

В.О. Мойсеєнко, Е.Г. Манжалій

*Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ*

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ГЕПАДИФ® У ЛІКУВАННІ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ

Резюме

У статті наведено дані про позитивний досвід застосування при печінковій енцефалопатії на тлі хронічних захворювань печінки препарату Гепадіф®, ефективність застосування якого забезпечується його компонентами (L-карнітин, оротова кислота, антитоксична фракція екстракту печінки, вітаміни групи В), які покращують метаболізм, сприяють відновленню клітинної мембрани, здійснюють протизапальний та дезінтоксикаційний ефекти.

Ключові слова

Хронічні захворювання печінки, енцефалопатія, Гепадіф®.

Розвиток печінкової (портосистемної) енцефалопатії (ПЕ) при хронічних захворюваннях печінки (ХЗП) є найбільш важким і прогностично несприятливим ускладненням. ПЕ – потенційно зворотний розлад центральної нервової системи, зумовлений метаболічними розладами, що виникають у результаті печінково-клітинної недостатності або портосистемного шунтування крові, а також при їх поєднанні. Діагноз ПЕ ставиться шляхом виключення; тобто слід оцінити можливість інших органічних причин порушення функції мозку (такі як субдуральна гематома, дефіцит вітаміну В₁₂, інфекції або вживання наркотичних / седативних засобів) [1-11].

ПЕ може розвиватися в пацієнтів із гострою печінковою недостатністю (тип А), рідше – у пацієнтів без захворювання печінки, але з портосистемним шунтуванням (тип В), а найчастіше – у пацієнтів із цирозом будь-якої етіології, і зазвичай супроводжується портальною гіпертензією та/або портосистемним шунтуванням (тип С) [4, 5]. ПЕ зустрічається близько в 60-70% пацієнтів із ХЗП. У хворих на цироз печінки (ЦП) ПЕ зустрічається в 50-80%, із них виражені клінічні ознаки неврологічних і психічних порушень спостерігаються лише в 40-46% хворих, а в 70-78% зустрічається латентна (клінічно прихована) форма перебігу ПЕ. Виражена ПЕ зустрічається в 30-45% хворих [2], є

критерієм декомпенсації та асоціюється з поганим прогнозом [2, 8]. ПЕ пов'язана зі зниженням якості життя пацієнтів і збільшує навантаження на членів сім'ї [3, 8]. Вживання хворих із ПЕ 0-1 стадії при своєчасній госпіталізації та терапії наближається до 100%, але при 2 стадії сягає 60-75%, а при 3-4 стадіях – до 30%; 10-20% пацієнтів не помирають після першого епізоду печінкової коми. У загальній популяції в Данії смертність пацієнтів із ПЕ впродовж одного року становила 64% (5-річна смертність – 85%). ПЕ, навіть легка форма (напр., мінімальна ПЕ), може значно порушувати повсякденні функції, у тому числі керування автомобілем, а також різко знижує можливість бути прийнятим на роботу.

ПЕ може спостерігатися при гострій (фульмінантній) печінковій недостатності, зумовленій алкогольними, вірусними, токсичними гепатитами, отруєнням алкоголем, промисловими отрутами, грибами, медикаментами, ішемією печінки (ішемічний гепатит, синдром Бадда-Кіарі, хірургічний шок) тощо. У табл. 1 представлені основні тригерні чинники ПЕ.

ПЕ у хворих із ХЗП може бути епізодичною зі спонтанним дебютом або інтермітуючою, що триває багато місяців або навіть років. Диференціація між мінімальними проявами ПЕ і вираженою ПЕ може бути клінічно важкою. Не існує єдиного метаболічного чинника, що викликає ПЕ, її патогенез до кінця не з'ясований.

