

UDK: 616.98:578.834  
615.356:577.16

## ALFA-LIPOINSKA KISELINA U LEČENJU COVID-19 INFEKCIJE I POST COVID-19 SINDROMA

Vesna Laketić<sup>1</sup>, Zorica Žikić<sup>1</sup>, Isidora Laketić<sup>2</sup>, Nebojša Čolović<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zavod za zdravstvenu zaštitu studenata, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>3</sup>Opšta bolnica "Dr Aleksa Savić", Prokuplje, Srbija

*Alfa-lipoiniska kiselina je prirodna komponenta koja se nalazi u ljudskom organizmu u aktivnom R-obliku (R-alfa-lipoiniska kiselina). R-alfa-lipoiniska kiselina predstavlja snažan antioksidans, odnosno sprečava stvaranje slobodnih radikala koji mogu dovesti do oštećenja i smrti ćelija organizma, a istovremeno su posledica mnogih akutnih i hroničnih bolesti. Cilj rada je upoznavanje sa značajem alfa-lipoiniske kiseline u ublažavanju simptoma COVID-19 infekcije i post COVID-19 sindroma. Alfa-lipoiniska kiselina svojim antiinflamatornim dejstvom smanjuje upalu sluznice nosa (ACE-2), a direktnim dejstvom na periferne nerve povećava njihov broj i poboljšava njihovu provodljivost. Isti efekat ispoljava i na periferne nerve u muskulo-skeletnom sistemu, pa je njena uloga, kako u toku COVID-19 infekcije, jednako važna i u smanjenju simptoma koji se javljaju nakon preležane bolesti, odnosno post COVID-19 sindromu. Zbog svega navedenog alfa-lipoiniska kiselina se nalazi u svetskim i našim protokolima za terapiju COVID-19.*

**Ključne reči:** alfa-lipoiniska kiselina, COVID-19, post-COVID sindrom

## ALPHA-LIPOIC ACID IN THE TREATMENT OF COVID-19 INFECTION AND POST COVID-19 SYNDROME

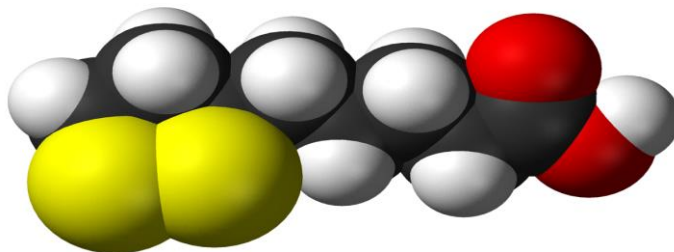
*Alpha-lipoic acid is a natural component found in the human body in active R-form (R-alpha-lipoic acid). R-alpha-lipoic acid is a powerful antioxidant, as it prevents the formation of free radicals that can lead to damage and death of cells in the body, and at the same time, these are consequences of many acute and chronic diseases. The aim of this paper is to introduce the importance of alpha-lipoic acid in alleviating the symptoms of COVID-19 infection and post-COVID-19 syndrome. Alpha-lipoic acid with its anti-inflammatory effect reduces inflammation of the nasal mucosa (ACE-2), and with its direct effect on peripheral nerves increases their number and improves their conductivity. It has the same effect on peripheral nerves in the musculoskeletal system, so its role in COVID-19 infection is equally important in reducing symptoms that occur after illness or post-COVID-19 syndrome. Due to all the above, alpha-lipoic acid is found in our protocols and protocols worldwide for COVID-19 therapy.*

**Key words:** alpha-lipoic acid, COVID-19, post-COVID syndrome

## Uvod

Alfa-lipoinna kiselina je prirodna komponenta koja se nalazi u ljudskom organizmu u aktivnom R-obliku (R-alfa-lipoinna kiselina). R-alfa-lipoinna kiselina predstavlja snažan antioksidans, odnosno sprečava stvaranje slobodnih radikala koji mogu dovesti do oštećenja i smrti ćelija organizma i posledica su mnogih akutnih i hroničnih bolesti. Lipoinna kiselina (LA,  $\alpha$ -lipoinna kiselina (5) i alfa-lipoinna kiselina, ALA (6)) su organosumporna jedinjenja izvedena iz oktanske kiseline. Lipoinna kiselina sadrži dva atoma sumpora (između C6 i C8) povezana disulfidnom vezom i stoga se smatra oksidovanim

