

Krvavitev iz prebavil

Gastrointestinal bleeding

Samo Plut*, Lojze Šmid

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 129–135

Ključne besede: *krvavitev iz prebavil, zgornja/spodnja prebavila, varikozne/nevarikozne, bolezni, dejavniki tveganja*

Key words: *gastrointestinal bleeding, upper/lower intestines, variceal/non-variceal, diseases, risk factors*

IZVLEČEK

Akutna krvavitev iz prebavil je pogost vzrok za hospitalizacijo. Glede na lokalizacijo izvora krvavitve je diagnostična in terapevtska obravnava različna. Najpogostejše so ne-varikozne krvavitve iz zgornjih prebavil, približno 25–30 % bolnikov zakrvari iz spodnjih prebavil, redkeje pa so krvavitve iz varic zgornjih prebavil. Obravnava bolnikov s hemodinamsko pomembno krvavitvijo vključuje na prvem mestu intenzivno zdravljenje s hemodinamsko stabilizacijo, nadomeščanjem kri ter v primeru krvavitev iz zgornjih prebavil čimprejšnjim medikamentoznim zdravljenjem. Sodobne diagnostične endoskopske in radiološke metode nam omogočajo opredelitev izvora krvavitve in učinkovito zdravljenje, ki je v veliki meri uspešno. Zadnja rešitev ostaja kirurška intervencija.

ABSTRACT

Acute gastrointestinal (GI) bleeding is a common gastrointestinal emergency requiring hospitalization. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding accounts for more than 50% of GI bleeding episodes and lower GI bleeding for 25–30%. Hemodynamic stabilization is the first step to successful treatment. Upper GI endoscopy with intervention to stop the hemorrhage or prevent its recurrence is effective in most episodes.

*asist. Samo Plut, dr. med

Oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: samo.plut@kclj.si

UVOD

Akutna krvavitev iz prebavil je potencialno življenje ogrožujoče stanje in je pogost vzrok za hospitalizacijo. Glede na anatomsko lokalizacijo izvora krvavitev opredelimo kot krvavitev iz zgornjih prebavil (od požiralnika do Treitzovega ligamenta), krvavitev iz srednjih prebavil (tankega črevesa) in krvavitev iz spodnjih prebavil (kolona in rektuma). Ocenjena letna incidenca je okoli 150 na 100.000 prebivalcev, najpogosteje bolniki zakrvavijo iz zgornjih prebavil (40–150/100.000), redkeje pa iz spodnjih prebavil (20–24/100.000). Pomembne akutne krvavitve iz srednjih prebavil so redke. Je dvakrat pogostejša pri moških, incidenca narašča s starostjo. Kljub napredku v medikamentoznem zdravljenju in tehniki endoskopske hemostaze je še vedno lahko smrtna. Umrljivost je v svetovnem merilu ocenjena na 3–11 %. V razvitem svetu je umrljivost, ki je posledica neuspešnega zdravljenja in posledičnega hemoragičnega šoka okoli 2 %. Slabšo prognozo imajo starejši in polimorbidni bolniki.

Klinično se krvavitev iz prebavil kaže kot hematemeza (bruhanje sveže krvi ali kavni usedlini podobne vsebine), melena (črno, mazavo blato) ali hematoheziya. Hemodinamsko pomembna krvavitev se kaže z znaki šoka. V diagnostičnem postopku ima osrednjo vlogo endoskopski poseg, ki nam omogoča hitro in zanesljivo postavitev diagnoze in hkrati nudi možnost terapevtskega ukrepanja. Urgentno endoskopijo je potrebno napraviti v roku 24 ur. Pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih je svetovana endoskopija v roku 12 ur, za endoskopijo je potrebno bolnika stabilizirati. V kolikor krvavitve endoskopsko ni možno obvladati, ali pa endoskopija ni možna je smiselno napraviti CT in angiografijo, ki je diagnostična za krvavitev več kot 0,5 ml/min in omogoča embolizacijo žile v povirju krvavitve. Kirurško zdravljenje je nujno v primeru endoskopsko ali radiološko neobvladanih krvavitev, a je povezano z visoko umrljivostjo in številnimi operativnimi zapleti. Na srečo se 80 % krvavitev iz prebavil ustavi sama.

