

А.К. Жигунова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

# Взаимосвязь гепатопротекции и детоксикации в терапии при функциональных нарушениях работы печени

В статье представлены этиопатогенетические аспекты развития различных нарушений функции печени, рассмотрены вопросы лечения больных с хронической печеночной недостаточностью и печеночной энцефалопатией. Приведена обширная доказательная база эффективности применения препарата Гепта-Мерц у пациентов с различными патологиями печени.

**Ключевые слова:** печеночная недостаточность, латентная печеночная энцефалопатия, Гепта-Мерц.

## Печеночная недостаточность. Причины и следствие

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа пациентов, в основном трудоспособного возраста, с острыми и хроническими заболеваниями печени, течение которых в подавляющем большинстве случаев сопровождается осложнениями различной степени тяжести. Ежегодно >2 млн человек во всем мире умирают от печеночной недостаточности (ПН), характеризующейся грубыми несоответствиями между потребностями организма и функциональными возможностями печени (Сулима Д.Л., 2009; Исраилова В.К., Айткожин Г.К., 2012).

Как известно, в организме человека печень выполняет следующие функции (Покровский В.М., Коротко Г.Ф., 2003):

1. Пищеварительная — синтез и экскреция желчи. Гепатоциты синтезируют из холестерина и извлекают из синусоидных капилляров желчные кислоты, а также билирубин из гемоглобина гемолизированных эритроцитов. Желчь выделяется в двенадцатиперстную кишку, где частично ощелачивает желудочное содержимое, инактивируя пепсины и создавая необходимую кислотность для активации ферментов поджелудочной железы.

Кроме того, соли желчных кислот способствуют эмульгированию жиров и повышают эффективность их гидролиза, улучшая всасывание жирных кислот и жирорастворимых витаминов. Желчь влияет также на перистальтику кишечника, состав кишечного микробиома, препятствует гнилостным реакциям в толстом кишечнике.

2. Барьерная (детоксикационная) функция состоит в обезвреживании:

а) токсичных соединений, поступивших с пищей либо образовавшихся в кишечнике за счет деятельности его микрофлоры, а также лекарственных веществ;

б) избытка собственных гормонов (глюкокортикоиды, альдостерон, андрогены, эстрогены, инсулин, глюкагон, ряд гастроинтестинальных гормонов) и биогенных аминов (гистамин, серотонин, катехоламины), а также токсичных промежуточных и конечных продуктов метаболизма.

Детоксикация происходит путем ферментативного окисления, восстановления, метилирования, ацетилирования, гидролиза и последующей конъюгации с рядом веществ (глюкуроновой, серной и уксусной кислотами, глицином, таурином и др.).

3. Экскреторная — выделение из крови в составе желчи большого числа веществ, обычно трансформированных в печени, что является ее участием в обеспечении гомеостаза.

4. Белковосинтетическая:

а) синтез белков крови (весь фибриноген, 95% альбуминов, 85% глобулинов);

б) синтез белков свертывающей и противосвертывающей системы крови (факторы I, II, V, VII, IX, X, XII, XIII, антифibrин, антиплазмин);

в) ферментосинтетическая функция.

5. Метаболическая функция обусловлена тем, что печень участвует в обмене белков (дезаминирование и трансаминирование аминокислот, образование мочевины, глутамина, креатина и др.), жиров (синтез триглицеридов, фосфолипидов,

холестерина, желчных кислот, липопротеидов, ацетоновых тел, окисление триглицеридов и др.), углеводов (гликогенез, гликогенолиз, включение в обмен глюкозы, галактозы и фруктозы, образование глюкуроновой кислоты и др.), витаминов (особенно жирорастворимых А, D, E, K).

6. Эритрокинетическая (деструкция эритроцитов, деградация гема с последующим образованием билирубина).

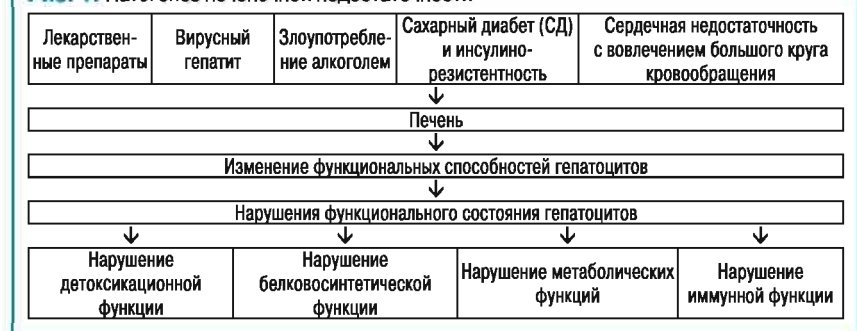
7. Депонирующая (депонирование и высвобождение по мере потребности гликогена; витаминов А, D, К, С, РР; микроэлементов (железо, медь, марганец, кобальт, молибден и др.); крови).

8. Иммунная (участие фагоцитирующих клеток фон Купфера в реакциях иммунологического надзора, иммунопоз).

С клинических позиций ПН рассматривают как результат уменьшения массы функционирующих гепатоцитов ниже критического уровня (рис. 1) — вследствие либо их массивного некроза при токсическом, вирусном или ишемическом повреждении ранее здоровой ткани печени, либо обострения и острой декомпенсации хронического заболевания у пациентов с ранее скомпрометированными и ограниченными функциональными резервами органа (табл. 1) (Исраилова В.К., Айткожин Г.К., 2012).

**Грозным последствием поражения печени является печеночная энцефало-**

Рис. 1. Патогенез печеночной недостаточности



**патія (ПЭ) — синдром, об'єднуючий комплекс потенціально оборотних нарушень нервної і психічної діяльності, що виникає в результаті гострої або хронічної ПН. При ураженні печінки будь-якої етіології ПЭ може привести до розвитку коми і стати неопосередкованою причиною смерті пацієнта (Вовк Е.І., 2003).**

Среди основных причин развития ПЭ можно выделить следующие группы факторов: первичные поражения гепатоцитов (хронический гепатит, гематохроматоз, токсические поражения и др.); вторичные поражения паренхимы печени (жировая дистрофия при СД, холестатические состояния и др.); заболевания, сопровождающиеся портальной гипертензией (портальная гипертензия, вовлечение большого круга кровообращения при сердечной недостаточности).

Важнейший фактор развития ПН — цирроз печени (ЦП) — входит в ТОП-20 ведущих причин смертности населения во всем мире и, согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, сохранит занимаемую позицию в модели

глобальной смертности за период 2004–2030 гг. (World Health Organization, 2008). У примерно 40% пациентов течение ЦП может некоторое время быть бессимптомным, поэтому часто заболевание диагностируют в стадии декомпенсации, при наличии явных клинических признаков асцита, спонтанного бактериального перитонита, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка при сформировавшейся портальной гипертензии (Heidelbaugh J.J., Brudery M., 2006; Щербинина М.Б., Скирда І.Ю., 2009).

Среди наиболее частых причин ЦП — вирусный гепатит (10%), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) при сопутствующем ожирении, СД (10%), билиарная обструкция (5–10%), гемохроматоз (5–10%). Однако главным фактором, приводящим к развитию ЦП, является злоупотребление алкоголем (60–70%) (Heidelbaugh J.J., Brudery M., 2006). Доказано, что смертность пациентов с салогольной болезнью печени (АБП) значительно выше, чем при других формах ЦП. По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for

Disease Control and Prevention — CDC), чрезмерное употребление алкоголя приводит к потере примерно 30 лет потенциальной жизни таких больных (Heidelbaugh J.J., Brudery M., 2006).

Согласно классификации Чайльд-Пью, основанной на данных биохимического анализа крови и осмотра пациента, а также анамнестических данных, выделяют три степени печеночно-клеточной недостаточности (табл. 2). Это прогностическая классификация, предложенная для оценки выживаемости. При компенсированном ЦП 10-летняя выживаемость составляет 47%, при декомпенсированном — 16% (Радченко В.Г. и соавт., 2010).

Анализ соотношения уровней биохимических маркеров поражения печени, в том числе билирубина; белковых фракций крови; маркеров цитолиза — ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ); маркеров холестаза — щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГТПП) также позволяет получить представление о причинах развития и уровнях патологического процесса, состоянии портальных трактов, наличии некроза и сохранности билиарного полюса гепатоцитов (табл. 3) (Яковенко Э.П., 2008).

### Поражение печени и психоневрологический статус пациента

Патогенез ПЭ является предметом продолжительных научных дискуссий: сегодня существует множество различных патогенетических теорий, большинство из которых основаны на оценке дисфункции нейромедиаторных систем (Илюк Р.Д. и соавт., 2007; Исраилова В.К., Айткожин Г.К., 2012).

