

Альфа-липоевая кислота как компонент патогенетической терапии в современной клинике

А.И.Данилов, Т.А.Осипенкова, В.А.Милягин
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Смоленск

Химическая структура альфа-липоевой кислоты (АЛК) была расшифрована в 1952 г. Ее основная функция – прямое участие в углеводном обмене (аэробный метаболизм пирувата). АЛК играет важную роль в липидном обмене, способствуя сдвигу спектра липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, понижению содержания холестерина и насыщенных жирных кислот в крови, тем самым предотвращая развитие атеросклероза. Кроме того, АЛК усиливает усвоение аминокислоты глицин и синтез белков в печени.

Ключевые слова: углеводный обмен, поражение печени, полинейропатия, альфа-липоевая кислота.

Alpha-Lipoic Acid as a Component of Pathogenetic Therapy in a Modern Clinic

A.I.Danilov, T.A.Osipenkova, V.A.Milyagin
Smolensk State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Smolensk

The chemical structure of alpha-lipoic acid (ALA) was deciphered in 1952. Its main function is direct participation in carbohydrate metabolism (aerobic metabolism of pyruvate). ALA plays an important role in lipid metabolism, contributing to the shift of the blood lipid spectrum towards unsaturated fatty acids, lowering the content of cholesterol and saturated fatty acids in the blood, thereby preventing the development of atherosclerosis. In addition, ALA increases the absorption of the amino acid glycine and protein synthesis in the liver.

Keywords: carbohydrate metabolism, liver damage, polyneuropathy, alpha-lipoic acid.

В 1948 г. Ирвином Гансалесом при исследовании аэробных бактерий было отмечено прекращение их роста в отсутствие 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 Лестером Ридом с группой ученых, и расшифровки его химической структуры (в 1952 г.) – альфа-липоевой кислотой (АЛК) [1].

При детальном анализе состава витаминopodobного соединения в нем была обнаружена сера, что позволило биохимикам дать еще одно название – тиоктовая кислота (происходит от греческого наименования серы). По биохимической классификации тиоктовая кислота представляет собой молекулу жирного ряда, в состав которой входит пятичленный гетероцикл с двумя атомами серы и 1 карбоксильная группа, которая находится в альфа-положении [2].

В 80-х годах XX в. интерес к АЛК резко усилился, когда была установлена уникальная ее способность обезвреживать свободные радикалы. При этом АЛК обладает действием универсального антиоксиданта, в отличие от витамина С, который работает только в водной среде, и витамина Е, проявляющего активность при растворении в жирах [3].

Метаболизм липоевой кислоты

Основная функция АЛК – прямое участие в углеводном обмене, а именно, в аэробном метаболизме продукта гликолиза – пирувата. АЛК является коферментом в окислительном декарбоксилировании пирувиноградной кислоты до ацетил-КоА и α -кетоглутаровой до сукцинил-КоА (цикл Кребса). Облегчая, таким образом, превращение молочной кислоты в пирувиноградную с последующим декарбоксилированием последней, АЛК способствует ликвидации метаболического ацидоза [2].

В связи с получением данных о том, что инсулиновые сигнальные пути чувствительны к окислительно-восстановительному статусу, был проведен ряд исследований о влиянии АЛК на нарушение физиологического действия инсулина. Установлено, что АЛК увеличивает захват глюкозы в инсулинозависимой и -независимой мышечной ткани за счет представления транспортеров глюкозы 4 на плазматическую мембрану и тирозинового фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора 1, а также самого рецептора инсулина [4].

АЛК играет важную роль в липидном обмене. Обладая положительным липотропным действием, АЛК облегчает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А [2].

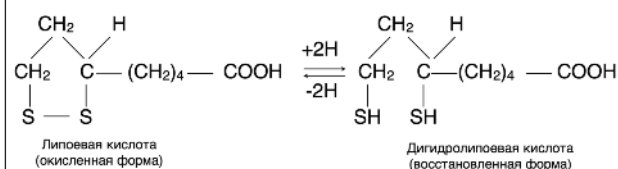
Липоевая кислота может существовать в окисленной (-S-S-) и восстановленной (SH-) формах, благодаря чему реализуются ее коферментные и антиоксидантные функции (рис. 1).

