

ПАНЬКІВ В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, м. Київ

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ ГЕПА-МЕРЦ (L-ОРНІТИН-L-АСПАРТАТ)

Упродовж останніх років спостерігається значне зростання поширеності цукрового діабету (ЦД). В Україні станом на початок 2012 року число зареєстрованих хворих на ЦД перевищило 1,264 млн осіб. Кількість хворих на цукровий діабет у світі (366 млн осіб) неухильно зростає і, за прогнозами, у 2030 р. може досягнути 552 млн.

ЦД становить серйозну медико-соціальну проблему, що стосується лікарів різних спеціальностей у зв'язку з ураженням практично всіх органів і систем організму, зокрема шлунково-кишкового тракту. Гіперглікемія, гіперліпідемія, порушення інших ланок обміну речовин нерозривно пов'язані з патологією основної біохімічної лабораторії організму — печінки.

Печінка — один із провідних органів регуляції вуглеводного та ліпідного обміну, депо глікогену, місце синтезу ліпопротеїнів дуже низької щільності. Порушення обміну речовин обов'язково асоціюється зі змінами функції печінки. Незважаючи на проведені дослідження з вивчення ЦД 2-го типу, його первинні (пускові) ланки та патогенез остаточно не з'ясовані. **ЦД 2-го типу в більшості випадків пов'язаний із розвитком інсулінорезистентності (ІР), що призводить до надмірної маси тіла.** Відомо, що ІР, окрім інших органів, розвивається і в печінці. Наслідком зниження чутливості гепатоцитів до інсуліну є зменшення глюконеогенезу та збільшення синтезу жирних кислот та ліпопротеїнів. Розвивається жирова дистрофія (стеатоз) печінки, збільшуються її розміри, виникає ферментативна недостатність. Синтез ліпопротеїнів дуже низької щільності призводить до посилення ліпідемії та атерогенності крові, розвитку та прогресування ожиріння. При стеатозі та склеротичних змінах печінки відбувається формування портальної,

а потім і системної гіпертензії. Зазначені ураження печінки пов'язані з усіма компонентами патогенезу ЦД 2-го типу, і це обов'язково слід враховувати при проведенні терапії.

Не будучи ендокринною залозою, печінка відіграє надзвичайно важливу роль у здійсненні метаболічних процесів (у взаємоперетворенні вуглеводів, білків, ліпідів і нуклеотидів) та потенціє розвиток метаболічних порушень при ЦД.

Клінічна практика засвідчує, що ураження печінки належать до однієї з найчастіших патологій у хворих на ЦД. Частота неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у пацієнтів із ЦД перебуває в межах від 34 до 74 %, а при поєднанні ЦД з ожирінням діагностується практично в усіх хворих. Серед хворих на НАЖХП на момент встановлення діагнозу 50 % мають неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), 19 % — цироз печінки. Розвиток ЦД негативно позначається на функціональному стані печінки, призводить до порушення обміну білків, жирів та інших речовин у гепатоцитах, що, у свою чергу, спричинює розвиток хронічних захворювань печінки.

До того ж, згідно з результатами популяційного дослідження Verona Diabetes Study, цироз печінки посідає четверте місце серед причин смерті хворих на ЦД. Показник відносної частоти летальних наслідків порівняно з частотою в загальній популяції для цирозу печінки становить 2,52 порівняно з 1,34 для серцево-судинних захворювань. У хворих на ЦД, які отримують препарати інсуліну, зазначений показник досягає 6,84. В іншому когортному проспективному дослідженні частота цирозу печінки як причини смерті хворих на ЦД становить 12,5 %.

При ІР у скелетних м'язах порушуються надходження глюкози та її засвоєння в клітинах. По-

Гепат-Мерц

глинання глюкози інсулінозалежними тканинами здійснюється за участю GLUT-4. З іншого боку, за умов ІР в порталну вену викидається значна кількість неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК), що найкоротшим шляхом досягають печінки. Один шлях засвоєння НЕЖК полягає у трансформації в глюкозу за допомогою процесів глюконеогенезу. Інший шлях утилізації НЕЖК — синтез тригліцеридів.

