

α-Липоевая кислота как универсальный антиоксидант-гепатопротектор: патофизиологические предпосылки и результаты исследований

В условиях глубокого реформирования системы здравоохранения растет роль врачей общей практики – семейной медицины в скрининге, диагностике и лечении заболеваний гепатобилиарной системы. Остается актуальным поиск универсального и безопасного гепатопротектора для широкого применения в первичной медицинской сети. На эту роль претендует α-липоевая кислота (АЛК), которую иногда называют также тиоктовой, липоновой кислотой, витамином N, – витаминоподобное вещество с мощным антиоксидантным потенциалом и множественными метаболотропными эффектами. Результаты экспериментальных и клинических исследований демонстрируют, что лекарственные препараты на основе АЛК могут быть эффективным и безопасным средством метаболической фармакотерапии при острых и хронических заболеваниях печени, в патогенезе которых важную роль играют окислительный стресс и нарушения углеводно-липидного обмена.

Физиологическая роль, метаболические и антиоксидантные эффекты АЛК

АЛК является естественным метаболитом в организме человека. Она может синтезироваться в печени de novo из жирных кислот и аминокислоты цистеина, но в небольших количествах, поэтому необходимо ее поступление извне, особенно при патологии печени, когда синтез эндогенной АЛК угнетается. У больных хроническими диффузными заболеваниями печени содержание свободной АЛК в плазме крови снижено в 2–3 раза, вместе с тем сохраняется достаточно высокая способность гепатоцитов использовать липовую кислоту в качестве кофактора в окислительно-восстановительных реакциях. Также было установлено, что дефицит эндогенной АЛК сочетается с низким уровнем АТФ в плазме крови, а после проведения курса терапии АЛК содержание АТФ значительно повышалось (Логинов А.С. и соавт., 1989). Это обосновывает целесообразность назначения стандартизированных доз АЛК в виде лекарственных препаратов при заболеваниях печени.

Как кофактор комплекса митохондриальной АЛК участвует в регуляции углеводного и энергетического обмена клеток, является одним из важнейших компонентов системы антиоксидантной защиты в организме человека. АЛК и ее метаболиты принимают активное участие в окислительном декорбосилировании пирогликоновой, α-кетоглутаровой и других кетокислот, ингибируют глюконогенез, кетогенез и гликозилирование белков, активируют процессы утилизации глюкозы, уменьшают инсулинорезистентность, оказывая положительное корректирующее влияние на углеводный обмен (Goraca A. et al., 2011). Эти свойства очень важны в терапии метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, а также неалкогольной жировой болезни печени, которая сегодня рассматривается как один из причинных факторов и одновременно маркер системных нарушений углеводно-жирового обмена.

Известно положительное липотропное действие АЛК, обусловленное облегчением переноса ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А. АЛК сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, снижает содержание холестерина и насыщенных жирных кислот, предотвращая развитие атеросклероза. Практическое значение этих эффектов состоит в том, что АЛК может замедлять жировое перерождение печени и проявляет антиатерогенные свойства (Логинов А.С. и соавт., 1989).

Благодаря наличию двух тиоловых групп в молекуле АЛК сама по себе служит эффективной ловушкой для свободных радикалов и регулирует другие антиоксидантные системы организма: восстанавливает витамины С и Е, повышает уровень внутриклеточного глутатиона и кофактора Q₁₀. АЛК и ее восстановленная форма дигидролипоевая кислота оказывают антиоксидантный эффект как на мембранах клеток, так и в водорастворимых средах организма. АЛК защищает липиды мембран от перекисного окисления, изучено ее защитное действие в отношении перекисного окисления в митохондриях и микросомах. На сегодняшний день установлена ключевая роль окислительного стресса в развитии интоксикации, эндотелиальной дисфункции, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени. Поэтому антиоксидантные свойства АЛК находят точки приложения в патогенезе токсических поражений и хронических диффузных заболеваний печени (Goraca A. et al., 2011).

Таким образом, благодаря нормализации обменных процессов и восстановлению окислительно-восстановительного равновесия в гепатоцитах, АЛК противодействует повреждающим воздействиям на них различных токсических веществ и провоспалительных факторов, то есть оказывает гепатопротекторное действие.

Терапевтическое применение АЛК

Для клиницистов важно представлять параметры фармакокинетики и данные о безопасности препаратов АЛК, которые на сегодня достаточно хорошо изучены. В организме АЛК представлена R-изомером, а препараты АЛК содержат рацемическую смесь R-АЛК и S-АЛК. Абсолютная биодоступность при пероральном приеме 200 мг АЛК относительно внутривенного введения составляет 38% для R-формы и 28% – для S-изомера. При внутривенном введении различия концентрации в плазме R- и S-АЛК не обнаруживаются. Однократная доза 50–300 мг АЛК в таблетках полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте в течение 30–60 мин (Goraca A. et al., 2011).

