

Применение терлипрессина при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии

Б.Н. Котив, И.И. Дзидзава, Д.П. Кашкин, А.В. Смородский, А.В. Слободяник, С.А. Солдатов, М.В. Колдин

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, кафедра госпитальной хирургии, Санкт-Петербург, Россия

Terlipressin at esophageal varicose bleeding at liver cirrhosis with portal hypertension syndrome

B.N. Kotiv, I.I. Dzidzava, D.P. Kashkin, A.V. Smorodsky, A.V. Slobodyanik, S.A. Soldatov, M.V. Koldin

State military educational government-financed institution of higher professional education «Kirov military medical academy» Ministry of Defense of the Russian Federation, chair of hospital course of surgery

Цель исследования. Сравнить эффективность вазоактивной терапии терлипрессином и октреотидом при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени.

Материал и методы. Исследование основано на ретроспективном анализе результатов лечения 72 больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии. В соответствии с критериями Child–Pugh пациенты распределились следующим образом: класс А – 12 (16,7%), класс В – 41 (56,9%), класс С – 19 (26,4%). В качестве вазоактивных препаратов использовали терлипрессин (основная группа, $n=32$) и октреотид (контрольная группа, $n=40$). Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, этиологии цирроза, степени варикозного расширения вен пищевода и тяжести гепатодисфункции.

Результаты. Назначение терлипрессина снижало темп кровотечения и способствовало достижению

Aim of investigation. To compare efficacy of vasoactive therapy by terlipressin and octreotide at bleeding from varicose veins of the esophagus in patients with liver cirrhosis.

Material and methods. Investigation was based on the retrospective analysis of results of treatment of 72 patients with liver cirrhosis and portal hypertension syndrome. According to Child-Pugh criteria patients were distributed as follows: class A – 12 (16,7%), class B – 41 (56,9%), class C – 19 (26,4%). Terlipressin (main group, $n=32$) and octreotide (control group, $n=40$) were used as vasoactive drugs. Both groups have been comparable by age, gender, etiology of cirrhosis, degree of varicose dilation of esophageal veins and severity of liver dysfunction.

Results. Terlipressin prescription reduced rate of bleeding and promoted achievement of temporary hemostasis in 71,9% of patients, while application of

Котив Богдан Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры госпитальной хирургии.

Контактная информация: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Kotiv Bogdan N – MD, PhD, professor, head of chair of hospital course of surgery.

Contact information: 194044, St. Petersburg, str. Academician Lebedev, 6

Дзидзава Илья Игоревич – доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника кафедры госпитальной хирургии.

Контактная информация: dzidzava@mail.ru; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Dzidzava Ilya I – MD, PhD, senior lecturer, deputy head of chair of hospital course of surgery.

Contact information: dzidzava@mail.ru; 194044, St. Petersburg, str. Academician Lebedev, 6

Кашкин Денис Петрович – кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной хирургии

Kashkin Denis P – MD, doctoral student, chair of hospital course of surgery

временного гемостаза у 71,9% больных, а применение октреотида только в 55% случаев. Ранний рецидив пищевода кровотечения развился в основной группе в 6,3% наблюдений, в контрольной – в 12,5% ($p < 0,05$). Введение терлипессина сопровождалось достоверным снижением как линейной, так и объемной скорости кровотока по воротной вене в среднем на $41,6 \pm 9,7\%$ ($p = 0,038$) и $33,9 \pm 5,8\%$ ($p = 0,024$), соответственно. Данный эффект наблюдался более 60 мин от момента инъекции. После введения октреотида также отмечено снижение основных скоростных характеристик портального кровотока: линейная скорость снизилась на $34,1 \pm 10,3\%$ ($p = 0,030$), а объемная – на $28,6 \pm 9,8\%$ ($p = 0,041$). Однако через 60 мин после введения октреотида оба показателя восстанавливались практически до исходного уровня ($p > 0,05$). В обеих группах введение исследуемых препаратов сопровождалось изменением параметров центральной гемодинамики. Хотя снижались и величина среднего артериального давления, и частота сердечных сокращений, только уменьшение сердечного выброса в основной группе достоверно отличалось от исходных значений.

Заключение. Терлипессин оказывает более значимое влияние на портальную гемодинамику и обладает относительно большей эффективностью в сравнении с октреотидом при возникновении кровотечений портального генеза.

