

## R-альфа-ліпоєва кислота: інновації від природи

**Близько 50 років тому була синтезована  $\alpha$ -ліпоєва кислота, й уже невдовзі почали з'являтися перші результати її клінічного застосування. Дослідники відзначали позитивний вплив препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти на перебіг захворювань печінки та цукрового діабету. Згодом були виявлені універсальні антиоксидантні властивості  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, після чого сфера її терапевтичного застосування суттєво розширилася.**

Сьогодні найбільша кількість масштабних рандомізованих клінічних досліджень (РКД) із застосуванням  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти стосується лікування діабетичної периферичної та вегетативної поліневропатії. Ці РКД продемонстрували здатність  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти покращувати провідність нервових імпульсів, зменшувати больову симптоматику та неврологічний дефіцит, покращувати сон пацієнтів і якість їхнього життя.

Препарати  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти широко використовуються в гастроентерології для лікування хронічних дифузних захворювань печінки (гепатити різної етіології, гепатози, цироз і фібрози). Доведено, що застосування  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в таких пацієнтів сприяє збільшенню запасів внутрішньоклітинного глутатіону, запобігає ураженню мітохондрій у процесі перекисного окислення ліпідів. Це дає змогу відновити рівновагу окисно-відновних процесів у гепатоцитах і знижує ушкоджувальну дію токсичних речовин.

Було отримано обнадійливі результати застосування  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в лікуванні атеросклерозу та запальних захворювань судин (Zhang W.J. et al., 2008). Зокрема, встановлено, що  $\alpha$ -ліпоєва кислота пригнічує утворення атеросклеротичних бляшок у середньому на 50%, сприяє суттєвому зниженню рівня холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності. На сьогодні цей препарат вважається ефективним засобом профілактики та лікування атеросклеротичних уражень судин. У неврологічній практиці  $\alpha$ -ліпоєву кислоту застосовують для лікування ішемічних захворювань головного мозку (транзиторні ішемічні атаки, ішемічний інсульт) і розсіяного склерозу.

Наведена вище інформація вже давно відома, й, на перший погляд, до неї нічого додати. Однак останнім часом з'являється дедалі більше даних щодо активності ізомерів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та схем її застосування, і саме про ці нові дані, котрі, поза сумнівом, корисно знати клініцисту, йтиметься в огляді.

Насамперед слід нагадати, що стандартні препарати  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти являють собою рацемічну суміш двох оптичних ізомерів – R(+) і S(-). Саме така суміш ізомерів дістала узагальнену назву «тіктова кислота». У клітинах організму людини  $\alpha$ -ліпоєва кислота присутня лише у формі свого активного ізомеру – R(+)-енантіомеру. (До речі, це стосується й усіх рослинних і тваринних клітин.) Саме з ним пов'язані її основні біологічні ефекти. S(-)-ізомер  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти є побічним продуктом її синтезу, котрий має певний антагоністичний вплив відносно R(+)-ізомеру.

Дослідники вважають, що системи транспорту  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в клітину (зокрема, натрійзалежна система транспорту та трансмембранний білок SLC5A6) також відповідають за всмоктування  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в кишечнику. При цьому R(+) і S(-) енантіомери конкурують за транспортні системи, тому можуть впливати на біодоступність і клінічну ефективність рацемічних сумішей  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти (Zehnpfennig B. et al., 2015). У результаті абсолютна біодоступність рацемічної  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти обмежується показником приблизно 30%.

На відміну від звичайної суміші, прийом лише R(+)-ізомеру  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти виключає конкуренцію між ізомерами, тож біодоступність R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти є вищою порівняно з такою рацемічних сумішей. Доклінічні дослідження продемонстрували, що біодоступність R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти підвищується в разі призначення лише цієї форми порівняно з показниками

біодоступності при застосуванні рацемічних сумішей (Hermann R. et al., 1996).

Отже, природна форма  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти (R(+)-ізомер) дає змогу досягти вищої терапевтичної концентрації при меншій дозі порівняно зі звичною сумішшю R(+) і S(-) ізомерів, тобто тіктовою кислотою.