Поскольку АЛК является естественным метаболитом, препараты на ее основе характеризуются широким терапевтическим спектром доз и высокой безопасностью. В клинических исследованиях перорально принятые дозы до 2400 мг/сут и внутривенное введение в дозе 600 мг/сут в течение 3 нед не вызвали серьезных побочных эффектов (Borcsa V. et al., 1999; Ghibu S. et al., 2009; Shay K.P., 2009). Длительный пероральный прием АЛК в дозе 1800 мг/сут (6 мес) также был безопасным (Ziegler D. et al., 1999).

Одним из первых препаратов АЛК, зарегистрированных в Украине, является Эспа-липон производства немецкой фармацевтической компании «Эспарма». Эспа-липон представлен в форме раствора для внутривенного введения в ампулах по 600 мг (24 мл) и 300 мг (12 мл), а также в таблетках по 600 мг АЛК, что позволяет проводить ступенчатую терапию и гибко дозировать препарат. Способ применения и дозировка подбираются в зависимости от патологии и степени тяжести пациента. Быстрое достижение и поддержание терапевтической концентрации АЛК обеспечивают внутривенные инфузии. Благодаря тому, что Эспа-липон выпускается в ампулах с двумя дозировками, возможно гибкое использование доз 600, 900, 1200 и максимальной 1800 мг/сут. Следует помнить, что в качестве растворителя для препарата в ампулах необходимо использовать изотонический раствор натрия хлорида. Инъекционный раствор АЛК не совместим с глюкозой и раствором Рингера. Для поддерживающей терапии удобен пероральный прием препарата. Хотя при невозможности проведения пациенту внутривенных инфузий, необходимую дозировку АЛК может обеспечить пероральный прием препарата. Эта возможность особенно актуальна в практике семейных врачей. В этом случае рекомендуется следующая схема приема – по 1 таблетке 3 раза в день (таблетки по 600 мг) в течение 14–21 дня, с последующим переходом на поддерживающий режим лечения (600 мг/сут).

Сфера применения Эспа-липона в гепатологии охватывает такие распространенные и социально значимые заболевания, как неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени, вирусные гепатиты, цирроз, а также промышленные и бытовые отравления, лекарственные поражения печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая проходит морфологические стадии жирового гепатоза и активного стеатогепатита, в большинстве случаев протекает в сочетании с такими патологическими состояниями, как сахарный диабет 2 типа, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, формируя картину метаболического синдрома. Для коррекции углеводно-липидного обмена в гепатоцитах и уменьшения воспалительных явлений в печени при НАЖБП патогенетически обоснована антиоксидантная терапия с применением АЛК. Положительное влияние АЛК на гликемический профиль и окислительный статус недавно было подтверждено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных сахарным диабетом 2 типа, которые получали АЛК в дозах от 300 до 1200 мг/сут (Porasuphatana S. et al., 2012). Уровень глюкозы крови натощак, содержание гликозилированного гемоглобина HbA_{1c}, а также маркеров перекисного окисления липидов, экскретируемых с мочой (изопропанов), дозозависимо уменьшались на фоне приема АЛК.

В исследовании ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction) назначение АЛК (300 мг/сут) в сочетании с блокатором рецепторов ангиотензина II ирбесартаном или в качестве монотерапии у пациентов с метаболическим синдромом достоверно уменьшало явления эндотелиальной дисфункции по результатам теста эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии, а также снижало уровни провоспалительных маркеров интерлейкина-6 и активатора плазминогена 1.

Многие исследователи отметили и клинические эффекты АЛК при заболеваниях печени. С конца 60-х годов α-липоевая кислота широко применялась при хронических гепатитах и циррозе печени в клинике факультетской терапии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (Бондарь З.А., Подымова С.Д.). В большинстве наблюдений заметно улучшалось общее состояние больных, уменьшались проявления интоксикации, интенсивность боли в правом подреберье, размеры печени. При функциональном исследовании отмечалось снижение уровня билирубина, холестерина плазмы крови.

Таким образом, положительные эффекты АЛК в отношении углеводно-жирового метаболизма, окислительного стресса и системного воспалительного ответа обосновывают применение препарата Эспа-липон как универсального гепатопротектора у пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП.

В следующем номере будут рассмотрены эффекты АЛК при алкогольной болезни печени, токсических и лекарственных поражениях, вирусных гепатитах.

Подготовил Дмитрий Молчанов

3

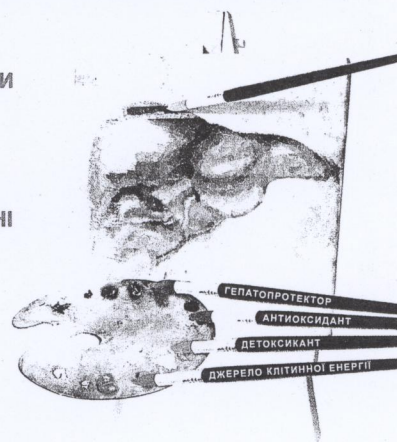
α-ліпоева (тіоктова) кислота

еспа-ліпон

ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ

ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

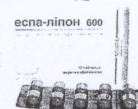
ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ
ІНТОКСИКАЦІЇ



Мистецтво
відновлення



еспа-ліпон ін'єкц., 600
Лік. засіб для внутрішньовенного введення



еспа-ліпон 600
Таблетки

esparma
www.esparma.com.ua