

АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ: ФОКУС НА L-ОРНІТИН-L-АСПАРТАТ

В.А. Сова

*Заслужений лікар України, завідувач відділення
КНП «Клінічна лікарня «Психіатрія» ВО Київської міської ради»
Клініка «Надія»*

Резюме. У статті наведено результати дослідження ефективності L-орнітину-L-аспартату (Гепатокс) при алкогольній хворобі печінки. У дослідженні на базі клініки «Надія» (м. Київ) і КМП «Клінічна лікарня «Психіатрія» у м. Києві взяли участь 32 пацієнти, що були розподілені на дві групи: основну, яка отримувала базову терапію й Гепатокс 10 г в/в, і контрольну, де хворі отримували тільки базову терапію. Через п'ять днів у контрольній групі на тлі лікування Гепатоксом у хворих значно зменшилися біохімічні показники АЛТ, АСТ, білірубину. Застосування Гепатоксу в комплексному лікуванні алкогольної хвороби печінки допомагає не тільки значно відновити функції печінки, а й поліпшити когнітивні функції пацієнта, що проявляється поліпшенням якості життя.

Ключові слова: L-орнітин-L-аспартат, Гепатокс, алкогольна хвороба печінки, печінкова енцефалопатія.

Вступ

На сьогодні зловживання алкоголем є глобальною проблемою в економічній, соціальній сфері людства. За даними ВООЗ, щорічно в усьому світі в результаті зловживання алкоголем помирає 3 мільйони осіб, що становить 5,3% від усіх смертей. У рейтингу країн, що вживають алкоголь, на 2018 рік Україна посідає 60-те місце зі 189 (8,6 літра етилового спирту на душу населення). Перше місце посідає Молдова — 15,2 літра, 11-те — Франція із 12,6 літра, 148-ме місце — Туреччина з 2,0 літра спирту [1].

Зловживання алкоголем протягом тривалого часу призводить до пошкодження майже всіх органів тіла. Проте печінка страждає найпершою, і найбільшою мірою ураження тканин відбувається через надмірне вживання алкоголю, оскільки вона є основним місцем метаболізму етанолу [2]. Хронічне зловживання алкоголем може призвести до ожиріння печінки, алкогольного гепатиту, алкогольного цирозу й раку печінки. Формується алкогольна хвороба печінки. Тоді як ожиріння печінки є оборотним процесом після припинення вживання алкоголю, інші патології зазвичай прогресують, незважаючи на утримання від спиртного [3].

Виділяють такі фактори, що впливають на розвиток алкогольної хвороби печінки:

1. Статева приналежність. Жінки більш схильні до токсичного впливу алкоголю [16].
2. Харчування. Алкоголь порушує кишкову абсорбцію і засвоєння поживних речовин, а також призводить до зниження апетиту за рахунок високої власної калорійності. У результаті виникає хронічний дефіцит мікроелементів, білка й вітамінів.
3. Ожиріння. Дослідження показали значну кореляцію між ризиком пошкодження печінки й споживанням алкоголю в людей із високим індексом маси тіла [17].
4. Генетична схильність [18].

На сьогодні, відповідно до МКБ-10, виділяють такі патології печінки, засновані на клініко-морфологічній структурі:

- K70 Алкогольна хвороба печінки;
- K70.0 Алкогольна жирова дистрофія печінки [стеатоз];
- K70.1 Алкогольний гепатит;
- K70.2 Алкогольний фіброз і склероз печінки;
- K70.3 Алкогольний цироз печінки;
- K70.4 Алкогольна печінкова недостатність;

Патогенез алкогольного ураження печінки.

Стеатоз (ожиріння печінки) є найбільш ранньою і найбільш частою реакцією печінки на помірні або великі дози алкоголю, а також на хронічне споживання етанолу [4]. Дослідження показують, що ожиріння печінки, викликане алкоголем, збільшує сприйнятливості печінки до більш серйозних патологій, якщо вживання алкоголю продовжується.

Особи з алкогольним стеатозом схильні до розвитку алкогольного стеатогепатиту (АСГ), фіброзу печінки, цирозу і навіть гепатоцелюлярної карциноми. Ожиріння, яке може посилювати алкогольну жирову дистрофію печінки, також вважається додатковим фактором ризику алкогольного цирозу [5].

У нормі етанол метаболізується в ацетальдегід в окислювальному процесі, керованому алкогольдегідрогеназою та мікросомальною системою, заснованою на цитохромах P450, зокрема CYP2E1. Ацетальдегід відповідає за утворення активних форм кисню (ROS), які викликають окислювальний стрес, стрес ендоплазматичного ретикулула (ER) і стеатоз. Крім того, після окислення велика частина ацетальдегіду перетворюється на ацетат альдегіддегідрогеназу. Ця реакція каталізується NAD⁺/NADH і збільшує кількість NADH у печінці. Алкогольдегідрогеназа, CYP2E1 та альдегіддегідрогеназа в основному експресуються в гепатоцитах, тому токсичність етанолу впливає на ці клітини [6-8].

Так само на тлі зловживання алкоголем відбувається зниження рівня глутатіону, пошкодження в клітинах мітохондрій, що призводить до порушення детоксикації етанолу і накопичення токсичних продуктів у гепатоцитах. Це, у свою чергу, призводить до перекисного окислення ліпідів, пошкодження органел і посилення стеатозу.

Тривале вживання алкоголю у великих кількостях призводить до розвитку АСГ, що характеризується інфільтрацією поліморфно-ядерних клітин і гепатоцелюлярним пошкодженням. Ацетальдегід, побічний продукт метаболізму алкоголю, залучений у гепатоцелюлярне пошкодження. Він зв'язує білки і ДНК, утворюючи аддукти, які сприяють виснаженню глутатіону, перекисному окисненню ліпідів і пошкодженню мітохондрій [19].

Так само етанол сприяє дисбіотичним змінам у флорі кишечника, яка сприяє збільшенню продукції аміаку і прискорює розвиток фіброзу печінки [9].

Тривала дисфункція печінки в результаті надмірного вживання алкоголю може призвести до розвитку серйозного і потенційно смертельного ураження мозку, відомого як печінкова енцефалопатія [10].

Діагностика алкогольної хвороби печінки (АХП) включає:

1. Встановлення факту зловживання алкоголем: більше ніж 30 г етанолу для чоловіків і понад 20 г етанолу на добу для жінок.
2. Скарги на слабкість, схуднення, зниження працездатності, нудоту, зміну кольору шкірних покривів [11].
3. Пацієнти з печінковою енцефалопатією страждають на порушення сну, зміни настрою та особистості, на важкі когнітивні ефекти (наприклад, скорочення

концентрації уваги), на психічні розлади, такі як тривога і депресія, а також на рухові порушення [10].

4. Інструментальна діагностика: УЗД, КТ, МРТ, біопсія печінки.

5. Лабораторна діагностика: загальний аналіз крові; біохімічне дослідження крові: АЛТ, АСТ, білірубін, протромбін, вміст γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) у сироватці крові.

Лікування АХП. Наразі лікування АХП складається з немедикаментозного й медикаментозного. До немедикаментозних способів відноситься повна відмова від алкоголю, дієтотерапія.

Недостатнє надходження з їжею вітамінів, мікроелементів і білка в пацієнтів, що зловживають алкоголем, призводить до погіршення загального стану й показників печінки [15].

Медикаментозне лікування включає:

- 1) детоксикацію організму (інфузійна терапія; L-орнітин-L-аспартат);
- 2) седація (гіпнотики бензодіазепіни);
- 3) корекція функціонального стану печінки (гепатопротекторні засоби);
- 4) нейролептики (галоперидол — купірування галюцинаторного синдрому);
- 5) симптоматична корекція (купірування нудоти, блювоти, стабілізація артеріального тиску).

