

식도정맥류 출혈의 예방

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

이 창 형

Prevention of Esophageal Variceal Bleeding

Chang Hyeong Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu College of Medicine, Daegu, Korea

Esophageal varices(EV) are present in 40% and 60% of Child-Pugh A and C patients, respectively when cirrhosis is diagnosed. EV bleeding is a life-threatening complication of liver cirrhosis with a high probability of recurrence. Treatment to prevent first EV bleeding or rebleeding is mandatory. In small EV with high risk of bleeding, nonselective β -blockers should be used for the prevention of first variceal bleeding. For medium to large EV, nonselective β -blockers or endoscopic variceal ligation (EVL) may be recommended to high risk varices. But, nonselective β -blockers are the first treatment option to non-high risk varices and EVL is an alternative when nonselective β -blockers are contraindicated or not tolerated. For the prevention of rebleeding, a combination of nonselective β -blockers and EVL may be the best option. A great improvement in the prevention of variceal bleeding has emerged over the last years. However, further therapeutic options that combine higher efficacy, better tolerance and fewer side effects are needed. (Korean J Gastroenterol 2010;56:155-167)

Key Words: Esophageal and gastric varices; Prevention & control; Non selective β -blocker; Ligation

서 론

식도정맥류는 비대상성 간경변증 환자(Child A)의 약 40%에서 발견되며 Child C 환자는 약 80%에서 동반되어 있다.¹ 정맥류를 가진 환자의 약 1/3에서 출혈이 발생하며 이 출혈은 간경변증 환자의 가장 중요한 사망(mortality) 및 이환(morbidity)의 원인이다.² 출혈의 위험도는 정맥류의 크기와 모양 및 간기능 부전의 정도(Child-Pugh class)와 관련이 있다. 심한 간기능 부전을 가진 간경변증 환자에서는 매 정맥류 출혈마다 사망률이 15-20% 정도로 알려져 있다.^{3,6}

문맥압항진증의 정도를 임상적으로 정확하게 파악하기

위해서 간정맥쇄기압(wedged hepatic venous pressure, WHVP)에서 자유간정맥압(free hepatic venous pressure, FHVP)을 빼고 얻은 간정맥압력차(hepatic venous pressure gradient, HVP)를 이용한다. 정상적인 HVP는 5 mmHg이다. 문맥압항진증이 발생하면 문맥압을 낮추고 전신 순환으로 혈류를 보내기 위해 정맥류가 발생한다. HVP가 10 mmHg 이상으로 증가할 때 정맥류가 생성된다.⁷ 그러므로 문맥압을 감소시키는 치료를 시행하면 정맥류의 형성을 감소시킬 수 있으며 정맥류 출혈의 위험도를 낮출 수 있다.

HVP가 12 mmHg 이하이거나, 기저값의 20% 이상 감소하면 문맥압항진증에 의한 정맥류 출혈을 예방할 수 있다.⁸

연락처: 이창형, 705-718, 대구시 남구 대명4동 3056-6
대구가톨릭대학교병원 소화기내과
Tel: (053) 650-4023, Fax: (053) 628-4050
E-mail: chlee1@cu.ac.kr

Correspondence to: Chang Hyeong Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University
Hospital, 3056-6, Daemyung 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: +82-53-650-4023, Fax: +82-53-628-4050
E-mail: chlee1@cu.ac.kr

따라서 HVPG를 줄여 정맥류 출혈을 치료하거나 예방하기 위해 많은 약물 및 시술이 사용되어 왔다. 또한 내시경을 통한 직접적인 식도정맥류의 결찰술이 재출혈을 예방하고 생존율을 증가시키는 효과적인 치료법으로 이용되고 있다.⁹

정맥류 출혈을 방지하기 위한 치료법의 선택은 효과가 있으면서(universally effective) 안전하고 사용이 용이하며 적용하기 쉽고 가격이 비싸지 않은 것을 감안하여 결정하는 것이 바람직하다. 경구용 약물요법(베타차단제 및 질산염제), 내시경적 요법 및 경정맥 간내문맥전신단락술(trans-jugular portosystemic shunts, TIPS) 등이 모두 정맥류 출혈을 예방하는 방법으로 사용될 수 있다.

정맥류 발생 방지를 위한 치료 (preprimary prophylaxis)

식도정맥류를 동반하지 않은 간경변증 환자에서 매년 약 8%에서 새로운 정맥류가 발생한다.^{7,10} 식도정맥류 출혈의 빈도가 비교적 높고 출혈과 관련하여 사망률이 증가하므로 모든 간경변증 환자는 처음 진단될 때에 식도정맥류 존재 여부를 확인하고 출혈의 위험도를 평가하기 위해 내시경검사를 시행하여야 한다. 내시경검사서 정맥류가 없는 대상성 간경변증 환자는 2-3년마다 내시경검사를 시행하여 정맥류의 발생여부를 확인하여야 하며¹¹ 비대상성 간경변증 환

자는 매년 내시경검사를 시행하는 것을 권장하고 있다(Fig. 1).¹²

문맥압항진증 동물모델을 이용한 실험에서 비선택적 베타차단제는 측부순환(collateral)을 경감시키거나 발생을 억제하는 것으로 관찰되었다.¹³ 그러므로 간경변증 환자를 대상으로 이들 약제가 정맥류 발생을 억제하는 지에 대한 임상연구의 필요성이 대두되었다.

213명의 정맥류를 동반하지 않은 문맥압항진증(HVPG > 5 mmHg)을 가진 간경변증 환자를 대상으로 비선택적 베타차단제인 timolol과 위약을 사용한 대규모, 다기관 무작위 배정 대조군 연구 결과 양 군에서 새로운 정맥류 발생은 차이가 없었다. 또한 Timolol 군에서 대조군보다 심각한 부작용의 빈도가 더 높게 나타났다. 그러므로 간경변증 환자에서 정맥류 발생을 방지하기 위해 베타차단제를 사용하는 것은 권장되지 않는다.

초출혈 예방(primary prophylaxis of variceal bleeding)

내시경검사에 의한 식도정맥류의 크기는 Beppu 등의 분류¹⁴에 의거하여 F1 (직선으로 확장된 정맥류)을 작은 정맥류라 하며 F2 (염주상 정맥류)와 F3 (결절형 정맥류)를 큰 정맥류로 분류한다. 정맥류를 가진 간경변증 환자에서 매년 정맥류 출혈은 약 4% 정도에서 발생하며 큰 정맥류일 경우에는 출혈의 빈도가 약 15%까지 증가한다.¹⁵ 출혈의 위험도는 정맥류의 크기, 내시경 소견에서 적색증후(red color sign) 및 간기능 부전의 정도(Child-Pugh Class)와 관련이 있다(Table 1).²

식도정맥류의 초출혈을 막기 위한 TIPS의 시행은 비용적으로 효율적이지 않고, 간성혼수 발생 및 간기능 악화로 환자의 생존율 향상에 도움이 되지 않으므로 초출혈 예방치료로서는 사용하지 않고 있다. 그러므로 약물적 요법과 내시경적 방법에 의한 정맥류 초출혈 예방에 대해 주로 논의하고자 한다.

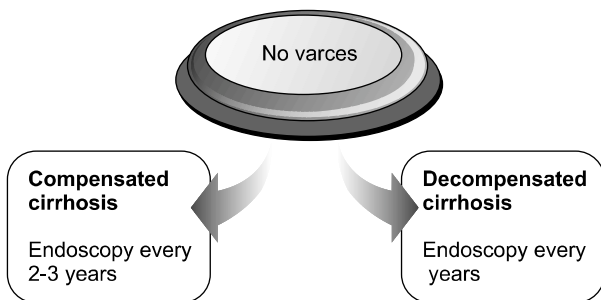


Fig. 1. Recommendation of follow up endoscopy for screening of esophageal varices in liver cirrhosis.

