

ГЛУТАРГІН: МОЖЛИВОСТІ І ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ ДИФУЗНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ

СКРИПНИК І.М', ДЕГТЯРЬОВА І.І., НЕВОЙТ Г.В.

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна

Українська військово-медична академія, Київ, Україна

З 1997 по 2002 роки в Україні показник захворюваності на хронічний гепатит (ХГ) збільшився на 15%, рівень його поширеності зріс на 43%. За цей же період встановлено зростання на 4% захворюваності на цирроз печінки (ЦП) та на 30% рівня його поширеності. Алкогольна хвороба печінки (АХП) за поширеністю і соціальною значимістю займає друге місце після гострих і хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) вірусної етіології, має прогресуючий перебіг ураження печінки і несприятливий медико-соціальний прогноз для хворих. Це зумовлює актуальність подальшої оптимізації лікувальних заходів і необхідність створення нових ефективних гегіатопротекторів.

Використання біологічно активних сполук, які безпосередньо приймають участь у метаболічних процесах в організмі людини може розглядатись як новітній напрямок фармакологічної корекції порушені, функціонального стану гепатоцитів. Тому амінокислотні препарати, до яких належить глутаргін (ТОВ „Фармацевтична компанія „Здоров'я”, Україна), привертають увагу як новий крок до оптимізації лікування АХП на різних стадіях її розвитку.

Складна біохімічна будова глутаргіну зумовлює широкий спектр його фармакодинамічних властивостей, що пояснюється реалізацією *in vivo* як індивідуальних особливостей основних діючих компонентів препарату - глютамінової кислоти і L-аргініну, так і їх взаєморегулюючою дією.

Активація процесів вільно-радикального окислення (ВРО) є одним з ключових механізмів ураження печінки при АХП. L-аргінін виявляється інгібітором як початкових, так і кінцевих стадій перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) завдяки здатності безпосередньо вступати в реакцію з

супероксидним аніон-радикалом, зв'язуючи синглетний кисень і гідроксильний радикал. Антиоксидантні і мембраностабілізуючі властивості виявляють метаболіти аргініну — пролін, сечовина, поліаміни, гуанідінови основи. Екзогенне введення L-аргініну інгібує процеси ВРО через NO-регулюючу систему, оскільки NO за умов патологічної активації ПОЛ виявляє саме антиоксидантні властивості; при цьому коротка тривалість життя убіологічній системі та незначний радіус дифузії зумовлює локальність його дії у межах утворення — в печінці. Глутамінова кислота і ряд її метаболітів здатні змінювати активність фосфорилази А2, сприяючи видаленню токсичних продуктів переокислених жирнокислотних залишків фосфоліпідів. Глутаргін як глутаматвмістка сполука активує синтез глутатіону і γ -аміно-масляної кислоти, сприяє активації глутатіонпероксидази, що беруть участь у детоксикації ліпідних перекисів. Через NO-механізм зменшує стресорну активацію ВРО за рахунок підвищення активності антиоксидантних ферментів і активації синтезу білків „теплого шоку” і відтворення захисних ефектів адаптації.

Значну роль у подальшому прогресуванні ХДЗП відіграють пригнічення детоксикуючої і білковосинтетичної функцій печінки, і, як наслідок, зниження здатності печінкової тканини до регенерації на клітинному і субклітинному рівнях. Застосування глутаргіну дозволяє зменшити ступінь ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на АХП, виявляє антиоксидантну дію та активуючий вплив на детоксикуючу функцію печінки за рахунок: 1) зменшення процесів токсичного гістопротеолізу завдяки мембраностабілізуючій дії і антиоксидантним властивостям; 2) стимуляції L-аргініном у пери портальних гепатоцитах карбоаміоїлфосфатсинтази — ферменту синтезу сечовини, а у первинних гепатоцитах, міоцитах, астроцитах — глутамініази — ферменту, який каталізує утворення нетоксичного глутаміну шляхом зв'язування аміаку з глутаміновою кислотою, збільшення аміакней і ралізуючої спроможності орні типового циклу синтезу сечовини (циклу Кребса-Гензслейта); 3)

активації глутамінсиптазної реакції за рахунок субстратної індукції шляхом додаткового введення глутамінової кислоти, яка шляхом зростання концентрації б-кетоглутарату із наступним накопиченням у тканині щавелевої кислоти створює умови для залучення до циклу Крбса-Гензелеїта молочної кислоти та інших недоокислених продуктів; 4) підновлення активності мікосомальних ферментів гепатоцитів системи цитохрому Р ; 5) завдяки структурній нормалізації гепатоцитів і інтенсифікації метаболічних властивостей (реакцій нейтралізації аміаку, ксенобіотиків, тощо).

