



УДК 616.36-002+616.831]-085:615.331



ГУБЕРГРИЦ Н.Б., КЛОЧКОВ А.Е., ФОМЕНКО П.Г., БЕЛЯЕВА Н.В.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Красный Лиман, Украина

МУЛЬТИПОТЕНТНЫЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР ЛАРНАМИН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Резюме. В статье проанализирована литература о физиологических механизмах действия и доказательной базе L-орнитин-L-аспартата — действующего вещества препарата Ларнамин. Продемонстрированы многогранные свойства препарата: дезинтоксикационное, анаболическое, гепатопротекторное, вазодилатирующее, способность стимулировать продукцию соматотропного гормона и инсулина. Описаны результаты клинических исследований, подтверждающие эффективность L-орнитин-L-аспартата при печеночной энцефалопатии, хронических диффузных заболеваниях печени, в т.ч. при алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени. Препарат эффективен также при остром панкреатите, алкогольной интоксикации. Переносимость препарата удовлетворительная, вероятность и выраженность побочных эффектов минимальны.

Ключевые слова: Ларнамин, L-орнитин-L-аспартат, печеночная энцефалопатия, трофическое действие, аргинин, синтез макроэргов, гепатопротектор.

*В зависимости от преобладающего механизма действия в одном лекарстве может быть несколько лекарств...
Анри Юшар, французский терапевт [8]*

Гепатопротекторы — средства патогенетической терапии различных заболеваний печени. Эта группа представлена большим количеством лекарственных препаратов с различными механизмами действия и точками приложения. Они назначаются параллельно с этиотропной терапией или, при отсутствии или невозможности применения этиотропных средств, являются основными.

Однозначного определения термина «гепатопротекторы» не существует. Различные авторы по-разному, хотя и достаточно сходно формулируют это понятие. Ниже приводим три определения.

Гепатопротекторы — разнородная группа лекарственных средств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов; данные по клинической эффективности

при различных формах поражения печени противоречивы [13].

Гепатопротекторы — лекарственные средства, действие которых направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к воздействию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенеративных процессов в печени [2].

Гепатопротекторы — препараты, повышающие устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливающие ее обезвреживающую функцию путем активации различных ферментных систем (в т.ч. системы цитохрома P450 и других микросомальных ферментов), а также способствующие восстановлению ее функции при различных повреждениях, тем самым замедляющие прогрессирование заболевания [7].

© Губергриц Н.Б., Клочков А.Е., Фоменко П.Г.,
Беляева Н.В., 2016

© «Гастроэнтерология», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

Требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R. Preisig в 1970 г. [28]:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта первого прохождения через печень;
- выраженная способность связывать высокоактивные повреждающие соединения или предотвращать их образование;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

К сожалению, гепатопротектора, который отвечал бы всем этим требованиям, не существует. Но есть препараты, приближающиеся к идеальным и имеющие обширную и надежную доказательную базу, о необходимости которой писал И.П. Павлов (см. высказывание в конце статьи). Настоящая статья как раз посвящена физиологическому обоснованию и доказательной базе эффективности гепатопротектора L-орнитин-L-аспартат (Ларнамин).

Общие преимущества гепатопротекторов:

- влияние на патогенез заболевания печени;
- замедление прогрессирования заболевания;
- многолетний клинический опыт;
- как правило, хорошая переносимость;
- обычно отсутствие серьезных побочных эффектов;
- преимущественно естественные компоненты.

Общие недостатки гепатопротекторов:

- отсутствие этиотропного действия;
- ни один из гепатопротекторов не отвечает требованиям к идеальному;
- границы применения четко не очерчены;
- слабая доказательная база (кроме некоторых препаратов, в т.ч. L-орнитин-L-аспартата);
- сложность изучения фармакокинетики.

Следует отметить две характерные черты гепатопротекторов: зависимость эффекта от индивидуальных особенностей больного и болезни; традиционная распространенность преимущественно на постсоветском пространстве.

Единой классификации гепатопротекторов не существует. С.В. Оковитый с соавт. (2010) [2] предлагают следующую классификацию.

1. Препараты растительного происхождения:

- а) препараты, содержащие флавоноиды растений;
- б) препараты, содержащие флавоноиды других растений.

2. Препараты животного происхождения.

3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды.

4. Препараты с преимущественным детоксицирующим действием:

а) препараты с преимущественным прямым детоксицирующим действием;

б) препараты с преимущественным непрямым детоксицирующим действием:

- препараты, уменьшающие образование эндогенных токсикантов;
- препараты, активирующие образование эндогенных детоксикантов;
- препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов.

5. Препараты разных групп.

В других классификациях отдельными группами выделяют аминокислоты и их дериваты; витамины, антиоксиданты и витаминоподобные препараты [7].

Основным препаратом группы гепатопротекторов с прямым детоксицирующим действием является Ларнамин (L-орнитин-L-аспартат) — одно из наиболее эффективных средств для лечения не только печеночной энцефалопатии (ПЭ), но и хронических диффузных заболеваний печени вообще, имеющее надежную доказательную базу [22, 24, 29, 31, 32]. Ниже мы приводим результаты доказательных исследований, проведенных с применением оригинального препарата L-орнитин-L-аспартата — гепа-мерц. Однако в полной мере эти результаты относятся и к Ларнамину, т.к. для изготовления препарата используется оригинальная субстанция компании MERCK (Германия). Препарат имеет сертификат GMP.

