

ЭСПА-ЛИПОН В ЛЕЧЕНИИ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПЕЧЕНИ

А.С. СИРОТЕНКО, кандидат медицинских наук,
главный врач клиники ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины»,
г. Днепропетровск

В настоящее время метаболический синдром (МС) привлекает внимание врачей разных специальностей, что связано с полисиндромностью его проявлений. В 1998 г. решением рабочей группы ВОЗ МС дано определение как комплексу метаболических и гемодинамических нарушений, признаками которого являются инсулинорезистентность с гиперинсулинемией, снижение толерантности к углеводам и сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия с триглицеридемией, снижение уровня липопротеинов высокой плотности, нарушение гемостаза, артериальная гипертензия, а также висцеральное ожирение. МС широко распространен в популяции: его частота колеблется от 10,6 до 24 % [1]. Клиническое значение метаболических и гормональных нарушений, объединенных в рамках синдрома, обусловлено тем, что их сочетание резко ускоряет развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран.

Одним из главных органов-мишеней при МС является печень. Возможность развития патологических изменений печени у пациентов с МС описана давно. В 2003 г. Американской ассоциацией клинических эндокринологов неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) была признана одним из компонентов МС. Распространенность НЖБП составила в среднем 20–23 % [2]. В последние годы высказывается предположение, что патология печени предшествует развитию МС [3].

Печень, находясь на пути транспортно-потока пищевых компонентов липидной природы — жирных кислот и их эфиров, приносимых из тонкой кишки по воротной вене, регулирует их поступление в системную циркуляцию. Основными факторами внешней среды, влияющими на риск формирования НЖБП, являются гиперкалорийная диета, низкая физическая активность, возможно, избыточная бактериальная пролиферация в тонкой кишке, ассоциирующаяся с повышением уровня фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в печени [4].

Риск развития стеатогепатоза в большей степени коррелирует с избыточ-

ной массой тела, чем с употреблением этанола. Особое клиническое значение придается наличию абдоминального ожирения у пациентов с НЖБП. При значительном увеличении массы жировой ткани развивается каскад реакций, приводящих к инсулинорезистентности. Жировая ткань является основным источником целого ряда биологически активных веществ, к числу которых относятся: ФНО- α — ключевой медиатор инсулинорезистентности, вызывающий фосфорилирование субстрата-1 инсулинового рецептора; резистин — другой медиатор инсулинорезистентности; адипонектин — антагонист резистина; лептин — активатор бета-окисления жирных кислот и др. [5]. Среди многочисленных потенциальных медиаторов инсулинорезистентности, особую роль играют свободные жирные кислоты (СЖК) [6].

Инсулинорезистентность — основное метаболическое нарушение, лежащее в основе НЖБП [7]. При ее развитии в первую очередь нарушается баланс глюкозо-жирнокислотного цикла Рендла. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества СЖК, преимущественно в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности на этом уровне, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии. В свою очередь, гиперинсулинемия путем нарушения ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую инсулинорезистентность. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. В мышечной ткани, согласно гипотезе Рендла, СЖК, конкурируя с глюкозой, препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что также способствует развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии.

СЖК обладают как прямой (детергентный эффект, генотоксичность), так и опосредованной продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) токсичностью, приводящей к ингибированию K^+/Na^+ -АТФазы, угнетению

гликолиза, разобщению окислительного фосфорилирования [8]. При нарушении механизмов защиты от СЖК-опосредованной токсичности (связывающие белки, митохондриальное бета-окисление, антиоксиданты, альтернативные пути метаболизма СЖК в пероксисомах и микросомах) происходит прямое или индуцированное окислительным стрессом повреждение митохондрий и апоптоз или некроз гепатоцитов [9].

