

УДК 616.149-008.341.1

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВАРИКОЗНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

¹Сопуев А.А., ²Апсаматов Р.Р., ¹Эрнисова М.Э.

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
Минздрава и соцразвития КР, Бишкек, e-mail: sopuev@gmail.com;

²Ошская межобластная объединенная клиническая больница Минздрава и соцразвития КР,
Ош, e-mail: riz_81@mail.ru

В статье представлены методы профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных с циррозом печени. Пациентам со средним и большим варикозным расширением вен в качестве наиболее эффективного метода первичной профилактики варикозного кровотечения предложены две стратегии: использование неселективных бета-блокаторов (НСБАБ) и эндоскопическая варикозная перевязка (ЭВЛ). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что вазоактивные препараты в сочетании с эндоскопической терапией и антибиотиками являются лучшей стратегией лечения, а ЭВЛ является эндоскопической процедурой выбора. При неконтролируемом кровотечении рекомендуется трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт (ТВПШ) со стентами, покрытыми политетрафторэтиленом (ПТФЭ). По данным анализа литературы вторичная профилактика должна начинаться на шестой день после начального эпизода кровотечения. Комбинация НСБАБ и ЭВЛ является рекомендуемым лечением, тогда как ТВПШ со стентами, покрытыми ПТФЭ, является предпочтительным вариантом у пациентов, которые не проходят эндоскопическое и фармакологическое лечение. Также известны другие методы остановки варикозного кровотечения, такие как тканевые адгезивы, эндоскопическое клипирование и коагуляция аргоновой плазмой, эффективность и безопасность которых еще предстоит дополнительно выяснить.

Ключевые слова: варикозное расширение вен пищевода, первичная профилактика, варикозное кровотечение, вторичная профилактика, цирроз печени, эндоскопическое лигирование

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS METHODS OF PRIMARY PREVENTION OF VARICOSE BLEEDING IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

¹Sopuev A.A., ²Apsamatov R.R., ¹Ernisova M.E.

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev of the Ministry of Health and Social Development of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: sopuev@gmail.com;

²Osh Interregional United Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic,
Osh, e-mail: riz_81@mail.ru

The article presents methods for preventing bleeding from varicose veins of the esophagus in patients with liver cirrhosis. In patients with moderate to large varices, two strategies have been proposed as the most effective primary prevention of variceal bleeding: the use of non-selective beta-blockers (NSBB) and endoscopic variceal ligation (EVL). Available evidence suggests that vasoactive drugs in combination with endoscopic therapy and antibiotics are the best treatment strategy, and EVL is the endoscopic procedure of choice. For uncontrolled bleeding, a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) with polytetrafluoroethylene (PTFE) coated stents is recommended. According to the analysis of the literature, secondary prevention should begin on the sixth day after the initial episode of bleeding. The combination of NSBB and EVL is the recommended treatment, while TIPS with PTFE-coated stents is the preferred option in patients who are not undergoing endoscopic and pharmacological treatment. Other methods of stopping variceal bleeding are also known, such as tissue adhesives, endoscopic clipping and coagulation with argon plasma, the effectiveness and safety of which have yet to be further elucidated.

Keywords: esophageal varices, primary prevention, variceal bleeding, secondary prevention, liver cirrhosis, endoscopic ligation

У пациентов с циррозом печени (ЦП) варикозное расширение вен пищевода является портосистемным коллатеральным венозным каналом, возникшим вследствие портальной гипертензии. Варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка является частым клиническим проявлением цирроза печени. При декомпенсированном ЦП частота встречаемости ВРВ в верхних отделах желудочно-кишечного тракта достигает 60%, а при компенсированных формах цирроза составляет от 30 до 40% [1].

При ЦП вирусной этиологии в 30% случаев происходит формирование ВРВ в течение 2 лет, а при алкогольном циррозе – уже спустя 10 лет в половине случаев. У 90% больных с ЦП через 10 лет развивается ВРВ пищеводно-желудочного перехода.

