ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐ
ՀՐԱՄԱՆ

« 21 » փետրվար 2018 թ No 454 - Ա

ՑԻՌՈԶԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԱՍՑԻՏԻ, ՍՊՈՆՏԱՆ ԲԱԿՏԵՐԻԱԼ ՊԵՐԻՏՈՆԻՏԻ ԵՎ ՀԵՊԱՏՈՈՒԵՆԱԼ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԸ ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ

Հիմք ընդունելով «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենքի 19.3 հոդվածի 1-ին մասի 10-րդ կետը, Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2002 թվականի օգոստոսի 15-ի N 1300-Ն որոշման 12-րդ կետի «դ» ենթակետը,

ՀՐԱՄԱՅՈՒՄ ԵՄ՝

1.Հաստատել «Ցիռոզի ժամանակ ասցիտի, սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի և հեպատոռենալ համախտանիշի բուժման վերաբերյալ կլինիկական գործնական ուղեցույցը»-ը՝ համաձայն Հավելվածի:

2.Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի խորհրդական Արմեն Փարսադանյանին՝ սույն հրամանը հաստատումից հետո սեղմ ժամկետում ապահովել ուղեցույցի մուտքագրումը միասնական էլեկտրոնային առողջապահության համակարգ:

3. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության աշխատակազմի Հասարակայնության հետ կապերի բաժնի պետ Լ.Բաբախանյանին՝

Ապահովել սույն հրամանի տեղադրումը Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության պաշտոնական կայքում:

4.Հայաստանի Հանրապետության բժշկական կազմակերպությունների տնօրեններին՝ սույն հրամանով հաստատված ուղեցույցը ընդունել ի գիտություն:

5. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարարել Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի տեղակալ Ս.Խաչատրյանին:

Լ.ԱԼԹՈՒՆՅԱՆ

Հավելված
Հաստատված է
ՀՀ առողջապահության նախարարի
2018թ. փետրվարի 21 – ի թիվ 454 – Ա հրամանով

ՑԻՌՈԶԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԱՍՑԻՏԻ, ՍՊՈՆՏԱՆ ԲԱԿՏԵՐԻԱԼ ՊԵՐԻՏՈՆԻՏԻ ԵՎ ՀԵՊԱՏՈՌԵՆԱԼ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Ամփոփում

Նպատակ

Ուղեցույցը տրամադրում է ասցիտի, սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի և հեպատոռենալ համախտանիշի՝ արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված ախտորոշիչ, բուժական և կազմակերպչական գործառույթների մի ամբողջություն: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել լյարդի ցիռոզի՝ նշված բարդություններով մեծահասակ հիվանդների բուժման արդյունքները:

Մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Լյարդաբանական հայկական ասոցիացիայի անդամների կողմից: Փաստաթղթի համար հիմք են հանդիսացել «Journal of Hepatology» ամսագրում Լյարդի ուսումնասիրման եվրոպական ասոցիացիայի (European Association for the Study of the Liver - EASL) կողմից 2010 թ.-ին հրապարակված «Ցիռոզի ժամանակ ասցիտի, սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի և հեպատոռենալ համախտանիշի բուժման վերաբերյալ EASL կլինիկական գործնական ուղեցույց»-ի (EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal

syndrome in cirrhosis) նյութերը: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Տեղայնացման աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Լյարդաբանական հայկական ասոցիացիայի կողմից:

Ուղեցույցը նախատեսված է թերապևտների, գաստրոէնտերոլոգների, ընտանեկան բժիշկների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա՝ Ուղեցույցում լուսաբանվել են ասցիտի, սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի, հեպատոռենալ համախտանիշի սահմանումները, համաճարակաբանության, ախտորոշման և բուժման հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տրաբերակները և աուդիտի ցուցանիշները:

Հետևություններ

Ֆունկցիոնալ դիսպեպսիայի բուժման բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների վերաբերյալ միջազգային փորձագետների բազմանդամ խումբը եկել է համաձայնության: Չնայած այն փաստին, որ շատ խորհուրդներ ունեն թույլ ապացուցողական ուժ, այնուամենայնիվ այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը բարձր տարածվածությամբ և բարձր մահացությամբ վիճակների բուժման արդյունքների բարելավման հիմքն է:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, ուղեցույցներ, ախտորոշում, համաճարակաբանություն, բուժում, ցիռոզ, ասցիտ, հեպատոռենալ համախտանիշ, սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտ:

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողի և աշխատանքային խմբի անդամների հայտարարագրերը կցվում են:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի՝ որոշումներ ընդունելու հմտություններին առանձին հիվանդների բուժման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծ մասը կիրառելի է ինչպես առաջնային բուժօգնության օղակներ դիմած անձանց, այնպես էլ ոչ ԻԹԲ-ում հոսպիտալացված հիվանդների համար:

Բովանդակություն

Նախաբան
Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն
Սահմանումներ
Համաճարակաբանություն
1. Չբարդացած ասցիտ
    1.1. Ասցիտով հիվանդների հետազոտումը
    1.2. Ասցիտի ախտորոշումը
    1.3. Ասցիտով հիվանդների վերաբերյալ կանխատեսումները
    1.4. Չբարդացած ասցիտի բուժումը

1.5. Ասցիտով հիվանդներին հակացուցված դեղորայք

2. Ռեֆրակտեր ասցիտ

2.1. Ռեֆրակտեր ասցիտով հիվանդների գնահատումը

2.2. Ռեֆրակտեր ասցիտի բուժումը

3. Սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտ

3.1. Սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի ախտորոշում և բուժում

3.2. Երկրորդային սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի բուժում

3.3. Սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի կանխարգելում

4. Հիպոնատրիեմիա

4.1. Հիպոնատրիեմիայի բուժումը

5. Հեպատոռենալ համախտանիշ

5.1. Հեպատոռենալ համախտանիշի սահմանումը և ախտորոշումը

5.2. Հեպատոռենալ համախտանիշի ախտաֆիզիոլոգիան

5.3. Հեպատոռենալ համախտանիշի ռիկսի գործոնները և կանխատեսումը

5.4. Հեպատոռենալ համախտանիշի բուժումը

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Գրականության ցանկ

Ապացուցողական հիմքի և խորհրդատվության աստիճանները (ադապտացված GRADE համակարգից)

Հապավումներ

ՍԲՊ – սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտ

ՀՌՀ – հեպատոռենալ համախտանիշ

ՄԾՊ – մեծ ծավալով պարացենտեզ

ՇԱԱԳ - շիճուկ-ասցիտիկ հեղուկի ալբումինի գրադիենտ

PCR – պոլիմեռազ շղթայական ռեակցիա

ՉՏՊ - Չայլդ-Տուրկոտ-Պյուի սանդղակ

MELD - Տերմինալ լյարդային հիվանդությունների մոդել

ՀՊՇԽ - հետպարացենտեզային շրջանառության խանգարում

ՈՍՀԲԴ - ոչ ստերոիդային հակաբորբոքիչ դեղորայք

ՏՅՆՇ (TIPS)- տրանսյուգուլյար ներլյարդային պորտոսիստեմային շունտ

ՌՍ - ռեագենտային ստրիպներ

ԳԲԲ – գրամ-բացասական բակտերիաներ

ՀԴՀՈՀ - հակադիուրետիկ հորմոնի անհամապատասխան սեկրեցիայի համախտանիշ

ՍԵՎ - սուր երիկամային վնասում

Նախաբան

Ասցիտը հանդիսանում է ցիռոզի առավել հաճախ հանդիպող բարդությունը, և համակշռված ցիռոզով հիվանդների շուրջ 60%-ի մոտ ասցիտը զարգանում է հիվանդության 10 տարվա ընթացքում [1]: Ասցիտը զարգանում է միայն այն ժամանակ, երբ առաջացել է պորտալ հիպերտենզիա [2], և առաջին հերթին կապված է մեզի մեջ նատրիումի համապատասխան քանակի արտազատման անկարողության հետ, ինչը հանգեցնում է նատրիումի դրական հաշվեկշռի: Մեծաթիվ ապացուցողական տվյալներ կան այն մասին, որ երիկամներում նատրիումի պահումը ցիռոզով հիվանդների մոտ հանդիսանում է երկրորդային՝ զարկերակային ընդերային վազոդիլատացիայի հանդեպ: Սա պատճառ է դառնում զարկերակային արյան արդյունավետ ծավալի նվազման, զարկերակային, սիրտ-թոքային վոլյումոռեցեպտորների ակտիվացման, ինչպես նաև անոթասեղմիչ և նատրիում պահող համակարգերի հոմեոստատիկ ակտիվացման (այսինքն՝ սիմպաթիկ նյարդային և ռենին-անգիոտենզին-

ալդոստերոնային համակարգերի): Երիկամներում նատրիումի պահումը հանգեցնում է արտաբջջային հեղուկի քանակի կուտակման և ասցիտի ու այտուցի առաջացման [3-5]: Ցիռոզով հիվանդների մոտ ասցիտի զարգացումը պայմանավորված է ոչ ճիշտ կանխատեսմանբ և կյանքի որակի վատացմամբ [6,7]: Հետևապես, ասցիտով հիվանդների մոտ առհասարակ խրախուսվում է լյարդի փոխպատվաստումը: Ցիռոզով հիվանդների մոտ ասցիտի բուժումը հստակ հիմնավորված է, քանի որ հաջող բուժումը կարող է լավացնել հիվանդության ելքը:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Լյարդաբանական հայկական ասոցիացիայի անդամների կողմից: Գրականության աղբյուրներն ընտրվել են բանալի բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա: Որոնման ժամանակահատվածը եղել է 2007-ից 2016թթ.-ն: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցների ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, աղբյուրների՝ անգլերենով նշում: Տեղայնացման սկզբնաղբյուրներ է հանդիսացել «Journal of Hepatology» ամսագրում Լյարդի ուսումնասիրման եվրոպական ասոցիացիայի (European Association for the Study of the Liver - EASL) կողմից 2010 թ.-ին հրապարակված «Ցիռոզի ժամանակ ասցիտի, սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի և հեպատոռենալ համախտանիշի բուժման վերաբերյալ EASL կլինիկական գործնական ուղեցույց»-ը (EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis): Սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում ապացուցողական և խորհրդատվական մակարդակը գնահատվել է GRADE համակարգով (Խորհրդատվությունների գնահատման, մշակման և վերահսկման դասակարգ): Ապացուցողական ուժը դասակարգվել է երեք մակարդակով՝ A՝ բարձր, B՝ միջին, և C՝ ցածր ապացույց, իսկ խորհրդատվական մակարդակը՝ երկու աստիճանով՝ ուժեղ և թույլ

(տե՛ս Հավելված 1): Երբ հստակ ապացուցողական տվյալներ չեն եղել, խորհրդատվությունը հիմնվել է փորձագիտական կարծիքների միասնական եզրակացության վրա՝ հաշվի առնելով գրականության մեջ եղած տեսակետները, ինչպես նաև աշխատանքը գրող հանձնախմբի կողմից արված առաջարկությունները:

Տեղայնացման աշխատանքներն իրականացվել են՝ ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ միջմասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների համաձայնությունը: Սույն Ուղեցույցը ենթակա է պարբերական թարմացումների և խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Սահմանումներ

Ասցիտը որովայնամզի խոռոչում ազատ հեղուկի կուտակումն է: Ասցիտի միջազգային ակումբի չափանիշների համաձայն՝ ռեֆրակտեր ասցիտը սահմանվում է որպես «ասցիտ, որը չի կարող տեղաշարժվել, կամ որի վաղ կրկնումը (այսինքն՝ մեծ ծավալով պարացենտեզից հետո) չի կարող բավարար կերպով կանխվել դեղորայքային բուժման միջոցով» [11,56]:

Սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտը (ՍԲՊ) ասցիտիկ հեղուկի վարակն է՝ ներորովայնային վիրահատական բուժման ենթակա վարակման որևէ աղբյուրի բացակայության պայմաններում: Ցիռոզով հիվանդների մի փոքր տոկոսի մոտ կարող է զարգանալ պերիտոնիտ՝ ներորվայնային օրգանի պերֆորացիայի կամ բորբոքման հետևանքով. այս վիճակը կոչվում է երկրորդային բակտերիալ պերիտոնիտ:

Հեպատոռենալ համախտանիշը (ՀՌՀ) սահմանվում է որպես երիկամային անբավարարության առաջացում առաջընթաց լյարդային հիվանդությամբ հիվանդի մոտ՝ երիկամային անբավարարության հայտնաբերվող պատճառի բացակայության պայմաններում [56]:

Համաճարակաբանություն

Արևմտյան Եվրոպայում կամ ԱՄՆ-ում բժիաստատություններ դիմող, ասցիտով հիվանդների մոտավորապես 75%-ի մոտ առաջացնող պատճառը հանդիսանում է ցիռոզը, որի ժամանակ ասցիտի զարգացումը վկայում է վատ կանխատեսման մասին: Մահացությունը կազմում է մոտավորապես 40%՝ մեկ տարում, և 50%՝ 2 տարում [7]: Այն պահից, երբ ասցիտը դառնում է դեղորայքային բուժման հանդեպ ռեֆրակտեր, հիվանդների կյաքի տևողությունը ձգվում է մոտ 6 ամիս [7,56-59]:

ՍԲՊ-ն հանդիսանում է շատ հաճախակի հանդիպող բակտերիալ վարակ ցիռոզով և ասցիտով հիվանդների մոտ [10,105–107]: Երբ այն առաջին անգամ էր նկարագրվել, մահացությունը գերազանցում էր 90%-ը, սակայն վաղ ախտորոշման և բուժման շնորհիվ՝ այդ թիվը նվազել է՝ հասնելով մոտ 20%-ի [6,108]: Ցիռոզով և ասցիտով բոլոր հիվանդներն ունեն ՍԲՊ-ի բարձր ռիսկ, և ՍԲՊ-ով հիվանդացությունը ամբուլատոր բուժվողների մոտ կազմում է 1.5–3.5% [109,110], իսկ հոսպիտալացված բուժվողների մոտ՝ մոտ 10% [109]:

ՀՌՀ առաջանում է ՍԲՊ ունեցող հիվանդների գրեթե 30%-ի մոտ: ՀՌՀ-ի կանխատեսումը դեռ գոհացուցիչ չէ: ՀՌՀ-ով բոլոր հիվանդների կյանքի տևողության ցուցանիշը չի գերազանցում 3 ամիսը:

1. Չբարդացած ասցիտ

1.1. Ասցիտով հիվանդների հետազոտումը

Արևմտյան Եվրոպայում կամ ԱՄՆ-ում բժիաստատություններ դիմող, ասցիտով հիվանդների մոտավորապես 75%-ի մոտ առաջացնող պատճառը հանդիսանում է ցիռոզը: Մյուսների մոտ ասցիտի պատճառներն են չարորակ նորագոյացությունները, սրտային անբավարարությունը, տուբերկուլյոզը, ենթաստամոքսային գեղձի հիվանդությունները կամ այլ տարատեսակ հանգամանքներ:

1.2. Ասցիտի ախտորոշումը

Ասցիտով հիվանդի սկզբնական հետազոտումը պետք է ներառի անամնեզը, ֆիզիկալ քննությունը, որովայնի ուլտրաձայնային, ինչպես նաև լյարդի, երիկամների ֆունկցիայի լաբորատոր հետազոտությունները, շիճուկի և մեզի էլեկտրոլիտների և ասցիտիկ հեղուկի զննությունները:

Ասցիտի միջազգային ակումբն առաջարկել է կապել չբարդացած ասցիտի բուժման ընտրությունը ասցիտի դասակարգման հետ՝ քանակական չափանիշների հիման վրա (Աղյուսակ 1). Սույն ուղեցույցների հեղինակները համաձայն են այս առաջարկի հետ:

Աղյուսակ 1. Ասցիտի դասակարգումը և առաջարկվող բուժումը

Ասցիտի աստիճանը	**Սահմանումը**	**Բուժումը**
1 աստիճանի ասցիտ	Միայն ուլտրաձայնով հայտնաբերվող թեթև ասցիտ	Բուժում չկա
2 աստիճանի ասցիտ	Միջին ասցիտ՝ ակնհայտ միջին չափով սիմետրիկ որովայնի մեծացումով	Նատրիումի օգտագործման սահմանափակում և միզամուղներ
3 աստիճանի ասցիտ	Մեծ չափի ասցիտ՝ որովայնի չափերի արտահայտված մեծացումով	Մեծ ծավալի պարացենտեզ, որից հետո՝ նատրիումի օգտագործման սահմանափակում և միզամուղներ (եթե հիվանդի մոտ չկա ռեֆրակտեր ասցիտ)

Ասցիտի առնչությամբ հետազոտվող բոլոր հիվանդներին ցանկացած բուժում սկսելուց առաջ անհրաժեշտ է կատարել ախտորոշիչ պարացենտեզ՝ ասցիտիկ հեղուկի համապատասխան հետազոտությամբ, որպեսզի ժխտվեն ցիռոզից բացի ասցիտի այլ պատճառները, ինչպես նաև ցիռոզի դեպքում բացառվի սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտը (ՍԲՊ): Այն դեպքերում, երբ լյարդի ցիռոզի ախտորոշումը կլինիկորեն

ակնհայտ չէ, պորտալ հիպերտենզիայով պայմանավորված ասցիտը հեշտորեն կարող է տարբերակել այլ պատճառներով հարուցված ասցիտից՝ շիճուկ-ասցիտիկ հեղուկի ալբումինի գրադիենտի օգնությամբ (ՇԱԱԳ): Եթե ՇԱԱԳ մեծ է կամ հավասար 1.1 գ/դլ (կամ 11 գ/լ), ապա ասցիտը կարելի է վերագրել պորտալ հիպերտենզիային մոտավորապես 97% ճշտությամբ [8,9]: ՍԲՊ ռիսկը գնահատելու համար պետք է որոշել ասցիտիկ հեղուկի ամբողջական սպիտակուցի մակարդակը, քանի որ եթե այն ցածր է 15 գ/լ-ից, ապա այդպիսի հիվանդների մոտ առկա է ՍԲՊ-ի բարձր ռիսկ [10]:

Անհրաժեշտ է որոշել նեյտրոֆիլների քանակը՝ ՍԲՊ-ն ժխտելու նպատակով [10]: Բոլոր հիվանդների անկողնու մոտ արյան ցանքսի սրվակների մեջ պետք է կատարել ասցիտիկ հեղուկի ինոկուլյացիա (10 մլ): Այլ հետազոտությունները, ինչպիսիք են ամիլազան, ցիտոլոգիան, PCR և միկոբատկերիաների համար առանձնահատուկ ցանքսը, պետք է կատարվեն միայն այն դեպքերում, երբ ախտորոշումը պարզված չէ, կամ եթե կա պանկրեատիկ հիվանդության, չարորակ ուռուցքի կամ տուբերկուլյոզի կլինիկական կասկած [8-11]:

Խորհուրդներ.

Նոր սկսված, 2-րդ կամ 3-րդ աստիճանի ասցիտով բոլոր հիվանդների մոտ պետք է կատարվի ախտորոշիչ պարացենտեզ, ինչպես նաև բոլոր նրաց մոտ, ովքեր հոսպիտալացվել են ասցիտի վատացման կամ ցիռոզի ցանկացած բարդության պատճառով (Մակարդակ A1):

Սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտը բացառելու համար անհրաժեշտ է որոշել նեյտրոֆիլների քանակը և կատարել ասցիտիկ հեղուկի ցանքս (հիվանդի անկողնու մոտ արյան ցանքսի համար սրվակներում ինոկուլյացիայի միջոցով) (Մակարդակ A1):

Կարևոր է կատարել ասցիտիկ հեղուկի ամբողջական սպիտակուցի խտության որոշումը, քանի որ եթե այն ցածր է 15 գ/լ-ից, ապա այդ հիվանդներն ունեն ՍԲՊ-ի բարձր ռիսկ, և նրանց կարող է օգտակար լինել հակաբիոտիկային կանխարգելումը

(Մակարդակ A1):

Շիճուկ-ասցիտիկ հեղուկի ալբումինի գրադիենտի չափումը կարող է օգտակար լինել այն դեպքերում, երբ ցիռոզի ախտորոշումը կլինիկորեն ակնհայտ չէ, կամ եթե ցիռոզով հիվանդի ախտորոշման ընթացքում կասկած կա, որ ասցիտի պատճառը ցիռոզը չէ (Մակարդակ A2):

1.3. Ասցիտով հիվանդներիերի վերաբերյալ կանխատեսումները

Ցիռոզի ժամանակ ասցիտի զարգացումը խոսում է ոչ ճիշտ կանխատեսման մասին: Մահացությունը կազմում է մոտավորապես 40%՝ մեկ տարում, և 50%՝ 2 տարում [7]: Ոչ ճիշտ կանխատեսումը հետազոտման ընթացքում հետևյալ գործոնների հաշվի չառնելու արդյունք է՝ հիպոնատրիեմիա, ցածր զարկերակային ճնշում, բարձր շիճուկային կրեատինին և մեզում նատրիումի ցածր մակարդակ [7,12]: Այս գործոններն ընդգրկված չեն Չայլդ-Տուրկոտ-Պյուի սանդղակում (ՉՏՊ սանդղակ), և նրանցից միայն շիճուկային կրեատինինն է, որ մաս է կազմում Տերմինալ լյարդային հիվանդությունների մոդելում (MELD սանդղակ): Ավելին, քանի որ ցիռոզի ժամանակ շիճուկային կրեատինինը որոշակի սահմանափակումներ ունի՝ որպես կծիկային ֆիլտրացիայի արագությունը որոշելու գործիք [13], այս սանդղակները հավանաբար թերագնահատվում են ասցիտով հիվանդների մոտ մահացության ռիսկը որոշելիս [14]: Քանի որ մի շարք երկրներում լյարդի փոխպատվաստման ցուցումը հիմնված է MELD սանդղակի վրա, ասցիտով հիվանդները կարող են չստանալ համապատասխան առաջնահերթություն փոխպատվաստման ցուցակներում: Հետևապես կարիք կա ավելի արդյունավետ մեթոդների կիրառման՝ ասցիտով հիվանդների մոտ կանխատեսելիությունը գնահատելու համար:

Խորհուրդներ

Քանի որ 2-րդ կամ 3-րդ աստիճանի ասցիտի զարգացումը ցիռոզով հիվանդների մոտ աղերսվում է կյանքի տևողության նվազման հետ, լյարդի փոխպատվաստումը պետք է համարել որպես հնարավոր բուժման տարբերակ (Մակարդակ B1).

1.4. Չբարդացած ասցիտի բուժումը

Ցիռոզ և ասցիտ ունեցող հիվանդների մոտ առկա է լյարդի հիվանդության այլ բարդությունների բարձր ռիսկ, այդ թվում՝ ռեֆրակտեր ասցիտի, ՍԲՊ-ի, հիպոնատրիեմիայի կամ հեպատոռենալ սինդրոմի (ՀՌՍ): Այս բարդությունների բացակայության դեպքում ասցիտը որակվում է սրպես չբարդացած [11]:

1.4.1. 1-ին աստիճանի կամ թեթև ասցիտ

Առաջին աստիճանի ասցիտի բնական ընթացքի մասին տվյալներ չկան, և հայտնի չէ, թե որքան հաճախ է 1-ին աստիճանի կամ թեթև ասցիտով հիվանդների մոտ զարգանում 2-րդ կամ 3-րդ աստիճանի ասցիտ:

1.4.2. 2-րդ կամ միջին աստիճանի ասցիտ

Միջին աստիճանի ասցիտով հիվանդներին կարելի է բուժել ամբուլատոր և չհոսպիտալացնել, եթե չկան ցիռոզի այլ բարդություններ: Այսպիսի հիվանդների մեծ մասի մոտ նատրիումի դուրսբերումը երիկամներով խիստ խանգարված չէ, սակայն նատրիումի էքսկրեցիան նվազած է՝ նատրիումի օգտագործման համեմատ: Բուժումն ուղղված է երիկամներում նատրիումի պահման հակադարձմանը և դրական նատրիումական հաշվեկշռի ստացմանը: Դա արվում է՝ նվազեցնելով նատրիումի սպառումը և բարձրացնելով երիկամներով նատրիումի արտազատումը՝ միզամուղներ նշանակելով: Չնայած նրան, որ ուղղահայաց դիրք ընդունելն ակտիվացնում է նատրիումական համակարգերը և թեթևակի վատթարացնում է երիկամների պերֆուզիան [15], հարկադրական անկողնային ռեժիմը խորհուրդ չի տրվում, քանի որ չկան այնպիսի կլինիկական փորձարկումներ, որոնց գնահատման արդյունքում այդպիսի ռեժիմը լավացրել է ասցիտի դեղորայքային բուժման արդյունավետությունը:

1.4.2.1. Նատրիումի սահմանափակում

Բացասական նատրիումական հաշվեկշիռը կարող է ստացվել՝ նվազեցնելով սննդային աղի ընդունումը ասցիտ և ցիռոզ ունեցող հիվանդների 10-ից 20%-ի մոտ, հատկապես

այն անձանց դեպքում, ովքեր դիմում են իրենց կյանքում ասցիտի առաջին նախանշանների ի հայտ գալուն պես [16,17]: Նատրիումի սահմանափակումով և առանց դրա սննդակարգերը համեմատող, վերահսկվող կլինիկական փորձարկումներ չեն կատարվել, իսկ այն փորձարկումների տվյալները, որոնցում համեմատվել են նատրիումի սպառման սահմանափակումով տարբեր սննդակարգեր, հակասական արդյունքներ ունեն [17,18]: Չնայած դրան՝ ժամանակակից գերիշխող կարծիքն այն է, որ աղի՝ սննդով օգտագործումը պետք է միջին չափով սահմանափակվի (օրական մոտ 80–120 մմոլ նատրիում): Սննդային նատրիումի ավելի խիստ սահմանափակումը համարվում է ոչ անհրաժեշտ և նույնիսկ վնասակար, քանի որ այն կարող է վատթարացնել սնուցման վիճակը: Ներկայումս գոյություն չունեն այնպիսի տվյալներ, որոնք հաստատեն աղի կանխարգելիչ սահմանափակումը ասցիտ երբևէ չունեցած հիվանդների համար: Հեղուկների օգտագործումը պետք է սահմանափակվի միայն դիլուցիոն հիպոնատրիեմիայով հիվանդների համար:

Խորհուրդներ

Ասցիտի բուժման կարևոր բաղադրիչ է սննդային աղի սահմանափակումը (օրական 80–120 մմոլ նատրիումի սպառում, որը համապատասխանում է օրական 4.6–6.9 գ աղին) (Մակարդակ B1): Սա սովորաբար հավասարազոր է ավելացված աղի բացառումով և նախապատրաստված սննդից խուսափումով սննդակարգին:

Բավարար ապացուցողական հիմքեր չկան անկողնային ռեժիմ խորհուրդ տալու համար՝ որպես ասցիտի բուժման բաղադրամաս: Չկան նաև տվյալներ, որոնք կհիմնավորեին հեղուկների կիրառման սահմանափակումը այն հիվանդներրի մոտ, ովքեր ունեն ասցիտ և շիճուկում նատրիումի նորմալ մակարդակ (Մակարդակ B1).

