



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **105586**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 39/395 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 09409**

(22) Дата подання заявки: **30.09.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.03.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.03.2016, Бюл.№ 6**

(72) Винахідник(и):

**Манжалій Еліна Георгіївна (UA),
Никула Тарас Денисович (UA),
Кондратюк Віталій Євгенійович (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

(57) Реферат:

Спосіб лікування печінкової енцефалопатії включає застосування базисної терапії. Додатково призначають препарат Холін альфосцерату (Гліатилін) по 4 мл (1 ампула містить 1000 мг Холіну альфосцерату) внутрішньовенно щоденно № 10. Потім хворі продовжують прийом препарату в капсулах 800 мг/добу 1 місяць.

UA 105586 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме - внутрішніх хвороб, неврології, гастроентерології та призначена для лікування печінкової енцефалопатії у хворих на хронічні захворювання печінки.

Печінкова енцефалопатія є частим ускладненням і одним із найбільш виснажливих проявів захворювань печінки, серйозно впливає на життя пацієнтів та їх опікунів. Крім того, когнітивні порушення, пов'язані з результатами гепатитів та цирозів, потребують використання додаткових ресурсів охорони здоров'я, ніж інші прояви захворювань печінки. У хворих на цироз печінки печінкова енцефалопатія зустрічається у 50-80 % хворих, з них виражені клінічні ознаки неврологічних і психічних порушень зустрічаються тільки у 40-46 % хворих, а у 70-78 % зустрічається латентна (клінічно прихована) форма перебігу печінкової енцефалопатії та є найбільш частим ускладненням захворювання печінки незалежно від його етіології. Прогрес в цій області був утруднений через складний патогенез захворювання, який ще не повністю з'ясований [5, 6].

Одним з основних положень патогенезу печінкової енцефалопатії є те, що азотовмісні речовини, які утворюються в кишечнику, негативно впливають на мозкову функцію. Механізм токсичної дії аміаку на мозок і організм в цілому, вочевидь, пов'язаний з пригніченням обміну амінокислот (реакції трансамінування) і, отже, синтезу з них нейромедіаторів (ацетилхоліну, дофаміну та інш.), алкалозом, гіпоксією і гіпоенергетичним станом, від якого, головним чином страждає головний мозок [3, 4].

Меркаптани являють собою продукти бактеріального гідролізу амінокислот, що містять сірководень (метіонін, цистеїн, цистин), і переважно локалізуються в товстому кишечнику. В нормі їх знешкодження відбувається в печінці [7, 8]. Підвищення концентрації аміаку збільшує чутливість серотонінових рецепторів, які беруть участь в регуляції сну і поведінки, не виключається його пряма дія на функціонування нервової тканини.

Не вирішена проблема ефективного методу лікування печінкової енцефалопатії. Стандартні схеми, які застосовуються, не приносять бажаного результату. Вживаність хворих на печінкову енцефалопатію 0-1 стадії при сучасній госпіталізації і терапії наближується до 100 %, але при 2 стадії 60-75 %, а при 3-4 стадії до 30 % і всього лише 10-20 % пацієнтів не гинуть після першого епізоду печінкової коми.

Тому багатофакторний механізм розвитку печінкової енцефалопатії передбачає комплексний підхід у виборі схеми лікування, що зумовлює доцільність використання не тільки усунення провокуючих факторів, проведення заходів, спрямованих на зниження утворення аміаку в кишечнику: (дієта із зниженням вмісту тваринного білка, призначення рифаксиміну, препаратів лактулози), препаратів, регулюючих механізми знешкодження аміаку та які зменшують його продукцію в кишечнику, а й призначення препаратів, які стимулюють метаболічні процеси в тканинах мозку та приводять до відновлення свідомості та мислення.

