

Ефективність вазонату та ентропу у лікуванні печінкової енцефалопатії у комплексній терапії хворих на токсичний гепатит

О.С. Хухліна, А.А. Антонів, В.Ю. Дрозд

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Мета дослідження: вивчення ефективності застосування мельдонію (вазонату) та фенілпірацетаму (ентропу) у комплексній терапії печінкової енцефалопатії (ПЕ) у хворих на гострий токсичний гепатит (ТГ).

Матеріали та методи. Обстежені 64 хворих на ТГ, зумовлений впливом медикаментів (27 хворих – 42,2%), отрутохімікатів, у тому числі пестицидів (32 пацієнтів – 50,0%), харчових отрут (5 осіб – 7,8%). Хворі (n=48) на ТГ із I та II стадіями ПЕ були розподілені на дві репрезентативні групи. У контрольну групу увійшли 20 хворих, які отримували традиційну терапію ТГ, ускладненого ПЕ. В основну групу – 28 осіб, яким крім адекватної дезінтоксикаційної, гіпоамоніємічної, ацидифікуючої терапії призначали мальдоній (вазонат) та фенілпірацетам (ентроп).

Результати. У результаті дослідження виявлено, що у хворих основної групи у порівнянні з контрольною групою покращилося самопочуття, зменшилися ознаки астено-вегетативного, інтоксикаційного синдрому, диспепсичних симптомів.

Заключення. Застосування мельдонію (вазонату) та фенілпірацетаму (ентропу) протягом місяця є ефективним засобом патогенетичної терапії хворих на ТГ із проявами ПЕ, оскільки усуває ознаки клінічних та біохімічних синдромів ТГ, знижує ступінь ендогенної інтоксикації, зумовлює усунення клінічних проявів ПЕ зі зниженням когнітивних розладів, рухових порушень, покращенням психо-емоційного стану та зниженням інтенсивності депресії.

Ключові слова: токсичний гепатит, печінкова енцефалопатія, лікування, мельдоній, фенілпірацетам.

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) – це комплекс психічних і нервово-м'язових порушень, зумовлених тяжкою печінково-клітинною недостатністю (ПКН), що можуть мати зворотний перебіг у початковій стадії і незворотний – у кінцевій стадії [2, 11]. Щорічно у світі від фульмінантної ПКН гинуть 2 тис. осіб. Смертність від цього симптомокомплексу становить 50–80% [24, 28].

Найчастіше ПЕ розвивається при хронічній ПКН, характерній для декомпенсованого цирозу печінки (ЦП), а також при гострій ПКН, зумовленій масивним некрозом гепатоцитів у хворих на блискавичні форми гострого вірусного гепатиту А, В, В та дельта, лептоспіроз, автоімунний гепатит високої активності, хворобу Коновалова–Вільсона, обтурацію жовчовивідних шляхів конкрементом, тяжкий холангіт, синдром Рея (фульмінантна ПКН із енцефалопатією на тлі жирової хвороби печінки в осіб, які тривалий час вживали ацетилсаліцилову кислоту, у випадку впливу вірусу грипу або інших респіраторних інфекцій), алкогольний стеатогепатит високої активності (гострий на тлі алкогольної жирової хвороби печінки), гострі токсичні гепатити, зумовлені впливом медикаментів (парацетамол, інші нестероїдні протизапальні засоби, саліцилати, тетрацикліни, флукона-

зол, ізоніазид, статини, амідарон, аллопуринол тощо), харчових (токсини блідої поганки, афлатоксини) або промислових отрут (пестициди, важкі метали, ароматичні вуглеводні, нітро- та аміносполуки бензолу тощо [22, 24, 28, 35, 40, 41]), у хворих на неалкогольну хворобу печінки на тлі ожиріння після баріатричних операцій (операції відключення тонкої кишки тощо), хворих на гостру жирову хворобу печінки вагітних [9, 13, 16, 17, 20, 30, 37].

Серед чинників, що спричинюють розвиток ПЕ при ПКН, найчастіше фігурують наступні обставини:

- надмірне споживання алкоголю і медикаментів, які справляють гепато- і церебротоксичну дію (протитуберкульозні, седативні, снодійні і анальгезивні засоби);
- перенесені наркози, оперативні втручання, у тому числі накладання портокавального анастомозу;
- гострі інфекційні захворювання та загострення хронічних запальних захворювань внутрішніх органів;
- стравохідно-шлунково-кишкові кровотечі;
- харчове перевантаження білком тваринного походження;
- парацентез з евакуацією значної кількості асцитичної рідини;
- нерациональне застосування (передозування) діуретичних засобів;
- метаболічний алкалоз;
- гостра та хронічна ниркова недостатність;
- бактеріальний асцит-перитоніт;
- тромбоз ворітної вени тощо [16, 23, 26, 27, 31, 36, 42, 43].

Клінічно на початкових стадіях ПЕ проявляється зворотними розладами свідомості та когнітивних функцій, сонливістю вдень, безсонням вночі, монотонною мовою, плескаючим тремором кінцівок (астериксис), дискоординацією рухів [9]. Енцефалопатія є результатом токсичного впливу на центральну нервову систему (ЦНС) продуктів метаболізму азотистих сполук, що не підлягли інактивації у печінці. Роль основних токсинів відіграють амоніак і ароматичні амінокислоти, метіонін, меркаптани, утворені при метаболізмі білка в кишці, похідні фенолу та індолу, активовані жирні кислоти [2, 16, 23, 32–34]. Рівень цих сполук у крові при ПЕ зазвичай істотно підвищений. Амоніак утворюється у товстій і частково тонкій кишці амонієгенною грамнегативною мікрофлорою із сечовини, амінокислот (метіоніну), у процесі травлення білків тваринного походження; у нирках – при дезамінуванні амінокислот, головним чином глутаміну, і в м'язах – при значних фізичних навантаженнях шляхом окиснювального дезамінування аденолової кислоти [26, 32]. Метаболізм амоніаку і аміногруп амінокислот у циклі Кребса–Гензелента з утворенням сечовини і глутаміну відбувається майже виключно в печінці під час першого проходження крові, що відтікає від кишки, тому у здорових осіб у крові визначаються лише сліди аміаку.

Рівень гіперамоніємії у 90% хворих на ЦП корелює зі ступенем азотостії ПЕ [32, 34, 39]. Водночас, не завжди при

ПЕ спостерігається гіперамоніємія, оскільки амоніак у великій кількості з крові може надходити у тканини головного мозку, м'язів [32]. Згідно з унітарною теорією патогенезу ПЕ, підтвердженою в експерименті та клінічній практиці, гіперінсулінемія і зумовлена гіперамоніємією гіперглюкокагонемія при ПКН (у тому числі внаслідок порушення гідролізу гормонів у печінці) викликають гіперкатаболізм білка і підвищене використання в якості джерел енергії амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом (АРЛ) (валін, лейцин, ізолейцин), що становлять близько 20% усіх амінокислот у складі білків їжі і понад 60% амінокислот, що надходять у системний кровообіг [15, 33, 42].

Інтенсивний метаболізм АРЛ у м'язовій тканині супроводжується надходженням з м'язів у кров значної кількості ароматичних амінокислот (фенілаланін, тирозин і триптофан) і метіоніну, які у здорових осіб метаболізуються печінкою [13]. Гіперамоніємія і зниження рівня АРЛ у плазмі крові, що використовують аналогічну з ароматичними амінокислотами транспортну систему під час проходження через гематоенцефалічний бар'єр, сприяють надходженню в ЦНС і накопиченню в тканини мозку ароматичних амінокислот, які є попередниками адренергічних нейротрансмітерів – дофаміну і норадреналіну.

Амоніак з'єднується з глутаміновою кислотою з утворенням глутаміну. Глутамін є осмотично активною сполукою і спричинює розвиток набряку астроглії, що лежить в основі розвитку та прогресування ПЕ [11, 42]. Глутамін видаляється з ЦНС за допомогою транспортної системи, яка функціонує шляхом обміну, тому збільшення швидкості виходу глутаміну з тканин мозку також супроводжується зростанням транспорту до ЦНС з крові ароматичних амінокислот [33]. Надлишок ароматичних амінокислот викликає гальмування ферментативної системи, яка в нормі перетворює тирозин у діоксифенілаланін (ДОФА), що трансформується у дофамін і норадреналін. У результаті метаболізм вихідних сполук перебігає з утворенням хибних нейротрансмітерів, подібних за структурою з істинними адренергічними нейротрансмітерами, які заміщують останні на рівні нервово-м'язових синапсів, але з меншою (у 50 разів) активністю проведення нервового імпульсу [29, 33, 43].

