

Возможности и перспективы применения альфа-липоевой кислоты в клинической практике

Альфа-липоевая кислота является мощным антиоксидантом, что определяет возможность ее использования для лечения и профилактики широкого спектра заболеваний. Возможность с помощью альфа-липоевой кислоты влиять на воспаление, апоптоз, кровоток, эндотелиальную дисфункцию, активацию нейротрансмиттеров, метаболические процессы позволяет рассматривать ее препараты как потенциальные лекарственные средства в различных областях медицины.

Более полувека назад альфа-липоевая кислота была впервые выделена в кристаллическом виде из экстракта говяжьей печени американским биохимиком Л. Ридом, а вскоре был осуществлен ее синтез. Изначально она была известна как незаменимый кофактор для митохондриальных ферментов. Однако в последнее десятилетие было обнаружено, что альфа-липоевая кислота и промежуточный продукт ее обмена — дигидролипоевая кислота также обладают выраженными антиоксидантными свойствами.

Альфа-липоевая кислота — мощный антиоксидант, уникальность которого состоит в его способности растворяться как в жирах, так и в воде и функционировать как на мембране клетки, так и в цитоплазме. Данный эффект обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо, предотвращая его участие в перекисном окислении липидов. Получены доказательства того, что альфа-липоевая кислота 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.

Существование комплекса антиоксидантов, с которыми может взаимодействовать альфа-липоевая кислота, и ее способность поддерживать липидный и водный антиоксидантный статус являются важным аспектом для терапии и профилактики различных заболеваний, при которых отмечается дисбаланс окислительно-восстановительного статуса, таких как сахарный диабет, его осложнения, различные нарушения функции печени и др.

Кроме того, альфа-липоевая кислота — это кофактор, облегчающий превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней, что способствует ликвидации метаболического ацидоза. Содействуя образованию коэнзима А, она облегчает перенос жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления, что сопровождается уменьшением выраженности жировой дистрофии гепатоцитов, активацией метаболической функции печени и желчеотделения; ускоряет окисление жирных кислот, оказывая гиполипидемическое действие.

Роль окислительного стресса в развитии осложнений сахарного диабета

Согласно современным представлениям в развитии диабетического поражения периферических нервов основную роль играет окислительный стресс,

обусловленный при сахарном диабете избыточным образованием свободных радикалов, с одной стороны, и слабостью собственных антиоксидантных систем организма — с другой. В результате окислительного стресса развивается поражение клеточных структур, в том числе волокон периферических нервов, нарушается эндотелиальный кровоток из-за изменения эндотелия, сосудистой стенки и ухудшения реологических свойств крови. При этом в формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах ведущую роль играет блокада гексоаминового пути утилизации глюкозы с накоплением ее промежуточных продуктов обмена. Повышение их концентрации в крови запускает активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов избыточного гликирования белков, что приводит к нарушению эндотелий-зависимых реакций и функции структур нервных клеток. Причиной блокады обмена глюкозы является активация регенеративных полимераз, возникающая в ответ на разрушение митохондриальной ДНК одним из наиболее активных свободных радикалов — супероксидом, играющим ведущую роль в формировании поздних осложнений сахарного диабета.

Альфа-липоевая кислота и диабетическая полинейропатия

В результате метаболических и микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете возникает широкий клинический спектр невропатических нарушений: мононейропатии, множественные мононейропатии и полинейропатии с поражением соматических (чувствительных и двигательных) и автономных нервных волокон.

Диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия — самый частый вариант диабетической полинейропатии, который выявляется у более чем 50 % больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Клинически ДДПН проявляется позитивной и негативной невропатической симптоматикой. К позитивной симптоматике при ДДПН относят разнообразные сенсорные симптомы, беспокоящие больных и локализованные преимущественно в дистальных отделах ног, — стреляющая, ноющая боль, болезненное жжение, онемение, ощущение покалывания иголками и ползания мурашек, зуд, стягивания. К негативной симптоматике относятся проявления неврологического дефицита — снижение поверхностной и глубокой чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов, снижение силы с затруднением вставания и ходьбы на пятках.

