

УДК 616.379-008.64-085.272:615.244

Т.М. БЕНЦА, д. мед. н., профессор

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев/

Эффективность детоксикационной и гепатопротекторной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа в реальной клинической практике (клинический опыт)

Резюме

В статье приведены данные клинического наблюдения больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и опыт применения препарата гепа-Мерц (оригинальный L-орнитин-L-аспартат). Результаты исследования показали, что прием препарата гепа-Мерц в составе комбинированной терапии у больных СД 2-го типа приводил к положительному клиническому эффекту и значительному улучшению лабораторных показателей. Лечение было безопасным и хорошо переносилось пациентами.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лечение, препарат гепа-Мерц

Сахарный диабет (СД) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека. В 2015 году зарегистрировано 415 млн больных во всем мире, при этом смертность от этого заболевания и связанной с ним коморбидной патологии составила до 5 млн случаев [15, 20]. Продолжающееся стремительное увеличение количества пациентов с СД во всем мире приобретает угрожающий масштаб неинфекционной эпидемии. Предполагается, что к 2040 году число больных составит 642 млн человек [15].

Сахарный диабет относится к группе метаболических заболеваний и характеризуется поражением различных органов и систем организма, что и определяет многокомпонентную пожизненную терапию [3, 7]. Основными патогенетическими механизмами развития и прогрессирования дисфункции печени являются: нарушения углеводного обмена, периферическая инсулинорезистентность (ИР) тканей, гипергликемия, дислипидемия [4]. У 63–70% пациентов больных СД выявляется стеатоз печени, а при наличии еще и ожирения – у 93–100% обследованных [6, 10].

Установлено, что формирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) является одним из патогенетических механизмов развития ИР при СД 2-го типа. Периферическая ИР приводит к снижению утилизации свободных жирных кислот (СЖК) и повышает интенсивность липолиза в тканях. Насыщенные СЖК в избыточном количестве поступают в печень, где оказывают токсическое действие на гепатоциты. Развитие дислипидемии обуславливает последующие нарушения структуры и функции печени. Избыток свободного холестерина (ХС), как и СЖК, является токсичным для клеток. Этерификация избытка СЖК с увеличением образования триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах приводит к секреции повышенного количества липопротеидов (ЛП) очень низкой плотности, которые способствуют усилению свободнорадикального окисления липидов и накоплению продуктов их перекисного окисления. Окислительный стресс и повреждение мембран, митохон-

дрий и лизосом гепатоцитов усугубляют нарушения транспорта и утилизации липидов и ХС, синтеза ЛП. Кроме того, аккумуляция липидов в печени приводит к развитию субклинического воспалительного ответа с выработкой гепатокинов (печеночного аналога цитокинов), в частности фетуина А, который участвует в механизмах поддержания ИР, прогрессирования атеросклероза [16].

НАЖБП представляет собой спектр последовательных развивающихся морфологических изменений – стеатоза, стеатогепатита, фиброза и цирроза печени на фоне прогрессирующих нарушений функции органа. Диагноз правомочен при отсутствии анамнестических данных о злоупотреблении алкоголем.

Дисфункция гепатоцитов отрицательно влияет на достижение стойкой компенсации СД, ухудшает течение заболевания, влияет на развитие и прогрессирование его поздних осложнений. С целью защиты и улучшения функции гепатоцитов в комплексном лечении используются гепатопротекторы. Выбор лекарственного средства должен основываться на механизме его действия. Препарат гепа-Мерц (оригинальный L-орнитин-L-аспартат производства Мерц Фарма, Германия) обладает механизмом двойного действия: быстрая детоксикация (связывание токсичных продуктов белкового обмена и выведение их из организма) и восстановление функции клеток печени (улучшение энергетического обмена в гепатоцитах). При метаболизме орнитина повышается продукция биогенных полиаминов – спермина и спермидина. Эти полиамины стимулируют биосинтез нуклеиновых кислот и повышают степень агрегации полисом, на которых происходит синтез белка. Дополнительным эффектом препарата является повышение содержания аргинина. Аргинин стимулирует выработку гипофизом гормона роста (соматотропного гормона – СТГ), что способствует усилению биосинтеза белка, активации катаболизма липидов. Кроме того, повышение уровня СТГ, аргинина и оксида азота (NO) оказывает стимулирующее действие на поджелудочную железу, приводит к росту числа β-клеток

островков Лангерганса и увеличению продукции инсулина, что, в свою очередь, не только приводит к улучшению утилизации глюкозы, но и сопровождается анаболическим эффектом оригинального L-орнитина-L-аспартата на ряд органов и тканей. Аспартат, который входит в состав препарата Гепа-Мерц, повышает проницаемость биологических мембран для ионов K^+ и Mg^{2+} , способствует стабилизации заряда мембран и повышению устойчивости клеток к действию разного рода повреждающих и разрушительных факторов, включая активные формы кислорода. Мембраностабилизирующий эффект имеет большое значение в лечении хронических заболеваний печени – стеатоза, гепатита, цирроза [5]. Во многих рандомизированных контролируемых исследованиях доказана эффективность препарата Гепа-Мерц. В частности, К. Грюнграф и соавторы [1], основываясь на результатах лечения 1167 больных (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) в 250 медицинских центрах Германии, доказали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата при хронических заболеваниях печени.

