

Т. Брюнлер, Ф. Мандрака, Ю. Ланггартнер, клиника Университета Регенсбурга, Германия

# Терлипрессин: клиническое применение, рациональное дозирование, сравнение эффективности различных режимов введения

Терлипрессин относится к группе аналогов вазопрессина. Эти препараты сейчас широко применяются в клинической практике, прежде всего при лечении различных осложнений у пациентов с циррозом печени. Точкой приложения терапевтического воздействия аналогов вазопрессина при прогрессирующем циррозе печени является портальная гипертензия. Терапия вазопрессорами вызывает сокращение гладкой мускулатуры сосудов и внутренних органов, что приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления. Терапевтическое действие аналогов вазопрессина реализуется главным образом в сосудах паренхимы внутренних органов – их влияние на системную гемодинамику является скорее отрицательным. В настоящее время не синтезирован высокоселективный вазоконстриктор, воздействующий исключительно на сосуды внутренних органов. Поэтому в клинической практике предпочтение следует отдавать агонистам  $V_1$ -рецепторов вазопрессина, оказывающим преимущественное влияние на артериолы и вены внутренних органов. К таким препаратам относятся орнипрессин и терлипрессин, наиболее часто назначаемые в клинической практике.

Применение вазопрессоров показано не только при таких осложнениях цирроза печени, как острое кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода или гепаторенальный синдром, но и при других тяжелых патологических состояниях, в частности при септическом шоке. Также активно обсуждается возможность использования терлипрессина при проведении сердечно-легочной реанимации. При наличии соответствующих показаний терлипрессин вводят внутривенно болюсно. Периодически появляются публикации о применении этого препарата по новым показаниям и его эффективности в комбинации с другими лекарственными средствами, однако информация о дозировании остается практически неизменной. В данном обзоре будет рассмотрен вопрос о том, имеет ли инфузионное введение терлипрессина какие-либо преимущества по сравнению с обычным внутривенным болюсным применением.

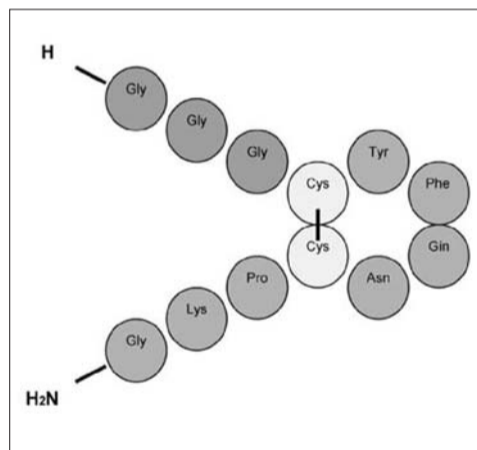


Рис. 1. Химическая структура терлипрессина

## Фармакокинетика

Терлипрессин (N-триглицил-8-лизин-вазопрессин) представляет собой длительно действующий аналог антидиуретического гормона. В организме человека после отщепления глициновых остатков он превращается в биологически активный лизин-вазопрессин (рис. 1), который сначала распределяется из сыворотки крови с периодом полувыведения 8-12 мин (фаза распределения составляет до 40 мин), а затем выводится с периодом полувыведения от 50 до 80 мин (фаза выведения – 40-180 мин). Максимальной концентрации в сыворотке крови лизин-вазопрессин достигает через 120 мин.

Расщепление терлипрессина практически полностью осуществляется посредством метаболического преобразования экзо- и эндопептидазой, почками выделяется только около 1% препарата.

## Механизмы действия

Синтетический аналог вазопрессина терлипрессин вызывает уменьшение объема кровотока в воротной вене, что закономерно приводит к снижению выраженности портальной гипертензии. Возникающее при этом повышение общего периферического сопротивления сосудов способствует уменьшению высвобождения эндогенных вазоконстрикторов, что вызывает улучшение перфузии почек. При наличии варикозно расширенных вен пищевода наряду со снижением давления в воротной вене с помощью вышеупомянутого механизма достигается их дополнительное сжатие, обусловленное сокращением

гладкой мускулатуры пищевода, вызванным терлипрессин (рис. 2). Описанные эффекты опосредованы

мускулатуры органов ЖКТ на фоне терапии терлипрессин может усиливать перистальтику; вследствие влияния препарата на гладкие мышцы бронхов и сосуды легких может наблюдаться одышка. Прием терлипрессина, представляющего собой синтетический аналог вазопрессина, оказывает лишь незначительное антидиуретическое воздействие, характерное для этого гормона, что в единичных случаях может обуславливать электролитный дисбаланс с гипонатриемией и гипокалиемией (табл. 1).

