

Печёночная энцефалопатия: возможна ли медицинская реабилитация? Место и эффективность тиоцетама

ХОМАЗЮК Т.А., БЕРЕЗУЦКИЙ В.И., КРЫЖАНОВСКАЯ С.И., НОВОЖЕНИНА Л.И., ФИЛЕНКО Е.И.

Днепропетровская государственная медицинская академия

У 40 пациентов с циррозом печени (ЦП) и печёночной энцефалопатией (ПЭ) I–II стадии изучена терапевтическая эффективность и переносимость препарата тиоцетам. Результаты исследования показали, что тиоцетам, назначаемый в течение 30 дней по 2 таблетки 3 раза в день, способствует улучшению субъективного состояния, когнитивных функций (память, мышление, внимание) и потенцирует гепатотропные эффекты базисной терапии у больных циррозом печени и печёночной энцефалопатией I–II стадии. Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата, побочных эффектов не отмечалось.

Ключевые слова: печёночная энцефалопатия, цирроз печени, лечение, тиоцетам

Введение

Печёночная энцефалопатия (ПЭ) — синдром, охватывающий комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, развивающихся при печёночно-клеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови [3]. Это заболевание во многом определяет психопатологические особенности личности пациентов с ЦП, их качество жизни и в 20—30% случаев обуславливает летальные исходы.

Теоретические основы поражения нервной системы при циррозе печени (ЦП) («гипотеза глии») связаны с нарушением дезинтоксикационной функции печени и шунтированием крови, что ведет к накоплению эндогенных нейротоксинов (аммиака, меркаптанов, низкомолекулярных жирных кислот, фенолов) и/или аминокислотному дисбалансу с увеличением в крови ароматических аминокислот (тирозина, триптофана, фенилаланина), которые в избытке поступают в центральную нервную систему, являясь исходным продуктом для синтеза ложных нейротрансмиттеров (фенилэтиламина, тирамина, октопамина). В результате увеличивается содержание в крови серотонина и его рецепторов, что приводит к нарушению сна и поведения, повышению содержания в крови тормозного нейротрансмиттера — γ -аминомасляной кислоты (хотя роль его в патогенезе ПЭ *per se* не доказана) [9]. В крови накапливаются также продукты окисления аминокислот — фенолы, амины, индолы, которые оказывают токсическое действие на центральную нервную систему, а повышение уровня билирубина и желчных кислот осуществляет непосредственное токсическое влияние на клетки мозга. Кислотно-основное состояние крови сдвигается в сторону ацидоза, уменьшается щелочной резерв крови, расстраивается водно-солевой обмен и течение всех окислительно-восстановительных процессов в нервной системе [10]. Таким образом, развитие ПЭ обусловле-

но многофакторным нарушением процессов функционирования астроглии, изменениями процесса нейротрансмиссии, постсинаптических рецепторов, проницаемости гематоэнцефалического барьера, снижением энергетического обеспечения нейронов АТФ [9].

Клиническая картина ПЭ характеризуется прогрессирующим нарастанием когнитивных нарушений (снижение памяти, внимания, его концентрации, интеллекта, способности к счёту), расстройств сознания, речи. Нарастает сонливость, нарушается нормальный ритм сна и бодрствования, наступает заторможенность, апатия, дезориентация в пространстве. Изменения поведения проявляются в эйфории, игривом настроении, иногда раздражительности, потере интереса к семье. Речь становится замедленной, невнятной, с монотонным голосом, развивается дисфазия. Наступает акцентуация личности, страх, неадекватность поведения [3, 11].

Уже на ранних стадиях ПЭ нарушается социальная и домашняя адаптация пациентов, что снижает качество жизни больных. Пациенты с выраженной ПЭ нетрудоспособны.

Несмотря на достижения гепатологии в последнее десятилетие, проблема своевременной диагностики и оптимизации лечения начальных проявлений ПЭ остаётся актуальной среди клиницистов и фармакологов. В этом аспекте определённый интерес представляет включение в комплексные медикаментозные программы медицинской реабилитации пациентов с ЦП и ПЭ препарата тиоцетам как активного модератора функционального состояния центральной нервной системы.

