



Carvedilol untuk Tata Laksana *Clinically Significant Portal Hypertension* pada Sirosis Kompensata

Achmad Faiz Sulaiman

Dokter Umum Klinik Utama Muhammadiyah Asy-Syifa Kudus, Indonesia

ABSTRAK

Hipertensi portal merupakan konsekuensi klinis dari sirosis hati. Angka kematian karena hipertensi portal masih tinggi di Indonesia. Pada kondisi sirosis kompensata munculnya hipertensi portal yang signifikan secara klinis (*clinically significant portal hypertension/CSPH*) dapat memprediksi kejadian dekompensasi dan merupakan penanda prognosis penyakit yang lebih buruk. Diagnosis CSPH dapat dengan cara invasif ataupun non-invasif. Tata laksana CSPH pada kondisi sirosis kompensata diutamakan untuk mencegah timbulnya dekompensasi sirosis. Pemberian penghambat beta non-selektif (*non-selective beta blocker/NSBB*) pada kondisi sirosis kompensata efektif menurunkan hipertensi portal dan mampu mencegah dekompensasi.

Kata kunci: CSPH, NSBB, sirosis kompensata.

ABSTRACT

Portal hypertension is a major consequences of liver cirrhosis. Mortality rate from portal hypertension is quite high in Indonesia. In patients with liver cirrhosis, the development of clinically significant portal hypertension (CSPH) is predictive for decompensation and worse prognosis. Diagnosis of CSPH can be carried out by either invasive or non-invasive methods. The aim of CSPH management in compensated cirrhosis is to prevent the incidence of decompensation. Management of compensated cirrhosis with non-selective beta blocker (NSBB) has been shown to reduce portal hypertension and the incidence of first decompensation. **Achmad Faiz Sulaiman. Role of Carvedilol in Management of Clinically Significant Portal Hypertension in Compensated Cirrhosis.**

Keywords: CSPH, NSBB, compensated cirrhosis.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Hipertensi portal merupakan salah satu masalah kesehatan pasien penyakit hati kronik, yang insiden dan prevalensinya terus meningkat.^{1,2} Pusat Peneliti Hati Indonesia mencatat lebih dari 1.500 pasien sirosis hati di Indonesia dalam satu tahun selama tahun 2020. Dari angka tersebut, sekitar 30% pasien mengalami hipertensi portal.³

Penurunan tekanan portal yang efektif dapat menurunkan insiden komplikasi sirosis hati serta meningkatkan kesintasan pasien. Hipertensi portal yang signifikan secara klinis (*clinically significant portal hypertension/CSPH*) merupakan tahapan penting pada pasien sirosis hati kompensata. Penanganan hipertensi portal yang baik pada fase ini akan mengurangi risiko dekompensasi, sehingga mortalitas pasien sirosis menjadi lebih

rendah.⁴ Terapi penghambat beta non-selektif (*non-selective beta blocker/NSBB*) *propranolol*, *nadolol*, atau *carvedilol*, merupakan salah satu pilar utama tata laksana hipertensi portal.⁶ Banyak konsensus dan penelitian mendukung penggunaan NSBB sebagai terapi farmakologis dalam penanganan hipertensi portal pasien sirosis hepatitis.^{3,5,6} Artikel ini membahas diagnosis serta tata laksana CSPH pada sirosis kompensata, terutama penggunaan NSBB.

PATOGENESIS

Hipertensi portal merupakan salah satu kondisi yang dapat muncul karena sirosis hati dan merupakan faktor penting dalam perjalanan penyakit dan prognosis penyakit hati kronik. Peningkatan tekanan portal secara garis besar disebabkan oleh dua faktor utama, yaitu intrahepatik dan ekstrahepatik.^{7,9,10}

Faktor Intrahepatik

Perubahan struktural intrahepatik muncul karena aktivitas sel stelata hati dan sel endotel hati. Aktivitas berlebih sel stelata hati akan menyebabkan penumpukan material fibrotik dan kolagen yang kemudian akan menimbulkan fibrosis hati. Adanya fibrosis akan meningkatkan resistensi intravaskular hati. Hal ini diperparah dengan kontraksi sel stelata hati yang akan mempersempit sinusoid, yang dipicu oleh adanya vasokonstriktor. Sel stelata hati juga akan memicu angiogenesis dengan mengeluarkan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Angiogenesis yang awalnya diperkirakan sebagai mekanisme untuk memperbaiki kerusakan sel hati justru memperparah kerusakan hati, sehingga muncul fibrosis yang lebih hebat. VEGF akan berperan lebih lanjut dalam menimbulkan disfungsi sel endotel hati.^{11,12} Adanya disfungsi