Таблица 1. Органоспецифическое влияние терлипрессина

Орган/область	Механизм	Клинические проявления
Пищевод	↓ давления в воротной вене	↓ давления и сжатие варикозно расширенных вен пищевода сокращение гладкой мускулатуры пищевода
ЖКТ	сокращение гладких мышц	усиление перистальтики
Гладкие мышцы бронхов и сосудов легких	сужение сосудов легких	одышка
Матка	↓ перфузии миометрия и эндометрия ↑ сократительной активности матки	повышенный риск выкидыша у беременных женщин
Кожа	сужение сосудов	бледность кожи лица и тела

Примечания: ↓ – понижение; ↑ – повышение.

воздействием метаболитов терлипрессина на сосудистые  $V_{1a}$ -рецепторы и  $V_2$ -рецепторы почечных канальцев. В дальнейшем в результате связывания метаболитов терлипрессина с  $V_{1a}$ -рецепторами в ЦНС снижается сердечный выброс, что также обуславливает описанное воздействие препарата на перфузию крови в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и их слизистых оболочках.

Терлипрессин оказывает вазоконстрикторное действие не только на сосуды внутренних органов. На фоне его применения наблюдается бледность кожи лица и других участков тела. Кроме того, в результате использования препарата снижается перфузия миометрия и эндометрия, а также стимулируется сократительная активность матки, что повышает риск выкидыша у беременных. Именно поэтому терлипрессин противопоказан в I триместре беременности. Стимуляция сокращений гладкой

## Показания

Применение терлипрессина в первую очередь показано при остром кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода; терапия этим препаратом также возможна при лечении пациентов с гепаторенальным синдромом. В последнее время активно проводятся клинические исследования, направленные на изучение эффективности терлипрессина в ведении пациентов с острыми нарушениями гемодинамики, в частности при септическом шоке и при проведении сердечно-легочной реанимации (рис. 3).

В настоящее время показаниями к применению терлипрессина являются также:

- кровотечения из ЖКТ и мочеполовых путей, например, кровотечения на фоне язвы желудка и 12-перстной кишки;

Продолжение на стр. 4.