Таким вимогам найбільш близький Холін альфосцерат (Гліатилін). Препарат являє собою сполуку, яка може проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Механізм дії препарату заснований на тому, що при потрапленні в організм під дією ферментів відбувається його розщеплення на холін і гліцерофосфат: холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну одного з основних медіаторів нервового збудження; гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) мембрани нейронів. Крім того, Холін альфосцерат бере участь в анаболічних процесах, які відповідають за мембранний фосфоліпідний і гліцероліпідний синтез, що позитивно впливає на функціональний стан мембранних структур клітин, покращує цитоскелет нейронів та збільшує масу нейрональних органел. Холін альфосцерат сприяє покращанню передачі імпульсів в холінергічних нейронах, позитивно впливає на еластичність мембран нервових клітин, а також на функцію рецепторів. Препарат покращує кровообіг в судинах головного мозку, стимулює метаболічні процеси в тканинах мозку та приводить до відновлення свідомості у хворих з порушеннями функціонування мозку. Надає профілактичну і терапевтичну дію при зміні фосфоліпідного складу нейронних мембран і зниженні холінергічної активності, які є патогенетичними факторами психоорганічного синдрому. Холін альфосцерат покращує передачу нервових імпульсів в холінергічних нейронах, позитивно впливає на пластичність нейронних мембран і функцію рецепторів.

При введенні препарату в середньому абсорбується практично 88 % дози. Він накопичується переважно в головному мозку (45 % від концентрації препарату в крові), легенях і печінці.

Відомий спосіб лікування енцефалопатії при фульмінантній печінковій недостатності узятий нами за найближчий аналог [1], який включає обмеження в прийомі білків, прийомі лактулози. Але цей спосіб має наступні недоліки: не коригує сечовиноутворювальну функцію печінки, не

усуває дисбалансу амінокислот та направлений тільки на зменшення рівня аміаку, що утворюється в кишечнику.

Аналогом корисної моделі є спосіб лікування печінкової енцефалопатії [2] оснований на використанні препарату з гіпоамоніємічним впливом, діючою речовиною якого є сіль двох амінокислот L-орнітину та L-аспартату. L-донітину-L-аспартат спричиняє гіпоазотемічну і дезінтоксикаційну дію, основу, в першу чергу, на прямій фізіологічній стимуляції процесів детоксикації. Поряд з цим, L-орнітин-L-аспартат має гепатозахистні, антиоксидантні та мембрано-стабілізувальні властивості, тобто, є ефективним гепатопротектором.

Завдяки зазначеним фармакологічними властивостям L-орнітину-L-аспартат зменшує прояви печінкової енцефалопатії, запобігає набряку головного мозку, сприяє відновленню функціонального стану печінки, збільшує синтез протеїнів, зменшує цитолітичний та холестатичний синдроми, пригнічує катаболізм білків у м'язах, нормалізує амінокислотний баланс організму, відновлюючи його вміст у крові, нормалізує портопечінкову гемодинаміку.

Недоліком цього способу є те, що використовують препарати, спрямовані на гепатопротекцію з метою нормалізації вищевказаних показників, не враховуючи іншу дію - покращання кровообігу в судинах головного мозку, стимулювання метаболічних процесів у тканинах мозку, вплив на когнітивні функції, що приводить до відновлення свідомості у хворих з порушеннями функціонування мозку. Недоліком також є те, що до комплексу патогенетичної терапії з метою пригнічення амонієпродукуючої кишкової мікрофлори не включений антибіотик рифаксимін.

Недоліком найближчого аналога є те, що не враховується стадія печінкової енцефалопатії, і спосіб розрахований на застосування препаратів тільки у хворих з явною печінковою енцефалопатією, і не враховується перебіг захворювання у хворих з латентною або прихованою печінковою енцефалопатією, а відомо, що з прогресуванням хронічного захворювання печінки зміни з боку центральної нервової системи не тільки поглиблюються, а й стають небезпечними і можуть призвести до печінкової коми і до незворотних процесів (табл. 1).

Спосіб, що заявляється, вирішує задачу підвищення якості лікування печінкової енцефалопатії при хронічному захворюванні печінки, скорочення строків лікування шляхом впливу на патогенетичні чинники.

Технічний результат, що досягається, полягає у забезпеченні підвищення ефективності лікування за рахунок призначення нейропротектора, який відновлює порушення функціонування мозку.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає застосування базисної терапії, згідно з корисною моделлю, додатково призначають препарат Холін альфосцерат (Гліатилін) по 4 мл (1 ампула містить 1000 мг Холін альфосцерату) внутрішньовенно щоденно № 10, потім хворі продовжують прийом препарату в капсулах 800 мг/добу 1 місяць

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у наступному: додаткове застосування в комплексній терапії Холін альфосцерату дозволяє покращити лікування за рахунок нівелювання патологічної неврологічної симптоматики і покращання когнітивних функцій, зменшення клінічних проявів захворювання, швидшого відновлення свідомості, зменшення або зникнення лабораторних та інструментальних ознак прогресування печінкової енцефалопатії, що дає можливість прискорити одужання хворих, знизити кількість ускладнень, продовжити термін ремісії захворювання. Таким чином, ефективність лікування підвищується на 38 %.