Накопичення в ЦНС хибних нейротрансмітерів (октопамін, фенілетиламін, тирамін, фенілетіноламін), а також продукту метаболізму триптофану – серотоніну, який є нейротрансмітером з переважно інгібіторним ефектом, також призводить до розвитку ПЕ. Наслідком порушення адренергічної іннервації може бути зниження периферійного судинного опору, підвищення ударного об'єму серця, відкриття венозно-артеріальних шунтів внаслідок неадекватної вазоконстрикції. Виникає дефіцит кровопостачання життєво важливих органів і підвищена чутливість ЦНС хворих до токсичних і стресових впливів [5, 9, 12, 13, 20, 23, 25, 36, 39].

Результати експериментальних та клінічних досліджень свідчать про ефективність лікування, спрямованого на зниження утворення, нейтралізацію і виведення з організму хворого токсичних білкових метаболітів амоніаку та глутаміну на початкових стадіях ПЕ: високі сифонні клізми, застосування селективної деконтамінації амонієгенної мікрофлори у кишці шляхом застосування антибіотиків, що не всмоктуються у системний кровообіг (рифаксимін), ацидифікуюча терапія (лактолоза), ентеросорбенти, гіпоамоніємічні засоби (гепа-мерц, глутаргін), а також введення амінокислотних сумішей, збагачених АРЛ та/або їхніх кетоаналогів і дефіцитних у відношенні ароматичних амінокислот (гепасол, гепасол-нео, гепадиф [2, 16, 26, 27, 29, 32–34, 36].

Разом з меркаптанами і амоніаком в організм хворого на ЦП надходить з травного каналу велика кількість фенолів (ароматичних спиртів) та їхніх дериватів, які у здорових м'я-

таболізуються печінкою і видаляються із сечею. При ПКН вони накопичуються у тканинах. Встановлена висока кореляційна залежність між концентрацією фенолу в крові, лікворі і тяжкістю ПЕ [9, 15, 27, 43].

В експериментальних дослідженнях доведена здатність фенолів викликати печінкову кому, а отримані з крові хворих на фульмінантний гепатит феноли при введенні їх тваринам чинили прямий гальмуючий вплив на низку ферментів гепатоцитів і клітин мозку. Таким чином, феноли при ЦП справляють токсичну дію, особливо у поєднанні з накопиченням в організмі амоніаку і меркаптанів [33, 38, 39].

Порушення вуглеводного обміну має важливе значення в патогенезі ПЕ. При масивній деструкції печінкової тканини, наприклад фульмінантному гепатиті, розвивається гіпоглікемія, зумовлена порушенням глюконеогенезу [11, 16, 23]. Однак при ЦП з ПКН, частіше спостерігається гіперглікемія внаслідок порушення толерантності до глюкози за рахунок різкої гіперглюкокагонемії та інсулінорезистентності (ІР). Продукти метаболізму глюкози (пірвіноградна, молочна, лимонна, альфа-кетоглутарова кислоти) накопичуються у крові і лікворі. Згодом в крові накопичуються метаболіти пірвіноградної кислоти – ацетон, бутиленгліколь тощо, які справляють виражену токсичну дію на ЦНС [24]. Крім того, у зв'язку з порушенням метаболічних процесів у нервовій тканині синтезуються хибні нейротрансмітери, які спричинюють ПЕ [16, 37].

На сьогодні доведено, що за умов ІР на тлі виснаження депо глікогену в інсулінчутливих органах, істотно активуються процеси катаболізму жиру у вісцеральних жирових депо з надходженням великої кількості вільних жирних кислот до печінки. За умов гіпоксії та загальмованих процесів бета-окиснення жирних кислот на тлі ПКН у крові зростає вміст недоокиснених активованих жирних кислот (АЖК – ацилкарнітину та ацилкоензиму А), які є потужними токсичними агентами, що порушують процеси транспорту енергії та функціонування іонних каналів шляхом гальмування активності аденинуклеотид-трансферази, ферментів іонного транспорту: $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-ази}$, $\text{Ca}^{2+}\text{-АТФ-ази}$ [17].

Накопичення АЖК призводить до внутрішньоклітинного набряку, пошкодження клітинних мембран, оскільки вони є потужними детергентами та прооксидантами, що спричинює некроз клітин. При накопиченні в організмі амоніаку, меркаптанів і фенолів за сукупним токсичним ефектом АЖК потенціюють токсичну дію останніх на гепатоцити та нервову тканину [13, 23, 37, 38].

Розлади кислотно-лужного гомеостазу та електролітного складу крові відіграють одну з ключових ролей у прогресуванні ПЕ. Ці порушення викликають подразнення дихального центру, що призводить до гіпервентиляції з подальшою гіпокапнією, спричинюють зниження мозкового кровотоку. За відсутності гіпокаліємії у хворого розвивається дихальний алкалоз, а за її наявності виникає змішаний дихальний і метаболічний алкалоз. Гіпокапнія призводить до прогресуючого накопичення в організмі органічних кислот – пірвіноградної, молочної тощо. Якщо цей процес інтенсивно прогресує, то алкалоз змінюється на метаболічний ацидоз із приєднанням ниркової недостатності [9, 20, 25].

При хронічних захворюваннях печінки розвитку ПЕ часто передують гіпонатріємія, гіпохлоремія, гіпокаліємія, зниження вмісту внутрішньоклітинного магнію і цинку. Іноді дефіцит іонів калію і магнію настільки виражений, що стан апатії, патологічної сонливості, ступору, а іноді і коми більшою мірою зумовлено електролітними порушеннями [27, 34, 39]. ПЕ часто розвивається на тлі гепаторенального синдрому, який характеризується зниженням клубочкової фільтрації, олігурією і азотемією. ПЕ, що виникає на тлі хронічного гепатиту високої активності чи цирозу печінки, часто супроводжується гіпокальціємією і гіпофосфатемією [31].

Встановлено, що гіпоксемія, яка спостерігається при цирозі печінки і виникає у зв'язку з перерозподілом крові між правим та лівим відділами серця і зсувом кривої насичення гемоглобіну вправо, зниженням тропності гемоглобіну до кисню в результаті накопичення в еритроцитах речовин, що блокують відповідні ферменти, також посилює токсичну дію амоніаку, меркаптанів і фенолів на організм хворого і спричинює розвиток ПЕ [32, 36, 42].

Корекція зазначених патогенетичних ланок можлива шляхом застосування поліелектролітичних сумішей із багатоатомними спиртами (реосорбілакт), а також структурних аналогів гама-бутеробетаїну, що гальмують утворення карнітину і пов'язаний із ним транспорт у клітину ЖК (вазонат (мельдоній)) [2, 17, 18]. Мельдоній активує альтернативний шлях синтезу АТФ із глікогену, що є менш киснезатратним, швидко усуває іонний дисбаланс, сприяючи зворотному розвитку набряку клітин, покращує процеси мікроциркуляції та кисневого забезпечення у мозку, міокарді та печінці [4, 7, 17, 27, 36].

Встановлено, що гама-аміномасляна кислота (ГАМК) синтезується у тканині печінки та бактеріальною флорою у товстій кишці. В умовах ПКН вона не може включатися у проміжний обмін, її надлишок накопичується у крові, проникає через ослаблений в умовах гіпоксії та електролітичних порушень гематоенцефалічний бар'єр. На мембранах нервових клітин ГАМК зв'язується, підвищуючи чутливість їхніх рецепторів до речовин, що знижують активність клітин ЦНС, у тому числі і до седативних препаратів. ГАМК знижує чутливість рецепторного апарату до стимуляторів нервових клітин.

Результати досліджень підтверджують участь надлишку ГАМК у розвитку ПЕ при гострій ПКН, що ускладнює фульмінантний гепатит, але не при хронічній ПКН, що розвинулась на тлі цирозу печінки. Вважають, що роль ГАМК настільки ж важлива, як і «хибних нейротрансмітерів», оскільки обидва фактори завжди взаємодіють [3, 10, 14, 19].

До засобів, що здатні усунути зазначений перелік метаболічних розладів із відновленням процесів генерації АТФ, активності Na^+ , K^+ -АТФ-ази, активності синапсосомальної фосфоліпази А, аденілаткінази, синтезу ядерної РНК у мозку, підвищення стійкості нервової тканини до гіпоксії і токсичних впливів, зниження ІР та підвищення утилізації глюкози інсулінчутливими органами, прискорення обміну і усунення дисбалансу нейромедіаторів: дофаміну, серотоніну, ГАМК у нервовій тканині, покращення когнітивних та мнестичних функцій, належить препарат фенілпірацетам (ентроп) [1, 3, 8, 10, 14, 19].

Таким чином, розуміння патогенетичних механізмів розвитку ПЕ дає підстави лікарю випрацювати адекватну тактику лікування, яка б сприяла усуненню не лише проявів ПЕ, але й покращувала функціональний стан печінки та усувала прояви основного захворювання.

