

Doktorský studijní program

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

**Dlouhodobé sledování pacientů s jaterní cirhózou
z hlediska nevarikózního krvácení,
eventuálně vzniku patologického nálezu v horním trávicím
traktu jako potencionálního zdroje krvácení.**

Doktorská disertační práce

Obor vnitřní lékařství

Olomouc 2009

MUDr. Pavel Svoboda

Obsah:

1	Úvod	7
2	Cíle práce	9
3	Teoretická část	10
	3.1 Akutní krvácení do horního trávicího traktu	10
	3.1.1 Definice a charakteristika	10
	3.1.2 Epidemiologie	10
	3.1.3 Etiologie	11
	3.1.4 Klinický obraz	16
	3.1.5 Diagnóza	18
	3.1.6 Diferenciální diagnóza	20
	3.1.7 Terapie	20
	3.1.8 Prognóza	26
	3.2 Jaterní cirhóza	29
	3.2.1 Definice a charakteristika	29
	3.2.2 Etiologie	29
	3.2.3 Klinický obraz	30
	3.2.4 Diagnóza	33
	3.2.5 Prognóza	35
	3.2.6 Terapie	36

3.3	Peptický vřed	37
3.3.1	Definice a výskyt	37
3.3.2	Etiopatogeneze	37
3.3.3	Helicobacter pylori	38
3.3.4	Klinický obraz	39
3.3.5	Diagnóza	39
3.3.6	Léčba	40
3.4	Akutní krvácení do horního trávicího traktu u pacientů s jaterní cirhózou	41
3.5	Endoskopické nálezy v horním trávicím traktu u pacientů s jaterní cirhózou	44
3.6	Peptický vřed a jaterní cirhóza	49
4	Experimentální část	52
4.1	Cíle práce	52
4.2	Metodika a soubor pacientů	53

4.3	Výsledky	56
4.3.1	Endoskopické nálezy v horním trávicím traktu u pacientů s jaterní cirhózou	56
4.3.2	Akutní krvácení do horního trávicího traktu u pacientů s jaterní cirhózou se zaměřením na nevarikózní zdroje	65
4.3.3	Peptický vřed při jaterní cirhóze	71
4.4	Diskuze	76
4.4.1	Endoskopické nálezy v horním trávicím traktu u pacientů s jaterní cirhózou – diskuze	77
4.4.2	Akutní krvácení do horního trávicího traktu u pacientů s jaterní cirhózou se zaměřením na nevarikózní zdroje – diskuze	82
4.4.3	Peptický vřed při jaterní cirhóze – diskuze	86
4.5	Závěr	91
4.6	Závěry pro praxi	94

Zkratky použité v textu	96
Seznam příloh	98
Seznam literatury	111

Děkuji svému školiteli, prof. MUDr. Jiřímu Ehrmannovi, CSc., který mě vstřícně přijal na II. interní klinice FN v Olomouci, věnoval se mi s trpělivostí a ochotou při všech konzultacích, předal mi mnoho zkušeností při vědecké práci, svým nadšením pro medicínu mě motivoval a představuje tak pro mě nejen profesní, ale i lidský vzor.

Děkuji svým kolegům z interní kliniky FN v Ostravě za pomoc při sběru dat a přednostovi naší kliniky doc. MUDr. Arnoštovi Martínkovi, CSc. za umožnění vědecké práce.

V neposlední řadě děkuji své rodině za trpělivost a podporu při celém studiu.

1 Úvod

Téma disertační práce v úvodu doktorského studijního programu znělo: „Krvácení do horní části GIT“. Jedná se o velmi zajímavou a nebojím se říct až vzrušující problematiku, neboť spadá do akutní či urgentní medicíny, která mnohé lékaře, i mě vždy přitahovala. Je to téma široce diskutované a zkoumané, o kterém bylo již mnoho napsáno. Internetové materiály PubMedu nabízejí ke krvácení do trávicího traktu (angl. gastrointestinal bleeding) až 45177 odkazů, což výše uvedené potvrzuje. Již v úvodu bylo zřejmé, že najít užší téma, které nebylo již mnohokrát opakované, nebude lehké. Prvotním impulzem byla zkušenost z praxe, kdy na jedné z endoskopických příslužeb jsem vyšetřoval dva pacienty. Jeden byl v úvodu prezentován jako „krvácející varixy“, protože měl v anamnéze jaterní cirhózu. Teprve endoskopické vyšetření prokázalo peptický vřed jako zdroj krvácení a pacient vůbec jícnové varixy neměl. U druhého pacienta s negativní osobní anamnézou se naopak předpokládalo krvácení z vředu, přitom jeho příčinou byly jícnové varixy při doposud nediodagnostikované jaterní cirhóze. Kvůli nesprávným předpokladům lékaře centrálního příjmu byli pacienti již před endoskopickým vyšetřením přijati – krvácející vřed na interní JIP a krvácející varixy na chirurgickou JIP, což jistě není úplně optimální. I během další praxe jsem si toto „automatické“ předpokládání mnohokrát ověřil. Je zřejmě inspirováno všeobecnými publikacemi vnitřního lékařství či chirurgie, dokonce i některými knihami gastroenterologie. V kapitolách věnovaných akutnímu krvácení do horního GIT bývají probrány jeho příčiny z pohledu „běžného“ pacienta, tedy že nejčastější příčinou jsou vředy atd. Oddíly věnované jaterní cirhóze se odvolávají na krvácení při portální hypertenzi, a pokud vůbec, pak jen okrajově bývá zmíněno, že tito nemocní mohou krváct i z jiných zdrojů. Při snaze zjistit podrobnější informace jsem musel hledat v zahraniční literatuře, neboť jsem nenašel podrobnou českou práci z posledních dvaceti let, která by se dané problematice soustředěně věnovala. Tyto okolnosti mě směřovaly při specifikaci tématu práce. Původně jsem chtěl sledovat jen nevarikózní krvácení u pacientů s „hepatopatií“. Pojem „hepatopatie“ však byl pro vágní definici upřesněn na jaterní cirhózu. Posléze jsem zahrnul do souboru všechna krvácení u pacientů s jaterní cirhózou s tím, že podrobněji budou zkoumány nevarikózní zdroje, neboť krvácení z varixů je široce prostudováno. Vzhledem k poměrně nevelkému souboru pacientů, který se při těchto kritériích tvořil,

a tomu, že se časem otevíraly nové obzory, jsem se rozhodl do práce zahrnout všechny endoskopické nálezy u pacientů s jaterní cirhózou, které potencionálně mohou být zdrojem krvácení. Mezi těmito potencionálními zdroji dominoval vysokou prevalencí peptický vřed, což mě přimělo zaměřit se ve výzkumu na vztah peptického vředu a jaterní cirhózy. Téma disertační práce se tak určitou dobu upravovalo a ladilo až do nynější podoby: „Dlouhodobé sledování pacientů s jaterní cirhózou z hlediska nevarikózního krvácení, eventuálně vzniku patologického nálezu v horním trávicím traktu jako potencionálního zdroje krvácení“. Následně uvedené cíle práce se již samy nabízejí.

2 Cíle práce

1. Akutní krvácení do horního trávicího traktu u pacientů s jaterní cirhózou se zaměřením na nevarikózní zdroje
2. Endoskopické nálezy v horním trávicím traktu u pacientů s jaterní cirhózou, které mohou být potencionálním zdrojem krvácení
3. Peptický vřed při jaterní cirhóze
4. Zjistit event. souvislosti mezi akutním nevarikózním krvácením, peptickým vředem a jaterní cirhózou
5. Zhodnotit vývoj krvácení do horního trávicího traktu u pacientů s jaterní cirhózou v čase

3 Teoretická část

3.1 Akutní krvácení do horního trávicího traktu

3.1.1 Definice a charakteristika

Krvácení do GIT patří k nejčastějším a nejzávažnějším akutním příhodám v gastroenterologii. Lze jej dělit z několika hledisek. Rozeznává se krvácení zjevné, projevující se hematemézí, melénou nebo enteroragií a krvácení utajené neboli okultní, které je zjištěné pouze laboratorně. Zjevné krvácení může být akutní, jež ohrožuje pacienta aktuálně na životě, nebo chronické (např. intermitentní enteroragie), které pacienta sice v danou chvíli neohroží, ale často vede k anémii, může být projevem onemocnění nezávažného – hemeroidů, ale i závažného – jako je kolorektální karcinom. Z topografického hlediska se rozlišuje krvácení do horního a dolního GIT. Horním GIT se rozumí jícen, žaludek a duodenum až po Treitzovo ligamentum, dolní GIT pak představuje distálnější část trávicí trubice, tedy zbytek tenkého střeva, tlusté střevo a konečník. Vzhledem k cíli práce bude dále pojednáno jen o akutním krvácení do horního trávicího traktu, které se z etiopatogenetického hlediska dále dělí na nevarikózní a varikózní, resp. krvácení v důsledku portální hypertenze, což má nejen didaktické důvody, ale i praktické, jak bude následně ukázáno.

3.1.2 Epidemiologie

Incidence akutního krvácení do horního GIT je udávána v rozmezí 50 – 170 / 100 000 obyvatel / rok ^(1, 2, 3). Vysoký rozptyl je dán odlišnostmi souborů a kritérii při jejich hodnocení. Je zajímavé, že přes veškerý pokrok v diagnostice a terapii se jeho letalita za posledních 30 let výrazněji nezměnila – v roce 1956 dosahovala podle Jonesovy studie 16% ⁽⁴⁾, nyní stále dosahuje 10% ^(1, 5), i když tendence k poklesu existuje. Tato skutečnost je dána posunem pacientů do vyšších věkových skupin, v současné době má asi 40% z nich věk nad 60 let ⁽¹⁾. U starších pacientů se na letalitě

podíl jejich častá polymorbidita, kdy příčinou úmrtí nebývá mnohdy samotné krvácení, ale například akutní koronární syndrom či srdeční selhání apod. Podíl na této nepříznivé situaci má dále nárůst iatrogeně – farmakologicky navozeného krvácení při antikoagulační a antiagregační terapii. Krvácení způsobené nesteroidními antirevmatiky již výskytem předčilo vředovou chorobu.

3.1.3 Etiologie

Téměř s 3/4 podílem představují vředové léze gastroduodena nejčastější příčinu akutního krvácení do horního GIT. Mírně převažují duodenální vředy, i když podobné zastoupení mají vředy a eroze žaludku ⁽⁴⁾. Vzhledem k rostoucí preskripci a volnému prodeji nesteroidních antirevmatik se v posledních letech na krvácení čím dál více podílejí právě tyto léky, neboť způsobují gastropatii z nesteroidních antirevmatik. Byl prokázán zvyšující se podíl *Helicobacter pylori* (dále *H.p.*) negativních vředů, kde hlavní příčinou jsou právě nesteroidní antirevmatika. Infekce *H.p.* je u krvácejícího peptického vředu přítomna méně (39 – 55%) než u nekomplikovaného vředu ⁽³⁾. Relativní riziko vzniku krvácení z peptického vředu s pozitivitou *H.p.* bylo stanoveno na 1,2, zatímco riziko krvácení při užívání nesteroidních antirevmatik činí 8,2. Vředy gastroduodena představují tedy závažnou komplikaci léčby nesteroidními antirevmatiky. NSA mohou rovněž navodit dyspepsie a epigastrickou bolest, aniž vyvolají vznik vředu, naopak značná část pacientů s NSA gastropatií doprovodné symptomy nemá a prvním příznakem může být právě krvácení do GIT. Až 10% pacientů užívajících NSA mají nežádoucí GIT účinky. Infekce *H.p.* pravděpodobně toxicitu NSA nezvyšuje. Rizikové faktory GIT toxicity NSA jsou: vyšší věk, anamnéza peptického vředu, přítomnost kardiovaskulárního onemocnění, současné užívání kortikoidů, dávka a délka užívání, druh NSA a jejich kombinace ⁽⁶⁾. Dítě v prospektivní studii našel slizniční změny gastroduodena u 47,1% pacientů užívajících minidávku kyseliny acetylsalicylové (100mg/den), všichni tito nemocní byli asymptomatictí ⁽⁷⁾. Princip účinku NSA je v inhibici cyklooxygenázy (COX), která se vyskytuje ve dvou izoenzýmech – COX-1 a COX-2. COX-1 je konstitutivní enzym odpovědný za udržení integrity a obranyschopnosti sliznice GIT před agresivními vlivy. Jeho inhibice tudíž vede ke vzniku nežádoucích účinků NSA. Naopak COX-2 je indukovatelná forma enzymu, jejíž aktivita je regulována zánětlivými cytokiny. Její inhibice je žádoucím

místem účinku NSA, zodpovědná za analgetický a protizánětlivý efekt. Nesteroidní antirevmatika mají různý poměr inhibice jednotlivých izoenzymů a podle tohoto poměru se dělí do 3 skupin. První skupina je tvořena neselektivními NSA, které mají stejný poměr inhibice COX-1 a COX-2. Patří sem klasické preparáty jako ibuprofen, diclofenac apod. s vysokou mírou poškození zažívacího traktu. Ovšem i mezi jednotlivými preparáty této skupiny je různě velké riziko vzniku léze GIT, dané odlišným poměrem inhibice COX-1 a COX-2. Druhou skupinu představují tzv. preferenční inhibitory COX-2, které mají poměr inhibice výrazně posunut směrem ke COX-2, a tudíž mají podstatně nižší GIT toxicitu. Patří sem preparáty meloxicam a nimesulid. Třetí skupina, selektivní inhibitory COX-2, blokuje prakticky pouze COX-2 a jejich GIT toxicita je srovnatelná s placebem. Jsou to např. preparáty celecoxib, rofecoxib, atd., jejichž užití je problematické vzhledem k ceně a velmi diskutovaným nežádoucím účinkům na kardiovaskulární systém. V prevenci gastropatie z NSA se uplatňuje zbytečně tyto léky nepodávat, podávat je co nejkratší dobu a v nejnižších možných dávkách, nekombinovat je navzájem, upřednostňovat koxiby, event. NSA kombinovat s inhibitory protonové pumpy, u nemocných dlouhodobě léčených NSA s *H.p.* pozitivním nálezem a anamnézou vředové choroby je doporučena eradikace ⁽⁸⁾.

Krvácející vředy lze dělit podle aktivity krvácení do několika stupňů; nejrozšířenější je Forrestova klasifikace – viz tabulka č. 1. Dělení má i prediktivní význam, neboť odráží riziko recidivy krvácení v závislosti na jejím stupni ⁽³⁾ – viz tabulka č. 2.

Tab. č. 1 Forrestova klasifikace.

Stupeň	Popis
Ia	Tryskající, pulzující krvácení
Ib	Ronící, prosakující krvácení
IIa	Viditelná céva na spodině
IIb	Adherující koagulum
IIc	Černá, hematinová spodina
III	Čistá, bílá, fibrinová spodina

Tab. č. 2 Riziko recidivy krvácení v závislosti na Forrestově klasifikaci.

Stupeň	Riziko recidivy krvácení
Ia, Ib	80 – 100%
IIa	50%
IIb	30%
IIc	5 – 10%
III	0 – 2%

Další lékové vlivy na krvácení představují antikoagulantia. Počet pacientů užívajících dočasně či trvale antikoagulační léčbu rovněž výrazně stoupá. Krvácení do zažívacího traktu představuje nejčastější krvácivou komplikaci antikoagulační léčby ⁽⁹⁾. Dalším rizikovým faktorem je současné užívání nesteroidních antirevmatik. U akutního krvácení v případě časného, především endoskopického terapeutického zásahu není zhoršena prognóza a ani nedochází k vyššímu počtu recidiv krvácení ⁽¹⁰⁾. Podobně jako u NSA, je u pacientů s anamnézou krvácení do GIT indikovaných k trvalé antikoagulační léčbě doporučováno preventivní podávání inhibitorů protonové pumpy.

Užívání kortikosteroidů zpomaluje hojení vředových lézí, a tudíž i zhoršuje prognózu krvácení do trávicí trubice. V současné době se preventivní podávání antisekretorické terapie nepovažuje za indikované.

U hemoragické gastropatie jsou typickým nálezem čerstvé i starší krvácivé projevy difúzně na sliznici žaludku. V tzv. intrahemoragické fázi se jedná o krvácivé body, skvrny či větší plochy, ve fázi posthemoragické nacházíme stigmata po proběhlém krvácení – petechie, pigmentové skvrny a hemoragické eroze ^(1, 11). Etiologicky se jedná o nejednotnou skupinu, často bývají příčinou NSA, portální hypertenzní gastropatie apod.

I když asi 12% všech krvácení tvoří ezofagitida ⁽³⁾, nejedná se zpravidla o masivní krvácení, je spíše zdrojem chronických krevních ztrát. Refluxní nemoc jícnu způsobuje většinu případů ezofagitidy a vředů jícnu. Další případy zahrnují ozáření, infekci (kandidy, herpesviry, cytomegaloviry) a léky indukované poškození (NSA).

Bisfosfonáty používané v léčbě osteoporózy a hyperkalcémie byly recentně popsány jako příčina jícnových vředů. Injekční skleroterapie a ligace jícnových varixů často také způsobuje jícnové vředy, které příležitostně krváčí. Vředová ezofagitida je častá u pacientů s AIDS jako důsledek HIV infekce nebo oportunních infekcí.

Mallory-Weissův syndrom značí trhlinu v místě ezofagogastrické junkce, která vzniká zpravidla v důsledku protrahovaného zvracení. Původně byl dáván do souvislosti s usilovným zvracením po alkoholickém excesu, nyní se považuje za všeobecně přijaté, že vzniká po jakémkoliv opakovaném zvracení či při situacích vedoucích ke zvýšení nitrobřišního tlaku jako je říhání, epileptické křeče, škytání při anestezii, nepřímá masáž hrudníku a podobně ⁽¹¹⁾. Jeho podíl na všech krvácení dosahuje od 5 do 15%, v převážné většině (80 – 90%) spontánně ustává a poměrně vzácně recidivuje (do 5%), ve většině případů se slizniční trhlina hojí spontánně během 24 – 48 hodin.

Leiomyomy představují vzácnou příčinu krvácení do horního GIT, dochází k němu většinou v důsledku nekrózy nádoru a nebývá masivní.

Ulcus Dieulafoy neboli exulceratio simplex představuje krvácení z poměrně široké arterie, která je uložena nejčastěji v submukóze žaludku, ale i mimo něj. Většinou se jedná o masivní krvácení s nepřehledným terénem a rizikem neprokázání drobné krvácející léze. Proto mortalita tohoto krvácení je znatelně vyšší a dosahuje až 25% ⁽³⁾.

Angiodysplázie jsou méně častou příčinou krvácení do horního GIT (2 – 4%). Jedná se o dilatovaný komplex submukózních arteriol, kapilár a venul ⁽¹²⁾. Vzhledem k jejich malé velikosti i zde hrozí riziko jejich přehlédnutí během endoskopického výkonu. Terapeuticky se uplatňují především termokoagulační metody, zejména pak argonová plazma koagulace.

Nádory, maligní i benigní, rovněž patří k zřídkačím příčinám krvácení (1 – 3%), které nebývá masivní, častěji chronické. Zástava krvácení je pouze dočasné řešení před chirurgickou resekci, bývá obvykle úspěšná, ale opakované krvácení je většinou nevyhnutelné, pokud není tumor odstraněn ^(1, 11, 13).

Krvácení při portální hypertenzi zahrnuje krvácení z varixů, především jícnu a žaludku, ale vzácněji i duodena nebo krvácení z portální hypertenzní gastropatie. Varikózní krvácení tvoří obvykle pouze cca 5 – 15 % všech gastrointestinálních krvácení, ale až 50 % krvácení těžkých ⁽¹⁴⁾. Nejčastější příčinou portální hypertenze je jaterní cirhóza. Aktivní krvácení z jícnových varixů je zachyceno během endoskopického výkonu jen u jedné třetiny nemocných. Na krvácení z varixů se kromě vzestupu HVPG podílí zřejmě i řada dalších faktorů. Některé práce uvádějí bakteriální infekci ⁽¹⁵⁾, dále se v této souvislosti uvádí malnutrice a poškození ledvin ⁽¹⁶⁾. Portální hypertenzní gastropatie je komplikace portální hypertenze způsobená překrváním slizničních cév žaludku. Má charakteristický endoskopický vzhled mozaiky. Histologické vyšetření odhaluje dilataci žilních kapilár, edém sliznice a submukózy ⁽¹¹⁾. Konference Baveno III potvrdila již dříve navrženou klasifikaci portální gastropatie na 2 typy. První je lehká forma, která má vzhled uvedené mozaiky, druhá – těžká má navíc červené skvrny uvnitř políček, která více prominují ⁽¹⁷⁾.

Vzácnějšími příčinami akutního krvácení do horního GIT jsou:

Aortoenterální píštěle nejčastěji komunikují s duodenem (80%), vznikají postupně tlakovou nekrózou z infrarenálního aneuryzmatu (primární typ píštěle) nebo tlakem tepenné náhrady (sekundární typ píštěle). Krvácení v těchto případech není endoskopicky řešitelné a terapie spočívá v urgentní chirurgické revizi.

Cameron's erosion – lineární eroze těla žaludku v oblasti hiátové hernie ⁽¹⁸⁾, nejčastěji bývají zdrojem sideropenické anémie, ale vzácně mohou způsobit i akutní krvácení.

Gastric Antral Vascular Ectasia (GAVE), neboli melounovitý žaludek, který má typický endoskopický vzhled podobající se pruhům na povrchu melounu. Histologicky se jedná o mnohočetné dilatované cévy sbíhající se směrem k pyloru ⁽¹⁹⁾.

Osler-Weber-Rendu syndrom – hereditární hemoragické teleangiektázie jsou dědičné autozomálně dominantně ⁽²⁰⁾. Většinou vedou k chronickým krevním ztrátám, ale mohou zapříčinit i akutní krvácení.

Hemobilie představuje krvácení do horního GIT z oblasti žlučových cest, nejčastěji vznikající při traumatu jater a iatrogením poškození ⁽²¹⁾.

Hemosuccus pancreaticus vzniká narušením krevní cévy v pankreatické pseudocystě, která komunikuje s pankreatickým vývodem ⁽²²⁾.

Crohnova nemoc při lokalizaci v horní části GIT může vzácně způsobovat akutní krvácení.

Až v 10 a více procentech se zdroj krvácení nezjistí^(1, 4, 13, 23, 24). Příčin se nabízí několik: již nekrvácející léze může být přehlédnuta např. v důsledku přítomnosti koagul, případně se spontánně zhojila pro větší časový odstup od krvácení do provedení endoskopie, neboť od začátku krvácení do objevení se melény může uběhnout dva i více dnů.

3.1.4 Klinický obraz

Klinický obraz je dán objemem ztracené krve a charakterem základního a přidružených onemocnění. K základním příznakům patří hemateméza, meléna a enteroragie, další vyplývají z posthemoragické anémie a hypovolémie⁽¹⁾.

Hemateméza znamená zvracení čerstvé či natrávené krve, zpravidla v podobě koagul či hematinu, který pro svůj vzhled bývá často označován jako „zvracení kávové sedliny“ a indikuje, že zdroj je v horních partiích trávicího ústrojí. Bývá přítomna u 15 % případů.

Meléna představuje nejčastější manifestaci krvácení, až u 65 % případů. Zdroj krvácení bývá opět v horním GIT a krevní ztráta musí činit minimálně 50 – 100 ml krve. Krev je při pasáži natrávena proteolytickými enzymy a degradační produkty dávají stolici charakteristické zbarvení. Bývá černá, mazlavá, připomínající dehet. Současný výskyt hematemézy a melény vidáme ve 20 %.

Enteroragie značí přítomnost většího či menšího množství jasně červené nebo sražené krve ve stolici. Množství může kolísat od pouhého stopového ulpívání na normálně formované stolici až po odchod pouze krve či koagul. Nejčastěji je známkou krvácení do dolní části trávicího traktu, ale vzácně je projevem krvácení do horního GIT, pokud je urychlena střevní pasáž a ztráta krve je masivní – alespoň 1000 ml⁽⁴⁾. V těchto případech se jedná o stavy s vážnou prognózou.

V určitých případech nemusí být krvácení provázeno žádným z těchto projevů, proto nesmí být opomenuto vyšetření nemocných per rectum.

K ostatním příznakům řadíme známky akutního anemického syndromu – bledost, slabost, posturální hypotenzi, vertigo, tachykardii a dušnost. Ortostatický pokles systolického krevního tlaku o 20 mm Hg a posturální vzestup pulsové frekvence o 20 tepů za minutu signalizuje ztrátu asi 20% krevního objemu. Pro větší ztrátu krve a nastupující hemoragický šok svědčí tachykardie nad 100 pulsů za minutu a pokles systolického krevního tlaku pod 100 mm Hg. O těžkém krvácení svědčí i pokles hladiny hemoglobinu o 20 g/l. V závažných případech nacházíme známky hemoragického šoku – hypotenzi, tachykardii, snížení systolicko-diastolické amplitudy, známky centralizace krevního oběhu, může se objevit porucha vědomí, oligurie až anurie. Hemoragický šok je nejtypičtějším představitelem hypovolemického šoku. Šok je definován jako generalizovaná porucha perfuze tkání. Ve stadiu kompenzované hypotenze je systolický krevní tlak většinou udržován okolo 100 mm Hg díky centralizaci oběhu – snížení perfuze periferních částí těla a splachniku. Pokud krvácení pokračuje, rozvíjí se stadium dekompenzované hypotenze a snižuje se i prokrvení ledvin, mozku a srdce. V konečném stadiu již selhává vlastní mikrocirkulace a nastává buněčná smrt. Velikost krevní ztráty může ukazovat klinický obraz. Pokles intravaskulárního objemu o 10 – 20% se projeví tachykardií, chladnější periférií, krevní tlak se většinou nemění. Ztráta 20 – 30% vede k hypotenzii, ortostatickým potížím, nemocný je bledý, studeně opocený s chladnými akry a začíná klesat diuréza. U krevních ztrát větších než 30% je výrazná hypotenze, dochází k oligurii až anurii, hromadí se laktát vede k metabolické acidóze a objevuje se porucha vědomí.

Akutní posthemoragická anémie je pravidlem. Po náhlé krevní ztrátě rozlišujeme dvě fáze ⁽²⁵⁾. První trvá asi 2-3 dny, kdy dominuje hypovolémie, druhá je pak charakterizována doplněním objemu, známkami anémie a regenerací erytrocytů. Hemoglobin a hematokrit začínají klesat až v průběhu několika hodin v důsledku redistribuce tělesných tekutin. Tyto parametry klesají dalších 72 hodin po zástavě krvácení. Retikulocyty se vyplavují během 24 – 48 hodin. V prvních dnech je anémie normocytární normochromní. Změně v červeném krevním obraze předchází leukocytóza s neutrofilii event. i posunem doleva. Rovněž počet trombocytů bývá v první fázi zvýšen, v dalším průběhu však obvykle klesá v důsledku DIC navozeným

prudkým krvácením, jednak naředení trombocytů léčebnými postupy. Substituce erytrocytární masou je nepochybná při závažných symptomech – anemický syndrom, projevy hypovolémie, u asymptomatických nemocných je transfúze doporučována při poklesu hemoglobinu pod 60 g/l.

3.1.5 Diagnóza

Vzhledem k závažnosti, kterou akutní krvácení do horního GIT představuje, musí být jeho diagnostický postup rychlý a již od počátku se musí prolínat s terapií. Základem úspěchu je komplexní přístup k pacientovi, založený na těsné mezioborové spolupráci gastroenterologa, endoskopisty, intenzivisty, chirurga a radiologa. Bylo prokázáno, že centralizace péče o tyto nemocné snižuje náklady na léčbu i mortalitu ⁽²³⁾.

První, bazální diagnostickou metodou je pečlivá anamnéza a fyzikální vyšetření. Již na lékařských fakultách se učí, že tyto dvě základní metody představují až 70 % diagnózy a ani v tomto případě tomu není jinak.

Prvním úkolem je zhodnocení hemodynamického stavu pacienta s cílem předejít ireverzibilnímu hemoragickému šoku. Fyzikálním vyšetřením se posuzují primárně vitální funkce – krevní tlak, tepová frekvence, prokrvení periferie a stav vědomí. Závažným ukazatelem je tachykardie nad 100/min. a hypotenze se systolickým TK pod 100 mmHg. U jejich hraničních hodnot pomůže změření v ortostáze, kdy pokles TK o 20 mmHg a/nebo vzestup TF o více než 20/min při postavení pacienta odráží riziko hemodynamické nestability. Fyzikálním vyšetřením se dále objektivizují příznaky akutního krvácení – meléna, hemateméza nebo enteroragie, pátrá se po event. příznacích jaterní cirhózy. Samozřejmou součástí je pečlivé fyzikální vyšetření břicha, včetně vyšetření per rectum.

Při anamnéze se ptáme na časové souvislosti aktuálního stavu, na klinické příznaky, kdy pacient naposledy jedl, zajímáme se o předchorobí – zvláště o vředovou chorobu gastroduodena, jaterní cirhózu, nádory GIT, koagulopatie, nemoci kardiovaskulárního systému, abúzus alkoholu, komorbiditu apod. Důležitou součástí je

farmakologická anamnéza, pátráme po užívání nesteroidních antirevmatik, kortikosteroidů a antikoagulancií.

Laboratorní vyšetření je nedílnou součástí diagnostického úsilí. Vyšetřujeme krevní obraz, koagulační parametry, ureu, kreatinin, iontogram, transaminázy, bilirubin, glykémii, acidobazickou rovnováhu a krevní skupinu. Při hodnocení krevního obrazu je nutné si uvědomit, že se změny v hodnotě hematokritu plně projeví až za 24 – 72 hodin od vzniku krvácení, kdy je objem doplněn extravaskulární tekutinou, jak je uvedeno výše.

U nemocných monitorujeme EKG, dechovou frekvenci, TK, saturaci krve kyslíkem, teplotu, hodinovou diurézu, bilanci tekutin, vhodné je i sledování centrálního žilního tlaku.