Для описания патогенеза ПЭ предложены различные теории: аутоинтоксикации, ложных нейромедиаторов, нарушения метаболизма моноаминов и эндогенных опиатов, нейроингибции через вовлечение  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, бензодиазепиновых рецепторов и др. Однако ни одна из них не является всеобъемлющей и не способна полностью объяснить все многообразие характерных для ПЭ метаболических нарушений и клинических симптомов. Эти теории следует рассматривать не как взаимоисключающие, а скорее как взаимодополняющие механизмы, взаимодействующие друг с другом в рамках развития общего комплексного процесса (рис. 2) (Зайцев И.А., 2010). **Основным моментом патогенеза ПЭ является нарушение метаболизма аммиака, образуемого в основном в печени в процессе дезаминирования аминокислот. В норме аммиак обезвреживается двумя путями: в орнитиновом цикле мочевинообразования (цикл Кребса — Гензелейта), проходящем в печени, а также путем аминирования глутамата с образованием глутамина. Последняя реакция протекает как в печени, так и в мышцах. При ПН детоксикационные функции печени снижаются,**

**Таблица 1** Причины развития печеночной недостаточности (Скворцов В.В. и соавт., 2012)

Фактор	Пример
Токсические вещества	Фосфор, мышьяк, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, алкоголь, грибной яд
Лекарственные средства	Цинхофен, парацетамол, ингаляционные анестетики, рифампицин, хлорпромазин, нитрофураны, сульфаниламиды, барбитураты
Вирусы	Вирусы гепатитов, инфекционного мононуклеоза, желтой лихорадки
Заболевания печени, сопровождающиеся резким уменьшением массы паренхимы органа	Альвеококкоз, ЦП, первичные злокачественные новообразования, длительная обтурация желчных протоков, холестаза с развитием «желчных некрозов»
Вторичное вовлечение печени в патологический процесс при заболеваниях других органов и систем	Сердечно-сосудистые заболевания, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, некоторые инфекционные заболевания
Стрессовые ситуации	Массивные ожоги, септический аборт, шок

**Таблица 2** Классификация печеночно-клеточной дисфункции по Чайльд-Пью (Радченко В.Г. и соавт., 2010)

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Билирубин, мкмоль/л	<35	35–50	>50
Альбумин, г/л	>35	34–30	<29
Протромбиновый индекс, %	>60	40–59	<40
или протромбиновое время, с (превышение нормы)	1–3	4–6	>6
Состояние питания	Отличное	Хорошее	Плохое
Асцит	Нет	Легко контролируется	Резистентный
Энцефалопатия	Нет	I–II стадия	III–IV стадия
Сумма баллов по всем признакам	Градация (класс) по Чайльд-Пью		
5–6 (компенсированная)	А		
7–9 (субкомпенсированная)	В		
>10 (декомпенсированная)	С		

**Таблица 3** Клиническая трактовка лабораторных показателей при хронических заболеваниях печени

Лабораторные показатели	Уровень в плазме крови	Клиническая интерпретация
Билирубин общий и конъюгированный	↑	Некрозы гепатоцитов, холестаза
АлАТ, АсАТ	↑	Некрозы гепатоцитов
АлАТ, АсАТ	Норма	Отсутствие некрозов или низкая активность процесса
ЩФ, ГТПП	↑	Холестаза на уровне внутри- или внепеченочных протоков
ГТПП	↑	Гепатоцеллюлярный холестаза, токсические поражения печени
Альбумины, протромбиновый индекс	↓	Печеночно-клеточная недостаточность
$\gamma$ -Глобулины	↑	Иммунные (аутоиммунные) нарушения
Железо в плазме крови, ферритин	↑	Некроз гепатоцитов (гемохроматоз, вторичное накопление железа в печени)



Рис. 2. Схема патогенеза ПЭ (Радченко В.Г. и соавт., 2010)



**развивается гипераммониемия (Исраилова В.К., Айткожин Г.К., 2012).**

Таким образом, в организме больного с ПН не вырабатываются каких-то специальных токсических субстанций, ответственных за развитие ПЭ, — токсическое действие оказывают обычные метаболиты, которые вследствие ПН (или при портосистемном шунтировании крови) поступают в кровь в повышенном количестве. Церебральные эффекты и развитие ПЭ обусловлены прямым или опосредованным влиянием таких веществ на соответствующие структуры головного мозга после преодоления гематоэнцефалического барьера (Зайцев И.А., 2010).

Кроме того, после проникновения через гематоэнцефалический барьер аммиака в астроцитах метаболизируется до глутамина, что приводит к повышению клеточной осмолярности и развитию повышенной гидратации астроцитов с последующей гибелью клеток. Этот же механизм приводит к развитию осмотического отека головного мозга (Зайцев И.А., 2010).

**Таким образом, в патогенезе ПЭ важную роль играют следующие моменты:**

- **Обезвреживание аммиака с образованием глутамина приводит к повышению осмолярности и отеку клеток.**
- **Повышенное образование глутамина приводит к оттоку глутамата и снижению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), за счет чего развивается гипознергетическое состояние клеток.**
- **Необходимость удалить из клетки избыток глутамина приводит к повышению концентрации в цитоплазме ароматических аминокислот (тирозин, триптофан и др.) и снижению содержания аминокислот с боковой цепью (валин, лейцин).**

ПЭ охватывает широкий круг психоневрологических нарушений различной степени тяжести, проявляясь специфическими расстройствами интеллектуальной, познавательной, эмоциональной, поведенческой и двигательной сфер (Ferencs P. et al., 2002). Дефицит внимания, бдительности и ориентации, нарушения рабочей памяти, моторики, сна, общего уровня интеллекта и социального поведения влекут за собой далеко идущие последствия в отношении качества жизни, повседневной активности и профессиональной пригодности пациентов (Groeneweg M. et al., 1998; Gerber T., Schomerus H., 2000; Wein C. et al., 2004; Bajaj J.S., 2008). Степень тяжести ПЭ определяется с помощью описательной шкалы полуколичественной оценки West Haven, критерии которой основаны на оценке уровня нарушения когнитивных функций, изменения сознания и поведения, нарушения со стороны двигательной сферы, оценке данных электроэнцефалографии (ЭЭГ) и исследования концентрации аммиака в крови (табл. 4) (Радченко В.Г. и соавт., 2010).

**Латентная ПЭ**

Врачи-терапевты и гастроэнтерологи в повседневной клинической практике чаще сталкиваются с латентной (субклинической, минимальной) ПЭ, признаки которой присутствуют у <80% пациентов с ЦП (Bajaj J.S., 2008). Международное общество по изучению ПЭ и азотистого обмена (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism — ISHEN) рекомендует использование термина **скрытой ПЭ** применительно к таким пациентам (Mullen K.D., Prakash R.K., 2012).

На этом этапе у больных отсутствуют какие-либо выраженные клинические признаки нейрокогнитивных и моторных нарушений, а также связанные с психоневро-

логическими нарушениями жалобы со стороны самих пациентов либо их родственников. Тем не менее, на стадии латентной ПЭ уже определяется нейрокогнитивный дефицит в виде замедления психомоторных реакций, снижения концентрации внимания и ухудшения тонких моторных навыков (в том числе при проведении психомоторных тестов).

Существует метод верификации диагноза латентной ПЭ с помощью определения пороговой частоты мерцания зрительных потенциалов (critical flicker frequency — CFF) (метод вызванных потенциалов). При проведении этого теста используется высокочастотный свет, который воспринимается обследуемым с помощью специальных оптических очков. Частота непрерывного светового потока постепенно снижается, так что при достижении CFF пациент начинает воспринимать свет не как непрерывный, а как мерцание. Результаты данного теста коррелируют с данными клинического обследования (Радченко В.Г. и соавт., 2010).

Что касается ЭЭГ, то ее проведение не является обязательным для установления диагноза латентной ПЭ, поскольку ЭЭГ-изменения не коррелируют с тяжестью заболевания (Gerber T., Schomerus H., 2000; цит. по: Радченко В.Г. и соавт., 2010). Такие инструментальные методы обследования, как протонная магнитно-резонансная спектроскопия, весьма дороги и поэтому имеют малое практическое значение в диагностике латентной ПЭ (Радченко В.Г. и соавт., 2010).

**Отсутствие явной клиники, «мягкое» развитие осложнений формируют в сознании врача и пациента неверное представление о латентной ПЭ. В то же время эта патология непосредственно влияет на прогноз и качество жизни пациентов (Фадеевко Г.Д. и соавт., 2011). В частности, смертность среди больных с латентной ПЭ в 1,7 раза выше, чем среди лиц с ЦП, но без признаков латентной ПЭ (Dhiman R.K. et al., 2010). Латентная ПЭ неизменно отражается на качестве жизни пациентов, обуславливая затруднения в профессиональной деятельности и нарушении повседневной активности (Bajaj J.S., 2008).**

Помимо того, для таких больных характерно проявление неадекватных реакций в ответ на действие острых дистрессорных факторов — например при вождении транспортных средств у них снижены спо-

Таблица 4

Критерии оценки тяжести ПЭ (в соответствии с критериями West Haven)

Стадия	Состояние сознания	Хлопающий тремор (астериксис)	Время выполнения теста связи чисел, с	Частота α-ритма (ЭЭГ), колебаний в с	Уровень аммиака артериальной крови
0	Нет изменений	Отсутствует	15–30	8,5–12	В норме (11–55 мкмоль/л)
1	Нарушения ритма сна, концентрации внимания, эйфория или беспокойство, нарушение устного счета (сложение)	Редкий (1–2 движения за 30 с)	31–50	7–8	↑ в <1,33 раза (от верхней границы нормы)
2	Летаргия или апатия, минимальная дезориентация во времени и пространстве, изменение личности, неадекватное поведение, нарушение устного счета (вычитание)	Нерегулярный (3–4 движения за 30 с)	51–80	5–7	↑ в 1,33–1,67 раза (от верхней границы нормы)
3	Сомноленция, сохранение ответа на вербальные стимулы, значительная дезориентация	Частый (5–10 движений за 30 с)	81–120	3–5	↑ в 1,67–2 раза (от верхней границы нормы)
4	Кома	Почти постоянный	>120 (неспособность закончить тест)	<3	↑ в >2 раза (от верхней границы нормы)

способность к маневрированию, адаптация к изменяющейся дорожной ситуации, акуратность езды (Wein S. et al., 2004).