Мета дослідження: встановлення ефективності мельдонію (вазонату) та фенілпірацетама (ентропу) у комплексній терапії ПЕ у хворих на гострий токсичний гепатит.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежені 64 хворих на токсичний гепатит (ТГ), зумовлений впливом медикаментів (27 хворих – 42,2%), отрутохімікатів, у тому числі пестицидів (32 пацієнтів – 50,0%), харчових отрут (5 осіб – 7,8%). Діагноз токсичного ураження печінки встановлювали у відповідності з «Клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на хронічні гепатити», затвердженим Наказом МОЗ України за № 271 від 13.06.2005 року. Наявність печінкової енцефалопатії верифікували відповідно до «Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим і постраждалим з гострою печінковою недостатністю» (Код за МКХ 10: KX1 K72.0).

Серед обстежених у 42 (65,6%) хворих ТГ був помірної активності цитолітичного синдрому, у решти хворих (22 особи) ТГ перебігав із ознаками цитолізу високого ступеня із фульмінантним перебігом. Дванадцять пацієнтів (18,8%) не мали ознак ПЕ. Двадцять п'ять хворих на ТГ мали ознаки І стадії ПЕ, тобто у них спостерігалися зміни поведінки і емоційного статусу: зниження активності і здатності до концентрації уваги, апатія, уповільнення психічних реакцій і мови, періоди заціпеніння з фіксацією погляду або ейфорія з психомоторним збудженням, підвищена дратівливість, яка іноді переходить в агресивність з негативізмом, при збереженні орієнтації у просторі, часі і критики. Часто спостерігалися порушення формули сну (безсоння вночі і сонливість вдень), незначні огріхи при арифметичному рахунку, неуважність під час проведення спеціальних тестів (тесту зв'язку чисел, тесту лінії, тесту рахунку тощо). У хворих цієї групи встановлено вірогідне подовження часу їхнього виконання з наявністю незначних помилок. У неврологічному статусі, засвідченому неврологом, звертав на себе увагу дрібний тремор, порушення координації під час виконання точних рухів, письма.

У 23 (35,9%) пацієнтів з ТГ спостерігали ІІ стадію ПЕ: глибші неврологічні і психічні порушення, зокрема, спільнену реакцію на подразники, патологічну сонливість (летаргію), дезорієнтація в часі, грубі помилки під час рахунку, ретроградну амнезію. Хворі виконували стереотипні рухи, були неохайними, агресивними, спостерігалася неадекватна поведінка, гнів або апатія, порушення мови, гіпорексія, атаксія, встановлено характерний симптом астериксису (плескаючий тремор витягнутих рук).

У 4 (6,3%) хворих на ТГ встановлено ІІІ стадію ПЕ, для якої було характерно сплутаність свідомості, сопор, дезорієнтація у просторі, параноїальне марення, гіперрефлексія, ністагм, пірамідна симптоматика (симптом Бабінського, клонуси), прогресуюча ригідність м'язів. Хворі без ознак ПЕ та із ІІІ стадією ПЕ у подальше дослідження включені не були.

Обстежені хворі (48 осіб) на ТГ із І та ІІ стадіями ПЕ були розподілені на дві репрезентативні групи.

У контрольну групу увійшли 20 хворих, які отримували традиційну терапію ТГ, ускладненого ПЕ: інфузійну терапію дезінтоксикаційними розчинами (реосорбілакт, реамберин, гепасол-нео), гіпоамоніємичний гепатопротектор (гепамерц), ацидифікуючу терапію (лактuloза), ентеросорбцію, плазмаферез № 3.

В основну групу увійшли 28 осіб, яким крім адекватної дезінтоксикаційної, гіпоамоніємичної, ацидифікуючої терапії призначали препарат мельдоній (вазонат) у дозі 1000 мг на добу внутрішньовенно протягом 10 днів з переходом на ентеральне вживання вазонату по 500 мг/добу протягом 20 днів, а також препарат фенілпірацетама (ентроп) по 100 мг щодня вранці протягом 30 днів.

Дослідження суб'єктивного та об'єктивного статусу пацієнтів проводили щодня, дослідження біохімічних показників функціонального стану печінки, ультрасонографічне дослідження печінки та оцінювання неврологічного статусу проводили до лікування, на 15-й день лікування, після проведеного лікування та через 1 міс після лікування.

Порушення функції ЦНС визначали у хворих, які були в свідомості та орієнтовані, за допомогою різних тестів.

Шкала MMSE (Mini-Mental State Examination) – шкала оцінки психічного статусу, яка використовується для оцінювання стану когнітивних функцій, зокрема деменцій. Результат тесту отримують шляхом сумачі балів за кожним із пунктів. Максимальний показник у цьому тесті – 30 балів, чим менша кількість балів, тим більше виражений когнітивний дефіцит.

Частота клінічних симптомів ТГ з ПЕ до лікування та на 30-й день лікування, %

Клінічний синдром	Група 2, n=28		Група 1, n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Астено-вегетативний	28 (100,0)	1 (3,6)	20 (100,0)	11 (55,0)
Диспепсичний	28 (100,0)	2 (7,1)	20 (100,0)	12 (60,0)
Холестатичний	21 (75,0)	5 (17,9)	16 (80,0)	14 (70,0)
Відчуття важкості у правій підреберній ділянці	27 (96,4)	1 (3,6)	19 (95,0)	6 (30,0)
Гепатомегалія	28 (100,0)	6 (21,4)	20 (100,0)	15 (75,0)

Таблиця 2

Характеристика клінічних симптомів ТГ із ПЕ (у балах) на 30-й день лікування, M±m

Клінічні симптоми	Група 2	Група 1	Міжгрупова різниця, %
Загальна слабкість (астенія)	↓4,9±0,12*	↓3,4±0,23	30,6%
Фізична працездатність	↑4,7±0,03*	↑3,5±0,15	25,5%
Гіркота в роті	↓4,5±0,17*	↓3,3±0,21	26,6%
Сухість у роті	↓4,3±0,23*	↓3,5±0,08	18,6%
Нудота	↓4,2±0,15*	↓3,6±0,13	14,2%
Апетит	↑4,7±0,20*	↑3,7±0,12	21,2%
Свербіж шкіри	↓4,4±0,14*	↓3,5±0,19	20,5%
Відчуття важкості у правій підреберній ділянці	↓4,7±0,13*	↓3,5±0,12	25,5%
Гепатомегалія	↓4,3±0,07*	↓3,4±0,15	21%

Примітки: Шкала оцінки динаміки клінічних симптомів: 1 бал – ефект негативний; 2 бали – немає ефекту; 3 бали – задовільно; 4 бали – добре; 5 балів – дуже добре; * – відмінності вірогідні у порівнянні з групою хворих на ТГ, що отримували базисну терапію (p<0,05).

Шкала самооцінки (Ч.Д. Спілбергера та Ю.Л. Ханіна) дозволяє шляхом самооцінки визначити рівень тривожності на даний момент (реактивна тривожність як стан) і особисті тривожності (як стала характеристика людини). Реактивна тривожність характеризується напруженням, нервозністю, неспокоєм. Особиста тривожність характеризується схильністю сприймати велике коло ситуацій станом тривоги. Результати оцінюються таким чином: до 30 – низька, 31–45 – помірна, 46 і більше – висока тривожність.

Шкала депресії Бека (BDI) – це опитувальник, який складається з 21 групи тверджень. Хворим пропонують прочитати уважно і обвести номер (0, 1, 2 або 3) твердження, що найкращим чином відображає їхнє самопочуття протягом останнього тижня, включаючи сьогоднішній день. Дозволяє охарактеризувати емоційну сферу пацієнтів.

Тест копіювання ліній (лабіринт) – оцінюється конструктивна апраксія, тест дає уявлення про здатність пацієнта орієнтуватися на місцевості.

Тест зв'язку чисел оцінює спроможність до здійснення когнітивних рухів. При виконанні тесту пацієнт з'єднує лінією числа від 1 до 25, що надруковані відповідним чином на аркуші паперу. Оцінюється час, витрачений на виконання завдання.

Символьно-цифровий тест застосовується для оцінювання швидкості й точності рухів. Пацієнтові пропонують набір цифр від 1 до 9, кожна з яких асоціюється з відповідним символом, і дають завдання заповнити порожній бланк символами, яким відповідає кожна з цифр. Оцінюється загальне число правильно внесених символів відповідно до цифр протягом 90 с. Результат виражається у відсотках.

Методика «Числовий квадрат» застосовується для оцінювання об'єму розподілу та переключення уваги. У квадраті з 25 клітинами у випадковому порядку розташовані числа від 1 до 40, причому 15 чисел пропущено. Пацієнт за 90 с має закреслити у числовому рядку числа, які

відсутні у квадраті. Підраховується кількість правильних відповідей.

