

## **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОРТОСИСТЕМНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

В статье представлены результаты сравнительного исследования эффективности, безопасности и стоимости лечения портосистемной энцефалопатии лактулозой, метронидазолом, орнитином, адеметионином и милдронатом.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портосистемная энцефалопатия, лечение, адеметионин, лактулоза, метронидазол, милдронат, орнитин.

The article presents data of the studies of the efficacy, safety and cost of ademetionine, lactulose, metronidazole, mildronatum, ornithine in therapy in cirrhotic patients with porto-systemic encephalopathy. Key words: liver cirrhosis, porto-systemic encephalopathy, treatment, ademetionine, lactulose, metronidazole, mildronatum, ornithine.

Лечение портосистемной энцефалопатии (ПСЭ) у больных циррозом печени остается трудной клинической задачей. Существует два принципиальных подхода: уменьшение концентрации аммиака и нейрофармакологическое воздействие [13]. Сокращение продукции аммиака достигается путем деконтаминации кишечника неабсорбируемыми антибактериальными препаратами и дисахаридами. Лечебное действие неабсорбируемых дисахаридов основано на осмотическом эффекте в тонкой кишке и снижении рН метаболитами - в толстой; конечным результатом изменения кишечной среды становится уменьшение образования, диссоциации и всасывания аммиака, что в итоге приводит к снижению его концентрации в крови [3]. Фиксация аммиака путем стимуляции резидуального синтеза мочевины и глутамина в печени, а также глутамина в печени, головном мозге и мышцах осуществляется с применением субстрата этих процессов - так называемой «аммиакснижающей аминокислоты» орнитина. Возможности воздействия на центральную нервную систему ограничены – сокращение продукции ложных нейротрансмиттеров при введении аминокислот с разветвленной боковой цепью и блокада бензодиазепиновых рецепторов специфическим антагонистом флумазенилом.

Проведено сравнительное исследование эффективности, безопасности и стоимости лечения портосистемной энцефалопатии (ПСЭ) I-II ст. фармакологическими препаратами - лактулозой, метронидазолом, орнитином (L-орнитин-оксоглуратом), адеметионином и милдронатом. Выбор лактулозы и метронидазола в данном исследовании обусловлен – с одной стороны - целесообразностью иметь референтный метод, с другой – известным генетическим полиморфизмом метаболизма, что может стать причиной отклонений от установленной контролируемые исследованиями эффективности препарата в определенной популяции больных. Кроме того, в отношении метронидазола как антибактериального препарата важное значение может иметь резистентность кишечной микрофлоры, что обуславливает необходимость исследования его эффективности в отношении ПСЭ. Орнитин также является стандартом лечения ПСЭ, однако в большинстве случаев используется L-орнитин-L-аспартат [9], эффективность же L-орнитин-оксоглурата исследована недостаточно. Адеметионин и милдронат – препараты с нейрофармакологическими эффектами - широко применяются в

клинической практике, а их выбор объясняется известными эффектами этих препаратов, которые могут оказаться полезными в лечении ПСЭ. Влияние адеметионина (S-аденозилметионина) на метаболизм моноаминов, которое может иметь регуляторное воздействие на нарушение баланса нейротрансмиттеров, - с одной стороны [1, 12] и многолетнее успешное использование адеметионина в лечении депрессии и заболеваний печени – с другой, дает основание рассчитывать на положительный эффект препарата при ПСЭ. Попытка использования милдроната (структурного аналога g-бутиробетаина – предшественника карнитина) обусловлена результатами известных исследований, авторы которых показали роль L-карнитина в предупреждении и лечении печеночной энцефалопатии в эксперименте и в коррекции ПСЭ в клинике [7, 10, 11].

#### Материалы и методы

Было составлено 5 групп лечения и одна контрольная, в которые включалось от 33 до 36 больных.

#### Критерии включения

Критериями включения были: 1) манифестная ПСЭ I-II ст. согласно критериям West-Haven [3]; 2) госпитализированные в гастроэнтерологическое отделение или отделение интенсивной терапии и реанимации взрослые пациенты с установленным на основании клинко-инструментальных или морфологических данных циррозом печени. Часть пациентов получали другие лекарственные средства - спиронолактон, фуросемид и их комбинацию, пропранолол, антибиотики парентерально, в ряде случаев выполнялись парацентезы с эвакуацией больших объемов жидкости. Все пациенты получали лечебное питание с содержанием белка 70 г/сутки.