L-орнитин-L-аспартат состоит из двух аминокислот: орнитина и аспартата. Эти аминокислоты имеют как общие пути метаболизма, так и специфические для каждой из них. Механизм действия препарата при ПЭ заключается в следующем. Орнитин является субстратом для цикла Кребса в перипортальных гепатоцитах. В этом цикле аммиак включается в синтез мочевины — нетоксичного конечного продукта белкового метаболизма; мочевина выделяется почками. При этом одна из амидных групп мочевины формируется из неорганического аммиака, а вторая приносится аспартатом. Кроме того, орнитин участвует в активации одного из ключевых ферментов, необходимых для орнитинового цикла, — карбамоилфосфатсинтетазы. В результате синтезируется карбамоилфосфат, который, в свою очередь, включается в синтез мочевины в орнитиновом цикле (рис. 1). Из карбамоилфосфата под действием орнитинкарбамоилтрансферазы образуется аминокислота цитруллин, которая взаимодействует с аспартатом и трансформируется в полунезаменимую аминокислоту аргинин, которая далее, в свою очередь, в присутствии аргиназы вновь образует орнитин, и орнитиновый цикл замыкается [1, 16]. Таким образом, орнитин оптимизирует основной путь детоксикации аммиака — синтез мочевины в орнитиновом цикле [9, 10, 23]. С другой стороны, аспартат является субстратом для синтеза глутамина, то есть оптимизирует дополнительный механизм детоксикации аммиака (рис. 1) [9, 10, 23].

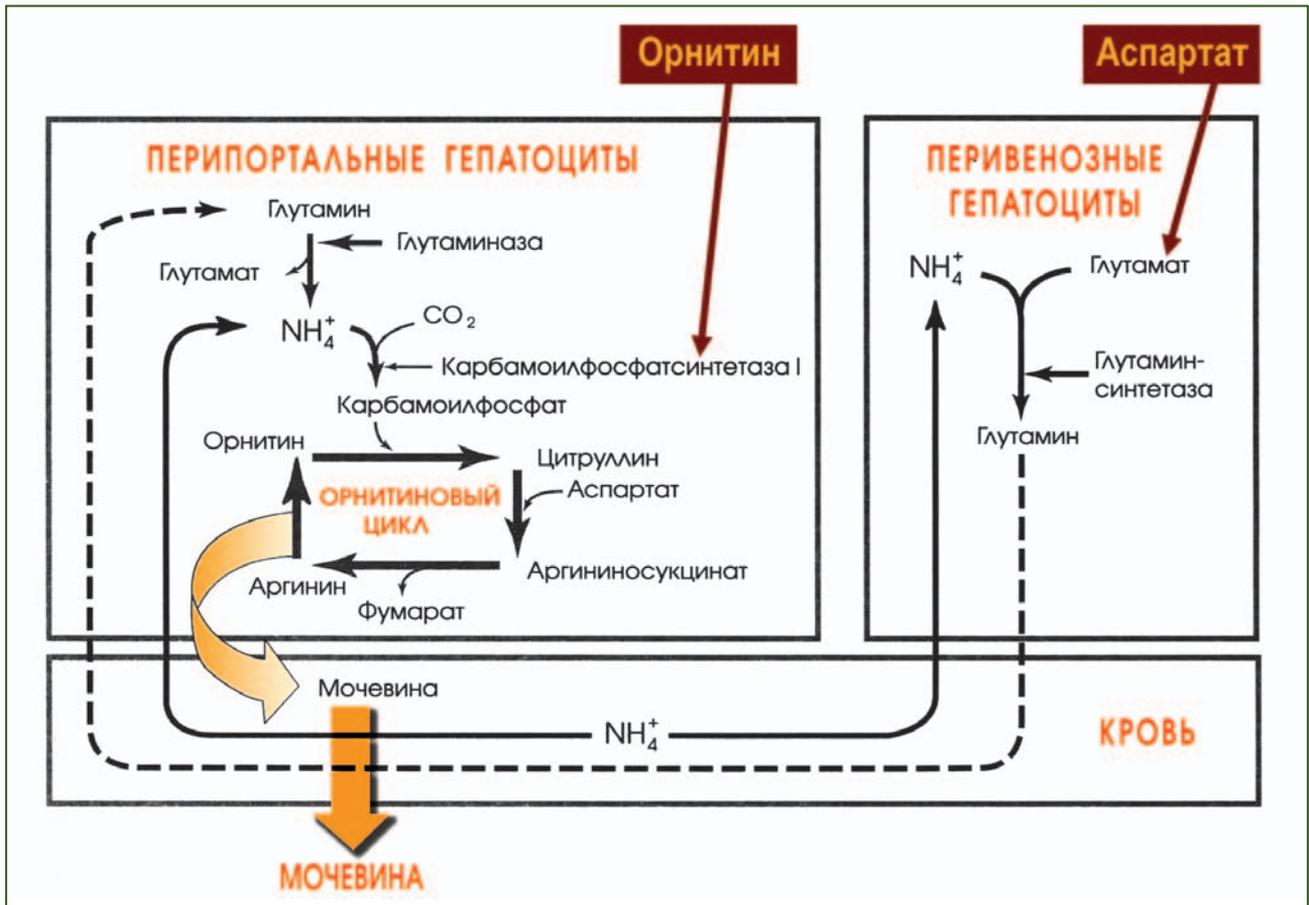


Рисунок 1 – Влияние L-орнитин-L-аспартата на синтез мочевины и глутамина

Эти теоретические предпосылки подтверждены клиническими данными. В частности, в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании было показано, что у 126 больных с различными стадиями ПЭ лечение L-орнитин-L-аспартатом способствовало значительному снижению уровня аммиака в крови. До лечения показатель составил 81 мкмоль/л в группе больных, которым затем был назначен L-орнитин-L-аспартат, и 83 мкмоль/л у больных, которые затем получали плацебо. L-орнитин-L-аспартат вводили внутривенно в дозе 20 г/сут в течение 7 дней. После такой терапии содержание аммиака в крови в группе L-орнитин-L-аспартата составило 64 мкмоль/л, а в группе плацебо — 77 мкмоль/л ($p < 0,02$) (рис. 2) [31].