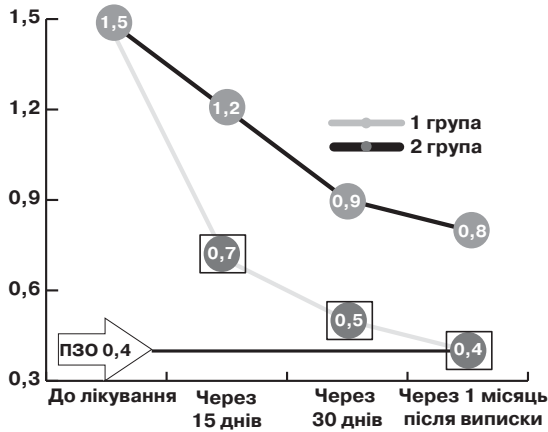
Тест Мюнстерберга на сприйняття. Серед буквеного тексту розташовані слова (25 слів). Завдання для пацієнта: проглядаючи рядок за рядком за 2 хв знайти ці слова. Методика спрямована на визначення вибірковості уваги. Оцінюється кількість виділених слів і кількість помилок, тобто пропущених і неправильно виділених слів.

Методика «Розстановка чисел» застосовується для оцінювання довільної уваги. Протягом 2 хв хворі повинні розставити у вільних клітинках бланка для заповнення у порядку зростання числа, які розташовані у випадковому порядку в 25 клітинках квадрата бланка стимульного матеріалу. Оцінювання проводиться за кількістю правильно записаних чисел. Середня норма – 22 і вище.

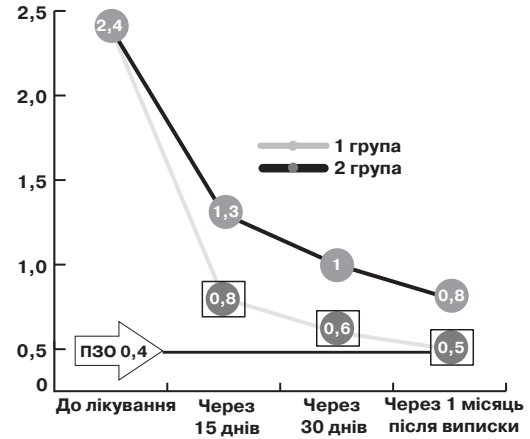
Методика «Пам'ять на числа» застосовується для оцінювання короткочасної зорової пам'яті, її об'єму і точності. Завдання полягає в тому, що пацієнту демонструється протягом 20 с таблиця з дванадцятьма двозначними числами, які потрібно запам'ятати, і після того, як таблицю заберуть, записати на бланк. Оцінювання короткочасної зорової пам'яті проводять за кількістю правильно відтворених чисел. Норма дорослої людини – 7 і вище.

Методика «Пам'ять на образи» застосовується для вивчення образної пам'яті. Суть методики полягає у тому, що хворому експонується таблиця з 16 образами протягом 20 с. Образи необхідно запам'ятати і протягом 1 хв відтворити на бланку. Оцінювання результатів тестування проводиться за кількістю правильно відтворених образів. Норма – 6 і більше правильних відповідей [9, 21].

Крім цього, хворим на ТГ проводили електроенцефалографічне (ЕЕГ) дослідження та визначення вмісту аміаку у сироватці крові [5, 9, 29, 32]. Для статистичного оброблення матеріалу були використані параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики.



Мал. 1. Аналіз змін АЛТ у динаміці лікування пацієнтів двох груп, ммоль/годхл

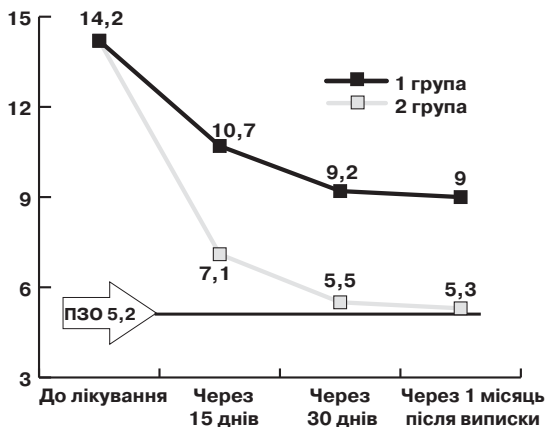


Мал. 2. Аналіз змін АСТ у динаміці лікування пацієнтів двох груп

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз впливу мельдонію та фенілпірацетаму при курсовому призначенні хворим на ТГ (група 2) на перебіг захворювання у порівнянні з контрольною групою (група 1) виявив наступні результати (табл. 1, табл. 2). У хворих 2-ї групи покращення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного, інтоксикаційного синдрому, диспепсичних симптомів відзначали на 3–4-й день від початку лікування, тоді як у хворих 1-ї групи лише з 10-го дня. Через 4 тиж від початку терапії астено-вегетативний синдром значно меншої інтенсивності зберігався лише в 1 (3,6%) особи 2-ї групи, тоді як в 1-й групі він залишався в 11 (55,0%) хворих. У той самий термін у 27 (96,4%) хворих 2-ї групи зникло відчуття важкості у правій підреберній ділянці, 26 (92,9%) хворих практично не турбували диспепсичні явища. Водночас, у хворих 1-ї групи даний показник становив 14 (70,0%) та 8 (40,0%) хворих відповідно. Ефективність терапії у хворих 2-ї групи щодо корекції симптомів холестазу перевищила таку у 1-ї групі у 3,9 разу ($p < 0,05$) (табл. 1).

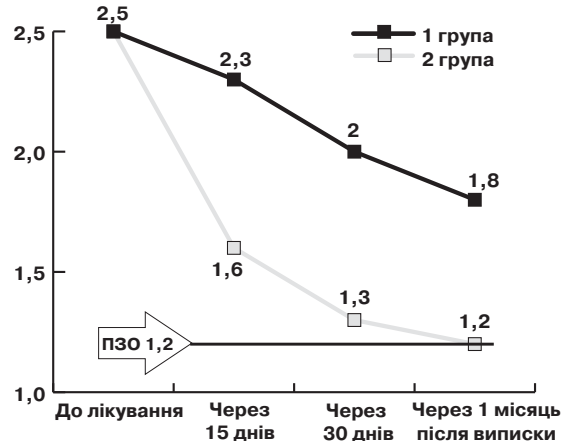
Симптом гепатомегалії після лікування залишався у 15 хворих 1-ї групи (75,0%), у той час, як у 2-й групі – лише у 6 (21,4%) осіб, при цьому розміри печінки істотно зменшились ($p < 0,05$). Таким чином, згідно з динамікою частоти реєстрації клінічних синдромів до та після лікування, ефективність лікувальної програми у пацієнтів 2-ї групи була істотно вища ($p < 0,05$).



Мал. 3. Аналіз змін γ -ГТ у динаміці лікування пацієнтів двох груп, ммоль/годхл

Під час аналізу біохімічних синдромів через 2 тиж від початку лікування було зареєстровано зниження вмісту загального білірубіну у крові хворих 2-ї групи у середньому у 3,3 разу, а через 1 міс – зниження у 4,1 разу проти 2,0 та 2,2 разу ($p < 0,05$) – у хворих 1-ї групи з наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Вміст кон'югованого білірубіну у хворих 2-ї групи через 2 тиж терапії зменшився у 2,3 разу, а через 1 міс лікування – у 8,8 разу проти 2,3 та 2,0 разу у 1-й групі ($p_{1,2} < 0,05$), що свідчить про потужні мембраностабілізуючі властивості мельдонію, його спроможність відновлювати енергозабезпечення процесів транспорту жовчної міцели з гепатоцита у жовчні протоки [17], знижувати інтенсивність синдромів цитолізу гепатоцитів та холестазу (табл. 3).

Слід також зауважити, що корекція пігментного обміну під впливом мельдонію та фенілпірацетаму була стабільна і нормалізація зазначених показників спостерігалася нами ще протягом 1 міс після лікування. Комплексна терапія хворих 2-ї групи також вірогідно активізувала процеси кон'югації вільної фракції білірубіну через 15 днів – у 2,3 разу, а через 1 міс – у 2,5 разу ($p < 0,05$) із нормалізацією показників на відміну від традиційної терапії (1-а група), де зменшення некон'югованого білірубіну у динаміці лікування – в 1,7 разу і через 1 місяць після лікування – у 2,4 разу ($p < 0,05$). Водночас показники вмісту в крові загальної та прямої фракцій білірубіну вірогідно перевищували нормативні значення ($p < 0,05$).



