

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-225-230>



Тактика интенсивной терапии при желудочно-кишечных кровотечениях на фоне портальной гипертензии

А.Ж. Баялиева^{1,2,3}, Ю.Н. Янкович², Р.Р. Нагимуллин^{1,2}, В.Р. Давыдова^{1,2}

¹ Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

² Городская клиническая больница № 7, Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54

³ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11

Контакты: Нагимуллин Рамиль Раисович, тел.: +7 (927) 426-77-43, e-mail: edem_balasi@bk.ru

Резюме

Введение. В настоящее время одной из значимых патологий, обуславливающих летальность, является желудочно-кишечное кровотечение. Факторами роста частоты развития кровотечений стало как распространение гастроинтестинальной патологии ввиду нарушений пищевого поведения, инфицирования *Helicobacter pylori*, так и рутинное использование в амбулаторной практике антикоагулянтов. Различные причины, приведшие к развитию кровотечения, уровень поражения ЖКТ требуют дифференцированного подхода к терапии. Помимо хирургического гемостаза пациентам требуется также фармакологическая поддержка. Здесь мы рассмотрим подходы к медикаментозной терапии одного из наиболее распространенных вариантов желудочно-кишечного кровотечения — кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Данная проблема наиболее актуальна в связи с распространением гепатитов вирусной этиологии, а также алиментарно-токсического генеза, имеющих в исходе цирроз печени.

Материалы и методы. В обзоре рассмотрены приоритетные методики терапии пациентов с желудочно-кишечным кровотечением в зависимости от этиопатогенетических факторов.

Заключение. Адекватная фармакотерапия кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода имеет большее значение, нежели хирургические вмешательства, как для профилактики, так и для гемостаза и последующего контроля развития повторного кровотечения. Очевидно, что применение вазоактивных препаратов улучшает прогноз и эффективность применения эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода, баллонной тампонады, портосистемного шунтирования, а бета-адреноблокаторы играют значимую роль в первичной и вторичной профилактике.

Ключевые слова: кровотечения, желудочно-кишечное кровотечение, портальная гипертензия, цирроз печени, адренергические бета-антагонисты, статины, перевязка сосудов, эндоскопия

Для цитирования: Баялиева А.Ж., Янкович Ю.Н., Нагимуллин Р.Р., Давыдова В.Р. Тактика интенсивной терапии при желудочно-кишечных кровотечениях на фоне портальной гипертензии. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):225–230. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-225-230>

Баялиева Айнагуль Жолдошевна — врач — анестезиолог-реаниматолог ГКБ № 7, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф КГМУ, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии КГМА

Янкович Юлия Наилевна — врач — анестезиолог-реаниматолог

Нагимуллин Рамиль Раисович — врач — анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф КГМУ, тел.: +7 (927) 426-77-43, e-mail: edem_balasi@bk.ru

Давыдова Вероника Рустэмовна — врач — анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф КГМУ

Intensive Care Tactics for Reducing Gastrointestinal Bleeding in the Context of Portal Hypertension

Bayalieva Ainagul Zholdosheva —
Physician Anesthesiologist,
Head of the Department of
Anesthesiology and Intensive
Care Medicine and Disaster
Medicine, Head of the
Department of Anesthesiology
and Intensive Care Medicine
and Transfusiology

Yankovich Julia Nailevna —
Physician Anesthesiologist

Nagimullin Ramil Raisovich —
Physician Anesthesiologist,
Assistant lecturer of the
Department of Anesthesiology
and Intensive Care Medicine
and Disaster Medicine,
tel.: +7 (927) 426-77-43,
e-mail: edem_balasi@bk.ru

Davydova Veronika Rustemovna —
Physician Anesthesiologist,
Assistant lecturer of the
Department of Anesthesiology
and Intensive Care Medicine
and Disaster Medicine

Ainagul Zh. Bayaliyeva^{1,2,3}, Julia N. Yankovich², Ramil R. Nagimullin^{1,2}, Veronika R. Davydova^{1,2}

¹ Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuikova str., Kazan, 420103, Russian Federation

³ Kazan State Medical Academy, 11 Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation

Contacts: Nagimullin Ramil Raisovich, tel.: +7 (927) 426-77-43, e-mail: edem_balasi@bk.ru

Summary

Introduction. Gastrointestinal bleeding is currently one of the most significant pathologies indicating lethality. Factors in the incidence of gastrointestinal bleeding include the spread of gastrointestinal diseases caused by eating disorders, *Helicobacter Pylori* infection and routine use of anticoagulants. The various causes leading to the development and level of bleeding in the gastrointestinal tract require a differentiated therapeutic approach. In addition to surgical haemostasis, pharmacological support is also required. In the article, we consider medicamentous therapeutic approaches to bleeding due to phlebeurysm, which is one of the most common causes of gastrointestinal bleeding. This problem is very relevant due to the spread of hepatitis and alimentary toxicity having cirrhosis as the outcome.

