

# Ларнамин<sup>®</sup> — «препарат сопровождения» у больных с ожирением на этапе снижения массы тела

Л.В. Журавлева,  
Т.А. Моисеенко

Харьковский национальный медицинский университет

**Резюме.** Исследовали системные эффекты длительного соблюдения пациентами с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) гипокалорийной диеты и влияния препарата Ларнамина с гепатопротекторной, анаболической, дезинтоксикационной активностью на переносимость гипокалорийных диет в течение длительного периода (6 месяцев). Обследовали 52 мужчин среднего возраста (45-59 лет), больных ожирением с признаками метаболического синдрома, у которых диагностировали НАЖБП. Группа А состояла из 27 пациентов, соблюдавших гипокалорийную диету. Группа больных В состояла из 25 пациентов, которые в течение 6 месяцев одновременно с соблюдением диетологических рекомендаций принимали перорально препарат Ларнамин<sup>®</sup> в виде саше в дозе 9 г в сутки. Программа обследования включала определение в сыворотке крови уровня инсулина, глюкозы (с вычислением показателя НОМА-IR), кортизола, тиреотропного гормона, общего холестерина (ХС), ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицеридов, микроальбумина в моче (МАУ). Проводилось ультразвуковое исследование почек, печени, желчного пузыря, щитовидной железы, толщины висцерального жира, периперитонеального жира, подкожного жира. Динамика жирового компартмента тела оценивалась с помощью антропометрической липидометрии - измерения толщины кожно-жировых складок в стандартных индикаторных зонах. Рассчитывали по антропометрическим данным относительную мышечную массу тела.

Длительная гипокалорийная диета у больных ожирением и НАЖБП сопровождается усугублением синдрома белковой недостаточности – снижается относительная масса мышечной ткани и переносимость физических нагрузок, появляются признаки атрофии скелетных мышц, кожи и ее придатков, развивается «энцефалопатия голодания» (слабость, недомогание, негативизм, снижение мотивации, физической и интеллектуальной работоспособности, неудовлетворенность сном). Сохраняется стойкая микроальбуминурия, гипоальбуминемия, повышение значений НОМА-IR, уровней кортизола, тиреотропного гормона, гипердислипидемия.

Соблюдение гипокалорийной диеты и одновременный прием саше Ларнамина по 9 г/сут оказывает ряд органотропных протекторных эффектов (нейро-, нефро-, гепато-, мио-, дерматопротективный). Ларнамин<sup>®</sup> уменьшал выраженность инсулинорезистентности с вторичной гиперкортизолемией и относи-

\* адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022, Україна.  
E-mail: lzburavlyova@mail.ru

## Оригінальні дослідження

тельным гипотиреозом. Использование Ларнамина повышает приверженность пациентов к диетическим ограничениям и двигательным нагрузкам.

**Ключевые слова:** ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, гипокалорийная диета, снижение веса.

Ожирение является глобальной проблемой здравоохранения и ассоциируется с разнообразными медицинскими, социальными и экономическими проблемами [1, 2]. Ожирение негативно влияет на здоровье и увеличивает риск неблагоприятных событий, развития ряда хронических, в том числе сердечно-сосудистых, заболеваний, некоторых видов рака и сахарного диабета [3-10].

Однако в последних масштабных метаанализах пришли к выводу, что индекс массы тела (ИМТ) не всегда является независимым фактором риска смертельного исхода [7, 11]. Оказалось, что умеренно выраженное ожирение может оказывать протективное действие на течение тяжелых заболеваний [12]. Существует даже гипотеза о «парадоксе ожирения» — умеренное увеличение ИМТ дает преимущество для выживания человека. Механизм феномена неизвестен — возможно, избыток жировой ткани действует как резервуар энергии, гормонов и противовоспалительных медиаторов, что превышает негативные физиологические последствия ожирения. Одним из возможных протекторных механизмов при ожирении является относительно большая масса мышечной ткани [13].

Отличительной чертой метаболических процессов у всех тяжелобольных, независимо от ИМТ, является катаболизм мышечных белков — после 1 недели в отделении интенсивной терапии пациент теряет до 10-20% массы скелетных мышц [14, 15]. Одновременно с потерей мышечной массы у тяжелобольных развивается нарушение чувствительности тканей к инсулину [16] и нарушение усвоения глюкозы тканями [17].

Стимуляция анаболических процессов требует повышенного потребления белка в комплексе с адекватным энергетическим обеспечением [18]. Существуют многочисленные исследования по стимуляции синтеза белка и коррекции белкового баланса с помощью введения комбинаций аминокислот [19-21].

Важным условием является принцип гипокалорийности питания пациентов с ожирением, поскольку избыток калорий приведет к трансформации белков в жировую ткань [22]. Низкокалорийное питание с высоким содержанием белка является предпочтительным вариантом для пациентов

с ожирением, поскольку способствует окислению эндогенных жиров [23, 24]. Повышенное потребление белка способствует анаболизму белка, но может привести к увеличению окисления аминокислот с образованием мочевины [20, 21].

