajenje ili teška valvularna insuficijencija, povišeni sistolički ili dijastolički krvni tlak, brzo-progresivno zatajenje jetre, sepsa, maligne bolesti i teška nekontrolirana koagulopatija (35,59).

Rani TIPS primijenjen kod EV krvarenja pokazuje bolji ishod u pacijenata s dekompenziranom cirozom. Njegova primjena pokazuje značajno smanjenje mortaliteta i ponavljanih krvarenja (62). Novim randomiziranim kontrolnim studijama i meta analizama potvrđena je učinkovitost ranog TIPS-a u zbrinjavanju akutnog varikoznog krvarenja kod pacijenata koji spadaju u CP

kategoriju C i B. Istraživanje je uključivalo 671 pacijenta iz 34 različita bolnička centra koji su aktivno krvarili iz varikoziteta i imali visoki rizik od terapijskog neuspjeha (63).

### **5.3.6. Terapija akutnog krvarenja varikoziteta želuca**

Želučani varikoziteti su rjeđi u usporedbi s varikozitetima jednjaka, a njihovo zbrinjavanje predstavlja izazov. Krvarenje iz želučanih varikoziteta je rjeđe i iznosi ukupno 10 do 30% svih varikoznih krvarenja, no kada prokvare krvarenje je ozbiljnije i povezano je s višim mortalitetom. Ponovna krvarenja događaju se u 35 do 90% slučajeva nakon spontanog zaustavljanja krvarenja. GV krvarenja, za razliku od krvarenja iz varikoziteta jednjaka, predstavljaju ozbiljan klinički problem upravo zbog njihove lokacije. Skleroterapija i ligacija gunicama ovdje nisu toliko učinkovite. Metode liječenja želučanih varikoziteta razlikuju se od onih u jednjaku budući da se nalaze na drugom anatomskom mjestu, a dijelimo ih u dvije grupe; endoskopske i radiološke. Kirurške metode se koriste nešto rjeđe. U endoskopske spadaju skleroterapija, ligacija želučanih varikoziteta (GVL), aplikacija ljepila s okluzijom varikoziteta, endoskopskim ultrazvukom (EUS) vođena aplikacija ljepila/coiling i aplikacija trombina. U radiološke metode spada TIPS i BRTO (53,59).

Endoskopsko liječenje uključuje skleroterapiju, ligaciju gunicama, injekciju cijanoakrilata ili njihove kombinacije. Kod akutnog krvarenja iz želučanih varikoziteta, endoskopija se može planirati nakon inicijalnog zbrinjavanja (stabilizacije pacijent, antibiotske terapije, davanja terlipresina). Endoskopijom se utvrđuje mjesto krvarenja – fundus ili gastroezofagealni spoj. Tkivna ljepila se obično preporučuju za krvareće varikozitete u području fundusa, a ljepila ili ligacija se koriste kod onih smještenih u gastroezofagealnoj spojnici. Jednom kada krvarenje prestane, praćenje varikoziteta se izvodi u različitim intervalima. Kod GOV1 ligacija se preferira više od skleroterapije, a kod IGV se ne preporuča obzirom da se oni pojavljuju u

fundusu, velikoj krivini i submukozi. Ukoliko se varikozitet i nasuprotna mu stijenka ne mogu uhvatiti ligacijom krv nastavlja teći neprekinuto i može dovesti do masivnog krvarenja. Standardna terapija za zbrinjavanje IGV je aplikacija sklerozirajućeg sredstva u obliku tkivnog ljepila. Jednom kada se ljepilo primjeni, dolazi do polimerizacije unutar samog varikoziteta stvarajući čvrstu, tvrdu smjesu. Kod nekontrolirajućeg krvarenja planira se balon tamponada, TIPS ili transplantacija jetre. Usprkos optimalnom liječenju, šansa za ponovnu pojavu krvarenja u prvih pet dana iznosi 15 do 20% (59).

Skleroterapija je veoma uspješna u zbrinjavanju varikoziteta jednjaka, no manje efikasna kada govorimo o želučanim. Što je varikozitet veći, zahtijeva veću aplikaciju sklerozirajućeg sredstva. Isto tako GOV2 i IGV1 zahtijevaju veću količinu sredstva u odnosu na GOV1 (59).

Ligacija ne predstavlja prvu liniju liječenja kod želučanih varikoziteta jer postoji veliki rizik od ponovnog krvarenja. Ponavljanje endoskopije i EVL trebaju se izvoditi intervalima od 1-2 tjedna, a praćenje se treba nastaviti sve dok varikoziteti potpuno ne nestanu.

