

α-Липоевая кислота — возможности и перспективы клинического применения

Природный антиоксидант с широким терапевтическим потенциалом

α-Липоевая (тиоктовая) кислота является важнейшим компонентом системы антиоксидантной защиты организма, участвующим в качестве кофермента в окислительном декарбоксилировании пириновградной кислоты и α-кетокислот, а также в регулировании липидного и углеводного обмена. α-Липоевая кислота вовлечена в широкий спектр биохимических функций, что обуславливает возможности ее клинического применения при многих хронических заболеваниях. Будучи мощным физиологическим антиоксидантом, она наиболее изучена в настоящее время как **патогенетический препарат комплексной терапии при диабетической полинейропатии**, в развитии которой окислительный стресс играет ключевую роль. α-Липоевая кислота специфическим образом участвует в ключевых моментах патогенеза данного заболевания, улучшая как метаболические, так и сосудистые его проявления. Клиническая эффективность в отношении симптомов и дефицитов, возникших в результате диабетической полинейропатии, а также хорошая переносимость α-липоевой кислоты подтверждены в широко известных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, DEKAN, ORPIL (Ziegler D. et al., 1995; 1997; 1999; Reljanovic M. et al., 1999; Ruhnau K.J. et al., 1999).

В то же время с учетом потенциальных терапевтических возможностей α-липоевой кислоты спектр ее клинического применения не ограничивается рамками диабетологии. В последние десятилетия отмечен повышенный интерес к изучению свойств этого универсального антиоксиданта, не прекращается поиск новых точек его эффективного приложения в повседневной клинической практике при весьма широком спектре патологий. Так, **гепатопротекторное и дезинтоксикационное действие позволяет с успехом применять α-липоевую кислоту при хроническом гепатите (в том числе в терапии вирусного гепатита С), циррозе печени, неалкогольной жировой болезни печени, а также при отравлениях и хронических интоксикациях**. Показано, что α-липоевая кислота препятствует размножению вирусов, останавливает развитие катаракты, защищает почки от повреждения аминокликозидами,

препятствует гибели тимоцитов и стимулирует образование Т-хелперов. Кроме того, установлено, что α-липоевая кислота снижает токсическое действие химиотерапевтических препаратов, применяемых при раке, и защищает костный мозг от свободнорадикального повреждения при облучении (Карлович Т.И., Ильченко Л.Ю., 2009). Некоторые экспериментальные данные позволяют предполагать, что α-липоевая кислота может оказывать позитивный эффект у лиц, инфицированных ВИЧ (Baur A. et al., 1991). В ряде исследований показан потенциал α-липоевой кислоты как гипополидемического средства с целью профилактики и лечения атеросклероза, при артериальной гипертензии, дисфункции эндотелия, некоторых видах рака и даже синдроме Дауна (Vasdev S. et al., 2000; Lott I.T. et al., 2011; Al Abdan M., 2012; Wray D.W. et al., 2012). На животных моделях продемонстрирован протекторный эффект α-липоевой кислоты в отношении редукции оксидантного стресса при травматическом повреждении нервного волокна, что позволяет обсуждать возможности ее применения при боли в спине, ассоциированной с радикулопатией. На модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита доказана эффективность α-липоевой кислоты, проявляющаяся редукцией клинических симптомов заболевания, уменьшением выраженности воспалительного процесса, демиелинизации и утраты аксонов в спинном мозгу. Предпринимались попытки клинического применения антиоксидантной терапии α-липоевой кислотой в лечении вибрационной болезни с вегетативно-сенсорной полинейропатией. Отдельные эксперты рассматривают возможности влияния α-липоевой кислоты на ингибирование процессов старения кожи. Существуют также свидетельства успешного применения антиоксидантов при синдроме хронической усталости (Воробьева О.В., 2012).

Комплексный характер действия α-липоевой кислоты на когнитивные функции, повседневную активность, эмоциональное и соматическое состояние обуславливает интерес к изучению ее клинического применения у пациентов с церебральными сосудистыми событиями. Так, продемонстрирован позитивный эффект α-липоевой кислоты в отношении последствий травматических повреждений мозга, а также влияние на патогенетические механизмы болезни Альцгеймера и Паркинсона (Moreira P.I. et al., 2007; Sinha M. et al., 2010; Rocamonde B.

et al., 2013). **Воздействие на энергетический обмен, снижение окислительного стресса и повышение активности антиоксидантной системы под влиянием α-липоевой кислоты может объяснять снижение степени поражения мозга при ишемии — реперфузии** (Galluzzi L. et al., 2009; Федин А.И. и соавт., 2015).