Лечение диабетической полинейропатии прежде всего базируется на хорошем контроле гликемии. В исследова-

ниях влияния уровня гликемии на диабетическую полинейропатию показано, что длительное поддержание нормогликемии у больных сахарным диабетом приводит к увеличению активности собственной оксидантной системы, уменьшению выраженности оксидативного стресса и улучшению функции соматических и автономных нервов. Вместе с тем результаты проспективного исследования диабета в Великобритании (UKPDS) продемонстрировали, что тщательный контроль за уровнем сахара в крови возможен далеко не во всех случаях. Более того, даже у тех больных, у которых удается в достаточной степени контролировать уровень сахара, риск осложнений сохраняется на уровне 40–50 %.

Именно поэтому наряду с контролем сахара в крови важным звеном патогенетической терапии является применение альфа-липоевой кислоты, которая, проявляя мощное антиоксидантное действие, обеспечивает не только профилактику, но и лечение поздних осложнений сахарного диабета.

На сегодняшний день имеется достаточная доказательная база применения альфа-липоевой кислоты, подтверждающая ее высокую клиническую эффективность и безопасность применения при диабетической полинейропатии.

Альфа-липоевая кислота способна устранять невропатические синдромы при диабетической полинейропатии, такие как нарушение чувствительности, мышечная слабость, улучшение сердечного ритма и скорость нервной проводимости. Это было показано в плацебо-контролируемом исследовании NATHAN I, в котором изучались эффективность и безопасность длительного применения альфа-липоевой кислоты у больных с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией. В нем приняли участие 460 пациентов, рандомизированных на две группы: 1-я группа получала альфа-липоевую кислоту перорально в дозе 600 мг в сутки ежедневно в течение 4 лет; 2-я группа — плацебо. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и течению заболевания.

Первичным параметром исследования являлась разработанная Mayo Clinic шкала NIS(LL) + 7 тестов. Она включала в себя шкалу невропатических симптомов нижних конечностей NIS-LL, 5 электрофизиологических параметров, а также измерение частоты сердечных сокращений и оценку вибрационной чувствительности.

Анализ результатов исследования продемонстрировал значимое преимущество в группе, принимающей альфа-липоевую кислоту, показатели NIS(LL) + 7 тестов улучшились на 0,45 балла, тогда как в группе плацебо произошло ухудшение на 0,43 балла.

Статистически значимые различия были выявлены для невропатического дефицита: произошло уменьшение мышечной слабости на 0,05 балла в группе, принимающей альфа-липоевую кислоту, и ухудшение данного показателя на 0,04 балла в группе плацебо.

Показатели вариабельности ритма сердца и скорости нервной проводимости значительно улучшились у всех пациентов из группы альфа-липоевой кислоты. Уровень же нежелательных эффектов при приеме 600 мг альфа-липоевой кислоты соответствовал уровню плацебо.

Даже не столь длительное (4 года) назначение альфа-липоевой кислоты может обеспечить регресс невропатического дефицита и улучшение неврологической симптоматики при диабетической полинейропатии. Это было продемонстрировано в многоцентровом рандомизированном исследовании NATHAN II, проведенном с участием 32 центров в США, Канаде и Европе, в котором изучалась эффективность кратковременного лечения альфа-липоевой кислотой при диабетической полинейропатии. В исследовании приняли участие 477 пациентов, из которых 241 получал альфа-липоевую кислоту в дозе 600 мг парентерально, а 236 человек — плацебо. Были получены результаты, подтверждающие эффективность альфа-липоевой кислоты в виде уменьшения невропатического дефицита и симптомов диабетической полинейропатии: по шкале TSS разница с плацебо составила 24 %, по шкале NIS(LL) — 16 %. Во всех случаях были отмечены хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов.