Восстановленная форма – дигидролипоевая кислота (ДГЛК) служит донором электронов для восстановления других антиоксидантов (витамина С, витамина Е и глутатиона). В условиях массивного окисления мембран ДГЛК осуществляет рецикл витамина Е при его истощении [2].

АЛК и ДГЛК захватывают свободные радикалы, тем самым они эффективно нейтрализуют пероксидальный и гидроксильный радикалы, а также радикал кислорода. Более того, АЛК образует комплексы с марганцем, цинком, кадмием, свинцом, кобальтом, никелем и железом, выводит из тканей ртуть, медь и мышьяк. Кроме того, АЛК повышает интра- и экстрацеллюлярный уровни глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови [2, 5, 6].

При этом в условиях массивного окисления мембран ДГЛК осуществляет рецикл витамина Е при его истощении. Дигидролипоат вызывает также снижение внутриклеточной концентрации Fe^{++} , опосредованно способствует восстановлению окисленного глутатиона [2].

Окисленная и восстановленная формы липоевой кислоты



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

Применение в клинической практике альфа-липоевой кислоты

Первое сообщение о терапевтическом применении липоевой кислоты сделал Коралуссоу Рауч на Международном симпозиуме по тиоктовой кислоте в Токио в 1955 г., когда был отмечен положительный эффект препарата в лечении заболеваний печени, печеночной комы, некоторых интоксикаций, в том числе алкогольного генеза [7].

В России первыми о применении липоевой кислоты у больных хроническими диффузными заболеваниями печени сообщили А.С.Логинов и В.Е.Анисимов. Значительные успехи в применении описываемого вещества были продемонстрированы в клинике факультетской терапии ММА им. И.М.Сеченова, где с конца 60-х гг. АЛК широко применялась при хроническом гепатите и циррозе печени (З.А.Бондарь, С.Д.Подымова). В большинстве наблюдений заметно улучшалось общее состояние, исчезали явления интоксикации, боли в правом подреберье, появлялась бодрость, уменьшались размеры печени. При функциональном исследовании отмечено снижение уровня билирубина, холестерина сыворотки крови [9, 10].

Исходя из экспериментальных данных последнего десятилетия об эффективности АЛК в утилизации гидроксильных радикалов и повышении внутриклеточной концентрации витаминов Е, С, глутатиона, а следовательно, в обеспечении антиоксидантной защиты печени, представлялось целесообразным изучить влияние препарата на течение заболевания, в патогенезе которого нарушение перекисного окисления липидов играет важнейшую роль – неалкогольного стеатогепатита [5, 6].

Такие исследования были выполнены С.Д.Подымовой и И.В.Давлетшиной на базе Центральной поликлиники Национального медико-хирургического центра Министерства здравоохранения Российской Федерации. Этиологическими факторами неалкогольного стеатогепатита у пациентов были ожирение, сочетавшееся с сахарным диабетом II типа и гиперлипидемией; только гиперлипидемия; а также длительный прием лекарственных препаратов – синтетических эстрогенов, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных средств и нифедипина. Клинически пациенты имели выраженный астенический синдром, дискомфорт и ноющие боли в правом верхнем квадранте живота, диспепсический синдром, не менее чем 1,5–2-кратное повышение ферментов цитолиза на протяжении двух и более лет. Клинические и лабораторные данные оценивались до лечения АЛК и спустя 30 дней после перорального приема 1 таблетки (300 мг) 3 раза в день. В результате лечения АЛК положительный клинический эффект отмечен у большинства больных. Следует подчеркнуть выраженный положительный эффект препарата на астенический синдром, который начинал уменьшаться к

8–10-му дню лечения и исчез полностью либо существенно уменьшился к концу курса лечения. Диспепсический синдром исчез полностью у большинства больных. У половины пациентов наблюдалось уменьшение размеров печени. Положительная динамика лабораторных показателей со снижением ферментов цитолиза и холестаза, холестерина выявлена у большинства больных. Побочных эффектов и осложнений при применении препарата не отмечено [9, 10].