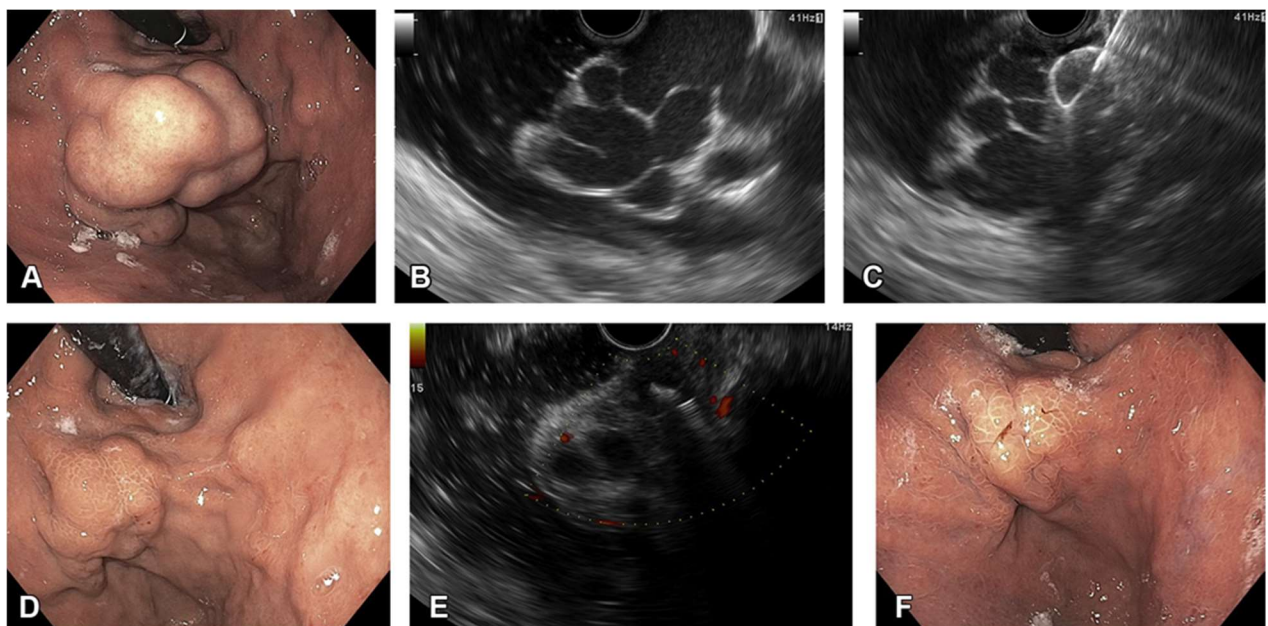
EVL i skleroterapija (EVLIS) mogu predstavljati jednu od kombinacija liječenja. 1 ml etanolamin oleata od 5% se aplicira intravarikozno iznad mjesta koja se planira ligirati. Uspješnost ove metode iznosi 89%, no rizik ponovnog krvarenja iznosi 33%.

Terapija trombinom ima benefite kod teško liječivih GOV2 varikoziteta i predstavlja alternativu za liječenje cijanoakrilatom, a izvodi se apliciranjem 1 ml trombina u same varikozitete (53,59).

Jednom primijenjen cijanoakrilat (tkivno ljepilo) polimerizira i pokazuje djelotvornost unutar 20 sekundi. Lipiodol je kontrastno sredstvo koje se koristi za izbjegavanje okluzije u endoskopskom radnom kanalu za vrijeme samog postupka. Preporuča se smjesa cijanoakrilata i lipiodola u omjera 50:50. Kao i ostale metode, sa sobom nosi potencijalne komplikacije kao što su plućna embolija, akutna ozljeda bubrega, tromboza splenične ili portalne vene, a manje učestale su pojava želučanih ulkusa, teško krvarenje želučanih varikoziteta, mezenterični

hematom, hemoperitoneum, bakterijski peritonitis, pa se preporuča primjena antibiotske terapije. Antibiotska terapija se preporuča radi smanjenja učestalosti infekcija, poboljšanja kontrole nad krvarenjem i boljeg ukupnog preživljenja.

EUS coiling i primjena cijanoakrilata predstavljaju sigurnu i uspješnu metodu. EUS-om vođena primjena cijanoakrilata pokazala se kao najbolja endoskopska tehnika radi nekoliko prednosti; identifikacije aferentne dovodne krvne žile, mogućnosti smanjenja primjene ljepila i radi toga smanjenja rizika od emolizacije istim i potvrde obliteracije GV color doplerom.



A, Velika, konglomeratska nakupina IGV1 u pacijenta s poviješću B, EUS-om prikazan isti konglomerat od 4 cm. C, transezofagealna insercija zavojnice D, endoskopija nakon mjesec dana prikazuje značajno manje varikozni kompleks koji pokazuje znakove obliteracije. E, EUS-om prikazan konglomerat nakon mjesec dana, ne prikazuje se protok krvi doplerom F, nalaz nakon 9 mjeseci