Глутаргін здатний виявляти позитивний вплив на білковий обмін і процеси репарації печінкової паренхіми, оскільки L-аргінін займає одну з ключових позицій в процесах біосинтезу білків, амінокислот та їх похідних; приймає участь у первинному накопиченні клітинної енергії у вигляді креатинфосфату. З глутамінової кислоти шляхом переамінування або окислювального дезамінування утворюються кетокислоти, які стимулюють цикл трикарбонових кислот, продукуючи необхідну для синтезу білка енергію. L-аргінін підсилює активуючий вплив глутамінової кислоти, включаючись у цикл трикарбонових кислот через перетворення б-кетоглутарової кислоти; підвищує рівень активаторів білкового синтезу — сперміну та спермідину; стимулює активність Na^{+-} , K^{+-} АТФ-ази гепатоцитів, створюючи необхідні умови для білкового синтезу. Через NO-механізм L-аргінін активує гуанілатциклазу і АДФ-рібозилтрансферазу, опосередковано стимулюючи ферментативні процеси синтезу РН К і білків та реалізує вплив на мітохондріальне забезпечення шляхом дії на холінергічну ланку регуляції.

Гепатопротекторний вплив глутаргіну, а також стимуляція ним білкового обміну можуть пояснюватись дією на рівні ядерного апарату гепатоцитів. За умов токсичного ураження печінки створюється дефіцит нуклеотидів за рахунок пригнічення їх синтезу, який усувається внаслідок курсового застосування глутаргіну як джерела компонентів їх синтезу. Відомо, що ковалентна взаємодія вільних радикалів із ДНК. і ядерними

білками, а також дисоціація при цьому полірибосом і моносом у гепатоцитах призводять до порушень білкового синтезу в печінці. Виходячи з вищенаведеного, можливими механізмами фармакологічної дії глутаргіну є: здатність глутамінової кислоти стабілізувати полісомний профіль; покращення умов регенерації за рахунок нормалізації мікроциркуляції у паренхімі печінки, що також реалізується через NO як один з основних факторів регуляції судинного тону. Застосування глутаргіну в лікуванні АХП дозволяє корегувати адекватність рівня NO, підвищити ендотелійзалежну вазодилатацію в печінці, покращити портальний кровообіг.

Глутаргін здійснює позитивний вплив на ліпідний та пігментний обмін.; 1) сприяє відновленню процесів етерифікації холестеролу в печінці; 2) активує ключовий фермент біосинтезу холестеролу — оксиметилглутарил-КоА-редуктазу, активність якої за принципом зворотного зв'язку регулює вміст холестеролу в крові; 3) нормалізує рівень білірубінемії як за рахунок активації детоксикації, так і завдяки підсиленню секреторної функції гепатоцитів.

Встановлено, що навіть при мінімальному ступені активності запального процесу в паренхімі печінки має місце постійне утворення і накопичення колагену. Провідними аспектами прогнозу АХП є перехід ХГ у ЦП, а також прогресування захворювання з подальшим розвитком печінково-клітинної недостатності. Тому, ефективність лікування хворих на АХП безпосередньо залежить від впливу медикаментозних засобів на обмін сполучної тканини в печінці. Можливими шляхами реалізації позитивного впливу глутаргіну на обмін сполучної тканини печінки є: 1) інгібування процесів ПОЛ, а саме, зменшення в крові його продуктів, які є стимуляторами фіброгенезу; 2) здатність глутамінової кислоти гальмувати процеси фібротизації в печінці, можливими механізмами яких є перебудова її вуглецевого скелету та утворення проліну та оксипроліну, зростання вмісту в крові котрих за принципом зворотного зв'язку пригнічує колагенутворюючу функцію міофіброblastів; 3) шляхом підсилення продукції протеогліканів з

антиоксидантними властивостями та підвищення колагенолітичної активності плазми крові, гальмування неконтрольованого протеолізу; 4) збільшення екскреції метаболітів сполучної тканини із сечею.

Крім того, глутамат як складова препарату є компонентом ГАМК-ергічної системи мозку, яка входить до стреслімітуючих систем організму. Це також є надто важливим, особливо у хворих на АХП, враховуючи наявні порушення адаптаційних можливостей. Глутамінова кислота здатна прискорювати окислення і продукування мітохондріального сукцинату, що має позитивне значення при розвитку на фоні токсичного ураження печінки явищ вторинної енцефалопатії і відіграє провідну роль при АХП.

Узагальнені нами провідні патогенетичні механізми впливу глутаргіну при алкогольній хворобі печінки наведені на рисунку.

Мета дослідження - оцінка терапевтичної ефективності глутаргіну при АХП на стадії ХГ і ЦП та вивчення впливу препарату на стан детоксуючої і білковосинтетичної функцій печінки, резистентності гепатоцитів.

Матеріали і методи. Обстежено 28 хворих на АХП на стадії хронічного гепатиту з легким або помірним ступенем активності (І група) та 15 хворих на ЦП алкогольної етіології в стадії паренхіматозної субкомпенсації та судинної компенсації (ІІ група). У всіх обстежених хворих виключені вірусна етіологія ураження печінки (негативні ПЛ Р на HBV і HCV, відсутні в крові HBsAg, HBeAg, анти-HBe, анти-HBcIgM, анти-HCV) та ВІЛ-інфікування. Визначали вміст білірубіну, загального білка, протеїнограму, активність АлАТ, АсАТ, ГГТП у крові за загальноприйнятими методиками. З метою оцінки детоксуючої функції печінки вивчали активність аргінази крові (Храмов В.А., Листопад Г.Г., 1973) та вміст МС.М як інтегрального показника ендогенної метаболічної інтоксикації організму (Габриелян Н.И., Липатова В.И., 1984). Білковосинтетичну функцію печінки оцінювали за активністю орнітиндекарбоксилази крові (Храмов В.А., 1997). В крові досліджували вміст вільного оксипроліну (Тетянец С.С., 1985). Інтенсивність процесів ПОЛ оцінювали за концентрацією ТБК-реактивів (Стальная И.Д.,

Гаришвили Т.Г., 1977), стан антиоксидантної системи (АОС) - за активністю супероксиддисмутази (СОД) крові (Mirsa H.P., Fredovich J., 1972). Визначали відсоток перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) (Спиричев В.В. та співавт., 1979).

На фоні дієти - 5 столу по Певзнеру хворі на ХГ I групи отримували глутаргін за схемою: протягом перших 3-х діб внутрішньовенно крапельно по 50 мл (2 г) на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду 1 раз на добу з наступним переходом з 4-ї доби на пероральний прийом по 0,5 г 3 рази на добу; курс лікування до 8 тижнів.

Хворим на ЦП II групи рекомендовано дотримання режиму II-III з обмеженням фізичного навантаження, повна абстиненція, дієта - 5 стіл по Певзнеру, а також дезінтоксикаційна терапія (глюкозо-інсуліно-калієва суміш, сечогінні - спіронолактон - 100-200 мг/добу, лактулоза (дуфалак) - 60 мл/добу, ентеросорбенти (ентеросгель, мультисорб)). Крім того, хворим призначалось в/в крапельне введення глутаргіну по 50 мл 4% розчину (2 г) на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду із швидкістю 50-60 крапель за хвилину 2 рази на добу до 5 діб, з 6 по 10-ту добу в аналогічній дозі 1 раз, з наступним переходом на прийом по 0,5 г (2 таблетки) 3 рази на добу через 1 годину після їжі —до 2-х місяців.