Alamat Korespondensi email: dr.achmadfaiz@gmail.com



sel endotel hati akan menimbulkan beberapa hal lain yang berperan meningkatkan resistensi intravaskular hati, yaitu kapilarisasi yang menyebabkan hilangnya fenestrae hati, gangguan pembentukan nitrit oksida (NO) endogen hati dan autofagi sel endotel yang mengakibatkan meningkatnya resistensi aliran darah portal.^{12,13} Penurunan aktivitas *endothelial nitric oxydase synthases* (eNOS) juga bertanggungjawab dalam menurunkan produksi nitrit oksida (NO) yang diproduksi hati.^{7,9} Kondisi ini juga diperparah oleh agonis alfa adrenergik yang jumlahnya meningkat pada pasien sirosis.¹⁴

Faktor Ekstrahepatik

Sebagai respons terhadap peningkatan tekanan portal akan terbentuk kolateral portosistemik yang dipicu oleh VEGF. Pada fase awal terbentuknya kolateral portosistemik, aliran darah dari organ digestif akan beralih masuk ke dalam sistem kolateral portosistemik. Namun, sebagai kompensasi, aliran darah

dari splanknik masuk ke dalam sistem portal akan meningkat; hal ini akan meningkatkan tekanan portal.^{11,14,15} Adanya produksi berlebih NO pada sistem aliran darah portal menyebabkan vasodilatasi berlebih dari sistem splanknik dan pada sirkulasi arteri sistemik.¹² Vasodilatasi sistem portal meningkatkan aliran darah masuk ke dalam sistem aliran darah portal. Kondisi sirkulasi hiperdinamik ini akan menetap walaupun terdapat aktivasi vasokonstriktor kuat dalam sirkulasi sistemik, seperti sistem renin angiotensin, sistem endotelin, dan tonus simpatik. Aktivasi sistem neurohormonal, seperti RAS dan sistem simpatis, secara sistemik akan memengaruhi organ lain, seperti jantung yang kemudian meningkatkan *cardiac output* dan akhirnya akan meningkatkan aliran darah ke sirkulasi splanknik.⁹ Kondisi sirkulasi hiperdinamik ini akhirnya berperan dalam munculnya komplikasi hipertensi portal, seperti asites, varises esofagus, dan ensefalopati hepatic.¹⁵

DIAGNOSIS

Manifestasi klinis CSPH meliputi asites, splenomegali, dan *caput medusae*, tetapi biasanya baru muncul pada kondisi portal hipertensi yang cukup parah. Akurasi diagnostik hipertensi portal melalui tanda fisik dan klinis memiliki sensitivitas rendah pada pasien sirosis kompensata. Walaupun pengukuran *hepatic vein portal gradient* (HVPG) adalah baku emas penentuan CSPH, tetapi karena bersifat invasif dan membutuhkan peralatan khusus, teknik ini tidak bisa dilakukan di semua pusat kesehatan.¹⁹ Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai efektivitas teknik lain yang bersifat non-invasif dalam menentukan adanya CSPH.²⁰