У пациентов с умеренными проявлениями диабетической полинейропатии назначение альфа-липоевой кислоты способно устранить онемение и парестезии, улучшать нейромيوграфические показатели в виде улучшения скорости и потенциала проводимости по чувствительным нервам. В частности, это было показано в работе Г. Галстяна и соавт., проведенной на базе эндокринологического центра РАМН. В исследовании приняли участие 40 пациентов с умеренными проявлениями диабетической полинейропатии, из них 30 человек составили основную группу, получающую альфа-липоевую кислоту парентерально в дозе 600 мг в сутки в течение 3 недель с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата курсом 14 недель; в группу контроля вошли 10 человек, принимающих плацебо.

Улучшение в группе, получающей альфа-липоевую кислоту, было отмечено у 86 % пациентов через 10 дней от начала инфузионной терапии. При оценке симптомов по общей шкале симптомов отмечалось уменьшение парестезий и онемения в группе, принимающей альфа-липоевую кислоту. К концу исследования отчетливая положительная динамика по шкале невропатических симптомов была отмечена у 56 % пациентов основной группы.

При оценке электронейромиографии у пациентов основной группы отмечена положительная динамика при исследовании потенциала чувствительных волокон микронного нерва, а также увеличение скорости распространения возбуждения по инкронному нерву, что объективно

подтверждает улучшение функционирования периферической нервной системы.

Эффективность лечения также оценивалась непосредственно пациентами по 4-мерной шкале субъективных ощущений. Так, пациенты основной группы оценили эффективность следующим образом: очень хорошо — 18 % человек, хорошо — 66 %, удовлетворительно — 6 %. На очень хорошую переносимость в основной группе указали 6 % пациентов, хорошую — 72 %, удовлетворительную — 12 %. Таким образом, хорошую переносимость продемонстрировали 90 % пациентов, получавших альфа-липоевую кислоту.

Эффективность альфа-липоевой кислоты в терапии автономной диабетической полинейропатии

У пациентов при сахарном диабете нередко поздние осложнения в виде автономной диабетической полинейропатии, сопровождающейся нарушением сердечного ритма с возможным риском внезапной кардиальной смерти. Эффективность альфа-липоевой кислоты в терапии данной патологии в виде улучшения симптоматики и электрокардиографических показателей была продемонстрирована в исследовании, проведенном А.А. Сергиенко и соавт. В нем оценивалась вариабельность частоты сердечных сокращений и изменение интервала QT на электрокардиограмме у 41 пациента. Больных рандомизировали на две группы: на протяжении 2 недель 21 пациент (группа исследования) получал внутривенные инфузии альфа-липоевой кислоты, а затем в течение 6 недель осуществлялся пероральный прием препарата; группа контроля состояла из 20 больных, принимавших плацебо.

По завершении курса лечения было выявлено достоверное улучшение состояния автономной нервной системы наряду с сокращением длительности интервала QT в группе активного лечения.

Альфа-липоевая кислота и диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия относится к наиболее тяжелым и инвалидизирующим поздним сосудистым осложнениям сахарного диабета, как правило, связанным с макулярным отеком вследствие патологического накопления межклеточной жидкости, возникающего из-за нарушения целостности гематоретинального барьера. Это чревато значительным снижением остроты зрения, вплоть до полной слепоты.

Альфа-липоевая кислота способна замедлить прогрессирование снижения остроты зрения, нарушения контрастной чувствительности и возникновение макулярного отека при диабетической ретинопатии, что было подтверждено в исследовании Т.Ю. Демидовой и соавт. Исследователями были сформированы 2 группы: 1-я группа (наблюдения) включала 32 пациента, которые в течение 2 лет помимо базисной сахароснижающей терапии ежедневно принимали 600 мг альфа-липоевой кислоты, 2-я группа (контроля) состояла из 15 пациентов, получавших стандартную терапию.

