

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВАЗОКОНСТРИКТОРНЫХ И ПРОАГРЕГАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Крылова И.Д.¹, Корунас В.И.¹, Валиуллина Э.А.¹, Мухаметкулова А.Р.¹, Карамова Э.В.¹, Васильченко А.В.², Самородов А.В.²

¹ФГБОУ ВО Башкирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Уфа;

²Уфимский юридический институт МВД России, Уфа, e-mail: AVSamorodov@gmail.com

Гемостаз является важной проблемой, встающей перед врачами хирургической службы и интенсивной терапии. Поддержание гемостаза во время хирургических процедур обеспечивается рядом ключевых методов остановки кровотечения: хирургической техникой и тактикой, анестезиологическим сопровождением оперативного вмешательства, терапией в послеоперационном периоде. В рамках данного обзора был произведен литературный поиск при помощи библиографических баз данных и рассмотрены современные данные об использовании лекарственных препаратов, обладающих вазоконстрикторными и проагрегантными свойствами, с целью обеспечения адекватного гемостаза совместно с хирургическими методами остановки кровотечений и отдельно от них в операционном и послеоперационном периодах. В ходе исследования проведен анализ актуальных публикаций отечественных и зарубежных авторов, посвященных применению адреналина, вазопрессина, десмопрессина, терлипрессина и питуитрина при остановке кровотечений желудочно-кишечного тракта. Полученные данные позволяют сделать выводы о возможностях фармакологического лечения кровотечений во время операции и в послеоперационном периоде, а также перспективах дальнейших изысканий в данном направлении с целью повышения качества оказания медицинской помощи в условиях хирургического стационара. Данная работа ориентирована на специалистов области здравоохранения.

Ключевые слова: гемостаз, вазоконстрикторы, кровотечения, эпинефрин, гемостатические агенты.

HEMOSTATIC EFFECTS OF VASOCONSTRICTOR AND PROAGGREGANT DRUGS IN GASTROINTESTINAL BLEEDING. LITERATURE REVIEW

Krylova I.D.¹, Korunas V.I.¹, Valiullina E.A.¹, Mukhametkulova A.R.¹, Karamova E.V.¹, Vasilchenko A.V.², Samorodov A.V.²

¹Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa;

²Ufa Law Institute of Ministry of Internal Affairs, Ufa, e-mail: AVSamorodov@gmail.com

Hemostasis is an important problem facing doctors of the surgical service and intensive care. Maintenance of hemostasis during surgical procedures is provided by a number of key methods of stopping bleeding: surgical techniques and tactics, anesthesiology support of surgery, therapy in the postoperative period. Within the framework of this review, a literary search was carried out using bibliographic databases and modern data on the use of various drugs with vasoconstrictor and proaggregant properties were considered in order to ensure adequate hemostasis together with surgical methods of stopping bleeding and separately from them in the operational and postoperative periods. In the course of the study, the analysis of current publications of domestic and foreign authors devoted to the use of epinephrine, vasopressin, desmopressin, terlipressin and pituitrin in the context of stopping bleeding of the gastrointestinal tract was carried out. The data obtained allow us to draw conclusions about the possibilities of pharmacological treatment of bleeding during surgery and in the postoperative period, as well as the prospects for further research in this direction in order to improve the quality of medical care in a surgical hospital. This work is focused on healthcare professionals.

Keywords: hemostasis, vasoconstrictors, bleeding, epinephrine, hemostatic agents.

Поддержание адекватного и надежного гемостаза во время любых хирургических процедур является важной составляющей операционного и послеоперационного периодов, что обеспечивается рядом ключевых методов остановки кровотечения, таких как: хирургическая техника и тактика, анестезиологическое сопровождение оперативного вмешательства [1–4]. Возникновение кровотечения может быть вызвано не только самим