METODE INVASIF

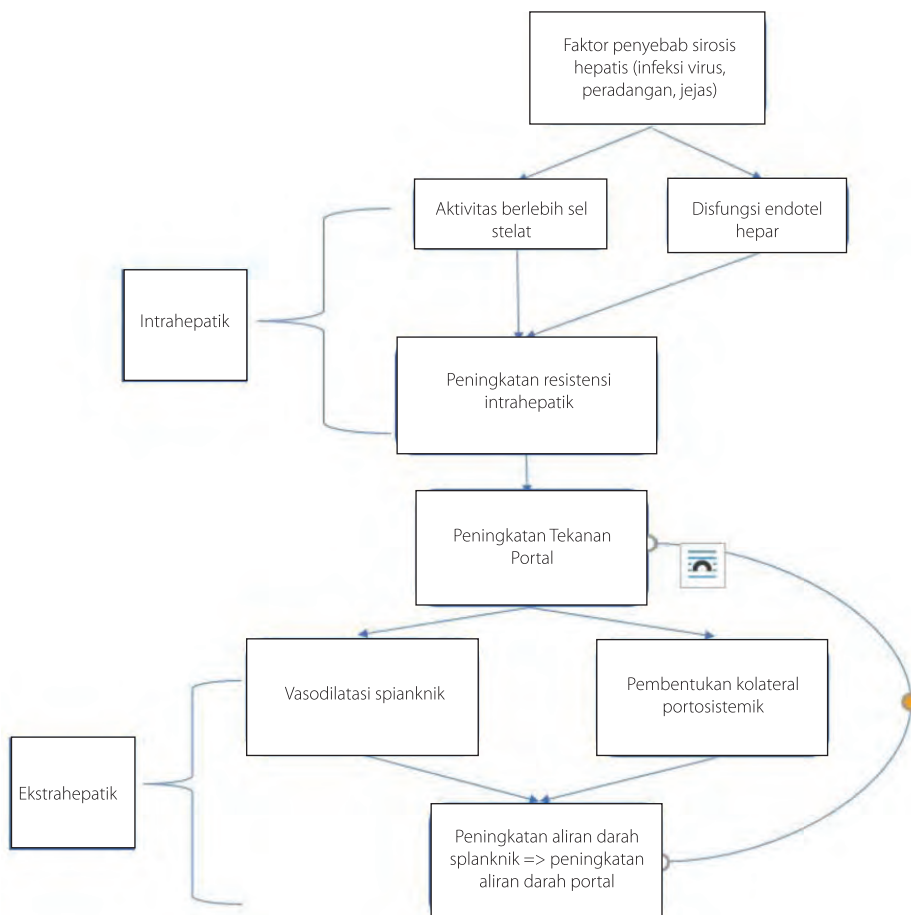
Pengukuran HVPG

HVPG merupakan pengukuran kuantitatif resistensi sinusoid hepar secara invasif dengan bantuan flouroskopi. Nilai HVPG didapat dengan menghitung perbedaan antara tekanan bebas vena hepatic dan tekanan baji vena hepatic. Tekanan baji vena hepatic melambangkan tekanan konduksi sinusoid. Pada hati normal karena adanya ekuilibrium antar sinusoid, tekanan baji ini akan sedikit lebih rendah dari tekanan sistem portal, walaupun klinis tidak signifikan.

Pada kondisi sirosis hati, tekanan baji memberikan estimasi akurat dari tekanan sistem portal; tekanan baji ini dapat dianggap merepresentasikan tekanan sistem portal. HVPG normal berkisar antara 1-5 mmHg. Nilai HVPG di atas 10 menunjukkan adanya CSPH pada pasien sirosis kompensata. Pengukuran HVPG juga dapat digunakan sebagai prediktor prognosis pasien sirosis hati.^{8,16} Penelitian retrospektif Kim, dkk. (2012) pada berbagai pusat kesehatan di Korea mendapatkan CSPH dapat memprediksi terjadinya perdarahan variseal pertama dengan sensitivitas baik (92,4%).¹⁷

Endoskopi

Endoskopi berperan dalam mendeteksi adanya varises gastroesofageal yang ditimbulkan oleh hipertensi portal. Varises gastroesofageal biasanya muncul pada kondisi hipertensi portal berat. Seringkali pada pasien dengan hipertensi portal ringan atau sedang tidak ditemukan adanya varises.¹⁸



Gambar 1. Patofisiologi hipertensi portal.
(Sumber: Berdasarkan Iwakiri dan Trebika, 2021.)

METODE NON-INVASIF

Liver Stiffness Measurement

Liver stiffness measurement (LSM) dapat dengan metode *transient elastography* menggunakan Fibroscan®. Pengukuran ini menggunakan transduser ultrasonografi dan dapat mengukur derajat fibrosis hati dengan cara non-invasif. Nilai LSM berkorelasi dengan HVPG dan juga adanya varises esofagus.²¹ Penelitian Anticipate (2016) menyatakan bahwa LSM efektif mendeteksi adanya CSPH dan efektif mendeteksi peningkatan CSPH jika digabung dengan parameter lain, seperti diameter lien dan hitung trombosit.²² Sesuai hasil penelitian ini, konsensus BAVENO VII menyatakan pasien penyakit hati kronik lanjut yang pada pengukuran LSM >25kPa kemungkinan besar sudah mengalami CSPH. Pasien dengan LSM 20-25 kPa dan hitung *platelet* <150 x 10⁹ atau LSM 15-20 kPa dengan hitung *platelet* <110 x 10⁹ memiliki risiko CSPH sebesar 60%.²⁰⁻²³

Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index

Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI score) dihitung dengan membagi nilai *aspartate aminotransferase* (AST) dengan nilai hitung trombosit. Studi Kirnake, dkk. (2018) menggunakan nilai APRI dengan ambang batas 0,876 untuk mendeteksi HVPG >12 mmHg (sensitivitas 71%, spesifisitas 78%).^{20,24}

Pencitraan

Teknik pencitraan potong lintang dengan *computed tomography* (CT Scan) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) dapat digunakan untuk mendeteksi perubahan sekunder akibat hipertensi portal. Perubahan yang dapat diamati antara lain terbentuknya kolateral portosistemik, splenomegali, asites, dan varises esofagus. Walaupun cukup sensitif, teknik pencitraan ini kurang spesifik untuk deteksi perubahan anatomis akibat hipertensi portal.²⁰

TATA LAKSANA CSPH

Strategi penanganan hipertensi portal pada kondisi kompensata bertujuan mencegah komplikasi atau kondisi dekompensata. Kondisi dekompensata didefinisikan sebagai adanya komplikasi klinis sirosis berupa asites, perdarahan variseal, dan ensefalopati hepatikum. Pada CSPH yang belum mendapat penanganan perlu dilakukan skrining

endoskopi mengingat CSPH berkorelasi dengan munculnya varises esofagus.^{3,23}

Shunting

Tindakan paling efektif menurunkan tekanan portal adalah dengan membuat *shunt* dari sistem portal ke vena cava inferior. Tindakan ini telah dilakukan sejak tahun 1960.²² *Shunting* mampu mencegah perdarahan varises. Walaupun demikian, tindakan ini bersifat invasif dengan risiko komplikasi cukup besar berupa ensefalopati hepatik ataupun gagal hati akut dan kematian.²²

Metode *shunting* transjugular (TIPS) merupakan alternatif kurang invasif yang efektif menurunkan tekanan portal. Walaupun demikian, prosedur TIPS tidak meningkatkan kesintasan dibandingkan tata laksana farmakologis.²⁵ TIPS lebih direkomendasikan sebagai terapi preemtif pada pasien risiko tinggi atau pada asites rekuren.^{22,25}

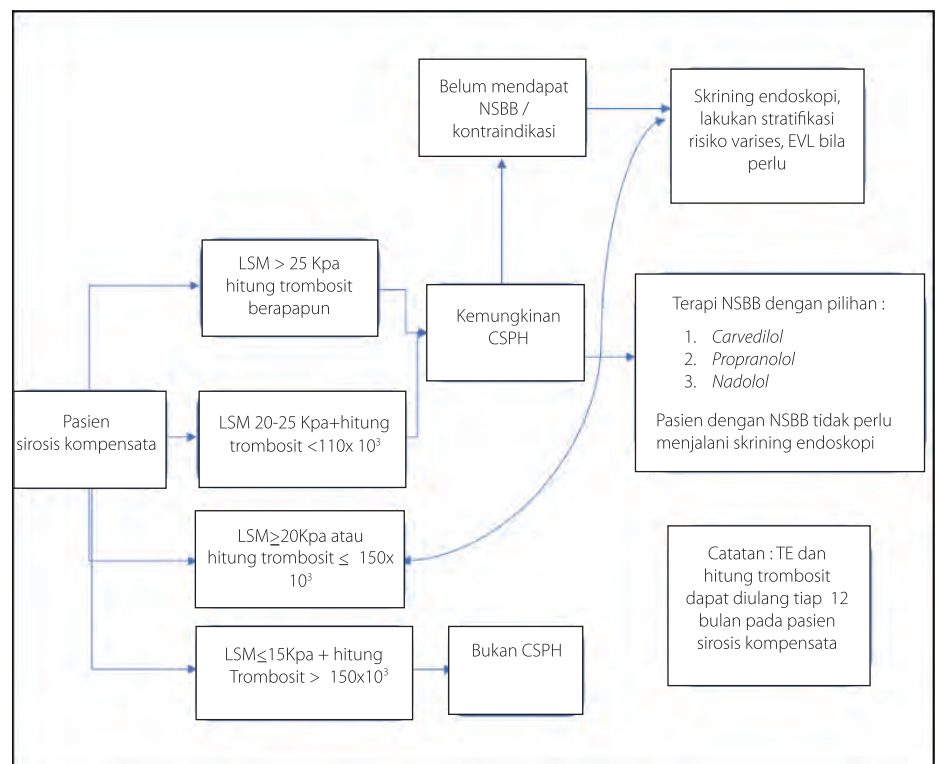
Penanganan Penyakit Dasar

Pada pasien sirosis akibat infeksi virus, antivirus yang memberikan respons virologis menetap diketahui mampu mengurangi tekanan

Tabel 1. Nilai prognostik HVPG pada pasien sirosis.