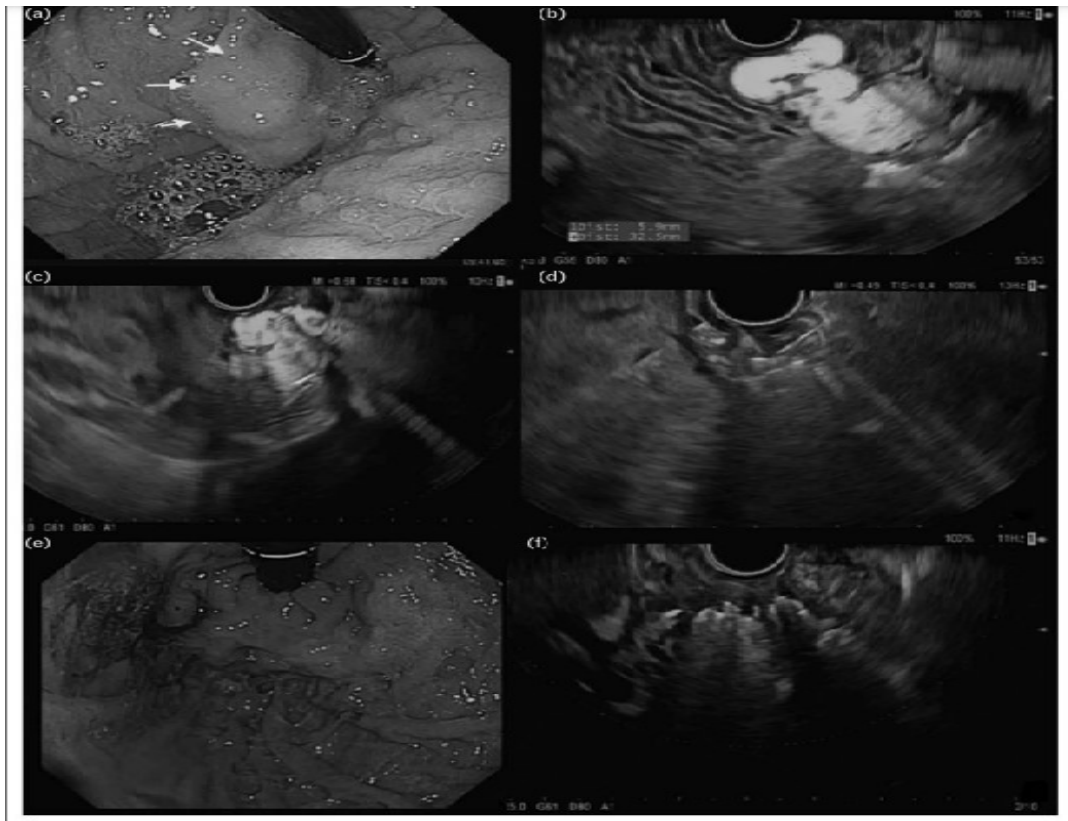
Slika 4. Rezultati EUS-coilinga (63)

Monoterapija EUS coilinga omogućuje intravaskularnu embolizaciju i eradikaciju GV u 75% slučajeva. Metalne zavojnice koje se koriste u postupku su prekrivene sintetičkim, nehrđajućim

željeznim vlaknima koje induciraju trombozu i obliteraciju samim varikoziteta. Umeću se putem igle uz pomoć male sonde koja ih poguruje u lumen. EUS coling se preferira više u odnosu na EUS vođenu primjenu cijanoakrilata jer je opasnost od mogućih komplikacija manja i u 82% pacijenata već kod prvog postupka dolazi do potpune obliteracije. Varikoziteti se prije postupka promatraju EUS doplerom, a radi bolje vizualizacije lumen varikoziteta se ispunjava vodom. Kombinirana terapija ovih dvaju postupaka počinje uvođenje igle u varikozitet transezofagealno nakon čega slijedi coiling koji omogućuje adherenciju trombocita uzrokujući njihovu koagulaciju i zatvaranje lumena varikoziteta. Odmah nakon toga slijedi apliciranje 1 ml 2 octil cijanoakrilata u varikozitet putem iste igle. Kontrola slijedi mjesec dana od postupka i obično pokazuje nestanak varikoziteta. Postupak ima veću uspješnost nego EUS-coling sam, a također pokazuje i manji postotak ponovnog krvarenja i potrebe za dodatnim intervencijama (63,64).

Radiološke (endovaskularne) metode uključuju TIPS i BRTO (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration) ili kombinaciju TIPS+BRTO. TIPS je metoda kojom se stvara shunt između portalne vene i hepatičnog venskog sustava transjugularnim umetanjem stenta u jetreni parenhim (59).