хирургическим вмешательством, но и обусловлено индивидуальными особенностями пациента в виде врожденной или хирургической коагулопатии, возникнуть в результате гемодилюции или гипотермии, предшествующего приема антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов. Для поддержания гемостаза хирургической командой используются различные методики: применение прямого сдавления в месте кровотечения; механические методы: швы, скобы, лигирующие зажимы; термические методы: гемостатические скальпели и лазеры [5]. Перечисленные методики имеют ограничения в применении из-за анатомических особенностей (таких как костные полости, костные поверхности, неидентифицированный источник кровотечения в операционном поле или продолжающееся диффузное кровотечение с обширной поверхности, рыхлые воспаленные сосуды, паренхиматозные органы). Использование фармакологических методов в дополнение к традиционным является полезным способом поддержания гемостаза на адекватном уровне, которое увеличивает вероятность его эффективности [6, 7]. Имеет значение также тот факт, что фармакологическое воздействие повышает коагуляционный потенциал пациента, что будет выражаться сокращением времени достижения эффективного гемостаза и уменьшением объема кровопотери, а изменение вышеперечисленных показателей в последующем непосредственно повлияет на возникновение потребности в трансфузии компонентов крови и уменьшение посттрансфузионных осложнений, повторных операций, времени пребывания пациента в отделении интенсивной терапии, общей длительности пребывания в больнице, времени нетрудоспособности, заболеваемости и смертности, связанной с хирургическими процедурами [8]. Так, поиск агентов-гемостатиков, обладающих вазоконстрикторным и проагрегантным свойствами, является на сегодняшний день наиболее актуальным в разрезе сохранения адекватной системы гемостаза во время хирургических вмешательств по поводу кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

Целью данной статьи является обзор доступных и новых гемостатических агентов, преимущественно оказывающих сосудосуживающее и проагрегационное действие.

Материал и методы исследования. В ходе настоящего исследования проведен поиск источников, цитированных в базе данных PUBMED, где ключевыми словами явились: «гемостатические агенты», «гемостаз», «кровотечения из желудочно-кишечного тракта». Обзор охватывал исследования зарубежных и отечественных авторов за последние 5 лет, посвященные применению лекарственных препаратов в разрезе остановки кровотечений желудочно-кишечного тракта.

Результаты исследования и их обсуждение. Гемостатиками, обладающими вазоконстрикторными и проагрегантными свойствами, являются адреналин, вазопрессин, десмопрессин, терлипрессин и питуитрин. Однако адреналин весьма ограниченно

применяется в стоматологической, лор, эндоскопической практике в качестве препарата, оказывающего гемостатическое действие. Введение адреналина вместе с лидокаином не только преследует цель пролонгирования анальгезирующего действия анестетика, но и позволяет добиться кратковременного гемостатического эффекта. Его кровоостанавливающие свойства связаны с воздействием на α -адренорецепторы, расположенные в стенке сосудов, их активация вызывает вазоконстрикцию, а также стимулирует агрегацию тромбоцитов.

Так, Vahit Mutlu и иные в проспективном двойном слепом исследовании, в котором приняли участие 90 пациентов, перенесших септопластику, выявили, что совместное применение местных анестетиков и адреналина безопасно, способствует снижению частоты послеоперационных кровотечений и обеспечивает более эффективное обезболивание [9].

Имеются отдельные сообщения об эффективности хлорида алюминия в качестве гемостатического препарата. Например, согласно результатам рандомизированного исследования Isabel Menendez-Nieto и соавторов по оценке эффективности группы пациентов, применяющих тампоны, пропитанные адреналином, против группы пациентов, использующих тампоны, пропитанные хлоридом алюминия, было установлено, что в группе эпинефрина адекватный гемостаз был достигнут в 25 случаях, а в группе хлорида алюминия он был достигнут в 37 случаях ($p < 0,05$) [10].

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), несмотря на то, что они имеют общую тенденцию к снижению, все же остаются актуальной мировой хирургической проблемой. В обзорной статье Ari Garber о методах лечения кровотечений из верхних отделов ЖКТ, помимо фармакологического лечения, перечислены следующие методы для эндоскопической остановки кровотечения: инъекция сосудосуживающих препаратов (в частности, адреналина), механическая терапия (эндоскопические зажимы) и электрокоагуляционная терапия (монополярная и биполярная электрокоагуляция), аргоноплазменная коагуляция, радиочастотная абляция (при желудочной антральной сосудистой эктазии), интервенционные методы (эмболизация). Целевая фармакологическая и эндоскопическая терапия включает адреналин, а также эндоскопическое абляционное лечение и механическую тампонаду [11].

