

# Suvremeni pristup liječenju krvarenja iz varikoziteta jednjaka i želuca

---

**Blažević, Ante**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:344423>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-01**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ante Blažević**

**Suvremeni pristup liječenju krvarenja iz varikoziteta  
jednjaka i želuca**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom doc.dr.sc. Nevena Baršića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## **POPIS KRATICA**

GI - gastrointestinalni

PH – portalna hipertenzija (engl. *Portal hypertension*)

HVPG- gradijent tlaka hepatalne vene (engl. *Hepatic venous pressure gradient*)

LGV – lijeva gastrična vena

KKS - kompletna krvna slika

APTV - akutno parcijalno tromboplastinsko vrijeme

PV - protrombinsko vrijeme

INR - internacionalni normalizirani omjer

EGD - ezofagogastroduodenoskopija (engl. *Esophagogastroduodenoscopy*)

EUS - endoskopski ultrazvuk (engl. *Endoscopic ultrasound*)

CT - kompjutorizirana tomografija (engl. *Computed tomography*)

MR - magnetska rezonanca

GV – želučani varikoziteti (engl. *Gastric varices*)

EVL - endoskopska ligacija varikoziteta

GOV1 - gastroezofagealni varikoziteti tip 1 (engl. *Type 1 gastroesophageal varix*)

GOV2 - gastroezofagealni varikoziteti tip 2 (engl. *Type 2 gastroesophageal varix*)

IGV1 - izolirani varikoziteti želuca tip 1 (engl. *Type 1 Isolated gastric varix*)

IGV2 - izolirani varikoziteti želuca tip 2 (engl. *Type 2 Isolated gastric varix*)

NAFLD - nealkoholna masna bolest jetre (engl. *Non-alcoholic fatty liver disease*)

NSBB - neselektivni beta blokatori (engl. *Non-selective beta blockers*)

TIPS - transjugularni intrahepatični portosustavni shunt (engl. *Transjugular Intrahepatic Portocaval Shunt*)

EKG - elektrokardiogram

DIPS - direktni ultrazvukom vođeni intrahepatični porto-kavalni shunt (engl. *Direct Intrahepatic Portocaval Shunt*)

CYA – cijanoakrilat (engl. *Cyanoacrilate*)

BRTO - retrogradna transvenska obliteracija s balonom (engl. *Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration*)

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGIJA .....</b>	<b>2</b>
<b>3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA .....</b>	<b>4</b>
<b>4. KLINIČKI PRISTUP .....</b>	<b>6</b>
<b>5. DIJAGNOSTIKA .....</b>	<b>7</b>
<b>5.1. DIJAGNOSTIČKE METODE .....</b>	<b>7</b>
<b>5.2. PROCJENA RIZIKA OD KRVARENJA: .....</b>	<b>8</b>
<b>5.3. PROBIR: .....</b>	<b>9</b>
<b>6. LIJEČENJE .....</b>	<b>11</b>
<b>6.1. PRIMARNA PROFILAKSA .....</b>	<b>11</b>
<b>6.1.1. NESELEKTIVNI BETA BLOKATORI .....</b>	<b>11</b>
<b>6.1.2. ENDOSKOPSKA LIGACIJA VARIKOZITETA.....</b>	<b>12</b>
<b>6.2. LIJEČENJE AKUTNOG KRVARENJA .....</b>	<b>13</b>
<b>6.2.1. LIJEČENJE PRIJE ENDOSKOPIJE .....</b>	<b>13</b>
<b>6.2.1.1. NADOKNADA VOLUMENA .....</b>	<b>13</b>
<b>6.2.1.2. ANTIBIOTSKA PROFILAKSA .....</b>	<b>14</b>
<b>6.2.1.3. VAZOAKTIVNI LIJEKOVI.....</b>	<b>14</b>
<b>6.2.1.4. PROKINETIČKI LIJEKOVI .....</b>	<b>15</b>
<b>6.2.2. ENDOSKOPIJA.....</b>	<b>15</b>
<b>6.2.2.1. VARIKOZITETI JEDNJAKA.....</b>	<b>15</b>
<b>6.2.2.2. VARIKOZITETI ŽELUCA .....</b>	<b>17</b>
<b>6.3. SEKUNDARNA PROFILAKSA .....</b>	<b>18</b>
<b>7. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>20</b>

<b>8. ZAHVALE .....</b>	<b>21</b>
<b>9. LITERATURA.....</b>	<b>22</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>30</b>

## **SAŽETAK**

### **Suvremeni pristup liječenju krvarenja iz varikoziteta jednjaka i želuca**

Varikoziteti jednjaka i želuca uzrokuju krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog sustava u 13 – 25% slučajeva. Varikoziteti jednjaka i želuca posljedica su portalne hipertenzije, čiji je najčešći uzrok ciroza jetre. Na varikozitete jednjaka treba sumnjati kod pacijenata s krvarenjem iz gornjeg probavnog trakta koji uz to imaju cirozu jetre ili bilo kakvu drugu bolest koja može uzrokovati portalnu hipertenziju. Znakovi i simptomi krvarenja gornjeg probavnog sustava su hematemeza, melena, abdominalna bol, vrtoglavica i sinkopa. Zlatni standard pri postavljanju dijagnoze varikoziteta jednjaka i želuca je endoskopija gornjeg probavnog sustava – ezofagogastroduodenoskopija. Čimbenici koji mogu pomoći u procjeni rizika krvarenja iz varikoziteta su: lokalizacija variksa, veličina variksa, izgled variksa, kliničke značajke pacijenta i intravaricealni tlak. Profilaksa je izrazito važna kako bi se smanjila ukupna smrtnost kod pacijenata s cirozom jetre. Razlikujemo primarnu i sekundarnu profilaksu. Primarnom preveniramo inicijalno krvarenje iz varikoziteta, dok sekundarnom preveniramo ponovne epizode krvarenja u pacijenata koji su već doživjeli hemoragiju. Neselektivni beta blokatori i endoskopska ligacija varikoziteta metode su izbora u primarnoj i sekundarnoj profilaksi krvarenja srednjih i velikih varikoziteta jednjaka. Pacijentima koji akutno krvare iz varikoziteta jednjaka i želuca potrebno je osigurati hemodinamsku stabilnost nadoknadom tekućine, ordinirati antibiotsku profilaksu i primjenom vazoaktivnih lijekova smanjiti portalni tlak. Varicealno krvarenje zbrinjava se endoskopski. Endoskopska ligacija varikoziteta smatra se prvom linijom liječenja krvarenja varikoziteta jednjaka i gastroezofagealnih varikoziteta tip 1, dok je endoskopska terapija tkivnim ljepilima, primarno cijanoakrilatom, prva linija terapije za zbrinjavanje gastroezofagealnih varikoziteta tip 2, izoliranih varikoziteta želuca tip 1 i izoliranih varikoziteta želuca tip 2.



## **SUMMARY**

### **A contemporary approach to the treatment from esophageal and gastric varices**

Gastrointestinal bleeding is divided into bleeding from the upper gastrointestinal system and bleeding from the lower gastrointestinal system, depending on whether the bleeding is proximal or distal to the duodenojejunal junction (Treitz ligament). Approximately 80% of gastrointestinal bleeding originates from the upper gastrointestinal tract. Esophageal and gastric varices cause upper gastrointestinal bleeding in 13 - 25% of cases. Esophageal and gastric varices develop as a consequence of portal hypertension, the most common cause of which is cirrhosis of the liver. Esophageal varices should be suspected in patients with upper gastrointestinal bleeding who have cirrhosis of the liver or any other disease that may cause portal hypertension. Signs and symptoms of upper gastrointestinal bleeding include haematemesis, melena, abdominal pain, dizziness, and syncope. The initial evaluation of a patient with a suspected clinically significant acute upper GI bleed includes a history, physical examination, and laboratory tests. The gold standard in diagnosis of esophageal and gastric varices is endoscopy of the upper gastrointestinal system - esophagogastroduodenoscopy. Factors that may help assess the risk of variceal bleeding include: localization of the varices, size of the varices, appearance of the varices, clinical features of the patient, and intravariceal pressure. Prophylaxis is extremely important to reduce overall mortality in patients with cirrhosis of the liver. We distinguish between primary and secondary prophylaxis. The primary prevents initial bleeding from varices, while the secondary prevents recurrent bleeding episodes in patients who have already experienced hemorrhage. Nonselective beta blockers and endoscopic variceal ligation are the methods of choice in primary and secondary prophylaxis of bleeding of medium and large esophageal varices. Patients who bleed from esophageal and gastric varices should be provided with hemodynamic stability by fluid replacement, antibiotic prophylaxis should be administered, and vasoactive drugs should be used to reduce portal pressure. Varicose bleeding is managed endoscopically. Endoscopic variceal ligation is considered the first line of treatment for bleeding esophageal varices and gastroesophageal varices type 1, while endoscopic tissue adhesive therapy, primarily cyanoacrylate, is the first line therapy for gastroesophageal varices type 2, isolated gastric varices type 1 and isolated gastric varices type 2.

