

УДК 616.36-004-06-08:615

Т. М. БЕНЦА

/Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна/

Фармакотерапія цирозу печінки та його ускладнень

Резюме

У статті представлені відомості про фармакотерапію цирозу печінки (ЦП) та його ускладнень, таких як кровотеча з варикозно розширених вен, асцит, підвищений ризик бактеріальної інфекції, спонтанний бактеріальний перитоніт, печінкова енцефалопатія, гепаторенальний синдром.

ЦП є серйозною проблемою охорони здоров'я і пов'язаний з підвищеною смертністю внаслідок розвитку ускладнень. На сьогодні ЦП є 11 за поширеністю причиною смерті у світі. Прогноз ЦП сильно варіює і залежить від кількох факторів, таких як етіологія, тяжкість захворювання печінки, наявність ускладнень і супутніх захворювань. При поширеному цирозі виживання знижується до одного або двох років.

Фармакотерапію ЦП слід проводити у відповідності з сучасними рекомендаціями і у поєднанні з етіологічним лікуванням, оптимізацією харчування і навчанням пацієнтів. Основне лікування неускладненого асциту – діуретики, зокрема спіронолактон у поєднанні з петльовим діуретиком. Для лікування рефрактерного асциту рекомендуються вазоконстриктори і альбумін. Антибіотики відіграють визнану роль у лікуванні та профілактиці спонтанного бактеріального перитоніту. При гепаторенальному синдромі рекомендується введення вазопресора терліпресину і альбуміну. Ендоскопічне лікування застосовується для лікування варикозного розширення вен (наприклад, перев'язування варикозно розширених вен стравоходу та тканинний клей при варикозному розширенні вен шлунка). Шунт (TIPS) використовується для лікування тяжкої або повторної кровотечі з варикозно розширених вен або рефрактерного асциту. Неселективні бета-адреноблокатори ефективно знижують ризик повторної кровотечі з варикозно розширених вен у пацієнтів з ЦП та помірним / великим варикозом.

Отже, лікування ЦП як однієї з найгірших поліорганичних патологій передбачає комплексний підхід, спрямований на корекцію основної патології та лікування і профілактику її ускладнень.

Ключові слова: цироз печінки, ускладнення, фармакотерапія.

Цироз печінки (ЦП) належить до важливих медичних і соціально-економічних проблем не тільки в Україні, а й в усьому світі. Актуальність цього захворювання зумовлена значним його поширенням, збільшенням численності етіологічних факторів, а також виникненням тяжких ускладнень, що призводять до летального наслідку [16].

У наш час ЦП займає 11 місце серед найпоширеніших причин смерті. За даними ВООЗ, щорічно у світі від цієї недуги та її ускладнень помирає більше 1 млн людей [5]. Епідеміологічні дослідження показали, що у країнах Європи більше 29 млн населення страждають на ЦП [8]. Поширеність ЦП в Україні складає близько 1%. Частіше страждають чоловіки: співвідношення пацієнтів чоловічої та жіночої статі складає у середньому 3:1. Захворювання трапляється у всіх вікових групах, але частіше після 40 років [1].

Цироз печінки (ЦП) – це хронічне поліетіологічне захворювання, яке характеризується прогресуючим перебігом з ураженням паренхіми печінки та її інтерстиціальної тканини з некрозом та дистрофією гепатоцитів, вузловою регенерацією та дифузним розростанням сполучної тканини, порушенням архітектоніки печінки і розвитком її недостатності [2].

Незалежно від причин, які його викликали, ЦП є фінальною стадією прогресуючого захворювання печінки, однак цей діагноз не можна вважати вироком для пацієнта, оскільки станом на сьогодні існують досить ефективні методи лікування. Сучасна адекватна терапія нерідко дозволяє якщо не вилікувати таких хворих, то запобігти прогресуванню захворювання і контролювати його перебіг [25].

Усім пацієнтам із ЦП призначають повноцінне збалансоване 5–6-разове харчування з обмеженням приймання рідини та солоні їжі (особливо за наявності набряково-асцитного синдрому). За наявності енцефалопатії споживання білка зменшують до кількості, за якої відсутні симптоми аміачної інтоксикації. Якщо турбує свербіж шкіри, то зменшують кількість м'ясних білків, бобових продуктів, які містять триптофан, тирозин, цистин і метіонін (джерело токсичних метаболітів і аміаку) [1].

