

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 (тіктової) кислоти – 375 мг (мг) (що еквівалентно 300 мг (мг) R(+)-енантіомеру альфа-ліпоєвої кислоти); допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, 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 «ОМНІФАРМА КИЇВ» (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)

omnifarma.com.ua

Н.О. Кравчук, д.м.н., професор, провідний науковий співробітник відділення фармакотерапії ендокринних захворювань
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;
І.П. Дунаєва, к.м.н., кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

Фізіологічна роль та перспективи клінічного застосування R-енантіомера α -ліпоєвої кислоти

Альфа-ліпоєва кислота (АЛК) вперше була виділена в 1951 році як кофермент у циклі Кребса [1]. Це сполучення належить до ліпоамідів, функціонує як кофактор у мультиферментних комплексах, котрі каталізують окислювальне декарбоксілювання α -кислот, як-от піровиноградна й α -кетоглутарова кислоти [2, 3], і є потужним природним антиоксидантом. Згодом було встановлено, що синтетична АЛК існує в R- та S-енантіометричних структурних формах у співвідношенні 50:50, при цьому лише R-форма є важливим ендogenous кофактором у біологічних системах [4, 5].

R-форма АЛК – це природний метаболічний антиоксидант. Її молекула містить дітіоланове кільце в окисненій формі, яке має здатність розщеплюватися з утворенням дигідроліпоєвої кислоти, котра в невеликій кількості накопичується в клітинах м'язів, серця, печінки й інших тканинах тварин і в клітинах рослин [6-8].

На сьогодні більшість експериментальних і клінічних даних отримано стосовно рацемічної суміші АЛК. Показано, що АЛК, яка вводиться перорально, індукує унікальний набір біохімічних активностей із потенційною фармакотерапевтичною цінністю проти багатьох патофізіологічних уражень. Зокрема, АЛК описана як потужний біологічний антиоксидант для детоксикації та лікарський засіб від цукрового діабету. Цей засіб використовувався для поліпшення пов'язаних із віком серцево-судинних, когнітивних і нервово-м'язових дефіцитів, а також застосовувався як модулятор різноманітних запальних сигналних шляхів [9-16].

Для підтвердження терапевтичного потенціалу АЛК поряд із численними експериментальними дослідженнями було проведено декілька клінічних випробувань, серед іншого для оцінки ефективності рацемічної АЛК у зменшенні симптомів діабетичних полінейропатій. У клінічних дослідженнях ALADIN і SYDNEY АЛК призначали перорально, внутрішньовенно або внутрішньовенно з подальшим пероральним застосуванням. Метааналіз 4 клінічних досліджень із використанням внутрішньовенного введення АЛК (включно з ALADIN, SYDNEY та першими 3 тижнями прийому АЛК в рамках ALADIN III) показав значне поліпшення діабетичних полінейропатій нижніх кінцівок у пацієнтів, які отримували АЛК у дозі 600 мг/добу протягом 3 тижнів [7]. Хворим на цукровий діабет у дослідженні ALADIN II вводили АЛК внутрішньовенно в дозі 600 або 1200 мг/добу протягом 5 днів, потім – перорально протягом 2 років, що забезпечило поліпшення показників нейропатії [6]. Пацієнти в дослідженні ALADIN III отримували АЛК (600 мг/добу внутрішньовенно) або плацебо протягом 3 тижнів, а потім переходили на пероральний прийом АЛК (600 мг) або плацебо протягом 6 місяців. Однак пероральна фаза цього дослідження не продемонструвала клінічно значимих переваг [17]. Одним із можливих висновків цих досліджень є те, що АЛК, яка вводилася внутрішньовенно, була ефективнішою, ніж у разі її перорального застосування, що може бути пов'язано або з більшою біодоступністю, або з поганою розчинністю препарату в шлунковій кислоті. Утім, деякі дослідження показали, що пероральне застосування АЛК також є ефективним. Наприклад, пероральне пілотне дослідження (ORPIL) показало зниження

симптомів діабетичної полінейропатії після 3 тижнів прийому АЛК 600 мг тричі на добу [4]. Тоді як у першому сіdneyському дослідженні застосовувалося внутрішньовенне введення АЛК [18], у дослідженні SYDNEY II вивчали пероральне застосування АЛК в дозі 600, 1200 або 1800 мг 1 р/добу протягом 5 тижнів [19], й обидва дослідження показали значне поліпшення нейропатичних кінцевих точок.