Критериями исключения были: 1) наличие у пациента других причин психоневрологических расстройств; 2) тяжелые внепеченочные болезни: сердца с сердечной недостаточностью III-IV ст. (по Нью-Йоркской классификации), легких с дыхательной недостаточностью II-III ст., декомпенсированный СД, сепсис; 3) гепато-ренальный синдром или другие причины почечной недостаточности; 4) прием или введение наркотиков, седативных препаратов, антидепрессантов, бензодиазепинов или антагонистов бензодиазепиновых рецепторов.

В исследование не включались больные с ПСЭ III-IV ст. из этических соображений в связи с необходимостью проведения им интенсивной терапии.

#### Контрольная группа

Контрольную группу составили 33 больных циррозом печени с ПСЭ I-II ст. с аналогичными исходными данными, которые не получали специфических для коррекции ПСЭ лекарственных препаратов.

#### Исследование лечения

Продолжительность лечения каждым препаратом составляла 14 дней. Контроль эффективности проводился через 7 - нервно-психический статус (НПС), психометрическое тестирование - тест связи чисел (ТСЧ) и 14 дней лечения (НПС, ТСЧ и аммиак венозной крови натошак). Основным методом оценки эффективности лечения был анализ «per protocol». Дополнительно проводился анализ по принципу «intent-to-treat» [13].

#### Критерии оценки лечения

Главным критерием эффективности лечения было состояние НПС, который оценивался при каждом осмотре больного и был градирован по шкале от 0 до IV

согласно критериям West-Haven [3]. Дополнительно оценивались ТСЧ и аммиак венозной крови натошак.

#### Параметры безопасности

Безопасность лечения оценивалась на основании ряда лабораторных тестов: гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты периферической крови; АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин, альбумин, ПТИ, мочевины, креатинина сыворотки крови - до и через 14 дней лечения. У больных, получавших лактулозу, дополнительно контролировалось содержание глюкозы, натрия и калия в сыворотке крови. В группах больных, которым проводилось лечение адеметионином и милдронатом, после 7 дня лечения контролировались мочевины и креатинин.

#### Статистический анализ

Результаты обработаны с помощью методов параметрической и непараметрической статистики (критерий Стьюдента,  $s_2$ ) [2]. Дополнительно определялись показатели повышения относительной пользы (ПОП с 95% ДИ), повышения абсолютной пользы (ПАП с 95% ДИ), отношение шансов, число больных, которых необходимо пролечить, чтобы достичь благоприятного эффекта у одного больного (ЧБНЛ с 95% ДИ) [2, 4].

#### Фармакоэкономический анализ

Проводился фармакоэкономический анализ эффективности лечения и затрат («cost-effectiveness analysis» - СЕА) [5, 6]:

#### Стоимость лекарственной терапии

#### СЕА

---

#### Процент больных с положительным эффектом

#### Результаты

В контрольную группу было включено 33 пациента – 20 мужчин и 13 женщин, средний возраст которых -  $54,8 + 11,8$  года. У 2-х класс цирроза был А, 11 – В, 19 – С. ПСЭ I ст. была у 29 пациентов, II ст. – 4. Из их числа в течение 14 дней наблюдения прослежен 31, выбыло 2 (оба умерли; причины смерти: в одном случае гепато-ренальный синдром, во втором – развитие ПСЭ III ст.). Купирование манифестной ПСЭ наступило у 16 из 31 или у половины прослеженных до конца исследования больных (51,61%). Результаты анализа «intent-to-treat» показали положительные результаты при отсутствии лечения в 48,48% случаев. У 14 пациентов после 14-го дня сохранялась манифестная ПСЭ: 1 - I ст., 2-х - II ст. К концу наблюдения у пациентов, не получавших специфического лечения, отмечалось достоверное снижение среднего показателя степени ПСЭ ( $P < 0,001$ ) и нарушения НПС ( $P < 0,001$ ). Отмечалась положительная динамика и других параметров ПСЭ – ТСЧ и аммиака, однако лишь среднее время выполнения ТСЧ снизилось достоверно ( $P = 0,026$ ). Содержание аммиака к концу наблюдения хотя и уменьшилось, однако различия по сравнению с его уровнем при включении в исследование были статистически не значимыми ( $P = 0,202$ ).