Jemanje antiagregacijskih in antikoagulantnih zdravil je znan dejavnik tveganja za krvavitve iz prebavil. V Sloveniji so štirje odstotki prebivalcev zdravljeni z acetylsalicylicno kislino (ASK), druga antiagregacijska zdravila pa prejema odstotek populacije. Antiagregacijske učinkovine zvišujejo tveganje za vse vrste krvavitev in so vzrok 14,5 % vseh krvavitev iz zgornjih prebavil. Tveganje za krvavitev iz prebavil je pri bolnikih, ki prejema ASK dvakrat večje kot pri bolnikih brez ASK. Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje v primerjavi z ASK poveča tveganje za krvavitev iz prebavil za dva do trikrat. Iz prebavil vsako leto zakrvavi 1–4 % bolnikov, ki so zdravljeni z oralnimi antikoagulantimi zdravili. Pomembne neželjene stranske učinke na prebavila imajo tudi nesteroidni antirevmatiki (NSAR). Tuje metaanalize ugotavljajo pojavnost krvavitev iz zgornjih prebavil ob NSAR med 2,7 do 33,9 %.

NE-VARIKOZNA KRVAVITEV IZ ZGORNJIH PREBAVIL

Najpogosteje pride do ne-varikozne krvavitve iz zgornjih prebavil iz peptičnih ulkusov (v več kot 50 % vseh krvavitev iz zgornjih prebavil), ostali vzroki so erozije v zgornjih prebavilih, Mallory-Weiss sindrom in maligne bolezni. Poglavitna etiopatogenetska dejavnika peptičnih ulkusov v zgornjih prebavilih sta okužba s *H. pylori* in jemanje nesteroidnih antirevmatskih zdravil ter aspirina. Redkeje so ulkusi posledica Zollinger-Ellisonovega sindroma, okužbe s citomegalovirusom ali virusom herpesa, v sklopu *Mb. Crohn* ali sarkoidoze, posledica ishemijske in mieloproliferativnih bolezni (1).

Smernice evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo (ESGE) priporočajo stopenjski pristop k bolniku z ne-varikozno krvavitvijo. Predendoskopska obravnava vključuje takojšnjo oceno hemodinamskega statusa in ustrezno laboratorijski diagnostiko (krvna slika, elektroliti in dušični retenti, testi koagulacije). Pri nestabilnem bolniku nadomeščamo tekočino s kristaloidi. Kri s transfuzijo nadomeščamo restriktivno, ciljni hemoglobin po korekciji naj bo 70–90 g/L. Že pred endoskopijo pričnemo z intravenskim zdravljenjem z zaviralcem protonske črpalke

v bolusnem odmerku 80 mg in nato s kontinuirano infuzijo 8 mg/h. V primeru perzistentne hude krvavitve dodatek eritromicina 250 mg 30–120 minut pred endoskopijo izboljša preglednost ob endoskopiji. Glasgow-Blatchford točkovnik nam omogoča pred endoskopsko oceno tveganja za krvavečega bolnika. Bolniki z GBS 0 ali 1 ne potrebujejo zgodnje endoskopske intervencije ali hospitalizacije.

Tabela 1. Glasgow-Blatchford Score (GBS)

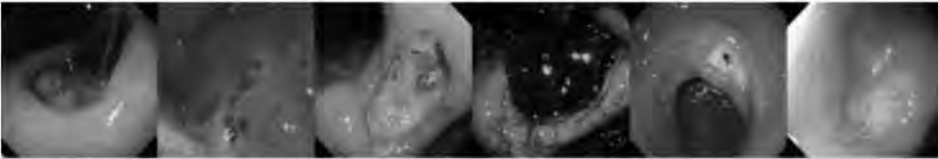
Sistolni krvni tlak, mmHg	100–109	1
	90–99	2
	< 90	3
Sečnina, mmol/l	6.5–7.9	2
	8.0–9.9	3
	10.0–24.9	4
	> 25.0	6
Hemoglobin (M), g/L	120–129	1
	100–119	6
	< 100	
Hemoglobin (Ž), g/L	100–119	1
	< 100	6
Srčna frekvenca	> 100	1
Melena		1
Sinkopa		2
Jetrna bolezen		2
Srčno popuščanje		2