Препарат тиоцетам — оригинальный комбинированный препарат, содержащий базовый ноотроп рацетам — пирацетам (200 мг) и антиоксидант тиотриазолин (50 мг). Препарат, разработанный АО «Галичфарм» совместно с учёными Запорожского государственного медицинского университета, удачно сочетает

в своём действии ноотропное, мнемотропное, антигипоксическое действие пирацетама с антиоксидантным, противоишемическим, адаптогенным эффектом тиотриазолина. Он значительно превосходит действие пирацетама и тиотриазолина в монотерапии, что способствует достижению наилучшего эффекта за короткое время. Сегодня известно, что препарат тиоцетам по силе ноотропного, нейропротективного действия превосходит в клинической практике другие препараты этой фармакологической группы (пикамилон, фенибут, сермион, фенотропил) [2, 4, 5, 8]. Механизм действия препарата Тиоцетам представлен в табл. 1 [1].

Препарат тиоцетам всасывается из желудочно-кишечного тракта до 97% и проникает в органы и ткани. Максимальная концентрация тиотриазолина и пирацетама в крови достигается одновременно через 60 мин, период полувыведения из плазмы крови 6—7 ч. Выводится из организма через почки в течение 32 ч [1].

Цель исследования — изучение клинической эффективности препарата тиоцетам в лечении ПЭ I—II стадии у пациентов с ЦП.

Объект и методы исследования

Клиническое исследование выполнено на базе терапевтического отделения и поликлинического отделения №1 городской клинической больницы №2 г.Днепропетровска в соответствии с требованиями Государственного фармакологического центра МЗ Украины.

Обследовано 40 пациентов с ЦП (мужчин — 31, женщин — 9, возраст — от 42 до 66 лет). Основным критерий включения больных в исследование — наличие ПЭ I—II стадии. Больные были разделены на 2 группы (по 20 чел.), сопоставимые по возрасту и основной патологии. Диагноз устанавливали на основании общепринятых в практике гепатологии клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования с учетом анамнестических данных и основных симптомов проявления заболевания. Выраженность печёчно-клеточной недостаточности оценивали на

основании стандартизированных критериев по данным биохимического исследования крови. Стадии ПЭ диагностировали согласно критериям, разработанным М.Ю. Надинской и В.Т. Ивашкиным с соавторами [3]. Оценивали изменения сознания с расстройством ритма сна, интеллекта (снижение внимания, концентрации, отсутствие чувства времени, нарушение счета, оптико-пространственной деятельности), поведение пациентов (акцентуация личности, неврастения, отсутствие торможения, страх, апатия), нейромышечные нарушения (изменение почерка, тремор, атериксис, смазанная речь).

Все пациенты получали базисное лечение ЦП в течение 2—3 недель: препараты лактулозы, дезинтоксикационную, гепатопротекторную, а также симптоматическую терапию. Пациентам первой группы дополнительно в программу медицинской реабилитации был включен препарат тиоцетам по 2 таблетки 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 30 дней.

Клиническую эффективность препарата тиоцетам оценивали на основании динамики когнитивных функций и памяти пациента с использованием корректурной пробы — тест Бурдона (исследование степени концентрации и устойчивости внимания), пробы Шульце (определение устойчивости внимания и динамики работоспособности) [6], а также Струп-теста — «золотого стандарта» для изучения внимания и когнитивной сферы [7, 11], которые проводили до лечения и на тридцатый день приема препарата. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В первую группу входили 16 мужчин и 4 женщины в возрасте 47—64 года. Все пациенты имели диагноз ЦП:

- минимальной (13 чел.) и средней степени активности (7 чел.);
- ассоциированный с вирусом В (6 чел.);
- смешанный (14 чел.);

Таблица 1

Фармакокинетические эффекты препарата Тиоцетам

Антиоксидантный	Торможение путей образования активных форм кислорода биоэнергетическими системами нейрона. Повышение активности АО-ферментов, особенно СОД. Снижение продукции активных форм кислорода в реакции Фентона и Габера—Вейсса за счёт связывания железа (II) карбоксилем в структуре тиотриазолина. Ингибирование пероксинитрита за счёт тиольной группы в структуре тиотриазолина.
Противоишемический	Интенсификация анаэробных и, особенно, аэробных путей окисления глюкозы. Повышение фонда макроэргических фосфатов за счёт синтеза АТФ. Активация дыхательной цепи митохондрий. Стимуляция процессов синтеза белка и РНК. Увеличение сателлитоза глиальных клеток за счёт астроцитов. Улучшение церебральной гемодинамики.
Ноотропный	Торможение окислительной модификации белка в головном мозге. Улучшение трофики нейроцитов. Активирующее действие на ГАМК-шунт.