Batasan Nilai HVPG (mmHg)	Signifikansi Prognostik
≤5	Normal atau hipertensi portal non-sirotik
>5	Hipertensi portal
>10	CSPH prediktif dekompensasi
>12	Perdarahan variseal
>16	Perdarahan ulang variseal
>20	Kegagalan mengontrol perdarahan, mortalitas tinggi
>30	Peritonitis bakterial spontan

(Sumber: Bochnakova, Teodora, 2021.)



Gambar 2. Alur diagnosis non-invasif CSPH.

(Sumber: Baveno VII Faculty, 2022.)



portal dan menghambat perkembangan gangguan hati.²⁶ Namun, jika telah muncul CSPH saat terapi antiviral, masih berisiko mengalami dekomposisi dalam 5 tahun setelah target pemberian antivirus tercapai; dikarenakan penurunan HVPG yang terjadi tidak cukup berarti untuk mengurangi risiko dekomposisi akibat CSPH.²⁶

Endoscopic Variceal Ligation

Ligasi endoskopik (EVL) dilakukan dengan cara mengikat varises dengan karet secara endoskopik sampai varises esofagus menghilang. Dibanding pemberian NSBB, tindakan EVL diketahui memiliki efektivitas yang sama dalam mencegah perdarahan pada varises ukuran sedang atau besar.²⁷ Pada varises ukuran kecil, tindakan EVL tidak direkomendasikan karena sulit dilakukan; pada kondisi tersebut disarankan NSBB.²⁷ Kekurangan lain EVL dibanding NSBB adalah EVL tidak mampu mencegah perdarahan dari sumber varises lain selain dari esofagus (varises gaster) dan tidak mengurangi risiko peritonitis bakterial spontan.²⁷

Statin

Statin merupakan salah satu modalitas terapi CSPH yang peranannya mulai banyak diteliti. Diketahui statin menghambat dan menurunkan hipertensi portal melalui peranannya pada jalur intrahepatik. Statin memperbaiki disfungsi endotel hati, mengurangi progresivitas fibrosis dan

menurunkan tonus vaskular intrahepatik melalui peningkatan ekspresi eNOS intrahepatik.³⁵ Yang diketahui mampu menurunkan HVPG dalam penelitian adalah *simvastatin* 20 mg-40 mg/hari.²⁸ Penggunaan *statin* sebagai terapi sirosis untuk menurunkan hipertensi portal telah direkomendasikan pada konsensus terbaru BAVENO VII dengan tetap memperhatikan toksisitasnya pada hati dan otot.²²

Penghambat Beta Non-selektif

Penggunaan NSBB telah menjadi pilar utama penanganan sirosis hepatis. NSBB menurunkan tekanan portal melalui dua mekanisme, yaitu penurunan luaran jantung melalui hambatan beta-1 adrenergik dan mengurangi aliran darah portal melalui hambatan beta-2 adrenergik.²⁹ Target terapi NSBB adalah penurunan HVPG menjadi di bawah 12 mmHg atau penurunan sebesar 20% dari nilai awal HVPG.^{9,29} Namun, sulitnya pengukuran HVPG membuat pemantauan ini menjadi tidak efektif.

Rekomendasi klinis saat ini menyarankan penggunaan NSBB dimulai dengan dosis rendah kemudian dititrasi sampai dosis maksimal dengan target tekanan darah sistolik tetap di atas 90 mmHg dengan denyut jantung di atas 55 bpm.³⁰ NSBB disarankan untuk dihentikan pada pasien hiponatremia berat, rerata tekanan darah arteri (MAP) rendah (<65 mmHg), curah jantung rendah,

dan kadar kreatinin serum meningkat >1,5 mg/dL.^{3,23}

Walaupun awalnya hanya digunakan sebagai pencegahan perdarahan variseal, penelitian PREDESCI pada tahun 2019 oleh Villanueva dan kawan-kawan membuktikan bahwa pemberian NSBB pada CSPH tidak hanya mencegah komplikasi perdarahan variseal, tetapi juga efektif mencegah komplikasi lain, seperti asites dan ensefalopati hepatikum.³¹ Efek samping utama NSBB antara lain kelelahan, sesak napas, pusing, disfungsi ereksi, dan pada pasien asites dapat menurunkan tekanan perfusi ginjal.⁹ PPHI ataupun Konsensus Baveno VII menyatakan baik *propranolol* *nadolol* maupun *carvedilol* dapat digunakan sebagai NSBB pilihan.^{3,23}

