

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

# Терапевтический потенциал альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты при кардиоваскулярных заболеваниях

*Обзор посвящен роли оксидативного стресса при кардиоваскулярной патологии и терапевтическому значению альфа-липоевой кислоты в модуляции клинических исходов у пациентов с документированными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рассмотрены дискуссионные вопросы патогенеза дисфункции эндотелия и значения цитопротекторов в восстановлении механических свойств сосудистой стенки. Обсуждаются особенности назначения альфа-липоевой кислоты при различных кардиоваскулярных заболеваниях. Приведены данные рандомизированных клинических исследований, посвященных месту и роли альфа-липоевой кислоты в ограничении прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний, особенно при их сочетании с коморбидными состояниями, такими как сахарный диабет и нефропатия.*

**Ключевые слова:** кардиоваскулярные заболевания, сахарный диабет, оксидативный стресс, цитопротекторы, альфа-липоевая кислота.

## Введение

На сегодняшний день кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) сохраняют свое значение как важнейшая причина смертности и летальности населения во многих странах мира (Roger V.L., 2015). КВЗ распространены преимущественно среди лиц пожилого и старческого возраста, что объясняет частое наличие коморбидных состояний у этих пациентов — артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), ожирения, облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и других, оказывающих непосредственное влияние на риск развития кардиоваскулярных осложнений и общую смертность в частности (Kosiborod M. et al., 2006; Rathore S.S. et al., 2006; Berezin A., 2016a). Ведение таких пациентов — непростая задача, требующая от врача индивидуального подхода к каждому больному, поиска оптимальных терапевтических решений. К сожалению, несмотря на все предпринимаемые усилия, применение зачастую нескольких классов препаратов, результат лечения этих пациентов не всегда такой, как хотелось бы. Возможно, потому, что не все назначаемые препараты воздействуют на первопричину патологического состояния, тогда как прицельное влияние именно на базовые процессы открывает наибольшие перспективы в лечении не только сердечно-сосудистых, но и любых других заболеваний.

Так, оксидативный стресс является важнейшим фактором патогенеза широкого спектра патологий, включая многие КВЗ (различные формы ИБС, СН, фибрилляцию/трепетание предсердий), транзиторной ишемической атаки/мозгового инсульта, ХОБЛ, СД, АГ. Именно оксидативный стресс инициирует развитие и прогрессирование митохондриальных заболеваний, бронхолегочной дисплазии, ретинопатии, некротического энтероколита, идиопатической легочной АГ, атопии и многих других состояний. Кроме того, оксидативный стресс является одним из кондукторов физиологического старения и менопаузы. Согласно современным представлениям, оксидативный стресс как дисбаланс между продукцией и деградацией свободных форм кислорода играет важнейшую роль во многих физиологических состояниях (рост и созревание тканей, дифференцировка клеток, иммунный ответ) и базовых патологических процессов, таких как воспаление и репарация. При этом основной биологической ролью оксидативного стресса является обновление клеточных мембран, мембраноассоциированных рецепторов, ферментов, сигнальных молекул, ионных насосов и др. (Березин А.Е., 2013; 2015b).

Таким образом, достижение адекватного контроля над активностью активаторов и контррегуляторов оксидативного стресса могло бы стать существенным прорывом в профилактике и лечении КВЗ и метаболических заболеваний.

