

Лікування хронічної ішемічної хвороби серця та вторинна профілактика серцево-судинних подій: нові реалії в рекомендаціях АНА/ACC с. 43–47

Тривожно-депресивні розлади при психосоматичній патології: чи існує альтернатива традиційній фармакотерапії? с. 101–104

Як досягти швидкого та тривалого знеболювального і протизапального ефекту, або Навіщо лікарю знання з фармакокінетики? с. 115–118

Клінічний випадок синдрому CADASIL с. 133–136



Гепат-Мерц

L-орнітин-L-аспарат

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



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки^{2,4}
- Зменшує показники цитолізу печінки вже протягом п'яти днів^{1,5}
- Знижує ступінь енцефалопатії²
- Оригінальний німецький⁶ L-орнітин-L-аспарат



1. Ermolova T. et al., 2009. 2. Korsunskaya I.M. et al., 2008. 3. De Bandt J.P., Synober L.A., 1998; Zingrenko V.B., 2007; Blurtov A.V., Borisov A.Yu., 2008. 4. Матсьяк на увазі зменшення печінкових показників протягом першого тижня застосування аміно Буросс С.Г. і співавт., 2010. Зингеренко В.В., 2007; Буросс А.В., Борисов А.Ю., 2008. 5. Жарінова В.Ю., Ірчунова К.Н., Бодурешний П.А. et al., 2013. Застосування оригінального L-орнітину-L-аспарату у хворих із комплексною кардіоцеребральною патологією і цукровим діабетом 2-го типу. Міжнар. ендокринолог. журн., 8(72); <http://www.mif.ua.com/archive/article/42020.6>. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, 18. Dezember 2018; The Federal Institute for Drugs and Medical Devices herewith confirms that the medical product: Hepa-Merc Infusionslösungs-Konzentrat Approval no.5718536.00.01; the register no.: H1388.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ГЕПА-МЕРЦ. Склад: Концентрат для розчину для інфузії: 10 мл концентрату містить L-орнітин-L-аспарату 5 г; гранулат: 1 пакет містить L-орнітин-L-аспарату 3 г. Фармакологічна група: Гепатотропні препарати. Код АТС: A.05BA. Показання до застосування: Концентрат для розчину для інфузії: симптоматичне лікування латентної та вираженої печінкової енцефалопатії; лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушеннями детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) і симптоматичне лікування латентної та вираженої печінкової енцефалопатії. Спосіб застосування та дози. Концентрат для розчину для інфузії застосовується внутрішньовенно. Забезпечити дозу становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі потреби або коли вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Інфузійний концентрат Гепат-Мерц можна змішувати зі значимими 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. Гранулат: вміст 1-2 пакетики розчинити у достатній кількості рідини (склянки води). Розчин приймати всередину, 2-3 рази на добу. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміану у крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2-3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепат-Мерц гранулат у дітей. Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації аміану — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється у навіолозованих гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітин-карбамойлтрансферази та карбамойлфосфатсинтетики, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навіолозованих гепатоцитах. При патологічних станах аспарат та дикарбоксилати містяться у навіолозованих клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміну, рівень якого при цирозі печінки знижується на 20% порівняно з нормальними. Це призводить до збільшення зв'язування аміану у формі глутаміну. Путином фізіологічно та патофізіологічно не тільки метаболічна форма для виведення аміану, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспарат

не пригнічують синтез сечовини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знімає вміст аміану. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалось покращення співвідношення розрахованих аміанолізу до ароматичних. Побічна дія. При дотриманні рекомендацій до Гепат-Мерц зазвичай добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, індукції, біологів. Протипоказання. Підвищена чутливість до L-орнітину-L-аспарату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну в сироватці крові вище 3 мг/100 мл). Категорія відшкоду: Концентрат для розчину для інфузії: за рецептом; гранулат: без рецепта. РП: МЗЗ України: UA/0039/02/01. Виробник: Мерц Фарма ГмбХ і Ко, KGA/ 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 інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах.