Таблиця 1

Порівняння ознак найближчого аналога та корисної моделі

Ознака	Корисна модель (додаткове призначення Гліатиліну)	Найближчий аналог (базисне лікування)
Клінічна ефективність	виражена	помірна
Вплив на когнітивні розлади	помірний	незначний
Вкорочення латентного періоду Р300	помірне	незначне
Вплив на патологічну неврологічну симптоматику	виражений	незначний
Вплив на латентну або приховану ПЕ	виражений	незначний
Вплив на метаболічні процеси в тканинах мозку	виражений	незначний
Вплив на цитоскелет нейронів та масу нейрональних органел	виражений	не впливає

Спосіб здійснюється наступним чином: Хворому призначають базисну терапію: L-орнітин-L-аспартат по 10 мл внутрішньовенно краплинно 10 днів, лактулозу (індивідуальне дозування) та рифаксимін 800 мг/добу впродовж 4 тижнів і додатково призначають Холін альфосцерат по 4 мл внутрішньовенно № 10, потім хворі продовжували прийом в капсулах 800 мг/добу 1 місяць.

Ефективність та безпечність терапії печінкової енцефалопатії у хворих з хронічним захворюванням печінки доведена шляхом клінічних досліджень. Обстежено 51 хворий, середній вік 49,4±5,8 років. Давність захворювання склала від 5 до 12 років. В обстеження були включені дорослі пацієнти з цирозом печінки та гепатитом з переходом в цироз з двома і більше документованими епізодами печінкової енцефалопатії ступеня 1, 2 за критеріями West Haven протягом останніх 6 місяців, із яких не менше одного мали місце впродовж останніх 3 місяців. Серед обстежених - 49 % хворих на цироз печінки HCV-етіології, з них - у 34 % виявлений зв'язок з токсичним ураженням печінки, пов'язаним із супутнім алкоголізмом чи наркоманією та 45 % - з алкогольним цирозом печінки. Функція печінки оцінена за шкалою Child-Pugh: Іст. - у 34 %, ІІ - у 45 %, ІІІ - у 11 %.

Верифікували діагноз печінкова енцефалопатія на основі клінічних симптомів, визначення рівня аміаку сироватки крові, проведення тесту зв'язку чисел, комплексу нейропсихологічного обстеження (шкала депресії Бека, шкала тривожності Спілбергера-Ханіна, Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), електроенцефалографії (ЕЕГ) з методикою когнітивно визваних потенціалів (КВП) Р300, консультації невропатолога, нарколога. Для оцінки ступеня важкості печінкової енцефалопатії використовували критерії West Haven (WH).

Хворі з печінковою енцефалопатією були розподілені на 2 групи: основну (n=34), які отримували базову терапію з Холін альфосцератом і контрольну групу (n=17), які отримували лише базову терапію без Холін альфосцерату. Дослідження показали, що лікування за способом, що заявляється, ефективніше, ніж за відомим способом-найближчим аналогом. Хворі основної групи на 10 добу лікування стали виконувати тест на цифрову послідовність швидше на 26,1±1,2 с, а контрольної групи на 12,5±1,4 с ($P<0,05$). Тривалість виконання теста ліній зменшилась в основній групі на 27,7±2,3с, а в контрольній групі на 11,2±1,1.

В основній групі відмічалось достовірне покращання, яке корелювало із змінами на ЕЕГ. До лікування зниження α -ритму виявляли в основній групі у 87 % хворих, після лікування у 42 % ($P<0,05$). В контрольній групі у 79 % до лікування і 69 % після лікування відповідно ($P<0,05$). Наявність 9-хвиль відмічали в основній групі до лікування у 51 % хворих, після лікування у 24 %. В контрольній групі 0-хвилі реєструвались у 53 % хворих, а після лікування у 47 % ($P<0,05$).

Ефективність лікування оцінювалась через 4 тижні за сумарним позитивним ефектом, вираженому у відсотках ($p \pm mp$). Ефективність лікування в основній групі хворих була вище на 29,8 % ($p<0,05$) випадків у порівнянні з контрольною групою, котра отримувала лише базову терапію (відповідно 92,9±3,4 % і 63,1±2,7 %, $\chi^2=10,9$; $p<0,001$), що проявилось у зменшенні патологічної неврологічної симптоматики, покращанні когнітивних функцій. Зменшення загального бала по МШОКФ також досягло достовірних різниць ($p<0,05$) - прослідковувалось достовірне покращання конструктивного праксису, мовної продукції, а покращання пам'яті носило характер позитивної тенденції ($p=0,06$).

У 82 % хворих основної групи через 10 днів від початку введення препарату відмічалась позитивна динаміка у вигляді зменшення астеничного синдрому, емоційної лабільності, в той час як у контрольній групі позитивна динаміка встановлена тільки у 37 % випадків.

Конкретні приклади застосування.

Приклад: Хворий К., 43 р.н., був направлений на лікування в гастроентерологічне відділення консультативно-діагностичного центру Подільського району м. Києва зі скаргами на напади тремору, загальну слабкість, болі в нижніх кінцівках, відчуття важкості в епігастрії, метеоризм, печію, сухість та гіркоту в роті, почервоніння шкіри в ділянці гомілок, забудькуватість, підвищену тривожність та дратівливість, сонливість вдень і безсоння вночі. За останні 3 місяці хворий відмічав два такі напади різкої слабкості, дрібнорозмахистого тремору, запаморочення, головокружіння, підвищену пітливість, відсутності концентрації уваги та пам'яті. З анамнезу відомо: хворіє на захворювання печінки з 2000 року, коли вперше проходив лікування в стаціонарі гастроентерологічного відділення з діагнозом: Хр. гепатит з переходом в цироз печінки з вираженою активністю і печінково-клітинною недостатністю. Гепатоспленомегалія. Також 2 рази проходив курси лікування від алкоголізму в реабілітаційному центрі. Лікування в яких не давало позитивного результату. Хворий не вживав алкоголь тільки на період лікування в центрі і місяць після лікування. До надходження в нашу клініку зі слів хворого та родичів він вживав кожен день кріпкі напої в дозі 200-400 мл. Через 15 років в 2015 році хворому виставлено діагноз: Алкогольний цироз печінки, клас А по Чайлд-Пью, з помірно-вираженою активністю і печінково-клітинною недостатністю, F3-4. Гепатоспленомегалія. Печінкова

енцефалопатія 1 ступеня, з приводу якого лікувався в стаціонарно та спостерігається амбулаторно. Погіршення стану відмічає протягом останніх шести місяців (різко в об'ємі почав збільшуватися живіт), а особливо наростання слабкості, зниження пам'яті, зміни чутливості, диспепсичні прояви, зміни на шкірі. Був госпіталізований у гастроентерологічне відділення КНП

5 КДЦ Подільського району м. Києва для вибору тактики лікування.

На момент госпіталізації загальний стан хворого середньої важкості, свідомість: незначна відсутність усвідомленості власних дій, ейфорія сонливість, забудькуватість, Положення активне. Незначна шаткість при ході. Об'єктивні дані: Астенічного типу складу, індекс маси тіла - 15,0 кг/м²; пульс 90 уд./хв., АТ-115/70 мм рт. ст., частота дихальних рухів 22 в 1 хв. Шкіра суха, блідо-жовтого кольору, "судинні зірочки" на верхній частині тулуба, склери та видимі слизові

10 оболонки іктеричні, розширення капілярів обличчя, на шкірі гомілок червоні петехії; живіт - незначно збільшений у розмірі за рахунок починаючого асцити. Печінка виступає із під реберної дуги + 3 см. Край щільний, бугристий, чутливий при пальпації. Перкуторно - тупий звук у латеральних ділянках живота. Аускультативно - шум у ділянці пупка. Пастозність гомілок і стоп.

15 Атрофія м'язів верхніх і нижніх кінцівок. Діурез близько 900 мл. Випорожнення регулярні.

