

Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 21/1 (Додатковий) Грудень 2008 р.

Передплатний індекс – 35272

Т.И. Карлович, Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Л.Ю. Ильченко, Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, г. Москва

Альфа-липоевая кислота в гепатологии

В 1948 г. бактериологом Irwin C. Gunsalus во время исследования аэробных бактерий было отмечено прекращение их роста при отсутствии некоего соединения, которое вначале получило название пируват оксидантного фактора, а позднее, в 1951 г., после выделения в кристаллическом виде из экстракта говяжьей печени американским биохимиком Lester Reed с группой ученых и расшифровки его химической структуры в 1952 г. – α -Липоевой (тиоктовой) кислоты [19].

Основная функция липоевой кислоты (ЛК) – прямое участие в углеводном обмене, а именно в аэробном метаболизме продукта гликолиза – пирувата. ЛК является коферментом в окислительном декарбосилировании пирувиноградной кислоты до ацетил-КоА и α -кетоглутаровой до сукцинил-КоА (в цикле Кребса) [27]. Облегчая таким образом превращение молочной кислоты в пирувиноградную с последующим декарбосилированием последней, α -Липоевая кислота способствует ликвидации метаболического ацидоза.

Липоевая кислота играет важную роль в липидном обмене. α -Липоевая кислота обладает положительным липотропным действием, облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А (КоА) [31]. ЛК сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, понижает содержание холестерина и насыщенных жирных кислот в крови, предотвращая развитие атеросклероза. Кроме этого, ЛК мобилизует жир из жирового депо организма с последующей его утилизацией в энергетическом обмене. Усиливает усвоение аминокислоты глицин, синтез глюкозы и белка в печени.

Липоевая кислота может существовать в окисленной (-S-S-) и восстановленной (SH-) формах, благодаря чему реализуются ее коферментные и антиоксидантные функции (рис.).

Восстановленная форма дигидролипоевой кислоты (ДГЛК) служит донором электронов для восстановления других антиоксидантов (витамина С, витамина Е и глутатиона), а в условиях массивного окисления мембран ДГЛК осуществляет редикл витамина Е при

его истощении. α -Липоевая кислота повышает интра- и экстрацеллюлярный уровни глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови [10]. Пероральный прием α -Липоевой кислоты в дозе 150 мг/кг/сут в течение восьми недель значительно повышает уровень глутатиона в крови и печени крыс [12]. Такой эффект наблюдается за счет синтеза глутатиона, а не только за счет уменьшения его окисления. α -Липоевая кислота через восстановление в ДГЛК обеспечивает постоянное уменьшение содержания внеклеточного цистина и повышение внутриклеточного цистеина, являющегося составной частью глутатиона [15]. Дигидролипоеат вызывает также снижение внутриклеточной концентрации Fe^{2+} , предотвращая его участие в перекисном окислении липидов (ПОЛ).

α -Липоевая кислота и ДГЛК захватывают свободные радикалы: эффективно нейтрализуют пероксильный и гидроксильный радикалы, а также радикал кислорода. Более того, α -Липоевая кислота образует комплексы с марганцем, цинком, кадмием, свинцом, кобальтом, никелем и железом, выводит из тканей ртуть, медь и мышьяк [9, 20].

Все вышеперечисленные реакции лежат в основе протективного действия дигидролипоевой кислоты и обеспечивают ее лечебный эффект.

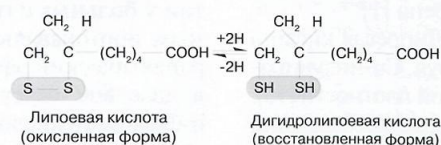


Рис. Окисленная и восстановленная формы липоевой кислоты

Клиническое применение α -Липоевой кислоты

Первое сообщение о терапевтическом применении ЛК сделал Coralussou Rauch на Международном симпозиуме по тиоктовой кислоте в Токио в 1955 году. Отмечен положительный эффект препарата в лечении заболеваний печени, печеночной комы, некоторых интоксикаций, в том числе алкогольной. В конце шестидесятых и в семидесятые годы проводились исследования, в которых α -Липоевую кислоту в виде внутривенных инъекций успешно применяли для лечения повреждений печени при отравлении грибами [25].

