

quality of life according to the indicators of the GSRS and SF-36 questionnaires. The presence of colon dysbiosis in patients with chronic pancreatitis deteriorates the clinical symptoms. The use of a complex program of correction with inclusion of Laktialye synbiotic significantly has improved the condition of the patients with chronic pancreatitis according to the indicators of clinical symptoms by 47,4%, normalized microflora of the colon and increased the quality of life of patients by 60.1%.

Key words: chronic pancreatitis, colon dysbiosis, synbiotic.

© І.Я. ЛОПУХ, 2013

І.Я. Лопух

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТЕРЛІПРЕСИНУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ГЕПАТОРЕНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика

Вступ. Гепаторенальний синдром (ГРС) – потенційно зворотній стан, що розвивається у хворих з декомпенсованим цирозом печінки (ЦП), асцитом і печінковою недостатністю і характеризується значним погіршенням прогнозу виживання таких хворих. Лікування ГРС залишається складним завданням сучасної медицини. В ряді досліджень препарати вазоконстриктори (орніпресин, терліпресин) показали позитивний вплив у лікуванні ГРС. Мета. Оцінити ефективність застосування інфузій терліпресину в поєднанні з розчином альбуміну у лікуванні хворих на ЦП, ускладнений ГРС 2-го типу.

Методи. В дослідження залучено 53 пацієнти з декомпенсованим ЦП, ускладненим ГРС 2-го типу. В залежності від призначеної терапії хворі були розподілені на 2 групи. Пацієнти першої групи (27 осіб) отримували традиційне лікування: інфузії альбуміну в дозі 30г/добу та діуретик фуросемід. Пацієнти другої групи (26 осіб) окрім традиційної терапії отримували препарат терліпресин, синтетичний аналог вазопресину, в дозі 0.5мг довенно кожні 4 години. Функцію нирок оцінювали за показником креатиніну сироватки, швидкістю клубочкової фільтрації, рівнем натрію в сироватці крові і в сечі.

Результати. Поліпшення ниркової функції і зворотній розвиток ГРС досягнуто у 6 (23%) хворих першої групи і у 20 (76%) хворих другої групи ($p < 0.01$).

Висновки. Застосування інфузій терліпресину в поєднанні з альбуміном є ефективним методом покращення ниркової функції у хворих на ЦП, ускладнений ГРС 2-го типу.

Ключові слова: цироз печінки, гепаторенальний синдром, функціональна ниркова недостатність, вазоконстриктори, терліпресин.

ВСТУП

Гепаторенальний синдром (ГРС) визначається як гостра функціональна ниркова недостатність у хворих з прогресуючим гострим, чи хронічним захворюванням печінки з вираженою печінковою недостатністю і портальною гіпертензією при умові заперечення інших причин, які могли б викликати органічне ураження нирок [1,6]. Частіше ГРС розвивається у хворих в термінальній стадії цирозу печінки з проявами асцити. Функціональний характер ниркової недостатності у хворих з асцитом на фоні

цирозу печінки підтверджується відсутністю органічного ураження при морфологічному дослідженні біоптатів тканини нирок та повним відновленням ниркової функції у реципієнтів після трансплантації їм нирок від хворого на цироз печінки, ускладнений ГРС[2]. Не дивлячись на відсутність органічного ураження нирок, ГРС значно погіршує прогноз перебігу основного захворювання і проявляється значним зниженням тривалості життя у таких хворих [2]. За даними епідеміологічних досліджень ГРС виникає у близько 4% хворих з декомпенсованим цирозом печінки із загальною кумулятивною вірогідністю розвитку протягом 1 року у 18%, протягом 5 років - у 39% пацієнтів [6].

Клінічно виділяють 2 типи гепаторенального синдрому. ГРС 1-го типу характеризується швидким (протягом 2 тижнів) підвищення рівня креатиніну в 2 і більше разів, зниженням клубочкової фільтрації на 50% від вихідного рівня. При І2-му типі спостерігається більш поступове, протягом кількох місяців, наростання ниркової недостатності – повільне зниження швидкості клубочкової фільтрації, рівень креатиніну сироватки не перевищує показник в 221 мкмоль/л. Обидва типи ГРС є загрозливим ускладненням патології печінки з медіаною виживання 2 тижні і 6 місяців відповідно [2,6]. Визначальне значення в розвитку ГРС відіграє зниження ниркового кровоплину внаслідок вазоконстрикції ниркових судин на тлі вазодилатації судин черевної порожнини [4]. Згідно положень робочої групи Європейської Асоціації з вивчення печінки (EASL, 2010р.) в патофізіології виникнення ГРС відіграють роль наступні 4 фактори:

- розвиток спланхнічної вазодилатації, що призводить до зменшення ефективного артеріального об'єму крові і зниження артеріального тиску;
- активація симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що спричиняє до ренальної вазоконстрикції і порушення ауторегуляції ниркового кровоплину;
- порушення серцевої функції через виникнення циротичної кардіоміопатії, що призводить до зниження компенсаторно підсиленого, у відповідь на вазодилатацію, серцевого викиду ;
- посилення синтезу вазоактивних медіаторів які впливають на нирковий кровоплин та гломерулярну мікроциркуляторну гемодинаміку: цистеїніл-лейкотієни, тромбоксан А2, F2-ізопространи, ендотелін-1 [1].

Проблема лікування ниркової дисфункції у хворих на ЦП залишається неповністю розв'язаною. В ряді досліджень було показано що застосування вазоконстрикторів сприяло поліпшенню ниркової функції і зворотньому розвитку ГРС[3]. В попередніх дослідженнях було показано, що синтетичний аналог вазопресину - терліпресин поліпшує ниркову функцію у хворих з ГРС 1-го типу в середньому у 40-50% випадків[3,7]. Однак на сьогодні залишається не відпрацьоване стандартне дозування та тривалість застосування препарату в зв'язку з недостатньою кількістю порівняльних досліджень.

Мета. Оцінити клінічну ефективність застосування інфузій терліпресину в поєднанні з розчином альбуміну у лікуванні хворих на ЦП, ускладнений ГРС 2-го типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено відкрите контрольоване дослідження, в яке було залучено 53 пацієнти (39 чоловіків і 14 жінок, середній вік 46.8 ± 6.4 роки) з декомпенсованим ЦП, ускладненим ГРС 2-го типу, які перебували на стаціонарному лікуванні у гастроентерологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні №8.

ТЕРАПІЯ

Діагноз гепаторенального синдрому встановлювали за результатами клінічних, лабораторних і ультрасонографічних даних згідно наступних критеріїв, рекомендованих Міжнародним Клубом Асцити (МКА) [6]:

- цироз печінки з асцитом;
- креатинін сироватки >133 мкмоль/л (1.5мг/дл);
- не спостерігається поліпшення показників креатиніну (d'' 133 мкмоль/л) після не менш як 2-денної відміни діуретиків і поповнення циркуляторного об'єму введенням альбуміну. Рекомендована доза альбуміну складає 1г/кг маси тіла/добу, макс. 100г/добу;
- відсутність шоку;
- відсутність терапії нефротоксичними препаратами;
- відсутність паренхіматозних ниркових захворювань за даними протеїнурії (>500 мг/добу), мікрогематурії (>50 еритроцитів в п/з) і/або патологічних змін УЗ-картини нирок.

Усі пацієнти до дослідження отримували фуросемід і спіронолактон. Після діагностування ГРС хворим була відмінена діуретична терапія, згідно рекомендацій МКА [6]. У хворих щоденно моніторували рівень А/Т, частоту серцевих скорочень, добовий діурез. Функцію нирок оцінювали за показником креатиніну сироватки, швидкістю клубочкової фільтрації, рівнем натрію в сироватці крові і в сечі.

В залежності від призначеної терапії хворі розділені на 2 групи. Групи співставлені за віком та статтю. До першої групи включено 27 хворих, які отримували традиційне лікування: інфузії альбуміну в дозі 30г/добу та діуретик фуросемід у випадку олігурії. Пацієнти другої групи (26 осіб) крім традиційної терапії отримували препарат терліпресин в дозі 0.5мг доведено кожні 4 години, у хворих, у яких не спостерігалось зниження рівня креатиніну протягом 48 год. доза терліпресину була збільшена до 1.0мг кожні 4 години. Тривалість терапії склала 8-10 днів в залежності від результатів динамічного спостереження за біохімічними показниками ниркової функції. Контрольне визначення показників ниркової функції виконували після 10 днів лікування.

Всім хворим була призначено дієтичне харчування з обмеженням кухонної солі та білка в залежності від ступеня вираженості ниркової недостатності.