Ендотеліальні клітини, які вистилають просвіт кровоносних судин, утворюють фізичний інтерфейс між кров'ю та стінкою судини, запобігаючи адгезії тромбоцитів і регулюючи прохідність кровоносних судин. Еластичність стінок регулюється оксидом азоту (NO), що виробляється ендотеліальною синтазою оксиду азоту (eNOS). Втрата активності eNOS спричиняє ендотеліальну дисфункцію без будь-яких обмежень, характеризується зниженою вазодилатацією та прозапальним середовищем із розвитком окислювального стресу. Для компенсації окислювального стресу й ендотеліальної дисфункції залучаються ендogenous антиоксиданти, як-от аскорбат й АЛК, котрі покращують окислювальний стан плазми й ендотеліальну залежну NO-опосередковану вазодилатацію [20, 21]. Вважають, що антиоксидантна дія АЛК реалізується через сигнальний шлях PI3K/Akt, каскад якого розпочинається від рецептора інсуліну та активується АЛК, і цей шлях відіграє важливу роль в активації eNOS [22, 23]. Зокрема, це підтверджується тим фактом, що обробка ендотеліальних клітин аорти людини АЛК значно збільшує синтез NO [24].

Низка експериментальних досліджень із використанням моделей *in vitro* та тварин зміцнили розуміння ролі сигнального шляху інсуліну у вазомоторній функції та підкреслюють терапевтичний потенціал АЛК. Однак дотепер лише клінічне дослідження ISLAND розглядало АЛК як потенційний засіб, котрий перешкоджає розвитку ендотеліальної дисфункції [25]. У цьому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні АЛК порівнювали з ірбесартаном – антагоністом рецепторів ангіотензину II, який використовується переважно для лікування артеріальної гіпертензії. Результати показали, що пероральне введення АЛК (300 мг/добу протягом 4 тижнів) та/або ірбесартану (150 мг/добу протягом 4 тижнів) у пацієнтів із метаболічним синдромом покращувало ендотеліальну вазодилатацію, яка вимірювалася за допомогою неінвазивного тесту реактивності плечової артерії. Це доводить ефективність АЛК як терапевтичного засобу при судинній ендотеліальній дисфункції.

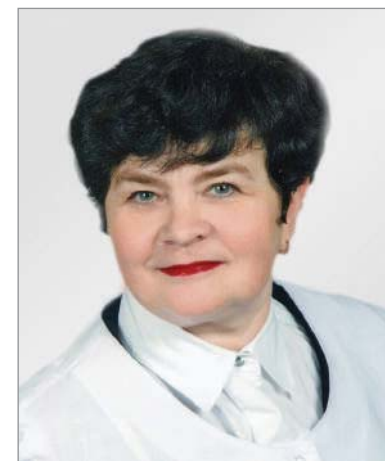
Артеріальна гіпертензія є фактором ризику інсульту, інфаркту й аневризми черевного відділу аорти, а також провідною

причиною хронічної ниркової недостатності. Навіть помірне підвищення артеріального тиску корелює зі скороченням тривалості життя. Обґрунтування терапевтичного застосування АЛК при артеріальній гіпертензії впливало зі здатності АЛК підвищувати рівень тканинного глутатіону і запобігати шкідливій модифікації сульфгідрильних груп у каналах Ca^{2+} . Було також висловлено припущення, що використання АЛК інгібує ниркову та судинну гіперпродукцію ендотеліну-1 – вазоконстриктора, який секретується ендотелієм [26]. Оскільки NO є основним вазодилатором у провідних артеріях, а також з урахуванням нещодавнього відкриття того, що АЛК покращує синтез ендотеліального NO [27], з'явилося нове обґрунтування для вивчення ролі АЛК при високому артеріальному тиску. Клінічне введення АЛК (у поєднанні з ацетил-L-карнітином) показало певну перспективність цього підходу в антигіпертензивній терапії за рахунок зниження систолического тиску в пацієнтів із високим артеріальним тиском й осіб із метаболічним синдромом [28]. Навпаки, введення АЛК (300 мг/добу протягом 4 тижнів) пацієнтам із метаболічним синдромом не чинило істотного впливу на артеріальний тиск порівняно з групою плацебо [25].

