



Науково-практичний загальномедичний журнал

Ukrainian Medical Journal
Scientific and practical journal

1562-1146 (Print)
1680-3051 (Online)

Засновник і видавець
ТОВ «МОРІОН»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5490 від 22.08.2017 р.

Співзасновник
Національний університет
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика
Виходить 6 разів на рік
Заснований у жовтні 1997 р.

№ 6 (158) 2023

Затверджено

Вченою радою Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Протокол № 7 від 13.09.2023 р.

Редакційна колегія:

Зозуля Іван Савович
(головний редактор) (Україна)
Березін Олександр Євгенійович (Україна)
Валіпур Аршанг (Австрія)
Гіббс Тревор (Великобританія)
Губергриц Наталя Борисівна (Україна)
Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)
Фльор-Генрі П'єр (Канада)

Редакційна рада:

Волосовець Антон Олександрович (Україна)
Коваленко Володимир Миколайович (Україна)
Козьолкін Олександр Анатолійович (Україна)
Корнацький Василь Михайлович (Україна)
Морозова Ольга Григорівна (Україна)
Негріч Тетяна Іванівна (Україна)
Ніколаїдес Ендрю Н. (Кіпр)
Новицька-Усенко Людмила Василівна (Україна)
Слонєцький Борис Іванович (Україна)
Соколова Лариса Іванівна (Україна)

Завідуюча редакцією

Хоморецька Івета Борисівна

Editorial board:

Zozulya Ivan S. (Editor-in-chief) (Ukraine)
Berezin Alexander E. (Ukraine)
Valipour Arschang (Austria)
Gibbs Trevor (Great Britain)
Gubergrits Natalya B. (Ukraine)
Ivanov Dmitry D. (Ukraine)
Flor-Henry Pierre (Canada)

Editorial council:

Volosovets Anton O. (Ukraine)
Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)
Kozyolkina Olexander A. (Ukraine)
Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)
Morozova Olga G. (Ukraine)
Nehrych Tetyana I. (Ukraine)
Nicolaiides Andrew N. (Cyprus)
Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)
Slonetsky Boris I. (Ukraine)
Sokolova Larisa I. (Ukraine)

Executive editor

Khomoretska Ivetta B.

Київ • МОРІОН • 2023

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ. ГЕПАТОЛОГІЯ

Печінкова енцефалопатія: міжнародний погляд
І.Л. Неміш 5

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Місце тіазидоподібного діуретика хлорталідону в лікуванні артеріальної
гіпертензії: дані оновлених настанов ESC (2023)
Т.Л. Можина 9

Персоналізована специфічна терапія мігрени: фокус на депресивні розлади 15

Сучасні лікарські засоби для фітотерапії: погляд лікаря та фармацевта
І.А. Зупанець, Н.П. Безугла, І.А. Отрішко, Г.М. Урсол 23

Вживання осеїн-гідроксиапатитового комплексу в лікуванні пацієнтів
із остеопорозом та порушеннями репаративного остеогенезу після
переломів кісток

А.В. Калашніков, Т.І. Осадчук, К.В. Вдовіченко,
О.В. Хиць, А.В. Ганул, Н.В. Калінін 29

Антитромбоцитарна терапія при гострому коронарному синдромі:
від розуміння патофізіології до ефективного та безпечного застосування 34

Медикаментозна терапія болю в нижній частині спини: оновлені рекомендації
ВООЗ (2023). Місце декскетпрофену та диклофену
Л.Я. Матвеева 38

Продовження лікування після невдачі із першим протинападним препаратом
Л.Б. Мар'єнко 43

Сучасний підхід до лікування уражень шкіри із посиленням зроговінням.
Практичні рекомендації
Д.С. Полякова 49

Блокатори β-адренорецепторів та артеріальна гіпертензія в умовах сьогодення
Л.М. Яковлева 53

Травматична хвороба: догоспітальна допомога
І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, А.І. Зозуля 58

РЕСПІРАТОРНИЙ ФОКУС

Інтерферони з позицій доказової медицини: можливості застосування
у профілактиці та лікуванні респіраторних захворювань
Г.В. Бекетова 63

Клінічно-патогенетичні особливості поєднання астма-ХОЗЛ перехресту
та цукрового діабету 2-го типу
В.О. Галицька, Г.Я. Ступницька 67

