

© Чуклін С.М., 2009

УДК 616.35-004-06:616.61-008.64]-08

**ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ З ГЕПАТОРЕНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ І ТИПУ****Чуклін С.М.***Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра хірургії №1, м. Львів***РЕЗЮМЕ:** гепаторенальний синдром є тяжким ускладненням декомпенсованого цирозу печінки. Лікування його є складною проблемою.

Обстежено 10 хворих на цироз печінки з гепаторенальним синдромом І типу. Хворі отримували комплексне лікування, включаючи октреотид, мідодрин і альбумін.

Позитивний ефект було досягнуто у 7 хворих, що поєднувалося зі збільшенням системного судинного опору, покращенням функції нирок і зменшенням активування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Застосування вазоконстрикторів і альбуміну є ефективним у лікуванні гепаторенального синдрому у хворих на цироз печінки.

**Ключові слова:** цироз печінки, гепаторенальний синдром, октреотид, мідодрин, альбумін

**Вступ.** Гепаторенальний синдром (ГРС) – синдром функціональної ниркової дисфункції у хворих із ураженням печінки без інших клінічних, лабораторних чи гістологічних ознак інших причин ниркової недостатності [6]. Артеріальна вазодилатація у спланхнічних судинах є характерною особливістю декомпенсованого цирозу печінки [26]. Вважається, що основними судиннорозширюючими субстанціями при цьому є глюкагон [20] і оксид азоту [31]. Водночас, судинний опір в інших судинних басейнах нормальний чи, навіть, збільшений [29]. Артеріальна вазодилатація призводить до зменшення ефективного артеріального об'єму крові і активуванню нейрогуморальних пресорних систем, які первинно індукують затримку нирками води і натрію з формуванням асцити, і, кінцево, розвиток гепаторенального синдрому внаслідок інтенсивної ниркової вазоконстрикції [7]. Розвиток ГРС у хворих на цироз печінки з асцитом пов'язаний зі значним погіршенням прогнозу [14].

Проте, останні досягнення у вивченні патофізіологічних механізмів розвитку рефрактерного асцити і впровадження нових методів лікування у хворих на цироз печінки довели, що ГРС може бути з успіхом подоланий. Призначення артеріальних вазоконстрикторів асоціюється з покращенням системної гемодинаміки і функції нирок у хворих на цироз печінки з асцитом [4]. Водночас, вазоконстриктори ефективно застосовувались при лікуванні хворих із гепаторенальним синдромом [12]. Ефективність судиннорозширюючих середників при декомпенсованому цирозі може бути пов'язана з недостатнім активуванням ендогенних вазопресорних систем на протидію артеріальній вазодилатації [11], можливо, внаслідок зменшення чутливості артеріальної стінки до вазопресорів [23]. Запропоновані різноманітні препарати для корекції порушень гемодинаміки у хворих із ГРС. Терліпресин (terlipressin) і норепінефрин (norepinephrine) пок-

ращували функцію нирок у двох третин пацієнтів з ГРС [11, 19]. Нажаль, при застосуванні тільки вазоконстрикторів спостерігаються побічні ішемічні ефекти. Запропоновано комбіноване використання мідодрину (midodrine), октреотиду (octreotide) і альбуміну у хворих із ГРС, що покращувало функцію нирок без суттєвої ішемічної дії [3].

Мідодрина гідрохлорид – селективний  $\alpha_1$ -адренергічний середник, який застосовується у лікуванні хворих із різноманітними гіпотензивними порушеннями. Призначення мідодрину в експерименті асоціюється зі значним підвищенням спланхнічного артеріального опору порівняно з нирковим [30]. Ці ефекти можуть бути причиною покращення функції нирок і зменшення гіпердинамічного кровообігу у хворих на цироз печінки з асцитом після перорального приймання мідодрину [4]. З іншого боку, призначення соматостатину пролонгованої дії (аналога октреотиду) хворим на цироз печінки пов'язано зі зменшенням спланхнічної артеріальної гіпочутливості [28], головним чином через інгібування вивільнення ендогенних вазодилаторів [16]. Виходячи з цього, комбіноване призначення октреотиду і мідодрину було запропоновано для лікування хворих із ГРС І типу [3]. Проте, Gines et al. [14] показали, що використання октреотиду може погіршувати функцію нирок у хворих на цироз печінки з асцитом. Крім того, октреотид має транзиторний ефект [18] чи не має впливу [24] на системну гемодинаміку у хворих без азотемії, тоді, як ефекти на нирковий кровоплин є контрверсійними [16].

Діючи на різні патофізіологічні механізми розвитку ГРС, можна підвищити ефективність лікування. Мідодрин є альфа-агоністом, який підвищує системний тиск крові і, відповідно, покращує перфузійний тиск у нирках. Октреотид протидіє різноманітним спланхнічним вазодилаторам і зменшує приплив артеріальної крові. Альбумін підвищує циркуляційний об'єм. Їх об'єднані ефекти

можуть значно покращити системну гемодинаміку і ниркову функцію у хворих на цироз печінки з ГРС, що і було метою даного дослідження.

**Матеріали та методи.** Обстежено 10 хворих на цироз печінки, ускладнений гепаторенальним синдромом I типу, згідно з критеріями Міжнародного асцитичного клубу [25]. Діагноз встановлювався за результатами клінічних, лабораторних і ультрасонографічних даних. Усі пацієнти – чоловіки у віці від 35 до 54 років. У всіх хворих причиною розвитку цирозу було надуживання алкоголем, а в одного змішаної етіології – у поєднанні з інфікуванням вірусом гепатиту С. Погіршення функції нирок було пов'язано з неконтрольованою діуретичною терапією (7 хворих), масивним парацетезом (2 хворих), кровотечею з варикозно-розширених вен стравоходу (1 хворий). Усі пацієнти отримували фуросемід і спіронолактон до дослідження. Критеріями залучення були: 1) відсутність кровотечі у просвіт травного каналу, енцефалопатії чи ознак інфекції протягом 10 днів; 2) відсутність приймання сечогінних чи інших препаратів, які впливають на системну чи ниркову гемодинаміку, протягом 7-ми днів; 3) відсутність діабету, органічної нефропатії, кардіоміопатії, артеріальної гіпертензії; 4) відсутність печінковоклітинного раку чи тромбозу ворітної вени.

Відсутність інфікування доводилась від'ємним бактеріологічним дослідженням крові, сечі і асцитичної рідини, кількістю нейтрофілів в асциті менше 0,25 Г/л, нормальною рентгенологічною картиною при обстеженні легень. У хворого після кровотечі спостерігалась гемодинамічна стабільність протягом двох тижнів. Пацієнти не отримували нефротоксичних препаратів. Усі дослідження проводились відповідно до біоетичних норм.

Хворі отримували октреотид по 100 мкг болюсно двічі на день, мідодрин по 7,5 мг двічі на день,

альбумін – 20 г. Тривалість лікування 10 діб. Дослідження проводились до і після лікування.

Артеріальний тиск і частота серцевих скорочень визначались щоденно, серцевий викид (СВ) на 1-у і 11-у добу. Артеріальний тиск визначався ручним сфігмоманометром, серцевий викид – при ехокардіографії. Середній артеріальний тиск (САР) = діастолічний тиск + (систолический – діастолічний)/3. (САР/СВ)·100 – індекс системного судинного опору (ССО). Визначали активність реніну у плазмі крові, концентрацію альдостерону радіоімунним методом з допомогою стандартних комерційних наборів.

Статистичне вичислення показників проводили з допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.) з визначенням середнього арифметичного (X), помилки середнього арифметичного (m). Різницю між показниками обчислювали за Student, Mann-Whitney і вважали істотною при  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати лікування були позитивними у семи хворих на цироз печінки з ГРС I типу (позитивна відповідь на лікування). У них покращилась функція нирок – зменшився рівень креатиніну і сечовини у крові, збільшився діурез (таблиця 1). У п'яти пацієнтів протягом двох місяців зник асцит. У трьох хворих лікування було неефективним (негативна відповідь), зберігалось підвищення сироваткових рівнів креатиніну. Надалі вони усі померли протягом двох місяців від поліорганної дисфункції.

У всіх хворих базальний середній артеріальний тиск і частота серцевих скорочень були в межах норми. Лікування не вплинуло на середній артеріальний тиск в обох групах. Спостерігалось тільки незначне зменшення частоти серцевих скорочень у всіх хворих. При ефективному лікуванні у хворих підвищувався системний судинний опір, знижувався серцевий викид порівняно з негативною групою.

Таблиця 1

Результати комплексного лікування хворих на цироз печінки з гепаторенальним синдромом I типу (X±m)

Показники	Позитивний ефект		Від'ємна відповідь	
	до лікування	після	до лікування	після
Середній артеріальний тиск (N: 70-105 мм рт.ст.)	81,00±0,49	83,29±0,64	81,00±0,58	81,67±0,33
Серцевий викид (N: 4.2–6.6 л/хв.)	6,26±0,11	5,97±0,04*	6,24±0,01	6,80±0,06*#
Системний серцевий опір (N: 700–1600 дін сек см <sup>-5</sup> )	1294,24±7,77	1395,09±13,79*	1266,02±8,72	1188,41±11,39*#
Креатинін (N: <110 мкмоль/л)	234,71±2,55	119,00±2,54*	281,67±4,41#	335,00±7,64*#
Сечовина (N: 3.0–8.9 ммоль/л)	20,00±0,82	11,00±0,53*	21,00±0,58	28,00±0,58*#
Діурез (мл/добу)	554,29±10,43	878,57±18,44*	460,00±20,82#	383,33±16,67*#
Ренін (1,75-2,4 нг/мл/год)	4,39±0,09	2,17±0,05*	4,80±0,12#	5,07±0,07*#
Альдостерон (110-155 пг/мл)	274,57±6,28	117,86±4,06*	371,67±4,41#	400,00±5,77*#

Примітка: \* – вірогідність різниці показників до і після лікування ( $p < 0,05$ )

# – вірогідність різниці показників між групами обстежених ( $p < 0,05$ )

Базальні рівні альдостерону і активність реніну у плазмі крові були підвищені у всіх пацієнтів. Треба відзначити, що початкова гормональна активність у хворих із негативним кінцевим результатом лікування була істотно вищою. При добрій відповіді на призначене лікування у хворих значно зменшилася концентрація альдостерону у крові і активність реніну. При неефективному лікуванні не спостерігалось змін у гормональних показниках. Тому, кінцево, ці показники були значно вищими, ніж у хворих із позитивною відповіддю.

Мідодрин, альфа-міметик, який застосовується при різноманітних гіпотензивних станах, суттєво покращує ниркову гемодинаміку і екскрецію натрію, а також системну гемодинаміку. З іншого боку, призначення октреотиду пов'язано зі спланхнічною вазоконстрикцією, головним чином, внаслідок пригнічення виділення судиннорозширюючих гормонів, таких як глюкагон. Поєднання мідодрину з октреотидом підвищувало системний судинний опір, зменшувало серцевий викид, що підтверджує інші дослідження [4].

Відомо про позитивний [1] і негативний [27] ефект октреотиду на ниркову функцію. Проте, деякі автори не відзначили дії октреотиду на нирки [24]. Це неспівпадіння може бути пов'язано з обмеженням методів, які використовувалися для оцінки ниркової функції у різних дослідженнях [10]. Призначення октреотиду хворим на цироз печінки зменшувало активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [24]. Проте, Malesci зі співавт. [16] не визначили змін в активності реніну плазми через 10 днів лікування октреотидом, але доза препарату була нижчою. Октреотид може безпосередньо пригнічувати активність ренін-ангіотензин альдостеронової системи [24], незалежно від змін у системній гемодинаміці. Дійсно, октреотид істотно пригнічував підвищення активності реніну після дії фуросеміду [22],  $\beta$ -адренергічного стимулювання [21], а також вивільнення альдостерону [5].

Безперервне активування ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) системи суттєво погіршує стан хворих на цироз печінки внаслідок підвищення ниркової вазоконстрикції, затримки натрію і збільшення асцити [7]. Інгібування РААС може покращити функцію нирок. Проте, РААС має різноманітну дію на ниркову функцію. Октреотид розширює еферентні клубочкові артеріоли, пригнічуючи синтез ангіотензину II, що спостерігалось

також у хворих на цироз печінки з асцитом після призначення інгібіторів ангіотензин-перетворюючого фермента [13].

Наше дослідження показує, що гепаторенальний синдром I типу є потенційно оборотним станом. Комбіноване лікування було ефективним у двох третин хворих. Це було досягнуто поєднанням адренергічного ефекту мідодрину, пригніченням судиннорозширюючої дії октреотидом і підвищенням онкотичного тиску і внутрішньосудинного об'єму альбуміном.

Це підтверджує класичну гіпотезу „периферійної артерійної вазодилатації” [26]. Ниркова дисфункція при цирозі печінки є наслідком тяжкої ниркової вазоконстрикції, яка є вторинною до системної артерійної вазодилатації, з наступним активуванням різноманітних вазоконстрикторних систем. Тому, при зменшенні артерійної вазодилатації і покращенні внутрішньосудинного об'єму знижується активність реніну і рівень альдостерону, покращується функція нирок. Проте, у трьох хворих ниркова функція погіршувалась, незважаючи на лікування. Ці хворі не реагували на вазоконстриктивні ефекти мідодрину і октреотиду. Судинна гіпочутливість описана при цирозі печінки [8], що може бути пов'язано з надлишком оксиду азоту [9] чи периферійним судинним дефектом [15].

Таким чином, можливо, дози препаратів у хворих з негативним результатом лікування були неадекватними, оскільки артерійна вазодилатація у них була більшою (за рівнями альдостерону і активністю реніну). Це може бути також пов'язано з негативною дією цитокінів, зокрема фактору некрозу пухлин, що підтверджується позитивними результатами лікування ГРС альбуміновим діалізом [17], чи попередження його розвитку пентоксифіліном [2].

Тому може виникнути потреба в об'єднанні різноманітних методів лікування, щоб діяти на різні аспекти патофізіологічних процесів при ГРС. Треба визначити, який підхід є кращим, а також критерії нереагування хворих на лікування. У таких випадках єдиною альтернативою залишається трансплантація печінки.

**Висновок.** Застосування мідодрину і октреотиду в комбінації з альбуміном є ефективним методом покращення ниркової функції і ліквідації асцити у хворих на цироз печінки з гепаторенальним синдромом I типу. Водночас, найкращі методи корекції потребують подальших досліджень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Albillos A., Colombato L.A., Lee F.Y. et al. Octreotide ameliorates vasodilatation and Na<sup>+</sup> retention in portal hypertensive rats // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol.104. – P.575-579.
2. Akriadias E., Botla R., Briggs W. Et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol.119. – P.1637-1648.
3. Angeli P., Volpin R., Gerunda G. et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide // *Hepatology*. – 1999. – Vol.29. – P.1690-1697.
4. Angeli P., Volpin R., Piovon D. et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an  $\alpha$ -adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites // *Hepatology*. – 1998. – Vol.28. – P.937-943.
5. Aguilara G., Parker D.S., Gatt K.J. Somatostatin modulates effects of Angiotensin II in adrenal glomerulosa zone // *Nature*. – 1982. – Vol.292. – P.262-263.

6. Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Hepatology*. – 1996. – Vol.23. – P.164-176.
7. Arroyo V., Jimenez W. Complications of cirrhosis.II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol.32 (Suppl.1). – P.157-170.
8. Barriere E., Tazi K.A., Pessione F. et al. Role of small-conductance Ca<sup>2+</sup>-dependent K<sup>+</sup> channels in *in-vitro* nitric oxide-mediated aortic hyporeactivity to alpha-adrenergic vasoconstriction in rats with cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol.35. – P.350-357.
9. Castro A., Jimenez W., Claria J., Ros J. et al. Impaired responsiveness to angiotensin II in experimental cirrhosis: role of nitric oxide // *Hepatology*. – 1993. – Vol.18. – P.367-372.
10. Categraro L., Menon F., Angeli P. et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol.154. – P.201-207.
11. Duvoux C., Zanditenas D., Hezode C. et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: A pilot study // *Hepatology*. – 2002. – Vol.36. – P.374-380.
12. Esrailian E., Pantageo E.R., Kyulo N.L. et al. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol.52. – P.742-748.
13. Gentilini P., Romanelli R.G., La Villa G. et al. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol.104. – P.588-594.
14. Gines A., Gines P., Salo J. et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis and ascites // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol.105. – P.229-236.
15. MacGilchrist A.J., Sumner D., Reid J.L. Impaired pressor reactivity in cirrhosis: evidence for a peripheral vascular defect // *Hepatology*. – 1991. – Vol.13. – P.689-694.
16. Malesci A., Tacconi M., Valentini A. et al. Octreotide long-term treatment in patients with portal hypertension: Persistent inhibition of postprandial glucagon response without major changes in renal function // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol.26. – P.816-825.
17. Mitzner S.R., Stange J., Klammt S. et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial // *Liver. Transpl.* – 2000. – Vol.6. – P.277-286.
18. Moller S., Brinch K., Henriksen J.H. et al. Effect of octreotide on systemic, central, and splanchnic haemodynamics in cirrhosis // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol.26. – P.1026-1033.
19. Moreau R., Durand F., Poynard T. et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study // *Gastroenterology*. – 2002. Vol.122. – P.923-930.
20. Piccueta M.P., Casamitjana R., Bosch J. et al. Decreased systemic vascular sensitivity to norepinephrine in portal hypertensive rats: Role of hyperglucagonism // *Am. J. Physiol.* – 1990. – Vol.258. – P.191-195.
21. Rosenthal J., Escobar-Jimenez F., Raptis S. Prevention of somatostatin rise in blood pressure and plasma renin activity mediated by beta-receptor stimulation // *Clin. Endocrinol.* – 1977. – Vol.6. – P.455-462.
22. Rosenthal J., Escobar-Jimenez F., Raptis S. et al. Inhibition of furosemide induced hyperreninemia by growth hormone release inhibiting hormone in man // *Lancet*. – 1976. – N1. – P.772-774.
23. Ryan J., Sudhir K., Jennings G. et al. Impaired reactivity of peripheral vasculature to pressor agents in alcoholic cirrhosis // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol.105. – P.1167-1172.
24. Sabat M., Guarner C., Soriano G. et al. Effect of subcutaneous administration of octreotide on endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients with ascites // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol.43. – P.2184-2189.
25. Salerno F., Gerbes A., Gines P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Gut*. – 2007. – Vol.56. – P.1310-1318.
26. Schrier R., Arroyo V., Bernardi M. et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis // *Hepatology*. – 1998. – Vol.8. – P.1151-1157.
27. Selzer R., Dudley F. Effects of octreotide on renal function in cirrhosis: reversal with glucagon (abstract) // *Hepatology*. – 1993. – Vol.18. – 102A.
28. Sieber C.C., Lee F.Y., Groszmann R.J. Long-term octreotide treatment prevents vascular hyporeactivity in portal hypertensive rats // *Hepatology*. – 1996. – Vol.23. – P.1218-1223.
29. Sugano S., Yamamoto K., Atobe T. et al. Postprandial middle cerebral arterial vasoconstriction in cirrhotic patients. A placebo controlled evaluation // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol.34. – P.373-377.
30. Tsuchida K., Yamazaki R., Kaneko K. et al. Effects of midodrine on blood flow in dog vascular beds // *Arzneimittelforschung*. – 1986. – Vol.36. – P.1745-1748.
31. Wiest R., Groszmann R.J. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough // *Hepatology*. – 2002. – Vol.35. – P.478-491.

## SUMMARY

### TREATMENT OF LIVER CIRRHOSIS WITH 1 TYPE HEPATORENAL SYNDROME

**Chooklin S.**

Hepatorenal syndrome is a serious complication of advanced liver cirrhosis. Its treatment is the serious problem.

The study was performed on 10 patients with cirrhosis and 1 type hepatorenal syndrome. Patients received complex treatment, including octreotide, midodrine, and albumin. The positive effect is received at 7 patients that associated with decrease systemic vascular resistance, enriching of renal function and reduction of activity a system renin-angiotensin-aldosteron.

Use of vasoconstrictors and albumin is effective in treatment of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis.

**Key words:** liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, octreotide, midodrine, albumin