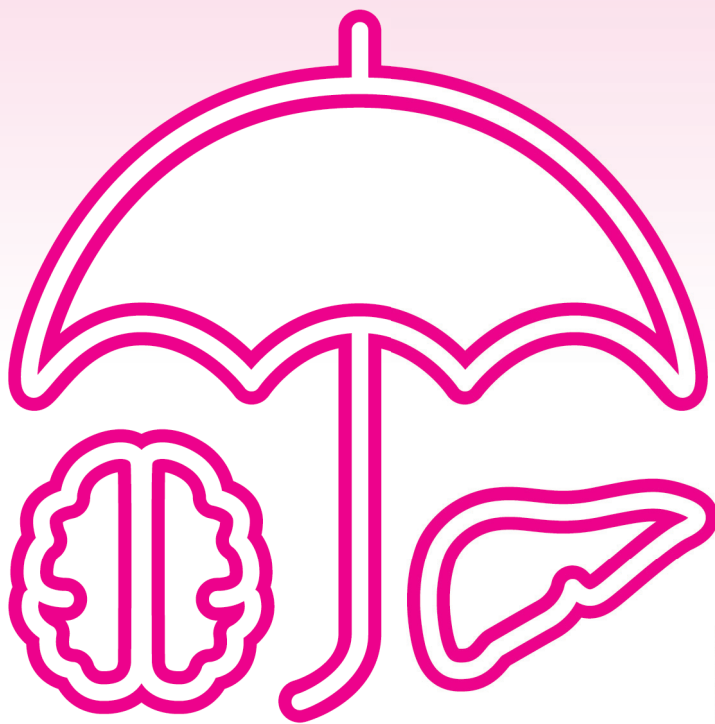


# Гепта-Мерц

L-орнітин-L-аспарат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ<sup>1,4</sup>



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки<sup>2-4</sup>
- Зменшує показники цитолізу печінки вже протягом п'яти днів<sup>1,5</sup>
- Знижує ступінь енцефалопатії<sup>2</sup>
- Оригінальний німецький L-орнітин-L-аспарат



1. Ермолова Т.В. и соавт., 2009. 2. Корсунская И.М. и соавт., 2008. 3. De Bandt J.P., Synober L.A., 1998; Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008. 4. Мається на увазі зниження печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно з Бурков С.Г. и соавт., 2010. 5. УДК 616.43:616-008.9:616.39 ЖАРІНОВА В.Ю., ІГРУНОВА К.М., БОДРЕЦЬКА Л.А., ЧИЖОВА В.П., САМОЦЬ І.А., БУТИНЕЦЬ Ж.С., ГАЛЕЦЬКИЙ А.Ю., БЕНКОВСЬКАЯ Н.М., ТАБАКОВИЧ-ВАЦЕБА В.А. ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ ЗАСТОСУВАННЯ ОРИГІНАЛЬНОГО L-ОРНІТИНУ-L-АСПАРТАТУ У ХВОРИХ З КОМПЛЕКСНОЮ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ.

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ГЕПА-МЕРЦ.** **Склад:** ампл.: 10 мл концентрату містять L-орнітину-L-аспарату 5 г; **саше:** 1 пакет містить L-орнітину-L-аспарату 3,00 г. Фармакотерапевтична група. Гепатотропні препарати. Код АТС А 05ВА 06. **Показання до застосування:** ампл.: 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.** Ампл.: 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-аспарату 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 (склянки води, чаю або соку). Розчин приймати всередину, 2-3 рази на добу. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2-3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепта-Мерц гранулату у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації амонію — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється у навіоловенозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбоаміотрансфери та карбоаміофосфатсинтети, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навіоловенозних гепатоцитах. При патологічних станах аспартат та дикарбоксилат містяться у навіоловенозних клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміну, рівень якого при цирозі печінки знижується 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 аспартат не притягують синтез сечо-