Лактулоза (Дюфалак, Solvay Pharmaceuticals, Germany) в виде сиропа назначался внутрь под контролем стула – критерием достаточной дозы был мягкий стул 2-3- раза в сутки (средняя суточная доза составляла 60 г). В группу лечения было включено 34 пациента – 18 мужчин и 16 женщин, средний возраст которых  $52,2 + 10,6$  года. У 3-х класс цирроза был А, 12 – В, 18 – С. ПСЭ I ст. была у 29 пациентов, II ст. – 5. Из 34 пациентов, включенных в исследование до его окончания прослежен 31, 3 человека выбыло: 1 выписан, у 1 развилась ПСЭ III ст., потребовавшая дополнительных

мероприятий, 1 умер (причина смерти – варикозное кровотечение). Лечение лактулозой привело к нормализации НПС у 83,87% пациентов, и его результаты достоверно превосходили исходы в контрольной группе ( $\chi^2 = 5,980$ ,  $P = 0,014$ ). Анализ исходов лечения «intent-to-treat» оказался также высоким - 76,47%. У 8 пациентов ПСЭ купирована полностью, у 17 – до уровня ЛПСЭ. У 4 больных после 14-го дня сохранялась ПСЭ I ст, 1 - II ст. В процессе лечения лактулозой отмечено снижение интегрального показателя степени ПСЭ ( $P < 0,001$ ). Концентрация аммиака в венозной крови через 2 недели у больных снизилась почти в 2 раза ( $P < 0,001$ ). Повышение абсолютной пользы на фоне лечения лактулозой по сравнению с больными, не получавшими специального лечения, составило 32,26% (95% ДИ 8,99 – 55,53,  $z = 2,445$ ,  $P = 0,014$ ). ЧБНЛ оказался высоким - 3 (95% ДИ = 2-4).

Метронидазол (Трихопол, Polpharma, Polfa) назначался внутрь в суточной дозе 750 мг в 3 приема. В группу лечения было включено 33 пациента – 19 мужчин и 14 женщин, средний возраст которых  $51,8 + 11,9$  года. У 3 класс цирроза был А, 10 – В, 10 – С. ПСЭ I ст. была у 28 пациентов, II ст. – 5. Из числа пациентов, включенных в исследование, до его окончания прослежен 31, 2 выбыло – 1 выписан, 1 умер (причина смерти – кровоизлияние в желудочки мозга). В группе лечения метронидазолом получен положительный эффект в 67,74% случаев против 51,61% в группе контроля, и эти различия оказались достоверными ( $\chi^2 = 4,609$ ,  $P = 0,032$ ). Результаты анализа «intent-to-treat» показали положительные результаты купирования ПСЭ в 63,64% случаев. У 8 пациентов после 14-го дня сохранялась ПСЭ I ст, 2 - II ст. В конце лечения метронидазолом отмечено достоверно снижение всех параметров ПСЭ – ее степени ( $P < 0,001$ ), уровня нарушения НПС ( $P < 0,001$ ), а также времени выполнения ТСЧ ( $P = 0,003$ ) и содержания аммиака ( $P = 0,030$ ) Показатель увеличения абсолютной пользы составил 16,13%, однако 95% ДИ (-8,32 – 40,52,  $z = 1,033$ ,  $P = 0,302$ ). Показатель ЧБНП оказалась равным 6 (95% ДИ = -2-14).