Table 1. Likelihood (%) of Bleeding of Untreated Varices within 23 Months in the North Italian Endoscopic Club study (adopted from NEJM 1988;319:983)

Status of red wale markings	Child A			Child B			Child C		
	S	M	L	S	M	L	S	M	L
Absent	6	10	15	10	16	26	20	30	42
Mild	8	2	19	15	23	33	28	38	54
Moderate	12	16	24	20	30	42	36	48	64
Severe	16	23	34	28	40	52	44	60	76

S, M, L, small, medium, and large variceal size, respectively.

1. 정맥류 초출혈 예방의 일반적인 치료(prevention of first variceal bleeding: general measurements)

바이러스성 간염, 과도한 알코올 섭취, 담즙정체, 자가면역반응, 유전적-대사성장애 및 약물에 의한 간손상 등이 간경변증을 유발하는 원인이다. 그러므로 간경변증의 진행을 늦추고 섬유화를 경감시키기 위해서 간경변증을 유발하는 원인에 대한 적극적인 치료를 해야 한다.

바이러스성 간염(HBV 및 HCV)은 우리나라에서 간경변증을 유발하는 가장 중요한 원인이다. 항바이러스 치료는 간섬유화를 경감시키고 문맥압을 낮추며 정맥류의 발생과 출혈을 감소시키는 효과를 나타낸다. 그러므로 이들에 대한 항바이러스 치료를 적극적으로 고려하여야 한다. 또한 다른 원인들에 간손상도 간의 섬유화를 중지시키거나 늦추고 문맥압항진에 의한 합병증을 막기 위해서 그 원인을 치료해야 한다.

HVPG의 증가는 정맥류 출혈의 위험인자이다. 복강 내 압력이 증가되면 위식도측부순환(gastroesophageal collateral blood flow)의 지표가 되는 기정맥 혈류(azygous blood flow)가 현저히 증가되고 HVPG가 증가하게 되며 정맥류의 압력과 긴장을 증가시키게 된다. 그러므로 복강 내 압력의 증가는 정맥류의 출혈을 유발할 수 있으며 복강 내 압력의 감소는 정맥류 출혈을 방지하는 효과가 있을 수 있다.¹⁶⁻²¹ 그러므로 무거운 물건을 들어 올린다든지 대변 시 과도한 긴장(straining) 및 valsalva maneuver 등 복압을 증가시킬 행위를 피하는 것이 좋다.

대량 복수천자(large volume paracentesis)는 정맥류의 압력을 감소시키고 문맥혈역학적 동태(portal hemodynamics)를 개선시키지만 24시간 내에 다시 원래대로 복구된다.^{17,18} 그러므로 식도정맥류를 가진 환자에게 정맥류 출혈을 예방하기 위해 대량 복수천자의 시행여부에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중등도의 운동(moderate exercise)은 교감신경을 흥분시키고 norepinephrine 등 혈관수축물질의 증가로 인해 간내혈관 저항을 증가하여 HVPG가 상승한다.²¹ 간경변증 환자들은 중등도의 운동에도 정맥류 출혈을 유발할 가능성이 있다고 권고하여야 한다. Propranolol 치료는 간관류(liver perfusion)을 현저히 감소시킴으로써 간경변증 환자에서 중등도 운동 시에 문맥압의 증가를 방지할 수 있다.^{22,23}

급성 알코올 섭취는 정맥류 출혈을 유발시킬 수 있다. 그러나 알코올이 문맥혈역학적 동태에 미치는 영향에 대해서는 아직 확실한 결론이 나오지는 않지만 금주를 시행하는 것이 권장된다.^{24,25}

식후 충혈(postprandial hyperemia)은 HVPG를 증가시켜 정

맥류의 출혈을 유발할 수 있다. Octreotide와 질산염제제(isosorbide 5-mononitrate, ISMN)는 이를 방지할 수 있다.^{26,27}

특정 약물이 정맥류 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있다.²⁸⁻³¹ 환자 면담연구에서 aspirin은 단독사용 또는 다른 비스테로이드 진통소염제와 병용 사용하였을 때 간경변증 환자에서 정맥류의 초기 출혈을 증가시킨다고 보고하고 있다.^{28,29} 정맥류 출혈이 사망을 유발할 수 있는 중대성을 감안하여 아스피린 사용에 따른 이득과 출혈에 따른 위험도를 잘 판단하여 약물 사용을 고려할 필요가 있다.

요약하면 복압의 증가, 대량 복수천자 및 중등도 운동의 제한 등이 식도정맥류 출혈의 일차 예방법으로 효과가 있을 것으로 생각되지만 아직까지 충분한 근거가 없는 상태이다. 정맥류 출혈의 예방에 이들이 효과가 있는 지를 증명하기 위한 무작위 대조연구가 필요하다고 생각된다.

2. 작은 정맥류 초출혈 예방(primary prophylaxis for small esophageal varices)

작은 정맥류(small varices)를 가진 환자들은 매년 5-12%의 비율로 큰 정맥류(large varices)로 진행된다고 알려져 있다.^{32,33} 비대상성 간경변증(Child B/C), 알코올성 간경변 또는 내시경검사 상 적색증후(red color signs)가 있을 경우 큰 정맥류로 빨리 진행할 수 있으므로 좀 더 엄격하게 매 1년마다 내시경을 시행하여 정맥류의 진행 정도를 확인하여야 한다.³²

초출혈 예방을 위한 치료는 정맥류의 출혈을 현저하게 감소시켰음을 많은 연구들에서 증명되었다. 베타차단제는 문맥압을 감소시켜서 정맥류의 출혈을 감소시키므로 정맥류의 크기가 커지는 것을 예방하기 위해 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 대부분의 무작위 대조연구들은 작은 정맥류를 제외시키고 큰 정맥류만 대상으로 하였다. 작은 정맥류를 대상으로 한 무작위 대조연구는 두 가지가 발표되었다. Calés 등³⁴은 propranolol을 작은 정맥류를 가진 환자에게 투약하였을 때 큰 정맥류로의 진행을 예방하는 효과가 없었다고 하였으며 Merkel 등³⁵은 대규모, 다기관 무작위배정 대조군연구에서 nadolol로 치료한 작은 정맥류를 가진 환자들에서 큰 정맥류로 진행이 대조군에 비해 유의하게 낮았으며(11%, vs. 37% at 3 years) 생존율에는 차이가 관찰되지 않았다고 하였다.

대상성 간경변증 환자이면서 내시경 상 적색증후를 동반하지 않은 작은 정맥류에서 베타차단제를 사용하는 것에 대해서는 아직까지 충분한 연구결과가 발표되지 않았으며 향후 잘 디자인된 무작위 대조연구가 더 필요할 것으로 생각된다. 다만 현재까지의 근거를 바탕으로 아래의 두 가지 방향으로 접근을 고려해 볼 수 있다. 적색증후가 없는 작은 정맥류를 가진 대상성 간경변증 환자에게 정맥류의 크기가 커

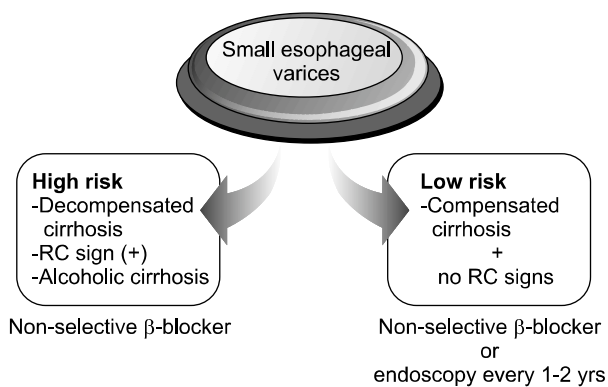


Fig. 2. Primary prophylaxis for small esophageal varices.