Пожилым пациентам с тяжелым ожирением требуется более высокое содержание белка в гипокалорийной диете для достижения анаболической направленности метаболизма, чем более молодым пациентам — 2 г белка в сутки на 1 кг идеального веса тела. Но почечная дисфункция ограничивает количество белка, которое может быть безопасно усвоено пациентами с ожирением, и уровень азота мочевины в сыворотке крови повышается. Высокий риск развития азотемии является единственным негативным результатом низкокалорийной высокопротеиновой диеты у пожилых больных с ожирением [25].

Однако даже при хорошей мотивации часть пациентов, которым удастся длительное время соблюдать рекомендованную гипокалорийную диету и высокий уровень физической активности для «борьбы с ожирением», остается не такой уж значительной. Данное обстоятельство наглядно доказывает — технология коррекции избыточного веса не является идеальной и, возможно, требует фармакологической «сопровождающей» терапии.

Одна из наиболее очевидных «слабых» сторон гипокалорийного рациона — невозможность получить активацию липолиза без активации в той или иной степени протеолиза со всеми вытекающими последствиями. Теоретически устранить последствия гиперкатаболизма белка у быстро худеющих пациентов можно с помощью препаратов, корригирующих последствия отрицательного баланса азота, и использовать именно их в качестве «препаратов сопровождения» для пациентов, соблюдающих гипокалорийные высокопротеиновые диеты на фоне значительных физических нагрузок.

С 60-х годов прошлого века в медицинской практике активно применяются и хорошо изучены препараты, содержащие L-орнитин-L-аспартат (LOLA), который является стабильной солью двух природных незаменимых L-аминокислот: орнитина и аспарагиновой кис-

лоты. Обе аминокислоты играют ключевую роль в детоксикации аммиака и пролина, а также в биосинтезе полиаминов, необходимых для образования ДНК, репликации клеток и стимулирующих регенерацию печени [26].

В период с 1993 по 2000 год было проведено четыре крупные рандомизированные плацебо-контролируемые двойные слепые клинические исследования, посвященные анализу эффективности использования LOLA в лечении печеночной энцефалопатии [27]. Доказана возможность с помощью LOLA уменьшить гипераммониемию у пациентов с печеночной энцефалопатией [28].

По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в 250 медицинских центрах Германии, основанного на результатах лечения 1167 пациентов с циррозами, жировой дистрофией печени и хроническими гепатитами, была доказана высокая эффективность и хорошая переносимость LOLA при хронических заболеваниях печени. Препарат LOLA улучшил состояние пациентов с жировой дистрофией печени (снижение уровней АЛТ, АСТ и ЩФ приблизительно на 50%). Минимальная эффективная пероральная суточная доза LOLA, использованная в этом исследовании, составляла 9 г [29].

Использование LOLA у 47 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и метаболическим синдромом (первые 5 суток по 10 г препарата парентерально, затем до 6 месяцев по 9 г/сут перорально) сопровождалось уменьшением массы тела у 78% пациентов в среднем на 10 кг, снижением изначально повышенного уровня трансфераз, коррекцией показателей липидного обмена [30].

Использование препарата LOLA у 48 больных с НАЖБП в течение 4 недель перорально в дозе 3 г 3 раза в сутки привело к улучшению когнитивных функций ЦНС (памяти и внимания), т.е. к снижению явлений латентной печеночной энцефалопатии, а также к статистически достоверному снижению средних уровней трансаминаз на 50% [31].

Применение LOLA у пациентов с СД 2-го типа и сопутствующей НАЖБП (вначале внутривенно по 2 ампулы в течение 10 суток, затем — перорально по 3 г 3 раза в сутки через 1 час после еды в течение 4 недель) сопровождалось снижением показателей липидного обмена (холестерин,  $\beta$ -липопротеины, триглицериды, билирубин) на 20%, снижением гликемии натощак и постпрандиальной на 20% [32].

Препарат LOLA Ларнамин® (Фармак, Украина) присутствует на рынке с 2012 г.

**Цель исследования.** Исследование системных эффектов длительного (6 месяцев) приме-

нения препарата LOLA (Ларнамина, Фармак) с гепатопротекторной, анаболической, дезинтоксикационной активностью у пациентов с ожирением и НАЖБП на фоне гипокалорийной диеты.

## Материалы и методы

Исследование проводили на базе поликлинического, эндокринологического, гастроэнтерологического, кардиологического отделений КЗОЗ «Областная клиническая больница — центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова.

В группу обследованных были включены 52 мужчины среднего возраста (45-59 лет), больных ожирением с признаками метаболического синдрома по критериям IDF (2005), у которых диагностировали НАЖБП. Исключались больные с перенесенными ранее вирусными гепатитами и алкоголизмом, тяжелыми заболеваниями мочевыводящих путей и почек, органическими заболеваниями щитовидной железы. Контрольная группа состояла из 14 здоровых мужчин аналогичной возрастной категории.

Всем пациентам была назначена гипокалорийная диета (на 10-15% ниже оптимального калоража) с высоким содержанием белков (1,5 г/кг веса) и высокий уровень физической активности. При наличии показаний назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в индивидуально подобранной дозе [26].