Na zavádění nasogastrické sondy při akutním krvácení není jednotný názor. Přítomnost krve v aspirátu z nasogastrické sondy potvrzuje zdroj krvácení v horním trávicím traktu a může mít i prognostický význam^(26, 27) – čerstvá krev svědčí pro závažnější či akutnější stav vyžadující urgentní endoskopické vyšetření. Navíc výplach žaludku před endoskopickým vyšetřením jej může očistit a učinit jej přehlednější.

Další základní diagnostickou metodou je endoskopické vyšetření, které má být provedeno co nejdříve po stabilizaci nemocného, aby pro něj nepředstavovalo vysoké riziko. V závažných případech, u nichž jsou problémy s udržení volných dýchacích cest a je zvýšené riziko aspirace, musíme nemocné před zavedením endoskopu intubovat^(28, 29). Definice urgentní endoskopie jsou vágní, kolísají v intervalu od 2 do 24 hodin^(30, 31, 32, 33). Podle studie Lina⁽³²⁾ časná endoskopie a endoskopická léčba snižují počet transfúzí a délku hospitalizace u pacientů s aspirací čerstvé krve z nasogastrické sondy, ale ne u těch s čistým aspirátem či s aspirací hematinu. Platí, že léze typu Forrest Ia až IIa by měly být vždy endoskopicky ošetřené, naopak u léze IIc a III toto doporučení neplatí. Dlouhou dobu však byla kontroverzní doporučení týkající se léze typu Forrest IIb, tedy adhezujícího koagula, které může skrývat stigmata jak s nízkým, tak i vysokým rizikem recidivy krvácení. U takových lézí by měl být učiněn pokus

o odstranění koagula proudem vody a ošetření spodiny léze. Riziko recidivy krvácení při tomto manévru kolísá od 8% ⁽³⁴⁾ po 25-29% ^(35, 36).

Viscerální angiografie je metoda detekující krvácení již v objemu 0,5 ml/min, s možností léčebné intervence – embolizace. Scintigrafie se značenými erytrocyty je ještě citlivější, s detekcí krvácení 0.1 ml/min, ale je zatížena až 50 % chybou v lokalizaci ⁽³⁷⁾.

3.1.6 Diferenciální diagnóza

Od hematemézy je třeba odlišit epistaxi, hemoptyzu či krvácení z dutiny ústní. Rovněž meléna může vzniknout spolykáním krve z oblastí mimo GIT, tj. z ORL oblasti. Barva stolice může být ovlivněna i potravinami (např. řepa, borůvky, jelita) nebo léky (preparáty železa, živočišným uhlím aj.). U enteroragie je třeba odlišit krvácení z dolního GIT.

3.1.7 Terapie

Každý nemocný s kutním krvácením do horního GIT by měl být hospitalizován ve zdravotnických zařízeních, která jsou schopna poskytnou adekvátní péči. Indikacemi k přijetí na JIP jsou: pokračující krvácení, předpokládaná krevní ztráta nad 10-20% cirkulujícího objemu, tj. pacienti s ortostatickými příznaky, hemoragickým šokem, dále respirační insuficience, známky ischemie myokardu, neurologická symptomatologie jako zmatenost, agresivita, GCS pod 10.

Úvodním léčebným opatřením je zajištění žilního přístupu. U závažných stavů se dává přednost centrálnímu žilnímu vstupu, minimálně však dvěma širokým periferním kanylám. Z náhradních roztoků primárně používáme krystaloidy, poté koloidní plazmaexpandéry a erytrocytární koncentráty. Náhrada krevních ztrát má být taková, aby se dosáhlo systolického tlaku nad 80 mm Hg a poklesla TF pod 100 tepů / minutu. Dále by mělo být dosaženo centrálního žilního tlaku min. 2 cm vodního sloupce a hematokritu nad 25. Sleduje se hodinová diuréza, centrální žilní tlak, hodnoty krevního obrazu, hemokoagulace a základní biochemie (ionty, urea, aminotransferázy).

Nedílnou součástí léčby je hemoterapie ^(3, 38), kterou je nutno vždy rozumně zvážit, neboť krevní převody nesou určitou míru rizika a komplikací. Krevní převody zpravidla nepodáváme při hemoglobinu nad 100 g/l, naopak vždy se aplikují při jeho koncentraci pod 60 g/l. U rozmezí 60 – 100 g/l je rozhodnutí individuální, závislé na mnoha faktorech. Hlavními důvody, proč podáváme krev a krevní deriváty, jsou obnova intravaskulárního krevního objemu, zajištění transportu kyslíku krví a úprava koagulačních parametrů. U krevní ztráty do 20% celkového objemu krve vystačíme s náhradními roztoky krystaloidů a koloidů. Pokud však hematokrit klesne pod 0,30 nebo v závislosti na klinickém stavu pacienta se podávají erytrocytární koncentráty. V případě koagulopatie se podávají 3 – 4 jednotky čerstvě zmrazené plazmy, u trombocytopenie pod 20 – 50 tis. je indikován trombokonzentrát s cílovou hodnotou trombocytů nad 50 tis. Poměr mezi aplikovanými erytrocytárními koncentráty a plazmou bývá doporučován 3:1.

Farmakologická léčba krvácení při portální hypertenzi je založena na podání terlipresinu, event. somatostatinu či oktreotidu. Všechny tři léky jsou stejně účinné, ale poslední dva jsou výrazně dražší. V České republice existuje doporučení pro léčbu krvácení při portální hypertenzi ⁽³⁹⁾, jehož důležité body jsou zde uvedeny:

- již při prvním kontaktu s nemocným podat terlipresin (Remestyp) v dávce 1 mg i.v. při respektování kontraindikací
- za hospitalizace na JIP preferenčně interního typu vyhodnotit kromě standardních vyšetření skóre podle Childa-Pugha
- standardně podat širokospektré antibiotikum podle zásad antimikrobiální profylaxe
- pokračovat ve farmakologické léčbě podáváním terlipresinu v dávce 1-2mg/4 hod. i.v., při kontraindikacích nebo projevech nežádoucích účinků podávat somatostatin i.v. v dávce 250 µg bolus a dále kontinuálně 250 µg/hod. či octreotid v dávce 25 µg/hod. (při respektování kontraindikací)
- provést endoskopické vyšetření co nejdříve, nejlépe bezprostředně po dosažení oběhové stabilizace

- pokračovat v podávání vazoaktivních látek (terlipresin, somatostatin, analoga somatostatinu) po dobu 5 dnů ve stejné dávce
- pokud se při úvodní endoskopii nepodaří krvácení zastavit, je třeba zvážit zavedení balónkové tamponády u krvácení z jícnových nebo žaludečních varixů, maximální doba tamponády je 24 hodin
- selhání léčby (pokračující krvácení, hemodynamická nestabilita, recidiva krvácení) je indikací ke kontrolní endoskopii
- při selhání druhé terapeutické endoskopie a současné farmakoterapie je indikováno zavedení balónkové tamponády (maximální doba tamponády je 24 hodin) a provedení portosystémové spojky, preferenčně transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS). Při neproveditelnosti TIPS chirurgické řešení, preferenčně devaskularizace
- pokračovat v podávání antimikrobiální profylaxe a hemosubstituci, je-li nutná
- je nutno zajistit adekvátní energetický příjem
- u nemocných s tenzním ascitem je vhodná odlehčovací punkce
- k prevenci encefalopatie je možno podávat laktulózu
- po zvládnutí ataky akutního krvácení je nutná jeho sekundární prevence

U nevarikózního krvácení jsou lékem volby inhibitory protonové pumpy ⁽⁴⁰⁾, v úvodu podávané parenterálně. Nejčastěji se používá omeprazol 80 mg i.v. bolusově s následnou infúzí 8 mg/hod. po dobu 2 až 3 dnů, kdy po obnovení perorálního příjmu se přechází na omeprazolové cps. Inhibitory protonové pumpy vedou zvýšením intragastrického pH ke stabilizaci koagula. Oproti H₂ blokátorům jsou výrazně účinnější a cenový rozdíl v poslední době již není dramatický. Inhibitory protonové pumpy snižují riziko recidivy krvácení ⁽²⁷⁾. Na základě metaanalýzy studií došel Barkun ⁽²⁷⁾ k závěru, že vazoaktivní látky (terlipresin, somatostatin, octreotid) nejsou vhodné k rutinní léčbě nevarikózního krvácení. Uplatnění však mohou najít v určitých situacích: nekontrolovatelné krvácení před endoskopickým vyšetřením, u pacientů čekajících na operaci nebo u pacientů kontraindikovaných k chirurgickému výkonu.

Efekt hemostyptik nebyl nikdy věrohodně prokázán, samozřejmostí je upravit event. koagulopatii či trombocytopenii.

Endoskopické vyšetření nejen jako diagnostická, ale v tomto případě zejména jako terapeutická metoda, by mělo být dostupné po celých 24 hodin a 365 dnů v roce. Určitý problém v některých případech představuje horší přehlednost žaludku pro zbytky krve. I když žaludeční laváž vlažnou vodou v této situaci není obecně přijata, mnohá pracoviště ji provádějí rutinně ještě před samotným výkonem. Důvodem zavedení nasogastrické sondy bývá i průkaz krve v horním GIT, i když vyšetření žaludečního aspirátu může být až v 16% falešně negativní ⁽³⁾. U pacientů s jaterní insuficiencí je výplach žaludku s odstraněním krve součástí prevence jaterní encefalopatie.

K endoskopické léčbě přistupujeme, jak bylo uvedeno, u nevarikózních lézí Forrest I až IIb. Kontrolní endoskopie, tzv. second look, se provádí při známkách pokračujícího či recidivujícího krvácení. V ostatních případech se doporučení značně liší a rutinně není doporučována.

Endoskopické metody zástavy krvácení lze rozdělit podle principu do tří skupin:

1. Metody injekční
2. Metody mechanické
3. Metody termokoagulační

Injekční metody jsou nejjednodušší a nejdostupnější metodou endoskopické hemostázy. Při opichu se speciálním injektorem aplikují roztoky do místa krvácení, např. adrenalin ředěný fyziologickým roztokem v poměru 1:10000. Hlavním principem účinku je mechanická komprese cév aplikovaným roztokem a z části i vazokonstrikční efekt adrenalinu. Tato terapie sice vede téměř ve 100% k primární zástavě krvácení, ale jeho recidivy jsou poměrně časté (cca 25% ⁽⁴⁾), proto výkon nelze považovat za definitivní. Mnoho studií ^(41, 42, 43) prokázalo, že dalším ošetřením krvácející léze (termokoagulační metody, hemoklipy) lze výrazně snížit počty recidiv krvácení. Mezi další látky aplikovaných injektorem patří sklerotizanty používané u varikózního krvácení a tkáňové lepidlo. Aplikace sklerotizačních látek (např. polidokanol – aethoxysklerol) vede k trombóze a zánětlivým změnám ve varixu a tím k jeho postupnému zániku. U nevarikózního krvácení může jejich podání vést ke zvětšení původní léze, z tohoto důvodu nejsou v současnosti v této indikaci doporučovány. Nevýhodou tkáňových lepidel, jako histoacryl, fibrinové lepidlo nebo trombin,

je nutnost použití injektoru s dvojitým lumen, vysoká cena, časová prodleva nutná k přípravě lepidla před aplikací a riziko poškození endoskopu ⁽⁴⁴⁾.

Z mechanických metod je velmi účinné v zástavě krvácení endoskopické naložení klipů na krvácející cévu. Výhodou je, že nedochází ke zvětšování vředové léze, nevýhodou pak větší technická náročnost výkonu vyžadující větší zkušenost a spolupráci endoskopisty a zdravotní sestry. Dále sem patří aplikace kliček, tzv. endoloopů, a pryžových kroužků užívaných k ligaci varixů. Při této metodě, která byla poprvé popsána roku 1988 Stiegmannelm a Goffem, je nutno k endoskopu připojit speciální ligační zařízení, spočívá v nasátí varixu a jeho podvazu pryžovým kroužkem. Původní ligátory obsahovaly pouze jeden kroužek, k opakovanému zavádění endoskopu byl používán overtube. Dnes se užívají pouze multiligátory s více kroužky – většinou 4 nebo 6, ale i 10 kroužků. Nevýhodou je horší přehlednost při zúžení zorného pole ligátorem a v našich podmínkách i vyšší pořizovací cena. Mechanická zástava krvácení pomocí tzv. endoloopu, kličky, spočívá v jejím stažení okolo krvácející léze. Působí tak v principu jako chirurgický podvaz. Nejčastěji se používá při krvácení ze stopky po polypektomii. U větších polypů se širokou stopkou se může aplikovat již před polypektomií jako prevence krvácení po výkonu.

Termokoagulační metody jsou založeny na koagulaci tkáně tepelnou energií. Dělí se na kontaktní, např. bipolární koagulace nebo tepelná sonda, a nekontaktní, argonová plasmatická koagulace a laser. Argonový laser a Nd:YAG laser jsou metody založené na ovlivnění krvácení bez kontaktu s ošetřovanou tkání pomocí laseru. Nevýhodou je vysoká cena přístroje. Tepelná sonda je stále mnohými autory považována za „zlatý standard“ v endoskopické hemostáze. Principem je přenos tepelné energie do místa dotyku sondy se zdrojem krvácení, má vysokou efektivitu při primární hemostáze a snižuje procento recidiv krvácení, počtu transfusí a chirurgických intervencí ^(45, 46). Výsledky i použití bipolární elektrody jsou podobné jako u tepelné sondy. Podstatou metody je transmise energie mezi elektrodami ⁽⁴⁵⁾. Argonová plazmatická koagulace (APC) využívá proudů argonového plynu k vyvolání tepelného efektu. Používá se při ošetření slizničního krvácení a k ošetření cévních malformací, u erodovaných cév většinou není považována za indikovanou.

Jednotlivé metody lze kombinovat. Bylo prokázáno, že kombinace opichu a termokoagulační metody je účinnější, než obě metody použité samostatně ⁽²⁷⁾. Velmi zajímavé je srovnání jednotlivých hemostatických metod. Pro varikózní krvácení se používá prakticky jenom ligace a injekční skleroterapie, u gastrických varixů pak ještě aplikace tkáňového lepidla. V meta-analýze Grosse ⁽⁴⁷⁾ vyhodnocující 13 randomizovaných studií na téma terapeutických možností varikózního krvácení byla ligace statisticky významně účinnější než vazoaktivní terapie terlipresinem či somatostatinem. Oproti sklerotizaci se ukázala rovněž jako účinnější metoda, ovšem rozdíl nebyl statisticky významný.

U nevarikózního krvácení je situace poněkud složitější. Nejpoužívanější je injekční terapie adrenalinem, která, jak je již výše uvedeno, je až ve 100% případů úspěšná. Nevýhodou je vysoké procento recidiv, a to až 25 %. Z tohoto důvodu je řadou autorů používána pouze k primární zástavě krvácení před definitivním ošetřením jinou metodou. Její výhodou je nízká cena a jednoduchost technického provedení. Zvláště v terénu akutně krvácející léze, který je velmi nepřehledný i pro zkušeného endoskopistu, její jednoduchost a současná vysoká účinnost v primární hemostáze zajišťuje lepší přehled, a tudíž vyšší pravděpodobnost úspěšného ošetření jinou metodou, která je z pohledu rizika recidivy krvácení účinnější, ovšem je technicky náročnější. Po injekční terapii jsou asi nejpoužívanější metodou hemoklipy. Pro jejich použití je nutné přesně identifikovat zdroj, který se ovšem poté většinou podaří úspěšně zastavit a rovněž procento recidiv je nízké. Velmi vhodné je jejich užití u krvácení Ia, Ib a IIa dle Forrestovy klasifikace. Šťovíček ⁽⁴⁸⁾ udává úspěšnost v primární hemostáze v 97 % případů, rovněž i v zahraniční literatuře je úspěšnost této metody nad 95 %, podle některých zdrojů dokonce až 100 % ^(49, 50, 51). U slizničního krvácení či léze typu IIb dle Forresta se jeví jako nejvhodnější užití argonové plazmatické koagulace či laseru. Pokud zvolíme injekční terapii, je vhodné kombinovat adrenalin s tkáňovým lepidlem. Méně vhodné je použití bipolární elektrokoagulace (monopolární má vysoké riziko komplikací) či tepelné sondy. Jejich nevýhodou je nemožnost exaktního odhadu hloubky působení, a tudíž riziko vzniku případné komplikace.

Základní indikací k chirurgické terapii akutního krvácení do horního GIT je neúspěšná primární a sekundární endoskopická léčba, jinak řečeno v bodech:

1. Aktivní krvácení nezastavitelné endoskopicky
2. Recidivující krvácení, zejména při neznámém zdroji krvácení
3. Přetrvávající hemodynamická nestabilita i přes masivní volumoterapii (2 litry náhradních roztoků a podání 6 a více ery mas)
4. Kdy krevní ztráta činí více než 1500 ml/24 hod., resp. je nutno podávat více než 6 jednotek ery mas za 24 hodin

Recidiva po chirurgickém ošetření krvácení z horní části GIT se pohybuje do 10%, ale je provázena vyšší mortalitou okolo 30% ⁽³⁾. Významný pokrok ve farmakologické terapii a 24 hodinová dostupnost endoskopické diagnostiky a léčby však vedly k významné redukci nutnosti chirurgické intervence ⁽⁵²⁾.

3.1.8 Prognóza

Přibližně v 80% krvácení spontánně ustává a nerecidivuje, proto převážná část morbidity a mortality připadá na zbylých 20% pacientů ⁽⁵³⁾. U vředu dochází k recidivám krvácení v 15-20%, u varixů pak až ve 40%, přičemž opakování příhody mnohonásobně zvyšuje mortalitu ⁽³⁾.

Mezi klinické známky předpovídající recidivu patří ⁽²⁷⁾: věk nad 65 let, šok, celkový zdravotní stav pacienta (polymorbidita), nízký vstupní hemoglobin, potřeba transfúzí, meléna, čerstvá krev při vyšetření per rectum, při hematemezi nebo aspiraci nasogastrickou sondou.

Klinickými známkami rizika úmrtí jsou ⁽²⁷⁾: věk nad 60 let, šok, celkový zdravotní stav pacienta (polymorbidita), pokračující krvácení či jeho recidiva, čerstvá krev při vyšetření per rectum, při hematemezi nebo aspiraci nasogastrickou sondou, krvácení komplikující hospitalizaci z jiné indikace, renální slehání, elevace aminotransferáz, někteří autoři ⁽⁵⁴⁾ uvádějí i jaterní a srdeční selhání.

Riziko recidivy krvácení v závislosti na Forrestově klasifikaci bylo uvedeno v tabulce č. 2 na str. 13.

Široce užívaným skórovacím systémem je Rockalovo skóre, které dokáže predikovat recidivu krvácení a mortalitu u pacientů s akutním krvácením do horního GIT – tabulka č. 3 a 4⁽³⁾.

Tab. č. 3 Rockalovo skóre.

Skóre	0	1	2	3
Věk	< 60 let	60 – 79 let	> 80 let	
Komorbidity	Ne		Srdeční selhání, ICHS, malignita GIT	Jaterní nebo ledvinné selhání, generalizovaná malignita
Šok	Ne Syst. TK > 100 TF < 100	Tachykardie Syst. TK > 100 TF > 100	Hypotenze Syst. TK < 100 TF > 100	
Diagnóza	Mallory-Weiss sy., žádná léze či zn. krvácení	ostatní	Malignita horního GIT	
Endoskopické známky	Forrest IIc, III		Forrest Ia, Ib, IIa, IIb	

Tab. č. 4 Recidiva krvácení a mortalita ve vztahu k hodnotám Rockallova skóre.

Skóre	% recidivy krvácení	% mortality
0	5	0
1	3	0
2	5	0,2
3	11	3
4	14	5
5	24	11
6	33	17
7	44	27
≥ 8	42	41

Validaci Rockallova skórovacího systému provedl Vreeburg ⁽⁵⁵⁾ se závěrem, že toto schéma má dobrou klinickou použitelnost pro stratifikaci rizika mortality, ale není dostatečné ke zjištění rizika recidivy krvácení.

Podle rozsáhlé práce Konečného ⁽²³⁾, která sledovala 800 osob s krvácením do horní části GIT, dochází při centralizaci péče a zavedení jednotné směrnice pro diagnostiku a léčbu ke snížení letality a potřeby chirurgické léčby.

3.2 Jaterní cirhóza

3.2.1 Definice a charakteristika

Jaterní cirhóza představuje difúzní jaterní proces s fibrózou a tvorbou uzlů. I když příčiny mohou být pestré, konečný výsledek je identický. Podstatou je zhroucení struktury jaterních lalůček, tvorba difúzních fibrózních sept a uzlů. Anatomicky lze rozdělit cirhózu na mikronodulární – charakterizovaná malými uzly s malými rozdíly ve velikosti a s postižením každého lalůčku, makronodulární – uzly rozdílné velikosti s normálními lalůčky uvnitř větších uzlů.

3.2.2 Etiologie

Příčin jaterní cirhózy je větší množství:

- Alkohol – souvislost alkoholu a jaterní cirhózy je známa již od 18. století a dnes v její etiologii dominuje. Výskyt cirhózy mezi alkoholiky zjištěný při pitvách je mezi 10 a 15 % ⁽⁵⁶⁾.
- Virová hepatitida B, C.
- Metabolická onemocnění, např. hemochromatóza, Wilsonova choroba, deficit alfa-1-antitrypsinu, glykogenóza typu 4, galaktosemie, kongenitální tyrozináza, nealkoholická steatohepatitida, stěvní bypass.
- Protrahovaná cholestáza jak extrahepatální, tak intrahepatální.
- Blokáda jaterního žilního toku, např. venookluzivní choroba, Buddův-Chiariho syndrom, konstriktivní perikarditida.
- Poruchy imunity – autoimunitní hepatitida.
- Toxické vlivy, např. metotrexát, amiodaron.
- V případech, kdy se nezjistí zřejmá příčina jaterní cirhózy, ji označujeme jako kryptogenní, což bývá v 5-10%.

3.2.3 Klinický obraz

Klinický obraz jaterní cirhózy je dán dvěma dominantními jevy: jaterním selháním a portální hypertenzí. V běžné klinické praxi stav hodnotíme buď jako „kompenzovaný“ nebo „dekompenzovaný“.

Kompenzovaná jaterní cirhóza může být objevena náhodně při běžném klinickém či laboratorním vyšetření. K podezření na cirhózu mohou vést subfebrilie, pavoučkovité névy, palmární erytém, hemoragická diatéza, splenomegalie.

V období dekompenzované jaterní cirhózy nalzáme ascites, žloutenku, encefalopatii, hemoragickou diatézu, subfebrilie, které jsou často důsledkem gram-negativní bakteriémie, pokračující nekrotizace jaterních buněk nebo hepatocelulárního karcinomu. Cirkulace je hyperkinetická, krevní tlak je nízký, často nacházíme prořídle ochlupení, atrofii gonád.

Běžnou komplikací onemocnění je proteinová a energetická malnutrice, kterou nacházíme u 20% nemocných s kompenzovanou cirhózou a u více než 60% s těžkou jaterní dysfunkcí⁽⁵⁷⁾. Podílí se na tom nedostatečný příjem bílkovin a kalorií a zvýšený energetický výdej. Úbytek svalstva souvisí s poklesem svalové proteosyntézy. S nutričním stavem souvisí i prognóza těchto pacientů. Malnutrice taky ovlivňuje prognózu prvního krvácení a přežití nemocných s jícnovými varixy. Po transplantaci jater zpravidla přetrvává zvýšený klidový energetický výdej i špatný stav výživy.

Z dalších příznaků často nacházíme retrakci nebo ptózu víčka, Dupuytrenovu kontrakturu, paličkovité prsty a hypertrofickou osteoartropatii. Steatorea bývá poměrně často a souvisí nejspíše se sníženou jaterní sekrecí žlučových kyselin. Při ascitu bývají častěji břišní kýly.

Hepatocelulární karcinom se vyskytuje často u všech forem cirhózy, kromě biliární a kardiální, s šedesátinásobně zvýšeným rizikem vzniku.

Častější žlučové kameny (zejména pigmentové) jsou důsledkem nízkého poměru žlučových kyselin a nekonjugovaného bilirubinu spolu s vysokou hladinou monokonjugovaného bilirubinu ve žluči. Alkoholické postižení jater je často asociováno s chronickou pankreatitidou.

S cirhózou je spojeno i oslabení imunitních obranných mechanismů a porucha fagocytární aktivity retikuloendotelových buněk.

Změněn je i metabolismus léků. Jejich účinek je všeobecně větší pro jejich pomalejší eliminaci. Důvodů je hned několik: redukovaný počet hepatocytů, pokles aktivity enzymů, portosystémové zkraty. Účinek léků může být ovlivněn i změnou tkáňové distribuce, vazbou na bílkoviny, sekrecí žlučí.

Až u 80% cirhotiků nalézáme porušenou glukózovou toleranci, pouze 10-20% je skutečnými diabetiky.

Ženy s jaterní cirhózou mají menší pravděpodobnost otěhotnění. Pokud těhotenství vznikne, je větší pravděpodobnost porodu mrtvého plodu nebo narození nedonošeného novorozence. V těhotenství může dojít ke vzniku ikteru a dokonce k jaternímu selhání ⁽⁵⁸⁾.

Vážným důsledkem jaterní cirhózy je portální hypertenze ⁽⁵⁹⁾. Portální žíla odvádí krev z břišní části trávicího traktu, sleziny, slinivky a žlučníku do jater, vzniká soutokem horní mezenterické žíly s lienální žílou. Klasifikovat ji lze jako prehepatální, hepatální a posthepatální. V případě jaterní cirhózy se jedná o hepatální typ. Definujeme ji jako zvětšení rozdílu mezi tlakem v portálním řečišti a v systémovém žilním řečišti nad 5 mm Hg. Při hodnotách mezi 10 – 12 mm Hg dochází k rozvoji portosystémových kolaterál, z nichž nejvýznamnější jsou jícnové varixy, při tlakovém rozdílu nad 12 mm Hg může dojít k jejich krvácení. U pacientů s jaterní cirhózou klesá množství portální krve protékající játry z původních 100% na 13%, což vede ke vzniku portosystémové encefalopatie.

Komplikacemi portální hypertenze jsou krvácení z jícnových nebo žaludečních varixů nebo z portální hypertenzní gastropatie, ascites včetně spontánní bakteriální

peritonitidy, portosystémová encefalopatie a hepatorenální syndrom. Výška portálního tlaku je ovlivněna jaterním odporem a přítokem krve k nim. Jaterní odpor má složku pasivní danou morfologickými změnami při jaterní cirhóze a složku aktivní podmíněnou reverzibilní kontrakcí různých struktur v portálním řečišti uvnitř jater. Množství krve přitékající k játrům je ovlivněno cévní rezistencí ve splachniku (vazodilatací) a hyperdynamickou cirkulací, která ji doprovází.

Farmakologicky lze ovlivnit portální hypertenzi pouze snížením přítoku krve do splachnické oblasti – neselektivními betablokátory, deriváty vazopresinu, somatostatinem. Vazopresin, hormon zadního laloku hypofýzy, byl prvním vazokonstriktorem užitým v léčbě krvácení při portální hypertenzi. Působí vazokonstrikci nejen ve splachnické oblasti, ale i v systémovém řečišti, což je jeho hlavní nevýhoda, proto se dnes již nepoužívá. Terlipresin, syntetický analog vazopresinu, byl syntetizován v České republice v roce 1964. Působí především ve splachniku a snižuje tak portální tlak. Má minimum nežádoucích účinků a delší poločas 3 – 4 hodiny, což umožňuje intermitentní podávání. V léčbě krvácení je v porovnání s placebem signifikantně účinnější ⁽⁶⁰⁾ a je stejně účinný jako balónková tamponáda ⁽⁶¹⁾, somatostatin ⁽⁶²⁾ či octreotid ⁽⁶³⁾ a zdá se, že jako jediný z těchto léků je schopen snížit mortalitu spojenou s akutním krvácením ⁽⁶⁴⁾. U somatostatinu je hlavní nevýhodou nutnost kontinuálního podávání pro jeho poločas 2 minuty. Syntetickým derivátem somatostatinu je octreotid, ale doposud není k léčbě akutního varikózního krvácení jednoznačně doporučován. V léčbě portální hypertenze se používají výhradně betablokátory neselektivní (např. Trimepranol), kdy se využívá jak beta 1 adrenergní blokáda – normalizace zvýšeného srdečního výdeje, tak i blokáda beta 2 adrenergní – normalizace zvýšeného splachnického průtoku. Carvediol kombinuje neselektivní beta blokádu a alfa 1 receptorový antagonismus a v několika studiích byl prokázán jeho efekt na HVPG.

K nefarmakologickým metodám ovlivnění portální hypertenze patří vytvoření portosystémové spojky jednak chirurgicky, jednak metodou TIPS. Chirurgicky se našívají spojky centrální, kdy je spojována dolní dutá žíla s některou vénou portálního řečiště (portální nebo mesenterickou vénou), nebo spojky periferní, z nichž nejčastější je spojení lienální a renální vény. Nechirurgickou portosystémovou spojkou je TIPS, který vytváří zkrat mezi větví portální žíly a jaterní žílou. TIPS je indikován u nemocných se

symptomatickou portální hypertenzí ⁽⁶⁵⁾. K hlavní indikaci patří prevence opakovaného krvácení z jícnových varixů. Další indikací je probíhající krvácení z varixů, které nelze zastavit endoskopicky či farmakologicky. Do třetí skupiny patří nemocní s refrakterním ascitem. Prognóza pacientů však závisí na jejich Childově-Pughově klasifikaci či MELD skóre. Nemocný, který podstupuje TIPS v urgentní situaci a má Childovo-Pughovo skóre nad 12, bude mít špatnou prognózu. Podobně u nemocných s elektivním TIPS a Childovou-Pughovou klasifikací nad 12 nebo MELD skóre nad 25 musíme očekávat vysoké procento časného úmrtí ⁽⁶⁶⁾.

3.2.4 Diagnóza

Diagnóza dekompenzované jaterní cirhózy zpravidla nečiní obtíže a opírá se hlavně o klinický stav, biochemické vyšetření, UZ či CT břicha, endoskopické vyšetření horního GIT s průkazem varixů, biopsie jater v tomto případě nebývá nutná ⁽⁶⁷⁾.

U kompenzované jaterní cirhózy je diagnóza založena mimo jiné na průkazu uzlovité přestavby jater kombinované s fibrózou. Definitivní potvrzení přináší biopsie jater s následným histologickým vyšetřením vzorku tkáně. Uzlovitý povrch jater však lze prokázat i při laparoskopii, sonografickém vyšetření či počítačové tomografii, které mohou zjistit i známky portální hypertenze. Biopsie jater přináší vodítko pro etiologii a zánětlivou aktivitu, opakované biopsie mají význam pro hodnocení vývoje onemocnění.

V laboratoři nalézáme anémii, která bývá většinou mírného stupně, normocytární či makrocytární. Větší krevní ztráty vedou k hypochromii anémie. V důsledku hypersplenismu bývají sníženy leukocyty a trombocyty. Protrombinový čas je prodloužený a nelze jej upravit podáním vitamínu K. Dále zjišťujeme hyperbilirubinémii, hypalbuminémii, zvýšené transaminázy, alkalickou fosfatázu či GMT.

Doprovodným příznakem cirhózy bývá i polyklonální hypergamaglobulinémie. Hlavním důvodem se zdá být selhání jater při odstraňování střevních antigenů. Také je snižena funkce supresorových T lymfocytů, což může oslabit supresi B lymfocytů a tak podpořit tvorbu protilátek.

K diagnóze portální hypertenze je důležité fyzikální vyšetření a přítomnost cirhózy jaterní s portální hypertenzí – pavoučkové névy, palmární erytém, přítomnost ascitu, varixů, portální hypertenzní gastropatie ⁽¹⁴⁾.

Základní zobrazovací technikou portálního řečiště je dopplerovské ultrazvukové vyšetření, které znázorní portální žílu a tok v ní, lienální žílu a někdy i kolaterály. Sonografie může být nahrazena počítačovou tomografií nebo magnetickou rezonancí.

Měření portálního tlaku je však nejpřesnějším a prognosticky důležitým ukazatelem. Lze jej měřit přímo po kanylaci vena portae, transsplenicky, ale nejjednodušší a bezpečnou metodou je stanovení hepatovenózního tlakového gradientu (HVPG = zaklíněný – volný tlak v jaterní žíle).

Orientovat se lze i podle stanovení koncentračního gradientu mezi albuminem v séru a ascitu (serum-ascites albumin concentration gradient – SAAG), který se vypočítá odečtením koncentrace albuminu v ascitu od koncentrace albuminu v séru. Hodnoty nad 13 g/l značí nebezpečí vzniku jícnových varixů.

Přínosným může být vyšetření pulzačního indexu a. hepatica pomocí duplexní sonografie, který koreluje s HVPG. Měření intravarikózního tlaku neodpovídá zcela tlaku portálnímu.

Další diagnostika je zaměřena na průkaz etiologie jaterního onemocnění. U alkoholického postižení se nachází obvykle poměr AST:ALT vyšší než 2, vysoké GMT, které při abstinenci klesá, vysoké IgA a CDT%, vyšší bývají i hodnoty kyseliny mléčné, kyseliny močové, triglyceridů a bývá sklon k hypoglykémii a hypomagnezémii. Pravidelně bývá přítomna makrocytóza v krevním obraze.

Další nejčastější příčinou cirhózy bývají virové hepatitidy typu B a C, jejichž diagnostika je založena na stanovení antigenů a protilátek, event. s doplněním PCR k průkazu DNA VHB či RNA VHC.

Další příčiny jsou již minoritní, jejich podrobný rozbor není cílem této práce.

3.2.5 Prognóza

Nepříznivá prognóza souvisí s prodloužením protrombinového času, krvácením do GIT, věkem, příjmem alkoholu, hyperbilirubinemií a hypalbuminemií, s malnutricí. Dekompenzovaní nemocní mají asi 20% šanci na pětileté přežití.

Prognózu zhoršuje i ascites. Jednoleté přežití po první epizodě spontánní bakteriální peritonitidy je 30-45%, po epizodě akutní jaterní encefalopatie 40%.

Nemocní s alkoholickým postižením, pokud abstinují, reagují lépe než nemocní s kryptogenní cirhózou.

Prognóza je lepší, pokud dekompenzace navazuje na krvácení, infekci nebo konzumaci alkoholu, než u spontánní dekompenzace.

Ikterus, zejména přetrvávající, je vážným příznakem.

Encefalopatie v rámci progresu jaterního selhání znamená špatnou prognózu. Je-li chronická a spojená s portosystémovými kolaterálami, bývá prognóza lepší.

Hypalbuminémie pod 25 g/l je nepříznivým ukazatelem.

Childova-Pughova klasifikace ^(68, 69) poskytuje dobré vodítko pro krátkodobou prognózu nemocných, viz tabulka č. 5.

Tab. č. 5 Childova-Pughova klasifikace a odvozená prognóza.

Body	1	2	3
Ascites	nepřítomen	mírný	Refrakterní
Encefalopatie (stupeň)	nepřítomna	1.-2.	3.-4.
Bilirubin (umol/l)	< 34	34-51	> 51
Albumin (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1.6	1.6-2.0	> 2.0
Child - Pugh	A	B	C
Předpokládaná operační mortalita (%)	7	25	cca 50
Přežití 5 let (%)	cca 50	28	17

Childovo-Pughovo skóre: vyjádřeno v bodech (minimum 5, maximum 15)

Childova-Pughova klasifikace: A = 5 - 6, B = 7 - 9, C = 10 - 15

MELD skóre představuje další prognostický ukazatel pravděpodobnosti krátkodobého přežití (3 měsíce), střednědobého (1 rok), předpovídá i vývoj TIPS ⁽⁶⁶⁾.

Vzorec pro jeho výpočet je:

$$\text{MELD} = 9,6 \times \log e (\text{kreatinin}) + 3,8 \times \log e (\text{bilirubin}) + 11,2 \times \log e (\text{INR}) + 6,4$$

3.2.6 Léčba jaterní cirhózy

V období kompenzované jaterní cirhózy je léčba zaměřena etiologicky, v dietě vylučujeme alkohol, je zvýšená potřeba bílkovin, které však při rozvoji encefalopatie snižujeme. Energetický příjem je obdobný normálním jedincům. V období dekompenzace jaterní cirhózy se terapie stává symptomatickou. Možností léčby je i transplantace jater.

3.3 Peptický vřed

3.3.1 Definice a výskyt

Peptickým vředem je označována ložisková slizniční léze vzniklá v důsledku působení žaludeční kyseliny solné. Pokud léze nepřesahuje muscularis mucosae, je označována jako eroze, pokud ji přesahuje, jako vřed. Vředovou chorobou bývá označován vřed spojený s infekcí *Helicobacter pylori*. Pokud se uplatňuje jiná etiologie, např. NSA, jiná onemocnění apod., bývají vředy hodnoceny jako sekundární. V průběhu života postihuje peptický vřed asi 3-10% ^(52, 70, 71) populace.

3.3.2 Etiopatogeneze

O tom, zda vznikne vřed, rozhoduje rovnováha agresivních a ochranných faktorů. Hlavním endogenním agresivním faktorem je kyselina chlorovodíková. Z ostatních to jsou: pepsin, žlučové kyseliny a lyzolecitin. K významným exogenním rizikovým faktorům patří: *Helicobacter pylori*, kyselina acetylsalicylová a jiná NSA, o kterých již bylo pojednáno. Negativní vliv má i kouření, neboť u kuřáků byl prokázán větší výskyt peptického vředu ⁽⁷²⁾. Mechanismus jeho vlivu není přesně znám, může se na něm podílet inhibice syntézy prostaglandinů E₂. Nikotin způsobuje mikroskopické poškození sliznice žaludku a potencuje změny vyvolané alkoholem, také inhibuje sekreci pankreatických hydrogenkarbonátů a tak snižuje neutralizační schopnost v duodenu. Samotný alkohol není považován za významný agresivní faktor, i když může způsobit slizniční poškození, významu však nabývá ve spojitosti s jinými faktory. Pití vína se dokonce ukázalo do jisté míry protektivním činitelem u *H.p.* pozitivních osob ⁽⁷²⁾. Mezi onemocnění, která bývají spojována s vyšším výskytem vředů, patří např. chronická plicní onemocnění, jaterní cirhóza, chronické ledvinné selhání, hyperparatyreóza a gastrinom. Opačný význam mají ochranné faktory jako hydrogenkarbonáty, hlen a prostaglandiny, které pozitivně ovlivňují mikrocirkulaci žaludeční sliznice a její regeneraci.

3.3.3 *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori je bakterie vyvolávající chronickou gastritidu, která se významně podílí na vzniku a udržení ulcerace, není však nezbytnou podmínkou pro její vznik. U duodenálních vředů se udává její zastoupení v 90 – 95%, u žaludečních je to o něco méně, údaje kolísají kolem 60 – 80% ^(70, 71, 73). Zjištění významu této infekce na vznik vředové choroby mělo vliv na úpravu terapie, která kromě antisekreční léčby dnes zahrnuje i eradikaci mikroba. V posledních letech bylo publikováno několik prací ^(74, 75), které ukazují na pokles zastoupení *H.p.* pozitivních vředů. Stejnou zkušenost zaznamenali i brněnští autoři, kteří sledovali zastoupení *H.p.* u vředů v regionu jižní Moravy v letech 1996 a 2000 ⁽⁷⁶⁾. Zatímco v roce 1996 činily *H.p.* pozitivní vředy 62,2%, tak v roce 2000 již jen 43,2%. Ani v úvodu studie však výsledky nedosáhly obecně udávaných hodnot. Nárůst *H.p.* negativních vředů je vysvětlován několika mechanismy. Nejčastěji jako snížení prevalence *H.p.* infekce v celé populaci ⁽⁷⁷⁾ a na druhou stranu nárůst užívání NSA a kyseliny acetylsalicylové.

Základním požadavkem léčby infekce *H.p.* je přesná diagnostika. Testy, které používáme, lze rozdělit na dvě skupiny ^(78, 79): testy invazivní – předchází endoskopické vyšetření žaludku a dvanáctníku s odběry vzorků sliznice žaludku, testy neinvazivní – endoskopie není používána. K invazivním testům řadíme rychlý ureázový test, histologický a kultivační průkaz bakterie. Mezi neinvazivní testy patří stanovení protilátek proti *H.p.* v séru, který se však nehodí ke sledování úspěšnosti eradikační léčby; stanovení antigenu ve stolici, zde je však nevýhodou nutnost manipulace se stolicí; nejpřesnější neinvazivní metodou je dechový test.

Eradikační léčba je podle doporučení České gastroenterologické společnosti především indikována v těchto případech ⁽⁸⁰⁾: vředová choroba gastroduodena, MALT-lymfom žaludku, stavy po operaci karcinomu žaludku, pacienti s vyšším rizikem NSA gastropatie, chronická atrofická gastritida, individuálně u jaterní cirhózy.

Základ terapie infekce *H.p.* tvoří trojkombinační léčba trvající 7-10 dní, kdy podáváme dostatečnou dávku blokátorů protonové pumpy a dvě antibiotika. Z antibiotik volíme např. amoxicilin a claritromycin, úspěšnost eradikace dosahuje 85-93,4% ^(78, 81). V případě, že tato terapie není úspěšná, je doporučována kombinace, ve které místo

amoxicilinu podáváme metronidazol nebo ornidazol. Zdá se, že tam, kde není vysoká rezistence na metronidazol, má větší úspěšnost než kombinace amoxicilinu a claritromycinu. V České republice v roce 1992 byla uváděna rezistence na metronidazol 24%, v roce 2000 již 36%. Rezistence na amoxicilin je nulová a na claritromycin stoupá jen zvolna ⁽⁷⁸⁾.

3.3.4 Klinický obraz

Dominantním příznakem peptického vředu je bolest lokalizovaná převážně do epigastria, ale i pravého podžebří, zad nebo mezogastria v závislosti na jeho lokalizaci. U duodenálních vředů bývá na lačno a po najezení utichá, u žaludečních vředů přichází brzo po jídle a nereaguje tak na najezení, bývají zde častěji i dyspeptické projevy (nauzea, zvracení, nechutenství aj.). Nežádka bývají pacienti s vředem asymptomatictí, zejména vyvolaným užíváním NSA nebo v pozdním věku. Mezi komplikace peptického vředu patří krvácení, penetrace, perforace a pylorostenóza.

3.3.5 Diagnóza

Symptomy peptického vředu nejsou specifické a neumožňují spolehlivou diagnózu. Stejně tak fyzikální vyšetření u nekomplikovaného vředu bývá obvykle normální, nejčastěji se objevuje epigastrická palpační citlivost. Laboratorní vyšetření bývá taktéž negativní. Základní diagnostickou metodu představuje endoskopie s biopsií na histologii (u žaludečního vředu vždy) a na vyšetření *H.p.* Zejména z těchto důvodů nelze považovat rentgenologické vyšetření horního GIT za dostačující a spolehlivé. Endosonografie může v nejasných případech přispět k odlišení benigního vředu od maligní infiltrace nebo objasnit povahu pylorostenózy.

3.3.6 Léčba

Základem je pravidelná životospráva s vyloučením všech faktorů, které mohou vředovou nemoc iniciovat. Doporučuje se fyzický a duševní klid, význam diety a pravidelného stravovacího režimu se snížil vlivem velmi účinné medikamentózní léčby.

Hlavní lékovou skupinou, která se uplatňuje v léčbě, jsou inhibitory protonové pumpy (PPI), v ČR zejména omeprazol, lansoprazol a pantoprazol. Do pozadí se dnes dostali antagonisté H₂-receptorů, antacida, sukralfát či analoga prostaglandinů. H₂ blokátory mají kratší supresivní efekt oproti PPI, navíc při jejich užívání bylo opakovaně popsáno v průběhu dvou týdnů snížení jejich účinnosti ⁽⁸²⁾. Nedílnou součástí léčby vředové choroby by měla být i eradikace *H.p.* infekce.

Významný pokrok ve farmakoterapii vředové choroby vedl ke změně nejen ve výskytu symptomatické formy této nemoci, ale ovlivnil i četnost jejích akutních komplikací a chronických důsledků. To vedlo k poklesu operací pro vředovou nemoc gastroduodena a chirurgická léčba má dnes místo zejména u komplikovaných vředů.

3.4 Akutní krvácení do horního GIT u pacientů s jaterní cirhózou

Problematika akutního krvácení do horního GIT u pacientů s jaterní cirhózou bývala v literatuře téměř výlučně pojata jako krvácení v důsledku portální hypertenze, resp. jako varikózní. Pokud vůbec, pak jen okrajově bývala zmiňována možnost krvácení i z jiných zdrojů, jako jsou zejména peptické vředy ^(56, 83). Tato příhoda představuje závažný stav s mortalitou v běžné populaci dosahující 6 – 10% ^(1, 84), kdežto mortalita varikózního krvácení se pohybuje mezi 30 – 60% v závislosti na pokročilosti jaterního selhání ⁽¹⁴⁾. Zásadně odlišná je i farmakologická léčba varikózního proti nevarikóznímu krvácení.

Portální hypertenze se vyvíjí asi u 2/3 cirhotiků ⁽⁶⁹⁾. Vzhledem k těmto patofyziologickým okolnostem je zřejmé, že nejčastější, ale ne jedinou, příčinou krvácení u těchto nemocných jsou varixy. Studie Kantorové a kol. ⁽⁸⁵⁾ prokázala varikózní krvácení u nemocných s jaterní cirhózou v 74%, kdežto ve 26% se jednalo o zdroj nevarikózní. V roce 2003 byla publikována zahraniční multicentrická studie, která zahrnovala soubor 465 pacientů ⁽⁸⁶⁾. V tomto velkém souboru se varixy podílely 72% na všech krvácení u cirhotiků, tudíž jiné – nevarikózní zdroje opět tvořily 28%. Odelowo ⁽⁸⁷⁾ měl ve své práci krvácející varixy jen v 50%, ale jeho soubor byl malý (40 pacientů), Fassio ⁽⁸⁸⁾ udává 52,5%, ještě menší podíl varikózního krvácení měl Gostout ⁽⁸⁹⁾ – 47,3%, přitom jeho soubor obsahoval 300 jedinců, naopak největší podíl varikózního krvácení zaznamenal Seo ⁽⁹⁰⁾ u 77,7% cirhotiků. I když se výsledky uvedených studií nepatrně liší, můžeme shrnout, že varixy jsou sice nejčastější příčinou, ale až v 1/4 – 1/3 tyto nemocní krvácejí ze zdroje nevarikózního. Z toho vyplývá, že primární zavedení balónkové sondy u krvácejících cirhotiků, dnes snad jen ve zdravotnických zařízeních bez dostupné urgentní endoskopie, by se až v 1/3 případů míjelo účinkem.

Portální hypertenzní gastropatie se dle literárních údajů podílí na krvácení v rozmezí 4% ⁽⁹¹⁾, 7,5% ⁽⁸⁷⁾ až 9,5% ⁽⁸⁶⁾. Z těchto údajů lze odvodit, že portální hypertenze se podílí na krvácení 51,3 – 87,2% (z varixů nebo z portální hypertenzní gastropatie).

Z nevarikózních zdrojů bývá nejčastější příčinou peptický vřed gastroduodena, což je dáno zřejmě jeho vysokým výskytem u nemocných s jaterní cirhózou, který kolísá podle zahraniční literatury od 5⁽⁹¹⁾ do 49%⁽⁹²⁾, ale většina studií se pohybuje na úrovni 25%^(93, 94, 95). V již zmiňované české studii⁽⁸⁵⁾ se vředy podílely na krvácení u cirhotiků 8,5%. Uvedená multicentrická práce určila peptický vřed jako příčinu v 7,5%⁽⁸⁶⁾, práce Sea⁽⁹⁰⁾ v 13,3%, Fassia⁽⁸⁸⁾ v 13,8%, Gostouta v 14%⁽⁸⁹⁾ a Thomase⁽⁹⁶⁾ v 16%. Podílet se může i velmi častý asymptomatický průběh těchto vředů, Siringem⁽⁹⁷⁾ udávaný až v 71%, Tsai⁽⁹²⁾ našel dokonce 90,3% asymptomatických vředů. Častý klinicky němý průběh vředů při jaterní cirhóze vede k jejich pozdní diagnostice a tím zřejmě i k jejich častějšímu krvácení – až ve 20%⁽⁹⁷⁾, zatímco v běžné populaci bývá vředová choroba gastroduodena takto komplikována jen v 10%⁽¹⁾. Podílet se může i koincidence portální hypertenze a krvácejících peptických vředů. Při portální hypertenzi bývá splachnická vazodilatace a rozvíjí se arteriovenózní zkraty v submukóze, což vede ke zvýšenému krevnímu průtoku v této oblasti a tím se zvyšuje riziko krvácení, a současně se snižuje oxygenace sliznice a tím stoupá riziko jejího poškození^(98, 99). Při jaterní cirhóze bývá navíc hypokoagulace, trombocytopenie a trombocytopatie, což se také může podílet.

Méně časté příčiny akutního krvácení dle literárních zdrojů představují: refluxní ezofagitida 1,7%⁽⁸⁶⁾, syndrom Mallory-Weissův 2%⁽⁸⁹⁾ – 3,8%⁽⁸⁵⁾, erozivní gastropatie 3,9%⁽⁸⁶⁾ – 4%⁽⁸⁹⁾.

Komplikujícím faktorem bývá, že pacienti mají velmi často vícečetné nálezy v horním GIT. Zde je kladen důraz na pečlivou práci endoskopujícího lékaře, důležité je nespokojit se s průkazem jícnových varixů, ale hledat event. i jiný – pravý zdroj krvácení.

I přes diagnostickou snahu se nemusí vždy prokázat zdroj krvácení. Vzhledem k četnosti nálezů v horním GIT u cirhóz bývá neúspěch o poznání menší než v běžné populaci, a to od 3%⁽⁸⁶⁾, přes 6,5%⁽⁹⁰⁾ a 14,8%⁽⁸⁸⁾, až po 16,6%⁽⁸⁹⁾.

O mortalitě varikózního krvácení se píše často, ale jaká je mortalita nevarikózního krvácení u cirhotiků? Brněnští autoři⁽⁸⁵⁾ popisují mortalitu u varikózního krvácení 20%, kdežto u nevarikózních zdrojů cirhotiků 11%. Zahraniční studie⁽⁸⁶⁾

rozlišovala mortalitu varikózního, resp. nevarikózního krvácení do 5 dnů (9,2%, resp. 5,3%) a do 6 týdnů (20,8%, resp. 14,9%). Z uvedených dat je patrná závažnost varikózního krvácení a svědčí i pro vyšší mortalitu krvácení z nevarikózních zdrojů u cirhotiků proti běžné populaci.

3.5 Endoskopické nálezy v horním GIT u pacientů s jaterní cirhózou

Téma nebylo v poslední době v české odborné literatuře podrobněji zpracováno. Setkáme se jen s okrajovým konstatováním některých skutečností, podrobnější informace je nutno hledat v zahraničních studiích.

Endoskopické nálezy v horním GIT lze u pacientů s jaterní cirhózou rozdělit do dvou skupin. Do první skupiny můžeme zařadit nálezy, které jsou specifické pro portální hypertenzi. V druhé skupině jsou pak nálezy, které se mohou vyskytovat i v jinak zdravé populaci.

Jaterní cirhóza představuje hlavní příčinu portální hypertenze (ve více jak 80% ⁽⁵⁶⁾), která se vyvíjí se asi u 2/3 takto nemocných. Její manifestace v horním trávicím traktu může být následující.

Mezi snad nejznámější a nejzávažnější důsledek patří jícnové varixy, jejichž hlavním zdrojem krevního zásobení je levá gastrická žíla. Jícnové varixy bývají přítomny při jaterní cirhóze v 70-90%. Typicky je vidáváme jako mohutné, dilatované žilní kmeny začínající v oblasti kardie a táhnoucí se různě vysoko jícnem. Rozdělení varixů podle jejich velikosti uvádí tabulka č. 6.

Tab. č. 6 Klasifikace jícnových varixů.

Klasifikace dle Paqueta	
Stupeň	Charakteristika
I.	Mírně vyvýšené uzlovité pruhy
II.	Zřetelně vyčnívající, vinuté protruze
III.	Protruze dosahuje do poloviny lumen
IV.	Varixy přesahují více než polovinu lumen jícnu

Vzhledem k její složitosti se doporučuje také dělit varixy na malé (do 5 mm) a velké (nad 5 mm). Tzv. klidové varixy jsou bílé či modré barvy, při kongesci a ztenčení stěny se objevují tzv. rudé skvrny, které jsou způsobeny dilatací venul a představují vysoké riziko krvácení. Byly stanoveny tři nezávislé faktory prvního varikózního krvácení: Childovo-Pughovo skóre, velikost varixů a přítomnost červených skvrn. Asi 25-33% pacientů s jaterní cirhózou, kteří podstoupí screeningové vyšetření varixů, mají varixy s vysokým rizikem krvácení ⁽¹⁴⁾.

U 16-70% pacientů s portální hypertenzí jsou přítomny žaludeční varixy ⁽¹⁴⁾, častěji vznikají u pacientů, kteří podstoupili eradikační léčbu jícnových varixů. Nejčastěji se užívá Sarinova klasifikace ⁽¹⁰⁰⁾, která je založena na jejich lokalizaci, viz tabulka č. 7.

Tab. č. 7 Sarinova klasifikace žaludečních varixů.

Označení	Charakteristika
GOV 1	varixy z jícnu přecházející na malou křivinu žaludku
GOV 2	varixy z jícnu přecházející na velkou křivinu ve fundu žaludku
IGV 1	izolované varixy fundu žaludku
IGV 2	izolované varixy antra žaludku, event. duodena

Portální hypertenzní gastropatie (PHG) představuje spektrum slizničních změn, jejichž prevalence dosahuje 60-90% ⁽¹⁰¹⁾. Nejčastěji se jedná o obraz mozaiky (růžová sliznice rozdělená retikulární sítí na políčka) nebo růžové skvrny (vzhled spály), tyto nálezy hodnotíme pak jako lehkou PHG či PHG I.stupně. U těžké PHG (II.st.) dochází ke splývání, skvrny nabírají červené barvy, jsou náchylné ke krvácení a mohou se projevovat jako difúzní hemorhagická gastropatie. Při histologickém vyšetření zjišťujeme dilatované submukózní žíly s lokálními ztenčeními intimy, tvorbu arteriovenózních anastomóz, dilataci prekapilár a kapilár. Červené skvrny korelují s extravazátou červených krvinek přes defektní endotel. Krvácení z PHG představuje až 30% všech krvácení při portální hypertenzi. Portální hypertenzní gastropatie může být

jedinou známkou portální hypertenze ve více jak 50% cirhóz bez jícnových varixů, tíže slizniční mozaiky souvisí i se stupněm funkčního jaterního poškození ⁽¹⁰²⁾.

Mezi endoskopické nálezy horního GIT nespecifické pro jaterní cirhózu či portální hypertenzi patří peptický vřed.

Siringo v roce 1995 publikoval výsledky studie ⁽⁹⁷⁾, do které bylo zařazeno 324 pacientů s tímto onemocněním. Během studie byl vřed gastroduodena zjištěn v 15,1%; pokud byly započteny vředy zjištěné endoskopicky před danou studií, pak u 24% pacientů s jaterní cirhózou se během života vyskytl vřed gastroduodena, což je v porovnání s běžnou populací několikanásobně vyšší výskyt. Dalším zajímavým zjištěním studie bylo, že 71% vředů bylo klinicky asymptomatických, tito pacienti měli více pokročilou jaterní cirhózu, častěji v době její dekompenzace. Co je příčinou němeého průběhu vředů při cirhóze není zcela jasné, jedním z možných faktorů je poměrně časté užívání antilucerózních léků či nesteroidních antirevmatik (mohou maskovat symptomy) pacienty s cirhózou, i když po vyloučení těchto pacientů se výskyt asymptomatického vředu v uvedené studii příliš nezměnil. Další podíl na častém asymptomatickém průběhu by mohla mít i hypacidita žaludeční šťávy, která je u jaterní cirhózy častá ⁽¹⁰³⁾. Vzhledem k jeho vysokému výskytu bude ještě jeho problematika probrána samostatně v následující kapitole.

Žaludeční eroze bývají přítomny až téměř ve 30% ⁽¹⁰⁴⁾, nekorelují s velikostí jícnových varixů, ale s přítomností fundických varixů a Childovým-Pughovým skórem ⁽¹⁰²⁾.

Existuje několik faktorů poškozujících sliznici gastroduodena u cirhotiků a činí ji tak náchylnější ke tvorbě erozí a vředů. Patří mezi ně portální hypertenze, tvorba arteriovenózních zkratů, abusus alkoholu, léků a hyperkatabolický stav doprovázející jaterní cirhózu. V patogenezi gastroduodenálních lézí v souvislosti s jaterní cirhózou se pravděpodobně více uplatňuje oslabení ochranných slizničních faktorů, než převaha agresivních ⁽¹⁰⁴⁾. Vředy se signifikantně častěji vyskytují v terénu PHG ⁽¹⁰⁵⁾, při které klesá tvorba slizničního hlenu, sliznice je citlivější k poškození žlučí, acetylsalicylovou kyselinou či alkoholem ⁽¹⁰⁶⁾. Obnova epitelu je jedním z důležitých mechanismů slizniční obrany. Při portální hypertenzi byla v experimentální studii na zvířatech

prokázána snížená proliferace epitelu, což může predisponovat žaludeční sliznici k poškození ⁽¹⁰⁷⁾. Je známo, že prostaglandiny mají cytoprotektivní vliv na žaludeční sliznici. Některé studie u cirhóz prokazují jejich zvýšenou produkci, zřejmě jako adaptivní fenomén na oslabení slizniční bariéry ⁽¹⁰⁶⁾, další studie však prokázaly jejich sníženou tvorbu ^(103, 108). Etiologie jaterní cirhózy zřejmě nemá vliv na výskyt gastroduodenálních lézí ⁽¹⁰⁴⁾. Nebyla však prokázána signifikantní souvislost ani mezi vředy nebo erozemi a věkem, pohlavím, kouřením, gastrinemií, přítomností či velikostí jícnových varixů. Prevalence *H.p.* se mezi skupinami – běžná populace, kompenzovaná a dekompenzovaná cirhóza – signifikantně neliší ⁽¹⁰⁵⁾. *H.p.* u cirhózy není jediným faktorem v patogenezi gastroduodenálních vředů ⁽¹⁰⁹⁾, tudíž jeho eradikace by nemusela být dostatečnou léčbou a prevencí rekurence peptických vředů, ale pravděpodobně by měla následovat dlouhodobá antisekreční léčba. V budoucnu však budou nutné ještě další studie. Výskyt *H.p.* nemá vztah k etiologii jaterní cirhózy a k Childovu-Pughovu skóre, jeho výskyt je však nižší u pacientů s chronickým abusem alkoholu než v běžné populaci, což se dá vysvětlit rozvojem atrofické gastritidy u dlouhodobého abusu alkoholu a tím vymizení infekce, byl prokázán i antibakteriální účinek vína ⁽¹¹⁰⁾, výskyt *H.p.* je i nižší při současné PHG proti případům bez ní ⁽¹⁰⁵⁾.

Mezi gastrické antrální vaskulární ektázie (GAVE) patří „melounovitý žaludek“ (červené pruhy v žaludečním antru) a difúzní antrální ektázie ⁽¹⁰¹⁾. Histologicky nalézáme vinuté, dilatované žíly v antrální submukóze, fokální trombózy a fibromuskulární dysplazii. Difúzní antrální ektázie mohou být někdy obtížně odlišitelné od žaludečních červených skvrn při PHG nebo od těžkého zarudnutí u antrální gastritidy, diferenciálně diagnosticky nám pomůže biopsie sliznice. GAVE nesouvisí přímo s portální hypertenzí, nalézáme je i u pacientů bez jaterní cirhózy či portální hypertenze, mohou však být ovlivněny jaterní dysfunkcí ⁽¹¹¹⁾.

