

Potrebuje ešte endoskopickú skleroterapiu pažerákových varixov alebo posledný nech zhasne svetlo

M. Bátovský

Gastroenterologická klinika Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Marian Bátovský, CSc., mim. prof. SZU

Súhrn: V primárnej profylaxii varikózneho krvácania sa endoskopická ligácia ukazuje rovnako účinná ako podávanie neselektívnych beta-blokátorov (u nás carvedilol). Endoskopická skleroterapia sa v tejto indikácii neodporúča pre vyššie percento komplikácií a podľa niektorých štúdií aj kvôli horším výsledkom vo výskyte krvácania a v mortalite. Endoskopická liečba *akútneho krvácania* z varixov pažeráka zahŕňa injekčnú skleroterapiu, ligáciu a obturáciu varixov tkanivovými lepidlami. Skleroterapia dodnes zostáva rýchlou, jednoduchou a lacnou metódou zástavy varikózneho krvácania, ale má okrem komplikácií aj vyšší výskyt recidív krvácania v porovnaní s ligáciou. Endoskopická skleroterapia bola pomerne rýchlo nahradená ligáciou aj v *sekundárnej profylaxii* varikózneho krvácania. Výsledky štúdií a metaanalýz ukázali, že ligácia vyžaduje menej terapeutických procedúr na dosiahnutie eradikácie varixov pri nižšej frekvencii komplikácií než skleroterapia. Nižší efekt bežne používaných sklerotizantov, ako aj vysoká frekvencia komplikácií spojených so závažným vzostupom mortality po *akútnej sklerotizácii gastrických varixov* viedli k zavedeniu nových tkanivových adhezív, ktoré sa v súčasnosti najčastejšie používajú v tejto indikácii, aj napriek pomerne vysokému percentu komplikácií. Endoskopická injekčná skleroterapia tak síce zostáva zachovaná ako najstaršia metóda zástavy varikózneho krvácania, ale je vyhradená iba pre tie prípady, keď sa z akýchkoľvek dôvodov nemôže použiť ligácia.

Kľúčové slová: portálna hypertenzia – varikózne krvácanie – endoskopická ligácia – skleroterapia

Do we need endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices or the last turn off the light

Summary: For the *primary prophylaxis* of variceal bleeding endoscopic band ligation has been shown to be as effective as non-selective beta-blockers (carvedilol), but variceal injection sclerotherapy is not generally recommended in this setting because of higher rate of complications and lower effect in reducing either bleeding or mortality. Endoscopic management of *acutely bleeding* gastroesophageal varices includes injection sclerotherapy, rubber band ligation, and variceal obturation with tissue adhesives. Variceal injection sclerotherapy remains a quick, simple and cheap technique for the control of active bleeding from esophageal varices, but is associated with more re-bleeding than variceal band ligation, which is now preferred also for lower rate of complications. Endoscopic sclerotherapy has increasingly been replaced by ligation also in *secondary prophylaxis* of variceal bleeding. The studies showed that band ligation can eradicate varices in fewer sessions, re-bleeding and complications were fewer in comparison with variceal injection sclerotherapy. Because of the reduced efficacy, severe complications, and the high mortality associated with using conventional sclerosants in *acute bleeding gastric varices*, the technique of injecting tissue adhesives has been studied, described and used despite numerous complications. Endoscopic injection sclerotherapy of esophageal varices remains usable as an oldest method in arresting of this hemorrhage only in rare cases when the band ligation is not available.

Key words: portal hypertension – variceal hemorrhage – endoscopic ligation – sclerotherapy

Úvod

V čase stanovenia diagnózy hepatálnej cirhózy má 30–60 % pacientov už vyvinuté pažerákové varixy. Ročne pribúda ďalších 5–8 % pacientov s de novo varixami a u ďalších 10–20 % pacientov progredujú varixy z malých do veľkorozmerných. Tieto vysoké čísla odôvodňujú gastroscopické vyhľadávanie varixov u cirhotických pacientov v dvojročných intervaloch a screenovanie malých varixov v ročných intervaloch (primárna profylaxia) [1,2].

Včasné zahájenie sekundárnej profylaxie zdôvodňuje vyše 50% mortalita prvého krvácania s vysokým rizikom recidívy krvácania najmä v prvých 6 týždňoch. Vyššie riziko vzniku krvácania z pažerákových varixov majú predovšetkým pokračujúci potátori, pacienti s cirhózou pečene v štádiu Child-Pugh C, ďalej pacienti s portálnym tlakovým gradientom (HVPG) nad 12 mm Hg, ako aj pacienti s veľkými varixami, resp. s varixami s čerešňovo-červenými škvrkami na ich povrchu.

