Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота — спектр клинического применения

Проф. О.В. ВОРОБЬЕВА

Thioctic (alpha-lipoic) acid-spectrum of clinical use

O.V. VOROB'EVA

Кафедра нервных болезней факультета последипломного профессионального образования Первого государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: *тиоктовая (альфа-липоевая) кислота, клиническое применение.*

Key words: *thioctic (alpha-lipoic) acid, clinical use.*

История открытия АЛК

Альфа-липоевая кислота (АЛК) была открыта E. Snell и соавт. в 1937 г. [33] при обнаружении потребности для роста определенных бактерий экстракта картофеля. В 1951 г. L. Reed и соавт. [28] выделили АЛК в виде так называемого картофельного фактора роста, и вскоре было показано участие АЛК как коэнзима в цикле Кребса и элиминации свободных радикалов [29]. Изначально АЛК была известна как незаменимый биохимический кофактор для митохондриальных ферментов. Однако в последнее десятилетие было обнаружено, что АЛК и промежуточный продукт ее обмена — дигидролипоевая кислота — являются мощными антиоксидантами. Приблизительно с 1980-х годов большинством исследователей АЛК признается одним из самых мощных антиоксидантов.

Индуцированный гипергликемией оксидантный стресс и АЛК

Роль оксидантного стресса глубоко изучена на модели экспериментального диабета и у больных, страдающих сахарным диабетом. Повышение уровня глюкозы у лиц, страдающих сахарным диабетом, приводит к нарастанию конечных продуктов гликирования (AGE). Этот процесс, определяемый как аутоокислительная гликолизация, рассматривается в качестве главной причины повышения продукции свободных радикалов у больных диабетом [31]. Кроме того, аутоокислительная гликолизация может быть ответственна за снижение доступности и активности антиоксидантных энзимов. Фруктоза, уровень которой повышается, служит дополнительным источником предшественников AGE. Повреждающий эффект аккумулированных AGE осуществляется благодаря их связыванию со специфическими рецепторами оболочки нервного волокна и активации нуклеарного фактора κB (NF-κB). Одним из эффектов NF-κB является стимулирование выделения субстанций, ухудшающих кровоток, например эндотелина-1 [15, 16]. Напротив, антиоксиданты ингибируют NF-κB. Индуцированный гипергликемией оксидантный стресс способствует программированной гибели шванновских клеток, что является дополнительным патогенетическим фактором развития диабетической нейропатии. Например, при добавлении глюкозы в культуру клеток ганглия заднего корешка повышается частота программированной гибели шванновских клеток [19]. Свободные радикалы нарушают деятельность клеточных структур, в том числе и эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и ускоряя развитие нейропатии.

АЛК представляет собой кислоту жирного ряда, которая находится в каждой клетке человеческого тела. АЛК образуется в организме естественным путем и по химическому строению определяется как 1,2-дитиолан-3-пентаноевая кислота ($C_8H_{14}O_2S_2$). У людей АЛК синтезируется в печени и других тканях. Дополнительным источником АЛК являются пищевые продукты. Она содержится в красном мясе, печени, зеленых овощах, картофеле, дрожжах. Эндогенный уровень АЛК у здоровых составляет 1—25 нг/мл [34]. Но ее синтез снижается с возрастом, а также у лиц с хроническими заболеваниями, включая сахарный диабет и его осложнения, например диабетическую нейропатию.

Эта кислота играет важнейшую роль в процессе преобразования глюкозы в энергию. В то же время АЛК — мощный липофильный антиоксидант, эффективность которого доказана, в том числе в лабораторных условиях [22]. Основной эффект кислоты — поглощение различных реактивных окисленных субстанций. АЛК — универсальный антиоксидант, поскольку является как водо-, так и жирорастворимым веществом. Это свойство обеспечивает преимущество АЛК в протекции различных форм оксидантного стресса, в частности, внутриклеточную защиту. Дополнительным преимуществом АЛК является синергичное взаимодействие с другими антиоксидантами, в том числе витаминами С и Е. Кроме того АЛК участвует в рециркуляции других антиоксидантов, таких как витамины С, Е и глутатион. Например, АЛК может участвовать в реакциях регенерации витамина С и глутатиона [21]. Глутатион является одним из основных неферментных механизмов защиты, который может напрямую реагировать со свободными радикалами, уничтожая их, при этом он вхо-