вини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знижує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалось покращення співвідношення розгалужених амінокислот до ароматичних. **Побічна дія.** При дотриманні рекомендованих доз Гепта-Мерц, зазвичай, добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, блювання. **Протипоказання.** Надчутливість 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 відпуску:** ампл.: 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 інструкції для медичного застосування препаратів. **Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах.**



# Амоній та хронічні захворювання печінки — нерозривний тандем

І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Анотація.** Хронічні хвороби печінки посідають одне з провідних місць серед захворювань органів травлення, перебіг яких на початкових стадіях у більшості випадків є субклінічним, що призводить до пізнього звернення пацієнтів за медичною допомогою та, як наслідок, прогресування захворювання до розвитку цирозу печінки. Ключовими клітинами печінки, які відповідають за відкладення позаклітинного матриксу у відповідь на гепатоцелюлярне пошкодження, є зірчасті клітини, дія яких, за даними досліджень *in vivo* та *in vitro*, активується під впливом амонію. Згідно з інформацією, отриманою з літературних джерел, при хронічних захворюваннях печінки виведення амонію знижується внаслідок порушення реалізації орнітинового циклу синтезу сечовини (головного шляху детоксикації амонію), а видалення амонію м'язами збільшується. Окремі автори наводять дані про те, що при знешкодженні надмірної концентрації амонію функція зірчастих клітин може відновлюватися, що свідчить про зворотність процесу. Відомим лікарським засобом, який запобігає гіперамоніємії шляхом збільшення синтезу сечовини, що свідчить про можливість його застосування у лікуванні осіб із хронічними захворюваннями печінки, є оригінальний L-орнітин-L-аспартат. Попри те, що цей препарат уже добре себе зарекомендував у лікуванні пацієнтів із цирозом печінки, печінковою енцефалопатією та печінковою недостатністю, сьогодні активно вивчають його вплив на перебіг НАЖХП.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, цироз печінки, печінкова енцефалопатія, L-орнітин L-аспартат.

## Вступ

Актуальною проблемою сучасної гастроентерології є хронічні хвороби печінки (ХХП), які посідають одне з провідних місць серед захворювань органів травлення та є причиною погіршення якості життя пацієнтів. У більшості хворих початок ХХП є безсимптомним, що не завжди дає можливість клініцистам вчасно діагностувати хворобу та призначити комплексну медикаментозну терапію. Це призводить до прогресування захворювання та розвитку цирозу печінки. Причинами розвитку ХХП є певний ряд етіологічних факторів, таких як вірусне ураження печінки (віруси гепатиту В та С), зловживання алкоголем, токсична дія ліків, наявність ожиріння, цукрового діабету 2-го типу чи дисліпідемії [1].

Однією з найпоширеніших ХХП є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), поняття якої включає стеатоз, що характеризується наявністю ознак жирової дистрофії печінки, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який супроводжується вираженою запальною інфільтрацією стромі та паренхіми печінки на фоні жирової інфільтрації гепатоцитів, стеатofіброз без порушення часточкової структури з розвитком фіброзу портальної стромі, який може в кінцевому підсумку прогресувати до стеатогенного цирозу печінки [2, 3]. Останніми роками НАЖХП розглядають як компонент метаболічного синдрому, розвиток якої пов'язаний з абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2-го типу, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією [4]. У літературі раніше зустрічалися дані про те, що при прогресуванні НАЖХП відмічали зростання рівня амінотрансфераз у сироватці крові або появу клінічних ознак захворювання печінки. Проте останнім часом зростає кількість доказів того, що у частки пацієнтів з метаболічним синдромом і печінковими проблемами в межах норми може відмічатися так званий тихий повільно прогресуючий перебіг НАЖХП, пов'язаної з жировою дистрофією печінки, яку можливо підтвердити гіс-

тологічно. Ці дані свідчать про те, що печінка — «мовчазний орган», оскільки НАЖХП може прогресувати без змін рівня печінкових ферментів, що може призводити до пізнього звернення пацієнтів за медичною допомогою [4].