Na Taiwane patrí z nejasných dôvodov k rizikovým faktorom akútneho varikózneho krvácania aj zimná sezóna, ba objavili sa aj ďalšie rizikové stavy: spontánna úprava pečenej funkcie, abstinencia alkoholu [3–5]. V liečbe pacienta s akútnym krvácaním z pažerákových varixov sa používa špecifická liečba zahŕňajúca vazopresory, antibiotiká, emergentnú endoskopickú liečbu, balóniková tamponáda, transjugulárnu intrahepatickú portosystémovú spojku (TIPS) a chirurgickú

terapiu. Z metód endoskopickej hemostázy hrala vyše 20 rokov prioritnú úlohu **endoskopická injekčná skleroterapia (EIS)**, ktorá sa suverénne používala aj v sekundárnej profylaxii krvácania (v primárnej prevencii sa stihla etablovať iba v rámci klinického skúšania) – až do nástupu **endoskopickej ligácie varixov (ELV)** na prelome 80. až 90. rokov minulého storočia.

Endoskopická liečba v primárnej profylaxii krvácania z pažerákových varixov

V porovnávacích štúdiách venovaných profylaktickej EIS a EVL najlepšie vynikol štatisticky významný rozdiel v *komplikáciach* oboch metód, ktorý sa potvrdil aj pri endoskopickej liečbe akútneho krvácania, ako aj v jeho sekundárnej profylaxii. Široká škála lokálnych a systémových komplikácií EIS zahŕňa retrosternálne bolesti, zvýšenie telesnej teploty, dysfágiu a pleurálne efúzie, ktoré našťastie obyčajne rýchlo ustúpia. Pažerákové ulcerácie v mieste vpichu môžu však krváčať až v 20 % prípadov a 35 % výskyt bakteriémie môže viesť k vzniku spontánnej bakteriálnej peritonitídy alebo distálnych abscesov. Ďalšími závažnými komplikáciami sú striktúry pažeráka, perforácie, mediastinitída, perikarditída, chylotorax, poruchy motility pažeráka a syndróm akútnej dychovej nedostatočnosti. Komplikácie ELV sú viac ako 10krát zriedkavejšie a len zriedkavo dosahujú stupeň ohrozenia života pacienta – prechodná dysfágia a bolesti na hrudníku, plytké ulcerácie, ktoré iba zriedka krvácajú. Skutočne vážnych komplikácií – perforácie, ruptúry varixu, striktúry pažeráka, alterovaná pažeráková motilita – bolo zaznamenaných iba málo [2].

V primárnej profylaxii varikózneho krvácania sa preto jednoznačne presadila ELV, ktorá je indikovaná najmä u pacientov kontraindikovaných alebo netolerujúcich beta-blokátory, ktorých je 15–25 % [4,6,7]. Kombinácia ELV s neselektívnymi beta-blokátormi neprináša očakávaný aditívny efekt [5].

EIS alebo ELV pri akútnej varikózne hemorágii

Úspešnosť hemostázy pri emergentnej EIS kolíše medzi 60–100 %. Metaanalýzy porovnávajúce efekt vazopresorov vazopresínu a terlipresínu s EIS spočiatku poukazovali na lepší účinok EIS, čo už však neplatilo pre somatostatín alebo oktreotid [3]. Preto sa možno chvíľu aj zdalo, že úspešné vazopresory nahradia EIS ako liek prvej voľby pri akútnom krvácaní z pažerákových varixov, čo sa ponúkalo aj kvôli nižšej frekvencii výskytu komplikácií podávania vazopresorov v porovnaní s EIS. Napr. aj D'Amicova metaanalýza 17 štúdií zahŕňajúcich spolu 1 817 pacientov, ktorú urobil minulý rok (2010) za účelom porovnania efektu EIS a vazopresorov (vazopresín, terlipresín, somatostatín a oktreotid), nenašla významné rozdiely v efekte na zástavu krvácania, počet transfúzií, recidívu krvácania a mortalitu, ale zato potvrdila štatisticky významný rozdiel vo výskyte závažných komplikácií, ktoré sa častejšie vyskytovali po EIS ($p = 0,05$) [8]. Najvyšší hemostatický efekt sa však dá dosiahnuť kombináciou podávania vazopresorov s endoskopickou hemostázou, čo sa napokon premietlo do odporúčaní konsenzu Baveno IV a V, pričom sa favorizuje ELV [9]. V súčasnosti sa opakovane zdôrazňuje čo najskoršie podanie vazopresorov, pokiaľ možno ešte pred endoskopiou (najlepšie už v sanitke) [10]. U nás najčastejšie používaný terlipresín sa ukázal zároveň ako najekonomickejší. V ekonomických analýzach sa ako finančne najnáročnejší postup ukázalo nepodanie žiadneho vazopresora [11,12]. Aj v štúdií Abida et al [13], zahŕňajúcej 324 pacientov sa terlipresín v kombinácii s ELV ukázal účinnejší ako oktreotid s ELV.