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вибір задньої методики роз'єднання анатомічних компонентів черевної стінки
при післяопераційних вентральних грижах гігантських розмірів
О.С. Маршутка 75

Палітра порушень сну: сучасна оптимізація терапії
О.Л. ТОВАЖНЯНЬСЬКА, І.О. ЛАПШИНА 79

Прогнозування формування алкогольної залежності в осіб
із посттравматичним стресовим розладом
О.С. Фітькало 84

Застосування ботулотоксину типу А у лікуванні бруксизму
О.Г. Терещук, Є.О. Гатальська 86

Параклінічні характеристики у пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки
в стадії загострення та ремісії
О.В. Демидас, Р.А. Стецюк, В.В. Варенюк 88

Analyzing real-world implementation hurdles of artificial intelligence
in healthcare diagnostic
O.R. Chaban 93

ПОДІЇ ТА КОМЕНТАРІ

XXV Конгрес IAOMS — Міжнародної асоціації щелепно-лицьових хірургів
І.С. Бродецький 97

Трансформація ролі лікаря сімейної практики в допомозі пацієнтам
онкологічного профілю (за матеріалами спільної з онкологами конференції)
Д.С. Полякова 100

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Випадок контузійного панкреонекрозу у хворого з мінно-вибуховою
травмою черевної порожнини
В.В. Скиба, М.М. Стець, С.Є. Бондар,
А.А. Штаєр, О.В. Левицька, А.Т. Тимошенко 105

РЕЦЕНЗІЯ

Рецензія на навчальний посібник О. Сіделковського
«Юридична гігієна медичних працівників», Київ 2023,
клініка сучасної неврології «Аксмед» 107



Печінкова енцефалопатія: міжнародний погляд

І.Л. Неміш

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Анотація. Згідно зі спільним визначенням Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver — EASL) та Американської асоціації з вивчення печінки (American Association for the Study of Liver Diseases — AASLD) 2014 р., термін «печінкова енцефалопатія» визначають як дисфункцію головного мозку, пов'язану з печінковою недостатністю та/або портосистемним шунтуванням крові. У рекомендаціях EASL 2022 р. зазначаються дані про те, що пацієнти з підозрою на печінкову енцефалопатію повинні пройти стандартизоване діагностичне обстеження, яке включає перелік необхідних лабораторних та інструментальних досліджень. У настановах окремим пунктом виділена роль амонію, вимірювання рівня якого варто проводити у пацієнтів з гострою печінковою енцефалопатією та захворюваннями печінки, оскільки нормальний його рівень ставить під сумнів діагноз печінкової енцефалопатії (рівень доказовості 4, сильна рекомендація). Основний принцип, який лежить в основі лікування печінкової енцефалопатії, полягає в зниженні концентрації амонію в плазмі крові шляхом зниження його продукції та прискореного його виведення з організму. Одним із шляхів виведення амонію з печінки головним чином шляхом стимуляції синтезу сечовини залишковими гепатоцитами та/або посилення синтезу глутаміну у м'язях є застосування L-орнітину-L-аспартату (оригінального препарату Гепа-Мерц, Мерц Фарма ГмБХ і Ко. КраА), ефективність застосування якого показана в серії клінічних випробувань. Таким чином, згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, важливою патогенетичною ланкою розвитку печінкової енцефалопатії є гіперамоніємія, корекція якої приведе до нормалізації нейропсихіатричного стану пацієнтів.

Ключові слова: гіперамоніємія, L-орнітин-L-аспартат, Гепа-Мерц, цироз печінки, печінкова енцефалопатія.

Вступ

Згідно зі спільним визначенням Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver — EASL) та Американської асоціації з вивчення печінки (American Association for the Study of Liver Diseases — AASLD) 2014 р., термін «печінкова енцефалопатія» визначають як дисфункцію головного мозку, пов'язану з печінковою недостатністю та/або портосистемним шунтуванням крові [1]. Печінкова енцефалопатія (ПЕ) — поширене нейропсихіатричне ускладнення, яке характеризується розвитком широкого спектра когнітивних порушень, вираженість яких варіює від легких порушень пам'яті до більш виражених психіатричних порушень, таких як дезорієнтація та кома [2]. Появу ознак ПЕ виявляють у близько 40% пацієнтів із цирозом печінки (ЦП), при цьому її розвиток відмічають також у хворих з ознаками портальної гіпертензії, алкогольною хворобою печінки та декомпенсацією неалкогольної жирової хвороби печінки [3].