Мал. 4. Аналіз змін ЛФ у динаміці лікування пацієнтів двох груп, ммоль/годхл

Біохімічні показники функціонального стану печінки у хворих на ТГ із ПЕ у динаміці лікування, М±m

Показник	ПЗО, n=30	Групи	До лікування	Через 15 днів	Через 30 днів	Через 1 міс після виписки
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,2±1,15	1	77,3±12,29 *	39,5±2,21 ^{***#}	35,4±5,62 ^{***#}	30,2±3,28 ^{***#}
		2	79,8±12,12*	24,7±2,14 **	20,2±1,45 **	19,5±1,02 **
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,5±0,27	1	43,2±7,98*	19,3±3,12 ^{***#}	20,7±2,38 ^{***#}	14,5±1,58 ^{***#}
		2	42,5±8,27*	8,2±1,12 **	4,8±0,43 **	4,5±0,52 **
Непрямий білірубін, мкмоль/л	14,7±0,43	1	34,1±5,39 *	20,2±2,08 ^{***#}	14,7±2,17 **	15,7±2,33 ^{*,**}
		2	37,3±4,24 *	16,5±0,54**	15,4±0,39 **	15,0±0,34 **
АСТ, ммоль/годхл	0,4±0,01	1	2,4±0,09 *	1,3±0,12 ^{##}	1,0±0,10 ^{***#}	0,8±0,15 ^{***#}
		2	2,4±0,07 *	0,8±0,04 **	0,6±0,02 **	0,5±0,01 **
АЛТ, ммоль/годхл	0,4±0,02	1	1,5±0,17 *	1,2±0,18 ^{##}	0,9±0,03 ^{***#}	0,8±0,12 ^{***#}
		3	1,5±0,13 *	0,7±0,02 **	0,5±0,01 **	0,4±0,02 **
γ-ГТ, ммоль/годхл	5,2±0,23	1	14,3±0,65 *	10,7±0,62 ^{***#}	9,2±0,54 ^{***#}	9,0±0,38 ^{##}
		2	14,2±0,63 *	7,1±0,34 ^{*,**}	5,5±0,25 **	5,3±0,14 **
ЛФ, ммоль/годхл	1,2±0,01	1	2,5±0,15 *	2,3±0,08 ^{##}	2,0±0,05 ^{***#}	1,8±0,06 ^{##}
		2	2,5±0,14 *	1,6±0,02 ^{*,**}	1,3±0,01 **	1,2±0,01 **
Тимолова проба, у.о.	3,8±0,13	1	6,4±0,39 *	5,5±0,84 *	5,3±0,53 ^{##}	5,0±0,73 ^{##}
		2	6,5±0,42 *	4,2±0,33 **	4,0±0,29 **	3,7±0,47 **
Загальний білок, г/л	76,2±3,18	1	67,7±4,85	69,2±2,43 [#]	71,5±2,62 [#]	70,3±4,92
		2	65,3±4,72	80,4±2,38	82,3±2,25 **	80,4±3,47
Альбуміни, %	59,4±2,25	1	46,5±1,20 *	48,3±1,86 ^{##}	50,1±1,79 ^{##}	52,0±1,62 ^{##}
		2	46,2±1,24 *	57,1±1,74 **	59,3±1,22 **	60,1±1,28 **
Жовчні к-ти, ммоль/л	1,2±0,02	1	3,76±0,131 *	3,15±0,123 ^{##}	3,04±0,079 ^{##}	2,52±0,072 ^{##}
		2	3,80±0,120 *	2,40±0,102 ^{*,**}	1,52±0,05 **	1,45±0,042 ^{*,**}
Амоніак, мкмоль/л	26,0±0,7	1	43,7±1,4 *	39,7±1,8 ^{***#}	36,2±1,3 ^{***#}	32,1±2,8 ^{***#}
		2	43,5±1,1 *	30,1±1,5 **	27,4±1,9 **	27,7±1,2 **

Примітки: група 1, n=20 – хворі на токсичний гепатит із енцефалопатією, які отримували базисну терапію; група 2, n=28 – хворі на токсичний гепатит із енцефалопатією, які отримували базисну терапію із мельдонієм та фенілпірацетамом.

* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p<0,05); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи 2 (p<0,05).

Ще одним підтвердженням можливості усувати прояви цитолітичного синдрому у хворих на ТГ протягом двотижневого терміну є вірогідне зниження активності АЛТ у крові хворих 2-ї групи у 2,1 разу (p<0,05), а через 1 міс – у 3,0 разу проти 1,3 разу та 1,7 разу (p<0,05) у хворих 1-ї групи (мал. 1). Також спостерігали зниження активності АСТ у 3,0 разу та 4,0 разу (p<0,05) проти 1,8 та 2,4 разу (p<0,05) у групі контролю з вірогідною міжгруповою різницею (p<0,05) (див. табл. 3).

Слід зауважити, що активність АСТ та АЛТ у хворих на ТГ 1-ї групи у динаміці лікування залишалася вірогідно підвищеною протягом усіх термінів спостереження, що вимагало призначення додаткового курсу лікування.

Застосування мельдонію також справило потужний протизапальний ефект. Так, у хворих 2-ї групи через 1 міс лікування показник тимолової проби зменшився в 1,6 разу (p<0,05) проти 1,2 разу (p<0,05) у 1-ї групі (мал. 2, табл. 3); коефіцієнт альбуміни/глобуліни зріс на 36,1% (p<0,05) проти 7,7% (p>0,05). Про спроможність мельдонію щодо усунення проявів мезенхімально-запального синдрому при ТГ також свідчить фактична нормалізація відносного вмісту фракцій глобулінів (p>0,05), вірогідне зниження у динаміці лікування α2- та γ-глобулінів відповідно на 25,2% та 20,8% (p<0,05), чого не спостерігали у хворих 1-ї групи (p>0,05).

Слід також підкреслити той факт, що застосування мельдонію, на відміну від традиційної терапії, спричинило зниження інтенсивності холестатичного синдрому, який був

істотно виражений у хворих на ТГ. Про усунення холестази свідчать суб'єктивні симптоми: зниження інтенсивності шкірного свербіжжю та гіркоти в роті у хворих 2-ї групи (див. табл. 2). Динамічні показники кон'югованої білірубінемії, яка також характеризує холестатичний синдром, наведені вище. Крім того, підвищення до лікування активності маркерів холестази: γ-ГТ та ЛФ після лікування знизилася відповідно у 2,8 та 1,9 разу (p<0,05) (див. табл. 3). У групі контролю зміни показників активності γ-ГТ знизилась менш інтенсивно (p<0,05) – в 1,6 разу, а активність ЛФ знизилась в 1,3 разу (p<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05). Проте її значення все ж перевищувало норму (p<0,05) (мал. 3, 4).

Вміст у крові жовчних кислот у хворих 2-ї групи після лікування вірогідно знизився у 2,5 разу (p<0,05) із нормалізацією показника (p>0,05 у порівнянні з ПЗО), у той час як у пацієнтів 1-ї групи зміни мали лише незначну тенденцію до зниження (p>0,05). У хворих на ТГ із енцефалопатією після лікування вміст амоніаку в крові знизився на 15,8% (1-а група), на 37,0% (2-а група; p<0,05) із нормалізацією показника.

Через 1 міс лікування мельдонієм та фенілпірацетамом було встановлено вірогідне підвищення блоксинтезувальної функції печінки: вміст альбумінів у 2-ї групі підвищився на 28,4% (p<0,05) проти 7,7% (p>0,05) у 1-ї групі (див. табл. 3) та вірогідне збільшення активності аргінази, як маркера

Результати нейропсихометричного тестування хворих на ТГ із ПЕ у динаміці лікування, М±m

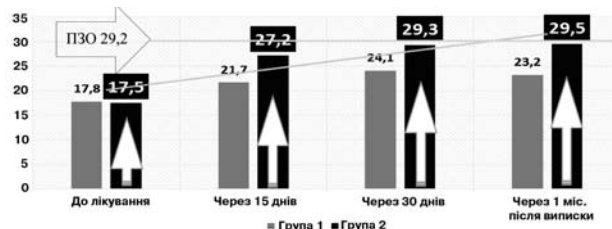
Показники	ПЗО, n=20	Групи	До лікування	Через 15 днів	Через 30 днів	Через 1 міс після виписки
Шкала MMSE	29,2±1,12	1	17,8±2,91*	21,7±1,21 ^{*,#}	24,1±1,23 ^{*,#}	23,2±1,28 ^{*,#}
		2	17,5±2,52*	27,2±1,14 ^{**}	29,3±1,26 ^{**}	29,5±1,35 ^{**}
Шкала самооцінки тривоги (Спілбергера Ч.Д., Ханіна Ю.Л.)	18,5±2,34	1	41,7±4,52*	37,8±3,29 ^{*,#}	30,7±2,57 ^{*,#}	28,7±1,39 ^{*,#}
		2	41,8±3,84*	25,9±2,52 ^{*,**}	22,0±1,23 ^{**}	20,7±1,32 ^{**}
Шкала депресії Бека (BDI)	7,2±0,53	1	18,1±1,64 [*]	15,5±1,03 ^{*,#}	14,0±1,14 ^{*,#}	15,7±1,73 ^{*,#}
		2	18,3±1,33 [*]	10,5±0,23 ^{**}	8,5±0,75 ^{**}	8,0±0,84 ^{**}
Тест зв'язку чисел	31,0±3,2	1	78,7±5,18*	61,2±4,18 ^{*,#}	57,3±4,03 ^{*,#}	48,4±5,12 ^{*,#}
		2	78,5±5,23*	42,7±3,21 ^{**}	33,2±4,01 ^{**}	30,5±3,02 ^{**}
Символьно-цифровий тест, %	83	1	37	43	51	53
		2	37	65	79	80
Методика «Числовий квадрат»	10	1	3	4	4	5
		2	3	7	8	9
Тест Мюнстерберга	13,5±0,10	1	4,8±1,39*	5,1±0,82 ^{*,#}	7,3±1,23 ^{*,#}	8,0±1,03 ^{*,#}
		2	4,7±1,35*	9,9±0,71 ^{*,**}	12,7±1,29 ^{**}	12,5±1,14 ^{**}
Методика «Розставляння чисел»	25,2±3,23	1	7,7±1,35*	9,3±1,32 ^{*,#}	10,5±1,27 ^{*,#}	11,3±2,35 ^{*,#}
		2	7,6±1,56*	18,7±1,33 ^{*,**}	22,8±1,21 ^{**}	23,0±1,41 ^{**}
Методика «Пам'ять на числа»	7,4±0,25	1	2,2±0,20*	3,0±0,16 ^{*,#}	3,8±0,09 ^{*,#}	4,0±0,32 ^{*,#}
		2	2,2±0,24*	6,1±0,14 ^{*,**}	6,9±0,19 ^{**}	7,1±0,18 ^{**}
Методика «Пам'ять на образи»	7,5±0,02	1	2,6±0,11*	3,5±0,32 ^{*,#}	4,0±0,7 ^{*,#}	4,3±0,72 ^{*,#}
		2	2,6±0,12*	5,4±0,10 ^{*,**}	6,7±0,15 ^{**}	7,2±0,35 ^{**}