Действительно, в проведенных ранее исследованиях установлено, что экспрессия энзиматических и неэнзиматических прооксидантных систем существенно изменяется не только при физиологическом старении (Cao L. et al., 2004; Abidi P. et al., 2008), но и в результате воздействия предсуществующих традиционных факторов кардиоваскулярного риска или КВЗ (Березин А.Е., 2015a; Berezin A., 2016a; b). В этом контексте оксидативный стресс рассматривается как связующее звено между ключевыми факторами патогенеза КВЗ, поражением органов-мишеней, нарушением функционирования эндогенных репаративных систем и клиническими исходами (Березин А.Е., 2015b; Mei Y. et al., 2015). Установлено, что интенсификация перекисного окисления структурных липидов клеточных мембран и связанная с этим продукция активных форм кислорода и свободных радикалов на фоне дефицита активности эндогенных антиоксидантных систем (NADPH-оксидазных, глутатион-, токоферол-, глутамат- и витамин С-зависимых редокс-систем) приводит к неоднозначным эффектам (Березин А.Е., 2014; 2015b). С одной стороны, способствует повышению обновления мембраноассоциированных ионных насосов и регулированию внутриклеточного ацил- и ацетилзависимого транспорта макроэргических молекул, а с другой — играет важную роль в индуцировании процессов апоптоза/некроза, формировании феноменов ишемии/реперфузии и дисфункции эндотелия, снижении биодоступности вазодилатирующих факторов (включая оксид азота), а также оказывает прокоагулянтный, провоспалительный и опосредованный пролиферативный эффекты за счет активации ядерного фактора транскрипции NK-kB (Березин А.Е., 2010; Silva F.S. et al., 2016; Touyz R.M. et al., 2016). Более того, между выраженностью дисфункции эндотелия, оксидативным стрессом и риском возникновения кардиоваскулярных событий в общей популяции и у пациентов с ранее документированными сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями (СД, метаболический синдром, абдоминальное ожирение) установлена тесная прямая взаимосвязь (Widlansky M.E. et al., 2003; Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D.A., 2005; Bakker W. et al., 2009; Pareyn A. et al., 2013).

На протяжении длительного времени изучалась патофизиологическая роль и терапевтическая ценность антиоксидантных нутриентов и различных лекарственных средств, ингибирующих различные этапы эволюции оксидативного стресса при КВЗ (Björklund G., Chirumbolo S., 2016; Fitó M. et al., 2016; Weh K.M. et

al., 2016; Whitehouse S. et al., 2016). Несмотря на то что клинические сведения оказались неоднозначными, идея применения антиоксидантов с целью улучшения клинических исходов при КВЗ остается весьма привлекательной.

Цель настоящего обзора литературы — обсуждение преимуществ и потенциальных возможностей альфа-липовой кислоты у пациентов с документированными КВЗ.

## Оксидативный стресс: дефиниция

Оксидативный стресс определяется как физиологический или патологический процесс, проявляющийся в дисбалансе между эндогенной продукцией оксидативных и антиоксидативных факторов, потенциально приводящий к повреждению мембран клеток и/или внутриклеточных органелл (Sies H., 1997). Оксидативный стресс является частью физиологических процессов (физиологическое старение, беременность, пубертат, рост и дифференцировка тканей, иммунный ответ), а также важнейшим компонентом ряда патологических состояний, таких как противоопухолевая активность, естественная цитотоксичность, гемокоагуляция, воспаление и др. (Gnudi L. et al., 2016; Kim D.I. et al., 2016; Regina C. et al., 2016; Zhu J. et al., 2016). Постулируется, что в физиологических условиях поддерживается равновесие (иногда достаточно условное) между антиоксидантными и прооксидантными системами организма. Основной биологической функцией оксидативного стресса является восстановление и обновление биологических мембран вместе с инкорпорированными в них ионными насосами, каналами и рецепторами. Кроме того, биологический синтез ряда важнейших метаболитов, таких как половые гормоны, невозможен без непосредственного участия этой сложной системы (Skibska B., Goraca A., 2015).

Основным результатом оксидативного стресса является накопление свободных радикалов (Koltover K.V., 2016), приводящих к окислению ненасыщенных жирных кислот в составе клеточных мембран, а также белков и ДНК (Menezo Y.J. et al., 2016). Морфологическим исходом окисления липидов клеточной стенки является формирование полярных каналов проницаемости, что повышает пассивную проницаемость мембраны для ионов  $Ca^{2+}$ , избыток которого депонируется в митохондриях, индуцируя ее дисфункцию (Chen Z. et al., 2016). Результатом этого процесса является дефицит продукции макроэргов. Это сопровождается активацией перекисного окисления, которая индицирует различные по тяжести поражения органов-мишеней через реализацию процессов ишемия/реперфузия, апоптоз/некроз. Таким образом, замыкается порочный круг в реализации оксидативного стресса (рисунк).



Рисунок. Порочный круг реализации оксидативного стресса

## Оксидативный стресс, дисфункция эндотелия и поражение органов-мишеней

К настоящему времени установлено, что дисфункция эндотелия является фундаментальным фактором риска формирования и прогрессирования поражений органов-мишеней, а также триггерным и интегральным механизмом реализации микро- и макроваскулярных осложнений при КВЗ (Березин А.Е., 2010). Кроме того, дисфункция эндотелия как ранний этап возникновения КВЗ обладает чрезвычайно высоким прогностическим значением в отношении

риска общей смерти и серьезных кардиоваскулярных и атеротромботических событий для широкой категории пациентов.

Предполагается, что оксидативный стресс существенно снижает биодоступность оксида азота (Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A., 2016), ответственного за адекватную вазодилатацию, как путем непосредственной супрессии его образования эндотелиоцитами, так и путем повышения продукции супероксид- и пероксид анионов (Astuti R.I. et al., 2016). Последние способны быстро реагировать с оксидом азота и образовывать промежуточное соединение пероксинитрит (ONOO), модифицирующийся в пероксинитровую кислоту, которая, в свою очередь, образует гидроксильный радикал ( $O^{\cdot-}$ ) (Byou C.H. et al., 2016). Эта реакция лежит в основе процессов окисления липидов мембран сосудистой стенки и форменных элементов крови. Более того, накопление в эндотелии эндоперекисей главным образом через ангиотензин II-опосредованную активацию мононуклеаров приводит к васкулярному ремоделированию, а сопутствующая активация локальной ренин-ангиотензиновой системы через мобилизацию молекул клеточной адгезии определяет возрастающий прокоагулянтный потенциал (Kurupdkar A., Thannickal V.J., 2016). Кроме того, изменения клеточного состава атеромы, ассоциированные с преобладанием Th-1-зависимых клеток и активированных мононуклеаров, ассоциируются с гиперпродукцией ряда провоспалительных факторов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-2 $\beta$ ), хемокинов (фактор миграции моноцитов), цитокинов (RANTES), факторов роста (трансформирующий фактор роста- $\beta$ ), ферментов (матриксных металлопротеиназа, миелопероксидазы), которые оказывают негативное влияние на стабильность покрышки, способствует ее эрозированию, кальцификации. Тем самым дисфункция эндотелия поддерживается и усиливается (Lima V.V. et al., 2008; Kovacic J.C., Randolph G.J., 2011; Maziere C. et al., 2013; Hussain T. et al., 2016).

## Антиоксидантные свойства альфа-липовой кислоты

Основная биологическая роль альфа-липовой кислоты заключается в модуляции активности некоторых митохондриальных ферментов цикла Кребса (Biewenga G.P. et al., 1997). За счет наличия в структуре молекулы хелатного комплекса альфа-липовая кислота демонстрирует отчетливую активность как «ловушка» свободных радикалов (Singh U., Jialal I., 2008). Кроме того, альфа-липовая кислота, демонстрируя выраженные амфифильные качества, является достаточно мощным эндогенным антиоксидантом, модулирующим клиренс других естественных антиоксидантов — токоферола и витамина С — и повышающим утилизацию глюкозы (Packer L. et al., 1995; Segall A. et al., 2004).

В ряде ранних исследований выявлено снижение циркулирующего и/или внутриклеточного уровня альфа-липовой кислоты при целом ряде КВЗ и СД (Wollin S.D., Jones P.J.H., 2003). В последующем установлено, что **дотация альфа-липовой кислоты не только восстанавливает активность эндогенных антиоксидантных систем, но и способствует улучшению вазоактивных качеств эндотелия**, что определило повышенный интерес к терапевтическим возможностям этого антиоксиданта (Anto S.K. et al., 2016; Derosa G., et al., 2016; Huerta A.E. et al., 2016).