L-орнитин-L-аспартат не только облегчает детоксикацию аммиака, но и, повышая толерантность к пищевому белку, способствует его усвоению и уменьшению продукции аммиака. С.Ж. Rees et al. (2000) [20] показали, что после приема 20 г глутамина в пищу уровень аммиака в крови у больных циррозом печени (ЦП), получавших плацебо, повысился до 62 мкмоль/л, а у больных, получавших L-орнитин-L-аспартат, — только до 32 мкмоль/л ($p < 0,05$) (рис. 3). Причем базальный уровень аммиака (до приема белка) у пациентов обеих групп был практически одинаковым.

Эти эффекты L-орнитин-L-аспартата находят свое отражение в уменьшении выраженности ПЭ. В плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, в которое вошли 126 больных с ЦП и ПЭ,

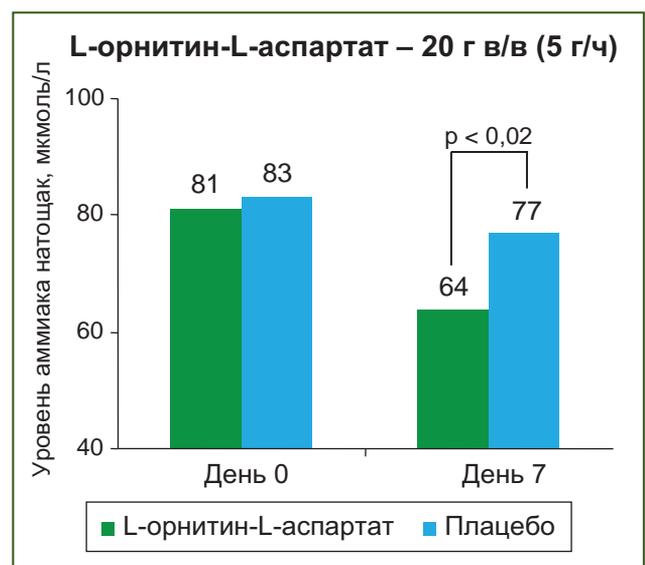


Рисунок 2 – Динамика уровня аммиака в крови под влиянием лечения L-орнитин-L-аспартатом и плацебо (по G. Kircheis et al., 1997 [31])

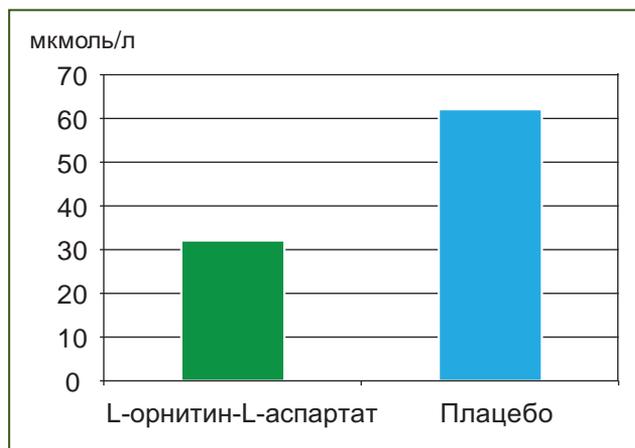


Рисунок 3 — Уровень аммиака в крови после приема пищи при лечении L-орнитин-L-аспартатом и плацебо (по C.J. Rees et al., 2000 [20])

было показано, что 7-дневный курс лечения L-орнитин-L-аспартатом (20 г/сут внутривенно) способствовал достоверному снижению индекса энцефалопатии, который включает в себя оценку выраженности ментальных нарушений, времени выполнения теста связи чисел и уровня аммиака в крови (рис. 4) [31]. Также было показано, что под влиянием лечения L-орнитин-L-аспартатом достоверно улучшаются все компоненты индекса энцефалопатии. Время выполнения теста связи чисел после лечения у больных, получавших L-орнитин-L-аспартат, составило 39 с, а в группе плацебо — 48 с ($p < 0,001$) [33].

Достоверное снижение уровня аммиака в крови и уменьшение времени выполнения теста связи чисел у 246 больных с ЦП и ПЭ было показано также в ме-

таанализе 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (рис. 5а, б) [24].

L-орнитин-L-аспартат обладает выраженным анаболическим эффектом. В частности, аспартат оптимизирует синтез нуклеиновых кислот, так как введение его в организм способствует увеличению пула всех нуклеотидов. Это является основой повышения синтеза белка и у здоровых, и у людей с различными заболеваниями. В этом и состоит анаболический эффект L-орнитин-L-аспартата. Кроме того, в реализации этого эффекта важно то, что аспартат включается в цикл Кребса, увеличивает продукцию макроэргических молекул, снижает образование молочной кислоты, оказывает мембраностабилизирующее действие. Аспартат также выполняет роль нейромедиатора в ЦНС и участвует в реакции переаминирования с глутамином, в результате чего повышает его концентрацию и трансформируется в аспарагин — аминокислоту, способную к ряду важных биохимических превращений. Аспартат под действием трансаминаз способен метаболизироваться в оксалоацетат, который вовлекается в цикл трикарбоновых кислот Кребса и, кроме того, подвергается последовательной трансформации в глюкозу, которая в виде гликогена способна депонироваться в печени (глюконеогенез) [16]. Аспартат участвует в синтезе оротовой кислоты, которая обладает анаболическим, цитопротективным, дезинтоксикационным эффектами, стимулирует синтез пиримидинов, регенерацию, способствует уменьшению стеатоза печени [1].