Již výše jsme uvedli, že v horním GIT se u pacientů s jaterní cirhózou vyskytuje často několik patologických nálezů současně. V jednotlivých studiích je uváděn jejich výskyt v obdobných číslech: esofagitida 4.9-9% ^(91, 112), gastritida 9-42.7% ^(91, 112), duodenitida 8-12.7% ^(91, 112), Barrettův jícen 2-4% ^(91, 101), karcinom jícnu 1.3% ⁽¹⁰¹⁾, karcinom žaludku 1.3% ⁽¹⁰¹⁾, hiátová hernie 3% ⁽⁹¹⁾, žaludeční polyp 2% ⁽⁹¹⁾.

Výsledkem prakticky všech studií zabývajících se endoskopickými nálezy při cirhóze bylo zjištění, že 90% těchto pacientů má patologický nález v horním GIT ⁽¹⁰²⁾, navíc bývají většinou přítomny dva i více nálezů současně.

3.6 Peptický vřed a jaterní cirhóza

Vztahem peptického vředu a jaterní cirhózy, zpravidla označovaným jako hepatogenní vřed ^(70, 71, 113, 114, 115), se již zabývalo více autorů. Písemné zprávy o častějším společném výskytu zmíněných chorobných stavů pocházejí z konce 19. století od Hanota ⁽¹¹⁶⁾. Ve 20. století následoval např. v roce 1946 Jahn ⁽¹¹⁷⁾, podle kterého se někdy hepatogenní vřed označoval jako Jahnův, z českých autorů např. Chlumský (1965) ⁽¹¹⁴⁾ a Krtek (1986) ⁽¹¹⁵⁾.

V průběhu života bývá postiženo peptickým vředem 3-5, ale i 10% běžné populace. Jak je tomu u pacientů s jaterní cirhózou? Siringo v roce 1995 publikoval výsledky studie ⁽⁹⁷⁾, do které bylo zařazeno 324 pacientů s tímto onemocněním. Během studie byl vřed gastroduodena zjištěn v 15.1%, pokud byly započteny vředy zjištěné endoskopicky před danou studií, pak u 24% pacientů s jaterní cirhózou se během života vyskytl vřed gastroduodena (16% duodenální, 8% žaludeční), což je v porovnání s běžnou populací několikanásobně vyšší výskyt. Podobnou problematikou se zabývali i jiní autoři, výsledky nálezů peptických vředů u jaterní cirhózy však byly v jejich studiích poněkud diskrepantní: Zaman 5% ⁽⁹¹⁾, Sachetti 6,3% ⁽¹⁰⁴⁾, Rabinovitz 8,7% ⁽¹¹²⁾, Weller 13,5% ⁽¹¹⁸⁾, Auroux 23,4% ⁽⁹³⁾, Wu 24% ⁽⁹⁴⁾, Kim 24,3% ⁽⁹⁵⁾, Tsai 49,2% ⁽⁹²⁾. Uvedenou diskrepanci lze vysvětlit mírou přesnosti odlišení vředů, erozí a aft jednotlivými autory, resp. endoskopisty uvedených studií. I když výsledky kolísají od 5 do 49,2%, průměr se pohybuje na 19,3%.

Poměr žaludečních k duodenálním vředům u pacientů s jaterní cirhózou byl následující: u Siringa 1:2 ⁽⁹⁷⁾, Wua 2:3 ⁽⁹⁴⁾, Aurouxe 1:1 ⁽⁹³⁾, Kima 1:1 ⁽⁹⁵⁾ a Tsaie 1:2 ⁽⁹²⁾. Je patrné, že zastoupení žaludečních a duodenálních vředů je poměrně rovnoměrné, nebo že mírně převažují vředy duodenální, podobně jako v běžné populaci.

Existují i jiná specifika hepatogenního vředu, než jeho častější výskyt? Jedním z nich je i jeho klinický průběh. Zatímco v běžné populaci je výskyt asymptomatických vředů do 10% ⁽⁷¹⁾, u cirhotiků je to několikanásobně častěji. Symptomy sledoval Siringo ⁽⁹⁷⁾ a zjistil, že 71% vředů bylo klinicky němých; tito pacienti měli více pokročilou jaterní cirhózu, častěji v době její dekompenzace. Tsai ⁽⁹²⁾ našel dokonce

90,3% asymptomatických vředů. Příčina němého průběhu vředu při cirhóze není přesně známa. Jedním z možných faktorů je poměrně časté užívání antilucerózních léků či nesteroidních antirevmatik pacienty s cirhózou, ty mohou maskovat symptomy, i když po vyloučení těchto pacientů se výskyt asymptomatických vředů v Siringově souboru příliš nemění. Další podíl na častém asymptomatickém průběhu by mohla mít i hypacidita žaludeční šťávy, která je častá u jaterní cirhózy ⁽¹⁰³⁾.

Je několik dalších charakteristik, ve kterých se peptické vředy při cirhóze liší od „běžné“ vředové choroby. Je to jednak koincidence právě s jaterním onemocněním, resp. jeho komplikacemi či důsledky – portální hypertenzí a jaterním selháním. Korelaci (i když ne vždy signifikantní) výskytu vředů na portální hypertenzi nebo pokročilosti jaterního selhání potvrdil Siringo ⁽⁹⁷⁾, Chen ⁽¹⁰⁹⁾ i Kitano ⁽¹⁰⁷⁾.

Ve spojitosti s peptickým vředem musí být zmíněn *Helicobacter pylori*. Přesná souvislost mezi ním a cirhózou není známa. Z českých autorů se tímto zabýval Fixa ⁽¹¹⁹⁾, který zjistil *H.p.* u nemocných s jaterní cirhózou v 56%, u vředů v této skupině pak v 70%. Zahraniční studie uvádějí hodnoty u jaterní cirhózy v rozmezí 35,1% ⁽⁹⁵⁾ – 48% ⁽¹¹⁰⁾ – 66% ⁽⁹³⁾ – 75% ⁽⁹⁴⁾, u peptických vředů těchto nemocných ve 35,6% ⁽⁹⁵⁾ – 45,2% ⁽¹⁰⁹⁾ – 82,8% ⁽⁹²⁾ – 95,1% ⁽¹²⁰⁾. Zdá se, že výskyt *H.p.* nemá vztah k etiologii jaterní cirhózy a k Childovu-Pughovu skóre ⁽¹²⁰⁾, jeho výskyt je však nižší u pacientů s chronickým abusem alkoholu než v běžné populaci, což se dá vysvětlit rozvojem atrofické gastritidy u dlouhodobého abusu alkoholu a tím vymizení infekce, byl prokázán i antibakteriální účinek vína ⁽¹¹⁰⁾, výskyt *H.p.* je i nižší při současné PHG proti případům bez ní ⁽¹⁰⁵⁾. *Helicobacter pylori* u cirhózy není jediným faktorem v patogenezi gastroduodenálních vředů ⁽¹⁰⁹⁾, tudíž jeho eradikace by nemusela být dostatečnou léčbou a prevencí rekurence peptických vředů, ale pravděpodobně by měla následovat dlouhodobá antisekreční léčba. V budoucnu však budou nutné ještě další studie.

Jedinou komplikací vředů, kterou Siringo ⁽⁹⁷⁾ zaznamenal, bylo krvácení u 20% z nich. Je pravděpodobné, že riziko krvácivého vředu souvisí s koincidencí portální hypertenze a s pokročilostí jaterní cirhózy. Při portální hypertenzi bývá splachnická vazodilatace a rozvíjí se arteriovenózní zkraty v submukóze, což vede ke zvýšenému krevnímu průtoku v této oblasti a tím se zvyšuje riziko krvácení a současně se snižuje

oxygenace sliznice a tím stoupá riziko jejího poškození ^(98, 99). Podílet se na tom může i s tím související trombocytopenie a koagulopatie. Svůj podíl může mít i vysoký výskyt hepatogenního vředu a jeho častý klinicky němý průběh, který vede k pozdní diagnóze, a tak se může projevit přímo komplikací v podobě akutního krvácení. V české studii ⁽⁸⁵⁾ se vředy podílely na krvácení u cirhotiků 8,5%, multicentrická práce D'Amica ⁽⁸⁶⁾ určila peptický vřed jako příčinu v 7,5%, práce Sea v 13,3% ⁽⁹⁰⁾, Fassia v 13,8% ⁽⁸⁸⁾, Gostouta v 14% ⁽⁸⁹⁾, Thomase v 16% ⁽⁹⁶⁾.

4 Experimentální část

4.1 Cíle práce

Pro připomenutí jsou uvedeny cíle práce ještě jednou.

1. Akutní krvácení do horního trávicího traktu u pacientů s jaterní cirhózou se zaměřením na nevarikózní zdroje
2. Endoskopické nálezy v horním trávicím traktu u pacientů s jaterní cirhózou, které mohou být potencionálním zdrojem krvácení
3. Peptický vřed při jaterní cirhóze
4. Zjistit event. souvislosti mezi akutním nevarikózním krvácením, peptickým vředem a jaterní cirhózou
5. Zhodnotit vývoj krvácení do horního trávicího traktu u pacientů s jaterní cirhózou v čase

4.2 Metodika a soubor pacientů

Do souboru pacientů byli zařazeni všichni nemocní s jaterní cirhózou, kteří byli hospitalizováni na interní klinice FN Ostrava v letech 2003 – 2007 a podstoupili endoskopické vyšetření horního GIT. Tento základní soubor posloužil ke studiu endoskopických nálezů v horním GIT u pacientů s jaterní cirhózou. Ze základního souboru byl vyčleněn podsoubor pacientů s krvácením do horního GIT a podsoubor pacientů, u kterých byl endoskopicky prokázán peptický vřed gastroduodena. Jednalo se o prospektivní sledování pacientů.

Pacienti byli po propuštění z nemocnice předáni do gastroenterologické ambulance při interní klinice. První kontrola byla doporučena do měsíce od dimise, další kontroly minimálně v šestiměsíčních intervalech, nebo i kratších při vyžádání klinickým stavem pacienta.

Vstupní vyšetření pacienta proběhlo za hospitalizace a údaje byly zapsány v protokolu „Vstupní vyšetření“, viz příloha č. 1, kontrolní vyšetření probíhala buď v gastroenterologické ambulanci, nebo při opětovné hospitalizaci pacienta, údaje byly taktéž zapsány v protokolu „Kontrolní vyšetření“, viz příloha č. 2.

Vyšetření pacienta obsahovalo zjištění identifikačních údajů, tj. jméno a příjmení, rodné číslo, pohlaví, věk, dále datum vyšetření, jestli se uskutečnilo za hospitalizace nebo ambulantně.

U všech pacientů byla stanovena diagnóza jaterní cirhózy buď histologicky, nebo na základě kombinace klinického, sonografického, laboratorního a endoskopického vyšetření apod., což odráží všeobecně přijatou klinickou praxi. Vždy byly provedeny testy za účelem stanovení etiologie jaterní cirhózy a zjištění pokročilosti jaterního onemocnění vyjádřené Childovou–Pughovou klasifikací.

Anamnéza obsahovala nynější onemocnění (symptomy jaterní cirhózy, peptického vředu nebo krvácení do horního GIT), předchorobí, zejména výskyt vředové choroby gastroduodena v minulosti (diagnóza stanovena jen endoskopicky nebo rentgenologicky), zda se jedná o první ataku krvácení, jestli proběhla eradikace

jícnových varixů nebo byl proveden TIPS, abusus alkoholu. Pečlivě byla odebírána i farmakologická anamnéza se zaměřením na NSA a antikoagulační léčbu, na užívání antiulcerózních léků (antagonistů H₂-receptorů a inhibitorů protonové pumpy), beta-blokátorů a nitrátů.

Součástí fyzikálního vyšetření bylo posouzení TK a TF, stupně jaterní encefalopatie, ascitu (vždy verifikován sonograficky) a dalších somatických projevů jaterní cirhózy.

Laboratorní vyšetření byla zaměřena na stanovení diagnózy, etiologie a pokročilosti jaterní cirhózy a krevní testy běžně prováděné u krvácení do GIT (viz protokol pacienta).

Paušálně byla provedena sonografie dutiny břišní s posouzením jater, sleziny, portální hypertenze (vena portae, ascites, splenomegalie).

Diagnóza portální hypertenze byla stanovována na základě nepřímých známek, stanovení HVPG bylo provedeno jen u pacientů indikovaných k TIPS.

Všichni pacienti podstoupili endoskopii horního GIT, ke které dali informovaný souhlas, viz příloha č. 3. Gastroskopie byla indikována pro: symptomy (dyspepsie, bolesti horní poloviny břicha), ke screeningu portální hypertenze (průkaz varixů a portální hypertenzní gastropatie), krvácení do horního GIT, anémií. Endoskopický nález obsahoval: datum, indikaci k vyšetření, makroskopický popis, event. histologicky ověřený (nádory, žaludeční peptický vřed apod.), výsledek vyšetření *Helicobacter pylori* (rychlý ureázový test, event. histologický průkaz). Při popisu jednotlivých nálezů bylo přihlíženo k endoskopické klasifikaci dle Mařatky.

U pacientů s krvácením do GIT byla sledována mortalita během hospitalizace. Endoskopické vyšetření je ve FN Ostrava k dispozici nepřetržitě. Během ústavní pohotovostní služby je endoskopista dostupný na telefonu tak, aby se dostavil do nemocnice nejpozději do jedné hodiny od výzvy. Pokud našel více lézí, které teoreticky mohly vést ke krvácení, byla jako příčina krvácení určena ta léze, kterou označil v závěru nálezu.

Statistické zpracování bylo provedeno pomocí klasického chí-kvadrát testu nezávislosti. Tam, kde se vyskytla malá očekávaná četnost ($t_j \leq 5$), byl použit Fisherův faktoriálový test, a to oboustranný, založený na použití interakcí. Na hladině 0,05 však ve všech sledovaných případech vedou oba testy ke stejným závěrům.

4.3 Výsledky

I když prvním (hlavním) cílem bylo akutní krvácení do horního GIT u pacientů s jaterní cirhózou, dovoluji si uvést jako první výsledky cíle číslo 2, neboť z něj jsou zbývající soubory odvozeny.

4.3.1 Endoskopické nálezy v horním trávicím traktu u pacientů s jaterní cirhózou

Základní soubor, který posloužil ke zmapování všech endoskopických nálezů u pacientů s jaterní cirhózou, je složen z 338 pacientů, z toho 217 mužů (64,2%) a 121 žen (35,8%). Věkový průměr u mužů činil 56,4 let s rozpětím od 24 do 89 let, u žen 55,9 roků s rozpětím od 35 do 83 roků.

Zajímavým, ale smutným zjištěním bylo rozložení etiologie jaterní cirhózy v souboru. Jasně dominovala alkoholická cirhóza s 248 pacienty (73,4%), dále se alkohol podílel spolu s virovou hepatitidou B a C po 5 případech (tj. po 1,5%), čistě virová hepatitida B resp. C činila 16 (4,7%) resp. 26 (7,7%) nemocných, další příčiny již byly minoritní (kardiální cirhóza, deficit alfa-1-antitrypsinu, hemochromatoza a autoimunitní hepatitida po jednom pacientovi, tj. po 0,3%). U 34 (10,1%) cirhotiků se nepodařilo příčinu objasnit, byla hodnocena jako kryptogenní. Je však velmi pravděpodobné, že u některých těchto pacientů byl příčinou nerozpoznaný alkoholismus.

Vzhledem k tomu, že se jednalo o hospitalizované pacienty, bylo jejich rozložení dle pokročilosti jaterní cirhózy vyjádřené Childovou-Pughovou klasifikací následující: A 88 (26%), B 151 (44,7%) a C 99 (29,3%).

Portální hypertenze byla diagnostikována nepřímými metodami u 295 (88,2%) pacientů.

Nejčastější indikací ke gastrokopii bylo krvácení do GIT ve 137 případech (40,5%), následoval screening portální hypertenze se 105 pacienty (31,1%), dyspepsie 53x (15,7%) a zjišťování příčiny anémie 43x (12,7%). Pro lepší přehlednost jsou základní charakteristiky souboru uvedeny v tabulce č. 8

Tab. č. 8 Základní charakteristiky souboru (endoskopické nálezy).

		n	%	Věk Ø	Věk min-max
Soubor	Celkem	338	100	56,2	24 – 89
	Muži	217	64,2	56,4	24 - 89
	Ženy	121	35,8	55,9	35 – 83
Etiologie jaterní cirhózy	Alkoholická	247	73,4		
	Alkohol + VHB	5	1,5		
	Alkohol + VHC	5	1,5		
	VHB	16	4,7		
	VHC	26	7,7		
	Deficit α-1-AT	1	0,3		
	Kardiální	1	0,3		
	AIH	1	0,3		
	Hemochromatoza	1	0,3		
	Kryptogenní	34	10,1		
Child-Pugh	A	88	26		
	B	151	44,7		
	C	99	29,3		
Diagnóza portální hypertenze		295	88,2		
Indikace k FGS	Krvácení	137	40,5		
	Screening PH	105	31,1		
	Anémie	53	15,7		
	Dyspepsie	43	12,7		

Endoskopické nálezy v horním GIT u pacientů s jaterní cirhózou mohou být rozděleny do dvou skupin. Do první lze zařadit změny, které přímo souvisejí s portální hypertenzí a jsou pro ni do jisté míry specifické, jako jsou varixy a portální hypertenzní gastropatie. Druhou skupinu představují ostatní nálezy, které se mohou vyskytovat i u pacientů bez jaterního onemocnění, resp. bez portální hypertenze.

Nejznámějším projevem portální hypertenze v horním GIT jsou jistě varixy (viz obrázek č. 1 a 2). Jícnovými varixy jsou označovány mohutné, dilatované žilní kmeny začínající v oblasti kardií a táhnoucí se různě vysoko jícnem. V našem souboru byly přítomny u 218 pacientů z celkového počtu 338, tedy téměř v 64,5%. Existuje několik způsobů hodnocení varixů, u jícnových se nejčastěji používá klasifikace dle Paqueta. Vzhledem k její poměrné složitosti se také doporučuje dělit jícnové varixy na malé a velké (do 5 a nad 5 mm). Podrobíme-li tomuto rozboru naše data, získáme následující tabulku č. 9.

Tab. č. 9 Rozdělení zjištěných varixů podle velikosti.

Paquet	n	%		n	%
I	65	29,8	Malé	144	66,1
II	79	36,2			
III	65	29,8	Velké	74	33,9
IV	9	4,1			
Celkem	218	100	Celkem	218	100

Jak je patrné, byly diagnostikovány ve 2/3 varixy malé a 1/3 velké. Z pohledu Paquetova dělení se vyskytly po přibližně 1/3 varixy I. až III. stupně, kdežto varixy IV. stupně činily necelou 1/20. Je známo, že s velikostí varixů roste i riziko jejich krvácení.

Childova-Pughova klasifikace patří mezi ukazatele pokročilosti jaterního onemocnění. Bylo sledováno, jestli se s jejím stupněm mění výskyt i poměr velikosti varixů. Podrobný rozbor prezentují tabulky č. 10 a 11.

Tab. č. 10 Výskyt varixů v jednotlivých Childových-Pughových skupinách.

Child-Pugh		Varixy	
	n	n	%
A	88	46	52,3
B	151	110	72,8
C	99	62	62,6
Celkem	338	218	64,5

Tab. č. 11 Rozdělení velikosti varixů v závislosti na Childově-Pughově klasifikaci.

Child-Pugh	Varixy						
	Všechny n (%)	Malé n (%)	Velké n (%)	P I n (%)	P II n (%)	P III n (%)	P IV n (%)
A	46 (100)	33 (71,7)	13 (28,3)	20 (43,5)	13 (28,3)	10 (21,7)	3 (6,5)
B	110 (100)	73 (66,4)	37 (33,6)	31 (28,2)	42 (38,2)	33 (30,0)	4 (3,6)
C	62 (100)	38 (61,3)	24 (38,7)	14 (22,6)	24 (38,7)	22 (35,5)	2 (3,2)

P ... Paquet

Z tabulky č. 10 vyplývá, že nejméně varixů měli pacienti v Childově-Pughově třídě A v 52,3%, nejvíce pak pacienti ve třídě B v 72,8%. U pacientů Child-Pugh C se varixy vyskytly v 62,6%, tedy méně než ve třídě B. Rozdíly mezi skupinami A a B, resp. A a B+C dosáhly statistické významnosti ($p=0,0013$, resp. $0,0053$).

S pokročilostí jaterního onemocnění korelovala velikost jícnových varixů (tabulka č. 11) – přibývalo velkých a ubývalo malých varixů. Stejná korelace se vyskytla i při třídění varixů dle Paqueta pro stupeň I až III, jedině u varixů IV. stupně

bylo rozložení poměrně rovnoměrné. Po ligaci varixů vznikají v jícnu plošné vředy, které mohou být příležitostně zdrojem krvácení (obrázek č. 3).

Varixy se mohou nacházet i v žaludku (obrázek č. 4) a v duodenu, jejich endoskopická diagnostika je však obtížnější, neboť je v některých případech nelze zcela odlišit od slizničních řas, v této situaci je pak velmi přínosná endosonografie. Duodenální varixy nebyly endoskopicky prokázány u žádného pacienta, žaludeční jen 29x (8,6%), z toho se převážně jednalo o gastroesofageální varixy (25, 86,2%), jen 4x byly popsány izolované gastrické varixy (13,8%).

Portální hypertenzní gastropatie (PHG; obrázek č. 5) představuje spektrum slizničních změn, jejichž prevalence dosáhla v našem souboru 47,3 % (160 pacientů). Nejčastěji se jedná o obraz mozaiky (růžová sliznice rozdělená retikulární sítí na políčka), tento nález hodnotíme jako PHG I. stupně. U těžké PHG (II. stupně) dochází ke splývání, skvrny nabírají červené barvy. Byla provedena opět korelace s Childovou-Pughovou klasifikací, podobně jako u varixů – viz tabulka č. 12 a 13.

Tab. č. 12 Výskyt portální hypertenzní gastropatie v jednotlivých Childových-Pughových skupinách.

Child-Pugh		PHG celkem	
	n	n	%
A	88	34	38,6
B	151	74	49,0
C	99	52	52,5
Celkem	338	160	47,3

Tab. č. 13 Rozdělení PHG v závislosti na Childově-Pughově klasifikaci.

Child-Pugh	Portální hypertenzní gastropatie		
	Všechny n (%)	I.st. n (%)	II.st. n (%)
A	34 (100)	32 (94,1)	2 (5,9)
B	74 (100)	58 (78,4)	16 (21,6)
C	52 (100)	47 (90,4)	5 (9,6)
Celkem	160 (100)	137 (85,6)	23 (14,4)

Dominovalo zastoupení lehčí formy PHG oproti těžší (85,6 : 14,4), podobně jako u varixů převládaly malé oproti velkým.

Z tabulky č. 12 vyplývá, že výskyt portální hypertenzní gastropatie rostl, i když ne statisticky signifikantně ($p=0,1416$), spolu s pokročilostí jaterního onemocnění.

Zastoupení PHG I.st. bylo poměrně rovnoměrné v jednotlivých Childových-Pughových skupinách, ale prevalence PHG II.st. byla statisticky významně ($p=0,0472$) vyšší u pokročilejší cirhózy Child-Pugh B proti A.

Třetím nejčastějším nálezem při horní endoskopii byly peptický vřed gastroduodena (obrázek č. 6). Jednalo se o 71 vředů, z toho 36 žaludečních a 35 duodenálních, přičemž 6 pacientů mělo koincidenci žaludečního a duodenálního vředu, jak ukazuje tabulka č. 14.

Tab. č. 14 Výskyt peptických vředů u pacientů s jaterní cirhózou.

Celý soubor	n (%)			
	338 (100)			
Pacienti s vředy	65 (19,2)	Pacienti s ŽV	30 (8,9)	
		Pacienti s DV	29 (8,6)	
		Pacienti s ŽV i DV	6 (1,8)	
Vředy celkem	71 (21)	Žaludeční vředy	36 (10,6)	Poměr ŽV : DV 36 : 35 (51 : 49)
		Duodenální vředy	35 (10,4)	

ŽV ... žaludeční vřed DV ... duodenální vřed

Šedesát pacientů (92,3%), kteří měli prokázaný vřed, měli současně diagnostikovanou portální hypertenzi.

Mezi indikace ke gastrokopii, které vedly k odhalení vředů, patřily: krvácení (33; 50,8%), screening portální hypertenze (17; 26,2%), dyspepsie (10; 15,4%) a pátrání po příčině anémie (5; 7,7%).

Jen 22 (33,8%) pacientů s vředem mělo doprovodné symptomy jako bolesti břicha nebo dyspepsie, zbylých 43 (66,2%) bylo asymptomatických.

Helicobacter pylori byl vyšetřen u 60 pacientů, tj. v 92,3%, z toho jich bylo jen 27 (45%) pozitivních.

Více jak 1/3 vředů při jaterní cirhóze se komplikovala akutním krvácením. Podrobnější rozbor peptického vředu při jaterní cirhóze přinese kapitola „Peptický vřed při jaterní cirhóze“.

Velice blízkou jednotkou vředové choroby je bulbitida, jež byla nalezena u dalších 32 (9,5%) pacientů, s pozitivitou *Helicobacter pylori* v 9 případech (28,1%). U bulbitidy byla ještě volnější asociace s klinickými symptomy, asymptomatických bylo 24 (75%).

Dalším častým nálezem byla refluxní ezofagitida (obrázek č. 7) u 35 (10,4%) pacientů, zastoupení jednotlivých stupňů dle klasifikace Savary-Millera znázorňuje tabulka č. 15.

Tab. č. 15 Zastoupení jednotlivých stupňů refluxní ezofagitidy.

Refluxní ezofagitida					
Savary-Miller	Všechny	I.st.	II.st.	III.st.	IV.st.
n (%)	35 (100)	12 (34,3)	11 (31,4)	4 (11,4)	8 (22,6)

Poměrně častým objevem byla ještě brániční kýla (26x; 7,7%; obrázek č. 8), ostatní nálezy již byly minoritní s hodnotou výskytu pod 5%: aftózní gastropatie (16; 4,7%; obrázek č. 9), eroze žaludečního antra (10; 2,9%), ragáda kardie (6; 1,8%), polyp žaludku (4; 1,2%; obrázek č. 10), mykotická ezofagitida (4; 1,2%; obrázek č. 11), karcinom žaludku (1; 0,3%; obrázek č. 12), karcinom jícnu (1; 0,3%), achalázie jícnu (1; 0,3%).

Z 338 pacientů s jaterní cirhózou, kteří podstoupili endoskopii horního GIT, mělo jen 31 (9,2%) negativní endoskopický nález.

Z výše uvedeného je zřejmé, že pacienti s jaterní cirhózou mají velmi často patologické nálezy v horním GIT, které mnohdy bývají vícečetné: 124 (36,7%) pacientů mělo současně dva nálezy, 54 pacientů (16%) tři nálezy a 15 (4,4%) dokonce čtyři nálezy při jednom vyšetření.

Všechny nálezy stručně a přehledně ještě jednou přináší tabulka č. 16.

Tab. č. 16 Přehled všech endoskopických nálezů (řazeno od nejčastějších sestupně).

Nálezy	n (%)
Celý soubor	338 (100)
Jícnové varixy	218 (64,5)
Portální hypertenzní gastropatie	160 (47,3)
Peptický vřed gastroduodena	71 (21)
Refluxní ezofagitida	35 (10,4)
Bulbitida	32 (9,5)
Negativní nález	31 (9,2)
Žaludeční varixy	29 (8,6)
Brániční kýla	26 (7,7)
Aftózní gastropatie	16 (4,7)
Eroze žaludku	10 (2,9)
Ragáda kardie (Mallory-Weiss syndrom)	6 (1,8)
Mykotická ezofagitida	4 (1,2)
Polyp žaludku	4 (1,2)
Karcinom jícnu	1 (0,6)
Karcinom žaludku	1 (0,6)
Achalázie jícnu	1 (0,6)

4.3.2 Akutní krvácení do horního trávicího traktu u pacientů s jaterní cirhózou se zaměřením na nevarikózní zdroje

Akutní krvácení do horního GIT je ve FN Ostrava sledováno již delší dobu. V letech 2003 – 2007 bylo zaznamenáno celkem 924 těchto příhod, z toho se jednalo ve 137 (14,8%) případech o nemocné s jaterní cirhózou. Z celého sledovaného souboru 338 cirhotiků se krvácení vyskytlo u 137 pacientů (40,5%).

Charakteristika tohoto souboru je následující. Převládali muži (90; 65,7%) nad ženami (47; 34,3%). Věk kolísal od 35 do 83 s průměrem 56,9, z toho u mužů od 40 do 70 (průměr 55,8), u žen od 35 do 83 (průměr 58) let.

Stejně jako v základním souboru, tak i u krvácení byla sledována etiologie jaterní cirhózy. Alkoholická 90x (65,7%), alkohol + VHB 4x (2,9%), alkohol + VCH 3x (2,2%), čistě VHB 10x (7,3%), jen VHC 13x (9,5%), další příčiny byly již po jednom výskytu, tj. po 0,7% (autoimunitní hepatitida, deficit alfa-1-antitrypsinu a hemochromatóza), opět v 14 (10,2%) případech jsme příčinu neprokázali.

U všech byla stanovena Childova-Pughova klasifikace, jejíž rozvrstvení bylo: A 32 (23,3%), B 70 (51,1%) a C 35 (25,5%).

Portální hypertenze byla prokázána u 125 pacientů z celkového počtu 137 krvácení, což je u 91,2%.

Nejčastějším příznakem akutního krvácení do horního GIT byla kombinace hematemézy a melény 62x (45,3%), poté samotná meléna 38x (27,7%), hemateméza 34x (24,8%), a jenom 3x (2,2%) se objevila enteroragie. Uvedené výsledky přehledně shrnuje i tabulka č. 17.

