

Потенціал L-орнітину-L-аспартату у лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки

Засоби, здатні знижувати циркуляцію аміаку в крові, успішно застосовуються для лікування печінкової енцефалопатії на тлі гострої печінкової недостатності та цирозу протягом кількох десятиріч. До таких агентів належить L-орнітину-L-аспартат (LOLA*) – поєднання двох ендogenous амінокислот. Про корисні ефекти LOLA повідомлялося за результатами більш ніж 20 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, більшість із яких була опублікована в рецензованих біомедичних журналах (R.F. Butterworth et al., 2019). Незважаючи на накопичені дані, до кінця не зрозуміло, чи можна використовувати LOLA при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП). НАЖХП і прогресуюча форма неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) сьогодні є найпоширенішими хронічними захворюваннями печінки у світі, від яких страждає близько чверті світового населення. Наслідками НАСГ можуть бути розвиток термінальних стадій хвороби печінки, серцево-судинних захворювань та смерть. Фармакологічні методи лікування НАЖХП на сьогодні не затверджені, тому основним напрямом ведення таких пацієнтів залишається кардинальна зміна способу життя та харчування. Вивчення властивостей і користі різних фармакологічних агентів при НАЖХП є перспективним напрямом досліджень. Цей огляд стосується вивчення потенціалу LOLA при НАЖХП як засобу, який покращує стан печінки за рахунок зниження концентрації аміаку та володіє антиоксидантними властивостями (A. Canbay, J.-P. Sowa, 2019).

НАЖХП: визначення, причини та поширеність

НАЖХП об'єднує стани, при яких стеатоз печінки не пов'язаний зі значним вживанням алкоголю (≥ 20 г на добу для жінок; ≥ 30 г на добу для чоловіків) [1]. Неалкогольна жирова печінка представляє собою звичайне накопичення жиру в органі у вигляді крапель ліпідів у гепатоцитах з проявами НАСГ – прогресуючої форми захворювання з часточковим запаленням і балонною дегенерацією гепатоцитів. НАЖХП та НАСГ сьогодні визнані печінковими проявами метаболічного синдрому, а також наслідками висококалорійної дієти, недостатньої фізичної активності і, як результат, депонування жирової тканини. Факторами ризику розвитку НАЖХП є ожиріння, цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба та дисліпідемія з/без підвищеного рівня печінкових ферментів. Можливі й інші причини виникнення стеатозу печінки, такі як HCV-інфекція, медикаментозні та генетичні причини (целиакія, хвороба Вільсона – Коновалова, дефіцит ліпази лізосомальної кислоти), які необхідно виключити при встановленні діагнозу. Однак беручи до уваги те, що поширеність НАЖХП у всьому світі зросла приблизно до 25% на тлі пандемії ожиріння, більшість випадків НАЖХП і НАСГ зумовлені надлишковою масою тіла та ожирінням.

Незважаючи на просту причину виникнення НАЖХП, яка полягає у надмірному накопиченні жирової тканини, що призводить до порушення вивільнення жирних кислот та адипокінів, власне патофізіологія НАЖХП обумовлена складними механізмами. Надмірне надходження тригліцеридів та глюкози призводить до посилення ліпогенезу *de novo* та порушення синтезу частинок ліпопротеїну. Оксидативний стрес та ураження ендоплазматичного ретикулуму через зниження мітохондріального окислення жирних кислот та підвищене пероксисомальне окислення жирних кислот призводить до пошкодження клітин, загибелі гепатоцитів та, згодом, запалення. Ураження печінки внаслідок цих процесів відображено у теорії кількох паралельних ударів, у якій обґрунтований вплив різних факторів на прогресування НАЖХП у НАСГ. Сукупність даних говорить про те, що НАЖХП не «стоїть поруч» з метаболічним синдромом, а є причиною прогресування інсулінорезистентності та несприятливих серцево-судинних наслідків. Зокрема, підвищений ліпогенез *de novo* і глюконеогенез у гепатоцитах

внаслідок надлишку ліпідів та глюкози вказують на порушений печінковий обмін як центральний компонент розвитку НАЖХП. Печінка є основним метаболічним органом, відповідальним за метаболізм ліпідів та глюкози. Його функціонування є дуже важливим, оскільки печінка відповідає за розподіл транспортних білків, поживних речовин та енергозабезпечення всього організму. У цьому сенсі НАЖХП можна вважати системним захворюванням з численними взаємодіями з іншими органами.