Примітки: Група 1, n=20 – хворі на токсичний гепатит із енцефалопатією, які отримували базисну терапію; Група 2, n=28 – хворі на токсичний гепатит із енцефалопатією, які отримували базисну терапію із мельдонієм та фенілпірацетамом; * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p<0,05); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи 2 (p<0,05).

дезінтоксикаційної функції печінки, відповідно – у 4,8 рази (p<0,05) у 2-й групі та у 2,1 рази у 1-й групі (p<0,05). Таким чином, запропонована терапія вірогідно посилює мембраностабілізуючі властивості базисних препаратів, усуває прояви цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдрому, підсилює альбумінсинтезуючу та дезінтоксикаційну функції печінки у хворих на ТГ.

Результати нейропсихометричного тестування хворих на ТГ із енцефалопатією до та після лікування наведені у табл. 4.

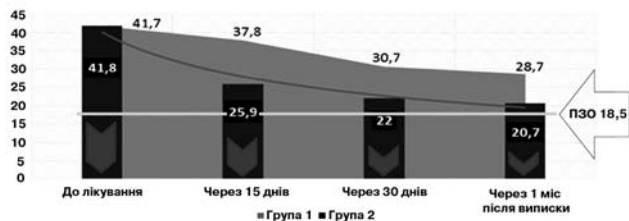
Аналізуючи отримані результати, бачимо, що серед хворих на ТГ спостерігається порушення інтелекту у вигляді деменції помірного ступеня (17 балів) за шкалою MMSE. Після комплексної терапії за даними шкали оцінки інтелекту MMSE виявлені істотне покращення (в 1,7 разу у пацієнтів 2-ї групи; p<0,05, з нормалізацією показника, проти невірогідної тенденції до підвищення у пацієнтів 1-ї групи; p>0,05). Водночас, через 1 міс після лікування у хворих 2-ї групи показник MMSE стабільно відповідав нормативним (p>0,05) з наявністю вірогідної різниці із показником у



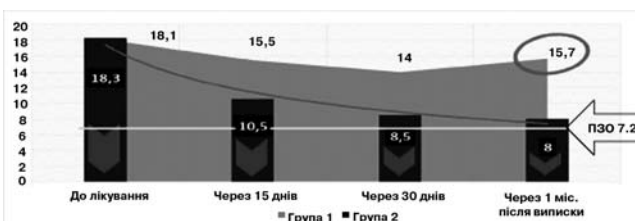
Мал. 5. Аналіз змін шкали оцінки інтелекту MMSE у динаміці лікування пацієнтів двох груп

1-й групі, де індекс інтелекту залишався у межах когнітивних порушень (p<0,05) (мал. 5).

За шкалою самооцінки (Ч.Д. Спілбергера та Ю.Л. Ханіна) в обстежених пацієнтів виявлено помірну реактивну тривожність. Середній рівень особистої тривожності серед хворих на ТГ був вищим за норму і оцінювався як високий (p<0,05). Після закінчення лікування було встанов-



Мал. 6. Аналіз змін шкали самооцінки тривоги (Спілбергера Ч.Д., Ханіна Ю.Л.) у динаміці лікування пацієнтів двох груп



Мал. 7. Аналіз змін шкали депресії Бека (BDI) у динаміці лікування пацієнтів двох груп

лено істотне зниження рівня тривожності у хворих 2-ї групи – в 1,9 разу ($p < 0,05$) проти невірогідної тенденції до зниження у пацієнтів 1-ї групи ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що рівень тривожності у хворих 1-ї групи вірогідно знизився у порівнянні із показником до лікування лише через 1 міс після лікування ($p < 0,05$). Проте він перевищив дані у хворих 2-ї групи в 1,4 разу ($p < 0,05$), нормативних показників із ПЕ за результатами BDI виявлено помірний рівень депресії, а також більш виражені ознаки помірної і низької депресії, ніж тривожності. Для визначення феноменології депресії при ПЕ у хворих на ТГ усі питання за BDI були згруповані залежно від симптоматики, яку вони оцінювали. Під час аналізу результатів тестування за BDI до лікування виявлена значний відсоток відповідей на запитання, що характеризують когнітивні, апатичні (№ 13, 15, 17) та соматичні прояви депресії (№ 16, 18, 19).

У динаміці лікування встановлено істотне зниження середнього показника інтенсивності депресії, особливо у хворих 2-ї групи – у 2,2 разу ($p < 0,05$) проти невірогідних змін у 1-ї групі ($p > 0,05$). На момент закінчення лікування різниця показників між 1-ю та 2-ю групою склала 1,8 разу ($p < 0,05$) зі стабільною нормалізацією показника у хворих лише 2-ї групи ($p > 0,05$) (мал. 7).

Швидкість пізнавальної діяльності досліджували за допомогою тесту зв'язування чисел і символно-числового тесту. На тлі комплексної терапії мельдонієм та фенілпірацетамом істотно скоротився час проведення тестів (відповідно в 1,4 та 2,4 разу; $p < 0,05$), також вірогідно зменшилась кількість допущених помилок (див. табл. 4) проти невірогідних змін показника у 1-ї групі ($p > 0,05$).

Після проведення методики «Числовий квадрат» встановили, що досить виражені порушення пам'яті та уваги у хворих із ПЕ зменшуються або зовсім зникають на тлі терапії з використанням базисної терапії із додаванням мельдонію та фенілпірацетаму. На прикладі методик Мюнстерберга (тест на вибірковість уваги) та «Розстановка чисел» (тест на довільну увагу) спостерігається покращення концентрації уваги, особливо у пацієнтів 2-ї групи з різницею показників після лікування між групами у межах 1,7–2,2 разу ($p < 0,05$).

Для оцінювання короткочасної зорової пам'яті, її об'єму і точності використовували тест «Пам'ять на числа», а тест «Пам'ять на образи» – для дослідження образної пам'яті. Після лікування спостерігали значне покращення пам'яті на образи та пам'яті на числа, особливо у пацієнтів 2-ї групи з різницею показників після лікування між групами у межах 1,7–1,8 разу ($p < 0,05$) (табл. 4).

При енцефалографічному обстеженні у хворих на ТГ 2-ї групи після лікування було виявлено зменшену кількість па-

тологічних D- та Q-хвиль, відновлення фізіологічного α -ритму. Використання мельдонію та фенілпірацетаму у 2-ї групі хворих виявило статистично вірогідний вплив на наступні показники: зменшення повільнохвильової патологічної активності, кількості фактів реєстрації дезорганізованої форми хвиль, індексу «повільна хвиля – швидка хвиля», проявів стовбурової дисфункції. У хворих 1-ї групи зміни ЕЕГ після лікування не відрізнялися від вихідних.

Пояснення отриманим даним виходить з відомих фармакологічних ефектів ентропу та мельдонію: потужна ноотропна, антиастенічна дія, антиамнестичний ефект, наявність психоактивного ефекту без побічних явищ пірацетаму, антидепресивна, антигіпоксична, анксиолітична дія, підвищення фізичної працездатності [1, 3, 4, 8, 17–19]. У дослідженні під час використання мельдонію та фенілпірацетаму не зареєстровано фактів розвитку побічних явищ, зазначених в інструкції з низькою ймовірністю виникнення (підвищена збудливість, дратівливість, порушення сну, підвищена втомлюваність, сонливість, розлади функції травного тракту, запаморочення, тремор) або алергічних реакцій у пацієнтів.