© В.О. Мойсеєнко, Е.Г. Манжалій

Таблиця 1. Основні тригерні чинники печінкової енцефалопатії

1.	Надмірне надходження білка: багата білком дієта; шлунково-кишкова кровотеча
2.	Підвищений катаболізм білка: дефіцит незамінних амінокислот, альбуміну; обширні гематоми; лихоманка; хірургічні втручання; інфекція; гіперглюкагонемія
3.	Наявність чинників, що знижують детоксикаційну функцію печінки: алкоголь; лікарські препарати; порушення мікробіоти кишечника; екзо- та ендотоксини; інфекція; закреп; стрес
4.	Підвищення активності чинника некрозу пухлини (TNF-а)
5.	Зв'язування рецепторів ГАМК: похідна бензодіазепіну, барбітурової кислоти, фенотіазину
6.	Метаболічні порушення: ацидоз; азотемія; гіпоглікемія
7.	Електролітні порушення (парацетез, прийом діуретиків): зниження рівня калію, натрію, магнію; підвищення вмісту марганцю
8.	Циркуляторні порушення: гіповолемія; гіпоксія
9.	Пригнічення синтезу сечовини: прийом діуретиків; зниження рівня цинку; ацидоз.

У ролі токсичних метаболітів розглядаються ендогенні нейротоксини й хибні нейротрансмітери, здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Серед нейрогенних токсинів значну роль відводять аміаку, який може бути екзогенного або ендогенного походження. У хворих із захворюваннями печінки і ПЕ має місце азотемія та інтенсивне зростання протеолітичної флори, яка, метаболізуючи залишки протеїнів (гнильна флора), утворює аміак і кінцеві продукти метаболізму білка, який надходить до кровоносного русла. Гіперамоніємія розвивається внаслідок зниження здатності печінки знешкоджувати аміак в орнітиновому циклі і глутамінсинтезною реакцією, а також у результаті портосистемного шунтування крові. Аміак при підвищенні концентрації в крові проникає через гематоенцефалічний бар'єр і здійснює нейротоксичний ефект насамперед на астроцити, які тісно пов'язані з функціонуванням нейронів. Рівень аміаку в крові підвищений у 90% хворих із ПЕ, вміст його в головному мозку також збільшений. При ХЗП в крові підвищений вміст ароматичних амінокислот (тироzinу, фенілаланіну, триптофану) і зменшений вміст амінокислот із розгалуженим бічним ланцюгом (валін, лейцин, ізолейцин). Співвідношення цих амінокислот позначається як коефіцієнт Фішера. У нормі коефіцієнт Фішера повинен становити більше 3,5, при цирозі печінки цей показник знижується до 1,5: $(\text{валін} + \text{лейцин} + \text{ізолейцин}) / (\text{фенілаланін} + \text{тирозин} + \text{триптофан}) = 3-3,5 (<1,5)$.

Феноли, будучи похідними амінокислот фенілаланіну й тирозину (утворюються в кишечнику), також сприяють розвитку коми (в експериментальних дослідженнях на тваринах). Коротко- та середньоланцюгові кислоти утворюються в результаті метаболізму кишкової мікрофлори, а, можливо, і в результаті порушеного метаболізму в самій печінці. Підвищення концентрації

аміаку в крові зміщує рН в лужну сторону (викликає алкалоз). Це, у свою чергу, збільшує спорідненість гемоглобіну до кисню, що призводить до гіпоксії тканин, накопичення CO₂ і гіпоенергетичного стану, від якого, головним чином, страждає головний мозок.

Найважливішим моментом терапії ПЕ залишається виявлення, лікування та профілактика провокуючих чинників: дегідратації, кровотечі та інфекції, а також, за можливістю, лікування основного захворювання печінки.

Препарат для лікування ПЕ повинен відповідати певним вимогам: мати високу біодоступність і протизапальну активність, покращувати метаболізм, а також здатність запобігати утворенню високоактивних ушкоджуючих з'єднань, стимулювати синтез нейромедіаторів, підвищувати стійкість нейронів до гіпоксії, сприяти відновленню клітинної мембрани, покращувати проведення нервових імпульсів, мати безпечний профіль. До таких вимог найбільш близький препарат Гепадиф®. Ефекти комбінованого препарату зумовлені властивостями його складових компонентів. У капсулі міститься 150 мг карнітину оротату, що еквівалентно 73,8 мг оротової кислоти й 76,2 мг карнітину, 12,5 мг антитоксичної фракції екстракту печінки, 2,5 мг аденіну гідрохлориду, 25 мг піридоксину гідрохлориду, 0,125 мг ціанокобаламіну і 0,5 мг рибофлавіну. В одному флаконі міститься 184 мг карнітину гідрохлориду, 25 мг антитоксичної фракції екстракту печінки, 25 мг піридоксину гідрохлориду, 0,25 мг ціанокобаламіну і 5 мг аденозину.