Сучасні консервативні та фармакологічні методи лікування НАЖХП

Основною причиною НАЖХП є надлишкове накопичення ліпідів у гепатоцитах. Однак точні механізми розвитку та прогресування НАЖХП у НАСГ не до кінця зрозумілі й пов'язані зі складною взаємодією метаболічних процесів (як описано вище). Сьогодні головною рекомендацією таким пацієнтам є зменшення надлишкової маси тіла, що, у свою чергу, позитивно вплине на всі супутні захворювання, в тому числі й резистентність до інсуліну.

Помітний вплив на НАЖХП може бути досягнутий лише за рахунок зниження маси тіла приблизно на 10% від початкової, що передбачає кардинальну зміну способу життя. Варто сказати, що багато пацієнтів не досягають цієї мети або не можуть утримати масу тіла на тому ж рівні. Усунути надлишок жирової тканини також можна за допомогою баріатричного оперативного втручання, що у більшості випадків є ефективним, але ризикованим. До сьогодні не схвалено жодного фармакологічного методу лікування, який був би спрямований саме на НАЖХП. Проте є декілька перспективних препаратів, які перебувають на стадії клінічних досліджень. Детально з методами лікування НАЖХП можна ознайомитися у клінічних рекомендаціях Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), діабету (EASD) та ожиріння (EASO). Однією з причин відсутності ефективної фармакотерапії при НАЖХП є надзвичайна складність цього захворювання, викликана численними взаємодіями факторами.

Існує багато перспективних цілей фармакотерапії, як-то інсулінорезистентність печінки й інших органів; вивчення системних факторів, що впливають на печінку.

Обґрунтування введення LOLA як можливого варіанту лікування НАЖХП

Функціональною одиницею печінки є гепатоцит, відповідальний за обмін амінокислот, їх катаболізм та детоксикацію аміаку. LOLA складається з двох ендogenous амінокислот – L-орнітину й L-аспартату. На сьогодні доступні препарати LOLA для перорального та парентерального застосування. LOLA (молекулярна формула $C_9H_{19}N_3O_6$) є безбарвним кристалічним порошком, який добре розчиняється у воді. При пероральному застосуванні LOLA швидко розпадається на L-орнітин та L-аспартат у верхніх відділах кишечника. LOLA не виділяється як такий, але сечовина, його основний продукт, виводиться із сечею (G. Kircheis et al., 2019).

Метаболізм азоту в м'язах та інших периферичних тканинах призводить до утворення аміаку, який через цикл сечовини в печінці перетворюється і виводиться у вигляді сечі. Порушення функції печінки призводять до підвищення концентрації аміаку. Через знижену активність циклу сечовини при гострій, загостренні хронічної та хронічній фазах печінкової недостатності накопичується аміак. Висока