Slika 5. EUS-coiling+AGS (72)

BRTO je endovaskularna metoda koja se koristi kao dodatak ili alternativa TIPS-u u zbrinjavanju želučanih varikoziteta. Konvencionalni BRTO je metoda kojom se kardiofundalnim GV pristupa okluzivnim balonom iz sistemskih vena putem gastrorenalnog shunta (GRS). U ovoj tehnici radiolog prvo blokira GRS koristeći „balon“ metodu (59). Nakon toga slijedi intravenska aplikacija sklerozirajućeg sredstva. Do 85% kardiofundalnih GV povezano je s lijevostranim spontano nastalim portosistemskim shuntom koji odvodi krv iz GV u lijevu renalnu venu, no konvencionalni BRTO također se može izvoditi u manje čestim portosistemskim shuntovima. U pokušaju da se smanji vrijeme zadržavanja balona i skрати trajanje postupka, razvijene su ubrzane BRTO tehnike u kojima se balon zamjenjuje trajnim hardverom na bazi legure kao što su zavojnice (CARTO [retrogradna transvenozna obliteracija uz pomoć zavojnice]) ili vaskularni čepovi (PARTO [transvenozna obliteracija potpomognuta čepom]). Ove tehnike nisu dovoljno podupirane istraživanjima te nije jasno da li je sam ishod

jednak kao i kod BRTO-a. BRTO predstavlja siguran i učinkovit način liječenja krvarećih GV kod kojeg uspjeh zaustavljanja aktivnog krvarenja iznosi više od 90% s veoma malom pojavom naknadnih krvarenja. Ponovna krvarenja nakon BRTO metode iznose manje od 5 do 7% u godinu dana, a najčešći razlog takvog krvarenja je egzacerbacija kod koje varikoziteti progrediraju veličinom u 30 do 35% slučajeva. Ostale moguće komplikacije su pojava ili egzacerbacija ascitesa ili hepatični hidrotoraks. Klinički simptomatski ascites ili hidrotoraks, koji zahtijeva intervenciju, pojavljuje se u otprilike 15% pacijenata u godinu dana nakon BRTO-a. S druge pak strane, značajno se poboljšava hepatična encefalopatija, a njena incidencija nakon postupka iznosi od 0 do 5% u godinu dana. U stvari, jedna od indikacija za izvođenje BRTO-a je tip B (portosistemski povezana) hepatična encefalopatija. Suprotno pojavi akutno smanjene jetrene funkcije nakon TIPS-a, sintetska funkcija jetre može se zapravo poboljšati nakon BRTO-a zbog povećanog portalnog protoka krvi kroz jetru. EUS se mora učiniti unutar 48 sati nakon postupka ne bi li se potvrdila obliteracija GV-a, procijenila egzacerbacija EV-a i procijenila uspješnost postupka. Naknadni endoskopski nadzor ovisi o nalazima i potrebama za dodatnim zbrinjavanjem EV-a. Minimalna područja koja nisu obliterirana, obično spontano tromboziraju 1-2 mjeseca nakon postupka. 6 tjedana nakon BRTO-a preporuča se provjeriti laboratorijske nalaze i CT s kontrastom ili MR. Ovim slikovnim metodama provjerava se jesu li obliterirali varikoziteti, procjenjuje se da li su nastali novi shuntovi i utvrđuje se postoje li kakve komplikacije kao što je tromboza splenične ili portalne vene. Ove slikovne pretrage moraju se ponoviti nakon 3 i ponovno nakon 6 mjeseca. Gastroskopija se preporuča učiniti unutar 2 tjedna od BRTO-a u pacijenata s visokorizičnim EV-ima, te unutar 4-6 tjedna kod pacijenata s niskorizičnim EV (59,65).

### **5.3.7. Sekundarna profilaksa varikoznih krvarenja**

Pacijenti koji su već krvarili iz varikoziteta imaju godišnji rizik od ponovnog krvarenja čak i od 60% ukoliko se ne provede sekundarna profilaksa. No unatoč napretku u liječenju, ponovna

krvarenja iz varikoziteta i dalje ostaju vodeći uzrok smrti u pacijenata s cirozom. Kombinacija EVL-a i beta-blokera trenutno se preporuča kao prva linija liječenja u sekundarnoj prevenciji krvarenja obzirom da je ova kombinacija učinkovitija nego svaka od terapija pojedinačno (61,66).

Od NSBB se primjenjuje nadolol, propranolol i karvedilol, a s njima bi se trebalo započeti već tijekom hospitalizacije, nakon prekida oktreotida. EBL se radi svaka 2 do 8 tjedna sve dok varikoziteti ne nestanu, a monitorira se endoskopijom 3 do 6 mjeseci nakon što nestanu, pa svakih 6 do 12 mjeseci doživotno. TIPS efektivno spušta portalni tlak ispod rizičnih vrijednosti pa je učinkovit u prevenciji ponovnog krvarenja. Koristi se kao druga terapijska linija prevencije ponovnog krvarenja. Pacijenti kod kojih je učinjen TIPS za vrijeme akutne epizode krvarenja ne bi smjeli primiti NSBB ni EBL budući da će shunt riješiti portalnu hipertenziju i varikozitete, no oni zahtijevaju nadzor TIPS-a doplerskim ultrazvukom svakih 6 mjeseci (67,68).

Monitoriranje HVPG može biti korisno u vođenju liječenja utvrđivanjem rizika. Učinak beta-blokera na hemodinamiku, koji predstavljaju dugoročan način liječenja PHT, može se poboljšati dodavanjem izosorbid mononitrata u terapiju. Pacijenti koji nemaju odgovor na ovu terapiju mogu pokušati s kombinacijom beta-blokera i prazosina koja može postići veoma dobar hemodinamski odgovor, ali uzrokuju arterijsku hipotenziju (69).