Етіотропне лікування хворих на ЦП алкогольного походження включає відмову від алкоголю. Якщо ЦП вірусної етіології (HCV або HBV) – проводиться противірусна терапія, яка доцільна у пацієнтів із компенсованим ЦП класу А за Child-Pugh. «Золотим стандартом» лікування хронічного вірусного гепатиту С на сьогодні є комбінація пегільованих інтерферонів з рибавірином, яку приймають протягом 48 тижнів. За відсутності можливості застосування пегільованого інтерферону, призначають препарат інтерферону- α_2 . До схеми лікування хронічного вірусного гепатиту В включають поєднання препарату інтерферону з ламівудином [1].

Противірусна терапія у пацієнтів з ЦП класу В за Child-Pugh проводиться редукованими дозами згідно LADR-технології (low accelerated dose regimen – режим поступового підвищення дози). Повільне, під контролем лабораторних даних, підвищення дози інтерферону- α_2 (з «кроком» в 1 млн МО) та можливе в подальшому приєднання рибавірину значно пролонгує курс лікування, однак при задовільній переносимості це дозволяє суттєво зменшити частоту декомпенсації цирозу та ризик формування гепатоцелюлярної карциноми. Декомпенсований ЦП класу С за Child-Pugh у

більшості випадків є протипоказанням для проведення протівірусної терапії [21].

З метою коригування цитолізного та мезенхімально-запального синдрому в комплексній терапії застосовують адеметіонін, який бере участь у більшості біохімічних реакцій в організмі, відновлює структуру та функції мембран гепатоцитів та запобігає їх деструкції. Синдром холестазу коригують призначенням урсодезоксихолевої кислоти [2].

Важливим компонентом лікування хворих на ЦП є регулярне очищення товстої кишки для видалення азотовмісних субстанцій, що особливо важливо у випадках шлунково-кишкової кровотечі, харчового перевантаження білком та запорів. З цією метою застосовують лактулозу всередину – по 25–30 мл 2–3 рази на день до досягнення частоти випорожнень 2–3 рази на добу та м'якої консистенції калу. Для санації кишечника від аміакопродукувальної мікрофлори рекомендується курсове лікування антибактеріальними лікарськими засобами, які не мають гепатотоксичних властивостей (амоксцилін тощо) [2].

Ускладнення ЦП, зокрема асцит, варикозне розширення вен стравоходу та шлунка з наступним виникненням кровотечі з них, печінкова енцефалопатія, гепаторенальний синдром, гіперспленізм, спонтанний бактеріальний перитоніт та гепатоцелюлярна карцинома виникають унаслідок наявності синдрому портальної гіпертензії і гепатоцелюлярної недостатності [24].

Найпоширеніше ускладнення ЦП, яке виникає у 20 % хворих, погіршує якість життя і виживання та призводить до госпіталізації – асцит [7]. Це стан, за наявності якого спостерігається патологічне накопичення рідини у черевній порожнині. Алгоритм лікування асциту включає немедикаментозні методи та фармакологічну корекцію, дозволяє адекватно керувати асцитом і запобігати небажаним побічним гемодинамічним реакціям. Дозоване вживання солі (до 2 г/добу) і призначення діуретиків – основа лікування хворих з асцитом [23]. Однак першочерговою повинна бути етіотропна терапія. При ЦП алкогольного генезу припинення вживання алкоголю суттєво зменшує вираження асциту та інших синдромів алкогольної хвороби печінки. Аналогічним чином специфічне лікування ЦП вірусної етіології сприяє покращенню стану пацієнта і підвищує ефективність терапії асциту. Призначають калійзберігаючі (спіронолактон) та петльові (фуросемід) діуретики. Як показали результати рандомізованого дослідження пацієнтів із вперше виниклим асцитом та збереженою функцією нирок, на фоні монотерапії спіронолактоном спостерігається сповільнення темпу діурезу. Тому дослідники рекомендують такий терапевтичний підхід тільки в амбулаторних умовах [28]. Крім того, тривалий прийом спіронолактону може призводити до гіперкаліємії, а отже, серйозних гемодинамічних порушень. Це обмежує його призначення як єдиного діуретика пацієнтам з асцитом.