Упродовж тривалого часу для визначення уражень печінки у хворих на ЦД використовували різну термінологію: «діабетична гепатопатія», «жировий гепатоз», «жирова дистрофія печінки». Вивчення механізмів формування і прогресування морфофункціонального стану печінки при ЦД сприяло впровадженню терміну «неалкогольна жирова хвороба печінки», що об'єднує поняття «неалкогольний стеатоз» і «неалкогольний стеатогепатит», які мають спільні ознаки із синдромом ІР і відображають етапи розвитку патологічного процесу [1].

У хворих на ЦД 2-го типу спостерігаються практично всі захворювання печінки: НАЖХП, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), гостра печінкова недостатність. Крім того, установлення поєднання ЦД 1-го і 2-го типів із вірусним гепатитом С.

НАЖХП, або стеатогепатоз, — це синдромокомплекс взаємопов'язаних нозологій, складовими якого є стеатоз печінки, тобто нагромадження триацилгліцеридів та жирових включень у печінці понад 5 % від її маси. Стеатогепатит — запальна інфільтрація печінки на тлі жирової дистрофії гепатоцитів та фіброз, що можуть спричинити розвиток стеатогенного цирозу печінки. На даний час залишається актуальним розподіл на стадії розвитку жирового ураження печінки. За Міжнародною статистичною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), НАЖХП разом з алкогольною входить до рубрики «Жирова хвороба печінки».

НАЖХП — одне з поширених хронічних захворювань печінки, що передбачає наявність її жирової хвороби за відсутності зловживання алкоголем в анамнезі (< 20 г алкоголю/добу). Для НАЖХП притаманні гістологічні ознаки алкогольної хвороби печінки — від стеатозу (жирової інфільтрації печінки без запалення) до неалкогольного стеатогепатиту. НАСГ характеризується наявністю запалення, некрозу й фіброзу печінки на тлі переповнювання гепатоцитів жиром. Якщо донедавна НАСГ розглядався як доброякісний процес, то дослідження останніх років установили, що це захворювання може призвести до цирозу печінки з подальшим розвитком ГЦК.

Як бачимо, НАЖХП розглядається як самостійна нозологічна одиниця, для якої характерні підвищення активності печінкових ферментів у крові і морфологічні зміни в біоптатах печінки, подібні до змін при алкогольному гепатиті, — жирова дистрофія і запальна реакція; проте хворі на НАСГ не вживають алкоголь у кількостях, здатних спричинити ураження печінки.

Патогенез НАЖХП при ЦД залишається нез'ясованим. Стеатоз печінки відображує дисбаланс між захватом і синтезом жирних кислот печінкою, їх окисленням і виведенням. У хворих на ЦД 2-го типу спостерігається дисліпідемія, що характеризується підвищенням рівня тригліцеридів у плазмі, зниженням холестерину ліпопротеїнів високої щільності і переважанням малих субфракцій ліпопротеїнів низької щільності. Цей феномен спостерігається і у хворих на НАЖХП без ЦД. Центральною ланкою патогенезу стеатозу печінки вважається ІР, що призводить до ліполізу з подальшим підвищенням рівня циркулюючих вільних жирних кислот, які захоплюються печінкою як джерело енергії.

Перебіг НАЖХП подібний до алкогольної хвороби печінки. Прогресування процесу від стеатозу до стеатогепатиту й цирозу печінки, а в частини хворих — ГЦК потребує багато років. Прогноз погіршується з кожною подальшою стадією захворювання. ЦД 2-го типу розглядається як предиктор тяжкого перебігу НАЖХП. Регулярне проведення біопсії печінки та неінвазивне визначення маркерів фіброзу печінки — основні дослідження для визначення прогнозу захворювання (G.N. Levinthal, A.S. Tavill, 2008).