НАЖБП длительное время может протекать бессимптомно и реализуется в стадии своевременно не диагностированного неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) на фоне применения препаратов с гепатотоксическим эффектом. Рассмотрим клинический случай развития гепатита у больной СД как результат гепатотоксического воздействия лекарственных средств (ЛС).

Клинический пример 1

Пациентка К., 59 лет, болеет СД около 10 лет. Диагноз: СД 2-го типа, средней тяжести, состояние декомпенсации. Алиментарно-конституциональное ожирение III ст. Диабетическая ангиопатия

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей у пациентки К. на фоне лечения препаратом Гепа-Мерц

Показатель	До лечения	После курса лечения (на 38–40-й день терапии)
Гликемия натощак, ммоль/л	8,4	7,1
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	11,4	8,8
HbA _{1c} %	8,7	7,5
Общий холестерин, ммоль/л	6,15	5,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8	2,6
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,7	0,9
ТГ, ммоль/л	2,5	2,0
АлАТ, Ед/л	128	69
АсАТ, Ед/л	64	33
ЩФ, Ед/л	153	135
ГТПП, Ед/л	129	75
Общий билирубин, мкмоль/л	24,6	20,5
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,1	2,8
Непрямой билирубин, мкмоль/л	21,5	17,7

Примечание (табл. 1–3): HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГТПП – гамма-глутамилтранспептидаза.

нижних конечностей, диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия. ИБС. Стабильная стенокардия напряжения, II ФК. Постинфарктный (2014 г. – крупноочаговый заднедиафрагмальный инфаркт миокарда) и атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь, III стадии, 2-й степени, риск 4 (очень высокий). СН IIА. Комбинированная дислипидемия (типа IIb по D.Fredrickson). НАЖБП.

На момент поступления получала сахароснижающую терапию (метформин по 1000 мг 2 раза в сутки). Кроме того, в течение последних 8 месяцев пациентка принимала блокатор β -адренорецепторов (β -адреноблокатор) метопролол 50 мг 2 раза в сутки, антитромбоцитарный препарат тиклопидин 250 мг 2 раза в сутки, аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки вечером.

Физикальное обследование: телосложение гиперстеническое, ИМТ 40,6 кг/м², окружность талии 123 см, АД 155/95 мм рт.ст. Печень пропальпировать не удалось из-за выраженной подкожно-жировой клетчатки. По результатам лабораторного обследования (табл. 1) выявлено, что у пациентки повышен уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) – 8,7%. Гликемический профиль: 8:00 – 8,4 ммоль/л; 12:00 – 11,4 ммоль/л; 16:00 – 9,1 ммоль/л. Выявлены гиперхолестеринемия (общий ХС – 6,15 ммоль/л), повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 2,8 ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – 0,7 ммоль/л, выраженное повышение уровня триглицеридов (ТГ) – 2,5 ммоль/л. Биохимический анализ крови также показал нарушение функции печени: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) почти в 3 раза – 128 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АсАТ) – 64 Ед/л, щелочной фосфатазы (ЩФ) – 153 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы (ГТПП) – 129 Ед/л, общего билирубина – 24,6 мкмоль/л (за счет непрямой фракции). УЗИ печени: гепатомегалия, дистальное затухание эхо-сигнала, диффузная гиперэхогенность паренхимы (яркая печень), нечеткость сосудистого рисунка.

Результаты лабораторных и функциональных методов исследований указывают на то, что у больной СД 2-го типа с ожирением, НАЖБП на фоне длительного приема аторвастатина (в течение 8 месяцев) по поводу дислипидемии, а также метопролола и тиклопидина с целью снижения высокого сердечно-сосудистого риска, возникло лекарственное поражение печени. Аторвастатин был отменен. Назначена гиполипидемическая диета, в качестве детоксиканта-гепатопротектора применен Гепа-Мерц. Препарат вводили внутривенно капельно по 10 мл, растворив содержимое ампулы в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида, ежедневно в течение 10 дней. Затем Гепа-Мерц назначили внутрь – по 1 пакетик гранулята (3 г L-орнитин-L-аспартата), растворенного в 200 мл жидкости, 3 раза в сутки после еды (в течение 4 недель). На фоне проведенной терапии наблюдалась положительная динамика клинических признаков гепатоцеллюлярной недостаточности, снизились уровни АлАТ, ГТПП, ХС, ТГ, ЩФ, нормализовалось содержание АсАТ, билирубина (табл. 1). Это свидетельствует о снижении активности воспаления и улучшении синтетической функции печени. Динамика АД 155/95–130/80 мм рт.ст. Препарат хорошо переносился, побочных явлений не отмечалось.

