

УДК

Тутченко М.І.<sup>1</sup>, Чуб С.Л.<sup>1</sup>, Трофімова Т.С.<sup>1</sup>, Рошчін Г.Г.<sup>2</sup>, Ріджок В.В.<sup>3</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>3</sup>Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна

## Елфунат у комплексному лікуванні хворих із портальною гіпертензією в ранньому постгеморагічному періоді

**Резюме.** У статті наведені результати дослідження впливу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (Елфунат) на еритроцитарний росток кісткового мозку в пацієнтів, які страждають від алкогольного цирозу печінки та перенесли кровотечу з варикозно розширених вен стравоходу. У дослідженні порівнювали вплив на центральну нервову систему з показниками червоної крові. Результати цього дослідження мають значення для корекції анемії та енцефалопатії в цієї категорії пацієнтів.

**Ключові слова:** портальна гіпертензія; цироз печінки; варикозна кровотеча; 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат

### Вступ

У переважній більшості хворих із портальною гіпертензією її першопричиною є цироз печінки (ЦП). Злоякісні новоутворення печінки, її паразитарні ураження, синдром Бадда — Кіарі, констриктивний перикардит призводять до портальної гіпертензії в менше ніж 10 % випадків [8]. Найбільш грізним ускладненням портальної гіпертензії є кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу (ВРВС), що нерідко призводить до летального кінця. За наявності у хворих ВРВС імовірність кровотечі з них досягає 60 % [1–2]. Незважаючи на впровадження сучасних ендоскопічних і ендоваскулярних технологій, перший епізод кровотечі з ВРВС пов'язаний зі смертністю, що перевищує 20 % протягом наступних 6 тижнів [3]. У хворих, яким вдалося пережити епізод кровотечі, спостерігаються серйозні зміни в гомеостазі, у тому числі зниження компенсаторних можливостей печінки, енцефалопатії, тромбоцитопенії та анемії. Вирішення цих проблем у постгеморагічному періоді в даній категорії хворих вимагає диференційованого підходу в питаннях інфузійної терапії й переливання компонентів крові. Сучасні погляди на корекцію постгеморагічної анемії при цирозі печінки передбачають використання так званого рестриктивного підходу до гемотрансфузії, при якому пороговою величиною гемоглобіну є показник 70 г/л. Даний підхід пов'язаний з підвищенням

6-тижневої виживаності хворих, які перенесли кровотечу з ВРВС [5]. Це диктує необхідність більш широкого застосування фармакотерапії в ранньому постгеморагічному періоді.

При масивній крововтраті зазвичай розвивається змішана гіпоксія, у результаті чого вивільняється низка ушкоджуючих субстанцій, що може спричинювати розвиток критичного стану. З урахуванням цього препаратами першого ряду для корекції системних метаболічних розладів є антигіпоксанти. Перспективним може бути препарат 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (Елфунат), що поєднує антиоксидантні властивості основи з антигіпоксичною активністю сукцинату. Основні фармакологічні ефекти Елфунату можна підсумувати так:

- активно реагує з перекисними радикалами білків і ліпідів;
- чинить модулюючу дію на деякі мембранозв'язані ферменти (фосфодіестеразу, аденілатциклазу), іонні канали;
- має гіполіпідемічну дію, знижує рівень перекисної модифікації ліпопротеїдів, зменшує в'язкість ліпідного шару клітинних мембран;
- блокує синтез деяких простагландинів, тромбоксану й лейкотрієнів;
- оптимізує енергосинтезуючі функції мітохондрій в умовах гіпоксії, покращує синаптичну передачу.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоânij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Чуб Сергій Леонідович, лаборант кафедри хірургії стоматологічного факультету, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: chub.mil.doc@gmail.com.

For correspondence: Chub Serhii Leonidovych, Laboratory Assistant at the Department of Surgery of Stomatological Faculty, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 02000; e-mail: chub.mil.doc@gmail.com

Таблиця 1. Етіологія і тяжкість цирозу печінки в пацієнтів другої групи

	Child-Pugh B	Child-Pugh C	Усього
Автоімунний ЦП	2	3	5
Вірусний ЦП	14	10	24
Криптогенний ЦП	2	2	4
Первинний біліарний ЦП	1	1	2
Усього	19	16	

Крім того, останні дослідження доводять можливість впливу на еритрон шляхом потенціювання вироблення еритропоєтину в умовах анемічного стресу [6, 9, 10].

### Матеріали та методи

З 2019 по 2020 рік проведено дослідження 105 пацієнтів із цирозом печінки, які надійшли в хірургічне відділення з кровотечею з ВРВС. Хворі були розподілені на 2 групи. У першу групу (n = 70) входили хворі з алкогольною етіологією ЦП, у представників другої групи (n = 35) були інші причини ЦП. Ступінь компенсаторної функції печінки оцінювався за шкалою Child-Pugh і мав такий розподіл: у першій групі 39 пацієнтів мали стадію B, 31 пацієнт — стадію C; у другій групі — 19 і 16 відповідно.

