Гепатопротекція – шлях до подолання інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом (огляд літератури)

Н.В. СКРИПНИК, д. мед. н., професор; В.А. ГРИБ, д. мед. н., доцент; Л.Я. БІЛИК

/ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»/

Резюме

Гепатопротекция – путь к преодолению инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа с метаболическим синдромом (обзор литературы)

Н.В. Скрипник, В.А. Грыб, Л.Я. Билык

Проведен обзор работ, посвященных современным взглядам на патогенетические механизмы развития инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа с метаболическим синдромом. Одним из патогенетических механизмов развития инсулинорезистентности при сахарном диабете 2-го типа является формирование неалкогольной жировой болезни печени. Сахарный диабет и патологию печени можно считать взаимосвязанными процессами. Нарушение углеводного обмена, периферическая инсулинорезистентность тканей, гипергликемия, гипер- и дислипидемия являются основными патогенетическими механизмами развития и прогрессирования дисфункции печени. Обосновано использование гепатопротектора Гепа-Мерц в комплексном лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне метаболического синдрома.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, гепатопротектор Гепа-Мерц

Summary

Hepatoprotection is a way to Overcome Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome (Literature Review)

N.V. Skrypnyk, V.A. Gryb, L.Y. Bilyk

A review of works devoted to the views of the pathogenic mechanisms of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome was conducted. One of the pathogenetic mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus is the formation of nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes mellitus and liver disease can be considered as interrelated processes. Carbohydrate metabolism, insulin resistance peripheral tissues, hyperglycemia, hyper- and dyslipidemia are major pathogenetic mechanisms of development and progression of liver dysfunction. Using the hepatoprotector Hepa-Merz in the complex treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome was reasonabled.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, insulin resistance, nonalcoholic fatty liver disease, hepatoprotector Hepa-Merz

Відповідно до сучасних уявлень основою всіх проявів метаболічного синдрому (МС) є первинна інсулінорезистентність (ІР) та супутня системна гіперінсулінемія. Під ІР розуміють первинне, селективне і специфічне порушення біологічної дії інсуліну, яке супроводжується зниженням утилізації глюкози, хронічною гіперглікемією та компенсаторною гіперінсулінемією. При цьому група генетичних чинників, гіподинамія, вади дієти, ожиріння призводять до метаболічних розладів і викликають цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, артеріальну гіпертензію (АГ), атеросклероз, дисліпідемію, а також можуть спричинити появу малігнізацій, неалкогольного стеатогепатиту, синдрому полікістозу яєчників тощо. До теперішнього часу остаточно не вивчено всі можливі причини і механізми розвитку ІР при ЦД 2-го типу, не всі складові МС можна чітко пов'язати і пояснити ІР. В останні десятиріччя встановлено, що одним із патогенетичних механізмів розвитку ІР при ЦД 2-го типу є формування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Печінковою маніфестацією МС є розвиток НАЖХП: неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Печінкова маніфестація МС – це поєднання основних кластерів синдрому інсулінорезистентності (ожиріння, ЦД 2-го типу, ІР, АГ, дисліпідемія тощо), які чітко асоційовані з НАЖХП [7]. НАЖХП залишається нозологією, яку найчастіше діагностують серед хронічних захворювань печінки в усіх країнах світу. У 63% осіб, хворих на ЦД, наявний стеатоз печінки, а при ожирінні – у 93% обстежених [8, 13, 14]. Згідно зі статистичними даними серед популяції поширеність НАСП – у межах 10–25%, із них у 57–75% випадків НАСП наявний у осіб із морбідним (індекс маси тіла [ІМТ] >30–35 кг/м^2) ожирінням і майже у 100% з ожирінням і ЦД 2-го типу. Динаміка розвитку патологічних змін при НАЖХП різноманітна. У 12–14% пацієнтів із діагностованим НАСП розвивається НАСГ, у 13% НАСП відразу трансформується у цироз, у 5–10% обстежених – у виражений фіброз, тоді як лише у ≤5% випадків фіброз переходить у стеатогенний цироз печінки. Таким чином, НАЖХП можна вважати ще одним кластером МС, який все частіше погіршує якість життя пацієнтів [14, 31].

Гепа-Мерц®

L-орнітин-L-аспартат

Концентрат для інфузійного розчину. РП № UA/0039/01/01 від 11.11.2008.

Склад Гепа-Мерц:
1 ампула містить
L-орнітину-L-аспартату 5 г

ПОКАЗАННЯ (АМПУЛИ)

Лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) з симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії, особливо порушень свідомості (прекома, кома).

Гранулят. РП № UA/0039/02/01 від 27.11.2008.

Склад Гепа-Мерц:
1 пакет містить
L-орнітину-L-аспартату 3 г

ПОКАЗАННЯ (ГРАНУЛИ)

Лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням активності печінкової детоксикації (наприклад, при цирозі печінки) з симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії.

ГЕПА-МЕРЦ (HEPA-MERZ)

СКЛАД ТА ФОРМА ВИПУСКУ

Гранулят: діюча речовина: L-орнітину-L-аспартат; 1 пакет містить 3 г L-орнітину-L-аспартату;
допоміжні речовини: кислота лимонна безводна, натрію сахарин, натрію цикламат, повідон, фруктоза, ароматизатор лимонний, ароматизатор апельсиновий, барвник жовто-оранжевий S (Е110). По 30 пакетів у картонній коробці.

Концентрат для Інфузійного розчину

Діюча речовина: 1 мл концентрату містить L-орнітину-L-аспартату 0,5 г; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Фармакодинаміка. Дія L-орнітину-L-аспартату зумовлена амінокислотами, орнітином та аспартатом за допомогою двох ключових методів детоксикації аміаку: синтезу сечовини і синтезу глутаміну.
Синтез сечовини відбувається в навколопортальних гепатоцитах, де орнітин виступає як активатор двох ферментів: орнітин-карбамоїлтрансферази й карбамоїлфосфатсинтетази, а також як субстрат для синтезу сечовини.
Синтез глутаміну відбувається в навколовенозних гепатоцитах. Зокрема, за патологічних умов аспартат і дикарбоксилат, включаючи продукти метаболізму орнітину, абсорбуються в клітинах і використовуються там для зв'язування аміаку у формі глутаміну.
Глутамат – це амінокислота, яка зв'язує аміак як за фізіологічних, так і патологічних умов. Отримана амінокислота глутамін є не лише не токсичною формою для виведення аміаку, але й активує важливий цикл сечовини (внутрішньоклітинний обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин і аспартат не лімітують синтез сечовини.
Експериментальні дослідження на тваринах показали, що властивість L-орнітину-L-аспартату знижувати рівень аміаку зумовлена прискореним синтезом глутаміну. В окремих клінічних дослідженнях було показано це поліпшення відносно розгалуженого ланцюга амінокислот/ароматичних амінокислот.

Фармакокінетика. Період напіввиведення і орнітину, і аспартату короткий – 0,3–0,4 год. Незначна частина аспартату виводиться з сечею в незміненому вигляді.

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

- лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) з симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії, особливо порушень свідомості (прекома, кома);
- лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням активності печінкової детоксикації (наприклад, при цирозі печінки) з симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Гранули. Вміст 1–2 пакетів Гепа-Мерц гранулята розчиняють і приймають до 3 разів на добу. Гранулят Гепа-Мерц розчиняють у великій кількості рідини (наприклад, склянці води або соку) і приймають під час або після прийому їжі.

Ампули. Якщо не призначено інакше, пацієнт може застосовувати до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводять до 8 ампул (80 мл) протягом 24 год, залежно від тяжкості стану. Перед введенням вміст ампул додають до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул в 500 мл інфузійного розчину (5% глюкоза, 0,9 % розчин натрію хлориду, р-н Рінгера).
Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспартату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування регламентується клінічним станом хворого. Відсутні дані про використання концентрату для виготовлення інфузійного розчину при лікуванні дітей.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Гіперчутливість до L-орнітину-L-аспартату, барвника жовто-оранжевого S або до будь-якої з допоміжних речовин. Тяжкі порушення функції нирок (ниркова недостатність). Кліренс креатиніну – вище 3 мг/100 мл розглядається як орієнтовна величина.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Шлунково-кишкові розлади. Дуже рідко (<1/10 000) – нудота. Рідко (> 1/10 000, <1/1000) – блювота.
В цілому, дані симптоми є короткочасними і не потребують обов'язкового припинення лікування лікарським препаратом. Вони зникають при зменшенні дози або швидкості введення препарату.
Можливі алергічні реакції.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

При введенні Гепа-Мерц концентрату для інфузійного розчину у високих дозах треба контролювати рівень сечовини в сироватці крові та сечі. При вираженому порушенні функції печінки відповідно до стану хворого необхідно зменшити швидкість введення інфузійного розчину з метою попередження нудоти або блювоти.
Незважаючи на відсутність повідомлень про негативний вплив препарату Гепа-Мерц в період вагітності та годування груддю, його слід застосовувати в цей період тільки під суворим наглядом лікаря.
Саме захворювання впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати зі складними механізмами, тому у пацієнтів, які отримують Гепа-Мерц, може бути порушена така здатність.

НЕСУМІСНІСТЬ

Оскільки дослідження на несумісність не проводилися, цей препарат не слід змішувати з іншими лікарськими препаратами. Гепа-Мерц можна змішувати зі звичайними розчинами для інфузій. Проте не слід розчиняти більше 6 ампул в 500 мл інфузійного розчину.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Дотепер ознак інтоксикації внаслідок передозування L-орнітину-L-аспартату не спостерігалося. У разі передозування рекомендується симптоматичне лікування.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати препарат при температурі не вище 25°С.*

* З повним текстом можна ознайомитися на листку-вкладиші або на сайті МОЗ України (www.moz.gov.ua).

MERZ

Виробник:
«Мерц Фарма ГмбХ & Ко. КГаА»
D-60318 Франкфурт-на-Майні

Представництво «Альпен Фарма АГ»
(Швейцарія) в Україні
м. Київ, 04075, Пуща-Водица, вул. Лісна, 30а
+38 044 431 8 103, www.alpenpharma.com

Alpen Pharma

Патогенетичні механізми розвитку інсулінорезистентності при неалкогольній жировій хворобі печінки

Печінка виконує більше 70 функцій, в тому числі відома її роль у метаболічних процесах, а саме: у взаємоперетворенні вуглеводів, білків, нуклеотидів, у синтезі та обміні холестеролу [19] та забезпеченні імунологічного і токсикологічного контролю [25, 32]. ЦД і патологію печінки можна вважати взаємопов'язаними процесами. Порушення вуглеводного обміну, периферична ІР тканин, гіперглікемія, гіпер- та дисліпідемія є основним патогенетичним механізмом розвитку та прогресування дисфункції печінки [6, 28]. Відомо, що ЦД 2-го типу ще на доклінічній стадії супроводжується ураженням печінки [3], дисфункція якої поглиблює порушення обміну речовин при ЦД [22, 26]. Так, у хворих на ЦД 1-го типу, ускладнений жировою дистрофією печінки, виявляють більш тяжкі метаболічні порушення, ніж у хворих на ЦД із задовільною функцією печінки [3, 9]. Дисфункція гепатоцитів негативно впливає на досягнення стійкої компенсації ЦД, погіршує перебіг ЦД 2-го типу, впливаючи на розвиток і прогресування його пізніх ускладнень. Печінкова ІР – особливість ЦД 2-го типу – робить свій внесок у виникнення гіперглікемії як натще серце, так і постпрандіальної, що зумовлює цілу низку метаболічних порушень з боку різних органів і тканин, стінок судин, супроводжуючись хронічною гіпергомоцистеїнемією та сприяючи розвитку ендотеліальної дисфункції [1, 12]. Маркером печінкової ІР деякі автори вважають інсуліноподібний фактор росту зв'язувальний білок-1 (ІФРЗБ-1) [23]. Його синтез печінкою підвищується у відповідь на прозапальні цитокіни, тому власне ІФРЗБ-1 та ІФР-1 можуть відображати функціональний стан печінки при ЦД 2-го типу [24]. НАЖХП, що причинно-наслідково пов'язана з ожирінням, ЦД 2-го типу, ІР, дис- та/або гіперліпідемією, атеросклерозом, – це клініко-патологічний синдромокомплекс, що включає стеатоз печінки (накопичення тригліцеридів [ТГ] у печінці понад 5% її маси), стеатогепатит (запальна інфільтрація печінки на фоні жирової дистрофії гепатоцитів) та фіброз, які можуть прогресувати до стеатогенного цирозу печінки [14]. Згідно з теорією P.C. Day (2002), патогенез стеатогепатиту схематично включає два етапи. Первинно (теорія «першого поштовху») виникає стеатоз печінки, що є наслідком периферичної ІР та супроводжується збільшенням транспорту вільних жирних кислот (ВЖК) із жирової тканини до печінки з депонуванням ТГ у цитоплазмі гепатоцитів, що на фоні периферичної ІР призводить до гіперглікемії і викиду у кров додаткових порцій інсуліну [21]. Другим кроком («другий поштовх») є приєднання до стеатозу запального компоненту (власне стеатогепатиту), зумовленого оксидативним стресом та підвищеною експресією цитокінів – TNF-α. Це призводить до інтенсивного перекисного окислення ліпідів, окислювальної модифікації білків та дисфункції органел гепатоцитів, сприяючи розвитку запалення, апоптозу, цитолізу, дистрофії та фіброзу печінки [20], до зростання ступеня ІР, прогресування жирової дистрофії печінки, яка, в свою чергу, ускладнює й погіршує перебіг ЦД, зумовлюючи розвиток пізніх ускладнень [3]. Хоча НАЖХП тісно пов'язують з ожирінням, до 25% хворих можуть не мати ожиріння, але мати чіткі лабораторні докази ІР. У пацієнтів з ІР зміни в печінці зустрічаються у 74% випадків [4]. У розвитку стеатозу не виключається участь генетичних чинників [15, 18].

Виділяють три стадії НАЖХП.

1. Накопичення ліпідів в гепатоцитах без реакції з боку мезенхімальної тканини, при цьому спостерігається зростання рівня сорбітолдегідрогенази.
2. Розвиток мезенхімальної реакції зі зростанням рівнів аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та білків гострої фази (С-реактивного білка, церулоплазміну).
3. Циротичні зміни на фоні надлишкового накопичення ліпідів. Їх загальна маса може становити до 40–50% загальної маси печінки (в нормі – 2–4%). Всі показники функції печінки змінені. НАСГ найчастіше виникає при прогресуючому перебігу ЦД 2-го типу у 34–88% та метаболічного синдрому – у 20–81% випадків [8].

Нездатність інсуліну пригнічувати процеси окислення ліпідів призводить до вивільнення великої кількості ВЖК, що, в свою чергу, гальмує окислення глюкози у м'язовій тканині. Реалізація ефектів ліпотоксичності під впливом надлишкової кількості ВЖК погіршує зв'язування інсуліну печінкою і сприяє підтриманню гіперінсулінемії. Надлишок ВЖК також активує процеси глюконеогенезу. Вплив ВЖК на синтез ліпопротеїнів у печінці призводить до підвищення утворення ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ) та ТГ, а також зниження рівня ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ). Печінка відіграє ключову роль в обміні вуглеводів, ліпідів, білків, у ній відбуваються процеси синтезу та розпаду ендогенного полімеру глюкози – глікогену, що забезпечує стабільний гомеостаз глюкози в організмі – глюконеогенез. Порушення функції печінки за умов НАЖХП може сприяти виникненню розладів вуглеводного обміну на фоні гіперінсулінемії, зумовленої зниженням інтенсивності знешкодження інсуліну в печінці та прогресуванню периферичної ІР [19].

Покращення функціонального стану печінки у хворих на ЦД 2-го типу супроводжується зміною ІР і нормалізацією рівня глікемії [30]. Обов'язковим у пацієнтів із ЦД 2-го типу і стеатозом печінки є визначення маркерів гепатиту С (anti-HCV, HCV-RNA), а також гепатиту В (HbsAg, anti-HBV, HBV-DNA). Концентрація γ-глутаміл-транспептидази і АлАТ можна вважати специфічними предикторами розвитку патології печінки у пацієнтів із ЦД [6].

Діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки

Тривалий час ураження печінки при порушеному вуглеводному обміні вважалося відносно нетяжкими, проте дані досліджень останніх років доводять, що морфологічним змінам гепатоцитів при ІР можуть відповідати виражені ушкодження, хоча при ураженні печінки на фоні ІР лабораторні зміни не завжди відповідають морфологічним [4] і не завжди – ультрасонографічним, а дані ультрасонографії можуть підтвердити діагноз НАЖХП з чутливістю 83% та специфічністю 100% [17]. Згідно з даними літератури клінічні особливості НАЖХП передбачають без- або олігосимптомність, латентний або м'який перебіг, який при невчасному діагностуванні може призвести до первинної діагностики на стадії цирозу печінки. У більшості (48–100%) пацієнтів клінічні симптоми, характерні для захворювань печінки, відсутні [27]. Найчастіше спостерігаються невизначений дискомфорт, відчуття тяжкості, біль нию-

чого характеру в верхньому правому квадранті живота, прояви астенічного, диспептичного синдрому [16]. У хворих на ЦД 2-го типу з НАЖХП є ознаки активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та зниження активності ферментів з актиоксидантними властивостями – каталази та церулоплазміну. Патологічні процеси, які виникають в печінці при її жировій дистрофії на фоні ЦД, що супроводжується складними порушеннями метаболізму, можуть суттєво змінювати також вміст у крові мікро- і макроелементів, що пов'язано з вивільненням мікроелементів з морфологічно змінених гепатоцитів, порушенням синтезу або структури металовмісних ферментів [13]. Діагностика первинного НАСГ вимагає виключення дії лікарських засобів, що мають здатністю індукувати вторинний НАСГ. При огляді у 75% хворих на НАСГ виявляють гепатомегалію. Збільшення селезінки зустрічається в 10–25% випадків. Жовтяницю, асцит, «печінкові знаки» виявляють рідко. ІМТ >28 кг/м^2 вважають незалежним фактором оцінки ступеня ІР та прогнозування НЖХП. Серед біохімічних маркерів найбільш часто виявляють підвищення активності АсАТ (у 2–8 разів) та АлАТ (у 2–10 разів порівняно з нормою) в сироватці крові. Співвідношення АсАТ/АлАТ, що перевищує 3, виявляють приблизно у 32% пацієнтів з НАСГ, більше 1 – у 40% пацієнтів. Гіпербілірубінемія (у межах 30–60 мкмоль/л) спостерігається у 12–17% випадків, значно частіше вміст білірубіну зберігається в межах норми. Активність лужної фасфотази та γ-глютамілтранспептидази підвищена у 40–70% пацієнтів. Незначне порушення білоксинтезуючої функції печінки спостерігають у 5–7% хворих на НАСГ. При стеатогепатиті може спостерігатися зниження протромбінового індексу (ПТІ) (1–2%), хоча, як правило, при НАСГ за умови ІР відбувається зростання ПТІ у межах 17–25% від норми. Серед важливих діагностичних маркерів НАСГ, що розвинувся на фоні ІР, є показники, що вказують на порушення вуглеводного, ліпідного обмінів та відносну інсулінову недостатність. У пацієнтів з надмірною масою тіла порушення ліпідного обміну виявляють у понад 80% випадків. Гіпер- та дисліпідемія у хворих на НАСГ характеризується підвищенням вмісту загальних ліпідів, загального холестерину, ТГ, вмісту ЛПНГ, зниження вмісту ЛПВГ. Підвищення насичення трансферину залізом у хворих і НАСГ позитивно корелює з вираженістю фіброзу печінки. Ультрасонографічними ознаками стеатозу печінки є гепатомегалія, гіперехогенність («яскравість») паренхіми внаслідок дифузної жирової інфільтрації, дрібночи середньозернисте ущільнення, дорзальне затухання УЗД-сигналу. При проведенні комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії виявляють ділянки паренхіми печінки з низьким коефіцієнтом поглинання. У печінці як органа з розвиненою капілярною системою завжди у тій чи іншій мірі відмічається глибоке порушення мікроциркуляції та хронічної тканинної гіпоксії [10]. Для діагностики ступеня ураження печінки проводять гістологічне дослідження біопунктатів печінки [14], від якого останнім часом рекомендують відмовитися внаслідок високого ризику кровотечі та високої вартості [31].

Отже, між чинниками, що спричиняють формування НАЖХП та впливом їх на перебіг ЦД, існують відносини взаємного обтяження – утворюється патологічне хибне коло. Тому включення до лікування ЦД гепатотропної терапії дозволить розірвати ланцюг цих патологічних змін [13, 29]. Недооцінка ролі печінки в лікуванні ЦД 2-го типу погіршує лікувальний ефект цього захворювання. Встановлення ступеня розладів функціонального стану печінки у хворих на ЦД, особливо в поєднанні з НАЖХП, на сьогодні є перспективним напрямом у попередженні пізніх ускладнень ЦД [3]. Це важливо в аспекті патогенетичного обґрунтування диференційованого лікування хворих на ЦД 2-го типу з використанням гепатопротекторної терапії. Оптимізація діагностики та лікування НАЖХП у хворих із синдромом ІР сприятиме підвищенню ефективності терапевтичних заходів, зменшенню відсотка прогресування НАСГ до цирозу печінки, зменшенню частоти та тяжкості ускладнень [27].

Механізми лікувального впливу гепатопротектора-детоксиканта Гепа-Мерц

Аналіз даних літератури свідчить про широкі можливості лікування та профілактики хворих на ЦД 2-го типу з МС. Однак, незважаючи на численність фактичного наукового матеріалу, теорій та концепцій патогенезу МС, методів лікування та медикаментозних засобів, проблема лікування та профілактики ЦД 2-го типу на фоні ІР залишається остаточно не вирішеною, що спонукає до пошуку нових патогенетичних підходів та розробці алгоритму диференційованого лікування. У зв'язку з цим постає проблема поглибленого вивчення механізмів лікувального впливу та терапевтичної ефективності нових лікарських засобів – коректорів пору-

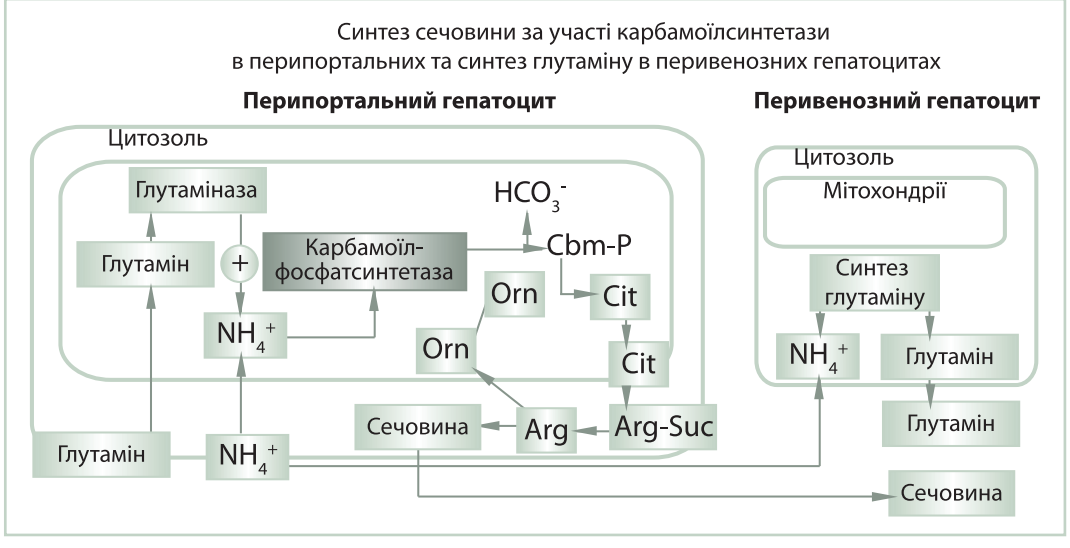

Рис. 1. Схема участі препарату Гепа-Мерц у процесах детоксикації аміаку

шень метаболічної ланки гомеостазу, подолання печінкової ІР, профілактики розвитку та прогресування печінкової енцефалопатії (ПЕ), зокрема гепатопротекторів-детоксикантів.

Саме таким препаратом є гепатопротектор-детоксикант Гепа-Мерц (L-орнітин-L-аспартат) (Hepa-Merz®), якому притаманний механізм подвійної дії: швидка детоксикація (зв'язування токсичних продуктів білкового обміну й виведення їх з організму) і відновлення функції клітин печінки при курсовому прийомі (поліпшує енергетичний обмін у гепатоцитах). L-орнітин-L-аспартат діє на два основні шляхи детоксикації амонію – синтез сечовини та синтез глутаміну – завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється в навколовенозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбамоїлтрансферази та карбамоїлфосфатсинтетази, а також субстратом для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навколовенозних гепатоцитах. При патологічних станах аспартат та дикарбоксилати захоплюються навколовенозними клітинами печінки, де виконують роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміну, рівень якого при цирозі печінки зменшується на 20% порівняно з нормою. Це призводить до підвищення зв'язування аміаку в формі глутаміну. Глутамін – фізіологічно та патофізіологічно не тільки нетоксична форма для виведення аміаку, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспартат не пригнічують синтез сечовини (рис. 1).

Експериментальні дослідження показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знижує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалося покращення співвідношення розгалужених амінокислот до ароматичних. L-орнітину-L-аспартат розщеплюється на орнітин та аспартат. Враховуючи особливості впливу на зміну кількості амінокислот в орнітиновому циклі (ОЦ), Гепа-Мерц відчутно впливає на підвищення рівня аргініну. Частина аргініну утилізується в ОЦ, друга частина піддається «неорнітиновим» механізмам перетворення, які призводять до збільшення кількості оксиду азоту (NO). Це дає можливість використовувати вплив на ендотеліальну дисфункцію у хворих на цукровий діабет опосередковано, шляхом дії через оксид азоту (рис. 2).

Обидві амінокислоти мають короткий період напіввиведення, що становить 0,3–0,4 години. Частина аспартату виводиться з сечею у незмінному вигляді. Крім того, препарат позитивно впливає на білок-синтетичну функцію печінки. Відомо, що для повноцінного процесу біосинтезу білка в організмі потрібні амінокислоти та нуклеїнові кислоти. Дослідження показали, що Гепа-Мерц збільшує пул амінокислот і нуклеїнових кислот, а також має стимулюючий вплив на процеси біосинтезу білка, оскільки кожна з амінокислот, що входять до складу препарату, має анаболічний ефект. Більше того, орнітин і аспартат служать субстратами орнітинового циклу, в якому відбувається детоксикація аміаку. Орнітиновий цикл пов'язаний із циклом Кребса, що є основним джерелом енергії в організмі людини. Тому при підвищенні вмісту орнітину й аспартату збільшується продукція енергії в циклі Кребса. Аспартат призводить до зменшення залежності клітин від отримання енергії шляхом гліколізу і збільшення отримання енергії шляхом окислення жирних кислот, що проходять через печінку. Знижуються утворення молочної кислоти й потреба організму в кисні за рахунок посилення безкисневого окислення. Аспартат, що входить до складу препарату Гепа-Мерц, підвищує проникність біологічних мембран для іонів калію і магнію, що сприяє стабілізації заряду мембран і підвищує стійкість клітин до різного роду ушкоджуючих і руйнівних факторів, включаючи активні форми кисню. Мембраностабілізуючий ефект зумовлює антиоксидантну дію препарату Гепа-Мерц, що вкрай важливо при ЦД. Цей ефект має велике значення при хронічних захворюваннях печінки – стеатозі, гепатиті, цирозі. Проведено дослідження, що доводять ефективність Гепа-Мерцу в лікуванні хронічних захворювань печінки [2, 5, 11]. У багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях доведена висока ефективність препарату Гепа-Мерц. Зокрема, К. Грюнграйф і співавтори, ґрунтуючись на результатах лікування 1167 хворих (подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження) у 250 медичних центрах Німеччини, довели високу ефективність і хорошу переносимість Гепа-Мерцу при хронічних захворюваннях печінки. Препарат був рекомендований для симптоматичного лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки у випадках, коли безмедикаментозне лікування виявилося неефективним [2].

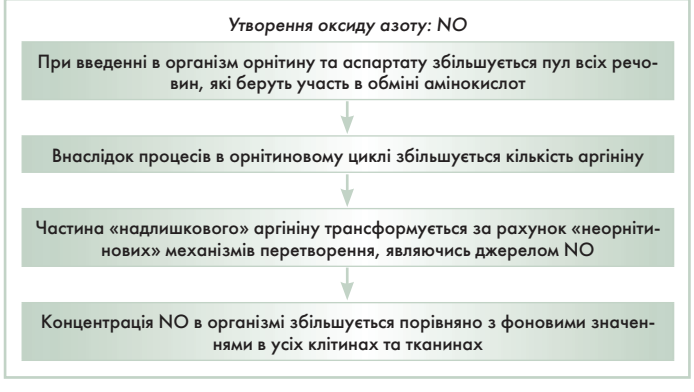

Рис. 2. Схема впливу препарату Гепа-Мерц на систему кровообігу

Отже, препарат Гепа-Мерц має багатогранну фармакологічну дію на організм: він являється гепатопротектором-детоксикантом, підвищує толерантність до глюкози, чинить анаболічний ефект, збільшує енергетичний потенціал клітин, посилює утилізацію молочної кислоти. Крім того, аспартат, що входить до складу препарату, підвищує проникність біологічних мембран для іонів калію і магнію, сприяючи стабілізації заряду мембран, підвищуючи стійкість клітин до різного роду ушкоджуючих і руйнівних факторів, включаючи активні форми кисню.

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

Застосовують препарат внутрішньовенно крапельно та у вигляді грануляту. Гепа-Мерц змішують зі звичайними інфузійними розчинами (5% або 10% розчин глюкози, ізотонічний розчин натрію хлориду, розчин Рінгера). Гепа-Мерц необхідно вводити крапельно, максимальна швидкість введення – 5 г орнітину аспартату за годину (що відповідає 1 ампулі).

При пероральному прийомі грануляту вміст 1–2 пакетиків необхідно розчинити у достатній кількості рідини (склянці води, чаю або соку). Розчин приймати всередину 2–3 рази на добу. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку в крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. При дотриманні рекомендованих доз Гепа-Мерц зазвичай добре переноситься. Протипоказанням до призначення Гепа-Мерц є рівень креатиніну >300 мкмоль/л.

Висновки

1. Одним із патогенетичних механізмів розвитку ІР при ЦД 2-го типу є формування неалкогольної жирової хвороби печінки.
2. Патогенетично обґрунтовано диференційоване лікування хворих на ЦД 2-го типу з використанням гепатопротекторної та детоксикаційної терапії.
3. Враховуючи механізм подвійної дії – гепатопротекцію та детоксикацію, препарат Гепа-Мерц рекомендується для використання в комплексному лікуванні уражень печінки у хворих на ЦД 2-го типу з метаболічним синдромом.
4. Зниження ІР гепатоцитів та вплив на рівень аргініну в орнітиновому циклі (збільшення продукції оксиду азоту) дозволяє розширити показання для призначення препарату Гепа-Мерц. Корекція ендотеліальної дисфункції дає можливість ефективно використовувати його в тому числі при діабетичній ангіопатії. Особливо ефективним є застосування ампульованої форми препарату на початку курсу лікування та подовжений пероральний прийом Гепа-Мерцу грануляту.

Література

1. Власенко А.В. Функціональний стан печінки у хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні / А. В. Власенко // Врачебная практика. – 2007. – №3 (57). – С. 105–110.
2. Грюнграйф К. Эффективность гранул L-орнітина-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени / К. Грюнграйф, Й. Ламбер-Бауманн // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №2 (40). – С. 26–33.
3. Журавльова Л.В. Патогенетичний вплив гомоцистеїну, перекисного окислення ліпідів та протиоксидантного захисту на розвиток жирової дистрофії печінки при цукровому діабеті / Л.В. Журавльова, В.М. Хворостінка, А.В. Власенко // Міжнар. ендокринол. журн. – 2009. – №3 (21). – С. 29–32.
4. Звенигородская Л.А. Морфологические изменения печени при инсулинорезистентности / Л.А. Звенигородская, С.Г. Хомерики, Е.Г. Егорова // Рус. мед. журн. – 2008. – №4. – С. 161–165.
5. Ермолова Т.В. Изучение эффективности L-орнитина-L-аспартата в профилактике послеоперационных осложнений у больных с хроническими заболеваниями печени / Т.В. Ермолова, А.В. Шабров, С.Ю. Ермолов // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2009. – №5. – С. 26–28.
6. Колесникова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: возможные риски, механизмы развития и способы коррекции / Е.В. Колесникова // Consilium medicum. – 2010. – Т. 4, №3. – С. 12–15.
7. Кравчун Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: клиника, диагностика, терапия / Н.А. Кравчун, О.В. Земляницина, О.В. Тяжелова // Ліки України. – 2012. – №3–4. – С. 18–21.
8. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, А.О. Буеверов, В.Т. Ивашкин // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2005. – №4. – С. 21–24.
9. Некоторые клинико-патогенетические и терапевтические аспекты течения сахарного диабета 1-го типа под влиянием жировой дистрофии печени / В.Н. Хворостинка, О.И. Цивенко, О.В. Лахно, Ю.А. Горюшко // Междунар. эндокринол. журн. – 2009. – №3 (21). – С. 24–28.
10. Подымова С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.
11. Сучасні можливості корекції функціонального стану печінки у хворих на цукровий діабет із використанням препарату Гепа-Мерц (L-орнітин-L-аспартат) / В.І. Паньків // Міжнар. ендокринол. журн. – 2012. – №5 (45). – С. 10–16.
12. Харченко Н.В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом / Н.В. Харченко, С.В. Анохіна, С.В. Бойко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №1 (27) – С. 36–39.
13. Хворостінка В.М. Вплив жирової дистрофії печінки в поєднанні з метаболічним синдромом на особливості перебігу цукрового діабету / В.М. Хворостінка, А.В. Власенко // Междунар. эндокринол. журн. – 2007. – №5 (11). – С. 65–70.
14. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном / О.С. Хухліна, М.І. Коломоєць. – Чернівці, 2008. – 320 с.
15. Фадєєнко Г.Д. Вплив спадкових чинників на стан ліпідного обміну та функцію печінки при неалкогольному стеатогепатозі / Г.Д. Фадєєнко, В.А. Чернишов // Журнал АМН України. – 2008. – Т. 14, №3. – С. 495–504.
16. Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение // Фарматека. – 2007. – №6. – С. 48–53.
17. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Desease // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P. 1702–1704.
18. Apolipoprotein C3 Gene Variants in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / K.F. Petersen, S. Dufour, A. Hariri [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1082–1089.
19. Buttner C. Hypothalamic control of hepatic glucose and lipid metabolism / C. Buttner // Liver and Metabolic Syndrome: abstrakt Falk liver conferens. (Part II), Hannover, Germany, 17–18 october 2009. – P. 26.
20. Chronic endotoxemia in NAFLD: a potential role in the development of insulin resistance/diabetes and in liver disease progression? / C.P. Day, N.F. da Silva, A.L. Harte [et al.] // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42, suppl. №2. – P. 25.
21. Day C.P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? / C.P. Day // Gut. – 2002. – Vol. 50, №5. – P. 585–588.
22. Effect of a 12-Month Intensive Lifestyle Intervention on Hepatic Steatosis in Adults With Type 2 Diabetes / M. Lazo, S.F. Solga, A. Horskay [et al.] // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, №10. – P. 2156–2163.
23. IGF Binding Protein 1 Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction and Type 2 Diabetes / M. Wallander, A. Norhammar, K. Malmberg [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 2343–2348.
24. Insulin-like growth factor-1 receptor activation inhibits oxidized LDL-induced cytochrome C release and apoptosis via the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt signaling pathway / Y. Li, Y. Higashi, H. Itabe [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 2178–2184.
25. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction / M.D. Michael, R.N. Kulkarni, C. Postic [et al.] // Mol. Cell. – 2000. – Vol. 6, №1. – P. 87–97.
26. Minemura M. Systemic abnormalities in liver disease / M. Minemura, K. Tajiri, Y. Shimizu // World J. Gastroent. – 2009. – Vol. 15, №24. – P. 2960–2974.
27. Molecular mechanisms of insulin resistance in IRS-2-deficient hepatocytes / A.M. Valverde, D.J. Burks, I. Fabregat [et al.] // Diabetes. – 2003. – Vol. 52, №9. – P. 2239–2248.
28. Powell E. Metabolic factors and NAFLD as co-factors in other liver diseases / E. Powell // Liver and Metabolic Syndrome: abstrakt Falk liver conferens (Part II), Hannover, Germany, 17–18 october 2009. – Hannover, 2009. – P. 27.
29. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human deseases / G.M. Reaven // Physiol. Rev. – 2001. – Vol. 75. – P. 473–486.
30. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes / K.F. Petersen S. Dufour, D. Befroy [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 603–608.
31. Rosenberg W. Non-invasive assessment of liver fibrosis – Serum biomarkers / W.Rosenberg // Liver and Metabolic Syndrome: abstrakt Falk liver conferens (Part II), Hannover, Germany, 17–18 october 2009. – Hannover, 2009. – P. 35.
32. Senoo H. Structure and function of hepatic stellate cells / H. Senoo // Med. Electron. Microsc. – 2004. – Vol. 37, №1. – P. 3–15.