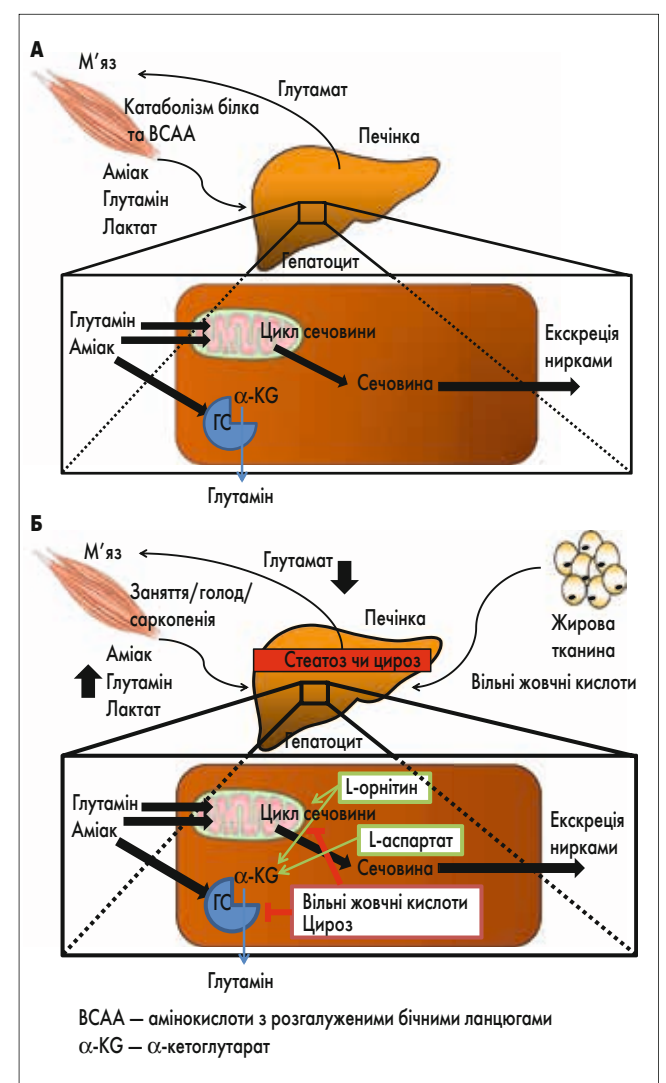


Рис. Вироблення та детоксикація аміаку як можлива ціль LOLA для лікування НАЖХП.

А – детоксикація аміаку в нормі: аміак (NH_3) – побічний продукт, який утворюється внаслідок катаболізму білка та амінокислот із розгалуженими бічними ланцюгами (BCAA) і транспортується у вигляді амонію (NH_4^+). Детоксикація NH_4^+ у печінці реалізується через цикл сечовини, частина якого відбувається всередині мітохондрій, або за допомогою ферменту ГС. Для цих реакцій потрібні глутамін та α -кетоглутарат, отриманий із BCAA або малату. **Б** – передбачуваний вплив стеатозу або цирозу на детоксикацію аміаку (червоний) та ймовірний механізм LOLA (зелений). При цирозі знижується продуктивність циклу сечовини, кількість глутаміну, виснажуються запаси α -кетоглутарату, що призводить до накопичення NH_4^+ і викликає токсичний ефект, зокрема печінкову енцефалопатію. Вплив LOLA ґрунтується на активації циклу сечовини через L-орнітин та його похідний L-глутамат. L-орнітин, L-аспартат можуть поповнювати резерви α -кетоглутарату. Крім того, L-орнітин має антиоксидантні властивості за рахунок відновлення глутатіону та оксиду азоту – похідного L-аспартату, що супроводжується покращенням мікроциркуляції в печінці.

* L-орнітин-L-аспартат (LOLA) – препарат Геп-Мерц (виробник – компанія Merz Pharma GmbH, Німеччина, уповноважений представник – ТОВ «АСІНО Україна»).

концентрація аміаку в сироватці крові може стати причиною печінкової енцефалопатії (ПЕ), апоптозу гепатоцитів, запалення, порушення функцій печінки та смерті. Рівень смертності при цій патології досить високий.

LOLA застосовується у пацієнтів із ЦП для зменшення проявів незначної ПЕ за рахунок підсилення виведення аміаку ще функціонуючими гепатоцитами. Передбачається, що LOLA впливає на виведення аміаку, з одного боку, за рахунок посиленого синтезу сечовини, з іншого — шляхом посиленого синтезу глутаміну за допомогою ферменту ГС. Крім того, LOLA-похідний глутамат також може бути перетворений на глутатіон, який є важливим антиоксидантом для гепатоцитів. Окрім прямого впливу LOLA на печінку (посилене виведення аміаку та збільшення резерву антиоксидантів), можна виділити непрямий вплив LOLA — часткове усунення саркопенії, утворення оксиду азоту (NO) з L-аргініну і як результат — поліпшення мікроциркуляції у печінці. Дані про прямий та непрямий вплив LOLA отримані в доклінічних та невеликих клінічних дослідженнях (рис.).