지는 것을 막거나 출혈을 방지하기 위해 베타차단제의 예방적 치료를 고려할 수 있다. 이 경우에는 정맥류에 대한 추적 내시경 검사를 꼭 시행할 필요는 없다.³⁶ 만약 베타차단제를 사용하지 않는다면 정맥류의 크기 변화를 관찰하기 위해서 1-2년마다 추적 내시경검사를 시행할 것을 권고한다(Fig. 2).³⁷

반면 비대상성 간경변증이나 내시경소견에서 적색증후를 가진 작은 정맥류는 큰 정맥류의 출혈 위험성과 비슷하게 높다고 알려져 있다.³⁸ 그러므로 출혈의 위험성이 높은 작은 정맥류를 가진 환자들에게는 베타차단제의 복용이 필요하다. 그러나 내시경적 정맥류 결찰술은 작은 정맥류를 가진 환자에서 정맥류의 크기를 방지하거나 출혈을 예방할 목적으로 사용하는 것은 권장되지 않는다.

3. 큰 정맥류 초출혈 예방(primary prophylaxis for large esophageal varices)

출혈한 적이 없는 큰 정맥류 환자 중 출혈을 유발할 가능성이 큰 환자, 즉 간기능 부전(decompensated cirrhosis) 또는 내시경 소견상 적색증후가 있을 때는 정맥류에서 출혈을 방지하기 위해 비선택적 베타차단제 또는 내시경적 정맥류 결찰술을 시행한다. 그러나 출혈의 위험성이 적은 환자(대상성간경변증 및 적색증후가 없는 환자)는 비선택적 베타차단제가 우선적으로 권장되며 내시경 정맥류 결찰술은 베타차단제에 부적응증(contraindication)이 있거나, 베타차단제에 반응이 없는 경우 및 순응도(compliance)가 떨어져 있는 환자에게 선택적으로 사용할 수 있다(Fig. 3).

1) 약물적 치료(pharmacological therapy recommended for primary prophylaxis)

식도정맥류 파열에 의한 출혈은 HVPG가 12 mmHg 이상일 때 유발된다.³⁹⁻⁴¹ 그러므로 HVPG를 12 mmHg 이하 또는 기저치의 20% 이상 현저히 감소시키면 정맥류 출혈의 위험성이 감소한다.^{41,42}

(1) 비선택적 베타차단제(non selective β-blockers):

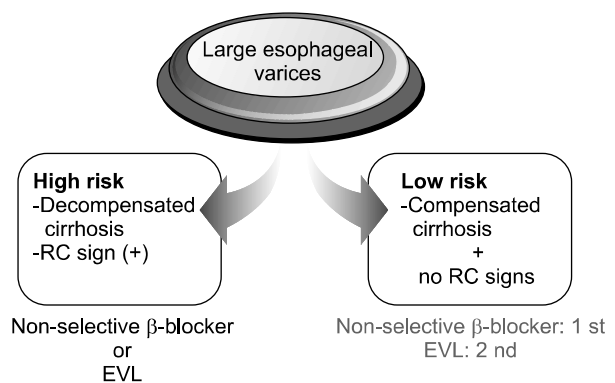


Fig. 3. Primary prophylaxis for large esophageal varices.

약물적 치료의 목표는 문맥으로 유입되는 혈류량을 줄이는데 있다. Propranolol 및 nadolol과 같은 비선택적 베타차단제는 심박출량을 감소시키고($\beta 1$ blockade) 장간막 세동맥(mesenteric arterioles)의 adrenergic dilatory tone을 차단하여($\beta 2$ -blockade) alpha adrenergic mediated vasoconstriction만 남게 되어 혈관수축이 유발되어 결국 문맥으로 유입되는 혈류량을 감소시켜서 문맥압을 낮추게 한다. 선택적 베타차단제도 역시 문맥압을 감소시키지만 효과가 크지 않고 대규모 임상시험을 통해 효과가 증명되지 않았다.

비선택적 베타차단제와 대조군을 이용한 연구들을 메타 분석한 결과 베타차단제를 사용한 군에서 정맥류 출혈의 위험도를 약 50% 감소시키는 것으로 나타났다(정맥류 출혈률; 대조군 30% vs. 베타차단제 치료군 14%).^{43,44}

Propranolol은 10 mg bid 용량으로 시작하여 최대 내약용량(maximum tolerated dosage)까지 증량한다. Nadolol은 20 mg qd로 시작하여 최대 내약용량까지 증량한다. 비선택적 베타차단제는 아주 오랫동안 지속적인 복용이 필요하다. 치료반응의 목표치는 HVPG가 12 mmHg 이하이거나 기저치의 20% 이상 감소하는 것을 목표로 한다. 그러나 HVPG를 사용하지 못할 때에는 안정시 맥박수가 기저치의 75%까지 감소하거나 분당 50-60회까지 감소하는 것을 목표점으로 할 수 있다. 약 15%의 환자에서 베타차단제의 부적응증(contraindication)을 보일 수 있다. 또한 약 15%에서 부작용으로 투약을 중단하게 된다. 베타차단제의 부적응증으로는 심부전, 기관지천식, 서맥, 인슐린의존성 당뇨병, 말초혈관질환 등이 있으며 베타차단제의 부작용으로는 어지럼증, 피로감 및 호흡곤란 등이 있다.

Carvedilol은 베타차단제이지만 내재적으로 anti- α adrenergic effect가 있어 혈관확장의 효과를 가진다. 이로 인해 propranolol에 비해 간문맥압의 감소효과가 강하게 나타난다.⁴⁵ 최근 발표된 초출혈 예방을 위한 carvedilol과 내시경적 정맥류 결찰술의 효과를 비교한 무작위 대조연구에서 carvedilol이 내시경적 정맥류 결찰술에 비해 정맥류 출혈의 빈

도가 현저하게 낮고 부작용의 발생도 낮다고 보고하고 있다.⁴⁶ 그러므로 carvedilol은 정맥류 초출혈 예방을 위한 약물 치료제로서 추후 더 많은 연구가 기대된다.

베타차단제를 복용하는 환자는 식도정맥류에 대한 추적 관찰을 위한 내시경검사는 권장되지 않는다.³⁶

(2) 질산염제제(Nitrates): 질산염제제는 short acting nitrate (nitroglycerine)와 long acting nitrates (ISMN, isosorbide dinitrate, ISDN)의 두 종류가 있다. ISMN의 정맥류 초출혈 방지 효과는 베타차단제와 비슷한 것으로 알려져 있으나 50세 이상의 환자에서 장기 추적관찰 결과 사망률을 증가시키는 것으로 보고되었다.⁴⁷⁻⁴⁹ 또 다른 연구에서는 베타차단제에 부작용이 있는 환자에게 ISMN을 복용시킨 결과 아무 치료도 받지 않은 대조군에 비해 1-2년 후에 정맥류의 출혈의 빈도가 증가하였다. 더욱이 부작용이 ISMN을 복용한 군에서 더욱 빈번히 나타났다.^{50,51}

Isosorbide dinitrate는 10 mg tid, ISMN은 10 mg bid로 시작하여 80 mg/day까지 증량할 수 있다. 부작용으로는 어지럼증, 두통, 이명, 오심 및 빈맥이 있을 수 있다. ISMN의 사망률은 내시경적 정맥류 결찰술 또는 베타차단제에 비해 차이가 없으나 치료효과는 다소 낮으며 특히 부작용의 발생빈도가 높다. 그러므로 ISMN은 식도정맥류 초출혈 예방을 위해 단독요법으로는 사용이 권장되지 않는다.