За результатами численних досліджень, поширеність гепатоцелюлярної карциноми серед хворих на ЦД у 4 рази перевищує аналогічний показник у загальній популяції. Патогенетична послідовність подій, що призводять до гепатоцелюлярної карциноми, включає ІР, підвищений ліполіз, накопичення ліпідів у гепатоциті, оксидативний стрес й ураження клітини, за якими настають прокарциногенні процеси — фіброз і клітинна проліферація [1].

Частота гострої печінкової недостатності у хворих на ЦД становить 2,31 на 10 тис. осіб проти 1,44 на 10 тис. у загальній популяції.

Враховуючи той факт, що принаймні в половині всіх хворих на ЦД 2-го типу діагностується НАЖХП, таким пацієнтам обов'язково слід проводити дослідження рівнів аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ). Необхідно цілеспрямовано обстежувати таких осіб із підозрою на НАЖХП або НАСГ, особливо при ви-

Гепат-Мерц

явленні порушень функціональних проб печінки. При цьому особливу увагу слід приділяти хворим на ЦД 2-го типу з надмірною масою тіла та ожирінням. Зазвичай показник АлАТ перевищує верхню межу нормальних значень у 2–3 рази, але в окремих випадках може залишатися і нормальним. Часто спостерігається помірне підвищення рівнів лужної фосфатази (ЛФ) і глутамілтрансферази. Рівень сироваткового феритину часто підвищений, у той же час уміст заліза і залізо зв'язуюча здатність залишаються нормальними.

Початкове обстеження таких пацієнтів включає визначення маркерів вірусного гепатиту С (anti-HCV, HCV-RNA), вірусного гепатиту В (HBsAg, anti-HBV, HBV-DNA), гемохроматозу (залізо, насичення залізом) і ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. УЗД дозволяє виявити дифузне підвищення ехогенності печінки. Чутливість методу у хворих із підвищеним рівнем АлАТ становить 89 %, специфічність — 93 %. Стандартом діагностики НАЖХП залишається пункційна біопсія печінки. Тільки з допомогою цього методу можна вірогідно визначити прогресуючий стеатогепатит — стан, що передує цирозу печінки. Виділити групу високого ризику стосовно прогресування НАЖХП дозволяє визначення відношення АсАТ/АлАТ > 1, гіпертригліцеридемії і тромбоцитопенії.

Лікарі, які надають допомогу хворим на ЦД, повинні проаналізувати клініко-лабораторні синдроми, які характеризують функціональний стан печінки. Насамперед слід установити локалізацію патологічного процесу і стан портальних трактив печінки. При локалізації процесу в печінковій частці і розвитку некрозу гепатоцитів цироз печінки

формується з різною швидкістю (від одного року при автоімунних ураженнях до 30 років за наявності вірусного гепатиту С). Однак при локалізації запального процесу лише в портальних трактах, без ураження жовчних протоків, трансформація захворювання в цироз печінки мало ймовірна.

Надалі необхідно визначити наявність некрозу гепатоцитів і ступінь активності патологічного процесу, про що свідчить рівень маркерів цитолізу — ферментів АлАТ і АсАТ (табл. 1). При цьому слід звернути увагу на механізм розвитку цитолізу гепатоцитів і встановлення етіологічного фактора ураження (вірусного, токсичного, автоімунного і т.д.), що є запорукою успішного лікування. Терапія буде малоефективною без відновлення роботи ферментних pomp, які «викачують» компоненти жовчі з гепатоцита проти градієнта концентрації. Наявність холестазу і його рівень (екстралобулярний, пов'язаний з ураженням внутрішньопечінкових жовчних протоків, або внутрішньочасточковий — гепатоцелюлярний і каналікулярний) визначаються маркерами холестазу — лужною фосфатазою і γ -глутамілтранспептидазою (ГГТП). При гепатоцелюлярному холестазі відзначається підвищення рівня лише ГГТП. Підвищення рівня ГГТП і активності ЛФ в 1,5–2 рази свідчить про каналікулярний холестаз. Екстралобулярний холестаз поряд із підвищеним рівнем ГГТП характеризується підвищенням активності ЛФ більше ніж утричі.