## 1. UVOD

Varikoziteti gastrointestinalnog trakta su abnormalno proširene submukozne vene u probavnom traktu koje nastaju kao posljedica portalne hipertenzije, najčešće ciroze jetre (1). Krvarenje iz varikoziteta, nastalo kao posljedica rupture, povezano je sa značajnim morbiditetom i smrtnosti, što predstavlja veliki teret na troškove zdravstvene zaštite (2). Varikoziteti jednjaka i želuca uzrokuju krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog sustava u 13 – 25% slučajeva (3). Klinička slika uključuje pojavu hematemeze i/ili melene, rjeđe hematokeziju. U slučaju gubitka većeg volumena krvi mogu se javiti i znakovi hipovolemijskog šoka kao tahikardija i hipotenzija te sinkopa. Cilj ovog preglednog rada je sažeto obuhvatiti dosadašnja saznanja o epidemiologiji, etiologiji, patogenezi, kliničkoj slici, dijagnostici i terapiji krvarenja iz varikoziteta jednjaka i želuca.

## 2. EPIDEMIOLOGIJA

Gastrointestinalna krvarenja dijelimo na krvarenja iz gornjeg probavnog sustava i krvarenja iz donjeg probavnog sustava, ovisno o tome je li krvarenje proksimalno ili distalno od duodenojejunalnog prijelaza (Treitzov ligament). Otprilike 80% gastrointestinalnih krvarenja potječe iz gornjeg dijela probavnog sustava (4). Incidencija krvarenja iz gornjeg probavnog sustava varira između 48 i 160 slučajeva na 100 000 stanovnika, s višom incidencijom među starijim muškarcima (5). Stopa mortaliteta iznosi otprilike 5-10% (6). Glavni prediktori ponovnog krvarenja i smrti u pacijenata hospitaliziranih zbog krvarenja iz gornjeg probavnog sustava su povišena dob, komorbiditeti i hemodinamska nestabilnost (6). Peptički vried najčešći je uzrok krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava (7). Smatra se da se u 5-15% slučajeva krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog sustava radi o Mallory-weissovom sindromu (8). Varikoziteti jednjaka i želuca uzrokuju krvarenje iz gornjeg GI sustava u 13 – 25% slučajeva. Varikoziteti jednjaka i želuca kao odraz portalne hipertenzije najčešće su posljedica ciroze jetre (3). Prevalencija variksa u pacijenata s cirozom jetre iznosi otprilike 60-80% (9). Prevalencija raste s težinom jetrene bolesti (Child-Pugh kategorija A 42.7%, kategorija B 70.7% i kategorija C 75.5%) (10,11). Godišnja Incidencija varikoziteta jednjaka u pacijenata s cirozom jetre iznosi otprilike 5%. Između 10% i 12% malih varikoziteta jednjaka godišnje prijeđe u velike varikozitete (12). 30-50% pacijenata s varikozitetima jednjaka doživi hemoragiju (13) sa stopom mortaliteta između 15 i 30% (14–16).

Child-Pugh klasifikacija:

	<b>Child-Pugh klasifikacija</b>		
	<b>1 bod</b>	<b>2 boda</b>	<b>3 boda</b>
Jetrena encefalopatija	Nema	Stupanj I-II (ili suprimirana lijekovima)	Stupanj III-IV (ili refraktorna)
Ascites	Nema	Blagi	Umjereni do teški
PT/INR	< 1.7	1.71-2.30	> 2.30
Serumski albumin (g/L)	> 35	28-35	< 28
Ukupni bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )	< 34	34-50	> 50

Kategorija A (5-6 bodova), kategorija B (7-9 bodova) i kategorija C (10-15 bodova).

### 3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Varikoziteti jednjaka i želuca posljedica su portalne hipertenzije (PH). S obzirom na mjesto najvećeg otpora portalnomu protoku, PH može biti prehepatična, intrahepatična i posthepatična. Prehepatični uzroci portalne hipertenzije oni su koji utječu na portalni venski sustav prije ulaska u jetru. Najčešći uzroci prehepatične PH su tromboza portalne vene i tromboza lijenalne vene. Posthepatični uzroci utječu na hepatalne vene i vensku drenažu srca. Najčešće su to Budd-Chiari sindrom i srčane bolesti (restriktivna kardiomiopatija, konstriktivni perikarditis, kronično srčano zatajivanje). Intrahepatični uzroci razlog su portalne hipertenzije u 95% slučajeva. Intrahepatalna portalna hipertenzija nadalje se dijeli, također s obzirom na mjesto najvećeg otpora, na presinusoidnu, sinusoidnu i postsinusoidnu. Primjer presinusoidalnog uzroka je shistosomijaza, postsinusoidalnog venookluzivna bolest, dok je sinusoidalne uzrok ciroza jetre, koja je ujedno i najčešći uzrok portalne hipertenzije (6).

U fiziološkim uvjetima, venska krv iz gastrointestinalnog trakta, gušterače i slezene (splanhnička cirkulacija) se ulijeva u portalnu venu, prolazi kroz jetrene sinusoide i vraća se u sustavnu cirkulaciju kroz donju šuplju venu (17). Normalni tlak u portalnoj veni iznosi oko 5-7 mmHg, a tlak u donjoj šupljoj veni rijetko premašuje portalni tlak (iznad 5 mmHg) (18). Gradijent tlaka hepatalne vene (HVPG) parametar je koji predstavlja gradijent između tlaka portalne vene i intraabdominalnog segmenta donje šuplje vene (19). Povećanjem portalnog tlaka iznad određene granice može se razviti portalna hipertenzija. Gradijent tlaka hepatalne vene veći od 5 mmHg klasificira se kao PH. Klinička prezentacija PH vidljiva je ukoliko gradijent tlaka hepatalne vene iznosi 10 ili više mmHg (20). Povećan portalni tlak u pacijenata s portalnom hipertenzijom potiče protok krvi kroz postojeće portosustavne kolaterale (21). U fiziološkim uvjetima, mala količina krvi iz portalne u sustavnu cirkulaciju prolazi tim kolateralama, ali u pacijenata s PH dolazi do povećanja protoka kroz postojeće kolaterale koje predstavljaju paralelni put za povratak krvi u sustavnu cirkulaciju iz portalnog sustava, zaobilazeći jetru (22). Venska odvodnja torakalnog dijela jednjaka u sustavnu cirkulaciju odvija se preko *venae azygos* i *venae hemiazygos* (23), dok se venska odvodnja abdominalnog dijela jednjaka odvija predominantno preko lijeve gastrične vene (LGV), koja se ulijeva u *venu portae* i dijelom preko gornjih i donjih freničnih vena u donju šuplju venu (22). Ukoliko je pristutna portalna hipertenzija, LGV

preusmjerava krv kroz postojeće anastomoze s venama *azygos* i *hemiazygos* u sustavnu cirkulaciju, stvarajući varikozitete jednjaka i želuca (24).

#### 4. KLINIČKI PRISTUP

Na varikozitete jednjaka treba sumnjati kod pacijenata s krvarenjem iz gornjeg probavnog trakta koji uz to imaju cirozu jetre ili bilo kakvu drugu bolest koja može uzrokovati portalnu hipertenziju (25). Znakovi i simptomi krvarenja gornjeg probavnog sustava su hematemeza, melena, abdominalna bol, vrtoglavica i sinkopa. Potrebno je uzeti adekvatnu anamnezu i napraviti fizikalni pregled. Anamneza je korisna pri procjeni rizičnih faktora koji povećavaju vjerojatnost krvarenja. Potrebno je ispitati jesu li već postojale epizode krvarenja iz gornjeg probavnog trakta, ima li pacijent od ranije dijagnosticiranu cirozu jetre, odnosno ranije znane varikozitete jednjaka te konzumira li alkohol. U fizikalnom statusu potrebno je procijeniti hemodinamsku stabilnost (tahikardija, hipotenzija, blijedilo kože i sluznica, filiforman puls). Teška hemoragija može dovesti i do hipovolemijškog šoka. U statusu abdomena potrebno je palpirati jetru i slezenu. Jetra je često smanjena i čvrsta dok je slezena povećana. Digitorektalnim pregledom se mogu detektirati tragovi crne stolice i hemoroidi kao posljedica razvoja portosustavnih anastomoza. Znakovi poput ascitesa, “spider nevusa”, palmarnog eritema, “caput medusae”, testikularne atrofije i ginekomastije ukazuju na cirozu jetre (25–28).

## 5. DIJAGNOSTIKA

### 5.1. DIJAGNOSTIČKE METODE

Od laboratorijskih pretraga radi se kompletna krvna slika (KKS), akutno parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), protrombinsko vrijeme (PV), međunarodni normalizirani omjer (INR), elektroliti i jetrene probe. KKS može pokazati anemiju i trombocitopeniju. Trombocitopenija je najosjetljiviji i najspecifičniji laboratorijski nalaz koji korelira s portalnom hipertenzijom i velikim varikozitetima jednjaka. Razina hemoglobina (Hb) i hematokrita korisna je pri procjeni težine krvarenja i praćenju uspješnosti liječenja (25). Potrebno je odrediti i razinu ureje i kreatinina u krvi, elektrolitni status te krvnu grupu za slučaj potrebe za transfuzijom.