Ключевые слова: синдром портальной гипертензии, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, вазоактивная терапия, терлипессин, октреотид.

octreotide – only in 55% of cases. Early relapse of esophageal bleeding has developed in the main group in 6,3% of cases, in control – in 12,5% ($p < 0,05$). Terlipressin injection was accompanied by significant decrease both linear, and volume velocity of portal blood flow on average by $41,6 \pm 9,7\%$ ($p = 0,038$) and $33,9 \pm 5,8\%$ ($p = 0,024$), respectively. This effect was observed for over 60 min from the moment of injection. After injection of octreotide decrease of main velocity features of portal blood flow was marked as well: linear speed has decreased by $34,1 \pm 10,3\%$ ($p = 0,030$), and volume – by $28,6 \pm 9,8\%$ ($p = 0,041$). However in 60 min after injection of octreotide both parameters returned almost to baseline level ($p > 0,05$). In both groups injection of studied agents was accompanied by change of parameters of central hemodynamics. Though the level of mean blood pressure and heart rate decreased, only reduction of cardiac output in the main group significantly differed from reference values.

Conclusion. Terlipressin has more significant effect on portal hemodynamics and possesses the greater efficacy in comparison to octreotide at bleeding of portal origin.

Key words: portal hypertension syndrome, bleeding from varicose esophageal veins, vasoactive therapy, terlipressin, octreotide.

Портальная гипертензия является одним из важнейших синдромов хронических диффузных заболеваний печени и характеризуется повышением градиента венозного давления между воротной и нижней полой венами выше нормального (5 мм рт. ст.). Повышение портального давления при *циррозе печени* (ЦП) развивается как следствие комбинации роста печеночного сосудистого сопротивления и увеличения портального притока крови. Клинические проявления портальной гипертензии развиваются с превышением портокавального градиента давления более 10 мм рт. ст. На доцирротической стадии гипертензия в системе воротной вены выявляется в 50% наблюдений и достигает 90% при сформировавшемся циррозе [13, 16].

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода – наиболее частое и грозное осложнение ЦП [2, 3, 17, 21, 22, 31, 45]. Ключевую роль в развитии пищевода варикоза и кровотечения играет повышение портокавального градиента давления более 12 мм рт. ст. Факторами риска являются степень варикоза, наличие «красных маркеров» и тяжесть печеночной дисфункции [3, 15, 43]. Риск развития гастроэзофагеальных геморрагий у больных циррозом в течение перво-

го года составляет 10–15% и достигает 30% к исходу второго года наблюдения. Если гемостаз достигается без применения эндоскопических или оперативных методов, рецидив геморрагий в течение года возникает у 50–70% больных и у 80–90% при двухлетнем наблюдении. В целом смертность у больных ЦП при пищевода-желудочных кровотечениях оценивается в 30–50% [1, 4, 5, 7, 8, 18, 22, 24, 34, 38].

В настоящее время рекомендуется комбинированное лечение с использованием вазоконстрикторов и эндоскопических методов [13, 22, 33, 40]. Вазоактивные препараты снижают портальное давление. Исследования показали, что раннее введение этих препаратов приводит к уменьшению активного кровотечения во время эндоскопии, что улучшает результаты эндоскопического лечения, способствует снижению частоты осложнений и летальности. Терлипессин и октреотид рекомендуются как препараты выбора для купирования острого кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и предупреждения раннего рецидива после эндоскопического гемостаза [3, 6, 9, 13, 17, 21, 22, 31, 32, 40–44]. Однако только небольшое количество исследований сравнивает их эффек-

тивность в комбинации с другими процедурами для достижения гемостаза.

Материал и методы исследования

Исследование основано на ретроспективном анализе результатов лечения 72 больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии, поступивших в клинику госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2012 по 2013 г. Мужчин было 39, женщин 33, средний возраст составил $52,4 \pm 11,1$ года. Диагноз устанавливался на основании комплекса лабораторных (биохимических и вирусологических) и инструментальных методов обследования. В 53 (73,6%) наблюдениях выявлена вирусная этиология цирроза. Маркёры гепатита В имели место у 23 (43,4%) пациентов, у 21 (39,6%) обнаружены антитела к вирусу гепатита С, а у 9 (17%) – маркёры гепатитов В и С.

Степень *варикозного расширения вен пищевода* (ВРВП) определяли в ходе выполнения *фиброгастродуоденоскопии* (ФГДС) в соответствии с классификацией К.Ж. Раquet [1982]. ВРВП II степени диагностировано у 3 (4,2%) больных, III степени – у 41 (56,9%), IV степени – у 28 (38,9%). Согласно критериям Т.Т. McСогмак и соавт. (1993) портальная гипертензивная гастропатия легкой степени наблюдалась в 44,4% случаев ($n=32$), тяжелой – в 23,6% ($n=17$).

Подавляющее большинство больных (90,3%) поступили в клинику по линии скорой помощи с диагнозом направления «продолжающееся пищеводно-желудочное кровотечение». Семь пациентов были переведены из городских гепатологических стационаров с установленным зондом-обтуратором Блэкмора–Сенгстакаена.