На початковому етапі лікування рекомендується щоденне призначення всередину 100 мг спіронолактону і 40 мг фуросеміду. Ефективність терапії контролюють за допомогою щоденного вимірювання темпу діурезу, об'єму живота і маси тіла. Зменшення маси тіла не повинно перевищувати 500 г/добу за відсутності виражених периферійних набряків. Лікування має супроводжуватися динамічним контролем рівнів вмісту у крові калію, натрію, креатиніну та оцінкою вираження печінкової енцефалопатії [26].

Якщо зниження маси тіла і темп діурезу під впливом терапії недостатні, дози спіронолактону і фуросеміду збільшують кожні 3–5 днів, зберігаючи співвідношення доз 10:4 відповідно (таке співвідношення дозволяє підтримувати нормокаліємію). Максимально дозволена добова доза спіронолактону і фуросеміду – 400 і 160 мг відповідно. У хворих на ЦП алкогольної етіології часто виражені водно-електролітні порушення, тому можливе виникнення гіпокаліємії. В такому випадку призначення фуросеміду може бути відтерміноване, доки вміст калію у крові не відновиться до референтних значень. Сильніший діуретичний ефект та менший ризик виникнення електролітних порушень має торасемід. Важливими його особливостями, на відміну від фуросеміду, є блокада рецепторів альдостерону та відсутність «феномену рикшету», який асоціюється із затримкою натрію та води. Починають з мінімальних доз торасеміду (5–10 мг/добу), за необхідності дозу підвищують до 20 мг/добу.

До діуретиків другого ряду, які використовуються для лікування хворих із асцитом, належить гідрохлортиазид. Однак додавання гідрохлортиазиду до комбінації спіронолактону і фуросеміду може призвести до вираженої гіпонатріємії [27]. Амілорид, який належить до групи калійзберігаючих діуретиків, менш ефективний, ніж спіронолактон, але його застосування (10–40 мг/добу) може бути виправданим у пацієнтів з гінекомастією [2].

Рефрактерний асцит зустрічається приблизно у 5–10 % хворих на ЦП. Спостерігається швидкий рецидив після парацентезу з видаленням асцитної рідини, втрата чутливості до діуретиків. У таких пацієнтів здійснюють регулярний лікувальний парацентез з інфузіями альбуміну або транс'югулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування (TIPS). TIPS – малоінвазивне оперативне втручання, яке проводиться під контролем рентгеноскопії і передбачає виконання низки ендovasкулярних процедур. Після пункції яремної вени за допомогою судинних стентів утворюється внутрішньопечінкове сполучення між великими печінковими венами і гілками ворітної вени. Внаслідок цього відбувається виразна декомпресія портальної системи [32, 33].

Американська асоціація з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) не рекомендує призначати нестероїдні протизапальні препарати при рефрактерному асциті, оскільки вони здатні знижувати екскрецію натрію з організму [18]. Оскільки у хворих на ЦП з рефрактерним асцитом з наявністю гіповолемії низький рівень артеріального тиску є предиктором зменшення шансу на виживання та залежить від вмісту в крові вазопресину, ангіотензину та альдостерону, експерти Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) та AASLD рекомендують з обережністю призначати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину.

Неселективні бета-адреноблокатори належать до активних нейрогормональних модуляторів, які зменшують портальну гіпертензію. Застосовують пропранолол 40–80 мг/добу або карведилол 25–50 мг/добу. Одним із можливих побічних ефектів неселективних бета-адреноблокаторів є артеріальна гіпотензія, тому перед їх призначенням пацієнтам із рефрактерним асцитом слід оцінити всі ризики і переваги [19, 30].

Поширеність бактеріальної інфекції у госпіталізованих хворих на ЦП у світі складає від 33 до 47 %. Приєднання інфекції у хворих на ЦП збільшує смертність на 19 % [12]. Ризик виникнення інфекції прямо пропорційний тяжкості захворювання, що підтверджується її частішим виникненням у пацієнтів з ЦП класу С за шкалою Чайлда-Пью (порівняно з хворими класів А та В). До інших чинників ризику належать гострі інфекційні захворювання в анамнезі, шлунково-кишкові кровотечі та зловживання алкоголем. Причиною виникнення бактеріальної інфекції можуть стати і медичні процедури: встановлення внутрішньовенних та сечовивідних катетерів, ендоскопічна склеротерапія, лігування варикозно розширених вен, TIPS та парацентез [14].