molekulom (mada atomi sumpora mogu da postoje u višim oksidacionim stanjima). Atom ugljenika u C6 poziciji je hiralan, te se molekul javlja u obliku dva enantiomera (R)-(+)-lipoinna kiselina (RLA) i (S)-(-)-lipoinna kiselina (SLA), kao i u obliku racemske smeše (R/S)-lipoinne kiseline (R/S-LA). Jedino se (R)-(+)-enantiomer javlja u prirodi i on je esencijalni kofaktor za četiri mitohondrijska enzimska kompleksa (7). Endogeno sintetisana RLA je esencijalna za život i aerobni metabolizam. RLA i R/S-LA su dostupne na slobodno kao nutritivni suplementi. One su u prehranbenoj i kliničkoj upotrebi od 50-ih godina dvadesetog veka za razne bolesti i poremećaje. Lipoinna kiselina je žuta čvrsta materija (Slika 1).



Slika 1. Alfa-lipoinna kiselina

\* Space-filling model of the lipoic acid molecule (Wikipedia)

Alfa-lipoinna kiselina spada u antioksidanse. Antioksidans je molekul koji može da spreči oksidaciju drugih molekula. Oksidacija je hemijska reakcija u kojoj se elektroni prenose sa oksidacionog sredstva na neki molekul. U oksidacionim reakcijama mogu nastati slobodni radikali, koji započinju lančane reakcije. Slobodni radikali su reaktivna jedinjenja, koja imaju elektron viška i zato stupaju u reakcije sa drugim molekulima i na taj način dovode do oštećenja ćelijskih struktura. Antioksidansi sprečavaju lančane reakcije u kojima se oštećuju drugi molekuli u ćelijama tako što se sami oksidišu. Antioksidansi su često redukciona sredstva (tioli, polifenoli) (4).

Najznačajniji molekuli u organizmu za sprečavanje oksidacije ćelijskih struktura su: glutation, vitamin C, vitamin E, enzimi (katalaze, peroksidaze). Smanjena koncentracija antioksidanasa u organizmu može dovesti do inhibicije antioksidativnih enzima, pri čemu nastaje oksidativni stres i može doći do oštećenja ćelija.

## Cilj

Cilj rada je upoznavanje sa značajem alfa-lipoinne kiseline u ublažavanju simptoma COVID-19 infekcije i post COVID-19 sindroma.

## Materijal i metode

Retrospektivni prikaz slučaja na bazi uvida u elektronski karton pacijenta od strane izabranog lekara u toku rada u COVID ambulanti Zavoda za zdravstvenu zaštitu pacijenata u Beogradu u periodu od polovine oktobra 2021. godine do kraja januara 2022. godine.

## Prikaz slučaja

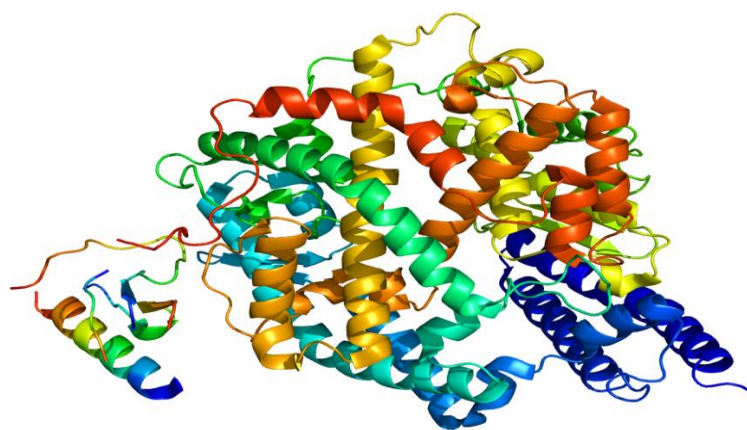
Pacijent, starosti 23 godine, zbog simptoma povišene telesne temperature do 38,7 stepeni, izražene malaksalosti i bolova u ledjima, predelu karlice i nogama, javlja se lekaru u COVID ambulanti.