Орнитин, в свою очередь, участвует в биосинтезе глутамата, α -кетоглутарата и пролина, которые также играют существенную роль в биосинтезе белка. Орнитин повышает продукцию полиаминов — сперми-

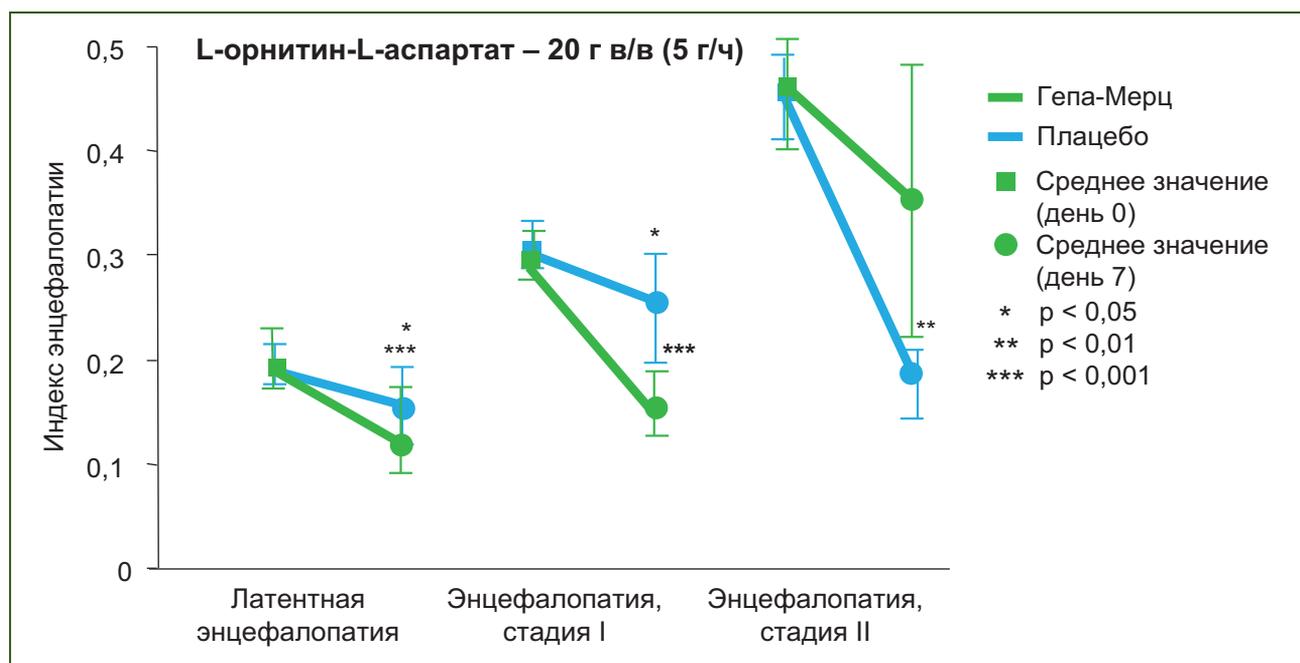


Рисунок 4 — Динамика индекса энцефалопатии под влиянием лечения L-орнитин-L-аспартатом и плацебо (по G. Kircheis et al., 1997 [31])

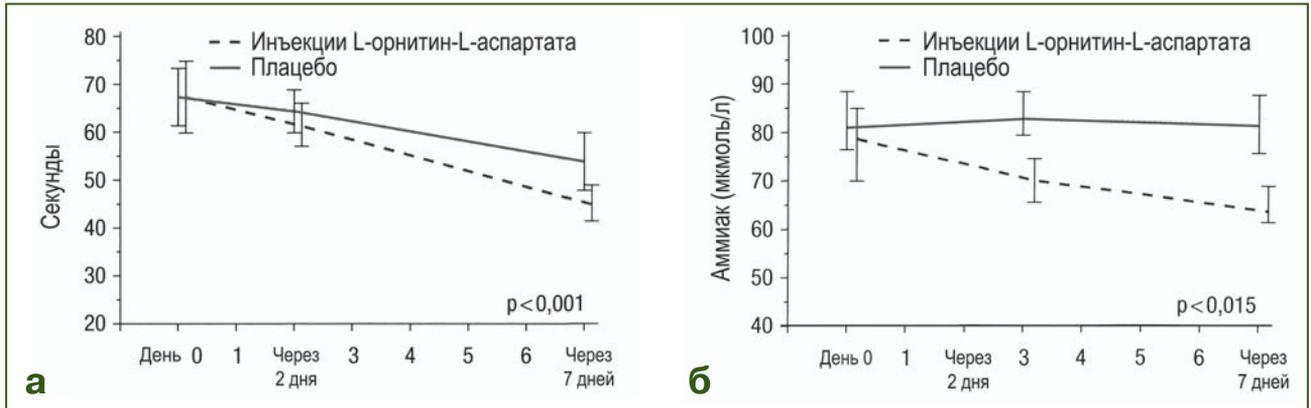


Рисунок 5 – Результаты метаанализа 5 рандомизированных исследований (по A. Delcker et al., 2000 [24]): а – тест связи чисел; б – уровень аммиака в крови после приема пищи

на и спермидина, способных регулировать биосинтез РНК, ДНК и белка и увеличивать степень агрегации полисом, что в целом оказывает стимулирующий эффект на белоксинтетическую функцию печени [1, 16].