Результати та їх обговорення. На 3-4-ту добу лікування хворих на ХГ астено-вегетативний синдром зменшився у 22 (78,6%), анорексія — у 10 (76,9%), нудота за наявності до лікування - у 14 (93,3%) осіб. На 14-й день від початку лікування астено-вегетативний синдром зменшився у 26 (92,9%), анорексія - у 11 (84,6%), нудота - у 15 (100%) хворих. Після лікування астено-вегетативний синдром суттєво зменшився у 16 (57,1%), був усунутий - у 12 (42,9%); нудота зникла у 14 (93,3%); відчуття важкості у правому підребер'ї зменшилось у 8 (61,5%); больовий синдром був усунутий у 6 (46,2%), суттєво зменшився — у 3 (23%), залишився без змін - у 4 (30,8%) хворих. Це може розцінюватись як клінічний еквівалент вираженої антитоксичної дії препарату. Встановлене зменшення відчуття важкості у

правому підребер'ї, розмірів печінки, її чутливості при пальпації у 20 (71,4%) хворих вказує на позитивну динаміку клінічних проявів захворювання і гепатопротекторні властивості препарату.

В результаті лікування вміст загального біліруоїну крові зменшився на 59,5% (до лікування $3,11 \pm 2,4$ мкмоль/л), прямої фракції - на 44%; нормалізацію рівня білірубінемії зареєстровано у 26 (92,9%) осіб. Активність АсАТ достовірно зменшилась на 75,8%, АлАТ — на 40%. При цьому зниження трансаміназної активності до субмежового рівня зареєстровано у 19 (67,9%) хворих. При курсовому лікуванні глутаргін виявляє антиоксидантний вплив, про що свідчить зниження в 6,7 рази вмісту ІБК-реактантів у крові. За цих умов підсилюється активність АОС -- активність СОД крові збільшилась у 2,8 рази; підвищується резистентність мембран гепатоцитів - зменшується ПГЕ в 1,2 рази. Вміст МСМ у крові хворих на фоні лікування зменшився ($0,22410,001$ проти $0,24510,002$ ум.од.; $p < 0,001$) і достовірно не перевищував показник норми; активність аргінази крові зросла на 59,5% ($1,1810,08$ проти $0,7410,07$ ммоль/год/л; $p < 0,001$), що свідчить про значне підсилення процесів детоксикації. Активність орнітиндекарбоксилази крові зросла на 64,4% ($1,4810,11$ проти $0,910,1$ нкат/л; $p < 0,001$), що відображає активацію процесів білкового синтезу. Вміст вільного оксипроліну в крові хворих знизився в 1,3 рази, що може розцінюватись як позитивний ефект глутаргіну на процеси обміну в сполучній тканині і колагеногенез.

Внаслідок лікування хворих на ЦП глутаргіном на фоні базисної терапії виявляється регресія і поступове усунення клінічних проявів захворювання. Так, на 14-й день від початку лікування у 10 (67%) хворих зменшився астено-вегетативний синдром, у 7 (50%) - анорексія, у 9 (60%) хворих — больовий абдомінальний синдром. Зменшення гепатомегалії, відчуття важкості у правому підребер'ї, її чутливості при пальпації встановлено у 6 (40%) хворих.

На фоні лікування вміст загального білірубіну крові зменшився на 42,3% (до лікування - 45,311,9 мкмоль/л). Активність АсАТ зменшилась на 31%, АЛАТ — на 23%.

Встановлений антиоксидантний ефект препарату, який виявляється у зниженні в 3,5 рази вмісту ТБК-реактивів за одночасного зростання в 1,9 рази активності СОД крові.

Вміст МСМ у крові хворих на ЦП на фоні лікування з включенням глутаргіну - зменшився (0,22910,001 проти 0,25510,002 ум. од.; $p < 0,01$). На фоні лікування активність аргінази крові зросла в 1,4 рази (0,7410,05 проти 0,5210,1 ммоль/год/л; $p < 0,05$), активність орнітиндекарбоксилази — в 1,5 рази (1,110,01 проти 0,7110,2 нкат/л; $p < 0,001$), що свідчить про підвищення детоксикаційної і біковосинтетичної функції печінки відповідно. Спостерігалась тенденція до зниження вмісту вільного оксипроліну крові в результаті лікування.

Висновки. Глутаргін виявляє високу терапевтичну ефективність у хворих на АХП на стадії хронічного гепатиту та цирозу печінки. Встановлено позитивний вплив препарату на провідні патогенетичні ланки ураження печінки при АХП. Перспективним є подальше вивчення механізмів дії амінокислотних препаратів у хворих на АХГ1, зокрема, їх впливу на процеси обміну сполучної тканини печінки як одного з провідних факторів прогресування хвороби, трансформації ХГ в кінцеву стадію — цироз печінки.