Рекомендована доза тіктової кислоти при лікуванні діабетичної невропатії становить 600 мг, з яких на R(+) і S(-) ізомери  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти припадає по 300 мг. На основі результатів доклінічних досліджень очікується, що фармакокінетичні характеристики R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти після застосування звичайного препарату тіктової кислоти в дозі 600 мг будуть подібними до результатів застосування R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в дозі 200 мг.

Для перевірки цієї гіпотези J. Yoop і співавт. провели відкрите рандомізоване дослідження

в паралельних групах здорових добровольців чоловічої статі. Метою цього випробування було порівняти фармакокінетичні властивості та переносимість R(+)- і S(-)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти після одноразового перорального застосування R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти з аналогічними показниками після прийому тіктової кислоти.

Учасники були розподілені методом рандомізації до однієї з 3 груп: R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти 200 мг або 300 мг і тіктової кислоти 600 мг. Після утримання від їжі протягом понад 10 год учасники приймали одноразову дозу тестового препарату, запиваючи його 240 мл води. Надалі їм заборонялося їсти й пити протягом 4 год після прийому препарату. Серійні відбори зразків крові для визначення концентрації R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та S(-)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в плазмі крові проводили перед застосуванням препаратів

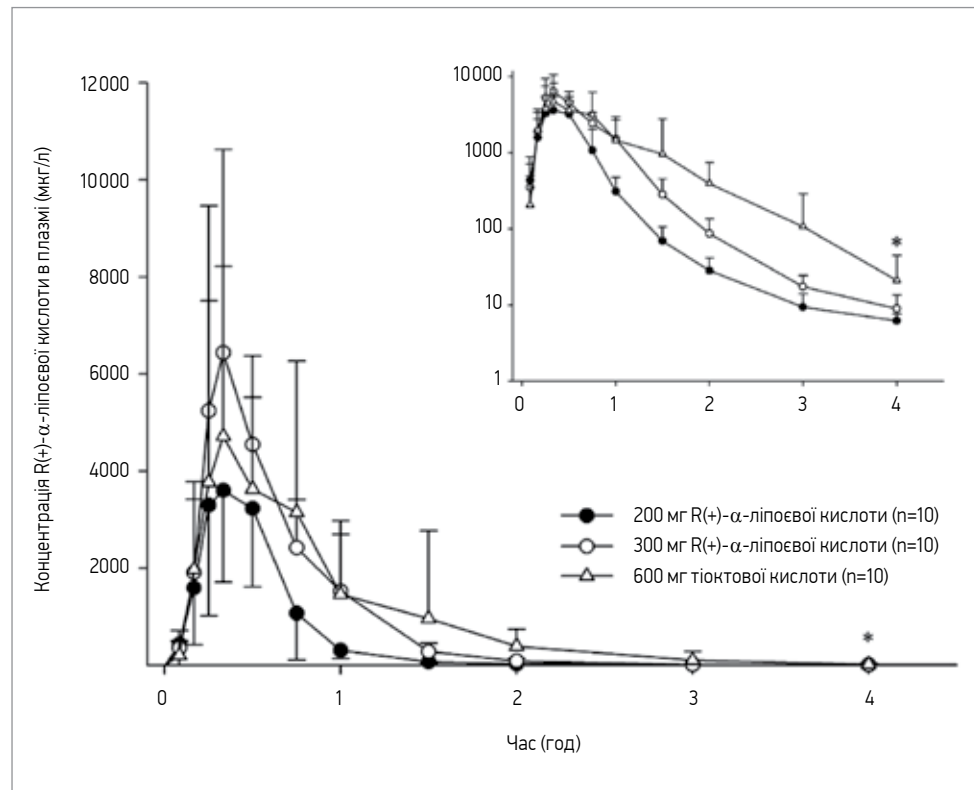


Рис. 1. Середні значення площі під кривою «концентрація – час» після одноразового перорального застосування R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в дозі 200 мг чи 300 мг або тіктової кислоти 600 мг

Показники на графіку відображені шляхом логарифмічно-лінійної моделі. Відрізками позначено стандартне відхилення.

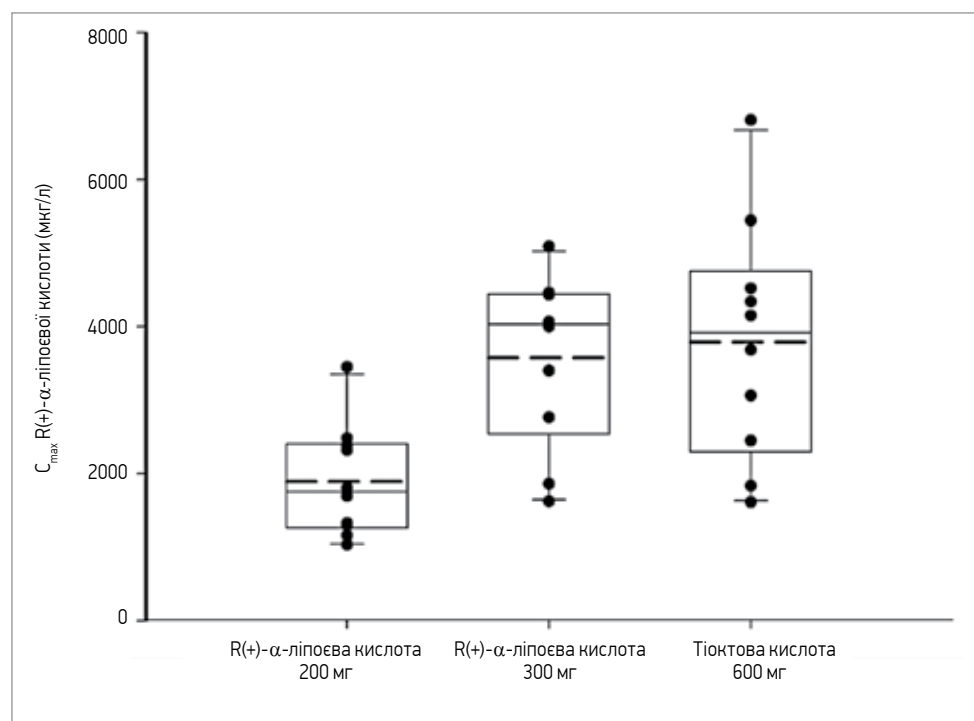


Рис. 2. Порівняння максимальної концентрації ( $C_{max}$ , верхня межа) та площі під кривою «концентрація – час» від 0 до останнього показника концентрації, що піддається вимірюванню ( $AUC_{last}$ , нижня межа) R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти після одноразового перорального застосування R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в дозі 200 мг чи 300 мг або тіктової кислоти 600 мг

«Ящики» вказують інтерквартильний діапазон, «вуса» – 10-й і 90-й перцентилі. Горизонтальні риски всередині «ящика» позначають медіану, довга пунктирна лінія – середнє значення.

і через 0,08; 0,17; 0,25; 0,33; 0,5; 0,67; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6 і 8 год після цього.

Концентрації R(+)- та S(-)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в плазмі визначали за допомогою валідованої системи рідинної хроматографії. Максимальну концентрацію ( $C_{max}$ ) і час для її досягнення ( $t_{max}$ ) отримували шляхом безпосередньої перевірки індивідуальних профілів «концентрація – час». Площу під кривою «концентрація – час» від 0 до останнього показника концентрації, що піддається вимірюванню ( $AUC_{last}$ ), обчислювали за допомогою лінійно-логічного методу трапецій.

Співвідношення середнього геометричного (GMR) і пов'язаного з ним 90% довірчого інтервалу (ДІ) для R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти 200 мг і тіктової кислоти 600 мг та R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти 300 мг і тіктової кислоти 600 мг обчислювали для логарифмічно перетворених значень  $C_{max}$  й  $AUC_{last}$  із метою вивчення фармакокінетичних параметрів досліджуваних препаратів.

Фармакокінетичні характеристики після одноразового перорального застосування R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти 300 мг були подібними до відповідного показника після одноразового перорального прийому тіктової кислоти 600 мг. Показники  $t_{max}$  та  $t_{1/2}$  були зіставними в усіх трьох групах. Показник  $C_{max}$  для 200 мг і 300 мг R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та 600 мг тіктової кислоти становив  $4186 \pm 1956$ ,  $6985 \pm 3775$  і  $6498 \pm 3575$  мкг/л відповідно, а показник  $AUC_{last}$  –  $1893 \pm 759$ ,  $3575 \pm 1149$  і  $3790 \pm 1623$  мкг $\times$ год $^{-1}\times$ л $^{-1}$  відповідно (рис. 1).