Проведено исследование, в котором сравнивается гемостатический эффект адреналина и адреналина со свежемороженой плазмой (СЗП) для эндоскопической остановки кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Выявлено, что инъекция одного адреналина так же эффективна, как инъекция адреналина плюс СЗП в эндоскопический гемостаз. Один адреналин и адреналин плюс СЗП не отличались по рецидиву кровотечения, частоте хирургического вмешательства, переливанию крови или смертности [12].

Вазопрессин применяется в качестве вазоконстриктора для лечения портальной гипертензии и ее осложнений с середины 1970-х гг. К. Nishikawa и иные приводят клинический случай, в котором описано успешное оперативное лечение абдоминальной беременности, выявленной во время диагностической лапароскопии. Гестационный мешок был прикреплен к задней стенке матки, и из него же наблюдалось кровотечение. Для достижения гемостатического действия введен вазопрессин в гестационный мешок и ткани матки вокруг него, после чего гестационный мешок был удален без какого-либо значимого кровотечения в месте прикрепления. Авторы считают, что местная инъекция разбавленного раствора вазопрессина помогает в поддержании гемостаза после лапароскопической резекции имплантированного гестационного мешка в случаях абдоминальной беременности [13].

Kato Sosuke и иные провели исследование, в котором задались целью оценить влияние местного введения вазопрессина на кровопотерю и вторичное влияние на осложнения во время кесарева сечения у пациентов с предлежанием плаценты. Ретроспективно были изучены две группы пациентов с диагнозом «предлежание плаценты»: 59 пациентам была сделана локальная инъекция раствора вазопрессина (4 ед. в 20 мл физиологического раствора) в место имплантации плаценты после родов; 50 пациентов, которые перенесли кесарево сечение без введения вазопрессина, были проанализированы в качестве контрольной группы. Были оценены кровопотеря, а также осложнения во время операции. Кроме того, экспрессия рецептора вазопрессина V1 α в гладких мышцах матки оценивалась иммуногистохимическим методом. Средняя предполагаемая кровопотеря была значительно ниже в группе вазопрессина, чем в контрольной группе. Рецептор вазопрессина V1 α был высокоэкспрессирован в клетках гладких мышц в нижнем сегменте тела матки, тогда как иммунореактивность в отношении рецептора окситоцина в нижнем сегменте была слабой [14].

Pierre PL Martin-Hirsch и другие в обзорной статье попытались оценить эффективность и безопасность вмешательств по предотвращению кровопотери при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН). Хирургическое лечение ЦИН, как правило, связано с кровопотерей. Вазопрессин значительно уменьшал периоперационное кровотечение (среднее различие (MD) = -100,80, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) от -129,48 до -72,12), что было связано с уменьшенным риском кровотечений, которые требовали гемостатических швов или дополнительного вазопрессина, по сравнению с плацебо (риск отношение (OR) = 0,39, 95%-ный ДИ от 0,27 до 0,56). Кровотечение, связанное с хирургическим вмешательством на шейке матки, по-видимому, уменьшается при применении вазопрессина, используемого в сочетании с местным анестетиком [15].

Кроме того, существуют данные об эффективном применении вазопрессина в гинекологии. В работе A. Protopapas и соавт. было показано, что применение вазопрессина при

лапароскопической миомэктомии дало хороший результат в сравнении с применением мизопростола: был значительно снижен объем кровопотери. Также авторами отмечается отсутствие значимых побочных эффектов [16].

Кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта являются распространенной причиной госпитализации. В то время как большинство случаев прекращается самопроизвольно, пациентам с продолжающимся кровотечением или сильным стигматизацией кровоизлияния необходим срочный диагноз и вмешательство для достижения окончательного гемостаза. Колоноскопия является основным методом установления диагноза, стратификации риска и лечения некоторых из наиболее распространенных причин ободочной кишки, включая дивертикулярное кровоизлияние, которое является этиологией в 30% случаев. Другие вмешательства, включая ангиографию и хирургическое вмешательство, обычно зарезервированы для случаев кровотечения, которые не могут быть стабилизированы или не позволяют адекватной подготовки кишечника для колоноскопии [17].