Отже, отримані дані свідчать про значні зміни когнітивної сфери, неврологічного статусу й емоційного стану у хворих на ТГ з проявами ПЕ. Комплексна терапія з використанням мельдонію та фенілпірацетаму, окрім базисної терапії, виявилася ефективним методом лікування хворих на ТГ із проявами ПЕ. Поряд з усуненням загальної симптоматики ТГ в обстежених пацієнтів спостерігали і значну позитивну динаміку клінічних проявів ПЕ зі зниженням когнітивних розладів, депресії, покращенням психоемоційного стану, усуненням рухових порушень, що підтверджується позитивною динамікою проведеного комплексного нейропсихометричного тестування та ЕЕГ-дослідження.

ВИСНОВКИ

Комплексне лікування за допомогою додавання мельдонію (вазонату) та фенілпірацетаму (ентропу) протягом місяця є ефективним засобом патогенетичної терапії хворих на токсичний гепатит (ТГ) з проявами печінкової енцефалопатії (ПЕ), оскільки усуває ознаки клінічних синдромів основного захворювання та його ускладнення, біохімічних синдромів ТГ, знижує ступінь ендогенної інтоксикації та гіперамоніємії, зумовлює усунення клінічних проявів ПЕ зі зниженням когнітивних розладів, рухових порушень, покращенням психоемоційного стану та зниження інтенсивності депресії. Це підтверджується позитивною динамікою проведеного комплексного нейропсихометричного тестування та електроенцефалографічного дослідження.

Эффективность вазоната и энтропа в лечении печеночной энцефалопатии в комплексной терапии больных токсическим гепатитом О.С. Хухлина, А.А. Антонив, В.Ю. Дрозд

Цель исследования: изучение эффективности применения мельдония (вазонат) и фенилпиррацетама (энтропа) в комплексной терапии печеночной энцефалопатии (ПЭ) у больных острым токсическим гепатитом (ТГ).

Материалы и методы. Обследованы 64 больных ТГ, обусловленным влиянием медикаментов (27 больных – 42,2%), ядохимикатов, в том числе пестицидов (32 пациентов – 50,0%), пищевых ядов (5 человек – 7,8%). Больные ($n=48$) на ТГ с I и II стадиями ПЭ были разделены на две репрезентативные группы. В контрольную группу вошли 20 больных, получавших традиционную терапию ТГ, осложненного ПЭ. В основную группу – 28 человек, которым кроме адекватной дезинтоксикационной, гипоаммониемической, ацидификующей терапии назначали мельдоний (вазонат) и фенилпиррацетам (энтроп).

Результаты. В результате исследования выявлено, что у больных основной группы по сравнению с контрольной группой улучшилось самочувствие, уменьшились признаки астено-вегетативного, интоксикационного синдрома, диспепсических симптомов.

Заключение. Применение мельдония (вазоната) и фенилпиррацетама (энтропа) в течение месяца является эффективным средством патогенетической терапии больных ТГ с проявлениями ПЭ, поскольку устраняет признаки клинических и биохимических синдромов ТГ, снижает степень эндогенной интоксикации, вызывает устранение клинических проявлений ПЭ со снижением когнитивных расстройств, двигательных нарушений, улучшением психоэмоционального состояния и снижением интенсивности депрессии.

Ключевые слова: токсический гепатит, печеночная энцефалопатия, лечение, мельдоний, фенилпиррацетам.

Ентроп®

для загнаних

N06B X. Психостимулюючі та ноотропні засоби

Унікальне поєднання ноотропної і психоактивуючої дії
для швидкої та стабільної корекції когнітивних і
астенічних розладів різного генезу

- Зменшує симптоми астенії з першого прийому
- Впливає на всі фази пам'яті на відміну від інших ноотропів
- Не викликає звикання, залежності та синдрому відміни



OlainFarm

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників.
№ UA/5233/01/02 від 28.07.2016 Виробник: АТ "Олайнфарм"

OLFA

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ
ТА ДИСТРИБ'ЮЦІЯ
тел. (044) 530-11-38
www.olfa.ua

Склад: діюча речовина: фенілпірацетам; 1 таблетка містить фенілпірацетаму 50 мг або 100 мг; допоміжні речовини: крохмаль картопляний; лактоза; моногідрат; повідон; натрію карбоксиметилгідроксипропілат (тип А), кальцій стеарат. **Показання.** Захворювання центральної нервової системи різного генезу, особливо пов'язані із судинними захворюваннями і порушеннями обмінних процесів у мозку, які супроводжуються погіршенням інтелектуально-мнестичних функцій, зниженням рухової активності. Невротичні стани, що проявляються млявістю, підвищеною виснаженістю, зниженням психомоторної активності, порушенням уваги, погіршенням пам'яті, зниженням засвоєння інформації. Депресії легкої і середньої тяжкості. Психоемоційні синдроми, що проявляються інтелектуально-мнестичними порушеннями та апатико-збулітими явищами, а також млявопатичні стани при шизофренії, Судомні стани. Профілактика гіпоксії, підвищення стійкості до стресу, корекція функціонального стану організму в екстремальних умовах професійної діяльності з метою попередження розвитку втоми і підвищення розумової та фізичної працездатності, корекція добового біоритму, інверсія циклу «сон-неспання». Хронічний алкоголізм (з метою зменшення явищ астенії, депресії, інтелектуально-мнестичних порушень). **Особливості застосування.** При надмірному психоемоційному виснаженні на тлі хронічного стресу і перевтоми, хронічного безсоння одноразовий прийом Ентропу® у першу добу може спричинити різку потребу у сні. Таким хворим в амбулаторних умовах слід рекомендувати розпочинати курсовий прийом препарату у неробочі дні. Ентроп® застосовувати з обережністю для лікування хворих із тяжкими ураженнями печінки і нирок, тяжким перебігом артеріальної гіпертензії, хворих на атеросклероз, а також хворих, які перенесли раніше панічні атаки, гострі психотичні стани, що протікають із психомоторним збудженням – унаслідок можливості загострення симптомів тривожності, паніки, галюцинацій і марення, а також у хворих, схильних до алергічних реакцій на ноотропні препарати групи піролідону. Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатності лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не рекомендується застосовувати препарат при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, що вимагають підвищеної уваги. **Діти.** Препарат не застосовувати дітям. **Побічні реакції.** Побічні реакції наведені за частотою їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (наявні дані не дозволяють визначити частоту). Безсоння (у разі прийому препарату пізніше 15 годин) – частота невідома. У деяких хворих у перші 1-3 дні прийому препарату може виникнути психомоторне збудження, гіперемія шкірних покривів, відчуття тепла – частота невідома. З боку центральної нервової системи: нечасто – головний біль, дратівливість, запаморочення, плаксивість, агресія, порушення сну, стурбованість, безсоння, сонливість; рідко – транзиторні прозороочні галюцинації, нав'язливість, депресія, слабкість, апатія, гіпоманія. З боку серцево-судинної системи: нечасто – підвищення артеріального тиску, посилення явищ коронарної недостатності. Алергічні реакції: нечасто – висипання, шкірний свербіж; рідко – гіперемія і гіперкератоз шкіри долонь; частота невідома – кропив'янка, ангіоневротичний набряк. З боку травного тракту: рідко – сухість у роті, дисгевзія (гіркawy присмак у роті). **Категорія відпуску.** Таблетки по 100 мг № 10 – без рецепта. Таблетки по 100 мг № 20 – за рецептом. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Ентроп®

The effectiveness of the vasonate and entrop in the treatment of hepatic encephalopathy in the complex therapy of patients with toxic hepatitis
O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv, V. Yu. Drozd

The aim of the study. To establish the efficacy of meldonium (vasonate) and phenylpyracetam (entrop) in the complex therapy of hepatic encephalopathy in patients with acute toxic hepatitis.

Material and methods of research. 64 patients with toxic hepatitis were examined. The examined patients (48 persons) who were diagnosed with TH of the 1 and 2 stages of HE were divided into 2 representative groups. The control group of patients (20 people) received the traditional therapy of TH complicated by HE: infusion therapy with detoxification solutions (reosorbilact, reamberine, hepazole neo), gipoamoneiemic hepatoprotector (hepa-merc) therapy, lactulose, enterosorption, plasmapheresis №3. The main group (28 persons), in addition to adequate detoxification, hypoammonemic therapy, received the drug Maldonium (vazonate) at a dose of 1000 mg/day intravenously for 10 days with the transition to enteral administration of the vazonate 500 mg/day for 20 days, and also, the preparation

phenylpyracetam (entrop) 100 mg daily in the morning for 30 days. The study of subjective and objective status was conducted daily. Investigation of biochemical parameters of the functional state of the liver, ultrasonographic examination of the liver and assessment of the neurological status were carried out before treatment, on the 15th day of treatment, after the treatment and 1 month after treatment.