1.4.2.2. Միզամուղներ

Ապացուցողական տվյալները ցույց են տալիս, որ ցիռոզով և ասցիտով հիվանդների մոտ երիկամներում նատրիումի պահումը գլխավորապես պայմանավորված է պրոքսիմալ և դիստալ խողովակներում նատրիումի բարձրացած հետներծծումով, և ոչ

թե նատրիումի ֆիլտրացիայի իջեցումով [19,20]: Պրոքսիմալ խողովակներում նատրիումի մեծացած հետներծծման միջնորդանյութերը դեռևս լիակատար բացահայտված չեն, իսկ դիստալ խողովակներում նատրիումի բարձրացած ռեաբսորբացիան առավելապես կապված է հիպերալդոստերոնիզմի հետ [21]: Ասցիտի բուժման համար ալդոստերոնի անտագոնիստներն ավելի արդյունավետ են, քան կանթային միզամուղները, և հանդիսանում են ընտրության դիուրետիկներ [22]: Ալդոստերոնը խթանում է երիկամներում նատրիումի հետներծծումը՝ բարձրացնելով ինչպես գլխավոր բջիջների լյումինալ թաղանթի թափանցելիությունը նատրիումի նկատմամբ, այնպես էլ բազոլատերալ թաղանթում Na/K ԱԵՖ-ազ պոմպի ակտիվությունը: Քանի որ ալդոստերոնի ազդեցությունը դանդաղ է՝ սկզբում ցիտոզոլային, հետո կորիզային ռեցեպտորի հետ ներգործության պատճառով, ապա հակաալդոստերոնային դեղորայքի չափաբաժինը պետք է բարձրացնել յուրաքանչյուր 7 օրը մեկ: Ամիլորիդը՝ հավաքող խողովակում ազդող միզամուղը, պակաս արդյունավետ է, քան ալդոստերոնի անտագոնիստները, և պետք է կիրառվի միայն այն հիվանդների համար, ովքեր դրսևորում են կողմնակի ծանր ազդեցություններ՝ ալդեստերոնի անտագոնիստներից [23]:

Ասցիտի բուժման վերաբերյալ երկար ժամանակ վիճահարույց է մնում այն հարցը, թե արդյոք ալդոստերոնի անտագոնիստները պետք է նշանակվեն առանձին, թե՞ կանթային միզամուղների հետ զուգակցված (այսինքն՝ ֆուրոսեմիդի): Բուժման լավագույն տարբերակ են համարվել երկու հետազոտությունների արդյունքներ՝ կա՛մ ալդոստերոնի անտագոնիստներ ամեն 7 օրը մեկ՝ դեղաչափի քիչ-քիչ ավելացումով (100–400 մգ/օր՝ յուրաքանչյուր անգամ ավելացնելով 100 մգ/օր), կա՛մ ֆուրոսեմիդ (40-160 մգ/օր, յուրաքանչյուր անգամ 40 մգ/օր): Այն ավելացվում է միայն այն հիվանդների համար, ովքեր չեն արձագանքում ալդոստերոնի անտագոնիստների բարձր դեղաչափերին, կամ էլ ընդունում են համակցված թերապիա ալդոստերոնի անտագոնիստներով և ֆուրոսեմիդով բուժման սկզբից (100 և 40 մգ/օր՝ բարձրացնելով աստիճանական կերպով ամեն 7 օրը մեկ, եթե արձագանք չկա, մինչև 400 և 160 մգ/օր) [24,25]: Այս հետազոտությունները չհամընկնող արդյունքներ արձանագրեցին, ինչը

հավանաբար բացատրվում է հետազոտված հիվանդների պոպուլյացիաների տարբերություններով. այն առավել ցայտուն դրսևորվել էր հատկապես երկու հետազոտություններում ընդգրկված հիվանդների տոկոսային հարաբերության տարբերությամբ, որոնց մոտ գրանցվել էր ասցիտի առաջին աստիճան [26]: Այս հետազոտություններից կարելի է եզրակացնել, որ ալդոստերոնի անտագոնիստների և ֆուրոսեմիդի զուգակցման վրա հիմնված միզամուղային սխեման առավել համապատասխան է կրկնվող ասցիտով, և ոչ թե առաջին անգամ ի հայտ եկած ասցիտով հիվանդների համար: Հիվանդների այս վերջին խումբը պետք է ստանա միայն ալդոստերոնի անտագոնիստ (այսինքն՝ սպիրոնոլակտոն 100 մգ/օր) բուժման սկզբից, և դեղաչափը պետք է աստիճանաբար բարձրացվի յուրաքանչյուր 7 օրը մեկ՝ մինչև 400 մգ/օր, եթե արձագանք չլինի, ինչը բացառվում է:

Բոլոր հիվանդների մոտ միզամուղների դեղաչափը պետք է կարգավորել այնպես, որ քաշի նվազեցումը լինի 05 կգ/օր-ից ոչ ավել, եթե չկան պերիֆերիկ այտուցներ, և 1 կգ/օր, եթե կան այտուցներ, որպեսզի կանխվի միզամուղների հետևանքով առաջացած երիկամային անբավարարությունը և հիպոնատրիեմիան [27]: Ասցիտի տեղաշարժից հետո միզամուղների դեղաչափը պետք է նվազեցնել այնպես, որ հիվանդի մոտ պահպանվի նվազագույն ասցիտը կամ բացառվի այն, որպեսզի հնարավոր լինի խուսափել միզամուղներից հարուցված բարդություններից: Ալկոհոլային ցիռոզով հիվանդների ասցիտի վերահսկման համար չափազանց կարևոր է ալկոհոլի նկատմամբ ժուժկալության դրսևորումը:

1.4.2.3. Միզամուղներով բուժման բարդությունները

Միզամուղների օգտագործումը կարող է աղերսվել այնպիսի ծանր բարդությունների հետ, ինչպիսիք են երիկամային անբավարարությունը, լյարդային էնցեֆալոպաթիան, էլեկտրոլիտային խանգարումները, գինեկոմաստիան և մկանային կծկումները [20-29]: Միզամուղներից հարուցված երիկամային անբավարարությունը առավել հաճախ առաջանում է ներանոթային արյան ծավալի նվազումով, որը սովորաբար միզամուղների չարաշահման հետևանք է [27]: Միզամուղներով թերապիան

ավանդաբար համարվում է լյարդային էնցեֆալոպաթիայի հրահրող գործոն, սակայն դրա մեխանիզմն անհայտ է: Եթե հիվանդը ստանում է միայն կանթային միզամուղներ, ապա կարող է զարգանալ հիպոկալիեմիա: Հիպերկալիեմիան կարող է առաջանալ որպես հետևանք՝ միայն ալդոստերոնի անտագոնիստներով կամ այլ կալիում-պահանող միզամուղներով բուժման դեպքում, հատկապես՝ երիկամային ֆունկցիայի խանգարումով հիվանդների մոտ: Հիպոնատրիեմիան հանդիսանում է միզամուղներով բուժման հաճախակի հանդիպող մեկ այլ բարդություն: Հիպոնատրիեմիայի այն մակարդակը, որի դեպքում անհրաժեշտ է միզամուղների դադարեցում, վիճահարույց է: Համենայնդեպս փորձագետների մեծ մասը համաձայն է, որ միզամուղների կիրառումը պետք է ժամանակավորապես դադարեցնել այն հիվանդների համար, ում շիճուկային նատրիումի մակարդակը նվազում է 120–125 մմոլ/լ-ից: Գինեկոմաստիան հաճախ է հանդիպում ալդոստերոնի անտագոնիստներով բուժման ընթացքում, սակայն թերապիայի դադարեցում այն սովորաբար չի պահանջում: Վերջապես, միզամուղները կարող են առաջացնել մկանային կծկանքներ [28,29]: Եթե դրանք ուժգին են, ապա միզամուղների դեղաչափը պետք է նվազեցվի կամ դադարեցվի, իսկ ալբումինի ներարկումը կարող է բարերար ազդեցություն ունենալ [29]:

Հիվանդների մեծ մասի մոտ միզամուղներից առաջացած բարդությունները զարգանում են բուժման առաջին շաբաթների ընթացքում [24]: Հետևաբար այս ժամանակահատվածում պետք է հաճախակի կատարել շիճուկի կրեատինինի, նատրիումի և կալիումի մակարդակների չափում: Մեզում նատրիումի ռուտին չափումն անհրաժեշտ չէ, բացի այն հիվանդներից, ովքեր բուժմանը համապատասխանաբար չեն արձագանքում, և որոնց մոտ մեզի նատրիումը հնարավորություն է տալիս գնահատել միզամուղների հանդեպ նատրիուրետիկ պատասխանը:

Խորհուրդներ

Այն հիվանդները, ովքեր ունեն 2-րդ (միջին) աստիճանի ասցիտի սկզբնական

վիճակ, պետք է ստանան ալդոստերոնի անտագոնիստ՝ սպիրոնոլակտոն, մոնոթերապիայի ձևով՝ սկսելով 100 մգ/օր դեղաչափից և բարձրացնելով այն ամեն 7 օրը մեկ, աստիճանաբար (100 մգ ամեն անգամ)՝ մինչև առավելագույնը 400 մգ/օր, եթե չկա համապատասխան արձագանք (Մակարդակ A1): Եթե հիվանդը բուժման ընթացքում դրականորեն չի արձագանքում ալդոստերոնի անտագոնիստի կիրառմանը, ինչը բնութագրվում է մարմնի քաշի նվազումով՝ շաբաթական մինչև 2 կգ, կամ եթե հիվանդի մոտ զարգանում է հիպերկալիեմիա, ապա պետք է ավելացնել ֆուրոսեմիդ՝ աստիճանական դեղաչափի բարձրացումով՝ սկսած օրական 40 մգ-ից մինչև առավելագույնը 160 մգ (40 մգ քայլային բարձրացումներով): Հիվանդները պետք է հաճախակի ենթարկվեն կլինիկական և բիոքիմիական վերահսկողության, հատկապես՝ բուժման առաջին ամսվա ընթացքում (Մակարդակ A1):

Ռեցիդիվող ասցիտով հիվանդները պետք է ստանան զուգակցված բուժում՝ ալդոստերոնի անտագոնիստ և ֆուրոսեմիդ, որոնց դեղաչափը պետք է աստիճանաբար բարձրացնել՝ բուժման ընթացքից ելնելով , ինչպես բացատրված է վերևում (Մակարդակ A1):

Միզամուղներով թերապիայի ժամանակ առաջարկվող առավելագույն քաշի կորուստը պետք է լինի 0.5 կգ/օր՝ առանց այտուցների, և 1 կգ/օր՝ այտուցներով հիվանդների համար (Մակարդակ A1):

Երկարաժամկետ բուժման նպատակն է միզամուղների նվազագույն դեղաչափով պահպանել հիվանդների կայուն՝առանց ասցիտի վիճակը: Հետևաբար, երբ ասցիտը հիմնականում վերանում է, միզամուղների դեղաչափը պետք է նվազեցնել, իսկ հետագայում առաջին իսկ հնարավորության դեպքում նաև դադարեցնել դրանց կիրառումը (Մակարդակ B1):

Միզամուղներով բուժումը սկսելիս պետք է զգուշություն ցուցաբերել երիկամային ֆունկցիայի խանգարում, հիպոնատրիեմիա կամ շիճուկում կալիումի մակարդակի

շեղումներ ունեցող հիվանդների դեպքում, և հաճախակի կատարել կլինիկական և բիոքիմիական վերահսկողություն : Ապացուցողական բավարար տվյալներ չկան այն մասին, թե որն է երիկամային ֆունկցիայի խանգարման կամ հիպոնատրիեմիայի ծանրության այն աստիճանը, որի դեպքում միզամուղներով թերապիայի սկսելը հակացուցված է: Մինչ միզամուղներով բուժումն սկսելը անհրաժեշտ է շտկել շիճուկում կալիումի մակարդակը: Միզամուղներն առհասարակ հակացուցված են բացահայտ լյարդային էնցեֆալոպաթիայով հիվանդներին (Մակարդակ B1):

Բոլոր միզամուղների գործածությունը պետք է դադարեցվի, եթե կա ծանր հիպոնատրիեմիա (շիճուկում նատրիումի քանակը <120 մմոլ/լ), ծավալվող երիկամային անբավարարություն, վատթարացող լյարդային էնցեֆալոպաթիա կամ հիվանդին անգործունակ դարձնող մկանային կծկանքներ (Մակարդակ B1):

Ֆուրոսեմիդը պետք է դադարեցնել, երբ կա ծանր հիպոկալիեմիա (<3 մմոլ/լ): Ալդոստերոնի անտագոնիստները պետք է դադարեցվեն, եթե հիվանդի մոտ զարգանում է ծանր հիպերկալիեմիա (շիճուկում կալիումի մակարդակը >6 մմոլ/լ) (Մակարդակ B1):

1.4.3. 3-րդ աստիճանի կամ մեծ ասցիտ

Մեծ ծավալով պարացենտեզը (ՄԾՊ) հանդիսանում է 3-րդ աստիճանի ասցիտով հիվանդների բուժման ընտրության մեթոդը: Հետազոտությունների արդյունքում, որտեղ համեմատվել են ՄԾՊ-ի՝ միզամուղների հետ կրառման ցուցանիշները 3-րդ աստիճանի ասցիտով հիվանդների մոտ, ստացվել են տվյալներ, որոնք կարելի է ամփոփել հետևյալ կերպ [30-36].

(1) ՄԾՊ-ի և ալբումինի ինֆուզիայի զուգակցումն ավելի արդյունավետ է, քան միզամուղներով զուգակցումը, և անառարկելիորեն նվազեցնում է հիվանդանոցում բուժման տևողությունը:

(2) ՄԾՊ-ի և ալբումինի զուգակցումն ավելի անվտանգ է, քան միզամուղներով զուգակցումը. հետազոտությունների մեծ մասում ՄԾՊ-ով բուժված հիվանդների մոտ հիպոնատրիեմիան, երիկամային ֆունկցիայի խանգարումը և լյարդային էնցեֆալոպաթիան ավելի հազվադեպ են հանդիպում, քան միզամուղներով բուժվածների խմբերում:

(3) Երկու մոտեցումների միջև՝ հիվանդանոց կրկնակի ընդունման կամ ապրելիության առումով, տարբերություններ չեն գրանցվել:

(4) ՄԾՊ-ն հանդիսանում է անվտանգ միջամտություն, և չափազանց ցածր է տեղային այնպիսի բարդությունների ռիսկը, ինչպիսիք են արյունահոսությունը կամ աղիքի պերֆորացիան [37]:

Ասցիտիկ հեղուկի մեծ ծավալի հեռացումը կապված է արյան շրջանառության խանգարման հետ, որը բնութագրվում է արդյունավետ շրջանառվող արյան ծավալի նվազումով: Այս վիճակը հայտնի է որպես հետպարացենտեզային շրջանառության խանգարում (ՀՊՇԽ) [31,36,38]: Ապացուցողական որոշակի տվյալներն այն մասին են վկայում, որ այսպիսի խանգարումը կամ մեխանիզմները, որոնք ակտիվանում են արյան շրջանառությունը պատշաճ մակարդակին պահպանելու համար, ցիռոտիկ հիվանդների մոտ ունենում են վնասակար հետևանքներ: Արյան շրջանառության խանգարումը առաջին հերթին առնչվում է ասցիտի արագ, կրկնակի կուտակման հետ [35]: Երկրորդ՝ մոտավորապես 20 տոկոս հիվանդների մոտ առաջանում է ՀՌՀ կամ ջրի պահում, որը հանգեցնում է դիլյուցիոն հիպոնատրիեմիայի [31]: Երրորդ՝ ՄԾՊ-ից հետո շրջանառության խանգարումով հիվանդների մոտ բարձրանում է դռներակային ճնշումը, հավանաբար այն պատճառով, որ լյարդի անոթային ցանցի վրա անոթասեղմիչ նյութերի ազդեցության հետևանքով բարձրանում է ներլյարդային դիմադրողականությունը [39]: Վերջապես, արյան շրջանառության խանգարման զարգացմանը զուգընթաց դիտվում է կյանքի տևողության կարճացում [36]:

ՄԾՊ-ից հետո արյան շրջանառության խանգարման կանխարգելման

ամենաարդյունավետ մեթոդը հանդիսանում է ալբումինի նշանակումը: Ալբումինն ավելի արդյունավետ է ՀՊՇԽ-ի կանխարգելման համար, քան այլ հեղուկները (դեքստրան-70, պոլիգելին) [36]: Եթե հեռացվում է 5 լ-ից պակաս ասցիտիկ հեղուկ, ապա դեքստրան-70-ը (8 գ/լ հեռացված ասցիտիկ հեղուկի հաշվարկով) կամ պոլիգելինը (150 մլ/լ հեռացված ասցիտիկ հեղուկի հաշվարկով) ցուցաբերում են ալբումինին հավասար արդյունավետություն: Ակայն ալբումինն այս հեղուկներից ավելի արդյունավետ է այն դեպքում, երբ հեռացվում է 5 լ-ից ավելի ասցիտիկ հեղուկ [36]: Չնայած այսպիսի արդյունավետությանը՝ կյանքի տևողության տարբերություն ալբումին ստացող հիվանդների մոտ ռանդոմիզացված տվյալներով չի արձանագրվել՝ այլ պլազմայի փոխարինիչ հեղուկներ ստացող հիվանդների հետ համեմատած [36,40,41]: Ալբումինի բարենպաստ ազդեցությունը կյանքի տևողության վրա ցուցադրելու համար պետք են ավելի մեծածավալ փորձարկումներ: Հետազոտություններ չեն իրականացվել այն ուղղությամբ, թե որքան արագ և երբ պետք է նշանակել ալբումինը ՄԾՊ ստացող հիվանդներին: Ուստի խորհուրդ է տրվում նրա նշանակումն անել դանդաղ, որպեսզի հնարավոր լինի խուսափել սրտի գերծանրաբեռնումից՝ հաշվի առնելով լատենտ ցիռոտիկ կարդիոմիոպաթիայի առկայությունը, և ՄԾՊ-ի վերջում, երբ հեռացված ասցիտիկ հեղուկի քանակը հայտնի է, և ավելացված սրտային արտամղման ծավալն սկսում է վերադառնալ սկզբնական մակարդակին [42]:

Ինչ վերաբերում է պլազմայի այլընտրանքային փոխարինիչներին, պետք է նշել, որ պոլիգելինն այլևս չի կիրառվում շատ երկրներում՝ պրիոնների փոխանցման հնարավոր ռիսկի պատճառով: Չնայած նրան, որ որոշ տվյալների համաձայն՝ ֆիզլուծույթի կիրառումը կապված չէ ՀՊՇԽ-ի բարձր ռիսկի հետ՝ փոքր ծավալի պարացենտեզից հետո [40], չկան ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ, որոնք կհամեմատեին ֆիզլուծույթը ալբումինի հետ՝ 5 լ-ից պակաս պարացենտեզ պահանջող հիվանդների համար: Քիչ են նաև որպես պլազմայի փոխարինիչ օսլայի օգտագործման վերաբերյալ տվյալները ցիռոզով և 3-րդ աստիճանի ասցիտով ՄԾՊ ստացող հիվանդների մոտ, սակայն որոշ մտավախություններ կան, որ օսլան ունակ է հրահրել երիկամային անբավարարություն [43] և օսլայի լյարդային կուտակում [44]:

Ավելին, վերջերս կատարված առողջապահական-տնտեսագիտական վերլուծության տվյալներով հիմնավորվել է, որ գնային առավելությամբ պայմանավորված՝ ավելի արդյունավետ է ՄԾՊ-ից հետո օգտագործել ալբումին, քան այլընտրանքային, ավելի էժան պլազմայի փոխարինիչներ, քանի որ պարացենտեզից հետո ալբումինի օգտագործման դեպքում առաջին 30 օրում դիտվում է լյարդային բարդությունների ավելի ցածր քանակ [41]:

Չնայած նրան, որ ցիռոզով հիվանդների մոտ մեծ ասցիտի դեպքում ՄԾՊ-ն համարվում է ընտրության բուժում, կարևոր է հասկանալ, որ այն չի ազդում այս վիճակի հիմքում ընկած պատճառի վրա, որը հանդիսանում է երիկամներում նատրիումի պահպանումը, ինչպես նաև լյարդի պահպանումը: Հետևապես ՄԾՊ-ով բուժված հիվանդներին անհրաժեշտ է նշանակել միզամուղներ ասցիտիկ հեղուկը հեռացնելուց հետո, որպեսզի հնարավոր լինի կանխել ասցիտի կրկնակի կուտակումը [45]:

ՄԾՊ-ն պետք է կատարվի խիստ մանրէազերծման պայմաններում՝ օգտագործելով միանգամյա օգտագործման մանրէազերծ նյութեր: Ընդունված մոտեցում է, որ ՄԾՊ-ին հակացուցումներ չկան՝ բացառությամբ տեղայնացված ասցիտի, չնայած որ հետազոտությունները բացառել են հիվանդների տարբեր ենթախմբեր: ՄԾՊ-ից հետո հեմոռագիկ բարդությունները հազվադեպ են: Մեկ հետազոտության տվյալներով, որում ընդգրկված էին նաև այնպիսի հիվանդներ, ում INR >1.5 էր, թրոմբոցիտների քանակը՝ <50,000/լ, պարացենտեզի ենթարկված 142 հիվանդներից միայն երկուսի մոտ էր դիտվել փոքր մաշկային արյունահոսություն [46]: Այլ հետազոտություններում ևս ՄԾՊ-ից հետո արյունահոսութան հաճախությունը կոագուլոպաթիայով հիվանդների մոտ նույնպես ցածր է եղել. այդ տվյալները չեն հիմնավորում կոագուլոպաթիայի աստիճանի և արյունահոսության ռիսկի միջև կապի գոյությունը [37]: Այսպիսով, գոյություն չունեն տվյալներ, որոնք կհիմնավորեն ՄԾՊ-ից առաջ թարմ, սառեցված պլազմայի կամ թրոմբոցիտար զանգվածի կիրառումը, այնուամենայնիվ շատ կենտրոններում այս բաղադրիչները տրվում են ծանր կոագուլոպաթիայի (պրոթրոմբինային ինդեքսը < 40%) կամ թրոմբոցիտոպենիայի (< 40,000/լ) պարագայում: Չնայած այս ամենին՝ ծանր

կոագուլոպաթիայով հիվանդների բուժման ընթացքում պետք է ցուցաբերել անհրաժեշտ զգուշություն, և ՄԾՊ-ից հնարավորինս խուսափել՝ դիսեմինացված ներանոթային մակարդման համախտանիշի առկայության դեպքում:

Խորհուրդներ

Մեծ ծավալի պարացենտեզը (ՄԾՊ) հանդիսանում է մեծ (3-րդ աստիճանի) ասցիտով հիվանդտների համար առաջին շարքի բուժում (Մակարդակ A1): ՄԾՊ-ն պետք է կատարվի մեկ սեանսի ընթացքում (Մակարդակ A1):

ՄԾՊ-ն պետք է կատարվի ալբումինի ներարկման հետ միասին (8 գ՝ ասցիտիկ հեղուկի յուրաքանչյուր հեռացված 1 լ-ի հաշվարկով), որպեսզի կանխվի ՄԾՊ-ից հետո արյան շրջանառության խանգարումը:

Եթե հիվանդի մոտ կատարվում է ՄԾՊ՝ ասցիտի <5լ-ի հեռացումով, ապա հետպարացենտեզային շրջանառության խանգարման զարգացման ռիսկը նրա մոտ ցածր է: Չնայած դրան՝ ընդունված է այն տեսակետը, որ այդպիսի հիվանդներին, միևնույն է, պետք է նշանակել ալբումին, քանի որ այլընտրանքային պլազմայի փոխարինիչների օգտագործումը որոշակի մտավախությունների տեղիք է տալիս (Մակարդակ B1):

ՄԾՊ-ից հետո հիվանդները պետք է ստանան միզամուղների այն նվազագույն դեղաչափը, որն անհրաժեշտ է ասցիտի կրկին կուտակումը կանխելու համար (Մակարդակ A1):

1.5. Ասցիտով հիվանդներին հակացուցված դեղորայք

Ցիռոզով և ասցիտով հիվանդներին ոչ ստերոիդային հակաբորբոքիչ դեղորայքի (ՈՍՀԲԴ) նշանակումը, ինչպես օրինակ՝ ինդոմետացինի, իբուպրոֆենի, ասպիրինի, սուլինդակի, կապված է այնպիսի բարդությունների զարգացման բարձր ռիսկի հետ, ինչպիսիք են սուր երիկամային անբավարարությունը, հիպոնատրիեմիան և միզամուղների հանդեպ կայունությունը [47]: Կծիկային ֆիլտրացիայի արագության