Пациенты с латентной ПЭ требуют тщательного клинического наблюдения ввиду высокой ( $y > 50\%$  больных в течение ближайших 30 мес) вероятности ее прогрессирования в явную, с неблагоприятным прогнозом, форму (Mullen K.D., Prakash R.K., 2012). Рекомендуется также регулярное обследование пациентов с ЦП (проведение психометрических тестов) для своевременной диагностики латентной ПЭ (Wein S. et al., 2004).

### Патогенетическая терапия при нарушениях функции печени

Исходя из вышесказанного, лечение следует начинать по возможности еще на стадии латентной ПЭ (Wright G. et al., 2011). После выявления и устранения факторов, способствующих развитию ПН, а также введения диетических мероприятий, основные направления патогенетически ориентированной терапии у пациентов с ПЭ при нарушении функции печени таковы (Радченко В.Г. и соавт., 2010):

I. Коррекция гипераммониемии:

1) снижение поступления аммиака из толстой кишки:

Для этой цели применяют препараты, уменьшающие образование аммиака и прочих токсинов в кишечнике и их абсорбцию:

- неабсорбируемые дисахариды (препараты лактулозы);
- некоторые антибиотики и антибактериальные препараты (неомицин, ципрофлоксацин, метронидазол);

2) связывание аммиака крови (натрия бензоат, натрия фенилацетат) с последующим выведением аммиака (связанного в виде гиппуровой кислоты при соединении с натрия бензоатом) с мочой, в обход нарушенного печеночного цикла синтеза мочевины;

3) стимулирование обезвреживания аммиака в печени (орнитина аспартат, орнитина кетоглутарат, глутаминовая кислота, L-аргинин).

II. Детоксикация.

III. Восстановление нарушенных функций гепатоцитов (гепатопротекция).

С учетом того что при ЦП наибольший вклад в развитие гипераммониемии вносит нарушение механизмов детоксикации аммиака в организме ( $\approx 80\%$  против  $\approx 20\%$  за счет поступления аммиака из кишечника), наиболее эффективным представляется применение препаратов, стимулирующих обезвреживание аммиака (в печени и мышцах) (Шульпекова Ю.О. и соавт., 2005). На сегодня одним из наиболее хорошо изученных препаратов такого рода считается детоксикант и гепатопротектор Гепа-Мерц («Merz Pharmaceuticals», Швейцария) — стабильная соль двух природных неэссенциальных аминокислот: орнитина и аспарагиновой кислоты (L-орнитин-L-аспартат).

Гепа-Мерц оказывает многогранное терапевтическое действие при ПЭ (рис. 3). Орнитин, поступая в митохондрии перипортальных гепатоцитов, активирует карбамоилфосфатсинтазу — ведущий фермент орнитинового цикла мочевинообразования Кребса — Гензелейта (Hommes F.A. et al., 1983). Это особенно актуально для больных ЦП, поскольку у них активность этого фермента может быть снижена на 20% (Грюнграйф К., Ламберт-Бауманн Й., 2008). Орнитин служит также промежуточным метаболитом вышеуказанного цикла, стимулируя синтез мочевины (Зингеренко В.Б., 2007).

Помимо того, орнитин играет важную роль в синтезе полиаминов (спермин, спермидин, путресцин) — биологически активных веществ, регулирующих синтез белка, рост и дифференциацию клеток, а также продукцию энергетических субстанций (никотинамидадениндинуклеотидфосфат — НАДФ). Вышеописанные механизмы обуславливают гепатопротекторный (за счет увеличения энергетического резерва митохондрией гепатоцитов) эффект орнитин-аспартатного комплекса Гепа-Мерц и его анаболическое действие: способность блокировать мышечный катаболизм, стимулировать действие гормона роста, секреторию инсулина и потенцировать эффект последнего как анаболического гормона (De Vandt J.P., Сулобер Л.А., 1998; цит. по: Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008).

Гипераммониемический эффект аспартата обусловлен стимуляцией

глутаминсинтетазы в перивенозных гепатоцитах, мышечной ткани и головном мозгу (Зайцев И.А., 2010). В указанных клетках и органах как дополнительная возможность утилизации аммиака функционирует глутаминовый цикл, включаясь в который, аспартат становится основным его метаболитом и активирует фермент глутаминсинтазу (Корсунская И.М. и соавт., 2008).

В задачу аланина как один из продуктов катаболизма аспартата оказывает непосредственное цитопротекторное действие на гепатоциты, предотвращая снижение внутриклеточной концентрации АТФ в пораженных гепатоцитах и выброс трансаминаз из гепатоцитов, таким образом уменьшая повреждение ткани печени (Корсунская И.М. и соавт., 2008).

Получены также свидетельства того, что применение препарата Гепа-Мерц положительно сказывается на портальной гемодинамике, вызывая улучшение соотношения артериовенозного притока и венозного оттока, улучшение показателей кровенаполнения печени (Ермолова Т.В. и соавт., 2009).

### Клинические исследования препарата Гепа-Мерц при ПЭ

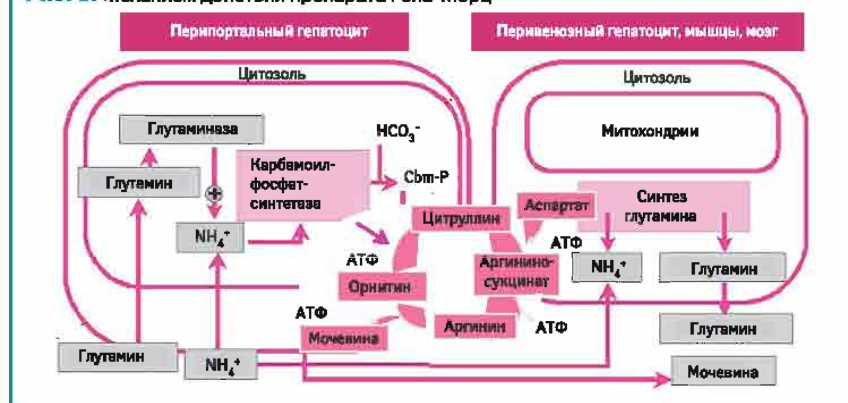
#### Результаты зарубежных исследований

К настоящему времени также накоплено обширная доказательная база контролируемых испытаний, подтверждающих высокую эффективность и хорошую переносимость препарата Гепа-Мерц у пациентов с нарушениями функции печени и ПЭ (Kircheis G. et al., 1997; Poo J.L. et al., 2006; Abid S. et al., 2011; Mittal V.V. et al., 2011; Ndraha S. et al., 2011 и др.).

#### Гепа-Мерц при ЦП различной этиологии и ПЭ

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности инфузионной формы выпуска препарата Гепа-Мерц с участием 126 пациентов с ЦП, гипераммониемией ( $> 50$  мкмоль/л) и ПЭ (латентной, I и II степени) выполнено G. Kircheis и соавторами (1997). 63 участникам основной группы в течение 14 сут проводили внутривенные инфузии препарата Гепа-Мерц в дозе 20 г/сут, а 63 группы плацебо — инфузии 5% раствора фруктозы. У пациентов, получавших Гепа-Мерц параллельно с белковой нагрузкой, по сравнению с группой плацебо отмечена положительная динамика в плане коррекции нарушений функции печени (снижение постспрандиального ( $p < 0,001$ ) и тощакового ( $p < 0,01$ ) уровня аммиака в венозной крови). Параллельно наблюдали значимый прогресс в отношении когнитивных функций — при оценке теста связи чисел ( $p < 0,001$ ), индекса системной ПЭ (portal systemic encephalopathy index — PSE) ( $p < 0,01$ ), шкалы оценивания психического статуса (mental state grade — MSG) ( $p < 0,001$ ).

Рис. 3. Механизм действия препарата Гепа-Мерц





Незначительные гастроинтестинальные симптомы, не потребовавшие отмены препарата, отмечали у 3 (5%) больных, получавших Гепат-Мерц. Сообщений о других побочных эффектах, связанных с препаратом Гепат-Мерц, не поступало, что позволило авторам исследования прийти к выводу о безопасности и эффективности препарата Гепат-Мерц при лечении пациентов с ЦП и ПЭ.

Сходные данные получены и относительно пероральной формы выпуска препарата Гепат-Мерц в еще одном исследовании аналогичного дизайна, участниками которого стали 66 пациентов с ЦП, гипераммониемией и хронической ПЭ, в том числе латентной (Stauch S. et al., 1998). 34 больных основной группы получали Гепат-Мерц по 18 г/сут перорально в течение 14 сут, а 32 больных составили группу плацебо. Протеиновую нагрузку рассчитывали исходя из массы тела пациента (0,25 г/кг массы тела в сутки). По итогам исследования установлена значимая эффективность препарата Гепат-Мерц в отношении улучшения функции печени (существенное снижение постпрандиального ( $p < 0,05$ ) и тощакового ( $p < 0,01$ ) уровня аммиака в венозной крови), уменьшения печеночной интоксикации и ПЭ (положительная динамика когнитивных тестов — связи чисел и PSEI ( $p < 0,01$  для обоих показателей), MSG ( $p < 0,05$ )). У пациентов, получавших Гепат-Мерц, в отличие от плацебо, была к 14-м суткам достигнута нормализация тощакового уровня аммиака ( $p < 0,05$ ). Побочных эффектов в ходе исследования не отмечено. Авторы данного исследования оценили Гепат-Мерц как эффективный при ЦП с ПЭ, безопасный и хорошо переносимый препарат, а также отметили высокий комплаенс пациентов.

К. Грюнграйфф и Й. Ламберт-Бауманн в 2001 г. опубликовали результаты крупного исследования по оценке эффективности и переносимости препарата Гепат-Мерц, проведенного на базе 250 медицинских учреждений узкого и широкого профиля (Германия). Участниками его стали 1167 пациентов с преимущественно хронической патологией печени (ЦП, жировая дистрофия, острый и хронический гепатит) и ПЭ в возрасте 18–87 лет (в среднем — 53,5 года). Что касается этиологической характеристики патологии печени в представленной группе больных, то в 71% случаев основное заболевание вызвано злоупотреблением алкоголем, в 20% — вирусными инфекциями, в 10,5% — побочным действием лекарственных средств, в 4% — влиянием химических токсинов на производстве.

**С помощью терапии препаратом Гепат-Мерц удалось достичь значимого улучшения у пациентов с ЦП (снижение уровней трансаминаз в среднем на 35%, ГТТП — на 50%), жировой дистрофией печени (снижение уровня трансаминаз и ГТТП на ≈50%), хроническим гепатитом (снижение уровня трансаминаз и ГТТП на 40–50%) (табл. 5).**

Помимо того, на фоне применения препарата Гепат-Мерц у 49% больных

со слабо выраженной ПЭ удалось полностью устранить признаки ПЭ. У 78% больных с явной ПЭ также отмечали положительную динамику, что подтверждает клиническую эффективность препарата Гепат-Мерц при ПЭ на различных стадиях.

**37% врачей, принимавших участие в исследовании, оценили терапевтическую эффективность препарата Гепат-Мерц как очень хорошую, 50% — как хорошую. По мнению врачей, состоящие 45% больных, прошедших курс лечения препаратом Гепат-Мерц, существенно улучшилось, 46% — улучшилось.**

В 73% случаев переносимость описана лечащими врачами как очень хорошая, в 25% — как хорошая. Побочные действия описаны в 1,6% случаев, чаще в виде диспептических явлений; при этом большинство этих пациентов смогли продолжить лечение без отмены препарата.

Эффективность препарата Гепат-Мерц по критериям HRQoL с применением опросника CLDQ-D (Chronic Liver Disease Questionnaire) изучалась в ходе мультицентрового проспективного обсервационного исследования с участием 191 пациента, страдающего ЦП и ПЭ (Ong J.P. et al., 2011). Все участники исследования принимали ежедневно 18 г орнитина аспартата в виде препарата Гепат-Мерц в течение 8 нед.

Курс терапии препаратом Гепат-Мерц способствовал улучшению качества жизни по всем параметрам HRQoL, в частности утомляемость снизилась в среднем на 67,5%. По шкале CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) тоже отмечено снижение утомляемости, улучшение качества сна и концентрации внимания. По оценкам врачей, 70% пролеченных пациентов к завершению курса продемонстрировали очень значительное или значительное улучшение состояния здоровья. Связанных с приемом препарата Гепат-Мерц побочных эффектов не зарегистрировано, очень хорошая или хорошая переносимость отмечена у 97,8% больных ЦП и ПЭ.

**Сравнение эффективности и переносимости препарата Гепат-Мерц и лактулозы в терапии ПН и ПЭ**

Представляют интерес для практического врача результаты рандомизированного сравнительного исследования, в ходе которого сопоставляли эффективность препарата Гепат-Мерц и лактулозы для

лечения пациентов с хронической патологией печени и ПЭ (Poo J.L. et al., 2006). 20 пациентов были рандомизированы на равные по численности группы: основную и группу сравнения, сопоставимые по возрасту ( $60 \pm 6$  и  $64 \pm 7$  лет соответственно) и классу печеночно-клеточной недостаточности по Чайльд-Пью ( $9,2 \pm 1,1$  и  $9,2 \pm 1,3$  соответственно). Участники основной группы в течение 2 нед получали орнитина аспартат в виде препарата Гепат-Мерц перорально в дозе 9 г/сут, при необходимости доза могла быть по усмотрению врача повышена до 18 г/сут. Участники группы сравнения получали лактулозу в форме сиропа в дозе 20 г/сут.

По истечении 2 нед в обеих группах отмечали сравнимое снижение уровня аммиака в плазме венозной крови натощак ( $p < 0,05$ ). Однако при этом пациенты, получавшие Гепат-Мерц, продемонстрировали значимое улучшение показателей когнитивного статуса, уменьшение выраженности астериксиса, улучшение ЭЭГ-картины ( $p < 0,05$  для всех параметров). Что касается приверженности пациентов лечению, то в группе, получавшей Гепат-Мерц, она составила 100%, в то время как в группе лактулозы — всего 94%.

Ни одного сообщения о серьезных побочных эффектах не зафиксировано, однако в группе лактулозы отмечено повышение частоты дефекации, большая частота абдоминальной боли и метеоризма.

Сравнению эффективности препарата Гепат-Мерц и лактулозы посвящено также ретроспективное клиническое исследование J.M. Abdo-Francis и соавторов (2010). Авторы этого исследования изучали такой параметр, как продолжительность лечения до достижения ремиссии ПЭ, продолжительность пребывания пациентов на больничной койке и стоимость курса терапии.

Из 80 зарегистрированных участников исследования больные группы, получавшей лактулозу в дозе 20 г/сут перорально, в среднем задерживались в стационаре на 11,07 сут. В то же время средняя продолжительность пребывания на больничной койке у 40 пациентов, применявших орнитина аспартат в виде препарата Гепат-Мерц (по 9 г/сут перорально или по 30 г/сут интравенозно), составила 6,47 сут, то есть на 42% меньше, чем при приеме лактулозы. Среди участников, получавших Гепат-Мерц, 65% находились в стационаре менее 7 сут, в то время как среди получавших лактулозу таких было всего 20% (отноше-

**Таблица 5** Динамика биохимических показателей у пациентов с хроническими заболеваниями печени при терапии препаратом Гепат-Мерц (Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й., 2001)

Диагноз	Время контроля	АсАТ, МЕ/л	АлАТ, МЕ/л
ЦП (n=314)	Исходно	58,0±6	58,8±6
	90-е сутки	38,7±4,56	39,2±4,12
	Разница, %	33,33	33,29
Жировая дистрофия печени (n=463)	Исходно	48,1±5,37	52,6±4,47
	90-е сутки	25,7±1,61	60,9±5,63
	Разница, %	46,6	40,57
Хронический гепатит (n=186)	Исходно	52,2±4,79	64,4±66,8
	90-е сутки	30,0±2	35,2±2,21
	Разница, %	42,55	45,27

ние шансов 4,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,67–11,23;  $p=0,004$ ).

**Кроме того, лучшие результаты получены в группе препарата Гепта-Мерц в отношении средней продолжительности терапии до достижения ремиссии ПЭ — 4,32 сут против 10,15 сут в группе лактулозы, что позволило авторам исследования сделать заключение о большей эффективности препарата Гепта-Мерц у пациентов с ПЭ.**

#### Данные метаанализа

Данные, полученные в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, были обобщены и проанализированы М. Ваи и соавторами для достижения наибольшей статистической достоверности. Результаты метаанализа опубликованы в 2013 г. В метаанализ вошли 8 исследований с общим числом участников 646. По результатам метаанализа, L-орнитин-L-аспартат проявляет значимую клиническую эффективность по сравнению с плацебо либо отсутствием вмешательства в целом (отношение рисков (ОР) 1,49; 95% ДИ 1,10–2,01) и при явной ПЭ (ОР 1,33; 95% ДИ 1,04–1,69). Наибольшая эффективность характерна для L-орнитин-L-аспартата при минимальной (латентной) ПЭ — ОР 2,25 (95% ДИ 1,33–3,82). При этом показано значимое снижение уровня гипераммониемии при терапии L-орнитин-L-аспартатом. Переносимость, частота побочных эффектов и смертность существенно не различались при применении L-орнитин-L-аспартата и плацебо (либо отсутствии вмешательства) (Ваи М. et al., 2013).

#### Результаты исследований в странах СНГ

Эффективность и переносимость препарата Гепта-Мерц при ПЭ также изучены российскими и отечественными специалистами. Ю.О. Шульпековой и соавторами (2005) описан многомесячный опыт применения препарата Гепта-Мерц у 20 пациентов с ЦП и ПЭ (в среднем продолжительность приема препарата Гепта-Мерц составила 21,5±6,4 мес). В течение первых 7 дней Гепта-Мерц вводили внутривенно в дозе 20 г/сут, а затем переходили на пероральное введение в индивидуально подобранной дозе (6–18 г/сут).

На фоне приема препарата Гепта-Мерц к 6-му и 12-му месяцу терапии отмечена тенденция к улучшению функции печени в виде положительной динамики биохимических показателей (уровень АлАТ, АсАТ, ЩФ), не достигшая, однако, уровня статистической значимости.

Также все пациенты отмечали стойкое уменьшение выраженности астении и шаткости походки, улучшение памяти и концентрации внимания, ночного сна, повышение способности к самообслуживанию. Примерно у ¼ пациентов появилась возможность реализации своих профессиональных навыков, они восстановили способность работать на дому, у них достоверно уменьшились проявления ПЭ (в виде динамики психометрических тестов) ( $p<0,05$ ).

Частота нежелательных явлений (в виде умеренно выраженных и проходя-

щих симптомов диспепсии), зарегистрированная на фоне лечения, не превышала 10%, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата Гепта-Мерц в стандартных дозах в режиме многомесячной терапии (Шульпекова Ю.О. и соавт., 2005).

С.Ю. Ермолов и соавторы (2007) опубликовали результаты исследования, демонстрирующие клиническую эффективность препарата Гепта-Мерц у пациентов с ЦП различной этиологии и ПЭ. Основную группу составили 20 больных, получавшие в дополнение к стандартной терапии Гепта-Мерц внутривенно по 10 г ежедневно в течение 10–14 дней. 20 пациентов с подобными патологиями, получавшие аналогичную терапию, но без препарата Гепта-Мерца, вошли в группу сравнения.

Авторы исследования отмечают, что уже через 2 нед приема препарата Гепта-Мерц наблюдалась значительная динамика функционального состояния печени, проявившаяся в нормализации клинико-лабораторных показателей. **Наиболее значимые изменения касались показателей цитолитического синдрома (АлАТ ( $p<0,05$ ), АсАТ ( $p<0,05$ )), холестатического синдрома (снижение активности ЩФ ( $p<0,05$ ), уровня билирубина ( $p<0,02$ )), улучшения белково-синтетической функции печени (повышение уровня альбумина ( $p<0,01$ ), протромбинового индекса ( $p<0,05$ )).** В то же время в группе сравнения улучшение клинико-биохимических показателей отмечено в меньшей степени.

Заслуживает внимания тот факт, что по результатам исследований портопеченочной гемодинамики у больных, получавших Гепта-Мерц, выявлено снижение базового сопротивления в области проекции правой и левой доли печени, свидетельствующее об увеличении кровенаполнения печени. Также отмечали нормализацию соотношений артериовенозного притока и венозного оттока, уменьшение

выраженности признаков портальной гипертензии, что свидетельствует о множественных патогенетических механизмах влияния указанного препарата.

В дополнение у больных имело место уменьшение выраженности симптомов интоксикации, исчезновение астериксиса уже после первых инфузий, улучшение когнитивных способностей ( $p<0,01$  для теста связи чисел). Уменьшение выраженности астеновегетативного синдрома и эмоциональной лабильности отмечено у всех пациентов основной группы, в то время как в группе сравнения положительная динамика зафиксирована лишь у 40% больных. По мнению авторов исследования, Гепта-Мерц целесообразно включать в терапевтические схемы не только при наличии выраженной ПЭ, но и на более ранних стадиях заболевания (Ермолов С.Ю. и соавт., 2007).

Г.Д. Фадеенко и соавторами (2011) проведено нерандомизированное сравнительное исследование с участием 76 пациентов с ЦП различной этиологии и ПЭ под контролем определения CFF. Выявляемость латентной ПЭ среди обследуемых больных ЦП достигла 60%, что сопоставимо с результатами аналогичных исследований зарубежных авторов. Все пациенты в течение 14 дней получали Гепта-Мерц в суточной дозе 15 г в 3 приема *per os*. Динамика CFF через 14 дней приема препарата Гепта-Мерц была достоверно положительной: средний уровень этого показателя превысил 39 Гц и таким образом вошел в границы нормы ( $p<0,01$ ), что свидетельствовало о положительной динамике и регрессе латентной ПЭ.

#### Применение препарата Гепта-Мерц при различных нозологических формах поражения печени Гепта-Мерц при НАЖБП

НАЖБП, еще недавно считавшаяся сравнительно редкой патологией, сейчас

**Таблица 6** Динамика биохимических показателей у пациентов с НАСГ при терапии препаратом Гепта-Мерц (Бурков С.Г. и соавт., 2010)

Показатель	Исходный уровень	Через 4 нед
Билирубин, мкмоль/л	13,6±4,1	13,2±5,1
АсАТ, МЕ/л	60,7±7,2	32,7±3,2*
АлАТ, МЕ/л	70,1±5,3	36,2±4,8*
ГТТП, МЕ/л	78,8±6,4	41,1±2,1*
ЩФ, МЕ/л	189,9±17,8	173,9±9,4
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,6	4,7±0,3
Холестерин, ммоль/л	5,2±3,6	4,9±2,3
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,9	1,3±0,7
Мочевая кислота	291,3±98,9	289,0±79,7
Общий белок, г/л	60,5±4,7	63,4±3,4

\* $p<0,01$ .

**Таблица 7** Динамика биохимических показателей в процессе комплексного лечения пациентов с НАСГ с включением препарата Гепта-Мерц (Осипенко М.Ф. и соавт., 2010)

Показатель	Исходный уровень	Через 3 мес (n=47)	Через 6 мес (n=42)	р при попарном сравнении	
				исходно — через 3 мес; 95% ДИ	исходно — через 6 мес; 95% ДИ
Масса тела, кг	109,74±24,035	100,80±27,64	98,75±23,25	0,08; 6,58–15,78	0,008; 92–5,57
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	36,8±6,36	35,3±6,21	34,9±8,62	0,096; 0,36–4,15	0,001; 34–0,992
АлАТ, нормы	2,8±0,026	1,8±0,239	1,01±0,002	0,001; 0,0015–0,003	0,0001; 0,024–0,0428
АсАТ, нормы	1,23±0,220	0,94±0,149	1,02±0,0001	0,001; 0,083–0,26	0,0001; 0,012–0,0287
Холестерин, ммоль/л	5,71±1,517	4,98±0,341	4,67±1,168	0,007; 0,089–1,89	0,0001; 0,386–1,972
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,087	1,6±0,026	1,3±0,056	0,057; 0,098–0,092	0,007; 0,002–0,059



относится к одной из «болезней цивилизации» и отмечается у 20–30% взрослого населения экономически развитых стран и до 10% — у населения развивающихся стран (Smith B.W., Adams L.A., 2011).

Патогенез НАЖБП основан на резистентности к инсулину и, таким образом, часто развивается на фоне метаболического синдрома, СД. Избыточное поступление жиров с пищей, интенсивный липолиз в инсулинорезистентной жировой ткани (в особенности висцеральной) связаны с повышенным поступлением жирных кислот внутрь гепатоцитов, а также увеличением липогенеза в гепатоцитах *de novo*, за счет чего происходит внутриклеточное накопление триглицеридов. Внутриклеточная аккумуляция свободных жирных кислот, в свою очередь, приводит к нарушениям трансдукции сигналов в системе ферментов — транспортеров глюкозы, что обуславливает формирование порочного круга. Важную роль в патогенезе НАЖБП также могут играть нарушение утилизации липидов путем их экспорта и митохондриального окисления; процессы оксидативного стресса и перекисного окисления липидов; изменения в системе адипоцитокинов (снижение синтеза адипонектина); повышение синтеза провоспалительных цитокинов жировой клетчаткой внутренних органов, купферовскими клетками и гепатоцитами, что приводит к апоптозу гепатоцитов и в дальнейшем — к развитию фиброза (Бурков С.Г. и соавт., 2010; Осипенко М.Ф. и соавт., 2010; Бабак О.Я., Колесникова Е.В., 2011; Smith B.W., Adams L.A., 2011).

Исследование эффективности препарата Гепта-Мерц при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) проведено С.Г. Бурковым и соавторами (2010). 49 больных с НАСГ получали Гепта-Мерц в дозе 9 г/сут в 3 приема в течение 4 нед. По истечении курса приема препарата Гепта-Мерц достигнута положительная динамика в биохимических показателях крови: зафиксировано статистически достоверное снижение средних уровней трансаминаз — АсАТ ( $p < 0,01$ ), АлАТ ( $p < 0,01$ ) — и ГГТП ( $p < 0,01$ ). Нормализация показателей имела место у подавляющего большинства ( $\chi^2 = 4,43$ ;  $p < 0,05$ ) — 39 (81,3%) больных. У оставшихся 9 (18,7%) отмечено снижение уровней вышеуказанных маркеров, не достигшее, однако, референтных значений (в среднем на  $28,2 \pm 3,7\%$ ) (табл. 6). Дополнительно отмечено некоторое улучшение когнитивных функций, а именно памяти и внимания.

Переносимость препарата была хорошей, из нежелательных побочных эффектов отмечали лишь тошноту у 3 больных, которая тем не менее не помешала им завершить курс лечения. По мнению С.Г. Буркова и соавторов, проведенное исследование доказало высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата Гепта-Мерц при НАСГ.

Аналогичные результаты получены М.Ф. Осипенко и соавторами (2010) в исследовании с участием 47 пациентов с НАСГ в возрасте 31–62 года. Все участ-

ники имели признаки метаболического синдрома, у 9 диагностирован СД 2-го типа. В дополнение к стандартной терапии всем больным назначали в течение первых 5 сут по 10 г препарата Гепта-Мерц парентерально, затем до 6 мес по 9 г/сут — перорально. В результате практически у всех участников (за исключением 1 пациента) зафиксировано снижение изначально повышенного уровня трансфераз: АлАТ по отношению к нормальным значениям снизилось в среднем через 6 мес практически до нормы. Аналогичная динамика отмечена касательно АсАТ и показателей липидного обмена (табл. 7). Переносимость лечения была хорошей. Побочных эффектов не зафиксировано.