Исследование проводилось до лечения, каждые 6 месяцев и после 2 лет терапии. В 1-й группе у 78,1 % пациентов на фоне проведенной терапии острота зрения оставалась стабильной: до лечения с коррекцией — $0,81 \pm 0,50$, в конце исследования этот показатель составил $0,74 \pm 0,06$. Ухудшение наблюдалось в 21,8 % случаев. Во 2-й группе у 66,6 % пациентов острота зрения осталась на

прежнем уровне, а у 33,3 % произошло ухудшение на 0,2 дптр и более. Если в начале исследования острота зрения с коррекцией составила $0,84 \pm 0,03$, то в конце произошло ее снижение — $0,68 \pm 0,05$. Таким образом, мы видим, что в 1-й группе показатели остроты зрения были более стабильными у большего количества пациентов.

Снижение контрастной чувствительности отражает субклинические изменения сетчатки у больных сахарным диабетом. У пациентов, не принимавших альфа-липоевую кислоту, отрицательная динамика была более выраженной. Кроме того, применение альфа-липоевой кислоты позволило отсрочить начало развития макулярного отека.

Альфа-липоевая кислота и полинейропатии травматического и алкогольного генеза

Высокая клиническая эффективность альфа-липоевой кислоты отмечена не только при лечении сахарного диабета и его осложнений, но и в терапии полинейропатий различного генеза.

При травматической полинейропатии пациентов в течение длительного времени беспокоят чувствительные нарушения и мышечная слабость. Эффективность альфа-липоевой кислоты в комплексной терапии таких больных была исследована на базе Саратовского ГМУ. В исследовании приняли участие 64 пациента, рандомизированных на 2 группы: 1-я группа ($n = 30$) получала стандартную терапию, 2-я группа ($n = 34$) — стандартную и 600 мг альфа-липоевой кислоты парентерально в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата курсом 1 месяц.

Более выраженная положительная динамика невропатического статуса наблюдалась в группе, принимавшей альфа-липоевую кислоту. В этой же группе полный регресс симптоматики практически в 2 раза превысил показатели контрольной группы — 21,2 против 11,6 %.

Алкогольная полинейропатия сопровождается нарушением чувствительности в конечностях по типу «перчаток» и «носок», двигательными нарушениями — парезами и параличами, а также вегетативными расстройствами. Возможность эффективно влиять на эту симптоматику альфа-липоевой кислотой была исследована И.А. Скляр и соавт. У всех пациентов присутствовали субъективные и объективные симптомы периферических сенсорных расстройств, у 50 % выявлены периферические параличи и в 100 % случаев наблюдалось отсутствие или снижение глубоких сухожильных рефлексов. Всем пациентам назначалась альфа-липоевая кислота парентерально в дозе 600 мг в течение 15 дней.

После проведенного лечения у 70 % пациентов наблюдалось выраженное снижение симптомов нейропатии на 50 % и более, составившее $4,4 \pm 0,6$ ($p < 0,05$). Регрессировали симптомы расстройств глубокой чувствительности на руках, и из 30 % пациентов с расстройствами глубокой чувствительности на ногах симптоматика сохранилась лишь у одного. Среди анализируемых симптомов периферической вегетативной недостаточности наибольшая динамика под действием лечения отмечена в отношении симптома «тахикардия покоя».

На фоне лечения существенные изменения претерпели также биохимические показатели, отражающие функцию печени. В среднем отмечено снижение АСТ на 39 %, АЛТ — на 28,4 %, ЛДГ — на 30 % и ПЩФ — на 37 %.

Альфа-липоевая кислота и токсическое поражение печени

Токсические поражения печени могут быть вызваны лекарственными препаратами, алкоголем, ядами, металлами и пр. Благодаря свойствам липоевой кислоты восстанавливать запасы глутатиона, предотвращать повреждение митохондрий, высвобождение цитохрома и гибель клеток, обусловленную воздействием фактора некроза опухоли (TNF- α), назначение альфа-липоевой кислоты патогенетически обосновано при лечении токсических заболеваний печени.

Алкогольный гепатит — воспалительное заболевание печени, возникающее в результате длительного применения алкоголя. Больных беспокоит боль в правом подреберье, тошнота, отрыжка горьким, желтуха, кожный зуд, потемнение мочи и обесцвечивание кала. Способность альфа-липоевой кислоты влиять на клиническую картину, биохимические показатели крови и морфологическое состояние гепатоцитов оценивалась в исследовании В.Б. Гриневич и соавт. Исследование включало 61 пациента: 43 мужчины и 18 женщин, средний возраст которых составил 41,7 года и которые методом случайной выборки были разделены на 2 сравнимые по всем показателям группы. Программа лечения пациентов 1-й группы помимо традиционной терапии дополнялась назначением альфа-липоевой кислоты в суточной дозе 600 мг, вводимой с 1-го по 7-й день внутривенно капельно, с 8-го дня — перорально. Курс терапии составил 6 месяцев.

В ходе лечения проявления болевого, холестатического и цитолитического синдромов быстрее регрессировали у пациентов, комплексная терапия которых дополнялась альфа-липоевой кислотой. Включение препарата в состав терапии

больных с алкогольным гепатитом положительно влияло на состояние углеводного и липидного обмена, снижало выраженность диспротеинемии, улучшало белковосинтетическую функцию печени.

Кроме того, в группе больных, получавших альфа-липоевую кислоту, отмечался более полный регресс печеночной энцефалопатии. Этот факт исследователи объясняют участием альфа-липоевой кислоты в энергетическом обмене нейронной коры головного мозга и их защите от оксидативного стресса.

По данным исходного исследования печеночных биоптатов, у всех пациентов с алкогольным гепатитом обнаруживались различные варианты дистрофии гепатоцитов, при этом наиболее часто встречались жировая и гидропическая формы. Морфологическая оценка результатов комплексной терапии с применением альфа-липоевой кислоты выявила следующие позитивные изменения: уменьшение частоты и выраженности дистрофии гепатоцитов, в первую очередь жировой и гидропической, уменьшение выраженности воспалительной-некротического повреждения печени, отсутствие прогрессирования и уменьшение фиброзных изменений в печени.

Альфа-липоевая кислота у пациентов с хроническим вирусным гепатитом обеспечивает уменьшение диспептических явлений, стабилизирует биохимические показатели и смягчает побочные действия интерферонотерапии. Это получило подтверждение в клиническом исследовании, проведенном Д.Н. Сизовым и А.Н. Бельских, в котором изучалась эффективность альфа-липоевой кислоты в комплексной терапии 17 больных, страдающих хроническим активным вирусным гепатитом. Данной группе пациентов альфа-липоевая кислота назначалась в дозе 600 мг внутривенно капельно

А-липоева (тиоктова) кислота

еспа-ліпон

Ключ до життя

NEUROPROTECTOR
ANTIOXIDANT
DETOXICANT
THERAPY
ANTIDEPRESSANT

еспа-ліпон® 600
еспа-ліпон® 600

Діабетична периферична та автономна нейропатія

- Чинить нейрозахисний дію^[1, 2, 3, 4, 5, 6]
- Покращує всі види чутливості^[7, 8]
- Зменшує трифазно-больовий синдром^[9, 10]
- Скорочує термін загострення виразково-некротичних дефектів при синдромі діабетичної стопи^[11]

Гепатит, гострі та хронічні інтоксикації

- Знижує оксидативний стрес^[12]
- Відновлює редокс-систему^[13]
- Знижує рівень АТФ та нормалізує рівень енергії в клітинах^[14]
- Поліпшує варіабельність серцевого ритму^[15]
- Підвищує толерантність до фізичних навантажень^[16]
- Покращує автономну функцію серця^[17]
- Нормалізує активність амінотрансфераз^[18]
- Зменшує ступінь печінки^[19]

1. Sauer D., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
2. Sauer D. B. Treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
3. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
4. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
5. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
6. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
7. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
8. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
9. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
10. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
11. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
12. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
13. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
14. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
15. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
16. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
17. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
18. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.
19. Sauer D. B., Sauer A., Hübner G. et al. The treatment of diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 1998; 47: 1043-1047.

www.espalipon.com.ua **еспа-ліпон**