В последние два десятилетия прошлого столетия наблюдался повышенный интерес к свойствам α -Липоевой кислоты. Было показано, что окислительно-восстановительная пара α -Липоевая кислота/ДГЛК препятствует размножению вирусов [24], останавливает развитие катаракты [16], защищает почки от повреждения аминоклизидами [23], препятствует гибели тимоцитов и стимулирует образование Т-хелперов [20]. Кроме того, было показано, что α -Липоевая кислота уменьшает токсическое действие химиотерапевтических препаратов, применяемых при лечении рака, и защищает костный мозг от свободнорадикального повреждения при облучении [22].

В других исследованиях было продемонстрировано благоприятное действие α -Липоевой кислоты при сахарном диабете и синдроме X, что обусловлено усилением утилизации глюкозы и значительным снижением резистентности к инсулину [9].

Эффективность применения α -Липоевой кислоты в лечении диабетической периферической нейропатии подтверждено рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми испытаниями, такими как ORPIL (ORal PIlot, 1999) и SYDNEY (SYmptomatic Diabetic NEuropathY trial, 2003) [2, 26].

В настоящее время выпускается несколько препаратов, содержащих ЛК и различные ее соли (этилендиаминовую, трометамоловую, меглюминовую). Использование солей тиоктовой кислоты в растворах для внутривенного введения (имеющих нейтральную реакцию) позволяет уменьшить выраженность побочных явлений.

Применение α -Липоевой кислоты при заболеваниях печени

Применение α -Липоевой кислоты при заболеваниях печени началось в 50-60-е годы прошлого столетия [14, 18]. В России первыми о применении ЛК у больных хроническими диффузными заболеваниями печени сообщили А.С. Логинов и В.Е. Анисимов [29].

Основными биологическими свойствами α -Липоевой кислоты, обуславливающими ее применение в гепатологии являются:

- декарбокислирование 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);
- радиопротекторное действие.

Использование α -Липоевой кислоты при токсических заболеваниях печени

Токсические поражения печени могут быть вызваны лекарствами, алкоголем, ядами, металлами и пр. Благодаря свойствам ЛК восстанавливать запасы глутатиона, предотвращать повреждение митохондрий, высвобождение цитохрома и гибель клеток, обусловленную воздействием фактора некроза опухоли (TNF α), назначение α -Липоевой кислоты патогенетически обосновано при лечении токсических заболеваний печени. Наблюдение за мышцами с экспериментально вызванным системным мышлением выявило снижение активности таких антиоксидантов, как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион, глутатионпероксидаза и АТФаза, в группе нелеченных животных и практически нормальную их активность у мышей, получавших α -Липоевую кислоту [11]. В то же время нуклеарный фактор каппа В (NF κ ppaB) определялся в коре мозга и в ткани печени в группе мышей, леченных α -Липоевой кислотой.

Предварительное назначение ЛК в дозе 75 мг/кг/сут за 24 ч до внутривенного введения адриамицина крысам в эксперименте восстанавливало клеточную активность и таким образом значительно уменьшало гепатотоксичность адриамицина [15].

В другом наблюдении α -Липоевая кислота в дозе 100 мг/кг при пероральном применении предотвращала гибель крыс от смертельных доз ацетаминофена [1].

В случае повреждения печени медью, α -Липоевая кислота связывает Cu^{2+} в липопротеинах, ингибируя Cu -индуцированную пероксидацию липопротеинов низкой плотности [15]. α -Липоевая кислота также связывает Fe^{2+} , вытесняя белок или витамин С. Кадмий, мышьяк и ртуть имеют схожие механизмы повреждения клеток: ингибирование митохондриальных

ферментов, подавление синтеза белка и продукции свободных радикалов. Все три металла имеют сильный аффинитет к сульфгидрилсодержащим лигандам, таким как α -Липоевая кислота и глутатион, значительно снижая уровень последнего. Назначение α -Липоевой кислоты приводит к значительному изменению распределения этих металлов в ткани печени, повышая жизнеспособность клеток [15].

Индукцированные алкоголем поражения печени включают гепатоз, стеатогепатит, острый и хронический гепатит, цирроз печени.

Повреждающее действие алкоголя на печень опосредуется различными механизмами, но все они в конечном итоге приводят к образованию огромного количества свободных радикалов, индуцирующих перекисное окисление липидов клеточных мембран. Механизм защитного действия α -Липоевой кислоты при алкогольных поражениях печени связан со снижением концентрации токсических продуктов метаболизма этанола, увеличением соотношения НАДН/НАД, снижением пероксидации липидов, повышением синтеза глутатиона, приводящим к преобладанию активности антиоксидантных систем над процессами свободнорадикального окисления.

В клинических испытаниях, особенно интенсивно проводившихся в последние десятилетия прошлого века, использовались низкие дозы α -Липоевой кислоты — не более 300 мг в сутки. Однако даже в этих дозировках была показана эффективность α -Липоевой кислоты на всех стадиях алкогольной болезни печени. В настоящее время доказана безопасность более высоких доз α -Липоевой кислоты — до 1200 мг в сутки. Клиническое наблюдение за 61 пациентом с алкогольным гепатитом, проведенное Ю.А. Кравчуком и соавт. показали эффективность применения α -Липоевой кислоты (600 мг/сут) в комбинированной терапии алкогольного гепатита, проявляющуюся снижением выраженности жировой дистрофии гепатоцитов и индекса гистологической активности процесса [13].

α -Липоевая кислота в лечении хронических вирусных гепатитов

α -Липоевая кислота может быть рассмотрена как препарат первой линии в составе комбинированной противовирусной терапии (препараты α -ИФН + рибавирин при хроническом гепатите (ХГ) С; и с аналогами нуклеазидов — при ХГ В, а также в комбинации с гепатопротекторами в случае противопоказаний или неэффективности противовирусной терапии. Заслуживает внимания клиническое исследование, проведенное в Израиле, показавшее высокую эффективность антиоксидантов в монотерапии ХГ С [17]. Пятьдесят больных ХГ С получали ряд антиоксидантов *per os* ежедневно (глицирризин, силимарин, аскорбиновая кислота, α -Липоевая кислота, L-глутатион и α -токоферол), а также глицирризин, аскорбиновую кислоту, L-глутатион и В-комплекс внутривенно два раза в неделю в течение 20 недель. Нормализация активности аминотрансфераз отмечалась у 44% пациентов, снижение вирусной нагрузки более чем на один логарифм у 25%, улучшение гистологической картины (уменьшение ИГА более чем на 2 балла) у 36,1% больных.

Применение α -Липоевой кислоты при циррозах печени

Было доказано, что ЛК, 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 ЛК в дозе 600 мг/сут. Благодаря липофильным свойствам α -Липоевой кислоты может легко проникать через гематоэнцефалический барьер и нейтрализовать продукты перекисного окисления липидов в центральной нервной

системе. В экспериментах на животных было показано, что α -Липоевая кислота и ДГЛК предотвращают гибель нейронов при экспериментальной ишемии и последующей реперфузии. Это объясняется тем, что α -Липоевая кислота значительно повышает концентрацию глутатиона в нервной ткани, тем самым защищая нейроны от токсичных перекисей.

При инфекционном и токсическом поражении печени α -Липоевая кислота подавляет синтез NO гепатоцитами, что способствует улучшению периферического кровообращения [28].

Применение α -Липоевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)

НАЖБП включает стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени. Несмотря на различные этиологические факторы при НАЖБП, печеночная клетка отвечает на поражающие факторы однотипно. Вначале это мелкокапельный стеатоз или жировая дегенерация гепатоцитов, затем воспалительная инфильтрация и фиброз. При морфологическом исследовании ткани печени наблюдаются жировые депозиты, представленные в начале мелкими каплями жира (мелкокапельный стеатоз). Последние постепенно увеличиваются в размерах (среднекапельный стеатоз), сливаются и заполняют всю цитоплазму гепатоцита, нарушая цитоплазматическую структуру и смещая ядро на периферию клетки (крупнокапельный стеатоз). При разрыве мембран гепатоцитов происходит слияние нескольких жировых капель с образованием жировых кист. В дальнейшем наблюдается некроз гепатоцитов и воспалительно-клеточная инфильтрация как в портальных трактах, так и в дольках, перисинусоидальный фиброз. Липоевая кислота участвует в процессах окисления жирных кислот в митохондриях, что, помимо энергообеспечения клетки, уменьшает содержание в ней субстратов для синтеза триглицеридов и тем самым предупреждает развитие жировой дистрофии печени.

НАЖБП часто сочетается с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом и ожирением. Было показано, что α -Липоевая кислота снижает накопление липидов в скелетных мышцах путем активации аденозин монофосфат протеинкиназы (АМРК). К.Г. Park и соавт. [21] обнаружили, что α -Липоевая кислота уменьшает стеатоз печени и экспрессию регуляторно связывающего стеролпротеина-1с. α -Липоевая кислота повышает фосфорилирование АМРК в печени и культуре печеночных клеток, ингибирует ДНК-связанную активность и транскрипционную активность протеина 1 и печеночного X-рецептора. Таким образом, α -Липоевая кислота предотвращает развитие и уменьшает проявления жировой болезни печени у больных с инсулинорезистентностью.

Режим дозирования

Лечение по стандартной схеме начинают с внутривенного введения раствора α -Липоевой кислоты (600 мг в сутки) в течение 2-4 недель. В дальнейшем переходят на поддерживающую длительную терапию препаратом в виде таблеток. Внутрь назначают по 600 мг 1 раз в сутки. Таблетки принимают натощак, за 30 мин до завтрака, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Во время лечения необходимо строго воздерживаться от приема алкоголя, так как под его воздействием снижается терапевтическая активность α -Липоевой кислоты.

Вывод

Таким образом, α -Липоевая кислота, являясь естественным антиоксидантом, оказывает влияние на клеточный метаболизм на различных уровнях. Высокая эффективность, хорошая переносимость, отсутствие или малая

выраженность побочных эффектов являются факторами, определяющими ее выбор в лечении больных с хроническими заболеваниями печени, сахарным диабетом, при различных интоксикациях, поражениях периферической нервной системы.