## Патогенез розвитку та прогресування НАЖХП

Патогенез розвитку НАЖХП є багатофакторним, який сьогодні продовжує активно вивчатися провідними науковцями світу, що у майбутньому зможе відкрити нові перспективні патофізіологічні шляхи його лікування.

В основі сучасної концепції патогенезу НАЖХП лежить теорія множинних факторів (наявності резистентності до інсуліну, центрального ожиріння, факторів навколишнього середовища, порушень харчування та зміни кишкової мікробіоти, генетичних та епігенетичних факторів), які діють паралельно та синергічно в осіб з генетичною схильністю. Однією з найпоширеніших причин розвитку НАЖХП є високий рівень вісцерального жиру, який має здатність продукувати велику кількість гуморальних факторів, що впливають на накопичення жиру в гепатоцитах [5]. Жирова тканина має здатність секретувати велику кількість прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкіну-6), які пригнічують продукцію адипонектину, що знижує активність ферментів, які беруть участь у синтезі жирних кислот, що може бути однією з причин наявного взаємозв'язку між НАЖХП та ожирінням [6]. Вагомим фактором, який впливає на розвиток НАЖХП, є вживання великої кількості їжі з високим вмістом насичених жирів та холестерину та низьким вмістом поліненасичених жирних кислот [7]. Окрему увагу у визначенні причин розвитку НАЖХП слід приділити й вивченню генетичної схильності до захворювання, оскільки сьогодні науковці чітко виділяють наявність взаємозв'язку між окремими генами та розвитком стеатозу печінки [8].

Під впливом множинних факторів на фоні наявного ожиріння відзначається активація ліполізу, що призводить до надмірного надходження вільних жирних кислот у печінку та зумовлює посилене накопичення жиру в гепатоцитах з розвитком стеатозу печінки. Підвищене надходження вільних жирних кислот у клітини печінки характеризується утворенням активних форм кисню, активацією оксидативного стресу та розвитком гепатоцелюлярної дисфункції з наступним пошкодженням гепатоцитів, що в результаті призводить до загибелі клітин печінки шляхом апоптозу або некрозу. У відповідь на пошкодження гепатоцитів відзначається активація процесу фіброгенезу печінки шляхом відкладання білків позаклітинного матриксу високої щільності, які спотворюють архітектуру печінки та утворюють регенеративні вузлики. У розвитку фіброзу печінки важливе значення належить адипокінам, зокрема підвищенню рівня лептину та зниженню — адипонектину. Іншими факторами, які можуть спричинити фіброз при НАЖХП/НАСГ, є накопичення вільного холестерину в результаті збільшення його надходження з їжею та порушення клітинного гомеостазу холестерину в гепатоцитах. Відомі й дані про те, що прогресування НАЖХП/НАСГ пов'язано з розвитком дисбактеріозу, а саме збільшенням кількості грамнегативних бактерій протеобактерій та зменшенням співвідношення *Bacteroidetes* та *Firmicutes* [9].

### Роль амонію в патогенезі НАЖХП

Основним типом клітин, який відповідає за відкладення позаклітинного матриксу, є зірчасті клітини печінки, дія яких активується при вираженому гепатоцелюлярному пошкодженні, тому вони є ключовими клітинами в розвитку фіброзу, портальної гіпертензії та раку печінки. Ураження печінки супроводжується порушенням синтезу сечовини, що забезпечує знешкодження токсичного амонію, накопичення якого може призводити до розвитку печінкової енцефалопатії. Нові дані свідчать про зв'язок між НАСГ, зниженням експресії генів і функцією ферментів циклу сечовини, що призводить до гіперамоніємії та розвитку фіброзу. Механізм, ймовірно, пов'язаний з тим, що при накопиченні тригліцеридів у гепатоцитах розвивається стеатоз, який впливає на процес синтезу сечовини шляхом зниження експресії гена ферменту циклу сечовини, що призводить до зниження уреагенезу та подальшої гіперамоніємії [10]. В одному з досліджень продемонстровано, що патологічні концентрації амонію (50–300 мкм) впливають на роботу та структуру зірчастих клітин печінки, порушують внутрішньоклітинну гомеодинаміку, збільшують вираженість портальної гіпертензії та розвиток фіброзу печінки. При знешкодженні надмірної концентрації амонію функція зірчастих клітин може відновлюватися до нормального стану, що свідчить про зворотність процесу [11]. Підтвердженням цих даних слугує клінічне дослідження, в якому накопичення амонію в печінці виявлено у пацієнтів з НАЖХП або НАСГ. При цьому встановлено, що вміст амонію за результатами гістологічного фарбування тканини печінки добре корелював з тяжкістю НАЖХП. Однак, на думку авторів, необхідні подальші дослідження, щоб остаточно визначити роль накопичення амонію в прогресуванні жирової дистрофії печінки до НАСГ і цирозу [12]. Окремі дані також свідчать про те, що патологічні рівні амонію можуть викликати набряк клітин в астроцитах головного мозку, що є центральним патогенетичним механізмом розвитку печінкової енцефалопатії [10].