ГЕПА-МЕРЦ®

ОРИГІНАЛЬНИЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР-ДЕТОКСИКАНТ



Концентрат для інфузійного розчину
РП. UA100391/01/01 Від 23.12.2013 N 1123



Гранулят. РП. UA100391/01/01 Від 28.12.2014 N 226

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ*

Стационар: 1-2 ампули на добу (із розрахунку 1 ампула Гепат-Мерц на 100 мл розчину 0,9% NaCl) на протязі 5-10 днів з подальшим переходом на гранули по 1 пакету 3 рази на добу на протязі 1-2 місяців.
Амбулаторно: гранули по 1-2 пакета 3 рази на добу на протязі 1-2 місяців.

ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

Латентна печінкова енцефалопатія*

Стационар: 1-2 ампули на добу (із розрахунку 1 ампула Гепат-Мерц на 100 мл розчину 0,9% NaCl) на протязі 5-10 днів з подальшим переходом на гранули по 1 пакету 3 рази на добу на протязі 1-2 місяців.
Амбулаторно: гранули по 1-2 пакета 3 рази на добу на протязі 1-2 місяців.

Виражена печінкова енцефалопатія*

До 4 ампул на добу (із розрахунку 1 ампула Гепат-Мерц на 100 мл розчину 0,9% NaCl) на протязі 5-10 днів з подальшим переходом на гранули по 2 пакета 3 рази на добу на протязі 1-2 місяців

Гостра печінкова недостатність*

4-8 ампули на добу (із розрахунку 1 ампула Гепат-Мерц на 100 мл розчину 0,9% NaCl) на протязі 5-10 днів з подальшим переходом на гранули по 2 пакета 3 рази на добу на протязі 1-2 місяців

МЕДИКАМЕНТОЗНІ ГЕПАТИТИ*

Стационар: 1-2 ампули на добу (із розрахунку 1 ампула Гепат-Мерц на 100 мл розчину 0,9% NaCl) на протязі 5-10 днів з подальшим переходом на гранули по 1 пакету 3 рази на добу на протязі 1-2 місяців.
Амбулаторно: гранули по 1-2 пакета 3 рази на добу на протязі 1-2 місяців.

КАРДІАЛЬНИЙ ЦИРРОЗ ПЕЧІНКИ*

Стационар: 1-2 ампули на добу (із розрахунку 1 ампула Гепат-Мерц на 100 мл розчину 0,9% NaCl) на протязі 5-10 днів з подальшим переходом на гранули по 1 пакету 3 рази на добу на протязі 1-2 місяців.
Амбулаторно: гранули по 1-2 пакета 3 рази на добу на протязі 1-2 місяців.

* А.К. Жигунєв, «Взаємозв'язок гепатопротекції та детоксикації в терапії при функціональних порушеннях роботи печінки». Український медичний часопис: 4 (96) 2013.

МЕТАБОЛІЧНИЙ ЗАХИСТ ПЕЧІНКИ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

ГЕПА-МЕРЦ® (HEPA-MERZ)

СКЛАД ТА ФОРМА ВИПУСКУ

Гранулят: бачок речовини: L-орнітину-L-аспарату; 1 пакет містить 3 г L-орнітину-L-аспарату; доломітної речовини: кислота лимонна безводна, натрію сахарин, натрію цикламат, повідон, фруктоза, ароматизатор лимонний, ароматизатор апельсинний, барвник жовто-оранжевий S (E110). По 30 пакетів у картонній коробці.
Концентрат для інфузійного розчину: Діюча речовина: 1 мл концентрату містить L-орнітину-L-аспарату 0,5 г; доломітної речовини: вода для ін'єкцій. По 10 мл в ампулі, по 10 ампул в упаковці в картонній коробці.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

ФАРМАКОДИНАМІКА. Для L-орнітину-L-аспарату зумовлена амінокислотами, орнітином та аспаратом за допомогою двох ключових методів детоксикації аміаку: синтезу сечовини і синтезу глутаміну. Синтез сечовини відбувається в нажовлопартальних гепатоцитах, де орнітин виступає як активатор двох ферментів: орнітин-карбамойлтрансферази й карбамойлфосфатсинтети, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається в нажовлопартальних гепатоцитах. Зокрема, за патологічних умов аспарат і дикарбонілат, включаючи продукти метаболізму орнітину, абсорбуються в клітині і використовуються там для зв'язування аміаку у формі глутаміну. Глутамат – це амінокислота, яка зв'язує аміак як за фізіологічних, так і патологічних умов. Отримана амінокислота глутамін є не лише не токсичною формою для виведення аміаку, але й активує важливий цикл сечовини (внутрішньоклітинний обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин і аспарат не лімітують синтез сечовини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що властивість L-орнітину-L-аспарату знижувати рівень аміаку зумовлена прискореним синтезом глутаміну. В окремих клінічних дослідженнях було показано це поліпшення відносно розгалуженого ланцюга амінокислот/ароматичних амінокислот.