Huei-Lung Liang и коллеги в статье сообщили о новой методике и предварительных клинических результатах в лечении кровотечений нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Пациенты получали искусственно вызванный спазм сосудов методом полуселективной катетеризации. Инъекция адреналина в болюс использовалась для инициирования вазоконстрикции, после чего следовала небольшая доза инфузии вазопрессина (3–5 единиц/ч) в течение 3 часов. Технический и клинический успех, рецидивирующее кровотечение и основные осложнения этого исследования были оценены и зарегистрированы. У большинства пациентов отмечен успешный немедленный гемостаз [18].

Десмопрессин – производное вазопрессина, которое стимулирует высвобождение эндогенного фактора VII, фактора Виллебранда и тканевого активатора плазминогена, а также повышает адгезию тромбоцитов и укорачивает время кровотечения. В виде назального спрея используется при носовых кровотечениях. Доказано, что данный препарат при внутривенном введении снижает вероятность и интенсивность кровотечений в детской стоматологической и оториноларингологической практике у пациентов, страдающих от болезни Виллебранда или имеющих низкие уровни фактора фон Виллебранда или фактора VIII. При этом, согласно литературным данным, у таких пациентов при применении десмопрессина практически не наблюдается нежелательных побочных явлений. Кроме того, десмопрессин все чаще используется в условиях стационара специально для ограничения экскреции свободной воды при лечении сложных случаев гипонатриемии, но применение десмопрессина в случаях, связанных с повышенным уровнем вазопрессина, не рекомендуется [19].

Повышение интереса к препаратам данной группы связано с внедрением в клиническую практику терлипрессина, который является синтетическим аналогом

вазопрессина, имеет более продолжительный период полувыведения, что делает ненужной его постоянную внутривенную инфузию. Крайне важным с точки зрения фармакокинетики препарата является то, что медленная трансформация терлипрессина в вазопрессин в тканях позволяет создать его высокую местную тканевую концентрацию при сохранении низкой концентрации в общем кровотоке. Последнее существенно снижает его системные эффекты.

Исследование Zhou Xinmiao и соавторов эффективности и безопасности терлипрессина при лечении острого варикозного кровотечения показало, что синтетический аналог вазопрессина значительно улучшал контроль кровотечения в течение 48 часов (OR=2,94, P=0,0008) и снижал госпитальную смертность (OR=0,31, P=0,008). Также по сравнению с вазопрессином у терлипрессина был значительно более низкий риск осложнений [20].

Анализ рандомизированных клинических исследований, проведенный Sridharan Kannan и соавторами в 2019 г., показал, что терлипрессин оказывал статистически значимый эффект в качестве вазоактивного препарата у пациентов с варикозным кровотечением, по сравнению с соматостатином и вазопрессином. Согласно данным исследования, терлипрессин показал значительное снижение риска смертности через 24 часа, также данный препарат значительно снижал частоту повторных кровотечений, а также в равной степени, как и вазопрессин, потребность в переливании крови.

В последнее время появились рандомизированные исследования, посвященные оценке эффективности терлипрессина при лечении гепаторенального синдрома. На сегодняшний день трансплантация печени является золотым стандартом лечения гепаторенального синдрома, но короткая продолжительность жизни пациентов данной группы и нехватка органов во всем мире ограничивают применение этого метода терапии. В связи с этим все большее внимание приковано к применению вазоконстрикторов и альбумина, трансъюгулярному внутрипеченочному портосистемному шунтированию и экстракорпоральному альбуминовому диализу. Однако вазоконстрикторы являются наиболее широко используемым методом терапии из соображений безопасности и удобства. Сосудосуживающие средства сегодня являются мостом ожидания трансплантации печени. Терлипрессин является наиболее эффективным и широко применяемым сосудосуживающим средством: уменьшает портальный приток и тем самым снижает портальное давление, уменьшает степень системной вазодилатации, повышает системное артериальное давление, что, в свою очередь, улучшает почечное перфузионное давление и функцию почек. По данным [21], общий реверс гепаторенального синдрома составил 42,0% в группе терлипрессина, что было выше, чем в контрольной группе с показателем 26,2%. Это свидетельствует о том, что терлипрессин обладает большей способностью улучшать функцию почек, чем плацебо и некоторые вазоконстрикторы.

Таким образом, фармакоиндуцированный вазоспазм является безопасным и эффективным методом лечения кровотечений из различных отделов желудочно-кишечного тракта и не только.

Заключение. Желудочно-кишечные кровотечения являются грозным осложнением любых инвазивных вмешательств. Их предотвращение или своевременное лечение является одной из важнейших задач всех медицинских работников, связанных с оказанием медицинской помощи данной группе пациентов.

В современных реалиях, помимо сугубо хирургических методов остановки кровотечений, применение находит и фармакотерапия, нацеленная на снижение интра- и послеоперационной кровопотери.

Таким образом, на сегодняшний день существуют данные о возможности повышения качества оказания медицинской помощи в хирургическом стационаре при помощи использования в дооперационном, операционном и в послеоперационном периоде лекарственных препаратов, обладающих сосудосуживающим и проагрегантным эффектом.

Хотя препараты, изначально не созданные и не использовавшиеся в качестве кровоостанавливающих агентов, в ряде случаев могут оказывать меньший эффект по сравнению с иными лекарственными средствами, как в вышеописанном сравнении использования эпинефрина и хлорида алюминия, в большинстве случаев применение таких препаратов, как эпинефрин, вазопрессин, терлипрессин и его производные, показывает высокую эффективность и позволяет достичь требуемого клинического эффекта. А простота использования, доступность лекарственных средств обуславливают необходимость дальнейших исследований в сфере изучения возможностей клинического применения вышеназванных препаратов и создания их аналогов, что, несомненно, исключительно положительно скажется на качестве оказания медицинской помощи.

Список литературы

1. Chen Q.Y., Hong Z.L., Zhong Q., Liu Z.Y., Zheng C.H., Li P., Xie J.W., Wang J.B., Lin J.X., Lu J., Cao L.L., Lin M., Tu R.H., Huang C.M. A prediction model for potential intraoperative laparoscopic hemostasis in spleen-preserving No. 10 lymphadenectomy for proximal gastric cancer. *Asian J. Surg.* 2019. Vol. 42. N 9. P. 853-862. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.01.002.
2. Maier C.L., Sniecinski R.M. Anticoagulation Monitoring for Perioperative Physicians. *Anesthesiology.* 2021. Vol. 1. N. 135. P. 738-748. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003903.