Лише після обґрунтованої відповіді на всі вищезазначені питання можна перейти до наступного етапу — вибору оптимальної схеми лікування. На сьогодні відсутній стандартний метод лікування НАЖХП і НАСГ, що ґрунтувався б на доказовій базі,

Таблиця 1. Клінічна інтерпретація лабораторних показників при хронічних захворюваннях печінки

Лабораторні показники	Рівень у крові	Клінічна інтерпретація
Білірубін загальний і кон'югований	↑	Некрози гепатоцитів, холестаз
АлАТ, АсАТ	↑	Некрози гепатоцитів
АлАТ, АсАТ	N	Відсутність некрозів або низька активність процесу
ЛФ, ГГТП	↑	Холестаз на рівні внутрішньо- або позапечінкових протоків
ГГТП	↑	Гепатоцелюлярний холестаз. Токсичні ураження печінки
Альбуміни, протромбіновий індекс	↓	Гепатоцелюлярна недостатність
γ -глобуліни	↑	Імунні (автоімунні) порушення
Залізо у сироватці крові, феритин	↑	Некрози гепатоцитів (гемохроматоз, вторинне накопичення заліза у печінці)

Примітки: ↑ — незначне підвищення; ↓ — незначне зниження; N — нормальні показники.

Гепат-Мерц

тому основна мета терапії полягає в поліпшенні біохімічних показників, що характеризують запалення і цитоліз, а також у сповільненні й блокаді фіброгенезу. У будь-якому випадку терапію слід розпочинати зі зміни способу життя, під яким мають на увазі як зміну раціону харчування, так і збільшення фізичних навантажень [2, 3].

Усі захворювання печінки — алкогольні, вірусні, метаболічні, медикаментозні, аутоімунні та ін. — супроводжуються зниженням її основних функцій, серед яких значне місце посідає знешкоджуюча. Тому при лікуванні печінки недостатньо впливу тільки на гепатоцити для нормалізації стану організму. При локальній дії стандартних гепатопротекторів токсичне навантаження на печінку зберігається і відновлення роботи клітин печінки відбувається повільно (курси лікування такими препаратами завжди тривалі — до декількох місяців).

Якщо початок лікування буде полягати у зв'язуванні й виведенні токсинів (розвантаження печінки), відновлення діяльності гепатоцитів, нормалізація всіх функцій печінки відбудуться швидше та ефективніше.

Саме такий механізм притаманний оригінальному препарату Гепа-Мерц із механізмом подвійної дії: швидка детоксикація (зв'язування токсичних продуктів білкового обміну й виведення їх з організму) і відновлення функції клітин печінки при курсовому прийомі (поліпшує енергетичний обмін у гепатоцитах).

До складу препарату Гепа-Мерц входять дві амінокислоти: аспартат (L-аспартат) та орнітин (L-орнітин), з допомогою яких відбувається перетворення аміаку на сечовину і глутамін. Орнітин виступає каталізатором для ферментів карбамоїлфосфатсинтетази та орнітину карбамоїлтрансферази, а також є основою для синтезу сечовини. Крім того, Гепа-Мерц активує орнітиновий цикл утворення сечовини, що також сприяє зниженню рівня аміаку. До додаткових властивостей препарату можна віднести оптимізацію білкового обміну й участь у продукції соматотропного гормону та інсуліну. *In vivo* Гепа-Мерц утворює два активних метаболіти — аспартат й орнітин, які мають період напіввиведення 30–50 хвилин і виводяться переважно нирками.

Показання до застосування препарату Гепа-Мерц: лікування супутніх захворювань та ускладнень, спричинених порушенням дезінтоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії, особливо при порушенні свідомості (прекома, кома).