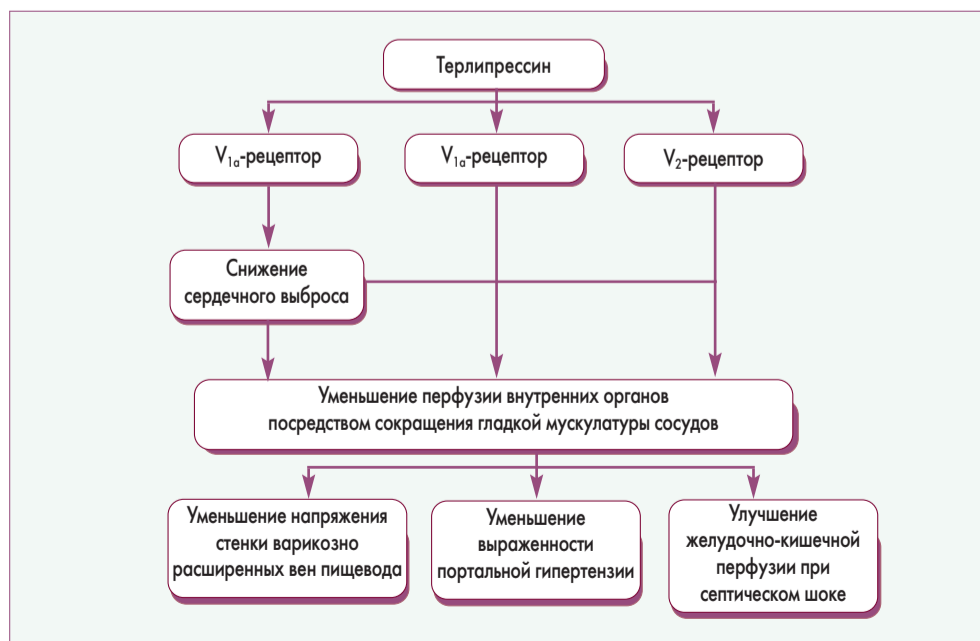


Рис. 2. Действие терлипрессина

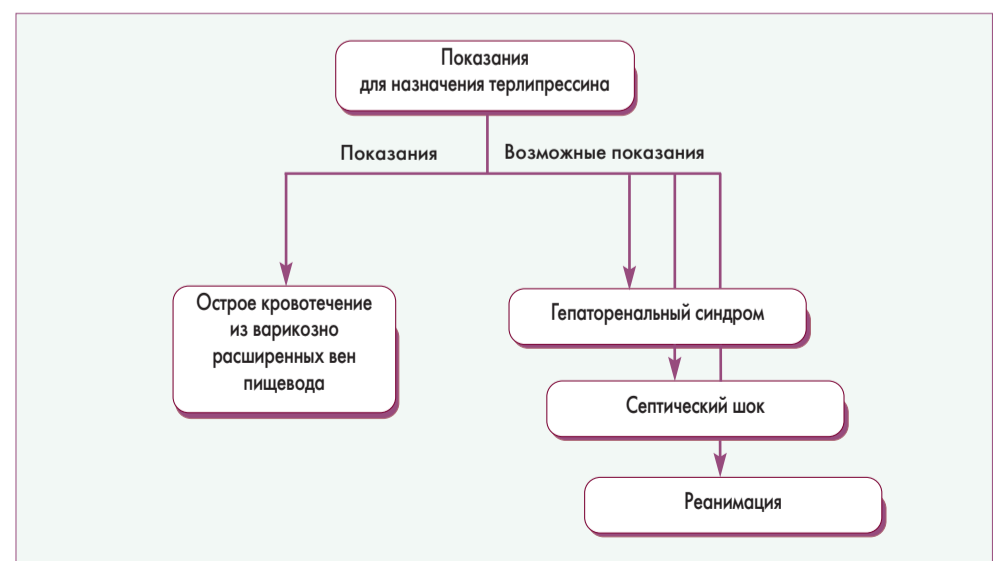


Рис. 3. Возможные показания к применению терлипрессина в интенсивной терапии

Т. Брюннер, Ф. Мандрака, Ю. Ланггартнер, клиника Университета Регенсбурга, Германия

## Терлипрессин: клиническое применение, рациональное дозирование, сравнение эффективности различных режимов введения

Продолжение. Начало на стр. 3.

- маточное кровотечение, обусловленное функциональными нарушениями или другими причинами, родами, абортom;
- кровотечения, связанные с хирургическими вмешательствами, в частности на органах брюшной полости и малого таза;
- местно — во время гинекологических манипуляций на шейке матки.

### Острое кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода

Это осложнение встречается почти у трети пациентов с циррозом печени, его развитие всегда ассоциировано с высокой смертностью этих больных. К существенным факторам, способным улучшить прогноз пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, относятся быстрая диагностика данного осложнения и незамедлительное начало интенсивной терапии. Наряду с выполнением эндоскопического гемостаза неотъемлемой частью комплексной терапии является применение различных лекарственных средств.

В частности, в ряде исследований было установлено, что дополнительная профилактическая антибиотикотерапия, проводимая в период острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, приводит к снижению смертности таких пациентов и уменьшает риск последующего развития у них бактериальных инфекций. В ведении больных с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода широко применяются аналоги вазопрессина (в частности, терлипрессин), особенно в тех случаях, когда по тем или иным причинам невозможно выполнить неотложный эндоскопический гемостаз.

Острое кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени может быть спровоцировано различными причинами, среди которых резкое повышение портального давления при приеме алкоголя, усиление перфузии внутренних органов, а также повышение внутрибрюшного давления. К прогностическим факторам, ассоциированным с высоким риском возникновения этого осложнения, относят большой размер варикозно расширенных вен и узлов, наличие прогрессирующего заболевания печени (класс С по шкале Чайлда-Пью) и соответствующие эндоскопические признаки (наличие так называемых красных полос при первичной эндоскопии — продольные расширенные венулы на поверхности варикозных узлов).