L-орнитин-оксoglурат (Орницетил, Laboratoires Jacques Logeais, France) (L-oo) вводился внутривенно капельно в дозе 20,0 в сутки в два приема с 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы. В группу лечения было включено 34 пациента – 20 мужчин и 14 женщин, средний возраст которых  $49,0 + 12,8$  года. У 2-х класс цирроза был А, 8 – В, 20 – С. ПСЭ I ст. была у 28 пациентов, II ст. – 5. Из числа пациентов, включенных в исследование, до его окончания прослежен 31, 4 человека выбыло – 2 выписано, у 1 развился острый алкогольный психоз, 1 умер (причина смерти – ПСЭ III-IV ст.). Исследование эффективности L-орнитин-оксoglурата показало, что ПСЭ I-II ст. купирована у 80,00% больных, что достоверно лучше по сравнению с контролем ( $\chi^2 = 4,257$ ,  $P = 0,039$ ). Положительный результат анализа по принципу «intent-to-treat» - 70,59%. У 5 пациентов после 14-го дня сохранялась ПСЭ I ст, 1 - II ст. В результате лечения L-орнитин-оксoglуратом отмечено достоверно снижение всех параметров ПСЭ – ее степени ( $P < 0,001$ ), уровня нарушения НПС ( $P < 0,001$ ), а также времени выполнения ТСЧ ( $P < 0,001$ ) и содержания аммиака ( $P = 0,008$ ). Причем уже после 7 дней лечения наблюдалось достоверное снижение средних показателей уровня ПСЭ ( $P = 0,001$ ) и времени, необходимого для выполнения ТСЧ ( $P < 0,001$ ). Показатель увеличения абсолютной пользы составил 28,39% (ДИ 95% 4,54 – 52,24,  $z = 2,064$ ,  $P = 0,039$ ), а ЧБНП о– 4 (95% ДИ = -3-10).

Адеметионина (Гептрал, Knoll, Germany) вводился внутривенно капельно по 800 мг в сутки с 200 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора хлорида натрия. В группу

лечения было включено 36 пациентов – 20 мужчин и 16 женщин, средний возраст которых 52,1 + 12,5 года. У 2 класс цирроза был А, 11 – В, 19 – С). Цирроз алкогольной этиологии установлен у 18, вирусной – у 2-х, смешанной (вирусы + алкоголь) – у 4, другой у – 7, 21 человек получал спиронолактон, 27 – фуросемид, 1 – пропранолол, 4 выполнялись парацентезы с эвакуацией больших объемов жидкости. Антибиотики парентерально по поводу инфекционных осложнений назначались 4 больным. ПСЭ I ст. была у 30 пациентов, II ст. – 6. Из числа пациентов, включенных в исследование, до его окончания прослежено 32, 4 выбыли – 2 выписано, 2 умерло (причины смерти – ПСЭ III ст., ОАГ). Исследование эффективности препарата показало, что ПСЭ I-II ст. купирована у 81,25% больных, что достоверно лучше по сравнению с контролем ( $s^2 = 4,962$ ,  $P = 0,026$ ). Результаты анализа «intent-to-treat» показали положительные результаты купирования ПСЭ в 72,22% случаев. У 4 пациентов после 14-го дня сохранялась ПСЭ I ст, 2 - II ст. В процессе лечения адеметионином отмечено достоверно снижение всех параметров ПСЭ – ее степени ( $P < 0,001$ ), уровня нарушения НПС ( $P < 0,001$ ), а также времени выполнения ТСЧ ( $P < 0,001$ ). Отмечено уменьшение содержания аммиака в венозной крови, однако по сравнению с исходным уровнем различия были статистически незначимыми ( $P = 0,122$ ). Показатель увеличения абсолютной пользы составил 29,64% (95% ДИ 6,36 – 52,92,  $z = 2,228$ ,  $P = 0,026$ ), а показатель ЧБНП – 3 (95% ДИ = -3-10).

Таблица 1

Результаты сравнительного исследования эффективности лечения

Лечение	Продолжительность лечения	n	Лечение в группе сравнения	Исследуемый исход	Положительный исход (%)		$\chi^2$ (при анализе «per protocol»)	ЧБНП (95% ДИ)
					«per protocol»	«intent-to-treat»		
Без лечения	14 дней	33 (31)	-	Нормализация НПС	51,61	48,48		
Лактулоза	14 дней	34 (31)	Без лечения	Нормализация НПС	83,87	76,47	5,979 $P = 0,014$	3 (2-4)
Метронидазол	14 дней	33 (31)	Без лечения	Нормализация НПС	67,74	63,64	4,609 $P = 0,032$	6 (-2-14)
L-oo	14 дней	34 (31)	Без лечения	Нормализация НПС	80,00	70,59	4,257 $P = 0,039$	4 (-3-10)
Адеметионин	14 дней	36 (32)	Без лечения	Нормализация НПС	81,25	72,22	4,962 $P = 0,026$	3 (-3-10)
Милдронат	14 дней	33 (30)	Без лечения	Нормализация НПС	80,00	72,73	4,257 $P = 0,039$	4 (-3-10)