ФАРМАКОКІНЕТИКА. Період напіввиведення L-орнітину, L-аспарату короткий – 0,3–0,4 год. Незначна частина аспарату виводиться з сечею в незміненому вигляді.

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

Гранулят: лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням активності печінкової детоксикації (наприклад, при цирозі печінки) з симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії.
Концентрат для інфузійного розчину: 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);

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Гранулят: зміст 1–2 пакетів Гепат-Мерц® гранулята розчиняють і приймають до 3 разів на добу. Грануляту Гепат-Мерц® розчиняють у великій кількості рідини (наприклад, скляній воді або соку) і приймають під час або після прийому їжі.
Концентрат для інфузійного розчину: якщо не призначено іншше, пацієнт може застосовувати до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводять до 8 ампул (80 мл) протягом 24 год, залежно від тяжкості стану. Перед введенням зміст ампул додають до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул в 500 мл інфузійного розчину (5% глюкоза, 0,9% розчин натрію хлориду, р-н Рінгера). Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспарату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування регламентується клінічним станом хворого. Відсутні дані про використання концентрату для виготовлення інфузійного розчину при лікуванні дітей.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Гіперчутливість до L-орнітину-L-аспарату, бараника жовто-оранжевого S або до будь-якої з допоміжних речовин. Тяжкі порушення функції нирок (ниркова недостатність). Кліренс креатиніну – вище 3 мл/100 мл розкладається як ориєнтована величина.
ПОВІЧНІ ЕФЕКТИ
Шлунково-кишкові розлади. Дуже рідко (<1/10 000) – нудота. Рідко (> 1/10 000, <1/1 000) – блювота.
В цілому, дані симптоми є короточасними і не потребують обов'язкового припинення лікування лікарським препаратом. Вони зникають при зменшенні дози або швидкості введення препарату. Можливі алергічні реакції.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

При введенні Гепат-Мерц® концентрату для інфузійного розчину у високих дозах треба контролювати рівень сечовини в сироватці крові та сечі. При вираженому порушенні функції печінки відповідно до стану хворого необхідно зменшити швидкість введення інфузійного розчину з метою попередження нудоти або блювоти. Незважаючи на відсутність повідомлень про негативний вплив препарату Гепат-Мерц® в період вагітності та годування груддю, його слід застосовувати в цей період тільки під суворим наглядом лікаря.

Саме захворювання впливає на здатність нервової системи транспортувати засоби та працювати зі складними механізмами, тому у пацієнтів, які отримують Гепат-Мерц®, може бути порушена така здатність.
НЕСУМІСНІСТЬ
Оскільки дослідження на несумісність не проводилися, цей препарат не слід змішувати з іншими лікарськими препаратами. Гепат-Мерц® можна змішувати зі звичайними розчинами для інфузій. Проте не слід розчиняти більше 6 ампул в 500 мл інфузійного розчину.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Дозер ознак інтоксикації внаслідок передозування L-орнітину-L-аспарату не спостерігалось. У разі передозування рекомендується симптоматичне лікування.
УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ
Зберігати препарат при температурі не вище 25°C.*

* З повним текстом можна ознайомитись на листку-вкладці або на сайті МОЗ України (www.moz.gov.ua)
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці.



Виробник:
Мерц Фарма ГмБХ & Ко. НДА,
D-60518 Франкфурт-на-Майні

Представителі в Україні: Фарма АС
(додатково) Мерц (СНТ) в Україні,
Генеральний офіс: Львів, 30-А,
тел.: +38 044 401 81 01
www.diamerz.com



Клинический пример свидетельствует, что у пациентов, которым показана длительная комбинированная лекарственная терапия, необходимо контролировать функциональное состояние печени, и в случае выявления нарушений, а также с профилактической целью – назначать эффективные детоксиканты-гепатопротекторы, к которым по праву принадлежит Гепта-Мерц.

В настоящее время растет число пациентов с коморбидностью, которая оказывает влияние на качество жизни, увеличивает число осложнений и вероятность летального исхода [11]. Поэтому наличие коморбидной патологии следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения того или иного заболевания, принимая во внимание степень структурно-функциональных нарушений органов при всех выявленных нозологических формах.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – синдром, развивающийся вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы. Приводит к снижению насосной функции сердца, гиперактивации нейрогормональных систем и высокой смертности. Распространенность ХСН в общей популяции составляет 1,5–2%, а среди лиц старше 65 лет – достигает 6–10% [19, 21]. ХСН продолжает оставаться потенциально конечной стадией кардиоваскулярных заболеваний.

