

УДК 616.833-02:616.379-008.64:616.85]-085

DOI: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185414

Юзвенко Т.Ю. , Тарасенко С.А. , Марченко О.В. 

Український научно-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

## Новые возможности применения альфа-липоевой кислоты: роль энантиомеров

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2019;15(6):507-514. doi: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185414

**Резюме.** Обзор литературы посвящен использованию альфа-липоевой кислоты (АЛК) в клинической практике. Продемонстрированы положительные качества АЛК как антиоксиданта при широком ряде заболеваний: диабетической нейропатии, атеросклерозе, гепатитах, нарушении мозгового кровообращения. Антиоксидант проявил высокую эффективность в лечении ряда интоксикаций, особенно вызванных гепатотропными токсинами. Представлены новые данные касательно использования именно R(+)-энантиомера  $\alpha$ -липоевой кислоты, который реализует положительные биологические эффекты. Препараты R(+)-энантиомера  $\alpha$ -липоевой кислоты имеют более высокие показатели концентрации в плазме крови и AUC в сравнении с рацемическими смесями. Доза 300 мг R(+)-энантиомера  $\alpha$ -липоевой кислоты биоэквивалентна 600 мг рацемической АЛК.

**Ключевые слова:** альфа-липоевая кислота; энантиомеры; обзор

### Введение

Согласно современным представлениям, альфа-липоевая, или тиоктовая, кислота (АЛК) — витаминоподобное вещество, содержащее тиоловые (сульфгидрильные) группы, которое обладает выраженными антиоксидантными свойствами, способствуя более эффективной репарации молекул ДНК после повреждения в результате окислительного стресса.

Около 50 лет назад альфа-липоевая кислота была выделена в кристаллическом виде из экстракта говяжьей печени американским биохимиком Л. Ридом, а вскоре был осуществлен и синтез препарата [1].

Уже тогда появились первые результаты клинического применения АЛК. Было отмечено положительное влияние препарата на течение заболеваний печени, сахарного диабета (СД) и атеросклероза. Антиоксидант проявил высокую эффективность в лечении ряда интоксикаций, особенно вызванных гепатотропными токсинами. Со временем АЛК нашла широкое применение в гастроэнтерологии, эн-

докринологии и кардиологии; была установлена ее способность восстанавливать запасы глутатиона, предотвращать повреждение митохондрий и гибель клеток, обусловленную воздействием фактора некроза опухоли (TNF) [2]. Она действует как коэнзим комплекса ферментов, принимающих участие в окислительном декарбоксилировании пировиноградной, кетоглutarовой и других альфа-кетокислот, усиливает транспорт глюкозы в клетку, снижая таким образом уровень глюкозы в крови, положительно влияет на энергетический обмен, активируя ферменты митохондрий, тормозит процессы глюконеогенеза и кетогенеза, что способствует нормализации обменных процессов, ингибирует избыточное неферментативное гликозилирование [3, 4]. Благодаря своим выраженным антиоксидантным свойствам АЛК повышает устойчивость клеток к гипоксии, в частности, усиливает усвоение кислорода клетками головного мозга. Кроме того, было установлено ее положительное влияние на процессы свертывания крови.

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Юзвенко Т.Ю., доктор медицинских наук, заместитель директора Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Кловский спуск, 13а, г. Киев, 01021, Украина; e-mail: tatyuzvenko@gmail.com

For correspondence: T. Yuzvenko, MD, PhD, Deputy Director, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: tatyuzvenko@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

## Клиническое применение

Спектр клинического применения АЛК очень широк. Препараты АЛК приобрели большую популярность среди эндокринологов при лечении диабетической периферической вегетативной полинейропатии, а также проявлений метаболического синдрома [5]. В неврологии антиоксидантный эффект АЛК особенно важен для лечения ишемической патологии головного мозга (транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт), а также рассеянного склероза, для торможения прогрессирования болезни Альцгеймера [6, 7]. АЛК используют в гастроэнтерологии для лечения пациентов с различными поражениями печени, в частности, при хронических диффузных заболеваниях: инфекционных, аутоиммунных, токсических гепатитах, наследственных (обменных) и токсических гепатозах, циррозах, фиброзах. Кроме того, АЛК улучшает работу сердца (применяется при инфарктах миокарда) и заболеваниях мочеполовых органов [8, 9]. Рассмотрим некоторые ниши применения АЛК в клинических направлениях.

### Эндокринология

Наибольшее число клинических исследований посвящено применению АЛК в лечении диабетической периферической и вегетативной полинейропатии. Распространенность диабетической нейропатии (ДН) варьирует в зависимости от диагностических критериев, используемых в разных исследованиях. Так, частота нейропатии, определяемой на основании симптомов, составляет около 25 %, а при проведении электромиографического исследования, которое позволяет выявить субклинические поражения периферических нервов, ДН обнаруживается практически у 100 % больных сахарным диабетом [10].