В клинических исследованиях, особенно интенсивно проводившихся в последние десятилетия прошлого века, использовались низкие дозы АЛК – не более 300 мг/сут. Однако даже в этих дозировках была показана ее эффективность на всех стадиях алкогольной болезни печени. В настоящее время доказана безопасность более высоких доз АЛК – до 1200 мг/сут. Клиническое наблюдение 61 пациента алкогольным гепатитом, проведенное Ю.А.Кравчуком и соавт. показали эффективность применения АЛК (600 мг/сут) в составе комбинированной терапии данной патологии, проявляющуюся снижением выраженности жировой дистрофии гепатоцитов и индекса гистологической активности процесса [7, 11].

При применении АЛК при циррозе печени было доказано снижение содержания аммиака в крови, а также уменьшение проявлений печеночной энцефалопатии у больных с гипераммониемией, обусловленной прямым портокавальным анастомозом [12].

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания стоят на первом месте по распространенности среди населения экономически развитых государств. Среди них одно из ключевых значений принадлежит ишемической болезни сердца, фоновым заболеванием для которой является сахарный диабет [13, 14].

Аксональная дегенерация волокон периферических нервов при сахарном диабете приводит к нарушениям чувствительности, снижению или исчезновению рефлексов, формированию слабости мышц и развитию на поздних стадиях заболевания типичных язв стоп.

Экспериментальные данные показывают, что нормализация уровня глюкозы в крови после длительного периода ее существования не предотвращает развитие диабетической полинейропатии (ДПН) [15].

Ключевая роль оксидативного стресса в развитии ДПН предполагает, что основными препаратами для лечения ДПН являются антиоксиданты. Во всем мире наиболее широко используется для лечения ДПН альфа-липоевая (тиоктовая) кислота. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что АЛК воздействует на основные механизмы развития ДПН: улучшает утилизацию глюкозы, уменьшает оксидативный стресс, улучшает состояния сосудов системы микроциркуляции и эндоневральный кровоток, нормализует электрофизиологические показатели периферических нервов [16, 17].

С 1993 г. по настоящее время с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) проведено изучение эффективности внутривенного введения АЛК в нескольких работах (ALADIN I, Германия; ALADIN III, Германия; SYDNEY 2, Россия; NATAN II, Международное – США, Канада, Европа). Основным показателем выраженности ДПН служили баллы по шкале Total Symptom Score (TSS), которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 ч основных позитивных невропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии. Показана дозозависимая эффективность АЛК. Доза

600 мг признана наиболее оптимальной, т.к. доза 1200 мг не увеличивала эффективность лечения и сопровождалась большим числом гастроинтестинальных побочных эффектов. Стандартный метод оценки эффективности и сроки введения АЛК в этих четырех исследованиях позволили провести метаанализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо. При этом выявлен достоверно лучший эффект АЛК при оценке динамики баллов по шкале TSS в сравнении с плацебо [18–21].

При лечении в амбулаторных условиях несомненные преимущества имеет применение таблетированной формы АЛК. Биодоступность АЛК при пероральном приеме варьирует от 27 до 55%, а максимальная концентрация достигается через 40–90 мин. Показано, что пища может значительно снизить максимальную концентрацию АЛК в плазме и увеличивать время установления пика концентрации, в связи с этим препарат рекомендуют принимать за 30–45 мин до приема пищи [20, 21].

Принципиально важным является тот факт, что состояние печени не влияет на фармакокинетику АЛК у больных с сахарным диабетом. Кроме того, не наблюдается фармакокинетического взаимодействия АЛК с сахароснижающими препаратами [22, 23].

На основании результатов проведенных исследований был сформирован алгоритм лечения ДПН препаратами АЛК. Лечение рекомендуется начинать с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. Полученные результаты исследования ALADIN свидетельствуют, что использование большей дозы при внутривенном введении нецелесообразно, так как результат использования дозы 600 и 1200 мг оказался аналогичным. Однако использование более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) в подавляющем большинстве случаев не позволяет добиться необходимого улучшения состояния больных [15].