Серед гепатопротекторів нашу увагу привернув вітчизняний препарат Гепатокс (L-орнітин-L-аспартат) компанії Nikorpharm.

Ми виходили з того, що необхідно призначити препарат, який має здатність швидко й ефективно купірувати симптоми алкогольної інтоксикації та прояв печінкової енцефалопатії при печінковій недостатності.

L-орнітин-L-аспартат є сумішню амінокислот орнітин і аспартат, які виконують функцію детоксикації аміаку — синтезу сечовини і глутаміну [12]. Експериментальні дослідження показали, що LOLA ефективна для зниження концентрації аміаку в крові і запобігання набряку мозку при гострій печінковій недостатності. Дослідження на людях, у яких LOLA порівнювали з дисахаридами або плацебо, показують, що це ефективне лікування печінкової енцефалопатії [9]. Дослідження L-орнітину-L-аспартату доводять те, що ця молекула має антиоксидантні властивості за рахунок збільшення синтезу глутатіону через трансамінування в глутамат [13].

Так само LOLA стимулює продукцію L-аргініну, який, у свою чергу, підвищує рівень NO в крові і тим самим покращує печінкову мікроциркуляцію та перфузію судин [14, 22].

Мета дослідження — довести ефективність застосування LOLA (Гепатокс) при лікуванні хворих з алкогольною хворобою печінки.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося в клініці «Надія» (м. Київ) і КНП КЛ «Психіатрія» (відділення № 21, «Лікування граничних розладів із кризовим стаціонаром»).

Для досягнення мети було відібрано 32 пацієнти (20 чоловіків, 12 жінок) з алкогольною хворобою печінки (в анамнезі зловживання алкоголем від 1 до 6 років) віком 19-62 роки, що були розподілені на дві групи.

Основна група (16 пацієнтів) отримувала базову терапію та L-орнітин-L-аспартат (Гепатокс) внутрішньовенно 10 г + 500,0 глюкози 5% щодня 1 раз на добу протягом 5 днів. Контрольна група (16 пацієнтів) отримувала тільки базову терапію.

З метою купірування нудоти й блювоти використовували ондансетрон (Еметон) 4 мг в/в або в/м.

У всіх пацієнтів спостерігали ознаки вираженої інтоксикації, тахікардію, розлад гемодинаміки, явища печінкової недостатності. Зважали на дані лабораторних досліджень до й після лікування в обох групах:

рівень АЛТ, АСТ, білірубину.

Когнітивну функцію досліджували за допомогою тесту зв'язку чисел.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень показників АЛТ, АСТ, білірубину для основної та контрольної групи до та після лікування наведено в табл. 1.

Як видно з рисунка, у відсотковому відношенні показники АЛТ, АСТ, білірубін в основній групі значно покращилися порівняно з контрольною.

Можна зробити висновок, що на тлі використання Гепатоксу у хворих знизилася біохімічні показники активності печінки. В основній групі АЛТ знизилася на 28% порівняно з показниками до лікування; у контрольній — лише на 8%. В основній групі АСТ знизилася на 25% порівняно з показниками до лікування, у контрольній — на 14%. Рівень білірубину в пацієнтів, які отримали L-орнітин-L-аспартат, знизився на 32%, у контрольній — на 11%.

Тест зв'язку чисел (ТЗЧ) у нормі хворий проходить до 40 секунд. В основній групі до лікування з 16 пацієнтів 10 проходили тест більше ніж за 40 секунд. Після базового лікування з включенням Гепатоксу залишалася 2 хворих із негативним ТЗЧ.

У контрольній групі 9 хворих мали негативний тест. Після проведеного лікування таких хворих залишилося 5.