Propranolol

Penggunaan *propranolol* sebagai terapi pasien sirosis telah dilakukan sejak tahun 1981; *propranolol* mampu mencegah perdarahan varises ulang pada pasien sirosis hati.³⁶ *Propranolol* efektif mencegah perdarahan pertama dan mampu mengurangi angka mortalitas dibanding plasebo.³⁷ Walaupun demikian, pasien sirosis hati sering memiliki kontraindikasi terhadap *propranolol*; 15%-20% pasien sering tidak dapat menolerir dan sekitar 60% pasien tidak mendapatkan penurunan HVPG terapeutik (*propranolol non-responder*). Padahal pasien yang tidak memiliki respons penurunan hemodinamik yang baik terhadap *beta blocker* memiliki risiko perdarahan yang lebih besar.⁹ Dosis *propranolol* dalam penelitian antara 20 mg-160 mg/12 jam.³⁰ Konsensus PPHI menyarankan penggunaan diawali dengan 20 mg 2 kali per hari, dapat dinaikkan bertahap sampai 320 mg per hari sesuai respons klinis.^{3,30}

Carvedilol

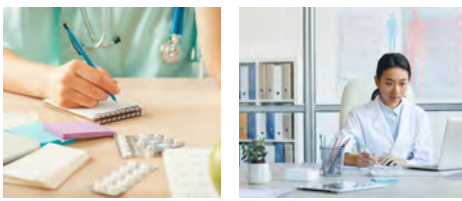
Carvedilol merupakan NSBB generasi baru. Berbeda dengan *propranolol*, *carvedilol* memiliki efek anti-alfa adrenergik intrinsik, sehingga mampu menurunkan HVPG lebih baik dibanding NSBB tradisional.⁹ Dosis *carvedilol* yang sudah terbukti mampu menurunkan tekanan portal adalah 6,25-12,5 mg/hari; dosis yang lebih besar (25 mg/hari) akan menurunkan MAP (*mean arterial pressure*).

Carvedilol vs Propranolol

Carvedilol mampu menurunkan HVPG

Tabel 2. Perbandingan *propranolol* dengan *carvedilol*.^{30,31}

	<i>Propranolol</i>	<i>Carvedilol</i>
Mekanisme Kerja	Hambatan beta 1 dan beta 2 adrenergik	Hambatan beta 1 dan beta 2 adrenergik, hambatan alfa 1 adrenergik
Dosis	Mulai 20 mg sehari 2 kali, titrasi tiap 2-3 hari sampai dosis maksimal	Mulai dosis 6,25 mg 1x sehari titrasi tiap 3 hari sampai dosis maksimal
Dosis Maksimal	320 mg/hari pada pasien tanpa asites, 160 mg/ hari pada pasien dengan asites	12,5 mg/hari
Target	Dosis maksimal dengan denyut jantung minimal 55 bpm, tekanan darah sistolik minimal 90 mmHg, atau dosis maksimal yang dapat ditolerir	Dosis maksimal dengan tekanan darah sistolik minimal 90 mmHg atau dosis maksimal yang dapat ditolerir
Kepatuhan Terapi		Lebih baik dibanding <i>propranolol</i>
Penurunan HVPG		Lebih baik dibanding <i>propranolol</i>
Penurunan HVPG pada <i>Propranolol Non-responder</i>	-	+



pada pasien yang gagal diterapi dengan *propranolol*, dan mampu menurunkan angka perdarahan pada populasi tersebut pada 2 tahun *follow up*; pada kelompok *propranolol* sebesar 11% dan *carvedilol* sebesar 5%.³²

Carvedilol juga ditunjukkan lebih efektif menurunkan tekanan portal dibandingkan dengan *propranolol*. Pada satu uji klinis dengan parameter hasil penurunan HVPG sebesar minimal 20% atau turun menjadi di bawah 12 mmHg, didapatkan *carvedilol* lebih superior dibanding *propranolol* (54% dibanding 23%; $p < 0,05$).³³ Walaupun demikian, minimnya uji klinis skala besar membuat penggunaan *carvedilol* masih jarang dibandingkan *propranolol*. Efek samping dan tolerabilitas *carvedilol* merupakan beberapa faktor yang ditakutkan dalam penggunaan klinis.³⁰