Хворим призначалася однакова фармакотерапія, що включала гемостатичні препарати, інгібітори протонної помпи, октреотид, гепатопротектори, препарати заліза, бета-блокатори. З метою корекції алкогольної енцефалопатії пацієнтам першої групи до основного лікування додавався препарат елфунат у добовій дозі 4 мг/кг маси тіла. Середня кількість днів стаціонарного лікування в обох групах не мала статистично значущих відмінностей і становила  $10,00 \pm 1,80$  у першій групі і  $10,00 \pm 1,32$  — у другій ( $p < 0,05$ ).

При переведенні в хірургічне відділення хворі були гемодинамічно стабільними, без ознак триваючої кро-

вотечі, рівень свідомості відповідно до The Glasgow Coma Scale був не менший за 12 балів.

Тяжкість енцефалопатії оцінювалася за шкалою West Haven [7].

Клінічні характеристики двох груп були описані за допомогою статистичних показників «центральна тенденція» і «розподіл частот». Параметричним методом порівняння двох незалежних груп за однією ознакою було визначення t-критерію Стьюдента, за кількома ознаками — тест Пірсона. Рівнем статистичної значущості в дослідженні вважався  $p > 0,05$ . Статистична обробка даних проводилася в IBM SPSS Statistics Base v. 22.

### Результати

Для оцінки неврологічного статусу в обох групах пацієнтів було запропоновано пройти тест зв'язку чисел у перший день лікування і перед випискою зі стаціонару. Відповідно до шкали тяжкості енцефалопатії West Haven також оцінювалися:

— стан свідомості: не змінено (1 бал), порушення ритму сну й неспання (2 бали), сомноленція (3 бали), сопор (4 бали);

— інтелектуальний статус: зниження концентрації уваги (1 бал), зниження здатності до лічби (2 бали), дезорієнтація в часі (3 бали), дезорієнтація в просторі (4 бали);

— поведінка: не змінено (1 бал), дратівливість (2 бали), апатія (3 бали), делірій (4 бали).

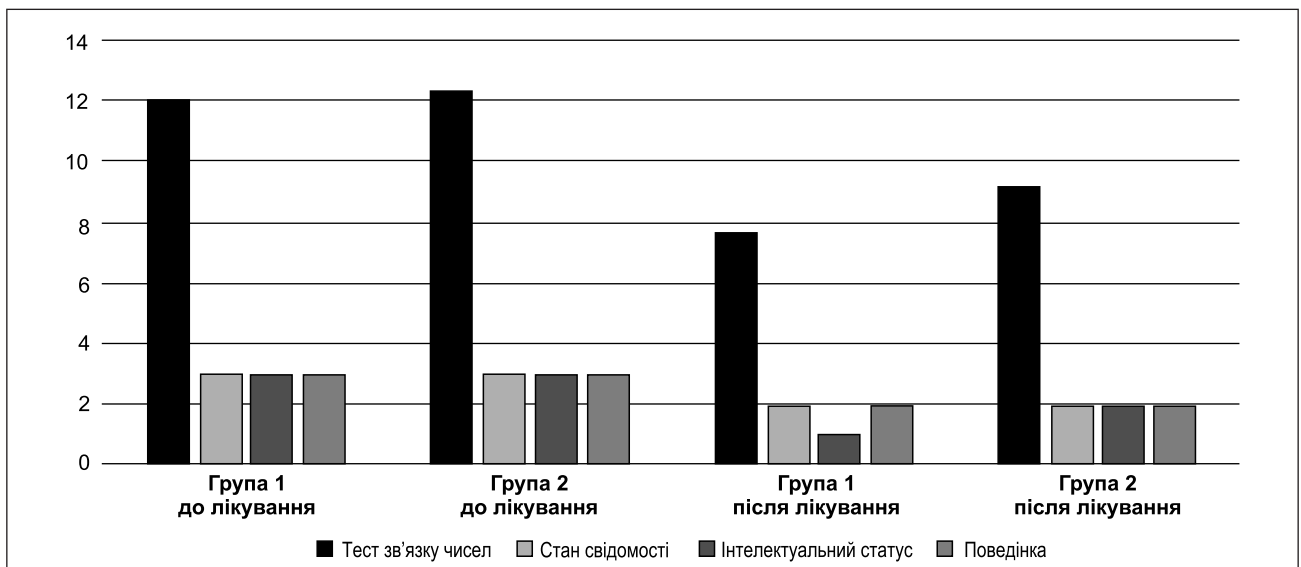


Рисунок 1

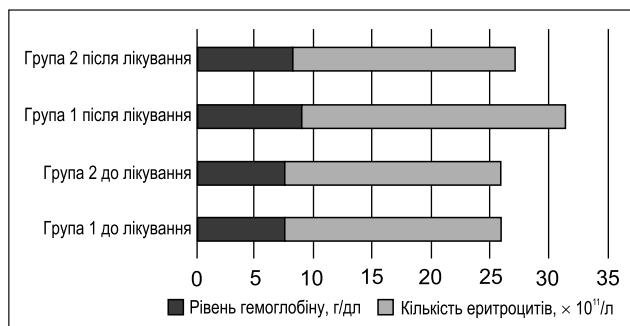


Рисунок 2

До початку лікування тест зв'язку чисел у першій і другій групах не був статистично значущим —  $118 \pm 18$  с проти  $119 \pm 12$  с, при цьому визначалися значущі зміни після лікування —  $77 \pm 9$  с проти  $92 \pm 11$  с відповідно ( $p < 0,05$ ).

