

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальний медичний університет ім. А.А. Богомольця, г. Київ

L-орнитин-L-аспаратат как универсальный гепатопротектор-детоксикант с плейотропными эффектами

Согласно данным ВОЗ в настоящее время количество больных на планете с различной гепатобилиарной патологией превышает 2 млрд человек, и с каждым годом эта цифра увеличивается. Только в странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 1 млн человек, страдающих тем или иным заболеванием печени. В Украине за последние десять лет частота распространенности хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), в первую очередь хронических гепатитов и циррозов, увеличилась не менее чем в 2,5 раза. В настоящее время в нашей стране только на диспансерном учете состоит более 280 тыс. больных хроническим гепатитом различной этиологии (652 на 100 тыс. населения) и более 40 тыс. – циррозом печени (128 на 100 тыс. населения), хотя истинные цифры распространенности этой патологии, по-видимому, существенно выше. Резкому увеличению доли больных с ХДЗП способствуют повышение уровня заболеваемости вирусными и токсическими (алкогольными и медикаментозными) гепатитами, а также существенный рост числа больных с ожирением и сахарным диабетом, которые являются основной причиной развития сравнительно новой нозологической формы – неалкогольной жировой болезни печени.

Несмотря на значительные успехи в диагностике печеночной патологии, на практике установить конкретный нозологический диагноз удается далеко не всегда. В основном это касается ХДЗП, которые часто протекают с неспецифическими клиническими проявлениями, такими как дискомфорт в правом подреберье, астения, желтуха, гепатомегалия, биохимические изменения и др. В подавляющем большинстве таких случаев врач не имеет возможности верифицировать диагноз путем проведения пункционной биопсии и морфологического исследования печени. В связи с этим диагноз обычно формулируется в первую очередь на эмпирическом, а значит, недостаточно доказательном уровне, что неизбежно может повлечь за собой и неадекватное лечение. Поэтому в таких случаях логичнее отходить от практики постановки предполагаемого, но не верифицированного диагноза, а при диагностике и назначении терапии применять не нозологический, а синдромный подход. Основные синдромы, складывающиеся как из клинических, так и биохимических и морфологических признаков повреждения печени, хорошо известны. К ним относятся цитолитический, холестаз, снижение синтетической функции печени (гепатопривный синдром), гиперзотемия, иммуновоспалительный синдром, портальная гипертензия, гиперспленизм, синдром патологической регенерации и опухолевого роста. Считается, что при ХДЗП тактика лечения в большей степени зависит от преобладающего синдрома или синдромов, имеющих место у больного, чем от конкретной нозологической единицы. По мнению многих специалистов, синдромный подход позволяет с большей вероятностью добиваться позитивных результатов терапии и в значительно меньшей мере может навредить больному.

Это тем более актуально, что одним из ключевых моментов современного лечения ХДЗП является устранение действия любых гепатотоксических факторов – не только алкоголя и других токсинов, но и многочисленных гепатотоксических медикаментов. Кроме того, должно быть налажено полноценное питание больного, предусматривающее поступление достаточного количества белков, витаминов и

липотропных факторов. При вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения по возможности должна проводиться этиотропная противовирусная терапия, хотя ее эффективность невысока, а переносимость и безопасность оставляют желать лучшего. Наконец, практически всегда должно проводиться патогенетическое лечение, основу которого составляют так называемые гепатопротекторы, позволяющие реализовывать синдромный подход в терапии ХДЗП.

Гепатопротекторы – препараты, влияющие на структуру и функцию гепатоцитов. К ним относятся представители различных групп лекарственных средств (препараты растительного и животного происхождения, эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты или их производные, витамины-антиоксиданты и др.), повышающие устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, усиливающие их обезвреживающую функцию и способствующие восстановлению печеночными клетками нарушенных функций. Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию в печени процессов регенерации. В широком смысле показаниями к применению гепатопротекторов являются алкогольные и неалкогольные стеатогепатиты и циррозы печени, лекарственные, токсические, холестатические и вирусные поражения печени (в дополнение к этиотропной терапии). Однако на практике назначение того или иного гепатопротектора во многом зависит от наличия и выраженности определенного клинико-биохимического синдрома/синдромов повреждения печени, таких как цитолитический, холестаз, гиперзотемия, снижение белоксинтетической функции печени, портальная гипертензия и др.

Поиски универсального гепатопротектора, способного воздействовать не на один, а сразу на несколько синдромов повреждения печени, продолжаются на протяжении многих лет. Идеальный гепатопротектор должен быть нетоксичным и хорошо переносимым, способным улучшать метаболизм, обладать противовоспалительной активностью и выраженной способностью связывать/предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений, подавлять фиброгенез и стимулировать регенерацию печени. К сожалению, ни один из используемых в настоящее время в медицинской практике гепатопротекторов этим требованиям в полной мере не отвечает, хотя есть препараты, максимально приближающиеся к обозначенному стандарту. К таким препаратам, в частности, относится L-орнитин-L-аспаратат, который в Украине известен под торговой маркой Гепта-Мерц®. Этот препарат обладает естественным метаболизмом в печени, выраженной детоксицирующей активностью, является безопасным и хорошо переносимым

гепатопротектором, а также оказывает другие положительные эффекты, обнаруженные в последнее время.

L-орнитин-L-аспаратат (Гепта-Мерц®) состоит из двух аминокислот – орнитина и аспартата, каждая из которых включается как в общие, так и специфичные для каждой аминокислоты метаболические пути, что и определяет терапевтические свойства препарата. Молекула орнитина представляет собой ключевой субстрат в цепи последовательных ферментативных реакций орнитинового цикла синтеза мочевины (цикл Кребса-Хензелейта), протекающего в перипортальных гепатоцитах, в результате которого токсические азотсодержащие продукты распада, в первую очередь аммиак, преобразуются в нетоксическую водорастворимую мочевины – главный конечный продукт белкового обмена, которая в свою очередь выделяется почками. Орнитин увеличивает активность и продукцию фермента карбамоилфосфатсинтетазы, под действием которого в присутствии N-ацетилглутаминовой кислоты аммиак превращается в карбамоилфосфат, из которого под действием орнитинкарбамоилтрансферазы образуется аминокислота цитруллин, которая взаимодействует с аспаратом и трансформируется в аргинин – «полузаменимую» аминокислоту, которая далее в присутствии аргиназы вновь образует орнитин. В результате орнитинового цикла замыкается, а его продуктом является образование молекулы мочевины, которая способна эффективно выводиться из организма. При этом одна из амидных групп мочевины формируется из неорганического аммиака, а вторая – из аспартата. Дополнительное введение L-орнитин-L-аспаратата (Гепта-Мерц®) приводит к усилению метаболизма в орнитино-вом цикле и сопровождается выраженным увеличением детоксикации аммиака.

Кроме того, L-орнитин-L-аспаратат (Гепта-Мерц®) включается и в другие, «неорнитино-вые», пути метаболизма. Так, орнитин повышает продукцию полиаминов – спермина и спермидина, способных регулировать биосинтез РНК, ДНК и белка, и увеличивать степень агрегации полисом, что в целом оказывает стимулирующий эффект на белоксинтетическую функцию печени. Орнитин участвует в биосинтезе глутамата, α-кетоглутарата и пролина, которые также играют существенную роль в биосинтезе белка. Аспаратат, в свою очередь, 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 (процесс гликогеногенеза). Аспаратат 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. Как аспарагин, так и глутамин являются важными аминокислотами, участвующими в биосинтезе



С.М. Ткач

белка. Эти реакции протекают как в перивенозных гепатоцитах, так и в мышечной ткани, что играет немаловажную роль при хронических заболеваниях печени, в условиях снижения ее функционального резерва.

Таким образом, вследствие применения L-орнитин-L-аспаратата (Гепта-Мерц®) возрастает пул многих аминокислот, участвующих в биосинтезе белка, – аспартата, аспарагина, глутамата, глутамина, пролина, аргинина, аланина и некоторых других. Кроме того, L-орнитин-L-аспаратат (Гепта-Мерц®) активирует биосинтез всех нуклеотидов и нуклеиновых кислот, а также оротовой кислоты, обладающей анаболическим эффектом. Это приводит к увеличению пула нуклеотидов и нуклеиновых кислот, сопровождается усилением биосинтеза белка и улучшением белоксинтетической функции печени как у пациентов с ХДЗП, так и у здоровых людей. Считается, что этот биохимический эффект в сочетании с увеличением продукции полиаминов наиболее важен для объяснения анаболического действия L-орнитин-L-аспаратата (Гепта-Мерц®).

Кроме того, внедрение дополнительных субстратов из L-орнитин-L-аспаратата (Гепта-Мерц®) в орнитино-вый цикл приводит к росту биосинтеза макроэргических молекул, которые вырабатываются в сопряженном с L-орнитин-L-аспаратом (Гепта-Мерц®) цикле Кребса, что является основным источником энергии у человека. В первую очередь это связано с фумаратом, а также с лимонной кислотой (удачно подобранное вещество-стабилизатор соли двух аминокислот в грануляте L-орнитин-L-аспаратат (Гепта-Мерц®), которая включается в цикл Кребса без дополнительных превращений и служит источником энергии. Сочетание этих двух факторов приводит к так называемому эргонному эффекту – возрастанию энергетического потенциала организма вследствие усиления обменных процессов. Поэтому при увеличении содержания орнитина и аспартата в организме увеличивается продукция энергии в цикле Кребса. Аспаратат приводит к уменьшению зависимости клеток от получения энергии в результате гликолиза и росту получения энергии из жирных кислот, проходящих через печень. Кроме того, снижается образование молочной кислоты и потребность организма в кислороде за счет усиления анаэробного окисления.

В последние годы получены данные о новых эффектах L-орнитин-L-аспаратата (Гепта-Мерц®), которые напрямую не связаны с его гепатопротекторным действием. Так, клинические наблюдения показали, что L-орнитин-L-аспаратат (Гепта-Мерц®) обладает существенным вазоактивным эффектом и способен улучшать кровоток в сердечной мышце, печени, поджелудочной железе и, возможно, других органах. Наиболее вероятным биохимическим механизмом,



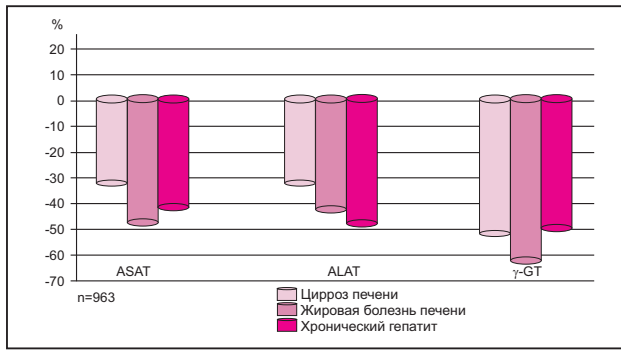


Рис. 1. Динамика уровня ферментов в процессе применения L-орнитин-L-аспартата (Гепэ-Мерц®)

который может объяснить подобное действие, является генерирование оксида азота (NO) из аргинина, содержание которого при введении L-орнитин-L-аспартата (Гепэ-Мерц®) возрастает. В присутствии кислорода и NO-синтазы аргинин превращается в цитруллин, при этом образуется сигнальная молекула NO, обладающая многогранным физиологическим действием. Так, NO расслабляет гладкую мускулатуру, снижает тонус сосудов и силу сердечных сокращений, предотвращает агрегацию тромбоцитов, уменьшает свертываемость крови, регулирует скорость апоптоза, является нейромедиатором, стимулирует продукцию некоторых гормонов, в частности инсулина. NO активирует гуанилатциклазу и стимулирует быстрое образование цГМФ, который приводит к снижению уровня ионов кальция в цитозоле клеток, ослаблению связи между актином и миозином, последующему снижению тонуса сосудов и вазодилатирующему эффекту, улучшающему кровоток, особенно в церебральных сосудах. В последние годы выраженную нейропротекторную эффективность L-орнитин-L-аспартата (Гепэ-Мерц®) при печеночной энцефалопатии связывают не только с гипоаммониемическим, но и с его нейромедиаторным и вазодилатирующим действием.

К числу новых изучаемых эффектов L-орнитин-L-аспартата (Гепэ-Мерц®) относят также его способность повышать продукцию инсулина и соматотропного гормона (СТГ). В результате дополнительного введения L-орнитин-L-аспартата (Гепэ-Мерц®) увеличивается образование и содержание аргинина, следствием чего является повышение продукции СТГ гипофизом, активация катаболизма липидов и усиление белоксинтетической функции. Кроме того, повышение уровня СТГ, аргинина и NO оказывает стимулирующее действие на поджелудочную железу, приводит к росту числа β-клеток островков Лангерганса и увеличению продукции инсулина, что в свою очередь приводит не только к улучшению утилизации глюкозы, но и сопровождается анаболическим эффектом L-орнитин-L-аспартата (Гепэ-Мерц®) на ряд органов и тканей.

Таким образом, давно известные и вновь получаемые исследовательские данные свидетельствуют о том, что L-орнитин-L-аспартат (Гепэ-Мерц®) обладает многогранными плейотропными эффектами, которые находят свое клиническое применение. Безусловно, самым частым, изученным и эффективным показанием для назначения L-орнитин-L-аспартата (Гепэ-Мерц®) является печеночная энцефалопатия, осложняющая многие заболевания печени (в первую очередь, циррозы) любой этиологии и в значительной степени определяющая прогноз. Основной причиной развития энцефалопатии является повышение концентрации аммиака в крови: аммиак напрямую действует на центральную нервную систему и потенцирует другие факторы, вызывающие данное состояние.

Как известно, гипераммониемия при циррозах печени связана как со снижением синтеза в ней мочевины и глутамина, так и с портосистемным шунтированием крови вследствие портальной гипертензии. Эффективность L-орнитин-L-аспартата (Гепэ-Мерц®) при этом состоянии ассоциируется прежде всего с его способностью резко снижать повышенную концентрацию аммиака путем включения в орнитинный цикл и повышать выведение образующейся

нетоксичной мочевины через почки. Обладая вазодилатирующим эффектом вследствие повышения продукции оксида азота, L-орнитин-L-аспартат (Гепэ-Мерц®) также способен уменьшать выраженность портальной гипертензии любой этиологии. Такой двойной эффект приводит к тому, что у пациентов, страдающих ХДЗП, применение L-орнитин-L-аспартата (Гепэ-Мерц®) позволяет снизить аммиачную интоксикацию в среднем на 80% и уменьшить портальную гипертензию.

В известной работе немецких авторов (К. Грюнрайфф, Й. Ламберт-Бауманн, 2001), основанной на результатах лечения 1167 больных (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) в 250 медицинских центрах Германии, была доказана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Гепэ-Мерц® при хронических заболеваниях печени. По итогам работы это лекарственное средство было рекомендовано для симптоматической терапии больных с хроническими заболеваниями печени, в отношении которых немедикаментозное лечение оказалось неэффективным. В частности, в группе больных циррозом печени, завершивших курс терапии, наблюдалась положительная клиническая динамика заболевания, чего не удавалось достичь за счет немедикаментозных средств (снижение АСТ и АЛТ примерно на 35%, а ГГТП – на 50%). Гепэ-Мерц® улучшал состояние больных жировой дистрофией печени (снижение трансаминаз и ГГТП приблизительно на 50%) и больных хроническим гепатитом (снижение аналогичных показателей на 40-50%) (рис. 1). Примечательно, что в этой группе больных снижение концентрации трансаминаз до нормального уровня было обеспечено малыми дозами препарата.

В случаях алкогольного гепатита было установлено, что степень снижения первоначальных уровней ферментов зависела от продолжительности лечения, дозировки препарата, а также от того, прекращено ли употребление

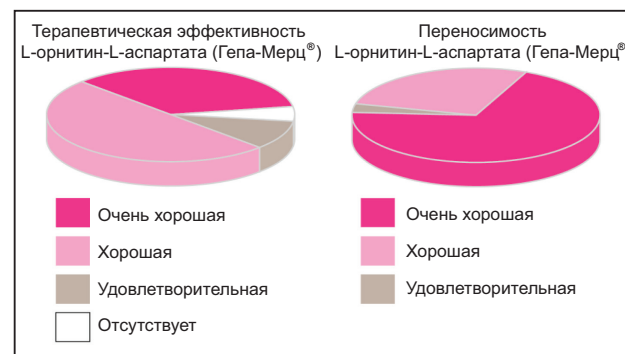


Рис. 3. Общая эффективность и переносимость L-орнитин-L-аспартата

алкоголя. Регресс симптомов энцефалопатии наблюдался у 49-95% пациентов в зависимости от стадии энцефалопатии (рис. 2).

Более 80% врачей оценили эффективность препарата Гепэ-Мерц® как «хорошую» или «очень хорошую», улучшение состояния наступило более чем у 90% пациентов, переносимость была признана как «хорошая» или «очень хорошая» в 98% случаев (рис. 3). Минимальной эффективной пероральной суточной дозой лекарственного средства Гепэ-Мерц® была определена доза 9 г. Переносимость препарата оказалась хорошей, а побочные эффекты (тошнота, метеоризм или понос, боли в животе и конечностях) были зафиксированы лишь в 1,6% случаев.

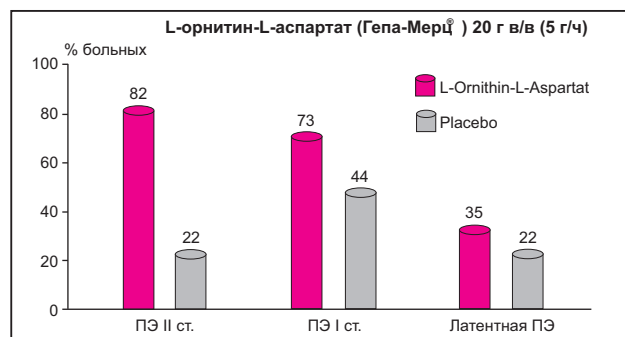


Рис. 2. Улучшение симптоматики печеночной энцефалопатии в процессе лечения L-орнитин-L-аспартатом

Еще одним показанием для назначения L-орнитин-L-аспартата (Гепэ-Мерц®) является гепатопривный синдром, характеризующийся снижением белоксинтетической функции печени. Как было показано выше, Гепэ-Мерц® увеличивает пул аминокислот и нуклеиновых кислот, а также обладает стимулирующим влиянием на сами процессы биосинтеза белка, поскольку каждая из аминокислот, входящих в состав препарата, обладает анаболическим эффектом. Таким образом, L-орнитин-L-аспартат (Гепэ-Мерц®) оказывает положительное влияние на белоксинтетическую функцию печени. В клинических исследованиях при назначении препарата было доказано также увеличение синтеза белка в мышцах у больных циррозом. Поэтому в соответствии с выраженным анаболическим эффектом L-орнитин-L-аспартат (Гепэ-Мерц®) патогенетически обоснованным следует рассматривать его назначение при всех гиперкатаболических состояниях, сопровождающихся уменьшением мышечной массы: хронических заболеваниях печени, белковой недостаточности любой этиологии и степени выраженности, синдроме мальабсорбции, голодании, хронических инфекционных заболеваниях, онкологических заболеваниях на стадии кахексии, во время и/или после проведения химиотерапии. Отдельно следует отметить возможность применения L-орнитин-L-аспартата (Гепэ-Мерц®) в спортивной медицине для увеличения мышечной массы.

Поскольку L-орнитин-L-аспартат (Гепэ-Мерц®) сейчас рассматривается как вазоактивный агент, позволяющий в результате увеличения продукции NO и последующей вазодилатации улучшать кровоток, сравнительно новыми областями его применения можно считать портальную гипертензию любой этиологии и состояния, требующие проявления кардиоваскулярного и цереброваскулярного эффекта. Учитывая то что NO является не только вазодилатирующим агентом, улучшающим мозговой кровоток, но и нейромедиатором, улучшающим качество синаптической передачи, в качестве клинически обоснованных показаний для применения L-орнитин-L-аспартата (Гепэ-Мерц®) можно рассматривать инсульты и постинсультные состояния, а также интоксикации различной этиологии.

Благодаря способности L-орнитин-L-аспартата (Гепэ-Мерц®) повышать продукцию инсулина и СТГ, еще одним возможным показанием для его клинического применения является сахарный диабет 1 и 2 типа, особенно при наличии сопутствующей неалкогольной жировой болезни печени, а также нарушение толерантности к глюкозе при хронических заболеваниях печени и других патологических состояниях.

Таким образом, L-орнитин-L-аспартат (Гепэ-Мерц®) оказывает на организм многогранное фармакологическое действие: улучшает утилизацию и последующее выведение нейротоксического аммиака, повышает устойчивость гепатоцитов к различного рода повреждающим и разрушающим факторам, интенсифицирует белковый обмен и обладает анаболическим действием, улучшает кровоток в различных органах, оказывает антиоксидантное, мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие, усиливает продукцию инсулина и СТГ, утилизирует молочную кислоту, увеличивает энергетический потенциал клеток. Благодаря плейотропности своих эффектов L-орнитин-L-аспартат (Гепэ-Мерц®) оказывается эффективным сразу при нескольких клинико-биохимических синдромах повреждения печени – гиперазотемии (гипераммониемии), цитоллизе, синдроме портальной гипертензии и гепатопривном синдроме, что позволяет рассматривать его как один из универсальных гепатопротекторов-детоксикантов. Дополнительные эффекты препарата Гепэ-Мерц® (анаболический, вазоактивный, нейропротекторный и др.) позволяют рекомендовать его к более широкому применению в общетерапевтической практике.

Список литературы находится в редакции.

Новости

Фитотерапия при жировой болезни печени: Кокрановский обзор

Жировая болезнь печени (ЖБП) – потенциально обратимая патология, которая является начальным звеном многих хронических заболеваний печени. В некоторых странах широко распространено лечение ЖБП фитопрепаратами. Китайские исследователи (Китай – страна с традиционно фитоприориентированной медициной) выполнили систематический обзор в рамках Кокрановского сотрудничества для оценки доказательств эффективности или вреда лекарственных растений у пациентов с алкогольной или неалкогольной ЖБП. Поиск проводился в базах данных Кокрановского сотрудничества (Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE и EMBASE по 1 марта 2012 года. Также был выполнен тщательный поиск работ, посвященных фитотерапии ЖБП, в китайских базах данных, включая источники традиционной китайской медицины (Chinese BioMedical Database, Traditional Chinese Medical Literature Analysis and Retrieval System, China National Knowledge Infrastructure и др.). В обзор включили рандомизированные клинические исследования, в которых лечение ЖБП травами сравнивалось с плацебо, фармакотерапией или немедикаментозными методами, такими как соблюдение диеты и коррекция образа жизни.

Всего было найдено 77 таких исследований с участием в общей сложности 6753 пациентов. Во всех исследованиях авторы обзора выявили высокий риск предвзятости при интерпретации результатов (склонность к преувеличению пользы и преуменьшению вреда). Исследования были небольшими, средний размер выборки составлял 88 пациентов (от 40 до 200). Всего изучали 75 разных способов лечения ЖБП на основе лекарственных растений, в том числе травяных сборов, составленных лечащими врачами, и готовых коммерческих фитопрепаратов. Чаще всего применялись боярышник (*Sorbus pinnatifida*), шалфей (*Salvia miltiorrhiza*), частуха восточная (*Alisma orientalis*), володушка (*Bupleurum chinense*), кассия узколистная (*Cassia obtusifolia*), астрагал (*Astragalus membranaceus*) и ревеня пальчатый (*Rheum palmatum*). Ни в одном из исследований не изучалось влияние фитотерапии на смертность, заболеваемость патологией печени, качество жизни больных, а также не оценивалась стоимость лечения. Во многих исследованиях показано положительное влияние лечения травами на такие суррогатные конечные точки, как сывороточные уровни АЛТ (77 исследований), АСТ (64), глутамилтрансферазы (44), щелочной фосфатазы, изменения структуры печени при ультразвуковом исследовании (22) и компьютерной томографии (8). Шесть из исследуемых фитопрепаратов статистически достоверно улучшали ультразвукографическую картину ЖБП, четыре препарата – КТ-картину. Свойство достоверно снижать активность АСТ по сравнению с контролем проявили 42 лекарственных растения, АЛТ – 49, щелочной фосфатазы – 4, глутамилтрансферазы – 32. В 27 исследованиях регистрировались побочные эффекты фитотерапии без статистически достоверных различий с группами контроля.

Авторы обзора заключили, что некоторые растительные препараты действительно способны улучшать биохимические показатели, ультразвуковую и томографическую картину печени у пациентов с ЖБП. Положительной чертой фитопрепаратов является высокая безопасность, по частоте нежелательных явлений группы фитотерапии и контроля не различались. Вместе с тем исследования, включенные в обзор, характеризуются высоким риском предвзятости оценки результатов. Также выводы ограничены малым количеством исследований, в которых изучались отдельные лекарственные растения.

Liu Z.L. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 24; 8: CD009059

Подготовил Дмитрий Молчанов