© О.В. Воробьева, 2011

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:10:86

e-mail: ovvorobeva@mail.ru

дит в состав ферментной системы глутатионпероксидазы. Совместно с АЛК глутатион играет важную роль в различных клеточных восстановительно-окислительных реакциях. Дополнительным эффектом АЛК является стимуляция фактора роста нервов и, соответственно, регенерации волокна [20]. Естественная форма АЛК состоит из R-изомера, но синтетическая форма представляет собой рацемическую смесь двух изомеров R- и S-формы. Оба изомера имеют различный потенциал. R-форма обладает большими возможностями в утилизации глюкозы, в то же время S-форма демонстрирует лучший аффинитет с глутатионредуктазой. Антиоксиданты могут предохранять от индуцированной гликемией дисфункции нервного волокна или улучшать течение диабетической нейропатии.

Уникальность АЛК как антиоксиданта заключается в следующих свойствах: 1) способности напрямую элиминировать свободные радикалы; 2) способности к регенерации эндогенных антиоксидантов, таких как глутатион, витамины Е и С; 3) способности редуцировать продукцию свободных радикалов благодаря металл-хелатной активности.

АЛК в клинической практике

С лечебными целями АЛК впервые начали использовать в 1966 г. в Германии для лечения больных диабетической полинейропатией и циррозом печени. Основой для этого послужили данные о низком уровне АЛК у этой категории пациентов [9]. Кроме того, на экспериментальных моделях диабета было установлено, что АЛК улучшает кровообращение и проводимость сигнала по нерву [11]. За десятилетия использования АЛК накоплены многочисленные доказательства эффективности данного препарата в отношении симптомов диабетической полинейропатии [30]. При этом была отмечена ее хорошая переносимость.

АЛК — препарат выбора для лечения диабетической нейропатии

Основные исследования эффективности и безопасности АЛК для лечения диабетической нейропатии с соблюдением требований доказательной медицины были проведены в 1990-х годах. В первом крупном исследовании ALADIN I—III [36] изучались три различные дозировки АЛК. В исследование ALADIN I были включены 328 больных с типом 2 сахарного диабета. Они получали ЛК внутривенно в дозах 1200 мг, 600 мг, 100 мг или плацебо в течение 3 нед. Улучшение симптоматики на 30% и более наблюдалось у 71% пациентов, получавших 1200 мг АЛК в сутки; у 82% пациентов, получавших 600 мг АЛК в сутки; у 65% пациентов, получавших 100 мг АЛК в сутки; у 58% больных, получавших плацебо. В исследовании ALADIN II анализировались результаты лечения 65 пациентов, получавших две дозы таблетированной АЛК (600 или 1200 мг в день) или плацебо свыше 2 лет. Были получены убедительные доказательства клинического улучшения симптомов нейропатии. Основным показателем выраженности диабетической полинейропатии служила оценка по шкале Total Symptom Score (TSS), которая позволяла определить интенсивность и частоту в течение последних 24 ч основных позитивных невропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии. На основании этих позитивных результатов был разработан дизайн исследования ALADIN III, в котором проверялась гипотеза об эффективности короткого курса интервенозного введения АЛК с последующим длительным курсом таблетированного приема АЛК для лечения диабетической нейропатии [36]. В этом исследовании пациенты получали 600 или 1200 мг АЛК в день в течение 3 нед с последующим приемом таблетированной формы 1800 мг в день в течение 6 мес. Полученные результаты показали устойчивую тенденцию к снижению выраженности болевого синдрома, при этом не достигая степени статистической достоверности.

В исследовании ORPIL [15], в котором пациенты с сахарным диабетом 2 типа получали АЛК в дозе 1800 мг в день, было установлено достоверное улучшение эндоневральной функции после 3 нед лечения. В ходе исследования SYDNEY [7, 36] было доказано влияние АЛК на сенсорные симптомы диабетической полинейропатии. В него включены пациенты со стабильным диабетом, осложненным сенсомоторной нейропатией. Им было назначено внутривенное введение 600 мг АЛК или плацебо 5 дней в нед, всего 14 вливаний. После лечения наблюдалось значимое (p<0,001) улучшение по упоминавшейся выше шкале TSS. Помимо быстрого улучшения сенсорных симптомов наблюдалась редукция процессов дегенерации нервных волокон. Авторы сделали заключение, что АЛК может успешно использоваться для лечения сенсорных симптомов диабетической полинейропатии.