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





Науково-практичний загальномедичний журнал

Ukrainian Medical Journal

Scientific and practical journal

1562-1146 (Print)

1680-3051 (Online)

Засновник і видавець

ТОВ «МОРІОН»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 5490 від 22.08.2017 р.

Співзасновник

Національний університет

охорони здоров'я України

імені П.Л. Шупика

Виходить 6 разів на рік

Заснований у жовтні 1997 р.

№ 5 (163) 2024

Затверджено

Вченою радою Національного університету

охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Протокол № 6 від 12.06.2024 р.

Редакційна колегія:

Зозуля Іван Савович

(головний редактор) (Україна)

Березін Олександр Євгенійович (Україна)

Валіпур Аршанг (Австрія)

Гіббс Тревор (Великобританія)

Губергріц Наталя Борисівна (Україна)

Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)

Фльор-Генрі П'єр (Канада)

Редакційна рада:

Волосовець Антон Олександрович (Україна)

Коваленко Володимир Миколайович (Україна)

Козьолкін Олександр Анатолійович (Україна)

Корнацький Василь Михайлович (Україна)

Морозова Ольга Григорівна (Україна)

Негріч Тетяна Іванівна (Україна)

Ніколаїдес Ендрю Н. (Кіпр)

Новицька-Усенко Людмила Василівна (Україна)

Слонецький Борис Іванович (Україна)

Соколова Лариса Іванівна (Україна)

Завідуюча редакцією

Хоморецька Івета Борисівна

Editorial board:

Zozulya Ivan S. (Editor-in-chief) (Ukraine)

Berezin Alexander E. (Ukraine)

Valipour Arschang (Austria)

Gibbs Trevor (Great Britain)

Gubergrits Natalya B. (Ukraine)

Ivanov Dmitry D. (Ukraine)

Flor-Henry Pierre (Canada)

Editorial council:

Volosovets Anton O. (Ukraine)

Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)

Kozyolkin Olexander A. (Ukraine)

Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)

Morozova Olga G. (Ukraine)

Nehrych Tetyana I. (Ukraine)

Nicolaides Andrew N. (Cyprus)

Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)

Slonetsky Boris I. (Ukraine)

Sokolova Larisa I. (Ukraine)

Executive editor

Khomoretska Ivetta B.

Київ • МОРІОН • 2024

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

Іван Савович Зозуля (до 85-річчя від дня народження).....3

АКТУАЛЬНО

Травми в дитячому віці. Надання невідкладної допомоги
О.П. Волосовець, І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, О.Г. Крамарева.....5

The Use of Artificial Intelligence Models for Predicting the Dynamics
of Acute Pancreatitis Progression
H.O. Levytskyi, V.D. Sheiko9

The Future of Oncological Clinical Trials in Ukraine:
Challenges and Opportunities in a Post-Conflict Landscape
S. Yemeljanov13

З ТУРБОТОЮ ПРО ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Акне — комплексний підхід у вирішенні проблеми
Н.Ю. Резніченко, Г.І. Резніченко.....17

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ. ГЕПАТОЛОГІЯ

Гіперамоніємія як напрям корекції патогенезу хронічних
захворювань печінки
І.Л. Неміш.....24

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

1,8-цинеол як новий перспективний засіб проти інфекції
та запалень дихальних шляхів
О.А. Сартакова29

Канефрон® Н при хронічній хворобі нирок.
Дослідження та перспективи
Д.С. Полякова35

Лікування хронічної ішемічної хвороби серця та вторинна профілактика
серцево-судинних подій: нові реалії в рекомендаціях АНА/ACC
Н.Ю. Осовська43

Розвиток доказової бази прегабаліну при генералізованому
тривожному розладі та динаміка його призначень в Україні
Д.С. Полякова49

Комбінована антиангінальна терапія на основі нікорандилу:
доцільність та ефективність
Т.Л. Можина55

Переваги деяких схем терапії артеріальної гіпертензії
щодо наслідків пропуску доз
Є.І. Костенко.....61

Прогресивне лікування неврологічного дефіциту у пацієнтів
з хворобою дрібних судин головного мозку
М.М. Орос.....67

Корекція дози замісної терапії левотироксином у пацієнтів
із патологією щитоподібної залози
О.А. Сартакова75

Фармакокінетичні переваги прасугрелю в лікуванні пацієнтів
з гострим коронарним синдромом.....81

Медикаментозна алергія на антибіотики. Частина I.
Поширеність, механізми розвитку, клініка, лікування, профілактика
С.В. Зайков87

Дослідження зв'язків між ранніми проявами депресії
або тривожності та ризиком подальшого розвитку ішемічної
хвороби серця: чи є переконливі докази?
С.Д. Бабляк, В.А. Скибчик, Ю.О. Матвієнко, Н.В. Малярська95

Тривожно-депресивні розлади при психосоматичній патології:
чи існує альтернатива традиційній фармакотерапії?
С.Г. Бурчинський.....101

Гіперамоніємія як напрям корекції патогенезу хронічних захворювань печінки

І.Л. Неміш

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Анотація. Останнім часом спостерігається зростання поширеності хронічних захворювань печінки (ХЗП), які є однією з частих причин смертності, особливо в країнах, що розвиваються. Основною метою лікування ХЗП є проведення етіологічної терапії захворювання та лікування ускладнень у разі їх наявності. Важливим є також запобігання прогресуванню захворювання на початкових стадіях ХЗП. Окреме місце у лікуванні ХЗП належить гепатопротекторам, лікування більшості яких є досить тривалим, оскільки механізм їх дії не зосереджений на зниженні токсичного навантаження на печінку. Це є важливим на початку терапії, оскільки зв'язування й виведення токсинів (амонію) для розвантаження печінки на цьому етапі сприяє більш швидкому відновленню функції гепатоцитів. На фармацевтичному ринку України наявний оригінальний L-орнітин-L-аспартат (Гепа-Мерц), який є ефективним засобом для зниження рівня амонію у крові, м'язах і головному мозку завдяки стимуляції виведення амонію шляхом синтезу сечовини в залишкових гепатоцитах, запобігання гепатоцелюлярному пошкодженню внаслідок виробництва антиоксидантів (глутатіону, глутаміну) та виснаження м'язів (розвитку саркопенії) шляхом синтезу глутаміну в м'язах. Застосування оригінального препарату Гепа-Мерц дозволить запобігти накопиченню токсинів (амонію) у печінці як на початкових етапах розвитку ХЗП, так і при їх прогресуванні з розвитком цирозу печінки та печінкової енцефалопатії. Таким чином, зниження рівня амонію у крові може бути новою терапевтичною стратегією для контролю симптомів і запобігання прогресуванню ХЗП.

Ключові слова: гіперамоніємія, гепатопротектор, L-орнітин L-аспартат, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, цироз печінки.

Хронічні захворювання печінки (ХЗП) — прогресуюче протягом >6 міс погіршення функцій печінки, таких як синтез факторів згортання крові та інших білків, детоксикація шкідливих продуктів метаболізму та виведення жовчі. Останніми роками спостерігають зростання поширеності ХЗП, які є однією з частих причин смертності, особливо в країнах, що розвиваються [1]. У розвинених країнах більшість ХЗП включають алкогольну хворобу печінки, хронічний вірусний гепатит (зокрема гепатити В і С), метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки (МАЖХП) і гемохроматоз [2]. Прогресування ХЗП та відсутність специфічного лікування супроводжуються розвитком незворотного фіброзу та у подальшому — цирозу печінки, що призводить до порушення архітекtonіки печінки, утворення вузликів регенерації, ремоделювання судин, неоангіогенезу та відкладення позаклітинного матриксу. Небезпекою цирозу печінки є розвиток ускладнень, таких як печінкова енцефалопатія (ПЕ), асцит, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, гепаторенальний синдром тощо. Тому основною метою лікування ХЗП є запобігання прогресуванню хвороби та зменшення вираженості фіброзу печінки, який на початкових стадіях може бути зворотним [1].

Роль амонію у прогресуванні ХЗП

Печінка відіграє важливу роль у підтримці нормального метаболізму амонію в організмі людини. Гепатоцити людини використовують амоній і бікарбонат для утворення карбамоїлфосфату в мітохондріях, ініціюючи реакції циклу сечовини. Так, в осіб з нормальною функцією печінки гепатоцити мають хороший функціональний резерв, оскільки було показано, що активація синтезу сечовини

швидко зростає після проведення розширеної гепатектомії, а артеріальна концентрація амонію залишається без змін. При цьому проведення часткової гепатектомії у пацієнтів з наявністю ХЗП спричинює розвиток печінкової недостатності, яка призводить до порушення виведення амонію печінкою [3]. В експериментальних моделях показано, що при МАЖХП, яка є однією з основних причин розвитку ХЗП, експресія генів і білків ферментів мітохондріального циклу сечовини карбамоїлфосфатсинтетази та орнітинтранскарбамоїлази значно знижується, що призводить до зниження уреагенезу та розвитку гіперамоніємії [4, 5]. Крім того, у пацієнтів із ХЗП можуть розвиватися портальні колатеральні вени, які відводять портальну кров з високим вмістом амонію в системний кровотік. Як неповне очищення амонію печінкою, так і розвиток колатерального портального кровообігу зумовлюють розвиток гіперамоніємії [6], яка викликає численні шкідливі наслідки у пацієнтів із ХЗП, починаючи з ПЕ, дисфункції нейтрофілів і розвитку саркопенії. Показано, що амоній також активує зірчасті клітини печінки *in vitro* та *in vivo*, які є ключовими клітинами, залученими у розвиток фіброзу печінки. Це може бути важливим механізмом переходу стеатозу при МАЖХП в стеатогепатит та у подальшому — у цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному [5]. У пацієнтів із ХЗП та гіперамоніємією у процесі виведення амонію окрема роль належить скелетним м'язам. Порівняно зі здоровими особами у пацієнтів з ХЗП відмічають підвищення концентрації амонію у периферичній крові, який поглинається скелетними м'язами прямо пропорційно підвищенню рівня амонію у периферичній крові [6]. Амоній, що не метаболізувався у сечовину в печінці, може виділятися безпосередньо нирками через сечу, що є одним із компенсаторних механізмів при ХЗП.



Однак при значному порушенні функції печінки можливі інші органи щодо виведення амонію можуть бути недостатніми для компенсації підвищеного рівня цього токсичного метаболіту. Це може призвести до накопичення амонію в крові та його проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, що може спричинити розвиток ПЕ, яка є серйозним ускладненням ХЗП. У дослідженні J.P. Ong та співавторів (2003) показано, що у пацієнтів з ПЕ 1-го або 2-го ступеня рівень амонію в сироватці крові становив <math>< 150 \text{ мкмоль/л}</math> [7]. У дослідженні W. Bernal та співавторів (2008) встановлено, що у хворих з гострою печінковою недостатністю підвищення рівня амонію >100 мкмоль/л у крові було пов'язано з розвитком тяжкої ПЕ з точністю 70%, що, на думку науковців, свідчило про те, що амоній є незалежним фактором ризику розвитку ПЕ [8].

Діагностика ХЗП

Рання діагностика ХЗП має велике значення у плануванні ефективного лікування та подальшого покращення прогнозу. Перед ухваленням рішення про лікування важливо встановити етіологію розвитку ХЗП та оцінити тяжкість захворювання. Для визначення етіології використовують скринінгові тести на маркери вірусного гепатиту В і гепатиту С та метаболічні панелі. Необхідно також детально зібрати та проаналізувати інформацію про вживання алкоголю, наркотиків та антибіотиків. Виявлення рівня імуноглобуліну G, M та аутоантитіл є ключовим у діагностиці аутоімунних захворювань печінки. При підозрі на наявність рідкісних захворювань печінки необхідно визначити відповідні маркери, пов'язані з хворобою Вільсона, гемохроматозом, дефіцитом α_1 -антитрипсину та іншими хворобами. Для оцінки тяжкості ХЗП необхідно призначити хворим такі лабораторні дослідження, як загальний аналіз крові з визначенням рівня тромбоцитів, протромбінового часу / міжнародного нормалізованого відношення, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази, γ -глутамілтрансферази, загального, прямого та непрямого білірубину в сироватці крові і сироваткового альбуміну. Переважно для оцінки фіброзу печінки в клінічній практиці використовують транзиторну еластографію, індекс співвідношення АсАТ до тромбоцитів і індексу фіброзу-4 (FIB-4). Проведення візуалізаційних тестів, включаючи ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію, дає змогу припустити наявність цирозу печінки та надати інформацію про ускладнення, такі як асцит, варикозне розширення вен стравоходу та гепатоцелюлярна карцинома. Золотим стандартом для діагностики фіброзу та цирозу печінки є біопсія печінки, направлення пацієнтів на яку варто проводити у разі неефективності неінвазивних методів діагностики. Біопсія печінки є інвазивною процедурою, яка пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ускладнень, таких як розвиток кровотечі, поява гематоми, приєднання інфекції, пошкодження сусідніх органів, розвиток пневмотораксу, утворення фістули та поява реакції на анестезію. Крім того, зразок тканини, отриманий під час біопсії, може бути недостатньо репрезентативним для всього органу, оскільки невеликий зразок може не відображати повну картину захворювання. Процедура також є дорогавартісною та очікування на її проведення може відтермінувати початок лікування [9].

При ХЗП важливою є оцінка ймовірності прогресування захворювання. Так, у дослідженні L. Balcar та співавторів (2023) показано, що важливим показником

моніторингу стану пацієнтів з ХЗП є визначення рівня амонію, що дозволяє прогнозувати розвиток печінкової декомпенсації, непланової госпіталізації у зв'язку із захворюванням печінки, гострої або хронічної печінкової недостатності і смертності, пов'язаної із захворюванням печінки. У клінічному випробуванні продемонстровано, що стратифікація осіб групи підвищеного ризику прогресування захворювань печінки відповідно до запропонованого порогового значення амонію $\geq 1,4$ вище верхньої межі норми дозволить визначити групу декомпенсованих осіб із ризиком розвитку гострої печінкової недостатності, навіть якщо загальний стан пацієнтів є клінічно стабільним чи вони перебувають на амбулаторному лікуванні. Відмічена також кореляція між рівнем амонію у крові та і ELF-тестом, який відображає фіброгенез / ремоделювання позаклітинного матриксу та свідчить про активацію зірчастих клітин печінки [10]. Дані R. Jalan та співавторів (2016) свідчать про те, що на моделі гризунів з цирозом печінки високі концентрації амонію пов'язані зі збільшенням скорочення зірчастих клітин печінки і підвищеним портальним тиском, і навпаки, зниження рівня амонію зменшувало активацію зірчастих клітин та вираженість портальної гіпертензії [11]. Крім того, амоній зумовлює посилення апоптозу гепатоцитів, тим самим ще більше призводячи до пошкодження печінки в міру розвитку захворювання [12].

Тобто результати наукових досліджень показали, що визначення рівня амонію свідчить про порушення детоксикації у печінці та є прогностичним маркером прогресування ХЗП.

Лікування ХЗП з фокусом на МАЖХП

Метою лікування ХЗП є проведення етіологічного лікування та терапії ускладнень ХЗП за їх наявності, що потребує мультидисциплінарного підходу. Одним із провідних ХЗП є МАЖХП, патологічний спектр якої охоплює простий стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) до фіброзу з подальшим розвитком цирозу печінки, що призводить у багатьох випадках до гепатоцелюлярної карциноми. Першим кроком у веденні пацієнтів з МАЖХП/НАСГ є надання рекомендацій щодо зміни способу життя, включаючи здорове харчування, дозоване фізичне навантаження та контрольоване зменшення маси тіла при ожирінні, що сприяє зменшенню маси тіла, підвищує чутливість до інсуліну, змінює ліпідний профіль сироватки крові та сприяє покращанню якості життя. Серед сенсibilізаторів інсуліну метформін не рекомендується для лікування НАСГ, проте застосування тіазолідиндіонів (наприклад піоглітазону) чинить сприятливий ефект у цієї групи пацієнтів. При НАСГ відома користь вітаміну Е, що ґрунтується на його антиоксидантній активності. У доклінічних дослідженнях показана низка переваг агоністів FXR (рецептора фарнезоїдного X) при МАЖХП/НАСГ, що пов'язано з їх метаболічною активністю, що спричиняє стабілізацію ліпідного та вуглеводного обміну, а також з їх імуномодулюючими та протизапальними властивостями. Застосування фібрів у дослідженнях продемонструвало їх сприятливий вплив на дисліпідемію, що супроводжує НАСГ, а статинів — користь щодо зниження серцево-судинного ризику. Останніми роками відзначають значне збільшення кількості клінічних випробувань нових методів лікування НАСГ. Очікується, що в короткостроковій перспективі кількість терапевтичних варіантів збільшиться [13].

Важливе місце у лікуванні МАЖХП, а також інших ХЗП належить гепатопротекторам, більшість з яких має антиоксидантні, протизапальні властивості. Крім того, їх призначення супроводжується покращенням метаболічних процесів та захистом печінки від шкідливих пошкоджувальних факторів. Більшість гепатопротекторів на фармацевтичному ринку в основному покращують регенерацію клітин печінки і чинять антиоксидантну дію, при цьому вони не виявляють прямого детоксикуючого ефекту, який є критично важливим при ХЗП для запобігання накопиченню амонію, який є предиктором розвитку незворотних змін у печінці, таких як фіброз та цироз. Крім того, лікування стандартними гепатопротекторами є більш тривалим, оскільки механізм їх дії не зосереджений на зниженні токсичного навантаження на печінку, що є важливим на початку лікування, оскільки зв'язування й виведення токсинів для розвантаження печінки на цьому етапі сприяє швидшому відновленню функції гепатоцитів [14]. Сьогодні на фармацевтичному ринку України наявний оригінальний L-орнітин-L-аспартат (Гепа-Мерц), який є ефективним засобом для зниження рівня амонію одночасно в печінці та м'язах за допомогою двох різних шляхів, а саме шляхом синтезу глутаміну в головному мозку, м'язах та печінці (перивенозних клітинах) та шляхом активації циклу сечовини у печінці (перипортальних гепатоцитах) (рисунк). Гепатопротекторні властивості препарату зумовлені перетворенням L-орнітину в ключові субстрати, включаючи глутамін, глутатіон (антиоксидант) і L-аргінін, який є субстратом для синтази оксиду азоту, ферменту, відповідального за виробництво NO [16, 17]. У дослідженні А. Сабая та співавторів (2019) зазначається, що накопичення амонію в печінці виявлено як у пацієнтів, так і експериментальних моделях МАЖХП або НАСГ. У зв'язку з цим автори вважають, що призначення L-орнітин-L-аспартату варто розглядати при МАЖХП, що пов'язано з можливими передбачуваними механізмами дії L-орнітин-L-аспартату, такими як посилення виведення амонію, підвищення антиоксидантної здатності та ослаблення перекисного окиснення ліпідів глутаміном і глутатіоном, покращення мікроциркуляції в печін-

ці завдяки NO, отриманому з L-аргініну [18]. Важливість L-орнітину L-аспартату для профілактики та лікування цирозу та його ускладнень, при яких втрата метаболічної здатності перипортальних і перивенозних гепатоцитів у поєднанні з розвитком портально-системного шунтування часто призводить до тяжкої гіперамоніємії, описана у систематичному огляді з метааналізом R.F. Butterworth та співавторів (2022) [19]. Результати цього систематичного огляду та метааналізу вперше продемонстрували його ефективність для профілактики явної ПЕ, у тому числі ПЕ, пов'язаної з варикозною кровотечею (первинна профілактика), а також для запобігання повторним епізодам явної ПЕ (вторинна профілактика), профілактики ПЕ після трансюгулярного внутрішньопечінкового портосистемного стентування, а також прогресування мінімальної ПЕ до явної ПЕ при цирозі печінки. Тобто L-орнітин L-аспартат ефективний для зниження рівня амонію у крові, м'язах і головному мозку за допомогою трьох незалежних механізмів, а саме завдяки стимуляції виведення амонію шляхом синтезу сечовини в залишкових гепатоцитах, запобігання гепатоцелюлярному пошкодженню внаслідок виробництва антиоксидантів (глутатіону, глутаміну) та запобігання виснаженню м'язів (розвитку саркопенії) шляхом синтезу глутаміну в м'язах [19].

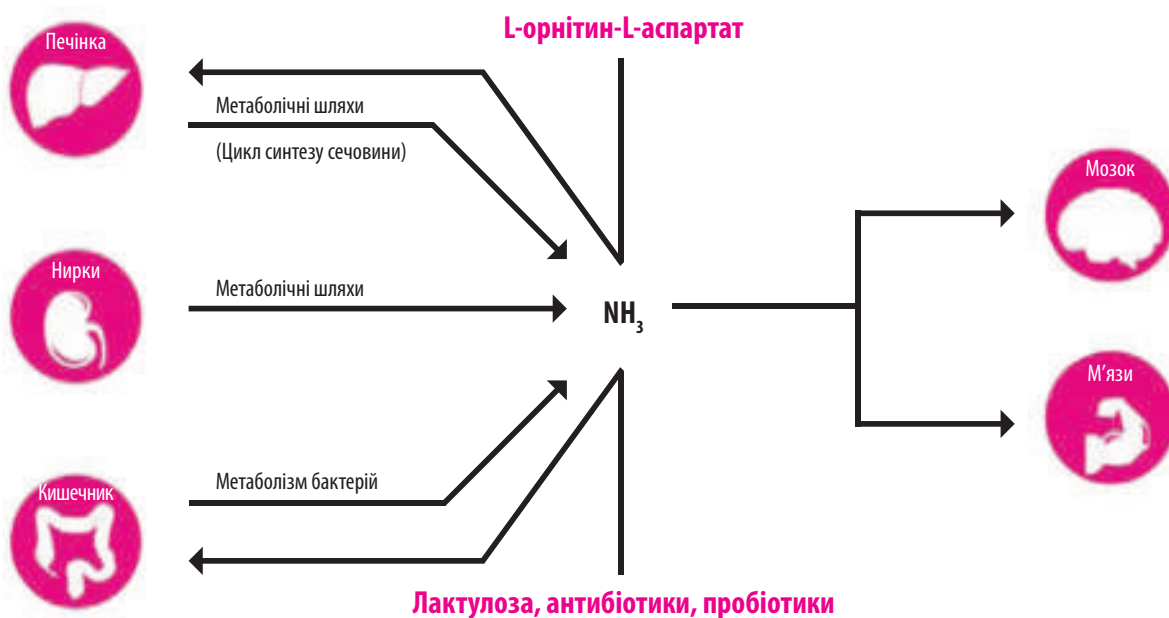
Таким чином, зниження рівня амонію у крові може бути новою терапевтичною стратегією для контролю симптомів і запобігання прогресуванню ХЗП.



Список використаної літератури

1. Ashish Sharma, Shivaraj Nagalli. Chronic liver disease. In StatPearls. StatPearls Publishing.
2. Joel J Heidelbaugh, Michael Bruderly. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. Am Fam Physician. 2006;74(5):756–762.
3. Marcel CG van de Poll et al. Effect of major liver resection on hepatic ureagenesis in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007;293:G956–G962.
4. Karen Louise Thomsen et al. Experimental nonalcoholic steatohepatitis compromises ureagenesis, an essential hepatic metabolic function. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014;307:G295–G301.

Рисунок Механізм детоксикації амонію [15]



5. Francesco De Chiara et al. Ammonia scavenging prevents progression of fibrosis in experimental nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2020;71(3):874–892.
6. Maria M Adeva et al. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism*. 2012;61(11):1495–1511. doi:10.1016/j.metabol.2012.07.007.
7. Janus P Ong et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med*. 2003;114(3):188–193. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01477-8. PMID: 12637132.
8. William Bernal et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*. 2007;46(6):1844–1852. doi: 10.1002/hep.21838.
9. Jing-Hang Xu et al. Management of chronic liver diseases and cirrhosis: current status and future directions. *Chinese Med J*. 2020;133(22):2647–2649.
10. Lorenz Balcar et al. Impact of ammonia levels on outcome in clinically stable outpatients with advanced chronic liver disease. *JHEP Reports*. 2023;5(4):100682.
11. Rajiv Jalan et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target of therapy of portal hypertension. *J Hepatol*. 2016;64:823–833.
12. Bin Jia et al. Hyperammonaemia induces hepatic injury with alteration of gene expression profiles. *Liver Int*. 2014;34:748–758.
13. Robert Flisiak Tomaszewicz et al. Recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Clinical and Experiment. Hepatol*. 2018;4(3):153–157.
14. Скрипник Н.В. Патогенетичне обґрунтування гепатопротекторної терапії у хворих на цукровий діабет. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014;6(62):85–90.
15. Hepa-Merz (n.d.). Welcome to Hepa-Merz. www.hepa-merz.com/welcome-to-hepa-merz/hepa-merz/mode-of-action/.
16. Roger F. Butterworth L-Ornithine L-Aspartate for the treatment of sarcopenia in chronic liver disease: the taming of a vicious cycle. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;8182195. doi: 10.1155/2019/8182195.
17. Gerald Kircheis, Stefan Lüth. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs*, 2019;79(s1):23–29. doi: 10.1007/s40265-018-1023-2.
18. Ali Canbay, Jan-Peter Sowa. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a novel approach for therapy of non-alcoholic fatty liver disease. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):39–44.
19. Roger F. Butterworth. L-Ornithine L-Aspartate for the Prevention and Treatment of Liver Cirrhosis and its Complications. 2022; In book: *Pharmacotherapy for Liver Cirrhosis and Its Complications* (pp.205–221). doi: 10.1007/978-981-19-2615-0_13.

Відомості про автора:

Неміш Ірина Любомирівна — доктор філософії, кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.
E-mail: iranemish@ukr.net

Hyperammonemia as a direction to correct the pathogenesis of chronic liver diseases

I.L. Nemish

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract. Recently, there has been an increase in the prevalence of chronic liver disease (CLD), which is one of the frequent causes of mortality, especially in developing countries. The main goal of treatment of CLD is the etiological therapy of the disease and the treatment of complications if they are present. It is also important to prevent the progression of the disease and the initial stages of CLD. A separate place in the treatment of CLD belongs to hepatoprotectors, most of which are treated for a long time, since their mechanism of action is not focused on reducing the toxic load on the liver. This is important at the beginning of therapy, because the binding and elimination of toxins (ammonium) to unload the liver at this stage promotes a faster recovery of hepatocyte function. The pharmaceutical market of Ukraine has the original L-ornithine-L-aspartate (Hepa-Mertz), which is an effective means of reducing the level of ammonium in the blood, muscles and brain due to the stimulation of ammonium removal through the synthesis of urea in residual hepatocytes, prevention of hepatocellular damage due to production of antioxidants (glutathione, glutamine) and muscle exhaustion (development of sarcopenia) through the synthesis of glutamine in muscles. The use of the original drug Hepa-Mertz will prevent the accumulation of toxins (ammonium) in the liver both at the initial stages of the development of CLD, and during their progression with the development of liver cirrhosis and hepatic encephalopathy. Thus, lowering blood ammonium levels may be a new therapeutic strategy to control symptoms and prevent progression of CLD.

Key words: hyperammonemia, hepatoprotector, L-ornithine L-aspartate, metabolic-associated fatty liver disease, liver cirrhosis.

Information about the author:

Nemish Iryna L. — Doctor of Philosophy, Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
E-mail: iranemish@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 17.07.2024

Прийнято до друку/Accepted: 19.07.2024