Tab. č. 17 Základní charakteristiky souboru (krvácení do GIT u pacientů s jaterní cirhózou).

		n	%	Věk Ø	Věk min-max
Soubor	Celkem	137	100	56,9	35 – 83
	Muži	90	65,7	55,8	40 – 70
	Ženy	47	34,3	58	35 – 83
Etiologie jaterní cirhózy	Alkoholická	90	65,7		
	Alkohol + VHB	4	2,9		
	Alkohol + VHC	3	2,2		
	VHB	10	7,3		
	VHC	13	9,5		
	Deficit α-1-AT	1	0,7		
	AIH	1	0,7		
	Hemochromatóza	1	0,7		
	Kryptogenní	14	10,2		
Child-Pugh	A	32	23,3		
	B	70	51,1		
	C	35	25,5		
Diagnóza portální hypertenze		125	91,2		
Indikace k FGS	Hemateméza (H)	34	24,8		
	Meléna (M)	38	27,7		
	H + M	62	45,3		
	Enteroragie	3	2,2		

Jak již bylo řečeno, standardně bývá toto téma popisováno buď z pohledu běžné populace, kde je známo, že cca 2/3 se na krvácení podílí vředy, asi 10 % varixy atd., nebo z pohledu cirhózy, kde bývá zpravidla popisováno varikózní krvácení, resp. krvácení v důsledku portální hypertenze. Sám jsem si však ověřil, že praxe je často jiná, což bylo hlavní motivací k této práci.

Z celého sledovaného souboru pacientů s jaterní cirhózou jich 137 (40,5%) krvácelo do horního GIT. Pochopitelně jeho nejčastějším zdrojem byly varixy, a to jícnové, jejichž zastoupení činilo 57,7% (79 případů). Žaludeční varixy se vzhledem k malému výskytu podílely podstatně méně (7x; 5,1%). Na druhou stranu jsou považovány za obtížnější z pohledu endoskopického vyšetření a ošetření⁽¹²¹⁾ – nelehká vizualizace v subkardiální oblasti často z inverze, kdy v žaludku bývá množství krve a proto nepřehledný terén, ze stejných důvodů bývá technicky obtížná ligace, pro horší efekt sklerotizační léčby někdy situace vyžaduje i aplikaci tkáňových lepidel s dalšími riziky komplikací, nejistý efekt komprese balónkovou sondou v žaludku. Z uvedeného vyplývá, že varikózní krvácení představovalo celkem 86 ze 137 všech krvácení, jeho podíl činil 62,8%.

Co bylo příčinou zbylých 37,2% krvácení? Ne zcela vyhraněné postavení má portální hypertenzní gastropatie, která se podílela 9,5%. Na jednu stranu sice nepatří mezi tzv. „varikózní“ krvácení, protože se nejedná o varixy, ale na druhou stranu patří do krvácení v důsledku portální hypertenze, kam patří i krvácení z varixů. Pokud ji z pohledu morfologie přiřadíme k nevarikózním zdrojům, pak jejich podíl představuje právě více jak 1/3. Rozdělíme-li pacienty na krvácení v důsledku portální hypertenze (z varixů + PHG) a ostatní příčiny, pak ty představují 27,7% všech krvácení cirhotiků. Toto zjištění považuji za velmi zajímavé, ale hlavně důležité pro klinickou praxi. Automatické předpokládání krvácení z varixů u cirhotiků by mohlo mít přibližně v jedné třetině vážné důsledky, neboť terapeutické postupy jsou odlišné – např. zavedení balónkové sondy by se v případě nevarikózního zdroje minulo účinkem.

Druhou nejčastější příčinu krvácení představovaly peptické vředy gastroduodena s 18,2% podílem (25 pacientů). Byly častější příčinou než např. žaludeční varixy či portální hypertenzní gastropatie. Prakticky stejným dílem se jednalo o vředy žaludku a duodena (13 : 12; tj. 52% : 48%). Rozdělení krvácejících vředů podle Forrestovy klasifikace se nachází v tabulce č. 18.

Tab. č. 18 Rozdělení krvácejících vředů podle Forrestovy klasifikace.

Forrestova klasifikace					
Aktivní krvácení		Stigmata krvácení			Bez stigmat krvácení
Ia	Ib	IIa	IIb	IIc	III
3 (12%)	2 (8%)	5 (20%)	4 (16%)	3 (12%)	8 (32%)
Celkem 25 (100%)					

U všech cirhotiků (338), kteří byli vyšetřeni za pět let, bylo zjištěno celkem 71 vředů, z toho jich 25 krvácelo. Znamená to, že 35,2% vředů se komplikovalo krvácením. V „běžné“ populaci bývá vředová choroba komplikována krvácením asi v 10%. Zjednodušeně řečeno – peptický vřed při jaterní cirhóze krvácí 3,5x častěji než „běžná“ vředová choroba gastroduodena. Byla sledována event. souvislost s koincencí portální hypertenze či závislost na pokročilosti jaterního onemocnění. 85% vředů „krvácelo v terénu“ portální hypertenze. To znamená, že jako zdroj krvácení byl endoskopistou označen právě vřed a ne např. koincidující varixy či portální hypertenzní gastropatie. Co se týče vztahu k Childově-Pughově klasifikaci, byla situace následující. Bylo zjištěno, že riziko komplikace roste s pokročilostí jaterní cirhózy: u pacientů Child-Pugh A krvácelo 29,4% vředů, u B 33,3% a u C již 40,9%. Můžeme odvodit, že riziko krvácivého vředu roste s koincencí portální hypertenze a s pokročilostí jaterní cirhózy, i když ne statisticky signifikantně ($p=0,4155$). Podílet se na tom může i s tím související trombocytopenie a koagulopatie. Trombocyty se pohybovaly v rozpětí 19 až 557 s průměrem 127 tisíc, INR kolísalo od 0,9 do 3,9 s průměrem 1,6. K dalším rizikovým faktorům či etiologickým činitelům patří *Helicobacter pylori*, který byl u těchto vředů prokázán v 9 případech (36%), a NSAID, která se uplatnila 2x (8%).

Z ostatních nevarikózních zdrojů byla prokázána refluxní ezofagitida (4x, 2,9%), stejně často byla objevena ragáda kardie v rámci Mallory-Weissova syndromu, eroze činily 1,5% (2x). U třech jedinců (2,2%) byla gastroskopie negativní.

Mortalita u všech krvácejících cirhotiků dosáhla 14,6%, to znamená, že zemřelo 20 pacientů ze 137 případů. Nabídlo se rozlišení mortality varikózního (86x) versus nevarikózního (51x) krvácení. Na krvácení z varixů zemřelo 16 pacientů, na krvácení

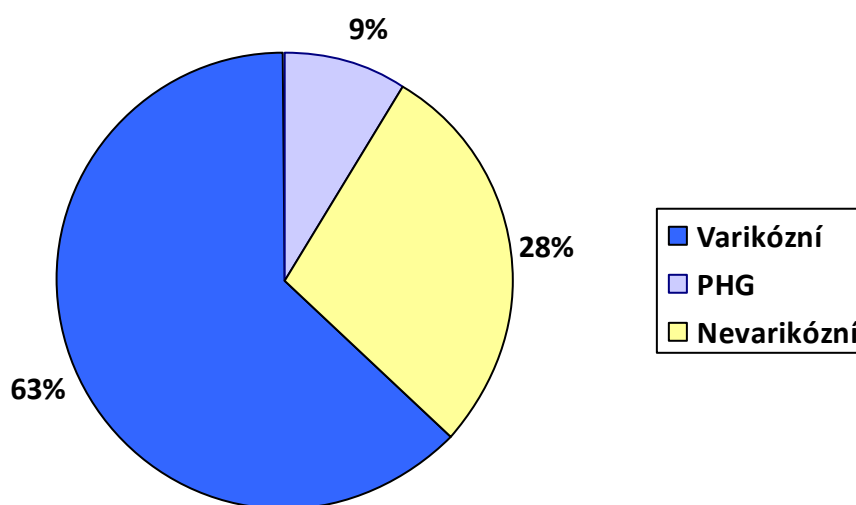
z ostatních zdrojů jen 4, v procentech 18,6% versus 7,8%. Tento rozdíl dosahuje statistické významnosti na hladině 0,1 ($p=0,0846$).

Přehled jednotlivých zdrojů a poměr nevarikózního a varikózního krvácení (resp. při portální hypertenzi) sleduje tabulka č. 19 a graf č. 1.

Tab. č. 19 Příčiny akutního krvácení do horního GIT u pacientů s jaterní cirhózou.

Zdroj krvácení	n	%
Celkem	137	100
Jícnové varixy	79	57,7
Peptický vřed gastroduodena	25	18,2
Portální hypertenzní gastropatie	13	9,5
Žaludeční varixy	7	5,1
Refluxní ezofagitida	4	2,9
Ragáda kardie (sy. M-W)	4	2,9
Eroze žaludku	2	1,5
Negativní nález	3	2,2

Graf č. 1 Poměr nevarikózního a varikózního krvácení (resp. v důsledku portální hypertenze).



Byl zhodnocen i vývoj příčin krvácení v čase. Celkem 25 pacientů bylo během sledovaného období rehospitalizováno pro recidivu krvácení. Z tabulky č. 20 vyplývá, že 14 pacientů mělo 2 ataky krvácení, 5 pacientů mělo 3 ataky krvácení, 4, 5 a 6 atak krvácení mělo po dvou pacientech. Je patrné, že ne vždy se jednalo o stejný typ krvácení. Jen u 10 (40%) pacientů byl zaznamenán při recidivě krvácení obdobný druh zdroje, u ostatních se jednotlivé druhy střídaly (varikózní a nevarikózní). Z celkového počtu 48 recidiv krvácení se 26x zdroj opakoval (54,2%) a ve 22 (45,8%) případech se jednalo o jiný typ krvácení.

Tab. č. 20 Tabulka příčin recidiv krvácení.

Pacient	Ataka krvácení					
	1.	2.	3.	4.	5.	6.
1.	VK	VK				
2.	NK	VK	VK	VK		
3.	NK	NK				
4.	NK	NK	VK			
5.	VK	VK	NK	VK	VK	
6.	NK	VK				
7.	NK	NK	VK			
8.	NK	VK				
9.	NK	NK				
10.	VK	NK	VK	VK	VK	VK
11.	VK	VK				
12.	VK	VK				
13.	VK	NK	NK	VK	NK	NK
14.	NK	VK				
15.	VK	NK	VK			
16.	NK	VK				
17.	VK	VK				
18.	VK	VK	NK			
19.	VK	VK				
20.	VK	NK	VK	VK	VK	
21.	VK	NK	NK	VK		
22.	NK	NK	VK			
23.	VK	VK				
24.	VK	VK				
25.	VK	VK				

VK ... varikózní krvácení **NK** ... nevarikózní krvácení

4.3.3 Peptický vřed při jaterní cirhóze

Třetí soubor je tvořen pacienty, u kterých byl prokázán peptický vřed žaludku nebo duodena. Z celkového počtu 338 vyšetřených pacientů s jaterní cirhózou byl prokázán u 65 (19,2%) nemocných.

Z toho se jednalo 48x (73,8%) o muže a 17x (26,2%) o ženy. Věkový průměr i rozptyl pro muže, resp. ženy byl 55,1 (24 – 89), resp. 55 (35 – 83), což se prakticky neliší od celkového souboru.

Obdobné bylo i složení etiologie, kde dominoval alkoholismus (43; 66,2%), s odstupem následovala VHC (6; 9,2%), VHB (4; 6,2%), alkohol + VHC (2; 3,1%), alkohol + VHB (1; 1,5%) a u 9 (13,8%) pacientů nebyla odhalena.

Největší část souboru (29; 44,6%) patřila do Childova-Pughova stupně B, menší (20; 30,8%) do C a nejméně se opětovně řadilo do stupně A (16; 24,6%).

Šedesát pacientů (92,3%), kteří měli prokázaný vřed, měli současně diagnostikovanou portální hypertenzi.

Mezi indikace ke gastrokopii, které nakonec vedly k odhalení vředů, patřily: krvácení (33; 50,8%), screening portální hypertenze (17; 26,2%), dyspepsie (10; 15,4%) a pátrání po příčině anémie (5; 7,7%). Následující tabulka č. 21 shrnuje základní charakteristiky souboru ještě jednou.

Tab. č. 21 Soubor pacientů, u kterých byl prokázán peptický vřed gastroduodena.

		n	%	Věk Ø	Věk min-max
Soubor	Celkový soubor	338	100	56,2	24 – 89
	Pacienti s vředy	65	19,2		
	Soubor s vředy	65	100	55,1	24 – 89
	Muži	48	73,8	55,1	24 – 89
	Ženy	17	26,2	55	35 – 83
Etiologie jaterní cirhózy	Alkoholická	43	66,2		
	Alkohol + VHB	1	1,5		
	Alkohol + VHC	2	3,1		
	VHB	4	6,2		
	VHC	6	9,2		
	Kryptogenní	9	13,8		
Child-Pugh	A	16	24,6		
	B	29	44,6		
	C	20	30,8		
Diagnóza portální hypertenze		60	92,3		
Indikace k FGS	Krvácení	33	50,8		
	Screening PH	17	26,2		
	Anémie	5	7,7		
	Dyspepsie	10	15,4		

Jak je výše uvedeno, vřed byl sice prokázán u 65 pacientů (19,2%), ale celkem bylo diagnostikováno 71 vředů, protože 6 pacientů mělo současně vřed žaludeční i duodenální. Jejich prevalence tak dosáhla 21%. Jednalo se o třetí nejčastější nález v horním GIT. Poměr žaludečních k duodenálním vředům byl 36 : 35. Dalších 42 pacientů uvedlo, že měli v minulosti diagnostikovaný vřed buď na základě endoskopie, nebo rentgenologicky. Sečteme-li všechny pacienty, kteří během života prodělali vřed gastroduodena, získáme tzv. prevalenci za život (anglicky prevalence/life) s výslednými 31,7%.

Pro přehledné znázornění přinášíme tabulku č. 22.

Tab. č. 22 Výskyt peptických vředů u pacientů s jaterní cirhózou.

Celý soubor	n (%)		
	338 (100)		
Pacienti s vředy	65 (19,2)	Pacienti s ŽV	30 (8,9)
		Pacienti s DV	29 (8,6)
		Pacienti s ŽV i DV	6 (1,8)
Vředy celkem	71 (21)	Žaludeční vředy	36 (10,6)
		Duodenální vředy	35 (10,4)
Pacienti s vředy v anamnéze	42 (12,4)		
Prevalence za život	107 (31,7)		

ŽV ... žaludeční vřed DV ... duodenální vřed

Je několik bodů, ve kterých se peptické vředy při cirhóze liší od „běžné“ vředové choroby. Je to koincidence právě s jaterním onemocněním, resp. jeho komplikacemi – portální hypertenzí a jaterním selháním.

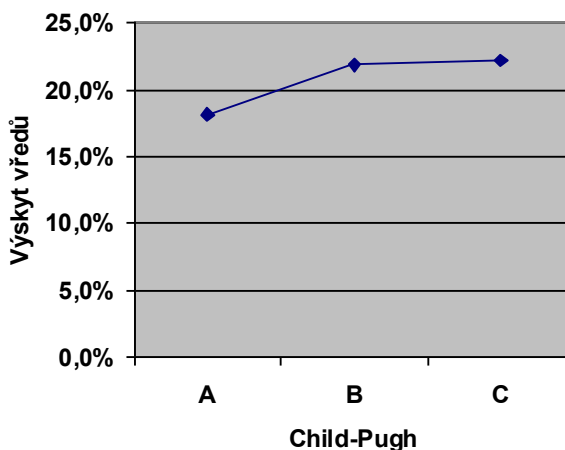
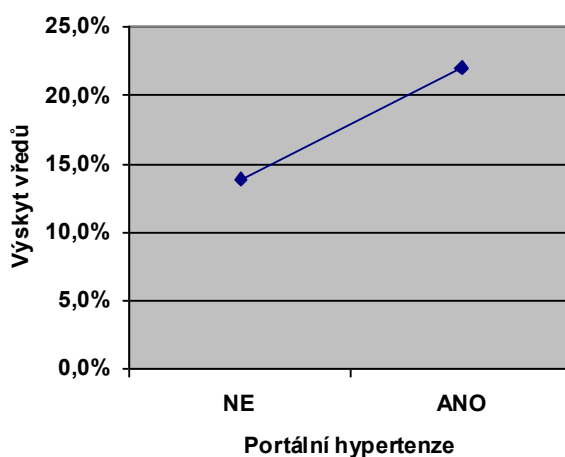
Šedesát pacientů (92,3%), kteří měli prokázaný vřed, měli současně diagnostikovanou portální hypertenzi. Sledován byl i výskyt vředů v části souboru bez a s portální hypertenzí. Ten v přítomnosti portální hypertenze dosáhl 22% (33 žaludečních a 32 duodenálních vředů u 295 pacientů), kdežto u pacientů bez ní činil

13,9% (4 žaludeční a 2 duodenální u 43 pacientů). Rozdíl však nedosáhl statistické významnosti ($p=0,2243$).

Stran vlivu pokročilosti jaterní cirhózy byla situace následující. Rozdělení souboru podle ní již bylo uvedeno výše. Výskyt vředů v jednotlivých skupinách činil: u Child-Pugh A 18,2% (9 žaludečních a 7 duodenálních u 88 pacientů), u B 21,9% (16 žaludečních a 17 duodenálních u 151 pacientů) a u C 22,2% (11 žaludečních a 11 duodenálních u 99 pacientů). Rozdíly jsou statisticky nevýznamné ($p=0,7495$).

Je patrné, že výskyt vředů roste jak s přítomností portální hypertenze, tak se stupněm pokročilosti jaterního onemocnění, i když ne výrazně, viz graf č. 2.

Graf č. 2 Ukázka vlivu portální hypertenze a Childova-Pughova stupně na výskyt peptických vředů.



Existují zde však i jiná specifika. Jen 22 (33,8%) pacientů s vředem mělo doprovodné symptomy jako bolesti břicha nebo dyspepsie, zbylých 43 (66,2%) bylo asymptomatických. I kdyby byli odečtení pacienti, kteří užívali léky ze skupiny NSA (1 pacient) či inhibitorů protonové pumpy (5 pacientů), které mohly ovlivnit symptomy, zůstalo by 37 (56,9%) asymptomatických jedinců.

V souvislosti s peptickým vředem nelze opominout *Helicobacter pylori*. Byl vyšetřen u 60 pacientů, tj. v 92,3%, z toho jich bylo 27 (45%) pozitivních.

Jedinou komplikací peptických vředů, která byla zaznamenána, bylo krvácení. Vzhledem k tomu, že tato okolnost již byla podrobně probrána v kapitole 4.3.2, nebudeme ji již opakovat.

4.4 Diskuze

Složení základního souboru a jeho dvou podsouborů je poměrně konzistentní. Odpovídají si poměrem pohlaví a věkem pacientů, etiologií jaterní cirhózy a její pokročilostí. Jedná se převážně o pokročilé jaterní cirhózy, což vyplývá z faktu, že je soubor složen z hospitalizovaných pacientů. Zcela kompenzovaní cirhotici bývají vyšetřováni a léčeni ambulantně. Smutnou skutečností je, že etiologicky se v 73% uplatňoval alkoholismus, kdežto virové hepatitidy celkem jen 15%. Ostatní příčiny již byly minoritní. Vysvětlení velkého podílu alkoholické jaterní cirhózy lze spatřovat ve dvou bodech. Vliv jistě má nižší socio-ekonomické složení obyvatelstva Ostravy a jejího okolí, což bývá spojováno s vyšším požíváním alkoholu. Další faktem je, že ve FN Ostrava jsou chronické hepatitidy dispenzarizovány infekční klinikou a na interní kliniku se buď díky úspěšné léčbě nedostávají vůbec, nebo až v době, kdy u nich dominuje problematika gastroenterologická, tedy při dekompenzaci jaterní cirhózy. Nicméně lze říci, že podobné zkušenosti mají i jiní autoři ^(93, 122). Ne vždy se podaří příčinu jaterní cirhózy odhalit, pak bývá označována jako kryptogenní. V našem souboru tomu tak bylo v 10%, což odpovídá učebnicovým údajům.

4.4.1 Endoskopické nálezy v horním trávicím traktu u pacientů s jaterní cirhózou – diskuze

Endoskopické vyšetřovací metody přinesly velký pokrok v diagnostice onemocnění trávicí trubice. Přímý video pohled na sliznici umožňuje prokázat léze, které v dřívějších dobách nebyly rentgenologicky zjistitelné. Rozšíření a široká dostupnost této metody vedou k její indikaci u všech pacientů s dyspeptickými projevy. Samozřejmě je, že ne všichni mají příčinu svých obtíží v horním GIT, mnohdy se jedná o biliární etiologii, funkční dyspepsii apod. Důsledkem je poměrně velké množství negativních endoskopických nálezů u vyšetřovaných pacientů.

Opačná situace je však u pacientů s jaterní cirhózou. V souboru 338 cirhotiků byl negativní endoskopický nález jen u 31 z nich, tj. v 9,2%. Toto zjištění je velmi důležité pro klinickou praxi. Je podpořeno obdobnými výsledky dalších prací. Z nich lze jmenovat studii Cheunga ⁽¹⁰¹⁾, Rabinovitze ⁽¹¹²⁾, Taranta ⁽¹⁰²⁾ či Chena ⁽¹⁰⁹⁾, kteří u přibližně stejně velkých souborů měli negativní nálezy v 7,5%, 7,6%, 10,1%, resp. 12%. Zprůměrujeme-li jejich výsledky, získáme 9,3%, což se téměř rovná naším 9,2%, tedy jen necelá 1/10 cirhotiků, kteří podstoupí gastrokopické vyšetření, má negativní nález. U „běžné“ populace, jak bylo zmíněno, je tomu jinak, negativní nález bývá zjišťován až v 60% ⁽¹⁰²⁾, což je 6x častěji.

Portální hypertenze patří mezi závažné komplikace jaterní cirhózy a doprovází ji přibližně ve 2/3. V našem souboru byla prokázána v 88,2%. Diskrepanci lze vysvětlit skutečností, že se jednalo o hospitalizované cirhotiky, kdy důvodem hospitalizace bývají právě velmi často projevy portální hypertenze. U čistě ambulantních pacientů by její výskyt byl pravděpodobně nižší.

Přetlak v portálním řečišti vede ke změnám v horním trávicím traktu. Mezi snad nejznámější a nejzávažnější důsledek patří jícnové varixy, které představovaly nejčastější endoskopický nález. Prokázány byly u 64,5% pacientů, z toho 66,1% bylo hodnoceno jako malé a 33,9% jako velké varixy, viz tabulka č. 9 na str. 58.

Zajímavá je korelace Childovy-Pughovy klasifikace a výskytu či velikosti jícnových varixů. Výsledky přinesly tabulky č. 10 a 11 na str. 59. Z nich vyplývá, že

nejméně varixů měli pacienti Child-Pugh A ... 52,3%, nejvíce pak pacienti Child-Pugh B ... 72,8%. U pacientů s Childovým-Pughovým stupněm C se varixy vyskytly v 62,6%, tedy méně než ve třídě B. Statisticky významně více bylo varixů u pacientů Child-Pugh B i B+C než u A. Zajímavé bylo, že s pokročilostí jaterního onemocnění korelovala velikost jícnových varixů – přibývalo velkých a ubývalo malých varixů. Stejná korelace se vyskytla i při třídění varixů dle Paqueta pro stupeň I až III, jediné u varixů IV. stupně bylo rozložení poměrně rovnoměrné. Porovnáme-li naše výsledky s literárními údaji, lze konstatovat, že si odpovídají. Co se týče výskytu varixů, se studie pohybují od 64% ⁽¹⁰¹⁾, přes 73% ⁽⁹¹⁾ a 82,7% ⁽¹¹²⁾ až po 89,6% ⁽¹⁰²⁾. Zaman ⁽⁹¹⁾ také rozdělil varixy podle velikosti na malé a velké. V jeho souboru činil poměr 68:32, v našem 66:34 (v %). Význam těchto výsledků spatřujeme v uvědomění si, že ne všichni pacienti s jaterní cirhózou mají jícnové varixy. Nejzávažnější komplikací varixů je jejich krvácení. V úvodu práce byl zmíněn mnohdy automatický předpoklad, že při krvácení u cirhotiků jsou „vždy“ příčinou právě varixy.

Varixy se mohou nacházet i v žaludku a v duodenu, jejich endoskopická diagnostika je však obtížnější, neboť je v některých případech nelze zcela odlišit od slizničních řas, v této situaci je pak velmi přínosná endosonografie ⁽¹²³⁾. Duodenální varixy nebyly endoskopicky prokázány u žádného pacienta, žaludeční jen u 8,6%, z toho se převážně jednalo o gastroesofageální varixy (86,2%), jen ve 13,8% byly popsány izolované gastrické varixy. Prevalence žaludečních varixů v literatuře kolísá v širokém rozmezí – 16% ⁽⁹¹⁾, 23,6% ⁽¹⁰²⁾, 31% ⁽¹²⁴⁾, 42,7% ⁽⁸⁶⁾. Poměrně malý výskyt žaludečních varixů může být dán právě jejich obtížným endoskopickým průkazem, endosonografie v diagnostice žaludečních varixů se ve FN Ostrava nevyužívá. Cílem práce je navíc podat přehled o gastrokopických nálezech a ne o endosonografii.

Portální hypertenzní gastropatie představuje další přímý důsledek portální hypertenze v horním GIT. Prokázána byla téměř v polovině případů (47,3 %). Dominovalo zastoupení lehčí formy PHG oproti těžší (85,6% : 14,4%), podobně jako u varixů převládaly malé oproti velkým. Z tabulek č. 12 a 13 na str. 60 a 61 vyplývá, že výskyt portální hypertenzní gastropatie rostl, i když ne statisticky signifikantně, spolu s pokročilostí jaterního onemocnění. Zajímavé rovněž bylo, že zastoupení PHG I. st. bylo poměrně rovnoměrné v jednotlivých Childových-Pughových skupinách, ale PHG II. st. byla statisticky významně častěji u pacientů Child-Pugh B než A. Studie, které se

zabývaly výskytem portální hypertenzní gastropatie, vycházejí sice diskrepančně od 28,4% ⁽¹⁰¹⁾, přes 62% ⁽⁹¹⁾ a 80,4% ⁽¹⁰²⁾ až po 82% ⁽¹²⁴⁾, ale jejich průměr připadá na 63%, což není zásadně odlišné od našich výsledků. Portální hypertenzní gastropatie byla prokázána u 43,8% pacientů s portální hypertenzí, ale bez přítomnosti jícnových či žaludečních varixů, což znamená, že téměř u poloviny pacientů bez varixů může být jedinou známkou portální hypertenze v horním GIT. Taranto ⁽¹⁰²⁾ dospěl k velmi podobným závěrům (55%) v jeho souboru s 394 pacienty. Rovněž prokázal, že tíže slizniční mozaiky souvisí se stupněm funkčního jaterního poškození (dle Childovy-Pughovy klasifikace). Významné pro praxi je vědět, že portální hypertenzní gastropatie se vyskytuje u poloviny pacientů s cirhózou a že může být i zdrojem akutního krvácení.

Vzhledem ke zvlášť zkoumané problematice vztahu peptického vředu a jaterní cirhózy, je diskuse ponechána do samostatné kapitoly 4.4.3.

K častým nálezům se řadila ještě refluxní ezofagitida. Byla prokázána u 10,4% pacientů. Z tabulky č. 15 na str. 63 vyplývá, že se zpravidla jednalo o lehčí formy ezofagitidy. Prevalenci v našem souboru se nevymyká výsledkům jiných studií: např. Rabinovitz 4,9% ⁽⁸⁶⁾, Weller 5,4% ⁽¹¹⁸⁾, Zaman 10% ⁽⁹¹⁾.

Poměrně častým objevem byla ještě brániční kýla (7,7%), ostatní nálezy již byly minoritní s hodnotou výskytu pod 5%: aftózní gastropatie 4,7%, eroze žaludečního antra 2,9%, ragáda kardie 1,8%, polyp žaludku 1,2%, mykotická ezofagitida 1,2%, karcinom žaludku 0,3%, karcinom jícnu 0,3%, achalázie jícnu 0,3%.

V jednotlivých studiích je uváděn výskyt těchto nálezů v obdobných číslech: eroze žaludku 28,7% ⁽¹⁰²⁾, 29,6% ⁽¹⁰⁴⁾, 31,2% ⁽⁹³⁾, ragáda kardie 2% ⁽⁸⁹⁾, karcinom jícnu 1,3% ⁽¹¹⁸⁾, karcinom žaludku 1,3% ⁽¹¹⁸⁾, hiátová hernie 3% ⁽⁹¹⁾, žaludeční polyp 2% ⁽⁹¹⁾.

U některých nálezů, jako aftózní gastropatie, mykotická ezofagitida či achalázie jícnu, jsme prevalenci u pacientů s jaterní cirhózou v literatuře nenašli. Některé diskrepantní výsledky, zejm. u erozí žaludku, lze vysvětlit následovně. Otázkou je diferenciací afta/eroze endoskopistou, protože aftózní gastropatie nebyla v literatuře vůbec zmiňována. Na druhou stranu v mnoha studiích se hovoří o nálezech gastritidy při gastrokopii, i když je známo, že gastritida je diagnóza histologická a nemá

spolehlivý endoskopický korelující nález. Cílem práce nebylo určit výskyt gastritidy, neboť jsme zjišťovali endoskopické nálezy (ne histologické), které mohou být potencionálním zdrojem krvácení. I když zastoupení brániční kýly bylo prakticky dvojnásobné v našem souboru oproti literárním údajům u cirhóz (7,7% versus 3%), představovalo poloviční prevalenci proti zjištění u „běžné“ populace v rozsáhlé české studii, kde byla zjištěna u 16,6% ⁽¹²⁵⁾. Existuje i endoskopický pojem inkompetence kardie, kdy ne vždy je zřejmé, jestli se nejedná již o kýlu, což může ovlivnit uvedený rozdíl.

Na jednu stranu pestrou, na druhou stranu komplikující záležitostí pro endoskopujícího lékaře je skutečnost, že tito pacienti mají velmi často vícečetné patologické nálezy v horním GIT: 36,7% pacientů mělo současně dva nálezy, 16% tři nálezy a 4,4% dokonce čtyři nálezy při jednom vyšetření. Tento fakt klade velké nároky na pečlivou práci vyšetřujícího lékaře, zejména v případě akutního krvácení, kdy není vždy snadné určit jeho správný zdroj.