Ранее в международной классификации болезней (МКБ) существовал термин «кардиальный цирроз печени», однако его исключили из МКБ X пересмотра. На сегодняшний день это состояние рассматривают как застойные явления в печени или правожелудочковую сердечную недостаточность. Такие изменения соответствуют ХСН IIБ–III стадии по классификации Стражеско–Василенко.

Заболеваемость ХСН прогрессивно увеличивается, что может быть связано с ростом средней продолжительности жизни, а также факторов риска развития синдрома, таких как СД, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение, курение и т.п. [13]. Сахарный диабет 2-го типа рассматривают как независимый фактор риска ХСН [9].

Ассоциация СД и ХСН не случайна и обусловлена взаимноотягощающимися мультисистемными нарушениями. Основу взаимосвязей между СД и ХСН составляют такие общие патофизиологические процессы, как нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс. Как при ХСН, так и при СД сердце, печень и почки являются основными органами-мишенями поражения, определяющими прогноз течения и прогрессирования обоих заболеваний. А присутствие специфических метаболических нарушений, присущих СД: гипергликемии, ИР, дисрегуляции липидного метаболизма, повышения уровня циркулирующих СЖК, а также выраженных нарушений в микроциркуляторном русле, – способствует быстрому и необратимому прогрессированию поражения органов-мишеней.

Нарушение насосной функции сердца приводит к уменьшению сердечного выброса и компенсаторному периферическому вазоспазму, задержке жидкости в тканях. Печень увеличивается за счет усиления продукции эритроцитов в условиях гипоксии костного мозга и увеличения массы циркулирующей крови [8]. Депонируемая в печени кровь при ХСН может составлять до 70% массы органа (в норме – около 35%) [14].

Учитывая ключевые патогенетические факторы, обуславливающие развитие и прогрессирование ХСН у пациентов с СД,

важно применение ЛС, которые не просто устраняют симптомы этих заболеваний, но и активно включаются во внутриклеточные метаболические процессы, воздействуя непосредственно на патогенез ХСН и СД, а также их осложнения. К таким перспективным ЛС, способствующим восстановлению нормального энергетического метаболизма гепатоцитов и кардиомиоцитов, можно отнести препарат Гепта-Мерц. Клинические наблюдения показали, что оригинальный L-орнитин-L-аспартат обладает существенным вазоактивным эффектом и способен улучшать кровоток в сердечной мышце, печени, поджелудочной железе и, возможно, других органах. Наиболее вероятным биохимическим механизмом, который может объяснить подобное действие, является генерирование NO из аргинина, содержание которого при приеме Гепта-Мерц возрастает. NO расслабляет гладкие мышцы, снижает тонус сосудов и силу сердечных сокращений, предотвращает агрегацию тромбоцитов, уменьшает свертываемость крови, регулирует скорость апоптоза, стимулирует продукцию инсулина. Авторами была проведена оценка эффективности применения препарата Гепта-Мерц у больного СД и ХСН.

Клинический пример 2

Пациент П., 83 года, болен СД в течение 6 лет. Диагноз: СД 2-го типа, тяжелое течение, состояние декомпенсации. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей, диабетическая полинейропатия. ИБС. Стабильная стенокардия напряжения, II ФК. Атеросклеротический кардиосклероз. Фибрилляция предсердий, постоянная форма, нормосистолический вариант. Гипертоническая болезнь, II стадии, 2-й степени, риск 4 (очень высокий). СН IIБ, ФК III. Дислипидемия.

На момент поступления получал сахароснижающую терапию (метформин по 1000 мг 2 раза в сутки, глимепирид 4 мг однократно утром). Кроме того, больной принимал комбинацию периндоприла 8 мг с индапамидом 2,5 мг и β -адреноблокатор бисопролол 5 мг утром, ацетилсалициловую кислоту 100 мг 1 раз в сутки, периодически – диуретик (торасемид).

Поступил в стационар в связи с ухудшением состояния: беспокойли одышка при незначительной физической нагрузке, дискомфорт в области правого подреберья, отеки нижних конечностей, сухость во рту, общая слабость.

Объективно: ИМТ 34,6 кг/м², АД 160/90 мм рт.ст. Гепатомегалия (печень выступает из-под края правой реберной дуги на 4 см). Пастозность нижних конечностей. Результаты лабораторного обследования: HbA_{1c} – 7,6%. Гликемический профиль: 8:00 – 14,22 ммоль/л; 12:00 – 15,68 ммоль/л; 16:00 – 12,55 ммоль/л. Общий ХС 4,9 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,9 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,7 ммоль/л, выраженное повышение уровня ТГ – 3,1 ммоль/л. Биохимический анализ крови: повышение уровня АлАТ – 67 Ед/л, АсАТ – 54 Ед/л, ЦФ – 139 Ед/л, ГГТП – 76 Ед/л, общий билирубин – 22,5 мкмоль/л (за счет непрямой фракции). УЗИ печени: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени.