• в стадии субкомпенсации (11 чел.), декомпенсации (9 чел.);

• осложнённый печёночно-клеточной недостаточностью 1-й степени (11 чел.), 2-й степени (9 чел.), портальной гипертензией 1-й степени (12 чел.), 2-й степени (8 чел.).

Вторую группу составили 15 мужчин и 5 женщин в возрасте 42—66 лет, которые наблюдались по поводу ЦП:

• минимальной (14 чел.) и средней активности (6 чел.);

• ассоциированного с вирусом В (5 чел.);

• смешанного (15 чел.);

• в стадии субкомпенсации (12 чел.), декомпенсации (8 чел.);

• осложнённого печёночно-клеточной недостаточностью 1-й степени (13 чел.), 2-й степени (7 чел.), портальной гипертензией 1-й степени (14 чел.), 2-й степени (6 чел.).

У всех пациентов диагноз ПЭ I—II стадии подтвержден клинически данными неврологического статуса (состояние сознания, мнестические нарушения, функция черепно-мозговых нервов, сухожильные и периостальные рефлексы, чувствительность, мышеч-

ный тонус, координация, патологические рефлексы, функция тазовых органов и др.).

Кроме основных жалоб со стороны печени, пациенты отмечали головную боль (87,5%), шум в голове (37,5%), снижение памяти на текущие события (47,5%), шаткость походки (77,5%), снижение настроения, плаксивость, нарушение сна (52,5%).

В обеих группах отмечали положительную динамику биохимических показателей печёночно-клеточной недостаточности (табл. 2).

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о большей выраженности положительных сдвигов биохимических маркеров функции печени у пациентов первой группы.

В динамике наблюдения при повторном обследовании у всех больных отмечали снижение выраженности объективных неврологических расстройств. Уменьшилось количество жалоб на головную боль — до 65%, шум в голове — до 25%, снижение памяти на текущие события — до 35%, шаткость походки — до 60%, ухудшение настроения, плаксивость, нарушение сна — до 47,5%. Во второй группе эти изменения составили соответственно: 70,0; 30,0; 40,0; 60,0; 55%.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей функционального состояния печени у наблюдаемых больных

Биохимические показатели	1-я группа (n = 20)		2-я группа (n = 20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий белок крови, г/л	66,4±0,2	68,2±0,3	63,2±0,2	66,8±0,3
Альбумины, г/л	28,4±0,15	35,4±0,2*	32,1±0,2	36,3±0,2
Гамма-глобулины, г/л	32,5±0,2	29,9±0,2	31,8±0,2	30,7±0,2
АлАТ ммоль/ч. л	1,58±0,04	1,07±0,02*	1,69±0,05	1,28±0,08
АсАТ ммоль/ч. л	2,35±0,06	1,41±0,04**	2,4±0,05	1,83±0,09

Примечание. * p<0,05; ** p<0,01

Таблица 3

Динамика показателей когнитивных функций у наблюдаемых больных

Критерии оценки	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
	Начало исследования	На 30-й день	Начало исследования	На 30-й день
Тест Бурдона				
Количество проработанных строк	14,3±0,12	18,2±0,11*	13,3±0,11	15,5±0,12*
% ошибок за 60 с	6,4±0,10	5,3±0,05**	7,1±0,10	6,9±0,05
Темп выполнения	10,5±0,10	14,4±0,11	9,8±0,12	11,0±0,08
Проба Шульте				
Проба Шульте (с)	44,2±1,09	38,8±1,07 **	45,9±1,10	41,7±1,12
Струп-тест				
N1 (количество слов)	82,4±0,2	89,1±0,4	77,8±0,3	81,1±0,2
N2 (количество слов)	71,1±0,3	77,4±0,2*	75,1±0,5	76,5±0,4
n (количество ошибок)	3,86±0,06	3,19±0,04**	3,77±0,05	3,28±0,03

Примечание. *p<0,05; ** p<0,01

По данным табл. 3, в первой группе отмечено статистически значимое положительное влияние тиоцетама на все исследованные функции: увеличение показателя «количество строк» — на 21,4% ($p < 0,05$), уменьшение доли ошибок — на 17,2% ($p < 0,01$), ускорение выполнения пробы Шульте — на 22,6% ($p < 0,01$). По данным Струп-теста регистрировали улучшение показателей скорости переработки информации (на 15,6%), хотя качество ее переработки оставалось низким.