Results. Complex therapy with the use of, apart from basic, meldonium and phenylpyracetam has proved to be an effective treatment for patients with TH and manifestations of HE. There was also observed a significant positive dynamics of clinical manifestations of HE with a decrease in cognitive impairment, depression, improvement of the psycho-emotional state, elimination of motor disorders in patients with TH, as evidenced by the positive dynamics of the comprehensive neuropsychometric testing and EEG-study.

Conclusion. The use of meldonium (vazonat) and phenylpyracetam (entrop) during the month is an effective means of pathogenetic therapy for patients with toxic hepatitis and hepatic encephalopathy.

Key words: toxic hepatitis, hepatic encephalopathy, treatment, meldonium, phenylpyracetam, Vasonate, Entrop.

Сведения об авторах

Хухлина Оксана Святославовна – Кафедра внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2; тел.: (0372) 55-37-54

Антонив Алена Андреевна – Кафедра внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2; тел.: (0372) 55-37-54

Дрозд Виктория Юрьевна – Кафедра внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2; тел.: (0372) 55-37-54

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бачинская Н.Ю., Холин В.А., Полетаева К.Н. Особенности применения препарата Энтроп при синдроме умеренных когнитивных нарушений // Укр. неврол. журнал. – 2009. – № 1. – С. 87–96.
2. Богомолов П.О., Петраков А.В. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков // Consilium medicum. – 2006. – № 7. – С. 42–47.
3. Бородин В.И., Куликова Т.Ю., Бочкарев В.К., Файзуллоев А.З., Будтуева Ф.С. Новые возможности ноотропной терапии астенических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 6. – С. 27–31.
4. Кардашевская Л.И., Михайличенко Е.С. Влияние мельдония (Вазопро) на безболевою ишемию миокарда у больных с хронической ишемической болезнью сердца // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – № 2. – С. 52–57.
5. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия: пер. с англ. Донецк: Изд. Закарпатский А.Ю., 2010. – 512 с.
6. Кузнецова С.М. Дисциркуляторная энцефалопатия в вопросах и ответах: практикум для специалистов // Здоров'я України. – 2010. – № 11–12 (240–241). – С. 66.
7. Курята А.А., Караванская И.Л. Современная роль корректоров метаболизма на примере мельдония при лечении хронических форм сердечно-сосудистых заболеваний // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 19 (436).
8. Марута Н.А., Панько Т.В. Особенности диагностики и терапии тревожных расстройств невротического и органического генеза // Укр. вісник психоневрол. – 2013. – Т. 21, Вип. 1 (74). – С. 75–82.
9. Михайлов Б.В., Вітенко І.С., Сердюк О.І. Експериментально-психологічне дослідження в загальній практиці – сімейній медицині: навч. посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / За ред. Б. В. Михайлова. – 4-е вид. Х: ХМАПО, 2013. – 146 с.
10. Михайлов Б.В., Кудинова Е.И., Коршняк Е.В. Эффективность препарата Фенилпиррацетам (Энтроп) в лечении больных астеническим синдромом невротического и органического (посттравматического) генеза // Укр. вісник психоневрол. – 2014. – Т. 22, Вип. 3 (80). – С. 164–170.
11. Полунина Т.Е., Маев И.В. Печеночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения // Здоров'я України. – 2010. – № 2. – С. 21.
12. Радченко В.Г., Суворов А.Н., Тетерина Л.А. Латентная печеночная энцефалопатия: возможности терапии. Материалы 12-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2010». Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 2–3 (261). – С. 77–78.
13. Русин В.І., Сірчак Є.С., Івачевський М.М., Петричко О.І. Визначення нейропсихічних порушень у хворих на цироз печінки із проявами корекції // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2011. – Вип. 40. – С. 137–144.
14. Самогальська О.Є. Ефективність використання комбінованих ноотропних препаратів у лікуванні печінкової енцефалопатії // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 17 (224).
15. Сірчак Є.С., Москаль О.М., Архій Е.І. Сучасні підходи до діагностики та лікування печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки // Новости медицины и фармации: Гастроэнтерология. – 2012. – № 419.
16. Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Опанасюк Н.Д. Печінкова енцефалопатія: особливості медикаментозного та дієтичного лікування // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 6 (56). С. 68–72.
17. Хухліна О.С., Дрозд В.Ю. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та ішемічну хворобу серця // Ліки України. – 2016. – № 9 (205). – С. 46–52.
18. Чистик Т. Метаболическая цитопротекция мельдонием (Метамакс): сегодняшний день и новые перспективы // Новости мед. и фармации. – 2015. – № 10 (543). – С. 3–4.
19. Чеботарьова Л.Л., Мурравський А.В., Солоневич О.С. Ефективність використання препарату ентроп у лікуванні астенії в пацієнтів, які перенесли черепно-мозкову травму // Міжнар. неврол. журнал. – 2016. – № 7 (85). – С. 7–12.
20. Amodio P., Bemeur C., Butterworth R., Cordoba J., Kata A., Montagnese S. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: ISHEN practice guidelines. Hepatology. – 2013. – Vol. 58. – P. 325–336.
21. Bajaj J.S., Wade J.B., Gibson D.P., Heuman D.M., Thacker L.R., Sterling R.K. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. Am. J. Gastroenterol, 2011. – Vol. 106. – P. 1646–1653.
22. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an

- international consensus meeting. J. Hepatol. – 1990. – Vol. 11, № 2. – P. 272–276.
23. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. J. Hepatol. – 2011. – Vol. 54. – P. 1030–1040.
24. Danan G., Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 17, № 1. pii: E14. doi: 10.3390/ijms17010014.
25. Garcia-Tsao G. Cirrhosis and its sequelae. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. Chap. 153.
26. Gluud L.L., Dam G., Borre M., Les I., Cordoba J., Marchesini G. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? Metab. Brain Dis. – 2013. – Vol. 28. – P. 221–225.
27. Gluud L.L., Dam G., Borre M., Les I., Cordoba J., Marchesini G. Oral branched chain aminoacids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with metaanalyses of randomized controlled trials. J. Nutr. – 2013. – Vol. 143. – P. 1263–1268.
28. Kang D.Y. Pathologic features of toxic and drug induced liver injury. Korean J. Hepatol. – 2004. – № 10 (Suppl1). – P. 19–29.
29. Kaplan P.W., Rossetti A.O. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. J. Clin. Neurophysiol. – 2011. – Vol. 28. – P. 233–251.
30. Lauridsen M.M., Thiele M., Kimer N., Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal / covert hepatic encephalopathy. Metab. Brain Dis. – 2013. – Vol. 28. – P. 231–234.
31. Leise M.D., Poterucha J.J., Kamath P.S., Kim W.R. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. Mayo Clin. Proc. – 2014. – Vol. 89, № 2. – P. 241–253.
32. Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. Metab. Brain Dis. – 2004. – Vol. 19. – P. 345–349.
33. Marchesini G., Marzocchi R., Noia M., Bianchi G. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. J. Nutr. – 2005. – Vol. 135 (6 Suppl). – P. 1596S–1601S.
34. Mittal V.V., Sharma B.C., Sharma P., Sarin S.K. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 23. – P. 725–732.
35. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 731–739.
36. Ndraha S., Hasan I., Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. Acta Med. Indones. 2011. – Vol. 43. – P. 18–22.
37. Nevah M.I., Fallon M.B. Hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome and systemic complications of liver disease. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2016. – Chap. 94.
38. Poordad F.F. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 25 (Suppl 1). – P. 3–9.
39. Randolph C., Hilsabeck R., Kato A., Kharbanda P., Li Y.Y., Mapelli D. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. Liver Int. 2009. – Vol. 29. – P. 629–635.
40. Teschke R., Eickhoff A., Schulze J. Drug- and Herb-Induced Liver Injury in Clinical and Translational Hepatology: Causality Assessment Methods, Quo Vadis? J. Clin. Transl. Hepatol. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 59–74.
41. Teschke R., Wolff A., Frenzel C., Schwarzenboeck A., Schulze J., Eickhoff A. Drug and herb induced liver injury: Council for International Organizations of Medical Sciences scale for causality assessment. World J. Hepatol. – 2014. – Vol. 6, № 1. P. 17–32.
42. Ventura-Cots M., Arranz J.A., Simon-Talero M., Torrens M., Blanco A., Riudor E. Safety of ornithine phenylacetate in cirrhotic decompensated patients: an open-label, dose-escalating, single-cohort study. J. Clin. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 47. P. 881–887.
43. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K.D., Weissenborn K., Wong Ph. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL. – 2014. – 70 p.

Статья поступила в редакцию 12.09.17