Pri emergentnej EIS sa v porovnaní s ELV dosahovali rovnaké výsledky v úspešnosti zástavy krvácania – prvé odlišnosti sa vynorili až vtedy, keď sa porovnávala frekvencia včasných recidív krvácania. O všetkom však napo-

kon rozhodol signifikantne vyšší výskyt komplikácií EIS oproti EVL, kedy už spomínaný konsenzus Baveno IV roku 2005 definitívne odporučil ELV ako metódu prvej voľby pri akútnom varikóznom krvácaní. EIS by sa mala používať iba v prípadoch s extenzívnym krvácaním, ktoré obmedzuje endoskopistovo zorné pole. Keď je krvácanie rýchle a príliš masívne, aj skúsený endoskopista môže mať problémy s jeho lokalizáciou. V týchto súvislostiach sa EIS ukazuje ako jednoduchšia metóda – stačí free hand technikou rýchlo podať sklerotizačný agens cez ihlu zavedenú pracovným kanálom gastroskopu. EVL si okrem komplikovanejšieho zavádzania gastroskopu s nasadeným ligačným setom vyžaduje časté oplachovanie a nasávanie, pričom neprehľadný terén sťažuje správne nastavenie gumičky nad varix [2,14].

V pokusoch o akútnu hemostázu, ale aj v sekundárnej profylaxii krvácania z pažerákových varixov, sa menej komplikovaná EVL ujala možno i preto, že mechanizmus dosiahnutia výslednej trombózy varixu je predsa len trochu odlišnejší ako pri EIS – nekrózu a fibrózu nahradila mechanická strangulácia. Ako vo svojej zaujímavej štúdií ukázali Triantos et al [10], po EVL sa spočiatku zvýšený HVPV vrátil do východiskových hodnôt pred endoskopickou liečbou krvácania už po 48 hodinách, zatiaľ čo po EIS pretrvávali vysoké hodnoty ešte i po 120 hodinách. V následnej perióde 42-dňového sledovania bolo percento recidív krvácania samozrejme vyššie v skupine pacientov liečených EIS. Za týmto výsledkom sa možno skrýva práve odlišný mechanizmus hemostatického účinku oboch metód.

Ani EIS, ani ELV nemajú vplyv na dlhodobú mortalitu akútneho krvácania z pažerákových varixov. Endoskopická liečba sice dokáže efektívne zastaviť krvácanie, a tak riešiť jednu zo smrteľných komplikácií cirhózy s portálnou hypertenziou – táto však z dlhodobého hľadiska pokračuje akoby svojou cestou ďalej. Preto o dlhodo-

bej mortalite rozhodujú také závažné prognostické činitele, akými sú stúpajúci bilirubín, encefalopatia, výrazné poruchy hemoagulácie, vyšší vek, komorbidita. Naopak, o krátkodobej prognostickej závažnosti krvácania, ktoré vo svojich dôsledkoch znamená zvýšenie metabolickej záťaže pre pečeň, svedčí napr. prítomnosť aktívneho krvácania počas endoskopie, zlyhanie pokusov o zástavu krvácania počas 5 dní, recidíva krvácania počas hospitalizácie a ďalšie nepriaznivé prognostické ukazovatele krátkodobej mortality. A práve úspešná hemostáza varikózneho krvácania sa za posledných 30 rokov podpísala pod pokles 6-týždňovej mortality zo 42 % na 15–20 % [2], čo ide zrejme najmä na vrub poklesu mortality počas prvých 5 dní od vzniku krvácania [15]. Hádám nikto nie je taký krátkozraký, aby tento efekt pripisoval iba na vrub endoskopickej liečby bez uvedomenia si súhry ostatných zložiek špecifickej liečby a zlepšenia intenzívnej starostlivosti. V tejto súvislosti vyslovili Lo [3] a Schepke [16] zaujímavý a snáď aj diskutabilný názor, podľa ktorého antibiotiká podané v čase krvácania z pažerákových varixov znamenajú možno efektívnejší krok v prevencii včasnej recidívy krvácania než samotné podávanie vazopresorov. Antibiotická profylaxia redukuje vznik komplikovanej infekcie o 1/3 a mortalitu o 1/10. V každom prípade sa zatiaľ v liečbe akútneho varikózneho krvácania osvedčuje populárne **SAVE** – stabilizácia, antibakteriálna liečba, vazokonstriktory, endoskopia [17].

Endoskopická liečba v sekundárnej profylaxii pažerákových varixov

Pacienti, ktorí prekonali krvácanie z pažerákových varixov, musia byť sledovaní a liečení za účelom profylaxie novej ataky krvácania. Takáto sekundárna profylaxia spočíva v podávaní beta-blokátorov a/alebo v ELV [18]. Metaanalýza 23 štúdií venovaných tejto problematike svedčí pre vý-

znamný prospech kombinácie beta-blokátorov (s pridaním alebo bez prídania izosorbidmononitrátu) a ELV v predchádzaní opakovaného krvácania [19]. Tento fakt potvrdzujú aj 3 recentné porovnávajúce štúdie spred troch rokov, ktoré zaznamenali nielen signifikantný pokles rekurentného varikózneho krvácania, ale aj významne dlhšie prežívanie pacientov (citované podľa [7]). V tejto indikácii nemá EIS miesto, a to ani ako prípadná doplnková liečba v kombinácii s ELV. Príčinou je opäť vyššie riziko komplikácií EIS. O tom, že ELV promptne vytlačila EIS, svedčí aj mortalitná štúdia Holbthovej et al [15], v ktorej v rokoch 1983–1987 liečili skleroterapiou 83 % pacientov a ligáciou ani jedného, zatiaľ čo v rokoch 2000–2007 78 % pacientov ligáciou a skleroterapiou už ani jedného v prevencii recidív krvácania. V prípade zlyhania medikamentózneho a endoskopického profylaxie je indikované založenie TIPS-u, čo zostáva jedinou možnosťou pre pacientov nevhodných na chirurgický skrat. Pacienti, ktorí prežijú epizódu akútneho krvácania a majú pokročilé pečenné zlyhanie (Child-Pugh skóre vyššie 8 alebo MELD skóre viac ako 16) by mali byť zaradení do transplantáčného programu [5,6].

Endoskopická liečba krvácajúcich gastrických varixov

Pri endoskopickej terapii krvácania zo žalúdočných varixov EIS zanechala svoju stopu iba v tom, že sa na zástavu krvácania používa technika endoskopického inžektáže. Ani ELV, ani EIS s klasicky používanými sklerotizanciami neprinášajú benefit v pokuse o zástavu krvácania z varixov žalúdka. Za týmto účelom sa používajú tkanivové adhezíva, najčastejšie N-butyl-cyanoakrylát alebo isobutyl-2-cyanoakrylát v kombinácii s vazopresormi. Hemostatický efekt kolíše medzi 55–90 % a eradikáciu varixov možno dosiahnuť až u 2/3 pacientov. Obávanými komplikáciami sú embolizácie, krvácanie a bakteriémia [10,20]. Podľa Boscha et al [5] optimálny postup pri zvládaní akútneho krvácania

z gastrických varixov zahŕňa vazoaktívna liečba. Keď sa krvácanie nezastaví a je k dispozícii zručný endoskopista, môže sa pokúsiť o obliteráciu varixu tkanivovým adhezívom. V prípade masívneho krvácania alebo po zlyhaní predchádzajúcej liečby treba zvážiť založenie TIPS-u (u pacientov s cirhózou pečene v štádiu Child-Pugh A prichádza do úvahy aj chirurgický skrat). V niektorých prípadoch – najmä pri masívnom krvácaní alebo nedostupnosti endoskopického liečby – možno pristúpiť hneď k inzercii TIPS-u.

Perspektívy a záver

Na Slovensku si EIS stále udržiava popularitu medzi endoskopistami nielen pre spomínané výhody lepšej orientácie v ťažkom teréne krvácania z pažerákových varixov, ale predovšetkým pre svoju nízku ekonomickú náročnosť. Ak však bude aj u nás pokračovať nástup ELV takým tempom ako v zahraničí, kde sa EIS dostáva vyslovene na okraj, možno sa v budúcnosti oprávnene obávať forenzných dôsledkov použitia EIS zaťaženej nepomerne vyšším percentom komplikácií. Možno si predstaviť, že sa v budúcnosti vyvinie ešte nejaká ďalšia, modernejšia metóda endoskopického liečby pažerákových varixov. Je otázne, či EIS bude „zlatým štandardom“ takejto liečby.