Поскольку варикозное расширение вен пищевода по сути представляет собой развитие сети коллатерального кровообращения при портальной гипертензии, представляется логичным, что снижение давления в воротной вене имеет важное значение в реализации мультимодальной терапевтической концепции ведения пациентов

с острым кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. Так, показано, что снижение давления в воротной вене минимум на 20%, ассоциировано с существенным уменьшением риска кровотечения.

С этой целью наряду с наложением внутривенных портосистемных шунтов (например, TIPS — трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование) применяются такие вазоактивные вещества, как вазопрессин, терлипрессин, соматостатин или октреотид. Медикаментозное лечение имеет определенное преимущество перед эндоскопической и инвазивной терапией, так как может быть проведено быстрее и с меньшими организационными издержками. Кроме того, эндоскопический гемостаз, например, посредством лигирования или склерозирования варикозно расширенных вен пищевода не приводит ни к снижению портального давления, ни к оптимизации объема циркулирующей крови, что в дальнейшем не препятствует прогрессированию синдрома портальной гипертензии. Тем не менее медикаментозная терапия не может полностью заменить эндоскопические методы лечения, она может только дополнить их.

### Вазопрессин, соматостатин и октреотид

Применение вазопрессина улучшает контроль над острым кровотечением, но не оказывает существенного влияния на смертность пациентов. При использовании этого препарата отмечалась высокая частота серьезных системных побочных эффектов, таких как миокардиальная или брыжеечная ишемия. Это привело к тому, что препарат начали применять в комбинации с нитроглицерином, что позволило снизить риск развития данных побочных эффектов. Но даже в такой комбинации, несмотря на улучшение контроля над кровотечением, лечение не оказывало влияния на показатели смертности. Введение вазопрессина, как и других препаратов, осуществляется внутривенно, но из-за короткого периода полувыведения его необходимо вводить в виде инфузии.

Соматостатин и его аналог октреотид способствуют сужению сосудов внутренних органов с последующим снижением портального давления. По сравнению с вазопрессином при меньшем спектре побочных эффектов они демонстрируют значительно лучший контроль острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, о чем свидетельствуют результаты

исследований по изучению применения соматостатина и склерозирующей терапии. Однако при сопоставлении с плацебо данные этих исследований оказались спорными. Введение соматостатина и октреотида, как и вазопрессина, осуществляется путем непрерывной внутривенной инфузии (табл. 2). Описанные в литературе режимы дозирования этих препаратов настолько переменчивы, что в данном обзоре невозможно привести общие рекомендации по их дозированию для тех патологических состояний, которые официально пока не утверждены к медицинскому применению. Не подтверждена и равноценная эффективность соматостатина и октреотида по сравнению с терлипрессином при остром кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода.

### Терлипрессин

По сравнению с плацебо применение терлипрессина у пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода приводит к значительному снижению смертности пациентов и существенному уменьшению потребности в переливании крови. При остром кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода, когда невозможно выполнить немедленный эндоскопический гемостаз, многообещающей представляется комплексная терапия, которая заключается в проведении первоначальной эндоскопии и медикаментозном лечении терлипрессином. Введение терлипрессина осуществляется в соответствии с действующими терапевтическими рекомендациями: поскольку в отличие от других вазоконстрикторов этот препарат имеет более длительный период полувыведения, его целесообразно вводить болюсно, а не посредством непрерывной внутривенной инфузии. На сегодня рекомендации производителя по дозированию терлипрессина при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода таковы: первоначально болюсно вводится 1-2 мг терлипрессина, далее — по 1 мг каждые 4-6 ч. Максимальная суточная доза не должна превышать 120 мг/кг массы тела. По сравнению с четырьмя вышеописанными вазоактивными лекарственными средствами при остром кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода терлипрессин вызывает меньшее количество побочных эффектов и превосходит другие препараты по влиянию на смертность пациентов.

### Гепаторенальный синдром

Гепаторенальный синдром (ГРС) — это тяжелое осложнение, которое может развиваться при прогрессирующем циррозе печени и ассоциировано с очень высокой (около 90%) смертностью пациентов в течение 10 недель от момента возникновения. Вследствие прогрессирующего цирроза печени и значительной выраженности синдрома портальной гипертензии

развиваются многочисленные патологические изменения в других органах и системах организма. Возникают значительные изменения в работе сердечно-сосудистой системы, а также дисбаланс нейрогуморальной регуляции, в частности нарушается функционирование симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Уже на ранних стадиях цирроза печени обнаруживаются изменения электролитного баланса, увеличение задержки натрия в организме, усиление артериальной вазодилатации. Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к значительному ухудшению процесса активации СНС и РААС, что нарушает работу регуляторных механизмов и препятствует обеспечению стабильности гемодинамики. В дальнейшем нарушается диурез, что приводит к возникновению гипоосмолярности плазмы. К этому моменту уже наблюдается ухудшение функции почек и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Появление артериальной гипотензии, повышение в сыворотке крови уровня ренина, норадреналина и антидиуретического гормона (вазопрессина) на фоне сниженной СКФ являются основными признаками ГРС.

В зависимости от степени тяжести различают две формы ГРС. В то время как при ГРС I типа отмечают более тяжелое клиническое течение, ГРС II типа имеет несколько лучший прогноз. При ГРС II типа происходит медленное, но постоянное ухудшение функции почек, при этом этот синдром может быстро трансформироваться в ГРС I типа — это происходит на фоне воздействия некоторых триггерных факторов, таких как спонтанный бактериальный перитонит. При ГРС I типа отмечается стремительное ухудшение функции почек, в течение нескольких дней приводящее к развитию терминальной почечной недостаточности.

В настоящее время наиболее эффективным методом лечения ГРС у пациентов с циррозом печени остается трансплантация органа. Это радикальное оперативное вмешательство способно кардинально изменить прогноз больных с ГРС и обеспечить полное восстановление функции почек. Кроме того, для уменьшения выраженности портальной гипертензии при ГРС также целесообразно выполнение оперативного портосистемного шунтирования, в частности наложения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта. У большинства больных с ГРС в течение нескольких недель после вмешательства наблюдается медленное улучшение почечной перфузии, результатом которого становится улучшение функции почек.

В этом случае суть медикаментозной терапии заключается в применении инфузионных растворов, восполняющих объем циркулирующей крови, и вазоконстрикторов. В результате индукции повышения общего периферического сопротивления сосудов прекращается высвобождение эндогенных вазоконстрикторов, что приводит к улучшению почечной перфузии и, таким образом, к повышению СКФ. К широко применяемым в клинической практике вазопрессорам относятся орнипрессин или терлипрессин (табл. 3).

Таблица 2. Основные механизмы действия и дозировка лекарственных средств, применяемых при остром кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода

	Вазопрессин	Соматостатин	Октреотид	Терлипрессин
Влияние на кровотечение	+	(+)	(+)	+
Влияние на смертность	-	-	-	+
Применение	внутривенное инфузионное	внутривенное инфузионное	внутривенное инфузионное	внутривенное болюсное



Орнипрессин, являющийся синтетическим аналогом вазопрессина, обладает повышенным сродством с сосудистыми V<sub>1</sub>-рецепторами, расположенными в сосудах внутренних органов. Еще в 1989 г. было показано терапевтическое преимущество краткосрочного инфузионного применения орнипрессина в лечении пациентов с ГРС. На основании проведенных к настоящему времени исследований при ГРС рекомендуется медленное внутривенное введение орнипрессина в дозе 6 МЕ/ч. В некоторых исследованиях изучалась эффективность применения орнипрессина совместно с допамином: предполагалось, что эта комбинация позволит усилить положительное воздействие терапии на перфузию почек и увеличить диурез. Однако, несмотря на значительное количество проведенных клинических испытаний, применение орнипрессина при лечении ГРС ограничивается большим количеством побочных эффектов, прежде всего ишемических событий (отмечались примерно в 40% случаев).

Терлипрессин имеет более благоприятный профиль безопасности, поэтому в последние годы широко изучаются возможности применения этого препарата при ГРС. Терапевтические преимущества терлипрессина были убедительно продемонстрированы в различных исследованиях. В одном из экспериментов при остром кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода использовали более низкие дозы препарата по сравнению с установленными: его вводили в дозе 0,5-1 мг каждые 4 ч. При отсутствии эффекта дозу медленно повышали до 2 мг каждые 4 ч. При лечении ГРС терлипрессин вводится болюсно, а не инфузионно.

В некоторых исследованиях лечение вазопрессорами дополняли введением плазмозаменителей для оптимизации объема циркулирующей крови (ОЦК), который при ГРС всегда снижен. Продemonстрирована высокая эффективность терапии альбумином и орнипрессином – удалось доказать, что при условии адекватной фармакотерапии ГРС является потенциально обратимым процессом. Сходные результаты были получены и в отношении терлипрессина, весомым преимуществом которого является лучшая переносимость.

#### Септический шок

Одним из новых показаний к применению терлипрессина вскоре

может стать септический шок – обнадеживающие результаты применения этого препарата у данной категории больных уже получены в ходе нескольких клинических исследований. При септических состояниях под влиянием ряда провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), стимулируется аномально высокая выработка индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), в результате чего увеличивается образование оксида азота (NO). Эти комплексные патогенетические механизмы обуславливают при сепсисе ярко выраженную артериальную и венозную вазодилатацию, причем в дальнейшем отмечается васкулярная гипореактивность после введения катехоламинов. Таким образом, в клинической картине вначале проявляется отчетливое снижение среднего артериального давления (САД) и общего периферического сопротивления сосудов. Классическая терапия  $\alpha$ -адреномиметиками (катехоламинами), которые первоначально вызывают повышение общего периферического сопротивления сосудов и таким образом приводят к повышению САД, из-за усиленной при сепсисе продукции NO становится менее эффективной. В таких случаях речь идет о катехоламино-резистентном септическом шоке.

Потенциальная эффективность современных вазопрессоров при септическом шоке может быть выше. В ходе экспериментальных исследований на модели клеточной культуры моноцитов было показано, что вазопрессин вызывает ингибирование синтеза NO, а в экспериментальной модели на крысах было продемонстрировано, что после введения им бактериального липополисахарида на фоне применения терлипрессина значительно уменьшается экспрессия iNOS. Возможности использования терлипрессина у пациентов с септическим шоком также были изучены в ходе нескольких клинических исследований. О'Брин и соавт. (2002) опубликовали данные о лечении терлипрессином 8 пациентов с септическим шоком и катехоламино-резистентной гипотензией, которым ранее назначали глюкокортикостероиды. Терлипрессин вводился однократно болюсно (в дозе 1-2 мг); только 1 из 8 пациентов получил в дальнейшем вторую дозу. В течение первых 10-20 мин после введения препарата у всех пациентов наблюдалось значительное повышение САД; при этом этот эффект сохранялся

около 5 часов. Выживаемость больных в данном исследовании составила 50%, что с учетом среднестатистических показателей смертности при септическом шоке и наличия у этих больных таких отягчающих факторов, как резистентность к стероидам и катехоламинам, можно рассматривать как хороший результат. Тем не менее катехоламино-резистентный септический шок пока не является официально одобренным показанием к применению терлипрессина. В экспериментальном исследовании после введения терлипрессина было четко продемонстрировано снижение сердечного индекса (СИ), что, возможно, могло быть обусловлено стимуляцией центральных V<sub>1</sub>-рецепторов на фоне активации парасимпатического и угнетения симпатического отдела вегетативной нервной системы. При интраоперационном применении терлипрессина по поводу гипотензии описаны случаи миокардиальной ишемии, частота которой четко коррелировала с повышением САД.

Внутривенное болюсное введение терлипрессина, исходя из фармакокинетических свойств этого препарата, является совершенно рациональным и высокоэффективным, однако при этом повышается вероятность возникновения ряда побочных эффектов, опосредованных воздействием препарата на V<sub>1</sub>-рецепторы. Возможно, медленно титруемое введение препарата при одинаковом клиническом эффекте может вызывать меньше побочных реакций. Для безопасного применения терлипрессина при септическом шоке необходимы дальнейшие клинические исследования, в том числе направленные на установление оптимального режима дозирования и введения этого препарата.

#### Сердечно-легочная реанимация

В последнее время появились публикации о возможности применения современных вазопрессоров при сердечно-легочной реанимации. Венцель и соавт. (2004) показали, что при проведении реанимационных мероприятий на догоспитальном этапе эффективность современных вазопрессоров практически сравнима с таковой при применении адреналина. Более того, были показаны преимущества современных вазопрессоров перед адреналином у пациентов, которым выполняли дефибрилляцию, а также у больных с электромеханической диссоциацией и асистолией.

Возможно, в ряде случаев при проведении сердечно-легочной реанимации могло бы оказаться полезным применение комбинации этих препаратов. Однако на данный момент в этой области проведено слишком мало исследований, чтобы позволить разработать терапевтические стандарты или дать четкие рекомендации по дозированию вазопрессоров. Возможность четко сформулировать рекомендации в отношении применения терлипрессина в ходе сердечно-легочной реанимации появится только после получения результатов дальнейших научных исследований в этой области.

#### Инфузионное введение терлипрессина в сравнении с болюсным

Согласно инструкции при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода терлипрессин вводится болюсно, что совершенно обоснованно

исходя из фармакокинетических свойств этого препарата. Синтетический аналог вазопрессина терлипрессин является неактивным пролекарством; в результате медленного процесса ферментативного расщепления он преобразуется в активный лизин-вазопрессин, который оказывает пролонгированное вазоконстрикторное действие.

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода – осложнение, всегда требующее ургентной медицинской помощи, поэтому способ введения применяемых лекарственных препаратов должен быть простым и быстрым. Исходя из этого вполне логично, что предпочтение следует отдавать внутривенному болюсному, а не инфузионному введению терлипрессина. Вместе с тем существуют аргументы в пользу инфузионного введения этого препарата. Применение таких вазопрессоров, как терлипрессин, может сопровождаться рядом побочных эффектов, которыми не следует пренебрегать. Хотя при применении терлипрессина серьезные побочные эффекты (прежде всего ишемические осложнения и одышка) развиваются очень редко, они тем не менее могут еще больше ухудшить состояние больных. Единичные случаи указанных побочных эффектов при применении терлипрессина были отмечены именно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В ходе исследований были продемонстрированы не только положительные гемодинамические эффекты терлипрессина при катехоламино-резистентном септическом шоке и при экспериментально-индуцированном сепсисе, но и отчетливый вазопрессорный эффект препарата на сосуды легких. В данных исследованиях терлипрессин вводился болюсно. Вестфаль и соавт. (2002) в ходе эксперимента попытались доказать, что постепенная инфузия терлипрессина у здоровых овец и у овец с индуцированным сепсисом улучшает гемодинамику и этот эффект не сопровождается существенным сужением сосудов легких. Эти результаты указывают на то, что медленно титруемое длительное внутривенное введение терлипрессина может быть рациональным. Среди большого количества научных публикаций, посвященных различным аспектам применения терлипрессина (прежде всего при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и ГРС), практически отсутствуют статьи об исследованиях, где препарат вводили инфузионно. Применение терлипрессина при септическом шоке и при проведении сердечно-легочной реанимации в настоящее время является предметом клинических и экспериментальных исследований. Новые научные исследования должны быть сфокусированы не только на определении новых показаний к применению терлипрессина, но и на изучении эффективности различных режимов его дозирования, что позволит выработать оптимальные стратегии терапии, повысить ее эффективность и снизить риск возникновения побочных реакций.

Список литературы находится в редакции.

Intensivmedizin und Notfallmedizin,  
vol. 42, № 5, June 2005



Таблица 3. Режимы дозирования вазопрессоров у пациентов с гепаторенальным синдромом, апробированные в различных клинических исследованиях

Авторы	Количество пациентов	Препарат	Доза	Способ введения	Эффективность/почечный ответ, %
Ленц и др.	11	Орнипрессин	6 МЕ/ч	в/в, инфузионное	82
Гюльберг и др.	7	Орнипрессин + допамин	6 МЕ/ч, 2 мкг/кг/мин	в/в, инфузионное	57
Гювара и др.	8	Орнипрессин + альбумин	2 МЕ/ч, 1 г/кг в сутки	в/в, инфузионное	100
Моро и др.	99	Терлипрессин	3,2±1,3 мг/сут	в/в, болюсное	64
Халими и др.	18	Терлипрессин	~4 мг/сут	в/в, болюсное	72
Духамель и др.	12	Терлипрессин	4-6 мг/сут	в/в, болюсное	50
Уриц и др.	9	Терлипрессин + альбумин	2-12 мг/сут, 1 г/кг в сутки, затем 20-40 г/сут	в/в, болюсное	100
Малкей и др.	12	Терлипрессин + альбумин	2-6 мг/сут, 0,5-6 г/кг в сутки	в/в, болюсное	100