Таким образом, следует считать обоснованным назначение L-орнитин-L-аспартата не только при ПЭ, но и при любых катаболических процессах, трофологической недостаточности; препарат целесообразно назначать спортсменам для увеличения выносливости. Одним из метаболитов аспартата является оротат калия. Он применяется в течение многих лет при различных заболеваниях в связи с наличием анаболического эффекта, способностью стимулировать регенерацию, белковый обмен, синтез пиримидинов, с цитопротекторным действием, уменьшением выраженности жировой дистрофии различных органов, участием в неспецифической детоксикации [1]. Подтверждением анаболического действия L-орнитин-

L-аспартата является увеличение содержания белка в мышцах при лечении этим препаратом (рис. 6). В исследовании N. Reynolds et al. (1999) [32] было показано, что у 16 больных с ЦП при внутривенном введении 40 г L-орнитин-L-аспартата ежедневно в течение 7 дней достоверно повысился синтез белка в мышцах. У больных, получавших плацебо, достоверной динамики не наблюдалось.

Одним из продуктов орнитинового цикла, который оптимизируется L-орнитин-L-аспартатом, является аргинин, обладающий целым рядом функций: участвует в биосинтезе аминокислот и белков, в поддержании азотистого равновесия, в мобилизации жиров и образовании диглицеридов, в стимуляции секреции эндокринных желез, в том числе β-клеток поджелудочной железы, в продукции соматотропного гормона; аргинин оказывает иммуностропное влияние на вилочковую железу, является донатором

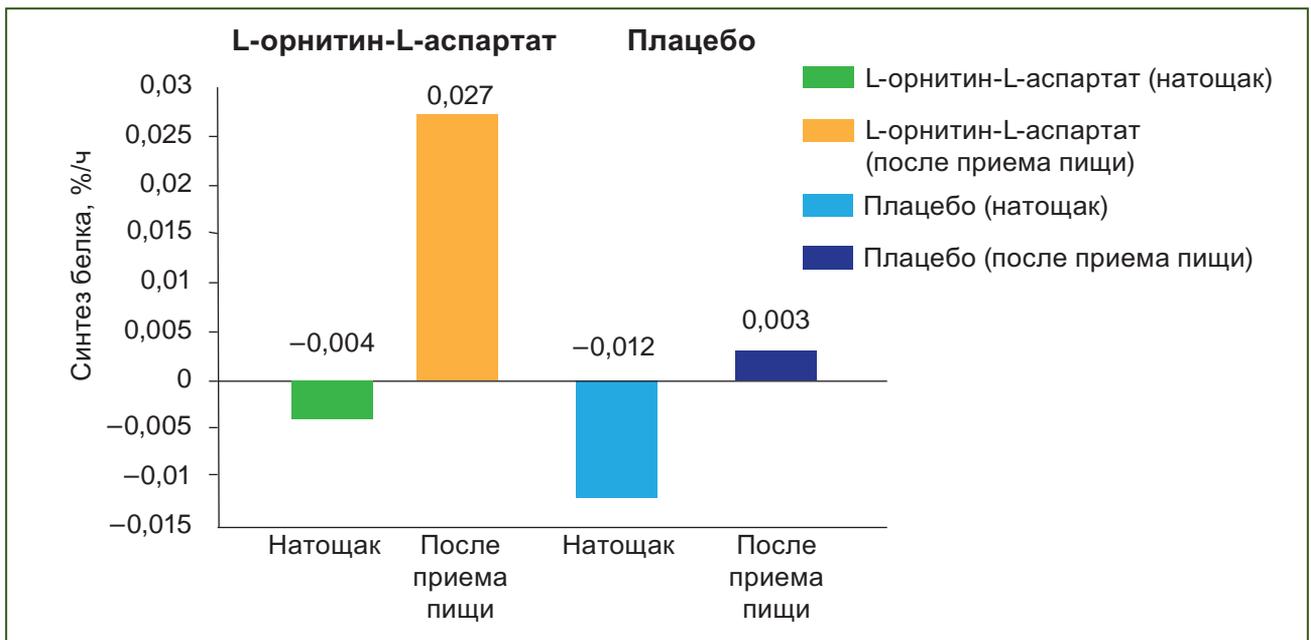


Рисунок 6. Влияние L-орнитин-L-аспартата на синтез белка в мышцах (по N. Reynolds et al., 1999 [32])



Рисунок 7 — Связь между орнитинным циклом и циклом Кребса (по М.Ю. Надинской, 2002 [10])

NO, улучшает кровоток, в т.ч. в поджелудочной железе, печени, миокарде [5, 14, 15]. Вазодилатирующие свойства L-орнитин-L-аспартата обосновывают его вероятную эффективность при портальной гипертензии, но этот аспект еще требует клинического подтверждения. Аргинин участвует в ядерном и цитоплазматическом биосинтезе, через ряд биохимических превращений участвует в накоплении клеточной энергии. Таким образом, L-орнитин-L-аспартат необходим для восстановления нарушенных функций организма (после травмы, стресса, голодания, острого вирусного гепатита, панкреатической атаки и др.), для регенерации, роста тканей [21, 25–27, 30, 32].

Особенно важным представляется лечение L-орнитин-L-аспартатом больных с алкогольной болезнью органов пищеварения, в т.ч. с алкогольной болезнью печени, хроническим алкогольным панкреатитом. При злоупотреблении алкоголем происходит усиленное выведение оротовой кислоты из организма, следствием чего является нарушение синтеза нуклеиновых кислот, белка, а значит, и роста, регенерации; снижение памяти, синтеза пиримидинов, эритропоэза, лейкопоэза; резистентности к лучевой нагрузке. Экзогенный аргинин нивелирует эти процессы [5, 14, 15].

L-орнитин-L-аспартат способствует оптимизации энергетического обмена: повышению выносливости, быстрому восстановлению после физической нагрузки. Это связано с тем, что орнитинный цикл тесно переплетается с циклом Кребса, в котором происходит синтез АТФ (рис. 7) [1, 10].