Все больные госпитализированы в отделение интенсивной терапии, где получали лечение в соответствии с рекомендациями международного консенсуса *Vareno V* (2010). Основными направлениями терапии являлись: восполнение объема циркулирующей крови, применение гемостатических и вазоактивных препаратов, антибиотиков (для профилактики спонтанного бактериального асцит-перитонита), гепатопротекторов, коррекция печеночной энцефалопатии, профилактика ДВС-синдрома.

В качестве вазоактивных средств использовали синтетические аналоги гормонов сандостатина (октреотид, сандостатин) и вазопрессина (терлипрессин, реместип). Терлипрессин (реместип) назначали в дозе 1,0 г в виде болюсной внутривенной инъекции и последующей внутривенной инфузии в тех же дозах каждые 4–6 ч. Октреотид (сандостатин) первоначально назначали в виде внутривенной болюсной инъекции 50 мкг, а затем подкожных инъекций в дозе 50 мкг через 6 ч. Введение вазопрессоров продолжали в течение

5 дней. Гемотрансфузии осуществляли при снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л. Всем пациентам устанавливали назогастральный зонд, интенсивно промывая который старались максимально подготовить пищевод и желудок к эндоскопическому исследованию. После стабилизации состояния больного выполнялась срочная ФГДС с целью определения источника кровотечения и оценки гемостаза.

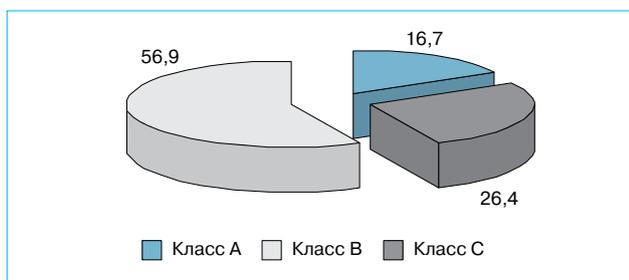
На момент эндоскопического исследования признаки состоявшегося кровотечения выявлены у 26 (36%) больных (в том числе у 7 с ранее установленным зондом-обтуратором), в 19 (26,4%) наблюдениях сохранялось поступление крови слабой интенсивности из разрыва венозной стенки в области «палисадной зоны» пищевода. Этим пациентам сразу выполнялось эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен пищевода. Первую лигатуру накладывали либо непосредственно на место разрыва стенки вены, либо использовали два латексных кольца, лигируя поврежденный венозный ствол ниже и выше уровня дефекта. Последующие лигатурные кольца располагали на соседние варикозные узлы, размещая их выше в шахматном порядке по спирали.

В 27 (37,5%) случаях наблюдалось обильное поступление крови в просвет пищевода, что не позволяло локализовать источник геморрагии. В этих наблюдениях ограничивались диагностической ФГДС с последующей постановкой зонда Блэкмора. Эндоскопическое лигирование в таких случаях выполняли в отсроченном порядке через 6–12 ч после достижения временного гемостаза.

Отечно-асцитический синдром диагностирован у 48 (66,7%) больных. В 8 (11,1%) случаях он носил транзиторный характер и был обусловлен эпизодом пищеводного кровотечения. В 29 наблюдениях асцит контролировался назначением диуретиков. У 11 (15,3%) пациентов его не удалось купировать стандартными медикаментозными средствами и он был расценен как резистентный, что в последующем потребовало выполнения лечебного парацентеза.

Выраженность печеночной дисфункции оценивали по традиционным биохимическим тестам (уровню общего билирубина, альбумина, креатинина, протромбиновому индексу, МНО, уровню аминотрансминаз и щелочной фосфатазы, активности холинэстеразы) и результатам динамического клиренс-теста функции печени с индоцианином зеленым. Степень печеночной декомпенсации определяли при помощи шкалы Child–Pugh [1973]: класс А установлен у 12, класс В – у 41, класс С – у 19 больных, процентное соотношение представлено на рисунке.

Всем пациентам выполнено комплексное ультразвуковое исследование, включающее сканирование в В-режиме, *цветовое дуплексное картирование* (ЦДК) и *доплерографию* (УДГ).



Распределение больных циррозом печени в зависимости от критериев Child–Pugh, %

Протокол исследования предусматривал изменение диаметров воротной вены и печеночной артерии, средней линейной и объемной скорости кровотока в этих сосудах, определение индекса резистентности печеночной артерии. Исходные значения приведены в табл. 1.