Тяжелым осложнением диабета, как известно, является также сердечно-сосудистая автономная нейропатия, которая обнаруживается у 25% пациентов. Такая нейропатия характеризуется редукцией вариабельности частоты сердечно-сосудистых сокращений (ЧСС) и ассоциирована с повышением риска смертности пациентов с диабетом. В этом отношении большой интерес представляет исследование DEKAN [35], в котором проводилась оценка эффективности 4-месячного курса АЛК в дозе 800 мг в день. Было установлено улучшение показателей вариабельности ЧСС по сравнению с плацебо. Были получены также доказательства преимущества длительного курса оральных форм АЛК для лечения как диабетической сенсомоторной нейропатии (600—1800 мг в день), так и кардиальной автономной нейропатии (800 мг в день). Кроме того была установлена эффективность комбинированного курса (600 мг в день внутривенно на протяжении 10 дней с последующим приемом таблетированной формы 600 мг в день в течение 50 дней) у пациентов с различными формами автономной нейропатии [35]. При этом отмечались регресс симптомов диабетической энтеропатии, уменьшение жалоб на головокружение и (или) неустойчивость в положении стоя, улучшение сексуальной функции. Полученные данные позволили авторам заключить, что АЛК эффективна в лечении различных форм диабетической автономной нейропатии.

В 2004 г. были опубликованы [38] данные метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY и NATHAN II, в которые вошли свыше 1000 больных. Были получены убедительные данные о том, что уже после 3 нед внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг положительный эффект наблюдается более чем у 50% больных. При этом отмечалось, что улучшение наблюдается как в отношении позитивных нейропатических симптомов, так и неврологического дефицита.

Ежедневная доза 600 мг в форме таблеток показала оптимальное соотношение безопасности и эффективности [39] (исследование SYDNEY II), при использовании

же суточной дозы 1200 мг у 21% пациентов возникла умеренная тошнота, что выше, чем в клинических исследованиях ALADIN I (15%) и ALADIN II (7%), в которых доза была аналогичной.

Постмаркетинговые наблюдения подтвердили высокобезопасный профиль АЛК [37].

Результаты проведенных клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных сахарным диабетом, имеющих диабетическую полинейропатию, внутривенным введением АЛК. Лечение начинают с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14—15 дней. В дальнейшем применяют таблетированные формы.

У российских неврологов и эндокринологов, которые располагают отечественными и зарубежными инъекционными и таблетированными препаратами АЛК, также накоплен большой клинический опыт использования АЛК при диабетической нейропатии. Среди препаратов отечественного производства выделяется препарат тиолепта, эффективный в отношении диабетической и алкогольной нейропатии [5]. Соответствующее сравнительное исследование [2] показало, что применение тиолепты в дозе 600 мг в сутки (2 таблетки по 300 мг однократно) в течение 2 мес, дополнительно к базовой терапии, поддерживающей эугликемию, обеспечивает более выраженную тенденцию к регрессу симптомов диабетической полинейропатии по сравнению с пациентами, получающими только базовую терапию: к концу лечения выраженность симптомов диабетической полинейропатии была меньше в основной группе пациентов, по сравнению с контрольной; имело место также исчезновение неврологической симптоматики по шкале TSS у 30% больных (в контрольной группе неврологическая симптоматика сохранялась); при электронейромиографическом исследовании отмечена статистически незначимая (p>0,05) тенденция к более выраженному увеличению скорости проведения импульса по чувствительным и двигательным нервам, а также амплитуд моторных и сенсорных ответов в основной группе.

Дополнительные возможности использования АЛК

Из изложенного выше видно, что основным показанием для использования АЛК является сахарный диабет и связанные с нарушением обмена глюкозы осложнения, включая не только нейропатию, но и катаракту. Дополнительно можно отметить, что АЛК способствует снижению зависимости больных сахарным диабетом от инсулина.

Благодаря своим свойствам АЛК может быть использована в лечебных целях и при целом ряде других заболеваний. Из данных, которые мы приводим ниже, видно, что при некоторых болезнях уже получены определенные терапевтические результаты, при других же пока рассматриваются лишь предпосылки для применения АЛК.