Zlatni standard pri postavljanju dijagnoze varikoziteta jednjaka i želuca je endoskopija gornjeg probavnog sustava - ezofagogastroduodenoskopija (EGD). Endoskopija omogućava opis varikoziteta, njihove veličine i oblika, tim se pregledom procjenjuje rizik od krvarenja, a u slučaju krvarenja određuje se mjesto krvarenja i istodobno zaustavlja krvarenje (29).

Dodatne pretrage mogu teoretski uključivati endoskopski ultrazvuk (EUS), kompjutoriziranu tomografiju (CT), magnetsku rezonancu (MR), jetrenu elastografiju i endoskopiju kapsulom.

EUS je koristan u procjeni gastroezofagealnih varikoziteta. Bolji je od EGD u otkrivanju želučanih varikoziteta (GV), a njegova sposobnost procjene anatomije kolateralnih i perforirajućih vena čini ga izvrsnim izborom u praćenju odgovora na liječenje na endoskopsku ligaciju varikoziteta (EVL) i predviđanju recidiva(30–32).

Elastografija jetre neinvazivna je metoda kojom se procjenjuje stupanj fibroze jetre mjereći tvrdoću jetre (33). Čvrstoća jetre mjerena jetrenom elastografijom u kombinaciji s brojem trombocita može isključiti prisutnost visokorizičnih varikoziteta (34). Čvrstoća jetre < 20 kPa i broj trombocita >150000/ $\mu$ L ukazuju da su šanse za pojavu visokorizičnih varikoziteta manje od 5%, a probirna endoskopija može se odgađati sve dok se može osigurati kontinuirano kliničko praćenje (35).



Troškovi i ograničena dijagnostička osjetljivost trenutne endoskopije kapsulom jednjaka sugeriraju da nije korisna alternativa za probir varikoziteta jednjaka i želuca (36,37).

## **5.2. PROCJENA RIZIKA OD KRVARENJA:**

Čimbenici koji mogu pomoći u procjeni rizika krvarenja iz varikoziteta su: lokalizacija variksa, veličina variksa, izgled variksa, kliničke značajke pacijenta, intravaricealni tlak (38).

Glavni pokazatelji opasnosti od krvarenja su veličina varikoziteta i intravaricealni tlak (39). Pokazalo se da nema opasnosti od krvarenja ako je intravaricealni tlak manji od 13 mmHg, dok opasnost od krvarenja raste preko 70% ukoliko je intravaricealni tlak veći od 16 mmHg (40). Postoji nekoliko načina na koje se kvantificira veličina varikoziteta jednjaka. Svaki način evaluacije je subjektivan. Prema veličini, varikozitete najčešće dijelimo na (41,42):

- Male, ravne varikozitete
- Uvećane, izvijugane varikozitete koji zauzimaju manje od jedne trećine lumena
- Velike, jako izvijugane varikozitete koji zauzimaju više od jedne trećine lumena

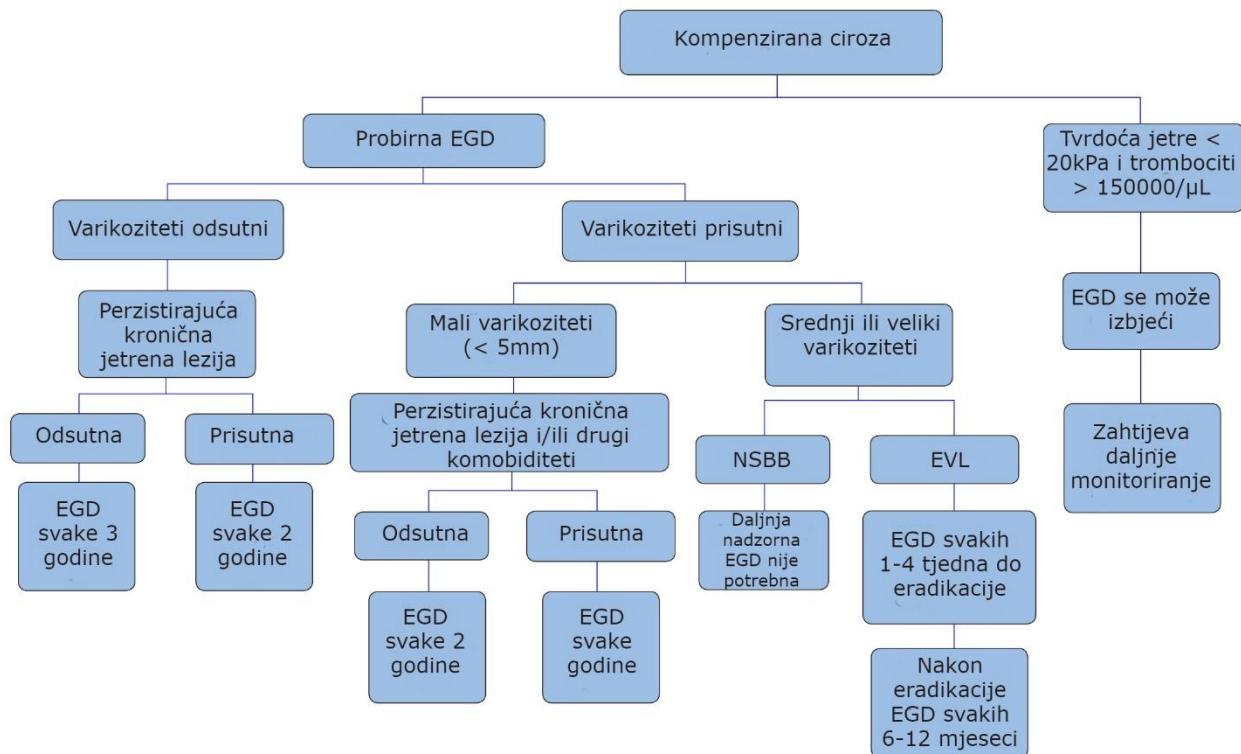
Objašnjenje za odnos između veličine varikoziteta i rizika od krvarenja izvedeno je iz Laplaceova zakona: mala povećanja radijusa žile rezultiraju velikim povećanjem napetosti stijenke (što je sila koja ima tendenciju uzrokovati rupturu varikoziteta).

Varikoziteti jednjaka najčešće se pojavljuju na distalnoj trećini jednjaka (43). Varikoziteti želuca rjeđe se pojavljuju od varikoziteta jednjaka. Razlikujemo gastroezofagealne varikozitete tip 1 (GOV1), gdje se varikoziteti jednjaka šire ispod gastroezofagealnog spoja preko male krivine želuca (75% svih varikoziteta želuca); gastroezofagealne varikozitete tip 2 (GOV2), gdje se varikoziteti jednjaka šire duž velike krivine želuca u fundus; izolirane varikozitete želuca tip 1 (IGV1) koji se nalaze u fundusu i izolirane varikozitete tip 2 (IGV2), lokalizirane na drugim djelovima želuca (antrum, pilorus) (44). Varikoziteti želuca krvare rjeđe od varikoziteta jednjaka, ali imaju veći mortalitet zbog težeg krvarenja i slabijeg odgovora na terapiju. Rizik krvarenja povezan je s lokalizacijom (IGV1 > GOV2 > GOV1) (44).

Za procjenu rizika krvarenja važan je i endoskopski nalaz “crvenih znakova”. Ti se znakovi opisuju kao trešnji slične crvene točkice i znak su povećane tenzije stijenke variksa (29). Od kliničkih značajki, bitno je naglasiti da je stupanj jetrene disfunkcije važan prediktor varicealnog krvarenja. Prethodno krvarenje iz varikoziteta također je prediktivni čimbenik. Više od 70% pacijenata s cirozom jetre doživi ponovne epizode krvarenja iz varikoziteta nakon inicijalnog krvarenja (38).

### **5.3. PROBIR:**

Smjernice preporučavaju da svi pacijenti s novodijagnosticiranom cirozom jetre naprave EGD (45). Pacijenti s kompenziranom cirozom bez varikoziteta kod kojih je otklonjen etiološki čimbenik kronične jetrene bolesti endoskopiju trebaju raditi svake tri godine. Pacijentima koji imaju kompenziranu cirozu bez varikoziteta, ali imaju perzistirajuću kroničnu jetrenu leziju (zloupotreba alkohola, hepatitis C) i/ili druge komorbitete (alkohol/pretilost), probirnu endoskopiju treba ponoviti svake dvije godine. Pacijentima s malim varikozitetima bez perzistirajuće jetrene lezije ili komorbiteta preporučuje se endoskopija svake dvije godine, a svake godine ukoliko je prisutna perzistirajuća jetrena lezija ili komorbiteti. Pacijente sa srednjim i velikim varikozitetima treba započeti liječiti s neselektivnim beta blokatorima ili razmotriti mogućnost endoskopske ligacije varikoziteta. Ako pacijent uzima neselektivne beta blokatore, daljnja nadzorna endoskopija nije potrebna. S druge strane, ako je endoskopska ligacija varikoziteta primarna profilaksa, endoskopiju treba raditi svakih 1-2 tjedna do eradikacije, a zatim ponavljati svakih 6-12 mjeseci (46).