До патогенетичних чинників виникнення бактеріальних інфекцій у хворих на ЦП належать: синдром портальної гіпертензії (призводить до утворення портосистемних анастомозів, що зумовлює проходження артеріальної крові в обхід печінки, без процесу детоксикації); дисфункція ретикулоендотеліальної системи; порушення фагоцитозу нейтрофілів та бактеріальна транслокація внаслідок виникнення синдрому надлишкового бактеріального росту та порушення бар'єрної функції кишечника. Частіше такі інфекції викликані поширенням бактерій кишкового походження, переважно грамположитивних коків [13]. Рекомендується призначення емпіричної антибактеріальної терапії. Якщо можливо взяти проби для бактеріологічного дослідження до призначення антибіотиків, згодом лікування може бути скориговане відповідно до його результатів [11].

Спонтанний бактеріальний перитоніт останнім часом трапляється рідше, однак для хворих на ЦП проблема залишається актуальною. Припускають, що у його виникненні важлива роль належить умовно-патогенній мікрофлорі – під впливом набряку кишкових петель унаслідок лімфостазу та порушень імунітету кишкова флора проникає у вільну черевну порожнину і набуває виразних патогенних властивостей. Діагностують спонтанний бактеріальний перитоніт у випадку збільшення абсолютної кількості поліморфноядерних лейкоцитів ≥ 250 клітин/мм³ в асцитній рідині за умови відсутності у черевній порожнині інших інфекційно-запальних змін. У стаціонарі таким пацієнтам рекомендоване негайне призначення антибіотиків, оскільки очікування результатів бактеріологічного дослідження загрожує тяжкими наслідками та підвищенням ризику летального кінця. Крім того, при появі клінічної картини спонтанного бактеріального перитоніту в низці випадків отримують хибнонегативні результати дослідження. У проспективному дослідженні, в якому пацієнтам проводили серію бактеріологічних проб асцитичної рідини до призначення антибіотиків, лише у 34,5 % випадків спостерігали позитивний результат посіву [26]. Тому емпіричне антибактеріальне лікування необхідне у випадку виникнення симптоматики спонтанного бактеріального перитоніту (фебрильна гіпертермія, абдомінальний больовий синдром, посилення енцефалопатії) та відсутності збільшення кількості поліморфноядерних лейкоцитів ≥ 250 клітин/мм³ в асцитній рідині.

Препаратами вибору вважають цефалоспорины третього покоління, які призначають 5- або 10-денними курсами. Доведено, що додавання альбуміну до цефотаксиму дозволяє знизити смертність з 29 до 10 % [12].

Рецидив спонтанного бактеріального перитоніту виникає у 69 % хворих на ЦП протягом року. Факторами ризику рецидиву є наявність цього ускладнення в анамнезі, вміст загального білка в асцитній рідині менше 1 г/дл або виникнення кровотечі з варикозно розширених вен. З метою запобігання спонтанному бактеріальному перитоніту в пацієнтів із низьким вмістом асцитичного білка та обтяженим анамнезом вважають доцільним призначення норфлоксацину 400 мг/добу [26]. Проведені плацебоконтрольовані дослідження за участю хворих на ЦП показали ефективність рифаксиміну, який слід призначати по 1200 мг/добу всередину (по 600 мг 2 рази) протягом 7–10 днів [29].

Діагностичні критерії гепаторенального синдрому включають гостре або хронічне захворювання печінки з прогресуючою печінковою недостатністю та синдромом портальної гіпертензії; збільшення вмісту сироваткового креатиніну більше 1,5 мг/дл; відсутність позитивної динаміки у вигляді зменшення вмісту креатиніну крові не менше ніж через 2 дні після відміни діуретиків та/або збільшення його вмісту за умови введення альбуміну; відсутність у схемі лікування нефротоксичних лікарських засобів; відсутність органічного ураження нирок (на яке можуть вказувати протеїнурія >500 мг/добу, мікрогематурія (>50 еритроцитів у полі зору) та/або патологічні зміни нирок, виявлені ультразвуковим обстеженням) [15].

