International journal of endocrinology

Обзор литературы
/Literature Review/

УДК 616.36-039.36-06:616.379-08.64]-085.272.4/.232

СКРИПНИК Н.В.
ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра ендокринології

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Резюме. *У статті наведені патогенетичні механізми розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки при цукровому діабеті, надано обґрунтування гепатопротекторної терапії у цієї категорії хворих.*
Ключові слова: *неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет, Гепа-Мерц.*

Вступ

Захворювання на цукровий діабет (ЦД) в останні роки у зв'язку зі стрімким зростанням кількості хворих в усьому світі набуває загрозливого масштабу світової епідемії. На сьогодні в Україні, за офіційними даними, більше ніж 1,3 млн хворих на ЦД. Зареєстрована поширеність ЦД становить 2,4 % населення (при цьому реальна поширеність цього захворювання в 3–4 рази перевищує офіційні дані). Для порівняння: у Європі близько 4 % населення хворіє на ЦД. Частота ЦД становить 10 % серед осіб віком від 50 років і понад 10 % — серед осіб віком понад 65 років. Кількість хворих на ЦД подвоюється через кожні 12–15 років, тобто йдеться про епідемію ЦД серед дорослого населення [7, 14]. Призупинення епідемії ЦД, який є серйозною небезпекою для економічного та соціального благополуччя нашої країни, можливе за умови створення і реалізації Державної цільової соціальної програми «Цукровий діабет», розробленої відповідно до нової європейської політики «Здоров'я 2020». Зазвичай у структурі ЦД 85–95 % припадає на ЦД 2-го типу, решта — на ЦД 1-го типу. ЦД належить до групи метаболічних захворювань та характеризується ураженням різних органів і систем організму, що і визначає багатокомпонентну пожиттєву фармакотерапію. Різноплановість медикаментозної терапії зумовлює необхідність моніторингу раціональності застосування лікарських засобів. Саме аналіз реальної практики лікування хворих дозволяє охарактеризувати наявну ситуацію та тенденції в призначенні лікарських препаратів, оцінити відповідність фармакотерапії чинним клінічним протоколам лікування та за необхідності поліпшити й оптимізувати терапію та витрати на її здійснення.

Патогенетичні механізми розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки

Печінка — найбільший внутрішній орган, що виконує метаболічну функцію і бере участь в обміні білків, вуглеводів, жирів, гормонів, вітамінів, знешкодженні та детоксикації багатьох ендогенних і екзогенних речовин [23]. За даними С.Д. Подимової, найчастіше захворювання печінки, пов'язане з ендокринними захворюваннями, — неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). В останні десятиріччя встановлено, що одним із патогенетичних механізмів розвитку інсулінорезистентності (ІР) при ЦД 2-го типу є формування НАЖХП. У 63 % осіб, хворих на ЦД, наявний стеатоз печінки (НАСП), а при ожирінні — у 93 % обстежених [8, 17, 18]. НАЖХП залишається нозологією, яку найчастіше діагностують серед хронічних захворювань печінки у всіх країнах світу. Крім того, слід зазначити, що, згідно з останніми науковими дослідженнями, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), як один із компонентів НАЖХП, позиціонується як новий предиктор серцево-судинних захворювань (ССЗ), причому це відбувається незалежно від інших факторів ризику: у цієї категорії хворих ризик розвитку ССЗ підвищений в 4,12 раза [24]. Статистичні дані свідчать, що поширеність НАСП серед популяції у межах 10–25 %, з них у 57–75 % НАСП наявний в осіб із морбідним (індекс маси тіла (ІМТ) > 30–35 кг/м^2) ожирінням і майже у 100 % — з ожирінням і ЦД 2-го типу. Динаміка розвитку патологічних змін при НАЖХП різноманітна. У 12–14 % пацієнтів із діагностованим НАСП розвивається НАСГ, у 13 % НАСП відразу трансформується у цироз, у 5–10 % об-

© Скрипник Н.В., 2014
© «Международный эндокринологический журнал», 2014
© Заславский А.Ю., 2014