Статистическая обработка цифровых данных проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel 7,0 и SPSS 16.0. Определялись средние арифметические значе-

Таблица 1

Доплерографические показатели портального кровообращения

Показатель	Воротная вена	Печеночная артерия
Ø, мм	14,6±2,3	6,9±1,2
V _{макс.} , см/с	–	86,2±32,8
V _{средн.} , см/с	14,4±4,3	41,1±16,6
VF, мл/мин	875,5±371,1	508,3±139,8
RI	–	0,74±0,11

Ø – диаметр, V_{макс.} – максимальная скорость, V_{средн.} – средняя линейная скорость, VF – объемная скорость, RI – индекс резистентности

ния и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$). Достоверность различий между выборками оценивали по критериям *t* Стьюдента, Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

Все больные были разделены на две группы. В *первую* (основную) включены 32 пациента с ЦП, осложненным синдромом портальной гипертензии и кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода, которым в качестве вазопрессорного препарата назначался терлипрессин (реместип). *Вторую* (контрольную) группу составили 40 случаев пищеводных кровотечений портального генеза вследствие цирроза печени, в ней вазоактивная терапия обеспечивалась введением октреотида. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, этиологии цирроза, степени ВРВП, тяжести цирроза в соответствии с критериями Child–Pugh (табл. 2).

В ходе выполнения диагностической ФГДС временный гемостаз констатирован в 12 (37,5%) наблюдениях основной группы и в 14 (35,0%) – контрольной. Однако следует отметить, что в группе больных, получавших в качестве вазопрессорной терапии октреотид, пятеро поступили с ранее установленным зондом-обтуратором. На момент эндоскопического исследования сохранялось истечение крови слабой интенсивности из разрыва варикозно-измененной вены пищевода у 11 (34,4,0%) пациентов, которым с целью снижения портального давления был введен терлипрессин, и у 8 (20,0%) больных контрольной группы. Во всех перечисленных случаях удалось осуществить эндоскопическое лигирование в срочном порядке (71,9% и 55% в группах терлипрессина и октреотида соответственно, $p < 0,05$). Массивное кровотечение имело место у 28,1% больных основной группы и 45% контрольной. Этим пациентам с целью достижения временного гемостаза установлен зонд Блэкмора–Сенгстакена. После удаления зонда-обтуратора через 6–12 ч подтекание крови из места разрыва венозной стенки по данным эндоскопического исследования возобновилось у 1 (11,1%) у больного из группы получавших терлипрессин и у 4 (22,2%) из группы октреотида. Для обеспечения окончательного гемостаза всем пациентам выполнено лигирование варикозно-расширенных вен латексными кольцами.

Ранний рецидив пищеводного кровотечения развился в основной группе у 6,3%, а в контрольной у 12,5% больных ($p < 0,05$). Из них 4 пациентам с компенсированным циррозом печени по срочным показаниям выполнен дистальный спленоренальный анастомоз, а остальным проведены повторные сеансы эндоскопического лигирования. В связи с высоким риском рецидива или признаками повторной геморрагии из зоны варикозного расширения вен пищевода через 14–21 день после остановки кровотечения дистальное спленоренальное шунтирование в отсроченном порядке выполнено у 5 больных из группы терлипрессина и у 11 из группы октреотида.

Летальность в основной и контрольной группах составила 6,3% и 12,5%, соответственно. Причиной смерти послужило прогрессирование печеночной недостаточности (все пациенты класса С по шкале Child–Pugh).

Для оценки влияния вазоактивной терапии на гемодинамику проведен сравнительный анализ среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений, величины сердечного выброса и основных доплерографических показателей портального кровообращения на момент поступления и повторно через 20 и 60 мин после введения препаратов (табл. 3). Установлено, что введение терлипрессина (реместипа) сопровождалось достоверным снижением как линейной, так и объемной скорости кровотока по воротной вене с $14,9 \pm 5,8$

Таблица 2

Характеристика основной и контрольной групп больных

Признак	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст, лет	50,1±11,8	53,2±12,7	>0,05
Мужчины, n (%)	17 (53,1)	22 (55,0)	>0,05
Женщины, n (%)	15 (46,9)	18 (45,0)	>0,05
Вирусный гепатит В, n (%)	10 (31,3)	13 (32,5)	>0,05
Вирусный гепатит С, n (%)	11 (34,4)	10 (25,0)	>0,05
Микст-инфекция В + С, n (%)	5 (15,6)	4 (10,0)	>0,05
ВРВП, n (%):			
II степени	1 (3,1)	2 (5,0)	>0,05
III степени	15 (46,9)	21 (52,5)	>0,05
IV степени	16 (50,0)	12 (30,0)	>0,05
Критерии Child–Pugh, n (%):			
класс А	5 (15,6)	7 (17,5)	>0,05
класс В	18 (56,3)	23 (57,5)	>0,05
класс С	9 (28,1)	10 (25,0)	>0,05