Slika 1.

Preuzeto s web stranice: ( <https://www.wjgnet.com/2150-5349/full/v10/i1/WJGPT-10-1-g003.htm> )

Dekompenziranu cirozu lakše je dijagnosticirati, jer je definirana prisutnošću bilo koje očite komplikacije ciroze (ikterus, ascites, portalna encefalopatija i/ili krvarenje iz varikoziteta). Uz anamnezu i fizikalni pregled, laboratorijske i slikovne pretrage potvrđuju dijagnozu, a biopsija jetre rijetko je potrebna. I dalje je preporuka da se EGD u bolesnika s dekompenziranom cirozom provede u vrijeme dijagnoze dekompenzirane ciroze, nakon čega slijedi godišnji kontrolni EGD ako varikoziteti nisu uočeni pri prethodnom EGD-u (47).

## **6. LIJEČENJE**

### **6.1. PRIMARNA PROFILAKSA**

S obzirom na visok mortalitet pacijenata s epizodom krvarenja iz varikoziteta jednjaka, profilaksa je izrazito važna kako bi se smanjila ukupna smrtnost kod pacijenata s cirozom jetre. Razlikujemo primarnu i sekundarnu profilaksu. Primarnom preveniramo inicijalno krvarenje iz varikoziteta, dok sekundarnom preveniramo ponovne epizode krvarenja u pacijenata koji su već doživjeli hemoragiju.

Vodeći uzroci ciroze jetre kao najčešćeg uzroka PH su alkohol i hepatitis B i C. Iako je ciroza ireverzibilan stadij, djelovanje na njen temeljni uzrok može imati pozitivan učinak na ublažavanje strukturnih oštećenja jetre. Pacijentima s alkoholnom cirozom jetre apstinencija od alkohola poboljšava funkciju jetre, smanjuje HPVG i ublažava fibrozu jetre (48). Napretkom antivirusne terapije u posljednjem desetljeću, ciroza kao posljedica virusnog hepatitisa doživjela je značajnu promjenu u svom prirodnom tijeku. Trajni virološki odgovor ima pozitivan učinak na histološku strukturu jetre i izrazito smanjuje vrijednosti HVPG-a (49,50). Za cirozu nealkoholne etiologije, primjerice nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD), pokazano je da gubitak tjelesne težine ima pozitivan utjecaj na ublažavanje fibroze jetre (51). Neselektivni beta blokatori (NSBB) i endoskopska ligacija varikoziteta (EVL) metode su koje se koriste kao primarna profilaksa varicealnog krvarenja kod pacijenata s varikozitetima većim od 5 mm. Izosorbid mononitrat, skleroterapija i transjugularni intrahepatični portosustavni shunt (TIPS) ne koriste se kao primarna profilaksa zbog težih nuspojava i izostanka smanjenja mortaliteta (1).

#### **6.1.1. NESELEKTIVNI BETA BLOKATORI**

Neselektivni beta blokatori (NSBB) pokazali su se kao korisni u primarnoj profilaksi krvarenja srednjih i velikih varikoziteta jednjaka ( $\geq 5$  mm) (52). Veličina varikoziteta jednjaka nije dovoljna za procjenu rizika od krvarenja. Pacijentima koji imaju male varikozitete ( $< 5$  mm), ali uz to imaju stupanj oštećenja jetre Child Pugh C i endoskopski nalaz "crvenih znakova" također profilaktički

dajemo NSBB (53). S druge strane, beta blokatori ne preveniraju nastanak malih varikoziteta jednjaka (< 5 mm) (54) niti sprečavaju progresiju malih varikoziteta u velike (1). Prva su linija terapije u primarnoj profilaksi varikoziteta želuca (1). Od NSBB-a koriste se propranolol, nadolol i karvedilol. Mehanizam djelovanja im je sljedeći: blokadom B1-adrenergičkih receptora na srcu smanjuju udarni volumen srca (55), a blokadom B2-adrenergičkih receptora izazivaju splahnličnu vazokonstrikciju (56,57). Kontraindikacije za NSBB su astma, kronična opstruktivna plućna bolest, Raynaudov sindrom, kardiogeni šok, itd. Nuspojave NSBB su hipotenzija, hiponatrijemija, razvoj hepatorenalnog sindroma i seksualna disfunkcija (58). Za monitoriranje hemodinamskog odgovora na NSBB koristan je HPVG. Terapija je uspješna ukoliko je HPVG < 12mmHg ili ako je pao za 10% nakon terapije. Iako je HPVG izvrstan prognostički čimbenik, NSBB treba davati bez obzira imamo li mogućnost mjerenja HPVG kao odraza uspješnosti terapije. U odnosu na EVL, NSBB su jeftiniji i dostupniji upotrebi (1). Sporna je primjena NSBB u pacijenata s cirozom jetre koji imaju refraktorni ascites. Studija slučajeva i kontrola pokazala je da je korištenje NSBB bilo povezano s višim mortalitetom (59). Druga studija je također pokazala povećani rizik od zatajenja bubrega, produljenu hospitalizaciju i viši mortalitet uz primjenu neselektivnih beta-blokatora kod pacijenata sa spontanom bakterijskim peritonitisom kao posljedice postparacentezne cirkulacijske disfunkcije (60). Međutim, meta-analiza 3 randomizirane kontrolirane studije i 13 deskriptivnih studija (n = 8279) nije pokazala značajnu razliku u mortalitetu ili incidenciji hepatorenalnog sindroma i spontanog bakterijskog peritonitisa kod pacijenata s cirozom s refraktornim ascitesom, kada se liječe s NSBB (61). Zbog zabrinutosti za moguće štetne učinke u bolesnika s uznapredovalom cirozom, mnogi liječnici preferiraju EVL nad NSBB. Ukoliko se koriste NSBB, bitno je pratiti pacijente, a smanjenje doze dolazi u obzir ukoliko pacijent ima nizak krvni tlak i poremećaj bubrežne funkcije.

Ukoliko se prestanu koristiti NSBB, potrebno je napraviti EVL.

### **6.1.2. ENDOSKOPSKA LIGACIJA VARIKOZITETA**

Osim NSBB, endoskopija se također koristi kao profilaktička metoda za sprečavanje prve epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka (62). Dvije osnovne endoskopske metode koje se koriste s ciljem primarne profilakse su endoskopska skleroterapija i EVL (63). S obzirom na slabu učinkovitost i velik broj komplikacija endoskopske skleroterapije, samo se endoskopska ligacija varikoziteta preporučuje za sprečavanje prve epizode krvarenja varikoziteta (64). EVL endoskopski je

postupak kojim se pokušavaju obliterirati varikoziteti na način da se podvežu gubicama koje ograničavaju protok krvi u podvezano područje. Slijedi ishemijska nekroza sluznice i podsluznice. Naposljetku dolazi do otpadanja podvezanog dijela i gumice, a preostala ulceracija zacjeljuje (65). U prospektivnoj kohortnoj studiji Dell'Era i suradnici koja je uključivala pacijente s cirozom koji su imali kontraindikacije ili nisu reagirali na NSBB, endoskopska ligacija pokazala se jednako korisnom u prevenciji prvog krvarenja iz varikoziteta jednjaka kao i NSBB u pacijenata bez kontraindikacija (66). Značajna prednost EVL-a je eradikacija varikoziteta, ali isto tako može doći do njihove ponovne pojave i razvoja krvarenja (67). Najčešće komplikacije EVL su klinički značajna krvarenja iz ulkusa nastalih nakon ligacije i sternalna bol (68). S obzirom na to da su i NSBB i EVL podjednako učinkoviti u sprječavanju prve epizode krvarenja od varikoziteta jednjaka, najnoviji konsenzus preporučuje odabir metode profilakse na temelju resursa, iskustva stručnjaka, želja pacijenta, kontraindikacija i nuspojava. Ipak, NSBB bi trebali biti prva linija terapije zbog niske cijene, jednostavnosti primjene i smanjene potrebe za specijaliziranim znanjem. Ukoliko bolesnici ne reagiraju ili imaju kontraindikacije na NSBB, indicirano je EVL (16).