Гепа-Мерц може застосовуватися як у вигляді гранул, так і парентерально, у формі ін'єкцій. При використанні всередину розчиняють 1–2 пакетики препарату (3–6 г) у достатній кількості рідини (близько 200 мл), отриманий розчин приймають тричі на день, після їжі. Для внутрішньовенних краплинних інфузій Гепа-Мерц розчиняють у 500 мл фізіологічного розчину (або 5% розчині глюкози). Середнє терапевтичне дозування становить 4 ампули (20 г препарату), у тяжких випадках (кома, прекома) дозування підвищують до 8 ампул на добу. При внутрішньовенному введенні препарату слід контролювати швидкість інфузії, вона не повинна перевищувати 5 г/год. Тривалість терапії препаратом визначається в кожному випадку індивідуально з огляду на патологію і тяжкість стану пацієнта.

Розчинені у воді гранули Гепа-Мерц мають солодкуватий смак. Хворим на ЦД рекомендується приймати Гепа-Мерц. У гранулах Гепа-Мерц наявна фруктоза в незначних кількостях (1,13 г). При перерахунку на хлібні одиниці (ХО) в одному пакету гранул Гепа-Мерц міститься лише 0,11 ХО.

Протипоказанням для призначення Гепа-Мерц є рівень креатиніну понад 300 мкмоль/л.

Підвищення концентрації аміаку в крові відбувається внаслідок дисбалансу між його утворенням і знешкодженням. Основні реакції утворення аміаку в організмі полягають в дезамінуванні амінокислот і розпаді сечовини та інших азотовмісних сполук у товстому кишечнику. Знешкодження аміаку здебільшого відбувається в реакціях орнітинового циклу в печінці і шляхом утворення глутаміну. Остання реакція відбувається як у печінці, так і в м'язах. У пацієнтів із захворюваннями печінки її здатність знешкоджувати аміак значно знижується. Тому м'язи беруть на себе функцію із знешкодження аміаку й підтримують певний баланс між його синтезом і знешкодженням.

Застосування Гепа-Мерцу сприяє збільшенню активності ферментів циклу знешкодження аміаку як у печінці, так і в м'язах, підвищенню толерантності до білка, що дозволяє рекомендувати адекватну дієту й запобігати втраті м'язової маси.

Крім того, препарат позитивно впливає на білково-синтетичну функцію печінки. Відомо, що для повноцінного процесу біосинтезу білка в організмі потрібні амінокислоти й нуклеїнові кислоти. Дослідження показали, що Гепа-Мерц збільшує пул амінокислот і нуклеїнових кислот, а також має стимулюючий вплив на самі процеси біосинтезу білка, оскільки кожна з амінокислот, що входять до складу препарату, має анаболічний ефект. У клінічних до-

Гепа-Мерц

слідженнях було доведено збільшення синтезу білка в м'язах у хворих на цироз печінки при призначенні препарату.

Тому відповідно до анаболічного ефекту патогенетично обґрунтованим є призначення препарату при всіх гіперкатаболічних станах: хронічних захворюваннях печінки, білкової недостатності будь-якої етіології і ступеня вираженості, голодуванні, хронічних інфекційних захворюваннях. Більше того, орнітин й аспартат служать субстратами орнітинового циклу, у якому відбувається детоксикація аміаку. Орнітиновий цикл пов'язаний із циклом Кребса, що є основним джерелом енергії в людини. Тому при збільшенні вмісту орнітину й аспартату в організмі збільшується продукція енергії в циклі Кребса. Аспартат призводить до зменшення залежності клітин від отримання енергії шляхом гліколізу і збільшення отримання енергії з жирних кислот, що проходять через печінку. Знижуються утворення молочної кислоти й потреба організму в кисні за рахунок посилення безкисневого окиснення.

Отже, Гепа-Мерц має багатогранну фармакологічну дію на організм: підвищує толерантність до білка, справляє анаболічний ефект, збільшує енергетичний потенціал клітин, посилює утилізацію молочної кислоти. Крім того, аспартат, що входить до складу препарату, підвищує проникність біологічних мембран для іонів калію і магнію, сприяючи стабілізації заряду мембран, підвищуючи стійкість клітин до різного роду ушкоджуючих і руйнівних факторів, включаючи активні форми кисню. Мембраностабілізуючий ефект обумовлює антиоксидантну дію L-орнітину-L-аспартату. Цей ефект особливо значимий при хронічних захворюваннях печінки, у першу чергу алкогольної етіології (гепатит, цироз).