(3) 비선택적 베타차단제와 질산염제제 병합치료(non selective β -blockers+nitrates): 베타차단제에 ISMN을 병용하면 HVP의 감소가 현저하게 나타난다.⁵² 그러나 HVP의 현저한 감소반응이 초출혈 예방치료에서 임상적으로 효과를 나타낼 지에 대해서는 확실하게 밝혀지지 않고 있다.

대규모 이중맹검 무작위 대조연구(large double blinded, placebo-controlled trial)에서 베타차단제를 복용하는 환자에게 질산염제제를 병용 사용하였을 때 추가적인 출혈의 위험도 감소는 없었으며 부작용의 빈도만 증가되었다.⁵³ 그러므로 현재, 정맥류 초출혈의 예방 목적으로 베타차단제와 ISMN의 병합요법은 권장되지 않는다. 다만 베타차단제 단독요법에 반응이 낮은 환자에서 선택적으로 질산염제제의 사용을 고려해 볼 수 있다.

(4) 문맥압 감소를 위한 기타 약물(other drugs to reduce portal venous pressure): 문맥압 감소를 위해 사용할 수 있는 약제로는 angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), Angiotensin receptor blockers (ARB), Calcium channel blockers (CCB) 및 spironolactone 등이 있다. 그러나 이들 약제의 효과는 아직 대규모의 임상연구를 통해 검증되어야 할 필요가 있다.

2) 내시경적 치료(endoscopic therapy)

(1) 내시경 주사 경화요법(endoscopic injection sclerotherapy): 281명의 출혈한 적이 없는 정맥류를 가진 알코올성 간경변증 환자를 대상으로 시행한 전향 연구⁵⁴에서 내시경 주사 경화요법 군에서 대조군에 비해 출혈의 발생은 유의하게 낮았으나(10% vs. 19%) 사망률이 유의하게 높게 나타났다(32% vs. 17%). 초출혈 예방의 효과에 비해 시술에 따른 심각한 부작용으로 인해 현재 초출혈의 예방치료로 사용되지 않고 대부분 내시경 정맥류 결찰술로 대체되고 있다.

(2) 내시경 정맥류 결찰술(endoscopic variceal ligation, EVL): 출혈의 위험성이 높은 식도정맥류(high risk esophageal varices)를 가진 환자를 대상으로 초출혈 예방을 위한 내시경적 정맥류 결찰술의 효과를 연구한 논문에서 심각한 합병증을 유발하지 않고 초출혈의 빈도를 유의하게 낮추었다고 보고하고 있다.⁵⁵⁻⁵⁸

내시경적 정맥류 결찰술의 효과에 대해서는 세 개의 메타분석 연구집이 출판되었다. 내시경적 정맥류 결찰술군과 대조군을 대상으로 한 5개의 연구결과를 메타분석한 연구에서 내시경적 정맥류 결찰술군에서 정맥류 초출혈의 빈도(relative risk 0.36), 출혈에 의한 사망률(RR 0.20) 및 전체 사망률(RR 0.55)이 대조군에 비해 낮았다.⁵⁹ 596명의 환자를 대상으로 한 8개의 무작위 대조연구를 분석한 메타분석 결과에서 내시경적 정맥류 결찰술이 베타차단제에 비해 초출혈을 예방 효과에서 상대위험도를 34%나 감소시켰고 합병증의 발생이 적었으나 사망률은 두 치료군 간에 차이가 없었다.⁶⁰ 그러나 평균 추적 관찰기간이 2년 이내로 짧았으며 내시경적 정맥류 결찰술 후 정맥류가 완전 소실된 환자의 29.1%에서 추적 관찰 중에 정맥류의 재발이 관찰되었다. 그러나 최근의 메타분석에서는 내시경적 정맥류 결찰술과 베타차단제가 정맥류 출혈의 예방효과에 차이가 없는 것으로 나타났다.⁶¹

내시경적 정맥류 결찰술은 대부분의 연구에서 추적 관찰기간이 짧아서 장기간의 출혈 예방효과와 안전성에 대해서는 아직 알려져 있지 않다. 그러나 베타차단제는 장기 치료 후의 효과와 안전성에 대해서는 잘 증명되어 있다.^{62,63}

최근의 2개의 무작위 비교연구에서 내시경적 정맥류 결찰술과 베타차단제는 초출혈 예방의 효과와 사망률은 비슷하였으나 내시경 정맥류 결찰술에 의한 궤양에서 출혈이 발생한 경우가 각각 6.5%, 2.6%였다. 대부분 입원치료를 필요로 하였고 사망을 유발한 경우도 있었다.^{64,65} 반면에 베타차단제에 의한 부작용은 용량을 조절하거나 투약을 중지하면 대부분 쉽게 조절되었으며 추가적인 입원을 요하거나 사망을 유발하는 경우는 없었다.⁶⁰ 또한 정맥류 초출혈 예방에 있어서 내시경적 정맥류 결찰술이 베타차단제에 비해 덜 비

용효과적인 것으로 나타났다.⁶⁶

내시경적 정맥류 결찰술 시행 후 베타차단제를 추가한 경우 초출혈 예방에 효과가 있는지에 대해서는 아직 잘 연구된 결과가 발표되지 않고 있다. 144명의 고위험 식도정맥류(high risk varices)를 가진 환자를 대상으로 하는 대규모 대조연구에서 병합 치료군이 내시경적 정맥류 결찰술 단독 치료군에 비해 출혈을 예방하거나 사망을 감소시키는 효과는 없었다. 그러나 정맥류의 재발은 내시경적 정맥류 결찰술 단독 치료군에서 다소 높게 나타났으며 부작용은 병합 치료군에서 더 흔하게 나타났다.⁶⁷

베타차단제를 주로 사용하고 있는 현상 상황에서 내시경적 정맥류 결찰술을 정맥류 초출혈 예방의 최우선적 치료로 사용하는 것에 대해서는 아직 의견이 분분하다.⁶⁸ 베타차단제에 비해 가격이 비싸고, 기술의 불편함 및 기술시 출혈의 위험으로 인해 내시경적 정맥류 결찰술이 정맥류 초출혈 예방에 사용되기에는 다소 불리한 면이 있다. 또 다른 면에 있어서 내시경적 정맥류 결찰술은 정맥류 소실 후 다시 재발하는 경향이 있으므로 영구적인 해결책은 아닌 것으로 생각된다. 또한 내시경적 정맥류 결찰술 후 지속적으로 추적 관찰한 결과 약 22%에서 정맥류가 재발한다.⁶⁹ 그러므로 식도정맥류가 소실된 후에도 3-6개월 간격으로 추적 내시경검사를 시행하여 정맥류의 재발이 있으면 반복적인 결찰요법이 필요하다. 베타차단제의 문맥압을 감소시키는 효과는 정맥류 출혈을 감소시키는 데 유익할 뿐만 아니라 문맥압항진에 따른 여러 합병증(복수, 간신증후군, 문맥압항진 위병증으로 인한 출혈)의 발생을 감소시키는 효과를 기대할 수 있다.^{62,70} 그러나 내시경적 정맥류 결찰술은 문맥압에 대해서는 영향을 주지 못하므로 문맥압항진증에 의한 여러 합병증을 경감시키는 효과를 기대하기 힘들다.⁷¹

현재까지의 근거를 종합하여 판단하면, 베타차단제와 내시경적 정맥류 결찰술은 양쪽 모두 정맥류 초출혈 예방에 효과적으로 사용할 수 있을 것으로 생각되며 어떤 방법을

사용할 것인지는 환자의 상태, 환자의 선호도 및 기술 경험 등을 종합하여 고려하여야 할 것으로 생각된다(Table 2).