Таблица 3

Параметры центральной и регионарной портальной гемодинамики

Показатель	Основная группа (терлипрессин)			Контрольная группа (октреотид)		
	На момент поступления	Через 20 мин	Через 60 мин	На момент поступления	Через 20 мин	Через 60 мин
АД _{ср.} , мм рт. ст.	103,2±8,8	94,9±7,6	98,1±6,9	96,6±7,9	87,7±7,1	105,3±8,6
ЧСС	109,2±13,4	86,8±10,1	84,4±8,9	115,3±16,5	88,2±11,1	96,1±9,6
Сердечный выброс, л/мин	7,6±0,8	6,4±0,9	6,9±0,8	9,1±0,9	8,4±0,7	9,0±0,8
V _{средн.вр.} , см/с	14,9±5,8	8,7±3,6	8,6±4,1	13,8±5,3	9,1±4,1	12,9±5,1
VF _{вр.} , мл/мин	890,4±391,3	588,5±210,4	575,2±223,1	753,5±332,1	538,6±233,1	734,3±343,1
RI	0,79±0,16	0,69±0,22	0,71±0,17	0,71±0,1	0,67±0,18	0,70±0,16

АД_{ср.} – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, V_{средн.вр.} – усредненная по времени скорость по воротной вене, VF_{вр.} – объемная скорость по воротной вене, RI – индекс резистентности печеночной артерии

до 8,7±3,6 см/с и 890,4±391,3 до 588,5±210,4 мл/мин соответственно. Данный эффект наблюдался и через 60 мин от момента введения препарата. В среднем скорость портального кровотока снизилась на 41,6±9,7% (p=0,038), а объемный ток крови уменьшился на 33,9±5,8% (p=0,024).

У пациентов контрольной группы также наблюдалось снижение основных скоростных характеристик портального кровотока. Так, линейная скорость тока крови по воротной вене снизилась с 13,8±5,3 до 9,1±4,1 см/с, а объемный кровоток с 753,5±332,1 до 538,6±233,1 мл/мин. В среднем скорость кровотока замедлилась на 34,1±10,3% (p=0,030), а объемный ток крови на 28,6±9,8% (p=0,041). Однако через 60 мин после введения октреотида оба показателя восстанавливались практически до исходных значений (p>0,05).

Индекс резистентности печеночной артерии несколько снижался, но достоверных отличий по группам не установлено (p>0,05).

Следует отметить, что в обеих группах введение исследуемых препаратов сопровождалось изменением параметров центральной гемодинамики. Наблюдалось снижение величины среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений, уменьшение сердечного выброса достоверно отличалось от исходных значений, но только в основной группе.

Пищеводно-желудочные кровотечения портального генеза являются наиболее частым и жизнеугрожающим осложнением хронических диффузных заболеваний печени. В течение последних двух десятилетий, благодаря широкому распространению эндоскопических методов эрадикации эзофагеальных варикозов и применению современных вазоактивных препаратов, летальность в результате кровотечения из варикозно-измененных вен пищевода снизилась с 40–60 до 15–20% [3, 4, 8, 21]. Однако у 20–30% пациентов имеет место профузное, трудно контролируемое крово-

течение, а ранние рецидивы (в течение 48–120 ч) развиваются у каждого четвертого – пятого больного [5, 11, 33, 34, 41]. В настоящее время признано, что комплексная фармакотерапия способствует достижению гемостаза у значительного числа больных [12].

Наиболее оправданным является назначение препаратов, действие которых направлено на снижение портального давления и уменьшение притока крови к варикозно-расширенным венам. В результате большого числа исследований обосновано, что с развитием кровотечения вазоактивные препараты должны быть введены как можно раньше, даже до диагностической эндоскопии, и их применение продолжено для предупреждения раннего рецидива геморрагии в течение 2–5 дней [3, 4, 13, 17, 21, 22, 40, 43, 44].

В настоящее время при остром кровотечении портального генеза используют два вида вазоактивных средств – вазопрессин и его аналоги и соматостатин и его аналоги [29]. Мета-анализ 30 исследований, включавших 3111 больных, показал, что применение вазоактивных препаратов (соматостатина и вазопрессина или их аналогов) при остром кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода связано со значительным снижением риска 7-дневной летальности и значимым улучшением гемостаза, низкой потребностью в гемотрансфузиях, короткой продолжительностью госпитализации [44]. Мета-анализ других 17 рандомизированных исследований, включавших 1817 больных ЦП и касавшихся сравнительного изучения эффективности склеротерапии и вазоактивной терапии, показал, что вазоактивные препараты (вазопрессин, терлипрессин, соматостатин и октреотид) проявляют такую же эффективность в остановке кровотечений, что и склеротерапия [12].