Čaká sa na výsledky štúdií, ktoré upresňujú postavenie včasného založenia TIPS v liečbe akútneho varikózneho krvácania u pacientov vykazujúcich pozitívnu zlych prognostických parametrov. Podľa týchto predstáv by mal TIPS nahradiť doterajšiu štandardnú liečbu (vazopresory + endoskopická terapia). TIPS by sa mohol uplatniť aj v liečbe tzv. HVPG nonresponderov, ktorí neodpovedajú na beta-blokátory, nitráty ani na ELV dostatočným poklesom HVPG. Táto „HPVG-guided therapy“ predpokladá oveľa väčšie rozšírenie merania HVPG v bežnej klinickej praxi, než je tomu doteraz [21]. Popularita TIPS-u sa zvyšuje najmä odvtedy, čo sú k dispozícii stenty povlečené polytetrafluoroetylénom [6].

Na záver možno zhrnúť, že ELV nahradila EIS, pretože je omnoho bezpečnejšia a v mnohých smeroch aj efektívnejšia.

Literatúra

1. Helmy A, Hayes PC. Review article: Current endoscopic therapeutic options in the management of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 575–594.
2. Cárdenas A. Management of acute variceal bleeding: emphasis of endoscopic therapy. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 251–262.
3. Lo GH. Management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Kaohsjung J Med Sci* 2010; 26: 55–66.
4. DeGottardi A, Dufour JF. Die akute Ösophagusvarizenblutung. *Internist Prax* 2009; 49: 103–109.
5. Bosch J, Abraldas JG, Berzigotti A et al. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 3–25.
6. Carey W. Portal hypertension: Diagnosis and management with particular reference to variceal hemorrhage. *J Dig Dis* 2011; 12: 25–32.
7. Miñano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 681–695.
8. D'Amico G, Pagliaro L, Pietrosi G et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD002233.
9. de Franchis R, Baveno V. Faculty. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnostic and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762–768.
10. Triantos CK, Burroughs AK. Treatment of acute variceal bleeding. *Ann Gastroenterol* 2008; 21: 154–160.
11. Connolly M, Bhatt A, Wechovski J et al. An economic evaluation of vasoactive agents used to treat acute bleeding oesophageal varices in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2008; 71: 230–236.
12. de Franchis R, Dell'Era A. Novel developments in esophageal vascular disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 490–495.
13. Abid S, Jafri W, Hamid S et al. Terlipressin vs. octreotide in bleeding esophageal varices as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 617–623.
14. Bochnia M, Abdulhabib A, Zatoński M et al. Esophageal varices. Part I – pathophysiology, diagnostics, conservative treatment and prevention of bleeding. *Adv Clin Exp Med* 2008; 17: 351–357.
15. Hobolth L, Krag A, Bendsten F. The recent reduction in mortality from bleeding oesophageal varices is primarily observed from days 1–5. *Liver Int* 2010; 30: 455–462.
16. Schepke M. Stellenwert der medikamentösen Pfortaderdrucksenkung im Therapiekonzept der Varizenblutung. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 1823–1827.
17. Villanueva C, Balanzó J. Variceal bleeding: pharmacological treatment and prophylactic strategies. *Drugs* 2008; 68: 2303–2324.
18. Garcia-Pagan JC, DeGottardi A, Bosch J. Review article: The modern management of portal hypertension – primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 178–186.
19. Gonzales R, Zamora J, Gomez-Camarero J et al. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Int Med* 2008; 149: 109–122.
20. Mönkemüller K, Fry LC. Endoscopic therapy for gastric varices. In: Mönkemüller K, Wilcox CM, Muñoz-Navas M (eds). *Interventional and therapeutic gastrointestinal endoscopy*. Basel: Fron Gastroent Res, Karger 2010: 64–69.
21. Bosch J, Abraldas JG, Berzigotti A et al. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 573–582.

*doc. MUDr. Marian Bátovský, CSc.,
mim. prof. SZU
www.unb.sk
e-mail: batovsky@pe.unb.sk*

Doručeno do redakce: 6. 6. 2011

www.vnitrnilekarstvi.cz