Materials and methods. The review considers the priority methods for treatment of patients with gastrointestinal bleeding, depending on the etiopathogenetic factors.

Conclusion. Adequate pharmacotherapy of bleeding from varicose veins of the esophagus is more important than surgical interventions, both for prevention and for haemostasis and subsequent control of the development of re-bleeding. Obviously, the use of vasoactive drugs improves the prognosis and effectiveness of endoscopic ligation of esophageal varicose veins, balloon tamponade, portosystemic shunting, and beta-blockers play a significant role in primary and secondary prevention.

Keywords: hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, portal hypertension, liver cirrhosis, adrenergic beta-antagonists, statins, ligation, endoscopy

For citation: Bayaliyeva A.Zh., Yankovich J.N., Nagimullin R.R., Davydova V.R. Intensive Care Tactics for Reducing Gastrointestinal Bleeding in the Context of Portal Hypertension. *Creative Surgery and Oncology*. 2018;8(3):225–230. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-225-230>

Введение

Согласно статистическим данным, около 50 % пациентов с впервые выявленным циррозом печени имеют варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП), причем риск развития первого кровотечения возрастает каждый год после установления диагноза на 12 % [1]. Портальная гипертензия развивается вследствие возрастающего сопротивления кровотоку фиброзированными тканями, нарушения архитектоники печеночных долек. Помимо прочего, формирующиеся нарушения микроциркуляции, гипоксия приводят к активации эндотелиальной синтазы азота, соответственно возрастает биосинтез оксида азота, стимулирующего расслабление гладких мышц стенок сосудов, что приводит к компенсаторной вазодилатации и увеличению кровотока. Однако при декомпенсации цирроза печени синтез оксида азота снижается, в результате чего развивается вазоконстрикция и усугубляется ишемическое повреждение. Формирующиеся портосистемные коллатерали не обеспечивают снижения возрастающего давления в портальной системе, так как возрастает приток крови к воротной вене, а также в коллатералах в измененной печени сохраняется повышенное сопротивление кровотоку [2]. Таким образом, воздействие на структурные изменения архитектоники печеночных долек — фиброз, образование регенеративных узлов, сдавливающих сосуды и препятствующих адекватному кровотоку, вазоспазм, локальные микротромбозы, возникающие вследствие гипоксии печеночной ткани, является значимым направлением как при проведении профилактики кровотечений из ВРВП, так и при уже состоявшихся кровотечениях [3].

Материалы и методы

Впервые о том, что портальная гипертензия связана не только с механическим препятствием адекватному току крови, но и с дисбалансом сосудорасширяющих и сосудосуживающих веществ, заговорили Bathal и Grossmann. В своих исследованиях они продемонстрировали возможность коррекции давления в портальной системе при помощи нитропрусида, тем самым доказав, что у больных с циррозом печени имеет место быть дефицит вазодилататоров, в частности, снижение биодоступности оксида азота для эндотелия сосудов на фоне возросшей активности вазоконстрикторов. Как показали дальнейшие исследования, назначение препаратов, влияющих на тонус сосудистой стенки, может обеспечить снижение портального давления на 30 % [4]. Важной задачей в профилактике кровотечений из ВРВП является использование бета-адреноблокаторов, за счет снижения адренергической активности предотвращающих развитие вазоконстрикции. Более того, неселективные бета-адреноблокаторы — приоритетная тактика профилактических мероприятий: эндоскопическое лигирование вен пищевода рекомендовано только при наличии противопоказаний к использованию данных препаратов. Однако желания пациента также

учитываются при выборе способа лечения. Не рекомендуется использовать для первичной профилактики следующие препараты: ингибиторы протонной помпы (при отсутствии пептических язв), нитраты; склеротерапию, шунтирование [5, 6].