Вазопрессин – наиболее мощный вазоконстриктор, снижающий портальное давление. Однако использование его ограничено множеством побочных эффектов, обусловленных спланхической (ишемия кишечника) и системной вазоконстрикцией (артериальная гипертензия, ишемия миокарда). Терлипрессин (реместип) является синтетическим аналогом природного гормона аргинин-вазопрессина и действует через активацию вазопрессин-1 рецепторов. Эти рецепторы локализируются в гладких мышцах артериальных сосудов и приводят к умеренной вазоконстрикции, что лишает препарат побочных кардиотропных эффектов вазопрессина. После введения терлипрессина отмечается увеличение среднего артериального давления и системного сосудистого сопротивления, тогда как частота сердечных сокращений и сердечный выброс значительно снижаются. Его побочные действия могут включать лишь транзиторный абдоминальный болевой синдром и невыраженную диарею [19, 31, 36, 42]. В целом ряде исследований установлено, что введение терлипрессина приводит к достовер-

ному уменьшению объемной скорости портального кровотока (на 20–40%) и выраженному снижению портокавального венозного градиента давления (на 18–30%). Средняя скорость кровотока по печеночной артерии также увеличивается, а индекс резистентности снижается [6, 19, 26, 27, 30, 36, 37].

По результатам нашего исследования, введение терлипрессина сопровождалось снижением как линейной, так и объемной скорости кровотока по воротной вене на $41,6 \pm 9,7$ и $33,9 \pm 5,8\%$ соответственно. Выявить достоверные изменения артериальной составляющей портального кровообращения нам не удалось, что, вероятно, обусловлено небольшим количеством наблюдений. Со стороны центральной гемодинамики отмечалась тенденция к снижению среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений, значимо снижался сердечный выброс.

По сведениям ряда авторов, терлипрессин обеспечивает достижение первичного гемостаза у 75–80% больных в течение 48 ч и у 60–70% в течение 5 сут. В сравнении с плацебо синтетический аналог вазопрессина демонстрировал достоверное улучшение контроля кровотечения и снижение смертности на 30–35%. Терлипрессин – единственный препарат, показавший улучшение выживаемости при кровотечениях портального генеза [3, 20, 21, 25, 31].

Собственные наблюдения по применению терлипрессина согласуются с данными литературы. Его введение снижало темп кровотечения и способствовало достижению временного гемостаза у 71,9% больных, что обеспечило возможность тщательного выполнения эндоскопического лигирования варикозно-расширенных вен пищевода. Сочетанное использование зонда-обтуратора на фоне 24-часового введения терлипрессина при профузных пищеводных кровотечениях позволило добиться гемостаза в 88,9% наблюдений. Ранний рецидив гастроэзофагеального кровотечения портального генеза в первые 5 сут после эндоскопического лигирования на фоне введения препарата имел место у 2 больных, еще у 3 пациентов повторные эпизоды геморрагии развились на 14-е и 21-е сутки лечения. Однако этого времени оказалось достаточно для подготовки больных к радикальной коррекции портальной гипертензии и выполнению дистального спленоренального анастомоза.

Соматостатин применяется в лечебных целях при кровотечениях портального генеза, поскольку он также приводит к спланхической вазоконстрикции и уменьшает портальное давление без значимых побочных влияний на системную гемодинамику. Такие реакции, как тошнота, рвота и гипергликемия, наблюдаются лишь у небольшого числа пациентов. Целый ряд рандомизированных исследований и мета-анализов доказал эффектив-

ность соматостатина в остановке кровотечения в сравнении с плацебо, но ни в одном случае не отмечено увеличения выживаемости [10, 23, 35]. Октреотид или сандостатин являются синтетическими аналогами соматостатина с более пролонгированным эффектом воздействия, чем природный гормон.

Вместе с тем эффективность октреотида в качестве монотерапии при кровотечениях портального генеза остается дискуссионным вопросом, так как в нескольких исследованиях, сравнивающих данный препарат и плацебо, не выявлено различий в развитии раннего рецидива кровотечения или уровне летальности между группами [39]. По сообщениям S.K. Baik и соавт. [6], после введения октреотида уже в течение первой минуты наблюдалось снижение объемного портального кровотока от 17 до 30%, а портокавального градиента давления на 27–51%. Однако через короткий промежуток времени оба показателя практически возвращались к прежним значениям. В другом исследовании октреотид не оказывал значимого влияния на портальную гемодинамику, тогда как среднее артериальное давление, ЧСС и сердечный выброс достоверно снижались [26].

J.G. Abraldes и соавт. [3] и J.C. García-Pagán и соавт. [21] считают, что применение соматостатина и октреотида оправдано при кровотечениях портального генеза, но требует более высоких доз, чем обычно рекомендуется, и не способствует снижению летальности. Использование указанных препаратов более эффективно в сочетании с эндоскопическим лечением.