Считается обоснованным после окончания курса инфузий в течение 2–3 мес. продолжить прием АЛК в таблетированной форме по 600 мг/сут. Применение больших доз АЛК (1200 и 1800 мг) в таблетках, исходя из результатов исследования «SYDNEY-II», не привело к дополнительному улучшению состояния больных с ДПН [15, 21].

На российском фармацевтическом рынке представлены несколько препаратов АЛК, одним из которых является Берлитион. Берлитион имеет несколько форм выпуска: таблетки (300 мг № 30) и концентрат для приготовления растворов в ампулах (по 12 мл для 300 мг и по 24 мл для 600 мг № 5), что позволяет подбирать оптимальную схему лечения. Следует отметить хорошую переносимость данного препарата и практически полное отсутствие нежелательных реакций при назначении его в стандартных дозировках.

Заключение

В течение последних десятилетий наблюдается повышенный интерес к свойствам АЛК. Было доказано, что окислительно-восстановительная пара АЛК/ДГЛК препятствует размножению вирусов, останавливает развитие катаракты, защищает почки от повреждения аминокликозидами, препятствует гибели тимоцитов и стимулирует образование Т-хелперов. Кроме того, АЛК уменьшает токсическое действие химиотерапевтических препаратов, применяемых при лечении рака, и защищает костный мозг от свободнорадикального повреждения при облучении.

В настоящее время наибольшая доказательная база, свидетельствующая об эффективности АЛК, имеется при сахарном диабете и возникающей при данной патологии ДПН. Установлено, что АЛК способствует усилению утилизации глюкозы и значительному снижению резистентности к инсулину. Эффективность применения АЛК у пациентов с ДПН подтверждена многочисленными рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми испытаниями, включая такие как ORPIL («ORal PILot», 1999 г.) и SYDNEY (SYmptomatic Diabetic NEuropathY trial, 2003 г.).

Выявленный за последние годы в экспериментальных и клинических исследованиях выраженный антиоксидантный эффект АЛК может быть использован в лечении заболеваний печени, в частности при неалкогольном стеатогепатите. Берлитион в достаточной дозе может рассматриваться как препарат, положительно воздействующий на основные звенья патогенеза поражения печени, играющей ключевую роль в обмене холестерина, тем самым проявляя профилактический эффект возникновения смежной патологии.

Механизм защитного действия АЛК при алкогольных поражениях печени связан со снижением концентрации токсических продуктов метаболизма этанола, снижением перекисидации липидов, повышением синтеза глутатиона, приводящим к преобладанию активности антиоксидантных систем над процессами свободнорадикального окисления.

Доказанный в многочисленных клинических исследованиях высокий уровень эффективности и профиль безопасности, а также наличие парентеральной и энтеральной форм введения Берлитиона позволяют рассматривать данный препарат в качестве необходимого компонента патогенетической терапии у пациентов с описываемыми в данной статье нозологиями на госпитальном и амбулаторном этапах оказания медицинской помощи.

Литература / References

1. O'Kane D.J., Gunsalus I.C. Pyruvic acid metabolism: a factor required for oxidation by streptococcus faecalis. *Journal of bacteriology*. 1948; 56: 499–506.
2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина. 1990. – 528 с. / Berezov T.T., Korovkin B.F. *Biologicheskaya himiya*. 1990; 528. [in Russian]
3. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alfa-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence front clinical trails. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 1999; 107: 421–30.
4. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of a-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin. Pharmacother*. 2014; 15 (18): 2721–2731.
5. Gregus Z., Stein A. et al. Effects of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1992; 114: 88–96.
6. 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.
7. Kravchuk J.A., Mekhtiev S.N., Uspenskii J.P. et al. Device laboratory and postmortem parallels in alcoholic hepatitis during combined therapy using thioctic (alpha-lipoic) acid. *Klin Med*. 2004; 82 (6): 55–57.
8. Loginov A.S., Isakova Z.S., Bakumenko M.S., Iutanova I.I. Treatment of chronic liver disease with lipoic acid. *Klin Med (Mosk)*. 1967; 45 (8): 58–61.
9. Подымова С.Д. Современные возможности клинического применения альфа-липоевой кислоты у больных хроническими заболеваниями печени. *Фармацевтический вестник*. – 2005. – № 11. – С. 37–38. / Podymova S.D. *Sovremennye vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya al'fa-lipoevoy kisloty u bol'nyh hroniche-*