Тобто НАСГ призводить до зворотного зниження експресії та функції ферментів циклу сечовини, що зумов-

лює гіперамоніємію, яка спричиняє розвиток морфологічних змін зірчастих клітин печінки з подальшою активацією їх профіброзного та прозапального потенціалу в контексті НАСГ. Отже, знешкодження амонію може бути однією з терапевтичних мішеней у лікуванні НАСГ.

### Обґрунтування консервативних методів лікування НАЖХП та патогенетичного застосування L-орнітин-L-аспартату

При застосуванні консервативних методів лікування захворювання, які включають дієтотерапію та виконання регулярних фізичних навантажень, відмічається їх позитивний вплив на перебіг захворювання, що дозволяє зменшити вираженість метаболічних порушень (інсулінорезистентності, дисліпідемії), які характерні для цих пацієнтів. Відомі наукові дані про те, що дотримання низькокалорійної дієти сприяє зменшенню маси тіла, покращанню ліпідного профілю, нормалізації печінкових ферментів, зменшенню вираженості стеатозу та ознак запалення в печінці за результатами біопсії [7]. При виконанні аеробних фізичних навантажень також виявляють зниження вмісту жиру в печінці, що, на думку авторів, пов'язано з тим, що під впливом фізичних навантажень відмічається збільшення кількості мітохондрій скелетних м'язів волокон I типу, які відіграють важливу роль у процесі окиснення жирних кислот та окиснювальному фосфорилуванні [13].