Милдронат (Милдронат, Grindex, Latvia) вводился внутривенно капельно по 1,0 в сутки в 2 приема (утром и вечером) с 200 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора хлорида натрия. В группу лечения было включено 33 пациента – 19 мужчин и 14 женщин, средний возраст которых 51,4 + 12,1 года. У 2-х класс цирроза был А, 13 – В, 15 – С. ПСЭ I ст. была у 30 пациентов, II ст. – 6. Из числа пациентов, включенных в исследование, до его окончания прослежено 30, 3 выбыло – 1 выписан, у 1 развилась ПСЭ III ст, 1 умер (причина смерти – гепато-ренальный синдром). Исследование эффективности препарата показало, что ПСЭ I-II ст. купирована у 80,00% больных, что достоверно выше по сравнению с контролем ( $s^2 = 4,257$ ,  $P = 0,039$ ). Анализ результатов лечения «intent-to-treat» показал положительные результаты в 72,73% случаев. У 5 пациентов после 14-го дня сохранялась ПСЭ I ст, 1 - II ст.. В процессе лечения милдронатом отмечено снижение всех параметров ПСЭ – ее степени ( $P < 0,001$ ), уровня нарушения НПС ( $P < 0,001$ ), а также времени выполнения ТСЧ ( $P <$

0,001). К концу лечения наблюдалось уменьшение содержания аммиака в венозной крови, однако по сравнению с исходным уровнем различия были статистически незначимыми ( $P = 0,090$ ). Показатель увеличения абсолютной пользы составил 28,39% (95% ДИ 4,54 – 52,24,  $z = 2,064$ ,  $P = 0,039$ ), а показатель ЧБНП – 4 (95% ДИ = -3-10) - это может указывать на недостаточную статистическую значимость положительных результатов лечения.

Проведен сравнительный анализ результатов лечения лекарственными средствами (табл. 1).

Для сравнения результатов лечения в разных группах рассчитаны показатели  $s_2$  для сравнения всех групп лечения и  $s_2$  - для сравнения всех групп лечения и контрольной группы. Показатель  $s_2$  для всех групп лечения составил 0,207 ( $P = 0,995$ ), таким образом эффективность лечения всеми препаратами достоверно не отличалась. Показатель  $s_2$  для всех групп лечения в сравнении с контрольной группой составил 12,611,  $P = 0,007$ , что подтверждает достоверное отличие результатов во всех группах по сравнению с контролем. Это с одной стороны доказывает наличие у всех препаратов положительного лечебного эффекта в отношении ПСЭ и отсутствие достоверных различий в их эффективности - с другой.

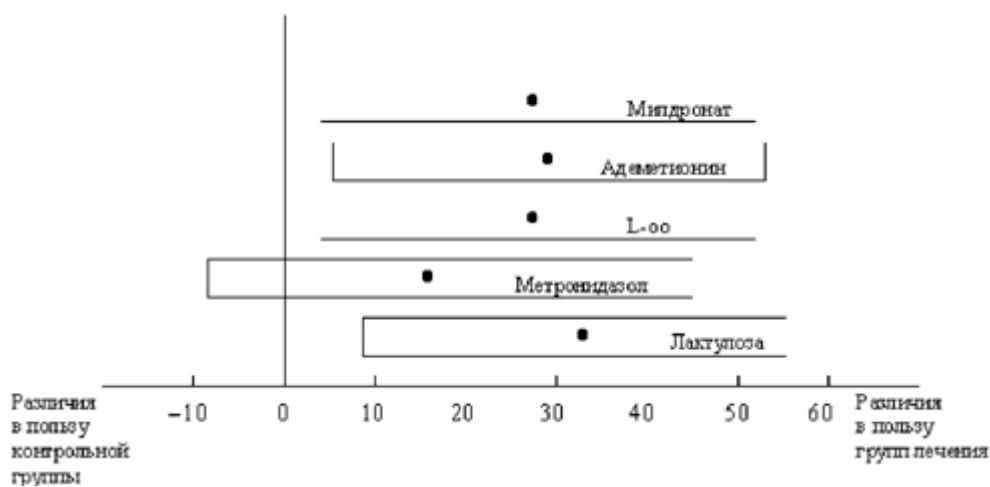


Рис.1 95% доверительные интервалы величины эффекта лечения различными препаратами

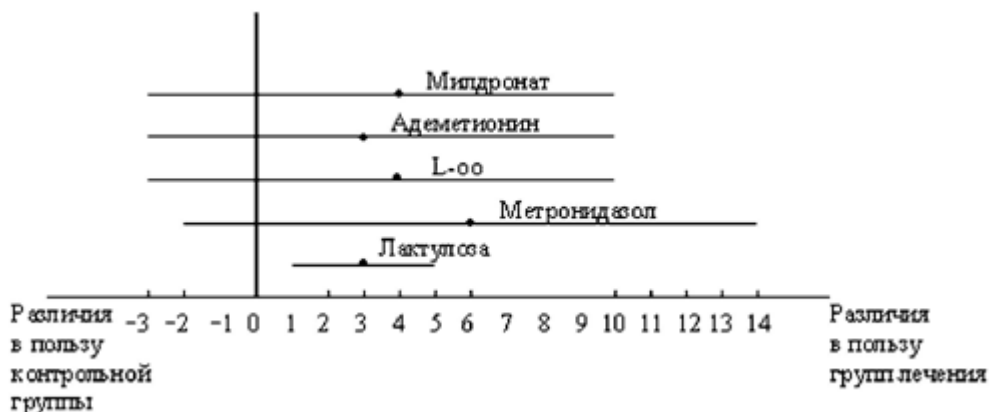


Рис.2 95% доверительные интервалы показателей числа больных, которых необходимо пролечить исследованными препаратами, чтобы получить эффект у одного больного

Показатели процента относительной пользы (ПОП) у всех препаратов превышали 50%, что должно свидетельствовать о клинически значимом эффекте лечения. Однако

анализ дополнительных показателей не позволяет уверенно сделать такое заключение относительно каждого из них. Так, 95% ДИ показателей ПАП эффекта лечения лактулозой, L-орнитин-оксoglуратом, адеметионином и милдронатом находятся в зоне положительных значений, что позволяет рассчитывать на положительные результаты лечения (рис. 1). 95% ДИ для метронидазола смещен в сторону отрицательных значений (таким образом содержит отрицательные и нулевое значения) – можно сделать вывод, что препарат если и дает эффект, то очень незначительный. Возможно, при большем числе больных результаты достигли бы статистической значимости.

Сравнение показателей ЧБНЛ показало наилучшее значение (3) при лечении лактулозой с 95% ДИ 2-4. Результаты лечения метронидазолом, L-орнитин-оксoglуратом, адеметионином и милдронатом, представленные показателем ЧБНЛ, показали достаточно близкие значения - 4 или 6, однако во всех случаях с наличием отрицательных значений (рис. 2). Это может подтверждать недостаточно выраженный положительный эффект лечения всеми препаратами за исключением лактулозы.

Сопоставление динамики реверсии ПСЭ I-II ст. с помощью критерия с2. показало, что уровни ПСЭ в любой день лечения достоверно не различались.

Анализ влияние препаратов на отдельные параметры ПСЭ показал, что достоверное уменьшение аммиака отмечалось при лечении тремя препаратами - лактулозой ( $P < 0.001$ ), метронидазолом ( $P = 0,030$ ), а также L-орнитин-оксoglуратом ( $P = 0,008$ ), что соответствует их механизмам действия, направленным на сокращение продукции аммиака или его инкорпорации в мочевины и глютамин. И все препараты оказывали положительное влияние на результаты выполнения ТСЧ. Стоит отметить, что и пациенты контрольной группы (без лечения) достоверно лучше выполняли ТСЧ через 2 недели пребывания в стационаре.

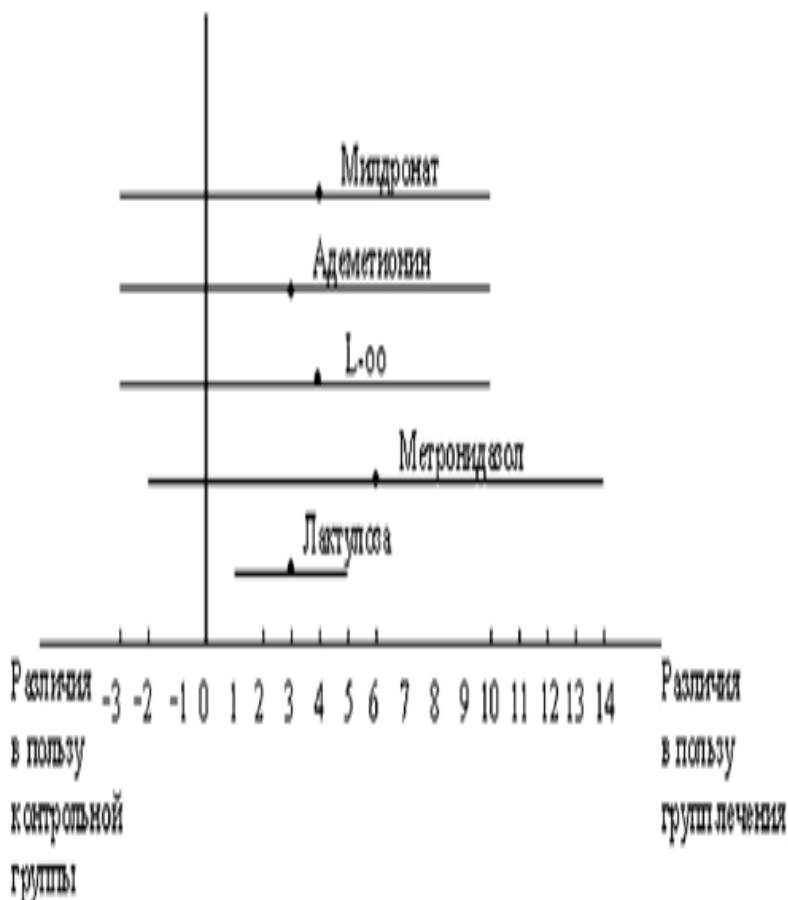
В процессе лечения не было отмечено побочных эффектов, требовавших отмены препаратов (лишь у отдельных больных возникала необходимость уменьшения дозы лактулозы вследствие метеоризма), а также статистического значимого отклонения лабораторных тест, характеризующих безопасность препаратов.

#### Фармакоэкономический анализ

Проведен фармакоэкономический анализ исходов лечения ПСЭ I-II ст. различными фармакологическими препаратами (табл. 2).

Сравнение исходов лечения различными фармакологическими препаратами показало значительное превосходство метронидазола и лактулозы. Вместе с тем обращает на себя внимание, что стоимости метронидазола настолько мала, что практически при любом положительном результате лечения препаратом, даже минимальном (например, 3%), коэффициент СЕА для метронидазола окажется низким. В то же время следует отметить, что метронидазол показал наименее выраженный эффект, а результаты статистического анализа (ПАП, ЧБНЛ) продемонстрировали его как незначительный и ненадежный. Следует принимать во внимание и то обстоятельство, что у больного циррозом печени ПСЭ рецидивирует, и повторные курсы метронидазола в связи с известным возрастанием резистентности кишечной микрофлоры могут быть уже менее эффективными. Кроме того, при коррекции ПСЭ желательно использовать препараты, не только утилярно купирующие ПСЭ и не проявляющие гепатотоксичные свойства, но и обладающие потенциально полезными для печени эффектами, например, адеметионин. В целом с учетом всех использованных видов статистического и фармакоэкономического

анализа можно признать, что лактулоза показала наиболее оптимальное сочетание эффективности и стоимости при практически полной безопасности.