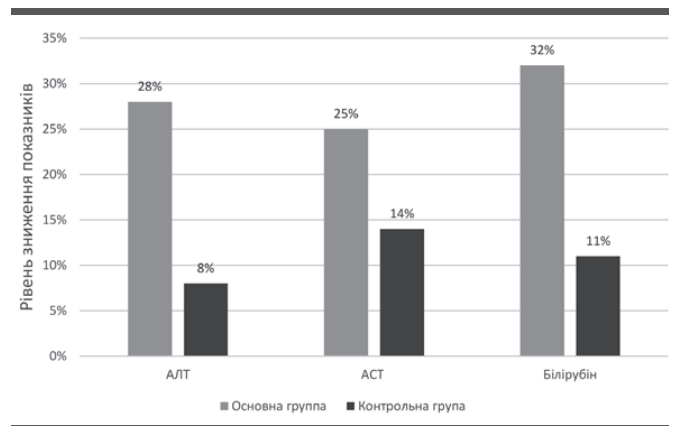
Як видно з табл. 2, у 80% пацієнтів в основній групі після включення до терапії Гепатоксу тест пройдено менше ніж за 40 секунд, що дає можливість зробити висновок про позитивну динаміку в лікуванні печінкової енцефалопатії [20].

У контрольній групі такі хворі становили 55% на тлі базової терапії.

В основній групі в пацієнтів стабілізувався загальний стан, гемодинамічні показники прийшли до норми, зникли тахікардія, тривога й збудження, нормалізувався сон.

Рисунок

Графік зниження показників АЛТ, АСТ, білірубину в основній та контрольній групі



Таблиця 1

Показники біохімічних досліджень у пацієнтів до й після лікування в обох групах

Показники	Основна група з Гепатоксом		Контрольна група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АЛТ	55±4,0	41±1,0	54±3,0	50±2,0
АСТ	53±2,0	40±2,0	53±3,0	46±1,0
Білірубін ммоль/л	29,0±3,0	20±1,0	28±4,0	25±1,0

Таблиця 2

Проходження ТЗЧ в основній і контрольній групах

Тестування	Основна група		Контрольна група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ТЗЧ	10	2	9	5

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Результати застосування L-орнітину-L-аспартату

дозволяють стверджувати про його ефективність у патогенетичному лікуванні печінкової енцефалопатії, тобто зв'язування вільного аміаку в крові.

2. На тлі застосування терапії у хворих, що отримували L-орнітин-L-аспарат (Гепатокс), значно зменшилися біохімічні показники крові АЛТ, АСТ, білірубін, що свідчить про високу ефективність препарату як гепатопротектора при алкогольному ураженні печінки.

3. При використанні Гепатоксу можливо не тільки коригувати показники функцій печінки, але й покращувати психосоматичний стан хворого.

4. Застосування Гепатоксу в комплексному лікуванні алкогольної хвороби печінки допомагає не тільки значно відновити функції печінки, а й поліпшити когнітивні функції пацієнта, що проявляється в покращенні якості життя.

Список використаної літератури

- Global Status Report on Alcohol and Health, 2018. Режим доступу: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
- Lieber CS. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments. *J Hepatol.* 2000;32(1):113-28. doi: 10.1016/S0168-8278(00)80420-1
- Singal AK and Anand BS. Recent trends in the epidemiology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2013 Apr;2(2):53-56.
- Zhanxiang Zhou. A critical involvement of oxidative stress in acute alcohol-induced hepatic TNF-alpha production. *Am J Pathol.* 2003 Sep;163(3):1137-46. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63473-6.
- Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology.* 1997 Jan;25(1):108-11. doi: 10.1002/hep.510250120.
- Ливзан МА, Лялюкова ЕА. Алкогольная болезнь печени: современные аспекты диагностики и лечения. Режим доступу: <https://remedium.ru/doctor/gastroenterology/detail.php?ID=68160>
- Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis.* 2012;16(4):667-685.
- Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol.* 2004;34(1):9-19.
- Luis Pérez Hernández José, Higuera de la Tijera Fátima, Elizabeth Serralde-Zúñiga Aurora, Miguel Abdo Francis Juan. Critical analysis of studies evaluating the efficacy of infusion of L-ornithine L-aspartate in clinical hepatic encephalopathy in patients with liver failure. *Annals of Hepatology.* 2011;10(2):66-69.
- Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy — A Serious Complication of Alcoholic. *Liver Disease Alcohol Research & Health.* 2003;27(2):143-145.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: АЛКОГОЛЬНИЙ ГЕПАТИТ.
- Інструкція к препарату Гепатокс. Режим доступу: <http://www.driz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=FC9F4F9352E401EFC225866500346C9C>
- Najmi AK, Pillai KK, Pal SN, Akhtar M, PAqilal M, Sharma M. Effect of L-ornithine l-aspartate against thioacetamide-induced hepatic damage in rats. *Ind J Pharmacol.* 2010;42:384-387. doi: 10.4103/0253-7613.71926.
- Staedt U, Leweling H, Gladisch R, Kortsik C, Hagmüller E, Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. *J Hepatol.* 1993;19:424-430. doi: 10.1016/S0168-8278(05)80553-7.
- Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2015;35(9):2072-2078. doi: 10.1111/liv.12798.
- Kim DK, Kim YH, Jang HH. Estrogen-related receptor γ controls hepatic CB1 receptor-mediated CYP2E1 expression and oxidative liver injury by alcohol. *Gut.* 2013;62(7):1044-1054. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303347.
- Ruhl CE, Everhart JE. Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Dec;3(12):1260-8.
- Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut.* 2012 Jan;61(1):150-9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301239. Epub 2011 Nov 22.
- Farooq MO, Bataller R. Pathogenesis and Management of Alcoholic Liver Disease. <https://www.karger.com/Article/Fulltext/444545>
- Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Lente FV. Karafa, Frederick Van Lente, Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2003 Feb 15;114(3):188-93. doi: 10.1016/S0002-9343(02)01477-8.
- Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol.* 1998 May;28(5):856-64. doi: 10.1016/S0168-8278(98)80237-7.
- Gluud LL, Dam G, Les I, Córdoba J, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb;25(2):CD001939.

ГЕПАТОКС

ORNITHINE (L-орнітину-L-аспартат)
концентрат для розчину для інфузій 500 мг/мл
по 10 мл в ампулах №10

Надійний препарат - ефективний результат!



- ✓ гепатопротекторна дія
- ✓ гіпоазотемічна дія
- ✓ дезинтоксикаційна дія
- ✓ антиоксидантна дія
- ✓ метаболічна дія
- ✓ нейропротекторна дія

**Вироблено в
Німеччині**



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ГЕПАТОКС (GERATOX). Склад: діюча речовина: L-орнітину-L-аспартат; 1 мл концентрату містить L-орнітину-L-аспартату 500 мг; *допоміжна речовина:* вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. **Гепатотропні препарати.** Код АТС А05В А. **Клінічні характеристики. Показання.** 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). **Протипоказання.** Гіперчутливість до L-орнітину-L-аспартату, вроджений дефіцит орнітиндельта-амінотрансферази, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну вище 3 мг/100 мл (орієнтовна величина)). **Побічні реакції.** *З боку травної системи:* дуже рідко (<1/10000) — нудота, рідко (>1/10000, <1/1000) — блювання. Зазвичай ці симптоми короткочасні і не потребують обов'язкового припинення лікування. Вони зникають при зменшенні дози або швидкості введення препарату. Можливі алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Nikopharm®

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧАЄТЬСЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ ПОШИРЕННЯ В РАМКАХ СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ЗАХОДІВ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.
За більш детальною інформацією звертайтеся:
Україна, 04070, м. Київ, вул. Боричів Тік, 35А, 3-й поверх

тел.: (044) 498-28-80,
e-mail: office@nikopharm.com.ua