Результаты настоящего исследования показывают, что болюсное введение октреотида приводит к кратковременному умеренному снижению линейной и объемной скорости кровотока по воротной вене на $34,1 \pm 10,3$ и $28,6 \pm 9,8\%$

соответственно. Для закрепления этого эффекта необходимо налаживание последующей постоянной внутривенной инфузии препарата. Значимого влияния синтетического аналога соматостатина на параметры центральной гемодинамики не установлено. Снижение интенсивности геморрагии или временный гемостаз после применения октреотида отмечены в 55% случаев. В остальных наблюдениях имело место профузное кровотечение, что потребовало постановки зонда-обтуратора. После удаления зонда Блэкмора через 12–24 ч, несмотря на интенсивное введение октреотида, истечение крови в месте дефекта венозной стенки сохранялось у 4 (22,2%) пациентов. Ранний рецидив гастроэзофагеального кровотечения после эндоскопического лигирования при продолжающемся введении препарата зарегистрирован у 5 больных и еще у 4 повторные эпизоды геморрагии развились на 14–21-е сутки лечения.

Заключение

Таким образом, несмотря на широкое внедрение эндоскопических методов эрадикации варикозно-расширенных вен пищевода, фармакотерапия является неотъемлемой частью лечения при пищеводно-желудочных кровотечениях. Приоритетным направлением вазоактивной терапии следует считать раннее введение вазоконстрикторов — аналогов вазопрессина или соматостатина. Терлипессин оказывает более заметное влияние на портальную гемодинамику и обладает относительно большей лечебной эффективностью в сравнении с октреотидом в случаях возникновения кровотечений портального генеза. Полученные данные позволяют рассматривать терлипессин как препарат первой линии при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода.

Список литературы

1. Борисов А.Е., Кащенко В.А. Сравнительный анализ результатов лечения больных с острым варикозным пищеводно-желудочным кровотечением: роль эндоскопических технологий // Вестн. хир. — 2003. — Т. 162, № 3. — С. 88–90.
1. Borisov A.Ye., Kashchenko V.A. Comparative analysis of treatment results of patients with acute varicose gastroesophageal bleeding: role of endoscopic techniques // Vestn. khir. — 2003. — Vol. 162, N 3. — P. 88–90.
2. Ерамишанцев А.К. Развитие проблемы хирургического лечения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка // Анн. хир. гепатол. — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 8–15.
2. Yeramishantsev A.K. Progress in surgical treatment of bleedings from varicose veins of the esophagus and the stomach // Ann. khir. gepatol. — 2007. — Vol. 12, N 2. — P. 8–15.
3. Abraldes J.G., Dell'Era A., Bosch J. Medical management of variceal bleeding in patients with cirrhosis // Can. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 18, N 2. — P. 109–113.
4. Augustin S., González A., Genescà J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives // World J. Hepatol. — 2010. — Vol. 27, N 2. — P. 261–274.
5. Augustin S., Muntaner L., Altamirano J.T. et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7. — P. 1347–1354.
6. Baik S.K., Jeong P.H., Ji S.W. et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100, N 3. — P. 631–635.
7. Binmoeller K.F., Borsatto R. Variceal bleeding and portal hypertension // Endoscopy. — 2000. — Vol. 32. — P. 189–199.
8. Carbonell N., Pauwels A., Serfaty L. et al. Improved survival after variceal ligation in patients with cirrhosis over the past two decades // Hepatology. — 1999. — Vol. 29, N 6. — P. 1655–1661.
9. Cho S.B., Park K.J., Lee J.S. et al. Comparison of terlipressin and octreotide with variceal ligation for controlling acute esophageal variceal bleeding — a randomized prospective study // Korean. J. Hepatol. — 2006. — Vol. 12. — P. 385–393.
10. Chon C.Y., Jeong I.J., Paik Y.H. et al. Comparison of