## **6.2. LIJEČENJE AKUTNOG KRVARENJA**

### **6.2.1. LIJEČENJE PRIJE ENDOSKOPIJE**

#### **6.2.1.1. NADOKNADA VOLUMENA**

Kod pacijenata koji se prezentiraju kliničkom slikom krvarenja iz gornjeg probavnog sustava, primarni cilj je osigurati hemodinamsku stabilnost (63). Preporuka je da srednji arterijski tlak bude iznad 65 mmHg, ali treba izbjeći prekomjerno povećanje volumena kako ne bi došlo do povećanja portalnog tlaka i samim time povećanog rizika od daljnjeg krvarenja. Određen stupanj hipovolemije i hipotenzije potiče aktivaciju endogenih vazoaktivnih mehanizama koji vode do splanhnične vazokonstrikcije i smanjenog portalnog protoka (69). Kao prva linija terapije koriste se koloidne i kristaloidne otopine. Transfuziju treba započeti ukoliko se razina hemoglobina spusti ispod 7g/dL, s ciljnom razinom 7-9 g/dL (70). Nadoknadu volumena treba provoditi oprezno kako bi se postigla odgovarajuća oksigenacija tkiva i održala hemodinamska stabilnost (71), budući da akutna hipoperfuzija može smanjiti perfuziju jetre i dovesti do ishemijskog hepatitisa (72).

### **6.2.1.2. ANTIBIOTSKA PROFILAKSA**

S obzirom na visoku incidenciju bakterijskih infekcija kod pacijenata s epizodom krvarenja iz varikoziteta jednjaka, antibiotska profilaksa smanjuje učestalost infekcija u tih pacijenata i reducira mortalitet (73). Za većinu pacijenata preporuka su kinoloni (norfloksacin 400 mg dvaput dnevno, oralno ili putem nazogastrične sonde minimalno 7 dana). Ceftriakson intravenski (1 g dnevno kroz 7 dana) treba razmotriti kod pacijenata s visokim rizikom (ascites, teška pothranjenost, encefalopatija) i pacijenata koji su prethodno primili profilaksu kinolonima kao i u bolnicama s visokom prevalencijom kinolon-rezistentnih bakterija (74).

### **6.2.1.3. VAZOAKTIVNI LIJEKOVI**

Trenutne smjernice preporučuju početak terapije vazoaktivnim lijekovima za snižavanje portalnog tlaka čim se posumnja na akutno varicealno krvarenje. Pokazalo se da vazoaktivni lijekovi smanjuju 7-dnevnu smrtnost od svih uzroka, smanjuju potrebu za transfuzijom i povezani su sa smanjenim neuspjehom u kontroli krvarenja (75). Koriste se somatostatin, oktreotid koji je sintetski analog somatostatina i terlipresin, sintetski analog vazopresina. Vazopresin se više ne koristi zbog velikog broja nuspojava. Metaanaliza iz 2012. i randomizirana kontrolirana studija iz 2014. nisu otkrile statistički značajnu razliku u kontroli inicijalnog krvarenja, stope smrtnosti i 5-dnevnog uspjeha liječenja između terlipresina, oktreotida ili somatostatina (75,76). Vazopresin, odnosno terlipresin vežu se za V1 receptore na stanicama glatkih mišića žila i na taj način dovode do vazokonstrukcije splanhničkih arteriola, što smanjuje protok krvi u portalnom venskom sustavu (77,78). Isto tako, s obzirom da smanjuju portosistemijski kolateralni protok krvi, smanjenju intravaricealni tlak (79). Preporuka je početi s 2 mg terlipresina svaka 4 h (1,5 mg kod pacijenata tjelesne težine 50–70 kg i 1,0 mg kada je tjelesna težina ispod 50 kg) uz titraciju do 1 mg / 4 h nakon 24-satne kontrole krvarenja (80). Somatostatin i oktreotid djelovanjem na somatostatinske receptore uzrokuju splanhničku vazokonstrukciju (81). Pretpostavlja se da je ovaj učinak posljedica inhibicije oslobađanja vazodilatacijskih peptida (uglavnom glukagona) (82,83). Somatostatin se obično daje u kontinuiranoj infuziji od 250 mcg/h nakon intravenskog bolusa (250 mcg), koji se može ponoviti ako je potrebno (84). Trajanje vazoaktivne terapije nije u potpunosti definirano. Preporuča se 5 dana terapije kako bi se preveniralo rano ponovno krvarenje (85), iako je nova

randomizirana kontrolirana studija pokazala sličnu efikasnost kod korištenja terlipresina 24 – 72 h (86).

#### **6.2.1.4. PROKINETIČKI LIJEKOVI**

Prokinetički lijekovi mogu se davati prije endoskopije pacijentima kod kojih sumnjamo na krv u želucu ili krvarenje u tijeku. S obzirom na njihovo promotilitetno djelovanje, ti lijekovi omogućavaju pražnjenje sadržaja želuca. Daje se eritromicin u dozi od 250 mg intravenski 60 do 90 minuta prije endoskopije. Kontraindiciran je u pacijenata koji su alergični na makrolide ili imaju produljen QT interval na EKG-u.

#### **6.2.2. ENDOSKOPIJA**

Nakon inicijalne obrade, potrebno je izvesti endoskopiju kako bi se utvrdio uzrok krvarenja i provela terapija(70). Endoskopiju je potrebno izvesti u prvih 12 sati od prijema pacijenta (87). Dijagnoza varicealnog krvarenja postavlja se kada na endoskopiji uočimo aktivno krvarenje iz varikoziteta, znakove nedavnog krvarenja ili visokorizične znakove na varikozitetima (teleangiektazije, crvene znakove, trombocitni fibrinski čep) ili prisustvo varikoziteta, odnosno krvarenja u želucu, bez uočenog drugog izvora krvarenja (1).

##### **6.2.2.1. VARIKOZITETI JEDNJAKA**

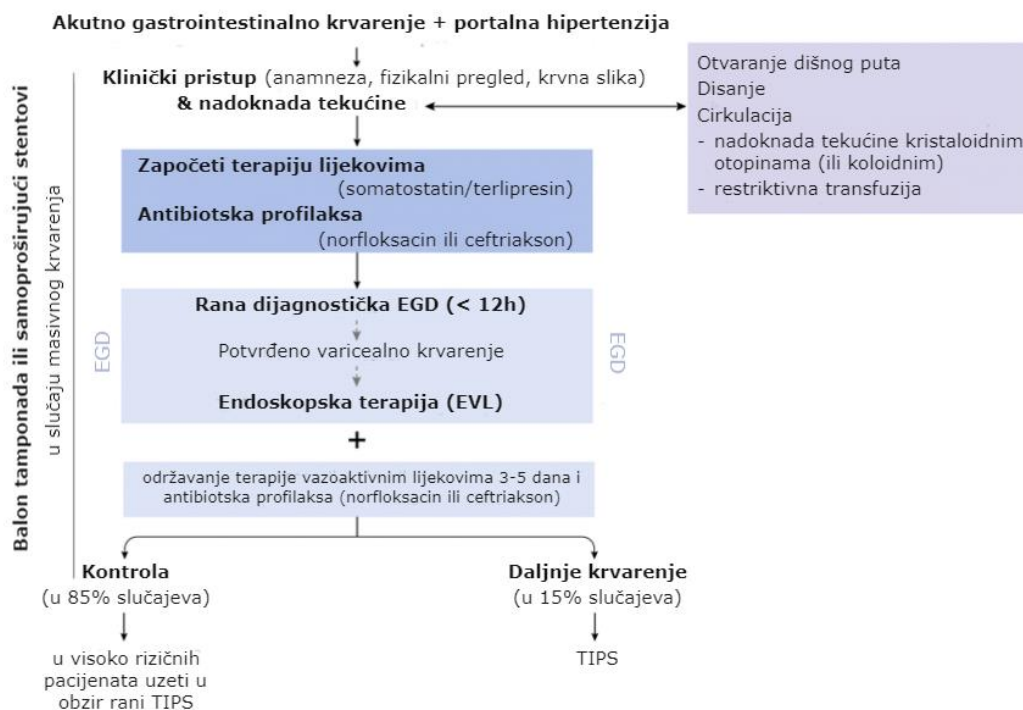
Trenutno se EVL smatra prvom linijom endoskopskog liječenja za liječenje krvarenja varikoziteta jednjaka. EVL ima bolju hemostazu, manje nuspojave, smanjenu stopu ranog ponovnog krvarenja i nižu stopu rane smrtnosti u usporedbi sa skleroterapijom (1). Kontrola krvarenja postiže se u otprilike 85% slučajeva. U visokorizičnih pacijenata (Child-Pugh B i C) potrebno je uzeti u obzir i preventivni (rani) transjugularni intrahepatički portosustavni shunt (TIPS) kao metodu liječenja. Dokazano je da Child-Pugh B i C pacijenti s aktivnim krvarenjem nakon početne medicinske i



endoskopske terapije imaju korist za preživljavanje od ranog TIPS-a (88). Prema nekim podacima, u otprilike 20% slučajeva endoskopska terapija zbrinjavanja akutnog varicealnog krvarenja iz varikoziteta jednjaka ne uspije (70). Ukoliko se endoskopski ne uspije iskontrolirati krvarenje, potrebno je provesti privremene hemostatske mjere koje predstavljaju sponu do konačne terapije. Od privremenih hemostatskih metoda koriste se balon tamponade Sengstaken-Blakemoreovom sondom i samoproširujući metalni stentovi. Sengstaken-Blakemoreova sonda umetne se kroz nos ili usta, a zatim napuše kako bi se tamponiranjem varikoziteta postigla hemostaza. Iako je uspješnost hemostaze relativno visoka (50-80%), sama metoda povezana je s visokom stopom ozbiljnih nuspojava (aspiracija, ulceracija jednjaka i rijetko ruptura jednjaka). Sengstaken-Blakemoreova sonda ne može se ostaviti duže od 24 h zbog povećanog rizika od nuspojava i visoke stope recidivnog krvarenja (50%) (89,90). Endoskopski postavljenim samoproširujućim metalnim stentovima postiže se hemostaza u 80-96% slučajeva. Nakon postavljanja, stentovi se šire unutar jednjaka i tamponiraju varikozitete kako bi se postigla hemostaza. Prednost stentova je što se mogu ostaviti i do 2 tjedna te imaju nižu stopu ozbiljnih nuspojava u usporedbi s balon tamponadom. Najčešće zabilježene nuspojave su pomicanje stenta (28%), ponovno krvarenje (16%) i ulceracije (91,92).