Kada govorimo o IPP (inhibitori protonske pumpe) oni su široko upotrebljavani u kliničkoj praksi te se podiže svijest o njihovoj neprimjerenosti i nepotrebnoj upotrebi. Pa, iako ne postoje smjernice za njihovu primjenu kod EGVB, vjeruje se da ukoliko su korišteni barem mjesec dana u slučajevima EGVB smanjiti će vjerojatnost ponovnog krvarenja supresijom lučenja želučane kiseline i poticanjem cijeljenja ulkusa. Nadalje, učinkoviti su kod profilakse i akutnog liječenja (70).

## 6. Rasprava

Zahvaljujući boljem razumijevanju patofiziologije jetrene ciroze i PH, u zadnja dva desetljeća došlo je do poboljšanja u zbrinjavanju akutno krvarećih varikoziteta. Individualizirani terapijski pristup svakom pacijentu, pa stoga i bolja skrb, omogućeni su razvojem bodovnog sustava koji uspješnije predviđa mortalitet i identificira pacijente koji imaju povišeni rizik od terapijskog neuspjeha (71). No, unatoč trenutnim smjernicama za optimalno liječenje varikoznog krvarenja, morbiditet i mortalitet povezani s krvarenjem još uvijek su značajni, osobito u visokorizičnih pacijenata. Također, iako je napredak u medicinskim, endoskopskim i radiološkim intervencijama poboljšao ishode pacijenata sprječavanjem prvog krvarenja, metodama liječenja akutnog krvarenja i sprječavanjem ponovnog krvarenja, potrebne su daljnje inovacije kako bi se umanjile teške posljedice krvarenja kod pacijenata s dekompenziranom jetrenom bolesti (3).

## 7. Zaključak

Kronične jetrene bolesti, u prvom redu ciroza, progrediraju do stanja kada dolazi do razvoja komplikacija i klinički manifestne bolesti. Portalna hipertenzija, koja se razvija u sklopu jetrene ciroze, uzrokuje povišenje PPG-a zbog kojeg dolazi do hemodinamske nestabilnosti i pojave teških komplikacija. Najznačanije su ascites, encefalopatija i razvijanje varikoziteta koji često mogu prokrvariti. Kada dođe do krvarenja, ono predstavlja životno ugrožavajuće stanje koje zahtijeva intenzivnu brigu i nadzor, a liječenje se svodi od nadoknade tekućine, krvi, upotrebe vazoaktivnih lijekova, antibiotika te endoskopskih i radioloških metoda. Radi toga, takve pacijente je važno pratiti i usporiti im tijek same bolesti, kao i provoditi profilaktičku terapiju. Upotreba NSBB-a kod pacijenata s varikozitetima koji nikad nisu krvarili, ne samo da prevenira pojavu prvog krvarenja nego i sprječava razvoj drugih dekompenzacijskih događaja. Prevencija ponovnog krvarenja bazira se na kombinaciji NSBB-a i EBL-e.

## 8. Sažetak

Prisustvo varikoziteta ili krvarenje iz istih sugeriraju na postojanje PH kao i postojanje portosistemskih kolaterala dokazanih slikovnim metodama. Najčešći uzrok je ciroza. Zbog toga se moraju provesti kliničke i slikovne pretrage kao i LSM u svrhu traganja postojanja ciroze. Varikoziteti i prisustvo kolaterala ukazuje na CSHP, a ukoliko varikoziteti ne postoje CSHP se dokazuje HVPG-om. Farmakološki način smanjenja PH ima značajnu ulogu u liječenju i prevenciji mnogih komplikacija ciroze, a osobito varikoznog krvarenja. Za primarnu profilaksu krvarenja koriste se NSBB i EBL. Akutno krvarenje varikoziteta zahtijeva promptnu nadokadu volumena kako bi se osigurala i održala hemodinamska stabilizacija pacijenta. Preporuča se zaštita dišnog puta endotrahealnom intubacijom i provedba restriktivne transfuzijske terapije. Antibiotiska profilaksa se preporuča kod cirotičnih pacijenata radi niza benefita. Vazoaktivnim lijekovima se počinje odmah pri sumnji varikoznog krvarenja, a nakon hemodinamske stabilizacije pacijenta izvodi se endoskopija. Ukoliko se radi o EV odmah se radi ligacija. Kombinacija vazoaktivnih lijekova i EBL-a predstavlja prvi izbor liječenja akutnog krvarenja. Rani TIPS se može predložiti kod visokorizičnih pacijenata. Iako je inicijalno zbrinjavanje slično, endoskopsko zbrinjavanje želučanih varikoziteta se ne svodi na EBL-u kao glavnu metodu jer je sukcija otežana, a postproceduralni ulkusi mogu uzrokovati teško krvarenje. Endoskopska metoda zbrinjavanja krvarenja GOV2 i IGV1 varikoziteta uključuje obliteraciju cijanoakrilatom ili EUS vođen coiling i aplikaciju cijanoakrilata. Radiološke metode uključuju TIPS i BRTO, a TIPS ima veći uspjeh u postizanju inicijalne hemostaze. Mogu se koristiti i kombinacije ovih dviju metoda. Jednom kad su varikoziteti prokrvarili, sekundarna profilaksa se provodi kombinacijom NSBB-a i EBL-om.