Здатність L-карнітину до детоксикації органічних кислот і видалення з мітохондрій різних шлаків, що накопичуються при окисленні жирів, є найважливішою функцією L-карнітину. Речовина відіграє важливу роль у підтримці життєздатності клітини, беручи участь в енергетичному метаболізмі та продукції фосфоліпідів. Інший компонент препарату – оротова кислота – міститься в різних тканинах живих організмів, використовується для синтезу нуклеотидів і нуклеїнових кислот, необхідних для синтезу білка. Антитоксична фракція печінки складається з незамінних амінокислот: ізолейцину, лейцину, лізину, метіоніну, валіну, фенілаланіну; до складу входять також аланін, аргінін, серин, пролін, гістидин, гліцин, глутамінова кислота. Саме глутамінова кислота відіграє роль у знешкодженні аміаку, пов'язуючи його з утворенням глутаміну. L-аргінін – напівзамінна амінокислота, важлива ланка метаболізму сечовини в печінці, захищає від гіперамоніємії. Вітаміни групи B, що входять до складу препарату Гепадиф®, беруть участь у різних метаболічних процесах.

Мета роботи – оцінити ефективність і безпечність препарату Гепадиф® у лікуванні ПЕ при ХЗП.

Матеріали та методи

Під наглядом перебувало 48 пацієнтів у віці від 28 до 70 років, середній вік – $49,3 \pm 5,2$ р., більше осіб чоловічої статі. Тривалість захворювання становила від 2 до 12 років. Під спостереженням знаходилися дорослі пацієнти з цирозом печінки і гепатитом різної етіології з двома і більше документованими епізодами ПЕ 2 ступеня за критеріями West Haven протягом останніх 6 місяців, та які мали не менше одного епізоду протягом останніх 3 місяців. Верифікували діагноз на підставі розширеного біохімічного аналізу, розгорнутого аналізу крові, еластографії печінки, маркерів вірусного гепатиту, езофагогастродуоденоскопії, консультації невропатолога, енцефалографічних змін (ЕЕГ), результатів психометричних тестів, дослідження очного дна.

Усім пацієнтам проводили клінічні неврологічні обстеження, у процесі яких звертали увагу на скарги, анамнез, наявність органічної мікросимптоматики і помірних неврологічних синдромів, що свідчать про ознаки недостатності кровообігу. Обстеження хворих проводили з використанням клініко-неврологічних та інструментальних методів дослідження. Когнітивні порушення оцінювали за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (МШОКФ). Для оцінки депресивних розладів використовували шкалу Бека, а для оцінки тривожності – шкалу Спілбергера-Ханіна. Для оцінки ступеня тяжкості ПЕ широко застосовуються критерії West Haven (WH):

- ступінь 1: незначна відсутність усвідомленості власних дій, ейфорія або тривога, неухважність, порушення лічби (додавання);
- ступінь 2: загальмованість або апатія, мінімальна дезорієнтація в часі та просторі, легкі зміни особистості, неадекватна поведінка, порушення лічби (віднімання);
- ступінь 3: від сонливості до ступорозного стану, але збереження відповіді на вербальні стимули, стан сплутаності, значна дезорієнтація;
- ступінь 4: кома (відсутність відповіді на вербальні або шкідливо діючі стимули).

Критерієм виключення пацієнтів був регулярний прийом седативних засобів, у тому числі бензодіазепінів, наркотиків або барбітуратів.

Ефективність лікування оцінювали з урахуванням відновлення неврологічних і когнітивних функцій, регресії проявів енцефалопатії, безпеки лікування. Контрольна еластографія проводилася через 3 місяці або 6 місяців залежно від клінічної ситуації. Статистичну обробку проводили за допомогою системи SPSS 13.

Хворі були рандомізовані на 2 групи. Пацієнти 1 групи ($n=28$) отримували базисну терапію: лактулозу (індивідуальне дозування), рифаксимін 800 мг/добу й Гепадиф® внутрішньовенно крапельно 10 днів із наступним прийомом по 2 капсули 2

рази на день протягом 3 місяців. Пацієнти 2 групи ($n=20$) з аналогічними за тяжкістю проявами ПЕ отримували внутрішньовенно крапельно глутаргін 40% – 5,0 №10, потім – по 2 таблетки протягом 3 місяців, лактулозу (індивідуальне дозування) і рифаксимін 800 мг/добу впродовж 3 місяців.