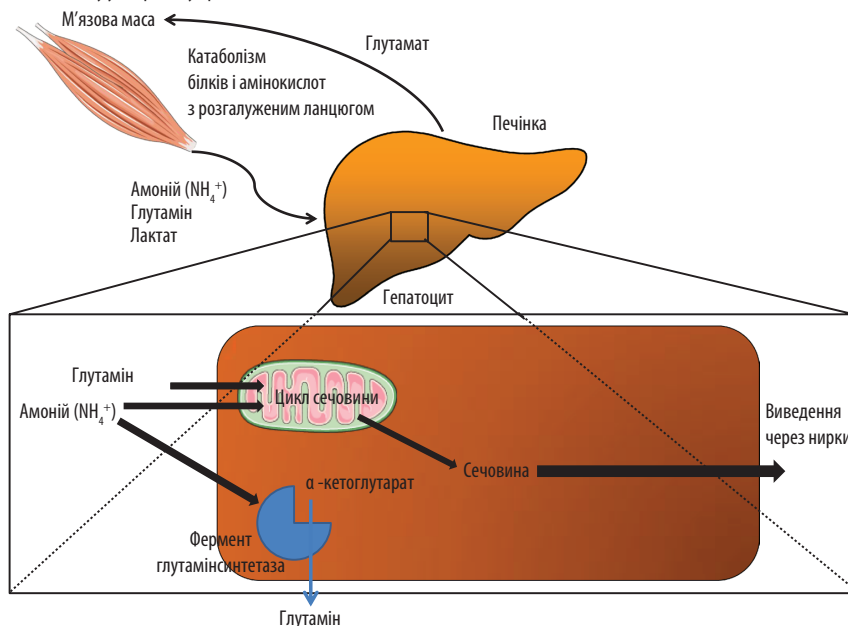
Однак порушення функції печінки у пацієнтів із НАЖХП/НАСГ супроводжується зміною процесу катаболізму та детоксикації амонію в гепатоцитах, що призводить до гіперамоніємії, вираженість якої зростає з розвитком печінкової недостатності. Згідно з даними F. De Chiara та співавторів (2020) зниження рівня амонію запобігає прогресуванню фіброзу печінки та забезпечує потенційне лікування НАЖХП [14]. Тому у цьому випадку доцільно було б призначити лікарський засіб, дія якого спрямована на знешкодження аміаку. Одним із таких препаратів на фармацевтичному ринку України є оригінальний L-орнітин-L-аспартат (**Гепта-Мерц** фармацевтичної компанії «Acino»). Основним показанням до призначення лікарського засобу є наявність у хворих цирозу печінки з латентною або вираженою печінковою енцефалопатією. З одного боку, механізм знешкодження аміаку при застосуванні оригінального L-орнітин-L-аспартату полягає в посиленні синтезу сечовини, з іншого — у підвищенні синтезу глутаміну за участю ферменту глутамінсинтетази (**рисунк**). Крім того, L-орнітин шляхом відновлення глутатіону може посилити антиоксидантний захист організму, а отриманий з L-аспартату оксид азоту може сприяти покращанню внутрішньопечінкового кровотоку. Як L-орнітин, так і L-аспартат, можуть поповнювати запаси  $\alpha$ -кетоглутарату, необхідного для процесу знешкодження амонію в печінці [15]. Тобто застосування L-орнітин-L-аспартату шляхом зниження рівня амонію у крові призводить до деактивації зірчастих клітин печінки, зниження їх контрактильності, підвищення активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS), що в цілому гальмує розвиток фіброзу печінки [12].

При вивченні ефективності L-орнітин-L-аспартату у хворих на ХХП (цироз печінки, стеатогепатоз, хронічний гепатит) встановлено, що застосування препарату супроводжувалося вираженим зниженням сироваткових рівнів аспаратамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ) і гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) (показників печінкового цитолізу). Вод-

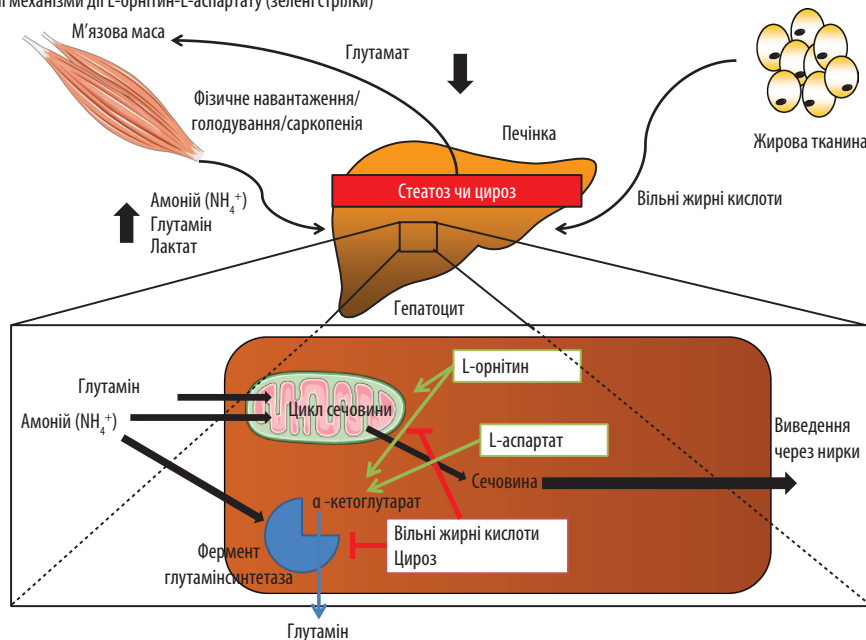
## Рисунок

Процес знешкодження аміаку в печінці та можливі мішені впливу L-орнітин-L-аспартату при НАЖХП