В 2012 г. Н.А. Кравчун и О.В. Земляничина опубликовали результаты своего исследования по применению препарата Гепта-Мерц у 32 больных СД 2-го типа и сопутствующей НАЖБП. Все участники сперва получали препарат внутривенно в течение 10 сут, а затем — перорально по 3 г 3 раза в сутки через 1 час после еды в те-

чение 4 нед. **На фоне лечения препаратом Гепта-Мерц отмечено значительное улучшение показателей липидного обмена (холестерин,  $\beta$ -липопротеиды, триглицериды, билирубин) и функционального состояния печени (АлАТ, АсАТ, ЩФ). Параллельно выявлено также улучшение углеводного обмена (гликемия натощак и постпрандиальная) (табл. 8). На основании полученных данных авторы исследования пришли к заключению о высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости препарата Гепта-Мерц у больных СД 2-го типа в сочетании с НАЖБП.**

**Гепта-Мерц для профилактики и лечения лекарственного поражения печени**

Ведущими механизмами лекарственно-индуцированного повреждения печени являются: прямое токсическое действие препарата на клетки печени; токсическое действие его метаболитов; иммуноаллергические реакции. Прямое токсическое действие сейчас отмечается

Таблица 8

Динамика биохимических показателей в процессе комплексного лечения пациентов с доброкачественной механической желтухой с включением препарата Гепта-Мерц (Лаптев В.В. и соавт., 2008)

Показатель	Норма	Группа	1-е сутки	3-и сутки	10-е сутки
Билирубин общий, мкмоль/л	<19	Основная	208,2±88,9	92,0±74,8*	25,5±42,3*
		Контроль	184,9±168,5	69,4±92,1*	44,1±57,2*
		р	0,226	0,327	0,177
ЩФ, МЕ/л	<306	Основная	732,1±331,6	509,0±233,7*	224,0±149,8*
		Контроль	745,8±403,1	502,1±272,0*	540,1±298,3
		р	0,9	0,922	<0,01
ГГТП, МЕ/л	<61	Основная	333,2±21,0	21,6±40,8*	99,5±54,4*
		Контроль	424±135	356,0±88,8	186,3±74,8*
		р	0,083	<0,01	<0,01
АлАТ, МЕ/л	<42	Основная	286,2±139,3	123,6±08,8*	54,4±25,7*
		Контроль	322,2±206,9	138,7±98,0*	86,2±65,4*
		р	0,461	0,609	0,02
АсАТ, МЕ/л	<37	Основная	259,8±227,3	112,1±77,1*	49,6±32,4*
		Контроль	278,4±156,6	93,2±27,4*	88,3±56,3*
		р	0,735	0,266	<0,01

\* $p < 0,05$  по сравнению с показателями той же группы при поступлении (1-е сутки).

Таблица 9

Динамика биохимических показателей в процессе лечения пациентов с НАСГ с включением препарата Гепта-Мерц (Кравчун Н.А., Земляничина О.В., 2012)

Показатель	До лечения	После лечения	р
Масса тела, кг	105,60±4,73	102,17±5,00	—
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	35,30± 2,00	33,44±1,86	—
<b>Показатели углеводного обмена</b>			
Гликемия натощак, ммоль/л	10,78±0,93	8,62±0,55	<0,05
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	11,58±0,84	8,75±0,47	<0,01
НbA1c, %	8,30±0,25	6,81±0,24	<0,05
<b>Показатели липидного обмена</b>			
Холестерин, ммоль/л	7,07±0,32	5,79±0,33	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	5,53±0,75	3,61±0,31	<0,05
$\beta$ -Липопротеиды, ед.	114,87±6,68	88,20±6,50	<0,01
Билирубин, мкмоль/л	13,28±0,65	10,35±0,60	<0,001
Тимолювая проба, ед.	5,36±0,88	4,27±0,86	—
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,16±0,61	3,15±0,33	—
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,13±0,09	1,00±0,45	—
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,10	1,19±0,10	—
Козэффициент атерогенности	4,91±0,53	3,94±0,55	—
<b>Показатели функционального состояния печени и почек</b>			
АсАТ, ммоль/л	1,29±0,11	0,75±0,04	<0,001
АлАТ, ммоль/л	1,59±0,12	1,01±0,10	<0,001
ЩФ, нмоль/с×л	1489,17±73,77	1286,93±66,36	<0,05
Общий белок, г/л	80,10±1,78	78,25±1,29	—
$\alpha$ -Глобулины, %	53,39±2,06	49,49±2,76	—
$\beta$ -Глобулины, %	12,27±0,7	10,92±0,75	—
$\gamma$ -Глобулины, %	21,58±1,62	20,02±1,27	—

НbA1c — гликозилированный гемоглобин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

крайне редко благодаря ужесточению контроля за побочным действием лекарственных препаратов, потому наибольшее значение приобретает опосредованное через систему цитохрома P450 влияние токсических метаболитов. Основным механизмом, определяющим развитие гепатотоксических реакций, признана митохондриальная дисфункция гепатоцитов, холангиоцитов, звездчатых клеток и синусоидальных клеток эндотелия. Важная роль принадлежит также рецепторной регуляции функции пептидов, осуществляющих трансмембранный транспорт (Hoofnagle J.H., 2004; Navarro V.J., Senior J.R., 2006; цит. по: Бабак О.Я., 2007; Швец Н.И., Бенца Т.М., 2009).

В.Б. Ларионова, Э.Г. Горожанская (2009) изучали эффективность и переносимость препарата Гепта-Мерц у больных с печеночно-клеточной недостаточностью, развившейся на фоне полихимиотерапии (n=24). В составе комплексной терапии все участники получали Гепта-Мерц в дозе 10–20 г/сут внутривенно капельно в течение 8–14 дней (в дни кондиционирования и в период после химиотерапии). Затем пациентов переводили на пероральный прием препарата в дозе 9–18 г/сут (разделенной на 2–3 приема) на протяжении 2–4 нед и более. **Отмечали тенденцию к снижению биохимических показателей, характеризующих синдром холестаза и цитолиза (положительная динамика показателей АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, билирубина и протромбинового времени) и детоксикационной функции печени (положительная динамика показателей системы глутатиона).** Клиническое состояние начинало улучшаться

к 8–14-му дню лечения и характеризовалось нормализацией ритма сна или значительным уменьшением дневной сонливости, улучшением памяти, общего самочувствия, уменьшением выраженности астенического синдрома. Нормализация показателей психометрических тестов выявлена у 50% больных, у остальных — улучшение на 50–80%. Курс препарата Гепта-Мерц хорошо переносился больными, в качестве побочного эффекта отмечалось появление тошноты. Коррекция состояния печени позволила провести всем больным запланированное лекарственное лечение. По завершении курса химиотерапии у одного пациента не отмечено ухудшения функции печени.

#### **Гепта-Мерц при механической желтухе неопухового генеза**

При механическом препятствии оттоку желчи повреждение печени развивается вследствие деструктивного влияния компонентов застойной желчи на гепатоциты (активация митохондриальных факторов гибели клеток, индукция апоптоза), а также гемодинамических нарушений, приводящих к ишемизации ткани печени (с активацией процессов свободнорадикального окисления липидов) и дефициту энергетических субстратов в гепатоцитах (Лаптев В.В. и соавт., 2008).

В.В. Лаптев и соавторы (2008) исследовали эффективность применения препарата Гепта-Мерц при лечении доброкачественной механической желтухи у 51 больного со средней и тяжелой степени состояния в парном простом слепом клиническом исследовании. В течение 6 сут ежедневно 28 больным основной группы в дополнение к стандартной тера-

пии вводили внутривенно капельно Гепта-Мерц в дозе 20 г в первые 3 сут, 15 г на 4–5-е сутки и 10 г — на 6-е сутки. С 7-х суток препарат назначали перорально в дозе 9 г/сут в течение 7–10 дней. В ходе исследования выявлено позитивное влияние препарата Гепта-Мерц на динамику биохимических показателей плазмы крови, при этом наиболее значимые изменения касались уровней ЩФ, ГГТП, АлАТ и АсАТ. На 10-е сутки разрешения холестаза содержание АлАТ в основной группе было достоверно ниже по сравнению с контрольной группой на 36,9% (p=0,02); АсАТ — на 43,8% (p<0,01). Уровень ЩФ на 10-е сутки в основной группе достиг физиологической нормы, во 2-й группе не изменился по сравнению с начальными показателями (p=0,056). Таким образом, применение препарата Гепта-Мерц у больных механической желтухой доброкачественного генеза сопровождается более выраженным снижением показателей холестаза и цитолиза.

**Помимо того, по завершении курса лечения препаратом Гепта-Мерц наблюдали статистически значимое повышение общей и эффективной концентрации альбумина на 22,5% (p<0,01) и 12,3% (p=0,045) соответственно. Полученные данные свидетельствуют о дезинтоксикационном эффекте препарата Гепта-Мерц у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза и улучшении белково-синтетической функции печени (табл. 9).**

По данным импульсной доплерографии сосудов портального русла, во время лечения препаратом Гепта-Мерц в основной группе отмечена тенденция к увеличению артериализации печени, в то время как в контрольной группе наблюдали усиление ишемии. Положительные результаты отмечены также при исследовании мнестико-интеллектуальных функций пациентов.

