

INFORMACJA NAUKOWA

DOUSTNA POSTAĆ L-ORNITYNY L-ASPARAGINIANU
W LECZENIU MINIMALNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ:

RANDOMIZOWANE **BADANIE,**
Z PODWÓJNIE ŚLEPĄ PRÓBĄ,
KONTROLOWANE
PLACEBO (ALVARES-DA-SILVA ET AL., 2013)



L-ORNITYNY L-ASPARAGINIAN (LOLA): ZNACZNE ZMNIEJSZENIE NASILENIA OBJAWÓW...

Wprowadzenie

Patogeneza encefalopatii wątrobowej, zarówno objawowej (ang. *overt hepatic encephalopathy*, OHE), jak i utajonej (ang. *minimal hepatic encephalopathy*, MHE) jest taka sama. Kluczowym problemem jest zmniejszenie metabolizmu amoniaku, co prowadzi do neurotoksyczności, obrzęku astrocytów, procesów zapalnych w tkance nerwowej i upośledzenia funkcji neutrofilii. Konsekwencją są trudności w codziennym funkcjonowaniu i pogorszenie jakości życia (HRQoL) oraz zwiększona śmiertelność. Terapia z zastosowaniem L-ornityny L-asparaginianu (LOLA) ma na celu poprawę metabolizmu amoniaku i w efekcie zmniejszenie nasilenia objawów.

Poniżej prezentowane jest pierwsze randomizowane, kontrolowane placebo badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa LOLA w terapii utajonej (minimalnej) encefalopatii wątrobowej (MHE).

Badanie

Cel badania

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa doustnej postaci LOLA w leczeniu MHE.

Projekt badania

60-dniowe, prospektywne, randomizowane badanie, w którym pacjenci z MHE oraz współistniejącą marskością wątroby zostali włączeni do grupy otrzymującej LOLA (3 x 5g, p.o.) lub do grupy placebo.

Pacjenci

Do badania włączono 63 pacjentów z MHE. U 6 (9,52%) pacjentów krytyczna częstotliwość w badaniu za pomocą CFF (Critical Flicker Frequency) wynosiła mniej niż 39Hz. Stężenie amoniaku było podwyższone u 32 (50,8%) pacjentów, a 25% pacjentów miało nieprawidłowy ilościowy EEG (qEEG).

Rozkład wieku, płci, wykształcenia, wyników Child-Pugh (CP), testu łączenia liczb A/B (NCT-A/B), Digit Symbol Substitution Test (DSST), CFF oraz stężenia amoniaku był podobny w obu grupach na początku badania.

Wykonane testy

Pacjenci byli oceniani za pomocą testów psychometrycznych – NCT-A/B oraz DSST > 2 odchyłeń standardowych, CFF, qEEG, skali depresji Becka. Oceniano również stężenie amoniaku we krwi tętniczej oraz jakość życia zależną od chorób wątroby (Liver Disease Quality of Life - LDQoL).

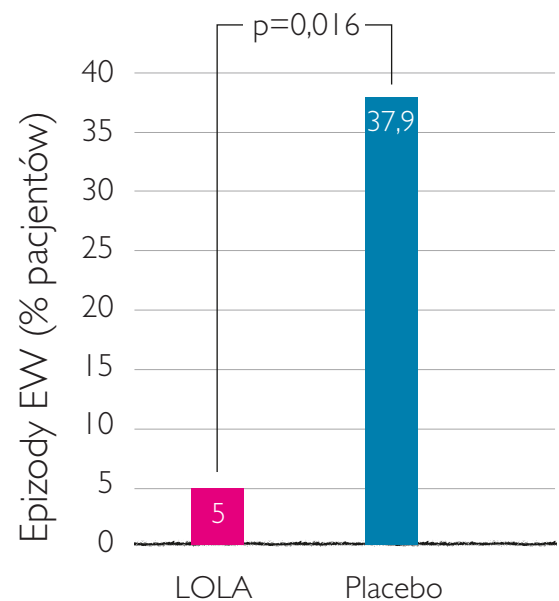
Pacjenci byli obserwowani przez 6 miesięcy po zakończeniu badania w celu dokonania oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem LOLA oraz profilaktycznego wpływu takiej terapii na wystąpienie epizodów klinicznie jawnej encefalopatii wątrobowej (OHE).

... I ZAPOBIEGANIE WYSTĄPIENIU KOLEJNYCH EPIZODÓW ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ

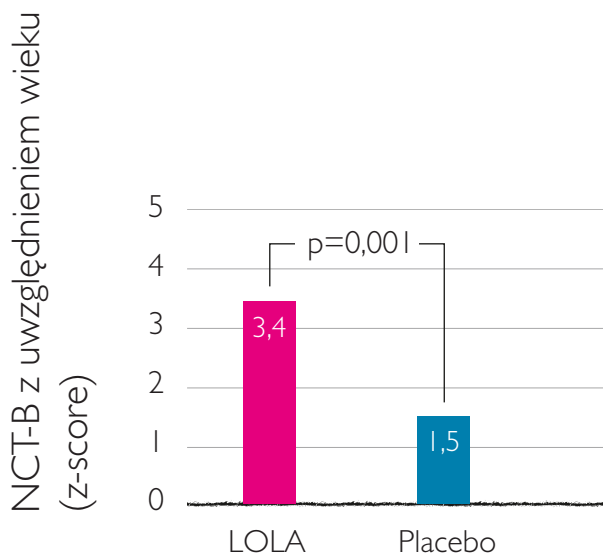
Wyniki

- Leczenie z zastosowaniem LOLA prowadzi do istotnej poprawy w zakresie:
 - NCT-B (z uwzględnieniem wieku pacjenta, z-score): $3,4 \pm 3,4$ vs. $1,5 \pm 2,3$; $p=0,01$
 - CFF: $42,2 \pm 5,8$ vs. $45,2 \pm 5,8$; $p=0,02$ biorąc pod uwagę wyniki uzyskane podczas pierwszej i ostatniej wizyty.
- Nie zaobserwowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych.
- W grupie pacjentów przyjmujących LOLA zaobserwowano również istotną poprawę w zakresie funkcji wątroby, ocenianej w skali Child-Pugh ($p<0,001$).

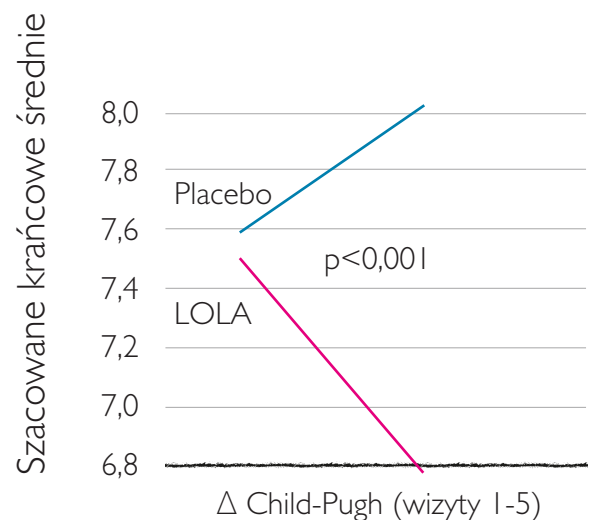
Istotnie mniej epizodów jawnej EW w grupie LOLA w ciągu 6-miesięcy po zakończeniu badania



Istotna poprawa w zakresie NCT-B w grupie LOLA



Szacowane krańcowe średnie parametru (CP)



LOLA MOŻE SKUTECZNIE ZAPOBIEGAĆ EPIZODOM JAWNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ (OHE) U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ ENCEFALOPATIA UTAJONĄ (MHE)

Ważne jest odpowiednie postępowanie terapeutyczne u pacjentów z minimalną encefalopatią wątrobową (MHE), ponieważ pacjenci ci mają problemy w codziennym funkcjonowaniu wynikające z zaburzeń koncentracji i pamięci oraz upośledzonej zdolności do prowadzenia pojazdów. MHE jest czynnikiem prognostycznym wystąpienia w przyszłości jawnej encefalopatii (OHE). Leczenie MHE może być problemem, gdyż nie ma obecnie konsensusu odnośnie do rekomendowanych leków, jak również do optymalnej dawki LOLA. Prezentowane tu badanie (podawanie LOLA przez 60 dni w dawce 3 x 5g) wykazało skuteczność LOLA w prewencji występowania epizodów OHE u pacjentów z MHE.

Hepa-Merz® – skrócona informacja o leku

Hepa-Merz® 3000 - granulatu do sporządzania roztworu doustnego

Skład: 1 saszetka (5g granulatu) zawiera 3g L-ornityny L-asparaginanu. **Wskazania:** Encefalopatia wątrobowa w przebiegu przewlekłych schorzeń wątroby, jak np. przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na ornitynę, asparaginan lub pozostałe składniki preparatu. Niewydolność nerek znacznego stopnia (stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 3 mg/100 ml). Zaburzenia metabolizmu aminokwasów biorących udział w cyklu mocznikowym, np. na skutek defektu enzymatycznego. Nietolerancja fruktozy. Ciąża i okres karmienia piersią (brak badań odnośnie bezpieczeństwa). **Ostrzeżenia:** Lek zawiera substancję barwiącą - żółcień pomarańczową (E 110), która może powodować reakcje alergiczne (w tym objawy astmy). Alergia tego typu jest szczególnie powszechna u osób uczulonych na kwas acetylosalicylowy. Stosując lek u pacjentów z cukrzycą, należy wziąć pod uwagę, że preparat zawiera 1,13g fruktozy w jednej saszetce, co odpowiada 0,11 jednostki chlebowej. Brak danych dotyczących stosowania leku u dzieci. Przed ewentualnym zastosowaniem leku u dzieci należy wykluczyć nietolerancję fruktozy. Długotrwałe stosowanie leku może powodować próchnicę zębów. Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być upośledzona w wyniku choroby, w leczeniu której stosuje się lek Hepa-Merz® 3000. **Działania niepożądane:** *Niezbyt często:* nudności, wymioty, ból żołądka, wzdęcia, biegunka. *Bardzo rzadko:* ból kończyn. Działania niepożądane przeważnie mają charakter przemijający i nie powodują konieczności odstawienia leku. **Dawkowanie i sposób podawania:** Doustnie: 1-2 saszetki 1-3 razy na dobę. Zawartość saszetki rozpuścić w szklance wody i przyjmować bezpośrednio po przygotowaniu. Przyjmować podczas lub po posiłku. **Dostępne opakowania:** 10 lub 30 saszetek. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Nr 8115, wydane przez Min. Zdrowia. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany na podstawie recepty (Rp).

Kwiecień 2014

Hepa-Merz® - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Skład: 1 ampułka (10 ml) zawiera 5g L-ornityny L-asparaginanu. **Wskazania:** Encefalopatia wątrobowa w przebiegu ostrych i przewlekłych schorzeń wątroby, jak np. stłuszczenie, marskość oraz hiperamonemia. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na ornitynę lub asparaginan. Niewydolność nerek znacznego stopnia (stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 3 mg/100 ml). Zaburzenia metabolizmu aminokwasów biorących udział w cyklu mocznikowym, np. na skutek defektu enzymatycznego. Ciąża i okres karmienia piersią (brak badań odnośnie bezpieczeństwa). **Ostrzeżenia:** Podczas stosowania dużych dawek leku należy kontrolować stężenie mocznika w surowicy i w moczu. Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być upośledzona w wyniku choroby, w leczeniu której stosuje się lek Hepa-Merz®. **Działania niepożądane:** *Niezbyt często:* nudności, wymioty (przeważnie mają charakter przemijający i nie wymagają odstawienia leku, ustępują po zmniejszeniu dawki lub zmniejszeniu szybkości wlewu). *Częstość nieznaną:* nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna. **Dawkowanie i sposób podawania:** W dożylnym wlewie kroplowym, w dawce 5-40 g/dobę w zależności od stanu klinicznego chorego. Przed podaniem zawartość ampułki rozpuścić w płynie do infuzji. Lek można podawać we wszystkich powszechnie stosowanych płynach infuzyjnych. Ze względu na ryzyko uszkodzenia żył nie należy rozpuszczać więcej niż 6 ampułek w 500 ml płynu. Maksymalna szybkość wlewu: 5g (1 ampułka)/godzinę. Nie podawać dotętniczo. Leku Hepa-Merz® nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi ze względu na brak badań dotyczących zgodności. **Dostępne opakowania:** 10 ampułek po 10 ml. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Nr R/3177, wydane przez Min. Zdrowia. **Kategoria dostępności:** Lek stosowany w lecznictwie zamkniętym (Lz).

Grudzień 2014

Pełna informacja o leku – patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Podmiot odpowiedzialny: Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt/Main, Niemcy.

Informacja naukowa: Tel. 22 / 252 89 55

Referencje: 1. Alvares-da-Silva MR et al. Hepatol Res. 2013 Sep 3. doi: 10.1111/hepr.12235. 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hepa-Merz® i Hepa-Merz® 3000.

Więcej informacji na stronie www.encefalopatia-watrobowa.pl