Naslednja stopnja v obravnavi je endoskopija. ESGE priporoča zgodnjo endoskopijo v roku 24 ur. Pri zelo ogroženih bolnikih (hemodinamsko nestabilni, znaki aktualne krvavitve med hospitalizacijo, nezmožnost prehodne opustitve antikoagulantne terapije) pa naj bi jo napravili v roku 12 ur. Krvaveče lezije je potrebno opredeliti po Forrestovi klasifikaciji in pri tveganih ulkusih (FI in FIIa) napraviti ustrezno endoskopsko hemostazo – uporabimo lahko injekcijsko terapijo s sklerozacijskimi sredstvi in adrenalinom, mehansko hemostazo z postavitvijo sponk ali termo-koagulacijsko hemostazo.

Po opravljeni endoskopski terapiji nadaljujemo z medikamentoznim zdravljenjem z zaviralcem protonske črpalke v kontinuirani infuziji do skupno 72 ur z namenom preprečevanja ponovne krvavitve. Bolnik lahko uživa bistre tekočine kmalu po uspešno opravljeni endoskopiji. V primeru recidivne krvavitve je potrebna ponovna endoskopska ocena in poskus endoskopske hemostaze. Če le ta ni možna, napravimo angiografijo in radiološko embolizacijo ali kirurško hemostazo. Potrebno je testirati in zdraviti morebitno okužbo s *Helicobacter pylori*. S ponovno antikoagulantno terapijo pri bolnikih z visoko ogroženostjo za tromboembolične zaplete pričnemo kakor hitro je to mogoče, odločamo se individualno. Pri ostalih bolnikih jo po-

novno uvedemo po 7–15 dneh. Antiagregacijskega zdravljenja naj bolnik do endoskopije ne prejema. V primeru primarne preventive z aspirinom, le tega ukinemo. Pri bolnikih, ki prejemajo antiagregacijsko z indikacijo sekundarne preventive in imajo nizko tveganje za ponovno krvavitev (FIIC in FIII), nadaljujemo z antiagregacijsko terapijo (monoterapijo ali kombinirano terapijo) takoj po posegu. Pri bolnikih z visokim tveganjem za pono-

FORRESTOVA KLASIFIKACIJA KRVAVEČIH LEZIJ		
STOPNJA	ZNAČILNOSTI	TVEGANJE ZA PONOVRNO KRVAVITEV
Ia	brizgajoča arterijska krvavitev	60-100%
Ib	mezeča venska krvavitev	50%
IIa	nekrvaveč krn žile	40-50%
IIb	strdek na ulkusu	20-30%
IIc	ulkus z hematinskim dnom ali žilno pego	7-10%
III	čist ulkus brez znakov krvavitve	3-5%



Slika 1. Forrestova klasifikacija krvavečih lezij (2)

vno krvavitev uvedemo vsaj antiagregacijsko monoterapijo najkasneje tretji dan po krvavitvi. Pri zelo ogroženih bolnikih na dvotirni antiagregacijski terapiji nadaljujemo zdravljenje z aspirinom takoj po posegu.

VARIKOZNA KRVAVITEV IZ ZGORNJIH PREBAVIL

Vzrok portalne hipertenzije je v večini primerov ciroza jeter, drugi vzroki so redkejši (npr. necirotična fibroza jeter, tromboza portalne vene, obstrukcija jetrnih ven, policistična bolezen jeter, jetrne metastaze, konstriktivni perikarditis). Najpogostejša vzroka za jetrno cirozo sta prekomerno uživanje alkohola in virusni hepatitis.

Krvavitev iz varic požiralnika ali želodca je vzrok za 5–11 % vseh krvavitev iz zgornjih prebavil in pri 70 % krvavitev iz zgornjih prebavil pri bolnikih z jetrno cirozo. Krvavitev se ustavi sama v 40 %, do zgodnje ponovitve krvavitve v obdobju šestih tednov po prvi krvavitvi pride pri 40 % bolnikov. Tveganje ponovitve je največje prvih pet dni, nato se šest tednov postopoma zmanjšuje in se po tem obdobju skoraj izenači s tveganjem za krvavitev pred prvo krvavitvijo. Na tveganje ponovitve in uspeh zdravljenja močno vpliva stopnja ciroze in velikost varic. Prva krvavitev iz varic se v do 30 % primerov konča s smrtjo bolnika.