Таким образом, сравнительное исследование результатов лечения ПСЭ I-II ст. препаратами позволяет сделать следующие выводы:

1. Лактулоза, метронидазол, L-орнитин-оксоглурат, адеметионин и милдронат оказывали положительный эффект в отношении купирования ПСЭ: частота положительных результатов при анализе «per protocol» составляет 67,74-83,87%, «intent-to-treat» - 70,59-76,47%.

2. Лактулоза, метронидазол, L-орнитин-оксоглурат, адеметионин, милдронат по сравнению с контролем эффективны в купировании ПСЭ I-II ст. ( $\chi^2 = 12,611$ ,  $P = 0,007$ ). Различия эффективности препаратов статистически не значимы ( $\chi^2 = 0,207$ ,  $P = 0,995$ ).

3. 95% ДИ увеличения абсолютной пользы при лечении лактулозой, L-орнитин-оксоглуратом, адеметионином и милдронатом находятся в зоне положительных значений и достаточно близко друг к другу; 95% ДИ для метронидазола смещен в сторону отрицательных значений, что может указывать на недостаточно надежный эффект метронидазола.

4. Показатель ЧБНЛ для лактулозы равен 3 с 95% ДИ 2-4; результаты лечения метронидазолом, L-орнитин-оксоглуратом, адеметионином и милдронатом составили 4 или 6 при большом диапазоне 95% ДИ – во всех случаях с наличием отрицательных значений, что может свидетельствовать в пользу неполного эффекта лечения.

5. Достоверное уменьшение концентрации аммиака отмечалось при лечении лактулозой, метронидазолом и L-орнитин-оксоглуратом. В группе без лечения отмечалась тенденция к уменьшению концентрации аммиака ( $P = 0,202$ ).



6. Достоверное улучшение результатов выполнения ТСЧ имело место в процессе лечения любым из препаратов, а также у пациентов контрольной группы (без лечения) через 2 недели пребывания в стационаре.

7. Наиболее низкий коэффициент «затраты-эффективность» оказался при лечении метронидазолом и лактулозой.

8. С учетом результатов проведенного исследования, статистического и фармакоэкономического анализа можно заключить, что предпочтение в выборе фармакологических препаратов следует отдавать лактулозе.

### **Литература**

1. Биохимия человека. В 2-х томах. Т. 1. Пер. с англ. / Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. – М.: Мир, 1993. – 384 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер.с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Конн Г.О., Либертал М.М. Синдромы печеночной комы и лактулоза: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1983. – 516 с.
4. Редакционная статья. Новая форма представления результатов исследования, посвященных лечению // Междунар. журн. мед. практи. – 1998. - № 1. – С. 7-8.
5. Чурилин Ю.Ю. Типы и методы проведения научного анализа. - Качественная клиническая практика. – 2001. - № 1. – С. 65-75.
6. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов и соавт. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 80 с.
7. Effect of orally administered L-carnitine on blood ammonia and L-carnitine concentrations in portacaval shunted rats / T.J. Hearn, A.E. Coleman, J.C.K. Lai et al. // *Hepatology*. – 1989. – Vol. 10. – P. 822-828.
8. Jalan R., Hayes P.C. Hepatic encephalopathy and ascites // *Lancet*. – 1997. - Vol. 350. – P.1309 - 1315.
9. L-ornitine-L-aspartate vs placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials using individual data / A.M. Delcker, R. Jalan, M. Schumacher, G. Gomes / The American Association the study of Liver Disease (AASLD): 51st Annual Meeting and Postgraduate Courses, (October 27-30, 2000, Dallas, Texas). // *Hepatology*. – 2000. – V. 32. - 310A.
10. O'Connor J.E., Costell M. New roles of carnitine metabolism in ammonia cytotoxicity // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1990. – Vol. 272. – P. 183-195.
11. Rudman D., Sewell C.W., Ansley J.D. Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients // *J. Clin. Invest.* – 1977. – Vol. 60. – P. 716-723.
12. Stramentinoli G. Pharmacologic aspects of S-adenosylmethionine: pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Am. J. Med.* – 1987. – Vol. 83 (Suppl. 5A). – P. 35-42.
13. Therapeutic efficacy of L-ornitine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study / G. Kircheis, R. Nilius, C. Held et al. // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 25, N 6. – P. 1351-1360.