Епізод ПЕ визначався як поява однієї з таких ознак: ступінь 2 WH і вище; ступінь 1 WH і підвищення ступеня астериксу («хлопаючого» тремору) на 1, якщо ступінь WH при базовій оцінці=0.

У всіх випадках ми визначали, чи має місце епізод хвороби. Якщо епізод розвивався в проміжок між запланованими візитами до лікаря, стан пацієнта було оцінено нами й провокуючі чинники та відповідні дані, що призведуть до розвитку епізоду, були зафіксовані.

Крім того, стан пацієнта оцінювався щодня особою, що здійснює постійний догляд вдома (наприклад, членом сім'ї) з метою визначення можливих порушень ментального статусу. Ця оцінка складається з 9 простих питань із відповідями «так» чи «ні» (наприклад, орієнтація пацієнта, здатність виконувати прості команди).

Особам, які здійснюють догляд, були надані анкети та інструкції щодо їх заповнення, де вказувалися зазначені зміни ментального статусу в домашніх умовах. У разі отримання такого повідомлення ми проводили формальну оцінку, щоб підтвердити зміну ментального статусу пацієнта й визначити, чи відповідає він ступеню WH 1 або 2.

Результати та їх обговорення

Показники еластичності паренхіми печінки при еластографії у хворих 1 групи (фото. 1) становили $16,7 \pm 1,3$ кПа, у хворих 2 групи – $17,2 \pm 1,1$ кПа, що відповідає стадії фіброзних змін F_{3-4} за шкалою Metavir. Після лікування показники еластичності паренхіми печінки в 1 гр. (фото. 2) були $13,9 \pm 0,9$ кПа, у 2 гр. – $14,7 \pm 1,1$ кПа, що статистично значимо нижче показників до лікування ($p < 0,001$). Латентна ПЕ була виявлена у 48% пацієнтів.

Використання Гепадифу в комплексній терапії ПЕ у хворих із ХЗП сприяє покращанню й біохімічних показників крові (табл. 2).

Пацієнти 1 групи на 10 добу лікування стали виконувати тест на цифрову послідовність швидше на $26,1 \pm 1,2$ с, а 2 групи – на $12,5 \pm 1,4$ с ($p < 0,05$). Тривалість виконання тесту ліній зменшилася в основній групі на $27,8 \pm 2,2$ с, а в контрольній – лише на $10,7 \pm 1,1$ с.

У неврологічному статусі в обстежених пацієнтів відзначалися псевдобульбарні розлади у вигляді рефлексів орального автоматизму (32 пацієнти, 67%), пірамідна недостатність у вигляді пожвавлення сухожильних рефлексів та анізо-рефлексії (17 пацієнтів, 35%); симптоми статиколокомоторної атаксії (27 пацієнтів, 56%), так само зафіксовані порушення чутливості (20 пацієнтів,



Фото 1. Пациєнт 1-ої групи з F₃₋₄ до лікування

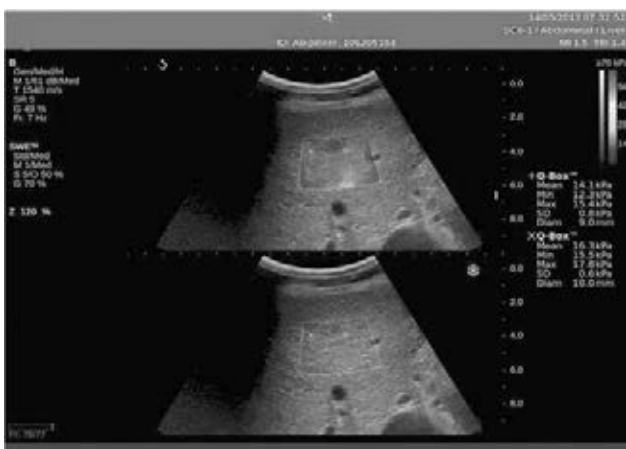


Фото 2. Пациєнт 1-ої групи з F₃ після лікування

42%) у вигляді дистальної полінейропатії.