Виділяють два типи гепаторенального синдрому. Перший тип перебігає гостро, частіше виникає внаслідок ЦП алкогольного генезу та/або після проведення лапароцентезу з видаленням великої кількості асцитної рідини без наступної інфузії альбуміну; він характеризується збільшенням вмісту сироваткового креатиніну до більш ніж 2,5 мг/дл менш ніж за 2 тижні. Другий тип виникає за наявності резистентного асциту, перебігає повільніше, з менш вираженим ступенем ниркової недостатності та вмістом сироваткового креатиніну у межах 1,5–2,5 мг/дл. Частота виникнення гепаторенального синдрому після маніфестації цирозу з асцитом складає 18 та 39 % протягом одного та п'яти років відповідно [34].

Одна з основних вимог тактики ведення пацієнтів з гепаторенальним синдромом – обмеження кількості споживаної рідини та інфузій, контроль за станом водно-електролітного балансу (боротьба з гіпонатріемією та гіперкаліемією при призначенні калійзберігаючих діуретиків). Доведена ефективність фармакологічних засобів, зокрема вазоконстрикторів, для лікування пацієнтів з гепаторенальним синдромом переважно першого типу [9]. Препаратом вибору є терліпресин, який підвищує тонус гладеньких м'язів судинної стінки, викликає звуження артерій, вен і венул у черевній порожнині, зменшує кровотік у гладком'язових органах і печінці, знижує тиск у портальній системі. Терліпресин рекомендовано вводити внутрішньовенно болюсно (по 1 мг кожні 4–6 год) або безперервно краплинно (2 мг/добу). У багатоцентровому рандомізованому дослідженні поєднання терліпресину та альбуміну продемонструвало переваги перед монотерапією альбуміном: більш суттєво знижувався вміст сироваткового креатиніну. Рекомендований режим застосування терліпресину (1–2 мг кожні 4–6 год внутрішньовенно болюсно) та 20 % розчину альбуміну (1 г/кг протягом 1–3 діб з наступним переходом на дозу 40 г/добу внутрішньовенно крапельно) продемонстрував суттєве покращення

щення мікроциркуляції та функції нирок. Максимальна тривалість лікування терліпресином – до 14 дб. Крім того, терліпресин ефективний для профілактики судинної дисфункції після видалення великого об'єму асцитної рідини [35]. Вживання при виборі такої тактики лікування виявилась вищим серед пацієнтів із гепаторенальним синдромом першого типу [3, 20]. При недоступності терліпресину його можна замінити на норадреналін. Якщо недоступні обидва препарати, використовують мідодрин та октреотид. На думку експертів AASLD, найдоцільніше застосовувати комбінацію мідодрину (2,5 мг внутрішньовенно) та октреотиду (100 мкг підшкірно 3 рази на добу) [10]. Доведено, що у хворих на ЦП з показником кліренсу креатиніну 41–80 мл/хв ефективність пентоксифіліну перевершує плацебо у профілактиці гепаторенального синдрому [31, 34].

Варикозне розширення вен стравоходу діагностують приблизно у половини хворих на ЦП. Виникнення такого ускладнення корелює з тяжкістю захворювання. Кровотечі з варикозно розширених вен – найчастіша причина летального наслідку у пацієнтів з указаною патологією печінки. Смертність протягом 6 тижнів від початку виникнення цього ускладнення складає не менше 20 %. Поширеність варикозного розширення вен коливається від 40 (для пацієнтів з ЦП класу А) до 85 % (клас С). Для хворих на ЦП у стадії декомпенсації рекомендований ендоскопічний скринінг кожні 2–3 роки або щорічно у випадку декомпенсації захворювання [17]. Застосування неселективних бета-адреноблокаторів у пацієнтів з варикозним розширенням вен значно зменшує частоту виникнення першої кровотечі і відповідно знижує смертність [6]. Так, пропранолол призначають внутрішньо у дозі, яка зменшує частоту пульсу у спокої на 25 % або до 55 ударів за хвилину у випадку брадикардії на початку. Дозування – від 10 до 320 мг/добу. Профілактичне лікування за відсутності небажаних побічних ефектів проводиться тривалий час. Побічні реакції коректуються зменшенням дози. З метою первинної профілактики виникнення кровотечі на фоні прийому бета-адреноблокаторів застосовують ендоскопічне лігування варикозно розширених вен стравоходу. Застосування TIPS у даної групи хворих виправдане тільки за неефективності комбінації фармакотерапії і ендоскопічного лікування [17].

Кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка може сприяти приєднання коагулопатії внаслідок наявності синдрому гіперспленізму та гепатоцелюлярної недостатності. Тактика лікування пацієнтів передбачає призначення розчину вітаміну К парентерально у добовій дозі 10 мг протягом 3 днів. При гострій кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу показане переливання тромбоконтрату та свіжозамороженої плазми [4, 22]. Корекція порушень у системі гемостазу передбачає призначення препаратів заліза, вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти, активаторів тромбопоетину (етамзилату натрію) та інгібіторів тромболізу (ε-амінокапронової кислоти).

Отже, лікування ЦП, як однієї з найгірших поліорганичних патологій, потребує комплексного підходу, спрямованого на корекцію основної патології та лікування і профілактику її ускладнень.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Гастроентерологія / за ред. Н. В. Харченко, О. Я. Бабака. – К.: Друкар, 2007. – 720 с.
2. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство (пер. с англ.) / Шерлок Ш., Дули Дж.; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М.: Гэотар-Медиа, 1999. – 864 с.
3. Terlipressin versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatorenal syndrome / A. S. Allegretti, M. Israels, A. Krag [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – No. 6 (6). – P. CD005162. DOI: 10.1002/14651858.
4. Argo C. K. Blood products, volume control and renal support in the coagulopathy of liver disease / C. K. Argo, R. A. Bologun // *Clin. Liver. Dis.* – 2009. – No. 13 (1). – P. 73–85. DOI: 10.1016/j.cld.2008.09.007.
5. Burden of Liver Diseases in the World / S. K. Asrani, H. Devarbhavi, J. Eaton, P. S. Kamath // *J. Hepatol.* – 2019. – No. 70 (1). – P. 151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
6. Baiges A. Pharmacologic Prevention of Variceal Bleeding and Rebleeding / A. Baiges, V. Hernández-Gea, J. Bosch // *Hepatol. Int.* – 2018. – No. 12 (Suppl 1). – P. 68–80. DOI: 10.1007/s12072-017-9833-y.
7. Treatment for ascites in adults with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis / A. Benmassaoud, S. C. Freeman, F. D. Roccarina [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – No. 1 (1). – P. CD013123. DOI: 10.1002/14651858.CD013123.pub2.
8. The Burden of Liver Disease in Europe: A Review of Available Epidemiological Data / M. Blachier, H. Leleu, M. Peck-Radosavljevic [et al.] // *J. Hepatol.* – 2013. – No. 58 (3). – P. 593–608. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.005.
9. Colle I. Hepatorenal syndrome: the clinical impact of vasoactive therapy / I. Colle, P.-F. Laterre // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – No. 12 (2). – P. 173–188. DOI: 10.1080/17474124.2018.1417034.
10. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome // E. Esralian, E. R. Pantangco, N. L. Kyulo [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – No. 52 (3). – P. 742–748. DOI: 10.1007/s10620-006-9312-0.
11. Fernández J. New antibiotic strategies in patients with cirrhosis and bacterial infection / J. Fernández, J. Acevedo // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – No. 9 (12). – P. 1495–500. DOI: 10.1586/17474124.2015.1100075.
12. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study / J. Fernández, J. Acevedo, M. Castro [et al.] // *Hepatology.* – 2012. – No. 55(5). – P. 1551–1561. DOI: 10.1002/hep.25532.
13. Fernández J. Management of bacterial infections in cirrhosis / J. Fernández, T. Gustot // *J. Hepatol.* – 2012. – No. 56. Suppl 1. – P. S1–12. DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60002-6.
14. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis / J. Fernández, M. Navasa, J. Gómez [et al.] // *Hepatology.* – 2002. – No. 35 (1). – P. 140–148. DOI: 10.1053/jhep.2002.30082.
15. Hepatorenal syndrome / P. Ginès, E. Solà, P. Angeli [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2018. – No. 4 (1). – P. 23. DOI: 10.1038/s41572-018-0022-7.
16. Global, Regional, and National Age-Sex Specific Mortality for 264 Causes of Death, 1980–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet.* – 2017. – No. 390 (10100). – P. 1151–1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
17. Acute variceal bleeding: risk stratification and management (including TIPS) / V. Hernández-Gea, C. Berbel, A. Baiges, J. C. Garcia-Pagán // *Hepatol. Int.* – 2018. – No. 12 (Suppl 1). – P. 81–90. DOI: 10.1007/s12072-017-9804-3.
18. The Therapeutic Use of Analgesics in Patients With Liver Cirrhosis: A Literature Review and Evidence-Based Recommendations / F. Imani, M. Motavaf, S. Safari, S. M. Alavian // *Hepat. Mon.* – 2014. – No. 14 (10). – P. e23539. DOI: 10.5812/hepatmon.23539.
19. Beta-blockers in cirrhosis and refractory ascites: a retrospective cohort study and review of the literature / N. Kimer, M. Feineis, S. Moller, F. Bendtsen // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2015. – No. 50 (2). – P. 129–137. DOI: 10.3109/00365521.2014.948053.
20. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study / M. Martin-Llahi, M. N. Pèpin, M. Guevara [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – No. 134 (5). – P. 1352–1359. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.024.
21. *Hepatology: A Clinical Textbook.* 6th ed. / S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh [et al.]. – Sydney: Flying Publisher, 2015. – 655 p.
22. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis / J. G. O'Leary, C. S. Greenberg, H. M. Patton, S. H. Caldwell // *Gastroenterology.* – 2019. – No. 157 (1). – P. 34–43.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070.
23. Piano S. Management of ascites and hepatorenal syndrome / S. Piano, M. Tonon, P. Angeli // *Hepatol. Int.* – 2018. – No. 12 (Suppl 1). – P. 122–134. DOI: 10.1007/s12072-017-9815-0.
24. Poordad F. F. Presentation and Complications Associated With Cirrhosis of the Liver / F. F. Poordad // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2015. – No. 31 (5). – P. 925–937. DOI: 10.1185/03007995.2015.1021905.