Пусковым фактором в развитии диабетической нейропатии являются глубокие метаболические нарушения, вызванные хронической гипергликемией. В основе патогенеза данной патологии лежит активация полиолового пути утилизации глюкозы и снижение активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы. В комплексе с нарушением обмена жирных кислот это приводит к накоплению недоокисленных продуктов распада, а также свободных радикалов, что вызывает мощное оксидативное поражение нервных волокон и нервных окончаний, приводит к аксональной атрофии, нарушению аксонального транспорта, демиелинизации нейронов, их дегенерации и впоследствии — к нейрональному апоптозу [11].

Диабетическая нейропатия относится к хроническим осложнениям сахарного диабета и объединяет поражения центральной и периферической нервной системы, включающей сенсорные, моторные волокна и автономную нервную систему [12]. ДН — это не только наиболее часто встречающееся осложнение СД, которое имеет свою клиническую феноменологию и может существенно снижать качество жизни больных, но и патофизиологическая

основа для развития других, более грозных последствий заболевания, в частности, язвенно-некротических поражений нижних конечностей и синдрома диабетической стопы. Кроме того, снижение всех видов чувствительности при ДН способствует росту травматизма среди пациентов с СД, а также может маскировать болевой синдром при острой соматической патологии, например при инфаркте миокарда, усложняя дифференциальную диагностику и увеличивая время до оказания неотложной медицинской помощи. Немаловажным фактором является микроангиопатия *vasa nervorum*, которая приводит к снижению капиллярного кровотока и гипоксии нервов [14].

По данным М. Davies и соавт., примерно у половины пациентов диабетическая полинейропатия (ДПН) протекает бессимптомно; болевая форма ДПН с выраженным болевым синдромом, который требует дополнительной терапии, встречается в 10–20 % случаев [13].

Клинически ДН представляет собой сочетание синдромов поражения нервной системы, которые классифицируются в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс ее различных отделов (сенсомоторная, автономная) и распространенности поражения. Основными формами [15] ДН являются:

- 1) сенсомоторная нейропатия:
  - симметричная;
  - фокальная (монойропатия) или полифокальная (краниальная, проксимальная моторная, монойропатия конечностей и туловища);
- 2) автономная (вегетативная) нейропатия:
  - кардиоваскулярная;
  - гастроинтестинальная;
  - урогенитальная;
  - с нарушением у пациента способности распознавать гипогликемию (бессимптомная гипогликемия);
  - с нарушением функции зрачка;
  - с нарушениями функций терморегуляции и потоотделения.

Чаще всего специалисты сталкиваются с периферической сенсомоторной полинейропатией дистальных отделов конечностей и достаточно хорошо ориентируются в ее клинических проявлениях, которые включают:

- парестезии/онемение конечностей;
- боль в ногах (чаще ночью, уменьшается при ходьбе);
- нарушения болевой, температурной, тактильной и вибрационной чувствительности, которые приводят к травматизации, ожогам, развитию язв;
- атрофию мышц конечностей;
- парезы;
- гипо- или арефлексию.

В то же время недостаточно внимания уделяется автономной (вегетативной) ДН, которая в зависимости от вовлекаемых органов и систем может проявляться самыми разнообразными нарушениями

ми. Наиболее полное их перечисление приводит в своей классификации P. Kempfer [16, 17]. Так, при кардиоваскулярной ДН могут наблюдаться тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть. Автономная ДН с вовлечением органов пищеварения проявляется гиперсаливацией, гипо- и атонией желудка (гастропарез), атонией пищевода, гипомоторикой кишечника, функциональным гипоацидозом, рефлюкс-эзофагитом, дисфагией. При присоединении дисбактериоза отмечается диарея (диабетическая энтеропатия). Кроме того, могут наблюдаться атония желчного пузыря и дискинезия желчных путей со склонностью к холелитиазу, реактивный панкреатит, абдоминальный болевой синдром [18].

Залогом успеха в профилактике и лечении любого осложнения СД, в том числе ДН, является нормализация углеводного обмена, которая достигается путем назначения диеты, инсулинотерапии, пероральных сахароснижающих средств, в зависимости от типа диабета и глубины нарушения толерантности к глюкозе. Поэтому, выявив больного с ДН, невролог должен поинтересоваться, когда пациент в последний раз консультировался эндокринологом, и при необходимости назначить такую консультацию с целью коррекции сахароснижающей терапии. Особое внимание нужно уделять избеганию значительного колебания уровня глюкозы (скачков) в течение дня, например от 3,3 до 14 ммоль/л [20, 21].