Ključne riječi: PH, akutno krvarenje varikoziteta, NSBB, EBL

## 9. Summary

The presence of varices or bleeding from them suggests the existence of portal hypertension (PH) as well as the presence of portosystemic collaterals confirmed by imaging methods. The most common cause is cirrhosis. Therefore, clinical and imaging examinations, as well as LSM (liver stiffness measurement), must be performed to search for the presence of cirrhosis. Varices and the presence of collaterals indicate the presence of clinically significant portal hypertension (CSHP), and if varices are absent, CSHP is confirmed by hepatic venous pressure gradient (HVPG). Pharmacological reduction of portal hypertension plays a significant role in the treatment and prevention of many complications of cirrhosis, especially variceal bleeding. Non-selective beta-blockers (NSBB) and endoscopic band ligation (EBL) are used for primary prophylaxis of bleeding. Acute variceal bleeding requires prompt volume replacement to ensure and maintain hemodynamic stabilization of the patient. Protection of the airway with endotracheal intubation and implementation of restrictive transfusion therapy are recommended. Antibiotic prophylaxis is recommended in cirrhotic patients due to several benefits. Vasoactive drugs should be initiated immediately when variceal bleeding is suspected, and after hemodynamic stabilization of the patient, endoscopy is performed. If it is an esophageal variceal (EV) bleeding, ligation is performed immediately. The combination of vasoactive drugs and EBL represents the first-line treatment for acute bleeding. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) may be suggested for high-risk patients. Although the initial management is similar, endoscopic management of gastric varices does not rely solely on EBL as the main method because suction is challenging, and post-procedural ulcers can cause severe bleeding. Endoscopic methods for managing bleeding from gastric varices (GOV2 and IGV1) include obliteration with cyanoacrylate glue or EUS-guided coiling and cyanoacrylate application. Radiological methods include TIPS and balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO), with TIPS having a higher success rate in achieving initial hemostasis. Combinations of these two methods can also be used. Once varices have bled, secondary prophylaxis is performed using a combination of NSBB and EBL.

Key words: PH, acute variceal bleeding, NSBB, EBL

## 10. Literatura

1. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2020 Oct 28;26(40):6111–40. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7596642/>
2. Douglas QZ. Variceal Bleeds in Patients with Cirrhosis. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2022 Jul; Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899588522000338?via%3Dihub#pre-view-section-recommended-articles>
3. Kovacs TOG, Jensen DM. Varices. *Clinics in Liver Disease*. 2019 Nov;23(4):625–42. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563215/>
4. Turco L, Garcia-Tsao G. Portal Hypertension. *Clinics in Liver Disease*. 2019 Nov;23(4):573–87. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563212/>
5. Garc'ia-Paga'n 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):2370–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573925/>
6. Bureau C, Thabut D, Oberti F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology* 2017;152(1):157–63. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27663604/>
7. Iwakiri Y, Shah V, Rockey DC. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – Current status and future directions. *Journal of hepatology* [Internet]. 2014 Oct 1;61(4):912–24. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346093/>
8. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *Journal of Hepatology*. 2009 Mar;50(3):604–20 Dostupno na: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(08\)00852-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(08)00852-0/fulltext)
9. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in



cirrhosis. *Hepatology*. 1988 Sep;8(5):1151–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2971015/>

10. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* [Internet]. 2016 Dec;65(1):310–35. Dostupno na: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.28906>

11. Hino S, Kakutani H, Ikeda K, Uchiyama Y, Sumiyama K, Kuramochi A, et al. Hemodynamic assessment of the left gastric vein in patients with esophageal varices with color Doppler EUS: Factors affecting development of esophageal varices. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002 Apr;55(4):512–7 Dostupno na: [https://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(02\)11809-8/fulltext](https://www.giejournal.org/article/S0016-5107(02)11809-8/fulltext)

12. Boyer TD, Triger DR, Horisawa M, Redeker AG, Reynolds TB. Direct transhepatic measurement of portal vein pressure using a thin needle. Comparison with wedged hepatic vein pressure. *Gastroenterology* [Internet]. 1977 Apr 1 [cited 2023 Jun 16];72(4 Pt 1):584–9 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/838210/>

13. Ripoll C, Groszmann R, Garcia–Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):481–8 Dostupno na: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(07\)01006-2/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(07)01006-2/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)

14. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garci A-Pagán JC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2023 Jun 16];48(2):229–36. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18093686/>