նվազման պատճառն է երիկամների պերֆուզիայի վատթարացումը, որը երիկամներում պրոստագլանդինների սինթեզի արգելակման հետևանք է: Այսպիսով, ՈՍՀԲԴ-ն չպետք է կիրառվի ցիռոզով և ասցիտով հիվանդների բուժման դեպքում: Սա չափազանց կարևոր թերապևտիկ սահմանափակում է այսպիսի հիվանդների համար, որոնց բուժման ընթացքում ցավազրկողների կիրառման անհրաժեշտություն է առաջանում: Նախնական տվյալների համաձայն՝ ցիկլօքսիգենազա-2-ի սելեկտիվ պաշարիչների կարճատև նշանակումը չի վատթարացնում երիկամների ֆունկցիան և միզամուղների հանդեպ արձագանքը: Այնուամենայնիվ, հետագա հետազոտությունների անհրաժեշտություն կա, քանի որ այս դեղորայքի անվտանգությունը հաստատման կարիք ունի [48]:

Ցիռոզով և ասցիտով հիվանդների բուժման ընթացքում պետք է խուսափել անգիոտենզին-փոխարկող ֆերմենտի պաշարիչների օգտագործումից, նույնիսկ ցածր դեղաչափերով, քանի որ դրանք կարող են առաջացնել զարկերակային հիպոթենզիա [49] և երիկամային անբավարարություն [50]: Նույն կերպով՝ a_1-ադրեներգիկ պաշարիչները, օր.՝ պրազոզինը, պետք է օգտագործել մեծ զգուշությամբ, որովհետև չնայած պորտալ ճնշման իջեցմանը՝ դրանք կարող են ավելի վատացնել երիկամներում ջրի և նատրիումի պահումը և որպես հետևանք՝ ավելացնել ասցիտը կամ այտուցները [51]:Սրտանոթային դեղորայքից դիպիրիդամոլը պետք է զգուշությամբ կիրառվի, քանի որ այն կարող է երիկամային անբավարարության պատճառ հանդիսանալ [52]: Բակտերիալ վարակների բուժման համար պետք է խուսափել ամինոգլիկոզիդների՝ ինչպես մոնոթերապիայի, այնպես էլ ամպիցիլինի, ցեֆալոտինի կամ մեզլոցիլինի հետ համակցումով կիրառումից, որովհետև դրանք նպաստում են նեֆրոտոքսիկության՝ բարձր տոկոսի առաջացմանը [53,54]:

Հոսպիտալացված հիվանդների ընդհանուր պոպուլյացիայում երիկամային ֆունկցիայի խանգարման հաճախակի պատճառ է հանդիսանում կոնտրաստային նյութերից առաջացած երիկամային անբավարարությունը: Անշուշտ, արդեն նշվել է, որ երիկամային անբավարարության այս տեսակի առաջացման համար ցիռոզը և ասցիտը՝

նորմալ երիկամային ֆունկցիայի պարագայում, չեն հանդիսանում ռիսկի գործոն [55]: Այնուամենայնիվ, չի կարելի բացառել այն հնարավորությունը, որ կոնտրաստային նյութի ներարկումը արդեն իսկ երիկամային անբավարարություն ունեցող հիվանդների մոտ կարող է առաջացնել երիկամային ֆունկցիայի հետագա վատթարացում:

Խորհուրդներ

Ոչ ստերոիդային հակաբորբոքիչ դեղորայքը (ՈՍՀԲԴ) հակացուցված է ասցիտով հիվանդներին, քանի որ առկա է նատրիումի պահման ավելացման, հիպոնատրիեմիայի և երիկամային անբավարարության զարգացման բարձր ռիսկ (Մակարդակ A1):

Զարկերակային ճնշումը կամ երիկամների արյան հոսքը իջեցնող այնպիսի դեղերը, ինչպիսիք են ԱՓՖ ինհիբիտորները, անգիոտենզին II անտագոնիստները կամ ալֆա-1 ադրենոռեցեպտորների պաշարիչները, ընդհանրապես չպետք է օգտագործվեն ասցիտով հիվանդների համար՝ երիկամային ֆունկցիայի վատթարացման ռիսկի բարձրացման պատճառով (Մակարդակ A1):

Ամինոգլիկոզիդների կիրառումը կապված է երիկամային անբավարարության բարձրացած ռիսկի հետ: Հետևաբար դրանք պետք է կիրառվեն բակտերիալ վարակ ունեցող այն հիվանդների համար, ովքեր չեն կարող ստանալ այլ հակաբիոտիկներով բուժում (Մակարդակ A1):

Ասցիտով այն հիվանդների բուժման ընթացքում, ովքեր չունեն երիկամային անբավարարություն, կոնտրաստային նյութերի օգտագործումը չի աղերսվում երիկամային ֆունկցիայի վատթարացման ռիսկի հետ (Մակարդակ B1): Երիկամային անբավարարություն ունեցող հիվանդների համար տվյալները բավարար չեն: Այնուամենայնիվ, կոնտրաստային նյութերը պետք է զգուշությամբ կիրառել, ինչպես նաև խորհուրդ է տրվում իրականացնել երիկամային ֆունկցիայի խանգարման ընդհանուր կանխարգելիչ միջոցառումներ (Մակարդակ C1):

2. Ռեֆրակտեր ասցիտ

2.1. Ռեֆրակտեր ասցիտով հիվանդների գնահատումը

Համաձայն Ասցիտի միջազգային ակումբի չափանիշների՝ ռեֆրակտեր ասցիտը սահմանվում է որպես «ասցիտ, որը չի կարող տեղաշարժվել, կամ որի վաղ կրկնումը (այսինքն՝ ՄԾՊ-ից հետո) չի կարող բավարար կերպով կանխվել դեղորայքային բուժման միջոցով» [11,56]: Ռեֆրակտեր ասցիտի ախտորոշիչ չափանիշները բերված են Աղյուսակ 2-ում:

Այն պահից, երբ ասցիտը դառնում է դեղորայքային բուժման հանդեպ ռեֆրակտեր, հիվանդների կյանքի տևողությունը կազմում է մոտ 6 ամիս [7,56-59]: Որպես հետևանք՝ ռեֆրակտեր ասցիտով հիվանդներըները պետք է դիտարկվեն լյարդի փոխպատվաստման թեկնածուներ: MELD սանդղակային համակարգը ցիռոզով հիվանդների համար կանխատեսում է կյանքի տևողությունը [60,61]: Չնայած դրան, ցիռոզով և ասցիտով հիվանդների համար այլ գործոնները նույնպես առնչվում են վատ կանխատեսելիության հետ, այդ թվում՝ ցածր զարկերակային ճնշումը, շիճուկում և մեզում նատրիումի ցածր մակարդակը և Չայլդ-Պյուղի համակարգով բարձր միավորները [7,57–61]: Ռեֆրակտեր ասցիտով հիվանդների համար կանխատեսելիությունը կարող է վատը լինել, նույնիսկ եթե MELD միավորը համեմատաբար ցածր է (օր.՝ <18), ինչը կարող է կարևոր նախապայման լինել՝ լյարդի փոխպատվաստման համար առաջնահերթությունը որոշելիս [14]: Այդ պատճառով MELD սանդղակում առաջարկվել է ավելացնել այնպիսի լրացուցիչ չափանիշներ, ինչպես՝ շիճուկային նատրիումը [14,61–65]:

Աղյուսակ 2: Ցիռոզի ժամանակ ռեֆրակտեր ասցիտի սահմանումը և ախտորոշիչ չափանիշները

Միզամուղների հանդեպ կայուն ասցիտ		Ասցիտ, որը չի կարող տեղաշարժվել, կամ որի վաղ կրկնումը չի կարող բավարար կերպով կանխվել՝ նատրիումի սահմանափակման և միզամուղներով բուժման հանդեպ արձագանքի բացակայության պատճառով:
Միզամուղներով չկառավարվող ասցիտ		Ասցիտ, որը չի կարող տեղաշարժվել, կամ որի վաղ կրկնումը չի կարող բավարար կերպով կանխվել այն պատճառով, որ միզամուղներից առաջանում են բարդություններ, որոնք թույլ չեն տալիս միզամուղների արդյունավետ դեղաչափի կիրառումը:
Նախապայմաններ		
1.	Բուժման տևողություն	Հիվանդները պետք է ստանան միզամուղներով ինտենսիվ բուժում (սպիրոնոլակտոն 400 մգ/օր և ֆուրոսեմիդ 160 մգ/օր)՝ առնվազն 1 շաբաթ և պահպանեն աղի սահմանափակումով սննդակարգը՝ <90 մմոլ/օրական:
2.	Արձագանքի բացակայություն	Քաշի միջին կորուստ <0.8 կգ՝ 4 օրում, և նատրիումի արտազատում, որը պակաս է նատրիումի սպառումից:
3.	Ասցիտի վաղ կրկնում	2-րդ կամ 3-րդ աստիճանի ասցիտի կրկին առաջացում՝ սկզբնական տեղաշարժից հետո՝ 4 շաբաթի ընթացքում:
4.	Միզամուղներից առաջացած բարդություններ	Միզամուղներից առաջացած լյարդային էնցեֆալոպաթիա. Էնցեֆալոպաթիայի զարգացում՝ այլ հրահրող գործոնների բացակայության պայմաններում:
		Միզամուղներից առաջացած երիկամային ֆունկցիայի խանգարում: Շիճուկի կրեատինինի բարձրացում >100%-ով՝ մինչև >2 մգ/դլ (177 մկմոլ/լ) արժեքը՝ ասցիտով հիվանդի մոտ, ով բուժման հանդեպ արձագանք է ցուցաբերում:
		Միզամուղներից առաջացած հիպոնատրիեմիան սահմանվում է որպես շիճուկի նատրիումի նվազումը >10 մմոլ/լ-ով՝ մինչև <125 մմոլ/լ արժեքը:
		Միզամուղներից առաջացած հիպո- կամ հիպերկալիեմիան սահմանվում է որպես շիճուկի կալիումի փոփոխություն՝ մինչև <3 մմոլ/լ կամ >6 մմոլ/լ՝ չնայած ձեռնարկված համապատասխան միջոցներին:

Փոփոխվել է՝թույլտվությամբ. Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 2003;38:258–266.

Խորհուրդներ

Միզամուղներով բուժմանը և աղի սահմանափակմանը ասցիտի արձագանքը պետք է կատարվի միայն կայուն վիճակ ունեցող հիվանդների դեպքում, ովքեր չունեն այնպիսի հարակից բարդություններ, ինչպիսիք են արյունահոսությունը կամ վարակները (Մակարդակ B1):

Ռեֆրակտեր ասցիտով հիվանդների կանխատեսելիությունը վատ է, այդ պատճառով նրանց պետք է դիտարկել որպես լյարդի փոխպատվաստման թեկնածուներ (Մակարդակ B1):

2.2. Ռեֆրակտեր ասցիտի բուժումը

Ռեֆրակտեր ասցիտի բուժման մեթոդների թվում են ՄԾՊ-ն՝ ալբումինի ներարկումով, միզամուղներով բուժման շարունակումը (եթե դա արդյունավետ է նատրիուրեզ հարուցելու առումով), տրանսյուգուլյար ներլյարդային պորտոսիստեմային շունտի տեղադրումը (TIPS-ՏՅՆԾ) և լյարդի փոխպատվաստումը: Հետազոտության փուլում գտնվող թերապևտիկ միջոցների կիրառումը նույնպես համառոտ կքննարկվի:

2.2.1. Մեծ ծավալով պարացենտեզ

Ապացուցողական շատ տվյալներ վկայում են այն մասին, որ կրկնակի ՄԾՊ-ն հանդիսանում է ռեֆրակտեր ասցիտի արդյունավետ և անվտանգ բուժում [8,11,56,66]: Ալբումինի նշանակումը կանխում է ՄԾՊ-ի հետ առնչվող արյան շրջանառության խանգարումը (տե'ս սույն ուղեցույցի նախորդ հատվածում):

2.2.2. Միզամուղների կիրառումը ռեֆրակտեր ասցիտով հիվանդների համար

Հիվանդների մեծ մասի մոտ (>90%) ՄԾՊ-ից հետո միզամուղներն արդյունավետ

կերպով չեն կանխում կամ հետաձգում ասցիտի կրկնումը, քանի որ այս հիվանդներն, ըստ սահմանման, ունեն ասցիտ, որը կայուն է միզամուղներով բուժման հանդեպ [56]: Միզամուղները պետք է կտրուկ դադարեցվեն, եթե հիվանդի մոտ զարգանում են միզամուղներից առաջացած բարդություններ (լյարդային էնցեֆալոպաթիա, երիկամային ֆունկցիայի խանգարում կամ էլեկտրոլիտային շեղումներ): Մնացած դեպքերում բուժումը պետք է շարունակել միայն այն դեպքում, երբ միզամուղներով բուժման արդյունքում մեզով նատրիումի դուրսբերումը 30 մմոլ/օր-ից ավել է [11]:

2.2.3. Տրանսյուգուլյար ներլյարդային պորտոսիստեմային շունտեր (TIPS-ՏՅՆՇ)

2.2.3.1. Չվերահսկվող հետազոտություններ

TIPS-ը բեռնաթափում է դռներակային համակարգը, ինչպես կողք կողքի տեղադրվող պորտոկավալ շունտը՝ բարձր ճնշումով դռներակային հատվածի և ցածր ճնշումով լյարդային երակի հատվածի միջև [67]: Դռներակի ճնշման նվազման հետևանքով TIPS-ը ցուցադրել է արդյունավետություն՝ ռեցիդիվող ասցիտի վերահսկման առումով: Կարճ ժամանակահատվածում TIPS-ի հետևանքով բարձրանում է սրտի արտամղման ծավալը, աջ նախասրտի ճնշումը և թոքային զարկերակի ճնշումը, ինչը հանգեցնում է համակարգային անոթային դիմադրողականության և արդյունավետ զարկերակային արյան ծավալի երկրորդային նվազման [68-79]: Ժամանակի ընթացքում սրտի արտամղման ծավալը, որը հետևել էր TIPS-ի տեղադրմանը, ձգտում է վերադառնալ մինչ TIPS-ը եղած մակարդակին [72,74,75]: Երիկամային ֆունկցիայի վրա բարերար ազդեցությունը նպաստում է երիկամներով նատրիումի դուրսբերման և կծիկային ֆիլտրացիայի հաճախության արագացմանը [72,76–78]: Դրան ավելացրած, որ TIPS-ը կարող է դրական անդրադառնալ ազոտի հաշվեկշռի և մարմնի քաշի վրա [79–81]: TIPS-ը նաև բարձրացնում է կյանքի որակը, սակայն ռանդոմիզացված հետազոտություններում այդ լավացման աստիճանը համեմատելի է այն հիվանդների խմբի համար, ովքեր կրկնակի ՄԾՊ-ով և ալբումինով բուժում էին ստանում [82]: TIPS-ը հաջողությամբ կիրառվել է ռեցիդիվող հիդրոթորաքսի դեպքերում, սակայն բուժման ելքը խստորեն առնչվում է լյարդի ֆունկցիայի և տարիքի հետ [83–86]:

TIPS-ի տեղադրումից հետո գլխավոր բարդություններից է լյարդային էնցեֆալոպաթիայի զարգացումը՝ մոտ 30-50% հիվանդների դեպքում [67,87]: Այլ բարդություններից են շունտի թրոմբոզը և ստենոզը: Չպատված ստենտերը բարդանում են ստենոզով դեպքերի մինչև 80 տոկոսի դեպքում [67,88]:

2.2.3.2. Վերահսկվող հետազոտություններ

TIPS-ի ազդեցությունը ասցիտի, էնցեֆալոպաթիայի հաճախության և կյանքի տևողության երկարացման վրա գնահատվել է մինչ այժմ հրապարակված հինգ ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկումներում, որոնց արդյունքները ներկայացված են Աղյուսակ 3-ում [79,89–92]: TIPS-ը առավել էր ՄԺՊ-ից՝ ասցիտի վերահսկման առումով, սակայն աղերսվում էր էնցեֆալոպաթրայի ավելի բարձր հաճախականության հետ: Ինչ վերաբերում է կյանքի տևողության երկարացմանը, ապա այս ցուցանիշի վերաբերյալ նշված փորձարկումներում տարաձայնություններ կան:

Փորձարկումների մեծ մասից բացառվել էին հիվանդության շատ առաջընթաց փուլերի հիվանդները, ինչը սահմանվում էր շիճուկի բիլիռուբինի >5 մգ/դլ, INR >2 մակարդակով [79,91], հատվածական լյարդային անբավարարության >2-րդ աստիճանով կամ պերսիստենտ էնցեֆալոպաթիայով [90], բակտերիալ ինֆեկցիաներով [89,91,92], երիկամային անբավարարությամբ [79,89–92] և սրտային և թոքային անբավարարությամբ [79,91,92]: Քանի որ բավարար չեն արդյունավետության և անվտանգության վերաբերյալ տվյալները, TIPS-ը չի կարող խորհուրդ տրվել լյարդի ախտահարման շատ առաջընթաց փուլերում գտնվող կամ ծանր արտալյարդային հիվանդություններ ունեցող հիվանդներին:

2.2.3.3. Մետաանալիզներ

Վերը նշված հինգ ռանդոմիզացված վերահսկվող կլինիկական փորձարկումներում մասնակցած հիվանդները մի քանի տարբերակներով ընդգրկվել են 5 մետաանալիզներում, որոնց արդյունքում ստացվել են գրեթե նույնատիպ

եզրակացություններ (Աղյուսակ 4) [93–97]: Բոլոր մետաանալիզները հաստատում են, որ ասցիտի կրկնումը 2 և 12 ամիս հետո ավելի քիչ է արձանագրվել TIPS ստացած, քան ՄԾՊ-ով բուժված հիվանդների մոտ: Լյարդային էնցեֆալոպաթիայի հաճախությունն ավելի բարձր է TIPS-ով բուժված հիվանդների խմբում՝ բոլոր մետաանալիզներում: TIPS և ՄԾՊ խմբերի միջև երեք մետաանալիզում չի գրանցվել ապրելիության տարբերություն [93,94,96]: Մեկ մետաանալիզում հայտնաբերվել է, որ TIPS-ով բուժված հիվանդների մոտ մահացության տոկոսի իջեցման միտում կա այն բանից հետո, երբ բացառվել է մեկ արտառոց տվյալներով փորձարկումը [95]: Մեկ այլ մետաանալիզի տվյալներով՝ TIPS խմբում գրանցվել է փոխպատվաստումից ազատ ապրելիության ավելի բարձր ցուցանիշ [97]:

Աղյուսակ 3. Հինգ բազմակենտրոն ռանդոմիզացված վերահսկվող կլինիկական փորձարկումների բնութագիրը և արդյունքները, որոնցում համեմատվել է տրանսյուգուլյար ներլյարդային պորտոսիստեմային շունտը (TIPS) և մեծ ծավալով պարացենտեզը (ՄԾՊ)՝ ցիռոզով և ռեֆրակտեր կամ ռեցիդիվող ասցիտով հիվանդների համար:

Հղումը	Ռեֆրակտեր/ ռեցիդիվող ասցիտ (%)	Հիվանդների թիվը		Ասցիտի լավացում (%)		Էնցեֆալո-պաթիա (%)		Ապրելիու-թյուն (%)	
		TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP
Lebrec et al., 1996 [89]	100/0	13	12	38	0	15	6	29	60
Rössle et al., 2000 [79]	55/45	29	31	84	43	23	13	58	32
Ginès et al., 2002 [90]	100/0	35	35	51	17	60	34	26	30
Sanyal et al., 2003 [91]	100/0	52	57	58	16	38	21	35	33
Salerno et al., 2004 [92]	68/32	33	33	79	42	61	39	59	29

Աղյուսակ 4. Բազմակենտրոն ռանդոմիզացված վերահսկվող կլինիկական փորձարկումների 5 մետաանալիզների հիմնական տվյալները՝ ռեֆրակտեր ասցիտի վրա տրանսյուգուլյար ներլյարդային պորտոսիստեմային շունտի (TIPS) և մեծ ծավալով պարացենտեզի (ՄԾՊ) ազդեցության վերաբերյալ:

Հղումը	Ներառված փորձարկում-ների քանակը	Ներառված հիվանդն-ե-րի քանակը	Փորձարկում-ների միջև հավաստի հետերոգե-նություն	Ասցիտի ռեցիդիվ	Էնցեֆալո-պաթիա	Ապրելիություն
Albillos et al., 2005 [93]	5	330	Այո	Ավելի ցածր է TIPS խմբում. RR 0.56	Ավելի բարձր է TIPS խմբում. RR 1.72	Տարբերություն չկա խմբերի միջև. RR 0.93
Deltenre et al., 2005 [94]	5	330	Ոչ	Ավելի ցածր է TIPS խմբում. $DifE_{4M}$: 0.41, p <0.001 $DifE_{12M}$: 0.35, p <0.001	Ավելի բարձր է TIPS խմբում. DifE: 0.17, p <0.001	Տարբերություն չկա խմբերի միջև. $DifE_{1y}$: 0.03, p = 0.7 $DifE_{2y}$: 0.07, p = 0.4
D'Amico et al., 2005 [95]	5	330	Այո	Ավելի ցածր է TIPS խմբում. OR 0.14 (0.7–0.27)	Ավելի բարձր է TIPS խմբում. OR 2.26 (1.35–3.76)	Տարբերություն չկա խմբերի միջև. Առկա է ավելի լավ ապրելիությա ն միտում TIPS խմբում. OR 0.74 (0.40–1.37)

Saab et al., 2006 [96]	5	330	?	Ավելի ցածր է TIPS խմբում 3 ամիս հետո. OR 0.07 (0.03–0.18, p <0.01) 12 ամսվա դեպքում OR 0.14 (0.06–0.28, p <0.01)	Ավելի բարձր է TIPS խմբում. OR 2.24 (1.39–3.6) p <0.01	30 օրյա OR 1.0 (0.10–0.06, p = 1) 24 ամսվա OR 1.29 (0.65–2.56, p = 0.5)
Salerno et al., 2007 [97]	4	305	Ոչ	Ավելի ցածր է TIPS խմբում. 42՝ ընդդեմ 89%-ի ՄԾՊ խմբում (p <0.0001)	Ավելի բարձր է TIPS խմբում. (1.13 ընդդեմ 0.63 (p = 0.006)).	Առանց պատվաստման ապրելիությունը ավելի լավ է TIPS խմբում (p = 0.035)

$DifE_{4M}$ and $DifE_{12M}$, 4 և 12 ամիս հետո արդյունքների տարբերություն, $DifE_{1y}$ and $DifE_{2y}$ OR, շանսերի հարաբերություն, RR, հարաբերական ռիսկ:

2.2.4. Որովայնամզաերակային շունտ

Քանի որ շունտի վիրահատական տեղադրման, չգործելու, ինչպես նաև վարակների հետ կապված բարդությունների հաճախականությունը բարձր է, այս բուժումը ռեֆրակտեր ասցիտով հիվանդների բուժման գործընթացում ներկայումս շատ աննշան դեր ունի [11]:

2.2.5. Բուժման այլ միջոցներ

Քանի որ ռեֆրակտեր ասցիտի պաթոգենեզում գլխավոր դեր են խաղում արյան շրջանառության խանգարումը և նյարդահումորալ համակարգերի ակտիվացումը՝ նատրիումի և ջրի պահումով, հետևապես գնալով մեծանում է հետաքրքրությունն այն

դեղորայքի հանդեպ, որը կարող է բարելավել արյան շրջանառությունը և երիկամային ֆունկցիաները: Խոսքը վերաբերում է հատկապես անոթասողմիչներին և վազոօրեսինի V2 ընկալիչների սելեկտիվ անտագոնիստներին, որոնք հայտնի են որպես վապտաններ: Այնպիսի անոթասեղմիչները, ինչպիսիք են ալֆա1-ադրեներգիկ ագոնիստներ միդոդրինը կամ տերլիպրեսինը, ռեֆրակտեր ասցիտով և առանց դրա հիվանդների մոտ բարելավում են արյան շրջանառության և երիկամային ֆունկցիաները [98–100]: Այնուամենայնիվ, դեռևս չեն հրապարակվել մեծածավալ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ: Տերլիպրեսինի անհարմարությունը ներերակային ներարկման պահանջն է:

Երկու 2-րդ փուլի հետազոտություններում վապտանի՝ սատավապտանի, նշանակումը՝ միզամուղների հաստատված դեղաչափի հետ համատեղ, բացի շիճուկային նատրիումի մակարդակի բարելավմանը նպաստելուց, առնչվում է նաև քաշի կորստի հետ, ինչը ենթադրում է, որ դեղամիջոցն ունի ազդեցություն ասցիտի կամ այտուցի վրա [101,102]: Մեկ այլ 2-րդ փուլի հետազոտությունում սատավապտանի նշանակումը առնչվում է ՄԾՊ-ից հետո ասցիտի ռեցիդիվի նվազման հետ [103]: Ցավոք, 3-րդ փուլի ռանդոմիզացված, պլացեբոյով վերահսկվող հետազոտություններում չհաջողվեց ցուցադրել սատավապտանի և միզամուղների զուգակցման հստակ ազդեցությունը ասցիտի վերահսկման և բուժման վրա: Այդ փուլի բուժման ընթացքը ուղեկցվում էր հիվանդացության և մահացության բարձրացմամբ, ինչի պատճառներն անհայտ են [104]:

Խորհուրդներ

Ռեֆրակտեր ասցիտի առաջին շարքի բուժում են համարվում կրկնակի պարացենտեզը և ալբումինը (8 գ/լ հեռացված ասցիտիկ հեղուկի հաշվարկով) (Մակարդակ A1): Միզամուղների գործածումը պետք է դադարեցվի ռեֆրակտեր ասցիտ ունեցող այն հիվանդների համար, ովքեր չեն արտազատում >30 մմոլ/օրական նատրիում՝ միզամուղներով բուժման ազդեցության տակ:

TIPS-ն արդյունավետ է ռեֆրակտեր ասցիտի վարման համար, սակայն լյարդային էնցեֆալոպաթիայի բարձր ռիսկ է պարունակում: Կյանքի տևողության բարելավում, համեմատած մեծ ծավալով պարացենտեզի գործածման դեպքերի (Մակարդակ A1), հետազոտություններում հստակ չի արձանագրվել: Անհրաժեշտ է հետազոտել այն հիվանդներին, ովքեր շատ հաճախ են պահանջում մեծ ծավալի պարացենտեզի գործածում, կամ ում համար պարացենտեզն արդյունավետ չէ (օր.՝ տեղայնացված ասցիտի առկայության պատճառով) (Մակարդակ B1):

TIPS-ից հետո ասցիտի ներծծումը դանդաղ է, և պացիենտների մեծ մասի մոտ պահանջվում է շարունակական միզամուղների նշանակումը և աղի սահմանափակումը (Մակարդակ B1):

TIPS-ը չի կարող խորհուրդ տրվել այն հիվանդներին, ովքեր ունեն ծանր լյարդային անբավարարություն (շիճուկում բիլիռուբինը >5 մգ/դլ, INR >2 կամ Չայլդ-Պյուի սանդղակով >11 միավոր, առկա >2 աստիճանի լյարդային էնցեֆալոպաթիա կամ խրոնիկական լյարդային էնցեֆալոպաթիա), ուղեկցող ակտիվ վարակ, հարաճող երիկամային անբավարարություն, ծանր սիրտ-թոքային հիվանդություններ (Մակարդակ B1):

Ընտրված հիվանդների մոտ TIPS-ը կարող է օգտակար լինել կրկնվող սիմպտոմատիկ լյարդային ծագման հիդրոթորաքսի համար (Մակարդակ B1):

3. Սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտ

ՍԲՊ-ն հանդիսանում է շատ հաճախակի հանդիպող բակտերիալ վարակ ցիռոզով և ասցիտով հիվանդների համար [10,105–107]: Երբ այն առաջին անգամ էր նկարագրվել, մահացությունը գերազանցում էր 90%-ը, սակայն վաղ ախտորոշման և բուժման շնորհիվ՝ այդ թիվը նվազեցվել է մինչև 20%-ի [6,108]:

3.1. Սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի ախտորոշում և բուժում

3.1.1. Ախտորոշիչ պարացենտեզ

ՍԲՊ-ի ախտորոշումը հիմնված է ախտորոշիչ պարացենտեզի վրա [10]: Ցիռոզով և ասցիտով բոլոր հիվանդներն ունեն ՍԲՊ-ի բարձր ռիսկ, և ՍԲՊ-ով հիվանդացությունը ամբուլատոր բուժվողների դեպքում կազմում է 1.5–3.5% [109,110], հոսպիտալացված հիվանդների դեպքում՝ մոտ 10% [109]: ՍԲՊ-ի սկզբնական վիճակների կեսից ավելին արդեն առկա են հիվանդանոց ընդունվելու պահին, իսկ մնացածն ի հայտ են գալիս հոսպիտալացման ընթացքում [10]:

ՍԲՊ-ով հիվանդները կարող են ունենալ հետևյալ ախտանշանները [10,109,111].