При этом портокавальное шунтирование не является приемом выбора при профилактике кровотечений: в рандомизированном исследовании с участием 302 пациентов было продемонстрировано, что, наряду со снижением риска кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, возрастает риск развития энцефалопатии и летального исхода, что значительно снижает ценность данного метода [7].

Таким образом, тактика ведения пациентов после установления диагноза «цирроз печени» выглядит следующим образом: при отсутствии варикозно расширенных вен по результатам эндоскопического исследования проводятся повторные обследования каждые 2–3 года, при обнаружении варикозного расширения вен пищевода I степени — каждый год; при этом фармакотерапия не назначается. В случае же развития ВРВП II–III степени либо появления красных маркеров («красной вишни», гематоцистных пятен, телеангиэктазий) вне зависимости от степени расширения вен назначаются неселективные бета-адреноблокаторы. При неэффективности терапии, наличии противопоказаний у пациента либо по его желанию показано проведение эндоскопического лигирования пищеводных вен [8].

Следует помнить, что использование фармакотерапии имеет ограниченный эффект в определенных группах среди больных, страдающих циррозом печени. В 2009 и 2014 гг. были проведены два слепых рандомизированных исследования с целью сравнения эффективности медикаментозной терапии пропранололом, карведи-

Терапия	Рекомендованная доза	Цели
Пропранолол	- Пероральный прием 20–40 мг 2 раза в сутки; - Коррекция дозировки каждые 2–3 дня до достижения целевых показателей; - Максимальная суточная дозировка составляет 320 мг для больных без асцита и 160 мг для больных с асцитом	- ЧСС 55–60 в минуту; - Систolicеское давление не должно быть ниже 90 мм рт. ст.
Карведилол	- Стартовая доза 6,25 мг 1 раз в сутки; - Через 3 дня повышение дозы до 6,5 мг 2 раза в сутки; - Максимальная суточная дозировка 12,5 мг (помимо пациентов, страдающих артериальной гипертензией)	- Систolicеское давление не должно быть ниже 90 мм рт. ст.
Надолол	- Пероральный прием 20–40 мг 2 раза в сутки; - Коррекция дозировки каждые 2–3 дня до достижения целевых показателей; - Максимальная суточная дозировка составляет 160 мг для больных без асцита и 80 мг для больных с асцитом	- ЧСС 55–60 в минуту; - Систolicеское давление не должно быть ниже 90 мм рт. ст.
Эндоскопическое лигирование пищеводных вен	- Проводится каждые 2–8 недель до эрадикации варикозно расширенных вен	- ФГДС проводится через 3–6 месяцев после эрадикации и впоследствии каждые 6–12 месяцев

Таблица 1. Лечение пациентов с портальной гипертензией в период компенсации
Table 1. Treatment of patients with portal hypertension during the compensation period

лолом и эндоскопического лигирования вен пищевода. И если в первом исследовании было выявлено снижение частоты кровотечений в группе пациентов, принимающих карведилол (10 против 23 %), без существенного влияния на уровень летальности, то во втором случае никаких различий в частоте развития кровотечений и летального исхода выявлено не было. Исследователи связали это со снижением комплаентности — возросло число пациентов с циррозом печени, развившимся на фоне алкогольной зависимости либо вирусных гепатитов среди инъекционных наркоманов [9–12].

Эндоскопическое лигирование пищеводных вен позволяет снизить частоту развития кровотечений, не влияя на летальность, однако высокий риск данной процедуры делает ее более предпочтительной для вторичной профилактики [13].

Существенно меняется тактика при развитии активного кровотечения из варикозно расширенных вен. На первый план выходит эндоскопическое лигирование вен наряду с фармакологическими методами остановки кровотечения. Существует определенный алгоритм действий: при развитии массивного кровотечения необходимо рассмотреть вопрос о необходимости респираторной поддержки, обеспечить адекватный венозный доступ. Рекомендована трансфузия эритроцитарной, тромбоцитарной массы, факторов свертывания в соответствии с протоколами трансфузионной терапии при массивных кровотечениях. Необходимо помнить, что чрезмерная трансфузия так же опасна, как и полный отказ от нее [14]. Так, свежезамороженную плазму необходимо переливать либо при снижении уровня фибриногена ниже 1 г/л, либо при превышении в полтора раза от нормы показателей ПТВ и АЧТВ. Тромбоцитарную массу не рекомендовано переливать гемодинамически стабильным пациентам в отсутствие активного кровотечения: трансфузия показана при снижении числа тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ при активном кровоте-

чении. Целевой гемоглобин для пациентов вне продолжающегося кровотечения, со стабильной гемодинамикой — 70–80 г/л [15, 16].

Всем пациентам с продолжающимся кровотечением необходимо начать антибактериальную терапию. Как продемонстрировал эксперимент, назначение антибактериальной терапии увеличивает выживаемость среди пациентов с кровотечением. Антибиотиками выбора являются цефалоспорины 3 поколения, так как эффективно воздействуют на грамотрицательную флору [17, 18].

При этом назначение ингибиторов протонной помпы пациентам с кровотечением из варикозно расширенных вен, не имеющих сопутствующей патологии в виде пептических язв, никак не влияет ни на продолжительность, активность и остановку кровотечения, ни на летальность, а потому не является обоснованным [19].

Значимыми препаратами для остановки кровотечения являются вазопрессин, терлипрессин, соматостатин, октреотид.

Как показали исследования, вазопрессин, сокращая кровоток в портальной системе и тем самым давление в ней, помогает остановить кровотечение, не влияя при этом на уровень летальности среди пациентов [20]. При этом более значимый эффект вазопрессин продемонстрировал в сочетании с нитроглицерином — помимо эффективной остановки кровотечения данная комбинация помогает снизить частоту развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [21, 22]. Любопытно, что часть исследований продемонстрировала, что синтетический аналог вазопрессина, терлипрессин, помимо остановки кровотечения улучшает выживаемость среди больных [23]. Также свою эффективность доказали соматостатин и аналог соматостатина — октреотид. Данные препараты вызывают селективное сокращение в системе селезеночной вены, снижая тем самым интенсивность кровотока и давление в портальной вене [24, 25].

При развитии кровотечения из варикозно расширенных вен большое значение приобретает эндоскопия. Эндоскопическое обследование должно быть проведено в течение 24 часов после госпитализации либо в течение 12 часов при массивном кровотечении. Предпочтительно проведение данной процедуры после начала медикаментозной терапии, а также при условии защиты дыхательных путей, так как эндоскопическое вмешательство сопряжено со значительным риском рвоты и аспирации желудочного содержимого [26].

На данный момент золотым стандартом при оказании помощи пациентам с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода является эндоскопическое лигирование вен пищевода в сочетании с применением фармакологических методов терапии [27, 28]. В отличие от склеротерапии, эндоскопическое лигирование вен гораздо реже приводит к развитию стриктур пищевода, снижает риск повторного кровотечения и уровень смертности. Применение данного метода в сочетании с вазоактивными препаратами помогает улучшить эффективность гемостаза [29].

Название препарата	Доза, кратность и способ введения	Длительность
Вазопрессин	Пролонгированная внутривенная инфузия в дозе 0,2–0,4 Ед/мин, максимально 0,8 Ед/мин. В сочетании с нитроглицерином: доза нитроглицерина варьируется от 40 мкг/мин до 400 мкг/мин при сохранении целевого САД 90 мм рт. ст.	24 часа
Терлипрессин	В течение первых 48 часов вводится по 2 мг каждые 4 часа внутривенно до остановки кровотечения. Далее назначается по 1 мг каждые 4 часа внутривенно для профилактики развития повторного кровотечения.	2–5 дней
Соматостатин	Однократно болюсно вводится 250 мкг, при этом возможно повторение введения дозы в первые часы продолжающегося кровотечения, далее налаживается пролонгированная внутривенная инфузия 250–500 мкг/ч	2–5 дней
Октреотид	Однократно болюсно вводится 50 мкг, при этом возможно повторение введения дозы в первые часы продолжающегося кровотечения, далее налаживается пролонгированная внутривенная инфузия 50 мкг/ч	2–5 дней

Таблица 2. Режим дозирования препаратов при активном кровотечении из ВРВП
Table 2. Dosing regimen of drugs with active bleeding from esophageal varices

Баллонная тампонада остается более спорной методикой в отношении терапии ЖКК: несмотря на эффективный гемостаз на момент установки зонда Блэкмора (остановки кровотечения удается достичь в 90 % случаев), при его удалении приблизительно в 50 % случаев развивалось повторное кровотечение. Сопутствующие осложнения, такие как аспирационная пневмония, язвенное поражение пищевода, делает баллонную тампонаду скорее «методом отчаяния» — при продолжающемся жизнеугрожающем массивном кровотечении, критическом состоянии пациента [30, 31].

Существуют и иные методики остановки кровотечения — к примеру, цианоакрилат при кровотечении из варикозно расширенных вен желудка. Однако использование данного способа сопряжено с высоким риском эмболизации, а также высока частота развития повторных кровотечений [32].

Гемостатическая пудра на данный момент недостаточно исследована.

Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование показало свою эффективность в остановке кровотечения в 90–100 % случаев, при этом повторное кровотечение развивалось в 6–16 % случаев. Однако минусом данного метода является высокая летальность — от 70 % в период госпитализации до 15 % в течение 30 дней после развития кровотечения. В целом экстренно проведенное портокавальное шунтирование продемонстрировало эффективность в отношении гемостаза, снижении риска развития печеночной энцефалопатии и снижении уровня летальности [33, 34].

В случае благоприятного исхода после эпизода кровотечения проводится вторичная профилактика, для которой также используются неселективные бета-адреноблокаторы и эндоскопическое лигирование пищеводных вен. Схема назначения препаратов остается прежней, при этом большую эффективность и меньшую частоту развития побочных эффектов продемонстрировала комбинация бета-адреноблокаторов с изосорбида мононитратом.

Необходимо также отметить, что пациенты, которым было проведено экстренное трансъюгулярное портосистемное шунтирование, не требуют назначения лекарственных препаратов либо проведения эндоскопического лигирования пищеводных вен. Частота развития повторных кровотечений в группе пациентов, перенесших шунтирование, оказалась значительно ниже, чем в группе пациентов, получающих в качестве профилактики комбинацию пропранолол-изосорбида мононитрат [35].

Заключение

Анализируя приведенные данные, можно отметить преимущества фармакологических методик гемостаза при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода над хирургическими вмешательствами ввиду более низкого уровня летальности, а также эффективность неселективных бета-адреноблокаторов, в том числе в комбинации с изосорбида мононитратом, для первичной и вторичной профилактики.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- 1 Jakab S.S., Garcia-Tsao G. Screening and surveillance of varices in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar 15; S1542–3565(18)30267–2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.03.012
- 2 Bosch J., Groszmann R.J., Shah V.H. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: how changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S121–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.003
- 3 Garcia-Tsao G., Bosch J. Varices and variceal hemorrhage in cirrhosis: a new view of an old problem. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2109–17. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.012
- 4 Berzigotti A., Bosch J. Pharmacologic management of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2014;18(2):303–17. DOI: 10.1016/j.cld.2013.12.003
- 5 de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53(4):762–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.004
- 6 National Institute for Health and Clinical Excellence. Acute upper gastrointestinal bleeding: management: clinical guideline. Manchester, 2012. 24 p.
- 7 D'Amico G., Pasta L., Morabito A., D'Amico M., Caltagirone M., Malizia G. et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1180–93. DOI: 10.1111/apt.12721
- 8 Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A., Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 Practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310–35. DOI: 10.1002/hep.28906
- 9 Sinagra E., Perricone G., D'Amico M., Tinè F., D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(6):557–68. DOI: 10.1111/apt.12634
- 10 Reiberger T., Ulbrich G., Ferlitsch A., Payer B.A., Schwabl P., Pinter M. et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut*. 2013;62(11):1634–41. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304038
- 11 Stanley A.J., Dickson S., Hayes P.C., Forrest E.H., Mills P.R., Tripathi D. et al. Multicentre randomised controlled study comparing carvedilol with variceal band ligation in the prevention of variceal rebleeding. *J Hepatol*. 2014;61(5):1014–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.015
- 12 Shah H.A., Azam Z., Rauf J., Abid S., Hamid S., Jafri W. et al. Carvedilol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a multicentre randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2014;60(4):757–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.019
- 13 Cotoras Viedma P., Candia R. Banding ligation or beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding? *Medwave*. 2016;16(Suppl5):e6564. DOI: 10.5867/medwave.2016.6564
- 14 Young Dae Kim Management of acute variceal bleeding. *Clin Endosc*. 2014;47(4):308–14. DOI: 10.5946/ce.2014.47.4.308
- 15 Villanueva C., Colomo A., Bosch A., Concepcion M., Hernandez-Gea V., Aracil C. et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *New Engl J Med*. 2013;368:11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1211801
- 16 Bendtsen F., D'Amico G., Rusch E., de Franchis R., Andersen P.K., Lebrech D. et al. Effect of recombinant Factor VIIa on outcome of acute variceal bleeding: an individual patient based meta-analysis of two controlled trials. *J Hepatol*. 2014;61:252–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.035
- 17 Chavez-Tapia N.C., 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;34(5):509–18. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x
- 18 Lee Y.Y., Tee H.P., Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2014;20(7):1790–6. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1790
- 19 Lo G.H., Perng D.S., Chang C.Y., Tai C.M., Wang H.M., Lin H.C. Controlled trial of ligation plus vasoconstrictor versus proton pump inhibi-