15. Turco L, Garcia-Tsao G, Magnani I, Bianchini M, Costetti M, Caporali C, et al. Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. 2018 May 1;68(5):949–58. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331339/>

16. Ferraioli G, Wong VWS, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and

- Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2018 Dec;44(12):2419–40 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209008/>
17. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45(5):1290–7 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17464971/>
18. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet* [Internet]. 2014 May;383(9930):1749–61 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480518/>
19. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194448/>
20. Dostupno na: [https://www.hkmb.hr/wp-content/uploads/2021/01/8\\_Milic-Sandra-Bodovni-sustavi-u-hepatologiji-prednosti-i-nedostaci.pdf](https://www.hkmb.hr/wp-content/uploads/2021/01/8_Milic-Sandra-Bodovni-sustavi-u-hepatologiji-prednosti-i-nedostaci.pdf)
21. Understanding the MELD Score - Penn Medicine [Internet]. [www.pennmedicine.org](http://www.pennmedicine.org). Dostupno na: <https://www.pennmedicine.org/updates/blogs/transplant-update/2021/october/understanding-the-meld-score>
22. Franchis R de, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2021 Dec 29;0(0) Dostupno na: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)02299-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)02299-6/fulltext)
23. D’Amico G. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *J Hepatol* 2014;60:241–242 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24211741/>
24. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with AD of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–1437 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23474284/>
25. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–231 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16298014/>
26. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation

hypothesis. J Hepatol 2015;63:1272–1284 Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26192220/>

27. Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. Hepatology 2016;64: 1249–1264 Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27483394/>

28. Jakab SS, Garcia-Tsao G. Evaluation and Management of Esophageal and Gastric Varices in Patients with Cirrhosis. Clinics in Liver Disease. 2020 Aug;24(3):335–50.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620275/>

29. De Franchis R, Abraldes JG, Bajaj J, et al. Expanding consensus in portal hypertension report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015;63:743–52 Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26047908/>

30. Gralnek IAM, Jensen DM, Kovacs TOG, et al. The economic impact of esophageal variceal hemorrhage: cost-effectiveness implications of endoscopic therapy. Hepatology 1999;29:44–50 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9862848/>

31. Kovalak M, Lake J, Mattek N, et al. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. Gastrointest Endosc 2007; 65:82–8 Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17185084/>

32. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. N Engl J Med 1988;319:983–9 Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3262200/>

33. Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, et al. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining shortterm prognosis and risk factors. Am J Gastroenterol 2012;107:1872–8 Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23007003/>

34. Bosch J, Thabut D, Albillos A, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. Hepatology 2008;47:1604–14 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18393319/>

35. Pandhi MB, Kuei AJ, Lipnik AJ, Gaba RC. Emergent Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation in Acute Variceal Bleeding. *Seminars in Interventional Radiology*. 2020 Mar;37(01):003-013. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139965/>
36. Vine LJ, Subhani M, Acevedo JG. Update on management of gastric varices. *World Journal of Hepatology* [Internet]. 2019 Mar 27;11(3):250–60. Dostupno na: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v11/i3/250.htm>
37. de Franchis R, Pascal JP, Ancona E, Burroughs AK, Henderson M, Fleig W, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 1992 May;15(1-2):256–61. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1506645/>
38. Inokuchi K. The General rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. *The Japanese Journal of Surgery*. 1980 Mar;10(1):84–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7373958/>
39. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs AK, Santambrogio R, et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference. *J Hepatol* 1994;21:461–467 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7836719/>
40. Turco L, Villanueva C, La Mura V, et al. Lowering portal pressure improves outcomes of patients with cirrhosis, with or without ascites: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(2):313–27.e6 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176013/>
41. de Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2005 Jul;43(1):167–76. Dostupno na: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(05\)00304-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(05)00304-1/fulltext)
42. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic band ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:797–804 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784021/>
43. Villanueva C, Albillos A, Genesca J, et al. Beta blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2019;393:1597–608 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30910320/>

44. Serste T, Gustot T, Rautou PE, Francoz C, Njimi H, Durand F, et al. Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 2012;57: 274–280 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22521353/>
45. Roccarina D, Best LM, Freeman SC, Roberts D, Cooper NJ, Sutton AJ, et al. Primary prevention of variceal bleeding in people with oesophageal varices due to liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Apr 6;2021(4) Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822357/>
46. Jutabha R, Jensen DM, Martin P, Savides T, Han SH, Gornbein J. Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):870–81 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15825071/>
47. de Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2005 Jul;43(1):167–76 Dostupno na: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(05\)00304-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(05)00304-1/fulltext)
48. Odutayo A, Desborough MJR, Trivella M, Stanley AJ, Dorée C, Collins GS, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017 May;2(5):354–60 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397699/>
49. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17030175/>
50. Tandon P, Abraldes JG, Keough A, Bastiampillai R, Jayakumar S, Carbonneau M, 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;13:1189–1196 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25460564/>
51. Rengasamy S, Ali SM, Sistla SC, Lakshmi CP, Harichandra Kumar KT. Comparison of 2 days versus 5 days of octreotide infusion along with endoscopic therapy in preventing early rebleed from esophageal varices: a randomized clinical study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology [Internet]*. 2015 Apr 1;27(4):386–92 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25874510/>