АЛК и компрессионно-ишемическая радикулопатия

На животных моделях (сдавление седалищного нерва крысы) доказан протективный эффект АЛК в отношении редукции оксидантного стресса при травматическом повреждении нервного волокна [32]. Эти данные могут служить основой для использования АЛК при лечении боли в спине, ассоциированной с радикулопатией. Наиболее частой причиной радикулопатии и радикулярной боли являются поясничные грыжи межпозвонкового диска. Повреждение нервного волокна зависит от длительности сдавления. Последовательный паттерн аксональной дегенерации и деградации миелина и последующей быстрой регенерации характерен для повреждения периферического нерва. Неоспоримым фактом является повышение уровня свободных радикалов после повреждения ткани. Повышенная продукция свободных радикалов в условиях неэффективного баланса клеточных антиоксидантных систем приводит к дополнительному прямому повреждению фосфолипидов мембран клетки, митохондрий, а также клеточных белков. Супероксиддисмутаза — одна из протективных систем, защищающая клетки от повреждения, связанного с воздействием свободных радикалов. Супероксиддисмутаза принадлежит к семейству метаталлопротеиназ. Она катализирует дисмутацию свободных радикалов, конечными продуктами которой являются вода и пероксид водорода, последний нейтрализуется благодаря активности каталазы. На экспериментальной модели поврежденного нервного волокна показано повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы, что может быть ответом, нивелирующим оксидантный стресс. Несмотря на отсутствие полного понимания тонких механизмов повреждения нервного волокна, имеющихся на сегодняшний день фактов достаточно для предположения, что АЛК может повышать антиоксидантную защиту поврежденного волокна.

Недавние исследования M. Ranieri и соавт. [27] показали эффективность АЛК в отношении таких клинических симптомов, как боль, парестезии, гипостезия у пациентов с компрессионной радикулопатией, вследствие диско-радикулярного конфликта. Эти авторы установили положительное действие АЛК при оценке эффективности дополнительного использования комбинации АЛК и гамма-линоленовой кислоты в 6-недельной реабилитационной программе у пациентов с дискогенной радикулопатией по сравнению с аналогичной группой пациентов, леченных только в рамках реабилитационной программы. Дополнительные преимущества антиоксидантной терапии были продемонстрированы не только в отношении редукции боли, но и связанных с ней функциональных нарушений, оценивающихся по ряду известных шкал, в том числе в отношении улучшения качества жизни [17].

АЛК и алкогольная нейропатия. Антиоксидантная терапия рассматривается как один из возможных путей лечения токсических эффектов алкоголя на нервную систему. Хотя имеется масса публикаций о доказанном терапевтическом действии АЛК при диабетической полиневропатии, работы по изучению эффективности АЛК при алкогольной полиневропатии (АП) пока единичны. И.А. Скляр и соавт. [4] установили, что АЛК эффективна у 70% пациентов с АП, она влияет на сенсорные и моторные симптомы и оказывает также положительный эффект на мучительные для больных болевые и парестетические проявления АП. Е.А. Ковражкиной и др. [3] при анализе эффективности и переносимости АЛК при АП в сравнении с тиамином было обнаружено, что АЛК достоверно эффективнее витамина B_1 как по клиническим, так и электрофизиологическим показателям.

Лечение АЛК при АП можно считать этиотропным, так как препарат влияет на один из основных этиологических факторов формирования полиневропатии при хроническом алкоголизме — оксидантный стресс. Кроме того, имеются доказательства [26] прямого эффективного действия АЛК при этанол-обусловленной нейротоксичности *in vivo*.

АЛК и вибрационная болезнь. К числу основных симптомов вибрационной болезни относят сосудистые расстройства, проявляющиеся нарушениями периферического кровообращения, изменением тонуса капилляров, нарушением общей гемодинамики, а также развитием вегетативно-сенсорной полинейропатии конечностей. При этом ишемия эндоневрия запускает процессы оксидантного стресса, играющие важную роль в повреждении нервного волокна. Все это является достаточным основанием для использования антиоксидантной терапии, в частности АЛК, для лечения вибрационной болезни.

Соответствующее исследование было проведено В.Г. Артамоновой и Е.Л. Лашиной [1]: тиолепта была применена в сравнительном открытом рандомизированном исследовании в дозе 600 мг в сутки (длительность курса 21 день) для лечения вибрационной болезни с вегетативно-сенсорной полинейропатией. Дополнительное введение в терапию тиолепты привело к снижению частоты субъективных жалоб пациентов, стойкому уменьшению рецидивов болевого синдрома в конечностях, урежению частоты приступов ангиоспазмов. В группе пациентов, получавших тиолепту, имелась значимая позитивная динамика ($p<0,05$) электрофизиологических показателей, тестирующих состояние нервного волокна. После лечения наблюдалось возрастание скорости распространения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам.

АЛК и вирус иммунодефицита. Для применения препаратов АЛК у инфицированных ВИЧ лиц есть определенные экспериментальные основания. Например, показано, что АЛК достоверно (30—70%) повышает у ВИЧ-инфицированных глутатион. Это может быть важно для восстановления гепатоцита, поскольку вирус иммунодефицита индуцирует дефицит глутатиона [13]. Более того, АЛК ингибирует репликацию вируса в острый и хронический период инфицирования клетки. *In vitro* АЛК проявляет синергичный с азатиаприном антивирусный эффект. Эта комбинация приводит к более сильной ингибиции репликации вируса, чем каждый препарат в отдельности [8]. Отдельные исследования показали, что АЛК снижает активность и инвазивную способность гена ВИЧ.

АЛК и старение кожи. Существуют предположения [24], что АЛК может способствовать элиминации поврежденного коллагена, оказывать превентивный эффект на процессы гликолизирования протеинов, которые предупреждают преждевременное старение и повреждение кожи (23). Клинически АЛК имеет преимущества перед витаминами С и Е в отношении таких симптомов, как улучшение цвета, тона и текстуры кожи. Не случайно АЛК традиционно входит в состав кремов, действие которых направлено на улучшение текстуры кожи и редукцию пор и морщин.

АЛК и сердечно-сосудистая система. Окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНП) с образованием свободных радикалов способствует депонированию холестерина в артериальной стенке, что ассоциировано с атеросклерозом. Начиная с 1992 г. публикуются исследования, демонстрирующие синергичное действие АЛК с витаминами С и Е, направленное против свободнорадикального окисления ЛНП. Клинические работы подтверждают способность АЛК редуцировать ишемию и реперфузионное повреждение сердечной мышцы и головного мозга [10].

АЛК и лечение рассеянного склероза. Многие исследователи полагают, что в патогенезе рассеянного склероза большую роль может играть оксидантное повреждение. На модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей была доказана эффективность АЛК в отношении редукции клинических симптомов энцефаломиелита (эффективность между 23 и 100%), уменьшения воспалительных процессов, демиелинизации и утраты аксонов в спинном мозге. Предполагается, что эффективность АЛК связана с ингибированием транспорта лимфоцитов через гемато-энцефалический барьер и, возможно, с ингибицией металлопротеиназ [18]. Однако рассмотрение АЛК как потенциального лекарства для лечения рассеянного склероза еще нуждается в исследовании.

Возможности АЛК для лечения нарушения обоняния. Обычно нарушение обоняния связано с инфекционным поражением верхних отделов респираторного тракта. В одном из исследований [14] было установлено улучшение поствирусной обонятельной дисфункции под воздействием курсового (4,5 мес) приема АЛК в дозе 600 мг в день приблизительно у 60% больных.

Синдром хронической усталости. При рассмотрении причин развития синдрома хронической усталости некоторые исследователи допускают возможную роль изменения уровня свободных радикалов. Это, естественно, предполагает возможность использования антиоксидантной терапии. Такое исследование было проведено канадскими клиницистами, которые установили положительное влияние АЛК и других антиоксидантов в терапии рассматриваемого синдрома [17].

Возможности АЛК в профилактике лекарственной токсичности. Нейропатия может быть дозолимитированным побочным эффектом действия препаратов, используемых в лечении угрожающих жизни состояний, таких как онкологические заболевания, ВИЧ-инфекции. Речь идет в первую очередь о цитостатиках, которые часто являются причиной аксональной сенсомоторной нейропатии, или, реже, поражения тонких волокон у некоторых пациентов [23]. Индуцированная цитостатиками нейропатия может быть острой или хронической. Симптомы острой нейропатии появляются во время или через короткий промежуток после курса терапии препаратами, содержащими платину. Хроническая нейропатия может возникать недели или месяцы спустя после химиотерапии. Прогноз лекарственных нейропатий неблагоприятный, у некоторых пациентов симптомы остаются необратимыми. Некоторые противовирусные препараты также могут приводить к появлению сенсорной нейропатии.