Заслуживает внимания и тот факт, что летальность в основной группе составила 3,5%, в контрольной — 8,6% (то есть в 2,46 раза выше). Причиной летальных исходов среди больных обеих групп была ПН.

Динамическое наблюдение показало, что все пациенты хорошо переносят препарат Гепта-Мерц. У 4 (14,3%) пациентов отмечены диспептические явления в виде тошноты и рвоты, что обусловлено повышенной скоростью введения препарата и не потребовало его отмены.

#### **Гепта-Мерц при хронической сердечной недостаточности и алкогольном поражении печени**

Проблема АБП как следствия хронического злоупотребления алкоголем до сих пор крайне актуальна как в Украине, так и во всем мире. Помимо того, злоупотребление алкоголем связано с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца — ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). **При этом формируется замкнутый круг, поскольку ХСН при вовлечении большого**

**Таблица 10** Динамика (M±m) биохимических показателей в процессе комплексного лечения с включением препарата Гепта-Мерц пациентов с ХСН, ИБС и

#### 1) НАСГ

Показатель	Основная группа (n=13)		Контрольная группа (n=10)	
	исходно	через 4 мес	исходно	через 4 мес
АсАТ, МЕ/л	72,0±5,3	28,4±2,2*	68,1±4,9	51,2±3,2*
АлАТ, МЕ/л	64,1±2,9	29,3±3,2*	59,7±3,1	50,1±3,9
ЩФ, МЕ/л	226,4±9,2	148,4±7,6**	231,4±11,2	195,3±7,9
ГГТП, МЕ/л	84,2±6,7	46,1±2,4**	86,0±3,9	58,0±4,3*
Общий белок, мл/мин	63,2±7,3	74,3±6,2**	59,4±6,7	68,4±5,2
Общий билирубин, мкмоль/л	26,5±3,1	21,4±2,7	25,8±3,6	23,6±3,1
Мочевина, моль/л	3,8±0,9	6,1±0,7*	2,9±0,7	3,1±0,2

#### 2) хроническим алкогольным гепатитом

Показатель	Основная группа (n=9)		Контрольная группа (n=9)	
	исходно	через 4 мес	исходно	через 4 мес
АсАТ, МЕ/л	83,1±4,9	46,2±2,7*	90,1±5,9	73,4±3,6*
АлАТ, МЕ/л	80,2±3,6	44,3±4,7*	68,2±4,1	61,4±4,9
ЩФ, МЕ/л	284,3±16,1	146,7±14,6*	295±11,6	269,3±12,4
ГГТП, МЕ/л	88,9±5,3	49,1±7,2	87,1±9,2	75,3±4,3
Общий белок, мл/мин	59,1±3,7	72,4±3,7*	61,1±2,3	65,2±3,1
Общий билирубин, мкмоль/л	26,4±1,7	21,3±2,9	25,3±1,6	24,1±1,3
Мочевина, моль/л	3,9±0,7	7,1±1,1*	3,01±0,5	3,7±0,2

#### 3) ЦП (Евдокимова А.Г. и соавт., 2007)

Показатель	Основная группа (n=10)		Контрольная группа (n=8)	
	исходно	через 4 мес	исходно	через 4 мес
АсАТ, МЕ/л	68,6±4,3	42,5±3,9*	71,6±5,3	52,6±3,2*
АлАТ, МЕ/л	59,2±4,8	44,7±3,3*	58,2±1,9	46,4±3,1
ЩФ, МЕ/л	374,1±12,9	326,2±14,1*	385,2±15,3	350,3±14,1
ГГТП, МЕ/л	92,5±4,6	52,1±4,3*	91,3±7,4	68,4±4,1*
Общий белок, мл/мин	61,2±8,9	72,1±3,7*	58,5±8,1	66,1±4,7
Общий билирубин, мкмоль/л	27,4±2,2	23,1±2,7	26,3±3,9	24,5±2,1
Мочевина, моль/л	2,8±0,3	6,4±2,1*	2,3±0,1	2,6±0,6

\*p<0,05, \*\*p<0,01 относительно исходных значений.



круга (функциональный класс (ФК) II–IV по классификации New York Heart Association — NYHA) сама по себе обуславливает гипоксическое поражение печени за счет пассивного венозного застоя, ишемии при снижении сердечного выброса, артериальной гипоксемии (Евдокимова А.Г. и соавт., 2007). В дополнение лица с ХСН нуждаются в продолжительной фармакотерапии, а применяемые препараты, в частности липофильные блокаторы β-адренорецепторов, могут проявлять непрямые гепатотоксические свойства, усугублять ПН и ухудшать прогноз.

Изучено применение препарата Гепат-Мерц как гепатопротектора и детоксиканта у пациентов с ХСН и АБП на фоне приема блокатора β-адренорецепторов карведилола (Евдокимова А.Г. и соавт., 2007). У всех 59 участников диагностирована ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, ХСН ФК II–III по NYHA и АБП (39% — стеноз, 30,5 — хронический гепатит, 30,5 — ЦП). ПЭ диагностирована у 100% участников. В ходе исследования 32 больных 1-й группы получали Гепат-Мерц в дозе 5 г гранулята 2 раза в сутки в течение 2 нед, а затем 5 г/сут — 4 мес. 27 пациентов 2-й (контрольной) группы в качестве гепатопротектора получали адеметионин в дозе по 400 мг 2 раза в сутки 2 нед, а затем 400 мг/сут — 4 мес. Эффективность лечения оценивали после завершения полного курса лечения (через 4 мес).

В 1-й группе через 4 мес отмечено более выраженное улучшение клинического состояния больных; более быстрый регресс клинических (признаки ПЭ), биохимических (печеночно-клеточная недостаточность) и гемодинамических нарушений (явления портальной гипертензии) по сравнению со 2-й группой, получавшей адеметионин. На фоне применения препарата Гепат-Мерц удалось достичь в среднем нормального уровня печеночных трансфераз; также наметилась тенденция к снижению уровня ЩФ и ГГТП (табл. 10). Уменьшение выраженности ПЭ выявлено у 85% больных 1-й группы (Гепат-Мерц) и у 65% — 2-й группы (адеметионин). Проводимая терапия с применением препарата Гепат-Мерц переносилась хорошо, побочных реакций и отказов от лечения не зафиксировано. Помимо того, отмечали положительные сдвиги в синтетической и дезинтоксикационной функции печени.

## Выводы

1. Нарушение работы печени сопровождается как клиническими, так и лабораторными изменениями, которые не всегда позволяют точно оценить уровень повреждения гепатоцитов.

2. Коррекция состояний, возникающих при повреждении гепатоцитов, требует комплексного влияния на патогенетические механизмы развития функциональных нарушений работы печени.

3. Применение препаратов, снижающих уровень токсической нагрузки и влияющих на механизмы гепатопротекции, является наиболее эффективным способом коррекции работы печени.

4. Гепат-Мерц обеспечивает эффективную детоксикацию аммиака в орнитинном цикле, что позволяет не только снизить метаболическую нагрузку на печень, но также и улучшить детоксикационную и белково-синтетическую функцию гепатоцитов.

5. Гепат-Мерц действует на сам гепатоцит, уменьшая дистрофические изменения в нем и повышая устойчивость к действию повреждающих факторов.

6. Гепат-Мерц позволяет выполнить оба условия успешного лечения различных заболеваний печени, способствующих развитию ПН и ПЭ: купировать симптоматику ПЭ и обеспечить механизмы гепатопротекции.

7. Сравнение длительности лечения пациента в стационаре на фоне применения препарата Гепат-Мерц и лактулозы показало уменьшение сроков госпитализации больных, получавших Гепат-Мерц, на 42% по сравнению с теми, кто получал лактулозу.

8. Механизмы и длительность развития лекарственно-индуцированных поражений печени требует активной гепатопротекции, связанной не только с функциональной недостаточностью печени, но и с необходимостью детоксикации продуктов метаболизма препаратов. Применение препарата Гепат-Мерц позволяет эффективно влиять на синдромы холестаза, цитолиза и детоксикации различных токсических продуктов обмена.

## Список использованной литературы

- Бабак О.Я. (2007) Современные представления о лекарственно-индуцированном поражении печени. Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 20(1): 34–36.
- Бабак О.Я., Колесникова Е.В. (2011) Патогенетические механизмы формирования неалкогольной жировой болезни печени: фокус на клиническое применение адеметионина. Сучасна гастроентерологія, 3(59): 56–63.
- Бурков С.Г., Арутюнов А.Г., Годунова С.А. и др. (2010) Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени. Consilium Medicum, 12(8) (www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/63/506).
- Вовк Е.И. (2003) Печеночная энцефалопатия в практике врача скорой медицинской помощи. Леч. врач, 9: 52–55.
- Грюнрайфф К., Ламберт-Бауманн Й. (2008) Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. Суч. гастроентерологія, 2(40): 59–67.
- Евдокимова А.Г., Томова А.В., Жуколенко Л.В. и др. (2007) Применение L-орнитин-L-аспартата и карведилола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с алкогольной болезнью печени. Consilium Medicum, 7(9): 29–33.
- Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Ермолов Т.В. и др. (2007) Новые подходы к диагностике и коррекции портальной гемодинамики

у больных хроническими заболеваниями печени. Эксперим. и клин. гастроэнтерология, 4: 82–87.