(1) պերիտոնիտի տեղային ախտանիշներ կամ նշաններ. որովայնի ցավ, որովայնի ցավոտություն, փսխում, լուծ, անանցանելիություն,

(2) համակարգային բորբոքման նշաններ՝ հիպեր- կամ հիպոթերմիա, դող, արյան լեյկոցիտների փոփոխված քանակ, տախիկարդիա կամ տախիպնոե,

(3) լյարդի ֆունկցիայի վատթարացում,

(4) լյարդային էնցեֆալոպաթիա,

(5) շոկային վիճակ,

(6) երիկամային անբավարարություն,

(7) աղեստամոքսային արյունահոսություն:

Ամեն դեպքում հարկ է նշել, որ ՍԲՊ-ը կարող է լինել ասիմպտոմ, հատկապես՝ ամբուլատոր հիվանդների դեպքում [109,110]:

3.1.2. Ասցիտիկ հեղուկի բջջաբանական վերլուծություն

Որովայնամզային վարակը առաջացնում է բորբոքային ռեակցիա, որի արդյունքն է նեյտրոֆիլների բարձրացած քանակը ասցիտիկ հեղուկում: Չնայած զգայուն

մեթոդների օգտագործմանը՝ հիվանդների բավական բարձր տոկոսի մոտ՝ 60%, ասցիտի ցանքսը բացասական է, քանի որ նրանք ունեն ՍԲՊ-ի ենթադրվող կլինիկական դրսևորումներ և ասցիտիկ հեղուկում նեյտրոֆիլների քանակի բարձրացում [10,106-108]: Ասցիտիկ հեղուկի նեյտրոֆիլների քանակի հաշվումը կատարվում է հետևյալ կերպով. ասցիտիկ հեղուկը ենթարկվում է ցենտրիֆուգի, հետո քսուքը ներկվում է Գիմզայի ներկով, և օպտիկական մանրադիտակով կատարվում է բջիջների ամբողջական և դիֆերենցիալ քանակների հաշվումը: Սա հնարավոր է իրականացնել 4 ժ-ից պակաս ժամանակահատվածում [10,107,108,112]: Հին և փորձված մեթոդներց խորհուրդ էր տրվում ձեռքով կատարվող հաշվումների կիրառումը, նեյտրոֆիլների քանակի ավտոմատ մեթոդով հաշվումները ճշգրիտ չէին, քանի որ ասցիտիկ հեղուկում նեյտրոֆիլներն առկա են համեմատաբար ցածր մակարդակով [10]: Վերջերս կատարված հետազոտության արդյունքում, սակայն, հայտնաբերեց, որ այս երկու մեթոդների միջև կա խիստ կոռելյացիա՝ փոխադարձ կախվածություն, նույնիսկ ցածր քանակների պարագայում, ինչը ենթադրում է, որ ավտոմատացված հաշվումը կարող է փոխարինել ձեռքով կատարվող հաշվմանը [113]: ՍԲՊ-ի ախտորոշման առավելագույն զգայունությունը ձեռք է բերվում, եթե նեյտրոֆիլների սահմանային քանակը 250/մմ^3 է, չնայած առավելագույն ցուցանիշի կարելի է հասնել նեյտրոֆիլների 500/մմ^3 սահմանային քանակի դեպքում: Քանի որ ասցիտիկ հեղուկի բջջային կազմի և քանակի որոշումը կարող է որոշակի ժամանակ պահանջել, ռեագենտային ստրիպների (ՌՍ) կիրառումն առաջարկվել է ՍԲՊ-ի արագացված ախտորոշման նպատակով [114]: Այս ռեագենտ ստրիպները, որոնք առաջարկվել են մեզի հետազոտման համար, հայտնաբերում են լեյկոցիտները՝ որոշելով դրանց էսթերազայի ակտիվությունը կոլորիմետրիկ ռեակցիայի միջոցով [114]: Ամեն դեպքում, մի մեծածավալ, բազմակենտրոն պրոսպեկտիվ հետազոտությամբ ցուցադրվել է, որ Multistix 8 SG ՌՍ-ն ՍԲՊ-ի ախտորոշման համար ցածր ախտորոշիչ ճշգրտություն ունի [109]: Քննադատական մի վերլուծության մեջ դիտարկվել են 19 հետազոտություններ, որոնք համեմատում էին ՌՍ-ները (Multistix 8 SG, Nephur, Combur, UriScan, կամ Aution) ցիտոբակտերիոլոգիական մեթոդների հետ, և

արդյունքում արձանագրվել է, որ ՌՍ-ներն ունեն ցածր զգայունություն և կեղծ բացասական արդյունքների բարձր ռիսկ հատկապես ՍԲՊ-ով այն հիվանդների համար, ում նեյտրոֆիլների քանակը ցածր է [114]: Այսպիսով, ռեագենտ ստրիպների օգտագործումը չի կարող խորհուրդ տրվել ՍԲՊ-ի արագ ախտորոշման նպատակով:

3.1.3. Ասցիտիկ հեղուկի ցանքս

Երբ ցանքսը դրական է (դեպքերի մոտ 40%), առավել հաճախ հանդիպող պաթոգենները ներառում են գրամ-բացասական բակտերիաները (ԳԲԲ)՝ սովորաբար Escherichia coli, և գրամ-դրական կոկերը (հիմնականում ստրեպտոկոկի շտամները և էնտերոկոկերը) [10,105–108]: Վերջերս կատարված հետազոտության տվյալներով՝ առանձնացված ԳԲԲ-ների 30%-ը կայուն են քինոլոնների և 30%-ը՝ տրիմետոպրիմ-սուլֆամետոքսազոլի հանդեպ [106]: Քինոլոնների հանդեպ կայուն ԳԲԲ-ների 70%-ը կայուն են նաև տրիմետոպրիմ-սուլֆամետոքսազոլի նկատմամբ [106]: Քինոլոն-կայուն ԳԲԲ-ներով հարուցված ՍԲՊ-ի առաջացման հաճախականությունն ավելի բարձր է նորֆլոքսացինով բուժում ստացող հիվանդների մոտ՝ համեմատած այդպիսի բուժում երբևէ չստացած հիվանդների [106]: Ցեֆալոսպորինի հանդեպ կայուն ԳԲԲ-ի հանդիպման հաճախականությունը ցածր է ՍԲՊ-ով հիվանդների մոտ՝ անկախ նորֆլոքսացինով իրականացվող ախտականխիչ բուժումից [106]: Այդպիսի բուժում ստացող հիվանդների մոտ կարող է զարգանալ գրամ-դրական կոկերով հարուցված ՍԲՊ [10,106–108]: Վերջապես, բակտերիալ վարակների համաճարակաբանությունը տարբերվում է համայնքային ձեռքբերված (որոնցում ԳԲԲ վարակները գերակշռում են) և նոզոկոմիալ վարակի դեպքերից (երբ գերակշռում են գրամ-դրական վարակները) [106]:

Այն հիվանդները, ում ասցիտիկ հեղուկում նեյտրոֆիլների քանակը ≥250 բջիջ/մմ^3 է, և ցանքսը բացասական, ունեն ցանքս-բացասական ՍԲՊ [10,115]: Նրանց մոտ կլինիկական պատկերը նման է այն հիվանդներին, ովքեր ունեն ցանքս-դրական ՍԲՊ [10,116], ուստի նրանք պետք է ստանան նույնանման բուժում:

Որոշ հիվանդների մոտ դիտվում է բակտերասցիտ, երբ ցանքսը դրական է, սակայն ասցիտիկ հեղուկի նեյտրոֆիլների քանակը մնում է նորմալ (<250/մմ^3) [10]: Որոշ հիվանդների մոտ բակտերասցիտը արտաորովայնամզային վարակից առաջացած ասցիտի երկրորդային բակտերիալ գաղութացման հետևանք է: Այսպիսի հիվանդների սովորաբար ունենում են վարակի ընդհանուր ախտանիշներ և նշաններ: Կան հիվանդներ, որոնց մոտ բակտերասցիտը հետևանք է ասցիտի սպոնտան գաղութացման, և նրանք կարող են կա՛մ լինել ասիմպտոմատիկ, կա՛մ ունենան որովայնի ցավ կամ տենդ: Մինչդեռ որոշ հիվանդների մոտ, հատկապես՝ ասիմպտոմատիկ հիվանդների, բակտերասցիտն իրենից ներկայացնում է ասցիտի անցողիկ և ինքնաբերաբար վերացող գաղութացում, մյուսների մոտ՝ հատկապես ախտանիշներ ունեցողների, բակտերասցիտը կարող է լինել ՍԲՊ-ի զարգացման առաջին փուլը [10]:

3.1.4. Սպոնտան բակտերիալ պլևրայի էմպիեմա

Նախապես գոյություն ունեցող հիդրոթորաքսին միացող վարակը, որը հայտնի է որպես սպոնտան բակտերիալ պլևրայի էմպիեմա, հաճախակի չի հանդիպում, և դրա ստույգ տարածվածությունը մնում է անհայտ [112]: Ախտորոշումը հիմնվում է պլևրալ հեղուկի հետազոտության վրա, որը ստացվում է ախտորոշիչ թորակոցենտեզի միջոցով: Մինչ օրս հրապարակված դիտարկման համաձայն, որը մեծամասշտաբ հետազոտության արդյունք էր, սպոնտան բակտերիալ էմպիեմա ախտորոշվում էր, երբ պլևրալ հեղուկի հետազոտումը ցույց էր տալիս դրական ցանքս և ավելի քան 250 նեյտրոֆիլներ/մմ^3, կամ բացասական ցանքս և ավելի քան 500 նեյտրոֆիլներ/մմ^3 ՝ թոքերի վարակի բացակայության պայմաններում [117]: Արյան ցանքսի սրվակներում կատարված պլևրալ հեղուկի ցանքսը 75% դեպքերում դրական էր [117]: Սպոնտան բակտերիալ պլևրայի էմպիեման առնչվում էր ՍԲՊ-ին մոտավորապես 50% դեպքերում [117]:

3.1.5. Երկրորդային բակտերիալ պերիտոնիտ

Ցիռոզով հիվանդներից քչերի մոտ կարող է զարգանալ պերիտոնիտ՝ ներորովայնային

օրգանի պերֆորացիայի կամ բորբոքման հետևանքով. այս վիճակը կոչվում է երկրորդային բակտերիալ պերիտոնիտ: Դրա տարբերակումը ՍԲՊ-ից շատ կարևոր է: Երկրորդային բակտերիալ պերիտոնիտ պետք է կասկածել այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն տեղայնացված որովայնային ախտանիշներ կամ նշաններ, ասցիտիկ հեղուկի ցանքսում բազմակի միկրոօրգանիզմների աճ, ասցիտիկ հեղուկի նեյտրոֆիլների շատ բարձր քանակ կամ սպիտակուցների բարձր խտություն, կամ էլ ովքեր ոչ բավարար արձագանք են ունենում բուժման ընթացքին [112]: Այն հիվանդները, որոնց մոտ ենթադրվում է երկրորդային բակտերիալ պերիտոնիտ, պետք է անցնեն համապատասխան ռադիոլոգիական քննություն, ինչպիսին է ԿՏ սկանավորումը [112]: Երկրորդային բակտերիալ պերիտոնիտի արդյունավետ ախտորոշման նպատակով առաջարկվել են այլ հետազոտություններ, ինչպես, օրինակ, ասցիտիկ հեղուկում գլյուկոզայի և լակտատդեհիդրոգենազայի որոշումը [112]: Տվյալ կլինիկական իրավիճակում, սակայն, այս թեստերի զգայունության և առանձնահատկություններ մասին տվյալները շատ սահմանափակ են:

Խորհուրդներ

Ցիռոզով և ասցիտով բոլոր հիվանդների համար հիվանդանոց ընդունելիս պետք է կատարվի ախտորոշիչ պարացենտեզ՝ ՍԲՊ-ն ժխտելու նպատակով: Ախտորոշիչ պարացենտեզ պետք է կատարվի նաև այն հիվանդների համար, ովքեր ունեն աղեստամոքսային արյունահոսություն, շոկային վիճակ, տենդ կամ համակարգային բորբոքման այլ նշաններ, աղեստամոքսային ախտանիշներ, ինչպես նաև այն հիվանդների համար, որոնց մոտ դրսևորվում է լյարդի կամ երիկամների ֆունկցիայի վատթարացում և լյարդային էնցեֆալոպաթիա (Մակարդակ A1):

ՍԲՊ-ի ախտորոշումը հիմնված է ասցիտիկ հեղուկում միկրոսկոպիայով որոշվող նեյտրոֆիլների >250/մմ^3 քանակի վրա (Մակարդակ A1): Ներկայումս չկան բավարար տվյալներ, որոնց հիման վրա ՍԲՊ-ի արագացված ախտորոշման համար խորհուր տրվեն ավտոմատացված բջիջների քանակի հաշվիչները կամ ռեագենտային ստրիպները:

Ասցիտիկ հեղուկի ցանքսը հաճախ բացասական է, նույնիսկ եթե կատարվում է արյան ցանքսի համար նախատեսված սրվակներում, և պարտադիր չէ ՍԲՊ-ի ախտորոշման համար, սակայն այն կարևոր է՝ հակաբիոտիկներով թերապիան ուղղորդելու համար (Մակարդակ A1): Կասկածվող ՍԲՊ-ով բոլոր հիվանդների մոտ պետք է կատարել արյան ցանքս մինչև հակաբիոտիկներով բուժումն սկսելը (Մակարդակ A1):

Որոշ հիվանդների մոտ կարող է դիտվել ասցիտիկ հեղուկում նեյտրոֆիլների 250/մմ^3 քանակ, բայց դրական ասցիտիկ հեղուկի ցանքս: Այս վիճակը կոչվում է բակտերասցիտ: Եթե հիվանդի մոտ դիտվում են համակարգային բորբոքման կամ վարակի նշաններ, ապա նա պետք է ստանա հակաբիոտիկներով բուժում (Մակարդակ A1): Այլապես հիվանդը պետք է ենթարկվի երկրորդ պարացենտեզի, երբ ցանքսի պատասխանը դրական է: Այն հիվանդներին, ում կրկնակի ասցիտիկ հեղուկի նեյտրոֆիլային քանակը >250/մմ^3 է, պետք է բուժել որպես ՍԲՊ ունեցողների, իսկ մնացած հիվանդներին (ում նեյտրոֆիլները <250/մմ^3 քանակով են) պետք է շարունակաբար վերահսկել (Մակարդակ B1):

Սպոնտան բակտերիալ պլևրայի էմպիեման կարող է հանդիսանալ լյարդային հիդրոթորաքսի բարդություն: Այն հիվանդնեին համար, ովքեր ունեն պլևրալ արտաքիրտ և ենթադրյալ վարակ, պետք է կատարել ախտորոշիչ թորակոցենտեզ՝ ներմուծելով հեղուկը արյան ցանքսի սրվակների մեջ (Մակարդակ A1): Ախտորոշումը հիմնվում է պլևրալ հեղուկի ցանքսի դրական լինելու և նեյտրոֆիլների բարձր՝ >250/մմ^3 քանակի դեպքում, կամ էլ բացասական պլևրալ հեղուկի ցանքսի և >500 նեյտրոֆիլ/մմ^3 դեպքում՝ թոքաբորբի բացակայության պարագայում (Մակարդակ B1):

Հիվանդները, որոնց մոտ առկա է երկրորդային բակտերիալ պերիտոնիտի կասկած, պետք է ենթարկվեն համապատասխան ռադիոլոգիական հետազոտման, ինչպիսին է ԿՏ սկանավորումը (Մակարդակ A1): Երկրորդային բակտերիալ պերիտոնիտ ախտորոշելու համար այլ թեստերի օգտագործումը, ինչպիսիք են

գլյուկոզայի և լակտատդեհիդրոգենազայի որոշումը ասցիտիկ հեղուկում, չի կարող խորհուրդ տրվել (Մակարդակ B1):

3.2. Երկրորդային սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի բուժումը

3.2.1. Էմպիրիկ հակաբիոտիկային թերապիա

Էմպիրիկ հակաբիոտիկային թերապիան պետք է սկսել անմիջապես՝ ՍԲՊ ախտորոշելուց հետո, առանց ասցիտիկ հեղուկի ցանքսի պատասխանի առկայության [10,107]: Հզոր նեֆրոտոքսիկ հակաբիոտիկները (ամինոգլիկոզիդները) չպետք է կիրառվեն որպես էմպիրիկ թերապիա [10]: ՍԲՊ-ով հիվանդների մոտ լայնորեն հետազոտվել է ցեֆոտաքսիմը՝ երրորդ սերնդի ցեֆալոսպորինը, որովհետև այն ազդում է հարուցիչների վրա, և որովհետև բուժման ընթացքում դրա խտությունը ասցիտիկ հեղուկում բարձր է [118–122]: Վարակի չեզոքացում ստացվում է հիվանդների 77–98%-ի մոտ: Օրական 4 գ դեղաչափը նույնքան արդյունավետ է, որքան 8 գ/օր դեղաչափը [119]: Հնգօրյա բուժումը նույնքան արդյունավետ է, որքան տասնօրյան [123] (Աղյուսակ 5):

Որպես այլընտրանք՝ ամոքսիցիլինը և կլավուլանաթթուն, որ տրվում են սկզբում ներերակային ճանապարհով, հետագայում՝ պերորալ, ցուցաբերում են նույնանման արդյունքներ՝ ՍԲՊ-ի վերացման և մահացության առումով, երբ համեմատվում է ցեֆոտաքսիմի հետ [122], և շատ ավելի ցածր արժեք ունի: Սակայն կատարվել է միայն մեկ համեմատական հետազոտություն հիվանդների փոքր խմբի ներգրավմամբ, որի արդյունքները պետք է հաստատվեն ավելի մեծ փորձարկումներում: Ցիպրոֆլոքսացինը, որը տրվում է 7 օր կամ 2 օր ներերակային ճանապարհով, որից հետո՝ 5 օր պերորալ, տալիս է ՍԲՊ-ի վերացման նույնիպիսի հաճախականություն և հիվանդանոցային ապրելիության նույնպիսի տևողություն, ինչպես և ցեֆոտաքսիմը, զգալիորեն ավելի բարձր արժեք ունի [124]: Այնուամենայնիվ, փոփոխման թերապիան (այսինքն սկզբում ներերակային հակաբիոտիկի օգտագործում, որին հետևում է բերանացի իջեցված քայլով նշանակումը) ցիպրոֆլոքսացինով՝ իր արժեքի համեմատ,

ավելի արդյունավետ է, քան ներերակային ցեֆոտաքսիմով [125]: Պերորալ նշանակվող օֆլոքսացինի դեպքում դիտվել են նույնպիսի արդյունքներ, ինչպիսիք էին ներերակային ցեֆոտաքսիմի արդյունքները, այն դեպքերում, երբ առկա էր չբարդացած ՍԲՊ, առանց երիկամային անբավարարության, լյարդային էնցեֆալոպաթիայի, աղեստամոքսային արյունահոսության, աղիքային անանցանելիության կամ շոկային վիճակի [120]: Ցեֆոտաքսիմը կամ ամոքսիցիլին և կլավուլանատը արդյունավետ են այն հիվանդների համար, ում մոտ նորֆլոքսացինային առանձնահատկությունների ֆոնի վրա զարգանում է ՍԲՊ [10]:

Եթե ասցիտիկ հեղուկի նեյտրոֆիլների քանակը հակաբիոտիկային բուժման 2 օրից հետո չի իջնում ավելի, քան մինչ բուժումը եղած քանակի մինչև 25%-ը, ապա մեծ է հավանականությունը, որ բուժմանը արձագանք չի լինի [10,112]: Նման վիճակը առիթ է տալիս հիմնավոր ենթադրություն անելու, որ վարակի պատճառ են հանդիսացել հակաբիոտիկային բուժման հանդեպ կայուն բակտերիաները, և անհրաժեշտ է հակաբիոտիկային բուժման փոփոխություն՝ համապատասխան in vitro զգայունության տվյալների, կամ էլ էմպիրիկ եղանակով, կամ երկրորդային պերիտոնիտի առկայությունը ի նկատի ունենալով:

Աղյուսակ 5. Ցիռոզով հիվանդների մոտ սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի հակաբիոտիկային բուժումը

Հղումը	Բուժումները	Հիվանդ-ների թիվը	Վարակի վերացումը (%)	Ներհիվան դանոցա-յին ապրելիու թյուն (%)
Felisart, 1985 [118]	Տոբրամիցին (1.75 մգ/կգ/8ժ ն/ե) + ամպիցիլին (2 գ/4ժ ն/ե)	36	56	61
	ընդդեմ ցեֆոտաքսիմի (2 գ/4ժ ն/ե)	37	85*	73
Rimola, 1995 [119]	Ցեֆոտաքսիմ (2 գ/6ժ ն/ե)	71	77	69
	ընդդեմ ցեֆոտաքսիմի (2 գ/12ժ ն/ե)	72	79	79

Navasa, 1996 [120]	Օֆլոքսացին (400 մգ/12ժ per os)	64	84	81
	ընդդեմ ցեֆոտաքսիմի (2 գ/6ժ ն/ե)	59	85	81
Sort, 1999 [121]	Ցեֆոտաքսիմ (2 գ/6ժ ն/ե)	63	94	71
	ընդդեմ ցեֆոտաքսիմի (2 գ/6ժ ն/ե) + ն/ե ալբումին	63	98	90 **
Ricart, 2000 [122]	Ամոքսիցիլին/կլավուլանատ (1/0.2 գ/8ժ) ն/ե, որից հետո 0.5/0.125 գ/8ժ per os	24	87	87
	ընդդեմ ցեֆոտաքսիմի (1 գ/6ժ ն/ե)	24	83	79
Terg, 2000 [124]	Ցիպրոֆլոքսացին (200 մգ/12ժ ն/ե 7 օր)	40	76	77
	ընդդեմ ցիպրոֆլոքսացինի (200 մգ/12ժ ն/ե 2 օր, որից հետո 500 մգ/12ժ per os՝ 5 օր)	40	78	77

* p <0.02 ընդդեմ տոբրամիցին+ամպիցիլինի

** p = 0.01 ընդդեմ միայն ցեֆոտաքսիմի

Խորհուրդներ

Էմպիրիկ հակաբիոտիկային թերապիան պետք է սկսել անմիջապես ՍԲՊ ախտորոշելուց հետո (Մակարդակ A1):

Քանի որ ՍԲՊ-ի առավել հաճախ հանդիպող հարուցիչներն են գրամ-բացասական աերոբ բակտերիաները, ինչպես օրինակ E. coli–ն, ապա առաջին շարքի հակաբիոտիկային բուժում են հանդիսանում երրորդ սերնդի ցեֆալոսպորինները (Մակարդակ A1): Այլընտրանքային տարբերակները ներառում են ամոքսիցիլին+ կլավուլանաթթու և խինոլինները, ինչպիսիք են ցիպրոֆլոքսացինը կամ օֆլոքսացինը: Խինոլոնների օգտագործումը սակայն չի խրախուսվում այն հիվանդների համար, ովքեր ստանում են այս դեղորայքը ՍԲՊ-ի կանխարգելման նպատակով հատկապես այն տարածաշրջաններում, որտեղ խինոլոնների հանդեպ կայուն բակտերիաների կամ նոզոկոմիալ ՍԲՊ-ի տարածվածությունը բարձր է (Մակարդակ B1):