최근 미국간학회의 권고안은 F2 이상의 정맥류 환자 중 고위험군에서는 베타차단제 또는 내시경정맥류 결찰술을 정맥류 초출혈예방을 위해서 사용할 수 있다. 그러나 고위험군에 아닌 경우에는 베타차단제를 우선 사용하는 것이 권고되고 내시경적 정맥류 결찰술은 베타차단제에 부적응증이 있거나 부작용으로 인해 사용할 수 없는 경우에 한해 권고하고 있다.

재출혈 예방(prevention of recurrent variceal bleeding)

최근 내시경 지혈술의 발달로 인한 높은 초기 지혈 성공으로 급성기 출혈의 사망률은 감소하였지만 1년 이내에 60%에서 재출혈을 유발하는 것으로 알려져 있으며⁷²⁻⁷⁴ 33%의 사망률을 동반한다.^{73,75} 특히 첫 6주까지의 재출혈률은 30-40%로 매우 높으며 재출혈의 위험성은 출혈 후 첫 5일까지가 가장 높고 이후 6주까지 서서히 감소한다. 특히 6주 이내의 초기 재출혈은 사망과 가장 관계가 깊으며 초기 재출혈을 예방하기 위한 적극적인 치료가 필요하다.⁷⁶

재출혈의 위험성은 간질환의 심한 정도, 정맥류의 크기, 동반된 신장기능 부전, 지속적인 알코올 섭취 및 간세포암이 동반할 때 증가한다.⁷⁷ 급성식도정맥류 출혈 후 최소 24시간 이상 출혈이 없는 환자는 재출혈 방지를 위한 치료를 시작하여야 한다.³⁷

1. 약물적 치료(pharmacologic therapy)

정맥류 재출혈 예방을 위한 약물치료 연구는 주로 베타차단제에 집중되어 연구되어 왔다. 가용한 데이터에 따르면 베타차단제와 EVL의 병합요법이 식도정맥류 재출혈을 예방하는 가장 효과있는 치료로 지지받고 있다.

1) 비선택적 베타차단제

비선택적 베타차단제는 문맥압을 감소시키고 정맥류의 초출혈의 위험도를 낮춘다.⁴³ 이런 이유로 정맥류 출혈의 위험성이 높은 환자들에게서 초출혈 예방을 위해 사용되고 있다. 정맥류 재출혈의 예방에 베타차단제와 대조군을 이용한 여러 연구⁷⁸⁻⁸⁴에서 재출혈을 유의하게 감소시키는 효과를 확인할 수 있었다. 몇 개의 메타분석에서도 비선택적 베타차단제는 재출혈률을 감소시키고 전체 사망률 및 출혈에 의한 사망률도 감소시키는 것으로 알려졌다.^{44,85}

Propranolol 복용 1개월 후의 지속적인 문맥압 감소 여부가 정맥류 재출혈의 중요한 예측인자로 나타났다.⁸⁶ 정맥류 출혈 후에 propranolol 복용 전 및 복용 3개월 후 측정된

Table 2. Comparison of EVL and Non-selective β -blocker for Primary Prophylaxis for Esophageal Variceal Bleeding

	EVL	β -blocker
First bleeding	No difference	
Mortality	No difference	
Cost effectiveness	Less	More
Varix recur	Yes (22-29%)	No
f/u Endoscopy	6-12 months	No
All adverse effects	No difference	
Severe adverse effects	Yes (EVL ulcer bleeding)	No
Effects on portal hypertension	No	Yes

EVL, endoscopic variceal ligation; f/u, follow-up.

HVP가 기저치의 20% 이상 감소한 환자들에서 정맥류의 재발이 유의하게 낮았다.⁸⁷ 그러나 문맥압을 측정하는 검사는 고비용, 부작용등으로 현재 많은 병원에서 광범위하게 시행되지 못하고 있다.

2) 베타차단제와 질산염제제의 병합치료(β -blockers + nitrates)

베타차단제에 불충분한 혈역학적 반응을 보이는 환자에게 질산염제제를 추가하는 것이 권장된다. 불충분한 혈역학적 반응이란 HPVG가 12 mmHg 이하로 감소 또는 기저치의 20% 이상 감소하지 않는 경우를 말한다. 이런 환자에서 nadolol에 isosorbide mononitrate (ISMN)를 추가하면 HPVG가 8.9%에서 26%까지 현저하게 감소된다고 보고되고 있다.⁸⁸

여러 개의 무작위 대조연구로부터 도출된 데이터에 따르면 병합약물요법군에서 베타차단제 단독 사용군에 비해 재출혈률이 낮았다.^{44,73,89,90} 그러나 병합약물요법군에서 부작용으로 인해 투약을 중단한 경우가 유의하게 많았다(15 vs. 2%).^{44,90} 정맥류 재출혈 예방을 위한 약물적 치료의 우선적 선택은 베타차단제와 질산염제제의 병합요법으로 생각된다. 그러나 베타차단제 단독요법에 비해서 다소 높은 부작용의 발생을 고려해야 한다.

2. 내시경적 치료

1) 내시경 주사 경화요법(endoscopic injection sclerotherapy)

내시경 주사 경화요법은 대조군에 비해 재출혈의 위험도(40-50% vs. 70%)와 사망률(30-60% vs. 50-75%)을 줄이는 것으로 알려져 있다.⁹¹⁻⁹⁶ 정맥류가 완전히 소실될 때까지 매 2주마다 반복하여 시술한다.⁹⁷ 정맥류 소실 후 1년 후의 정맥류 재발률이 약 40% 정도로 높다. 연하곤란, 식도협착 및 식도궤양에서의 출혈과 같은 심한 합병증을 동반할 가능성이 많다.

메타분석 결과 내시경적 정맥류 결찰술은 내시경 주사 경화요법에 비해 재출혈의 위험도(odds ratio 0.47), 사망률(odds ratio 0.67), 재출혈에 의한 사망률(odds ratio 0.49) 및 식도협착의 발생(odds ratio 0.1)을 감소시키는 것으로 나타났다.⁹⁸ 내시경적 정맥류 결찰술이 내시경 주사 경화요법보다 합병증의 발생률이 낮고 특히 중대한 합병증의 발생이 유의하게 낮다. 또한 정맥류 소실을 위한 치료 회수도 유의하게 적다고 알려져 있다.⁹⁹ 그러므로 최근에는 정맥류 재출혈 방지를 위한 치료방법으로 내시경 주사 경화요법은 거의 사용하지 않고 있다.

2) 내시경적 정맥류 결찰술(EVL)

식도정맥류 재출혈을 방지하는 데 있어 내시경 주사 경화

요법보다 훨씬 효과가 뛰어나다고 알려져 있으며⁹⁸ 현재 정맥류 재출혈 방지를 위한 내시경적 치료의 기본이다. 정맥류가 소실될 때까지 1-2주 간격으로 반복적으로 시행하여야 하며 대개 2-4회만에 정맥류를 근절시킬 수 있다. 내시경적 정맥류 결찰술 후의 재발률은 약 32%정도로 알려져 있다.⁷³ 그러므로 6-12개월 간격으로 추적 내시경검사를 실시하여 정맥류의 재발이 있으면 반복적으로 결찰요법을 시행하여야 한다. 14%의 환자에서 시술에 따른 합병증을 유발하나 대부분의 경우에는 경미하여 임상적으로 문제가 되지 않는다. 일시적인 연하곤란과 흉부불쾌감이 가장 흔한 증상이다. 표재성 식도궤양에서 출혈을 유발할 수도 있으나 PPI 사용으로 궤양의 크기를 줄일 수 있고 출혈의 가능성도 줄일 수 있다.¹⁰⁰

정맥류 재출혈 예방을 위해 병합약물요법과 내시경적 정맥류 결찰술을 비교하는 4개의 연구가 시행되었다. 한 연구에서는 병합약물요법이 더 좋은 결과를 보였고¹⁰¹ 또 다른 연구에서는 내시경적 정맥류 결찰술이 우월한 것으로 나타났다.¹⁰² 반면 2개의 연구에서는 두 치료 간에 차이가 없었다.^{103,104} 연구 디자인과 각 치료군에 대한 세부적인 차이에 의해 서로 다른 연구결과를 보이는 것으로 생각된다.¹⁰⁵ 결론적으로 내시경적 정맥류 결찰술과 병합약물치료(베타차단제+질산염제제)는 정맥류 재출혈 예방하는 효과에는 차이가 없는 것으로 생각된다.

3) 병합 내시경치료(EVL plus sclerotherapy)

내시경적 정맥류 결찰술 후에 남아있는 작은 잔존 정맥류에 대하여 내시경 주사 경화요법을 병합 치료하였을 때 합병증을 낮추면서 정맥류의 재발을 줄일 수 있는 이점이 있다.¹⁰⁶ 그러나 7개의 무작위 대조연구를 메타분석한 결과 정맥류 재출혈과 사망률에서 내시경적 정맥류 결찰술 단독군에 비해 병합치료는 정맥류 재출혈률에 차이가 없었으며 치료 회수에도 차이가 없었다. 그러나 병합 치료군에서 식도협착의 발생률이 유의하게 높았다($p < 0.001$).¹⁰⁷ 식도정맥류 재출혈 예방을 위해 내시경적 정맥류 결찰술과 내시경 주사 경화요법을 병합치료하는 것은 권장되지 않는다.

4) 내시경적 정맥류 결찰술과 베타차단제 병합치료(EVL plus β -blockers)

2005년의 Baveno IV consensus¹⁰⁸에서 정맥류 재출혈 예방을 위하여 내시경적 정맥류 결찰술과 베타차단제의 병합치료가 각각의 단독치료에 비해 더 효과적일 수 있으나 추후 더 많은 연구가 필요하다고 하였다. 최근의 메타분석에서 베타차단제와 내시경적 정맥류 결찰술의 병합요법이 정맥류 재출혈 예방에 내시경적 정맥류 결찰술 단독 또는 베타차단제 단독보다 더 효과적인 것으로 나타났다.^{109,110} 23개의

Table 3. Meta-Analysis Results of EVL plus β -blockers Compared with EVL for the Prevention of Recurrent Esophageal Variceal Bleeding (25 Trials, 2,159 subjects)

Variable	RR (95% CI)	p-value
All cause mortality	0.787 (0.587-1.054)	0.11
Death due to rebleeding	0.786 (0.445-1.387)	0.41
Rebleeding	0.623 (0.523-0.741)	<0.001
Rebleeding varices	0.601 (0.440-0.820)	<0.001

EVL, endoscopic variceal ligation.

무작위 대조연구(총 1,860명의 정맥류 출혈이 있었던 환자를 포함)를 메타분석한 결과 병합요법은 내시경적 정맥류 결찰술 단독요법 또는 베타차단제 단독요법에 비해 유의하게 전체적인 출혈을 감소시켰다.¹⁰⁹ 또한 병합요법은 재출혈 및 정맥류 출혈의 빈도도 유의하게 감소시켰다. 그러나 병합요법은 내시경 또는 베타차단제 단독치료에 비해 사망률의 감소는 통계적으로 유의하게 호전시키지는 못하였다. 부작용으로 인한 치료중단은 베타차단제군의 약 7% 정도에서만 관찰되었다.

총 2,159명의 환자를 포함하는 25개의 무작위 대조연구를 메타분석한 또 다른 연구에서 병합요법은 전체적인 재출혈률 및 식도정맥류에 의한 재출혈률 모두를 내시경적 정맥류 결찰술보다 유의하게 낮추었다. 그러나 전체사망률 및 출혈에 의한 사망률은 차이가 없었다(Table 3).¹¹⁰

이들 연구에 근거하여 식도정맥류 재출혈의 예방을 위하여 베타차단제와 내시경치료의 병합요법이 강력히 고려된다. 그러나 약물치료에 반응이 있는 환자(HVPG < 12 mmHg 또는 기저치의 20% 이상 감소)는 정맥류 재출혈이 10% 정도로 매우 낮다.^{4,73} 그러므로 약물치료에 반응이 있는 환자들에게 일률적으로 내시경적 정맥류 결찰술의 병용은 필요치 않을 것으로 생각된다. González 등¹¹¹은 약물치료에 HVPG의 부분 반응(HVPG가 기저치의 10-20% 감소)을 보이는 환자에게 내시경적 정맥류 결찰술을 병용하여 재출혈을 효과적으로 줄일 수 있었다고 보고하고 있다.

미국간학회(AASLD)의 권고안³⁷에 따르면 식도정맥류 출혈이 있었던 간경변증 환자는 정맥류 출혈의 재발을 방지하기 위해 치료를 받아야 하며 베타차단제와 내시경적 정맥류 결찰술의 병합요법이 재출혈 방지를 위한 가장 좋은 방법이다. 베타차단제는 최대 내약용량까지 증량하여야 한다. 내시경적 정맥류 결찰술은 정맥류가 완전히 소실될 때까지 1-2주 간격으로 시행하여야 하며 소실된 1-3개월 후에 추적 내시경 검사를 시행한다. 이후에는 6-12개월 간격으로 정맥류의 재발을 감시하기 위해 추적 내시경검사를 시행할 것을 권고하고 있다.

3. 경정맥 간내문맥 전신단락술(Transjugular intra-hepatic portosystemic shunt, TIPS)

대부분의 연구에서 TIPS는 재출혈의 위험도를 현저하게 감소시키는 것으로 나타났다. 그러나 대부분의 연구에서 출혈의 예방에 효과가 있음에도 불구하고 생존율의 개선에 효과가 없거나 생존율을 오히려 감소시키는 것으로 나타났다. 부가적으로 대부분의 연구에서 간성혼수의 발생이 적어도 두 배 이상 높게 나타났다. 고령, 간기능 부전, 단락의 크기 및 TIPS 전의 간성혼수의 기왕력이 TIPS 시행 후 간성혼수를 악화시키는 위험인자로 생각된다.¹¹²⁻¹¹⁴

TIPS는 재출혈을 감소시키는 장점이 있으나 생존율의 개선이 없고 간기능부전과 간성혼수의 발생으로 인해 오히려 사망률을 증가한다. 그러므로 식도 정맥류 재출혈 방지를 위한 초치료로 TIPS의 사용은 권장되지 않는다. 다만 내시경 또는 약물치료에도 불구하고 정맥류 재출혈이 발생하는 환자들에게 구원치료로 사용될 수 있다.