стежених — у виражений фіброз, тоді як лише в ≤ 5 % фіброз переходить у стеатогенний цироз печінки. Таким чином, НАЖХП можна вважати ще одним кластером метаболічного синдрому, який усе частіше погіршує якість життя пацієнтів [4, 18]. ЦД і патологію печінки можна вважати взаємопов'язаними процесами. Порушення вуглеводного обміну, периферійна ІР тканин, гіперглікемія, гіпер- та дисліпідемія є основними патогенетичними механізмами розвитку та прогресування дисфункції печінки [5, 25]. Відомо, що ЦД 2-го типу ще на доклінічних стадіях супроводжується ураженням печінки, дисфункція якої поглиблює порушення обміну речовин при ЦД. Так, у хворих на ЦД 1-го типу, ускладнений жировою дистрофією печінки, виявляють більш тяжкі метаболічні порушення, ніж у хворих на діабет із задовільною функцією печінки [9], дисфункція гепатоцитів негативно впливає на досягнення стійкої компенсації ЦД, погіршує перебіг ЦД 2-го типу, впливаючи на розвиток і прогресування його пізніх ускладнень. Печінкова ІР — особливість ЦД 2-го типу, робить свій внесок у виникнення гіперглікемії, як натщесерцевої, так і постпрандіальної, що тягне за собою низку метаболічних порушень із боку різних органів і тканин, стінок судин, супроводжуючись хронічною гіпергомоцистеїнемією та сприяючи розвитку ендотеліальної дисфункції [16]. НАЖХП, що причинно-наслідково пов'язана з ожирінням, ЦД 2-го типу, ІР, дис- та/або гіперліпідемією, атеросклерозом, — це клініко-патологічний синдромокомплекс, що включає стеатоз печінки (накопичення тригліцеридів у печінці понад 5 % її маси), стеатогепатит (запальна інфільтрація печінки на тлі жирової дистрофії гепатоцитів) та фіброз, що можуть прогресувати до стеатогенного цирозу печінки [18]. Згідно з теорією P.C. Day (2002), патогенез стеатогепатиту схематично включає два етапи. Первинно (теорія першого поштовху) виникає стеатоз печінки, що є наслідком периферійної ІР та супроводжується збільшенням транспорту вільних жирових кислот (ВЖК) із жирової тканини до печінки із депонуванням тригліцеридів (ТГ) у цитоплазмі гепатоцитів, що на тлі периферійної ІР призводить до гіперглікемії і викиду у кров додаткових порцій інсуліну [21]. Другим кроком (другий поштовх) є приєднання до стеатозу запального компонента (власне стеатогепатиту), зумовленого оксидативним стресом та підвищеною експресією цитокінів — TNF-α. Це призводить до інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), окислювальної модифікації білків та дисфункції органел гепатоцитів, сприяючи розвитку запалення, апоптозу, цитолізу, дистрофії та фіброзу печінки, до зростання ступеня ІР, прогресування жирової дистрофії печінки, яка, у свою чергу, ускладнює й погіршує перебіг ЦД, обумовлюючи розвиток пізніх ускладнень. Хоча НАЖХП тісно пов'язують з ожирінням, до 25 % хворих можуть не страждати від ожиріння, але мати чіткі лабораторні докази ІР. У розвитку стеатозу не виключається участь генетичних факторів [19]. Виділяють три стадії НАЖХП:

1. Накопичення ліпідів у гепатоцитах без реакції з боку мезенхімальної тканини, при цьому спостерігається зростання сорбітолдегідрогенази.

2. Розвиток мезенхімальної реакції зі зростанням аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та білків гострої фази (С-реактивного білка, церулоплазміну).

3. Циротичні зміни на тлі надлишкового накопичення ліпідів. Їх загальна маса може становити до 40–50 % загальної маси печінки (у нормі — 2–4 %). Всі печінкові проби змінені.

Нездатність інсуліну пригнічувати процеси окиснення ліпідів призводить до вивільнення великої кількості ВЖК, що, у свою чергу, гальмує окиснення глюкози в м'язах. Реалізація ефектів ліпотоксичності під впливом надлишкової кількості ВЖК погіршує зв'язування інсуліну печінкою і сприяє підтриманню гіперінсулінемії. Надлишок вільних жирних кислот також активує процеси глюконеогенезу. Вплив ВЖК на синтез ліпопротеїнів у печінці призводить до підвищення утворення ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів, а також зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Печінка відіграє ключову роль в обміні вуглеводів, ліпідів, білків, у ній відбуваються процеси синтезу та розпаду ендогенного полімеру глюкози — глікогену, що забезпечує стабільний гомеостаз глюкози в організмі, глюконеогенез. Порушення функцій печінки за умов НАЖХП може сприяти виникненню розладів вуглеводного обміну на тлі гіперінсулінемії, зумовленої зниженням інтенсивності знешкодження інсуліну у печінці, та прогресуванню периферійної ІР [20].

Покращення функціонального стану печінки у хворих на ЦД 2-го типу супроводжується зміною ІР і нормалізацією глікемії. Обов'язковим у пацієнтів із ЦД 2-го типу і стеатозом печінки є визначення маркерів гепатиту С (anti-HCV, HCV-RNA), а також гепатиту В (HbsAg, anti-HBV, HBV-DNA).

Діагностика НАЖХП

Тривалий час ураження печінки при порушеному вуглеводному обміні вважалось відносно нетяжким, проте дані досліджень останніх років доводять, що морфологічним змінам гепатоцитів при ІР можуть відповідати виражені пошкодження, хоча при ураженнях печінки на тлі інсулінорезистентності лабораторні зміни не завжди відповідають морфологічним і не завжди — ультрасонографічним, а дані ультрасонографії можуть підтвердити діагноз НАЖХП із чутливістю 83 % та специфічністю 100 %. Згідно з даними літератури, клінічні особливості НАЖХП передбачають без- або олігосимптомність, латентний або м'який перебіг, що при невчасному діагностуванні може призвести до первинної діагностики на стадії цирозу печінки. У більшості пацієнтів (48–100 %) клінічні симптоми, характерні для захворювань печінки, відсутні [18]. Суб'єктивні прояви уражень печінки або відсутні, або виражені слабо і включають слабкість, втрату апетиту, відчуття швидкого насичення, тяжкість або дискомфорт у правому підребер'ї. Гепатомегалія — найбільш часта і важлива ознака НАЖХП. При огляді в 75 % хворих на НАСГ виявляють гепатомегалію, ступінь гепатомегалії корелює

з тяжкістю стеатозу печінки й визначає його перебіг. Збільшення селезінки зустрічається в 10–25 % випадків. Жовтяницю, асцит, так звані печінкові знаки виявляють рідко. Індекс маси тіла понад 28 кг/м^2 вважають незалежним фактором оцінки ступеня ІР та прогнозування НАЖХП. У хворих на ЦД 2-го типу із НАЖХП є ознаки активації ПОЛ та зниження активності ферментів з антиоксидантними властивостями — каталази та церулоплазміну. Патологічні процеси, що виникають у печінці при її жировій дистрофії на тлі ЦД, що супроводжується складними порушеннями метаболізму, можуть суттєво змінювати і вміст у крові мікро- і макроелементів, що пов'язане з вивільненням мікроелементів із морфологічно змінених гепатоцитів, порушенням синтезу або структури металовмісних ферментів [17]. Серед біохімічних маркерів найбільш часто виявляють підвищення активності АсАТ (у 2–8 разів) та АлАТ (у 2–10 разів порівняно з нормою) у сироватці крові. Співвідношення АсАТ/АлАТ, що перевищує 3, виявляють приблизно у 32 % пацієнтів з НАСГ, понад 1 — у 40 % пацієнтів. Гіпербілірубінемія (у межах 30–60 мкмоль/л) спостерігається у 12–17 % випадків, значно частіше вміст білірубіну зберігається в межах норми. Активність лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) підвищена у 40–70 % пацієнтів. Незначне порушення білоксинтезуючої функції печінки спостерігають у 5–7 % хворих на НАСГ. При стеатогепатиті може спостерігатися зниження протромбінового індексу (1–2 %), хоча правилом при НАСГ, за умов ІР, є зростання протромбінового індексу в межах 17–25 % від належних. Серед важливих діагностичних маркерів НАСГ, що розвинувся на тлі ІР, є показники, що вказують на порушення вуглеводного, ліпідного обмінів та відносну інсулінову недостатність. У пацієнтів із надмірною масою тіла порушення ліпідного обміну виявляють у більше ніж 80 % випадків. Гіперта дисліпідемія у хворих на НАСГ характеризується підвищенням вмісту загальних ліпідів, загального холестерину, ТГ, вмісту ліпопротеїдів низької щільності, зниження вмісту ЛПВЩ. Підвищення насичення трансферину залізом у хворих на НАСГ позитивно корелює з вираженістю фіброзу печінки. Ультрасонографічними ознаками стеатозу печінки є гепатомегалія, гіперехогенність («яскравість») паренхіми внаслідок дифузної жирової інфільтрації, дрібно- чи середньозернисте ущільнення, дорзальне затухання УЗ-сигналу. При проведенні комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії виявляють ділянки паренхіми печінки з низьким коефіцієнтом поглинання. Для діагностики ступеня ураження печінки проводять гістологічне дослідження біопунктатів печінки, від якого останнім часом рекомендують відмовитися внаслідок високого ризику кровотечі та високої вартості [26]. Діагностика первинного НАСГ вимагає виключення дії ліків, що здатні індукувати вторинний НАСГ.

Отже, між факторами, що спричинюють формування НАЖХП, та їх впливом на перебіг ЦД існують відносини взаємного обтяження — утворюється патологічне порочне коло. Тому включення до лікування ЦД гепатотропної терапії дозволить розірвати ланцюг цих патологічних змін. Недооцінка ролі печінки в лікуванні ЦД 2-го типу погіршує лікувальний ефект цього захворювання.

Обґрунтування гепатопротекторної терапії у хворих на ЦД

Встановлення ступеня розладів функціонального стану печінки у хворих з ендокринною патологією на сьогодні є перспективним. Це важливо в аспекті патогенетичного обґрунтування диференційованого лікування хворих з ендокринною патологією з використанням гепатопротекторної терапії. Варто виділити вимоги до гепатопротекторів при лікуванні патології печінки у хворих з ендокринною патологією: гепатопротекторний та антифібротичний ефект, холеретичний та холекінетичний ефект, вплив на обмін холестерину та енергетичний обмін у гепатоцитах, можливість збільшення чутливості тканин організму людини до інсуліну, мінімальна токсична дія на організм у цілому і печінку зокрема [11].

Усі метаболічні захворювання печінки 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 L-орнітин-L-аспартату — препарату Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany), що має механізм 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 (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) входять дві амінокислоти: аспартат (L-аспартат) та орнітин (L-орнітин), за 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 (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) активує орнітиновий цикл утворення сечовини, що також сприяє зниженню рівня аміаку [4]. До додаткових властивостей препарату можна зарахувати оптимізацію білкового обміну й участь у продукції соматотропного гормону та інсуліну. *In vivo* Гепа-Мерц утворює два активних метаболіти — аспартат і орнітин, що мають період напіввиведення 30–50 хвилин і виводяться переважно нирками. Показання до застосування оригінального L-орнітин-L-аспартату: лікування супутніх

захворювань та ускладнень, спричинених порушенням дезінтоксикаційної функції печінки із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії, особливо при порушенні свідомості (прекома, кома).

На сьогодні накопичено достатній позитивний досвід використання препарату Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) для лікування хронічних захворювань печінки [1–4, 6, 10].

Так, К. Грюнграйфф, Й. Ламберт-Бауманн провели обстеження у 250 медичних установах Магдебурга на 1167 пацієнтах, які страждали від таких захворювань, як цироз печінки, жирова дистрофія печінки, гострий і хронічний гепатит. Слабке або середнього ступеня ураження печінки було констатовано у 157 хворих. У результаті застосування оригінального L-орнітин-L-аспартату в різних дозах і протягом різних термінів поліпшення було відзначено в 95 % випадків. У всіх 1167 хворих незалежно від етіології хронічних захворювань печінки, від тривалості лікування й від дозування препарату було відзначено суттєве зниження запальної активності ензимів у сироватці (АсАТ, АлАТ, ГГТП) і концентрації білірубіну при незначному збільшенні *quick value*. Активність ензиму АсАТ у сироватці знизилась із 59,5 ± 128,1 од/л (n = 1034) перед початком лікування до 32,3 ± 42,4 од/л (n = 1034) після завершення курсу лікування. Активність ензиму АлАТ зменшилась із 65,2 ± 125,2 од/л (n = 1083) до 35,3 ± 39,4 од/л (n = 1058), а ензиму ГГТП — з 183,3 ± 256,5 од/л (n = 1136) до 83,2 ± 107,8 од/л (n = 1114) [2].