## Альфа-липовая кислота при асимптомном атеросклерозе и ИБС

Существуют доказательства того, что альфа-липовая кислота способна существенно снижать эндогенную продукцию ряда свободных радикалов в атеросклеротической бляшке и субинтима коронарных артерий, что способствует повышению механических качеств сосудистой стенки, снижению уязвимости покрышки атеромы и реверсии выраженности дисфункции эндотелия (Catapano A.L. et al., 2000; Wollin S.D., Jones P.J.H., 2003; Sadowska-Bartosz I., Bartosz G., 2014). Уменьшая ангиотензин II-индуцированную активацию мононуклеаров и Т-лимфоцитов в атероме, альфа-липовая кислота принимает активное участие в стабилизации ее покрышки и снижении прокоагулянтного потенциала на ее поверхности (Ying Z. et al., 2010). Последний эффект частично реализуется за счет супрессии ядерного фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул (Rideout T.C. et al., 2015).



ливая эффективность митохондриальной продукции АТФ (McMackin C.J. et al., 2007; Shay K.P. et al., 2009; Kizhakekuttu T.J., Widlansky M.E., 2010). В целом терапевтический потенциал альфа-липовой кислоты при АГ выглядит оптимистично, хотя специально спланированные рандомизированные клинические исследования могут еще более расширить имеющиеся позитивные данные.

## Альфа-липовая кислота и СН

Митохондриальная дисфункция рассматривается как один из центральных молекулярных механизмов, определяющих фенотипическую особенность СН, непосредственно влияющих на ее естественное течение (Sawyer D.B., 2011; Ardehali H. et al., 2012; Bayeva M. et al., 2013). Хотя при различных формах (ишемических и неишемических) уровень экспрессии микро-РНК антиоксидантов (токоферола, глутатиона) обычно повышен, многочисленные исследователи отмечают существенный дисбаланс между активностью генов, кодирующих экспрессию оксидантных факторов по сравнению с антиоксидантными (Padmalayam I., 2012; Pinti M.V. et al., 2016). Во всяком случае в экспериментальной модели СН получены доказательства тесной связи между выраженностью митохондриальной дисфункции, внеклеточным фиброзом и снижением сократимости миокарда (Li C.-J. et al., 2012; Packer L., Cadenas E., 2011). Альфа-липовая кислота в предварительных исследованиях оказалась способна поддерживать сократимость миокарда преимущественно за счет стимуляции экспрессии цитопротекторных генов, супрессии апоптоза кардиомиоцитов и реверсии внутриклеточного ацидоза (Cao Z. et al., 2003; Li C.-J. et al., 2009; Subramanian S. et al., 2010; Huk-Kolega H. et al., 2011). **Благодаря этим качествам альфа-липовая кислота продемонстрировала свою способность предотвращать формирование и прогрессирование левожелудочковой дисфункции у пациентов с СД** (Hegazy S.K. et al., 2013). В целом возможности альфа-липовой кислоты как цитопротектора при СН различной этиологии еще недостаточно четко определены, и ее потенциал требует дальнейшего изучения.

## Альфа-липовая кислота и диабетическая нейро- и ангиопатия

Эффективность длительного (от 6 мес до  $\geq 2$  лет) клинического применения альфа-липовой кислоты при диабетической нейропатии и ангиопатии тестировалась в ряде специально спланированных рандомизированных исследований (ALADIN I, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, DEKAN, NATHAN II). Доказано, что препарат существенно редуцирует выраженность и частоту рецидивов основных сенсорных признаков нейропатического синдрома, включая боль и онемение. Кроме того, альфа-липовая кислота позитивно влияет на сердечно-сосудистую автономную нейропатию и способствует улучшению показателей вариабельности сердечного ритма (Ruhpau K.J. et al., 1999; Ziegler D. et al., 1999; Ефимов Д.С. и соавт., 2000; Ametov A.S. et al., 2003). Более того, метаанализ четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II), суммарно включающий >1 тыс. пациентов, подтвердил эти результаты (Ziegler D. et al., 2004). Данные клинических исследований обнадеживающие, поскольку неврологический дефицит и сердечно-сосудистая автономная нейропатия являются главными факторами риска развития микро- и макроангиопатии, диабетической стопы и сердечно-сосудистой смерти.