- somatostatin and vasopressin in the control of acute esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial // *Korean. J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 6. – P. 468–473.
11. *D'Amico G., de Franchis R.* Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38. – P. 599–612.
 12. *D'Amico G., Pagliaro L., Pietrosi G., Tarantino I.* Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for bleeding esophageal varices in cirrhotic patients // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 17, N 3.
 13. *De Franchis R.* Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 43. – P. 167–176.
 14. *De Franchis R.* Updating Consensus in Portal Hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 33. – P. 846–852.
 15. *De Franchis R., Primignani M.* Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis // *Clin. Liv. Dis.* – 2001. – Vol. 5, N 3. – P. 645–663.
 16. *De Gottardi A., Dufour J.F.* Esophageal and fundic variceal bleeding // *Ther. Umsch.* – 2006. – Vol. 63. – P. 295–299.
 17. *Dell'Era A., de Franchis R., Iannuzzi F.* Acute variceal bleeding: pharmacological treatment and primary/secondary prophylaxis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 279–294.
 18. *El-Serag H.B., Everhart J.E.* Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 3566–3573.
 19. *Escorsell A., Bandi J.C., Moitinho E.* et al. Time profile of the hemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 26. – P. 621–627.
 20. *Escorsell A., Ruiz del Arbol L., Planas R.* et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32. – P. 471–476.
 21. *García-Pagán J.C., Reverter E., Abraldes J.G., Bosch J.* Acute variceal bleeding // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 33, N 1. – P. 46–54.
 22. *Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D.* et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46, N 3. – P. 922–938.
 23. *Göttsche P.C., Gjørup I., Bonnén H.* et al. Somatostatin v placebo in bleeding esophageal varices: randomised trial and meta-analysis // *BMJ.* – 1995. – Vol. 310. – P. 1495–1498.
 24. *Gow P.J., Chapman R.W.* Modern management of esophageal varices // *Postgrad. Med. J.* – 2001. – Vol. 77. – P. 75–81.
 25. *Ioannou G.N., Doust J., Rockey D.C.* Systematic review: terlipressin in acute esophageal variceal haemorrhage // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17. – P. 53–64.
 26. *Kalambokis G., Economou M., Paraskevi K.* et al. Effects of somatostatin, terlipressin and somatostatin plus terlipressin on portal and systemic hemodynamics and renal sodium excretion in patients with cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 20, N 7. – P. 1075–1081.
 27. *Kalambokis G., Tsiouris S.* Effects of terlipressin and somatostatin on liver and thorax blood volumes in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 30, N 9. – P. 1371–1378.
 28. *Khuroo M.S., Khuroo N.S., Farahat K.L.* et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21. – P. 347–361.
 29. *Kim D.H., Park J.Y.* Prevention and management of variceal hemorrhage // *Int. J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 434–609.
 30. *Krag A., Bendtsen F.* et al. Effects of a single terlipressin administration on cardiac function and perfusion in cirrhosis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 22, N 9. – P. 1085–1092.
 31. *Krag A., Borup T., Møller S., Bendtsen F.* Efficacy and safety of terlipressin in cirrhotic patients with variceal bleeding or hepatorenal syndrome // *Adv. Ther.* – 2008. – Vol. 25, N 11. – P. 1105–1140.
 32. *Lin H.C., Yang Y.Y., Hou M.C.* et al. Hemodynamic effects of a combination of octreotide and terlipressin in patients with viral hepatitis related cirrhosis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37, N 4. – P. 482–487.
 33. *Lo G.H., Perng D.S., Chang C.Y.* et al. Controlled trial of ligation plus vasoconstrictor versus proton pump inhibitor in the control of acute esophageal variceal bleeding // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 28, N 4. – P. 684–689.
 34. *McCormick P.A., O'Keefe C.* Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades // *Gut.* – 2001. – Vol. 49. – P. 682–685.
 35. *Moitinho E., Planas R., Banares R.* et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 35, N 6. – P. 712–718.
 36. *Moreau R., Soubrane O., Hadengue A.* et al. Hemodynamic effects of the administration of terlipressin alone or combined with nitroglycerin in patients with cirrhosis // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1992. – Vol. 16. – P. 680–686.
 37. *Narahara Y., Kanazawa H.* Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 24, N 11. – P. 1791–1797.
 38. *Park D.K., Um S.H., Lee J.W.* et al. Clinical significance of variceal hemorrhage in recent years in patients with liver cirrhosis and esophageal varices // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1024–1051.
 39. *Primignani M., Andreoni B., Carpinelli L.* et al. Sclerotherapy plus octreotide versus sclerotherapy alone in the prevention of early rebleeding from esophageal varices: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21, N 5. – P. 1322–1327.
 40. *Sarin S.K., Kumar A., Angus P.W.* et al. Primary prophylaxis of gastroesophageal variceal bleeding: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver // *Hepatol. Int.* – 2008. – Vol. 2. – P. 429–439.
 41. *Seo Y.S., Um S.H., Hyun J.J.* et al. A prospective study comparing the efficacy of early administration of terlipressin and somatostatin for the control of acute variceal bleeding in patients with cirrhosis // *Korean. J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 12, N 3. – P. 373–384.
 42. *Solà E., Lens S., Guevara M.* et al. Hyponatremia in patients treated with terlipressin for severe gastrointestinal bleeding due to portal hypertension // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52, N 5. – P. 1783–1790.
 43. *Villanueva C., Balanzó J.* Variceal bleeding : pharmacological treatment and prophylactic strategies // *Drugs.* – 2008. – Vol. 68, N 16. – P. 2303–2324.
 44. *Wells M., Chande N., Adams P.* et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 35, N 11. – P. 1267–1278.
 45. *Wolff M., Hirner A.* Surgical treatment of portal hypertension // *Zentralbl. Chir.* – 2005. – Vol. 130. – P. 238–245.