L-орнитин-L-аспартат является эффективным гепатопротектором, повышая устойчивость к окислительному стрессу и способствуя стабилизации заряда мембран. К. Grüngreiff et al. (2001) [22] при обследовании 1167 больных с хроническими диффузными

заболеваниями печени (хроническим гепатитом, ЦП, жировым гепатозом) показали, что гепатопротекторный эффект L-орнитин-L-аспартата реализуется в снижении АЛТ, АСТ, ГГТП (рис. 8).

В том же исследовании продемонстрировано, что L-орнитин-L-аспартат обладает не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью (рис. 9). Частота побочных эффектов оказалась крайне низкой — 1,6 % (тошнота, метеоризм, диарея, боли в конечностях и др.). Причем ряд нежелательных явлений (шаткая походка, расстройства зрения) были скорее связаны с основным заболеванием, чем с L-орнитин-L-аспартатом. Все побочные эффекты были преходящими, слабовыраженными. Продолжили лечение L-орнитин-L-аспартатом 6 из 19 больных, у которых развились побочные эффекты. Прием препарата был прекращен только 3 из этих 19 больных [22].

Работы ряда авторов свидетельствуют об эффективности L-орнитин-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени [4, 12, 18].

Следует обратить внимание, что L-орнитин-L-аспартат обладает выраженным детоксицирующим действием не только при патологии печени, но и, например, при остром панкреатите [6]. Авторы обследовали 232 больных, причем у трети из них имел место деструктивный панкреатит. При включении в терапию L-орнитин-L-аспартата отмечено уменьшение сроков госпитализации на 18,5 %, улучшение нервно-психических показателей, уменьшение тяжести панкреатита. Препарат эффективен при алкогольной интоксикации, механической желтухе, ожоговой болезни, политравме, синдроме полиорганной недостаточности в хирургии, для поддержки при химио- и лучевой терапии в онкологии [3, 17, 19].

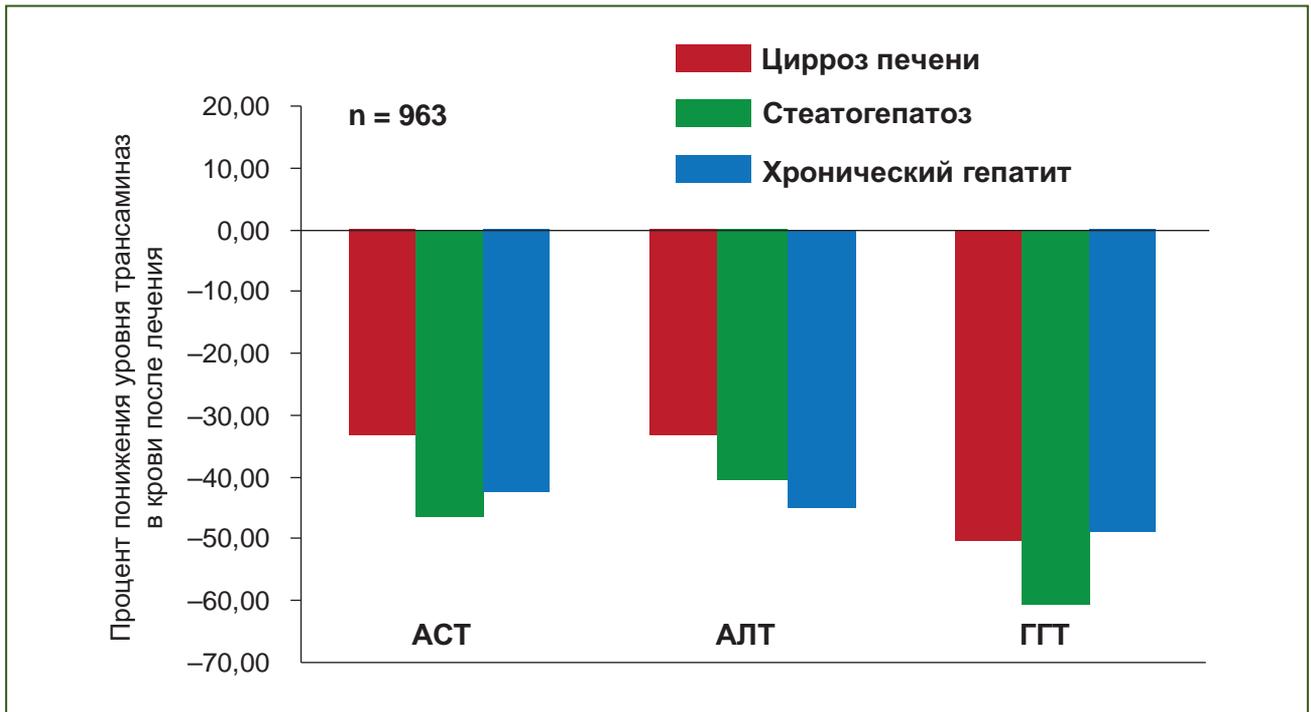


Рисунок 8 — Динамика результатов печеночных проб под влиянием лечения L-орнитин-L-аспаратом (по K. Grüngreiff et al., 2001 [22])

Важно, что отечественный препарат L-орнитин-L-аспартата Ларнамин («Фармак») подтвердил высокую клиническую эффективность в лечении как ПЭ [11], так и неалкогольной жировой болезни печени [4].

Таким образом, L-орнитин-L-аспарат (Ларнамин) — это действительно пример того, что в одном препарате может быть несколько лекарств. Препарат эффективен при ПЭ (способствует снижению уровня аммиака в крови и повышению толерантности к пищевой белковой нагрузке), обладает выраженным трофическим действием, способствует регенерации, участвует в синтезе макроэргических соединений, является

мультипотентным гепатопротектором, средством детоксикации при другой патологии (в панкреатологии, гепатологии, онкологии и др.), обладает и высокой эффективностью, и хорошей переносимостью.