Окислительный стресс, в свою очередь, индуцирует воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов. Активированные местные воспалительные клетки продуцируют реактивный кислород, оксид азота, цитокины и эйкозаноиды. Развивается цитолиз, также опосредованный ФНО- α [6]. Гепатоциты с признаками стеатоза сами могут продуцировать прооксиданты. Это обусловлено активацией СYP2E1- и СYP4A-зависимого окисления избытка СЖК, приводящей к избыточному образованию реактивного кислорода (побочный продукт окисления) и формированию пула дикарбоксильных кислот, являющихся субстратом для бета-окисления.

Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени. Этим обеспечивается каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита. Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия «фиброгенез/фибролиз» с активацией фиброгенеза. С клинической точки зрения, это может стать причиной формирования цирроза печени.

Предполагается, что улучшение чувствительности к инсулину и уменьшение хронической гиперинсулинемии у лиц без клинических проявлений МС и НЖБП способны предотвратить клиническую манифестацию, а при развившихся клинических проявлениях — снизить тяжесть их течения. Снижение массы тела на 10–15 % от исходной сопровождается уменьшением массы висцеральной жировой ткани. Это, как правило, приводит к улучшению чувствительности к инсулину, уменьшению системной гиперинсулинемии, улучшению показателей липидного и углеводного обменов, снижению артериального давления.

Однако, применяя только немедикаментозные методы лечения (даже на фоне снижения массы тела и висцерального жира в том числе), не всегда удается компенсировать нарушения липидного и углеводного обменов и

уменьшить инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. С развитием современных представлений об окислительном стрессе и ПОЛ как об универсальном механизме повреждения клеток и тканей связано формирование новых подходов в лечении заболеваний дисметаболической природы.

С начала 50-х годов XX в. в фармацевтических справочниках появилась липоевая кислота — витаминоподобное вещество эндогенного происхождения. Выделение высокоочищенного энантиомера этой кислоты — α -липоевой кислоты (АЛК) и создание в 90-х годах XX в. на ее основе лекарственных препаратов позволило при минимальном риске побочных проявлений в десятки раз увеличить дозу АЛК и достичь принципиально новых или более выраженных лечебных эффектов. АЛК является коферментом, участвующим в окислительном декарбосилировании пировиноградной кислоты и α -кетокислот, и играет существенную роль в процессе образования энергии в организме. По характеру биохимического действия липоевая кислота приближается к витаминам группы В. В соответствии с современными представлениями, АЛК классифицируют как витаминоид. Ее биосинтез может осуществляться не только в бактериях и растениях, но и в высших организмах. В настоящее время вопрос, является ли АЛК незаменимой для человека, остается открытым [10].

Основными биологическими свойствами АЛК, обуславливающими ее применение в гепатологии являются:

- декарбосилирование α -кетокислот (энергообеспечение клетки и профилактика развития кетоацидоза);
- снижение концентрации жирных кислот, общего холестерина и его эфиров в плазме;
- антиоксидантный эффект (связывание свободных радикалов, свободного тканевого железа, восстановление глутатиона);
- подавление синтеза оксида азота гепатоцитами (профилактика и купирование реологических расстройств и сосудистых нарушений);
- радиопротективное действие.

Антиоксидантный эффект АЛК обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в ПОЛ). Антиоксидантный потенциал липоевой кислоты способствует более эффективной репарации молекул ДНК после повреждения в результате окислительного стресса [11].

Получены доказательства того, что АЛК не только обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом,

но и обеспечивает мощную поддержку работы других антиоксидантных звеньев в организме. В этом отношении ее протективное действие тесно связано с гомеостазом в системе глутатиона и убихинона. Благодаря свойствам АЛК восстанавливать запасы глутатиона, предотвращать повреждение митохондрий, высвобождение и гибель клеток, обусловленную воздействием ФНО- α , АЛК нашла широкое применение в гастроэнтерологии, эндокринологии, кардиологии.

Одним из первых препаратов АЛК, зарегистрированных в Украине, является Эспа-липон производства немецкой фармацевтической компании «Эспарма». Благодаря сочетанию перечисленных выше характеристик Эспа-липон по праву признается врачами многих специальностей как препарат выбора, особенно для коррекции дисметаболических нарушений печени.

Липоевая кислота участвует в процессах окисления СЖК в митохондриях, что, помимо энергообеспечения клетки, уменьшает содержание в ней субстратов для синтеза триглицеридов и тем самым предупреждает развитие жировой дистрофии печени. Было показано, что АЛК снижает накопление липидов в скелетных мышцах путем активации аденозинмонофосфат протеинкиназы (АМПК). АЛК уменьшает стеатоз печени и экспрессию регуляторно связывающего стерола протеина-1c (SREBP-1c), повышает фосфорилирование АМПК в печени и культуре печеночных клеток, ингибирует ДНК-связанную активность и транскрипционную активность протеина-1 и печеночного X-рецептора. Таким образом, АЛК предотвращает развитие и уменьшает проявления жировой болезни печени у больных с инсулинорезистентностью [12].

Применение Эспа-липона в терапии хронических активных гепатитов эффективно и имеет достоверное подтверждение как в отношении цитолитического синдрома, так и в отношении синдрома холестаза. Гепатопротективное действие проявляется в более быстром купировании диспептических явлений, нормализации активности трансаминаз, стабилизации мембран и уменьшении УЗИ-признаков повреждения печени. Сочетание Эспа-липона с интерферонотерапией приводит к повышению активности последней и смягчению побочных эффектов [13].

Вырабатываясь в повышенных количествах в условиях воспаления и токсинемии, ФНО- α вызывает программированную гибель (апоптоз) гепатоцитов и клеток Купфера. Инициация цитоплазматических реакций, приводящих к программированной

гибели клеток, сопряжена с развитием окислительного стресса, снижением содержания НАДФН⁺ и глутатиона, повреждением митохондрий. Эти изменения приводят к высвобождению цитохрома С и активации каскада сериновых протеаз, уже непосредственно вызывающих необратимые повреждения генома. Таким образом, процесс апоптоза, индуцируемый ФНО- α , зависит от антиоксидантного потенциала клетки. В эксперименте при введении АЛК, восстанавливающей запасы глутатиона, в культуру клеток, подвергаемую воздействию ФНО- α , предотвращаются повреждение митохондрий, активация сериновых протеаз, высвобождение цитохрома С и гибель клеток [14]. Было доказано, что АЛК, снижая содержание аммиака в крови, уменьшает проявления печеночной энцефалопатии у больных с гипераммониемией, обусловленной прямым портокавальным анастомозом. Положительный терапевтический эффект отмечен на 4–11-й день приема липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут. Благодаря липофильным свойствам АЛК может легко проникать через гематоэнцефалический барьер и нейтрализовать продукты перекисного окисления липидов в центральной нервной системе. В экспериментах на животных было показано, что АЛК предотвращает гибель нейронов при экспериментальной ишемии и последующей реперфузии. Это объясняется тем, что АЛК значительно повышает концентрацию глутатиона в нервной ткани, тем самым защищая нейроны от токсичных перекисей.

Оксид азота, активно продуцируемый клетками Купфера и гепатоцитами в условиях инфекционных и токсических воздействий, также обладает выраженным цитотоксическим и вазоактивным действием. АЛК подавляет синтез оксида азота гепатоцитами, что способствует улучшению периферического кровообращения [15].

Детоксифицирующее действие АЛК обеспечивает ее высокую эффективность при лечении отравлений гепатотропными ядами и грибами. Наличие тиоловых групп у АЛК может быть весьма эффективно использовано для защиты гемоглобина от целого ряда токсинов. Поэтому использование АЛК оказывает хороший терапевтический эффект при отравлении солями тяжелых металлов и при других интоксикациях. В редуцированной форме АЛК связывает ионы тяжелых металлов своими свободными тиогруппами и снижает, таким образом, их токсическое действие на редокс-системы.

Эспа-липон представлен в виде раствора для внутривенного введения

и таблетированной формы. Лечение начинают с внутривенного введения раствора Эспа-липона (в среднем 600 мг в сутки) в течение 2–4 недель. В дальнейшем переходят на поддерживающую длительную терапию препаратом в виде таблеток. Во время лечения необходимо строго воздерживаться от приема алкоголя, так как под его воздействием снижается терапевтическая активность АЛК [16]. Изучение фармакокинетических свойств АЛК в таблетках выявило дозозависимый эффект [17], а исследование биодоступности субстанции показало, что взаимодействие с пищей влияет на ее всасывание [18]. В связи с этим взрослым пациентам рекомендовано принимать таблетки Эспа-липона в разовой дозе не менее 600 мг за 30–45 мин до завтрака. Оптимальной считается доза Эспа-липона, составляющая 10–15 мг/кг веса. Вышеуказанные дозировки хорошо переносятся большими и не вызывают развития серьезных побочных эффектов.

Таким образом, благодаря своим биохимическим характеристикам Эспа-липон может рассматриваться как мощный фактор влияния на клеточный метаболизм на различных уровнях и терапевтический агент для лечения нарушений энергообмена и редокс-дисбаланса при заболеваниях печени.

Литература

1. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома // Кардиология. — 2004. — № 9. — С. 15-19.

2. Clark J.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United State // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 955-956.
 3. Shibata M., Kihara Y., Taguchi M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 2940-2944.
 4. Poonawala A., Nair S.P., Thuluvath P.J. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study // Hepatology. — 2000. — Vol. 32. — P. 689-692.
 5. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // C.M.A.J. — 2005. — Vol. 172(7). — P. 899-905.
 6. Bogomolov P.O. Abnormal hydrogen breath test in patients with NASH // AASLD single topic Conference Nonalcoholic steatohepatitis — NASH. — 2007. — P. 131.
 7. Gabriele I. Glucose Regulation of angiotensinogen gene expression // Am. J. Physiol. — 2001. — Vol. 281. — P. 795-802.
 8. Gabriele I. Hyperglycemia induces PAI-1 gene expression in adipose tissue by activation of the hexosamine biosynthetic pathway // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 160. — P. 115-122.
 9. Rao M.S. Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis // Semin. Liver Dis. — 2001. — Vol. 21. — P. 43-55.
 10. Packer L., Witt E.H., Trischler H.J. Alfa-Lipoic acid as a biological antioxidant // Free Radic. Biol. Med. — 1995. — Vol. 19 (2). — P. 227-250.
 11. Arivazhagan P., Panneerselvam C. Effect of DL — alpha-lipoic acid on

tissue nucleic acid contents in aged rats // Pharmacol. Res. — 2000. — Vol. 42 (3). — P. 223-226.
 12. Park K.G., Min A.K., Koh E.H. et al. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways // Hepatology. — 2008. — Vol. 48(5). — P. 1477-1486.
 13. Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л. и др. Метаболизм альфа-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 2. — С. 133-142.
 14. Панченко Г.Ю., Клименко Н.И., Гриднев А.Е. и др. Фармакодинамические эффекты эспа-липона при терапии хронических гепатитов // Экспериментальная и клиническая медицина. — 2003. — № 3-4. — С. 54-58.
 15. Pierce R.H., Campbell J.S. et al. Disruption of redox homeostasis in tumor necrosis factor-induced apoptosis in a murine hepatocyte cell line // Am. J. Pathol. — 2000. — Vol. 157 (1). — P. 221-236.
 16. Liang J.F., Akaike T. Inhibition of nitric oxide synthesis in primary cultured mouse hepatocytes by alpha-lipoic acid // Chem. Biol. Interact. — 2000. — Vol. 124 (1). — P. 53-60.
 17. Карлович Т.И., Ильченко Л.Ю. Альфа-липоевая кислота в гепатологии // Трудный пациент. — 2008. — № 11. — С. 12-14.
 18. Gleiter C.H., Schug B.S., Hermann R. et al. Influence of food intake on the bioavailability of thioctic acid enantiomers // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1996. — Vol. 50. — P. 513-514. □

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

№ 279 • 2009