Стан свідомості, інтелектуальний статус, поведінка в зведеній сумі балів після лікування були оцінені як позитивний результат без статистичної значущості між групами ( $p < 0,05$ ). Результати наведені на рис. 1.

Для оцінки ступеня стимуляції еритроциту проведено порівняння рівня еритроцитів і гемоглобіну крові.

Так, у першій групі пацієнтів у перший день лікування рівень гемоглобіну становив  $7,6 \pm 2,0$  г/дл, кількість еритроцитів —  $1,84 \pm 0,40 \cdot 10^{12}$ /л. У другій групі хворих значущих відмінностей не визначалося, рівень гемоглобіну —  $7,5 \pm 2,2$  г/дл, кількість еритроцитів —  $1,85 \pm 0,50 \cdot 10^{12}$ /л при рівні значущості  $p < 0,05$ . При виписці були вищі показники червоної крові в пацієнтів першої групи. Рівень гемоглобіну й кількість еритроцитів —  $9,0 \pm 1,2$  г/дл і  $2,25 \pm 0,30 \cdot 10^{12}$ /л відповідно. Тоді як у другій групі дані показники становили  $8,2 \pm 1,8$  г/дл і  $1,9 \pm 0,4 \cdot 10^{12}$ /л відповідно. Результати наведені на рис. 2.

## Висновки

2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (Елфунат) широко застосовується в клінічній практиці з метою корекції алкогольної енцефалопатії, компенсації впливу вільнорадикальних процесів у серці й мозку в умовах анемії. У проведеному дослідженні підтверджено стимулюючий вплив на еритроїдний паросток кісткового мозку при кровотечі з ВРВС, що може дозволити зменшити об'єми переливання компонентів крові в даній категорії хворих. Складний патогенез психоневрологічних змін у

мозку обстежених пацієнтів не тільки обумовлений анемією й хронічним споживанням алкоголю, але й обтяжений впливом підвищеного рівня аміаку в крові внаслідок печінкової недостатності. Перспективним напрямком подальших досліджень впливу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на еритропоез може бути оцінка ефективності при інших типах кровотеч і хронічній анемії.

## Список літератури

1. Bittencourt P.L., Strauss E., Farias A.Q., Mattos A.A., Lopes E.P. Variceal bleeding: update of recommendations from the Brazilian association of hepatology. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2017. 54(4). 349-355. DOI: 10.1590/s0004-2803.201700000-79.
2. Malinchoc M., Kamath P.S., Gordon F.D., Peine C.J., Rank J., Ter Borg P.C. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000. 31(4). 864-871. DOI: 10.1053/he.2000.5852.
3. De Franchis R.; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J. Hepatol*. 2015. 63(3). 743-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
4. Швед М.І., Паламар Т.О. Антиоксидантні ефекти емоксипіну у хворих із залізодефіцитною анемією. *Лікарська справа*. 1995. Вересень — грудень (9–12). С. 72-75.
5. Villanueva C., Colomo A., Bosch A., Concepción M., Hernandez-Gea V. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *New England Journal of Medicine*. 2013. 368(1). 11-21.
6. Мокляк Є.В., Власенко Н.О., Важнича О.М. Уміст еритропоетину при корекції похідним 3-гідроксипіридину гострого стресу з різним ступенем ушкодження системи еритроциту. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 2. С. 44-48.
7. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs*. 2019. 79. 5-9.
8. Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *Journal of hepatology*. 2017. 67. 399-411.
9. Власенко Н.О., Важнича О.М. Вплив 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату на регенераторну реакцію еритроциту при гострій крововтраті. *Фармацевтичний часопис*. 2013. 1.
10. Власенко Н.О. Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (мексидолу) на стан еритроциту при крововтраті та іммобілізаційному стресі (експериментальне дослідження): Автореф. дис... канд. фарм. наук. Харків, 2014.

Отримано/Received 26.04.2021

Рецензовано/Revised 07.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.05.2021 ■

M.I. Tutchenko<sup>1</sup>, S.L. Chub<sup>1</sup>, T.S. Trofimova<sup>1</sup>, H.H. Roshchin<sup>2</sup>, V.V. Ridzhok<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Kyiv City Clinical Emergency Hospital, Kyiv, Ukraine

### Elfunat in complex treatment of patients with portal hypertension in the early post-hemorrhagic period

**Abstract.** The paper deals with the results of the study of the effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (Elfunat) on erythroid lineage in patients with alcoholic liver cirrhosis and a history of gastroesophageal variceal bleeding. The study compared the impact on the central nervous system and

blood values. The results of this study are important for the management of anemia and encephalopathy in this category of patients.

**Keywords:** portal hypertension; liver cirrhosis; variceal bleeding; 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate