

ДОСВІД КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ L-ОРНІТИНУ- L-АСПАРТАТУ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ДИСТРОФІЇ ПЕЧІНКИ

А.Ю. Бречко

Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня № 4»
Запорізької міської ради

Резюме. На сьогодні найпоширенішою хронічною хворобою печінки у світі є неалкогольна жирова дистрофія печінки (НАЖДП). НАЖДП є швидкопрогресуючим захворюванням серед населення західного світу, але, на жаль, немає успішної затвердженої фармако-терапії. **Мета** — дослідити ефективність застосування вітчизняного препарату Гепатокс у складі комплексної терапії НАЖДП у хворих на цукровий діабет. У дослідженні брало участь 40 хворих із НАЖДП в анамнезі із цукровим діабетом 2-го типу. Використання препарату Гепатокс у комплексній терапії НАЖДП у дозі 10 г (2 ампули) протягом 10 днів щодня сприяло зниженню рівня білірубину в крові на 22%, рівня АЛТ — на 62%, С-реактивного білка — на 46%, холестерину крові — на 21%, глюкози крові — на 36% від початкових показників.

Ключові слова: НАЖДП, цукровий діабет, L-орнітин-L-аспартат, Гепатокс.

Practice of clinical use of L-ornithine-L-aspartate to treat non-alcoholic fatty liver disease

A.Yu. Brechko

Public Utility Non-Profit Enterprise 'Municipal Hospital No.4' of Zaporizhzhia Municipal Council

Abstract. Nowadays, non-alcoholic fatty liver disease is the most common chronic hepatic disease in the world. NAFLD is a rapidly progressive disease among the Western population with no approved successful pharmacological therapy. Therefore, the aim of this study was to investigate whether the use of the Ukrainian product Gepatox is efficient within the complex therapy to treat NAFLD among the patients with diabetes mellitus. The study



DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.70

© А.Ю. Бречко

Надійшла до редакції 19.09.2021

Адреса для листування
(Correspondence): Комунальне
некомерційне підприємство «Міська
лікарня № 4» Запорізької міської ради,
вул. Оптимістична, 1, м. Запоріжжя,
69000, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

included 40 patients with 2 type diabetes mellitus having NAFLD in past medical history. As the result, it was found out that use of Gepatox within complex therapy to treat NAFLD, in the daily dose of 10 g (2 ampoules) for 10 days, helped reduce bilirubin in blood by 22%, ALT — by 62%, C-reactive protein — by 46%, cholesterol — by 21%, blood glucose — by 36% from the basic values.

Keywords: NAFLD, diabetes mellitus, Gepatox, L-ornithine-L-aspartate.

На сьогодні одним із найпоширеніших хронічних захворювань печінки в усьому світі є неалкогольна жирова дистрофія печінки (НАЖДП). Серед населення західних країн НАЖДП сягає до 30% [1]. Це значною мірою пов'язано з метаболічним синдромом та ожирінням.

З точки зору патофізіології неалкогольна жирова хвороба печінки може прогресувати від стеатозу печінки до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) із подальшим розвитком фіброзу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [2].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — найпоширеніше хронічне захворювання печінки, що характеризується патологічним накопиченням жирових крапель, не пов'язане з вживанням алкоголю. НАЖХП має три форми, що відображають стадії патологічного процесу. Неалкогольний стеатоз (НАС) — надмірне накопичення жиру з розвитком дистрофії гепатоцитів. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) — запальна інфільтрація з вогнищами некрозу тканини печінки. Неалкогольний цироз — порушення архітектоніки внаслідок некрозу та утворення вузлів регенерації сполучної тканини [9].

Фактори ризику, що сприяють розвитку неалкогольного стеатогепатиту:

1. Ожиріння.
2. Клімактеричні зміни, вік старше від 50 років.
3. Цукровий діабет 2-го типу.
4. Жовчнокам'яна хвороба.
5. Швидке схуднення (від 1,5 до 2 кг за тиждень).
6. Голодування.
7. Ішемічна хвороба серця, серцева недостатність [6].

Існує тісний зв'язок між НАЖХП і цукровим діабетом 2-го типу. У хворих, що страждають на НАЖДП, у 5 разів збільшується ризик розвитку цукрового діабету [3].

Відповідно до огляду PubMed (19 когортних досліджень, 14 PCI, 7 метааналізів), понад 66% пацієнтів, старших від 50 років, які мають в анамнезі цукровий діабет (або ожиріння), страждають на неалкогольний стеатогепатит із вираженим фіброзом печінки [12]. Результати проведеного дослідження, у якому брало участь 103 пацієнти з НАЖДП із виконанням біохімічного дослідження крові і біопсії печінки, підтвердили, що прогресування фіброзу печінки відбувається швидше у хворих, які страждають на цукровий діабет [12].

До того ж співіснування цукрового діабету і неалкогольної жирової хвороби печінки призводить до підвищеного ризику виникнення серцево-судинних захворювань [4].

На сьогодні пацієнти, які страждають на НАЖХП, можуть бути особливо уразливі до інфекції SARS-CoV-2 і ускладнень від COVID-19, при цьому може посилитися прогресування НАЖХП до неалкогольного стеатогепатиту в довгостроковій перспективі. Ці спостереження підкреслюють важливість виявлення та моніторингу пацієнтів з уже існуючим захворюванням печінки, особливо з порушенням обміну речовин, вчасно і після кризи COVID-19 [13].

НАЖДП є швидкопрогресуючим захворюванням серед населення західного світу, але немає затвердженої фармакотерапії. Тому виникає необхідність включення до комплексної терапії гепатопротекторних препаратів для лікування НАЖДП із метою отримання високого клінічного ефекту [5].

Із цією метою нас зацікавив препарат Гепадокс, діюча речовина L-орнітин-L-аспартат (LOLA).

LOLA — це сіль двох природних амінокислот — орнітину й аспартату, які наявні в організмі людини. Орнітин виступає субстратом для орнітинового циклу (Кребса — Гензелейта) у перипортальних гепатоцитах, де зв'язує аміак і перетворює в сечовину. Аспартат бере активну

участь у реакції переамінування з глутаміном, у результаті підвищується його концентрація і він трансформується в аспарагін. Аспарагін і глутамін є найважливішими амінокислотами, які беруть участь у синтезі білка. Ці реакції відбуваються в перивенозних гепатоцитах і м'язях, які мають велике значення при хронічних захворюваннях печінки [7].

Показаннями для застосування препарату є лікування супутніх захворювань і ускладнень, викликаних порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії, особливо порушень свідомості (передкома, кома) [8].

Мета — дослідження ефективності застосування вітчизняного препарату Гепатокс у складі комплексної терапії НАЖДП у хворих на цукровий діабет.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі ендокринологічного відділення у «Міській лікарні № 4» Запорізької міської ради. За період 2019–2021 років нами було досліджено 40 хворих із НАЖДП (в анамнезі цукровий діабет 2-го типу), із них жінок — 58%, чоловіків — 42%. Вік пацієнтів становив від 52 до 71 року.

У дослідження не включали хворих, які мали позитивні маркери гепатиту В і С. Виключені пацієнти, які вживають гепатотоксичні дози алкоголю. (Опитувальники CAGE — для оцінки початкової діагностики зловживання алкоголем). Усі хворі були розділені на дві групи: основна — 20 пацієнтів і контрольна — 20 пацієнтів.

В основній групі хворі отримували комплексну терапію і додатково 20 мл (2 ампули) препарату Гепатокс + 200.0 фізрозчину. Застосовували

внутрішньовенно крапельно щодня протягом 10 днів. У контрольній групі хворі не отримували гепатопротекторний препарат Гепатокс.

Відповідно до європейських клінічних рекомендацій із лікування НАЖДП, кожній групі хворих проводилися біохімічні дослідження крові: білірубін, АЛТ, С-реактивний білок, рівень глюкози в крові, а також ультразвукове дослідження печінки згідно з уніфікованим клінічним протоколом № 826 [6, 14].

Нормальна маса тіла відзначалася тільки у 2 (5%) хворих, у решти спостерігалася ожиріння 1-го ступеня — 17 (42,5%) хворих, ожиріння 2-го ступеня — 14 (35%) хворих і ожиріння 3-го ступеня — 7 (17,5%) хворих.

Результати та обговорення

Під час дослідження було встановлено, що в пацієнтів, які отримували Гепатокс у дозі 10 г в/в протягом 10 днів, знизився рівень біохімічних показників крові: білірубін, АЛТ, С-реактивний білок, холестерин і глюкоза крові. Дані біохімічних показників крові наведено в таблиці.

Як видно з таблиці, у хворих основної групи, що отримували Гепатокс, рівень білірубіну в крові знизився з 26,8 до 19,5 ммоль/л, що становить 22% від початкових показників. Водночас у хворих контрольної групи до лікування показник становив у середньому 25,6 ммоль/л і знизився лише до 21,7 ммоль/л, що становить 7% від початкових показників.

Рівень АЛТ в основній групі становив 1,55 мкмоль/г/л на тлі лікування гепатопротекторним препаратом Гепатокс. Показники рівня АЛТ знизилися до 0,6 мкмоль/г/л, що становить 62% зниження, тоді як у контрольній групі ці показники знизилися тільки на 30% із 1,56 до 1,1 мкмоль/г/л.

Таблиця

Динаміка біохімічних показників крові під час лікування по групах

	Основна група (n=20) з використанням препарату Гепатокс		Контрольна група (n=20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін, ммоль/л	26,8±1,7	19,5±0,6	25,7±1,8	21,1±0,3
АЛТ, мкмоль/г/л	1,55±0,05	0,6±0,02	1,56±0,06	1,1±0,03
С-реактивний білок, мг/л	4,8 ±0,06	2,60,07	4,8±0,05	3,2±0,07
Глюкоза крові, ммоль/л	9,50±5,1	6,0±0,4	9,6±0,6	8,7±0,5
Холестерин, ммоль/л	6,8±0,5	5,5±0,4	6,8±0,6	6,0±0,5

Динаміка зниження рівня білірубину, ммоль/л



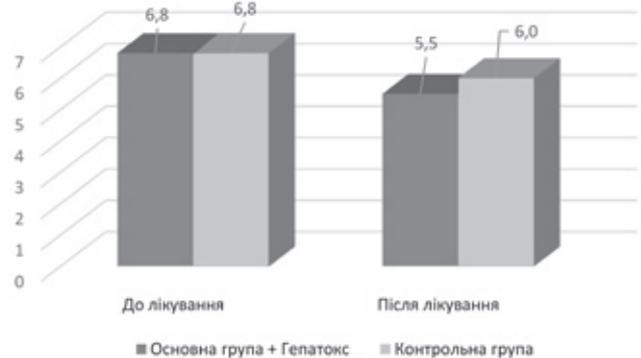
Динаміка зниження рівня глюкози, ммоль/л



Динаміка зниження рівня АЛТ, мкмоль/г/л



Динаміка зниження рівня холестерину, ммоль/л



Динаміка зниження рівня С-реактивного білка, мг/л



С-реактивний білок знизився на 46% із рівня 4,8 до 2,6 мг/л у пацієнтів основної групи, тоді як у контрольній групі зниження відбулося лише на 34% із 4,8 до 3,2 мг/л.

Глюкоза крові у хворих основної групи в середньому знизилася на 36% із рівня 9,5 до 6,08 ммоль/л, тоді як у контрольній групі рівень знизився лише на 12% із 9,6 до 8,7 ммоль/л.

Рівень холестерину в основній групі знизився під впливом Гепатоксу на 21% із 6,8 до 5,4 ммоль/л проти 12% у контрольній групі із 6,8 до 6,0 ммоль/л.

Ефект зниження рівня біохімічних показників крові у хворих, що отримували комплексну

терапію з в/в введенням Гепатоксу, можна пояснити універсальністю дії амінокислот орнітину й аспартату. Вони сприяють посиленому виведенню аміаку з організму через орнітиновий цикл (цикл Кребса — Гензелейта) і двократному збільшенню концентрації L-аргініну в плазмі. Це збільшення приводить до синтезу NO і, відповідно, до поліпшення печінкової мікроциркуляції та мікросудинної перфузії [15]. Так само важливим ефектом L-орнітину-L-аспартату є здатність збільшення рівня глутатіону, який, у свою чергу, є вираженим антиоксидантом і дає можливість захищати клітини від окисного ушкодження [16].

Висновки

1. Більш як у половини хворих, які страждають на цукровий діабет, діагностують явища НАЖДП.
2. Лабораторна діагностика порушення роботи печінки при НАЖДП включає зміни біохімічних показників крові: підвищення рівня АЛТ, АСТ, білірубину.
3. Використання гепатопротектора Гепатокс у комплексній терапії в дозі 10 г (2 ампули) протягом 10 днів щодня сприяло зниженню

рівня білірубину в крові на 22%, рівня АЛТ — на 62%, С-реактивного білка — на 46%, холестерину крові — на 21%, глюкози крові — на 36% від початкових показників.

4. На сьогодні LOLA використовується для профілактики й лікування печінкової енцефалопатії при патології печінки. Дане дослідження передбачає розширення меж клічного застосування препарату, розкриття його широкого потенціалу для лікування НАЖДП і поліпшення якості життя пацієнта.

Список використаної літератури

1. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. *Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. *Dig. Dis.* 2010;28:155-161.
2. Roger F. Butterwortha, and Ali Canbayb. *Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. *Dig. Dis.* 2018 Nov; 37(1):63-68.
3. Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. *Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men* *Diabetes Care.* 2007 Nov;30(11):2940-4. Epub 2007.
4. Kyung-Soo Kim, Byung-Wan Lee, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Part II: Treatment* *Diabetes. Metab. J.* 2019 Apr; 43(2):127-143.
5. Townsend SA, Newsome PN. *Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease*. First published:04 July 2017 <https://doi.org/10.1111/apt.14210>
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит. № 826. 2014.
7. Похилько СЮ. Застосування Л-орнітин Л-аспартат (Гепатокс) у клінічній практиці. *Практикуючий лікар.* 2018;3.
8. Инструкция к препарату Гепатокс. Точка входа <https://tabletki.ua/uk/%D0%93%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BA%D1%81/>
9. Черкашина ЕА, Петренко ЛВ, Евстигнеева АЮ. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2014. <https://cyberleninka.ru/article/n/nealkogolnaya-zhirovaya-bolezn-pecheni-patogenez-dagnostika-lechenie-1>
10. Juan Du, Yan-Yan Ma, Chao-Hui Yu, and You-Ming Li. *Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis*. *World J. Gastroenterol.* 2014 Jan 14;20(2):569-577.
11. Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряжения. *Терапевтический архив.* 2017;2.
12. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. *The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies*. *Hepatology.* 2005 Jan;42(1):132-8.
13. Prins GH and Olinga P. *Potential implications of COVID-19 in non-alcoholic fatty liver disease*. *Liver Int.* 2020 May 25.
14. *EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non–alcoholic fatty liver disease*.
15. Ramalho FS, Fernandez–Monteiro I, Rosello–Catafau J, Peralta C. *Hepatic microcirculatory failure*. *Acta Cir. Bras.* 2006;21:48–53.
16. Najmi AK, Pillai KK, Pal SN, Akhtar M, Aqil M, Sharma M. *Effect of L–ornithine L–aspartate against thioacetamide–induced hepatic damage in rats*. *Ind. J. Pharmacol.* 2010;42:384–387.