Цікавим є дослідження Н.О. Кравчун зі співавт., які провели лікування препаратом Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) 32 хворих на ЦД 2-го типу із супутньою НАЖХП. Пацієнти отримували ін'єкційну форму препарату протягом 10 днів по 2 ампули на день внутрішньовенно (у період перебування в стаціонарі). Після виписки продовжували приймати препарат у формі грануляту по 3 г тричі на добу через 1 годину після їжі протягом чотирьох тижнів. На тлі лікування оригінальним L-орнітин-L-аспартатом відзначалось суттєве поліпшення показників ліпідного обміну (холестерин, β-ліпопротеїди, ТГ) і функціонального стану печінки (білірубіну, АлАТ, АсАТ). Зроблено висновок, що препарат Гепа-Мерц має високу ефективність, безпеку й хорошу переносимість у хворих на ЦД 2-го типу в поєднанні з НАЖХП, прийом препарату Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) не впливає негативно на перебіг супутніх захворювань [5].

Аналогічні дані були отримані в роботах А. Соловйової зі співавт., які провели аналіз ефективності застосування препарату Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) у лікуванні пацієнтів із НАСГ і алкогольним гепатитом. У дослідження було включено 111 пацієнтів: 65 — із діагнозом «неалкогольний стеатогепатит», 35 — із діагнозом «алкогольний гепатит», 11 — із діагнозом «цироз печінки». У результаті доведено, що застосування оригінального L-орнітин-L-аспартату є ефективним у лікуванні неалкогольного та алкогольного гепатиту, сприяє зменшенню клінічних проявів, особливо симптомів здуття живота, а також позитивно впливає на динаміку біохімічних показників сироватки крові (зниження рівня АЛТ на 60,98 %, АСТ — на 48,88 %, ГГТП — на 68,03 %, білірубіну — на 34,83 %). Авторами констатовано, що призначення препарату Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany), що симулює детоксикацію аміаку як у печінці, так і у м'язовій тканині, займає найважливіше місце в лікувальних заходах при печінковій енцефалопатії та є ефективним у лікуванні печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки [12, 15].

У багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях доведена висока ефективність оригінального L-орнітин-L-аспартату у корекції порушень нервово-психічного статусу при печінковій енцефалопатії. Нещодавно були проведені клінічні дослідження ефективності препарату Гепа-Мерц при лікуванні латентної і гострої форми печінкової енцефалопатії. Результати цих досліджень, проведених подвійним сліпим методом із використанням плацебо, дозволяють зробити висновок про високу ефективність і добру переносимість цього препарату.

С.Г. Бурков і співавт. провели дослідження ефективності й безпеки оригінального L-орнітин-L-аспартату у лікуванні НАЖХП. 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 препарат Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) призначали в дозі 3 г грануляту тричі на добу через 1 годину після їжі впродовж чотирьох 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, безпеку і добру переносимість препарату Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany), який з успіхом може застосовуватися для лікування НАСГ. Для лікування хворих на НАЖХП, зокрема НАСГ, ефективною є доза 9 г/добу (по 1 пакетику гранул тричі на день) упродовж 30 днів.

Крім гіпоамоніємічного ефекту, Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) має низку інших дуже важливих у лікуванні дифузних захворювань печінки властивостей. Особливою ознакою оригінального L-орнітин-L-аспартату є його анаболічна або антикатаболічна дія у м'язовій тканині. Механізм анаболічної дії препарату пов'язаний зі здатністю впливати на глутамінову синтетазу. Крім того, показано, що кожна з амінокислот, що входять до складу оригінального L-орнітин-L-аспартату, має анаболічний ефект.

Це обумовлено такими механізмами: збільшення біосинтезу амінокислот (орнітин і аспартат унаслідок їх метаболічних перетворень підвищують вміст багатьох амінокислот, необхідних для синтезу білка: аспартату, глутаміну, глутамату, проліну, аланіну, аспарагіну, треоніну, метіоніну та ін.); збільшення біосинтезу нуклеїнових кислот, унаслідок чого покращується білково-синтетична функція як у хворих, так і у здорових людей; стимуляція біосинтезу білка. Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) призводить до збільшення вмісту амінокислоти аргініну, що утворюється з аспартату. Аргінін стимулює вироблення гормона росту (соматотропного гормона) та інсуліну, що сприяє посиленню біосинтезу білка і збільшенню м'язової маси. При метаболізмі орнітину, іншої амінокислоти, що входить до складу препарату Гепа-Мерц, збільшується продукція біогенних поліамінів — сперміну і спермідину. Ці поліаміни стимулюють біосинтез нуклеїнових кислот і збільшують ступінь агрегації полісом, на яких відбувається синтез білка. З огляду на вплив на синтез аргініну Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) може бути рекомендований для використання в комплексному лікуванні судинних ускладнень ЦД.