Класифікація ПЕ

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення печінки AASLD 2014 р., класифікація ПЕ базується на основі даних про тяжкість основного захворювання печінки та/або наявності портосистемного шунтування, вираженості та тривалості психічних порушень і будь-яких встановлених провокуючих факторів її розвитку. Ця класифікація передбачає виокремлення ПЕ «типу А», зумовленого розвитком гострої печінкової недостатності, «типу В», причиною якого є наявність портосистемного шунтування крові за відсутності захворювань печінки, та «типу С», пов'язаного з виникненням ЦП у поєднанні чи без ознак портосистемного шунтування крові. За ступе-

нем тяжкості виділяють приховану ПЕ, при якій симптоми захворювання є легкого ступеня вираженості, проте наявні зміни за даними проведених нейропсихологічних та/або нейрофізіологічних тестів, та явну, яка визначається за наявності нейропсихіатричних порушень II ступеня або вище за критеріями West Haven. У контексті розгляду явної ПЕ виділяють епізодичну (рецидивну) ПЕ, що характеризується наявністю більше ніж одного епізоду ПЕ протягом 6 міс, або стійку, яка визначається при неможливості повернення пацієнта до нормального/вихідного нейропсихіатричного стану між епізодами ПЕ [4].

Діагностика прихованої та явної ПЕ

Прихована ПЕ відзначається у 30–70% пацієнтів із ЦП та асоціюється з низькою якістю життя та, що найважливіше, підвищеним ризиком розвитку явної ПЕ з часом. Діагностика прихованої ПЕ ґрунтується на проведеному більш ніж одного тестування, яке може бути нейропсихологічним та нейрофізіологічним. Золотим стандартом діагностики мінімальної ПЕ є психометрична шкала оцінки ПЕ (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score — PHES), проте також можуть використовуватися такі тести, як 1-хвилинний тест на назви тварин і комп'ютеризований тест EncephalApp Stroop [5]. У клінічній практиці діагностика явної ПЕ зазвичай проста, для якої прийнято використовувати критерії West Haven. Однак у пацієнтів з ПЕ та порушенням свідомості, у тому числі тих, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, варто також проводити оцінку стану свідомості за Шкалою коми Глазго [6].

У рекомендаціях Європейської асоціації з вивчення печінки EASL 2022 р. зазначаються дані про те, що пацієнти з підозрою на ПЕ повинні пройти стандартизоване діагностичне обстеження. Перелік необхідних лабораторних та інструментальних досліджень включає загальний ана-

ліз крові, визначення рівня глюкози у крові, електролітів, маркерів запалення (наприклад С-реактивного білка), амонію в крові, тиреотропного гормону та проведення візуалізації головного мозку. За необхідності можуть проводитися скринінг на прийом психотропних препаратів, люмбальна пункція для виключення менінгіту або енцефаліту та електроенцефалограма для виключення неконвульсивних нападів. Варто також враховувати наявність супутніх захворювань, які можуть характеризуватися симптомами, подібними до ПЕ [5].

У настановах окремим пунктом виділена роль амонію, який відіграє центральну роль у патофізіології ПЕ, рівень якого корелює з тяжкістю ПЕ [5]. Проте у пацієнтів без маніфестних ознак ПЕ і навіть без ознак захворювання печінки може відмічатися розвиток гіперамоніємії, при цьому підвищення його рівня можливе й після зникнення ознак ПЕ [7]. Однак експерти в рекомендаціях вказали про те, що вимірювання рівня амонію варто проводити у пацієнтів з гострою ПЕ та захворюваннями печінки, оскільки нормальний його рівень ставить під сумнів діагноз ПЕ (рівень рекомендацій 4, сильна рекомендація) [5].

Роль амонію в патогенезі ПЕ при ЦП

У патогенезі розвитку ПЕ при ЦП важлива роль належить впливу токсичних речовин на структурну та функціональну цілісність головного мозку, наявності первинної енергетичної недостатності головного мозку, активації прозапальних механізмів та дисбалансу центральної нейротрансмісії на користь надмірного нейроінгібування, опосередкованого гамма-аміномасляною кислотою.