ՍԲՊ-ն վերանում է հակաբիոտիկային բուժման արդյունքում հիվանդների՝ մոտ 90%-ի դեպքում: ՍԲՊ-ի վերացումը պետք է ապացուցվի՝ ցուցադրելով ասցիտիկ հեղուկում նեյտրոֆիլների քանակի իջեցումը մինչև <250/մմ^3 և ասցիտիկ հեղուկի ստերիլ ցանքսը, եթե այն դրական էր ախտորոշման պահին (Մակարդակ A1): Բուժման սկզբից 48 ժ հետո կատարված երկրորդ պարացենտեզը կարող է օգտակար լինել՝ հակաբիոտիկներով բուժման արդյունավետությունը գնահատելու համար:

Հակաբիոտիկային բուժման անարդյունավետության կասկածի տեղիք են տալիս, եթե կա կլինիկական ախտնիշների և նշանների վատթարացում, և չկա ասցիտիկ հեղուկի նեյտրոֆիլների քանակի նշանակալի իջեցում կամ բարձրացում՝ համեմատած ախտորոշման պահին եղած մակարդակի հետ: Սովորաբար հակաբիոտիկային բուժման անարդյունավետության պատճառ են կայուն բակտերիաները կամ երկրորդային բակտերիալ պերիտոնիտը: Երբ երկրորդային բակտերիալ պերիտոնիտը ժխտվում է, հակաբիոտիկները պետք է փոխարինվեն՝ համապատասխան in vitro կայունության հետազոտման կամ առանձնացված միկրոօրգանիզմների կամ էլ այլընտրանքային էմպիրիկ լայն սպեկտրի դեղորայքով (Մակարդակ A1):

Սպոնտան բակտերիալ էմպիեման պետք է բուժել նույն կերպ, ինչպես ՍԲՊ-ն:

3.2.2. Ներերակային ալբումինը սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտով, առանց սեպտիկ շոկի, հիվանդների մոտ

ՍԲՊ-ն, առանց սեպտիկ շոկի, կարող է հրահրել արյան շրջանառության խանգարում և ծանր լյարդային անբավարարություն, լյարդային էնցեֆալոպաթիա և 1-ին տիպի հեպատոռենալ համախտանիշ (ՀՌՀ) [121,126,127], որոնք հանգեցնում են մոտ 20% հիվանդանոցային մահացության՝ չնայած վարակի հանգուցալուծմանը [121,126]:

ՍԲՊ-ով հիվանդների, ովքեր ստանում էին ցեֆոտաքսիմ, մեկ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությամբ պարզվել է, որ ալբումինը (1.5 գ/կգ մարմնի քաշին

ախտորոշման պահին, որից հետո՝ 1 գ/կգ 3-րդ օրը), համեմատած միայն ցեֆոտաքսիմի հետ, հաստատապես նվազեցնում է 1-ին տիպի ՀՌՀ առաջացման տոկոսը (30%-ից մինչև 10%), ինչպես նաև նվազեցնում է մահացությունը 29%-ից մինչև 10%: Ալբումինով բուժումը հատկապես արդյունավետ էր այն հիվանդների համար, որոնց սկզբնական շիճուկային բիլիռուբինի մակարդակը ≥68 մկմոլ/լ է (4 մգ/դլ) կամ կրեատինինի մակարդակը՝ ≥88 մկմոլ/լ (1 մգ/դլ). Պարզ չէ, թե արդյո՞ք ներերակային ալբումինն օգտակար է այն հիվանդների համար, որոնց նախնական բիլիռուբինի մակարդակը <68 մկմոլ/լ է, իսկ կրեատինինը՝ <88 մկմոլ/լ, քանի որ 1-ին տիպի ՀՌՀ-ի առաջացման հաճախակիությունը շատ ցածր էր երկու բուժման խմբերում էլ (7%՝ առանց ալբումինի և 0%՝ ալբումինով) [121]: ՍԲՊ-ով հիվանդների վերաբերյալ ոչ ռանդոմիզացված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ երիկամային անբավարարության և մահացության ցուցանիշները նույնպես շատ ցածր են՝ ՍԲՊ ախտորոշման պահին լյարդի միջին աստիճանի անբավարարությամբ և առանց երիկամային ախտահարման հիվանդների մոտ [128–130]: Հայտնի չէ՝ արդյո՞ք կրիստալոիդները կամ արհեստական կոլոիդները կարող են փոխարինել ալբումինին՝ ՍԲՊ-ով հիվանդներ մոտ ՀՌՀ-ի կանխարգելման համար: Ալբումինը բարելավում է ՍԲՊ-ով հիվանդների արյան շրջանառության ֆունկցիան, մինչդեռ հիդրոքսիէթիլ-օսլայի հավասարազոր դեղաչափերը չեն ցուցաբերում նման բարերար ազդեցություն [131]: Ակնհայտ է, որ պահանջվում են հետագա հետազոտություններ, որոնք կգնահատեն ալբումինի, ինչպես նաև այլ պլազմայի փոխարինիչների էֆեկտիվությունը ՍԲՊ-ի բուժման համար: Քանի դեռ չեն իրականացվել լրացուցիչ փորձարկումներ, ալբումինի ներարկումը հանդիսանում է ՍԲՊ-ի բուժման արժեքավոր հավելում:

Խորհուրդներ

ՀՌՀ-ն առաջանում է ՍԲՊ-ով հիվանդների համարյա 30%-ի մոտ, ովքեր բուժվում են միայն հակաբիոտիկներով, և դրա առաջացումը պայմանավորված է ոչ ճիշտ ապրելիության հետ: Ալբումինի ներարկումը (1.5 գ/կգ մարմնի քաշին ախտորոշման

պահին և 1 գ/կգ՝ 3-րդ օրը) նվազեցնում է ՀՌՀ-ի հաճախակիությունը և բարելավում է կյանքի որակը (Մակարդակ A1): Դեռևս հայտնի չէ, թե արդյոք ալբումինն օգտակա՞ր է այն հիվանդների ենթախմբի համար, որոնց նախնական շիճուկային բիլիռուբինը <68 մկմոլ/լ է, իսկ կրեատինինը՝ <88 մկմոլ/լ (Մակարդակ B2): Քանի դեռ չկա լիարժեք ապացույց, խորհուրդ է տրվում բոլոր հիվանդներին, որոնց մոտ զարգանում է ՍԲՊ, բուժել լայն սպեկտրի հակաբիոտիկներով և ներերակային ալբումինով (Մակարդակ A2):

3.3. Սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի կանխարգելում

Քանի որ ՍԲՊ-ի առաջացման միջադեպերի մեծ մասի ենթադրյալ պատճառը աղիքային ԳԲԲ-ների տրանսլոկացիան է, կանխարգելիչ կատարյալ միջոցը պետք է լինի անվտանգ, մատչելի և արդյունավետ՝ աղիներում այդ միկրոօրգանիզմների քանակը պակասեցնելու և միաժամանակ պաշտպանական անաերոբ ֆլորայի պահպանման առումով (սելեկտիվ աղիքային դեկոնտամինացիա) [108]: Հաշվի առնելով գնային թանկությունը և կայուն օրգանիզմների անխուսափելի առաջացումը՝ հակաբիոտիկների կանխարգելիչ օգտագործումը պետք է խստորեն սահմանափակել միայն ՍԲՊ-ի բարձր ռիսկ ունեցող հիվանդների համար: Առանձնացվել են հիվանդների բարձր ռիսկի երեք խմբեր.

(1) սուր աղեստամոքսային արյունահոսությամբ հիվանդներ,

(2) ՍԲՊ-ի անամնեզ չունեցող և ասցիտիկ հեղուկի սպիտակուցի քանակը ցածր ցուցանիշով հիվանդներ (առաջնային կանխարգելում),

(3) նախկինում ՍԲՊ-ի անամնեզով հիվանդներ (երկրորդային կանխարգելում):

3.3.1. Սուր աղեստամոքսային արյունահոսությամբ հիվանդներ

Բակտերիալ վարակը, այդ թվում՝ ՍԲՊ-ն, լուրջ խնդիր է հանդիսանում ցիռոզով և սուր աղեստամոքսային արյունահոսությամբ հիվանդների համար. այն զարգանում է աղեստամոքսային արյունահոսությամբ հիվանդների 25%-ից 65%-ի մոտ [132–141]:

Բակտերիալ վարակի առաջացման հաճախականությունն առավել բարձր է առաջընթաց ցիռոզով կամ ծանր արյունահոսությամբ հիվանդների դեպքում [138,139]: Բացի այդ, բակտերիալ վարակի առկայությունը, վարիկոզ երակներից արյունահոսության հետ միասին, առնչվում է բարձր տոկոսային ցուցանիշ ունեցող այնպիսի բարդությունների հետ, ինչպիսիք են արյունահոսության անհաջող կասեցումը [142,143], կրկնվող արյունահոսությունը [136,138] և հիվանդանոցային մահացությունը [139,143–145]: Հակաբիոտիկային բուժումը աղեստամոքսային արյունահոսությամբ հիվանդների մոտ կանխում է բակտերիալ վարակը [10,107,108] և նվազեցնում կրկնակի արյունահոսության առաջացման հնարավորությունը [144]: Հինգ հետազոտությունների մետաանալիզը [139], որ կատարվել էր աղեստամոքսային արյունահոսությամբ հիվանդների շրջանում [132,134,135,137,140], ցույց տվեց, որ հակաբիոտիկային ախտականխումը հաստատապես նվազեցնում է ինչպես ծանր վարակների առաջացման հաճախականությունը (ՍԲՊ կամ սեպտիցեմիա), այնպես էլ մահացությունը:

Սելեկտիվ աղիքյային դեկոնտամինացիան նորֆլոքսացինով (400 մգ/12 ժ per os՝ 7 օր), որն իրենից ներկայացնում է համեմատաբար վատ ներծծումով քինոլոն, և որն ունի հակաբակտերիալ ակտիվություն՝ ԳԲԲ, բայց ոչ Գրամ-դրական կոկերի կամ անաերոբ բակտերիաների հանդեպ, հանդիսանում է ամենատարածված մոտեցումը՝ աղեստամոքսային արյունահոսությամբ հիվանդների մոտ բակտերիալ վարակի կանխարգելման համար [10,107,134]: Վերջին տարիներին ցիռոզի ժամանակ բակտերիալ վարակների համաճարակաբանությունը փոփոխվել է. նկատվում է ՍԲՊ-ի և այլ վարակների հաճախականության աճ, որոնք առաջանում են քինոլոնների նկատմամբ կայուն բակտերիաներով (տե՛ս վերևում) [106,146,147]: Ի հավելումն դրա՝ անհրաժեշտ է ավելացնել, որ աղեստամոքսային արյունահոսությամբ հիվանդների մոտ վարակների զգալի մասը հարուցվում են Գրամ-դրական բակտերիաներով՝ հավանաբար այդ հիվանդների մոտ կատարվող ինվազիվ միջամտությունների հետ կապված [106]:

Աղյուսակ 6. Հակաբիոտիկային թերապիան՝ ցիռոզով հիվանդների մոտ սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի (ՍԲՊ) կանխարգելման համար [a]

Հղումը	Ախտականխման տեսակը	Բուժումը	Հիվանդների թիվը	ԳԲԲ [b] վարակների թիվը	p	ՍԲՊ-ով հիվանդացություն, n (%)	p
Ginès, 1990 [158]	Ընդգրկվել են միայն նախկինում ՍԲՊ [c] ունեցող հիվանդներ	Նորֆլոքսացին	40	1	–	5 (12)	0.02
		ընդդեմ պլացեբոյի	40	10		14 (35)	
Soriano, 1991 [153]	Ընդգրկվել են առանց նախկինում ՍԲՊ և նախկինում ՍԲՊ[d] ունեցող հիվանդներ	Նորֆլոքսացին	32	0	<0.001	0 (0)	<0.02
		ընդդեմ առանց բուժման	31	9		7 (22.5)	
Singh, 1995 [161]	Ընդգրկվել են առանց նախկինում ՍԲՊ և նախկինում ՍԲՊ[d] ունեցող հիվանդներ	Տրիմետոպրիմ-սուլֆամետոքսազոլ	30	9	–	1 (3)	0.03
		ընդդեմ առանց բուժման	30	0		8 (27) [e]	
Rolachon, 1995 [160]	Ընդգրկվել են առանց նախկինում ՍԲՊ և նախկինում ՍԲՊ[d] ունեցող հիվանդներ	Ցիպրոֆլոքսացին	28	1	–	1 (4)	<0.05
		ընդդեմ պլացեբոյի	32	0		7 (22)	
Novella, 1997 [154]	Ընդգրկվել են միայն նախկինում ՍԲՊ [c] չունեցող հիվանդները	Շարունակական նորֆլոքսացին ընդդեմ	56	11	–	1 (1.8)	<0.01
		միայն ներհիվանդանոցային ախտականխման	53	13		9 (16.9)	
Grangé,	Ընդգրկվել են	Նորֆլոքսացին	53	0	<0.04	0 (0)	NA

1998 [155]	միայն նախկինում ՍԲՊ [c] չունեցող հիվանդները	ընդդեմ պլացեբոյի	54	6		5 (9)	
Fernández, 2007 [156]	Ընդգրկվել են միայն նախկինում ՍԲՊ [c] չունեցող հիվանդներ	Նորֆլոքսացին	35	13	–	2 (6)	0.02
		ընդդեմ պլացեբոյի	33	6		10 (30)	
Terg, 2008 [157]	Ընդգրկվել են միայն նախկինում ՍԲՊ [c] չունեցող հիվանդներ	Ցիպրո-ֆլոքսացին	50	–	–	2 (4)	0.076
		ընդդեմ պլացեբոյի	50			7 (14)	

a	Հետազոտությունները ներկայացվում են՝ ըստ խրոնոլոգիական հաջորդականության
b	ԳԲԲ նշանակում է Գրամ-բացասական բակտերիաներ
c	Ռանդոմիզացված, կրկնակի կույր, պլացեբոյով վերահսկվող փորձարկում
d	Ռանդոմիզացված, ոչ կուրացված փորձարկում
e	Այդ թվում՝ մեկ հիվանդ՝ Klebsiella pneumonia-ով հարուցված սպոնտան բակտերիեմիայով

Վերջերս կատարված մի հետազոտությամբ, որի ընթացքում հիվանդների մոտ բակտերիալ վարակի կանխարգելման համար համեմատվել էր պերորալ նորֆլոքսացինը ներերակային ցեֆտրիաքսոնի հետ, ինչպես նաև երբ հիվանդների մոտ առկա են եղել աղեստամոքսային արյունահոսություն և առաջընթաց ցիռոզ (հետևյալ նշաններից առնվազն 2-ը՝ ասցիտ, ծանր թերսնուցում, էնցեֆալոպաթիա կամ բիլիռուբին >3 մգ/դլ), ցուցադրվեց, որ վարակի կանխարգելման առումով ցեֆտրիաքսոնն ավելի արդյունավետ է, քան նորֆլոքսացինը [148]:

Խորհուրդներ

Աղեստամոքսային արյունահոսությամբ և ծանր լյարդային հիվանդությամբ (տե՛ս վերևում) հիվանդների համար ցեֆտրիաքսոնը հանդիսանում է ընտրության կանխարգելիչ հակաբիոտիկ, մինչդեռ պակաս ծանր լյարդային հիվանդությամբ հիվանդներին կարող է տրվել պերորալ նորֆլոքսացին կամ այլընտրանքային քինոլոն՝ ՍԲՊ-ի զարգացումը կանխելու համար (Մակարդակ A1):

3.3.2. Հիվանդներ, ովքեր չունեն նախկինում սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի անամնեզ, և ում ասցիտիկ հեղուկի ամբողջական սպիտակուցի մակարդակը ցածր է

Ցիռոտիկ հիվանդները, որոնց ասցիտիկ հեղուկի սպիտակուցի խտությունը ցածր է (<10 գ/լ), կամ շիճուկային բիլիռուբինի մակարդակը բարձր է, ունեն ՍԲՊ-ի առաջին միջադեպի զարգացման բարձր ռիսկ [10,149–152]: Որոշ հետազոտություններ ՍԲՊ-ի անամնեզ չունեցող հիվանդների մոտ նորֆլոքսացինով կանխարգելումը նախկինում արդեն գնահատել են (Աղյուսակ 6) [153–157]: Մեկ պիլոտային, ռանդոմիզացված, բաց պիտակով հետազոտությունը համեմատել է առաջնային մշտական նորֆլոքսացինով ախտականխմամբ, միայն ներհիվանդանոցային պայմաններում բուժվող ցիռոզով 109 հիվանդների, որոնց ասցիտիկ հեղուկի ամբողջական սպիտակուցի մակարդակը ≤15 գ/լ էր, կամ շիճուկի բիլիռուբինը >2.5 մգ/դլ [154]: ՍԲՊ-ն մշտական բուժման խմբում նվազած էր, սակայն դրա փոխարեն այդ խմբում դիտվում էր նորֆլոքսացինի հանդեպ աղիքային ֆլորայի կայունության ավելացում: Մեկ այլ հետազոտությամբ՝ 107 հիվանդները, որոնց ասցիտիկ հեղուկի սպիտակուցը <15 գ/լ էր, ռանդոմիզացվել էին կրկնակի կույր մեթոդով և ստանում էին կա՛մ նորֆլոքսացին (400 մգ/օր՝ 6 ամիս), կա՛մ պլացեբո [155]: Պետք է նշել, որ ծանր լյարդային անբավարարության առկայությունը ներառման ցուցանիշ չէր: Առաջնային փուլի վերջնակետ էր համարվում ԳԲԲ-ի վարակների ի հայտ գալը: Նորֆլոքսացինը տեսանելիորեն նվազեցրել էր ԳԲԲ-ի վարակների զարգացման հավանականությունը, սակայն ՍԲՊ-ի զարգացման կամ ապրելիության վրա հավաստի ազդեցություն չէր ցուցաբերել: Այնուամենայնիվ, ապրելիության մեջ տարբերություններ հայտնաբերելու նպատակով այս փորձարկման խմբի չափը չէր հաշվարկվել: Երրորդ հետազոտությամբ 68 հիվանդներ՝ ցիռոզով, ասցիտիկ հեղուկի սպիտակուցի ցածր մակարդակով (<15 գ/լ) և ծանր լյարդային անբավարարությամբ (Չայլդ-Պյուի միավորը ≥9 և շիճուկային բիիռուբինը ≥3 մգ/դլ, կամ երիկամային ֆունկցիայի խանգարումով (շիճուկային կրեատինինի մակարդակը ≥1.2 մգ/դլ, արյան միզանյութի մակարդակը ≥25 մգ/դլ, կամ շիճուկի նատրիումը ≤130 mEq/լ), ռանդոմիզացվել էին կրկնակի կույր մեթոդով և ստանում էին կա՛մ նորֆլոքսացին (400 մգ/օր՝ 12 ամիս), կա՛մ պլացեբո [156]: Փորձարկման առաջնային վերջնակետեր էին

համարվում կյանքի տևողության 3-ամսյա և 1-ամյա ցուցանիշները: Նորֆլոքսացինը տեսանելիորեն բարելավել էր ապրելիության 3-ամսյա հավանականությունը (94%-ն ընդդեմ 62%-ի, p = 0.03), սակայն 1 տարի անց ապրելիության տարբերությունը գոհացուցիչ չէր (60%-ն ընդդեմ 48%-ի, p = 0.05): Նորֆլոքսացինի նշանակումը տեսանելիորեն նվազեցրել էր ՍԲՊ-ի (7%-ն ընդդեմ 61%-ի) և ՀՌՀ-ի (28%-ն ընդդեմ 41%-ի) զարգացման հավանականությունը 1 տարի անց: Չորրորդ հետազոտությունում 100 հիվանդներ, որոնց ասցիտիկ հեղուկի ամբողջական սպիտակուցի մակարդակը <15 գ/լ էր, ռանդոմիզացվել էին կրկնակի կույր մեթոդով և ստանում էին կա՛մ ցիպրոֆլոքսացին (500 մգ/օր՝ 12ամիս), կա՛մ պլացեբո [157]: Այդ հիվանդների մոտ դիտվում էր միջին աստիճանի լյարդային անբավարարություն (Չայլդ-Պյուի միավորները 8.3 ± 1.3 և 8.5 ± 1.5՝ համապատասխանաբար պլացեբոյի և ցիպրոֆլոքսացինի խմբերում): Առաջնային վերջնակետը ՍԲՊ-ի առաջացումն էր: Չնայած նրան, որ ՍԲՊ առաջացավ ցիպրոֆլոքսացինի խմբում 2 (4%) և պլացեբոյի խմբում 7 (14%) հիվանդների մոտ, այս տարբերությունը, միևնույն է, հավաստի չէր: Ավելին, ՍԲՊ չունենալու հավանականությունը նույնպես հավաստի չէր (p = 0.076): Բակտերիալ վարակից զերծ մնալու հավանականությունն ավելի բարձր էր ցիպրոֆլոքսացին ստացող հիվանդների մոտ (80%-ն ընդդեմ 55%-ի, p = 0.05): Մեկամյա ապրելիության հավանականությունն ավելի բարձր էր ցիպրոֆլոքսացին ստացող հիվանդների մոտ (86%-ն ընդդեմ 66%-ի, p < 0.04): Այնուհանդերձ, II տիպի վիճակագրական սխալը չի կարող բացառվել այստեղ, քանի որ ապրելիության տարբերությունները հայտնաբերելու նատակով հիվանդների խմբի թվաքանակը չի հաշվարկվել: Հակաբիոտիկներով առաջնային պրոֆիլակտիկայի տևողությունը չի սահմանվել:

Խորհուրդներ

Մեկ կրկնակի կույր, պլացեբոյով վերահսկվող, ռանդոմիզացված փորձարկումը, որը կատարվել էր ծանր լյարդային հիվանդությամբ (տե՛ս տեքստը) և ասցիտիկ

հեղուկում պրոտեինի <15 գ/լ մակարդակով, առանց նախորդ ՍԲՊ-ի հիվանդների մոտ, ցույց էր տվել, որ նորֆլոքսացինը (400 մգ/օր) նվազեցնում էր ՍԲՊ-ի ռիսկը և բարելավում կյանքի տևողությունը: Հետևաբար, այս հիվանդների համար պետք է իրականացնել նորֆլոքսացինով երկարատև կանխարգելում (Մակարդակ A1):

Միջին ծանրության լյարդային հիվանդություն ունեցող, ասցիտիկ սպիտակուցի <15 գ/լ մակարդակով և առանց նախկին ՍԲՊ-ի անամնեզի հիվանդների մոտ քինոլոնների արդյունավետությունը հստակ սահմանված չէ՝ ՍԲՊ-ն կանխարգելելու կամ կյանքի տևողությունը բարելավելու առումով: Այս ոլորտում լրացուցիչ հետազոտությունների կարիք կա:

3.3.3. Նախկինում սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտ ունեցած հիվանդներ

Այն հիվանդները, ովքեր ՍԲՊ-ի դրվագ են ունեցել, ռեցիդիվի կումուլյատիվ հաճախությունը 1 տարում մոտ 70% է կազմում [108]: ՍԲՊ-ի դրվագից 1 տարի հետո ապրելիության հավանականությունը 30–50% է, որն իջնում է մինչև 25–30%՝ 2 տարի հետո: Հետևաբար ՍԲՊ-ի դրվագից հետո վերականգնվող հիվանդներին խորհուրդ է տրվում իրականացնել լյարդի փոխպատվաստում: Կատարվել է միայն մեկ ռանդոմիզացված, կրկնակի կույր, պլացեբոյով վերահսկվող փորձարկում նորֆլոքսացինով (400 մգ/օր պերորալ)՝ նախկինում ՍԲՊ-ի դրվագ ունեցած հիվանդների մոտ [158](Աղյուսակ 6): Նորֆլոքսացինով բուժումը նվազեցրել էր ՍԲՊ-ի ռեցիդիվի հավանականությունը 68%-ից մինչև 20% և ԳԲԲ-ով հարուցված ՍԲՊ-ի հավանականությունը՝ 60%-ից մինչև 3%: Ապրելիությունը չէր հանդիսացել այս հետազոտման վերջնակետ: Մեկ բաց պիտակով, ռանդոմիզացված հետազոտությամբ, որը համեմատել էր նորֆլոքսացինը 400 մգ/օր դեղաչափով ռուֆլոքսացինի հետ՝ 400 մգ/շաբաթ դեղաչափով, ՍԲՊ-ի ռեցիդիվի կանխարգելման համար, այդ ռեցիդիվի մեկամյա հավանականությունը համապատասխանաբար 26% և 36% էր (p = 0.16) [159]: Նորֆլոքսացինն ավելի արդյունավետ էր էնթերոբակտերիաների հարուցված ՍԲՊ-ի ռեցիդիվի կանխարգելման համար (0%-ն ընդդեմ 22%-ի, p = 0.01): Երեք այլ հետազոտություններում գնահատվել էր ցիպրոֆլոքսացինի, տրիմետոպրիմ-

սուլֆամետոքսազոլի և նորֆլոքսացինի արդյունավետությունը, սակայն դրանցում ընդգրկված էին ՍԲՊ-ի նախկին դրվագներ ունեցած և չունեցած հիվանդներ [153,160,161] (Աղյուսակ 6): Բոլոր հետազոտություններում հակաբիոտիկային ախտականխման դեպքում արձանագրվել էր ՍԲՊ-ի նվազած հաճախականություն:

Միանշանակ չի կարելի պնդել, թե արդյո՞ք ախտականխումը պետք է շարունակել առանց ընդհատման, մինչև լյարդի փոխպատվաստում կամ մահվամբ ելքի արձանագրում բոլոր հիվանդների մոտ, ովքեր նախկինում տարել են ՍԲՊ, թե՞ բուժումը կարող է ընդհատվել՝ լյարդի հիվանդության բարելավումով հիվանդների համար:

Խորհուրդներ

Այն հիվանդները, ովքեր վերականգնվում են ՍԲՊ-ի դրվագից հետո, ունեն ՍԲՊ-ի ռեցիդիվի բարձր ռիսկ: Նրանց համար ախտականխիչ հակաբիոտիկների նշանակումը նվազեցնում է կրկնակի ՍԲՊ-ի զարգացման ռիսկը: Նորֆլոքսացինը (400 մգ/օր պերորալ) հանդիսանում է ընտրովի բուժում (Մակարդակ A1): Այլընտրանքային հակաբիոտիկներն են ցիպրոֆլոքսացինը (750 մգ շաբաթը մեկ պերորալ) կամ կո-տրիմոքսազոլը (800 մգ սուլֆամետոքսազոլ և 160 մգ տրիմետոպրիմ՝ օրական, per os), սակայն դրանց ապացուցողական հիմքն այնքան ուժեղ չէ, որքան նորֆլոքսացինի կիրառման դեպքում է (Մակարդակ A2):

Այն հիվանդները, ովքեր վերականգնվում են ՍԲՊ-ից հետո, ունենում են վատ երկարաժամկետ ապրելիություն, և նրանց համար պետք է իրականացնել լյարդի փոխպատվաստում (Մակարդակ A1):

3.3.4. Երկարատև հակաբիոտիկային ախտականխման հետ կապված խնդիրներ

Ինչպես նշվել էր նախկինում, երկարատև հակաբիոտիկային ախտականխումը (առաջնային կամ երկրորդային) նպաստել է ԳԲԲ-ի շտամների առաջացմանը, որոնք կայուն են քինոլոնների և նույնիսկ տրիմետոպրիմի և սուլֆամետոքսազոլի հանդեպ

[106]: Բացի այդ, ՍԲՊ-ի երկարաժամկետ ախտականխում ստացած հիվանդների մոտ բարձրանում է Գրամ-դրական բակտերիաներով հարուցված վարակների հավանականությունը [156,162]: Այս ամենը նշանակում է, որ անհրաժեշտ է սահմանափակել հակաբիոտիկների կանխարգելիչ կիրառումը՝ սահմանափակվելով միայն ՍԲՊ-ի ամենաբարձր ռիսկ ունեցող հիվանդներով: Հաստատապես կարելի է պնդել, որ եթե հիվանդի մոտ զարգանում է քինոլոնների հանդեպ կայուն բակտերիաներով հարուցված վարակ, քինոլոններով ախտականխումը պետք է դադարեցնել, նույնիսկ եթե հաստատուն տվյալներ գոյություն չունեն:

4. Հիպոնատրիեմիա

Հիպոնատրիեմիան հաճախ է հանդիպում չհամակշռված ցիռոզով հիվանդների մոտ և կապված է առանց լուծիչների ջրի արտազատման խանգարման հետ, որը հետևանք է վազոպրեսինի (հակադիուրետիկ հորմոնի) ոչ օսմոտիկ հիպերսեկրեցիայի: Այս ամենի արդյունքում դիտվում է ջրի անհամաչափ պահումը՝ նատրիումի պահման հետ համեմատ [163–166]: Հիպոնատրիեմիան ցիռոզի ժամանակ սահմանվում է այն դեպքում, երբ շիճուկում նատրիումի խտությունն իջնում է 130 մմոլ/լ-ից պակաս [163], սակայն 135 մմոլ/լ-ից ցածր մակարդակները նույպես պետք է դիտարկվեն որպես հիպոնատրիեմիա՝ համաձայն վերջերս թողարկված ուղեցույցների, որոնք վերաբերում են ընդհանուր բնակչության շրջանում արձանագրված հիպոնատրիեմիային [167]:

Ցիռոզով հիվանդների մոտ կարող է զարգանալ երկու տիպի հիպոնատրիեմիա՝ հիպովոլեմիկ և հիպերվոլեմիկ: Հիպերվոլեմիկ հիպոնատրիեմիան առավել հաճախ է հանդիպում և բնութագրվում է շիճուկի նատրիումի ցածր մակարդակով, որն ուղեկցվում է արտաբջջային հեղուկի ծավալի մեծացումով, ասցիտով և այտուցներով: Այն կարող է ծագել սպոնտան կերպով կամ էլ որպես հիպոտոնիկ հեղուկների ավելցուկի հետևանք (այսինքն՝ 5% դեքստրոզ) կամ էլ որպես ցիռոզի բարդությունների հետևանք՝ հատկապես բակտերիալ վարակների դեպքում: Դրան հակառակ,

հիպովոլեմիկ հիպոնատրիեմիան ավելի քիչ է հանդիպում և բնութագրվում է շիճուկի նատրիումի ցածր մակարդակով և ասցիտի ու այտուցների բացակայությամբ: Այս տիպն առավել հաճախ միզամուղներով ավելցուկային բուժման հետևանք է լինում:

Շիճուկի նատրիումի խտությունը հանդիսանում է ցիռոզի կանխատեսման կարևոր մարկեր, և հիպոնատրիեմիայի առկայությունն առնչվում է ավելի վատ ապրելիության հետ [64,65,168–174]: Ավելին՝ հիպոնատրիեմիայի դեպքում կարող է նաև դիտվել ավելի բարձր հիվանդացություն՝ հատկապես նյարդաբանական բարդությունների, ինչպես նաև փոխպատվաստումից հետո ապրելիության ավելի ցածր ցուցանիշ [175–177]՝ չնայած նրան, որ հետազոտությունների արդյունքները ապրելիության առումով միանշանակ չեն:

4.1. Հիպոնատրիեմիայի բուժումը

Ընդհանրապես ընդունված է, որ հիպոնատրիեմիան պետք է բուժել, երբ շիճուկի նատրիումն ավելի ցածր է, քան 130 մմոլ/լ, չնայած նրան, որ չկան բավարար ապացուցողական տվյալներ այն մասին, թե որն է շիճուկային նատրիումի ընդունելի մակարդակը, որի դեպքում պետք է սկսել բուժումը:

Հիպովոլեմիկ հիպոնատրիեմիայի բուժումը նատրիումի նշանակման, ինչպես նաև պատճառական գործոնի հայտնաբերման մեջ է (սովորաբար՝ միզամուղների ավելցուկային նշանակումը) և սույն ուղեցույցում այլևս չի դիտարկվելու:

Հիպերվոլեմիկ հիպոնատրիեմիայի բուժման կարևոր բաղադրիչը ջրային բացասական հաշվեկշռի հարուցումն է՝ նպատակ ունենալով նորմալացնել մարմնի ընդհանուր ջրի բարձրացած քանակը, որը կհանգեցնի շիճուկում նատրիումի խտության բարելավմանը: Ստանդարտ բուժում է հանդիսանում ջրի սահմանափակումը, որը սակայն հազվադեպ է արդյունավետ լինում: Կլինիկական փորձի համաձայն՝ հեղուկների սահմանափակումն արդյունավետ է շիճուկային նատրիումի մակարդակի հետագա նվազեցման կանխարգելման համար, սակայն այն հազվադեպ է արդյունավետ լինում որպես շիճուկի նատրիումի խտության բարելավող միջոց:

Արդյունավետության նվազ ցուցանիշը հավանաբար այն պատճառով է, որ գործնականում հեղուկների օրական օգտագործումը չի կարող նվազեցվել 1 լ/օր քանակից:

Չնայած նրան, որ ծանր հիպերվոլեմիկ հիպոնատրիեմիայի ժամանակ հաճախ օգտագործվել է հիպերտոնիկ նատրիումի քլորիդի լուծույթ, դրա արդյունավետությունը մասնակի է, սովորաբար՝ կարճատև և ավելացնում է ասցիտի և այտուցների քանակը: Ալբումինի նշանակումը կարծես թե բարելավում է շիճուկում նատրիումի խտությունը, սակայն պահանջվում են ավելի շատ տվյալներ [178,179]:

Հիպոնատրիեմիայի պաթոգենետիկորեն հիմնավորված բուժումը լուծիչներից ազատ ջրի էքսկրեցիայի բարելավման մեջ է, ինչը զգալիորեն նվազած է այս հիվանդների մոտ: Դեմեկլոցիկլինի կամ կ-օփիատային ագոնիստների օգտագործումով ավելի վաղ իրականացված փորձերը անհաջող էին՝ կողմնակի ազդեցությունների պատճառով [180–183]: Վերջին տարիներին հիպերվոլեմիկ հիպերնատրիեմիայի բուժման դեղորայքային մոտեցումը, վապտանների հայտնագործման հետ կապված, առաջընթաց է ապրել: Դրանք պերորալ ակտիվ դեղորայք են, որոնք հավաքող խողովակների գլխավոր բջիջներում առաջացնում են AVP V2-ռեցեպտորների սելեկտիվ պաշարում [184–186]: Այս դեղերն արդյունավետ կերպով բարելավում են շիճուկի նատրիումի խտությունը վազոպրեսինի բարձր քանակների հետ կապված այնպիսի վիճակներում, ինչպիսիք են հակադիուրետիկ հորմոնի ոչ համապատասխան սեկրեցիայի համախտանիշը (ՀԴՀՈՀ), սրտային անբավարարությունը կամ ցիռոզը [101,184,187–191]: Այս հետազոտությունների արդյունքները մշտապես ցույց են տվել, որ վապտանների կարճաժամկետ նշանակումը (1 շաբաթից 1 ամիս՝ աշխատանքների մեծ մասում) առնչվում է մեզի ծավալի մեծացման, լուծիչներից ազատ ջրի էքսկրեցիայի բարձրացման և շիճուկի նատրիումի իջած մակարդակների բարելավման հետ՝ հիվանդների 45–82%-ի մոտ: Չեն արձանագրվել տեսանելի փոփոխություններ երիկամային ֆունկցիայի, մեզում նատրիումի, արյան շրջանառության ֆունկցիայի և ռենին-անգիոտենզին-ալդեստերոնային համակարգի ակտիվության ցուցանիշներում:

Ամենահաճախ հանդիպող կողմնակի ազդեցությունը ծարավի զգացումն է: Ցիռոզով հիվանդների մոտ վապտանների նշանակման հետևանքով տեսականորեն հնարավոր մտահոգության առիթ են հանդիսանում հիպերնատրիեմիան, դեհիդրատացիան, երիկամային ֆունկցիայի խանգարումը և օսմոտիկ դեմիելինիզացիայի համախտանիշը՝ շիճուկային նատրիումի խտության չափազանց արագ իջեցման հետևանքով:

Այնուամենայնիվ, հրապարակված հետազոտություններում հիպերնատրիեմիայի, դեհիդրատացիայի և երիկամային ֆունկցիայի վատթարացման հաճախակիությունը շատ ցածր է եղել, և չի նկարագրվել օսմոտիկ դեմիելինիզացիայի համախտանիշի որևէ դեպք: Չնայած դրան, այս բարդությունները պետք է հաշվի առնել, և բուժումը միշտ պետք է սկսել հիվանդանոցում՝ խիստ կլինիկական հսկողության և շիճուկի նատրիումի մակարդակի գնահատման պայմաններում, որպեսզի հնարավոր լինի խուսափել նատրիումի մակարդակի ավելացումից՝ 8-10 մմոլ/լ օրականից ավելի: Վապտանները չպետք է տրվեն այն հիվանդներին, ովքեր գտնվում են ուղեղային ոչ լավ վիճակում (այսինքն՝ էնցեֆալոպաթիայով հիվանդներին) և չեն կարող խմել հեղուկի բավարար քանակներ՝ դեհիդրատացիայի և հիպերնատրիեմիայի ռիսկի պատճառով: Վապտանները մետաբոլիզացվում են լյարդում CYP3A ֆերմենտով, հետևաբար այն դեղերը, որոնք հանդիսանում են CYP3A ուժեղ ինհիբիտոր (ինչպես օրինակ՝ կետոկոնազոլ, գրեյֆրուտի հյութ և կլարիտրոմիցին), բարձրացնում են վապտանների մակարդակը և կարող են առնչություն ունենալ շիճուկային նատրիումի խտության խիստ բարձրացման հետ: Դրան հակառակ՝ CYP3A համակարգի ինդուկտորները, ինչպես օրինակ՝ ռիֆամպինը, բարբիտուրատները և ֆենիտոինը, կարող են պակասեցնել վատապանների արդյունավետությունը:

Տոլվապտանը վերջերս հավանություն է ստացել ԱՄՆ-ում՝ ծանր հիպերվոլեմիկ հիպոնատրիեմիայի (<125 մմոլ/լ) բուժման համար, որն առնչություն ունի ցիռոզի, ասցիտի, սրտային անբավարարության և ՀԴՀՈՀ-ի հետ: Եվրոպայում դեղը ներկայումս միայն հավաստագրված է ՀԴՀՈՀ-ի բուժման համար: Կոնիվապտանը նույնպես հավանություն է ստացել ԱՄՆ-ում՝ տարբեր վիճակների հետ կապված

հիպերվոլեմիկ հիպոնատրիեմիայի կարճատև (5 օր) ներերակային բուժման համար: Տոլվապտանով բուժումը սկսվում է 15 մգ/օրից և աճողաբար տիտրվում է մինչև 30 և 60 մգ/օր, եթե պահանջվում է՝ շիճուկային նատրիումի խտության համաձայն: Ռանդոմիզացված հետազոտություններում տոլվապտան ստացող հիվանդների մոտ դիտվել էր աղեստամոքսային արյունահոսության թեթևակի ավելացած հաճախակիությունը՝ համեմատած պլացեբո ստացող հիվանդների հետ: Կողմնակի այլ ազդեցությունների առաջացման հաճախակիության տարբերություններ չէին դիտվել: Այնուամենայնիվ, հարկ է նշել, որ տոլվապտանը տրվում էր մեկ ամիս ժամկետով, և այս դեղի երկարատև օգտագործման անվտանգության հետ կապված տվյալները սահմանափակ են: Ակնհայտ է, որ ցիռոզով հիվանդների համար, ովքեր ստանում են տոլվապտան, պահանջվում են երկարատև, պլացեբոյով վերահսկվող հետազոտություններ: Ցիռոզով և հիպոնատրիեմիայով հիվանդների մոտ չի կատարվել կոնիվապտանի արդյունավետության և անվտանգության որևէ պրոսպեկտիվ գնահատում:

Ինչպես վերևում քննարկվել է, մեկ 3-րդ փուլի ռանդոմիզացված, կրկնակի կույր, պլացեբոյով վերահսկվող հետազոտության ընթացքում համեմատվել էր ՄԾՊ-ից հետո ցիռոզով հիվանդների մոտ ասցիտի ռեցիդիվը կանխելու նպատակով սատավապտանով և միզամուղների հետ զուգակցված երկարատև բուժումը: Այս աշխատանքում հստակ ցույց տրվեց, որ սատավապտան ստացող հիվանդների խմբում ավելի բարձր էր բարդությունների հաճախակիությունը և ավելի ցածր էր ապրելիությունը՝ պլացեբո ստացող հիվանդների հետ համեմատած [104]:

Խորհուրդներ

Կարևոր է տարբերակել հիպովոլեմիկ հիպոնատրիեմիան հիպերվոլեմիկից: Հիպովոլեմիկ հիպոնատրիեմիան բնութագրվում է շիճուկի նատրիումի ցածր մակարդակով և ասցիտի ու այտուցների բացակայությամբ և հաճախ զարգանում է նատրիումի բացասական հաշվեկշռի և արտաբջջային հեղուկի զգալի կորստի երկարատև ժամանակաշրջանից հետո: Բուժումը նորմալ ֆիզ.լուծույթի և

պատճառի վերացման մեջ է (սովորաբար՝ միզամուղների դադարեցում) (Մակարդակ A1):

Հեղուկների սահմանափակումը՝ մինչև օրական 1000 մլ, արդյունավետ բարձրացնում է շիճուկում նատրիումի խտությունը միայն փոքրաթիվ հիվանդների մոտ, սակայն կարող է արդյունավետ լինել շիճուկային նատրիումի մակարդակի հետագա նվազեցման կանխարգելման համար (Մակարդակ A1): Չկան տվյալներ, որոնք կհիմնավորեին հիպերվոլեմիկ հիպոնատրիեմիայի բուժման համար նորմալ կամ հիպերտոնիկ ֆիզ.լուծույթի օգտագործումը (Մակարդակ A1): Ալբումինի նշանակումը կարող է արդյունավետ լինել, սակայն դրա օգտագործումը հիմնավորող տվյալները ներկայումս սահմանափակ են (Մակարդակ B2):

Վապտաններով բուժումը կարող է կիրառվել ծանր հիպերվոլեմիկ հիպոնատրիեմիայով (<125 մմոլ/լ) հիվանդների համար: Տոլվապտանը հավաստագրված է որոշ երկրներում՝ պերորալ բուժման համար: Կոնիվապտանը հավաստագրված է միայն որոշ երկրներում՝ կարճատև ներերակային բուժման համար: Տոլվապտանով բուժումը պետք է սկսել հիվանդանոցում, և դեղաչափը պետք է տիտրել, որպեսզի շիճուկային նատրիումի դանդաղ աճ արձանագրվի: Շիճուկային նատրիումի մակարդակը պետք է խստորեն հսկել հատկապես բուժման առաջին օրերին, ինչպես նաև դեղաչափը բարձրացնելիս: Պետք է խուսափել շիճուկային նատրիումի խտության արագ բարձրացումից (>8–10 մմոլ/օր), որպեսզի հնարավոր լինի կանխել օսմոտիկ դեմիելինիզացիայի համախտանիշի զարգացումը: Վապտանների հետ չպետք է զուգակցել ո՛չ հեղուկների սահմանափակումը, ոչ էլ ֆիզ.լուծույթի նշանակումը՝ խուսափելու համար շիճուկային նատրիումի խտության չափազանց արագ բարձրացումից: Հիվանդներին կարելի է դուրս գրել այն բանից հետո, երբ շիճուկում նատրիումի մակարդակը կայունանում է, և այլևս չի պահանջվում դեղորայքի դեղաչափի բարձրացում: Պետք է խուսափել այնպիսի դեղերի միաժամանակյա նշանակումից, որոնք հանդիսանում են CYP3A կամ ուժեղ ինհիբիտորներ, կամ ինդուկտորներ:

Վապտաններով բուժման տևողությունը հայտնի չէ: Անվտանգությունը սահմանվել է միայն կարճաժամկետ (1 ամիս) բուժման տևողության համար (Մակարդակ B1):

5. Հեպատոռենալ համախտանիշ

5.1. Հեպատոռենալ համախտանիշի սահմանումը և ախտորոշումը

Հեպատոռենալ համախտանիշը (ՀՌՀ) սահմանվում է որպես երիկամային անբավարարության առաջացում առաջընթաց լյարդային հիվանդությամբ հիվանդի մոտ՝ երիկամային անբավարարության հայտնաբերվող պատճառի բացակայության պայմաններում [56]: Այսպիսով, ախտորոշումը պետք է հաստատվի երիկամային անբավարարության այլ պատճառների բացառումից հետո միայն: 1994թ. Ասցիտի միջազգային ակումբը սահմանեց ՀՌՀ-ի ախտորոշման գլխավոր չափանիշները և բաժանեց ՀՌՀ-ի 1 և 2 տիպերի [56], ինչը փոփոխվեց 2007 թ.-ին [192]: Նոր ախտորոշիչ չափանիշները բերված են Աղյուսակ 7-ում: ՀՌՀ-ի առաջին սահմանման և չափորոշիչների՝ 1996 թ.–ի հրապարակումից հետո բազմաթիվ նոր տեսակետներ են առաջ քաշվել [56]: Դրանց համաձայն՝ անոթալայնումը հիմնականում առաջանում է ներքին օրգանների զարկերակային հունում, ՀՌՀ-ով հիվանդների սրտային արտամղումը կարող է լինել ցածր կամ նորմալ (հազվադեպ՝ բարձր), սակայն ոչ բավարար՝ հիվանդի պահանջների համար, տիպ 1 ՀՌՀ-ի զարգացման ամենակարևոր հրահրող գործոնը բակտերիալ վարակն է, և երիկամային ֆունկցիան կարող է բարելավվել դեղորայքային բուժման միջոցով [192]:

Աղյուսակ 7. Ցիռոզի ժամանակ հեպատոռենալ համախտանիշի ախտորոշման չափանիշները

Ցիռոզ և ասցիտ:

Շիճուկի կրեատինինը >1.5 մգ/դլ (133 մոլ/լ):

Շոկի բացակայություն:

Հիպովոլեմիայի բացակայություն՝ բնորոշվում է որպես երիկամային ֆունկցիայի կայուն բարելավման (կրեատինինի իջեցում մինչև <133 մկմոլ/լ) բացակայություն՝ առնվազն 2 օր միզամուղների դադարեցումից (եթե ստանում է միզամուղներ) և 1գ/կգ/օր ալբումինով արյան ծավալի ընդլայնումից հետո, առավելագույնը մինչև 100 գ/օր:

Ներկայումս կամ վերջերս նեֆրոտոքսիկ դեղերով բուժման բացակայություն:

Երիկամային հիվանդության բացակայություն, ինչը սահմանվում է օրական <0.5 գ պրոտեինուրիայով, միկրոհեմատուրիայի բացակայությամբ (<50 էրիթրոցիտ/բարձր մեծացման տեսադաշտում) և նորմալ երիկամների սոնոգրաֆիկ պատկերով:

Գոյություն ունեն ՀՌՀ-ի 2 տիպեր: Տիպ 1 ՀՌՀ-ն արագ հարաճող երիկամային անբավարարություն է, որի զարգացումը հաճախ պայմանավորված է ժամանակային հարաբերությամբ՝ լյարդի ֆունկցիայի, ինչպես նաև այլ օրգանների ֆունկցիայի վատթարացումը հրահրող գործոնի հետ: Այն հաճախ առաջանում է ծանր ալկոհոլային հեպատիտի ժամանակ կամ ծայրահեղ փուլի ցիռոզի հիվանդների մոտ՝ սեպտիկ ախտահարումից հետո, ինչպիսին է ՍԲՊ-ն, չնայած որոշ հիվանդների մոտ այն կարող է ծագել առանց հրահրող որևէ հայտնաբերվող գործոնի: Ավանդաբար 1 տիպի ՀՌՀ-ն ախտորոշվում է միայն այն դեպքում, երբ շիճուկի կրեատինինի մակարդակը բարձրանում է նախնականից ավելի քան 100%ով և հասնում է վերջնական մակարդակի, որը բարձր է 2.5 մգ/դլ-ից (221 մկմոլ/լ): Տիպ 2 ՀՌՀ-ն առաջանում է ռեֆրակտեր ասցիտով հիվանդների մոտ. այստեղ առկա է կայուն, բայց միջին աստիճանի ֆունկցիոնալ երիկամային անբավարարություն, հաճախ՝ զգալի նատրիումի

պահումով: Տիպ 2 ՀՌՀ-ով հիվանդների մոտ հետագայում կարող է զարգանալ նաև տիպ 1 ՀՌՀ՝ սպոնտան կերպով կամ էլ հրահրող գործոններից հետո, ինչպես օրինակ ՍԲՊ-ից հետո [56]: Երիկամային մասնագետների ընկերակցությունը վերջերս վերանվանել է սուր երիկամային անբավարարությունը սուր երիկամային վնասում (ՍԵՎ) [193]: Այնուամենայնիվ, ՍԵՎ դասակարգման կիրառելիությունը և օգտակարությունը ցիռոզով հիվանդների մոտ պահանջում է ամբողջական գնահատում պրոսպեկտիվ հետազոտություններում:

Խորհուրդներ

Չափազանց կարևոր է հնարավորինս վաղ ախտորոշել ՀՌՀ, կամ բացահայտել երիկամային անբավարարության այլ հայտնի պատճառները ցիռոզի ժամանակ: Երիկամային անբավարարության այն պատճառները, որոնք պետք է ժխտել ցիռոզի դեպքում՝ մինչ ՀՌՀ-ի ախտորոշելը, հետևյալն են՝ հիպովոլեմիա, շոկային վիճակ, երիկամների պարենքիմայի հիվանդություններ և նեֆրոտոքսիկ դեղորայքի միաժամանակյա ընդունում: Երիկամների պարենքիմայի հիվանդությունների մասին պետք է ենթադրել, եթե կա նշանակալի պրոտեինուրիա կամ միկրոհեմատուրիա, կամ եթե երիկամների սոնոգրաֆիայով հայտնաբերվում է երիկամների չափի փոփոխություն: Այս հիվանդների համար կարևոր է երիկամների բիոպսիայի կատարումը, որպեսզի պլանավորվի հետագա բուժումը, այդ թվում՝ լյարդի և երիկամների համակցված փոխպատվաստման հնարավոր պահանջը (Մակարդակ B1).

ՀՌՀ պետք է ախտորոշել, եթե ցուցադրվում է կրեատինինի մակարդակի զգալի բարձրացում, և ժխտվում են երիկամային անբավարարության այլ պատճառները: Թերապևտիկ նպատակների համար ՀՌՀ սովորաբար ախտորոշվում է միայն, երբ շիճուկային կրեատինինը բարձրանում է >133 մկմոլ/լ (1.5մգ/դլ): Ժամանակի ընթացքում կրեատինինի կրկնակի չափումը շիճուկում, հատկապես հոսպիտալացված հիվանդների մոտ, օգտակար է ՀՌՀ-ի վաղ հայտնաբերման համար (Մակարդակ B1):

ՀՌՀ-ն դասակարգվում է երկու տիպի՝ տիպ 1, որը բնորոշվում է երիկամային ֆունկցիայի արագ և հարաճող վատթարացումով (շիճուկի կրեատինինի բարձրացում ≥100%-ով նախնականի համեմատ՝ մինչև >2.5 մգ/դլ պակաս, քան 2 շաբաթում) և տիպ 2, որը բնորոշվում է երիկամային ֆունկցիայի կայուն կամ պակաս հարաճող վատթարացումով (Մակարդակ B1):

5.2. Հեպատոռենալ համախտանիշի ախտաֆիզիոլոգիան

ՀՌՀ պաթոգենեզում ընդգրկված են չորս գործոններ: Դրանք են.