- tor in the control of acute esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(4):684–9. DOI: 10.1111/jgh.12107
- 20 Wang C., Han J., Xiao L., Jin C.E., Li D.J., Yang Z. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2015;9(1):120–9. DOI: 10.1007/s12072-014-9594-9
 - 21 Gluud L.L., Langholz E., Krag A. Meta-analysis: isosorbide-mononitrate alone or with either beta-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(7):859–71. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04418.x
 - 22 Lo G.H., Chen W.C., Wang H.M., Yu H.C. Randomized, controlled trial of carvedilol versus nadolol plus isosorbide mononitrate for the prevention of variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(11):1681–7. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07244.x
 - 23 Seo Y.S., Park S.Y., Kim M.Y., Kim J.H., Park J.Y., Yim H.J. et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2014;60(3):954–63. DOI: 10.1002/hep.27006
 - 24 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;35(11):1267–78. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05088.x
 - 25 Salim A., Malik K., Haq I.U., Butt A.K., Alam A. Comparison of 12-hour with 72-hour terlipressin therapy for bleeding esophageal varices. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017;27(6):334–7. PMID: 28689520
 - 26 Lin L.L., Du S.M., Fu Y., Gu H.Y., Wang L., Jian Z.Y. et al. Combination therapy versus pharmacotherapy, endoscopic variceal ligation, or the transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017;8(34):57399–408. DOI: 10.18632/oncotarget.18143
 - 27 Lo G.H. Endoscopic therapy plus beta blocker is still the first choice for prevention of variceal rebleeding? *Hepatology*. 2016;64(5):1816–7. DOI: 10.1002/hep.28665
 - 28 Chitapanarux T., Ritdamrongthum P., Leerapun A., Pisesongsap P., Thongsawat S. Three-day versus five-day somatostatin infusion combination with endoscopic variceal ligation in the prevention of early rebleeding following acute variceal hemorrhage: A randomized controlled trial. *Hepatol Res*. 2015;45(13):1276–82. DOI: 10.1111/hepr.12503
 - 29 Chen J., Zeng X.Q., Ma L.L., Li B., Tseng Y.J., Lian J.J. et al. Randomized controlled trial comparing endoscopic ligation with or without sclerotherapy for secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(1):95–100. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000499
 - 30 Patel M., Molvar Ch. Evolution of retrograde transvenous obliteration techniques. *Semin Intervent Radiol*. 2018; 35(3):185–93. DOI: 10.1055/s-0038-1660796
 - 31 Escorsell A., Pavel O., Cardenas A., Morillas R., Llop E., Villanueva C. et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63(6):1957–67. DOI: 10.1002/hep.28360
 - 32 Tantau M., Crisan D., Popa D., Vesa S., Tantau A. Band ligation vs. N-butyl-2-cyanoacrylate injection in acute gastric variceal bleeding: a prospective follow-up study. *Ann Hepatol*. 2013;13(1):75–83. PMID: 24378269
 - 33 Qi X., Liu L., Bai M., Chen H., Wang J., Yang Z. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in combination with or without variceal embolization for the prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):688–96. DOI: 10.1111/jgh.12391
 - 34 Njei B., McCarty T.R., Laine L. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in US patients hospitalized with acute esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(4):852–8. DOI: 10.1111/jgh.13593
 - 35 Garcia-Pagan J.C., Di Pascoli M., Caca K., Laleman W., Bureau C., Appenrodt B. et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol*. 2013;58(1):45–50. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.020