Литература

1. Abdel-Zaher A.O., Abdel-Hady R.H., Mahmoud M.M. et al. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage. *Toxicology*. 2008 Jan 20; 243(3): 261-70.
2. Ametov A., Barinov A., O'Brien P. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. P. 770-776.
3. Anandakumar P.P., Malarkodi S.P., Sivaprasad T.R. et al. Antioxidant DL-alpha lipoic acid as an attenuator of adriamycin induced hepatotoxicity in rat model. *Indian J Exp Biol*. 2007 Dec; 45(12): 1045-9.
4. Bauer A., Harter T. et al. Alpha lipoic acid is an effective inhibitor of human immunodeficiency virus replication. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 722-4.
5. Berger V. et al. Influence of thioctic acid on the chemotherapeutic efficacy of cytophosphamide and vincristin sulfate. *Arzneim Forsch* 1983; 33: 1286-8.
6. Bustamante J., Slater A. et al. Antioxidant inhibition of thymocyte apoptosis by dihydrolipoic acid. *Free Radicals Biol Med* 1995; 19: 339-49.
7. Estrada D., Ewart H. et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid thioic acid. *Diabetes* 1996; 45: 1798-804.
8. Fuchs J., Schofer H. et al. Studies of lipoate effects on blood redox state in human immunodeficiency virus infected patients. *Arzeim Forsch* 1993; 43: 1359-62.
9. Gregus Z., Stein A. et al. Effects of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 114: 88-96.
10. Han D., Haddelman G., Marcocci L. et al. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cystine utilization. *Biofactors* 1997; 6: 321-338.
11. Jesudason E.P., Masilamani J.G., Jebaraj C.E. et al. Efficacy of DL-alpha lipoic acid against systemic inflammation-induced mice: antioxidant defense system. *Mol Cell Biochem*. 2008 Jun; 313(1-2): 113-23.
12. Khanna S., Atalay M., Laaksonen D.E. et al. Alpha-Lipoic acid supplementation: tissue glutathione homeostasis at rest and after exercise. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1191-1196.
13. Kravchuk J.A., Mekhtiev S.N., Uspenskii J.P. et al. Device laboratory and post-mortem parallels in alcoholic hepatitis during combined therapy using thioctic (alpha-lipoic) acid. *Klin Med*. 2004; 82(6): 55-7.
14. Loginov A.S., Isakova Z.S., Bakumenko M.S., Iutanova I.I. Treatment of chronic liver disease with lipoic acid. *Klin Med (Mosk)*. 1967 Aug; 45(8): 58-61.
15. Lyn Patrick. Mercury toxicity and antioxidants: part I: role of glutathione and alpha-lipoic acid in the treatment of mercury toxicity. *Alternative Medicine Review*. 2002. Vol. 7. № 6. p. 456-471.
16. Maitra I., Serbinova E. et al. Alpha lipoic acid prevents butathione sulfoximine-induced cataract formation in newborn rats. *Free Radicals Biol Med* 1995; 18: 823-9.
17. Melhem A., Stern M., Shibolet O. et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants: results of a phase I clinical trial. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Sep; 39(8): 737-42.
18. Moller E., Brinkmann W., Weber O. Treatment of chronic liver diseases with thioctic acid. *Med Klin*. 1967 Mar 10; 62(10): 380-4.
19. O'Kane D.J., Gunsalus I.C. Pyruvic acid metabolism: a factor required for oxidation by streptococcus faecalis. *J. Bacteriol*. 1948; 56: 499-506.
20. Ou P., Tristschler H. et al. Thioctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharm* 1995; 50: 123-6.
21. 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 Nov; 48(5): 1477-86.
22. Ramakrishnan N., Wolfe N., Catravas G. Radioprotection of hematopoietic tissues in mice by lipoic acid. *Radiat Res* 1992; 130: 360-5.
23. Sandhya P. et al. Role of DL alpha-lipoic acid in gentamycin-induced nephrotoxicity. *Mol Cell Biochem* 1995; 145: 11-7.
24. Scott B., Aruoma O. et al. Lipoic acid as antioxidants: A critical evaluation. *Free Radicals Res* 1994; 20: 119-33.
25. Zulik R., Kassay S. The role of thioctic acid in the treatment of Amanita phalloides intoxication. In: Faulstich H. et al., Eds. Amanita toxins and poisoning. Baden-Baden: Witzstroek, 1980: 192-196.
26. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alfa-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence front clinical trails. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 421-30.
27. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина. 1990. 528 с.
28. Козачок Н.Н., Селюк М.Н. Применение липоевой кислоты (берлитиона) в клинической практике // Мистецтво лікування. 2003. № 5. С. 75-77.
29. Подымова С.Д. Современные возможности клинического применения α -липоевой кислоты у больных хроническими заболеваниями печени. *Фармацевтический вестник*. 2005. № 11. С. 37-38.
30. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФармСервис, 2007. 1522 с.
31. Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Применение тиоктовой кислоты в гастроэнтерологии. *РМЖ* 2000. Том 8. № 15, 16.

«Трудный пациент», № 11, 2008 г.

еспа-ліпон

α – ліпоєва кислота

- Гепатопротектор
- Антиоксидант
- Детоксикант
- Джерело клітинної енергії



Гепатити

Інтоксикації (гострі та хронічні)

Полінейропатії