У пацієнтів із ЦП відзначається портосистемне шунтування крові, яке в поєднанні зі зниженою метаболічною активністю гепатоцитів призводить до розвитку гіперамоніємії. Однак порушення виведення амо-

нію з печінки при ЦП запускає адаптивний шлях, який включає активацію гена, що кодує глутамінсинтетазу у скелетних м'язах та забезпечує виведення амонію у вигляді глутаміну (рисунок). Згідно з даними магнітно-резонансної спектроскопії пацієнтів із ЦП встановлено наявність підвищеної концентрації глутаміну в головному мозку, яка корелює зі ступенем тяжкості ПЕ [8]. Дані динамічного дослідження $^{13}\text{NH}_3$ -позитронно-емісійної томографії продемонстрували значне підвищення швидкості церебрального метаболізму амонію у пацієнтів із ЦП [9]. Амоній також є потужним інгібітором ферменту α -кетоглутаратдегідрогенази, що обмежує швидкість циклу трикарбонових кислот та призводить до порушення окиснення глюкози, виробництва лактату та створює загрозу для розвитку енергетичної недостатності головного мозку [10].

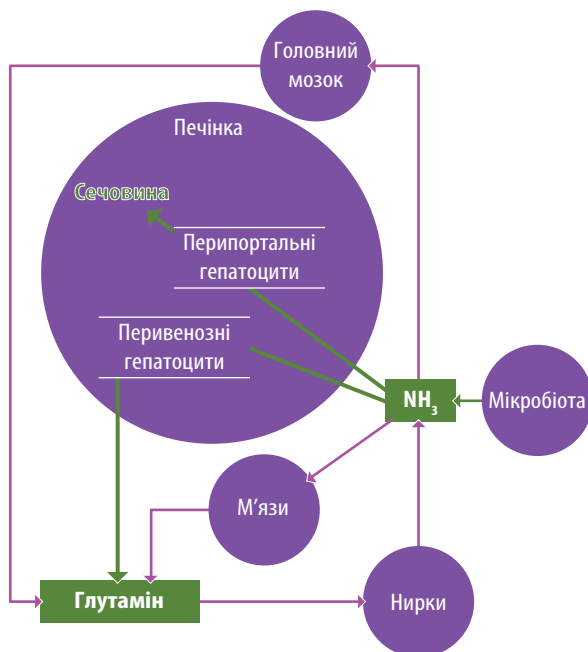
Менеджмент хворих на ЦП та ПЕ

Прихована ПЕ є сильним фактором ризику розвитку явної ПЕ, однак немає переконливих даних, які б підтверджували, що лікування прихованої ПЕ також призводить до зниження ризику розвитку явної ПЕ. Проте в рекомендаціях EASL 2022 р. зазначається, що при підозрі на приховану ПЕ можна призначати дисахариди, що не всмоктуються (та/або рифаксимін) (рівень рекомендацій 3, сильна рекомендація) [6]. У дослідженні А.В. Moreno-Cobos та співавторів (2022) наводяться дані про покращання показників шкали оцінки ПЕ — PHES після лікування L-орнітином-L-аспартатом, а також про настання ремісії захворювання у 88,2% пацієнтів із ЦП та мінімальною ПЕ за даними тесту PHES. Тобто L-орнітин-L-аспартат ефективний у поліпшенні когнітивної діяльності та усуненні дуже ранніх змін у пацієнтів із ЦП та мінімальною ПЕ за даними оцінки тесту PHES [11].

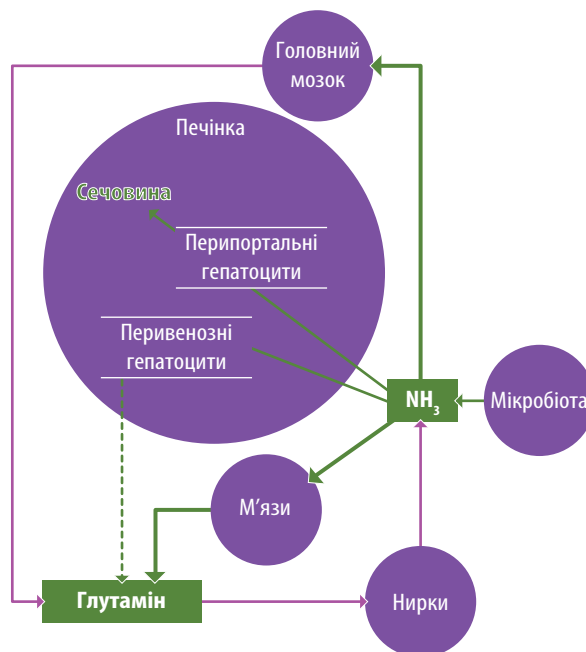
Згідно з настановами EASL 2022 р., первинним втручанням у пацієнтів з явною ПЕ є пошук і корекція будь-

Рисунок Схематичне зображення концепції міжорганного обміну амонію при нормальних фізіологічних умовах та у хворих на ЦП та ПЕ [10]

Норма



ПЕ при цирозі печінки





яких провокуючих факторів її розвитку, таких як шлунково-кишкова кровотеча, інфекція, закріп та ін. Показано, що швидка зупинка кровотечі зі шлунково-кишкового тракту та усунення закріпу у пацієнтів з ПЕ сприяють швидшому одужанню після епізоду явної ПЕ [6]. Ознаки явної ПЕ у пацієнта з ЦП не є абсолютним показанням до госпіталізації хворого у відділення інтенсивної терапії, оскільки її поява є потенційно повністю зворотною. У хворих на ПЕ III–IV ступеня та балами за Шкалою коми Глазго <8, рекомендується лікування у відділенні інтенсивної терапії з подальшою інтубацією дихальних шляхів для запобігання розвитку аспірації. У цієї групи пацієнтів важливим є і поповнення білково-енергетичної недостатності шляхом парентерального харчування чи годування через назогастральний зонд [12]. У пацієнтів із рецидивуючою/персистуючою ПЕ можна розглядати можливість заміни тваринного білка рослинним і молочним білком за умови врахування його переносимості пацієнтом та збереження добової норми споживання білка на добу (рівень рекомендацій 4, слабка рекомендація). Достатня кількість білка в раціоні є важливою з точки зору запобігання розвитку саркопенії [6]. Хворим на ПЕ зі шлунково-кишковою кровотечею і дисфункцією моторики шлунково-кишкового тракту рекомендовано внутрішньовенне введення харчових добавок (розчину глюкози та амінокислот з високим розгалуженим ланцюгом та низькою концентрацією ароматичних амінокислот). Проте введення амінокислот протипоказане при тяжкій дисфункції печінки з вираженою гіпербілірубінемією та низькою активністю протромбінового часу, оскільки надмірне навантаження організму азотом посилює гіперамоніємію та вираженість коми [12].

У настановах AASLD і EASL рекомендують призначати дисахарид лактулозу, що не всмоктується, як терапію 1-ї лінії для лікування епізоду явної ПЕ. Лактулозу слід призначати у відповідній дозі для підтримки необхідної частоти випорожнень на добу (>2). Варто уникати надмірного використання лактулози, оскільки це може спричинити розвиток таких ПЕ, як діарея, зневоднення та гіпо- або гіпернатріємія, що може спровокувати новий епізод розвитку ПЕ [5]. Антибіотик, що не всмоктується (рифаксимін), є антибіотиком 1-ї лінії для лікування ПЕ з гіперамоніємією в усьому світі, призначення якого рекомендовано у випадку, коли застосування дисахаридів не сприяє зменшенню вираженості гіперамоніємії. Згідно з рекомендаціями AASLD та EASL, показанням до призначення рифаксиміну є наявність прихованої або явної ПЕ [4, 6]. Тобто дія рифаксиміну та лактулози спрямована на зниження продукції амонію в кишечнику.

Іншим шляхом активації виведення амонію з печінки є застосування L-орнітину-L-аспартату (оригінального препарату Гепа-Мерц) [13], механізм дії якого спрямований на стимуляцію синтезу сечовини залишковими гепатоцитами та/або посилення синтезу глутаміну у м'язях. Показанням до призначення цього лікарського засобу є наявність ускладнень, які виникли внаслідок порушення детоксикаційної функції печінки з ознаками прихованої або явної ПЕ. На фармацевтичному ринку України оригінальний препарат Гепа-Мерц представлений у формі гранул у саше-пакетиках по 5 г, в якому міститься 3 г L-орнітину-L-аспартату та 2 г допоміжних речовин, а також у формі ампул по 10 мл, які місять 5 г активної речовини, яку слід змішувати з розчином для інфузії перед внутрішньовенним введенням.