Во второй группе зарегистрировано статистически значимое положительное влияние приема исследуемого препарата на 14,2% относительно динамики показателя «количество строк» теста Бурдона ($p < 0,05$). Количество ошибок этого теста и скорость выполнения пробы Шульте также имели позитивную тенденцию, но они были статистически недостоверными. Показатели Струп-теста изменились в меньшей степени: эффективность выполнения теста улучшилась всего на 5,4%.

Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата тиоцетам. Побочных эффектов выявлено не было.

Таким образом, включение препарата тиоцетам в программы медицинской реабилитации пациентов с ЦП и ПЭ I—II стадии свидетельствует о его клинической эффективности в плане потенцирования гепатотропных эффектов базисной терапии, а также улучшения когнитивных функций и, следовательно, качества жизни и социального прогноза у этого контингента больных.

Выводы

1. Применение препарата тиоцетам в программах медицинской реабилитации больных ЦП и ПЭ I—II стадии способствует улучшению субъективного

состояния больных, потенцирует гепатотропные эффекты базисной терапии ЦП.

2. Назначение препарата тиоцетам в дозе 2 таблетки 3 раза в день в течение 30 дней способствует улучшению когнитивных функций (память, мышление, внимание) у больных ЦП и ПЭ I—II стадии.

3. Препарат тиоцетам показан для лечения больных ЦП в сочетании с ПЭ I—II стадии.

Список литературы

1. Беленичев И.Ф., Сидорова И.В. Тиоцетам — новый церебропротективный и ноотропный препарат // Здоров'я України. — 2004. — №13—16 (98—101). — С. 41.
2. Бурчинский С.Г. Пирацетам: механизмы действия и перспективы применения новых лекарственных форм // Журн. практичного лікаря. — 2002. — №3. — С. 71—75.
3. Губергриц Н.Б. Печёночная энцефалопатия // Doctor. — 2004. — №1. — С. 62—65.
4. Дзяк Л., Голик В. Проблеми лікування хворих із дисциркуляторною енцефалопатією внаслідок атеросклеротичного ураження церебральних артерій // Ліки України. — 2004. — №7—8 (84—85). — С. 61—64.
5. Ноотропные средства: фармакология и фармакотерапия: Метод. рекомендации / В.Д. Лукьянчук, А.А. Коробков, О.Д. Немятых. — Луганск, 2003. — 24 с.
6. Римская Р., Римский С. Практическая психология в тестах, или Как научиться понимать себя и других. — М.: АСТ-ПРЕСС, 2001. — С. 82—87.
7. Сидоренко Г.И., Фролов А.В., Воробьев А.П. Психоэмоциональные тесты и перспективы их применения в кардиологии // Кардіологія. — 2004. — №6. — С. 59—64.
8. Шватченко С.В. Клиническая эффективность препарата тигриазолин при заболеваниях гепатобилиарной системы у детей // Новости медицины и фармации. — 2004. — №13 (153). — С. 13.
9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — М.: ГОЭТАР МЕДИЦИНА, 1999. — С. 107—113.
10. Яхно Н.Н., Шульман Д.Р. Болезни нервной системы. — М.: Медицина, 1995. — Т.2. — С. 374.
11. MacLeod C.M. The Stroop task: The «gold standart» of attentional measures // J. Exper. Psych. General. — 1992. — 121. — 12. — P.14.

HEPATIC ENCEPHALOPATHY: IS MEDICAL REHABILITATION POSSIBLE? THIO CETAM OPPORTUNITIES

KHOMAZJUK T.A., BEREZUTSKIY V.I., KRYZHANOVSKAYA S.I., NOVOZHENINA L.I., FILENKO E.I.

Dnepropetrovsk State Medical Academy, Ukraine

Therapeutic efficacy and tolerability of Thiocetam was studied based on group of 40 patients with liver cirrhosis and stage I—II hepatic encephalopathy. The results showed that 2 tablets of Thiocetam administered within 30 days 3 times a day, helps to improve the subjective state of health impression, cognitive functions (memory, thinking, attention), and potentiates the hepatotropic effects of basic therapy in patients with liver cirrhosis and I—II stage hepatic encephalopathy. All patients reported good tolerability of Thiocetam, no side effects were noted.

Key words: hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, treatment, Thiocetam