Динаміка об'єктивних неврологічних симптомів у пацієнтів основної групи (табл. 3) свідчить про статистично значиме зменшення пірамідних, атактичних, чутливих порушень, однак зберігалися псевдобульбарні, екстрапірамідні порушення, що, ймовірно, можна пояснити стійкими морфологічними змінами речовини головного мозку під впливом гіпоксії.

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників 1-ої і 2-ої груп під впливом лікування

Показники	1 група (n=28)		2 група (n=20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	49,7±2,9	22,5±2,6**	44±2,4	26±2,1**/*
АлАТ, Од/л	89±3,7	41±2,4**/*	94±2,7	45±3,2*
АсАТ, Од/л	74±3,1	39±2,3*	72±1,4	36±2,9*
ГГТП, Од/л	97,8±2,8	49,1±2,5**/*	99,1±2,9	57,6±2,9*
ЗХС, мкмоль/л	6,1±0,7	5,4±0,8**	6,4±0,6	5,5±0,4*
Загальний білок, г/л	54±3	65±4*	55±5	62±3
Альбуміни,%	37,8±2,8	45,0±2,4**	33±2,7	43,1±2,5

Примітки: *відмінності статистично значимі порівняно з вихідними показниками до лікування в групах, які отримували Гепадифу® (p<0,005); **відмінності статистично значимі порівняно з відповідними групами без Гепадифу (p<0,05)

Таблиця 3. Динаміка об'єктивних неврологічних симптомів в обстежених хворих

Неврологічні симптоми	1 група (n=28)		2 група (n=20)	
	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)
Ністагм	5(18)	4(14)	1(5)	1(5)
Центральний парез м'язів м'язової мускулатури	3(11)	2(7)	2(10)	2(10)
Рефлекс Маринеску-Радовичі	18*(64)	9(32)	12(60)	10(50)
Парези кінцівок	5(18)	3(11)	4(20)	4(20)
Анізорефлексія	13*(46)	5(18)	9(45)	7(35)
Патологічні знаки	15(54)	5(18)	16(80)	15(75)
Порушення чутливості	21*(75)	8(29)	18(90)	15(75)
Атаксія	25*(89)	7(25)	17(85)	15(75)
Екстрапірамідні порушення	7(25)	4(14)	1(5)	1(5)

Примітки: *відмінності статистично значимі порівняно з групою контролю; n – кількість пацієнтів (p<0,05)

Дослідження вираженості суб'єктивних симптомів на фоні прийому Гепадифу виявило статистично значиме зменшення головного болю і стомлюваності (p<0,05). Зазначалося статистично значиме поліпшення пам'яті (p<0,05). Зменшення загального балу за МШОКФ також досягло статистично значимих відмінностей (p<0,05) – простежувалося поліпшення конструктивного праксису, мовної продукції, а поліпшення пам'яті носило характер позитивної тенденції (p=0,06). Слід зазначити, що аналіз неврологічного статусу хворих 1 групи показав, що у всіх пацієнтів на тлі лікування статистично значимо регресували скарги на дратівливість, зниження пам'яті, зниження фону настрою, порушення сну, головний біль, запаморочення, а також значно зменшилися депресивні відчуття, емоційна нестійкість (табл. 4).

При порівнянні когнітивних порушень в обох групах до лікування не було виявлено статистично значимих відмінностей, тобто групи можна було порівнювати. Після лікування виявлені статистично значимі відмінності між 1 і 2 групою з

Таблиця 4. Динаміка суб'єктивних неврологічних симптомів в обстежених хворих

Неврологічні симптоми	1 група (n=28)		2 група (n=20)	
	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)
Головний біль	15*(54)	9(32)	10(50)	8(40)
Головокружіння	21*(75)	8(29)	9(45)	8(40)
Зниження пам'яті	28*(100)	16(57)	10(50)	9(45)
Порушення сну	28*(100)	17(61)	17(85)	16(80)
Роздратованість	28*(100)	13(46)	13(65)	11(55)
Пригнічений настрій	27*(96)	5(18)	14(70)	12(60)

Примітки: *відмінності статистично значимі порівняно з групою контролю; n – кількість пацієнтів (p<0,05)

МШОКФ (загальний бал; $p < 0,05$), що проявилось поліпшенням виконання тесту на обсяг вільного запам'ятовування, зменшенням часу виконання тестів на пам'ять як у зоровій, так і слуховій рецепції, збільшенням активності мовлення хворих, що вказувало на позитивну динаміку з боку нервової системи.