В заключение приводим слова академика И.П. Павлова: «Ничто не имеет права сделаться клиническим правилом только на основании физиологии, все должно быть проверено клиническим наблюдением, получить клиническую санкцию» [8]. Этому требованию полностью отвечает отечественный препарат L-орнитин-L-аспартата Ларнамин.

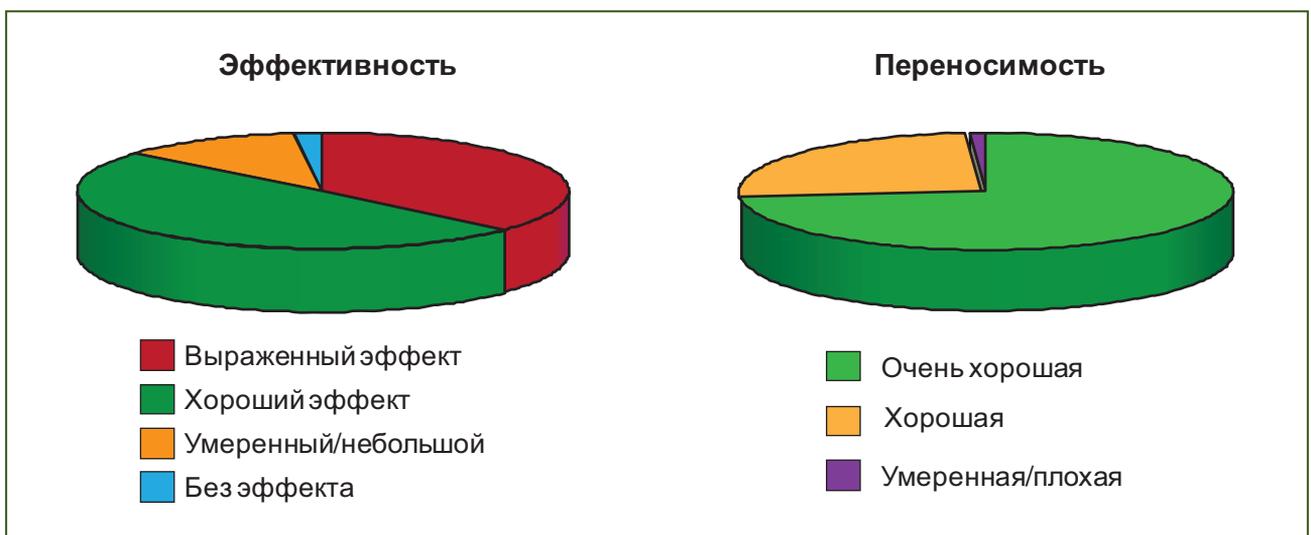


Рисунок 9. Эффективность и переносимость L-орнитин-L-аспартата (по K. Grüngreiff et al., 2001 [22])