Статистичне обчислення результатів дослідження проводили за допомогою табличного редактора Excel 2007 AtteStat 12.0.5 і статистичного пакета StatSoft Statistica V.10.0. з визначенням середнього арифметичного (M), помилки середнього арифметичного (m). Для оцінки різниці результатів в групах до і після лікування застосовували параметричний t-критерій Стюдента та тест Mann-Whitney для порівняння результатів між групами. Достовірною вважалась різниця $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами обстежень до лікування у хворих обох груп спостерігалось значне погіршення фільтраційної функції нирок: підвищення рівня креатиніну сироватки, зниження ШКФ, порушення регуляції обміну натрію. Достовірної різниці в показниках між групами до лікування не спостерігалось. В результаті проведеного лікування було встановлено, що застосування традиційної терапії не дозволило досягти нормалізації гемодинамічних показників та істотного поліпшення функціонального стану нирок у хворих з ГРС (табл. 1).

Показники гемодинаміки та ниркової функції до і після лікування

Показники	Традиційне лікування (n=27)		Традиційне лікування + терліпресин (n=26)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
	1	2	3	4
ЧСС (уд/хв.)	89,8±2,74	83,2±3,44	91,5±3,12	80,3±2,82*
Середній АТ мм.рт.ст.	72,6±2,98	81,3±3,24	74,4±3,11	87,4±3,68*
Креатинін (мкмоль/л)	171±6,32	156±7,38*	177±5,13	128±6,84*#
ШКФ (мл/хв./1,73м ²)	41,5±3,15	47,9±4,12	42,2±2,86	60,2±3,96*#
Натрій плазми (ммоль/л)	134,6±3,7	137,4±4,1	135,0±3,2	140,4±3,6*
Натрій сечі (ммоль/добу)	13,4±9,5	25,4±16,8*	13,7±7,6	61,8±30,1*#
Добовий діурез (мл)	512,6±41,6	443,3±34,6	526,2±26,8	906,5±38,4*#

Примітка: * - різниця достовірна до і після лікування; # - різниця достовірна між групами після лікування.

Аналіз середніх величин біохімічних показників ниркової функції у хворих першої групи продемонстрував лише тенденцію до зниження вмісту креатиніну сироватки та підвищення ШКФ. Застосування терліпресину в комплексному лікуванні ГРС 2-го типу у хворих другої групи дозволило досягти значного покращення стану у більшості пацієнтів. Зокрема у 22 пацієнтів спостерігалось зростання швидкості клубочкової фільтрації і зниження рівня креатиніну сироватки. Після проведеного лікування середній вміст креатиніну сироватки зменшився на 28% а ШКФ зросла на 42%. У хворих другої групи також реєструвались позитивні зміни гемодинамічних показників. Так ЧСС зменшилась на 12%, а середній АТ зріс на 17%.

В загальному підсумку значиме поліпшення ниркової функції і зворотній розвиток ГРС досягнуто тільки у 6 (23%) хворих першої групи і у 20 (76%) хворих другої групи (p<0.01).

ВИСНОВКИ

Застосування інфузій терліпресину в поєднанні з альбуміном є ефективним методом покращення ниркової функції у хворих на ЦП, ускладнений ГРС 2-го типу. Доцільно продовжити дослідження з метою оптимізації лікувальних схем ведення хворих після зворотнього розвитку ГРС 2-го типу.

Література

- 1.EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Journal of Hepatology. 2010, 53: 397–417.
- 2.Gines P. et al. Renal Failure in Cirrhosis. N. Engl. J. Med. 2009, 361: 1279-1290.
- 3.Gluud L.L., Christensen K., Christensen E., Krag A. Systematic Review of Randomized Trials on Vasoconstrictor Drugs for hepatorenal syndrome. Hepatology. 2010, 51: 576-584.

- 4.Kashani A. et al. Fluid retention in cirrhosis. Q. J. Med. 2008, 101: 71–85.
- 5.Martin L.Lahi M., Pepin M.N., et al. Terlipressin and albumina vs albumina in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. Gastroenterology. 2008, 134: 1352-1359.
- 6.Salerno F., Gerbes A., Gines P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis: A consensus workshop of the international ascites club. Gut. 2007, 56: 1310-1318.
- 7.Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G., et al. A randomized prospective double blind, placebo controlled study of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. Gastroenterology. 2008, 134: 1360-1368.

И. Я. Лопух

Оценка эффективности терлипрессина в лечении больных с гепаторенальным синдромом

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л.Шупика

Введение. Гепаторенальный синдром (ГРС) – потенциально обратимое состояние, развивающееся у больных с декомпенсированным циррозом печени (ЦП), портальной гипертензией и асцитом, значительно ухудшающее прогноз выживания пациентов с ЦП. Лечение ГРС является сложной задачей современной медицины. В некоторых исследованиях препараты-вазоконстрикторы (орнипрессин, терлипрессин) продемонстрировали положительные результаты в лечении ГРС.