25. Romanelli R. G. Recent Advancements in Diagnosis and Therapy of Liver Cirrhosis / R. G. Romanelli, C. Stasi // *Curr. Drug. Targets.* – 2016. – No. 17 (15). – P. 1804–1817. DOI: 10.2174/1389450117666160613101413.
26. Runyon B. A. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update / B. A. Runyon // *Hepatology.* – 2009. – No. 49 (6). – P. 2087–2107. DOI: 10.1002/hep.22853.
27. Runyon B. A. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis / B. A. Runyon // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* ; eds. M. Feldman, L. S. Friedman, L. J. Brandt. 9th ed. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 2010. – P. 1517–1541.
28. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety / J. Santos, R. Planas, A. Pardo [et al.]. // *J. Hepatol.* – 2003. – No. 39 (2). – P. 187–192. DOI: 10.1016/s0168-8278(03)00188-0.
29. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy – a double-blind placebo-controlled study / A. Sanyal, Z. M. Younossi, N. M. Bass [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – No. 34 (8). – P. 853–861. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04808.
30. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study / T. Sersté, C. Francoz, F. Durand [et al.] // *J. Hepatol.* – 2011. – No. 55 (4). – P. 794–799. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.034.
31. Treatment of Type-1 Hepatorenal Syndrome with Pentoxifylline: A Randomized Placebo Controlled Clinical Trial / J. G. Stine, J. Wang, S. L. Cornella [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2018. – No. 17 (2). – P. 300–306. DOI: 10.5604/01.3001.0010/8660.
32. Strunk H. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Pathophysiological Basics, Actual Indications and Results With Review of the Literature / H. Strunk, M. Marinova // *Rofo.* – 2018. – No. 190 (8). – P. 701–711. DOI: 10.1055/a-0628-7347.
33. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the management of portal hypertension / D. Tripathi, A. J. Stanley, P. C. Hayes [et al.] // *Gut.* – 2020. – No. 69 (7). – P. 1173–1192. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320221.
34. Tyagi P. Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo / P. Tyagi, P. Sharma, B. C. Sharma // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – No. 23 (3). – P. 210–217. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283435d76.
35. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis // H. Wang, A. Liu, W. Bo [et al.] *Medicine (Baltimore).* – 2018. – No. 97 (16). – P. e0431. DOI: 10.1097/MD.000000000010431.