Nakon uzimanja anamnestičkih podataka o bliskom kontaktu sa COVID-19 pozitivnom osobom, podatka da nije vakcinisan protiv COVID-19 infekcije i kliničkog pregleda, pacijent se upućuje na dodatnu dijagnostiku. U objektivnom nalazu nalazimo laku hiperemiju ždrela, obložen jezik; na plućima normalan disajni šum. Saturacija kiseonikom merena manuelnim oksimetrom iznosi 98%, a srčana frekvencija 103/min. Anti-genskim testom (bris nosa) dobijamo pozitivan rezultat na COVID-19 infekciju. Laboratorija ukazuje na leukopeniju sa limfocitopenijom i trombocitopenijom (Le 3,1; Lymph 27,9; Tromb 122); povišen CRP 12,3. Pacijentu se savetuje mirovanje, uzimanje tečnosti i suplemenata po važećem protokolu za lečenje COVID-19 infekcije. Kontrola sa novim laboratorijskim nalazima se zakazuje za tri dana. Na kontrolnom pregledu pacijent se oseća bolje, subfebrilan je sa temperaturom do 37,5 stepeni, bolovi u mišićima su slabiji, ali se žali na gubitak čula mirisa i promenu čula ukusa. Laboratorijski nalazi su u blagom poboljšanju (Le 4,2, Lymph 32,5, Tromb 146, CRP 7,1). U terapiju se pacijentu uključuje alfa-lipoinna kiselina 600 mg dnevno i rastvor u spreju sa vitaminima A i E. Na kontrolnom pregledu 10. dana bolesti pacijent se oseća dobro, afebrilan je, bolovi u mišićima se javljaju ređe i manje su intenzivni, čulo ukusa se vratilo, čulo mirisa je u poboljšanju (pacijent navodi da oseća intenzivan miris poput parfema, sirćetne kiseline i sličnih). Savetuje se nastavak suplementacije vitaminima i antioksidansima. Nakon četiri nedelje od početka bolesti, pacijent na kontrolnom pregledu kod izabranog lekara daje podatak da

se oseća dobro, čula mirisa i ukusa su se vratila u potpunosti, ne oseća bolove u mišićima i koštano-zglobnom sistemu, ali oseća zamor pri dužem hodu ili hodu uz stepenice. Laboratorijski nalazi su nakon pet nedelja od početka bolesti uredni, osim trombocita koji su i dalje na donjoj granici referentnih vrednosti. Ultrazvučni pregled srca ne pokazuje patološke promene. Pacijentu se savetuje postepeno uvođenje fizičke aktivnosti (šetnja, plivanje) i uzimanje alfa-lipoinne kiseline u dnevnoj dozi od 300 mg do isteka devedeset dana od pozitivnog testa na COVID-19 infekciju. Pacijent je na ponovnom pregledu tri meseca nakon preležane bolesti zdrav i bez simptoma.

## Rezultati i diskusija

SARS-CoV-2 virus se vezuje za angiotenzin konvertujući enzim (ACE-2) koji se nalazi na membrani endotelnih ćelija pluća i nosne sluzokože. Što je veći broj aktivnih enzima ACE-2 na površini ćelija, smanjena je mogućnost potpunog oštećenja ćelije, pa je klinička slika COVID-19 infekcije direktno u korelaciji sa brojem aktivnih enzima ACE-2. Istraživanja ukazuju da SARS-CoV-2 napada ciljajući receptor odnosno ACE-2 na površini ćelija, a potporne ćelije (sustentacular cells) imaju mnoštvo tih receptora. Olfaktorni senzorni neuroni ih nemaju. Zaključak je da koronavirus inficira potporne ćelije, ostavljajući neurone ranjivima i uskraćenim nutrijentima. Alfa-lipoinna kiselina svojim anti-oksidativnim i metaboličkim dejstvom direktno utiče na broj i aktivnost enzima ACE-2 (Slika 2).



**Slika 2.** Angiotenzin konvertujući enzim ( ACE – 2)

\*Structure of the ACE2 protein (Wikipedia)

Alfa-lipoiniska kiselina takođe utiče na povećanje glutationa u ćelijama koji ima ulogu u smanjenju oksidativnog stresa, smanjuje i/ili sprečava oštećenje ćelija što opet doprinosi lakšoj kliničkoj slici kod COVID-19 infekcije.

Alfa-lipoiniska kiselina svoja imunomodulatorna dejstva ispoljava pospešujući urođeni imunski odgovor, tako što poboljšava funkciju NK (natural killer) ćelija, makrofaga i monocita, ali pospešuje i stečeni (specifični) imunski odgovor tako što poboljšava funkciju T i B limfocita i reguliše lučenje citokina.

Osim tipičnih simptoma respiratorne infekcije, COVID-19 infekcija se prepoznaje i u poremećaju čula mirisa i ukusa i perifernim senzacijama u vidu osećaja bola, trnjenja, mrvinjanja i slabosti u mišićima. Anosmija predstavlja parcijalni ili potpuni gubitak čula mirisa i povlači sa sobom i poremećaj čula ukusa. Enzim ACE-2 se nalazi i na površini ćelija koje su u nosu raspoređene u mirisnom epitelu kao metabolička podrška mirisnim ćelijama. Ulaskom virusa u ove ćelije, dolazi do zapaljenjske reakcije koja dovodi do otoka mirisne sluznice i na taj način do oštećenja olfaktorne (mirisne) ćelije i perifernih nerava, a kao posledica javlja se gubitak čula mirisa. Alfa-lipoiniska kiselina stimuliše ekspresiju faktora rasta u neuronima, supstance P i neuropeptida Y i tako ima neuroprotektivnu ulogu.

Alfa-lipoiniska kiselina ispoljava antiinflamatorno i analgetsko dejstvo, ima efekat na mikrocirkulaciju, kao i direktno dejstvo na same

periferne nerve, izaziva vazodilataciju u endotelu i povećava kapilarnu perfuziju (5, 6).

### **Zaključak**

Zaključak. Alfa-lipoiniska kiselina može da se uzima kao suplement, jer ima mnogo benefita u smislu prevencije oksidativnog stresa i pozitivnih imunomodulatorskih efekata. Zbog toga se preporučuje uzimanje tokom dužeg vremenskog perioda u cilju prevencije bolesti ili ublažavanja simptoma već nastale bolesti. Alfa-lipoiniska kiselina u dozama koje su manje od 2.400 mg na dan nema nikakvih neželjenih efekata. Uzimanje alfa-lipoiniske kiseline u velikim dozama može da dovede do oštećenja jetre. Preporučena dnevna doza je 300-600 mg.

Alfa-lipoiniska kiselina svojim antizapaljenjskim dejstvom smanjuje upalu sluznice nosa (ACE-2), a direktnim dejstvom na periferne nerve povećava njihov broj i poboljšava njihovu provodljivost. Isti efekat ispoljava i na periferne nerve u muskulo - skeletnom sistemu, pa je njena uloga u toku COVID-19 infekcije identična i u smanjenju simptoma koji se javljaju nakon preležane bolesti i mogu se posmatrati kao post COVID-19 sindrom koji je naročito zastupljen kod mladih ljudi sa asimptomatskim ili lakšim kliničkim oblikom bolesti. Zbog svega navedenog alfa-lipoiniska kiselina se nalazi u svetskim i našim protokolima za terapiju COVID-19.

## Literatura

1. Petersen Shay, K; Moreau, RF; Smith, EJ; Hagen, TM (2008). „Is alpha-lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo? Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity”. IUBMB life. 60(6):362-7.
2. Reljanovic M; Reichel G; Rett K; et al. (1999). „Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy”. Free Radic. Res. 31(3):171-9.
3. Raddatz, G; Bisswanger, H (1997). „Receptor site and stereospecificity of dihydrolipoamide dehydrogenase for R- and S-lipoamide: a molecular modeling study”. Journal of Biotechnology. 58(2):89-100.
4. Vertuani S, Angusti A, Manfredini S (2004). „The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview”. Curr Pharm Des. 10(14):1677-94.
5. Haghghatdoost F1, Hariri M2, The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials Eur J Pharmacol. 2019 apr 15;849:115-23.
6. Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuro-protection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. Free Radic Biol Med.1997;5:359-78.