Возможности применения α-липоевой кислоты при острых нарушениях мозгового кровообращения

В рандомизированном клиническом исследовании L. Zhao, F.X. Hu (2014) продемонстрирован потенциал α-липоевой кислоты в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа с тромботическим церебральным инсультом. Изучено ее влияние в отношении показателей окислительного стресса, клинической симптоматики, уровня глюкозы и липидов в крови у 90 пациентов с указанным состоянием.

Участников распределили для применения либо α-липоевой кислоты в дозе 600 мг в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида (n=46), либо аскорбиновой кислоты в дозе 3,0 г в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида (n=44) для внутривенных инъекций 1 раз в сутки в течение 3 нед.

После курса лечения α-липоевой кислотой уровни супероксиддисмутазы (активность которой косвенно отражает способность организма элиминировать радикалы кислорода) и глутатионпероксидазы (важного фермента, катализирующего распад перекиси водорода и тем самым защищающего клеточные мембраны) в плазме крови были статистически значимо повышены, а уровень малонового диальдегида — снижен (p<0,01) по сравнению с контрольной группой. **Показатели по Шкале инсульта Национального института здоровья, уровни глюкозы и липидов в крови, а также индекс HOMA-IR значительно снизились в группе получавших α-липоевую кислоту (p<0,01)**. Существенных побочных реакций в обеих группах не отмечено.

Сделан вывод, что α-липоевая кислота является безопасным и эффективным средством лечения пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным острым инфарктом мозга, что выражается в значительном снижении под ее воздействием уровней окислительного стресса, глюкозы и липидов в крови.

Ети результати погоджуються з такими, отриманими в ряді численних експериментальних робіт (Garcia-Estrada J. et al., 2003; Lappalainen Z. et al., 2010; Choi K. et al., 2014; 2015; Saleh M.C. et al., 2014; Dong Y. et al., 2015).

Нейрофізіологічний аспект метаболічної терапії при хронічній церебральній ішемії

α-Ліпоєва кислота займає особове місце серед препаратів нейрометаболічного ряду, застосування яких вважається перспективним в загальній стратегії лікувальних заходів при судинних захворюваннях головного мозку. В загальній структурі клінічної симптоматики цереброваскулярної патології найбільше часто відзначають стан нервно-психічної слабкості і як наслідок — емоційно-астеничні та когнітивні розлади. Ці порушення представляють собою не щось інше, як астеничний синдром, який є «сквозним» синдромом при будь-якій патології, в тому числі при судинних захворюваннях головного мозку. Одним з патофізіологічних механізмів виникнення астеничної симптоматики є порушення гемодинаміки з зниженням мозкового кровотоку, розвитком дефіциту кисню і, відповідно, дефіциту енергії. Виникаючі при цьому пато-

біохімічні зміни з появою недоокислених жирних кислот, амінокислот і продуктів гліколізу свідчать про дисфункцію мітохондрій — основного джерела енергії клітин. α-Ліпоєва кислота виконує функцію кофактора мітохондріальних поліферментних комплексів в реакції окислення фосфорилювання пировиноградної кислоти, перешкоджаючи їй пошкодженню впливом на нервову тканину. Антиоксидантний ефект α-ліпоєвої кислоти сприяє підвищенню концентрації глутатіону, тем самым покращуючи трофіку нейронів.

В даний час наукові роботи по вивченню антиастеничного ефекту α-ліпоєвої кислоти в Україні та зарубіжній літературі недостатньо, тому пошук в цьому напрямку продовжується. Так, харківськими ученими під керівництвом В.А. Яворської проведено клінічне дослідження*, результати якого свідчать про високу ефективність, хорошу переносимість і достатньо тривалу терапевтичну дію препарату α-ліпоєвої кислоти Еспа-ліпон® («Еспарма ГмБХ»), застосованого в формі розчину для ін'єкцій і таблеток в комплексній терапії при когнітивних порушеннях і астеничному синдромі у пацієнтів з хронічною церебральною ішемією.

*В даний час результати дослідження не опубліковані.

α-Ліпоєву кислоту застосовували в дозі 600 мг внутрішньовенно крапельно в 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду щодня в течение 10 днів, потім — в формі таблеток по 600 мг 1 раз в день (1-я група, n=30) або *per os* в дозі 1200 мг/сут в течение 2 нед, потім — по 600 мг 1 раз в день (2-я група, n=30). Після лікування у пацієнтів відзначено покращення когнітивних функцій по Краткій шкалі оцінки психічного статусу і регрес по Монреальській шкалі когнітивних порушень. На фоні терапії відбулося зменшення астеничних проявів, згідно Суб'єктивної шкали оцінки астениї, а при проведенні тесту коректурної проби Заззо зареєстровано суттєве збільшення швидкості виконання завдання і зменшення кількості помилок, що свідчить про підвищення концентрації уваги і покращення працездатності в цілому. Ефективність препарату в обох лікарських формах була порівнянимою.

Заклучення

α-Ліпоєву кислоту розглядають як одне з найбільш цікавих і перспективних засобів патогенетичної направленості при цілому ряду захворювань, розвиток яких пов'язаний з окислювальним стресом. Потенціальні переваги застосування препаратів на її основі, таких як Еспа-ліпон®, продемонстровані в експериментальних і клінічних

α-ліпоєва (тіоктова) кислота

еспа-ліпон®

Ключ до зцілення

Р.П. № 024/1750252, № 024/1750102

еспа-ліпон® ін'єкц. 600
Для лікування поліневропатії різного генезу

Дієта діє: α-ліпоєва кислота

Розчин для ін'єкцій

Для внутрішньовенного введення

Зберігати в заморозкованому стані

еспа-ліпон® 600
Для лікування поліневропатії різного генезу

НЕЙРОПРОТЕКТОР

АНТИОКСИДАНТ

ДЕТОКСИКАНТ

ДЖЕРЕЛО КЛІТИННОЇ ЕНЕРГІЇ

Діабетична периферична та автономна нейропатія

- Чинить нейрозахисну дію^(2, 4, 7, 8)
- Покращує всі види чутливості⁽¹⁻³⁾
- Зменшує іригитивно-больовий синдром^(1, 11)
- Скорочує термін загоєння виразково-некротичних дефектів при синдромі діабетичної стопи⁽³⁾

- Відновлює рівень АТФ та нормалізує рівень енергії в клітинах^(5, 7)
- Поліпшує варіабельність серцевого ритму^(7, 8)
- Підвищує толерантність до фізичних навантажень^(1, 2)
- Покращує автономну функцію серця⁽¹⁾

(1) Ziegler D., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy // *Diabetes*. 1997; 46 Suppl. 2: S62-6.

(2) Тіоктова кислота. Лікування нервової системи при сахарному діабеті (основа нейродегенерації). — М.: Медицина, 1981. — 236 с.

(3) Ларин О.С., Саваро О.В., Сидюк В.М., Куту Д.Г. Результати лікування діабетичної поліневропатії ніжних кінцівок у хворих на цукровий діабет // *Ліка*. 2002; № 5-6, с. 98-103.

(4) Ziegler D., Kretzel M., Rahman A. et al. // *Diabetologia*. 1995; 38, 1425-1433.

(5) Шаброва А.А. Механізми дії α-ліпоєвої кислоти (тіоктової) в патогенетичному лікуванні діабетичної поліневропатії в різних патологічних станах // *Ліка*. 2001; № 5, с. 45-54.

(6) Benstamante J., Lodge J., Marcolli L. et al. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease // *Free Radical Biology & Medicine*. 1998; vol. 24, № 6, p. 1023-1039.

(7) Бабілонян М.М., Хасанова З.Р., Меретуану А.М., Кречинська В.М. α-ліпоєва кислота в комплексному лікуванні діабетичної нейропатії // *Кліні. фармакол. і терапія*. 1998; том 7.

(8) Завітова Л.А. Применение α-липоновой кислоты для лечения хронических нарушений мозгового кровообращения // *Фармакол. науки*. 2000; № 6, с. 22-24.

(9) Каспирова З.П., Лодж Е.А., Сидюк В.М. и др. // *Проблемы эндокринологии*. 2000; т. 46, № 1, с. 3-7.

(10) Клиническая фармакология / Под ред. В.В. Зависова. — М.: Медицина, 1978. 608 с.

(11) Altenkirch H., Stollenberg-Dibinger G., Wagner H.M. et al. // *Neurotoxicology, teratology*. 1990; № 12, p. 619-622.

www.esparma.com.ua

исследованиях, свидетельствуют о том, что спектр патологических состояний, при которых целесообразно применение этого природного антиоксиданта, в ближайшее время может быть значительно расширен.

Список использованной литературы

- Воробьева О.В.** (2012) Альфа-липоевая кислота — спектр клинического применения (<http://medi.ru/doc/a0510503.htm>).
- Карлович Т.И., Ильченко Л.Ю.** (2009) Альфа-липоевая кислота в гепатологии. Здоров'я України, 28–29.
- Федин А.И., Старых Е.П., Путилина М.В. и др.** (2015) Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции. Леч. врач, 5 (<http://www.lvrach.ru/2015/05/15436219/>).
- Al Abdan M.** (2012) Alfa-lipoic acid controls tumor growth and modulates hepatic redox state in Ehrlich-ascites-carcinoma-bearing mice. *Sci. World J.*, 2012: 509838.
- Baur A., Harter T., Peukert M. et al.** (1991) Alpha-lipoic acid is an effective inhibitor of human immuno-deficiency virus (HIV-1) replication. *Klin. Wochenschr.*, 69(15): 722–724.
- Choi K., Kim J.-T., Park M.-S., Cho K.-H.** (2014) Long-term neurorestorative effect of α -lipoic acid treatment in focal cerebral ischemia model. *Stroke*, 45: ATP82.
- Choi K.H., Park M.S., Kim H.S. et al.** (2015) Alpha-lipoic acid attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury via insulin receptor and PI3K/Akt-dependent inhibition of NADPH Oxidase. *Int. J. Endocrinol.*, 2015: 903186.
- Galluzzi L., Morselli E., Kepp O., Kroemer G.** (2009) Targeting post-mitochondrial effectors of apoptosis for neuroprotection. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1787(5): 402–413.
- Garcia-Estrada J., Gonzalez-Perez O., Gonzalez-Castaneda R.E. et al.** (2003) An alpha-lipoic acid-vitamin E mixture reduces post-embolism lipid peroxidation, cerebral infarction, and neurological deficit in rats. *Neurosci. Res.*, 47(2): 219–224.
- Lappalainen Z., Lappalainen J., Laaksonen D.E. et al.** (2010) Acute exercise and thioredoxin-1 in rat brain, and alpha-lipoic acid and thioredoxin-interacting protein response, in diabetes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*, 20(3): 206–215.
- Lott I.T., Doran E., Nguyen V.Q. et al.** (2011) Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. *Am. J. Med. Genet. A.*, 155A: 1939–1948.
- Moreira P.I., Harris P.L.R., Zhu X. et al.** (2007) Lipoic acid and n-acetyl cysteine decrease mitochondrial-related oxidative stress in Alzheimer disease patient fibroblasts. *J. Alzheimers Dis.*, 12: 195–206.
- Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al.** (1999) Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic. Res.*, 31(3): 171–179.
- Rocamonde B., Paradells S., Barcia C. et al.** (2013) Lipoic acid treatment after brain injury: study of the glial reaction. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013: 521939.
- Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al.** (1999) Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet. Med.*, 16(12): 1040–1043.
- Saleh M.C., Connell B.J., Rajagopal D. et al.** (2014) Co-administration of resveratrol and lipoic acid, or their synthetic combination, enhances neuroprotection in a rat model of ischemia/reperfusion. *PLoS One*, 9(1): e87865.
- Sinha M., Saha A., Basu S. et al.** (2010) Aging and antioxidants modulate rat brain levels of homocysteine and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S): implications in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 483(2): 123–126.
- Vasdev S., Ford C.A., Parai S.** (2000) Dietary alpha-lipoic acid supplementation lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.*, 18(5): 567–573.
- Wray D.W., Nishiyama S.K., Harris R.A. et al.** (2012) Acute reversal of endothelial dysfunction in the elderly following antioxidant consumption. *Hypertension*, 59: 818–824.
- Zhao L., Hu F.X.** (2014) α -Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 18(23): 3715–3719.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al.** (1995) Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicenter randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*, 38(12): 1425–1433.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al.** (1999) Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care*, 22(8): 1296–1301.
- Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al.** (1997) Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care*, 20(3): 369–373.

Публикация подготовлена при содействии компании «Эспарма ГмбХ»