Надалі було проведено оцінку й порівняння параметрів фармакокінетики в кожній групі. Співвідношення середнього геометричного та пов'язаного з ним 90% ДІ для R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти 200 мг відносно тіктової кислоти 600 мг для  $C_{max}$  та  $AUC_{last}$  становило 0,71 (0,43-1,15) і 0,51 (0,37-0,70) відповідно. Значення для R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти 300 мг і тіктової кислоти 600 мг дорівнювало 1,11 (0,68-1,80) і 0,97 (0,71-1,34) відповідно (рис. 2).

Отримані результати свідчать, що фармакокінетичні характеристики R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти після одноразового перорального застосування в дозі 300 мг подібні до показників, отриманих після одноразового перорального застосування тіктової кислоти в дозі 600 мг.

### Висновки

- У природі – в рослинних, тваринних і людських клітинах –  $\alpha$ -ліпоєва кислота існує лише у формі R(+)-енантіомеру, і тільки R(+)-енантіомер чинить біологічну дію.

- Природна форма  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти (R(+)-енантіомер) дає змогу досягти вищої терапевтичної концентрації при меншій дозі, ніж звичайна ліпоєва кислота (рацемічна суміш R(+)- та S(-)-енантіомерів).

- На відміну від рацемічної суміші, застосування чистої R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти виключає конкуренцію між енантіомерами, що підвищує біодоступність.

- Для пацієнтів важливими перевагами R(+)- $\alpha$ -ліпоєвої кислоти є менше медикаментозне навантаження, потенційно вища безпека та більша доступність терапії, що в довгостроковій перспективі покращить комплаєнс, а отже, й ефективність лікування.

- На сьогодні в Україні вже доступна перша пероральна форма R(+)-енантіомеру  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти – сапмент Райт, капсули 300 мг, № 30. Спосіб і тривалість застосування, показання та протипоказання в цього сапменту така сама, як у звичайної  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти: приймати по 1 капсулі на добу натще за 30 хв до першого прийому їжі. Мінімальна тривалість курсу становить 2 міс.



нове покоління  
α-ліпоєвої кислоти  
для потужного  
антиоксидантного  
захисту

# РАЙТ

Перший в Україні  
R(+)-енантіомер  
α-ліпоєвої кислоти\*

Саме R(+)-енантіомер  
АЛК має позитивні  
біологічні ефекти\*

R(+)-енантіомер АЛК  
краще за традиційну  
(рацемічну) АЛК  
реактивує антиокси-  
дантну систему\*



**Вироблено в Україні  
з імпортованої субстанції**

**R ALPHA-LIPOIC ACID**  
R(+)-енантіомер альфа-ліпоєвої кислоти

**Добавка дієтична.**

**Склад:** 1 капсула містить: основна речовина: натрієва сіль R(+)-енантіомеру альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти – 375 mg (mg) (що еквівалентно 300 mg (mg) R(+)-енантіомеру альфа-ліпоєвої кислоти); допоміжні речовини: целюлоза мікрористалічна, кремнію діоксид, кальцію стеарат, лактоза. **Рекомендації щодо споживання:** РАЙТ рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело альфа-ліпоєвої кислоти при станах, пов'язаних із оксидативним стресом та порушеннями роботи антиоксидантної системи. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 капсулі на добу натще, за 30 хв до першого прийому їжі, запиваючи питною водою. Мінімальна тривалість курсу споживання – 2 місяці. При необхідності курс споживання можна повторити. За призначенням лікаря добова доза і курс споживання можуть бути змінені. Перед початком застосування рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання:** індивідуальна непереносимість компонентів, вагітність та період лактації. **Форма випуску:** капсули №30 і/або №60 у полімерних контейнерах. **Виробник:** ТОВ "АКТИФАРМ" (Україна).

\* Юзвенко Т.Ю., Тарасенко С.А., Марченко О.В. Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна (2019)

[www.actipharm.com.ua](http://www.actipharm.com.ua)