Ефективність оригінального препарату Гепа-Мерц продемонстрована в серії клінічних досліджень, в яких також зазначали, що можливими побічними ефектами при його застосуванні є порушення з боку шлунково-кишкового тракту та імунної системи. Так, у клінічному випробуванні S.S. Sidhu та співавторів (2018) показано, що застосування L-орнітину-L-аспартату в дозі 30 г на добу в поєднанні з лактулозою та цефтріаксоном сприяло зменшенню вираженості ПЕ протягом 1–4 днів його призначення при порівнянні з плацебо. У пацієнтів, які отримували внутрішньовенну інфузію L-орнітину-L-аспартату, відмічали значно меншу тривалість перебування в лікарні та нижчий рівень амонію у плазмі крові порівняно з плацебо [14]. A. Jain та співавтори (2022) проводили оцінку ефективності внутрішньовенного введення L-орнітину-L-аспартату у пацієнтів із ЦП та ПЕ III–IV ступеня. У групі отримання L-орнітину-L-аспартату, лактулози та рифаксиміну виявили більш значне зменшення вираженості ПЕ, скорочення періоду до одужання та зниження рівня 28-денної смертності порівняно з хворими, яким призначали плацебо, лактулозу та рифаксимін. У групі хворих, які отримували L-орнітин-L-аспартат, відзначали більш виражене зниження рівня амонію в плазмі крові, інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлини- α , ніж в осіб, яким призначали плацебо. Виживаність пацієнтів за методикою Каплана — Мейера у пацієнтів, які отримували L-орнітин-L-аспартат, була на 44% вищою, ніж у хворих, яким призначали плацебо [15]. У метааналізі R.F. Butterworth та співавторів (2019) показано, що пероральне застосування L-орнітин-L-аспартату у пацієнтів із ЦП та ПЕ супроводжувалося більш вираженим покращанням психічного стану та зниженням рівня амонію у крові порівняно з плацебо [16].

Остаточним методом лікування ПЕ є трансплантація печінки. Екстрена трансплантація печінки у пацієнтів із тяжкою ПЕ на тлі гострої печінкової недостатності зазвичай призводить до швидкого зникнення ПЕ разом із помітним поліпшенням показників виживаності. Згідно з рекомендаціями EASL 2022 р., пацієнтів з рецидивуючою або стійкою ПЕ варто розглядати як кандидатів для проведення трансплантації печінки. При цьому перший епізод явної ПЕ у пацієнта повинен спонукати лікарів до направлення до трансплантологічного центру для оцінки необхідності проведення трансплантації (рівень рекомендацій 5, сильна рекомендація) [6]. У настановах також зазначається про те, що в якості вторинної профілактики ПЕ після першого епізоду явної ПЕ рекомендовано призначати лактулозу, яку необхідно титрувати для нормалізації частоти випорожнень на добу (рівень рекомендацій 1, сильна рекомендація). В якості вторинної профілактики рекомендовано пацієнтам, в яких після першого епізоду ПЕ відмічали ≥ 1 додаткового епізоду явної ПЕ протягом 6 міс, на додаток до лактулози призначати рифаксимін (рівень рекомендацій 2, сильна рекомендація). Варіантом покращання результатів лікування у стабільних пацієнтів із ЦП та рецидивуючою/персистуючою ПЕ та прогностичним індексом термінальної стадії захворювання печінки (Model of End-stage Liver Disease) <11 балів, є облітерація доступних портосистемних шунтів (рівень рекомендацій 4, слабка рекомендація) [6].

Таким чином, у світлі сучасних настанов особлива увага приділена корекції гіперамоніємії, яка є однією з важливих патогенетичних ланок нормалізації нейропсихіатричного стану пацієнтів із ЦП та явною ПЕ.