К. Грюнграфф і співавт., ґрунтуючись на результатах лікування 1167 хворих (подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження) у 250 медичних центрах Німеччини, довели високу ефективність і добру переносимість Гепа-Мерцу при хронічних захворюваннях печінки. Препарат був рекомендований для симптоматичного лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки у випадках, коли безмедикаментозне лікування виявилось не ефективним [4].

Зокрема, у групі хворих на цироз печінки, які завершили курсове лікування, істотно покращилася клінічна картина захворювання, чого не вдалося досягти за рахунок немедикаментозних засобів (зниження рівнів АсАТ і АлАТ приблизно на 35 %, а ГГТП — на 50 %). Гепа-Мерц поліпшив стан хворих на жирову дистрофію печінки (зниження рівнів

трансаміназ і ГГТП приблизно на 50 %) і хворих на хронічний гепатит (зниження показників на 40–50 %). Слід зазначити, що в цій групі хворих зниження концентрації ензимів до нормального рівня було забезпечене малими дозами препарату. Зниження маркерів цитолізу розглядається як показник гепатопротекції.

У випадках алкогольного гепатиту було встановлено, що ступінь зниження початкових рівнів ферментів залежав від тривалості лікування, дозування препарату, а також від припинення вживання алкоголю. Мінімальною ефективною пероральною добою дозою Гепа-Мерцу є 9 г. Переносимість препарату виявилася доброю, а побічні ефекти (нудота, блювота) зареєстровані лише в 0,7 % випадків.

С.Г. Бурков і співавт. провели просте відкрите непорівняльне дослідження ефективності й безпечності L-орнітин-L-аспартату (препарат Гепа-Мерц) у лікуванні НАЖХП (неалкогольного стеатогепатиту).

Згідно з розробленим дизайном дослідження, перед його початком (візит скринінгу) і після завершення (через 4 тижні терапії) 48 пацієнтів пройшли клінічне і лабораторно-інструментальне обстеження. Критерії включення: наявність НАСГ (без прийому гепатопротекторів), вік від 18 до 69 років. У дослідження не включали пацієнтів із вірусним, алкогольним, автоімунним або медикаментозним гепатитом і цирозом печінки, вагітних. Після включення пацієнта в дослідження L-орнітин-L-аспартат (Гепа-Мерц) призначали в дозі 3 г грануляту тричі на добу через 1 годину після їжі впродовж 4 тижнів. На контрольному візиті через 4 тижні терапії проводили повторне обстеження.

Переносимість препарату була доброю, із небажаних побічних ефектів відзначалася лише нудота у трьох хворих, яка, проте, не перешкодила їм завершити курс лікування. Прийом препарату не позначився на перебігу супутніх захворювань.

Зазначене дослідження довело високу ефективність, безпечність і добру переносимість препарату Гепа-Мерц, який з успіхом може застосовуватися для лікування НАСГ. Для лікування хворих на НАЖХП, НАСГ зокрема, ефективною є доза 9 г/добу (по 1 пакетику гранул тричі на день) упродовж 30 днів [5].

У багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях доведена висока ефективність L-орнітину-L-аспартату (Гепа-Мерц, фірма Merz, Німеччина) у корекції порушень нервово-психічного статусу при печінковій енцефалопатії. Нещодавно були проведені клінічні дослідження ефективності L-орнітину-

Гепа-Мерц

L-аспартату при лікуванні печінкової енцефалопатії в латентній і гострій формі. Результати цих досліджень, проведених подвійним сліпим методом із використанням плацебо, дозволяють зробити висновок про високу ефективність і добру переносимість цього препарату.