Цель. Оценить эффективность применения инфузий терлипрессина в сочетании с альбумином в лечении больных ЦП, осложнённым ГРС 2-го типа.

Методы. В исследование включено 53 пациента с декомпенсированным ЦП осложнённым ГРС 2-го типа. В зависимости от назначенной терапии больные были распределены в 2 группы. Пациенты 1-й группы (n=27) получали традиционную терапию: инфузии альбумина в дозе 30г/сутки в сочетании с диуретической терапией фуросемидом. Пациенты 2-й группы (n=26) получали терлипрессин в дозе 0.5 мг в/в каждые 4 часа в сочетании с альбумином. Функцию почек оценивали по уровню креатинина сыворотки, скорости клубочковой фильтрации, уровню натрия сыворотки крови и мочи.

Результаты. Обратное развитие ГРС достигнуто у 6 (23%) пациентов 1-й группы и 20 (76%) пациентов 2-й группы (p<0.01).

Выводы. Применение терлипрессина в сочетании с альбумином улучшает почечную функцию у больных с ГРС 2-го типа.

Ключевые слова: цирроз печени, гепаторенальный синдром, функциональная почечная недостаточность, вазоконстрикторы, терлипрессин.

I. Lopukh

Terlipressin efficiency evaluatin in treatment of hepatorenal syndrome

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. The hepatorenal syndrome (HRS) is a potentially reversal condition that develops in patients with decompensated liver cirrhosis (LC), portal hypertension and ascites, significantly deteriorates the prognosis of LC patients' survival. HRS treatment is a challenge of modern

medicine. In some studies, vasoconstrictors (Ornipressin, Telripressin) show positive results in HRS treatment.

Objective. To evaluate the efficiency of Telripressin infusion in combination with albumin for the treatment of patients with liver cirrhosis complicated with HRS type 2.

Method. The study included 53 patients with decompensated LC complicated with HRS type 2. Depending on the prescribed therapy patients were divided into two groups. The patients of the first group (n=27) received traditional therapy: albumin infusion at a dose 30gr/per day in combination with the diuretic drug (furosemid). The patients of the second group (n=26) obtained Telripressin at a dose 0.5mg every 4 hours I/V in combination with albumin. Renal function was evaluated by serum creatinine, glomerular filtration rate and sodium level in blood and in urine. Results. HRS regression was achieved in 6 (23%) patients from the first group and in 20 (76%) patients from the second group (p<0,01).

Conclusions. Telripressin use in combination with albumin improves renal function in patients with HRS type 2.

Key words: liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, functional renal failure, vasoconstrictors, Telripressin.

© О. М. Трофименко, 2013

О. М. Трофименко

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ АЛЬФА-ЛІПОНУ У ХВОРИХ НА СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ, ПОЄДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИ-ТОМ ТА СИНДРОМОМ ПІДВИЩЕНОЇ СТОМЛЕНОСТІ

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. Поєднання патології гепатобіліарної системи з синдромом підвищеної стомлюваності в сучасних умовах займає особливе місце.

Мета. Дослідження сучасного метаболічно активного препарату альфа – ліпон при лікуванні хворих на стеатоз печінки, який поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом та синдромом підвищеної стомлюваності. оцінка клінічних ефектів від використання даного препарату.

Матеріали та методи. 2 групи хворих зі встановленим діагнозом стеатозу печінки, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому підвищеної стомлюваності – основна (34 пацієнти) і група зіставлення (32 пацієнти) віком від 28 до 55 років. Обидві групи обстежених були рандомізовані за статтю, віком хворих, загальною тривалістю захворювання, частоті загострень стеатозу печінки, хронічного некалькульозного холециститу за останній календарний рік. Хворі основної групи одержували в комплексі лікування альфа-ліпон по 0,6 г (2 таблетки) одноразово вранці протягом 1-2 місяців поспіль. Результати. При оцінці отриманих результатів ефективності альфа-ліпону в обох групах обстежених до початку лікування була однотипна картина захворювання, яка характеризувалася поєднанням скарг диспепсичного, астеничного, астено-невротичного або астено-депресивного характеру з вегетативними розладами: біль у правому підребер'ї, поєднана з нелокалізованим болем в м'язах, загальною слабкістю і запамороченням. Після