- skimi zabolevaniyami pecheni. *Farmaceuticheskij vestnik*. 2005; 11: 37–38. [in Russian]
10. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А., Морозова Е.В. Терапевтические возможности альфа-липоевой кислоты. Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 12. – С. 40–45. / Pigarova E.A., Petrushkina A.A., Morozova E.V. Terapevticheskie vozmozhnosti al'fa-lipoevoj kisloty. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; 15 (12): 40–45. [in Russian]
 11. Sandhya P. et al. Role of DL alpha-lipoic acid in gentamycin-induced nephrotoxicity. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1995; 145: 11–7.
 12. 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; 243 (3): 261–270.
 13. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Антагонисты альдостерона в кардиологической практике. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 73–78. / Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V. Antagonisty al'dosterona v kardiologicheskoy praktike. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2019; 17 (2): 73–78. [in Russian]
 14. Данилов А.И., Царева В.М., Шпунтов М.Г., Дробот Н.В. Возможности применения антагонистов альдостерона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. – Трудный пациент. – 2019. – Т. 17. – № 5. – С. 6–9. / Danilov A.I. Tsareva V.M., Shpuntov M.G., Drobot N.V. Vozmozhnosti primeneniya antagonistov al'dosterona u pacientov s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. *Trudnyj pacient*. 2019; 17 (5): 6–9. [in Russian]
 15. Низовцева О.А. Современные аспекты лечения диабетической полинейропатии. Трудный пациент. – 2019. – Т. 17. – № 5. – С. 15–18. / Nizovtseva O.A. Sovremennye aspekty lecheniya diabeticheskoy polinejropatii. *Trudnyj pacient*. 2019; 17 (5): 15–18. [in Russian]
 16. Осмаева З.Х., Камчатнов П.П., Чугунов А.В., Пышкина И.Л. Ведение больного сахарным диабетом, перенесшего ишемический инсульт. Трудный пациент. – 2019. – Т. 17. – № 11–12. – С. 24–28. / Osmayeva Z.Kh., Kamchatnov P.P., Chugunov A.V., Pyshkina I.L. Vedenie bol'nogo saharnym diabetom, perenesshego ishemicheskij insul't. *Trudnyj pacient*. 2019; 17 (11–12): 24–28. [in Russian]
 17. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Эффективность тиоктовой кислоты в лечении диабетической полинейропатии. ПМЖ. – 2008. – № 28. – С. 1870–1875. / Ametov A.S., Soluyanov T. N. Effektivnost tioktovoy kisloty v lechenii diabeticheskoy polinejropatii. *RMZH*. 2008; 28: 1870–1875. [in Russian]
 18. Храмилин В.Н., Чазова Т.Е. Опыт клинического применения Берлитиона при диабетической периферической полинейропатии. Сахарный диабет. – 2001. – № 4. – С. 46–50. / Khramilin V.N., Chazova T.E. Opyt klinicheskogo primeneniya Berlitiona pri diabeticheskoy perifericheskoy polinejropatii. *Sakharnyy diabet*. 2001; 4: 46–50. [in Russian]
 19. Mijnhout G., Alkhalaf A., Kleefstra N. et al. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? *Neth. J. Med*. 2010; 68: 158–162.
 20. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy. *Treat Endocrinol*. 2004; 3: 1–17.
 21. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2365–2370.
 22. Аметов А.С., Мамедова И.Н. Лечение α -липоевой кислотой (Берлитионом) периферической вегетативной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Клин. фармакол. тер.* – 2003. – Т. 12. – № 2. – С. 74–80. / Ametov A.S., Mamedova I.N. Lechenie α -lipoevoj kislotoj (Berlitionom) perifericheskoy vegetativ-noj nedostatochnosti u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa. *Klin. Farmakol. Ter.* 2003; 12 (2): 74–80. [In Russian]
 23. 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; 26: 770–776.

Сведения об авторах:

Данилов Андрей Игоревич – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск.

Осипенкова Татьяна Александровна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск.

Милягин Виктор Артемьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск.