



nota bene



esparma

Окислительный стресс является универсальным механизмом повреждения клеток, лежащим в основе формирования различных неврологических, кардиоваскулярных, эндокринных и инфекционно-воспалительных заболеваний. Этим объясняется повышенный интерес врачей к препаратам α -липоевой кислоты (α -ЛК), обладающей выраженной антиоксидантной активностью.

Оксидативный стресс

Ежедневно в организме человека совершается огромное количество биохимических реакций, необходимых для поддержания постоянства его внутренней среды; при этом большинство из них протекает при участии кислорода либо продуктов его обмена. В физиологических условиях повреждающему действию высокоактивных свободных радикалов кислорода на клеточные структуры организма препятствуют антиоксидантные соединения. Доказано, что дефицит энергии в клетке, возникающий в процессе развития различных заболеваний, приводит к неполному восстановлению кислорода, накоплению токсичных радикалов и их предшественников. Эти вещества изменяют функциональную активность ферментов, белков, углеводов, а также активируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Нарушение структуры липидного слоя клеток лежит в основе несостоятельности мембранных каналов, повышения вязкости клеточных мембран и частичной утраты ими барьерных функций. Необходимо учитывать, что пул свободных радикалов пополняется за счет как синтеза в организме, так и поступления из окружающей среды (загрязненная атмосфера, радиация, табачный дым, содержащиеся в пище химические агенты). В настоящее время оксидантному стрессу отводится одно из центральных мест в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, атеросклероза, бронхиальной астмы, алкогольной жировой дистрофии печени, болезни Паркинсона и Альцгеймера, депрессии.

Тиоктовая кислота

Установлено, что α -ЛК обладает многочисленными положительными метаболическими эффектами, в том числе выраженной антиоксидантной активностью. Одним из современных высококачественных препаратов, содержащих в своем составе α -ЛК, является Эспа-липон (компания «Эспарма ГмБХ», Германия), выпускаемый в виде таблеток для перорального применения (Эспа-липон 600 мг) и в лекарственной форме для внутривенного введения (Эспа-липон 300 и 600 мг). Тиоктовая кислота, выступая в роли

кофермента оксидаз различных кислот цикла Кребса, принимает непосредственное участие в углеводном обмене (Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин, 1990). В то же время α -ЛК задействована в синтезе коэнзима А, который отличается способностью снижать концентрацию жирных кислот, холестерина и его эфиров в плазме крови, подавлять липолиз и замедлять развитие клеточного стеатоза. Помимо перечисленных особенностей, α -ЛК также может ускорять трансмембранный транспорт глюкозы, ее окисление, тормозить гликолиз и кетогенез.

Антиоксидантный эффект α -ЛК реализуется благодаря существованию данного соединения в виде окисленной и восстановленной форм. Последняя (дигидролипоевая кислота – ДГЛК) является донатором электронов, необходимых для восстановления витаминов С, Е и глутатиона, что было убедительно продемонстрировано D. Nap и соавт. в 1997 г. Авторы данной работы обнаружили повышение внутри- и внеклеточной концентраций глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови на фоне применения α -ЛК. Очевидно, тиоктовая кислота не только снижает интенсивность окисления глутатиона, но и усиливает темпы его продукции благодаря повышению внутриклеточного содержания цистеина. В целом α -ЛК эффективно нейтрализует активные радикалы кислорода, а также формирует комплексы с цинком, железом, марганцем, кадмием, кобальтом, свинцом, никелем и участвует в элиминации из тканей ртути, меди и мышьяка. Существенную клиническую ценность представляет детоксикационное действие α -ЛК при остром и хроническом отравлении алкоголем, а также ее способность ликвидировать явления метаболического ацидоза.

Эти особенности легли в основу широкого применения препаратов α -ЛК в гепатологии. Антиоксидантный, антиатерогенный и дезинтоксикационный эффекты тиоктовой кислоты позволяют с успехом использовать лекарственные средства на ее основе в комплексном лечении цирроза печени и хронических гепатитов (ХГ). Наблюдение А.С. Логинова и соавт. (1989) показывает, что на фоне назначения α -ЛК у большинства пациентов возможно достичь улучшения клинического состояния, уменьшения выраженности биохимических нарушений или даже нормализации функций. В свою очередь, данные М.Е. Семендяевой убедительно свидетельствуют в пользу того, что включение препаратов α -ЛК в программу лечения больных гепатитами с затяжным течением, а также острыми гепатитами является полностью оправданным.

Определенные успехи наблюдаются при применении тиоктовой кислоты в составе комплексного лечения пациентов с холециститом. В частности, ряд публикаций указывают на то, что назначение α -ЛК в качестве компонента предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде ассоциировалось с более быстрой и выраженной нормализацией активности лактатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в сыворотке крови наблюдаемых больных. Предоперационное использование α -ЛК создавало благоприятный фон для сокращения сроков проведения оперативного

вмешательства, а прием пациентами данного антиоксиданта в послеоперационном периоде предупреждал формирование латентной печеночной недостаточности.

Интоксикация и алкогольная жировая дистрофия печени

Формирование токсических повреждений печени может быть индуцировано воздействием ядов, металлов, фармакологических средств, алкоголя. Положительное влияние α -ЛК в данном случае связано с ее способностью восстанавливать запасы глутатиона и предотвращать апоптоз гепатоцитов, запускаемый фактором некроза опухоли (S. Alderman et al., 1994). Согласно имеющимся данным, α -ЛК защищает клетки печени при отравлении бледной поганкой (M. Frimmer), а также улучшает гематологический статус и увеличивает выживаемость крыс, подвергшихся радиационному облучению (Y. Suzuki). Тиоловые группы в составе α -ЛК являются эффективным средством защиты оксигемоглобина от сильных окислителей, а также клеток печени от повреждающего воздействия четыреххлористого углерода, тяжелых металлов, аллоксана и гистамина.

Результаты экспериментальных исследований последних лет указывают на то, что α -ЛК (100 мг/кг) препятствует наступлению летального исхода у крыс, получивших смертельную дозу ацетаминофена (A.O. Abdel-Zaher et al., 2008). В свою очередь, превентивное применение данного вещества в дозе 75 мг/кг у крыс снижало гепатотоксичность доксорубина (P. Lup, 2002). Помимо этого, в своем обзоре P. Lup указывает на то, что тиоктовая кислота обладает способностью подавлять перекисидацию липопротеинов низкой плотности, вызванную медью, и значительно изменять распределение кадмия, ртути и мышьяка в паренхиме печени, улучшая показатели жизнеспособности ее клеток.

В контексте токсических заболеваний печени значимую медико-социальную проблему представляет алкогольная жировая дистрофия печени, на долю которой приходится до 24% среди всех форм хронической диффузной патологии данного органа. В среднем алкогольный стеатогепатит формируется у 20-30% лиц с хронической алкогольной зависимостью. В настоящее время чрезмерное употребление алкоголя (около 40-80 г/сут этанола на протяжении 10-12 лет или более 80 г/сут не менее 5 лет) считается основным этиологическим фактором цирроза печени, ассоциирующегося с высоким уровнем смертности.

При поступлении в организм большая часть алкоголя метаболизируется в печени. Длительно сохраняющиеся высокие концентрации алкоголя в крови способствуют накоплению IgA в стенке печеночных синусоидов, а также образованию сывороточных антител к компонентам ядра, гладкой мускулатуры, алкогольному гиалину и ацетальдегид-белковым комплексам. В печеночных инфильтратах появляются лимфоциты, активно синтезируются провоспалительные цитокины – интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-2, ИЛ-6, фактор некроза опухоли. Последний в сочетании с ИЛ-8 вызывает усиление продукции активных радикалов кислорода и оксида азота, что приводит к развитию оксидативного стресса и гибели гепатоцитов.

Гистологически определяются жировая и белковая дистрофия, некроз клеток печени, мезенхимально-воспалительная реакция с явлениями фиброза, которые при последующем прогрессировании патологического процесса приводят к формированию цирроза печени.

Назначение Эспа-липона при алкогольной жировой дистрофии печени позволяет уменьшить содержание токсических продуктов обмена этанола, увеличить продукцию глутатиона и количество восстановленного НАДФ, что приводит к подавлению активности оксидативного стресса. Кроме того, α -ЛК ускоряет утилизацию аммиака в цикле мочевины, что особенно важно у лиц с алкогольным поражением печени (J.F. Liang, T. Akaike, 2000).

Эффективность α -ЛК в лечении пациентов с алкогольным стеатогепатитом подтверждается результатами исследования С.Н. Мехтиева и соавт. (2004), в котором приняли участие больные данной патологией (n=61; мужчин – 43, женщин – 18), рандомизированные для получения в дополнение к традиционной метаболической и инфузионной терапии препарата α -ЛК либо стандартного лечения.

На протяжении наблюдения у больных, принимавших α -ЛК, быстрее происходило купирование болевого, холестатического и цитолитического синдромов, а также симптомов печеночной энцефалопатии; кроме того, отмечалось положительное влияние препарата на показатели липидного и углеводного обмена, белково-синтетической функции печени, выраженность диспротеинемии. Гистологическое исследование биоптатов печени также свидетельствовало в пользу преимущества включения α -ЛК в состав комплексного лечения алкогольного стеатогепатита. На фоне использования тиоктовой кислоты уменьшались частота и выраженность дистрофии гепатоцитов, снижалась интенсивность воспалительно-некротического повреждения и предупреждалось прогрессирование фиброзных изменений в печени.

В 2004 г. В.Н. Хворостинка и Л.Р. Бобронникова, изучив возможности лечения α -ЛК у 36 пациентов с жировой дистрофией печени алкогольного генеза (из них у 21 имел место сопутствующий хронический некалькулезный холецистит), сделали вывод о том, что добавление тиоктовой кислоты в схему комплексной терапии алкогольного повреждения печени способствует регрессу основных клинических проявлений заболевания, значимому улучшению биохимических показателей, а также нормализации состава желчи и снижению ее литогенного потенциала.

Сходные данные были получены в исследовании Ю.А. Кравчука и соавт., определивших, что α -ЛК (600 мг/сут), включенная в схему терапии пациентов с алкогольным стеатогепатитом (n=61), приводит к снижению выраженности жировой дистрофии гепатоцитов и уменьшению индекса гистологической активности процесса (J.A. Kravchuk, S.N. Mekhtiev, J.P. Uspenskii et al., 2004).

Неалкогольная жировая дистрофия печени

В настоящее время неалкогольную жировую дистрофию печени принято рассматривать как самостоятельное заболевание,

клинические и морфологические проявления которого подобны нарушениям, формирующимся при алкогольной жировой дистрофии печени. Отличительной особенностью неалкогольной жировой дистрофии печени является то, что пациенты не употребляют алкоголь в количествах, способных вызывать повреждение данного органа.

Структурные нарушения, определяемые в ткани печени при неалкогольной жировой дистрофии печени, представлены мелкокапельным стеатозом или жировой дегенерацией гепатоцитов, к которым по мере прогрессирования заболевания присоединяются явления некроза печеночных клеток, портальной и долевой воспалительно-клеточной инфильтрации, перисинусоидального фиброза с исходом в цирроз печени.

Положительное влияние α -ЛК на изменения при неалкогольной жировой дистрофии печени обусловлено участием препарата в процессах митохондриального окисления жирных кислот, в результате которых пополняются энергетические запасы клетки и снижается скорость образования триглицеридов. Установлено, что α -ЛК уменьшает выраженность стеатоза печени и экспрессию SREBP-1c (K.G. Park, A.K. Min, E.H. Koh et al., 2008). Помимо этого, тиоктовая кислота замедляет темпы отложения липидов в скелетной мускулатуре благодаря активации аденозинмонофосфатзависимой протеинкиназы, а также облегчает процесс ее фосфорилирования в печени. Данный эффект α -ЛК в сочетании со снижением активности протеина 1 и печеночного X-рецептора приводит к предупреждению развития неалкогольной жировой дистрофии печени либо к уменьшению выраженности ее симптомов у больных с сопутствующими метаболическими нарушениями (инсулинорезистентностью, ожирением, сахарным диабетом).

Указанные особенности нашли отражение в исследовании В.Б. Гриневича и соавт. (2008), направленном на изучение факторов прогрессирования неалкогольной жировой дистрофии печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (n=77). Путем регрессионного анализа удалось обнаружить, что в фокусной группе больных неблагоприятное течение неалкогольной жировой дистрофии печени ассоциировалось с возрастом, полом, длительностью диабета, избыточной массой тела, нарушением липидного обмена, гиперинсулинемией и повышением активности щелочной фосфатазы. На фоне 6-месячного использования α -ЛК (600 ЕД/сут) в составе комплексного лечения жирового гепатоза регистрировалось существенное уменьшение клинических проявлений неалкогольной жировой дистрофии печени, достоверно улучшались показатели липидного и углеводного обмена, отсутствовали признаки прогрессирования заболевания в виде усугубления выраженности стеатоза и развития воспалительных изменений в ткани печени.

В целом использование α -ЛК при неалкогольной жировой дистрофии печени приводит к редукции клинических проявлений заболевания: уменьшению выраженности астеновегетативного и диспепсического синдромов, снижению интенсивности кожного зуда, активности ферментов цитолиза и холестаза.

Несмотря на сопоставимые клинические эффекты α -ЛК 900 мг/сут и 600 мг/сут, более высокая дозировка имеет преимущества в отношении скорости уменьшения или нормализации симптоматики неалкогольной жировой дистрофии печени и активности ферментов (1 и 2 мес соответственно) (С.Д. Подымова и соавт., 2008).

Хронические вирусные гепатиты

Окислительному стрессу отводится важнейшее место в патогенезе острых и хронических вирусных гепатитов. В частности,

наблюдение G. Levent и соавт. (2006) выявило повышенное содержание малонового диальдегида (MDA), являющегося маркером ПОЛ, в сыворотке пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), по сравнению с соответствующим показателем у здоровых добровольцев ($9,28 \pm 1,61$ против $4,20 \pm 1,47$ нмоль/мл; $p < 0,001$). Накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать возможность назначения α -ЛК в комбинированной противовирусной терапии, а также в сочетании с гепатопротекторами при наличии противопоказаний либо неэффективности противовирусной терапии.

В ряде исследований доказано положительное влияние комбинации антиоксидантов (α -ЛК, силимарина, селена) на клинические, лабораторные и гистологические показатели, отражающие течение ХГС (H.A. Salmi, S. Sarna, 1982; G. Buzeelli, S. Moscarella, A. Giusti et al., 1993). Исследование A. Melhem и соавт., организованное позже, подтвердило высокую эффективность антиоксидантов в монотерапии ХГС. Так, сочетанное назначение глициррицина, силимарина, аскорбиновой кислоты, α -ЛК, L-глутатиона, α -токоферола и В-комплекса приводило к нормализации активности аминотрансфераз у 44% пациентов с ХГС, снижению вирусной нагрузки ≥ 1 lg у 25% и улучшению гистологической картины у 36,1% больных (A. Melhem, M. Stern, O. Shibolet et al., 2005).

Цирроз печени

Способность α -ЛК снижать концентрацию аммиака в крови положительно отражается на динамике неврологического дефицита у пациентов с печеночной энцефалопатией и прямым портокавальным анастомозом после 4-11 дней терапии α -ЛК в дозе 600 мг/сут. Существенный вклад в нейропротекторный потенциал α -ЛК вносит ее влияние на продукцию глутатиона в нервной ткани, что способствует защите нейронов от токсического действия образующихся в результате ПОЛ перекисей. За счет данного механизма в экспериментальных исследованиях на животных α -ЛК и ДГЛК препятствовали гибели нервных клеток, вызванной ишемией и последующей реперфузией.

При патологии печени наибольшую эффективность демонстрирует ступенчатая схема терапии Эспа-липоном: на старте лечения пациентам назначается внутривенное введение препарата в среднем 600 мг/сут длительностью 2-4 нед. Позже переходят к поддерживающей терапии, осуществляемой при помощи таблетированных форм препарата (600 мг 1 раз/сут). Принимая во внимание снижение терапевтической активности α -ЛК на фоне приема алкоголя, на протяжении всего курса лечения следует избегать употребления спиртных напитков.

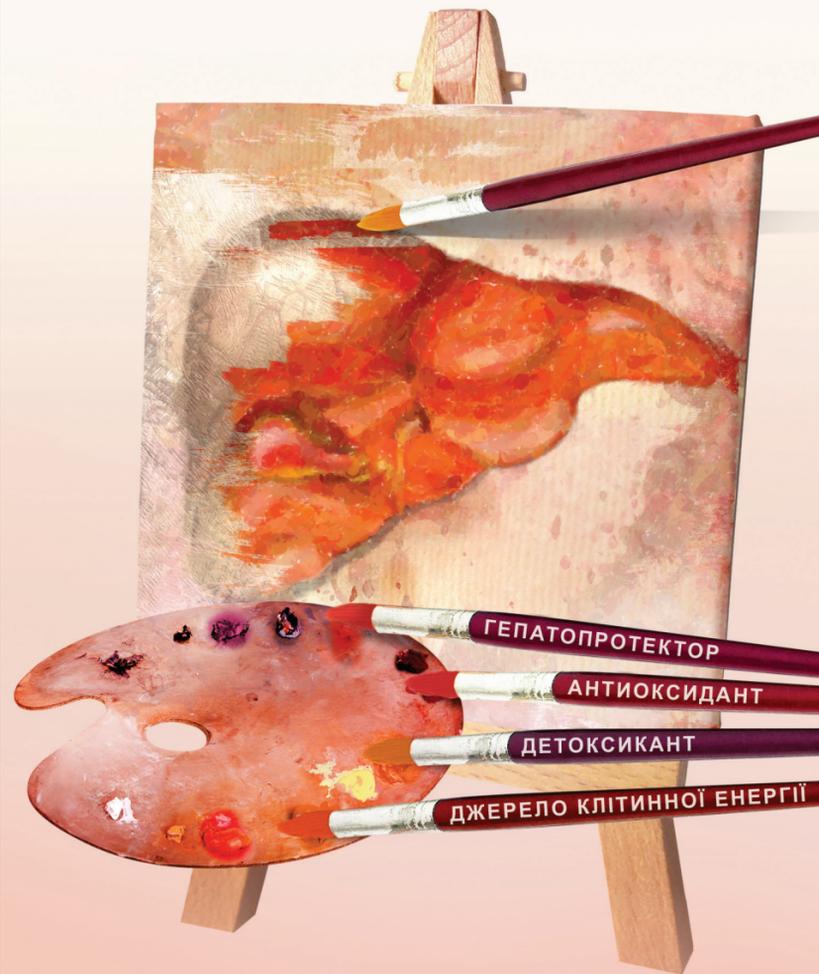
Таким образом, многочисленные клинические эффекты α -ЛК в сочетании с благоприятным профилем переносимости и безопасности позволяют с успехом использовать препараты на ее основе в лечении широкого спектра заболеваний, в патогенезе которых задействованы окислительный стресс, нарушения белкового, углеводного и жирового обмена. Включение Эспа-липона в состав комплексной терапии ХГ и цирроза печени алкогольной, инфекционной, медикаментозной, токсической и радиационной этиологии приводит к быстрой регрессии биохимических нарушений и основных клинических симптомов заболевания, а также способствует повышению кумулятивной эффективности лечения и улучшению качества жизни пациентов.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Антон Проїдак**



α - ліпоєва (тіоктова) кислота еспа-ліпон



Мистецтво ВІДНОВЛЕННЯ

ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ

ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ
ІНТОКСИКАЦІЇ



ЕСПА-ЛІПОН® ін'єкц. 300, ЕСПА-ЛІПОН® ін'єкц. 600, ЕСПА-ЛІПОН® 600
Р.П. МОЗ України № UA/4179/02/01, № UA/4179/02/02 від 28.01.2011 р., № UA/4179/01/02 від 14.02.2011 р.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Склад: 1 ампула препарату Еспа-ліпон® ін'єкц. 300 та Еспа-ліпон® ін'єкц. 600 містить відповідно 377 мг та 755 мг етилдигліцинової солі тіоктової кислоти; 1 таблетка містить тіоктової кислоти 600 мг. Заваник: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Хамелін Фармасютикалс ГмбХ, Німеччина. Фармакологічна група: засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Показання для застосування: порушення чутливості при діабеті та поліневропатії. Протипоказання: підвищена чутливість до одного з компонентів препарату та інші. Побічні ефекти: можливі гіпоглікемія внаслідок покращення утилізації глюкози. При швидкій внутрішньовенній ін'єкції можливі: відчуття тяжкості у голові, головний біль, підвищення внутрішньочерепного тиску, прилипли, утруднене дихання, тремор, гоміопатія, гіпоксія, тремор, набуття; інші: нудота, блювання. У більшості випадків усі наведені прояви мимолетно самостійно. У пацієнтів з підвищеною чутливістю до тіоктової кислоти можливі алергічні реакції. При застосуванні таблеток: дуже рідко – нудота, блювання, біль у животі, діарея, зниження рівня цукру в крові. Алергічні реакції, такі як шкірні висипання, кропив'янка, свербіж та інші.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво в Україні: 02002, Київ, вул. Р. Охтиної, 117, info@esparma.com.ua

esparma

www.esparma.com.ua