Transjugularni intrahepatalni portosustavni shunt (TIPS) najzastupljenija je metoda konačnog zbrinjavanja varikoziteta jednjaka, ukoliko EVL ne uspije. Shunt se stvara tako da se perkutano povežu intraparenhimalna grana portalne vene i jetrena vena kako bi se smanjio portalni tlak, a time i portalna hipertenzija. U usporedbi s kirurškim shuntiranjem, stopa morbiditeta i mortaliteta puno je niža (93). U komplikacije TIPS-a ubrajamo hepatičku encefalopatiju, zatajenje srca i stenozu stenta. Incidencija jetrene encefalopatije je blizu 50% (94). Apsolutne kontraindikacije za TIPS uključuju zatajenje srca, tešku plućnu hipertenziju, tešku regurgitaciju trikuspidalnog zalistka, sepsu i neriješenu bilijarnu opstrukciju. Relativne kontraindikacije su tromboza portalne vene, hepatom, nekorrigirana koagulopatija i teška trombocitopenija (broj trombocita  $<20000/\mu\text{L}$ ) (1). Pacijentima kod kojih ne uspije TIPS, koji imaju izmjenjenu anatomiju zbog prethodne operacije ili kongenitalne anomalije ili zbog nekog drugog razloga nisu kandidati za TIPS, može se napraviti direktni ultrazvukom vođeni intrahepatični porto-kavalni shunt (DIPS) (95). DIPS je modificirani TIPS. Pod kontrolom ultrazvuka perkutano se punktira donja šuplja vena do portalne vene kroz lobus caudatus jetre. Kirurško postavljanje shuntova kao metoda konačnog zbrinjavanja varicealnog krvarenja razmatra se ukoliko ne uspije ni jedan drugi modaliteti liječenja. Iako je

kontrola krvarenja uspješna, visoka je stopa encefalopatije koja se pojavljuje nakon operacije. Većina pacijenata koji su podvrgnuti operaciji već imaju visok morbiditet i operacija tome dodatno pridonosi (1,91).



Slika 2.

Preuzeto s web stranice: ( <https://digestivedashboard.nl/2020/05/29/varices-bleeding/> )

### 6.2.2.2. VARIKOZITETI ŽELUCA

Varikoziteti želuca imaju nižu prevalenciju u odnosu na varikozitete jednjaka. Čine 5-10% svih krvarenja iz gornjeg probavnog trakta u pacijenata s cirozom jetre. Zbrinjavanje krvarećih varikoziteta jednjaka ovisi o Sarinovoj klasifikaciji, jer je različit rizik od krvarenja, liječenje i ishod, ovisno o tipu želučanih varikoziteta (96). Preporuka je da se GOV1 koji čine oko 75% svih varikoziteta želuca liječe kao varikoziteti jednjaka. Endoskopska terapija tkivnim ljepljivima,

primarno cijanoakrilatom (CYA) (97) prva je linija terapije za zbrinjavanje GOV2, IGV1 i IGV2 (98–100). Nedavno je predložena metoda aplikacije cijanoakrilata pod kontrolom EUS-a kako bi se omogućila precizna isporuka ljepila u lumen variksa i na taj način postigla bolja obliteracija i manji broj nuspojava (101,102). Potrebno je napraviti kontrolni EUS radi procjene obliteracije većih varikoziteta i ponovnog liječenja ukoliko je potrebno. Rizici aplikacije ljepila su venska i sistemska tromboembolija (plućna embolija, moždani udar), ulkusi, dugotrajno krvarenje, tromboza slezene i portalne vene (103). Embolizirano ljepilo može biti žarište infekcije i posljedično tome uzrokovati rekurentnu bakterijemiju (104). EVL se može koristiti kod manjih GOV2 varikoziteta ukoliko obliteracija cijanoakrilatom nije dostupna. Ukoliko se endoskopski ne uspije iskontrolirati želučano krvarenje, potrebno je provesti privremene hemostatske mjere u vidu balon tamponade Sengstaken-Blakemoreovom sondom ili Linton-Nachlasovom sondom koje predstavljaju sponu do konačne terapije (1). S obzirom na visoku uspješnost hemostaze (90%) i nisku stopu ponovnog krvarenja, TIPS je metoda izbora kod zbrinjavanja varicealnog krvarenja iz varikoziteta želuca ukoliko endoskopska terapije ne uspije. Retrogradna transvenska obliteracija s balonom (BRTO) također se pokazala kao učinkovita tehnika u kontroli krvarenja (105). Preko donje šuplje vene i lijeve bubrežne vene retrogradno se kateteriziraju portosustavne kolaterale. Potom se endovaskularnom injekcijom sklerozirajućeg sredstva okludiraju kolaterale, nakon što se prethodno balonom okludira splenorenalna kolateralna. BRTO može biti alternativna tehnika ukoliko se TIPS ne može izvesti. Iako BRTO ima potencijalnu prednost u tome što je postupak bez šanta i što se može izvesti u bolesnika sa slabom jetrenom rezervom, mana mu je što uklanja spontani portosistemički šant jer na taj način može doći do prolaznog pogoršanja portalne hipertenzije (106).

### **6.3. SEKUNDARNA PROFILAKSA**

Nakon prve epizode varicealnog krvarenja, vjerojatnost da će pacijenti doživjeti novu epizodu hemoragije unutar godine dana je 60%, dok stopa mortaliteta raaste do 33% (107,108). Od terapijskih metoda u obzir dolaze monoterapija NSBB-om, EVL, kombinacija NSBB i EVL te TIPS (109). Najnovije smjernice preporučuju kombinaciju NSBB-a i EVL-a kao terapiju prve

linije za sekundarnu profilaksu varicealnog krvarenja, uz iznimku pacijenata s ascitesom (110–112). U pacijenata s dekompenziranom cirozom monoterapija NSBB-om metoda je izbora za sekundarnu profilaksu (113). Ukoliko pacijenti ne podnose kombinaciju NSBB-a i EVL-a, treba razmotriti TIPS (1).

Novija klinička ispitivanja ukazuju na korisnost statina u sekundarnoj profilakse zbog njihovog učinka na ukupno preživljenje pacijenata s Child-Pugh A ili B bez utjecaja na učestalost epizoda krvarenja (114). Prema nedavnom sustavnom pregledu i meta-analizi, statini poboljšavaju PH (115).

## 7. ZAKLJUČAK

Varikoziteti jednjaka i želuca čest su uzrok krvarenja iz gornjeg dijela GI sustava, stoga je od izuzetne važnosti pravovremeno dijagnosticirati i liječiti pacijente s varikozitetima. Sumnju na varikozitete trebaju pobuditi pacijenti koji se prezentiraju krvarenjem iz gornjeg probavnog trakta, a koji uz to imaju cirozu jetre ili bilo kakvu drugu bolest koja može uzrokovati portalnu hipertenziju (25). Ezofagogastroduodenoskopija (EGD) je zlatni standard pri postavljanju dijagnoze varikoziteta jednjaka i želuca (29). Ukoliko se pacijentima dijagnosticiraju varikoziteti veći od 5 mm, potrebno je provesti primarnu profilaksu s ciljem prevencije inicijalnog krvarenja iz varikoziteta. Neselektivni beta blokatori i endoskopska ligacija varikoziteta metode su izbora primarne profilakse (52,62). Pacijentima koji akutno krvare iz varikoziteta jednjaka i želuca potrebno je osigurati hemodinamsku stabilnost nadoknadom tekućine, ordinirati antibiotsku profilaksu i primjenom vazoaktivnih lijekova smanjiti portalni tlak. Varicealno krvarenje zbrinjava se endoskopski, ligacijom varikoziteta ili endoskopskom terapijom tkivnim ljepilima, ovisno o lokalizaciji i tipu varikoziteta (1). Sekundarnom profilaksom preveniramo ponovne epizode krvarenja u pacijenata koji su već doživjeli hemoragiju. Kombinacija EVL i NSBB koristi se u sekundarnoj profilaksi varicealnog krvarenja (110–112).