В составе комплексной фармакотерапии пациенту был назначен Гепта-Мерц. Препарат вводили внутривенно капельно 10 мл на изотоническом растворе натрия хлорида ежедневно в течение 10 дней, затем внутрь – по 1 пакетик гранулята, раство-

ренного в 200 мл жидкости 3 раза в сутки после еды в течение 4 недель. На фоне проведенной терапии общее состояние больного улучшилось: уменьшились одышка, периферические отеки, дискомфорт в области правого подреберья. Отмечено снижение уровня АЛАТ, АсАТ, ГГТП, ТГ, нормализовался уровень ЩФ, билирубина (табл. 2). Динамика АД 160/90–145/85 мм рт.ст. Побочных явлений не отмечалось.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей у пациента П. на фоне лечения препаратом Гепа-Мерц

Показатель	До лечения	После курса лечения (на 38–40-й день терапии)
Гликемия натощак, ммоль/л	14,22	8,9
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	15,68	10,7
HbA _{1c} %	7,6	7,1
Общий холестерин, ммоль/л	4,9	4,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9	2,7
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,7	0,8
ТГ, ммоль/л	3,1	2,8
АЛАТ, Ед/л	67	59
АсАТ, Ед/л	54	40
ЩФ, Ед/л	139	93
ГГТП, Ед/л	76	58
Общий билирубин, мкмоль/л	22,5	19,6
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,8	3,3
Непрямой билирубин, мкмоль/л	18,7	16,3

Наличие нескольких заболеваний у одного больного диктует необходимость комбинированного использования ЛС. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 года [12] важнейшим направлением в лечении ХСН у пациентов с СД является применение нейрогормональных модуляторов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), β-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона. Дополнительно на фоне приема этих препаратов назначают диуретики, ивабрадин.

По результатам проведенных европейских исследований была выявлена полипрагмазия в лечении больных СД и ХСН, которым назначалось от 6 до 14 различных ЛС [17, 18]. Процессы детоксикации и метаболизма этих препаратов происходят в печени, которая и без того испытывает повышенную нагрузку у пациентов с СД и ХСН. При застойных явлениях в печени клиренс большинства ЛС снижается, а период полувыведения – увеличивается [2]. Кроме того, при прогрессировании ХСН и длительном застое крови в печени развиваются необратимые морфологические изменения (дистрофия гепатоцитов, диффузное развитие соединительной ткани с рубцеванием – «мускатная» печень). Вследствие этого снижается уровень альбумина в плазме крови. При гипоальбуминемии на фоне застойных явлений происходит уменьшение связывания ЛС в крови и увеличение поступления их в ткани (например, наблюдается значительное увеличение свободной фракции фуросемида) [2]. Поэтому повышается угроза

токсических и дозозависимых побочных эффектов препаратов, которые принимает пациент с ХСН. Вероятность формирования лекарственного повреждения печени у этих больных достаточно велика, что наглядно демонстрирует клиническое наблюдение.

Клинический пример 3

Пациент М., 56 лет, болен СД в течение 16 лет. Диагноз: СД 2-го типа, средней тяжести, состояние декомпенсации. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей, диабетическая периферическая полинейропатия. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Гипертоническая болезнь, III стадия, 2-й степень, риск 4 (очень высокий). ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. СН IIA, ФК III. Остаточные явления перенесенной острой недостаточности мозгового кровообращения (ОНМК) (2011). Хронический панкреатит в стадии ремиссии.

На момент поступления принимал сахароснижающую терапию (метформин 1000 мг утром, комбинацию саксаглиптина с метформином 5/1000 мг вечером, глимепирид 4 мг утром). Кроме того, в течении 20 лет наблюдается по поводу гипертонической болезни, последнее время принимает: ИАПФ фозиноприл 10 мг в сутки, β-адреноблокатор метопролол 50 мг 2 раза в сутки, антиагрегантный препарат тиклопидин 250 мг 2 раза в сутки.

Объективно: ИМТ 27,2 кг/м², АД 135/85 мм рт.ст. Печень у края реберной дуги. Результаты лабораторного обследования: HbA_{1c} – 7,9%. Гликемический профиль: 8:00 – 10,18 ммоль/л; 12:00 – 9,38 ммоль/л; 16:00 – 8,34 ммоль/л. Выявлены гиперхолестеринемия (5,9 ммоль/л), повышение уровня ХС ЛПНП до 3,5 ммоль/л и ТГ – до 2,9 ммоль/л. Биохимический анализ крови показал также нарушение функции печени: повышение уровня АЛАТ – 98 Ед/л, АсАТ – 44 Ед/л, ЩФ – 135 Ед/л, ГГТП – 69 Ед/л. УЗИ органов брюшной полости: диффузное повышение эхогенности паренхимы печени, обеднение сосудистого рисунка, диффузные изменения поджелудочной железы.

Таким образом, учитывая повышение активности печеночных ферментов, очевидно, что у данного пациента на фоне длительного приема антигипертензивных, антиагрегантных и сахароснижающих препаратов возникло лекарственное поражение печени. Больному был назначен детоксикант-гепатопротектор Гепа-Мерц: внутривенно капельно в дозе 10 мл, растворив содержимое ампулы в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида, ежедневно в течение 10 дней. Затем препарат назначали внутрь – по 1 пакету гранулята, растворенного в 200 мл жидкости 3 раза в сутки после еды (в течение 4 недель). На фоне проведенной терапии снизился уровень АЛАТ, ХС, ТГ, нормализовался уровень АсАТ, ЩФ, ГГТП (табл. 3). Динамика АД 135/85–120/80 мм рт.ст. Переносимость препарата была хорошей, побочных явлений не отмечалось.

Согласно рекомендациям ESC 2013 [12] ИАПФ и β-адреноблокаторы принадлежат к основной группе ЛС, для которых доказано влияние на клинику, качество жизни, прогноз ХСН. Несмотря на способность ИАПФ фозиноприла замедлять прогрессирование ХСН, у больных с нарушением функции печени на фоне СД возможно уменьшение скорости гидролиза дан-

Таблиця 3. Динаміка лабораторних показателів у пацієнта М. на фоні лікування препаратом Гепа-Мерц

Показатель	До лікування	Після курсу лікування (на 38–40-й день терапії)
Гликемія натощак, ммоль/л	10,18	7,3
Гликемія постпрандіальна, ммоль/л	12,38	8,5
HbA _{1c} , %	7,9	7,6
Общий холестерин, ммоль/л	5,9	5,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5	3,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,6	0,9
ТГ, ммоль/л	2,9	2,1
АЛТ, Ед/л	98	57
АСТ, Ед/л	44	31
ЩФ, Ед/л	135	87
ГГТП, Ед/л	69	45
Общий билирубин, мкмоль/л	19,8	20,1
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,5	4,3
Непрямой билирубин, мкмоль/л	15,3	15,8

ного препарату. Общий клиренс фозиноприлата в организме таких пациентов примерно в 2 раза ниже, чем у больных с нормальной функцией печени [2]. На фоне снижения ферментативных свойств печени в случае застойных явлений часто фозиноприл не оказывает ожидаемого терапевтического эффекта. В то же время необходимо помнить о возможных побочных эффектах, таких как развитие печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярного или холестатического гепатита, гепатонекроза.

Липофильный кардиоселективный БАБ метопролол метаболизируется в печени (80–100%). Он подвергается биотрансформации путем окисления с участием изофермента цитохрома P450 [2]. У пациентов со сниженным печеночным кровотоком метопролол аккумулируется в печени, поэтому может усугублять печеночную недостаточность. Необходимо снижение дозы или ограничение назначения препарата при застойных явлениях в печени, учитывая риск развития лекарственного гепатита.

Клинический пример 3 показывает, что пациентам, которые нуждаются в назначении комбинированной лекарственной терапии с включением ИАПФ и β-адреноблокатора, необходим рациональный подход к выбору конкретных препаратов с целью минимизации отрицательного влияния на печень. Важно контролировать функциональное состояние печени, вовремя корректировать выявленные изменения, а также необходимо профилактическое назначение эффективных детоксикантов-гепатопротекторов.

Выводы

Развитие гепатоцеллюлярной недостаточности у пациентов с коморбидной патологией является одной из основных причин повышения степени тяжести состояния больных и требует эффективной коррекции функциональных нарушений работы печени.

Длительная и массивная комплексная терапия основной патологии приводит к развитию печеночной недостаточности, что повышает степень повреждения печени АС различного уровня гепатотоксичности, а также способствует возникновению печеночной энцефалопатии (чаще всего – латентной формы).

В подобных клинических ситуациях назначение препаратов, действие которых направлено на снижение метаболической нагрузки на печень в условиях длительно текущей хронической патологии, позволяет обеспечить снижение риска развития печеночной недостаточности и энцефалопатии. Поэтому применение детоксиканта-гепатопротектора Гепа-Мерц является патогенетически обоснованным. Он эффективен при различных клинико-биохимических синдромах повреждения печени.