В неврологічному статусі хворого відмічались дрібнорозмахистий тремор, зміна почерку, незв'язаність, млявість мови, неухважність, труднощі з концентрацією уваги, але на питання відповідає повільно правильно порушення рахунку (складання), пірамідна недостатність у вигляді пожвавлення сухожильних рефлексів та анізорефлексії, шаткість при ході, інтенція при виконанні координаторних проб, нестійкість в позі Ромберга, також зафіксовані порушення чутливості у вигляді дистальної полінейропатії.

20 На соноеластографії показники еластичності паренхіми печінки у хворого склали 17,5±1,3 кПа, що відповідає стадії фіброзних змін F3-4 за шкалою Metavir. ЕФГДС показала наявність гастропатії. ЕЕГ з Р300 зафіксувала наявність дифузних змін біоелектричної активності

25 головного мозку у вигляді сповільнення альфа ритму 7,8 Гц та зниження його індексу на 20,4 %. Відмічається значне зниження когнітивного компонента та його амплітуди з двох сторін, та підвищення латентних періодів С4-382 мс, С3 - 377 мс (при віковій нормі до 344 мс).

Загальний та біохімічний аналізи крові: Заг. білірубін - 31,4 мкмоль/л, АЛТ - 134 Од/л, АСТ - 340 Од/л, ГГТП - 710 Од/л, загальний білок - 55 г/л, альбуміни - 35 г/л, тимолова проба - 6 од, протромбіновий індекс - 70 %, сечовина - 6,6 ммоль/л, креатинін - 100,7 мкмоль/л; аміак - 54 мкмоль/л; гемоглобін - 120 г/л, еритроцити - 4,06×10¹²/л, лейкоцити - 6,2×10⁹/л, ШОЕ - 26 мм/год., тромбоцити - 140 тис. ІgА-3,2 г/л.

По шкалі Спілбергера-Ханіна виявлена підвищена особистісна тривожність - 54 і ситуативна тривожність - 49, показники опитувальника САН трохи знижені: самопочуття - 3,0, активність - 3,1, настрої - 2,4. Час для проходження тесту зв'язку чисел становить 96 секунд, що відповідає I-II ступеню печінкової енцефалопатії. Скринінг на зловживання алкоголем (CAGE-тест):алкогольна залежність (4 бали), у випадку норми (менше 2 балів). Проведено консультацію невропатолога: печінкова енцефалопатія I ст. з когнітивними розладами та пірамідною недостатністю.

40 На основі клінічних та лабораторно-інструментальних ознак було встановлено такий клінічний діагноз: "Цироз печінки, алкогольної етіології клас А по Чайлд-Пью, з помірно вираженою активністю і печінково-клітинною недостатністю F 3-4 за шкалою Metavir в стадії субкомпенсації. Гепатоспленомегалія. печінкова енцефалопатія 1 ступеня.

Після призначеного курсу лікування стан хворого покращився: через 10 днів від початку введення препарату відмічалась позитивна динаміка у вигляді зменшення астенічного синдрому, підвищилась активність, працездатність та настрої. Хворий відмічає поліпшення самопочуття.

Хворий на 10 добу лікування став виконувати тест на цифрову послідовність швидше на 20 с. Тривалість виконання теста ліній зменшилась на 23 с.

50 Через 14 днів на фоні прийому Гліатиліну хворий став сконцентрованишим, зникла сонливість вдень і безсоння вночі.

Вже через 3 тижні лікування у хворого по МШОКФ відмічалось покращення виконання тесту на об'єм вільного запам'ятовування, зменшенням часу виконання тестів напам'ять як в зоровій, так і в слуховій рецепції, збільшенням мовної активності хворих, що істотно прискорило процес одужання.

55 В неврологічному статусі: сенсорні розлади відсутні, хворий задовільно виконує координатні проби, поза у позі Ромберга стійка, зменшились пірамідні порушення, покращилась чутливість у кінцівках.

Через 6 місяців було проведено повторний запис КЕЕГ. Відмічається позитивна динаміка у вигляді збільшення домінантної частоти до 8.3 Гц та індексу до 64,8 % альфа ритму; зональні

відмінності збережені (зона максимальної виразності в потиличних відділах). За даними КВП також спостерігається позитивна динаміка у вигляді відновлення показників латентності комплексу Р-300 до нормативних значень і збільшення амплітуди С3 - 322 мс, С4 - 327 мс.