Následující tabulka č. 23 přináší přehled endoskopických nálezů v horním GIT u pacientů s jaterní cirhózou.

Tab. č. 23 Porovnání výskytu jednotlivých nálezů v našem souboru a literárních zdrojích.

Nálezy	Náš soubor %	Literatura %
Jícnové varixy	64,5	64 ⁽¹⁰¹⁾ , 73 ⁽⁹¹⁾ , 82,7 ⁽⁸⁶⁾ , 89,6 ⁽¹⁰²⁾
Portální hypertenzní gastropatie	47,3	28,4 ⁽¹⁰¹⁾ , 62 ⁽⁹¹⁾ , 80,4 ⁽¹⁰²⁾ , 82 ⁽¹²⁴⁾
Peptický vřed gastroduodena	21	5% ⁽⁹¹⁾ , 6,3% ⁽¹⁰⁴⁾ , 8,7% ⁽⁸⁶⁾ , 13,5% ⁽¹¹⁸⁾ , 23% ⁽⁹³⁾ , 24% ⁽⁹⁴⁾ , 24,3% ⁽⁹⁵⁾ , 49% ⁽⁹²⁾
Refluxní ezofagitida	10,4	4,9 ⁽⁸⁶⁾ , 5,4 ⁽¹¹⁸⁾ , 10 ⁽⁹¹⁾
Bulbitida	9,5	8 ⁽⁹¹⁾ , 12,7% ⁽¹¹²⁾
Negativní nález	9,2	7,5 ⁽¹⁰¹⁾ , 7,6 ⁽⁸⁶⁾ , 10,1 ⁽¹⁰²⁾ , 12 ⁽¹⁰⁹⁾
Žaludeční varixy	8,6	16 ⁽⁹¹⁾ , 23,6 ⁽¹⁰²⁾ , 31 ⁽¹²⁴⁾ , 42,7 ⁽⁸⁶⁾
Brániční kýla	7,7	3 ⁽⁹¹⁾
Aftózní gastropatie	4,7	Nezjištěno
Eroze žaludku	2,9	28,7% ⁽¹⁰²⁾ , 29,6% ⁽¹⁰⁴⁾ , 31,2% ⁽⁹³⁾
Ragáda kardie (Mallory-Weiss sy.)	1,8	2 ⁽⁸⁹⁾
Mykotická ezofagitida	1,2	Nezjištěno
Polyp žaludku	1,2	2% ⁽⁹¹⁾
Karcinom jícnu	0,6	1.3% ⁽¹¹⁸⁾
Karcinom žaludku	0,6	1.3% ⁽¹¹⁸⁾
Achalázie jícnu	0,6	Nezjištěno

4.4.2 Akutní krvácení do horního trávicího traktu u pacientů s jaterní cirhózou se zaměřením na nevarikózní zdroje – diskuze

V „běžné“ populaci bývají nejčastější příčinou krvácející peptické léze horního trávicího traktu (až 3/4), varixy se pak podílejí 8-10%, ostatní nálezy jsou ještě vzácnější. Krvácení do horního GIT ustává spontánně nebo po konzervativní léčbě v 80% případů. Navzdory naší diagnostické snaze zůstává až v 10% zdroj neobjasněný. Mortalita zpravidla nepřesahuje 10%.

Toto jsou některá čísla charakterizující běžnou populaci, ale jaká je situace u pacientů s jaterní cirhózou? Dá se říct, že velice odlišná. Mortalita v případě krvácení z jícnových varixů dosahuje neblahých 30%, někdy i 70% ⁽¹⁴⁾. Příčina smrti bývá multifaktoriální a úzce koreluje s tíží jaterního poškození. Varikózní krvácení se sice může až v 60% spontánně zastavit, ale recidiva krvácení bez léčby je vysoká, kdy 60% pacientů krvácí znovu do týdne od první ataky.

Na základě určitých kritérií lze u pacientů s akutním krvácením do horního trávicího traktu ještě před endoskopií odhadnout riziko úmrtí, riziko recidivy krvácení a potřebu urgentní terapeutické intervence. Mezi jednotlivými hodnotícími kritérii je i anamnéza jícnových varixů, koagulopatie, trombocytopenie, alkoholický excses, abnormální jaterní testy, tedy okolnosti spjaté s jaterní cirhózou ⁽¹²⁶⁾.

Bylo prokázáno, že varixy nejsou jediným zdrojem krvácení u cirhóz. Podíl na všech krvácení činil u jícnových 57,7%, u žaludečních 5,1%. Z toho vyplývá, že varixy se podílely celkem 62,8%. Stejný důkaz přinesly nejen zahraniční, ale i české studie. Např. D'Amico prokázal ve studii se 465 cirhotiky varixy jako zdroj krvácení v 72% ⁽⁸⁶⁾. Odelowo ⁽⁸⁷⁾ měl ve své práci krvácející varixy jen v 50%, ale jeho soubor byl malý (40 pacientů), Fassio ⁽⁸⁸⁾ udává 52,5%, ještě menší podíl varikózního krvácení měl Gostout ⁽⁸⁹⁾ – 47,3%, přitom jeho soubor obsahoval 300 jedinců, naopak největší podíl varikózního krvácení zaznamenal Seo ⁽⁹⁰⁾ u 77,7% cirhotiků. Z českých studií lze jmenovat práci Kantorové ⁽⁸⁵⁾, která prokázala varikózní krvácení u nemocných s jaterní cirhózou v 74%, kdežto ve 26% se jednalo o zdroj nevarikózní. Pokud opět zprůměrujeme tyto výsledky, získáme 59,8%, tedy téměř našich 62,8%. I když se

výsledky uvedených studií nepatrně liší, můžeme shrnout, že varixy jsou sice nejčastější příčinou, ale až v 1/4 – 1/3 tyto nemocní krvácejí ze zdroje nevarikózního. Automatické předpokládání krvácení z varixů u cirhotiků, o kterém již bylo hovořeno, by mohlo mít až v jedné třetině vážné důsledky, neboť terapeutické postupy jsou odlišné – např. zavedení balónkové sondy by se v případě nevarikózního zdroje minulo účinkem.

Otázkou je, jak správně dělit krvácení – na varikózní a nevarikózní nebo na krvácení v důsledku portální hypertenze a ostatní zdroje? Z tohoto pohledu ne zcela vyhraněné postavení má portální hypertenzní gastropatie. Na jednu stranu sice nepatří mezi tzv. „varikózní“ krvácení, protože se nejedná o varixy, ale na druhou stranu patří do krvácení v důsledku portální hypertenze, kam patří i krvácení z varixů. Pokud ji z pohledu morfologie přiřadíme k nevarikózním zdrojům, pak jejich podíl představuje právě více jak 1/3. Rozdělíme-li pacienty na krvácení v důsledku portální hypertenze (z varixů i PHG) a ostatní příčiny, pak ty představují 27,7% všech krvácení cirhotiků. Portální hypertenzní gastropatie se dle literárních údajů podílí na krvácení v rozmezí 4% ⁽⁹¹⁾, 7,5% ⁽⁸⁷⁾, 9,5% ⁽⁸⁶⁾ dle jednotlivých studií, v našem souboru 9,5%.

Druhou nejčastější příčinu krvácení představovaly peptické vředy gastroduodena s 18,2% podílem. Podobně jako u nálezů v horním GIT ponecháváme problematiku krvácení vředů u pacientů s jaterní cirhózou do samostatné kapitoly 4.4.3.

Z ostatních nevarikózních zdrojů byla prokázána refluxní ezofagitida 2,9%, stejně často byla objevena ragáda kardií v rámci Mallory-Weissova syndromu, eroze činily 1,5%. Méně časté příčiny akutního krvácení dle literárních zdrojů představují: refluxní ezofagitida 1,7% ⁽⁸⁶⁾, syndrom Mallory-Weiss 2% ⁽⁸⁹⁾ – 3,8% ⁽⁸⁵⁾, erozivní gastropatie 3,9% ⁽⁸⁶⁾ – 4% ⁽⁸⁹⁾.

I přes diagnostickou snahu se nemusí vždy prokázat zdroj krvácení. Vzhledem k četnosti nálezů v horním GIT u cirhóz se nepodařilo objasnit příčinu jen ve 2,2%, oproti „běžné“ populaci, kde se odhaduje neúspěch na 10 i více procent případů. Náš neúspěch byl o poznání menší než v publikovaných studiích, kde neodhalili etiologii krvácení od 3% ⁽⁸⁶⁾, přes 6,5% ⁽⁹⁰⁾ a 14,8% ⁽⁸⁸⁾, ale i v 16,6% ⁽⁸⁹⁾. Domníváme se, že míra úspěšnosti může být ovlivněna několika faktory: přehledností vyšetřovaného terénu (za tímto účelem preferujeme zavedení nasogastrické sondy do žaludku s jeho

výplachem před endoskopickým výkonem), pečlivostí a zkušeností endoskopujícího lékaře, v případě neúspěchu první endoskopie opakování výkonu po přípravě pacienta s odstupem času.

Komplikujícím faktorem bývá, že tito pacienti mají velmi často vícečetné nálezy v horním GIT. Zde je opět kladen důraz na pečlivou práci endoskopujícího lékaře, důležité je nespokojit se s průkazem jícnových varixů, ale hledat event. i jiný – pravý zdroj krvácení.

Zajímavý je i pohled na mortalitu. Jak bylo zmíněno, ve FN Ostrava je akutní krvácení do horního GIT sledováno delší dobu – celková mortalita všech krvácení kolísá s průměrem na 6%. Jaká je situace u pacientů s jaterní cirhózou? O mortalitě varikózního krvácení se píše často, ale jaká je mortalita nevarikózního krvácení u cirhotiků? V našem souboru dosáhla u varikózního krvácení 18,6%, kdežto u nevarikózních zdrojů 7,8%. Na hladině 0,1 je tento rozdíl statisticky významný. Je patrné, že mortalita u krvácení z nevarikózních zdrojů u cirhotiků je vyšší než v „běžné“ populaci. Hlavní důvod onoho rozdílu spatřujeme v časté koincidenci s portální hypertenzí a jaterním selháním v případě nevarikózního krvácení u cirhotiků. Oproti tomu mortalita varikózního krvácení dosahuje více jak trojnásobku mortality u „běžných“ pacientů. Podobnou zkušenost měli i brněnští autoři, kdy Kantorová ⁽⁸⁵⁾ popisuje mortalitu u varikózního krvácení 20%, kdežto u nevarikózních zdrojů 11%. Zahraniční studie ⁽⁸⁶⁾ rozlišovala mortalitu varikózního, resp. nevarikózního krvácení do 5 dnů (9,2%, resp. 5,3%) a do 6 týdnů (20,8%, 14,9%). Z uvedených dat je patrná závažnost varikózního krvácení.

Přehled jednotlivých příčin krvácení s porovnáním našich a literárních údajů přináší tabulka č. 24.

Tab. č. 24 Porovnání příčin akutního krvácení do horního GIT u pacientů s jaterní cirhózou v našem souboru s literárními údaji.

Zdroj krvácení	Náš soubor %	Literatura %
Jícnové varixy	57,7	47,5 ⁽⁸⁷⁾ , 57 ⁽⁹⁰⁾
Peptický vřed gastroduodena	18,2	7,5% ⁽⁸⁶⁾ , 8,5% ⁽⁸⁵⁾ , 13,3% ⁽⁹⁰⁾ , 13,8% ⁽⁸⁸⁾ , 14% ⁽⁸⁹⁾ , 16 ⁽⁹⁶⁾
Portální hypertenzní gastropatie	9,5	4% ⁽⁹¹⁾ , 7,5% ⁽⁸⁷⁾ , 9,5% ⁽⁸⁶⁾
Žaludeční varixy	5,1	2,5 ⁽⁸⁷⁾ , 20,7 ⁽⁹⁰⁾
Refluxní ezofagitida	2,9	1,7 ⁽⁸⁶⁾
Ragáda kardie (sy. Mallory-Weiss)	2,9	2% ⁽⁸⁹⁾ , 3,8% ⁽⁸⁵⁾
Eroze žaludku	1,5	3,9% ⁽⁸⁶⁾ , 4% ⁽⁸⁹⁾
Zdroj neprokázán	2,2	3% ⁽⁸⁶⁾ , 6,5% ⁽⁹⁰⁾ , 14,8% ⁽⁸⁸⁾ , 16,6% ⁽⁸⁹⁾

Ze sledování atak krvácení u jednotlivých pacientů vyplynulo následující. Celkem 25 pacientů bylo během sledovaného období rehospitalizováno pro recidivu krvácení a ne vždy se jednalo o stejný typ krvácení. Z celkového počtu 48 recidiv krvácení se ve 54,2% druh zdroje opakoval, resp. ve 45,8% případech se jednalo o jiný typ krvácení, to znamená, že se střídal varikózní a nevarikózní zdroj krvácení. Podobné sledování provedla i Kantorová⁽⁸⁵⁾, která však hodnotila recidivy krvácení jen u pacientů s varikózním krvácením v minulosti. U 76% pacientů se v její studii jednalo opět o varikózní krvácení, u zbylých 24% o jiný (nevarikózní) zdroj krvácení. Z tohoto pohledu byla v našem souboru situace následující. V 69,2% bylo varikózní krvácení následováno atakou varikózního krvácení, v 30,8% se však jednalo o nevarikózní zdroj.

4.4.3 Peptický vřed a jaterní cirhóza – diskuze

Již více autorů se zabývalo vztahem peptického vředu a jaterní cirhózy. První zmínky sahají do konce 19. století, kdy Hanot zaznamenal jejich častější společný výskyt, ve 20. století navázal např. Jahn, podle kterého se vřed při jaterní cirhóze někdy označuje jako Jahnův. Z českých autorů se otázkou touto zabývali např. Chlumský v 60. letech a Krtek v 80. letech 20. století. Mnohými autory bývá vřed při jaterní cirhóze označován jako hepatogenní vřed. Vzhledem k historické vžitosti tohoto názvu se jej budeme držet také.

V průběhu života bývá postiženo peptickým vředem 3-5, ale i 10% běžné populace. Jak je tomu u pacientů s jaterní cirhózou? Siringo v roce 1995 publikoval výsledky studie ⁽⁹⁷⁾, do které bylo zařazeno 324 pacientů s tímto onemocněním. Během studie byl vřed gastroduodena zjištěn v 15,1%, pokud byly započteny vředy zjištěné endoskopicky před danou studií, pak u 24% pacientů s jaterní cirhózou se během života vyskytl vřed gastroduodena, což je v porovnání s běžnou populací několikanásobně vyšší výskyt. Podobnou problematikou se zabývali i jiní autoři, výsledky nálezů peptických vředů u jaterní cirhózy však byly v jejich studiích poněkud diskrepantní: Zaman 5% ⁽⁹¹⁾, Sachetti 6,3% ⁽¹⁰⁴⁾, Rabinovitz 8,7% ⁽¹¹²⁾, Weller 13,5% ⁽¹¹⁸⁾, Auroux 23,4% ⁽⁹³⁾, Wu 24% ⁽⁹⁴⁾, Kim 24,3% ⁽⁹⁵⁾, Tsai 49,2% ⁽⁹²⁾. Uvedenou diskrepanci lze vysvětlit i mírou přesnosti odlišení vředů, erozí a aft jednotlivými autory, resp. endoskopisty uvedených studií. I když výsledky kolísají od 5 do 49,2%, průměr se pohybuje na 19,3%.

V našem souboru byl peptický vřed sice prokázán u 19,2% pacientů, ale 6 pacientů mělo současně vřed žaludeční i duodenální. Prevalence vředů tak dosáhla 21%. V porovnání s uvedenými studiemi se naše výsledky pohybují mírně nad jejich průměrem, nikterak nevybočují ze zkušeností ostatních autorů. Jednalo se o třetí nejčastější nález v horním GIT, svým výskytem byl častější než např. žaludeční varixy, které jsou přímým důsledkem portální hypertenze, která byla přítomna u 88,2% cirhotiků. Poměr žaludečních k duodenálním vředům byl prakticky 1:1. Vzhledem k tomu, že přibližný poměr činil u Siringa 1:2 ⁽⁹⁷⁾, Wu 2:3 ⁽⁹⁴⁾, Auroux 1:1 ⁽⁹³⁾, Kima 1:1 ⁽⁹⁵⁾ a Tsai 1:2 ⁽⁹²⁾, je patrné, že zastoupení žaludečních a duodenálních vředů je poměrně rovnoměrné, nebo mírně převažují vředy duodenální. Podobně jako Siringo

jsme se snažili zjistit prevalenci vředů za život. Dalších 12,5% pacientů uvedlo, že měli v minulosti diagnostikovaný vřed na základě endoskopie nebo rentgenologicky. Sečteme-li všechny pacienty, kteří během života prodělali vřed gastroduodena, získáme prevalenci za život (tzv. prevalence/life) s 31,7%. Při znalosti výskytu vředů v běžné populaci během života (3-10%) můžeme shrnout, že podle našich výsledků je u pacientů s jaterní cirhózou 3 – 10x častější.

Existují i jiná specifika hepatogenního vředu, než jeho častější výskyt? Jedním z nich je i jeho klinický průběh. Zatímco v běžné populaci je výskyt asymptomatických vředů do 10% ⁽⁷¹⁾, u cirhotiků je to několikanásobně častěji. V našem souboru jen 33,8% pacientů s vředem mělo doprovodné symptomy jako bolesti břicha nebo dyspepsie, zbylých 66,2% bylo asymptomatických. I kdyby byli odečtení pacienti, kteří užívali léky ze skupiny NSA (1 pacient) či inhibitorů protonové pumpy (5 pacientů), které mohly ovlivnit symptomy, zůstalo by 56,9% asymptomatických jedinců. Symptomy sledoval i Siringo ⁽⁹⁷⁾ a zjistil, že 71% vředů bylo klinicky němých, tito pacienti měli více pokročilou jaterní cirhózu, častěji v době její dekompenzace. Tsai ⁽⁹²⁾ našel dokonce 90,3% asymptomatických vředů. Není zcela jasné, co je příčinou němého průběhu vředů při cirhóze. Jedním z možných faktorů je poměrně časté užívání antilucerózních léků či nesteroidních antirevmatik, které mohou maskovat symptomy, i když po vyloučení těchto pacientů se výskyt asymptomatických vředů v našem i Siringově souboru příliš nemění. Další podíl na častém asymptomatickém průběhu by mohla mít i hypacidita žaludeční šťávy, která je častá u jaterní cirhózy ^(103, 127, 128).

Je několik dalších bodů, ve kterých se peptické vředy při cirhóze liší od „běžné“ vředové choroby. Je to jednak koincidence právě s jaterním onemocněním, resp. jeho komplikacemi či důsledky – portální hypertenzí a jaterním selháním. 92,3% pacientů, kteří měli prokázaný vřed, měli současně diagnostikovanou portální hypertenzi. Sledován byl i výskyt vředů v části souboru bez a s portální hypertenzí. Ten v přítomnosti portální hypertenze dosáhl 22%, kdežto u pacientů bez ní činil 13,9%. Stran vlivu Childova-Pughova skóre byla situace následující. Výskyt vředů v jednotlivých skupinách byl: A 18,2%, B 21,9%, C 22,2%. Rozdíl, jak u vlivu portální hypertenze, tak u vlivu pokročilosti jaterního onemocnění, nedosáhly statistické významnosti. Podobnou závislost výskytu vředů uvádí i Siringo ⁽⁹⁷⁾, Chen ⁽¹⁰⁹⁾ a Kitano ⁽¹⁰⁷⁾.

V souvislosti s peptickým vředem nelze opominout *Helicobacter pylori*. Byl vyšetřen u 92,3% pacientů s vředy, z toho jich bylo jen 45% pozitivních. Prakticky stejného výsledku 45,2% dosáhl Chen ⁽¹⁰⁹⁾, vyšší výskyt zaznamenal Wu 79,8% ⁽⁹⁴⁾, naopak nižší prokázal Kim 35,6% ⁽⁹⁵⁾. Zdá se, že výskyt *H.p.* nemá vztah k etiologii jaterní cirhózy a k Childovu-Pughovu skóre ⁽¹²⁰⁾. Jeho výskyt bývá nižší u pacientů s chronickým abusem alkoholu, což se dá vysvětlit rozvojem atrofické gastritidy u dlouhodobého abusu alkoholu a tím vymizení infekce, byl prokázán i antibakteriální účinek vína ⁽¹¹⁰⁾. Výskyt *H.p.* je i nižší při současné PHG proti případům bez ní ⁽¹⁰⁵⁾. *H.p.* u cirhózy není jediným faktorem v patogenezi gastroduodenálních vředů, tudíž jeho eradikace by nemusela být dostatečnou léčbou a prevencí rekurence peptických vředů, ale pravděpodobně by měla následovat dlouhodobá antisekreční léčba. V budoucnu však budou nutné ještě další studie.

Existuje několik faktorů poškozujících sliznici gastroduodena u cirhotiků a činící ji tak náchylnější ke tvorbě erozí a vředů. Patří mezi ně portální hypertenze, tvorba arteriovenózních zkratů, abusus alkoholu, léků a hyperkatabolický stav doprovázející jaterní cirhózu ⁽¹⁰⁴⁾. V patogenezi gastroduodenálních lézí v souvislosti s jaterní cirhózou se pravděpodobně více uplatňuje oslabení ochranných slizničních faktorů, než převaha agresivních ⁽¹⁰⁴⁾. Vředy se signifikantně častěji vyskytují v terénu PHG ⁽¹⁰⁵⁾, při které klesá tvorba slizničního hlenu, sliznice je citlivější k poškození žlučí, acetylsalicylovou kyselinou či alkoholem ⁽¹⁰⁶⁾. Obnova epitelu je jedním z důležitých mechanismů slizniční obrany. Při portální hypertenzi byla v experimentální studii na zvířatech prokázána snížená proliferace epitelu, což může predisponovat žaludeční sliznici k poškození ⁽¹⁰³⁾ a vést k pomalejšímu hojení vředů ⁽¹⁰⁷⁾. Je známo, že prostaglandiny mají cytoprotektivní vliv na žaludeční sliznici. Některé studie u cirhóz prokazují jejich zvýšenou produkci, zřejmě jako adaptivní fenomén na oslabení slizniční bariéry ⁽¹⁰⁶⁾, další studie však prokázaly jejich sníženou tvorbu ^(103, 108). Ve studiích nebyl prokázán signifikantní vztah vředu k etiologii jaterní cirhózy ⁽¹⁰²⁾, k velikosti varixů ^(92, 93, 104), pohlaví ⁽⁹³⁾, věku ⁽⁹³⁾, gastrinémii ⁽⁹³⁾, *Helicobacter pylori* ^(93, 109), vztah se jeví k přítomnosti portální hypertenzní gastropatie ^(93, 94), i když ne vždy ⁽⁹²⁾. Podle našeho názoru a výsledků je etiopatogeneze hepatogenního vředu komplexní, složitá, uplatňuje se více vlivů současně a zdá se, že velmi důležitou roli sehrává právě portální hypertenze.

Jedinou komplikací peptických vředů, kterou jsme za celou dobu zaznamenali, bylo krvácení. Představovaly druhý nejčastější zdroj s 18,2% podílem na všech jeho epizodách. Byly častější příčinou než např. žaludeční varixy či portální hypertenzní gastropatie. Prakticky stejně se podílely vředy žaludku a duodena. U všech cirhotiků, kteří byli vyšetřeni za pět let, bylo zjištěno celkem 71 vředů, z toho jich 25 krvácelo. Znamená to, že 35,2% vředů se komplikovalo krvácením. Budiž připomenuto, že v „běžné“ populaci bývá vředová choroba komplikována krvácením asi v 10%. Zjednodušeně řečeno, peptický vřed při jaterní cirhóze krvácí 3,5x častěji než „běžná“ vředová choroba gastroduodena. Sledovali jsme event. souvislost s koincencí portální hypertenze či závislost na pokročilosti jaterního onemocnění. 85% vředů „krvácelo v terénu“ portální hypertenze. To znamená, že jako zdroj krvácení byl endoskopistou označen právě vřed a ne např. koincidující varixy či portální hypertenzní gastropatie. Co se týče vztahu k Childovu-Pughovu skóre, byla situace následující. Bylo zjištěno, že riziko komplikace roste, i když ne statisticky signifikantně, s pokročilostí jaterní cirhózy: u pacientů Child-Pugh A krvácelo 29,4% vředů, u B 33,3% a u C již 40,9%. Do jisté míry lze odvodit, že riziko krvácení z vředu u pacientů s jaterní cirhózou roste s koincencí portální hypertenze a s pokročilostí jaterní cirhózy. Při portální hypertenzi bývá splachnická vazodilatace a rozvíjí se arteriovenózní zkratky v submukóze, což vede ke zvýšenému krevnímu průtoku v této oblasti a tím se zvyšuje riziko krvácení, a současně se snižuje oxygenace sliznice a tím stoupá riziko jejího poškození ^(98, 99). Podílet se na tom může i s tím související trombocytopenie a koagulopatie. K dalším rizikovým faktorům či etiologickým činitelům patří *Helicobacter pylori*, který byl u těchto vředů prokázán v 36% a NSAID v 8%. Svůj podíl může mít i vysoký výskyt hepatogenního vředu a jeho častý klinicky němý průběh, který vede k pozdní diagnóze a tak se může projevit přímo komplikací v podobě akutního krvácení. Taktéž Siringo ⁽⁹⁷⁾ zaznamenal jedinou komplikaci – krvácení u 20 % vředů. V již několikrát zmiňované české studii ⁽⁸⁵⁾ se vředy podílely na krvácení u cirhotiků 8,5%. Multicentrická práce D'Amica ⁽⁸⁶⁾ určila peptický vřed jako příčinu v 7,5%, práce Sea v 13,3% ⁽⁹⁰⁾, Fassia v 13,8% ⁽⁸⁸⁾, Gostouta v 14% ⁽⁸⁹⁾, Thomase v 16% ⁽⁹⁶⁾.

Níže jsou shrnuty základní odlišnosti hepatogenního vředu od vředové choroby gastroduodena běžné populace podle našich výsledků:

- 3 – 10x větší výskyt
- 5 – 6x častější klinicky němý průběh
- 3,5x vyšší riziko krvácivých komplikací
- Častá koinkidence s portální hypertenzí a jaterním selháním
- Složitější etiopatogeneze s nižším zastoupením *Helicobacter pylori* a významným vlivem portální hypertenze

4.5 Závěr

U pacientů s jaterní cirhózou, kteří byli hospitalizováni na interní klinice FN Ostrava, byl prokázán vysoký podíl alkoholismu na etiologii cirhózy (73%).

Jednalo se převážně o pokročilejší jaterní cirhózy ve stadiu Child-Pugh B a C (celkem 76%). Portální hypertenze byla prokázána u 88% cirhotiků.

Nejčastějším endoskopickým nálezem byly jícnové varixy (64,5%), z toho se jednalo převážně o malé (2/3) proti velkým varixům (1/3). Statisticky významný rozdíl ve výskytu varixů v jednotlivých Childových-Pughových skupinách byl nalezen jen mezi skupinou A a B. Zajímavé bylo, že s pokročilostí jaterního onemocnění korelovala velikost jícnových varixů, přibývalo velkých a ubývalo malých varixů, avšak rozdíly nebyly statisticky významné. Žaludeční varixy byly prokázány jen v 8,6%, z toho se převážně jednalo o gastroesofageální varixy (86,2%), jen 13,8% představovaly izolované gastrické varixy.

Druhým nejčastějším nálezem byla portální hypertenzní gastropatie, prokázána byla ve 47,3% případů. Její výskyt rostl s Childovým-Pughovým skóre, i když rozdíly nedosáhly statistické významnosti. V převážné většině (85,6%) byla diagnostikována PHG I.st., jejíž rozdělení ve spojitosti s Childovým-Pughovým skóre bylo poměrně rovnoměrné, PHG II.st. byla statisticky významněji prokazována u stadia B proti A.

Třetím nejčastějším nálezem byl peptický vřed gastroduodena, jehož výskyt v souboru činil 21%, prevalence za život byla 31,7%. Žaludeční vředy byly stejně časté jako duodenální. I když výskyt vředů rostl s Childovým-Pughovým skóre a byl vyšší u pacientů s portální hypertenzí než bez ní, rozdíly nedosáhly statistické významnosti. Byl prokázán velmi častý asymptomatický průběh vředů (v 56,9%). *Helicobacter pylori* pozitivních vředů bylo zjištěno 45%, NSAID se podílely jen u 4,4% pacientů. Byla zaznamenána jediná komplikace, a sice krvácení u 35,2% vředů. Bulbitida, jako velice blízká jednotka duodenálního vředu, byla nalezena u dalších 9,5% pacientů, s pozitivitou *Helicobacter pylori* ve 28,1%. U bulbitidy byla ještě volnější asociace s klinickými symptomy, asymptomatických bylo 75%. Na základě výše uvedeného se domníváme, že etiopatogeneze peptického vředu při jaterní cirhóze je složitější,

komplexní, *Helicobacter pylori* byl prokázán méně, než bývá u běžné populace, důležitou roli hraje zřejmě jaterní selhání, ale zejména přítomnost portální hypertenze. Příčinu časté komplikace v podobě akutního krvácení spatřujeme v koincidenci vředu s portální hypertenzí a jaterním selháním, které navíc doprovází koagulopatie a trombocytopenie.

Dalším častým nálezem byla refluxní ezofagitida u 10,4% pacientů, poměrně častá byla ještě brániční kýla (7,7%), ostatní nálezy již byly minoritní s hodnotou výskytu pod 5%: aftózní gastropatie (4,7%), eroze žaludečního antra (2,9%), ragáda kardie (1,8%), polyp žaludku (1,2%), mykotická ezofagitida (1,2%), karcinom žaludku (0,3%), karcinom jícnu (0,3%), achalázie jícnu (0,3%).

Velmi zajímavým zjištěním bylo, že jen 9,2% pacientů mělo negativní endoskopický nález a že nemocní s jaterní cirhózou mají velmi často vícečetné patologické nálezy v horním GIT: 36,7% pacientů mělo současně dva nálezy, 16% pacientů tři nálezy a 4,4% dokonce čtyři nálezy při jednom vyšetření.