У 82% пацієнтів із I і II стадією ПЕ через 10 днів від початку введення препарату відзначалася позитивна динаміка у вигляді зменшення астеничного синдрому, емоційної лабільності, у той час як у групі 2 позитивна динаміка встановлена тільки в 37% пацієнтів.

На ЕЕГ в 1 групі до лікування зниження α -ритму виявляли в основній групі у 83% хворих, після лікування – у 41% ($p < 0,05$). У 2 групі – у 75% до лікування і 67% після лікування відповідно ($p < 0,05$). Наявність θ -хвиль відзначали в основній групі до лікування в 49% хворих, після лікування – у 24%. У контрольній θ -хвилі реєструвалися в 51% хворих, а після лікування – у 47% ($p < 0,05$). Критеріями якості та підвищення ефективності терапії за даними ЕЕГ є збільшення частоти α -ритму і зменшення спалахів θ -хвиль, що вказувало на нормалізацію

функцій мозку. Зниження аміаку в сироватці крові у двох групах корелювало з поліпшенням клінічних та психометричних показників ($p < 0,05$).

Висновки

1. Використання Гепадифу в комплексній терапії ПЕ у хворих із ХЗП сприяє покращанню біохімічних показників і показників еластограми печінки.
2. Використання Гепадифу спричиняє помітне зниження суб'єктивних скарг у пацієнтів із ПЕ, збільшення рухової активності, зменшення частоти й вираженості головного болю, запаморочень, зменшення емоційних і депресивних порушень.
3. Використання Гепадифу в комплексній терапії ПЕ нівелює патологічну неврологічну симптоматику: вестибулярні, чутливі, пірамідні порушення, покращує когнітивні функції – збільшує мовну активність, покращує праксис, слухову та зорову пам'ять, що дозволяє рекомендувати його для використання в комплексній терапії ПЕ.
4. Рання діагностика, правильне й своєчасне лікування ПЕ можуть попередити прогресування цього ускладнення.

Список використаної літератури

1. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease / Z.M. Younossi, G. Guyatt, M. Kiwi [et al.] // *Gut*. – 1999. – Vol. 45. – P. 295-300.
2. Encephalopathy — definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 // P. Ferenci, A. Lockwood, K. Mullen [et al.] // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35. – P. 716-721.
3. Hassanein T.I. Introduction to the hepatic encephalopathy scoring algorithm (HESA) / T.I. Hassanein, R.C. Hilsabeck, W. Perry // *Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53. – P. 529-538.
4. Montagnese S. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach / S. Montagnese, P. Amodio, M.Y. Morgan // *Metab. Brain Dis.* – 2004. – Vol. 19. – P. 281-312.
5. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines / C. Randolph, R. Hilsabeck, A. Kato [et al.] // *Liver International*. – 2009. – Vol. 29. – P. 629-635.
6. North American Consortium for Study of End-Stage Liver Disease. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection / F. Wong, J.G. O'Leary, K.R. Reddy [et al.] // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 145. – P. 1280-1288.
7. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study / A.J. Sanyal, A.M. Freedman, M.L. Shiffman [et al.] // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – P. 46-55.
8. Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis / J.S. Bajaj, D.M. Heuman, P.B. Hylemon [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 39. – P. 1113-1125.
9. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis / T.I. Hassanein, F. Tofteng, R.S. Brown Jr [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 1853-1862.
10. Rifaximin is effective in maintaining remission in hepatic encephalopathy: results of a large, randomized, placebo-controlled study / N.M. Bass, K.D. Mullen, S. Sigal [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 539.
11. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy / N.M. Bass, K.D. Mullen, A.J. Sanyal [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1071-1081.

Надійшла до редакції 18.09.2014

EXPERIENCE OF HEPADIF® APPLICATION IN TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASES

V.O. Moiseienko, E.H. Manzhali

Summary

The data about the positive experience of Hepadif® application in treatment of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease is presented. Hepadif® effectiveness is provided by its components (L-carnitine, orotic acid, antitoxic fraction of liver extract, vitamin B) which improve metabolism, promote restoration of the cell membrane, and realize the anti-inflammatory and detoxicative effect.

Keywords: chronic liver disease, encephalopathy, Hepadif®.