Відповідно до анаболічного ефекту препарату Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) патогенетично обґрунтованим слід вважати його призначення при всіх гіперкатаболічних станах, до яких належать: хронічні захворювання печінки; білкова недостатність будь-якої етіології і ступеня вираженості; голодування; хронічні інфекційні захворювання. 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 [2, 13].

Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) може застосовуватися як у вигляді гранул, так і парентерально, у формі інфузій. 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 й тяжкість стану пацієнта. У гранулах оригінального L-орнітин-L-аспартату наявна фруктоза в незначній кількості (1,13 г). При перерахунку на хлібні одиниці (ХО) в одному пакетику гранул Гепа-Мерц міститься лише 0,11 ХО. При цьому рекомендується внутрішньовенне введення препарату впродовж 10 днів (час перебування у стаціонарі) з подальшим прийомом препарату Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) в амбулаторних умовах у формі грануляту по 3 г тричі на день через 1 год після їжі впродовж чотирьох тижнів. Комбінація внутрішньовенного і перорального способів застосування препарату дає можливість досягти більш швидкого і стійкого ефекту. Протипоказанням для призначення Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) є рівень креатиніну понад 300 мкмоль/л [13].

Висновки

1. Найчастіше патологія печінки пов'язана з ендокринними захворюваннями — НАЖХП. Порушення вуглеводного обміну, ІР тканин, гіперглікемія, гіпер- та дисліпідемія, ожиріння є основними патогенетичними механізмами розвитку та прогресування дисфункції печінки у хворих на ЦД.

2. На сьогодні є позитивний досвід використання оригінального L-орнітин-L-аспартату (Гепа-Мерц, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) для лікування НАЖХП. Особливості кожної з амінокислот — орнітину й аспартату обумовлюють їх терапевтичний ефект та особливості шляхів метаболізму.

3. Оригінальний препарат Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) має подвійну дію: 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.

4. На тлі лікування препаратом Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) відзначається вірогідне зменшення клінічних проявів печінкової енцефалопатії, що підтверджує механізм детоксикації оригінального L-орнітин-L-аспартату. Спостерігається також позитивний вплив на динаміку біохімічних показників сироватки крові: значне поліпшення показників ліпідного обміну (холестерин, β-ліпопротеїди, ТГ) і функціонального стану печінки (білірубін, АлАТ, АсАТ) — механізм гепатопротекції препарату Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany).

5. До плейотропних властивостей препарату Гепа-Мерц (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) можна зарахувати нормалізацію білкового, вуглеводного та ліпідного обміну та фізіологічний вплив на синтез аргініну, що обумовлює необхідність його використання в комплексному лікуванні ускладнень ЦД.

Список літератури

1. Гипераммониемия при острых отравлениях психотропными средствами и возможность ее коррекции / Ю.Н. Остапенко, В.Б. Иванов, А.В. Алехнович и др. // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8, № 7.

2. Грюнграйф К. Эффективность гранул L-орнитина-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени / К. Грюнграйф, Й. Ламбер-Бауманн // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 2(40). — С. 26-33.

3. Звягинцева Т.Д. Внекишечные проявления неспецифического язвенного колита: поражения печени и методы коррекции / Т.Д. Звягинцева, С.В. Глущенко // Ліки України. — 2010. — № 10–1 (146). — С. 122-126.

4. Ермолова Т.В. Изучение эффективности L-орнитина-L-аспартата в профилактике послеоперационных осложне-

ний у больных с хроническими заболеваниями печени / Т.В. Ермолова, А.В. Шабров, С.Ю. Ермолов // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2009. — № 5. — С. 26-28.

5. Кравчун Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: клиника, диагностика, терапия / Н.А. Кравчун, О.В. Земляницына, О.В. Тяжелова // Ліки України. — 2012. — № 3–4. — С. 18-21.

6. Ларионова В.Б. Лечение печеночной энцефалопатии у онкогематологических больных / В.Б. Ларионова, О.А. Коломейцев // Лечащий врач. — 2003. — № 5. — С. 64-66.

7. Маньковский Б.Н. Pro et contra интенсивного гликемического контроля при СД 1 и 2 типа: как уравновесить чаши весов / Б.Н. Маньковский // Здоров'я України. — 2014. — № 1(25). — С. 22-23.

8. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, А.О. Буеверов, В.Т. Ивашкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2005. — № 4. — С. 21-24.

9. Некоторые клинико-патогенетические и терапевтические аспекты течения сахарного диабета 1-го типа под влиянием жировой дистрофии печени / В.Н. Хворостинка, О.И. Цивенко, О.В. Лахно, Ю.А. Горюшко // Международный эндокринологический журнал. — 2009. — № 3 (21). — С. 24-28.

10. Применение L-орнитин-L-аспартата в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с алкогольной болезнью печени / А.Г. Евдокимова, А.В. Томова, Л.В. Жуколенко и др. // Consilium Medicum. — 2007. — Т. 9, № 7.

11. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: руководство для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, М.В. Маевская; под общ. ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. — М.: Литера, 2009. — 296 с.

12. Соловьева А. Гепа-Мерц в лечении алкогольного и неалкогольного стеатогепатита / А. Соловьева, Е.Л. Кваченюк // Ліки України. — 2011. — № 8 (154). — С. 48-53.

13. Сучасні можливості корекції функціонального стану печінки у хворих на цукровий діабет із використанням препарату Гепа-Мерц (L-орнітин-L-аспартат) / В.І. Паньків та ін. // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2012. — № 5(45). — С. 10-16.

14. Тронько М.Д. Аналіз, пріоритети, шляхи виконання державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009–2013 роки / М.Д. Тронько. Доповідь на I конгресі Асоціації ендокринологів України «Новітні технології в діабетології» // Здоров'я України. — 2010. — № 18 (247). — С. 42-43.

15. Фадеенко Г.Д. Латентная печеночная энцефалопатия: подходы к лечению / Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гриднев, К.Ю. Дубров // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2011. — № 2. — С. 64-67.

16. Харченко Н.В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом / Н.В. Харченко, С.В. Анохіна, С.В. Бойко // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 1 (27) — С. 36-39.

17. Хворостінка В.М. Вплив жирової дистрофії печінки в поєднанні з метаболічним синдромом на особливості перебігу цукрового діабету / В.М. Хворостінка, А.В. Власенко // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 5(11). — С. 65-70.

18. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном. — Чернівці, 2008. — 320 с.

19. Apolipoprotein C3 Gene Variants in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / K.F. Petersen, S. Dufour, A. Hariri et al. // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 1082-1089.

20. Buttner C. Hypothalamic control of hepatic glucose and lipid metabolism / C. Buttner // Liver and Metabolic Syndrome: abstrakt Falk liver conferens (Part II), Hannover, Germany, 17–18 october 2009. — P. 26.

21. Day C.P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? / C.P. Day // Gut. — 2002. — Vol. 50, № 5. — P. 585-588.

22. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? / C.P. Day, O.F. James // Gastroenterology. — 2008. — 114 (4). — 842-845.

23. Endocrinology & Metabolism / Ed.: P. Felig, L.A. Frohman. — 4th ed. — New York; Chicago: McGraw-Hill, 2001. — 1562 p.

24. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda et al. // World J. Gastroenterol. — 2007. — № 13(10). — P. 1579-1584.

25. Powell E. Metabolic factors and NAFLD as co-factors in other liver diseases / E. Powell // Liver and Metabolic Syndrome: abstrakt Falk liver conferens (Part II), Hannover, Germany, 17–18 october 2009. — Hannover, 2009. — P. 27.

26. Rosenberg W. Non-invasive assessment of liver fibrosis — Serum biomarkers / W. Rosenberg // Liver and Metabolic Syndrome: abstrakt Falk liver conferens (Part II), Hannover, Germany, 17–18 october 2009. — Hannover, 2009. — P. 35.

Отримано 13.09.14

Скрипник Н.В.
ВГУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», кафедра эндокринологии

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Резюме. В статье представлены патогенетические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете, приведено обоснование гепатопротекторной терапии у этой категории больных.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет, Гепа-Мерц.

Skrypnyk N.V.
State Higher Educational Institution «Ivano-Frankivsk National Medical University», Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk, Ukraine

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF HEPATOPROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Summary. The article presents the pathogenetic mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease in diabetes mellitus, provides justification for hepatoprotective therapy in these patients.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, diabetes, Hepa-Merz.