Крім гіпоамоніємічного ефекту, Гепа-Мерц має низку інших дуже важливих у лікуванні дифузних захворювань печінки властивостей. Особливою ознакою препарату Гепа-Мерц є його анаболічна або антикатаболічна дія в м'язовій тканині. Механізм анаболічної дії Гепа-Мерцу пов'язаний із здатністю препарату впливати на глутамінову синтетазу. Крім того, показано, що кожна з амінокислот, що входять до складу Гепа-Мерцу, має анаболічний ефект. Це обумовлено такими механізмами: збільшення біосинтезу амінокислот (орнітин і аспартат унаслідок їх метаболічних перетворень підвищують уміст багатьох амінокислот, необхідних для синтезу білка: аспартату, глутаміну, глутамату, проліну, аланіну, аспарагіну, треоніну, метіоніну та ін.); збільшення біосинтезу нуклеїнових кислот, унаслідок цього покращується білково-синтетична функція як у хворих, так і у здорових людей; стимуляція біосинтезу білка.

Гепа-Мерц призводить до збільшення вмісту амінокислоти аргініну, що утворюється з аспартату. Аргінін стимулює вироблення гормону росту (соматотропного гормону) та інсуліну, що сприяє посиленню біосинтезу білка і збільшенню м'язової маси. При метаболізмі орнітину, іншої амінокислоти, що входить до складу Гепа-Мерцу, збільшується продукція біогенних поліамінів — сперміну і спермідину. Ці поліаміни стимулюють біосинтез нуклеїнових кислот і збільшують ступінь агрегації полісом, на яких відбувається синтез білка.

Відповідно до анаболічного ефекту Гепа-Мерцу, патогенетично обґрунтованим слід розглядати його призначення при всіх гіперкатаболічних станах, до яких належать: хронічні захворювання печінки; білкова недостатність будь-якої етіології і ступеня вираженості; голодування; хронічні інфекційні захворювання.

Аспартат, що входить до складу Гепа-Мерцу, підвищує проникність біологічних мембран для іонів калію і магнію, що сприяє стабілізації заряду мембран і підвищує стійкість клітин до різного роду ушкоджуючих і руйнівних факторів, включаючи активні форми кисню. Мембраностабілізуючий ефект обумовлює антиоксидантну дію Гепа-Мерцу. Цей ефект значимий при хронічних захворюваннях печінки: стеатозі, гепатиті, цирозі. Проведені до-

слідження, що доводять ефективність Гепа-Мерцу в лікуванні хронічних захворювань печінки [6–10].

Г.А. Соловьева і співавт. спостерігали вірогідне зниження рівнів АлАТ, АсАТ, ГГТП і білірубину в пацієнтів, які отримували Гепа-Мерц. Так, у пацієнтів із НАСГ в основній групі рівень АлАТ знизився на 60,98 %, АсАТ — на 48,88 %, ГГТП — на 68,03 %, білірубину — на 34,83 %. Така ж позитивна динаміка спостерігалася в основній групі пацієнтів з алкогольним гепатитом. У них рівні АлАТ знизилися на 64,47 %, АсАТ — на 68,02 %, ГГТП — на 77,04 %, білірубину — на 45,65 %. Причому відмінності цих показників в основній групі до і після лікування мали статистично значимий характер ($p < 0,05$). Таким чином, Гепа-Мерц показав себе високоефективним препаратом у зниженні рівнів АлАТ, АсАТ, ГГТП, білірубину при лікуванні пацієнтів з неалкогольним і алкогольним гепатитом. Це відбувалося за рахунок фармакологічних особливостей Гепа-Мерцу й пов'язано з тим, що перетворення аспартату в аланін та оксалоацетат призводить до збільшення концентрації цих речовин. Це дозволяє запобігти зменшенню концентрації клітинного АТФ в уражених гепатоцитах та зменшити рівні трансаміназ та інших печінкових ферментів у плазмі. Гепа-Мерц вірогідно зменшував кількість тригліцеридів та холестерину в пацієнтів як із високим рівнем ГГТП, так і алкогольним гепатитом. Дослідження пацієнтів на апараті «Гепатонорм-аналізатор» показало, що явища печінкової енцефалопатії значимо зменшуються. Отримані дані свідчать про ефективну комбіновану дію Гепа-Мерцу — детоксикаційну та гепатопротективну.