Також покращились результати лабораторних методів обстеження: Заг. білірубін - 22,6 мкмоль/л, АЛТ - 62 Од/л, АСТ - 116 Од/л, ГГТП - 280 Од/л, загальний білок - 66 г/л, альбуміни - 47 г/л, тимолова проба - 6 од, протромбіновий індекс - 78 %, сечовина - 5,2 ммоль/л, креатинін - 76,0 мкмоль/л; аміак - 21 мкмоль/л; гемоглобін - 130 г/л, еритроцити - $5,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити - $6,8 \times 10^9$ /л, ШОЕ - 20 мм/год., тромбоцити - 150 тис, IgA - 2,2 г/л. По шкалі Спілбергера-Ханіна виявлена тенденція до зменшення показників особистішої тривожності - 28 та ситуативної тривожності - 25, показники опитувальника САН підвищились: самопочуття - 4,4; активність - 4,4, настрій - 4,2. Через 6 місяців хворий продовжував дотримуватися рекомендацій лікування, дієти та способу життя епізоду печінкової енцефалопатії та її прогресування не було виявлено.

Спосіб, що заявляється, був впроваджений в КНП КДЦ Подільського району м. Києва та в гастроентерологічному відділенні на базі Київської міської клінічної лікарні № 3.

Досвід використання способу, що заявляється, показав, що він відрізняється від традиційного способу, оскільки, суттєво впливає на одну з ланок патогенезу печінкової енцефалопатії, а саме сприяє активізації метаболічних процесів в тканинах мозку, сприяє відновленню клітинної мембрани, стимулює синтез нейромедіаторів, підвищує стійкість нейронів до гіпоксії, покращує проведення нервових імпульсів, тобто забезпечує метаболічний, нейропротекторний, антигіпоксичний, відновлювальний ефекти. Спосіб сприяє прискоренню інволюції неврологічної симптоматики, зменшення пірамідних, атактичних, чутливих порушень, приводить до відновлення свідомості і мислення, не викликає побічних ефектів, що забезпечує підвищення ефективності лікування хворих з ПЕ на фоні ХЗП.

Джерела інформації:

1. Надинская М.Ю., Подымова С.Д. Гепат-мерц (орнитин-аспартат) в лечении печеночной энцефалопатии при циррозе печени // Рос. журн. гастроэнтеро-, гепато- и колопроктологии. - 1999. - Т. 9, № 1. - С. 53-56.

2. Буеверов А.О., Маевская М.В. Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии // Клинический перспект. 5 гастроэнтерол. и гепатол. № 1. - 2005. - С. 25-30.

3. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции. // Болезни органов пищеварения. - 2001. - № 1. - С. 25-27.

4. Пат. № 88471 Україна, МПК (2014.01) А61К8/18 (2006.01) А61К38/00. Лікарський засіб у формі орального розчину для лікування хвороб органів травлення / Лисицький А.Г., Михайличенко О.А., Шевченко В.О. (Ua); Заявник і Патентовласник Лисицький А.Г., Михайличенко О.А (Ua). - № U 201400303: Заявл. 14.01.14; Опубл. 11.03.14. Бюл. № 5 - 3 С],

5. Мойсеєнко В.О. Особливості уражень езофагогастроудоденальної зони у хворих на хронічний гломерулонефрит, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання // Лікарська справа. - 1998. - № 4. - С. 12-15.

6. Никула Т.Д. Клінічна класифікація хронічного гломерулонефриту // Актуальные вопросы внутренней мед.: Матер. симпози., присвяченого 150-річчю каф. фак. тер. УДМУ. - Київ, 1994. - С. 237.

7. Никула Т.Д., Палієнко І.А. Фітотерапія в нефрології. - Київ: МОЗ України, ЦМК з ВМО, УДМУ. - 1995. - 224 с.

8. Рысс Е.С. Современные представления о хроническом гастрите (определение, механизмы развития, классификация, клиническая картина, лечение) Терап. арх. - 1999. - Т. 71. - № 2. - С. 7-13.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування печінкової енцефалопатії, що включає застосування базисної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають препарат Холін альфосцерату (Гліатилін) по 4 мл (1 ампула містить 1000 мг Холіну альфосцерату) внутрішньовенно щоденно № 10, потім хворі продовжують прийом препарату в капсулах 800 мг/добу 1 місяць.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601