Pacienti s akutním krvácením do horního GIT a jaterní cirhózou představovali 14,8% všech příhod krvácení do GIT ve FN Ostrava v letech 2003 – 2007. Z celého sledovaného souboru pacientů s jaterní cirhózou jich 40,5% krvácelo do horního GIT. Nejčastějším zdrojem byly varixy, a to jícnové, jejichž zastoupení činilo 57,7%, žaludeční varixy se vzhledem k malému výskytu podílely jen 5,1%. Varikózní krvácení představovalo celkem 62,8% všech krvácení. Portální hypertenzní gastropatie byla příčinou v dalších 9,5%. Krvácení v důsledku portální hypertenze, z varixů + PHG, činilo 72,3% všech případů krvácení. Ostatní zdroje pak znamenaly 27,7% příhod. Druhou nejčastější příčinu představovaly peptické vředy gastroduodena s 18,2% podílem, kdy stejnou měrou se podílely vředy žaludku i duodena. Z ostatních nevarikózních zdrojů byla prokázána refluxní ezofagitida (2,9%), stejně často byla objevena ragáda kardie v rámci Mallory-Weissova syndromu, eroze činily 1,5%. U 2,2% nebyl zdroj krvácení při gastroskopii odhalen. Mortalita u všech krvácejících cirhotiků dosáhla 14,6%, přičemž u varikózního krvácení činila 18,6%, u nevarikózního 7,8%. Tento rozdíl je na hladině 0,1 statisticky významný. Mortalita nevarikózního krvácení byla vyšší než průměrná mortalita v běžné populaci, ta ve FN Ostrava v letech 2003 – 2007 dosáhla 6,2%. Bylo zjištěno, že u pacientů s jaterní cirhózou se druhy

zdrojů krvácení u jednotlivých atak střídaly ve 45,8%, to znamená, že se střídaly varikózní a nevarikózní zdroje krvácení.

4.6 Závěry pro praxi

Etiologicky se u jaterní cirhózy vysoce podílí alkoholismus. U pacientů interních oddělení až ve 3/4 případů.

U hospitalizovaných pacientů s jaterní cirhózou se jedná převážně (ve 3/4) o nemocné s jaterním selháním ve stadiu Child-Pugh B a C, u kterých portální hypertenze bývá přítomna až v 90%.

Pacienti s Childovým-Pughovým skóre B a C mají statisticky významně větší výskyt jícnových varixů než pacienti se skóre A. Nejčastějším nálezem v horním GIT bývají právě jícnové varixy v 64,5%, portální hypertenzní gastropatie v 47,3%, proti tomu žaludeční varixy bývají diagnostikovány jen v 8,6%. PHG může být téměř u poloviny pacientů bez varixů jedinou známkou portální hypertenze v horním GIT.

Peptický vřed při jaterní cirhóze dosahuje vysoké prevalence za život (31,7%), což je 3-10x častěji než v běžné populaci. Jeho výskyt roste s pokročilostí jaterní cirhózy, ještě výrazněji s přítomností portální hypertenze, i když ne statisticky signifikantně. Je velmi často asymptomatický (více jak v 1/2 případů), ale až v 1/3 se komplikuje akutním krvácením (oproti vředové chorobě v běžné populaci 3,5x častěji). Přítomnost infekce *Helicobacter pylori* je menší než u vředové choroby.

Mezi poměrně časté nálezy s výskytem kolem 10% patří ještě refluxní ezofagitida a brániční kýla, ostatní nálezy jsou již minoritní.

Více jak polovina pacientů s jaterní cirhózou má minimálně dva patologické nálezy v horním GIT současně. Jen necelých 10% cirhotiků má negativní endoskopický nálezy, což je v porovnání s běžnou populací 6x méně.

V případě akutního krvácení do horního GIT se jedná v 62,8% o krvácení varikózní, nevarikózní zdroje představují 37,2% příčin, tudíž např. primární zavedení balónkové sondy by se ve vysokém procentu minulo účinkem. Nejčastější příčinou krvácení jsou jícnové varixy, druhou pak peptické vředy gastroduodena, které jsou dokonce častější než žaludeční varixy nebo portální hypertenzní gastropatie, tedy přímé

důsledky portální hypertenze. Komplikujícím faktorem bývá, že tito pacienti mají velmi často vícečetné nálezy v horním GIT. Zde je kladen důraz na pečlivou práci endoskopujícího lékaře, důležité je nespokojit se s průkazem jícnových varixů, ale hledat event. i jiný – pravý zdroj krvácení. Mortalita krvácení do horního GIT u pacientů s jaterní cirhózou činí 14,6%, přičemž u varikózního krvácení 18,6%, u nevarikózního 7,8%. Mortalita nevarikózního krvácení u těchto pacientů je vyšší než v běžné populaci. U pacientů s jaterní cirhózou se téměř v polovině případů atak krvácení střídají varikózní a nevarikózní zdroje.

Zkratky použité v textu (řazeny abecedně):

α -1-AT	alfa-1-antitrypsin
AIH	autoimunitní hepatitida
APC	argonová plazmatická koagulace
CDT%	karbohydrát deficitního transferinu
COX	cyklooxygenáza
cps	kapsle
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulopatie
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DV	duodenální vřed
EKG	elektrokardiograf
FGS	gastroskopie
FN	fakultní nemocnice
GAVE	Gastric Antral Vascular Ectasia
GCS	Glasgow coma scale
GIT	gastrointestinální trakt
H	hemateméza
<i>H.p.</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HVPG	hepato-venózní tlakový gradient
INR	Quickův čas v INR údaji
JIP	jednotka intenzivní péče
M	meléna
NK	nevarikózní krvácení
NSA	nesteroidní antirevmatika
ORL	ušní, nosní, krční
P	Paquet
PH	portální hypertenze
PHG	portální hypertenzní gastropatie
PPI	inhibitory protonové pumpy
RNA	ribonukleová kyselina
SAAG	serum-ascites albumin concentration gradient
TF	tepová frekvence
TIPS	transjugulární intrahepatální portosystémová spojka

TK	krevní tlak
VHB	virová hepatitida B
VHC	virová hepatitida C
VK	varikózní krvácení
ŽV	žaludeční vřed

Seznam příloh

- Příloha č. 1 Vstupní protokol
- Příloha č. 2 Kontrolní protokol
- Příloha č. 3 Informovaný souhlas pacienta s esofagogastroduodenoskopií
- Příloha č. 4 Obrázky endoskopických nálezů

VSTUPNÍ VYŠETŘENÍ

Jméno a příjmení:

Datum vyšetření:

Datum příští kontroly bude (za 6 měsíců):

Hospitalizace (jestli byla, pak kdy):

Věk:

Anamnéza cirhózy: Kdy byla stanovena dg.:

Kým:

TIPS:

Byla eradikace JV:

Další údaje:

Etiologie cirhózy:

Histologické ověření cirhózy: ano ne

Child-Pugh klasifikace (A-C, včetně počtu bodů):

Portální hypertenze: ano ne

Metoda určení: UZ porty FGS splenomegalie (UZ) další:

Komorbidity:

NSAID, ASA, H2B, IPP, BB, nitráty:

Alkohol:

Kouření:

Vředová choroba v minulosti: ne ano duodenum žaludek

Krvácení do GITu v minulosti: ne ano příčina:

UZ nález břicha (popsat):

HBsAg	Cholinesteráza
anti HBc	Bilirubin
anti VHC	ALT
AIH	AST
α 1AT	ALP
Ceruloplasmin	GMT
Cu	LDH
IgG	Cholesterol
IgM	TAG
IgA	glykemie
Železo	CRP
Ferritin	Gastrin
Vit. B12	Hemoglobin
Foláty	MCV
Protilátky H.pylori	Leukocyty
alfafetoprotein	Trombocyty
CDT%	Kreatinin
INR (Quick%)	Amoniak
APTT	Magnesium
Fibrinogen	ELFO bílkovin
Antitrombin III	Další důležité odběry:
Albumin	

TK, Puls:

Encefalopatie: ano ne, stupeň I II III IV

Ascites: klinicky není malý velký tenzí

Otoky DKK: ano ne

Ikterus: klinicky není subikterus jasně zřetelný

Pavoučkové névy: ano ne ojedinéle četné

Hepatomegalie: není ano +..... prsty

Splenomegalie: ano ne

Gastroskopické vyšetření

Datum:

Indikace:

Jícnové varixy: ne ano stupeň: I II III IV

Portální hypertenzní gastropatie: ne ano stupeň: I II

Vřed: ne ano

- Forrestova klasifikace: Ia Ib IIa IIb IIc III

- Duodenální žaludeční

- Symptomatický(dyspepsie či bolesti) asymptomatický

Ostatní endoskopické nálezy – specifikace:

Histologie: ne ano jaká:

Helicobacter pylori: neproveden + - histologie RUT

Kongo červeň: provedena neprovedena barví nebarví

Kontrolní gastroskopie: ano ne kdy

Její nález:

Krvácení do GITu

Datum:

V minulosti: ne ano kdy příčina

Symptomatologie: meléna hematemeza enterorhagie

Zdroj krvácení: určen neurčen specifikuj:

Endoskopické stavění: ano ne specifikuj:

Konzervativní léčba: Remestyp H2B IPP BB

Recidiva krvácení: ne ano datum příčina

Exitus: ne ano datum příčina

Operace: ne ano

Další důležité údaje:

KONTROLNÍ VYŠETŘENÍ

Jméno a příjmení:

Datum vyšetření:

Datum příští kontroly bude (za 6 měsíců):

Ambulance: Ry

Hospitalizace (jestli byla, pak kdy):

Anamnéza cirhózy: TIPS:

Byla eradikace JV:

Další údaje:

Etiologie cirhózy:

Histologické ověření cirhózy: ano ne

Child-Pugh klasifikace (A-C, včetně počtu bodů):

Portální hypertenze: ano ne

Metoda určení: UZ porty FGS splenomegalie (UZ) další:

Komorbidity:

NSAID, ASA, H2B, IPP, BB, nitráty:

Alkohol:

Kouření:

Vředová choroba v minulosti: ne ano duodenum žaludek

Krvácení do GITu v minulosti: ne ano příčina:

UZ nález břicha (popsat):

Železo

Ferritin

Vit. B12

Foláty

Protilátky H.pylori

alfafetoprotein

CDT%

INR (Quick%)

APTT

Fibrinogen

Antitrombin III

Albumin

Cholinesteráza

Bilirubin

ALT

AST

ALP

GMT

LDH

Cholesterol

TAG

glykemie

CRP

Hemoglobin

MCV

Leukocyty

Trombocyty

Kreatinin

Amoniak

Magnesium

ELFO bílkovin

Gastrin

Další důležité hodnoty:

TK, Puls:

Encefalopatie: ano ne, stupeň I II III IV

Ascites: klinicky není malý velký tenzí

Otoky DKK: ano ne

Ikterus: klinicky není subikterus jasně zřetelný

Pavoučkové névy: ano ne ojedinělé četné

Hepatomegalie: není ano +..... prsty

Splenomegalie: ano ne

Gastroskopické vyšetření

Datum:

Indikace:

Jícnové varixy: ne ano stupeň: I II III IV

Portální hypertenzní gastropatie: ne ano stupeň: I II

Vřed: ne ano

- Forrestova klasifikace: Ia Ib IIa IIb IIc III

- Duodenální žaludeční

- Symptomatický(dyspepsie či bolesti) asymptomatický

Ostatní endoskopické nálezy – specifikace:

Histologie: ne ano jaká:

Helicobacter pylori: neproveden + - histologie RUT

Kongo červeň: provedena neprovedena barví nebarví

Kontrolní gastroskopie: ano ne kdy

Její nález:

Krvácení do GITu

Datum:

V minulosti: ne ano kdy příčina

Symptomatologie: meléna hematemeza enterorhagie

Zdroj krvácení: určen neurčen specifikuj:

Endoskopické stavění: ano ne specifikuj:

Konzervativní léčba: Remestyp H2B IPP BB

Recidiva krvácení: ne ano datum příčina

Exitus: ne ano datum příčina

Další důležité údaje:

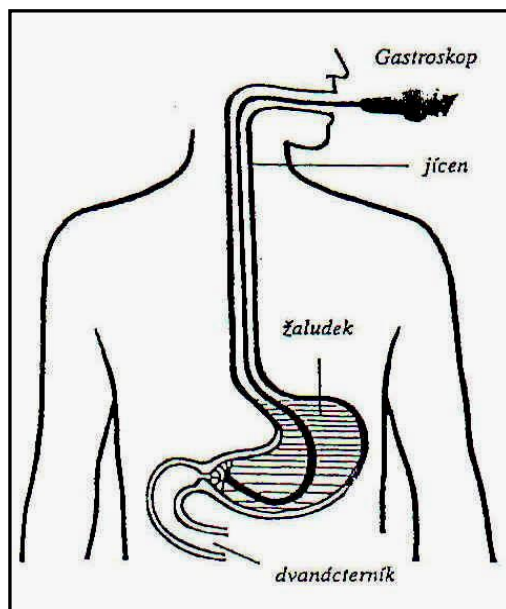
Informovaný souhlas pacienta(tky) s výkonem *Esophago-gastro-duodenoskopie (Gastroskopie)*

Vážená paní, vážený pane,

vzhledem k tomu, že jako svéprávný jedinec se podílíte významným způsobem na diagnostickém a léčebném postupu zvoleném u Vaší osoby, máte nezadatelné právo být před Vaším rozhodnutím o těchto postupech podrobně informován. Na základě Vašeho aktuálního zdravotního stavu Vám bylo lékařem doporučeno provedení gastrokopie.

Co je to gastrokopie:

Gastroskopie je vyšetření, při kterém lékař ústy pacienta zavádí ohebnou trubici – endoskop (viz obrázek) do jícnu, žaludku a dvanácterníku. Endoskop má na svém konci videokameru, která přenáší obraz z vyšetřovaného orgánu na obrazovku, kde jej lékař hodnotí. Dále má endoskop tzv. pracovní kanál, určený k zavádění různých nástrojů. Toto vyšetření umožňuje lékaři prohlédnout horní části trávicí trubice a případně provést odběr vzorků (tzv. biopsie) k dalšímu podrobnějšímu prozkoumání. Gastroskopií lze prokázat žaludeční a dvanácterníkové vředy, nádory, záněty a další onemocnění, v některých případech může lékař i léčebně zasáhnout - např. zastavit krvácení nebo odstranit cizí těleso. Gastroskopie je v současné době základní metodou ve vyšetřování horní části trávicího ústrojí a je přesnější než vyšetření rentgenové.



Přidružené terapeutické výkony: V závislosti na indikaci gastrokopie nebo na nálezů během výkonu se provádějí následující léčebné výkony pomocí nástrojů, které se zavádí tzv. pracovním kanálem přístroje:

- stavění krvácení: využívá se několika metod – opich jehlou (s aplikací vazokonstrikční nebo sklerotizační látky či lepidla), aplikace klipů (kovových svorek), ligace (aplikace gumových kroužků), tepelné metody (argonová plasmakoagulace, bipolární elektrokoagulace)
- polypektomie (odstraňování slizničních výrůstků pomocí kliček)
- extrakce cizích těles (pomocí kliček, košíků, kleští)
- léčba zúžení trávicí trubice – dilatací (rozšíření zúžených míst pomocí balónků, buzií) nebo zavedením tzv. stentů (plastových či kovových)
- zavedení výživové sondy přes stěnu břišní – tzv. perkutánní endoskopická gastrostomie

Jaký je režim pacienta před a po vyšetření: Aby bylo možné gastrokopii provést co nejbezpečněji a nejdůkladněji, žaludek musí být prázdný. Před plánovaným vyšetřením nesmíte po dobu minimálně 6 hodin jíst, pít, ani kouřit. Rovněž Vám může být před vyšetřením znečtivěně hltan lokálním anestetikem ve formě spreje (potom nesmíte 2 hodiny jíst ani pít pro možné riziko vdechnutí sousta) nebo podána zklidňující injekce (po ní je nutné cca 1-2 hodiny sledování a celý den nesmíte řídit motorová vozidla či vykonávat jinou činnost, u níž je nutné soustředění).

Jaký je postup při provedení gastrokopie: Vyšetření není bolestivé, pouze nepříjemné pro pocity nadavování, které zmírníte, pokud se během vyšetření soustředíte na klidné dýchání. Délka vyšetření je obvykle cca 5-10 minut. Vyšetření se provádí vleže na boku.

Jaké jsou možné komplikace gastrokopie: Diagnostická gastrokopie je bezpečným vyšetřením prováděným zkušenými specialisty. Nejčastějším problémem po výkonu je přechodný pocit škrábání nebo cizího tělesa v krku. Větší komplikace - perforace (trhlina ve stěně vyšetřovaného orgánu), krvácení, infekce jsou velice vzácné a souvisí spíše s terapeutickou endoskopií. Vždy dbáme na to, aby přínos vyšetření či léčby byl větší než riziko z ní plynoucí. Diagnostickou gastrokopii lze provést ambulantně, léčebná se zpravidla provádí za hospitalizace.

Výsledky vyšetření: Výsledek vyšetření sděluje lékař pacientovi okamžitě po výkonu. V případě, že byly provedeny biopsie (odběry vzorků), trvá jejich vyhodnocení asi 1 týden.

Identifikační údaje pacienta(tky):

Příjmení:		Jméno:		Titul:		RČ:	
-----------	--	--------	--	--------	--	-----	--

Identifikační údaje zákonného zástupce, opatrovníka:

Příjmení:		Jméno:		Titul:		RČ:	
-----------	--	--------	--	--------	--	-----	--

Plánovaný výkon:

Esophago-gastro-duodenoskopie (Gastroskopie)
--

Vysvětlující pohovor provedl:

razítko a podpis lékaře

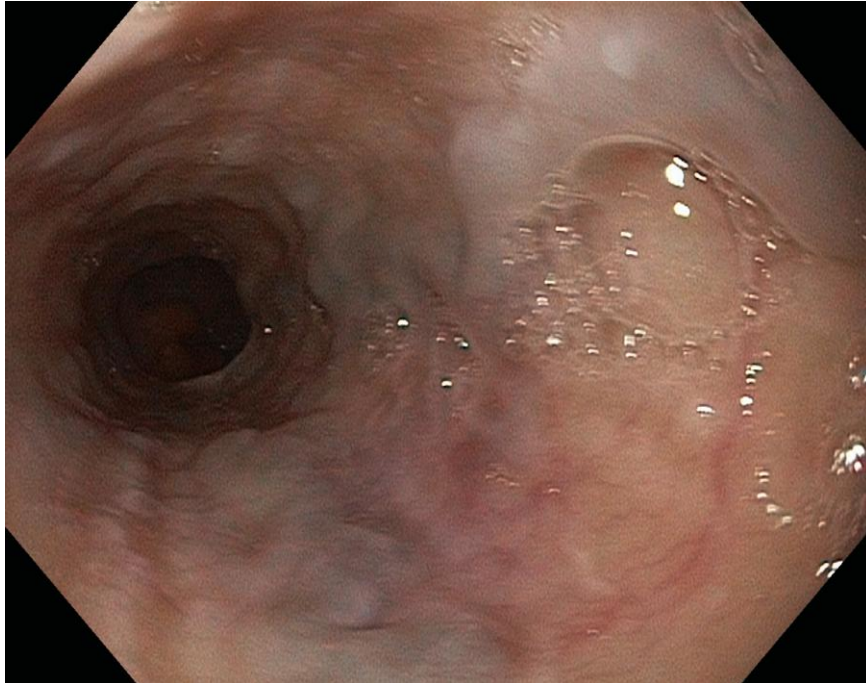
Prohlašuji, že mi byl náležitě objasněn důvod plánovaného výkonu, způsob jeho provedení i možná rizika a komplikace. Měl(a) jsem možnost zeptat se lékaře na všechno, co mě ve vztahu k plánovanému výkonu zajímá a vysvětlení jsem porozuměl(a). S provedením výše uvedeného výkonu souhlasím.

V Ostravě dne:

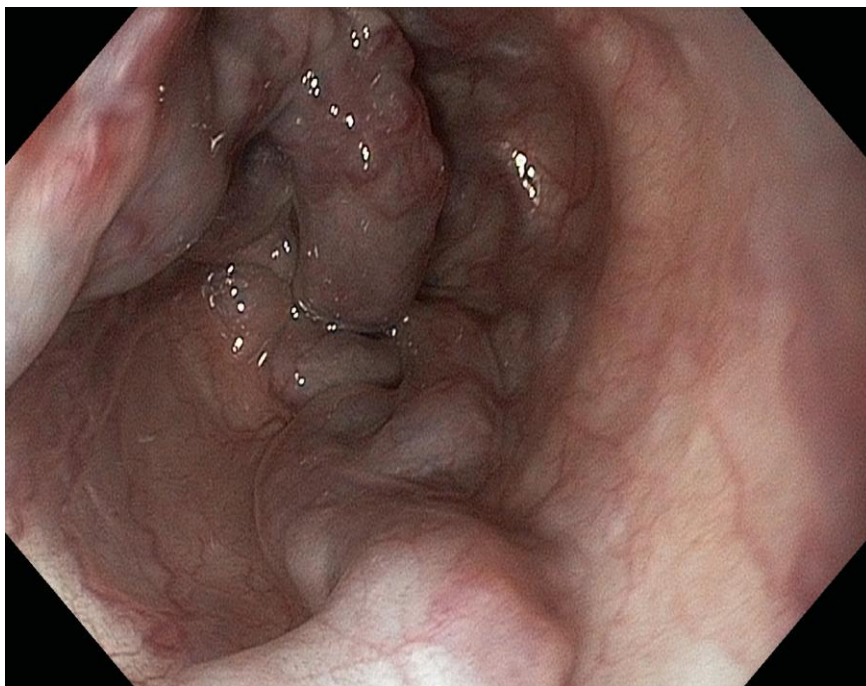
Podpis pacienta(tky), zákonného zástupce

Příloha č. 4 Obrázky endoskopických nálezů.

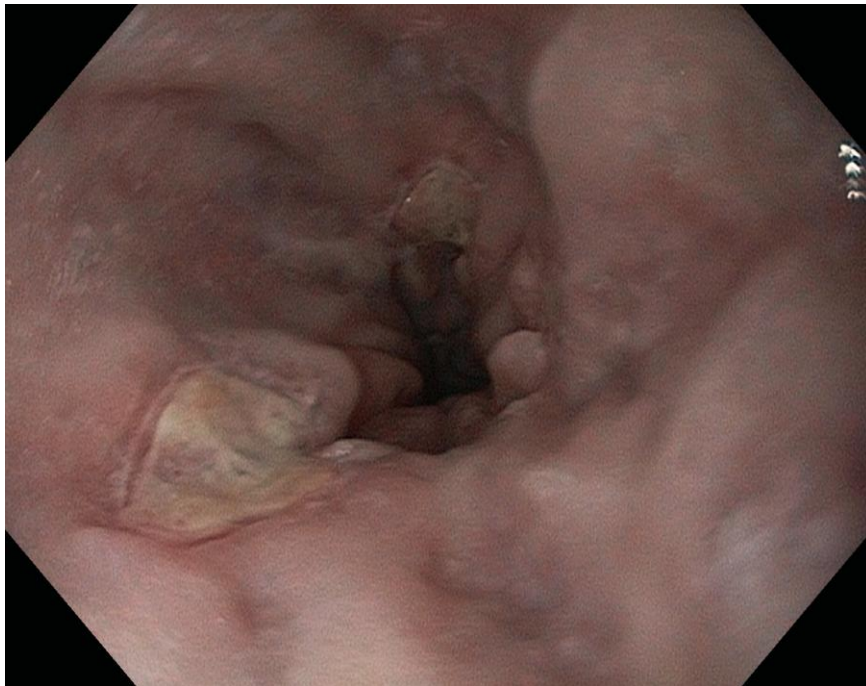
Obr. č. 1 Malé jícnové varixy.



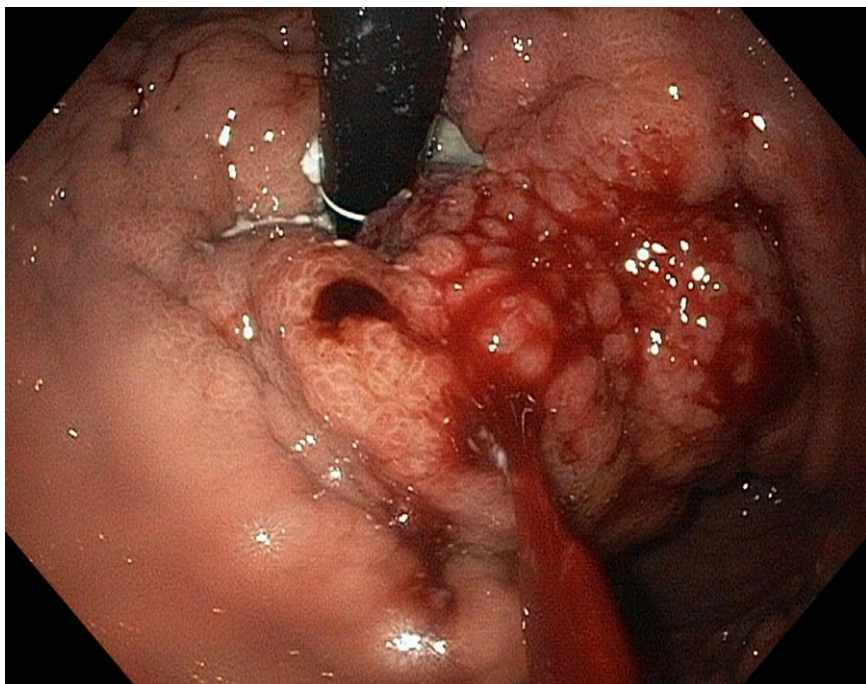
Obr. č. 2 Velké jícnové varixy.



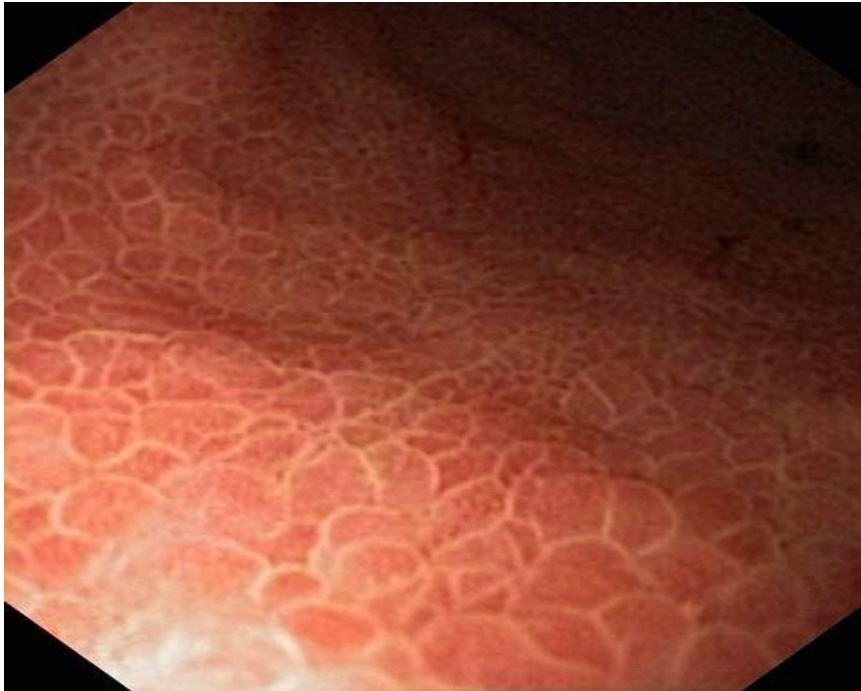
Obr. č. 3 Vředy vzniklé po ligaci jícnových varixů.



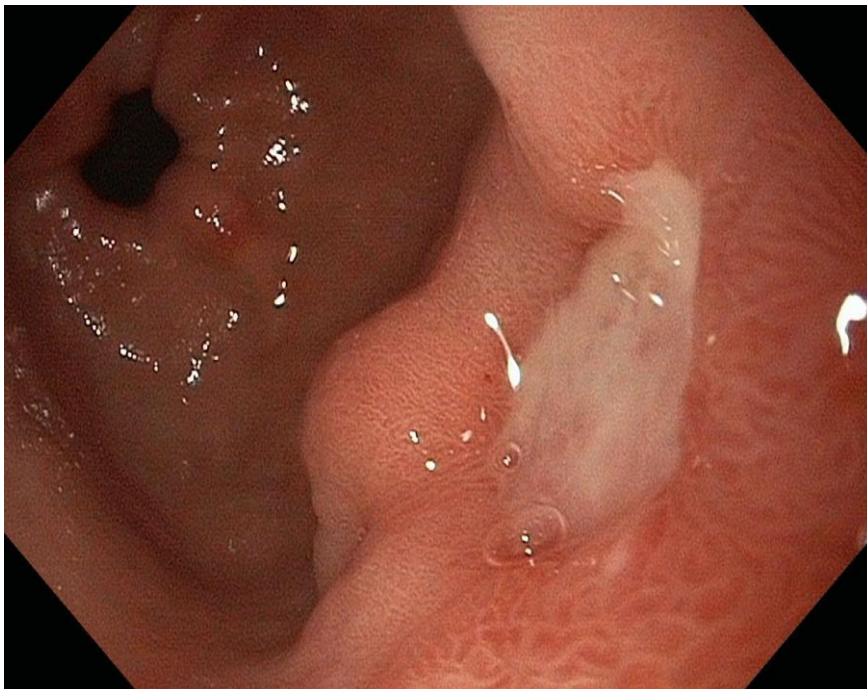
Obr. č. 4 Žaludeční varixy krvácející.