На відміну від рацемічної форми АЛК значно менш досліджені біологічні та клінічні ефекти R-форми АЛК. З огляду на те, що S-форма АЛК є неактивним енантіомером, який зустрічається лише в синтетичних продуктах АЛК (і міститься практично в усіх лікарських засобах і дієтичних добавках, присутніх на ринку України), можна вважати, що більшість біологічних та клінічних ефектів рацемічної суміші пов'язані саме з R-енантіомером АЛК (R-АЛК).

На сьогодні отримані стабільні форми R-енантіомера АЛК у вигляді натрієвої солі та доведена їхня вища біодоступність порівняно з рацемічною сумішшю [5]. Доведено, що після однократного перорального прийому 300 мг R-АЛК фармакокінетичні характеристики аналогічні таким, які мають місце після однократного застосування рацемічної суміші тіоктової кислоти (інша назва АЛК) у дозі 600 мг [29].

Встановлено, що R-АЛК індукує цілий спектр важливих клітинних реакцій, починаючи з потужного антиоксидантного ефекту завдяки властивості нейтралізувати вільні радикали [18, 19]. Вивчається можливість застосування R-АЛК як мікронутрієнта та терапевтичного засобу для лікування діабетичних полінейропатій і нейродегенеративних захворювань, насамперед хвороби Альцгеймера, порушень вуглеводного обміну та метаболічного синдрому. R-АЛК вилучає вільні радикали, хелатує метали, поновлює рівні внутрішньоклітинного глутатіону. Завдяки цим



Н.О. Кравчук

властивостям R-АЛК стала важливим інгредієнтом у полівітамінних формулах і дієтичних добавках, які застосовуються в антивейджинг-медицині та при розладах, котрі супроводжуються окислювальним стресом. Використання R-АЛК при клінічних і функціональних зсувах у пацієнтів із синдромом зап'ястного каналу від легкого до середньої тяжкості ступеня забезпечувало зменшення симптомів захворювання та покращення функціонального стану.

При порівняльній оцінці рацемічної форми АЛК і R-АЛК у випадку болю в попереку отримані дані, які довели більшу ефективність R-АЛК з погляду значимого впливу на больові симптоми, швидкість початку терапевтичного впливу, покращення якості життя.

У хворих на цукровий діабет 2 типу терапевтичні ефекти R-АЛК полягають у зменшенні інсулінорезистентності та зменшенні діабетичних поліневрологічних симптомів. Це передбачає, що R-АЛК може використовуватися як потужний засіб для перешкодження розвитку ендотеліальної дисфункції. Було встановлено, що саме R-АЛК збільшує захоплення глюкози на периферії. Сумісна з інсуліном дія R-АЛК призводить до переміщення в мембрану клітин глюкозотранспортувальних протеїнів GLUT-1, GLUT-3 і GLUT-4, зменшуючи їх вміст у внутрішньоклітинних мікросомах [8, 21].

Висновки

Біологічна роль АЛК досить різноманітна. Вона є індуктором клітинних сигнальних шляхів, міметиком інсуліну, гіпотригліцеридемічним агентом, вазорелаксантом / антигіпертензивною сполукою, хелатором й ад'ювантом для нейрокогнітивної функції. Одержувана з раціону харчування АЛК може чинити низку різноманітних важливих фізіологічних ефектів на стимуляцію нейрогормональної функції і таким чином опосередковано впливати на множинні клітинні сигнальні шляхи в периферичних тканинах. У поєднанні з потенціалом щодо централізованої дії пероральне застосування АЛК впливає на множинні сигнальні та транскрипційні шляхи на клітинному рівні. При цьому важливими факторами для досягнення бажаного ефекту є застосування ефективної дози та використання відповідної енантіомерної ізоформи АЛК.

Проведений аналіз літературних даних доводить, що тільки R-енантіомер АЛК реалізує позитивні ефекти рацемічної суміші АЛК, при цьому доза R-енантіомера АЛК 300 мг біоеквівалентна 600 мг рацемічної АЛК.

Публікація підготовлена за підтримки ТОВ «ОмніФарма Київ».

Список літератури знаходиться в редакції.