Список литературы

1. Бышевский А.Ш. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. — Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. — 383 с.
2. Гепатопротекторы / С.В. Оковитый, Н.Н. Безбородкина, С.Г. Улейчик, С.Н. Шуленин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 112 с.
3. Гивировская Н.Е. Иммунокоррекция в хирургии механических желтух доброкачественного генеза: Автореф. дис... канд. мед. наук / Н.Е. Гивировская. — М., 2009. — 29 с.
4. Звягинцева Т.Д. Новые возможности гепатопротекции неалкогольного стеатогепатита / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернойбай // Практикуючий лікар. — 2015. — № 1. — С. 46-53.
5. Ивашкин В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В.Т. Ивашкин, О.М. Дранкина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 88 с.
6. Лантев В. Эффективность L-орнитин-L-аспартата (Гена-Мерц) в терапии острого панкреатита / В. Лантев, А. Цкаев, Н. Гивировская // Врач. — 2010. — № 9. — С. 69-72.
7. Морозов С.В. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей / С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый. — М.: 4ТЕ Арт, 2011. — 28 с.
8. Мудрые мысли о медицине и врачевании / Сост. Я.С. Циммерман. — 4-е изд., доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 256 с.
9. Надинская М.Ю. Латентная печеночная энцефалопатия: Как помочь пациенту / М.Ю. Надинская // Клини. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 1. — С. 10-16.
10. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия / М.Ю. Надинская // Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Издат. дом // М-Вести, 2002. — С. 177-189.
11. Особливості патогенезу, діагностики та лікування печінкової енцефалопатії на фоні цирозу печінки / В.О. Мойсеєнко, Е.Г. Манжалій, О.С. Солонович, Т.Д. Никула // Лікарська справа. — 2014. — № 10. — С. 39-47.
12. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гена-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита / М.Ф. Осипенко, А.В. Редькина, Е.А. Бикбулатова [и др.] // Гастроэнтерология. — 2010. — № 1. — С. 35-38.
13. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: руководство для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, П.О. Богомолов [и др.]; под общ. ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. — М.: Литтерра, 2009. — 296 с.
14. Синяченко О.В. Оксид азота в терапевтической практике / О.В. Синяченко, Т.В. Звягина. — Донецк: Юго-Восток, Лтд., 2004. — 258 с.
15. Степанов Ю.М. Аргинин в медицинской практике: [обзор лит.] / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, А.И. Журбина, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 4. — С. 121-127.
16. Ткач С.М. L-орнитин-L-аспартат как универсальный гепатопротектор-детоксикант с плейотропными эффектами / С.М. Ткач // Здоров'я України. — 2013. — № 3. — С. 60-61.
17. Щербак И.Б. Коррекция функциональных нарушений печени при острой хирургической патологии / И.Б. Щербак // Український медичний часопис. — 2012. — № 5. — С. 71-77.
18. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени / С.Г. Бурков, Н.Ю. Гурова, А.Г. Арутюнов [и др.] // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2010. — № 8. — С. 43-47.
19. Эффективность применения L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении острого панкреатита алкогольной этиологии / Ю.С. Винник, С.В. Миллер, О.В. Теплякова [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2011. — № 2. — С. 70.
20. Effect of L-ornithine-L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial / C.J. Rees, K. Oppong, H. Al. Mardinie [et al.] // Gut. — 2000. — Vol. 47. — P. 571-574.
21. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a fourfold crossover design / U. Staedt, H. Leweling, R. Gladisch // J. Hepatol. — 1993. — Vol. 19, № 3. — P. 424-430.
22. Grüngriff K. Wirksamkeit von L-Ornithin-L-Aspartat-Granulat bei chronischen Lebererkrankungen. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei 1167 Patienten / K. Grüngriff, J. Lambert-Baumann // Med. Welt. — 2001. — Vol. 52. — P. 219-226.
23. Häussinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and phy-siological relevance / D. Häussinger // Biochem. J. — 1990. — Vol. 267. — P. 281-290.
24. L-ornithine-L-aspartate vs placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials using individual data / A. Delcker, R. Jalan, M. Schumacher, G. Comes // Hepatol. — 2000. — Vol. 32, № 4. — Pt. 2 of 2. — 310 A (Abstract 604).
25. Mechanism of the protection by L-ornithine-L-aspartate mixture and by L-arginine in ammonia intoxication / F. Salvatore, F. Cimino, M. D'Avella-Caracciolo, D. Cittadini // Arch. Biochem. Bio-phys. — 1964. — Vol. 107. — P. 499-503.
26. Müting D. Controlled study of the effect of an orally administered ammonia-lowering amino acid (ornithine-aspartate) on liver and pancreas function in liver cirrhosis patients / D. Müting, J. Reikowski // Therapiewoche. — 1980. — Vol. 30. — P. 5990-5996.
27. Pharmacological study on L-ornithine-L-aspartate / A. Shioya, K. Kuraiski, M. Kakimoto, Y. Tamama // Jap. J. Pharmacol. — 1964. — Vol. 64. — P. 201-214.
28. Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy» / R. Preisig // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 1970. — Vol. 59. — P. 1559-1560.
29. Role of endogenous nitric oxide in TNF-alpha and IL-1beta generation in hepatic ischemia-reperfusion / P. Liu, B. Xu, E. Spokas [et al.] // Shock. — 2000. — Vol. 13, № 3. — P. 217-223.
30. Studies on the metabolism of amino acids and related compounds in vivo. III. Prevention of ammonia toxicity by arginine and related compounds / J.P. Greenstein, M. Winitz, P. Gullino [et al.] // Arch. Biochem. — 1956. — Vol. 64. — P. 342-354.

31. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study / G. Kircheis, R. Nilius, C. Held [et al.] // *Hepatology*. — 1997. — Vol. 25, № 6. — P. 1351-1360.

32. Treatment with L-ornithine-L-aspartate (LOLA) infusion restores muscle protein synthesis responsiveness to feeding in

patients with cirrhosis / N. Reynolds, S. Downie, K. Smith [et al.] // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30, Suppl. 1. — P. 105-108.

33. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis / K. Tarao, S. Fujiyama, S. Ohkawa [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2005. — Vol. 14, № 1. — P. 164-169.

Получено 29.02.16 ■

Губерґріц Н.Б., Клочков О.Є., Фоменко П.Г., Беляєва Н.В.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Красний Лиман, Україна

МУЛЬТИПОТЕНТНИЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР ЛАРНАМІН У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме. У статті проаналізована література щодо фізіологічних механізмів дії та доказової бази L-орнітин-L-аспартату — діючої речовини препарату Ларнамін. Продемонстровані багатогранні властивості препарату: дезінтоксикаційна, анаболічна, гепатопротекторна, вазодилатуюча, здатність стимулювати продукцію соматотропного гормону та інсуліну. Описано результати клінічних досліджень, що підтверджують ефективність L-орнітин-L-аспартату при печінковій енцефалопатії,

хронічних дифузних захворюваннях печінки, у т.ч. при алкогольній та неалкогольній жировій хворобі печінки. Препарат є ефективним також при гострому панкреатиті, алкогольній інтоксикації. Переносимість препарату задовільна, ймовірність і вираженість побічних ефектів мінімальні.

Ключові слова: Ларнамін, L-орнітин-L-аспарат, печінкова енцефалопатія, трофічна дія, аргінін, синтез макроергів, гепатопротектор.

Huberhrits N.B., Klochkov O. Ye., Fomenko P.H., Bieliaieva N.V.

Donetsk National Medical University named after M. Horkyi, Krasnyi Lyman, Ukraine

MULTIPOTENT HEPATOPROTECTOR LARNAMIN IN CLINICAL PRACTICE

Summary. The article presents a literature review on the physiological mechanisms of action and evidence base of L-ornithine-L-aspartate — an active substance of the drug Larnamin. Multifaceted properties of the drug are shown: detoxification, anabolic, hepatoprotective, vasodilating ones, the ability to stimulate the production of growth hormone and insulin. The results of clinical studies proving the effectiveness of L-ornithine-L-aspartate in hepatic encephalopa-

thy, chronic diffuse liver diseases, including alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease, are described. The drug is also effective in acute pancreatitis, alcoholic intoxication. Drug tolerance is satisfactory, the likelihood and severity of side effects are minimal.

Key words: Larnamin, L-ornithine-L-aspartate, hepatic encephalopathy, trophic action, arginine, macroergic synthesis, hepatoprotector.