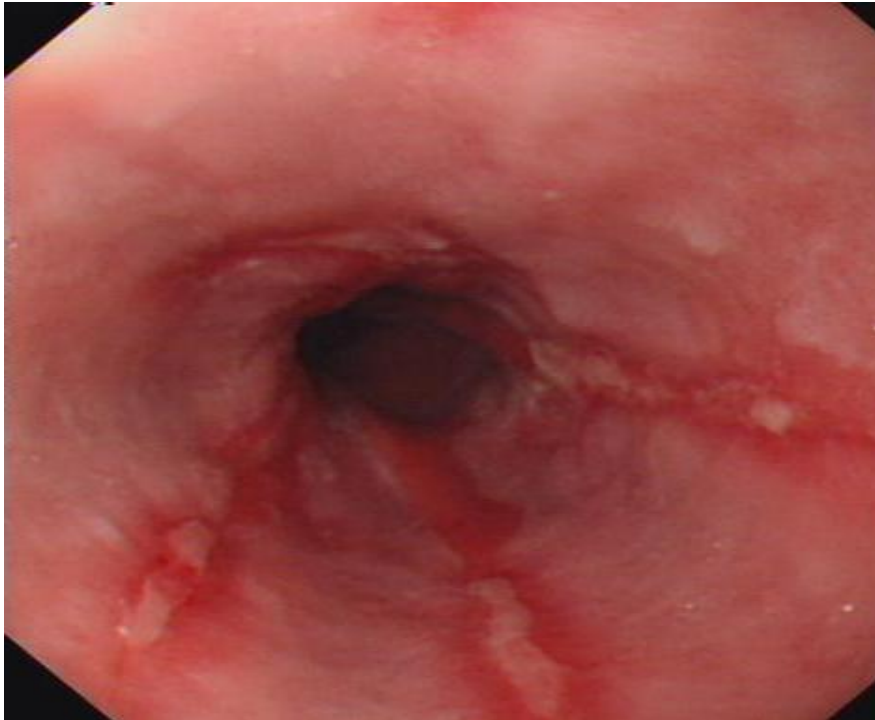
Obr. č. 5 Portální hypertenzní gastropatie.



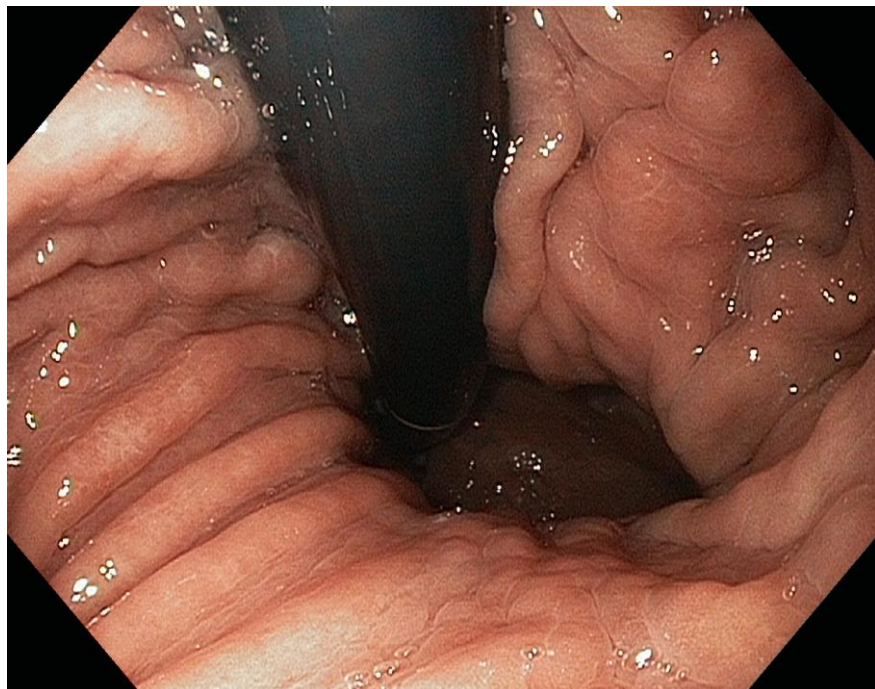
Obr. č. 6 Peptický vřed žaludku.



Obr. č. 7 Refluxní ezofagitida.



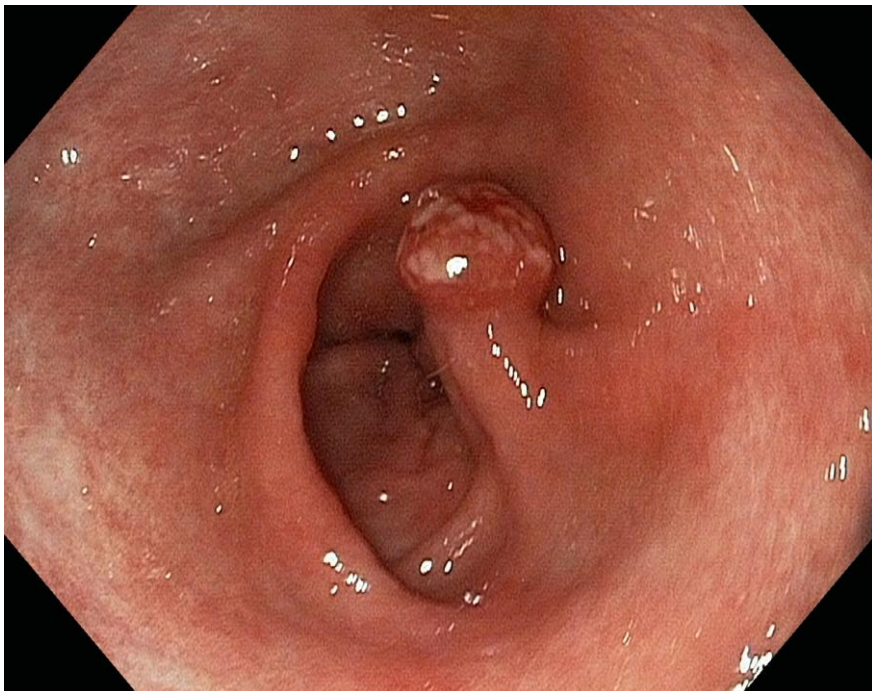
Obr. č. 8 Brániční kýla.



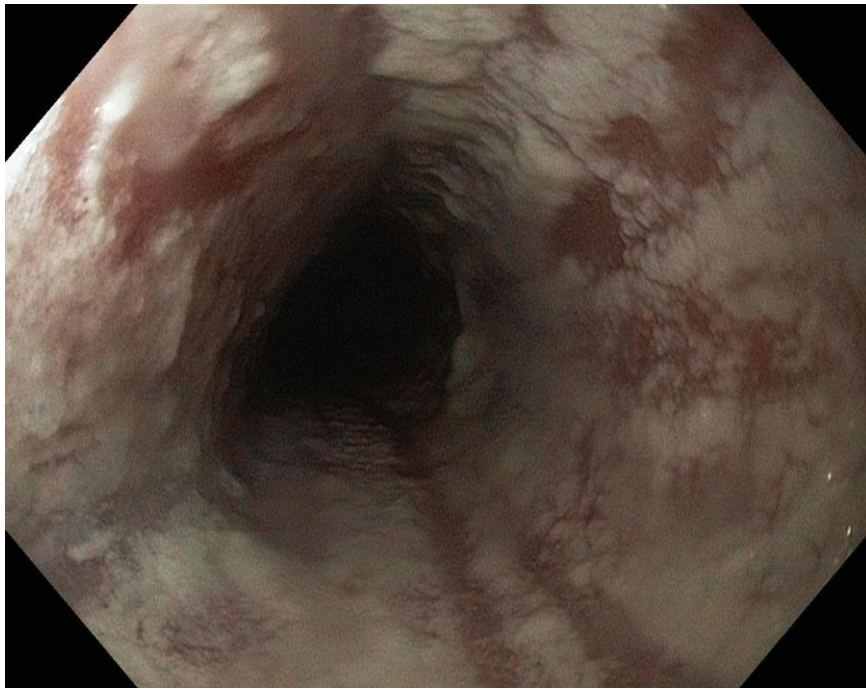
Obr. č. 9 Aftózní gastropatie antra.



Obr. č. 10 Polyp antra žaludku.



Obr. č. 11 Mykotická ezofagitida.



Obr. č. 12 Tumor žaludku.



Seznam literatury.

1. Zavoral M., Mařatka Z., Krvácení do trávicího ústrojí. In: Mařatka Z., Gastroenterologie, Praha: Karolinum 1999: 435 – 446
2. Machytka E., Ehrmann J., Svoboda P. et al.: Incidence krvácení do horního části zažívacího traktu v regionu Ostrava-Poruba v letech 2002-2005. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2007, 61(3): 124 – 128
3. Krška Z., Zavoral M. et al., Krvácení do gastrointestinálního traktu, Praha, Triton 2007
4. Dítě P., Akutní nevarikózní krvácení do horní části trávicího ústrojí. In: Dítě P. et al., Akutní stavy v gastroenterologii, Praha: Galén 2005: 9 – 17
5. Dítě P., Novotný I., Kroupa R. et al., Akutní nevarikózní krvácení do hřní části trávicího traktu, Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2007, 61(1), 6 – 10
6. Dítě P., Novotný I., Gastropatie z nesteroidních antirevmatik, Vnitř Lék 2002, 48(11), 1075 – 1081
7. Dítě P., Novotný I., Kunovská M. et al., Minidávka kyseliny acetylsalicylové (ASA) a endoskopické změny sliznice žaludku a dvanáctníku, Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2006, 60(5), 213 – 214
8. Dítě P., Seifert B., Lukáš K. et al., Prevence a léčba gastropatie nesteroidních antirevmatik (antiflogistik), Čas Lék Čes 2004, 143(6), III – V
9. Chlumský J. et al.: Antikoagulační léčba. Praha: Grada 2005
10. Thomopoulos, K.C., Theocharis, G. J., Nikolopoulou, V. N. et al.: Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: Endoscopic findings, clinical management and outcome. World J Gastroenterol 2005, 11 (9), 1365-1368.
11. Clasen, M., Tytgat, G., Lightdale, C.: Gastroenterological endoscopy. Thieme Stuttgart 2002
12. Foutch P., Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. Am J Gastroenterol 1993, 88, 807-818
13. Yamada T. et al., Textbook of Gastroenterology. LWW Philadelphia 1999
14. Lata J., Portální hypertenze při jaterní cirhóze a její důsledky. GAAN CZ Plzeň 2000

15. Lata, J., Juránková, J., Husová, L., Šenkyřík, M., Dítě, P., Dastych, M.: Faktory podílející se na vzniku varikózního krvácení při portální hypertenzi – I. část: bakteriální infekce a porovnání účinnosti intravenózního a perorálního podání antibiotik – randomizovaná studie. *Vnitř Lék* 2004, 11 (50), 830-835
16. Lata, J., Husová, L., Juránková, J., Šenkyřík, M., Dítě, P., Dastych, M. jun., Dastych, M.: Faktory podílející se na vzniku varikózního krvácení při portální hypertenzi – II.část: možný vliv poškození ledvin a malnutrice, mortalita. *Vnitř Lék* 2004, 12, 901 – 906
17. Hůlek P., Vaňásek T., Krvácení z varixů v žaludku a z portální gastropatie, *Bulletin HPB* 2000, 8(2), 38 – 40
18. Cameron, A., Higgins, J.: Linear gastric erosion, a lesion associated with large diaphragmatic hernia and chronic blood loss anemia. *Gastroenterology* 1986, 91, 338 – 342
19. Gretz, J., Achem, S.: The watermelon stomach: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Gastroenterol* 1998, 93, 890-895
20. Peery, W.: Clinical spektrum of hereditary hemorrhagic teleangiectasia. *Am J Med* 1987, 82, 989 – 997
21. Yoshida, J., Donahue, P., Nyhus, L.: Hemobilia: review of recent experience with a worldwide problem. *Am J Gastroenterol.* 1987, 61, 973 – 979
22. Rist, B., Marincek, B., Jost, R., Decurtins, M., Amann, R.: Hemosuccus pancreaticus as a source of obscure upper gastrointestinal bleeding: three cases and literature review. *Am J gastroenterol* 1995, 90, 1878 – 1880
23. Konečný, M., Ehrmann, J., Procházka, V., Válka, L., Vinklerová, I., Tozzi, I., Aiglová, K.: Naše zkušenosti s novou organizací péče o nemocné s akutním krvácením do horní části trávicího traktu. *Vnitř Lék* 2005, 1(51), 36 – 40
24. Machytka E., Ehrmann J., Svoboda P. et al.: Dlouhodobé sledování pacientů s klinickými známkami krvácení do horní části trávicího traktu a negativním endoskopickým nálezem. *Vnitř Lék* 2007, 53(9): 942 – 946
25. Akutní posthemoragická anémie, A. Buliková, in *Hematologie I*, M.Penka, A.Buliková, M.Matýšková et al., Grada 2001
26. Adamopoulos A. B., Baibas N. M., Efstathiou S. P. et al., Differentiation between patients with acute upper gastrointestinal bleeding who need early urgent upper gastrointestinal endoscopy and those who do not. A prospective study., *Eur J Gastroent and Hepatol* 2003, 15, s. 381 – 387

27. Barkun A., Bardou M., Marshall J.K. et al., Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, *Ann Intern Med* 2003, 139, 843 – 857
28. Dítě, P. a kol.: *Základy digestivní endoskopie*. Praha: Grada 1996
29. Ševčík, P., Černý, V., Vítovec, J. et al.: *Intenzivní medicína*. Praha: Galén 2000
30. Hsu PO, Lin XZ, Chan SH et al., Bleeding peptic ulcer – risk factors for rebleeding and sequential changes in endoscopic findings, *Gut* 1994, 35: 746 – 749
31. Cipoletta L, Bianco MA, Rotondano G et al., Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial, *Gastrointest Endosc* 2002, 55: 1 – 5
32. Lin HJ, Wang K, Perng CL et al., Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. A prospective randomized study. *J Clin Gastroenterol* 1996, 22: 267 – 271
33. Cooper GS, Chak A, Connors AF Jr et al., The effectiveness of early endoscopy for upper gastrointestinal hemorrhage: a community-based analysis. *Med Care* 1998, 36: 462 – 474
34. Laine L, Stein C, Sharma V, A prospective outcome study of patients with clot in an ulcer and the effect of irrigation. *Gastrointest Endosc*. 1996, 43: 107 – 110
35. Lin HJ, Wang K, Perng CL et al., Natural history of bleeding peptic ulcers with a tightly adherent blood clot: a prospective observation. *Gastrointest Endosc*. 1996, 43: 470 – 473
36. Lau JY, Chung SC, Leung JW et al., The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: a sequential endoscopic study. *Endoscopy* 1998, 30: 513 – 508
37. Zavoral, M., Dítě, P., Špičák, J., Bureš, J. a kol.: Endoskopická léčba krvácení do trávicího ústrojí – srovnání jednotlivých technik. In: *Nové trendy v digestivní endoskopické diagnostice a léčbě*. Praha: Grada 2000
38. Bulíková A., Matýsková M., Penka M., Léčba krvácení transfúzními přípravky a krevními deriváty, *Vnitř Lék* 2008, 54(6), 623 – 631
39. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu krvácení do zažívacího traktu při portální hypertenzi, www.ceska-hepatologie.cz

40. Dítě P., Dolina J., Novotný I., Terapie akutního nevarikózního krvácení do GIT i.v. aplikací inhibitorů protonové pumpy, Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2006, 60(4), 179 – 181
41. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE et al., Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc.* 2002, 56: 1 – 6
42. Chung SS, Lau JY, Sung JJ et al., Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding ulcers. *BMJ* 1997, 314: 1307 – 1311
43. Lin HJ, Tseng GY, Perg CL et al., Comparison of adrenaline injection and bipolar electrocoagulation for the arrest of peptic ulcer bleeding. *Gut* 1999, 44: 715 – 719
44. Keil R. a kol.: *Gastroskopie*. Praha: Maxdorf 2006
45. Brearsley, S., Hawker, PC., Dykes, PW et al.: Periendoscopic bipolar diathermy coagulation of visible vessels using a 3,2 mm probe – a randomised clinical trial. *Endoscopy*, 1987, 19, 160 – 163
46. Fullarton, GM., Birnie, GG., MacDonald, A. et al.: Controlled trial of heater probe treatment in bleeding peptic ulcer. *Br J Surg*, 1989, 76, 541 – 544
47. Gross, M., Schiemann, U., Muhlhofer, A. et al., Meta-Analysis: Efficacy of Therapeutic Regimen in Ongoing Variceal Bleeding. *Endoscopy* 2001, 9(33), 737 – 746
48. Šťoviček, J., Keil, R., Burešová, M., Goláňová, J., Hrdlička, L.: Endoskopické stavění krvácení v horní části trávicího ústrojí pomocí hemostatických klipů. *Vnitř Lék* 2004, 2(50), 143 – 146
49. Ghohs, S., Watts, D., Kinnear, M.: Management of gastrointestinal haemorrhage. *Postgrad. Med. J.*, 2002, 78, 4 – 14
50. Nagasu, N., Di Palma, J. A.: Bleeding ulcer: inject or clip? *Am J Gastroenterol.* 1998, 93, 10, 998
51. Nishiaki, M., Tada, M., Yanai, H. et al.: Endoscopic hemostasis for bleeding peptic ulcer using a hemostatic clip or pure ethanol injection. *Hepatogastroenterology* 2000, 34(47), 1042 – 1044
52. Dítě, P.: *Vředová nemoc žaludku a duodena*. Praha: Galén 2000

53. Laine L, Peterson WL, Bleeding peptic ulcer, *N Engl J Med* 1994, 331: 717 – 727
54. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M, A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000, 356: 1318 – 1321
55. Vreeburg, E., Terwee, C., Snel, P., Rauws, E., Bartelsman, J., Meulen, J., Tytgat, G.: Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1999, 44, 331 – 335
56. Sherlocková S., Dooley J., Nemoci jater a žlučových cest. Hradec Králové: Olga Čermáková 2004
57. Dastych M., Šenkyřík M., Husová L et al., Malnutrice u jaterní cirhózy – patogeneze vzniku, klinický dopad a možnosti ovlivnění, *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2008, 62(2), 166 – 172
58. Hůlek P., Gravidita a játra, *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2008, 62(2), 102 – 103
59. Hůlek P., Šafka V., Patofyziologie portální hypertenze, *Bulletin HPB* 2000, 8(2), 35 – 37
60. Soderlund C, Magnusson I, Törngren S et al., Terlipressin controls acute bleeding oesophageal varices. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1990, 25: 622 – 630
61. Fort E, Sautereau D, Silvain C et al., A randomized trial of terlipressin plus nitroglycerin v.s. balloon tamponade in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 1990, 11: 678 – 681
62. Walker S, Kreichgauer HP, Bode JC, Terlipressin v.s. somatostatin in bleeding oesophageal varices: a controlled double-blind study. *Hepatology* 1992: 1023 – 1030
63. Pedretti G, Octreotid v.s. terlipressin in acute variceal haemorrhage in liver cirrhosis. *Clinical Investigator* 1994, 72: 653 – 659
64. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J, The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. *Hepatology* 1995, 22: 332 – 354
65. Hůlek P., Krajina A., Indikace k transjugulárnímu intrahepatálnímu zkratu (TIPS), *Bulletin HPB* 1995, 3(1-2), 24 – 26
66. Hůlek P., Fejfar T., Jirkovský V et al., Kritéria výběru nemocných k TIPS, *Ces Radiol* 2007, 61(2), 198 – 199

67. Hůlek P., Fejfar T., Indikace jaterní biopsie, *Lék Zpr LF UK HK* 2003, 48 (Suppl.), 13 – 15
68. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al., Transection of oesophagus for bleeding oesophageal varices, *Br J Surg* 1973, 60, 646 – 649
69. Brodanová M, Choroby jater. In: Klener P et al., *Vnitřní lékařství*, Praha: Galén 2006: 641 – 646
70. Fixa B, Kotrlík J, Mařatka Z, Antoš F, Peptický vřed a vředová nemoc. In: Mařatka Z, *Gastroenterologie*, Praha: Karolinum 1999: 143 – 166
71. Jirásek V, Nemoci žaludku. In: Klener P et al., *Vnitřní lékařství*, Praha: Galén 2006: 567 – 586
72. Rosenstock S., Jorgensen T., Bonnevie O. et al., Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults., *GUT* 2003, 52, s. 186 – 193
73. O'Connor HJ, The role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol, Suppl*, 1994, 201: 11 – 15
74. Lahaie RG et al., Changing prevalence of *H. pylori* infection in endoscopically demonstrated duodenal ulcer. DDW, San Diego 2000, Abstract 3939
75. Yee YK et al., Decreasing prevalence of *H. pylori* infection in patients with peptic ulcer diseases. DDW, San Diego 2000, Abstract 3953
76. Kroupa R., Dítě P., Münzová H. et al., Vývoj výskytu peptických vředů gastroduodena a infekce *Helicobacter pylori* v regionu České republiky – jižní Morava v letech 1996 – 2000, *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2003, 57(3), 93 – 96
77. Dítě P., Hep A., Dolina J. et al., Prevalence infekce *Helicobacter pylori* v ČR – region jižní Morava, *Vnitř Lék* 1998, 44(3), 132 – 134
78. Dítě P., Současnost diagnostiky a léčby infekce *Helicobacter pylori*, *Causa subita*, 2(8)
79. Špičák J, Martínek J, Kocna P, Laboratorní diagnostika v gastroenterologii, In: Zima T, *Laboratorní diagnostika*, Praha: Galén 2003: 59 – 98
80. Bureš J et al., Infekce *Helicobacter pylori*, doporučený postup České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro dospělé, www.cgs-cls.cz
81. Dítě P., Novotný I., Hep A. et al., Efektivita terapie *Helicobacter pylori* krátkodobými eradikačními režimy, *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 1997, 51(6), 198 – 200

82. Dítě P., Současnost a perspektivy medikamentózní suprese žaludeční kyseliny solné, Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2006, 62(4), 209 – 214
83. Vaňásek T., Lata J., Krvácení z gastrointestinálního traktu při portální hypertenzi, In: Lata J., Vaňásek et. al., Kritické stavy v hepatologii, Praha: Grada 2005, 76
84. Husová L., Lata J., Šenkyřík M. et al., Akutní krvácení z horní části trávicí trubice – naše zkušenosti, Vnitř Lék 2001, 47, 354 – 360
85. Kantorová I., Svoboda J., Ochmann J. et al., Duplicita zdroje krvácení u pacientů s jícnovými varixy, Rozhl Chir 1997, 76, 543 – 547
86. D'Amico G., De Franchis R., Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators., Hepatology 2003, 38, 599 – 612
87. Odelowo O. O., Smoot D. T., Kim K., Upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis, Journal of the national medical association 2002, 94, 712 – 715
88. Fassio E, Viudez P, Landeira G, Upper digestive hemorrhage in liver cirrhosis: clinical and endoscopic findings, Acta Gastroenterol Latinoam. 1992;22(3): 181 – 186
89. Gostout Ch. J., Viggiano T. R., Balm R. K., Acute gastrointestinal bleeding from portal hypertensive gastropathy: prevalence and clinical features., Am J Gastroenterol 1993, 88, 2030 – 2033
90. Seo YS, Kim ZH, Ahn SH et al., Clinical features and treatment outcomes of upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis, J Korean Med Sci 2008, 23, 635 – 643
91. Zaman A., Hapke R., Flora K. et al., Prevalence of upper and lower gastrointestinal tract findings in liver transplant candidates undergoing screening endoscopic evaluation., The American journal of gastroenterology 1999, 94, 895 – 899
92. Tsai Ch.-J., Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in cirrhosis, Digestive disease and science 1998, 43, 1219 – 1225
93. Auroux J., Lamarque D., Roudot-Thoraval F. et al., Gastroduodenal ulcer and erosions are related to portal hypertensive gastropathy and recent alcohol intake in cirrhotic patients, Digestive diseases and sciences 2003, 48, 1118 – 1123

94. Wu Ch. S., Lin Ch. Y., Liaw Y. F., Helicobacter pylori in cirrhotic patients with peptic ulcer disease: a prospective, case controlled study, *Gastrointestinal endoscopy* 1995, 42, s. 424 – 427
95. Kim D.J., Kim H.Y., Kim S.J. et al., Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in patients with liver cirrhosis, *The Korean journal of Internal Medicine* 2008, 23, 16 – 21
96. Thomas E., Rosenthal WS., Rymer W et al., Upper gastrointestinal hemorrhage in patients with alcoholic liver disease and esophageal varices, Sources outcome and shortterm impact on liver function, *Am J Gastroenterol* 1979, 72, 623 – 629
97. Siringo S., Burroughs A. K., Bolondi K. et al., Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study, *J Hepatol* 1995, 22, 633 – 641
98. Hashizume M, Tanaka K, Inokuchi K, Morphology of gastric microcirculation in cirrhosis, *Hepatology* 1983, 3, 1008 – 12
99. Sarfeh IJ, Soliman H, Waxman K et al., Impaired oxygenation of gastric mucosa in portal hypertension. The basis for increased susceptibility to injury. *Dig Dis Sci* 1989, 34, 225
100. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP et al., Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a longterm follow-up study in 568 portal hypertension patients, *J Hepatol* 1996, 25, 1343 – 1349
101. Cheung R. C., Cooper S., Keeffe E. B., Endoscopic gastrointestinal manifestations of liver disease, *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 2001, 11, 12 – 44
102. Taranto D., Suozzo R., Romano M. et al., Gastric endoscopic features in patients with liver cirrhosis: correlation with esophageal varices, intravariceal pressure, and liver dysfunction, *Digestion* 1994, 55, 115 – 120
103. Weiler H., Weiler Ch., Gerok W., Gastric mucosal prostaglandin E2 levels in cirrhosis and portal hypertension, *J Hepatol* 1990, 11, 58 – 64
104. Sacchetti C., Capello M., Rebecchi P. et al., Frequency of upper gastrointestinal lesions in patients with liver cirrhosis, *Dig Dis Sci* 1988, 33, 1218 – 1222
105. Cheng-Shyong WU, Chun-Yen L, Yun-Fan L, Helicobacter pylori in cirrhotic patients with peptic ulcer disease: a prospective, case controlled study, *Gastrointestinal endoscopy*, 1995, 5, 424-427

106. Payen J.-L., Cales P., Pienkowski P. et al., Weakness of mucosal barrier in portal hypertensive gastropathy of alcoholic cirrhosis. Effect of propranolol and enprostil., *J Hepatol* 1995, 23, 689 – 696
107. Kitano S., Dolgor B., Does portal hypertension contribute to the pathogenesis of gastric ulcer associated with liver cirrhosis?, *J Gastroenterol* 2000, 35, 79 – 86
108. Arakawa T., Satoh H., Fukuda T. et al., Endogenous prostaglandin E2 in gastric mucosa of patients with alcoholic cirrhosis and portal hypertension, *Gastroenterology* 1987, 93, 135 – 140
109. Chen J.-J., Changchien Ch.-S., Tai D.-I. et al., Role of *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer, a serological study., *Dig Dis Sci* 1994, 39, 1565 – 1568
110. Calvet X., Navarro M., Gil M et al., Seroprevalence and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in patients with cirrhosis, *J Hepatol* 1997, 26, 1249 – 1254
111. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP et al., Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: absence of relation with portal hypertension, *Gut*, 1999, 44, 739-742
112. Rabinovitz M., Yoo Y.-K., Schade R. R. et al., Prevalence of endoscopic findings in 510 consecutive individuals with cirrhosis evaluated prospectively., *Dig Dis Sci* 1990, 35, 705 – 710
113. Dítě P., Vředová nemoc žaludku a dvanáctníku, současné léčebné trendy, *Interní Med* 2006, 5, 231 – 234
114. Chlumský J., Hepatogenní vřed gastroduodenální, *Čs. Gastroent. Výž.*, 19, 1965, č. 1-2, 50 – 51
115. Krtek V., Chlumský J., Líbalová I., K otázce hepatogenního vředu, *Čas Lék Čes* 1986, 125, 577 – 581
116. Hanot P, *La cirrhose hypertrophique avec intére chronique*, Paris, Rueff, 1892
117. Jahn D., Das Krankheitsbild des hepatogenen Ulkus, *Dtsch. med. Wschr.*, 74, 1949, č.8, 229 – 232
118. Weller DA, DeGuide JJ, Riegler JL, Utility of endoscopic evaluations in liver transplant candidates, *Am J Gastroenterol* 1998, 93(8), 1346-1350
119. Fixa B., Komárková O., Krejsek J., Chronické hepatopatie a infekce *Helicobacter pylori*, *Čs. Gastroent. Výž.* 1993, 47, 296 – 298

120. Siringo S., Vaira D., Menegatti M. et al., High prevalence of *Helicobacter pylori* in liver cirrhosis, *Dig Dis Sci* 1997, 42, 2024 – 2030
121. Hůlek P., Vaňásek T., Krvácení z varixů v žaludku a z portální gastropatie, *Bulletin HPB* 2000, 8(2), 38 – 40
122. Vyskočil M., Boča M., Huorka M. et al., Portální hypertenzní gastropatie – současný stav, vlastní zkušenosti, *Endoskopie* 2005, 14(2-3), 20 – 25
123. Tozzi I., Procházka V., Holinka M. et al., Stovňavací studie detekce a vyhodnocování velikosti jícnových varixů s využitím radiální endosonografie s frekvencí 12 a 20 MHz vs ezofagogastroduodenoskopie, *Vnitř Lék* 2008, 54(6), 597 – 603
124. Cales P., Zabotto B., Meskens C. et al., Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis., *Gastroenterology* 1990, 98, 156 – 162
125. Ténaiová J., Tůma L., Hrubant K. et al., Výskyt hiátové hernie v běžné endoskopické praxi, *Čas Lék Čes*, 2007, 146, 74 – 76
126. Cameron E. A., Pratap J. N., Sims T. J. et al., Three-year prospective validation of a pre-endoscopic risk stratification in patients with acute upper-gastrointestinal haemorrhage, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002, 14, 497 – 501
127. Lamarque D., Levoir D., Christophe Duvoux. Et al., Measurement of gastric intramucosal pH in patients with cirrhosis and portal hypertensive gastropathy, *Gastroenterol Clin Biol* 1994, 18, 969 – 974
128. Fraser A. G., Pounder R. E., Burroughs A. K., Gastric secretion and peptic ulceration in cirrhosis, *J Hepatol* 1993, 19, 171 – 182