Резюме

Фармакотерапія циррозу печини і його ускладнень

Т. М. Бенца

Національний університет здравоохоронення України імені П. Л. Шуплика, Київ, Україна

В статтю представлені дані про фармакотерапію циррозу печини (ЦП) і його ускладнень, таких як кровотеча з варикозно розширених вен, асцит, підвищений ризик бактеріальної інфекції, спонтанний бактеріальний перитоніт, печеночна енцефалопатія, гепаторенальний синдром.

ЦП являється серйозною проблемою здравоохоронення і пов'язан з підвищеною смертністю внаслідок розвитку ускладнень. На сьогодні ЦП являється 11 по розповсющеності причиною смерті в світі. Прогноз ЦП сильно варіює і залежить від декількох факторів, таких як етіологія, тяжкість захворювання печини, наявність ускладнень і супутніх захворювань. При розповсющеному циррозі виживаемість знижується до одного или двох років.

Фармакотерапію ЦП слід проводити в відповідності з сучасними рекомендаціями і в поєднанні з етіологічним ліченням, оптимізацією харчування і навчанням пацієнтів. Основне лічення неосложненого асциту – діуретики, в частині спіронолактон в поєднанні з петлевим діуретиком. Для лічення рефрактерного асциту рекомендують вазоконстриктори і альбумін. Антибіотики грають визначальну роль в ліченні і профілактиці спонтанного бактеріального перитоніту. При гепаторенальному синдромі рекомендується введення вазопресора терліпресина і альбуміна. Ендоскопічне лічення використовується для лічення варикозного розширення вен (наприклад, перев'язка варикозно розширених вен шлунка і тканинної клеї при варикозному розширенні шлунка). Шунт (TIPS) використовується для лічення важкого или повторного кровотечення з варикозно розширених вен или рефрактерного асциту. Неселективні бета-адреноблокатори ефективно знижують ризик повторного кровотечення з варикозно розширених вен у пацієнтів з ЦП і умеренним / великим варикозом.

Таким образом, лічення ЦП як однієї з найбільш грізних поліорганних патологій передбачає комплексний підхід, направлений на коррекцію основної патології і лічення і профілактику її ускладнень.

Ключові слова: цирроз печини, ускладнення, фармакотерапія

Summary

Pharmacotherapy of liver cirrhosis and its complications

T. M. Bentsa

P. L. Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

This article provides information about the pharmacotherapy of liver cirrhosis (LC) and its complications, such as variceal hemorrhage, ascites, increased risk of bacterial infection, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome.

LC is a major healthcare problem and is associated with an increased mortality due to the development of complications. LC is currently the 11th most common cause of death globally. Prognosis of LC is highly variable and influenced by several variables, such as etiology, severity of liver disease, presence of complications and comorbidities. In advanced cirrhosis, survival decreases to one or two years.

Pharmacotherapy for LC should be implemented in accordance with up-to-date guidelines and in conjunction with aetiology management, nutritional optimisation and patient education. The main treatment of uncomplicated ascites is diuretics such as spironolactone in combination with a loop diuretic. For treatment refractory ascites vasoconstrictors and albumin are recommended. Antibiotics play a well-established role in the treatment and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. For hepatorenal syndrome, the administration of vasopressor terlipressin and albumin is recommended. Endoscopic treatment is used for variceal bleeding (for example, ligation for esophageal varices and tissue glue for gastric varices). A shunt (TIPS) is used to treat severe or repeat variceal hemorrhage or refractory ascites. Non-selective beta-blockers effectively reduce variceal re-bleeding risk in LC patients with moderate/large varices.

Thus, the treatment of LC as one of the most formidable multiorgan pathologies involves a comprehensive approach aimed at the correction of the main pathology and the treatment and prevention of its complications.

Key words: liver cirrhosis, complications, pharmacotherapy