(1) Սպլանխնիկ անոթասեղմման զարգացում, որի հետևանքով նվազում է արդյունավետ զարկերակային արյան ծավալը, և իջնում է միջին զարկերակային ճնշումը:

(2) Սիմպատիկ նյարդային համակարգի և ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի ակտիվացում, որի արդյունքն է երիկամային անոթասեղմումը և երիկամների ինքնակարգավորման կորի թեքումը [194], ինչը երիկամային արյան շրջանառությունը դարձնում է ավելի զգայուն՝ միջին զարկերկային ճնշման փոփոխությունների հանդեպ:

(3) Սրտային ֆունկցիայի վատթարացում՝ ցիռոտիկ կարդիոմիոպաթիայի զարգացման հետևանքով, որը արդյունքում դիտվում է սրտային արտամղման կոմպենսատոր բարձրացման հարաբերական վատացում՝ անոթալայնման հետևանքով:

(4) Մի քանի վազոակտիվ միջնորդանյութերի սինթեզի ուժեղացում, որոնք կարող են ազդել երիկամների արյան հոսքի կամ կծիկների միկրոշրջանառության հեմոդինամիկայի վրա, օրինակ՝ ցիստեինիլային լեյկոտրիեններ, թրոմբոքսան A2, F_2-իզոպրոստաններ և էնդոթելին-1, սակայն այս գործոնների դերը ՀՌՀ-ի պաթոգենեզում մնում է անհայտ:

ՀՌՀ-ի պաթոգենեզի ընդլայնված քննարկումը տվյալ ուղեցույցի շրջանակներից դուրս է և կարող է գտնվել այլ աղբյուրներում [165,195,196]:

5.3. Հեպատոռենալ համախտանիշի ռիսկի գործոնները և կանխատեսումը

Բակտերիալ վարակների զարգացումը, հատկապես ՍԲՊ-ն, հանդիսանում է ՀՌՀ-ի ամենակարևոր ռիսկի գործոնը [121,127,197,198]: ՀՌՀ առաջանում է ՍԲՊ ունեցող հիվանդների 30%-ի մոտ [121]: ՍԲՊ-ի բուժումը ալբումինի ներարկումով և հակաբիոտիկներով նվազեցնում է ՀՌՀ-ի զարգացման ռիսկը և բարելավում է ապրելիությունը [121]: ՀՌՀ-ի կանխատեսումը դեռևս վատ է. ՀՌՀ-ով բոլոր հիվանդների մեդիան ապրելիության ցուցանիշը կազմում է մոտավորապես ընդամենը 3 ամիս [195,199]: Բարձր MELD միավորները և տիպ 1 ՀՌՀ-ն առնչվում են շատ վատ կանխատեսելիության հետ: Չբուժված տիպ 1 ՀՌՀ-ով հիվանդների մոտ մեդիան ապրելիությունը կազմում է մոտ 1 ամիս [200]:

5.4. Հեպատոռենալ համախտանիշի բուժումը

5.4.1. Ընդհանուր միջոցառումներ

Բուժման վերաբերյալ այս ուղեցույցում արված բոլոր մեկնաբանությունները վերաբերում են ՀՌՀ-ի տիպ 1-ին, եթե այլ հստակ նշում չկա: Ախտորոշումը հաստատելուց հետո պետք է շուտ սկսել բուժումը, որպեսզի հնարավոր լինի կանխել երիկամային անբավարարության զարգացումը: Ընդհանուր սատարող միջոցառումներն են՝ կենսական ցուցանիշների ուշադիր հսկողությունը, ստանդարտ լյարդային և երիկամային թեստերը և հաճախակի կլինիկական գնահատումը, ինչպես նաև ցիռոզի ուղեկցող բարդությունների բուժումը: Պետք է խուսափել հեղուկների ավելցուկի նշանակումից, որպեսզի հնարավոր լինի կանխել հեղուկներով ծանրաբեռնումը և դիլյուցիոն հիպոնատրիեմիայի զարգացումը: Կալիում-պահպանող միզամուղներ չպետք է նշանակել՝ ծանր հիպերկալիեմիայի ռիսկի պատճառով:

Խորհուրդներ

Հսկողություն. ՀՌՀ-ի տիպ 1-ով հիվանդներին պետք է ուշադիր հսկել՝ հատկապես ստուգելով հետևյալ ցուցանիշները՝ դիուրեզը, հեղուկների հաշվեկշիռը և

զարկերակային ճնշումը, ինչպես նաև ստանդարտ կենսական ցուցանիշները: Կատարյալ կլինի, եթե վերահսկվի կենտրոնական երակային ճնշումը՝ օգնելու համար հեղուկների հաշվեկշռի բուժմանը և կանխելու համար ծավալով գերբեռնվածությունը: Հիվանդներին ավելի լավ է բուժել ինտենսիվ կամ կիսաինտենսիվ թերապիայի բլոկում (Մակարդակ A1):

Սեպսիսի սքրինինգ. Բակտերիալ վարակը պետք է վաղ հայտնաբերել՝ արյան, մեզի և ասցիտիկ հեղուկի ցանքսի միջոցով, և բուժել հակաբիոտիկներով: Այն հիվանդները, ովքեր չունեն վարակի նշաններ, պետք է շարունակեն հակաբիոտիկների ընդունումը, եթե դրանք նշանակվել են նախօրոք: Այն մասին, թե կարելի է օգտագործել հակաբիոտիկները՝ որպես չապացուցված վարակի համար էմպիրիկ բուժում, տիպ 1 ՀՌՀ ունեցող հիվանդների համար, տվյալներ չկան (Մակարդակ C1):

Բետա-բլոկերների կիրառում. Տվյալներ չկան այն մասին, թե արդյոք ավելի լավ է դադարեցնե՞լ, թե՞ շարունակել բետա-բլոկերները տիպ 1 ՀՌՀ ունեցող հիվանդների համար, ովքեր ստանում են այդ դեղամիջոցները՝ որպես վարիկոզ երակներից արյունահոսության կանխարգելում (Մակարդակ C1):

Պարացենտեզի օգտագործում. Տիպ 1 ՀՌՀ-ի ժամանակ պարացենտեզի կիրառման մասին կան շատ քիչ տվյալներ: Համենայնդեպս, եթե հիվանդի մոտ առկա է լարված ասցիտ, ապա մեծ ծավալով պարացենտեզը ալբումինի հետ միասին օգտակար է՝ հիվանդի անհարմար վիճակը թեթևացնելու համար (Մակարդակ B1):

Միզամուղների կիրառում. Հիվանդների մոտ բոլոր միզամուղները պետք է դադարեցնել սկզբնական հետազոտման և ՀՌՀ ախտորոշման պահին: Ընթացող տիպ 1 ՀՌՀ-ով հիվանդների մոտ ֆուրոսեմիդի կիրառումը սատարող տվյալներ չկան: Այնուամենայնիվ, ֆուրոսեմիդը կարող է օգտակար լինել՝ մեզի արտահոսքը պահպանելու և կենտրոնական երակային գերծանրաբեռնումը բուժելու համար, եթե վերջինս առկա է: Ապիրոնոլակտոնը հակացուցված է՝ կյանքին սպառնացող

հիպերկալիեմիայի բարձր ռիսկի պատճառով (Մակարդակ A1):

5.4.2. Հատուկ բուժման մեթոդներ

5.4.2.1. Դեղորայքային բուժում

Ներկայումս հասանելի առավել արդյունավետ միջոցը անոթասեղմիչ դեղորայքի նշանակումն է: Օգտագործվող անոթասեղմիչներից առավել լայնորեն հետազոտվածը վազոպրեսինի անալոգներն են՝ հատկապես տերլիպրեսինը [195,201–209]: ՀՌՀ-ի ժամանակ վազոպրեսինի անալոգների կիրառումը հիմնավորվում է այն բանով, որ առաջանում է ծայրահեղ լայնացած սպլանխնիկ անոթային հունում վազոկոնստրիկցիա, որի հետևանքով բարձրանում է զարկերակային ճնշումը և բարելավվում է զգալիորեն նվազած արյան շրջանառության ֆունկցիան [210,211]: Մեծ քանակի հետազոտությունները՝ ռանդոմիզացված և ոչ ռանդոմիզացված, ցույց են տվել, որ տերլիպրեսինը բարելավում է երիկամային ֆունկցիան տիպ 1 ՀՌՀ-ի հիվանդների մոտ: Բուժումն արդյունավետ է մոտավորապես հիանդների 40-50%-ի համար [195,210]: Չկա տերլիպրեսինի նշանակման ստանդարտացված դեղաչափ և սխեմա, որովհետև չեն եղել դեղաչափը սահմանող հետազոտություններ: Տերլիպրեսինը սովորաբար սկսում են 1 մգ/4–6 ժ դեղաչափով և բարձրացնում են մինչև առավելագույնը 2 մգ/4–6 ժ, եթե չի դիտվում շիճուկի կրեատինինի իջեցում նախնական մակարդակից առնվազն 25%-ով՝ բուժման 3-րդ օրը: Բուժումը շարունակվում է, մինչև որ շիճուկի կրեատինինն իջնի 1.5 մգ/դլ (133 մկմոլ/լ) մակարդակից ցածր՝ սովորաբար մինչև 1–1.2 մգ/դլ (88–106 մկմոլ/լ): Բուժման պատասխանը սովորաբար բնորոշվում է որպես շիճուկային կրեատինինի դանդաղ հարաճող նվազում՝ մինչև 1.5 մգ/դլ–133 մկմոլ/լ-ից ցածր մակարդակ և հետևյալ ցուցանիշների բարձրացում՝ զարկերակային ճնշում, մեզի ծավալ և շիճուկում նատրիումի խտություն: Պատասխանի մեդիան ժամանակը 14 օր է և սովորաբար կախված է մինչ բուժումը շիճուկի կրեատինինի մակարդակից. ավելի ցածր նախնական մակարդակի դեպքում ժամանակն ավելի կարճ է լինում [212]: Եթե շիճուկի բիլիռուբինը 10 մգ/դլ-ից ցածր է նախքան բուժումը, և բուժման ընթացքում 3-րդ օրը դիտվում է միջին զարկերակային ճնշման բարձրացում

>5 մմ Hg-ով, ապա դա աղերսվում է բուժման հանդեպ պատասխանի ավելի բարձր հավանականության հետ [121]: Բուժման դադարեցումից հետո ռեցիդիվը հազվադեպ է, և տերլիպրեսինով կրկնակի բուժումը սովորաբար արդյունավետ է: Բուժման առավել հաճախ հանդիպող կողմնակի ազդեցություններն են՝ սրտանոթային կամ իշեմիկ բարդությունները, որոնք նկարագրվել են միջինում բուժված հիվանդների 12%-ի մոտ [195,210]: Կարևոր է շեշտել, որ հետազոտությունների մեծ մասից բացառվել էին այն հիվանդները, ովքեր ունեին սրտանոթային հայտնի կամ իշեմիկ վիճակներ: Աշխատանքների մեծ մասում տերլիպրեսինը տրվում էր ալբումինի հետ զուգակցված (1 գ/կգ 1-ին օրը, որից հետո՝ 40 գ/օր), որպեսզի հնարավոր լինի լավացնել բուժման արդյունավետությունը արյան շրջանառության ֆունկցիայի վրա [213]:

Տերլիպրեսինով բուժումը որոշ հետազոտություններում ցուցադրել է ապրելիության բարելավում: Վերջերս կատարվել էր ռանդոմիզացված հետազոտությունների մետա-անալիզ, որի ընթացքում օգտագործվել էր տերլիպրեսին և այլ անոթալայնիչներ, ինչը ցույց էր տվել, որ տերլիպրեսինով բուժումը առնչվում է կարճաժամկետ ապրելիության բարելավման հետ [214]: Տերլիպրեսինի կիրառման կլինիկական փորձարկումների մեծ մասից բացառվում էին ընթացիկ սեպսիսով հիվանդները: Տերլիպրեսինի արդյունավետությունը ՀՌՀ և ուղեկցող սեպսիսի բուժման դեպքում անհայտ է: Վերջապես, տերլիպրեսինի բուժումը տիպ 2 ՀՌՀ-ով հիվանդների մոտ նույնպես առնչվում է երիկամային ֆունկցիայի բարելավման հետ [209,215], սակայն այդ հիվանդների մոտ տերլիպրեսինի օգտագործման վերաբերյալ տվյալները դեռևս սահմանափակ են:

Տիպ 1 ՀՌՀ-ի բուժման համար օգտագործվող վազոպրեսինի անալոգներից բացի օգտագործվող անոթալայնիչներից են նորադրելանիլը և միդոդրին+օկտրեոտիդը, երկուսն էլ՝ ալբումինի հետ զուգակցումով: Միդոդրինը տրվում է per os՝ սկսելով 2.5 մինչև 75 մգ/8ժ դեղաչափով, օկտրեոտիդը՝ 100 մկգ/8 ժ՝ ենթամաշկային, ավելացնելով համապատասխանաբար մինչև 12.5 մգ/8 ժ և 200 մկգ/8 ժ, եթե չի դիտվում երիկամային ֆունկցիայի բարելավում: Չնայած նրան, որ այս մոտեցումը բարելավում է

երիկամային ֆունկցիան, հիվանդների թիվը, որը հրապարակվել է որպես այս թերապիան ստացող, շատ ցածր է [216,217]: Նորադրենալինը (0.5–3 մգ/ժ) նշանակվում է որպես անընդհատ ինֆուզիա և դեղաչափը բարձրացվում է մինչև զարկերակային ճնշման բարձրանալը, այն նաև բարելավում է երիկամային ֆունկցիան տիպ 1 ՀՌՀ-ի հիվանդների մոտ [218]: Ցավոք սրտի, նորադրենալինով բուժված հիվանդների թիվը նույնպես սակավ է, և այս դեղամիջոցի արդյունավետությունը գնահատող կլինիկական ռանդոմիզացված, համեմատական փորձարկումներ, որոնցում ստուգիչ խումբը կլիներ անոթասողմիչ թերապիա չստացող հիվանդների խումբը, չեն կատարվել:

ՀՌՀ-ի կանխարգելման վերաբերյալ եղել են սահմանափակ թվով աշխատանքներ: Մեկ ռանդոմիզացված կրկնակի կույր հետազոտությունում պենտոքսիֆիլինով (400 մգ օրական երեք անգամ) կարճատև բուժումը կանխարգելում էր ՀՌՀ-ն՝ ծանր ալկոհոլային հեպատիտով հիվանդների մոտ [219]: Ավելին՝ վերջերս կատարված հետազոտությունում պենտոքսիֆիլինով երկարատև բուժումը չէր ցուցաբերել ապրելիության բարելավում, սակայն նվազեցրել էր ցիռոզի որոշ բարդությունների հաճախակիությունը, որոնց թվում՝ երիկամային անբավարարության, սակայն այն չէր հանդիսանում այս հետազոտության առաջնային վերջնակետ [220]: Որպեսզի հնարավոր լինի գնահատել պենտոքսիֆիլինի օգտակարությունը ցիռոզով հիվանդների մոտ ՀՌՀ-ի կանխարգելման համար, հարկավոր են ավելի մեծ թվով աշխատանքներ: Ի վերջո, ինչպես նախկինում քննարկվել է, մեկ ռանդոմիզացված կրկնակի կույր հետազոտությամբ ցուցադրվեց, որ նորֆլոքսացինը (400 մգ/օր) նվազեցնում էր ՀՌՀ-ի առաջացման հաճախակիությունը առաջընթաց ցիռոզի դեպքում [156]:

5.4.2.2. Տրանսյուգուլյար ներլյարդային պորտոսիստեմային շունտեր (TIPS-ՏՅՆՇ)

Տրանսյուգուլյար ներլյարդային պորտոսիստեմային շունտերը, հրապարակված տվյալների համաձայն, բարելավում են տիպ 1 ՀՌՀ-ի հիվանդների երիկամային ֆունկցիան [77,221]: Այնուամենայնիվ, այսպիսի դեպքերում TIPS-ի կիրառելիությունը շատ սահմանափակ է, որովհետև շատ հիվանդտներ հակացուցումներ ունեն դրա օգտագործման վերաբերյալ: Ավելի շատ աշխատանքներ են հարկավոր, որպեսզի

հնարավոր լինի գնահատել TIPS-ի կիրառումը տիպ 1 ՀՌՀ-ով հիվանդների մոտ: TIPS-ը բարելավում է նաև երիկամային ֆունկցիան և ասցիտի վերահսկումը տիպ 2 ՀՌՀ-ով հիվանդների մոտ [90], չնայած որ TIPS-ը չի համեմատվել հատկապես ստանդարտ դեղորայքային թերապիայի հետ:

5.4.2.3. Երիկամային փոխարինման թերապիա

Ինչպես հեմոդիալիզը, այնպես էլ անընդհատ երակային հեմոֆիլտրացիան օգտագործվել են տիպ 1 ՀՌՀ-ով հիվանդների բուժման համար [222,223]: Սակայն հրապարակված տեղեկատվությունը անբավարար է, և հետազոտությունների մեծ մասում ՀՌՀ-ի 1-ին տիպով հիվանդները չեն տարբերակվել երիկամային անբավարարության այլ պատճառներով հիվանդներից: Ավելին, չեն հրապարակվել համեմատական հետազոտությունների արդյունքներ՝ երիկամների բուժման փոխարինող և այլ մեթոդների միջև, մասնավորապես՝ անոթասեղմիչ դեղորայքի: Տիպ 1 ՀՌՀ-ով հիվանդների մոտ, հատկապես վաղ փուլերում, միշտ չէ, որ հանդիպում այնպիսի ախտանիշներ՝ ծանր հիպոկալիեմիան, մետաբոլիկ ացիդոզը և ծավալով գերբեռնվածությունը, որոնք կթելադրեին երիկամային փոխարինիչ բուժման անհապաղ անցկացում: Եղել են առանձին հիմնավորումներ, ինչպես նաև մեկ փոքր ռանդոմիզացված հետազոտություն, որոնց համաձայն, այսպես կոչված, լյարդի արհեստական սատարման համակարգերը՝ մոլեկուլյար ադսորբենտների ռեցիրկուլյացիայի համակարգը (MARS) կամ Prometheus-ը, կարող են բարերար ազդեցություն ունենալ տիպ 1 ՀՌՀ-ով հիվանդների համար [224,225]: Այդուհանդերձ, այս մեթոդները դեռևս պետք է համարվեն հետազոտման փուլում գտնվող, մինչև ավելի շատ տվյալներ կհրապարակվեն:

5.4.2.4. Լյարդի փոխպատվաստում

Լյարդի փոխպատվաստումը հանդիսանում է ընտրության բուժում ինչպես տիպ 1, այնպես էլ տիպ 2 ՀՌՀ-ի համար՝ ցուցաբերելով տիպ 1 ՀՌՀ-ի ժամանակ ապրելիության մոտավորապես 65% [226]: Այսպիսի ցածր ապրելիության ցուցանիշը,

համեմատած առանց ՀՌՀ-ի ցիռոզով հիվանդների հետ, վերագրվում է այն փաստին, որ երիկամային անբավարարությունը վատ ելքի գլխավոր պրեդիկտորն է փոխպատվաստումից հետո: Ավելին, տիպ 1 ՀՌՀ-ով հիվանդների մոտ դեռևս սպասման ցուցակում գտնվելու ժամանակաշրջանում դիտվում է ավելի բարձր մահացություն, և նրանք լավագույ դեպքում կարող են առաջնահերթություն ստանալ լյարդի փոխպատվաստման համար:

Կարող է թվալ, թե ՀՌՀ-ով հիվանդների մոտ համակցված լյարդ-երիկամ փոխպատվաստումը առավելություն չունի՝ միայն լյարդի փոխպատվաստման համեմատ: Այս տեսակետը հավանաբար կարող է վերաբերել միայն այն հիվանդներին, ովքեր ստանում են երկարատև երիկամային սատարող բուժմում (>12 շաբաթ) [227,228]:

Չնայած որ այս հարցը չի հետազոտվել պրոսպեկտիվ աշխատանքներում, փոխպատվաստումից առաջ ՀՌՀ-ի բուժումը (այսինքն՝ անոթասեղմիչները) կարող է բարելավել փոխպատվաստման ելքը [229]: Բուժումից հետո կրեատինինի մակարդակի իջեցումը և դրա հետ կապված MELD սանդղակի միավորների նվազումը չպետք է փոխեն լյարդի փոխպատվաստում կատարելու որոշումը, քանի որ ՀՌՀ-ի տիպ 1-ից հետո վերականգման կանխատեսումը մնում է վատ:

Խորհուրդներ

<u>Տիպ 1 հեպատոռենալ համախտանիշի բուժումը</u>

Տիպ 1 հեպատոռենալ համախտանիշի դեղորայքային բուժումը: Տիպ 1 հեպատոռենալ համախտանիշի դեղորայքային բուժում է համարվում առաջին հերթին տերլիպրեսինը (1 մգ/4–6 ժ ներերակային բոլյուս)՝զուգակցված ալբումինի հետ: Թերապիայի նպատակն է բարելավել երիկամային ֆունկցիան այնքանով, որ նվազի շիճուկային կրեատինինը մինչև <133 մկմոլ/լ (1.5 մգ/դլ) (լրիվ պատասխան): Եթե շիճուկի կրեատինինը չի նվազում ամենաքիչը 25%-ով 3 օր հետո, ապա տերլիպրեսինի դեղաչափը պետք է աստիճանական եղանակով բարձրացնել,մինչև

առավելագույնը 2 մգ/4 ժ: Եթե հիվանդների մոտ արձագանքը մասնակի է (շիճուկի կրեատինինը չի նվազում մինչև <133 մկմոլ/լ), կամ չի դիտվում կրեատինինի մակարդակի իջեցում, ապա բուժումը պետք է դադարեցնել 14 օրվա ընթացքում (Մակարդակ A1).

Տերլիպրեսինով թերապիայի հակացուցումները ներառում են իշեմիկ սիրտանոթային հիվանդությունները: Տերլիպրեսին ստացող հիվանդները պետք է ուշադիր վերահսկվեն առիթմիաների զարգացման, կա՛մ սպլանխնիկ, կա՛մ մատնային անոթների իշեմիայի առաջացման, ինչպես նաև հեղուկներով ծանրաբեռնման համար, և բուժումը պետք է համախատասխանաբար փոփոխվի կամ դադարեցվի: Տիպ 1 ՀՌՀ-ի ռեցիդիվը համեմատաբար հազվադեպ է հանդիպում՝ բուժումն ավարտելուց հետո: Տերլիպրեսինով բուժումը պետք է կրկնվի, և կրկնությունը հաճախ լինում է հաջող (Մակարդակով A1).

Տերլիպրեսինից բացի հնարավոր այլընտրանքային բուժումներ են նորադրենալինը կամ միդոդրին + օկտրեոտիդը, երկուսն էլ՝ ալբումինի հետ զուգակցմամբ, սակայն տիպ 1 ՀՌՀ-ով հիվանդների մոտ այս դեղամիջոցների օգտագործման վերաբերյալ տեղեկատվությունը շատ սահմանափակ է (Մակարդակ B1):

Տիպ 1 հեպատոռենալ համախտանիշի ոչ դեղորայքային բուժումը: Չնայած նրան, որ TIPS-ի տեղադրումը կարող է որոշ հիվանդների երիկամային ֆունկցիան բարելավել, չկան լիարժեք տվյալներ, որոնք կնպաստեին TIPS-ի կիրառմանը՝ որպես տիպ 1 ՀՌՀ-ով հիվանդների բուժում:

Այն հիվանդների համար, ովքեր չեն արձագանքում անոթասեղմիչներով բուժմանը, և ովքեր համապատասխանում են երիկամային սատարման չափանիշներին, կարող է օգտակար լինել երիկամային փոխարինիչ բուժումը: Լյարդի արհեստական սատարող համակարգերի վերաբերյալ տեղեկությունները խիստ սահմանափակ են, և անհրաժեշտ են ավելի շատ հիմնավոր տվյալներ՝ մինչ կլինիկական պրակտիկայում դրանց խորհուրդ տալը (Մակարդակ B1):

Տիպ 2 հեպատոռենալ համախտանիշի բուժումը

Տերլիպրեսինը և ալբումինը արդյունավետ են տիպ 2 ՀՌՀ-ով հիվանդների 60–70%-ի համար: Բավարար տվյալներ չկան այն մասին, թե ինչպիսին է այս բուժման ազդեցությունը կլինիկական ելքերի վրա (Մակարդակ B1):

Լյարդի փոխպատվաստում

Լյարդի փոխպատվաստումը լավագույն բուժումն է ինչպես տիպ 1, այնպես էլ տիպ 2 ՀՌՀ-երի համար: ՀՌՀ-ն պետք է բուժել մինչ լյարդի փոխպատվաստումը, քանի որ դա կարող է բարելավել փոխպատվաստման հետագա ելքը (Մակարդակ A1).

ՀՌՀ-ով այն հիվանդները, ովքեր արձագանքում են անոթասեղմիչներով բուժմանը, պետք է բուժվեն միայն լյարդի փոխպատվաստումով: Այն հիվանդները, ովքեր ունեն ՀՌՀ և չեն արձագանքում անոթասեղմիչ բուժմանը և պահանջում են երիկամային ֆունկցիայի սատարում, պետք է բուժվեն բացառապես լյարդի փոխպատվաստումով, քանի որ նրանց մեծ մասի մոտ լյարդի փոխպատվաստումից հետո դիտվելու է երիկամային ֆունկցիայի վերականգնում: Գոյություն ունի հիվանդների մի խումբ, որին անհրաժեշտ է երկարատև երիկամային սատարում (>12 շաբաթ), և հենց այս խմբի հիվանդներին էլ խորուրդ է տրվում լյարդի և երիկամի զուգակցված փոխպատվաստումը (Մակարդակ B2):

Հեպատոռենալ համախտանիշի կանխարգելում

Այն հիվանդները, ովքեր ընդունվում են ՍԲՊ-ով, պետք է բուժվեն ներերակային ալբումինով, քանի որ դա ցույց է տվել ՀՌՀ-ի առաջացման հաճախության իջեցում և ապրելիության բարելավում (Մակարդակ A1):

Որոշ տվյալների հիման վրա՝ ենթադրվում է, որ պենտոքսիֆիլինով բուժումը նվազեցնում է ՀՌՀ առաջացման հաճախությունը՝ սուր ալկոհոլային հեպատիտով և առաջընթաց ցիռոզով հիվանդների դեպքում, իսկ նորֆլոքսացինով բուժումը նվազեցնում է ՀՌՀ առաջացման հաճախությունը առաջընթաց ցիռոզի դեպքում:

Այս ամենով հանդերձ՝ պահանջվում են հետագա հետազոտություններ (Մակարդակ B2):

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Ցիռոզի ժամանակ ասցիտի, սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտի և հեպատոռենալ համախտանիշի բուժման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել՝ Հայաստանի բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները.

- Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System):
- Շարունակական ինտերակտիվ կրթական միջոցառումներ:
- Աուդիտ՝ տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ:
- Ֆինանսական մեխանիզմներ:

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում ցիռոզով և ասցիտով, սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտով կամ հեպատոռենալ համախտանիշով հիվանդների ամբողջական բուժման որևե բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք: Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման առանցքային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին՝ ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը: Ստորև ներկայացվում են SSC-ի «Համապարփակ ներդրման և բարելավման ուղեցույցի»

(Complete Implementation and Imporvement Guide) աուդիտի օրինակելի ցուցանիշները.

- **Հիվանդների թիվը, որոնց կատարվել է ախտորոշիչ պարացենտեզ՝ նոր սկսված 2-րդ կամ 3-րդ աստիճանի ասցիտի կամ ասցիտի վատացման կամ ցիռոզի բարդության կապակցությամբ, հոսպիտալացման դեպքում:**

- **Հիվանդների թիվը, ում մոտ որոշվել է ասցիտիկ հեղուկի նեյտրոֆիլների քանակը, և կատարվել է ասցիտիկ հեղուկի ցանքս ախտորոշիչ պարացենտեզից հետո:**

- **Հիվանդների թիվը, ում նշանակվում է ալդոստերոնի անտագոնիստով և ֆուրոսեմիդով զուգակցված բուժում ռեցիդիվող ասցիտ ախտորոշելիս:**

- **Հիվանդների թիվը, ում մոտ հիպոնատրիեմիայի (<120 մմոլ/լ) դեպքում դադարեցվում են միզամուղները:**

- **Հիվանդների թիվը, ում մոտ ՄԾՊ կատարելուց հետո ներարկվել է ալբումին:**

- **Այն հիվանդների թիվը, ում մոտ ՍԲՊ ախտորոշելիս, որպես առաջին շարքի բուժում, նշանակվում են երրորդ սերնդի ցեֆալոսպորիններ:**

- **Հիվանդների թիվը, ում մոտ ՍԲՊ-ի բուժումն սկսելուց 48 ժ. հետո կատարվում է կրկնակի պարացենտեզ և նեյտրոֆիլների քանակի որոշում, ինչպես նաև ասցիտիկ հեղուկի ցանքս:**

- **Հիվանդների թիվը, ում մոտ ՍԲՊ ախտորոշելիս նշանակվում է ալբումինի ներարկում՝ ՀՌՀ-ն կանխելու նպատակով:**

Սույն ուղեցույցի՝ Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառների խմբերի: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն լուրջ դիամդրության, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խորընդոտներ, ինչպիսիք են անհատ բժիշկների

գիտելիքների և հմտությունների թերությունները՝ համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի՝ Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- Բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «Կլինիկական համաճարակաբանություն» և «Ապացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը:
- Գործող բժիշկների և առողջապահական ոլորտի տարբեր աստիճանների ղեկավարների տեղեկատվական գրագիտության ցածր մակարդակը:
- Բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ հաղորդակցությունը և համագործակցությունը:
- Որակավորված կադրային ներուժի պակասը:
- Ֆինանսական բեռը:

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ՝ բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հաղթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և սեպսիսով հիվանդների շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում:

Գրականության ցանկ

[1] Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. Hepatology 1987;7:122–128.

[2] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:481–488.

[3] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology 1988;8:1151–1157.

[4] Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell; 2005. p. 139–155.

[5] Henriksen JH, Møller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell; 2005. p. 174–185.

[6] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. Semin Liver Dis 2008;28:26–42.

[7] Guevara M, Cárdenas A, Uriz J, Ginès P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treat-ment. Malden: Blackwell; 2005. p. 260–270.

[8] Runyon BAPractice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004;39:841–855.

[9] Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum–ascites albumin gradient is superior to the exudate–transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med 1992;117:215–220.

[10] Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J Hepatol 2000;32:142–153.

[11] Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 2003;38:258–266.

[12] Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. Gastroenterology 1988;94:482–487.

[13] Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. Arch Intern Med 1994;154:201–205.

[14] Heuman DM, Abou-assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low sodium identify patients with cirrhosis and low MELD score who are at high risk for early death. Hepatology 2004;40:802–810.

[15] Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, et al. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. Br Med J 1986;292:1351–1353.

[16] Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. Hepatology 1991;14:231–236.

[17] Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. Liver 1993;13:156–162.

[18] Gauthier A, Levy VG, Quinton A. Salt or not salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. Gut 1986;27:705–709.

[19] Angeli P, Gatta A, Caregaro L, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. Eur J Clin Invest 1990;20:111–117.

[20] Angeli P, De Bei E, Dalla Pria M, et al. Effects of amiloride on renal lithium handling in nonazotemic ascitic cirrhotic patients with avid sodium retention. Hepatology 1992;15:651–654.

[21] Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, et al. Importance of plasma aldosterone concentration on natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. Digestion 1985;31:189–193.

[22] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1984;84:961–968.

[23] Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. Hepatology 1994;19:72–79.

[24] Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in nonazotemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial.

Gut 2010;59:98–104.
[25] Santos J, Planas R, Pardo A, et al. 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 Hepatol 2003;39:187–192.
[26] Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. Gut 2010;59:10–11.
[27] Shear LS, Ching S, Gabuzda GJ. Compartimentalization of ascites and edema in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1970;282:1391–1395.
[28] Marchesini G, Bianchi GP, Amodio P, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. Gastroenterology 2001;120:170–178.
[29] Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. Hepatology 1996;23:264–273.
[30] Ginès P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. Gastroenterology 1987;92:234–241.
[31] Ginès P, Tito LV, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrho-sis. Gastroenterology 1988;94:1493–1502.
[32] Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat ‘‘tense ascites” in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. J Hepatol 1987;5:102–108.
[33] Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Salemne M, Podesta A, et al. Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. J Hepatol 1992;14: 310–316.
[34] Acharya SK, Balwinder S, Padhee AK, et al. Large-volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense ascites. J Clin Gastroentrol 1992;14:31–35.
[35] Solà R, Vila MC, Andreu M, et al. Total paracentesis with dextran 40 vs. diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. J Hepatol 1994;20:282–288.
[36] Ginès A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized controlled trial comparing albumin, dextran-70 and polygelin in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. Gastroenterology 1996;111:1002–1010.
[37] Pache I, Bilodeau M. Severe hemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:525–529.
[38] Pozzi M, Osculati G, Boari G, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites.

Gastroenterology 1994;106:709–719.
[39] Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. Gastroenterology 1997;113:579–586.
[40] Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. Hepatology 2003;37: 1147–1153.
[41] Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trail. Liver Int 2006;26: 46–54.
[42] Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, Chambers JB, Anderson JV, et al. Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. Hepatology 1990;11:662–667.
[43] Brunkhorst FM, Angel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008;358:125–139.
[44] Christidis C, Mal F, Ramos J, et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. J Hepatol 2001;35:726–732.
[45] Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. J Hepatol 1997;26:614–620.
[46] Lin CH, Shih FY, Ma MH, Chiang WC, Yang CW, Ko PC. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? Dig Liver Dis 2005;37:946–951.
[47] Boyer TD, Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. Gastroenterology 1979;77:215–222.
[48] Clària J, Kent JD, Lopez-Parra M, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonaziotemic patients with cirrhosis and ascites. Hepa-tology 2005;41:579–587.
[49] Pariente EA, Bataille C, Bercoff E, Lebrec D. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. Gastroenterology 1985;88:1255–1259.
[52] Gentilini P, Romanelli RG, La Villla G, et al. Effects of low-dose captopril on renal haemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. Gastroenterology 1993;104:588–594.
[53] Albillos A, Lledo JL, Rossi I, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function.

Gastroenterology 1995;109:1257–1265.
[54] Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Effect of dipyridamole on kidney function in cirrhosis. Hepatology 1993;17:59–64.
[55] Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. Gastroenterology 1982;82:97–105.
[56] Haupel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 2001;96:2206–2210.
[57] Guevara M, Fernández-Esparrach G, Alessandria C, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. Hepatology 2004;40:646–651.
[58] Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996;23:164–176.
[59] Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. Am J Gastroenterol 1993;88:514–519.
[60] Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernandez EG, Ginès P, Ventura P, et al. External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. Am J Gastroenterol 2002;97:2374–2378.
[61] Moreau R, Delegue P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. Liver Int 2004;24:457–464.
[62] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001;33:464–470.
[63] Durand F, Valla D. Assessment of prognosis in cirrhosis. Semin Liver Dis 2008;28:110–122.
[64] Silberhumer GR, Hetz H, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival? Transpl Int 2006;19:275–281.
[65] O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. Gastro-enterology 2008;134:1764–1766.
[66] Kim WR, Biggins SW, Krmers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. N Engl J Med 2008;359: 1018–1026.
[67] Luca A, Angermayr B, Bertolini G, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis.

Liver Transpl 2007;13:1174–1180.
[68] Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut 2006;55:vi1–vi12.
[69] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. Hepatology 2005;41:386–400.
[70] Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. N Engl J Med 1995;332:1192–1197.
[71] Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. Ann Intern Med 1995;122:816–822.
[72] Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Demeo J, et al. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Gastroenterology 1997;112:889–898.
[73] Quiroga J, Sangro B, Nunez M, Bilbao I, Longo J, Garcia-Villarreal L, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. Hepatology 1995;21:986–994.
[74] Colombato LA, Spahr L, Martinet JP, Dufresne MP, Lafortune M, Fenyves D, et al. Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. Gut 1996;39:600–604.
[75] Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. Gut 1999;44:743–748.
[76] Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Am J Gastroenterol 2002;97:142–148.
[77] Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemo-dynamics in patients with cirrhosis. Hepatology 1999;29:632–639.
[78] Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Gastroen-terology 1997;112:899–907.
[79] Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. Hepatology 1998;28:416–422.
[78] Gerbes AL, Gulberg V, Waggershauser T, Holl J, Reiser M. Renal effects of

transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. Hepatology 1998;28:683–688.

[79] Rössle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. N Engl J Med 2000;342:1701–1707.

[80] Gülberg V, Liss I, Bilzer M, Waggershauser T, Reiser M, Gerbes AL. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Digestion 2002;66: 127–130.

[81] Plauth M, Schutz T, Buckendahl DP, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. J Hepatol 2004;40:228–233.

[82] Campbell MS, Brensinger CM, Sanyal AJ, et al. Quality of life in refractory ascites: transjugular intrahepatic portal-systemic shunting versus medical therapy. Hepatology 2005;42:635–640.

[83] Gur C, Ilan Y, Shibolet O. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis and treatment – review of the literature. Liver Int 2004;24:281–284.

[84] Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, et al. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahe-patic portosystemic shunt. Hepatology 1997;25:1366–1369.

[85] Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rossle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:529–534.

[86] Wilputte JY, Goffette P, Zech F, Godoy-Gepert A, Geubel A. The outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for hepatic hydrothorax is closely related to liver dysfunction: a long-term study in 28 patients. Acta Gastroenterol Belg 2007;70:6–10.

[87] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethyl-ene-covered stent grafts. Am J Gastroenterol 2008;103:2738–2746.

[88] Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. Gastroenterology 1998;114:1296–1303.

[89] Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosys-temic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. J Hepatol 1996;25:135–144.

[90] Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, AL ET. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. Gastroenterology 2002;123:1839–1847.

[91] Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. Gastroenterology 2003;124:634–641.

[92] Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. Hepatol-ogy 2004;40:629–635.

[93] Albillos A, Bañares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracen-tesis for refractory ascites. J Hepatol 2005;43:990–996.

[94] Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. Liver Int 2005;25:349–356.

[95] D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. Gastroenterology 2005;129:1282–1293.

[96] Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD004889.

[97] Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology 2007;133:825–834.

[98] Singh V, Dheerendra PC, Singh B, et al. Midodrine versus albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotics: a randomized pilot study. Am J Gastroenterol 2008;103:1399–1405.

[99] Angeli P, Volpin R, Piovan D, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. Hepatology 1998;28:937–943.

[100] Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. Hepatology 2007;46:1863–1871.

[101] Ginès P, Wong F, Watson M, Ruiz-Del-Arbol L, Bilic A, Dobru D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia. Hepatology 2008;48: 204–213.

[102] Ginès P, Wong F, Watson H, Terg R, Bruha R, Zarski P, et al. Clinical trial: short term effects of combination of satavaptan, a selective vasopressin V receptor antagonist,

and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatremia – a randomized, double blind, placebo controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:834–845.

[103] Wong F, Ginès P, Watson H, Horsmans Y, Angeli P, Gow P, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. J Hepatol 2010;53:283–290.

[104] Wong F, Bernardi M, Horsmans Y, Cabrijan Z, Watson H, Ginès P. Effects of satavaptan, an oral vasopressin V2 receptor antagonist, on management of ascites and morbidity in liver cirrhosis in a long-term, placebo-controlled study. J Hepatol 2009;50:S42–S43.

[105] Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. J Hepatol 1993;18:353–358.

[106] Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002;35:140–148.

[107] Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut 2005;54:718–725.

[108] Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bac-terial peritonitis. Gastroenterology 2001;120:726–748.

[109] Nousbaum JB, Cadranel JF, Nahon P, Nguyen Khac E, Moreau R, Thévenot T, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2007;45:1275–1281.

[110] Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. Hepatology 2003;37:897–901.

[111] Plessier A, Denninger MA, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. Liver Int 2003;23:440–448.

[112] Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. Semin Liver Dis 1997;17:203–217.

[113] Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, et al. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. Am J Gastroenterol 2003;98: 1844–1848.

[114] Nguyen Khac E, Cadranel JF, Thévenot T, Nousbaum JB. Review article: utility of reagent strips in diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. Aliment Pharmacol

Ther 2008;28:282–288.

[115] Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1984;4:1209–1211.

[116] Terg R, Levi D, Lopez P, Rafaelli C, Rojter S, Abecasis R, et al. Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. Evidence of the same disease. Dig Dis Sci 1992;37:1499–1504.

[117] Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. Hepatology 1996;23:719–723.

[118] Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginès P, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin–tobramycin in cirrhotics with severe infections. Hepatology 1985;5:457–462.

[119] Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. Hepatology 1995;21:674–679.

[120] Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1996;111:1011–1017.

[121] Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999;341:403–409.

[122] Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L, et al. Amoxicillin–clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. J Hepatol 2000;32:596–602.

[123] Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. Gastroenterology 1991;100:1737–1742.

[124] Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Ríos B, Vasen W, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. J Hepatol 2000;33:564–569.

[125] Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrho-sis: similar efficacy at lower cost. Aliment Pharmacol Ther 2006;23: 75–84.

[126] Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology 1994;20: 1495–1501.

[127] Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. Hepatology 2007;45:223–229.

[128] Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. Hepatology 1998;27:1227–1232.

[129] Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. Gut 2007;56:597–599.

[130] Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. Liver Int 2009;29: 415–419.

[131] Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2005;42:627–634.

[132] Rimola A, Bory F, Teres J, Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodés J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointes-tinal hemorrhage. Hepatology 1985;5:463–467.

[133] Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. Br J Surg 1986;73:724–726.

[134] Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, González D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. Gastroenterology 1992;103:1267–1272.

[135] Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Porriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. Hepatology 1994;20:34–38.

[136] Bernard B, Cadranel JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospec-tive study. Gastroenterology 1995;108:1828–1834.

[137] Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Levy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. Hepatology 1996;24:802–806.

[138] Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 1999;94:2193–2197.

[139] Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. Hepatology 1999;29: 1655–1661.

[140] Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 1998;93:962–966.

[141] Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. Hepatology 2004;39:746–753.

[142] Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. Hepatology 1998;27:1207–1212.

[143] Vivas S, Rodríguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. Dig Dis Sci 2001;46:2752–2757.

[144] Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD002907.

[145] Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. Hepatology 2004;40:652–659.

[146] Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:340–344.

[147] Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E, et al. Development of quinolone-resistant strains of Escherichia coli in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical con-sequences. J Hepatol 1999;31:277–283.

[148] Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. Gastroenterology 2006;131:1049–1056.

[149] Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1986;91:1343–1346.

[150] Andreu M, Solá R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, et al. Risk factors for

spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1993;104: 1133–1138.

[151] Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. Hepatology 1992;16:724–727.

[152] Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila C, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. Gastroenterology 1999;117:414–419.

[153] Soriano G, Guarner C, Teixidó M, Such J, Barrios J, Enríquez J, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1991;100:477–481.

[154] Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. Hepatology 1997;25:532–536.

[155] Grange JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. J Hepatol 1998;29:430–436.

[156] Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatore-nal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:818–824.

[157] Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. J Hepatol 2008;48:774–779.

[158] Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology 1990;12:716–724.

[159] Bauer TM, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G, et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rufloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. Dig Dis Sci 2002;47:1356–1361.

[160] Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, Nousbaum JB, Franza A, Paris JC, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritoni-tis: results of a prospective controlled trial. Hepatology 1995;22: 1171–1174.

[161] Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim–sulfamethoxa-zole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. Ann Intern Med 1995;122:595–598.

[162] Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term

administration of norfloxacin. Clin Infect Dis 1998;26: 1066–1070.
[163] Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. Hepatology 1998;28:851–864.
[164] Arroyo V, Clària J, Saló J, Jiménez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. Semin Liver Dis 1986;6:353–369.
[165] Ginès P, Cárdenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier Robert W, editor. Diseases of the kidney & urinary tract. 8th ed., vol. III. Lippincott Williams & Wilkins; p. 2179–2205.
[166] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. Hepatology 2006;44:1535–1542.
[167] Hyponatremia treatment guidelines 2007. Expert panel recommendations. Am J Med 2007;120:S1–S21.
[168] Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizárraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. Am J Dig Dis 1976;21:249–256.
[169] Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. Miner Electrolyte Metab 1989;15:261–266.
[170] Porcel A, Diaz F, Rendón P, Macias M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. Arch Intern Med 2002;162:323–328.
[171] Biggins S, Rodriguez HJ, Bachetti P, Bass NM, Robert JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. Hepatology 2005;41:32–39.
[172] Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. Liver Transpl 2005;11:336–343.
[173] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. Gastroenterology 2006;130: 1652–1660.
[174] Londoño MC, Cardenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. Gut 2007;56:1283–1290.
[175] Londoño MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. Gastroenterology 2006;130:1135–1143.
[176] Dawas MF, Lewsey JD, Neuberger J, et al. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. Liver Transpl 2007;13:1115–1124.
[177] Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, et al. Impact

of pretransplant hyponatremia on outcome following liver trans-plantation. Hepatology 2009;49:1610–1615.

[178] McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. Gut 1990;31:204–207.

[179] Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, et al. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trail. J Hepatol 2007;46:232A, [Abstract].

[180] Troyer A, Pilloy W, Broeckaert I, Demanet JC. Demeclocycline treatment of water retention in cirrhosis. Ann Intern Med 1976;85:336–337.

[181] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Jiménez W, Rodamilans M, Rimola A, et al. Effect of demeclocycline on renal function and urinary prostaglandin E2 and kallikrein in hyponatremic cirrhotics. Nephron 1984;36:30–37.

[182] Carrilho F, Bosch J, Arroyo V, Mas A, Viver J, Rodés J. Renal failure associated with demeclocycline in cirrhosis. Ann Intern Med 1977;87:195–197.

[183] Gadano A, Moreau R, Pessione F, Trombino C, Giuily N, Sinnassamy P, et al. Aquaretic effects of niravoline, a kappa-opioid agonist, in patients with cirrhosis. J Hepatol 2000;32:38–42.

[184] Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. Semin Nephrol 2006;26:234–243.

[185] Ginès P. The vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. J Hepatol 2007;46:1150–1152.

[186] Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine–vasopressin antag-onists: the vaptans. Lancet 2008;371:1624–1632.

[187] Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hypo-natremia. N Engl J Med 2006;355:2099–2112.

[188] Afdhal N, Cardenas A, Ginès P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tolvaptan, a novel V2-receptor antagonist, in hyponatremia: results of the SALT 2 trial with emphasis on efficacy and safety in cirrhosis. Hepatology 2005;42:LB19A, [Abstract].

[189] O'Leary JG, Favis G. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end stage liver disease. Liver Transpl 2009;15:1325–1329.

[190] Gerbes A, Gülberg V, Ginès P, et alThe VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a random-ized double-blind multicenter trial. Gastroenterology 2003;124:933–939.

[191] Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-

985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology 2003;37:182–191.

[192] Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut 2007;56:1310–1318.

[193] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. Crit Care 2004;8:R204–R212.

[194] Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. Gastroenterology 2008;134:111–119.

[195] Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med 2009;361:1279–1290.

[196] Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. Gut 2001;19:729–737.

[197] Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. Hepatology 2007;46:1872–1882.

[198] Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. Gastroenterology 2005;129: 1944–1953.

[199] Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1993;105:229–236.

[200] Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. Hepatology 2005;41: 1282–1289.

[201] Kew MC, Varma RR, Sampson DJ, Sherlock S. The effect of octapressin on renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. Gut 1972;13: 293–296.

[202] Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. Gastroenterology 1991;101:1060–1067.

[203] Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. Hepatology 1998;27:35–41.

[204] Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long term therapy and retreatment of hepatorenal

syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. Hepatology 1999;30:870–875.
[205] Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. Gastroenterology 2002;122:923–930.
[206] Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Metaanalysis: terlipressin therapy for hepato-renal syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:935–944.
[207] Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD005162.
[208] Sanyal AJ, 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.
[209] Martin L, Lahi M, Pepin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albúmina vs albúmina in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a random-ized study. Gastroenterology 2008;134:1352–1359.
[210] Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. Hepatology 2006;43:385–394.
[211] Ginès P, Guevara M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: the time has arrived. Hepatology 2007;46:1685–1687.
[212] Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahí M, Pepin MN, et al. Predictors of response to therapy to terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. Hepatology 2010;51: 219–226.
[213] Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albúmina for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. Hepatology 2002;36:941–948.
[214] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. Hepatology 2010;51:576–584.
[215] Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;47:401–404.
[216] Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. Hepatology 1999;29:1690–1697.
[217] Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. Hepatology 2004;40:55–64.
[218] Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al.

Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. Hepatology 2002;36:374–380.

[219] Akriviadis E, Bortla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000;119:1637–1648.

[220] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology 2010;138:1755–1762.

[221] Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic-stent shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorena syndrome: a phase II study. Gut 2000;47:288–295.

[222] Keller F, Heinze H, Jochimson F, Passfall J, Schuppan D, Büttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. Ren Fail 1995;17:135–146.

[223] Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. Ren Fail 2004;26:563–568.

[224] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dial-ysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. Liver Transpl 2000;6:287–289.

[225] Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Seegers M, Zaman Z, et al. Crit Care 2006;10:R108.

[226] Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. Trans-plantation 1991;51:428–430.

[227] Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, et al. Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. Trans-plantation 1997;64:1760–1765.

[228] Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginès P, Textor S, Shihab FS, et al. International liver transplantation expert panel. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insuf-ficiency in liver transplantation. Liver Transpl 2009;15:S1–S34.

[229] Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case–control study. J Hepatol 2004;40: 140–146.

Ապացուցողական հիմքի և խորհրդատվության աստիճանները (տեղայնացված GRADE համակարգից):

Ապացուցողական հիմքի աստիճանը	**Նշումներ**	**Նշագրումը**
Բարձր որակի ապացուցողական հիմք	Արդյուվավետության գնահատականի վերաբերյալ մեր համոզվածությունը անհնար է, որ փոխվի հետագա հետազոտությունների արդյունքում:	A
Միջին որակի ապացուցողական հիմք	Հետագա հետազոտությունները, հնարավոր է, կարևոր ազդեցություն կունենան արդյունավետության գնահատականի վերաբերյալ մեր համոզվածության վրա և կարող են փոփոխել այդ գնահատականը:	B
Ցածր կամ շատ ցածր որակի ապացուցողական հիմք	Հետագա հետազոտությունները, շատ հնարավոր է, կարևոր ազդեցություն կունենան արդյունավետության գնահատականի վերաբերյալ մեր վստահության վրա, և հավանական է, որ կփոխեն այդ գնահատականը: Արդյունավետության ցանկացած գնահատական անորոշ է:	C
Խորհրդատվության աստիճանը		
Հիմնավորված ուժեղ խորհրդատվություն	Խորհրդատվության ուժի վրա ազդող գործոնները ներառել են ապացուցողական հիմքի որակը, ենթադրաբար հիվանդի համար կարևոր ելքերը և արժեքը:	1
Ավելի թույլ խորհրդատվություն	Նախընտրությունների և արժեքների տարաձայնություն կամ ավելի շատ անորոշություն. ավելի հավանական է, որ առաջարկվի թույլ խորհրդատվություն: Խորհրդատվությունն արվել է պակաս համոզվածությամբ՝ ավելի բարձր գնային արժեքներով կամ ռեսուրսների օգտագործումով:	2

Պատասխանատու համակարգող՝

Գեմիլյան Մ. Բ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապիայի թ. 4 ամբիոնի դասախոս, Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի քարտուղար, Եվրոպական գաստրոէնտերոլոգիական միության գլխավոր ասամբլեայի անդամ, Եվրոպական գաստրոէնտերոլոգիական միության Ազգային ասոցիացիաների ֆորումում Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի ներկայացուցիչ:

Աշխատանքային խմբի անդամներ՝

- Հակոբյան Գ. Ս., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապիայի թ. 4 ամբիոնի դոցենտ
- Ղազինյան Հ. Լ., Լյարդաբանական հայկական ասոցիացիայի նախագահ