3. Baumann Kreuziger L., Karkouti K., Tweddell J., Massicotte M.P. Antithrombotic therapy management of adult and pediatric cardiac surgery patients. *J. Thromb Haemost.* 2018. Vol. 16. N 11. P. 2133-2146. DOI: 10.1111/jth.14276.
4. Bar-Natan M., Hymes K.B. Management of Intraoperative Coagulopathy. *Neurosurg Clin N Am.* 2018. Vol. 29. N. 4. P. 557-565. DOI: 10.1016/j.nec.2018.06.007.
5. Park S., Kang H.W. Temporal modulation of optical energy for enhanced photothermal hemostasis of intraoperative bleeding during laser treatment. *J. Biophotonics.* 2020. Vol. 13. N. 8. DOI: 10.1002/jbio.202000086.
6. Sharma D., Smith R.P. Troubleshooting intraoperative complications of penile prosthesis placement. *Transl Androl Urol.* 2017. Vol. 6. N. 5. P. 892-897. DOI: 10.21037/tau.2017.07.13.
7. Lee S., Buck J.R., Ledgerwood A.M., Lucas C.E. Nonoperative Management (NOM) of most liver injuries impairs the mastery of intraoperative hemostasis. *Am J. Surg.* 2020. Vol. 219. N. 3. P. 462-464. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.09.038.
8. Thai C., Oben C., Wagener G. Coagulation, hemostasis, and transfusion during liver transplantation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020. Vol. 34. N. 1. P. 79-87. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.03.002.
9. Mutlu V., Kaya Z. Comparison of the effect of the lidocaine, tetracaine, and articaine application into nasal packs on pain and hemorrhage after septoplasty. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2018. Vol. 275. P. 2481–2485. DOI: 10.1007/s00405-018-5084-3.
10. Menéndez-Nieto I., Cervera-Ballester J., Maestre-Ferrín I., Blaya-Tárraga J.A., Peñarrocha-Oltra D., Peñarrocha-Diago M. Hemostatic Agents in Periapical Surgery: A Randomized Study of Gauze Impregnated in Epinephrine versus Aluminum Chloride. *Journal of endodontics.* 2016. Vol. 42. N. 11. P. 1583-1587. DOI: 10.1016/j.joen.2016.08.005.
11. Garber A., Jang S. Novel Therapeutic Strategies in the Management of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clinical Endoscopy.* 2016. Vol. 49. N. 5. P. 421-424. DOI: 10.5946/ce.2016.110.
12. Sinha R., Lockman K.A., Church N.I., Plevris J.N., Hayes P.C. The use of hemostatic spray as an adjunct to conventional hemostatic measures in high-risk nonvariceal upper GI bleeding (with video). *Gastrointestinal Endoscopy.* 2016. Vol. 84. N. 6. P. 900-906. DOI: 10.1016/j.gie.2016.04.016.
13. Hishikawa K., Fukuda T., Inoue H., Kohata Y., Monma M., Ochiai N., Kubo Y., Watanabe R., Ako S., Aihara Y., Kusaka T. Laparoscopic Management of Abdominal Pregnancy with Local Injection of Vasopressin Solution: A Case Report. *The American Journal of Case Reports.* 2016. Vol. 17. P. 637-640. DOI: 10.12659/ajcr.898554.

14. Kato S., Tanabe A., Kanki K., Suzuki Y., Sano T., Tanaka K., Fujita D., Terai Y., Kamegai H., Ohmichi M. Vasopressin injection in placenta previa. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014. Vol. 40. P. 1249-1256. DOI: 10.1111/jog.12356.
15. Martin-Hirsch P.P., Keep S.L., Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. Is. 12. Art. N. CD001421. DOI: 10.1002/14651858.CD001421.pub3.
16. Protopapas A., Kathopoulos N., Chatzipapas I., Athanasiou S., Grigoriadis T., Samartzis K., Kyriotis K., Vlachos D.E., Zacharakis D., Loutradis D. Misoprostol vs vasopressin as a single hemostatic agent in laparoscopic myomectomy: Comparable, or just better than nothing? *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020 Vol. 46. N. 11. P.2356-2365. DOI: 10.1111/jog.14465.
17. Ghassemi K.A., Jensen D.M. Lower GI bleeding: epidemiology and management. *Current Gastroenterology Reports*. 2013. Vol. 15. P. 333. DOI: 10.1007/s11894-013-0333-5.
18. Liang H.L., Chiang C.L., Chen M.C., Lin Y.H., Huang J.S., Pan H.B. Pharmacologic-induced vasospasm therapy for acute lower gastrointestinal bleeding: a preliminary report. *European Journal of Radiology*. 2014. Vol. 83. N. 10. P. 1811-1815. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.06.032.
19. Sánchez-Luceros A., Meschengieser S.S., Woods A.I., Chuit R., Turdó K., Blanco A., Lazzari M.A. Biological and clinical response to desmopressin (DDAVP) in a retrospective cohort study of children with low von Willebrand factor levels and bleeding history. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010. Vol. 104. N. 5. P. 984-989. DOI: 10.1160/TH10-04-0220.
20. Zhou X., Tripathi D., Song T., Shao L., Han B., Zhu J., Han D., Liu F., Qi X. Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97. N. 48. P. e13437. DOI: 10.1097/MD.00000000000013437.
21. Sridharan K., Sivaramakrishnan G. Vasoactive Agents for the Management of Variceal Bleeding: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drug Research (Stuttg)*. 2019. Vol. 69. N. 9. P. 487-495. DOI: 10.1055/a-0846-3071.