Ермолова Т.В., Шабров А.В., Ермолов С.Ю., Олейник В.В. (2009) Изучение эффективности L-орнитин-L-аспартата (Гепат-Мерц) в профилактике послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями печени. Острые и неотложные состояния в практике врача, 5: 26–29.

Зайцев И.А. (2010) Печеночная энцефалопатия: современное состояние проблемы. Острые и неотложные состояния в практике врача, 2: 73–78.

Зингеренко В.Б. (2007) Фармаконутриент — орнитин в полном парентеральном питании больных перитонитом. Новости анестезиологии и реаниматологии, 3: 22–27.

Илюк Р.Д., Громыко Д.И., Тархан А.У. и др. (2007) Нейрокогнитивные расстройства у больных с опиатной зависимостью и их нейропсихологическая диагностика: пособие для врачей. Санкт-Петербург, 33 с.

Исраилова В.К., Айткожин Г.К. (2012) Современное представление о печеночной недостаточности и методы их лечения. Вестн. КазНМУ (http://kaznmu.kz/press/2012/04/27/).

Кравчук Н.А., Земляничина А.В. (2012) Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: клиника, диагностика, терапия. Лекарства Украины, 3-4 (1): 18–21.

Корсунская И.М., Серов Д.В., Телблева А.М. и др. (2008) Опыт применения Гепат-Мерц в комплексной терапии псориаза. Клин. дерматол. венерол., 6: 76–78.

Лаптев В.В., Румянцова С.А., Цкаев А.Ю. и др. (2008) Применение гепатопротекторов в комплексном лечении доброкачественной механической желтухи. Анналы хирургической гепатологии, 3(13): 106–111.

Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. (2009) Перспективы применения Гепат-Мерц (L-орнитин-L-аспарат) для профилактики и лечения лекарственного поражения печени. Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии, 3: 10–18.

Осипенко М.Ф., Редькина А.В., Бикбулатова Е.К. и др. (2010) Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепат-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита. Consilium Medicum. Гастроэнтерология, 1: 35–38.

Покровский В.М., Коротыко Г.Ф. (2003) Физиология человека. Медицина, Москва, 656 с.

Радченко В.Г., Козлов В.К., Ярилов С.В. и др. (2010) Пути коррекции латентной печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Усовершенствованная медицинская технология. Санкт-Петербург, 40 с.

Скворцов В.В., Скворцова З.С., Лещина О.А. (2012) Патогенез, клиника, диагностика и лечение печеночной комы. Поликлиника, 2(1): 98–103.

Сулима Д.Л. (2009) Печеночная недостаточность при хронических вирусных гепатитах: клиника, диагностика, прогноз и тактика лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Санкт-Петербург, 268 с.

Фадеев Г.Д., Гриднев А.Е., Дубров К.Ю. (2011) Латентная печеночная энцефалопатия: подходы к лечению. Острые и неотложные состояния в практике врача, 2(26): 19–23.

Швец Н.И., Бенца Т.М. (2009) Лекарственные поражения печени, связанные с приемом антибиотиков. Сучасна гастроентерологія, 3(47): 43–49.

Шульпекова Ю.О., Федосына Е.А., Мавская М.В., Ивашкин В.Т. (2005) Опыт применения препарата «Гепат-Мерц» в лечении хронической печеночной энцефалопатии. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 6: 17–23.

Щербинина М.Б., Скирда І.Ю. (2009) Сучасні питання організації гастроентерологічної практики в умовах первинної медико-санітарної допомоги. Гастроентерологія (міжвідомчий збірник), 42: 39–46.

**Яковенко Э.П. (2008)** Современные подходы к выбору гепатопротекторов при хронических заболеваниях печени. Укр. мед. часопис, 6(68): 16–19.

**Abid S., Jafri W., Mumtaz K. et al. (2011)** Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an adjuvant therapy in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. J. Coll. Physicians Surg. Pak., 21(11): 666–671.

**Abdo-Francis J.M., Pérez-Hernández J.L., Hinojosa-Ruiz A., Hernández-Vásquez J.R. (2010)** Reduction in hospital stay with the use of L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in patients with hepatic encephalopathy. Rev. Gastroenterol. Mex., 75(2): 135–141.

**Bai M., Yang Z., Qi X. et al. (2013)** L-ornithine-L-aspartate for Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J. Gastroenterol. Hepatol., Feb 21 [Epub ahead of print].

**Bajaj J.S. (2008)** Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. World J. Gastroenterol., 14(23): 3609–3615.

**De Bandt J.P., Cynober L.A. (1998)** Amino acids with anabolic properties. Curr. Opin. Nutr. Metab. Care, (3)1: 263–272.

**Dhiman R.K., Kurmi R., Thumburu K.K. et al. (2010)** Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. Dig. Dis. Sci, 55(8): 2381–2390.

**Ferenci P., Lockwood A., Mullen K et al. (2002)** Hepatic encephalopathy — definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology, 35(3): 716–721.

**Gerber T., Schomerus H. (2000)** Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. Drugs, 60(6): 1353–1370.

**Groeneweg M., Quero J.C., De Bruijn I. et al. (1998)** Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. Hepatology, 28(1): 45–49.

**Heidelbaugh J.J., Bruderly M. (2006)** Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. Am. Fam. Physician, 74(5): 756–762.

**Hommel F.A., Kitchings L., Eller A.G. (1983)** The uptake of ornithine and lysine by rat liver mitochondria. Biochem. Med., 30(3): 313–321.

**Hoofnagle J.H. (2004)** Drug-induced liver injury network (DILIN). Hepatology, 40(4): 773

**Kircheis G., Nilius R., Held C. et al. (1997)** Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. Hepatology, 25(6): 1351–1360.

**Mittal V.V., Sharma B.C., Sharma P., Sarin S.K. (2011)** A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 23(8): 725–732.

**Mullen K.D., Prakash R.K. (2012)** Management of covert hepatic encephalopathy. Clin. Liver Dis., 16(1): 91–93.

**Navarro V.J., Senior J.R. (2006)** Drug-related hepatotoxicity. N. Engl. J. Med., 354(7): 731–739.

**Ndraha S., Hasan I., Simadibrata M. (2011)** The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. Acta Med. Indones., 43(1): 18–22.

**Ong J.P., Oehler G., Krüger-Jansen C. et al. (2011)** Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. Clin. Drug Investig., 31(4): 213–220.

**Poo J.L., Góngora J., Sánchez-Avila F. et al. (2006)** Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. Ann. Hepatol., 5(4): 281–288.

**Smith B.W., Adams L.A. (2011)** Non-alcoholic fatty liver disease. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci, 48(3): 97–113.

**Stauch S., Kircheis G., Adler G. et al. (1998)** Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. J. Hepatol., 28(5): 856–864

**Wein C., Koch H., Popp B. et al. (2004)** Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. Hepatology, 39(3): 739–745.

**Weissenborn K. (2008)** PHES: one label, different goods?! J. Hepatol., 49(3): 308–312.

**World Health Organization (2008)** World health statistics 2008. WHO Press, p. 30 ([http://www.who.int/whosis/whostat/EN\\_WHS08\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf)).

**Wright G., Chattree A., Jalan R. (2011)** Management of hepatic encephalopathy. Int. J. Hepatol., 2011: 841407.

## Взаємозв'язок гепатопротекції і детоксикації в терапії при функціональних порушеннях роботи печінки

А.К. Жигунова

**Резюме.** У статті представлені етіопатогенетичні аспекти розвитку різних порушень функції печінки, розглянуті питання лікування хворих із хронічною печінковою недостатністю та печінковою енцефалопатією. Наведена велика доказова база ефективності застосування препарату Гепат-Мерц у пацієнтів із різними патологіями печінки.

**Ключові слова:** печінкова недостатність, латентна печінкова енцефалопатія, Гепат-Мерц.

## The correlation of hepatoprotection and detoxication in treatment of functional liver disorders

A.K. Zhigunova

**Summary.** This paper presents etiopathogenic aspects of the development of various liver disorders. The issues of chronic liver disease and hepatic encephalopathy treatment is reviewed. An extensive evidence base of Hepa-Mercz efficacy in patients with various liver pathologies is presented.

**Key words:** hepatic failure, latent hepatic encephalopathy, Hepa-Mercz.

Публикация подготовлена с использованием материалов, предоставленных компанией «Alpen Pharma Group»

### Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

#### Гепат-Мерц

**Діююче речовина.** Орнітин аспарат. **Форма випуску.** Гранулят 3 г/5 г в пакетах 5 г; концентрат для інфузійного розчину 5 г в ампулах 10 мл. **Фармакотерапевтична група.** Гепатотропні препарати. **Код АТС.** А05В А06. **Показання.** Лікування пацієнтів з супутніми захворюваннями і ускладненнями, викликаними порушенням детоксикаційної функції печінки (при циррози печінки) з симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії, особливо порушень свідомості (прекома, кома). **Побочні**

**дії.** Алергічні реакції на компоненти препарату, іноді – тошнота і рвота.

**Умови отпуску.** Гранулят – без рецепта; концентрат для інфузійних розчинів – по рецепту. Р.с. МЗ України № UA/0039/02/01 от 27.11.2008, № UA/0039/01/01 от 11.11.2008.

Виробник: «Merz Pharmaceuticals».

Ексклюзивний представник в Україні:

представництво «Альпен Фарма АГ» (Швейцарія) в Україні

04075, Київ, Пушча-Водица, ул. Лесная, 30 А

Тел.: (044) 431-84-31

<http://www.alpenpharma.com>