Застосування препарату Гепа-Мерц у хворих на хронічну печінкову енцефалопатію дозволяє досягнути регресу енцефалопатії й поліпшення когнітивних функцій. У комплексі з лактулозою використання препарату Гепа-Мерц дозволяє досягти ефективніших результатів при його менших дозах (И.В. Маев і співавт., 2009). Схеми призначення передбачають внутрішньовенне краплинне введення 20–30 г препарату в 500 мл ізотонічного розчину по 6–10 крапель за хвилину щоденно впродовж 7–14 днів із подальшим переходом на пероральний прийом по 9–18 г на добу. Результати повторного дослідження через 8 днів призначення Гепа-Мерцу показали, що виконання тесту на числову послідовність покращилось на 55,8 % порівняно з іншими. Показник аміаку крові зменшився на 57,4 % (у групі аденотетіоніну — на 34,5 %). Також відмічалася найбільш позитивна динаміка змін рівнів АсАТ, АлАТ, ЛФ, білірубину та протромбінового індексу

Гепа-Мерц

в пацієнтів, які приймали Гепа-Мерц. Комбінація внутрішньовенного і перорального способів застосування препарату дає можливість досягти більш швидкого і стійкого ефекту.

Клінічний досвід інших авторів (С.Г. Мусселиус і співавт., 2009) лікування хворих із печінковою недостатністю із використанням препарату Гепа-Мерц доводить високу ефективність комплексної терапії, а також свідчить про поліпшення функціонального стану центральної нервової системи.

Враховуючи механізм подвійної дії (швидка детоксикація і відновлення функції клітин печінки), препарат Гепа-Мерц рекомендується для використання в комплексному лікуванні уражень печінки у хворих на ЦД. При цьому рекомендується внутрішньовенне введення препарату впродовж 10 днів (час перебування у стаціонарі) з подальшим прийомом Гепа-Мерцу в амбулаторних умовах у формі гранулату по 3 г тричі на день через 1 год після їжі впродовж чотирьох тижнів.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Решенные и нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома // Укр. тер. журн. — 2006. — № 3. — С. 4-8.
2. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. и др. Рациональная фармако-терапия органов пищеварения. — М.: Литтерра, 2003. — 1046 с.
3. Ильченко Л.Ю., Топчиева О.Н., Винницкая Е.В. и др. Клинические аспекты печеночной энцефалопатии у больных

хроническими заболеваниями печени // Заболевания печени. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 1-10.

4. Грюнрайфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. Результаты обследования 1167 больных в разных центрах // Сучасна гастроентерологія. — № 2(40). — 2008. — С. 26-33.

5. Бурков

6. Надинская М.Ю. Гепа-Мерц: биохимические свойства и клинические эффекты. — М., 2008. — 11 с.

7. Шульпекова Ю.О., Федосына Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Опыт применения препарата Гепа-Мерц в лечении хронической печеночной энцефалопатии. — М., 2008. — 10 с.

8. Kircheis G., Wettstein M., vom Dahl S., Haussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy // Metabol. Brain Dis. — 2002. — Vol. 17. — P. 453-462.

9. Liehr H., Huth M., Kircheis G., Wagner M. A comparison of L-ornithine-L-aspartate of chronic liver disease and hepatic encephalopathy (HE) // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1992. — Vol. 7 (Suppl. 1). — P. 106 (Abstract).

10. Reynolds N., Downic S., Smith K. et al. Treatment with L-ornithine-L-aspartate (LOLA) infusion restores muscle protein patients with cirrhosis // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30 (Suppl. 1).

11. Соловьева Г.А., Кваченюк Е.Л. Гепа-Мерц в лечении алкогольного и неалкогольного стеатогепатита // Ліки України. — 2011. — № 8. — С.48-54.

Отримано 26.06.12 □

Гепа-Мерц