Baru-baru ini telah diterbitkan hasil penelitian multisenter dengan sampel cukup besar. Penelitian multisenter PREDESCI di Spanyol meneliti efektivitas NSBB (*propranolol* dan *carvedilol*) dalam mencegah dekompensasi pada sirosis kompensata dengan CSPH. Pada penelitian ini 201 pasien sirosis dan

CSPH dengan atau tanpa varises mendapat perlakuan NSBB (*propranolol* 40-160 mg dua kali sehari atau *carvedilol* 6,25-25 mg tiap hari) dibandingkan dengan plasebo. Luaran primer tanda dekompensasi ataupun kematian didapatkan lebih rendah pada kelompok NSBB dibandingkan dengan plasebo (17% vs 27 %, HR 0,51, 95% CI 0,26-0,97). Penelitian ini menunjukkan bahwa *carvedilol* lebih baik dalam menurunkan tekanan portal dibandingkan *propranolol* pada sirosis kompensata awal. Pada penelitian ini juga didapatkan kepatuhan terapi *carvedilol* lebih baik dibandingkan *propranolol*. Angka kematian ataupun dekompensasi lebih rendah pada *carvedilol* jika dibandingkan dengan *propranolol* (9% vs 19%). Angka kejadian efek samping pada *carvedilol* dengan kelompok *propranolol* tidak berbeda bermakna.³¹

Hasil ini didukung oleh penelitian Mathias, dkk. (2022) pada 87 pasien sirosis hati yang mendapat NSBB berbeda (*propranolol* dan *carvedilol*); didapatkan *carvedilol* lebih efektif menurunkan HVPG dibandingkan dengan *propranolol* (-20% dibanding -11%), sedangkan angka kejadian AKI tidak berbeda

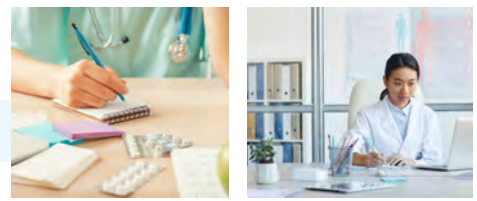
pada kedua kelompok ($p=0,255$).³⁴

SIMPULAN

Manajemen CSPH sangat penting pada pasien sirosis hati, terutama karena peningkatan kompensata menjadi dekompensata. Metode non-invasif diagnosis CSPH cukup baik bila dibandingkan dengan baku emas diagnosis berupa pengukuran HVPG. Penurunan tekanan portal yang efektif mampu mencegah timbulnya dekompensasi pada pasien sirosis kompensata. Penggunaan NSBB terbukti efektif menurunkan HVPG pasien sirosis kompensata dengan CSPH, sehingga NSBB dapat digunakan sebagai prevensi primer pada pasien sirosis kompensata dengan CSPH. *Carvedilol* lebih disarankan sebagai NSBB pilihan pertama pada pasien sirosis kompensata dengan CSPH. *Carvedilol* memiliki efek penurunan tekanan portal yang lebih baik bila dibandingkan dengan NSBB tradisional, memberikan luaran klinis lebih baik dengan risiko efek samping tidak jauh berbeda. Pemberian *carvedilol* ataupun *propranolol* tetap harus mempertimbangkan kontraindikasi, toleransi pasien, dan biaya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pusdatin Kemenkes RI. Situasi dan analisis hepatitis. Kementerian Kesehatan RI. 2014.
2. Sudeshna M, Kumkum S, Mehebar R, Soumendra NH. Clinical and etiological study on chronic liver diseases. Int J Contemp Med Surg Radiol. 2018;3(2):77-80.
3. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. Konsensus penatalaksanaan hipertensi portal di Indonesia. Jakarta: PPHI; 2021.
4. Kibriti J, Khan R, Jung BH, Koppe S. Clinical assessment and management of portal hypertension. Semin Intervent Radiol. 2018;35(3):153-9. doi:10.1055/s-0038-1660793
5. Ganandan K, Mookerjee R, Jalan R. Use of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis and ACLF. Curr Hepatol Rep 2022;21:29-36. <https://doi.org/10.1007/s11901-022-00584-2>
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
7. Engelman C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. J Hepatol. 2021;75 Suppl 1(Suppl 1):49-66. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.002.
8. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 2005;353(21):2254-61. doi: 10.1056/NEJMoa044456.
9. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. World J Gastroenterol. 2020;26(40):6111-40. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6111.
10. Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernández M, García-Pagán JC. Pathophysiology of portal hypertension. Gastroenterol Clin North Am. 1992;21(1):1-14.
11. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. JHEP Rep. 2021;3(4):100316. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100316.
12. Burhanudin M, Nusi I, Setiawan P, Purbayu H, Sugihartono T, Maimunah U, et al. Pharmacological therapy of portal hypertension. Proc. Surabaya International Physiology Seminar (SIPS); 2017. pp. 389-96.
13. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. Liver Int. 2012;32(2):199-213. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02579.x
14. Rodríguez-Villarrupla A, Fernández M, Bosch J, García-Pagán JC. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. Ann Hepatol. 2007;6(1):28-36.
15. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. Clin Liver Dis. 2014;18(2):281-91. doi: 10.1016/j.cld.2013.12.001.
16. Bochnakova T. Hepatic venous pressure gradient. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021;17(3):144-8. doi: 10.1002/cld.1031.
17. Kim JN, Sohn KM, Kim MY, Suk KT, Jeong SW, Jung HE, et al. Relationship between the hepatic venous pressure gradient and first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis: A multicenter retrospective study in Korea. Clin Mol Hepatol. 2012;18(4):391-6. doi: 10.3350/cmh.2012.18.4.391.
18. Thabut D, Moreau R, Lebre C. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. Hepatology 2011;53:683-94. <https://doi.org/10.1002/hep.24129>
19. Snowden VK, Guha N, Fallowfield JA. Noninvasive evaluation of portal hypertension: Emerging tools and techniques. Internat J Hepatol. 2012;2012:691089. <https://doi.org/10.1155/2012/691089>