Группы А и В формировались произвольным образом. Группа А состояла из 27 пациентов, соблюдавших гипокалорийную диету. Группа В состояла из 25 пациентов, которые в течение 6 месяцев одновременно с соблюдением диетологических рекомендаций принимали перорально препарат Ларнамин® саше в дозе 9 г в сутки.

Пациенты вели дневники самонаблюдения, где фиксировали количество приемов пищи, ее основные характеристики, динамику веса и другие доступные для самоконтроля клинические показатели. Ежемесячно проводился плановый осмотр врачом, курирующим программу. По завершении 6-месячной амбулаторной терапии больные обеих групп проходили контрольное детальное обследование, дизайн которого полностью повторял таковой стартового обследования.

Программа обследования включала определение в сыворотке крови уровня инсулина (ИФА-набор фирмы Diagnostic System Laboratories, США) с вычислением показателя НОМА-IR, кортизола (ИФА-набор фирмы «Алкор Био», РФ), тиреотропного гормона (ТТГ) иммунолю-

## Оригінальні дослідження

минесцентным методом (тест-система BRAHMS от Henning Berlin GMBH, Германия).

Определение уровня общего холестерина (ХС), ХС ЛПВП и ХС ЛПНП проводилось энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора Stat fax 1904 plus и тест-наборов фирмы Bio Merieux (Франция). Для определения содержания триглицеридов (ТГ) использовали тест-систему Sentinel (Италия). Глюкозу крови определяли глюкозооксидазным методом. Для диагностики микроальбуминурии (МАУ) использовали иммуноферментный метод Micral-Test фирмы Boehringer Mannheim (Австрия).

Ультразвуковое исследование почек, печени, желчного пузыря, щитовидной железы дополнялось исследованием жировой ткани с измерением толщины висцерального жира (ТВЖ — расстояние между передней стенкой брюшной аорты и задней поверхностью прямой мышцы живота), толщины периперитонеального жира (ТППЖ — расстояние между задней поверхностью белой линии живота и передней поверхностью печени), толщины подкожного жира (ТПЖ — расстояние между жиром и кожей).

Антропометрические исследования проводились с целью косвенной оценки состояния жировой и мышечной тканей. Измерялась с помощью калипера толщина кожно-жировой складки в индикаторных зонах (на передней поверхности плеча, на задней поверхности плеча, на передней поверхности предплечья, под нижним углом лопатки, на передней поверхности живота, на передне-внутренней поверхности бедра, на заднебоковой поверхности голени) с последующим вычислением их суммы. Определялась окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ).

Для косвенной оценки степени развития мышечной системы измерялись обхваты плеча, предплечья, бедра и голени с последующим расчетом абсолютной мышечной массы тела по формуле:  $M = L \times r^2 \times k$ , где  $M$  — массы мышечной ткани;  $L$  — длина тела в см;  $r$  — среднее значение радиусов плеча, предплечья, бедра, голени;  $k$  — константа, и относительной мышечной массы по формуле,  $ОММ = (M / \text{масса тела}) / \text{рост} \times 100\%$  [33].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Excel Microsoft.

## Результаты и их обсуждение

Соблюдение гипокалорийной диеты пациентами с ожирением в течение 6 месяцев сопровождается рядом клинических феноменов.

Целью всех программ коррекции веса является изменение структуры тела пациента — снижение количества жировой ткани, особенно абдоминальной локализации, и увеличение количества мышечной ткани.

Динамика жирового компартмента тела оценивалась с помощью антропометрической липидометрии — измерения калипером толщины кожно-жировых складок (КЖС) в стандартных индикаторных зонах. Данный метод позволяет получать непосредственную количественную информацию о состоянии жировой ткани недорогим, безболезненным и простым способом. В упрощенном варианте метод доступен и самим пациентам, что позволяет создать дополнительный мотивационный фактор в «борьбе с жиром» и использовать измерение толщины КЖС как метод самоконтроля эффективности процесса снижения веса.

В группе А не удалось достичь достоверного уменьшения показателей КЖС — их разброс был очень значительным, индивидуальные «достижения» по уменьшению жировых депо на периферии в группе в целом позволяют говорить лишь о тенденции к уменьшению жировых отложений (**табл. 1**). Иная ситуация в группе В: снижение величин КЖС в результате терапии было достоверным практически во всех индикаторных точках. Разница между группами была достоверной для точек, имеющих наиболее важное клиническое значение, — на передней поверхности живота и под нижним углом лопатки.

Анализ эхоскопических показателей выявил тенденцию к снижению толщины ПЖ, ВЖ, ППЖ с выраженным разбросом данных в группе по истечении 6-месячного интервала. В группе В удалось достичь достоверного уменьшения показателей толщины ПЖ, ВЖ, ППЖ и внутри группы до и после лечения, и между группами А и В. Особенно большое клиническое и прогностическое значение имеет достоверное уменьшение интраабдоминальных жировых отложений — висцерального жира и перинефрального жира.

Важнейшим объектом мониторинга была мышечная ткань и другие маркеры состояния белкового баланса у больных ожирением в динамике лечения (**табл. 2**). В группе А на фоне гипокалорийной диеты у большинства пациентов наблюдалась атрофия височной мышцы, атрофия мышц в области ягодицы, атрофия мышц бедра с функциональными ограничениями — затруднениями при подъеме по лестнице. Для пациентов данной группы типична невозможность выполнять физические упражнения в назначенном объ-

**Таблица 1.** Состояние жировой ткани у больных ожирением с НАЖБП в динамике лечения

Клинический показатель	Группа А, n=27		Группа В, n=25	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Антропометрическая липидометрия</i>				
Масса тела (кг)	101,3±3,4	95,6±5,2	104,8±3,4	85,1±4,2
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	33,9±1,01	30,1±1,12	34,9±1,18	26,5±1,07
ОТ (см)	112,5±4,8	105,5±6,8	115,9±4,1	89,5±3,6
ОБ (см)	108,6±3,9	101,4±5,6	109,9±4,5	92,3±2,1
КЖС передней поверхности плеча (мм)	17,24±0,92	15,54±2,11	18,32±1,07	6,11±0,4 <sup>н)</sup>
КЖС задней поверхности плеча (мм)	19,24±0,92	17,32±3,15	21,13±1,02	10,23±0,8 <sup>н)</sup>
КЖС передней поверхности предплечья (мм)	11,15±0,34	9,23±2,11	13,07±0,46	5,12±0,28 <sup>н)</sup>
КЖС под нижним углом лопатки (мм)	33,11±2,18	27,88±4,35	35,56±2,87	11,13±0,7 <sup>аб)н)</sup>
КЖС на передней поверхности живота (мм)	54,15±2,64	47,58±3,94	57,09±2,55	12,52±1,1 <sup>аб)н)</sup>
КЖС передневу-тренней поверхности бедра (мм)	29,54±2,11	24,11±3,67	23,98±2,54	16,02±1,5 <sup>аб)н)</sup>
КЖС заднебоковой поверхности голени (мм)	15,76±1,97	12,43±2,54	14,92±2,19	9,91±0,81
<i>Эхосоноскопическая липидометрия</i>				
Толщина ПЖ (мм)	48,73±12,48	40,38±19,22	51,18±11,15	20,13±4,32 <sup>аб)н)</sup>
Толщина ВЖ (мм)	72,32±7,24	69,83±10,15	74,05±9,41	45,11±5,17 <sup>аб)н)</sup>
Толщина ППЖ (мм)	37,43±9,14	34,92±14,45	39,11±8,06	15,62±4,32 <sup>аб)н)</sup>

Примечания: <sup>н)</sup> — разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении до и после лечения в каждой подгруппе;

<sup>аб)</sup> — разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

еме с достаточно высоким уровнем энерготрат — феномен снижения толерантности к физическим нагрузкам. Характерна выраженная мышечная слабость и одышка при умеренных физических нагрузках, которые ранее переносились удовлетворительно. Иногда (8 больных) наблюдался феномен сфинктерной несостоятельности — учащенные императивные позывы на мочеиспускание, запоры с увеличением продолжительности акта дефекации. Появлялись отеки и пастозность нижних конечностей (19 пациентов). Потеря жировой и мышечной ткани в сочетании с обеднением коллагенового каркаса дермы и подкожной клетчатки сопровождалась провисанием кожных складок на передней поверхности живота, образованием «крыловидной» складки в области

**Таблица 2.** Выраженность маркеров белковой недостаточности у больных ожирением в динамике лечения (n)

Клинический показатель	Группа А, n=27		Группа В, n=25	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мышечная слабость	4	27	6	3
Атрофия височной мышцы	5	22	5	0
Атрофия мышц в области ягодич	3	18	4	2
Атрофия мышц бедра	4	24	2	0
Затруднения при подъеме по лестнице	14	28	12	3
Отказ от физических упражнений	3	19	5	1
Провисание кожных складок	2	27	3	0
Сухость кожи	11	27	7	2
Ломкость волос	6	24	7	5
Пастозность конечностей	5	19	7	2
ОММ (%)	30,14±2,09	29,05±2,77	31,43±1,44	42,37±1,05 <sup>аб)н)</sup>

Примечания: <sup>н)</sup> — разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении до и после лечения в каждой подгруппе;

<sup>аб)</sup> — разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

трицепса. Кроме того, у больных группы А снижалась относительная масса мышечной ткани. Таким образом, гипокалорийная диета у больных ожирением и НАЖБП сопровождается усугублением синдрома белковой недостаточности.

Иная ситуация сложилась по результатам 6-месячной терапии у пациентов группы В: отсутствовали стигмы атрофии скелетных мышц, кожи и ее придатков, достаточная толерантность к физическим нагрузкам позволяла соблюдать рекомендуемый высокий уровень физической активности. Следует отметить отсутствие негативных косметических эффектов потери веса — сухости кожи, ломкости волос, провисания кожных складок, пастозности периферических тканей. Объективный характер произошедших изменений в состоянии белкового баланса подтверждает достоверный рост относительной массы мышечных тканей в группе В.

Одной из причин частого отказа от продолжения соблюдения гипокалорийных диет являются негативные эмоциональные и поведенческие изменения, появляющиеся на их фоне (табл. 3). «Вышли» из программы диетических ограничений вследствие нежелания соблюдать и далее рекомендуемый стиль питания в группе А 12 пациентов, в группе В — только 1 пациент.



## Оригінальні дослідження

**Таблиця 3.** Емоціональні та поведінкові особливості хворих ожирінням в динаміці лікування

Клінічний показувач	Група А, n=27		Група В, n=25	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальна слабкість	5	22	7	1
Емоціональний негативізм	4	19	5	2
Сниження мотивації	6	25	8	2
Сниження фізичної спроможності	7	25	5	1
Сниження інтелектуальної спроможності	4	15	6	3
Неудовлетвореність сном	6	21	3	0
Головні болі	5	11	8	3
Загальний дискомфорт	7	24	9	1
Прийми спокон	4	18	5	2
Епізоди гіперфагії	10	21	12	2
Відвернення до дієтичних продуктів	9	22	15	3
Нев'язливе бажання порушити дієту	8	16	9	1
Відмова від дієти		12		1

В групі пацієнтів, дотримувалися гіпокалорійної дієти без фармакологічної захисту (А), домінували процеси протеолізу, особливо м'язових тканин, з появою ознак порушення азотистого балансу — сукупності симптомів, обумовлених токсичним впливом надлишку азотсодержачих метаболітів на ЦНС. Даний симптомокомплекс практично ідентичний клінічній картині латентної фази печеночної енцефалопатії, в цій ситуації можливо застосувати термін «енцефалопатія голодання». Характерними були загальна слабкість, загальне недомогання, негативізм, зниження мотивації, зниження фізичної та інтелектуальної спроможності, неудовлетвореність сном. У багатьох пацієнтів з'являлися неясні нелокалізовані головні болі, відчуття важкості, «неясності» голови, відчуття «загального дискомфорту».

Типичним було порушення харчової поведінки — ранній анорексія в поєднанні з вечірній гіперфагією. Наблюдалося відвернення до рекомендуваних дієтичних страв, особливо постному м'ясі, постній рибі. Багато відзначали нев'язливе бажання вийти з режиму харчових обмежень з вживанням солодких, борошняних, жирних страв.

Вивчалися деякі гормонально-метаболічні показувачі крові хворих ожирінням в динаміці лікування (табл. 4). Зокрема слід звернути увагу на перевищуючі норму показувачі МАУ у пацієнтів з ожирінням та НАЖБП без супутніх захворювань нирок та сечовиводячих шляхів, що можна трактувати як раннє проявлення ангиопатичних феноменів метаболічного синдрому. Ще більше враження виробляє різнонаправлена динаміка показувача в порівнюваних групах в результаті терапії. В групі А показувач МАУ достовірно збільшувався по закінченні 6-місячного терміну — гіпокалорійна дієта в поєднанні з білковою недостатністю виконувала певний нефротоксичний ефект або, в будь-якому випадку, не запобігала нефротоксичному сценарію прогресування МС. Між тим в групі А показувач МАУ повертався до нормоальбумінурії — Ларнамін® забезпечував нефропротективну дію на фоні активації катаболічних процесів у худіючих.

Вихідно в обох групах рівень альбуміну сироватки крові був зменшений — синдром білкової недостатності обумовлений ожирінням,

**Таблиця 4.** Гормонально-метаболічні показувачі крові хворих ожирінням та НАЖБП (M±m) в динаміці лікування

Показувач	Більшість хворих ожирінням та НАЖБП, n=52	Більшість хворих ожирінням та НАЖБП, n=52	
		підгрупа А, n=27	підгрупа В, n=25
МАУ (мг/сут)	до лікування	112,3±2,6 <sup>к)</sup>	109,2±2,9 <sup>к)</sup>
	після лікування	166,5±4,2 <sup>к)л)</sup>	43,3±2,8 <sup>л);а-б)</sup>
Альбуміни (%)	до лікування	40,1±2,1 <sup>к)</sup>	41,4±2,3 <sup>к)</sup>
	після лікування	42,2±1,9 <sup>к)</sup>	59,6±0,64 <sup>л);а-б)</sup>
НОМА-ІR	до лікування	4,11±0,32 <sup>к)</sup>	4,25±0,21 <sup>к)</sup>
	після лікування	3,75±0,61 <sup>к)</sup>	2,12±0,31 <sup>л);а-б)</sup>
Кортизол (нмоль/л)	до лікування	512,3±6,4 <sup>к)</sup>	510,6±7,0 <sup>к)</sup>
	після лікування	489,6±9,6 <sup>к)</sup>	407,7±4,4 <sup>л);а-б)</sup>
ТТГ (нмоль/л)	до лікування	9,21±0,32 <sup>к)</sup>	8,79±0,59 <sup>к)</sup>
	після лікування	8,03±0,45 <sup>к)</sup>	3,23±0,31 <sup>л);а-б)</sup>
ТГ (ммоль/л)	до лікування	2,38±0,21 <sup>к)</sup>	2,41±0,28 <sup>к)</sup>
	після лікування	2,21±0,15 <sup>к)</sup>	1,29±0,13 <sup>л);а-б)</sup>
ХС (ммоль/л)	до лікування	6,79±0,18 <sup>к)</sup>	6,81±0,2 <sup>к)</sup>
	після лікування	6,35±0,21 <sup>к)</sup>	5,21±0,37 <sup>л);а-б)</sup>
ХС ЛПНП (ммоль/л)	до лікування	4,88±0,29 <sup>к)</sup>	4,95±0,23 <sup>к)</sup>
	після лікування	4,96±0,21 <sup>к)</sup>	3,18±0,21 <sup>к)</sup>
ХС ЛПВП (ммоль/л)	до лікування	1,09±0,04 <sup>к)</sup>	1,10±0,05 <sup>к)</sup>
	після лікування	1,12±0,06 <sup>к)</sup>	1,75±0,09 <sup>а-б)</sup>

Примітки: <sup>к)</sup> — різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показувачів контрольної групи; <sup>л)</sup> — різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні до та після лікування в кожній підгрупі; <sup>а-б)</sup> — різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні результатів терапії між підгрупами А та В.

и поражением печени, и неизвестной продолжительностью МАУ. В группе А гипоальбуминемия оставалась практически неизменной, в группе В происходил достоверный возврат к нормоальбуминемии, что можно считать важным моментом коррекции нутритивного статуса. Анализ уровня альбумина в сыворотке крови подтверждает активацию процессов протеосинтеза на фоне длительной терапии Ларнамином.

К началу терапии пациенты группы А и В имели клинические и лабораторные признаки инсулинорезистентности — индекс НОМА-IR превышал контрольные значения. К концу терапии у больных группы А чувствительность тканей к инсулину достоверно не улучшилась, а у пациентов группы В индекс НОМА-IR достиг контрольных значений. Косвенно об устранении (или существенном уменьшении) феномена инсулинорезистентности говорит устранение реактивной гиперкортизолемии, имевшей место на старте исследования в обеих группах.

Высокие уровни ТТГ описываются как феномен относительного гипотиреоза у пациентов с ожирением и отражают замедление окислительно-восстановительных процессов в организме, а также наличие грубых метаболических нарушений в печени и мышцах. У пациентов группы А уровень ТТГ достоверно не изменился — процессы конверсии тиреоидных гормонов в печени и мышцах не изменились. Нормализация уровня ТТГ у пациентов группы В обещает восстановление скорости окислительно-восстановительных процессов в тканях и защитит от возврата ожирения в будущем. Устранение относительного гипотиреоза в группе В сопровождалось устранением дислипидемии: содержание липидных фракций (ТГ, ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) достигало целевых для данного возраста значений. Однако гиполипидемический эффект комбинации Ларнамина и гипокалорийной диеты нельзя считать доказанным, поскольку часть пациентов принимали те или иные гиполипидемические препараты.

Даже при хорошей мотивации процент пациентов, которым удавалось длительно соблюдать рекомендованную гипокалорийную диету и высокий уровень физической активности, невысок. Традиционно к «отказникам» применяют психотерапевтические меры воздействия, направленные на эмоционально-волевую сферу пациентов, с целью повысить мотивацию к снижению веса. Нередко эти меры включают использование негативной информации о возможных катастрофических последствиях ожи-

рения — «информационный стресс» создает новую доминанту. Однако более гуманным способом преодоления проблемы отказа от пищевых ограничений может быть разработка методов медикаментозного сопровождения процесса коррекции веса, которые уменьшают негативные последствия гипокалорийных диет.

Гипокалорийная диета неминуемо сопровождается интенсивными катаболическими процессами. Одновременная редукция жирового и мышечного компартментов сопровождается симптомами эндогенной интоксикации. Интенсивные липолиз и протеолиз вызывают метаболические и клинические отклонения. Для «переключения» метаболических процессов в направлении управляемых липолиза и протеосинтеза с замещением жировой ткани мышечной необходим фармакологический регулятор с анаболическим эффектом.

## Выводы

1. Лечение больных ожирением с НАЖБП с применением Ларнамина и гипокалорийной диеты оказывает многовекторное клиническое действие в виде ряда органотропных протекторных эффектов (нейро-, нефро-, гепато-, мио-, дерматопротекторные).
2. Ларнамин® обеспечивает корректирующее действие на ряд метаболических и гормональных показателей — уменьшает выраженность инсулинорезистентности с вторичной гиперкортизолемией и относительным гипотиреозом.
3. Использование Ларнамина повышает приверженность пациентов к диетическим ограничениям и двигательным нагрузкам.

## Список использованной литературы

1. Yach D. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes / D. Yach, D. Stuckler, K.D. Brownell // *Nat. Med.* — 2006. — Vol. 12, № 1. — P. 62-66.
2. Runge C.F. Economic consequences of the obese / C.F. Runge // *Diabetes.* — 2007. — Vol. 56, № 11. — P. 2668-2672.
3. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity / F.K. Friedenberg, M. Xanthopoulos, G.D. Foster, J.E. Richter // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, № 8. — P. 2111-2122.
4. A prospective study of weight change and systemic inflammation over 9 years / A.W. Fogarty, C. Glancy, S. Jones [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 87. — P. 30-35.
5. Outcome of morbid obesity in the intensive care unit / M. Yaegashi, M. Zuriqat, S. Noack [et al.] // *J. Intensive Care Med.* — 2005. — Vol. 20. — P. 147-154.
6. Does body mass index affect infection-related outcomes in the intensive care unit? / R.L. Smith, T.W. Chong, T.L. Hedrick [et al.] // *Surg. Infect.* — 2007. — Vol. 8. — P. 581-588.
7. Oliveros H. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis / H. Oliveros, E. Villamor // *Obesity.* — 2008. — Vol. 16. — P. 515-521.

## Оригінальні дослідження

8. Short-term weight change and the incidence of diabetes in the midlife / D. Mishra, G. Carrigan, J. Brown [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 1418-1424.
9. Obesity and pulmonary complications in critically injured adults / L.A. Dossett, D. Heffernan, M. Lightfoot [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 134. – P. 974-980.
10. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis the Dallas Heart Study / R. See, S. Abdullah, D. McGuire [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 752-759.
11. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT Study / B.O. Asvold, T. Bjoro, T.I. Nilsen [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168, № 8. – P. 855-860.
12. Akinnsusi M.E. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis / M.E. Akinnsusi, L.A. Pineda, A.A. El Solh // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 151-158.
13. Mullen J.T. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery / J.T. Mullen, D.W. Moorman, D.L. Davenport // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 250. – P. 166-172.
14. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review / R.D. Stevens, D.W. Dowdy, R.K. Michaels [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1876-1891.
15. Reid C.L. Muscle wasting and energy balance in critical illness / C.L. Reid, I.T. Campbell, R.A. Little // *Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 23. – P. 273-280.
16. Burn injury impairs insulin-stimulated Akt/PKB activation in skeletal muscle / H. Sugita, M. Kaneki, M. Sugita [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 288. – P. E585-591.
17. Vanhorebeek I. Molecular mechanisms behind clinical benefits of intensive insulin therapy during critical illness: glucose versus insulin / I. Vanhorebeek, L. Langouche // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 23. – P. 449-459.
18. Short-term protein intake and stimulation of protein synthesis in stunted children with cystic fibrosis / V.G. Geukers, J.H. Oudshoorn, J.A. Taminiua [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81. – P. 605-610.
19. Amino acid administration to premature infants directly after birth / F.W. te Braake, C.H. van den Akker, D.J. Wattimena [et al.] // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 147. – P. 457-461.
20. Reynolds R.M. Achieving positive protein balance in the immediate postoperative period in neonates undergoing abdominal surgery / R.M. Reynolds, K.D. Bass, P.J. Thureen // *J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 152. – P. 63-67.
21. Effects of early amino acid administration on leucine and glucose kinetics in premature infants / C.H. van den Akker, F.W. te Braake, D.J. Wattimena [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2006. – Vol. 59. – P. 732-735.
22. Positive energy balance is associated with accelerated muscle atrophy and increased erythrocyte glutathione turnover during 5 wk of bed rest / G. Biolo, F. Agostini, B. Simunic [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 88. – P. 950-958.
23. Dickerson R.N. Hypocaloric enteral tube feeding in critically ill obese patients / R.N. Dickerson, K.J. Boschert, K.A. Kudsk // *Nutrition.* – 2002. – Vol. 18. – P. 241-246.
24. Dickerson R.N. Hypocaloric feeding of obese patients in the intensive care unit / R.N. Dickerson // *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care.* – 2005. – Vol. 8. – P. 189-196.
25. Dickerson R.N. Hypocaloric, high-protein nutrition therapy in older vs younger critically ill patients with obesity / R.N. Dickerson, T.L. Medling, A.C. Smith // *Jpn. J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2013. – Vol. 37, № 3. – P. 342-351.
26. Pharmacological study of L-ornithin L-aspartate / A. Shioya, K. Kuraisi, M. Kakimoto, Y. Tamama // *Jpn. J. Pharmacol.* – 1964. – Vol. 14. – P. 201-214.
27. Aspartate-ornithine granules in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial / L.Y. Tian, L.G. Lu, C.W. Tang [et al.] // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 2013. – Vol. 21, № 7. – P. 528-532.
28. Soares P.C. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment / P.C. Soares, A.C. Oliveira, J. Padovan // *Arq. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 46, № 3. – P. 241-247.
29. Грюнграфф К. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени / К. Грюнграфф, Й. Ламберт-Бауманн // *Сучасна гастроентерологія*. – 2008. – № 2. – С. 59-67.
30. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита / М.Ф. Осипенко, А.В. Редькина, Е.К. Бикбулатова [и др.] // *Consilium Medicum. Гастроентерология*. – 2010. – № 2. – С. 1-12.
31. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени / С.Г. Бурков, А.Г. Арутюнов, С.А. Годунова [и др.] // *Consilium Medicum. Гастроентерология*. – 2010. – Т. 12, № 8. – С. 43-47.
32. 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 (1). – С. 17-20.
33. Сергієнко Л.П. Спортивна метрологія: теорія і практичні аспекти: Підручник / Л.П. Сергієнко. – К.: КНТ, 2010. – 776 с.

(Надійшла до редакції 14.09.2015 р.)

## Ларнамін® – «препарат супроводу» у хворих з ожирінням на етапі зниження маси тіла

Л.В. Журавльова, Т.А. Моїсеєнко

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** Досліджували системні ефекти тривалого дотримання пацієнтами з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) гіпокалорійної дієти та впливу препарату Ларнамін® із гепатопротекторною, анаболічною, дезінтоксикаційною активністю на стерпність гіпокалорійних дієт протягом 6 місяців. Обстежили 52 чоловіків середнього віку (45-59 років), хворих на ожиріння з ознаками метаболічного синдрому, в яких діагностували НАЖХП. До групи А увійшли 27 пацієнтів, які дотримували гіпокалорійної дієти. Група В налічувала 25 пацієнтів, які протягом 6 місяців одночасно з дотриманням дієтологічних рекомендацій приймали перорально препарат Ларнамін® у вигляді саше в дозі 9 г на добу. Програма обстеження містила визначення в сироватці крові рівня інсуліну, глюкози (з обчислюванням показника НОМА-IR), кортизолу, тиреотропного гормону, загального холестерину (ХС), ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів, МАУ. Проводилось ультразвукове дослідження нирок, печінки, жовчного міхура, щитоподібної залози, товщини вісцерального жиру, периперитонеального жиру, підшкірного жиру. Динаміка жирового компартмента тіла оцінювалась за допомогою антропометричної ліпідометрії – вимірювання товщини шкірно-жирових складок у стандартних індикаторних зонах. Розраховували за антропометричними даними відносну м'язову масу тіла. Тривала гіпокалорійна дієта у хворих на ожиріння та НАЖХП супроводжується наростанням синдрому білкової недостатності – знижується відносна маса м'язової тканини і стерпність фізичних навантажень, з'являються ознаки атрофії скелетних м'язів, шкіри та її придатків, розвивається «енцефалопатія голодування» (слабкість, втомлюваність, негативізм, зниження мотивації, фізичної та інтелектуальної працездатності, інсомнія). Зберігається стійка мікроальбумінурія, гіпоальбумінемія, підвищене значення НОМА-IR, рівнів кортизолу, тиреотропного гормону, гіпердисліпідемія.



Дотримання гіпокалорійної дієти й одночасне приймання саше Ларнамину по 9 г/добу здійснює низку органотропних протекторних ефектів (нейро-, нефро-, гепато-, міо-, дерматопротективний). Ларнамін® зменшував вираженість інсулінорезистентності з вторинною гіперкортизолемією і відносним гіпотиреозом. Використання Ларнамину підвищує схильність пацієнтів до дієтичних обмежень та фізичних навантажень.

**Ключові слова:** ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпокалорійна дієта, зниження маси тіла.

## Larnamin® – «maintenance drug» in obese patients at the stage of weight loss

L.V. Zhuravlyova, T.A. Moiseyenko

Kharkiv National Medical University

**Summary.** The systemic effects of long-term hypocaloric diet in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) were studied as well as the influence of Larnamin medication, which possesses hepatoprotective, anabolic, detoxification properties on toleration of hypocaloric diet for a long period (6 months). A total of 52 middle-aged men (45-59 years) were examined, all of them were obese with signs of metabolic syndrome and confirmed NAFLD. Group A consisted of 27 patients on hypocaloric diet. Group B consisted of 25 patients who met dietary recommendations for 6 months and in the same time had taken Larnamin medication orally, sachets, dosage of 9 grams a day. The examination program included determination of serum levels of insulin, glucose (with the calcu-

lation of the HOMA-IR index), cortisol, thyroid-stimulating hormone, total cholesterol (TC), HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, and microalbumin in the urine. An ultrasonography of the kidneys, liver, gall bladder, thyroid gland was performed along with the calculation of visceral fat thickness, preperitoneal fat thickness, subcutaneous fat thickness. The dynamics of body fat component was assessed by anthropometric lipid measuring – evaluation of the skinfold thickness at the standard indicator zones. The relative lean body mass was calculated according to the anthropometric data.

Prolonged hypocaloric diet in obese patients with NAFLD is accompanied by worsening of the protein deficiency syndrome – reduction of the relative weight of muscle tissue and physical exercise tolerance, signs of atrophy of skeletal muscles, skin and its derivatives, development of «fasting encephalopathy» (weakness, malaise, negativism, decreased motivation, impaired physical and mental work capacity, insomnia). Also a persistent microalbuminuria, hypoalbuminemia, dyslipidemia, increased values of HOMA-IR index were found in such patients as well as elevated levels of cortisol and thyroid-stimulating hormone.

Compliance with hypocaloric diet and simultaneous reception of the Larnamin sachets 9 g/day has a number of protective effects (neuro-, nephro-, hepato-, myocardio-, dermatoprotective). Larnamin reduces the severity of insulin resistance with secondary hypercortisolemia and relative hypothyroidism. The usage of Larnamin improves patients' adherence to dietary restrictions and physical exercise.

**Keywords:** obesity, nonalcoholic fatty liver disease, hypocaloric diet, weight loss.