Osnovni cilji zdravljenja krvavitve iz varic požiralnika in želodca so: korekcija hipovolemije in hemodinamska stabilizacija, čim hitrejša zaustavitev krvavitve, preprečevanje ponovne zgodnje krvavitve (znotraj 72 ur) in preprečevanje zapletov povezanih s krvavitvijo. Kri nadomeščamo previdno in vzdržujemo koncentracijo hemoglobina med 70–80 g/l oz. več glede na bolnikovo starost, pridružene bolezni, hemodinamski status in aktivnost krvavitve. Sistolni tlak bolnika naj bo 90–100 mm Hg, srčna frekvenca 100 /min ali manj. Nadomeščanje trombocitov in zdravljenje koagulopatije ni potrebno. Bolnike z močno iztirjeno koagulacijo $T < 30000/\text{mikroL}$ ali $P\check{C} < 0.3$ lahko zdravimo z koncentriranimi trombociti ali svežo zmrznjeno plazmo. Zdravljenje z

rekombinantnim faktorjem VIIa ni smiselno. Antibiotično zdravljenje je pomemben del zdravljenja varikozne krvavitve. Krvavitev iz varic je v 30–40 % povezana z okužbo. Preventivno zdravljenje z antibiotiki je priporočljivo takoj ob ugotovitvi krvavitve in pred endoskopskim zdravljenjem. Zdravljenje znižuje število bakterijskih okužb, zmanjšuje možnost ponovne krvavitve in umrljivost. Bolnike zdravimo z amoksicilinom in klavulansko kislino 1,2 g/8 ur iv ali z norfloksacinom 2 x 400 mg p.o ali ceftriaksonom 1g na dan i.v. Zdravljenje naj traja 7 dni. Bolnike s prisotno hepatično encefalopatijo zdravimo z laktulozo ali visoko klizmo.

Pri sumu na krvavitev iz varic pričnemo takoj in še pred endoskopskim posegom z zdravljenjem z enim od vazoaktivnih zdravil. Zdravila dajemo v kontinuirani infuziji ali v obliki iv injekcij:

1. Somatostatin 250 mcg iv v bolusu, nato 250 mcg/h v infuziji (v primeru hude krvavitve npr. aktivna krvavitev ob endoskopiji, lahko uporabimo dvojni odmerek)
2. Oktreotid 50 mcg iv v bolusu, nato 50 mcg/h v infuziji
3. Terlipresin 2 mg iv/ 4 ur, nato, če bolnik ne krvavi več po 24 urah 1 mg iv /4 ure

Zdravljenje z vazoaktivnimi zdravili nadaljujemo do 5 dni po začetku krvavitve. Po petih dneh pričnemo z uvajanjem sekundarne profilaktične terapije z neselktivnim betablokerjem.

Bolnike z varikozno krvavitvijo endoskopiramo čim prej po hemodinamski stabilizaciji oz. najkasneje 12 ur po sprejemu v bolnišnico. Ligacija varic je priporočena metoda zdravljenja varic požiralnika. Skleroterapija je primerna, če je ligacija varic tehnično prezahtevna zaradi pogojev med posegom. Pri neuspešni hemostazi lahko za največ 24 ur vstavimo balonsko tamponado s Sengstaken-Blakemorovo sondo. Krvavitev iz varic želodca ustavljamo s tkivnim adhezivom. V primeru vztrajanja krvavitve kljub zdravljenju z vazoaktivnimi zdravili in endoskopskem posegu je indicirana vstavitev urgentnega TIPSS. V primeru zgodnje