52. de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of hepatology* [Internet]. 2010 [cited 2019 Aug 5];53(4):762–8 Dostupno na: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(10\)00564-7/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(10)00564-7/fulltext)
53. Lau LHS, Sung JJY. Treatment of upper gastrointestinal bleeding in 2020: New techniques and outcomes. *Digestive Endoscopy*. 2020 May 20;33(1):83–94 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216134/>
54. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Pharmacologic Management of Portal Hypertension. *Clinics in Liver Disease*. 2019 Nov;23(4):713–36 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563219/>
55. Huaranga-Marcelo J, Huaman MR, Brañez-Condorena A, Villacorta-Landeo P, Pinto-Ruiz DF, Urday-Ipanaqué D, et al. Vasoactive Agents for the Management of Acute Variceal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD* [Internet]. 2021 Mar 13 [cited 2022 Feb 7];30(1):110–21 Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/350050621\\_Vasoactive\\_Agents\\_for\\_the\\_Management\\_of\\_Acute\\_Variceal\\_Bleeding\\_A\\_Systematic\\_Review\\_and\\_Meta-analysis](https://www.researchgate.net/publication/350050621_Vasoactive_Agents_for_the_Management_of_Acute_Variceal_Bleeding_A_Systematic_Review_and_Meta-analysis)
56. Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, et al. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(9):CD011532 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953318/>
57. Nassar Junior AP, Farias AQ, LA DA, et al. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9):e107466 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25203311/>
58. Zhou X, Tripathi D, Song T, Shao L, Han B, Zhu J, et al. Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding. *Medicine* [Internet]. 2018 Nov 30 [cited 2020 Jul 14];97(48) Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508958/>
59. Goral V, Yılmaz N. Current Approaches to the Treatment of Gastric Varices: Glue, Coil Application, TIPS, and BRTO. *Medicina*. 2019 Jul 3;55(7):335 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277322/>
60. Punamiya S. Interventional radiology in the management of portal hypertension. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2008;18(3):249 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2747437/>

61. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding- Unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology*. 2008 Apr 24;47(5):1764–72. Dostupno na: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.22273>
62. Njei B, McCarty TR, Laine L. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in US patients hospitalized with acute esophageal variceal bleeding. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Mar 24;32(4):852–8 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5350067/>
63. Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, Kane SD, Shah JN, Hamerski CM, et al. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016 Jun;83(6):1164–72 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452992/>
64. Oleas R, Robles-Medranda C. Insights into the role of endoscopic ultrasound-guided vascular therapy. *Therapeutic Advances in Gastrointestinal Endoscopy*. 2019 Jan;12:263177451987828 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31633107/>
65. Henry Z, Patel K, Patton H, Saad W. AGA Clinical Practice Update on Management of Bleeding Gastric Varices: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Jun;19(6):1098-1107.e1 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33493693/>
66. GARCIA-PAGAN JC, DE GOTTARDI A, BOSCH J. Review article: the modern management of portal hypertension - primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008 Jul;28(2):178–86 Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2008.03729>
67. Qi X, Tian Y, Zhang W, Zhao H, Han G, Guo X. Covered TIPS for secondary prophylaxis of variceal bleeding in liver cirrhosis. *Medicine*. 2016 Dec;95(50):e5680 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27977618/>
68. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Reports*. 2020 Feb;2(1):100063 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039404/>
69. Villanueva C, Graupera I, Aracil C, Alvarado E, Miñana J, Puente Á, et al. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves

survival in cirrhosis. *Hepatology*. 2017 Mar 30;65(5):1693–707 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28100019/>

70. Khan MA, Howden CW. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Upper Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2018 Mar 1;14(3):169–75 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6004044/>

71. Edelson J, Basso JE, Rockey DC. Updated strategies in the management of acute variceal haemorrhage. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2021 Mar 23;37(3):167–72 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33769373/>

72. Bazarbashi AN, Ryou M. Gastric variceal bleeding. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2019 Nov;35(6):524–34 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577562/>



## 11. Životopis

Dora Trakoštanec je rođena 9.lipnja 1999.godine u Varaždinu. Počela se obrazovati 2005.godine odlaskom u prvi razred 3.osnovne škole Varaždin u Varaždinu koju završava 2013.godine. Iste godine upisuje se u Prvu gimnaziju Varaždin, koju završava 2017.godine pologajući ispit državne mature. 2017. godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine u Rijeci. Volontira u COVID-jedinicama za teško oboljele pacijente u akademskoj godini 2020./2021. 2021. godine odlazi na Erasmus ljetnu praksu u Coimbru, Portugal (Universidade de Coimbra) periodu od dva mjeseca. Od jezika, dobro raspolaže znanjem iz engleskog i francuskog jezika.