В последнее время появились публикации о благоприятном эффекте АЛК при нейропатиях, индуцированных цитостатиками. Так, C. Gedlicka и соавт. [12] пациентам с индуцированной цитостатиками нейропатией назначали во время очередного курса АЛК в дозе 600 мг внутривенно в течение 3—5 нед, а затем 1800 мг в таблетированной форме до разрешения симптомов нейропатии, максимально до 6 мес. Средняя длительность лечения составляла 2 мес. Улучшение симптомов нейропатии в среднем наблюдалось спустя 4 нед лечения. Авторы делают вывод о полезности превентивного использования АЛК в сочетании с цитостатиками для лечения и профилактики поражения периферической нервной системы. Преимущества превентивного использования таблетированной формы АЛК (1800 мг в день, трехкратный прием) как минимум в течение 24 нед были подтверждены и в специаль-

ном рандомизированном исследовании [25]. Был установлен [6] позитивный эффект АЛК в отношении снижения риска кардиотоксичности цитостатиков: например, прием АЛК за 5 дней до и 2 дня после инъекции доксибицина приводит к клинически значимой редукции креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы плазмы.

Дозирование АЛК

Для лечения диабета рекомендуемая доза составляет 300—600 мг в день. Для антиоксидантной поддержки требуется 20—50 мг в день. Инъекционные и таблетированные формы зарегистрированы для лечения диабетической нейропатии. В России некоторые формы АЛК, например тиолепта, зарегистрированы для лечения алкогольной нейропатии.

Побочные эффекты АЛК

АЛК характеризуется прекрасной переносимостью. Однако высокие дозы АЛК могут привести к возникновению тошноты, другим нарушениям желудочно-кишечного тракта, редуцированию минеральных веществ в организме. Среди побочных эффектов АЛК описаны также головная боль, кожная сыпь, мышечные крампи и снижение уровня глюкозы в крови. Поэтому больным, страдающим сахарным диабетом, рекомендуется регулярно определять уровень сахара во время приема АЛК.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Артамонова В.Г. Лашина Е.Л.* Применение препарата тиолепта (тиоктовая кислота), в комбинированной терапии вибрационной болезни. Журн неврол и психиат 2011; 111: 1: 82—85.
2. *Баранцевич Е.Р., Посохина О.В.* Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета. Журнал неврол и психиат 2010; 110: 4: 63—66.
3. *Ковражкина Е.А., Айриян Н.Ю., Серкин Г.В. и др.* Возможности и перспективы применения берлитиона для лечения алкогольной полиневропатии. Журн неврол и психиат 2004; 104: 2: 33—37.
4. *Скляр И.А., Воробьева О.В., Шаряпова Р.Б., Садеков Р.К.* Тиоктацид в лечении алкогольной полиневропатии. Лечение нервных болезней 2001; 2: 39—41.
5. *Строков И.А., Ахметжанова Л.Т., Солоха О.А.* Эффективность лечения диабетической полиневропатии таблетированной формой альфа-липоевой кислоты. Трудный пациент 2010; 8: 3: 17—21.
6. *Al-Majed A.A., Gado A.M., Al-Shabanah O.A., Mansour A.M.* Alpha-lipoic Acid Ameliorates Myocardial Toxicity Induced by Doxorubicin. Pharmacol Res December 2002; 46: 6: 499—503.
7. *Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al.* SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. Diabetes Care 2003; 26: 770—776.
8. *Baur A. et al.* Alpha lipoic acid is an effective inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV-1) replication. Klin Wochenschr 1991: 69: 722—724.
9. *Biewenga G.P., Haenen G.R., Bast A.* The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. Gen Pharmacol 1997; 29: 315—331.
10. *Cao X., Phillis J.W.* Free Radical Research 1995; 23: 365.
11. *Coppey L.J., Gellett J.S., Davidson E.P. et al.* Effect of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve. Diabetes 2001; 50: 1927—1937.
12. *Gedlicka C., Kornek G.V., Schmid K., Scheithauer W.* Amelioration of docetaxel/cisplatin induced polyneuropathy by alpha-lipoic acid. Annals of Oncology 2003; 14: 339—340.
13. *Han D., Tritschler H.J., Packer L.* Alpha-lipoic acid increases intracellular glutathione in a human T-lymphocyte Jurkat cell line. Biochem Biophys Res Commun 1995; 6: 207: 1: 258—264.
14. *Hummel T., Heilmann S., Huttenbriuk K.B.* Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. Laryngoscope 2002; 112: 11: 2076—2080.
15. *Kihara M., Low P.A.* Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy. Experimental Neurology 1995; 132: 180—185.
16. *Kowluru R.A.* Effect of advanced glycation end products on accelerated apoptosis of retinal capillary cells under in vitro conditions. Life Sci 2005; 14: 76: 9: 1051—1060.
17. *Logan A.C., Wong C.* Chronic fatigue syndrome: oxidative stress and dietary modifications. Alternative Medicine Review 2001; 6: 5: 450—459.
18. *Marracci G.H., Jones R.E., McKeon G.P., Bourdette D.N.* Alpha Lipoic Acid inhibits T cell migration into the spinal cord and suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis. Journal of Neuroimmunololgy 2002; 131: 1—2: 104—114.
19. *Miinea C., Eichberg J.* Antioxidant protection mechanisms and arachidonic acid synthesis are altered in Schwann cells grown in elevated glucose. Fifth Diabetic Neuropathy Satellite Symposium 2000; 32.
20. *Murase K., Hattori A., Kohno M., Hayashi K.* Stimulation of nerve growth factor synthesis/secretion in mouse astroglial cells by coenzymes. Biochem Mol Biol Int 1993; 30: 615—621.
21. *Packer L., Witt E.H., Tritschler H.J.* Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. Free Radic Biol Med 1995; 19: 2: 227—250.
22. *Packer L., Tritschler H.J., Wessel K.* Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. Free Radic Biol Med 1997; 22: 359—378.
23. *Peltier A.C., Russell J.W.* Advances in understanding drug-induced neuropathies. Drug Saf 2006; 29: 1: 23—30.
24. *Perricione N.* The Wrinkle Cure, Chapter 6 «Alpha Lipoic Acid» 71—72. Warner Books 2000.
25. Phase III Randomized Study of Alpha-Lipoic Acid in Preventing Platinum-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients Receiving a Cisplatin- or Oxaliplatin-Containing Chemotherapy Regimen (MDA-CCC-0327).
26. *Pirlich M., Kiok K., Sandig G. et al.* Alpha-lipoic acid prevents ethanol-induced protein oxidation in mouse hippocampal HT22 cells. Neurosci Lett 2002; 9: 328: 2: 93—96.
27. *Ranieri M., Sciuscio M., Cortese A.M. et al.* The use of alpha-lipoic acid (ALA), gamma linolenic acid (GLA) and rehabilitation in the treatment of back pain: effect on health-related quality of life. Int J Immunopathol Pharmacol 2009; 22: 3 Suppl: 45—50.
28. *Reed L.J., DeBusk B.G., Gunsalus I.C., Hornberger C.S.Jr.* Cristalline alpha-lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. Science 1951; 114: 2952: 93—94.
29. *Reed L.J.* The chemistry and function of lipoic acid. Adv Enzymol 1957; 18: 319—347.
30. *Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al.* Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. Diabet Med 1999; 16: 1040—1043.
31. *Sen C.K.* Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants. Biochem Pharmacol 1998; 55: 11: 1747—1758.
32. *Senoglu M., Nacitarhan V., Kurutas E.B. et al.* Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve. J Brachial Plex Peripher Nerve Inj 2009; 4: 22.
33. *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; 31: 10: 1789—1799.
34. *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; 30: 511—512.
35. *Yadav V., Marracci G., Lovera J. et al.* Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study. Mult Scler 2005; 11: 159—165.
36. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 1999; 22: 1296—1301.
37. *Ziegler D.* Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic neuropathy: a critical review. Treat Endocrinol 2004; 3: 3: 173—189.
38. *Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med 2004; 21: 2: 114—121.
39. *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.