Аміак як можливий травмівний фактор печінки при НАЖХП

Крім вже підтверджених даних щодо підвищення рівня циркулюючого аміаку при ЦП та гострій печінковій недостатності, Т. Ermolova та співавт. (2018) проведено одне клінічне дослідження, в ході якого вивчали вміст аміаку в печінці та прояви ПЕ при хронічних захворюваннях печінки, у тому числі при НАЖХП. Враховуючи ключову роль печінки у виведенні зайвого аміаку з організму, не дивно, що у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки має місце гіперамоніємія та накопичення аміаку в печінці. Це спостерігається і у пацієнтів, і у піддослідних тварин із НАЖХП або НАСГ у дослідженні V. Gutierrez-de-Juan та співавт. (2017). При гістологічному дослідженні тканини печінки на вміст аміаку виявлена кореляція між тяжкістю захворювання та концентрацією аміаку, яка є значно вищою при НАСГ. Ці дані означають, що при НАЖХП і, зокрема, прогресуючому НАСГ, аміак накопичується в печінці. Функціональним фоном цього стану може бути зменшена експресія ферментів циклу сечовини через накопичення жирних кислот. Ще одним можливим механізмом може бути зменшення потоку аміаку через ГС до 50%, що було продемонстровано на зразках біопсії печінки пацієнтів із гістологічно доведеним стеатозом та підвищеним рівнем сироваткових трансаміназ. Таким чином, аміак був запропонований як можлива ціль для лікування НАЖХП.

Ефективність LOLA на доклінічних моделях та дослідження НАЖХП

До сьогодні більшість досліджень щодо вивчення ефективності LOLA стосувалися цирозу печінки. Однак є кілька доклінічних досліджень, які вказують на можливий вплив LOLA на НАЖХП. Результати 2 досліджень А. Kumar та співавт. (2017) у мишей із ЦП та ПЕ показали, що зниження рівня аміаку покращило перебіг саркопенії у тварин шляхом стабілізації метаболізму амінокислот. За даними С. Rose та співавт. (1998), лікування LOLA призвело до значного підвищення рівня глутаміну в плазмі, що, ймовірно, є похідним L-орнітину, отриманого під дією ГС. У доклінічних дослідженнях Z. Lin та співавт. (2014) і С. Sellmann та співавт. (2015) глутамін показав захисні властивості при НАЖХП і НАСГ за рахунок зниження оксидативного стресу. Непрямі дані свідчать про те, що LOLA допоміг зменшити ушкодження печінки при НАЖХП шляхом зниження рівня аміаку та оксидативного стресу.

Більш прямі докази можливого використання LOLA як препарату для лікування НАЖХП отримані у ранніх клінічних дослідженнях. Вже більше 20 років LOLA допомагає знижувати рівень аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази (АЛТ) та γ-глутамілтрансферази у сироватці крові до 70% при хронічних захворюваннях печінки. Цей ефект є дозозалежним та більш вираженим у пацієнтів із жировою інфільтрацією печінки, ніж у пацієнтів із ЦП.

Л. Tian та співавт. (2013) провели багатоцентрове відкрите багатодозове рандомізоване контрольоване дослідження за участю 72 пацієнтів, метою якого було оцінити ефективність перорального застосування LOLA протягом 12 тижнів. Результати лікування показали дозозалежний ефект щодо зниження рівня АЛТ і тригліцеридів. За даними комп’ютерної томографії, після лікування LOLA значно покращився показник співвідношення розмірів печінки та селезінки. Однак лише зміни рівня трансаміназ у сироватці крові недостатньо для визначення ступеня ураження печінки, особливо при НАЖХП. Необхідне проведення подальших досліджень з використанням більш надійних маркерів для оцінки можливостей LOLA при лікуванні НАЖХП. У дослідженні Т. Ermolova та співавт. (2018) за участю 78 пацієнтів із НАСГ було показано, що при наявності легкої форми фіброзу, виявленого за допомогою транзиторної еластографії, LOLA покращує мікроциркуляцію в печінці. Виявлено, що LOLA зменшує ураження печінки у пацієнтів із НАЖХП. Ці висновки обмежені використанням сироваткових трансаміназ як основного критерію оцінки результатів, який не є надійним маркером у випадку НАЖХП або НАСГ.

Висновки

Усі захворювання печінки більшою чи меншою мірою призводять до виникнення печінкової недостатності, проявами якої є підвищення концентрації аміаку та розвиток ПЕ. На сьогодні накопичені дані щодо гепатопротекторних властивостей LOLA, які можуть бути спрямовані на лікування пацієнтів із НАЖХП. Зокрема, корисними ефектами LOLA є підвищення виведення аміаку, збільшення вмісту антиоксидантів і зменшення перекисного окиснення ліпідів завдяки глутаміну та глутатіону, покращення мікроциркуляції у печінці завдяки L-аргінін-похідному NO. Таким чином, незаперечні докази позитивного впливу LOLA на печінку обґрунтовують доцільність подальшого глибокого вивчення цієї сполуки у клінічних умовах.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами А. Canbay, J.-P. Sowa.
L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach
for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease.
Drugs. 2019; 79 (Suppl 1): S39-S44.