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Nevenu Baršiću, na iskazanom povjerenju, strpljenju, ljubaznosti i na pomoći tijekom izrade diplomskog rada. Zahvaljujem se i ostalim članovima povjerenstva, doc. dr. sc. Luciji Virović Jukić i prof. dr. sc. Jasenki Markeljević na ukazanom povjerenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima, Jasni i Anti, sestri Anđeli i bratu Mislavu na neumornoj podršci i razumijevanju koje su mi pružali tijekom školovanja. Isto tako, želim zahvaliti svim svojim prijateljima što su mi uljepšali studentske dane i olakšali teške trenutke.

## 9. LITERATURA

1. Boregowda U, Umopathy C, Halim N, Desai M, Nanjappa A, Arekapudi S, et al. Update on the management of gastrointestinal varices. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2019 Jan 21;10(1):1–21.
2. Gralnek IM, Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, Machicado GA, Gornbein J, et al. The economic impact of esophageal variceal hemorrhage: cost-effectiveness implications of endoscopic therapy. *Hepatology.* 1999 Jan;29(1):44–50.
3. Marija ROSANDIĆ-PILAŠ, Opća i specijalna gastroenterološka endoskopija, Zagreb, 2010 .
4. Tomislav ŠOŠA, Kirurgija, Zagreb, 2007 .
5. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014 Dec;43(4):643–63.
6. Longo, D. and Fauci, A. (2013) *Harrison of Gastroenterology and Hepatology.* 2nd Edition, McGraw-Hill Education, New York, 385.
7. Feinman M, Haut ER. Upper Gastrointestinal Bleeding. Vol. 94, *Surgical Clinics of North America.* 2014. p. 43–53.
8. Kim HS. Endoscopic management of Mallory-Weiss tearing. *Clinical Endoscopy.* 2015;48(2):102–5.
9. Sarangapani A, Shanmugam C, Kalyanasundaram M, Rangachari B, Thangavelu P, Subbarayan JK. Noninvasive prediction of large esophageal varices in chronic liver disease patients. *Saudi Journal of Gastroenterology.* 2010 Jan 1;16(1):38–42.
10. D’Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology.* 1995 Jul;22(1):332–54.
11. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc.* 2007 Jan;65(1):82–8.
12. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, de Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2003 Mar;38(3):266–72.
13. Calès P, Pascal JP. [Natural history of esophageal varices in cirrhosis (from origin to rupture)]. *Gastroenterologie clinique et biologique.* 1988 Mar;12(3):245–54.
14. D’Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Bailliere’s clinical gastroenterology.* 1997 Jun;11(2):243–56.

15. Jairath V, Rehal S, Logan R, Kahan B, Hearnshaw S, Stanworth S, et al. Acute variceal haemorrhage in the United Kingdom: patient characteristics, management and outcomes in a nationwide audit. *Dig Liver Dis.* 2014 May;46(5):419–26.
16. Quraishi MN, Khan F, Tripathi D. How we manage variceal hemorrhage in cirrhotic patients. Key practical messages from the British Guidelines. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej.* 2016;126(3):174–84.
17. Carneiro C, Brito J, Bilreiro C, Barros M, Bahia C, Santiago I, et al. All about portal vein: a pictorial display to anatomy, variants and physiopathology. Vol. 10, *Insights into Imaging.* Springer Verlag; 2019.
18. Williams R. Sherlock's disease of the liver and biliary systems. *Clinical Medicine [Internet].* 2011 Oct;11(5):506. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4954253/>
19. Kumar A, Sharma P, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn! *Indian J Gastroenterol.* 27(2):74–80.
20. Kamath PS, Mookerjee RP. Individualized care for portal hypertension: Not quite yet. Vol. 63, *Journal of Hepatology.* Elsevier B.V.; 2015. p. 543–5.
21. Maruyama H, Yokosuka O. Pathophysiology of Portal Hypertension and Esophageal Varices. *International Journal of Hepatology.* 2012;2012:1–7.
22. Sharma M, Rameshbabu CS. Collateral Pathways in Portal Hypertension. Vol. 2, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2012. p. 338–52.
23. Butler H. THE VEINS OF THE OESOPHAGUS [Internet]. Vol. 6. 1951. Available from: <http://thorax.bmj.com/>
24. Luketic VA, Sanyal AJ. HIGH RISK BLEEDING, PART I1 ESOPHAGEAL VARICES I. *Clinical Presentation, Medical Therapy, and Endoscopic Therapy.*
25. Quick Recertification Series [Internet]. Available from: [www.jaapa.com](http://www.jaapa.com)
26. Wilkins T, Wheeler B, Carpenter M. Upper Gastrointestinal Bleeding in Adults: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2020;101(5):294–300.
27. Kelley DM. Hypovolemic Shock An Overview. Vol. 28, *Crit Care Nurs Q.* 2005.
28. Meseeha M, Attia M. Esophageal Varices. 2022.
29. Boris VUCELIĆ, *Gastroenterologija i hepatologija, Zagreb, 2002 .*
30. Konishi Y, Nakamura T, Kida H, Seno H, Okazaki K, Chiba T. Catheter US probe EUS evaluation of gastric cardia and perigastric vascular structures to predict esophageal variceal recurrence. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2002;55(2):197–203.
31. diagnosis eus.
32. Hammoud GM, Ibdah JA. Utility of endoscopic ultrasound in patients with portal hypertension. Vol. 20, *World Journal of Gastroenterology.* WJG Press; 2014. p. 14230–6.



33. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2008 Sep;32(6 Suppl 1):58–67.
34. Ding NS, Nguyen T, Iser DM, Hong T, Flanagan E, Wong A, et al. Liver stiffness plus platelet count can be used to exclude high-risk oesophageal varices. *Liver Int*. 2016 Feb;36(2):240–5.
35. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743–52.
36. McCarty TR, Afinogenova Y, Njei B. Use of wireless capsule endoscopy for the diagnosis and grading of esophageal varices in patients with portal hypertension: A systematic review and meta-analysis. Vol. 51, *Journal of Clinical Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 174–82.
37. Chavalitdhamrong D, Jensen DM, Singh B, Kovacs TOG, Han SH, Durazo F, et al. Capsule Endoscopy Is Not as Accurate as Esophagogastroduodenoscopy in Screening Cirrhotic Patients for Varices. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(3).
38. Arun J, Sanyal M, J. Prediction of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. In: Bruce A, Runyon MF, Kristen M, Robson MMF, editors. *UpToDate*;
39. Sarin SK, Sundaram KR, Ahuja RK. Predictors of variceal bleeding: an analysis of clinical, endoscopic, and haemodynamic variables, with special reference to intravariceal pressure [Internet]. Vol. 30, *Gut*. 1989. Available from: <http://gut.bmj.com/>
40. Nevens F, Bustami R, Scheys I, Lesaffre E, Fevery J. Variceal Pressure Is a Factor Predicting the Risk of a First Variceal Bleeding: A Prospective Cohort Study in Cirrhotic Patients. 1998.
41. prediction of the first.
42. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, Nakayama S, Sakata H, Kitano S, et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1981;27(4):213–8.
43. Esophageal Varices. *Diagnostic Imaging: Gastrointestinal* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 May 9];198–201. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323377553500726>
44. Kovacs TOG, Jensen DM. Varices: Esophageal, Gastric, and Rectal. Vol. 23, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2019. p. 625–42.
45. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. ACG & AASLD Joint Clinical Guideline: Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis.
46. Boregowda U, Umapathy C, Halim N, Desai M, Nanjappa A, Arekapudi S, et al. Update on the management of gastrointestinal varices. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Jan 21;10(1):1–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30697445>
47. Jakab SS, Garcia-Tsao G. Evaluation and Management of Esophageal and Gastric Varices in Patients with Cirrhosis. Vol. 24, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2020. p. 335–50.

48. Jaurigue MM, Cappell MS. Therapy for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 7;20(9):2143–58.
49. Chung GE, Lee JH, Kim YJ. Does antiviral therapy reduce complications of cirrhosis? *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 21;20(23):7306–11.
50. Libânio D, Marinho RT. Impact of hepatitis C oral therapy in portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2017 Jul 14;23(26):4669–74.
51. Glass LM, Dickson RC, Anderson JC, Suriawinata AA, Putra J, Berk BS, et al. Total body weight loss of  $\geq 10\%$  is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2015 Apr;60(4):1024–30.
52. Baiges A, Hernández-Gea V, Bosch J. Pharmacologic prevention of variceal bleeding and rebleeding. *Hepatol Int*. 2018 Feb;12(Suppl 1):68–80.
53. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743–52.
54. Reiberger T, Bucsecs T, Paternostro R, Pfisterer N, Riedl F, Mandorfer M. Small Esophageal Varices in Patients with Cirrhosis-Should We Treat Them? *Curr Hepatol Rep*. 2018;17(4):301–15.
55. Lund-Johansen P. The influence of vasodilating beta-blockers on cardiac function and vascular resistance in essential hypertension. *Clin Nephrol*. 1992;38 Suppl 1:578-86.
56. Price HL, Cooperman LH, Warden JC. Control of the splanchnic circulation in man. Role of beta-adrenergic receptors. *Circ Res*. 1967 Sep;21(3):333–40.
57. Lebrec D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. *N Engl J Med*. 1981 Dec 3;305(23):1371–4.
58. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep*. 2020 Feb;2(1):100063.
59. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):1017–22.
60. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsecs T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective  $\beta$  blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1680-90.e1.
61. Facciorusso A, Roy S, Livadas S, Fevrier-Paul A, Wekesa C, Kilic ID, et al. Nonselective Beta-Blockers Do Not Affect Survival in Cirrhotic Patients with Ascites. *Dig Dis Sci*. 2018;63(7):1737–46.
62. Lo GH. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Hepatol Int*. 2018 Feb;12(Suppl 1):91–101.
63. Alqahtani SA, Jang S. Pathophysiology and Management of Variceal Bleeding. Vol. 81, *Drugs*. Adis; 2021. p. 647–67.

64. Svoboda P, Kantorová I, Ochmann J, Kozumplík L, Marsová J. A prospective randomized controlled trial of sclerotherapy vs ligation in the prophylactic treatment of high-risk esophageal varices. *Surg Endosc*. 1999 Jun;13(6):580–4.
65. Garcia-Pagán JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005 Nov;2(11):526–35.
66. Dell’Era A, Sotela JC, Fabris FM, Petazzi G, Reati R, Iannuzzi F, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients: a cohort study. *Dig Liver Dis*. 2008 Dec;40(12):936–43.
67. Garbuzenko DV, Arefyev NO. Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis: An update and review of the literature. Vol. 13, *Journal of Evidence-Based Medicine*. Blackwell Publishing; 2020. p. 313–24.
68. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;(8):CD004544.
69. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):11–21.
70. Edelson J, Basso JE, Rockey DC. Updated strategies in the management of acute variceal haemorrhage. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021 May 1;37(3):167–72.
71. Ginès P, Fernández J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S13-24.
72. Lightsey JM, Rockey DC. Current concepts in ischemic hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 May;33(3):158–63.
73. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Sep;34(5):509–18.
74. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006 Oct;131(4):1049–56; quiz 1285.
75. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jun;35(11):1267–78.
76. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2014 Sep;60(3):954–63.
77. Goulis J, Burroughs AK. Role of vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Digestion*. 1999;60 Suppl 3:25–34.
78. Henderson KK, Byron KL. Vasopressin-induced vasoconstriction: two concentration-dependent signaling pathways. *J Appl Physiol (1985)*. 2007 Apr;102(4):1402–9.

79. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, Shigemori H, Sakai T, Tayama C, et al. Effect of vasopressin on esophageal varices blood flow in patients with cirrhosis: comparisons with the effects on portal vein and superior mesenteric artery blood flow. *J Hepatol*. 1996 Oct;25(4):491–7.
80. Hernández-Gea V, Berbel C, Baiges A, García-Pagán JC. Acute variceal bleeding: risk stratification and management (including TIPS). Vol. 12, *Hepatology International*. Springer; 2018. p. 81–90.
81. Reynaert H, Geerts A. Pharmacological rationale for the use of somatostatin and analogues in portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Aug 15;18(4):375–86.
82. Chatila R, Ferayorni L, Gupta T, Groszmann RJ. Local arterial vasoconstriction induced by octreotide in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2000 Mar;31(3):572–6.
83. Hanisch E, Doertenbach J, Usadel KH. Somatostatin in acute bleeding oesophageal varices. Pharmacology and rationale for use. *Drugs*. 1992;44 Suppl 2:24–35; discussion 70–2.
84. Abrales JG, Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension. *Hepatology*. 2002 Jun;35(6):1305–12.
85. D’Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):475–505.
86. Azam Z, Hamid S, Jafri W, Salih M, Abbas Z, Abid S, et al. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):819–24.
87. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743–52.
88. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2370–9.
89. Panés J, Terés J, Bosch J, Rodés J. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive episodes. *Dig Dis Sci*. 1988 Apr;33(4):454–9.
90. Terés J, Cecilia A, Bordas JM, Rimola A, Bru C, Rodés J. Esophageal tamponade for bleeding varices. Controlled trial between the Sengstaken-Blakemore tube and the Linton-Nachlas tube. *Gastroenterology*. 1978 Oct;75(4):566–9.
91. Wright G, Lewis H, Hogan B, Burroughs A, Patch D, O’Beirne J. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. *Gastrointest Endosc*. 2010 Jan;71(1):71–8.
92. Marot A, Trépo E, Doerig C, Moreno C, Moradpour D, Deltenre P. Systematic review with meta-analysis: self-expanding metal stents in patients with cirrhosis and severe or refractory oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Dec;42(11–12):1250–60.
93. Rösch J, Hanafée W, Snow H, Barenfus M, Gray R. Transjugular intrahepatic portacaval shunt. An experimental work. *Am J Surg*. 1971 May;121(5):588–92.

94. Mamiya Y, Kanazawa H, Kimura Y, Narahara Y, Yamate Y, Nakatsuka K, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology*. 2004 Nov;30(3):162–8.
95. Ward TJ, Techasith T, Louie JD, Hwang GL, Hofmann L v, Sze DY. Emergent salvage direct intrahepatic portocaval shunt procedure for acute variceal hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 Jun;26(6):829–34.
96. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*. 1992 Dec;16(6):1343–9.
97. Oho K, Iwao T, Sumino M, Toyonaga A, Tanikawa K. Ethanolamine oleate versus butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study. *Endoscopy*. 1995 Jun;27(5):349–54.
98. Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology*. 2006 Apr;43(4):690–7.
99. Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;12(6):919-28.e1; quiz e51-2.
100. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology*. 2001 May;33(5):1060–4.
101. Gubler C, Bauerfeind P. Safe and successful endoscopic initial treatment and long-term eradication of gastric varices by endoscopic ultrasound-guided Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection. *Scand J Gastroenterol*. 2014 Sep;49(9):1136–42.
102. Iwase H, Suga S, Morise K, Kuroiwa A, Yamaguchi T, Horiuchi Y. Color Doppler endoscopic ultrasonography for the evaluation of gastric varices and endoscopic obliteration with cyanoacrylate glue. *Gastrointest Endosc*. 1995 Feb;41(2):150–4.
103. Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Lin W, Yeo AET, Jin B. Low incidence of complications from endoscopic gastric variceal obturation with butyl cyanoacrylate. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Sep;8(9):760–6.
104. Wright G, Matull WR, Zambreau L, O’Neill S, Smith R, O’Beirne J, et al. Recurrent bacteremia due to retained embolized glue following variceal obliteration. *Endoscopy*. 2009;41 Suppl 2:E56-7.
105. Saad WEA. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices: concept, basic techniques, and outcomes. *Semin Intervent Radiol*. 2012 Jun;29(2):118–28.
106. Fukuda T, Hirota S, Sugimura K. Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric varices and hepatic encephalopathy. *J Vasc Interv Radiol*. 2001 Mar;12(3):327–36.

107. Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;13(12):2109–17.
108. D’Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):475–505.
109. Chen YI, Ghali P. Prevention and management of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2012;2012:750150.
110. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60.
111. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2015 Nov;64(11):1680–704.
112. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743–52.
113. Albillos A, Zamora J, Martínez J, Arroyo D, Ahmad I, De-la-Peña J, et al. Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal hemorrhage: Results of an individual patient meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(4):1219–31.
114. Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez-Guerra M, Genesca J, et al. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1160-1170.e3.
115. Wan S, Huang C, Zhu X. Systematic review with a meta-analysis: clinical effects of statins on the reduction of portal hypertension and variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *BMJ Open*. 2019;9(7):e030038.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Ante Blažević

Datum i mjesto rođenja: 24. ožujka 1998. u Splitu

Adresa prebivališta: Dražanac 16, 21000 Split

Telefon: 091 433 0007

E-mail: [anteblazevic98@gmail.com](mailto:anteblazevic98@gmail.com)

### OBRAZOVANJE:

2016. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2012. – 2016. III. gimnaziju, Split

2004. – 2012. Osnovna škola Meje, Split

### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI:

2018. – 2022. Voditelj futsal sekcije Medicinskog fakulteta

2021. – 2022. Rad na punktovima za testiranje na COVID-19

### NAGRADE:

2020./2021. Dekanova nagrada za odličan uspjeh na V. godini studija

### STRANI JEZICI:

Aktivno slžeenje engleskim jezikom, poznavanje osnova njemačkog jezika.