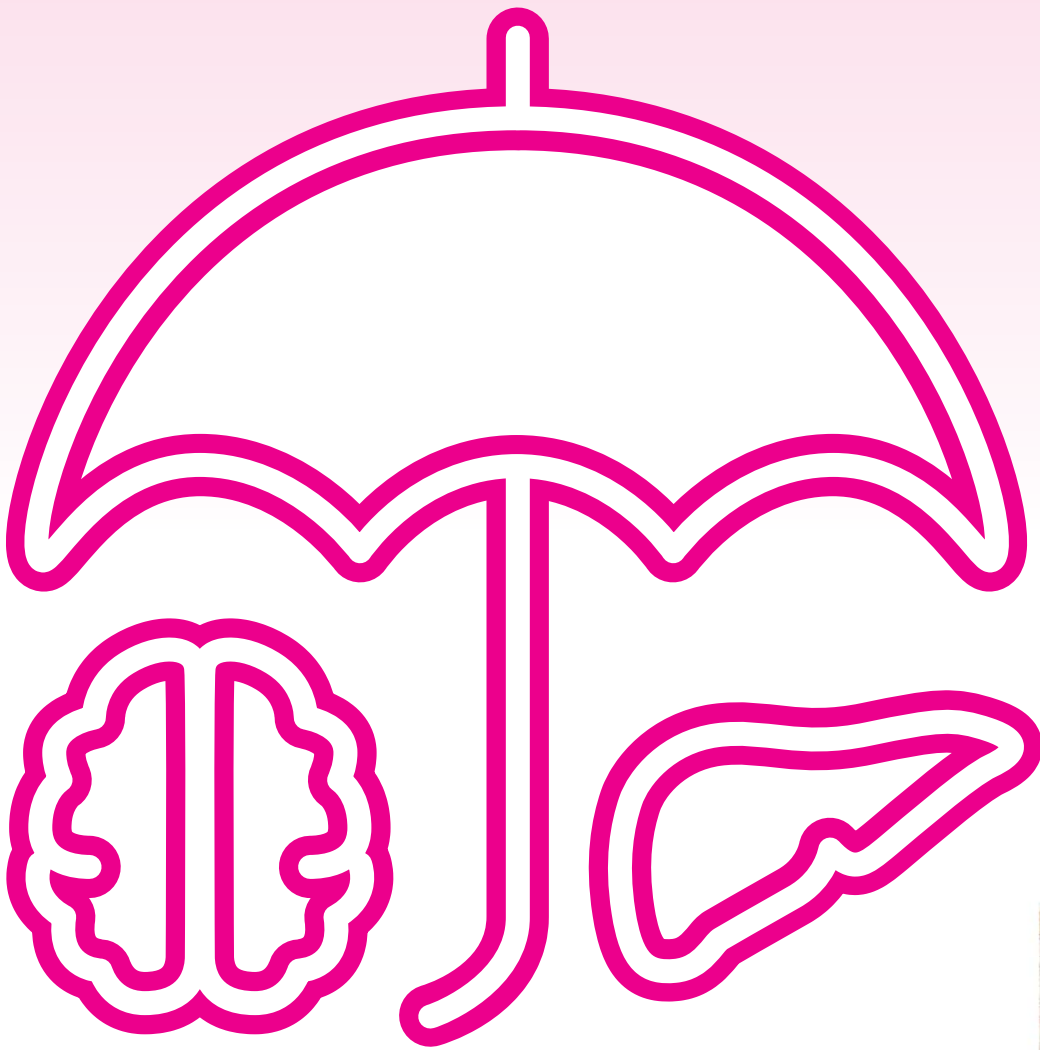


Гепта-Мерц

L-орнітин-L-аспаратат

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-аспаратат



1. Ермолова Т.В. и соавт., 2009. 2. Корсунская И.М. и соавт., 2008. 3. De Bandt J.P., Synober 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-орнітину-L-аспаратату 5 г; **саше:** 1 пакет містить L-орнітину-L-аспаратату 3,00 г. Фармакотерапевтична група. Гепатотропні препарати. Код АТС А 05ВА 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) із 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 Гепта-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-аспаратату 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 (склянці води, чаю або соку). Розчин приймати всередину, 2–3 рази на день. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові тастаном хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепта-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспаратат діє на два основні шляхи детоксикації амоніа — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амін окислотам орнітину та аспаратату. Синтез сечовини здійснюється внавколо венозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбамоіл трансфер ази та карбамоіл фосфатсинтетази, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навколо венозних гепатоцитів. При патологічних станах аспаратат та дикарбоксилати містяться унавколо 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 патофізіологічно не тільки не токсична форма для виведення аміаку, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспаратат 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 амін окислот до ароматичних. **Побічна дія.** При дотриманні рекомендованих доз Гепта-Мерц, звичайно, добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, блювання. **Противопоказання.** Надчутливість до L-орнітину-L-аспаратату 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. Р.П.МОЗ України: UA/0039/02/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КраА/ 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-HEME-IMI-092021-003

Геп-Мерц при хворобах печінки і печінковій енцефалопатії

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) – потенційно зворотне порушення функції головного мозку, зумовлене печінковою недостатністю та/або портосистемним шунтуванням, що проявляється широким спектром неврологічних і психіатричних порушень – від субклінічних змін до коми. Дефіцит психомоторних функцій можна виявити вже на ранніх стадіях ПЕ; навіть на цьому етапі зазначені порушення несуть певні ризики в побуті, на роботі, під час керування автомобілем. Спочатку з'являються легкі неспецифічні розлади сну, настрою та когнітивних функцій. У міру прогресування захворювання розвиваються симптоми психомоторної загальмованості, нервово-м'язові розлади (наприклад, астериксис), дезорієнтація, порушення пам'яті. На пізніших стадіях клінічна картина ПЕ характеризується наростаючими змінами рівня свідомості аж до печінкової коми. Рання діагностика ПЕ є дуже важливою, оскільки дозволяє своєчасно призначити патогенетичне лікування, запобігти незворотним змінам головного мозку та покращити віддалений прогноз пацієнтів.

Етіологія та патогенез

Найчастішою причиною ПЕ є цироз печінки (ЦП) – енцефалопатія розвивається в 70% пацієнтів із цирозом на тому чи іншому етапі хвороби. Своєю чергою, ЦП зазвичай є наслідком хронічної алкогольної інтоксикації (20-40% випадків), вірусного гепатиту В та С (30 та 27% відповідно), неалкогольної жирової хвороби печінки. До менш поширених причин належать первинний біліарний холангіт і первинний біліарний склероз, автоімунний гепатит і низка спадкових хвороб. Незалежно від етіологічного чинника прогресувальне структурне заміщення сполучною тканиною призводить до втрати функціональної паренхіми і зниження детоксикаційної функції печінки. Водночас розвиток портальної гіпертензії зумовлює формування колатералей, крізь які не очищена від токсинів кров в обхід печінки надходить у системний кровообіг (портосистемне шунтування). Обидва механізми призводять до того, що нейротоксини, присутні в портальній вені, досягають головного мозку. З-поміж цих токсинів особлива роль належить аміаку, який порушує функції нейронів й астроцитів із розвитком енцефалопатії. Отже, важливим завданням лікування ПЕ є зменшення рівнів аміаку в організмі шляхом зниження продукції і підвищення детоксикації цієї сполуки.

Метаболізм аміаку й детоксикаційна функція печінки

Аміак (NH_4) утворюється ендогенно під час клітинного метаболізму азотвмісних сполук, як-от білки, амінокислоти, нуклеїнові кислоти й аміни, продукується в м'язах і нирках, а також синтезується кишковою мікрофлорою й утворюється в кишечнику шляхом небактеріальної деградації азотвмісних метаболітів із подальшим всмоктуванням в кровообіг. Синтез аміаку може підвищуватися за певних обставин, приміром при дотриманні дієти з високим вмістом білка, під час інтенсивних фізичних навантажень, при лікуванні діуретиками, інфекціях, закрепах тощо. Метаболізм аміаку в організмі наведений на рисунку 1.

Печінка є головним органом, який знешкоджує аміак, утворений у товстій і тонкій кишках, м'язах і нирках. У перипортальних гепатоцитах аміак перетворюється на сечовину в циклі сечовини; перивенозні гепатоцити метаболізують аміак до глутаміну під дією глутамінсинтетази. Надалі сечовина виводиться нирками, невелика кількість екскретується через шлунково-кишковий тракт. Глутамін під дією глутамінази в нирках знову перетворюється на глутамат й аміак; глутамат потім конвертується в α -кетоглутарат шляхом від'єднання другої молекули аміаку, й останній виводиться із сечею.

Механізм дії і фармакодинаміка Геп-Мерц

Активною речовиною препарату Геп-Мерц, доступного у формі інфузії та гранул для перорального прийому, є L-орнітин-L-аспартат (LOLA) – сіль природних амінокислот орнітину й аспартату. За допомогою механізму субстратної активації ці дві молекули сприяють знешкодженню аміаку шляхом стимуляції порушеного синтезу сечовини та глутаміну.

Синтез сечовини є незворотним печінково-специфічним процесом, який відбувається переважно в перипортальних гепатоцитах. Орнітин активує фермент карбамілфосфатсинтетази, необхідну цього процесу, а також є субстратом для синтезу сечовини.

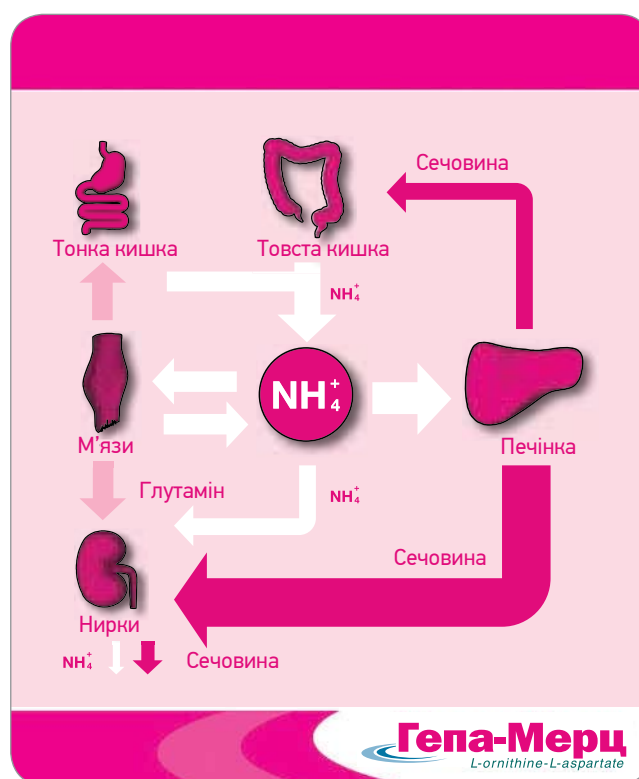


Рис. 1. Метаболізм аміаку в організмі

Аспартат, як й орнітин, підтримує синтез глутаміну (приєднання аміаку до глутамату), який локалізується в перивенозних гепатоцитах. Зворотне знешкодження аміаку шляхом утворення глутаміну, крім печінки, відбувається в головному мозку та м'язах. Цей механізм є особливо важливим за портосистемного шунтування та печінкової недостатності, коли детоксикаційна функція печінки знижується.

Вплив Геп-Мерц на метаболізм аміаку

В експериментальних дослідженнях на моделі ЦП призначення LOLA підвищувало активність ферментів циклу сечовини карбамілфосфатсинтетази й аргінази на 30 та 40% відповідно (практично до нормальних рівнів), що супроводжувалося значним зниженням рівнів аміаку в крові (Gebhardt et al., 1997). На моделі портосистемного шунтування було встановлено, що LOLA значно знижує рівні аміаку в крові (322 ± 40 vs 500 ± 32 ммоль; $p < 0,01$) і головному мозку ($2,06 \pm 0,2$ vs $2,73$ ммоль; $p < 0,05$) (Vogels et al., 1995). Протекторні ефекти LOLA також були продемонстровані на моделях печінкової коми та гострої печінкової недостатності (Rose et al., 1998, 1999). Загалом у цих та інших дослідженнях було продемонстровано, що Геп-Мерц:

- підвищує утворення сечовини, нормалізує підвищені рівні аміаку в крові та головному мозку;
- зменшує або попереджує патологічне постпрандіальне підвищення аміаку в крові;
- протидіє амінокислотному дисбалансу (порушеному співвідношенню коротколанцюгових й ароматичних амінокислот);
- покращує синтез білка в м'язах (антикатаболічна дія);
- стабілізує психометричні функції та психічний стан в умовах білкового навантаження;
- знижує патологічні концентрації глутаміну й глутамату в головному мозку паралельно зі зниженням рівня аміаку в артеріальній крові;
- має дозозалежний ефект.

Клінічні дослідження Геп-Мерц

Клінічна ефективність Геп-Мерц при захворюваннях печінки широко вивчалась у багатьох ранніх дослідженнях (Schmidt, 1974; Müting, Reikowski, 1980; Hendricks, Hellweg, 1984; Müller-Kengelbach, 1986; Müting et al., 1988; Handschuh, 1990; Müting et al., 1992; Podymova, Nadinskaya, 1998 та ін.). У цих роботах Геп-Мерц застосовували в інфузійній або пероральній формі в пацієнтів із різним ступенем печінкової недостатності внаслідок ЦП та інших захворювань. Тривалість лікування становила від кількох днів до кількох років.

Нещодавно було проведено низку клінічних досліджень ефективності й безпеки Геп-Мерц, які відповідають сучасним методологічним вимогам і критеріям доказової медицини. Останні, зокрема, включають контроль плацебо, подвійний сліпий дизайн, випадковий розподіл на групи терапії, достатню кількість пацієнтів, відповідність вимогам Належної клінічної практики (GCP) тощо.

За печінкової недостатності концентрація аміаку в крові підвищується до нефізіологічних рівнів після білкової їжі. У контрольованому дослідженні Rees і співавт. (2000) вивчали здатність LOLA захищати від підвищення аміаку при білковому навантаженні, а отже, зменшувати психометрично вимірний функціональний дефіцит. Пацієнтів із ЦП після прийому 20 г глутаміну рандомізували на інфузію 5 г LOLA або плацебо. Як і очікувалося, навантаження глутаміном спричинило підвищення аміаку з вихідного рівня 27 ± 6 мкмоль/л, проте в групі LOLA воно було значно меншим (рис. 2). Разом із пригніченням продукції аміаку призначення LOLA супроводжувалося стабілізацією психометричних функцій.

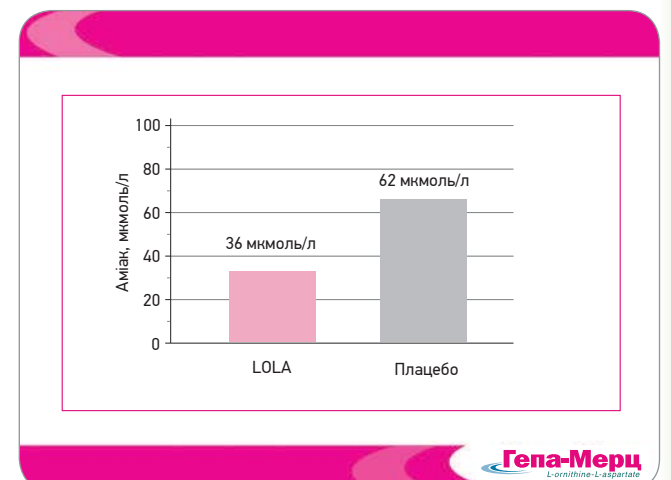


Рис. 2. Венозна концентрація аміаку після білкового навантаження (20 г глутаміну) при лікуванні Геп-Мерц і плацебо в пацієнтів із ЦП (Rees et al., 2000)

Метааналіз 5 рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень за участю пацієнтів із ПЕ підтвердив, що 7-денна інфузійна терапія Геп-Мерц забезпечує значне зниження рівнів аміаку в крові, покращення психічного стану і при цьому добре переноситься. Терапевтична різниця порівняно з плацебо була завжди статистично високодостовірною на користь Геп-Мерц (Delcker et al., 2000).

У порівняльних дослідженнях Геп-Мерц та лактулози, яка широко застосовувалася для лікування ПЕ, обидва препарати покращували час виконання тесту на з'єднання цифр – NCT-A (з 58 до 47 в групі Геп-Мерц та з 66 до 53 с в групі лактулози). Покращення стадії ПЕ також спостерігали в обох групах, при цьому симптоми ПЕ повністю зникли в 29% пацієнтів групи Геп-Мерц і тільки в 5% хворих групи лактулози. Геп-Мерц переносився дуже добре, натомість 45% хворих, які приймали лактулозу, повідомляли про побічні ефекти (переважно діарею) (Liehr et al., 1992; Kircheis et al., 1993; Krüger et al., 1994).

Ефективність Геп-Мерц у формі гранул порівняно з плацебо вивчали в багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю пацієнтів із ЦП і стабільною хронічною явною (ступінь I/II) або субклінічною (ступінь 0) ПЕ (Stauch et al., 1998). Додатковими критеріями включення були гіперамоніємія (аміак венозної крові натще > 50 мкмоль/л) та час виконання тесту NCT-A > 30 с.

Продовження на стор. 54.

Гепат-Мерц при хворобах печінки і печінковій енцефалопатії

Продовження. Початок на стор. 53.

Клінічний випадок 1 (Hass et al., 2006)

Жінка, 56 років, із підвищеними рівнями печінкових ферментів (ГГТ, АСТ), артралгіями, синдромом Рейно, порушеннями сну та концентрації.

Результати обстеження та діагноз. За даними серологічних досліджень і біопсії печінки діагностовано хронічний гепатит С і вірус-індукований ЦП зі збереженою синтезувальною функцією печінки. HCV-індуковану кріоглобінемію були виключено, проте відзначалися підвищені титри антинуклеарних антитіл (ANA) й антитіл проти білкових компонентів малого ядерного нуклеотиду (анти-RNP), а також типові серологічні параметри змішаного колагенозу (хвороби Шарпа). Для диференційної діагностики мозкового васкуліту і легкої ПЕ виконали магнітно-резонансну спектроскопію; специфічна картина мозкових метаболітів (міоінозитулу і холіну) свідчила на користь ПЕ.

Лікування. Пацієнтці призначили дієту з низьким умістом білка, протівірусну терапію (інтерферон + рибавірин) та LOLA (Гепат-Мерц 6 г 3 р/добу перорально).

Після початку лікування артралгія та нейропсихіатричні симптоми швидко покращилися, ПЛР на HCV РНК – негативна. Після відміни протівірусної терапії HCV спостерігали рецидив HCV-інфекції з погіршенням артралгії та проявів синдрому Рейно (HCV-індукована хвороба Шарпа). Покращення когнітивних симптомів на тлі прийому LOLA зберігалось.

Цей клінічний випадок свідчить, що навіть у пацієнтів із незначно порушеною функцією печінки і ЦП важливо виявляти початкові прояви ПЕ (за наявності нейропсихіатричних симптомів) і призначати відповідне лікування (LOLA).

Пацієнти отримували по 2 пакети Гепат-Мерц (кожен містить 3 г LOLA; вміст розчиняли у воді) тричі на день або відповідне плацебо. Вже на 4-й день лікування постпрандіальні плазмові рівні аміаку (первинна кінцева точка) були значно нижчими в групі Гепат-Мерц (рис. 3). Після 14 днів лікування оцінка NCT-A і клінічний ступінь ПЕ були значно кращими в пацієнтів, які отримували Гепат-Мерц. В обох групах відзначили добру переносимість терапії (94% – LOLA, 81% – плацебо).

Клінічний випадок 2 (Choi et al., 2013)

Чоловік, 55 років, з алкогольним ЦП, надійшов у *status epilepticus*. Терапію, спрямовану на зниження рівня аміаку в крові, раніше не отримував.

Результати обстеження та діагноз. Лабораторні дослідження показали значно підвищений рівень аміаку в крові. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку: поширені зміни сигналів кори з обмеженою дифузєю, залученням темпорально-парієтальної кори з обох боків; при цьому були збережені перироландичні ділянки і потилична кора. МРТ головного мозку, виконана під час подальшого спостереження, продемонструвала дифузну атрофію кори з посиленними сигналами на T1-зв'язаних зображеннях в базальних гангліях і корі скроневої частки з обох боків. Діагноз: кортикальний ламінарний склероз.

Наведений клінічний випадок є прикладом того, до яких наслідків може призводити нелікована токсична гіперамоніємія. Запобігти таких ускладнень дозволяє вчасно призначена терапія LOLA.

У спостережному дослідженні Grungriff та Lambert-Baumann (2001) вивчали ефективність і переносимість лікування Гепат-Мерц у формі гранул в умовах загальнотерапевтичної практики. Участь взяли пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, у яких нефармакологічні заходи виявилися неефективними і які мали показання до призначення LOLA. Вік хворих становив від 18 до 87 років, середня тривалість хвороби печінки – 4-5 років. Головними причинами печінкової недостатності були зловживання алкоголем (71%), а також вірусні інфекції, лікарські препарати, промислові хімікати та ін. У більшості пацієнтів було діагностовано неалкогольну жирову хворобу печінки (55,5%), далі за частотою йшли ЦП (32,4%) і хронічний гепатит (21,7%). Результати показали чітке зниження маркерів печінкової дисфункції – аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ) і гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ) на тлі лікування Гепат-Мерц (рис. 4). Аналіз динаміки печінкових ферментів залежно від добової дози LOLA (<9, 9 і >9 г) і тривалості лікування (<30, 31-60 та 61-90 днів) засвідчив більш виражені корисні ефекти при збільшенні дози та тривалості прийому Гепат-Мерц. Подібні результати було отримано в плацебо-контрольованому дослідженні Chen і співавт. (2005), в якому застосування Гепат-Мерц у формі інфузії сприяло швидкому зниженню печінкових ферментів у пацієнтів із ЦП, ускладненим ПЕ (рис. 5).

Патологічна втома є одним із важливих симптомів ПЕ, який значно порушує якість життя пацієнтів. У дослідженні Grungriff та Lambert-Baumann (2001) у хворих на ЦП початково дуже виражена втома значно покращилася в 95% випадків після лікування Гепат-Мерц; у пацієнтів із легкою втомою вона повністю зникла в 53% випадків (рис. 6).

У відкритому проспективному багатоцентровому дослідженні Ong і співавт. (2011), оцінювали вплив Гепат-Мерц на інші показники якості життя пацієнтів із ЦП та ПЕ. Після 8 тиж перорального лікування Гепат-Мерц у добовій дозі 6 г спостерігали виражене покращення всіх доменів шкали HR-QOL, особливо втоми (на 67,5%) (рис. 7). Крім того, в пацієнтів значно зменшилася тяжкість абдомінальних симптомів, покращилися сон і когнітивна функція. Високу або дуже високу ефективність Гепат-Мерц у кінці лікування відзначили в 70% пацієнтів, добру або дуже добру переносимість – у 97,8% хворих. Ці результати узгоджуються з даними, отриманими раніше в дослідженні Grungriff та Lambert-Baumann (2001) (рис. 8).

Таким чином, L-орнітин-L-аспартат (LOLA) є патогенетично обґрунтованим засобом лікування ПЕ, який завдяки подвійному механізму дії зв'язує та знешкоджує надлишок аміаку, усуває його негативну дію на клітини печінки і головний мозок, зменшує клінічні прояви ПЕ й покращує якість життя пацієнтів. Своєчасне призначення LOLA дозволяє довше зберегти когнітивні функції й уникнути тяжких ускладнень. В Україні оригінальний L-орнітин-L-аспартат – препарат Гепат-Мерц виробництва Merz Pharma GmbH (Німеччина) – представляє швейцарська фармацевтична компанія Asino.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

UA-HEME-PUB-112021-011

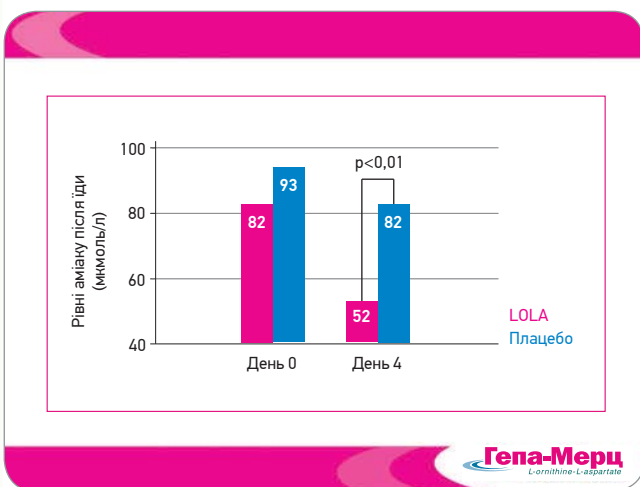


Рис. 3. Гепат-Мерц значно знижує плазмові рівні аміаку вже на 4-й день лікування (Stauch et al., 1998)

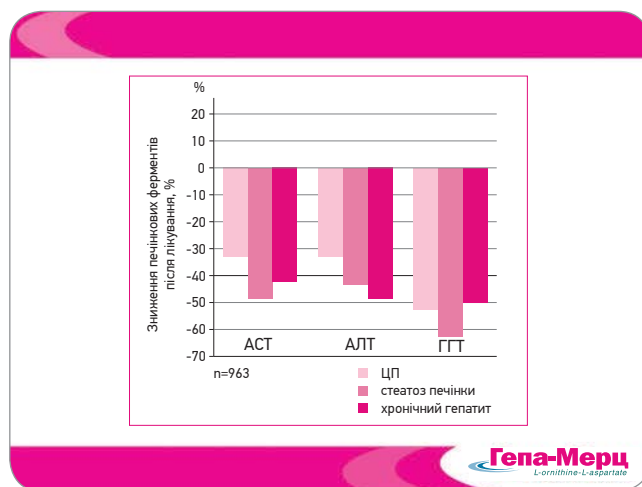


Рис. 4. Зміни рівні АСТ, АЛТ та ГГТ при лікуванні Гепат-Мерц у формі гранул у 3 діагностичних групах (Grungriff, Lambert-Baumann, 2001)

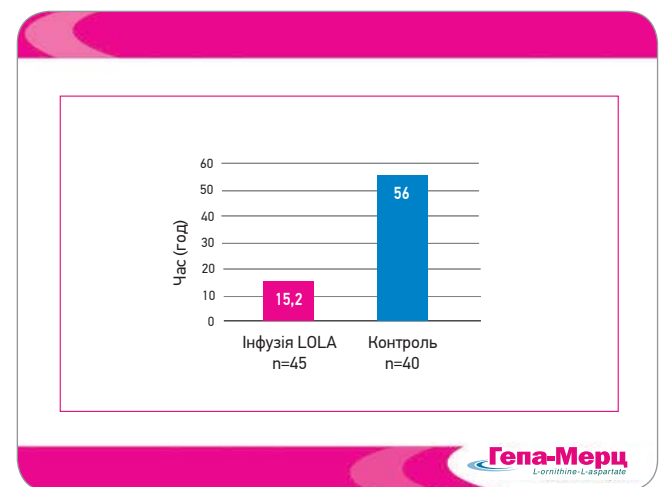


Рис. 5. Середній час повного відновлення свідомості (LOLA 1 р/добу, 40 мл у 250 мл фізіологічного розчину з 10% глюкозою) (Chen et al., 2005)

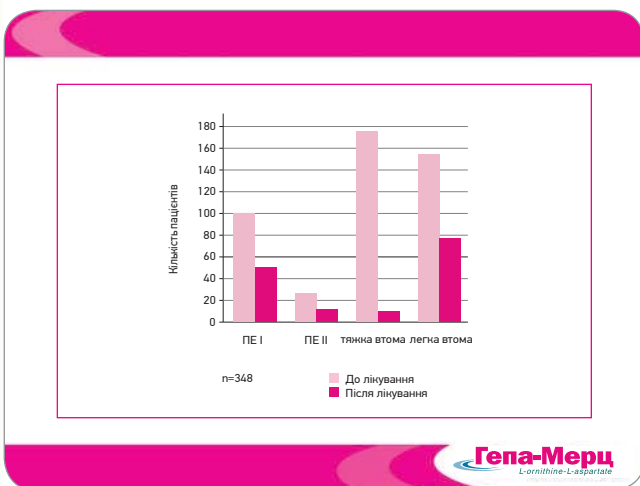


Рис. 6. Вплив лікування Гепат-Мерц у формі гранул на вираженість ПЕ і клінічний параметр «втома» (Grungriff, Lambert-Baumann, 2001)

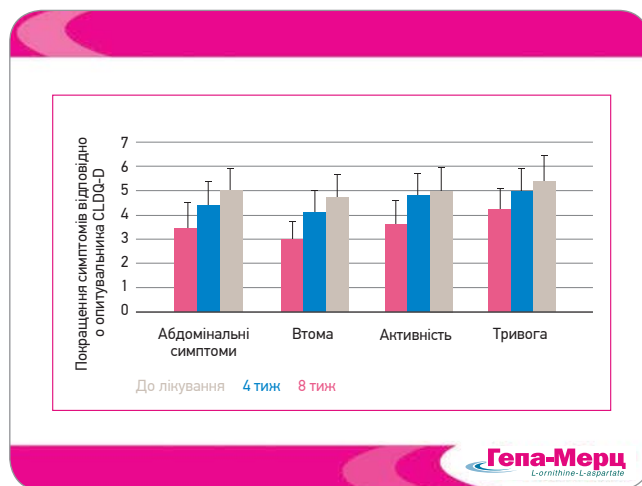


Рис. 7. Гепат-Мерц значно покращує когнітивні симптоми і якість життя (Ong et al., 2011)



Рис. 8. Загальна оцінки ефективності та переносимості Гепат-Мерц гранули в кінці лікування (Grungriff, Lambert-Baumann, 2001)