## Особенности дозирования альфа-липовой кислоты

Альфа-липовую кислоту чаще всего назначают внутрь по 600 мг 1 раз в сутки натощак. Данная дозировка по результатам исследований показала наилучшее сочетание эффективности и переносимости, поскольку обычно хорошо переносится даже при длительном применении. Проведение ежедневных внутривенных инфузий 24 мл препарата (600 мг альфа-липовой кислоты), разведенного в 250 мл физиологического раствора, в начальный период лечения является крайне необходимым для достижения более раннего ответа на терапию. При этом оптимальная длительность внутривенных инфузий составляет 14–21 день. В последующем рекомендован переход на пероральный прием альфа-липовой кислоты в дозе 600 мг/сут. Необходимо также отметить, что

альфа-липовая кислота оказывает дозозависимый эффект и в случае тяжелой патологии может назначаться в более высокой дозировке — 1200 мг/сут. Одной из важных особенностей применения препарата в растворе является его светочувствительность, что требует использования светозащитных пакетов. Кроме того, инъекционный раствор альфа-липовой кислоты несомненно с раствором глюкозы, раствором Рингера и с комплексами ионов металлов (например с цисплатином). В целом нежелательные побочные реакции при внутривенном или пероральном введении препарата возникают редко, обычно проходят самостоятельно и не требуют специфической симптоматической терапии.

## Заключение

Альфа-липовая кислота является эффективным цитопротектором, известным, прежде всего, как неотъемлемая часть терапии больных СД. Кроме того, альфа-липовая кислота доказала свои протекторные свойства в отношении КВЗ, проявлявшиеся в виде предотвращения сердечно-сосудистого ремоделирования, кардиальной вегетативной дисфункции и дисфункции эндотелия. Потенциальные возможности этого цитопротектора достаточно четко определены результатами экспериментальных исследований. В то же время клинический потенциал альфа-липовой кислоты в лечении пациентов с КВЗ требует дальнейшего изучения в рамках специально спланированных клинических исследований, а также в рутинной клинической практике. О том же, что потенциал у альфа-липовой кислоты есть, и он широк, красноречиво свидетельствуют имеющиеся данные.

Список использованной литературы — [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

## Терапевтичний потенціал альфа-ліпоевої (тіоктової) кислоти при кардіоваскулярних захворюваннях

О.Є. Березін

**Резюме.** Огляд присвячено ролі оксидативного стресу при кардіоваскулярній патології та терапевтичному значенню альфа-ліпоевої кислоти в модуляції клінічних наслідків у пацієнтів із документованими серцево-судинними захворюваннями. Розглянуто дискусійні питання щодо патогенезу дисфункції ендотелію судин і значення цитопротекторів у відновленні механічних властивостей судинної стінки. Обговорюються особливості призначення альфа-ліпоевої кислоти при різних кардіоваскулярних захворюваннях. Наведено дані рандомізованих клінічних досліджень, присвячених ролі альфа-ліпоевої кислоти щодо запобігання прогресуванню кардіоваскулярних захворювань, особливо при їх поєднанні з різними коморбідними станами, такими як цукровий діабет та нефропатія.

**Ключові слова:** кардіоваскулярні захворювання, цукровий діабет, оксидативний стрес, цитопротектори, альфа-ліпоева кислота.

## Therapeutic potential of alpha-lipoic (thioctic) acid in cardiovascular diseases

A.E. Berezin

**Summary.** Review is depicted the role of oxidative stress in cardiovascular diseases and therapeutic value of alpha-lipoic acid in improvement of cardiovascular outcomes in patients with established cardiovascular diseases. Some discussable issues regarding endothelial dysfunction and a role of cytoprotection in the way of restoring of mechanical capacities of vascular wall are considered. Particularities of prescription of the alpha-lipoic acid in several cardiovascular diseases are discussed. The results of randomized clinical trials devoted the efficacy of alpha-lipoic acid in preventing the progression of cardiovascular diseases especially in individuals with some comorbidities, i.e. diabetes mellitus and nephropathy, are discussed.

**Ключові слова:** cardiovascular diseases, diabetes mellitus, oxidative stress, cytoprotectors, alpha-lipoic acid.

### Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич  
69121, Запорожье, а/я 6323  
Запорожский государственный  
медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней № 2

Получено 03.05.2017