Підготувала **Ольга Мигалатюк**

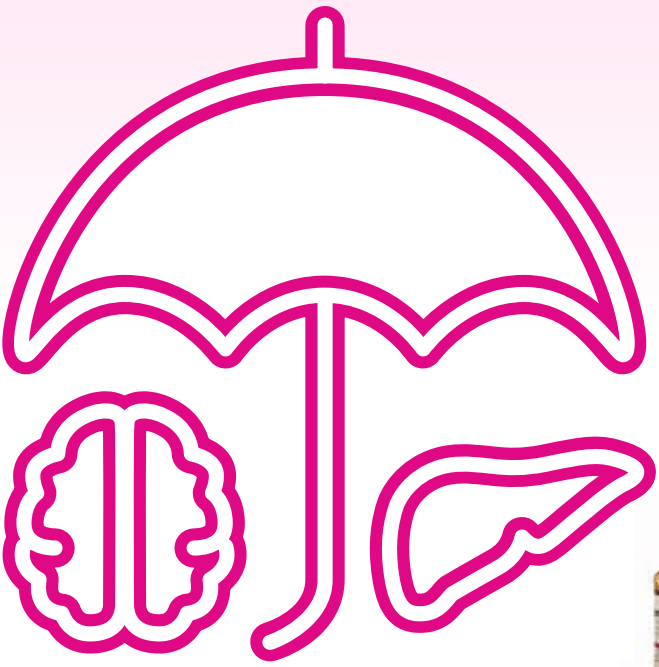
UA-NEME-PUB-102021-009



Гепат-Мерц

L-орнітин-L-аспарат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ^{1, 4}



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки²⁻⁴
- Швидко зменшує показники цитолізу клітин печінки^{1, 4}
- Зменшує ступінь енцефалопатії²
- Оригінальний німецький L-орнітин-L-аспарат



1. Ермолова Т.В. и соавт., 2009, 2. Корсунская И.М. и соавт., 2008, 3. De Bandt J.P., Synobro L.A., 1998; цит. по: Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008, 4. Мається на увазі зменшення печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно Бурков С.Г. и соавт., 2010

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ГЕПА-МЕРЦ. Склад: амп: 10 мл концентрату містять L-орнітин-L-аспарату 5 г; саше: 1 пакет містить L-орнітин-L-аспарату 3,00 г. Фармакологічна група. Гепатотропні препарати. Код АТС А 05В А 06. **Показання для застосування:** амп: симптоматичне лікування латентної та вираженої печінкової енцефалопатії; лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) і симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії. **Спосіб застосування та дози.** Амп: застосовувати внутрішньовенно. Зазвичай доза становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Інфузійний концентрат Гепат-Мерц можна змішувати зі звичайними інфузійними розчинами. Вміст ампул слід змішувати з розчином для інфузії лише безпосередньо перед застосуванням. Перед введенням вміст ампул додати до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспарату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого. **Саше:** вміст 1–2 пакетиків розчинити у достатній

кількості рідини (склянки води, чаю або соку). Розчин приймати всередину, 2–3 рази на день. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепат-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації амоніа — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амоні окислювачу орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється внаслідок венозних гепатоцитів, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбоамід трансфер ази та карбоамід фосфатсинтети, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навколо венозних гепатоцитах. При патологічних станах аспартат та карбоксилати містяться унаслідок венозних клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміну, рівень якого при цирозі печінки зменшується на 20% порівняно з нормальним. Це призводить до збільшення зв'язування аміаку у формі глутаміну. Глутамін фізіологічно та патологічно не тільки не токсична форма для виведення аміаку, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспартат не пригнічують

синтез сечовини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знижує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалось покращення співвідношення розгалужених амоні окислювач до ароматичних. **Побічна дія.** При дотриманні рекомендованих доз Гепат-Мерц, звичайно, добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, блювання. **Протипоказання.** Надчутливість до L-орнітину-L-аспарату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну ну в сироватці вище 3 мг/100 мл). **Категорія відпуску:** амп: за рецептом; саше: без рецепта. РП.МОЗ України: UA/0039/02/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмбХ і Ко, Край/ Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах.**

UA-NEME-IMP-092021-003

ТОВ «АСІНО Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