## А Процес знешкодження аміаку у здоровому організмі



## Б Можливі мішені впливу наявного стеатозу або цирозу печінки на процес знешкодження амонію (червоні стрілки) і передбачувані механізми дії L-орнітин-L-аспартату (зелені стрілки)



ночас у пацієнтів з ХХП (цироз печінки, стеатогепатоз, хронічний гепатит) спостерігали зменшення вираженості клінічних ознак печінкової енцефалопатії та втоми [16]. В іншому багатоцентровому відкритому рандомізованому дослідженні за участю 72 хворих застосування L-орнітин-L-аспартату перорально протягом 12 тиж привело до значного зниження рівня АЛАТ і тригліцеридів [17]. Схожі результати щодо впливу L-орнітину-L-аспартату на зниження активності печінкових ферментів та тригліцеридів разом зі значним покращенням результатів оцінки співвідношення даних комп'ютерної томографії печінки/селезінки при НАЖХП різної етіології спостерігали у дослідженні R.F. Butterworth, A. Canbay (2018) [15]. Проте зміни рівня печінкових ферментів не завжди відображають прогресування НАЖХП, тому необхідні подальші дослідження

в напрямку вивчення L-орнітин-L-аспартату у цієї групи пацієнтів. У нещодавньому дослідженні за участю 78 пацієнтів із НАСГ застосування L-орнітин-L-аспартату сприяло покращанню мікроциркуляції печінки за наявності фіброзу F<sub>0</sub>-F<sub>1</sub> стадій, підтвердженого за допомогою транзитної еластографії [18]. Сприятливий ефект L-орнітин-L-аспартату на перебіг НАЖХП різної етіології підтвердила робота R.W. Butterworth, A. Canbay (2018) [15], у якій зазначено, що 12-тижневе застосування препарату сприяло зниженню рівня АСАТ на 46,6%, АЛАТ — на 40,57% та ГГТП — на 60,82% при порівнянні з вихідними показниками, що свідчить про зменшення вираженості цитолізу у хворих, які отримували лікарський засіб (таблиця).

Отже, оригінальний препарат Гепа-мерц є потужним гепатопротектором та детоксикантом, який стрімко зни-



**Таблиця** Вплив L-орнітин-L-аспартату (форма для перорального застосування) на ферменти печінки у 463 пацієнтів із жировою дистрофією печінки

Показник	АсАТ	АлАТ	ГГТП
Початок терапії L-орнітин-L-аспартатом*	48,1±53,7	52,6±44,7	155,4±236,7
Закінчення терапії L-орнітин-L-аспартатом	25,7±16,1	39,2±36,5	60,9±56,3
Різниця, %	-46,60	-40,57	-60,82

\*9 г на добу протягом 60 днів, препарат Гепа-Мерц.

жує показники цитолізу гепатоцитів та сприяє знешкодженню та виведенню з організму токсичного амонію у хворих на хронічні захворювання печінки.

UA-HEME-PUB-032023-036

### Список використаної літератури

- Харченко Н.В. (2016) Хронічні захворювання печінки: гепатопротекторна фармакотерапія в умовах реальної клінічної практики. Сучасна гастроентерологія, 6: 70–75.
- Величко В.І., Колотвіна Л.І., Гур'єв А.М. та ін. (2014) Ожиріння й неалкогольна жирова хвороба печінки з позиції кардіоваскулярного ризику в практиці сімейного лікаря. Медицина транспорту України, 1: 79–82.
- Lombardo Y.B., Hein G., Chicco A. (2007) Metabolic syndrome: effects of n-3 PUFAs on a model of dyslipidemia, insulin resistance and adiposity. Lipids, 42: 427–437.
- Sorrentino P., Tarantino G., Conca P. et al. (2004) Silent non-alcoholic fatty liver disease—a clinical-histological study. J. Hepatol., 41(5): 751–757. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.07.010.
- Perseghin G., Bonfanti R., Magni S. et al. (2006) Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 291: 697–703.
- Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. (2006) Inflammation and insulin resistance. J. Clin. Invest., 116: 1793–1801.
- Sreenivasa B.C., Alexander G., Kalyani B. et al. (2006) Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J. Gastroenterol. Hepatol., 21: 191–198.
- Stefan N., Machicao F., Staiger H. et al. (2005) Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat. Diabetologia, 48: 2282–2291.
- Arab J.P., Arrese M., Trauner M. (2018) Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 13: 321–350.
- Thomsen K.L., De Chiara F., Rombouts K. et al. (2018) Ammonia: A novel target for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Med. Hypotheses, 113: 91–97. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.02.010.
- Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al. (2016) Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. J. Hepatol., 64: 823–833.

### Інформація про авторів:

Неміш Ірина Любомирівна — доктор філософії, кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.  
Ступницька Ганна Ярославівна — доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Неміш Ірина Любомирівна  
58003, Чернівці, 2-й пров. Герцена, 2/34  
E-mail: iranemish@ukr.net

- Gutiérrez-de-Juan V., López de Davallillo S., Fernández-Ramos D. et al. (2017) A morphological method for ammonia detection in liver. PLoS One, 12: e0173914.
- Wei Y., Rector R.S., Thyfault J.P., Ibdah J.A. (2008) Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. World J. Gastroenterol., 14: 193–199.
- De Chiara F., Thomsen K.L., Habtesion A. et al. (2020) Ammonia Scavenging Prevents Progression of Fibrosis in Experimental Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology, 71(3): 874–892. DOI: 10.1002/hep.30890.
- Butterworth R.F., Canbay A. (2018) Hepatoprotection by L-ornithine L-aspartate in non-alcoholic fatty liver disease. Dig. Dis. Basel. Switz., 17: 1–6.
- Grünger K., Lambert-Baumann J. (2001) Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in chronic liver diseases. Medizinische Welt-stuttgart, 52(7): 219–226.
- Tian L., Lu L., Tang C. et al. (2013) Aspartate-ornithine granules in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi Zhonghua Ganzangbing Zazhi Chin. J. Hepatol., 21: 528–532.
- Ermolova T., Ermolov S. (2018) Correction of intrahepatic microcirculation disorders by L-ornithine-L-aspartate at the chronic liver diseases patients. J. Hepatol., 68: 585–586.

## Ammonium and chronic liver diseases — the inseparable tandem

I.L. Nemish, H.Y. Stupnytska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Abstract.** Chronic liver diseases occupy one of the leading places among digestive diseases, the course of which in most cases in the initial stages is subclinical, which leads to late coming patients to hospitals and, as a result, the disease progression and the development of liver cirrhosis. The key cells of the liver responsible for the extracellular matrix deposition in response to hepatocellular damage are hepatic stellate cells. According to *in vivo* and *in vitro* studies the action of them is activated under the ammonium influence. According to the literature data, in chronic liver diseases, ammonium excretion decreases due to the implementation of the ornithine cycle of urea synthesis (the main path of ammonium detoxification), and the removal of ammonium by muscles increases. Some authors provide data that removing excess ammonium concentration can restore the function of hepatic stellate cells, which indicates the reversibility of the process. A well-known drug that effectively reduces the level of toxic ammonium is original L-ornithine L-aspartate, which prevents hyperammonemia by increasing the synthesis of urea, which indicates the possibility of using the drug in the treatment of chronic liver diseases. Although this drug has already proven himself well in the treatment of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, and liver failure, today its effect on the course of non-alcoholic fatty liver disease is being actively studied.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, L-ornithine L-aspartate.

### Information about the authors:

Nemish Iryna L. — Doctor of Philosophy, Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.  
Stupnytska Hanna Y. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

### Address for correspondence:

Iryna Nemish  
58003, Chernivtsi, 2-nd Herzen's lane, 2/34  
E-mail: iranemish@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 21.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 23.02.2023