4. 수술

1) 단락술

수십년 동안 TIPS와 간이식의 활성화로 인해 단락술을 위한 수술은 감소되고 있다. 결과적으로 단락술을 시행할 수 있는 외과 의사가 감소하여 최근에는 만족할 만한 성적을 낼 수 있는 외과 의사가 없으면 단락술을 권장되지 않고 있다. 단락술이 필요한 환자는 TIPS를 시행하고 있으며 최근에는 장기 개존(longterm patency)을 위해 대개 coated stent를 사용하고 있다.

2) 간이식(liver transplantation)

간이식은 문맥압항진증을 치료하고 간기능 부전을 호전시킬 수 있는 유일한 치료방법이다.¹¹⁵ 간기능 부전을 동반한 환자는 간이식을 위한 검사를 시행할 것을 권고한다. 적절한 내시경적 정맥류 결찰술과 베타차단제를 시행하여도 급성정맥류 출혈이 있는 환자는 TIPS를 시행 후 간이식을 고려해 볼 수 있다.

간이식 후 1년 생존율은 80-90%이며 5년 생존율은 60% 정도로 나타나고 있다. 그러나 이식간을 공여받기 위해서는 오랜 대기시간이 필요하므로 정맥류 출혈의 재발을 치료하는 목적으로는 한계가 있다.

결 론

모든 간경변증 환자는 처음 진단될 때에 식도정맥류 존재 여부를 확인하고 출혈의 위험도를 평가하기 위해 내시경검사를 시행하여야 하며 정맥류의 존재가 확인되면 식도정맥

류의 출혈을 예방하기 위한 치료를 하여야 한다. 식도정맥류를 동반하지 않은 간경변증 환자에게 식도정맥류 발생을 예방하기 위한 베타차단제의 투여는 권장되지 않는다. 대신 내시경검사를 2-3년마다 시행하여 식도정맥류 발생여부를 확인하여야 하며 비대상성 간경변증은 매년 검사를 시행하는 것이 좋다.

식도정맥류 출혈의 빈도가 비교적 높고 출혈과 관련하여 사망률이 증가하므로 출혈한 적이 없는 식도정맥류도 출혈을 예방하기 위한 치료를 하여야 한다. 작은 식도정맥류 환자 중 출혈의 위험성이 높은 환자는 베타차단제를 적극적으로 복용하여야 하며 출혈의 위험성이 낮은 환자는 베타차단제의 사용을 고려해볼 수 있으나 장기효과에 대해서는 아직 근거가 부족하다. 큰 식도정맥류를 가진 간경변증 환자 중 출혈의 위험성이 높은 환자는 초출혈 예방을 위해 베타차단제 또는 내시경적 정맥류 결찰술을 시행할 수 있다. 그러나 출혈의 위험성이 높지 않은 환자는 베타차단제를 우선 사용하는 것이 권장된다.

식도정맥류의 재출혈을 예방하기 위해 내시경적 식도정맥류 결찰술 또는 약물요법(베타차단제와 질산염제제의 병합요법)은 모두 효과적이다. 그러나 식도정맥류 결찰술과 베타차단제의 병합치료가 가장 효과적인 치료법이다. 급성 정맥류 출혈 후 최소 24시간 이상 출혈이 없는 환자는 재출혈 방지를 위한 치료를 시작하여야 한다.

최근 식도정맥류 출혈을 예방을 위한 치료법에 많은 발전이 있어 왔다. 그러나 더 효과적이고, 부작용이 적으며 환자에게 편한 치료법의 개발이 더 연구되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Giannini EG, Zaman A, Kreil A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2511-2519.
- North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-989.
- Smith JL, Graham DY. Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology* 1982;82:968-973.
- D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006;131:1611-1624.
- Chalasani N, Kahi C, Francois F, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:653-659.
- El-Serag HB, Everhart JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3566-3573.
- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2261.
- Bosch J, Abraldes JG. Variceal bleeding: pharmacological therapy. *Dig Dis* 2005;23:18-29.
- Stiegmann GV, Goff JS, Sun JH, Wilborn S. Endoscopic elastic band ligation for active variceal hemorrhage. *Am Surg* 1989;55:124-128.
- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266-272.
- de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846-852.
- Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28:868-880.
- Sarin SK, Groszmann RJ, Mosca PG, et al. Propranolol ameliorates the development of portal-systemic shunting in a chronic murine schistosomiasis model of portal hypertension. *J Clin Invest* 1991;87:1032-1036.
- Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1981;27:213-218.
- D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11:243-256.
- Staritz M, Poralla T, Meyer zum Büschenfelde KH. Intra-vascular oesophageal variceal pressure (IOVP) assessed by endoscopic fine needle puncture under basal conditions, Valsalva's manoeuvre and after glyceryltrinitrate application. *Gut* 1985;26:525-530.
- Kravetz D, Romero G, Argonz J, et al. Total volume paracentesis decreases variceal pressure, size, and variceal wall tension in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997;25:59-62.
- Luca A, Feu F, García-Pagán JC, et al. Favorable effects of total paracentesis on splanchnic hemodynamics in cirrhotic patients with tense ascites. *Hepatology* 1994;20:30-33.
- Escorsell A, Ginès A, Llach J, et al. Increasing intra-abdominal pressure increases pressure, volume, and wall ten-

- sion in esophageal varices. *Hepatology* 2002;36:936-940.
20. Luca A, Cirera I, García-Pagán JC, et al. Hemodynamic effects of acute changes in intra-abdominal pressure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:222-227.
21. García-Pagán JC, Santos C, Barberá JA, et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1996;111:1300-1306.
22. Bandi JC, García-Pagán JC, Escorsell A, et al. Effects of propranolol on the hepatic hemodynamic response to physical exercise in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998;28:677-682.
23. Feu F, Bordas JM, Luca A, et al. Reduction of variceal pressure by propranolol: Comparison of the effects on portal pressure and azygos blood flow in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;18:1082-1089.
24. Luca A, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;112:1284-1289.
25. Ready JB, Hossack KF, Rector WG Jr. The effects of ethanol administration on portal pressure and gastroesophageal collateral blood flow in patients with alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1990;11:674-677.
26. Ludwig D, Schädel S, Brüning A, Schiefer B, Stange EF. 48-hour hemodynamic effects of octreotide on postprandial splanchnic hyperemia in patients with liver cirrhosis and portal hypertension: double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2000;45:1019-1027.
27. Buonamico P, Sabbá C, Garcia-Tsao G, et al. Octreotide blunts postprandial splanchnic hyperemia in cirrhotic patients: a double-blind randomized echo-Doppler study. *Hepatology* 1995;21:134-139.
28. de Lédinghen V, Mannant PR, Foucher J, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *J Hepatol* 1996;24:570-573.
29. de Lédinghen V, Mannant PR, Foucher J, et al. Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: A case-control study. *Gut* 1999;44:270-273.
30. Colle I, De Vriese AS, Van Vlierberghe H, Lameire NH, DeVos M. Systemic and splanchnic haemodynamic effects of sildenafil in an in vivo animal model of cirrhosis support for a risk in cirrhotic patients. *Liver Int* 2004;24:63-68.
31. Poynard T, Calès P, Pasta L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1532-1538.
32. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266-272.
33. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2261.
34. Calés P, Oberti F, Payen JL, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:741-745.
35. Merkel C, Marin R, Angeli P, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004;127:476-484.
36. Tiani C, Abralles JG, Bosch J. Portal hypertension: pre-primary and primary prophylaxis of variceal bleeding. *Dig Liver Dis* 2008;40:318-327.
37. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
38. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-989.
39. Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296-1303.
40. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419-424.
41. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99:1401-1407.
42. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1056-1059.
43. Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TI, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized

- trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992;117:59-70.
44. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
 45. Banares R, Moitinho E, Piqueras B, et al. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:79-83.
 46. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009;50:825-833.
 47. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Capocaccia L. Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:1632-1639.
 48. Angelico M, Carli L, Piat C, et al. Isosorbide-5-mononitrate versus propranolol in the prevention of first bleeding in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:1460-1465.
 49. Groszmann RJ. Beta-adrenergic blockers and nitrovasodilators for the treatment of portal hypertension: The good, the bad, the ugly. *Gastroenterology* 1997;113:1794-1797.
 50. García-Pagán JC, Villanueva C, Vila MC, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001;121:908-914.
 51. Borroni G, Salerno F, Cazzaniga M, et al. Nadolol is superior to isosorbide mononitrate for the prevention of the first variceal bleeding in cirrhotic patients with ascites. *J Hepatol* 2002;37:315-321.
 52. García-Pagán JC, Feu F, Bosch J, Rodés J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114:869-873.
 53. Garcia-Pagan JC, Morillas R, Banares R, et al. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *Hepatology* 2003;37:1260-1266.
 54. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in men with alcoholic liver disease. A randomized, single-blind, multicenter clinical trial. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. *N Engl J Med* 1991;324:1779-1784.
 55. Sarin SK, Guptan RK, Jain AK, Sundaram KR. A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:337-342.
 56. Lo GH, Chen WC, Chen MH, et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2004;59:333-338.
 57. Lay CS, Tsai YT, Lee FY, et al. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:413-419.
 58. Jutabha R, Jensen DM, Martin P, Savides T, Han SH, Gornbein J. Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology* 2005;128:870-881.
 59. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001;33:802-807.
 60. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:347-361.
 61. Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, Gluud C. Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2842-2848.
 62. Abraczinskas DR, Ookubo R, Grace ND, et al. Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology* 2001;34:1096-1102.
 63. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abrahales JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:506-512.
 64. Schepke M, Kleber G, Nürnberg D, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004;40:65-72.
 65. Norberto L, Polese L, Cillo U, et al. A randomized study comparing ligation with propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1272-1278.
 66. Teran JC, Imperiale TF, Mullen KD, Tavill AS, McCullough AJ. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 1997;112:473-482.
 67. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:797-804.

68. de Franchis R. Endoscopy critics vs. endoscopy enthusiasts for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Hepatology* 2006;43:24-26.
69. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999;340:988-993.
70. Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337:1431-1434.
71. Pereira-Lima JC, Zanette M, Lopes CV, de Mattos AA. The influence of endoscopic variceal ligation on the portal pressure gradient in cirrhotics. *Hepatogastroenterology* 2003;50:102-106.
72. Burroughs AK. The natural history of varices. *J Hepatol* 1993;17(suppl 2):S10-S13.
73. Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003;361:952-954.
74. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
75. D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.
76. D'Amico G, Politi F, Morabito A, et al. Octreotide compared with placebo in a treatment strategy for early rebleeding in cirrhosis. A double blind, randomized pragmatic trial. *Hepatology* 1998;28:1206-1214.
77. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Role of endoscopic variceal sclerotherapy in the long-term management of variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;96:1087-1092.
78. Lebrec D, Poynard T, Bernuau J, et al. A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: A final report. *Hepatology* 1984;4:355-358.
79. Colombo M, de Franchis R, Tommasini M, Sangiovanni A, Dioguardi N. Beta-blockade prevents recurrent gastrointestinal bleeding in well-compensated patients with alcoholic cirrhosis: A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 1989;9:433-438.
80. Gatta A, Merkel C, Sacerdoti D, et al. Nadolol for prevention of variceal rebleeding in cirrhosis: A controlled clinical trial. *Digestion* 1987;37:22-28.
81. Villeneuve JP, Pomier-Layrargues G, Infante-Rivard C, et al. Propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage: a controlled trial. *Hepatology* 1986;6:1239-1243.
82. Sheen IS, Chen TY, Liaw YF. Randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent esophageal varices bleeding in patients with cirrhosis. *Liver* 1989;9:1-5.
83. Kiire CF. Controlled trial of propranolol to prevent recurrent variceal bleeding in patients with non-cirrhotic portal fibrosis. *BMJ* 1989;298:1363-1365.
84. Marbet UA, Straumann A, Gyr KE, et al. Reduction in early recurrence of variceal bleeding by propranolol. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:369-374.
85. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997;25:63-70.
86. Sacerdoti D, Merkel C, Gatta A. Importance of the 1-month-effect of nadolol on portal pressure in predicting failure of prevention of rebleeding in cirrhosis. *J Hepatol* 1991;12:124-125.
87. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1056-1059.
88. Merkel C, Sacerdoti D, Bolognesi M, et al. Hemodynamic evaluation of the addition of isosorbide-5-mononitrate to nadolol in cirrhotic patients with insufficient response to the beta-blocker alone. *Hepatology* 1997;26:34-39.
89. Villanueva C, Balanzó J, Novella MT, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med* 1996;334:1624-1629.
90. Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000;31:1239-1245.
91. MacDougall BR, Westaby D, Theodossi A, Dawson JL, Williams R. Increased long-term survival in variceal haemorrhage using injection sclerotherapy. results of a controlled trial. *Lancet* 1982;1:124-127.
92. Söderlund C, Ihre T. Endoscopic sclerotherapy v. conservative management of bleeding oesophageal varices. A 5-year prospective controlled trial of emergency and long-term treatment. *Acta Chir Scand* 1985;151:449-456.
93. Terblanche J, Bornman PC, Kahn D, et al. Failure of repeated injection sclerotherapy to improve long-term survival after oesophageal variceal bleeding. A five-year prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1983;2:1328-1332.
94. Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis. A

- randomized multicenter trial. The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project. *N Engl J Med* 1984;311:1594-1600.
95. Westaby D, Macdougall BR, Williams R. Improved survival following injection sclerotherapy for esophageal varices: Final analysis of a controlled trial. *Hepatology* 1985;5:827-830.
96. Korula J, Balart LA, Radvan G, et al. A prospective, randomized controlled trial of chronic esophageal variceal sclerotherapy. *Hepatology* 1985;5:584-589.
97. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:849-857.
98. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-287.
99. de Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999;19:439-455.
100. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2005;41:588-594.
101. Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001;345:647-655.
102. Lo GH, Chen WC, Chen MH, et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002;123:728-734.
103. Patch D, Sabin CA, Goulis J, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1013-1019.
104. Romero G, Kravetz D, Argonz J, et al. Comparative study between nadolol and 5-isosorbide mononitrate vs. endoscopic band ligation plus sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:601-611.
105. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Endoscopic variceal banding vs. pharmacological therapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage: What makes the difference? *Gastroenterology* 2002;123:1388-1391.
106. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. The additive effect of sclerotherapy to patients receiving repeated endoscopic variceal ligation: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 1998;28:391-395.
107. Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:623-629.
108. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176.
109. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008;149:109-122.
110. Ravipati M, Katragadda S, Swaminathan PD, Molnar J, Zarling E. Pharmacotherapy plus endoscopic intervention is more effective than pharmacotherapy or endoscopy alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2009;70:658-664.e5.
111. González A, Augustin S, Pérez M, et al. Hemodynamic response-guided therapy for prevention of variceal rebleeding: an uncontrolled pilot study. *Hepatology* 2006;44:806-812.
112. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP 3rd, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994;20:46-55.
113. Pomier-Layrargues G. TIPS and hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16:315-320.
114. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999;30:612-622.
115. Garrett KO, Reilly JJ Jr, Schade RR, van Thiel DH. Bleeding esophageal varices: treatment by sclerotherapy and liver transplantation. *Surgery* 1988;104:819-823.