Список використаної літератури

1. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. (2014) Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, 60(2): 715–735.
2. Elsaid M.I., Rustgi V. K. (2020) Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin. Liver Dis.*, 24(2): 157–174. doi: 10.1016/j.cld.2020.01.001.
3. Tapper E.B., Henderson J.B., Parikh N.D. et al. (2019) Incidence of and risk factors for hepatic encephalopathy in a population-based cohort of Americans with cirrhosis. *Hepatology. Commun.*, 3: 1510–1519.
4. American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver (2014) Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J. Hepatology*, 61(3): 642–659. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.042.
5. Louissaint J., Deutsch-Link S., Tapper E.B. (2022) Changing epidemiology of cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Clin. Gastroenterol. Hepatology*, 20(8): S1–S8.
6. Montagnese S., Rautou P.E., Romero-Gómez M. et al. (2022) EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J. Hepatology*, 77(3): 807–824.
7. Nicolao F., Efrati C., Masini A. et al. (2003) Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J. Hepatology*, 38(4): 441–446. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00436-1.
8. Laubenberger J., Haeussinger D., Bayer S. et al. (1997) Protein magnetic resonance spectroscopy of brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology*, 112: 1610–1616.
9. Lockwood A.H., Weissenborn K., Butterworth R.F. (1997) An image of the brain in patients with liver disease. *Curr. Opin. Neurol.*, 10: 525–533.
10. Butterworth R.F. (2019) Hepatic encephalopathy in cirrhosis: pathology and pathophysiology. *Drugs*, 79(Suppl. 1): 17–21.
11. Moreno-Cobos A.B., Higuera-de la Tijera F., Hinojosa-Segura C.I. et al. (2022) Short-term efficacy and safety of L-ornithine L-aspartate therapy in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: a real-life cohort study. *Ann. Hepatology*, 27: 100783.
12. Suzuki K., Kato A., Takikawa Y. (2019) Therapeutic Strategies and Current Management for Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis. *OBM Hepatology. Gastroenterology*, 3(3): 18. doi: 10.21926/obm.hg.1903027.
13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bonn, 18. Dezember 2018; The Federal Institute for Drugs and Medical Devices herewith confirms that the medical product: Hepa-Merz Infusionslösungs-Konzentrat Approval no.:6718536.00.01; the register no.: H1388.
14. Sidhu S.S., Sharma B.C., Goyal O. et al. (2018) L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 67(2): 700–710.

Відомості про автора:

Неміш Ірина Любомирівна — доктор філософії, кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.
E-mail: iranemish@ukr.net

15. Jain A., Sharma B.C., Mahajan B. et al. (2022) L-Ornithine-L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: a double-blind randomized controlled trial. *Hepatology*, 75(5): 1194–1203. doi: 10.1002/hep.32255.
16. Butterworth R.F. (2019) L-Ornithine L-aspartate: multimodal therapeutic agent for hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J. Pharmacol. Pharm. Res.*, 2(3): 1–7.

Hepatic encephalopathy: an international perspective

I.L. Nemish

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract. According to the 2014 European Association for the Study of the Liver (EASL) and the American Association for the Study of the Liver (AASLD) joint recommendations, the term «hepatic encephalopathy» is defined as brain dysfunction associated with liver failure and/or porto-systemic blood shunting. In the 2022 EASL guidelines is noted that patients with suspected hepatic encephalopathy should undergo a standardized diagnostic examination that includes a list of necessary laboratory and instrumental examinations. In guidelines is highlighted the role of ammonia, the level of which should be measured in patients with acute hepatic encephalopathy and liver disease, as its normal level casts doubt on the hepatic encephalopathy diagnosis (level of evidence 4, strong recommendation). The main principle underlying the treatment of hepatic encephalopathy is reducing the ammonia level in the blood by reducing its production and its accelerated removal from the body. One of the ways to remove ammonia from the liver by stimulating the synthesis of urea by residual hepatocytes and/or increasing the synthesis of glutamine in the muscles is the use of L-ornithine-L-aspartate (original drug Hepa-Merz, Merz Pharma GmbH&Co. KGaA), the effectiveness of which has been shown in a series of clinical trials. Thus, according to modern international recommendations, an important pathogenetic link in the development of hepatic encephalopathy is hyperammonemia, the correction of which will lead to the normalization of the neuropsychiatric condition of patients.

Key words: hyperammonemia, L-ornithine-L-aspartate, Hepa-Merz, liver cirrhosis, hepatic encephalopathy.

Information about the author:

Nemish Iryna L. — Doctor of Philosophy, Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
E-mail: iranemish@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 04.12.2023

Прийнято до друку/Accepted: 06.12.2023