Варикозное кровотечение является опасным для жизни осложнением портальной гипертензии. Одним из часто встречающихся патологических синдромов, сопровождающих ЦП, является портальная гипертензия (ПГ). ПГ представляет собой увеличение

градиента давления в воротной вене (разность давления в воротной и нижней полой вене) [2, 3]. При ПГ образуются портосистемные коллатерали, через которые часть кровотока отводится из воротной вены в системный кровоток в обход печени. В норме градиент давления в воротной вене составляет 1–5 мм рт. ст. Клинически ПГ устанавливаются при наличии следующих клинических проявлений: расширение диаметра воротной и селезеночной вен по данным УЗИ, асцит, ВРВ пищевода, желудка и прямой кишки или при превышении градиента портального давления (более 10 мм рт. ст.). Градиент портального давления в интервале 5–9 мм рт. ст. следует отнести к доклинической стадии ПГ. Однако в последние годы показатели летальности при данной патологии снизились вследствие прогресса в ведении пациентов с ВРВ пищевода и острым варикозным кровотечением [4]. Кроме того, достижения в области эндоскопических методов профилактики и лечения также внесли значительный вклад в улучшение показателей выживаемости.

За последние 40 лет были внедрены новые методы лечения кровотечений из ВРВ (хирургические, фармакологические, эндоскопические и радиологические). Большое количество рандомизированных контролируемых исследований высокого качества изучали эффективность этих новых методов лечения. Было показано, что многие методы лечения активного варикозного кровотечения останавливают кровотечение или предотвращают повторное кровотечение, но лишь немногие из них демонстрируют улучшение выживаемости.

Нами изучены рандомизированные клинические и проспективные исследования по профилактике первичного варикозного кровотечения из ВРВ пищевода. Термин первичная профилактика относится к профилактике самых первых варикозных кровотечений у пациентов с циррозом печени. Согласно консенсусу Baveno V существует две основные стратегии первичной профилактики острых варикозных кровотечений при средних или больших варикозах [5]. К ним относятся введение неселективных бета-адреноблокаторов (НСБАБ) или повторные сеансы эндоскопической варикозной перевязки (ЭВП) до варикозной эрадикации. Действие НСБАБ заключается в снижении градиента венозного давления печени (ГВДП) до <12 мм рт. ст. или на $\geq 20\%$ от исходного уровня через один-три месяца после начала лечения. Через 20 мин после введения пропранолола происходит острая гемодинамическая реакция на бета-адреноблокаторы, что является полезным для про-

гнозирования долгосрочного риска первого кровотечения (снижение ГВДП на $\geq 10\%$ от исходных значений) [6, 7]. В исследовании Bureau et al. [8], которое заключалось в изучении ГВДП у 34 пациентов с цирротическими заболеваниями до и после лечения НСБАБ (20 пациентов в виде первичной профилактики и у 14 пациентов в виде вторичной профилактики), у пациентов, которые получали мононитрат изосорбида-5, не происходило снижение значения ГВДП до <12 мм рт. ст. или на $\geq 20\%$ от исходного уровня. Среди 20 пациентов (59%) с гемодинамическим ответом варикозное кровотечение наблюдалось у 10%, по сравнению с 64% у 14 пациентов, не ответивших на НСБАБ. Эффект от эндоскопической терапии достигается за счет облитерации варикозно расширенных вен, так как за счет их местного влияния происходит снижение напряжения их стенок. Но данный метод лечения не уменьшает портальный венозный приток и сопротивление.

Склеротерапия

Эндоскопическая инъекционная склеротерапия относится к первичной профилактике варикозных кровотечений при циррозе печени [9]. Этот метод является инвазивным, дорогостоящим и связан с потенциально опасными для жизни осложнениями. В связи с этим от склеротерапии стали отказываться как от менее эффективного варианта лечения варикозного расширения вен пищевода [10, 11].

Хотя рандомизированные исследования склеротерапии по сравнению с лигированием показали, что лигирование более эффективно ((OR) 0.51; 95% CI 0.34 до 0.79) в контроле кровотечения, статистической разницы в выживаемости нет. Поскольку установка бандажного устройства требует экстубации после диагностической эндоскопии, а затем повторной интубации, это, вероятно, увеличивает риск проведения эндоскопии, но формально это не оценивалось. Выбор техники следует оставить за опытом оператора и конкретными обстоятельствами, обнаруженными во время диагностической эндоскопии. Кумулятивный метаанализ испытаний склеротерапии по сравнению с вазоактивными препаратами ясно показывает устойчивый во времени эффект превосходства склеротерапии в контроле кровотечения (OR 1.384; 95% CI 0.977 до 1.962), а также аналогичную картину госпитальной или 42-дневной летальности (OR 1.354; 1.032 to 1.777), но эффект слабый. Недавний метаанализ, который исключил одно рандомизированное исследование и включил другое, для которого было трудно получить правильные цифры

(а также не ограничивал оценку эффективности семью днями, а шестью неделями), показал, что препараты эквивалентны. Однако эта интерпретация вызывает сомнения, поскольку оценка должна проводиться только в период экстренной ситуации. Кроме того, доказательства эффективности препаратов сами по себе очень слабые, за исключением терлипессина. Наконец, испытания склеротерапии по сравнению со стандартной терапией показали превосходство склеротерапии. На сегодняшний день лучшими доказательствами эффективности лечения острого кровотечения из варикозно расширенных вен являются препараты в сочетании с эндоскопическим лечением. Рандомизированные испытания показали наибольший эффект на остановку кровотечения (для начального пятидневного контроля), но, как ни странно, не повлияли на смертность. Этот кажущийся парадокс можно объяснить большой вариабельностью показателей эффективности склеротерапии, используемой отдельно в этой группе исследований, что затрудняет интерпретацию метаанализа [9].

ЭВП vs отсутствие лечения

Метаанализ восьми рандомизированных клинических исследований (РКИ) [12], сравнивающих ЭВП с отсутствием лечения (ОЛ), показал, что ЭВП снижает как риск первого портального гипертонического кровотечения (OR = 0,3, 95% CI: 0,17–0,53), так и летальность (OR = 0,42, 95% CI: 0,3–0,6) (таблица) без статистической гетерогенности для кровотечения или летальности. В проспективном когортном исследовании пациенты с противопоказаниями, непереносимостью или отсутствием ответа на бета-блокаторы, получавшие лечение ЭВП, достигли профилактики от повторного варикозного кровотечения, сравнимой с таковой у пациентов с хорошим ответом на бета-блокаторы.

ЭВП vs НСБАБ

Один из последних метаанализов включал 19 РКИ с 1504 пациентами, из которых 731 пациент входил в группу ЭВП, а 773 пациента входили в группу бета-блокаторов. В этом исследовании пропранолол использовался в 17 исследованиях, в то время как надолол и карведилол использовались

в одном исследовании [13]. В общей сложности 176/731 случай (24,1%), рандомизированных в группе ЭВП и 177/773 случая (22,9%), рандомизированных в группе НСБАБ, закончились летальным исходом. Метаанализ модели случайных эффектов не показал различий в летальности между исследуемыми группами (таблица). ЭВП оказывается эффективным при верхних желудочно-кишечных кровотечениях (OR = 0,68, 95% CI: 0,52–0,90) и снижает частоту варикозных кровотечений по сравнению с НСБАБ (соответственно 13,0% и 19,0% пациентов) (таблица). Следует отметить, что эффект ЭВП при кровотечениях не был подтвержден в исследованиях с адекватной рандомизацией или в более детальных научных исследованиях. Различий в летальности, связанной с кровотечением (5,1% против 6,3%, OR = 0,85, 95% CI: 0,53–1,39), между двумя методами не наблюдалось, но оба метода сопровождалась нежелательными явлениями. Карведилол при первичной профилактике (n = 77) оказался более эффективным по сравнению с ЭВП (n = 75), за счет снижения частоты первичных варикозных кровотечений (10% по отношению к 23%, 95% CI: 0,19–0,96) [14]. Показатели общей летальности и летальности между этими двумя методами лечения существенно не различались (35% по отношению к 37% и 3% по отношению к 1% соответственно). У шести пациентов в группе ЭВП было обнаружено кровотечение, связанное с язвой.

ЭВП + НСБАБ vs НСБАБ

Для первичной профилактики варикозного кровотечения комбинация с ЭВП и бета-адреноблокаторами не рекомендуется. В РКИ Gheorghe et al [11] включавшего в себя 72 пациента с варикозным расширением вен пищевода высокого риска, рекомендованных для трансплантации печени, для проведения комбинированного лечения ЭВП с пропранололом или монотерапии пропранололом у 6% пациентов в комбинированной группе и 31% в группе монотерапии отмечался эпизод кровотечения во время наблюдения (в среднем 18 мес.). При комбинированной терапии актуарная вероятность выживания без кровотечения составила 96%, а при монотерапии 69%.

Первичная профилактика варикозных кровотечений у больных циррозом печени [9]

Сопоставляющиеся методы	Количество исследований	Количество пациентов	Кровотечение OR (95% CI)	Летальность OR (95% CI)
ЭВП и ОЛ	8	738	0,3 (0,17–0,53)	0,42 (0,3–0,6)
НСБАБ и ЭВП	19	1504	0,66 (0,45–0,96)	1,09 (0,92–1,30)

В другом рандомизированном исследовании у пациентов с циррозом печени и высоким риском развития ВРВ пищевода, применили ЭВП с надололом ($n = 70$) или монотерапию надололом ($n = 70$) [15]. Результаты этого исследования не имели статистической разницы в 26-месячном периоде наблюдения между соответствующими группами для верхних желудочно-кишечных кровотечений (26% против 18% соответственно). У 14% ($n = 10$) и 13% ($n = 9$) пациентов наблюдалось варикозное кровотечение. Показатели летальности были одинаковыми в обеих группах ($n = 16$ в каждой группе). В группе с комбинированным методом лечения нежелательные явления встречались чаще (68%) по сравнению с группой монотерапии (40%). Два эпизода варикозного кровотечения были отнесены к лигированию.

Сравнение ЭВП + пропранолол ($n = 72$) с монотерапией ЭВП ($n = 72$) проводилось в одном РКИ, которое включало 144 пациента (12% с нецирротической портальной гипертензией) [16]. Актуарная вероятность первого кровотечения в течение первых двадцати месяцев составила 7% в группе ЭВП + пропранолол и 11% в группе монотерапии ЭВП. Актуарная вероятность общей и связанной с кровотечением летальности была сопоставима между двумя группами.

Цирроз печени – это конечная стадия прогрессирующего фиброза печени, при которой нарушается ее структура [17]. Во всем мире ЦП входит в число ведущих причин смертности людей трудоспособного возраста (35–65 лет) и составляет от 15 до 30 случаев на 100000 населения. Таким образом, происходит ухудшение качества жизни, ранняя инвалидность и повышается смертность. Заболевание может проявляться во всех возрастных группах, но чаще после 40 лет.

Следует отметить, что ЦП встречается чаще у мужчин, чем у женщин (соотношение составляет 3:1). Прогноз при выявлении ЦП неблагоприятный, так как около 50% пациентов без осложнений умирает в течение 5 лет, от 70% до 90% умирают в течение 5 лет после возникновения асцита, 75% пациентов умирают от кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. Показатели смертности от цирроза печени 49:100 000 мужчин в возрасте 65–74 лет и 7:100 000 женщин в возрасте 75–84 лет [18].

У некоторых пациентов (около 60%) ЦП протекает с клинической симптоматикой, и данные пациенты обращаются к врачам, у 20% пациентов ЦП протекает латентно и бессимптомно, и, как правило, у таких пациентов ЦП обнаруживают случайно (при осмотре, при диагностических процессах).

И есть группа пациентов (20%), у которых ЦП устанавливают посмертно.

Проведена оценка эффективности применения бета-блокаторов и лигирования для профилактики первичного (первого эпизода) варикозного кровотечения из расширенных вен пищевода II–III степени [5]. Учитывая, что оба варианта лечения имеют одинаковую эффективность, при выборе метода лечения должны учитываться такие важные моменты, как побочные эффекты или осложнения и стоимость выбранного метода. Существуют вопросы безопасности, касающиеся ЭВП при первичной профилактике варикозного кровотечения. В одном из исследований применение ЭВП сравнивалось с группой пациентов, где не применялись бета-блокаторы вследствие их непереносимости или наличия противопоказаний у пациентов с циррозом печени [9]. Это исследование было прекращено преждевременно из-за повышенного процента кровотечений, считавшихся ятрогенными, в группе ЭВП.

В другом проспективном когортном исследовании пациенты с противопоказаниями, непереносимостью или отсутствием ответа на бета-блокаторы и получавшие ЭВП, достигли защиты от варикозного кровотечения, сопоставимой с защитой от хронического бета-блокаторов [19]. Однако Reiberger и соавт. [20] в своем исследовании продемонстрировали, что эффективность ЭВП ограничена у пациентов с отсутствующим гемодинамическим ответом на бета-блокаторы (пропранолол или карведилол). Это было дополнительно подтверждено de Souza с соавт. [21], которые показали, что пациенты с первичным острым варикозным кровотечением во время лечения бета-блокаторами имели повышенный риск дальнейшего кровотечения и летального исхода, несмотря на добавление ЭВП. Хотя данные о риске развития дисфункции кровообращения, вызванной лапароцентезом, у цирротических пациентов с рефрактерным асцитом после использования бета-блокаторов существуют, для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования [22]. Полученные результаты исследований показывают, что бета-блокаторы эффективны при первичной профилактике варикозного кровотечения. Таким образом, бета-адреноблокаторы относятся к препаратам первой линии за счет их эффективности, доступной цены, простоты введения и отсутствия побочных эффектов. Для пациентов с противопоказаниями или непереносимостью бета-адреноблокаторов, а также для пациентов с рефрактер-

ным асцитом ЭВП является приоритетным вариантом лечения [23]. Данные по эффективности ЭВП у пациентов, не реагирующих на бета-блокаторы, являются спорными и нуждаются в дальнейшей оценке и изучении. Препараты, которые снижают давление в портальной системе и улучшают дисфункцию эндотелия печени, нуждаются в дальнейшем изучении. К препаратам, уменьшающим градиент венозного давления и перфузию печени у пациентов с циррозом, относится Симвастатин, который может использоваться как отдельно, так и в сочетании с бета-блокаторами. Эффективность Симвастатина также требует дальнейшего подтверждения [24].

Список литературы

1. Шаповалов А.М., Коробка В.Л., Черкасов М.Ф. Способ хирургического лечения и профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка // Медицинский вестник Юга России. 2015. № 3. С. 112–114.
2. Киценко Е.А., Анисимов А.Ю., Андреев А.И. Современное состояние проблемы кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка // Вестник современной клинической медицины. 2014. № 5. С. 89–98.
3. McPherson S., Dyson J., Austin A., Hudson M. Response to the NCEPOD report: development of a care bundle for patients admitted with decompensated cirrhosis-the first 24 h. *Frontline Gastroenterology Journal*. 2016. Vol. 7. No. 1. P. 16–23.
4. Павлов Ч.С., Маевская М.В., Киценко Е.А., Ковтун В.В., Ивашкин В.Т. Лекарственная терапия портальной гипертензии и ее осложнений: анализ эффективности препаратов, применяемых в клинической практике, и обсуждение перспективных подходов к лечению // Клиническая медицина. 2013. № 6. С. 55–62.
5. Thabut D., Rudler M., Dib N., Carbonell N., Mathurin P., Saliba F. French Club for the Study of Portal Hypertension (CFEHP). Multicenter prospective validation of the Baveno IV and Baveno II/III criteria in cirrhosis patients with variceal bleeding. *Hepatology Journal*. 2015. Vol. 61. No. 3. P. 1024–1032.
6. Yoo J.J., Kim S.G., Kim Y.S., Lee B., Jeong S.W., Jang J.Y. Propranolol plus endoscopic ligation for variceal bleeding in patients with significant ascites: Propensity score matching analysis. *Medicine (Baltimore) Journal*. 2020. Vol. 99. No. 5. P. 189–213.
7. Rabiee A., Garcia-Tsao G., Tapper E.B. Nonselective Beta-Blockers in Portal Hypertension: Why, When, and How? *The Journal of Clinical Liver Disease (Hoboken)*. 2022. Vol. 19. No. 3. P. 118–123.
8. Bureau C., Péron J.M., Alric L., Morales J., Sanchez J., Barange K., Payen J.L. “A La Carte” treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology Journal*. 2002. Vol. 36. P. 1361–1366.
9. Gattini D., Cifuentes L.I., Torres-Robles R., Gana J.C. Sclerotherapy versus beta-blockers for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children and adolescents with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database System Rev*. 2020. Vol. 1. No. 1. P. 116–129.
10. Ahn S.Y., Park S.Y., Tak W.Y., Lee Y.R., Kang E.J., Park J.G., Lee W.K. Prospective validation of Baveno V definitions and criteria for failure to control bleeding in portal hypertension. *Hepatology Journal*. 2015. Vol. 61. No. 3. P. 1033–1040.
11. Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in men with alcoholic liver disease. A randomized, single-blind, multicenter clinical trial. *New England Medicine Journal*. 1991. Vol. 324. No. 25. P. 1779–1784.
12. Bultas A.C., Teshome B., Richter S.K., Schafers S., Cooke E., Call W.B. Use of Nonselective β -Blockers in Patients With End-Stage Liver Disease and Select Complications. *The Annals of pharmacotherapy*. 2020. Vol. 54. No. 6. P. 583–593.
13. Gluud L.L., Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012. Vol. 8. P. 1023–1035.
14. Tripathi D., Ferguson J.W., Kochar N., Leithead J.A., Therapondos G., McAvoy N.C., Stanley A.J. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology Journal*. 2009. Vol. 50. P. 825–833.
15. Kim B.H., Chung J.W., Lee C.S., Jang E.S., Jeong S.H., Kim N., Kim J.W. Liver volume index predicts the risk of esophageal variceal hemorrhage in cirrhotic patients on propranolol prophylaxis. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2019. Vol. 34. No. 6. P. 1233–1243.
16. Snoga J.L., Lusk K.A., Attridge R.T., Attridge R.L. Effect of Nonselective β -Blockers on Mortality in Patients With End-Stage Cirrhosis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2020. Vol. 54. No. 4. P. 322–330.
17. Mokdad A.A. et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010. A systematic analysis. *BMC Med*. 2014. Vol. 12. P. 145–150.
18. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В., Рубцов Д.А. Цирроз печени // Colloquium-journal. 2020. № 11 (63). С. 45–48.
19. Jairath V., Rehal S., Logan R., Kahan B., Hearnshaw S., Stanworth S., Travis S. Burroughs A. Acute variceal haemorrhage in the United Kingdom: patient characteristics, management and outcomes in a nationwide audit. *World journal of clinical cases*. 2014. Vol. 46. No. 5. P. 419–426.
20. Reiberger T., Ulbrich G., Ferlitsch A., Payer B.A., Schwabl P., Pinter M., Heinisch B.B. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut*. 2013. Vol. 62. P. 1634–1641.
21. Pfisterer N., Dexheimer C., Fuchs E.M., Bucsics T., Schwabl P., Mandorfer M., Gessl I. Beta-blockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Alimentary pharmacology & therapeutics Journal*. 2018. Vol. 47. No. 7. P. 966–979.
22. Serste T., Francoz C., Durand F., Rautou P.E., Melot C., Valla D. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *Hepatology Journal*. 2011. Vol. 55. P. 794–799.
23. de Franchis R. Endoscopy critics vs. endoscopy enthusiasts for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Hepatology Journal*. 2006. Vol. 43. P. 24–26.
24. Abraldes J.G., Albillos A., Bañares R., Turnes J., González R., García-Pagán J.C., Bosch J. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology Journal*. 2009. Vol. 136. P. 1651–1658.