20. Kim MY, Jeong WK, Baik SK. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2014;20(15):4300-15. doi: 10.3748/wjg.v20.i15.4300.
21. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol.* 2012;56(3):696-703. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.005.
22. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Anticipate investigators. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. *Hepatology* 2016;64(6):2173-84. doi: 10.1002/hep.28824.
23. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-74. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
24. Kirnake V, Arora A, Sharma P, Goyal M, Chawliani R, Toshniwal J, et al. Non-invasive aspartate aminotransferase to platelet ratio index correlates well with invasive hepatic venous pressure gradient in cirrhosis. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(4):335-41. doi: 10.1007/s12664-018-0879-0.
25. Sauerbruch T, Schierwagen R, Trebicka J. Managing portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-533. doi: 10.12688/f1000research.13943.1.
26. Lens S, Rincón D, García-Retortillo M, Albillos A, Calleja JL, Bañares R, et al. Association between severe portal hypertension and risk of liver decompensation in patients with hepatitis C, regardless of response to antiviral therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(10):1846-53.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.013.
27. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2012;18(11):1166-75. doi: 10.3748/wjg.v18.i11.1166.
28. Benmassaoud A, Tsochatzis EA. The use of statins in the management of chronic liver disease. *AME Med J* 2018;3:3. doi: 10.21037/amj.2017.12.07
29. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:643-53. doi: 10.1016/j.jhep.2013.09.016.
30. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep.* 2019;2(1):100063. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.12.001.
31. Villanueva C, Albillos A, Genesca J, Garcia-Pagan J, Calleja J, Aracil C, et al. Beta blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): A randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2019;393:1597-608.
32. Abid S, Ali S, Baig MA, Waheed AA. Is it time to replace propranolol with carvedilol for portal hypertension? *World J Gastrointest Endosc* 2015;7(5):532-9. doi: 10.4253/wjge.v7.i5.532.
33. Bañares R, Moitinho E, Matilla A, García-Pagán JC, Lampreave JL, Píera C, et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology* 2002;36(6):1367-73. doi:10.1053/jhep.2002.36947
34. Jachs M, Hartl L, Simbrunner B, Bauer D, Paternostro R, Balcar L, et al. Carvedilol achieves higher hemodynamic response and lower rebleeding rates than propranolol in secondary prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.06.007>.
35. Marrone G, Maeso-Díaz R, García-Cardena G, Abraldes JG, García-Pagán JC, Bosch J, et al. KLF2 exerts antifibrotic and vasoprotective effects in cirrhotic rat livers: Behind the molecular mechanisms of statins. *Gut* 2015;64:1434-43.
36. Lebrech D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: A controlled study. *N Engl J Med.* 1981;305(23):1371-4.
37. Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L. 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(22):1532-8.