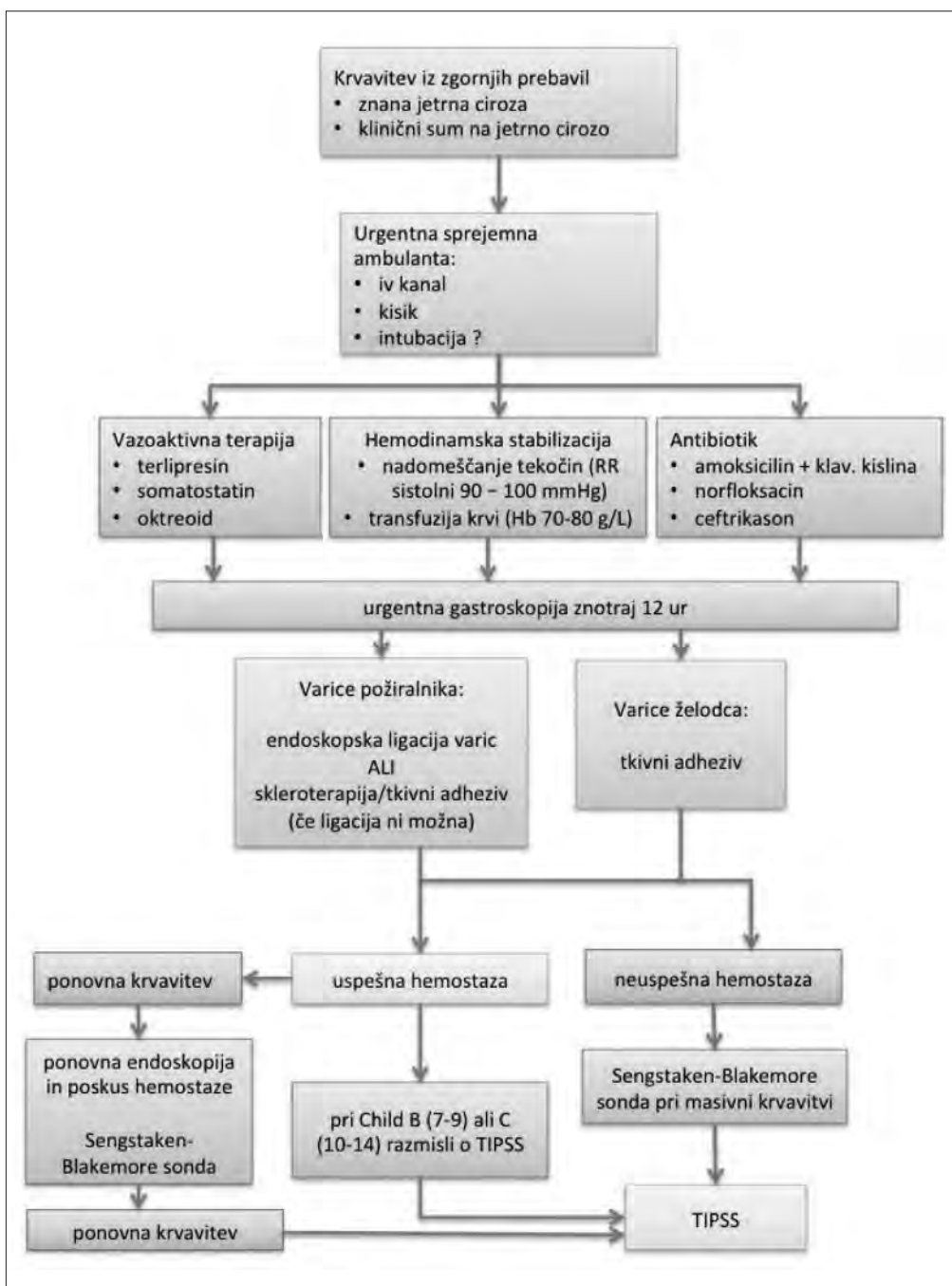
ponovne krvavitve po sprva uspešni hemostazi poskusimo krvavitev najprej ustaviti endoskopsko, v primeru neuspeha pa je potrebna vstavitev TIPSS. Zgodnja vstavitev TIPSS po krvavitvi (v roku 72 ur) je smiselna tudi pri bolnikih z veliko verjetnostjo za ponovno krvavitev – to so pacienti z jetrno cirozo Child C (vendar Child-Pugh score < 14) in pri bolnikih z jetrno cirozo Child B in aktivno varikozno krvavitvijo med endoskopijo kljub zdravljenju z vazoaktivnimi zdravili in antibiotiki.

KRVAVITEV IZ SPODNJIH PREBAVIL

Vzroki za krvavitev iz spodnjih prebavil so številni. Hemoroidalna krvavitev je vzrok pri približno 50 % bolnikov, ki zakrvavijo s hemohezijo. Pogosti vzroki so krvavitev iz divertiklov, angiektazij, ishemičnih/zdravili pozvročenih (NSAR) ulkusov in neoplazem. Vzroki krvave driske so lahko infekcijski, lahko pa gre za kronično vnetno črevesno bolezen. Pri mlajših bolnikih moramo pomisliti tudi na krvavitev iz Mec-

kelovega divertikla. Bolniki lahko zakrvavijo tudi nekaj dni po opravljenem endoskopskem posegu – polipektomiji.

Obravnava bolnika z krvavitvijo iz spodnjih prebavil vključuje anamnezo, klinični pregled z oceno hemodinamskega statusa in ustrezno laboratorijsko diagnostiko (krvna slika, elektroliti in dušični retenti, testi koagulacije). Pri nestabilnem bolniku nadomeščamo tekočine s kristaloidi. Kri s transfuzijo nadomeščamo restriktivno, ciljni hemoglobin po korekciji naj bo 70 g/L–90 g/L. Cilj hemodinamske stabilizacije je normalizacija srčne frekvence in krvnega tlaka. Ker je vzrok hemodinamsko pomembni hemoheziji lahko tudi krvavitev iz zgornjih prebavil,



Slika 2. Algoritem obravnave akutne varikozne krvavitve (3)

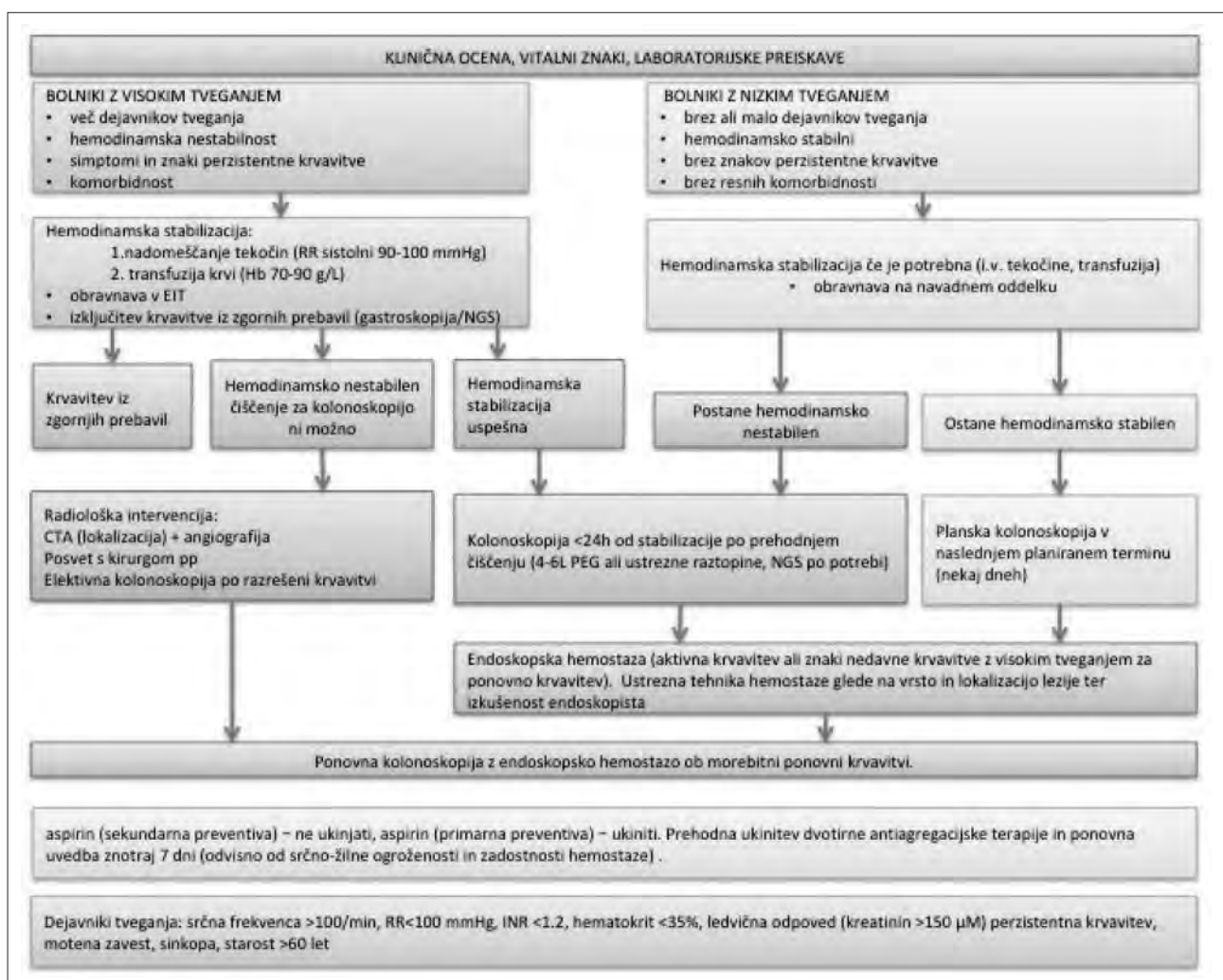
je le to potrebno izključiti s zgornjo endoskopijo. Alternativna možnost diagnostike, če endoskopija ni možna, je vstavev nazogastrične sonde in apiracija želodčne vsebine oz. lavaža želodca. Pri bolnikih s HD pomembno krvavitvijo je pred endsoskopijo ali drugimi interventnimi posegi je potrebna korekcija hemostaze do INR < 1.5. Vrednost trombocitov vzdržujemo nad 50. Pri bolnikih, ki zaradi krvavitve potrebujejo veliko količino (> 4) koncentriranih eritrocitov je potrebno premisliti o morebitni sočasni transfuziji trombocitov in sveže zmrznjene plazme.

Pri bolnikih z HD pomembno krvavitvijo iz spodnjih prebavil, ki jih ne moremo ustrezno hemodinamsko stabilizirati in ustrezna priprava na kolonoskopijo ni možna, je prva diagnostična metoda CT angiografija (po predhodnji izključitvi morebitne krvavitve iz zgor-

njih prebavil), ki ji sledi angiografija z emolizacijo. V primeru neuspeha je na mestu kirurška hemostaza.

Pri bolnikih, ki ustrezno odgovorijo na ukrepe hemodinamske stabilizacije, je prva diagnostična metoda urgentna kolonoskopija, ki jo napravimo po ustrezni pripravi, v roku 24 ur. Bolnika na kolonoskopijo pripravimo z peroralno čistilno raztopimo (naprimer 2l preparata Moviprep in 2 litra Donata), ki jo naj bolnik zaužije tekom 3–4 urah pred kolonoskopijo. Pri bolnikih ki tekočine ne zmorejo popiti se priporoča vstavev nazogastrične sonde. Smernice kolonoskopije brez predhodnje priprave odsvetujejo.

V primeru, da kolonoskopsko najdemo mesto krvavitve, napravimo endoskopsko hemostazo v primeru aktualne krvavitve ali znakov nedavne krvavitve z



Slika 3. Algoritem obravnave bolnika z krvavitvijo iz spodnjih prebavil (4)

velikim tveganjem za ponovno krvavitev (viden krn žile ali strdek). Za vzpostavitev preglednosti lahko uporabimo injekcijsko terapijo z razredčeno adrenalina, ki pa ji mora slediti dodaten hemostatski poseg (kombinirana hemostaza). Krvavitev iz divertikla tako zaustavimo s skleroterapijo in aplikacijo hemostatskega klipa, za krvavitev iz angiektazij pa je priporočena argonska koagulacija. V primeru krvavitve iz mesta predhodnje polipektomije je potrebna dodatna mehanska hemostaza z postavitvijo klipa in/ali termokoagulacija. V primeru recidivne krvavitve je indicirana ponovna kolonoskopija.

ZAKLJUČEK

Akutna manifestna krvavitev iz prebavil ostaja kljub sodobni obravnavi, endoskopskem in radiološkem zdravljenju življenje ogrožujoče stanje z znatno mortaliteto. Nujna je čimprejšnja prepoznavna stanja že v urgentni ambulanti in nato ustrezna obravnava v bolnišnici.

Literatura

1. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 1–46.
2. Alzoubaidi D, Lovat LB, Haidry R. Management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: where are we in 2018? *Frontline Gastroenterology* (4.10.2018) doi:10.1136/flgastro-2017-100901
3. de Franchis R, Baveno VI. Faculty Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743–52.
4. Strate LL, Gralnek IM. Management of Patients with Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *The American journal of gastroenterology* 2016; 111: 459–474.