

УДК 615.27:615.356:577.164.186:615.015:615.03

А.Н. БЕЛОВОЛ, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор; И.И. КНЯЗЬКОВА, д. мед. н., профессор
/Харьковский национальный медицинский университет/

Альфа-липоевая кислота: от фармакологических свойств к клиническому применению

Резюме

Альфа-липоевая кислота (АЛК) (1,2-дителиолан-3-пентановая кислота), известная также как липоевая кислота, тиоктовая кислота, «витамин N», является неотъемлемой частью клеток организма, высвобождающих энергию аэробным путем. Применение альфа-липоевой кислоты в медицинской практике ассоциируется с формированием представлений об окислительном стрессе и перекисном окислении липидов как о достаточно универсальном патогенетическом механизме повреждения клеток и тканей. В представленном обзоре рассмотрены биохимические характеристики, фармакологические свойства альфа-липоевой кислоты и результаты клинического применения в терапевтической практике.

Ключевые слова: альфа-липоевая кислота, физиологические эффекты, клиническая фармакология, окислительный стресс, старение, сахарный диабет

Альфа-липоевая кислота (АЛК) (1,2-дителиолан-3-пентановая кислота), известная также как тиоктовая кислота, «витамин N», является неотъемлемой частью клеток организма, высвобождающих энергию аэробным путем (1). Липоевая кислота была открыта в 1937 году E.E. Snell и соавторами, установившими, что для роста некоторых бактерий требуется соединение из экстракта картофеля (2). В 1951 году группа ученых во главе с американским биохимиком L.J. Reed (3) впервые выделили липоевую кислоту из бычьей печени и в последующем продемонстрировали, что она является незаменимым биохимическим кофактором для митохондриальных ферментов (в частности, участие в цикле Кребса и элиминации свободных радикалов) (4).

Первый клинический опыт применения АЛК относится к 1959 году, когда немецкие врачи E. Vock и соавторы применили это лекарственное средство при остром отравлении бледной поганкой. Вскоре этот же авторский коллектив представил результаты терапевтической эффективности АЛК при нейропатической боли (5). В 1980-е годы было обнаружено, что АЛК является сильным антиоксидантом. Применение АЛК в медицинской практике ассоциируется с формированием представлений об окислительном стрессе и перекисном окислении липидов как о достаточно универсальном патогенетическом механизме повреждения клеток и тканей (6). В представленном обзоре рассмотрены биохимические характеристики, фармакологические свойства АЛК и результаты клинического применения в терапевтической практике.

Физико-химические свойства

Название «липоевая» кислота получила за сходство физико-химических свойств с липоидами – веществами, растворимыми в органических (липофильных) соединениях и нерастворимыми

в воде. Благодаря этому свойству липоевая кислота способна достаточно легко проникать через различные биомембраны. Молекула липоевой кислоты представляет собой кислоту жирного ряда, которая состоит из 8 атомов углерода и 2 атомов серы, что предопределило еще одно название соединения – тиоктовая («тио» – соединение серы, «октос» – восемь) кислота. Благодаря наличию асимметричного атома углерода АЛК существует в двух энантиомерных формах: R-(+)-липоевая кислота и S-(-)-липоевая кислота. В организме синтезируется только правовращающий изомер АЛК (R-АЛК), и именно он участвует в энергетическом метаболизме митохондрий (7).

Синтетическая форма липоевой кислоты (известная как альфа-липоевая кислота) представляет собой рацемическую смесь двух изомеров – R- и S-формы, в которой R-энантиомер более биологически активен, чем S-энантиомер (8). Установлено, что абсолютная биодоступность (при приеме *per os* по сравнению с парентеральным применением у людей) 200 мг АЛК водного раствора составляет 38% для R-формы и 28% – для S-формы (9). Однако после внутривенного введения не выявлено различий содержания R- и S-липоевой кислоты в плазме крови. АЛК в виде твердых форм относительно стабильна, но полимеризуется при нагревании выше температуры ее плавления (47,5°C) и под действием света, в частности, растворяется в нейтральном растворе (11). Поэтому при применении раствора АЛК флакон следует затемнять.

Благодаря тиоловым (сульфгидрильным) группам АЛК может существовать в окисленной (-S-S-) (липоевая кислота) и восстановленной (SH-) формах (дигидролипоевая кислота). Преобладающей формой является дигидролипоевая кислота, которая взаимодействует с активными формами кислорода (АФК), однако и окисленная форма АЛК также способна инактивировать свободные радикалы (1).



Рисунок. Патологические мишени и последствия возрастного системного окислительного стресса (14)

В организме человека АЛК находится в митохондриях каждой клетки. АЛК в небольших количествах синтезируется из октановой кислоты и цистеина (как одного из доноров серы) (7). Являясь серосодержащим веществом, АЛК считается тиоловым компонентом. Клетки млекопитающих способны синтезировать АЛК путем активации митохондриальной синтазы липоевой кислоты (LASY) (12).

Эндогенный уровень АЛК у здорового человека составляет 1–25 нг/мл (13). Однако ее синтез снижается с возрастом, а также у лиц с хроническими заболеваниями, связанными с дисбалансом окислительно-восстановительного статуса клеток (рисунок) (14). Кроме того, в условиях окислительного стресса отмечается повышенный расход АЛК и ее суточная потребность для взрослого человека достигает 200–300 мг в сутки (15).

Дополнительным источником АЛК являются пищевые продукты. АЛК содержится, в основном, в продуктах животного происхождения (красное мясо, печень, сердце и почки). Основными растительными источниками АЛК являются картофель, шпинат, брокколи, брюссельская капуста, помидоры, горох и рисовые отруби (таблица) (16).

Таблица. Содержание АЛК в продуктах [16]

Пищевые продукты	Содержание АЛК, мкг/кг
Субпродукты (печень, почки, сердце)	>1000
Молоко	900
Говядина	725
Рис	220
Капуста белокочанная	115

Основные физиологические эффекты липоевой кислоты

1. Влияние на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов. Основной функцией АЛК является участие в окислительно-восстановительных процессах цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса) в качестве кофермента, оптимизируя реакции окислительного фосфорилирования. Амид липоевой кислоты является коферментом E2 (дигидролипоат-ацетилтрансферазы) мультиферментного комплекса пируватдегидрогеназы, который катализирует окислительное декарбоксилирование пирувата, альфа-кетоглутарата и разветвленных альфа-кетокислот, образующихся при трансаминировании лейцина, изолейцина и валина. Липоевая кислота также является важным элементом системы расщепления глицина. В последующем альфа-оксокислоты подвергаются дальнейшей модификации, завершающейся переносом ацетила на коэнзим А с образованием конечного продукта ацетил-КоА, который является высокоэнергетическим (макроэнергетическим) соединением. Также происходит восстановление липоевой кислоты (катализируются дигидролипоат-дегидрогеназой, E3) с образованием дигидролипоевой кислоты. При этом образуется никотинамидадениндинуклеотид (НАДН).

Таким образом, АЛК занимает важное место в утилизации углеводов и осуществлении нормального энергетического обмена, что улучшает «энергетический статус» клетки. Поскольку АЛК необходима для поддержания окисления карбоновых кислот в цикле Кребса, она участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению содержания гликогена в печени. Доказанным механизмом действия АЛК является гиполипидемический, заключающийся в снижении синтеза холестерина, подавлении липолиза и уменьшении высвобождения жирных кислот из жировой ткани (33).

2. Цитопротективное действие. Биологические эффекты АЛК, в первую очередь, ассоциируются с ее антиоксидантными свойствами. Идеальный антиоксидант должен отвечать следующим требованиям: всасываться из пищи, легко преобразовываться в клетках и тканях в пригодную для использования форму, обладать разнообразием антиоксидантных свойств, включая взаимодействие с другими антиоксидантами в клеточных мембранах и межклеточном пространстве, и низкой токсичностью (17). АЛК удовлетворяет всем этим требованиям, что предполагает ее высокую терапевтическую эффективность в качестве антиоксиданта. Указанные свойства характеризуют ДГЛК как один из самых мощных природных антиоксидантов. Уникальность АЛК как антиоксиданта заключается в способности непосредственно уда-

лять свободные радикалы, восстанавливать эндогенные антиоксиданты, такие как глутатион, аскорбиновую кислоты и витамин E, а также наличие металл-хелатной активности (8).

Удаление свободных радикалов. Липоевая кислота является уникальным эндогенным и экзогенным антиоксидантом, поскольку напрямую инактивирует свободные радикалы в окисленном и восстановленном виде. Важно подчеркнуть, что липоевая кислота проявляет антиоксидантные свойства и в клетках, и в крови, т.е. в гидрофильных (цитоплазма и плазма крови) и гидрофобных (клеточная мембрана и липопротеины) средах. Липоевая кислота инактивирует гидроксильные и пероксидные радикалы, синглетный кислород (18). ДГЛК удаляет перекисные соединения, супероксидные радикалы и предупреждает перекисидацию белков (19).

Регенерация эндогенных антиоксидантов. Антиоксиданты представляет собой соединения, удаляющие свободные радикалы. Взаимодействуя с активными формами кислорода, они прерывают свободнорадикальное окисление и переходят в окисленные формы, которые, в свою очередь, с помощью соответствующих ферментов превращаются в восстановленные формы. Показано, что ДГЛК восстанавливает аскорбиновую кислоту и витамин E из окисленных форм (18, 20). Установлено, что ДГЛК более эффективно восстанавливала витамин C, чем глутатион; однако у глутатиона отмечена вдвое большая химическая активность с ее тиольной группой (21). Выявлено, что ДГЛК уменьшает содержание окисленной формы токоферола как прямым способом, так и опосредованно с помощью снижения окисленной формы витамина C (дегидроаскорбат), который также превращает образующиеся радикалы α -токоферола в восстановленные формы. Кроме того, ДГЛК уменьшает количество окисленных форм кофермента Q10, который, в свою очередь, дополнительно трансформирует окисленные формы токоферола в восстановленные (22). Таким образом, липоевая кислота участвует в реакциях восстановления аскорбиновой кислоты, витамина E и генерации убихинона Q10, которые являются ведущими компонентами антиоксидантной защиты организма. В нормальных условиях в клетке сохраняется равновесие между уровнем свободнорадикального окисления и активностью антиоксидантных систем.

Хелатирование металлов. Предполагается, что АЛК и ДГЛК способны связывать ионы редокс-активных металлов (железо, медь, цинк и марганец), вовлеченных в качестве катализаторов в реакции образования свободных радикалов и окислительное повреждение. Продемонстрировано, что ДГЛК за счет хелатирования ионов металлов помогает организму избавиться от накопления попадающих токсинов (23). Ранее отмечено, что оксиданты могут приводить к гибели клеток посредством разрыва лизосом с участием расположенного в лизосомах железа, которое катализирует реакцию Фентона с образованием гидроксильных радикалов и повреждением лизосомальных мембран. АЛК защищает лизосомы от окислительного стресса путем хелатирования лизосомального железа и, следовательно, предупреждает реакцию Фентона в лизосомах. Установлено, что под влиянием липоевой кислоты наблюдается уменьшение количества гидроксильных радикалов, генерируемых реакцией Фентона, а также поглощение перекиси и активных форм кислорода (24). Показано, что липоевая кислота и ДГЛК связывают тяжелые металлы, однако более выраженное хелатирование отмечено у R-формы (25). Липоевая кислота является более эффективной

в хелатировании ионов меди, цинка и свинца, тогда как ДГЛК образует комплексы и с этими тремя металлами, и с ионами Fe^{3+} и ртути, которые плохо растворимы в воде. И хотя ДГЛК хелатирует только Fe^{3+} , потенциально она способна удалять железо и из соединения с ферритином. Хелатирование железа и меди в клетках головного мозга при помощи ДГЛК способствует уменьшению количества свободных радикалов, являющихся важным звеном патогенеза болезни Альцгеймера (26). Отмечено, что в головном мозге ионы кадмия в незначительном количестве стимулируют выраженное перекисное окисление липидов, которое можно предупредить с помощью липоевой кислоты (27). С помощью хелатирования указанных металлов можно предупредить образование свободных радикалов, что имеет важное значение в терапии заболеваний, в основе которых лежит окислительный стресс, индуцированный металлами.

Ядерный фактор каппа B (NF- κ B). Изменения редокс-статуса внутриклеточной среды и модификации сульфгидрильных групп в сигнальных белках могут стимулировать изменение активности факторов транскрипции. АЛК может модифицировать редокс-статус сигнальных молекул посредством окисления сульфгидрильных групп или тиол-дисульфидных превращений различных белков. К редокс-чувствительным транскрипционным факторам относится ядерный фактор каппа B (NF- κ B), контролирующей экспрессию генов воспалительного ответа и апоптоза клеточного цикла (28). Продемонстрировано, что АЛК подавляет ядерный фактор каппа B. Так, у больных сахарным диабетом 1-го типа терапия АЛК (600 мг в сутки в течение 2 недель) приводила к значительному снижению активности NF- κ B в моноцитах (29). В условиях *in vitro* (30) отмечено, что АЛК ингибирует стимулированную повышением глюкозы и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) миграцию гладкомышечных клеток сосудов (ГМК) и увеличенную экспрессию матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9). В случае мутации сайта связывания NF- κ B АЛК не влияла на активность ММП-9, что указывает на участие сигнального пути NF- κ B в специфическом ингибировании ММП-9 с помощью АЛК. Авторы предположили, что АЛК может быть полезной для профилактики гиперплазии неоинтимы после ангиопластики посредством ингибирования сигнального пути NF- κ B/ММП-9. Установлено, что в условиях *in vitro* и *in vivo* АЛК подавляет NF- κ B-зависимое повышение внутриклеточных молекул адгезии (ICAM), ФНО- α и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1).

3. Влияние на реактивность организма. Стимуляция ретикулоэндотелиальной системы; иммунотропное действие (снижение уровня интерлейкина-1 и ФНО- α); противовоспалительная и обезболивающая активность (связанная с антиоксидантным действием) (31).

4. Нейротропные эффекты. Стимуляция роста аксонов; положительное влияние на аксональный транспорт; уменьшение вредного влияния на нервные клетки свободных радикалов; нормализация аномального поступления глюкозы к нерву; предупреждение и уменьшение повреждения нервов при экспериментальном диабете (32).

5. Гепатопротективное действие. Накопление гликогена в печени; повышение активности ряда ферментов, оптимизация функции печени (33).

6. Дезинтоксикационное действие. Установлено, что АЛК образует комплексы с марганцем, цинком, кадмием, свинцом, кобальтом, никелем и железом, выводит из тканей ртуть, медь и мышьяк (34, 35).

Клиническая фармакология АЛК

Являясь амфипатическими молекулами, и липоовая, и дигидролипоевая кислота обладают гидрофильными и гидрофобными свойствами (10).

Фармакокинетические характеристики АЛК при внутривенном введении не отличаются у здоровых людей и больных сахарным диабетом; выявлена линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме крови и дозой вводимого внутривенно препарата в диапазоне от 200 до 1200 мг (9). При приеме таблеток у здоровых людей линейная зависимость концентрации АЛК в плазме крови от дозы препарата находится в границах 50–600 мг.

После приема внутрь АЛК быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и транспортируется в различные органы (1). Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови составляет 4 мкг/мл и достигается через 30 минут после приема препарата внутрь в дозе 600 мг. Благодаря быстрому распределению в ткани период полувыведения АЛК из плазмы составляет примерно 25 минут.

Биодоступность максимальная – при внутривенной инфузии АЛК. Общая биодоступность при приеме внутрь составляет 30% (1, 22) и зависит от того, попадает ЛК в свободном виде или в виде соли, натошак или с едой (36). Биодоступность пероральных форм снижается при приеме с пищей, в связи с чем рекомендуется принимать препарат за 30 минут до или через 2 часа после еды (37).

Биотрансформация АЛК происходит в печени путем S-метилирования и бета-окисления (38). Ее основными метаболитами являются 6,8-диметилтиооктановая кислота, 4,6-диметилтиогексановая кислота и 2,4-диметилтиобутановая кислота (10). В условиях *in vitro* отмечено, что липоевая кислота быстро восстанавливается до ДГЛП, которая так же быстро выводится из клеток (39). Выводится преимущественно почками, 80–90% – в виде метаболитов (40). У пациентов с хронической болезнью почек почечный клиренс АЛК и ее метаболитов снижен, однако общий клиренс лишь незначительно коррелирует с клиренсом креатинина, гемодиализ также мало влияет на элиминацию АЛК (37). Вместо этого АЛК выделяется с желчью и в дальнейшем распадается на неактивные метаболиты (37).

Печень является основным органом детоксикации большинства токсичных веществ и лекарственных средств, способствующих окислительному стрессу. Увеличение образования АФК способствует повышению чувствительности митохондриальных мембран к окислительному повреждению. Кроме того, АФК являются важным звеном патогенеза повреждения эндотелия и развития фиброза печени (31). Способность ЛК удалять свободные радикалы позволяет рассматривать это лекарственное средство в качестве лечения и профилактики различных патологических состояний, ассоциированных с окислительным стрессом. Экспериментально установлены протективные свойства липоевой кислоты при применении гепатотоксичных противотуберкулезных препаратов (41). Предполагается, что АЛК может предупреждать развитие стеатоза и фиброза печени (42).

Применение в клинической практике

Липоевая кислота и процесс старения. Митохондрии занимают центральное место в метаболизме клетки, в первую очередь – как основные поставщики энергии и промежуточных метаболитов. Важнейшей особенностью митохондрий является значительная динамичность их морфологии в ответ на различные изменения клеточного метаболизма. Изменяться могут не только их форма, расположение, размеры и количество, но и внутренняя организация – ультраструктура. Предполагается, что в физиологии целостного организма важное место отводится изменениям функциональной активности митохондрий в процессе старения (43). С возрастом наблюдается уменьшение тканевого потребления кислорода и базальных уровней окислительного фосфорилирования. Также значимо уменьшается поток электронов через I-III и II-III ферментные комплексы внутренней мембраны митохондрий (44). При биологическом старении отмечаются нарушения структурной организации митохондрий, приводящие к снижению эффективности энергетических центров и нарушению обмена веществ (45). Митохондрии со слабой системой репарации могут представлять собой один из главных источников клеточной дисфункции. Таким образом, одной из основных причин старения организма являются митохондриальные нарушения и как следствие – недостаточность энергетического обмена.

При старении окислительный стресс усиливается, а образование макроэргических соединений митохондриями – заметно ослабляется. Установлено, что при старении увеличивается уровень окислительных повреждений ДНК, белков и липидов, что может быть следствием либо увеличения в старости продукции АФК, либо ослабления антиоксидантной защиты, либо пропорционального возрасту организма повреждающего воздействия АФК (46). Окисленные модифицированные белки вовлекают в последующие процессы липиды клеточных мембран, что приводит к необратимым повреждениям клетки (44).

В экспериментах (47) на крысах, выполненных у старых животных, отмечены антиоксидантные свойства АЛК, введение которого предотвращало свойственное старению усиление свободнорадикального пероксидного окисления липидов и повышало активность митохондриальных ферментов (изоцитратдегидрогеназы, альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, НАДФН-дегидрогеназы и цитохром С-оксидазы). В то же время, при добавлении АЛК молодым животным изменения активности митохондриальных ферментов не наблюдалось. Следовательно, АЛК реверсирует возраст-зависимое снижение активности митохондриальных ферментов и, таким образом, снижает повышенный риск окислительного повреждения, свойственного процессу старения.

Любые изменения морфологии митохондрий в скелетных мышцах сказываются на их энергетическом обмене и сопровождаются функциональными нарушениями (48). Понимание энергетических процессов клетки, бесспорно, требует комплексного подхода, включающего анализ биоэнергетики, биохимии и морфологии митохондрий. Изучение ферментативной активности в мышечной ткани при старении показало наличие весьма сложных перестроек, направленных на сохранение гомеостаза организма. Установлено, что в скелетных мышцах людей пожилого возраста наблюдается значительно более высокое окислительное повреждение ДНК,

уменьшение митохондриальной ДНК (мтДНК), уменьшение активности ключевого окислительного фермента (цитрат-синтазы) (50).

Экспериментально установлено, что АЛК проявляет значительный защитный эффект в отношении возрастных изменений клеточной энергетики в митохондриях сердца крыс (51). Установлено, что АЛК корректирует связанную с возрастом интенсивность окислительного стресса и активность митохондриальных ферментов печени и почек у старых крыс (52).

В ряде исследований (53, 54) изучено влияние комбинации ацетилкарнитина и АЛК на восстановление различных биохимических показателей, сниженных в результате окислительного стресса, а также на активность карнитинацетилтрансферазы у старых крыс. Установлено, что прием этой комбинации позволил пожилым лабораторным животным функционировать на уровне значительно более молодых особей.

Возрастное нарушение митохондрий у старых животных значительно уменьшалось при введении ацетилкарнитина в сочетании с АЛК. В экспериментальном исследовании (55) молодым и старым

крысам (в возрасте 4 и 21 месяца соответственно) давали с пищей ацетилкарнитин и АЛК в высокой дозе в течение 4 месяцев. Анализ частиц гиппокампа с использованием электронных методов микроскопии показал увеличение количества неповрежденных митохондрий у крыс обеих групп. Кроме того, у старых животных выявлено значительное уменьшение числа поврежденных митохондрий.

В ряде экспериментальных работ (56, 57) была показана эффективность АЛК в предотвращении потери антиоксидантов клетками нервной ткани, снижении степени окислительного поражения, значимом увеличении выживаемости животных после церебральной ишемии – реперфузии. В добавлении к известным свойствам АЛК экспериментально установлено, что введение АЛК влияет на работу мозга, улучшает память, настроение и познавательные функции (58), показано, что АЛК является эффективным профилактическим и лечебным средством в отношении окислительного стресса и степени когнитивных нарушений (59). Установлено, что противовоспалительные и антиапоптотические эффекты АЛК у старых крыс с сахарным диабетом реализуются с участием PI3K/ Akt сигнального пути (60).

Список использованной литературы

1. Маньковский Б.Н. Диабетическая полинейропатия и α -липоевая кислота: нюансы терапии в свете доказательной медицины // Здоров'я України. – 2010. – №2. – С. 20–21.
2. Snell E.E., Strong F.M., Peterson W.H. Growth factors for bacteria. VI: Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria // *Biochem J.* – 1937. – Vol. 31 (10). – P. 1789–1799.
3. Reed L.J., DeBusk B.G., Gunsalus I.C., Hornberger C.S. Jr. Crystalline α -lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase // *Science.* – 1951. – Vol. 114 (2952). – P. 93–94.
4. Reed L.J. The chemistry and function of lipoic acid // *Adv. Enzymol.* – 1957. – Vol. 18. – P. 319–347.
5. Bock E., Schneeweiss J. Ein Beitrag zur Therapie der neuropathia diabetica // *Munchner Med Wochenschrift.* – 1959. – №43. – P. 1911–1912.
6. Gurer H., Ozgunes H., Oztezcan S. et al. Antioxidant role of α -lipoic acid in lead toxicity // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 27 (1–2). – P. 75–81.
7. Трахтенберг И.М. Ермакова О.В., Лубянова И.П. Современные аспекты применения α -липоевой кислоты при экзогенных токсических воздействиях. – http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2005/05_3_3.htm.
8. Bast A., Haenen G.R. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant // *Biofactors.* – 2003. – Vol. 17 (1–4). – P. 207–213.
9. Hermann R., Niebch G., Borbe H.O. et al. Enantioselective pharmacokinetics and bioavailability of different racemic α -lipoic acid formulations in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol. Sci.* – 1996. – Vol. 4. – P. 167–174.
10. Packer L., Kraemer K., Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications // *Nutrition.* – 2001. – Vol. 17. – P. 888–895.
11. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J. et al. α -Lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential // *Biochim Biophys Acta.* – 2009. – Vol. 1790 (10). – P. 1149–1160.
12. Padmalayam I., Hasham S., Saxena U., Pillarisetti S. Lipoic acid synthase (LASy): a novel role in inflammation, mitochondrial function, and insulin resistance // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58. – P. 600–608.
13. Teichert J., Preiss R. HPLC-methods for determination of lipoic acid and its reduced form in human plasma // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* – 1992. – Vol. 30. – P. 511–512.
14. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // *Росс. мед. вестн.* – 2001. – №6 (1). – С. 35–40.
15. Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Гадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета» часть первая: метаболическая невропатия, легко диагностировать, трудно лечить // *Эффективная фармакотерапия. Урология.* – 2013. – №1. – С. 38–47.
16. Wollin S.D., Jones P.J. α -Lipoic acid and cardiovascular disease // *J. Nutr.* – 2003. – Vol. 133 (11). – P. 3327–3330.
17. Moini H., Packer L., Saris N.E. Antioxidant and prooxidant activities of α -lipoic acid and dihydrolipoic acid // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 182 (1). – P. 84–90.
18. Szeląg M., Mikulski D., Molski M. Quantum-chemical investigation of the structure and the antioxidant properties of α -lipoic acid and its metabolites // *J. Mol. Model.* – 2012. – Vol. 18 (7). – P. 2907–2916.
19. Atukeren P., Aydin S., Uslu E. et al. Redox homeostasis of albumin in relation to α -lipoic acid and dihydrolipoic acid // *Oxid Med. Cell Longev.* – 2010. – Vol. 3 (3). – P. 206–213.
20. Kozlov A.V., Gille L., Staniek K., Nohl H. Dihydrolipoic acid maintains ubiquinone in the antioxidant active form by two-electron reduction of ubiquinone and one electron reduction of ubiquinol // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1999. – Vol. 363. – P. 148–154.
21. Suh J.H., Shenvi S.V., Dixon B.M. et al. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 3381–3386.
22. Goraca A., Huk-Kolega H., Piechota A. et al. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential // *Pharmacological Reports.* – 2011. – Vol. 63. – P. 849–858.
23. Persson H.L., Svensson A.L., Brunk U.T. α -Lipoic acid and α -lipoamide prevent oxidant-induced lysosomal rupture and apoptosis // *Redox Rep.* – 2001. – Vol. 6 (5). – P. 327–334.
24. Haenen G.R., Vermeulen N.P., Timmerman H., Bast A. Effect of thiols on lipid peroxidation in rat liver microsomes // *Chem. Biol. Interact.* – 1989. – Vol. 71 (2–3). – P. 201–212.
25. Ou P., Tritschler H.J., Wolff S.P. Thiocetic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? // *Biochem. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 50 (1). – P. 123–126.
26. Holmquist L., Stuchbury G., Berbaum K. et al. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias // *Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 113 (1). – P. 154–164.
27. Miura K., Clarkson T.W. Reduced methylmercury accumulation in a methylmercury-resistant rat pheochromocytoma PC12 cell line // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 118 (1). – P. 39–45.
28. Bottex-Gauthier C., Pollet S., Favier A., Vidal D.R. The Rel/NF- κ B transcription factors: complex role in cell regulation // *Pathol. Biol.* – 2002. – Vol. 50 (3). – P. 204–211.
29. Hofmann M.A., Schiekofer S., Kanitz M. et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor- κ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21, №8. – P. 1310–1316.
30. Kim H.S., Kim H.J., Park K.G. et al. α -Lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF- κ B transcriptional activity // *Exp. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 39. – P. 106–113.
31. Верткин А.Л., Магомедова А.Ю., Ястребова О.В. Сенсомоторная и автономная формы диабетической невропатии // *Consilium-Medicum Украина.* – 2013. – №11.
32. Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л. Метаболизм α -липоевой кислоты при различных формах патологии // *Международ. мед. журн.* – 2001. – №2. – С. 133–141.
33. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Роль тиоктовой (α -липоевой) кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени // *Гастроэнтерология.* – 2011. – №2.
34. Chapman L., Chan H.M. The influence of nutrition on methyl mercury intoxication // *Environ. Health Perspect.* – 2000. – Vol. 108, Suppl. 1. – P. 29–56.



ТІОГАМА®

меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти

- ✦ Оптимальна добова доза 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти у флаконі та таблетці^{1,2}
- ✦ Входить у стандарти лікування діабетичної полінейропатії³
- ✦ Зменшує оксидантний стрес^{1,2}



Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки.

Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01 від 02.09.2013

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 1 таблетка містить α-ліпоєвої кислоти 600 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α-ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають внутрішньо цілими, запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза – 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування – 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може перешкодити всмоктуванню препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази, при мальабсорбції, тобто порушення всмоктування глюкози та галактози. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. Метаболічні порушення: зниження рівня цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме – запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Інші: екзема. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо

Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01 від 29.07.2014

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 50 мл розчину містять 1,2 % меглюмінової сіль α-ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості.** α-ліпоєва кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α-ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бокового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α-ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакони слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогами® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування – 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тіонової кислоти у дозі 600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату; серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм та інші стани, які можуть призводити до лактоацидозу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Шавловська О.А. Тіоктова кислота: антиоксидантна терапія неврологічних захворювань. РМЖ. Ендокринологія. 2014

2. Галієва О.Р. і співавт. Лікування діабетичної нейропатії. РМЖ. 2005

3. Міщенко Т.С., Романова І.П. Основні принципи лікування діабетичної полінейропатії. Здоров'я України. 2010

Інформація про лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62,

e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua

www.woerwagpharma.kiev.ua

35. Gregus Z., Stein A.F., Varga F., Klaassen C.D. Effect of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 114 (1). – P. 88–96.
36. Carlson D.A., Smith A.R., Fischer S.J. et al. The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R-(+)-lipoate to healthy human subjects // *Altern. Med. Rev.* – 2007. – Vol. 12 (4). – P. 343–351.
37. Клиническая фармакология // Под ред. О.Я. Бабака, А.Н. Беловола, И.С. Чекмана. – К., 2012. – 728 с.
38. Schupke H., Hempel R., Peter G. et al. New metabolic pathways of alpha-lipoic acid // *Drug Metab. Dispos.* – 2001. – Vol. 29 (6). – P. 855–862.
39. Jones W., Li X., Qu Z.C. et al. Uptake, recycling, and antioxidant actions of alpha-lipoic acid in endothelial cells // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 33 (1). – P. 83–93.
40. Biewenga G.P., Haenen G.R., Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid // *Gen. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 29 (3). – P. 315–331.
41. Saad E.I., El-Gowilly S.M., Sherhaa M.O., Bistawroos A.E. Role of oxidative stress and nitric oxide in the protective effects of α -lipoic acid and aminoguanidine against isoniazid-rifampicin-induced hepatotoxicity in rats // *Food Chem. Toxicol.* – 2010. – Vol. 48. – P. 1869–1875.
42. Park K.G., Min A.K., Koh E.H. et al. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48. – P. 1477–1486.
43. Воробьева О.В. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – спектр клинического применения // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2011. – №10. – С. 86–90.
44. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // *Соросовский образовательный журнал.* – 2001. – №6. – С. 4–10.
45. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца // *Русс. мед. журн.* – 2003. – №21. – С. 1185–1188.
46. Saprunova V.B., Tonshin A.A., Bakeeva L.E., Yagujinsky L.S. Mitochondria abnormalities in heart after induction of apoptosis under anoxic conditions. // *Mitochondrion.* – 2002. – Vol. 1, №6. – P. 525–526.
47. Arivazhagan P., Ramanathan K., Panneerselvam C. Effect of DL- α -lipoic acid on mitochondrial enzymes in aged rats // *Chem. Biol. Interact.* – 2001. – Vol. 138. – P. 189–198.
48. Piquereau J., Caffin F., Novotova M. et al. Down-regulation of OPA1 alters mouse mitochondrial morphology, PTP function, and cardiac adaptation to pressure overload // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – Vol. 94 (3). – P. 408–417.
50. Short K.R., Bigelow M.L., Kahl J. et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 5618–5623.
51. Janson M. Orthomolecular medicine: the therapeutic use of dietary supplements for anti-aging // *Clin. Interv. Aging.* – 2006. – Vol. 13. – P. 261–265.
52. Mc Carthy M.F., Barroso-Aranda J., Contreras F. The «rejuvenatory» impact of lipoic acid on mitochondrial function in aging rats may reflect induction and activation of PPAR- γ coactivator-1 α // *Med. Hypotheses.* – 2009. – Vol. 72. – P. 29–33.
53. Hagen T.M., Liu J., Lykkesfeldt J. et al. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2002. – Vol. 99 (4). – P. 1870–1875.
54. Liu J., Head E., Gharib A.M. et al. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2002. – Vol. 99 (4). – P. 2356–2361.
55. Aliev G., Liu J., Shenk J.C. et al. Neuronal mitochondrial amelioration by feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to aged rats // *J. Cell Mol. Med.* – 2008. – Vol. 28.
56. Prehn J.K., Karkoutly C., Nuglich J. Dihydropolipoate reduces neuronal injury after cerebral ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Meta.* – 1992. – Vol. 12. – P. 78–87.
57. Na J., Musselman L.P., Pendse J. A Drosophila Model of High Sugar Diet-Induced Cardiomyopathy // *PLoS Genet.* – 2013. – Vol. 9 (1). – e1003175.
58. Studzinski C.M., Christie L.A., Araujo J.A. et al. Visuospatial function in the beagle dog: an early marker of cognitive decline in a model of human aging and dementia // *Neurobio. Learn Mem.* – 2006. – Vol. 86. – P. 197–204.
59. Stoll S., Hartmann H., Cohen S.A., Muller W.E. The potent free radical scavenger alpha-lipoic acid improves memory in aged mice: putative relationship to NMDA receptor deficits // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1993. – Vol. 46. – P. 799–805.
60. Bitar M.S., Aayed A.K., Abdel-Halim S.M. et al. Inflammation and apoptosis in aortic tissues of aged type II diabetes: amelioration with α -lipoic acid through phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism // *Life Sci.* – 2010. – Vol. 86. – P. 844–853.

Резюме

Альфа-ліпоева кислота: від фармакологічних властивостей до клінічного застосування

О.М. Біловол, І.І. Князькова

Харківський національний медичний університет

Альфа-ліпоева кислота (АЛК) (1,2-дитіолан-3-пентанова кислота), відома також як ліпоева кислота, тиоктова кислота, «вітамін N», є невід’ємною частиною клітин організму, що вивільняють енергію аеробним шляхом. Застосування альфа-ліпоевої кислоти в медичній практиці асоціюється з формуванням уявлення про окислювальний стрес і перекисне окислення ліпідів як про досить універсальні патогенетичні механізми пошкодження клітин і тканин. У наведеному огляді розглянуто біохімічні характеристики, фармакологічні властивості альфа-ліпоевої кислоти та результати клінічного застосування в терапевтичній практиці.

Ключові слова: альфа-ліпоева кислота, фізіологічні ефекти, клінічна фармакологія, окислювальний стрес, старіння, цукровий діабет

Summary

Alpha-lipoic acid: from pharmacological properties to clinical application

A.N. Bilovol, I.I. Knyazkova

Kharkiv National Medical University

Alpha-lipoic acid (ALA) (1,2-dithiolane-3-pentanoic acid), also known as lipoic acid, thiocetic acid, «vitamin N», is an integral part of the body's cells; in the body that is utilized in aerobic metabolism to produce energy. The use of alpha-lipoic acid in medical practice is associated with the oxidative stress and lipid peroxidation as a fairly universal pathogenic mechanism of cell and tissue damage. This review examined the biochemical characteristics, pharmacological properties of alpha-lipoic acid and the results of clinical use in therapeutic practice. anti-ischemic effect in target organs, thus ensuring a better quality of life.

Keywords: alpha-lipoic acid, physiological effects, clinical pharmacology, oxidative stress, aging, diabetes mellitus