Клинический опыт применения препарата свидетельствует о хорошей его переносимости. Представленная динамика снижения степени гепатоцеллюлярной недостаточности характеризует Гепа-Мерц (оригинальный L-орнитин-L-аспартат производства Мерц Фарма, Германия) как эффективный детоксикант-гепатопротектор. Дополнительным его преимуществом является возможность использования по ступенчатой схеме: инъекционной формы в начале курса лечения и дальнейший прием внутрь гранулята. Побочных эффектов в динамике наблюдения за пациентами зафиксировано не было.

Таким образом, приведенные клинические наблюдения наглядно демонстрируют, что применение детоксиканта-гепатопротектора Гепа-Мерц у больных СД 2-го типа патогенетически обосновано и эффективно. Это позволяет рекомендовать препарат к более широкому применению в клинической практике.

Список использованной литературы

- Грюнграф К. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени / К. Грюнграф, Й. Ламберт-Боуманн // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №2 (40). – С. 26–33.
- Клиническая фармакология и фармакотерапия / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 832 с.
- Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й вып.) / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2015. – Том 18, №1S. – С. 1–171.
- Кравчун Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: клиника, диагностика, терапия / Н.А. Кравчун, О.В. Земляничина, О.В. Тяжелова // Ліки України. – 2012. – №3–4. – С. 18–21.
- Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита / М.Ф. Осипенко, А.В. Редькина, Е.К. Бикбулатова [и др.] // Гастроэнтерология. – 2010. – №1. – С. 35–38.
- Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування / О.С. Хухліна. – Чернівці, 2008. – 320 с.
- Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1112 с.
- Alvarez A.M. Liver abnormalities in Cardiac Diseases and Heart Failure / A.M. Alvarez, D. Mukherjee // Int. J. Angiol. – 2011. – Vol. 20 (3). – P. 135–142.
- Camafort M. What's new in heart failure in the patient with type 2 diabetes? / M. Camafort // Endocrinol Nutr. – 2015. – Vol. 62 (7). – P. 350–355.
- Duseja A. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease / A. Duseja, N. Chalasani // Hepatol. Int. – 2013. – Vol. 7, Suppl. 2. – P. 755–764.
- Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study / K. Barnett, S.W. Mercer, M. Norbury [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380 (9836). – P. 37.
- ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: developed in collaboration with the EASD // European Heart Journal. – 2013. – doi: 10.1093/eurheartj/eh108.
- Ford E.S. Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and nonhypertensive adults in the United States / E.S. Ford // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 1737–1744.

14. Fouad Y.M. Hepato-cardiac disorders / Y.M. Fouad, R. Yehia // *World J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 6(1). – P. 41–54.
15. IDF Diabetes Atlas, 7th edition, 2015. <http://www.idf.org/diabetesatlas/6e/Update2015>.
16. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment / N.C. Leite, C.A. Villela-Nogueira, C.R. Cardoso [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (26). – P. 8377–8392.
17. PANORAMA: a European study to evaluate quality of life and treatment satisfaction in patients with type-2 diabetes mellitus / C. Bradley, P. de Pablos-Velasco, K.G. Parhofer [et al.] // *Prim. Care Diabetes.* – 2011. – Vol. 5 (4). – P. 231–239.
18. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology / V. Gyberg, D. De Bacquer, G. De Backer [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – Vol. 14 (1). – P. 133.
19. Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure / V.L. Roger // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 113 (6). – P. 646–659.
20. Tao Z. Epidemiological perspectives of diabetes / Z. Tao, A. Shi, J. Zhao // *Cell. Biochem. Biophys.* – 2015. – Vol. 25 (2). – P. 41–43.
21. Zannad F. Heart failure burden and therapy / F. Zannad, N. Agrinier, F. Alla // *EP Europace.* – 2009. – Vol. 11 (Suppl. 5). – P. V1–V9.

Резюме

Ефективність детоксикаційної та гепатопротекторної терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу в реальній клінічній практиці (клінічний досвід)

Т.М. Бенца

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

У статті наведено дані клінічного спостереження хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та досвід застосування препарату Гепта-Мерц (оригінальний L-орнітин-L-аспартат). Результати дослідження показали, що прийом препарату Гепта-Мерц у складі комбінованої терапії у хворих на ЦД 2-го типу зумовлював позитивний клінічний ефект та значне покращення лабораторних показників. Лікування було безпечним і добре переносилось пацієнтами.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, лікування, препарат Гепта-Мерц

Summary

Efficacy of detoxification and hepatoprotective therapy in patients with diabetes mellitus type 2 in real clinical practice (clinical experience)

T.M. Bentsa

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

The article presented data on clinical study patients with diabetes mellitus (DM) type 2 and experience of using Hepa-Merz (original L-ornithine-L-aspartate). The results of a study showed that application of Hepa-Merz in combination therapy in patients with DM type 2 resulted in positive clinical effect and significant improvement in the laboratory indicators. Treatment was safe for patients and well tolerated.

Key words: diabetes mellitus type 2, treatment, Hepa-Merz