Следует помнить, что чем острее развиваются проявления нейропатии, тем быстрее и полнее они купируются при достижении компенсации СД. Особенно благоприятно протекают диабетические мононейропатии, которые часто не требуют назначения дополнительной лекарственной терапии, а купируются спонтанно. Если же симптомы ДН развиваются постепенно и беспокоят пациента длительное время, то только за счет стабилизации гликемического профиля воздействовать на нейропатию не удастся. В таких случаях алгоритм лечения ДН предусматривает следующие виды терапии:

— патогенетическая — назначение препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты и витаминов группы В — тиамина, пиридоксина, цианокобаламина;

— симптоматическая — назначение адьювантных анальгетиков из классов трициклических антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина, блокаторов ионных каналов (противосудорожных, антиаритмических препаратов), применение слабых опиатов и местных средств, таких

как капсаицин, с целью блокирования отдельных механизмов развития нейропатической боли; при выраженной болевой форме ДН, резистентной к терапии, могут применяться сильнодействующие опиаты [22];

— физиотерапия.

В настоящее время практически единственная хорошо обоснованная с точки зрения патогенеза ДН возможность медикаментозного лечения заключается в назначении препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. АЛК — естественный эндогенный субстрат организма, являющийся кофактором многих реакций энергетического обмена и антиоксидантной защиты. Множественные фармакологические эффекты тиоктовой кислоты проявляются в оптимизации процессов клеточного энергообразования, углеводного, липидного, белкового обмена [3, 7, 15, 21, 23]. Как кофермент энзимного комплекса митохондрий,  $\alpha$ -липоевая кислота участвует в работе цикла Кребса и окислительном декарбокислировании аминокислот с разветвленной цепью, способствует утилизации лактата с образованием пирувата, препятствуя ацидозу. Положительное влияние тиоктовой кислоты на обмен углеводов проявляется в снижении интенсивности глюконеогенеза и кетогенеза, гликозилирования белков, активации процессов окисления глюкозы, уменьшении гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (восстановление глутатиона).

АЛК оказывает инсулиноподобное действие: способствует поглощению и утилизации глюкозы в инсулинозависимых и независимых тканях и усиливает взаимодействие инсулина с его рецепторами. На фоне приема АЛК оптимизируется липидный обмен: снижается концентрация жирных кислот, холестерина и триглицеридов в плазме крови, интенсивность процессов липолиза. Кроме того, АЛК улучшает белково-синтетическую функцию печени. После перорального приема АЛК абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и транспортируется в различные органы, в частности в головной мозг, благодаря своей способности беспрепятственно преодолевать гематоэнцефалический барьер. Независимо от источников происхождения АЛК превращается в печени в различные метаболиты, такие как биснорлипоат и тетранорлипоат. Следует отметить, что все позитивные биологические эффекты обеспечивает R(+)-энантиомер АЛК. Считается, что некоторые системы связаны с клеточным транспортом АЛК — в частности, натрийзависимая система транспорта, трансмембранный белок, вырабатываемый геном SLC5A6 [24]. Оба транспортера также ответственны за всасывание АЛК в кишечнике. При этом R(+)- или S(-)-энантиомеры АЛК являются конкурентами за транспортные системы, что может влиять на биодоступность и клиническую эффективность рацемических смесей АЛК [25].

При ДН применение АЛК позволяет воздействовать сразу на несколько патогенетических звеньев, способствуя уменьшению образования продуктов

гликозилирования, улучшению эндоневрального кровотока, повышению активности естественного антиоксиданта глутатиона, что обуславливает улучшение функции периферических нервов и клинической регрессии симптоматики ДН в виде уменьшения выраженности боли, жжения, ощущения онемения и «ползания мурашек» в конечностях.

В настоящее время АЛК является наиболее эффективным средством в лечении периферической полинейропатии, что было подтверждено в широко-масштабных рандомизированных многоцентровых многолетних испытаниях ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) и DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie), а также в многочисленных исследованиях отечественных авторов, например START study (Маньковский Б.Н., 2010) [21–23].

Так, в исследовании ALADIN [26] оценивалась эффективность и безопасность 3-недельных внутривенных инфузий АЛК у 328 больных СД 2-го типа. Пациенты были рандомизированы на группы приема 1200, 600, 100 мг/сут АЛК и плацебо. Согласно общей шкале симптомов (TSS) в начале исследования, а также на 2, 5, 8, 12, 15 и 19-й дни проводимого лечения оценивались такие неврологические симптомы, как боль, жжение, парестезии, онемение. Кроме того, проводился контроль уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). В результате 260 пациентов полностью завершили курс лечения и обследования (1200 мг/сут — 65 больных, 600 мг/сут — 63, 100 мг/сут — 66, плацебо — 66). Существенных различий между группами в уровне HbA1c выявлено не было. В то же время было отмечено снижение числа баллов по общей шкале симптомов: в группе 1200 мг/сут — на 58,6 %, 600 мг/сут — на 63,5 %, 100 мг/сут — на 43,2 %, в группе плацебо — на 38,4 % (АЛК 1200 и 600 мг против плацебо,  $p = 0,003$  и  $p < 0,001$  соответственно). Частота развития побочных эффектов в группе 1200 мг/сут составила 32,6 %, 600 мг/сут — 18,2 %, 100 мг/сут — 13,6 %, в группе плацебо — 20,7 %. Таким образом, можно сделать вывод, что эффективной и в то же время наиболее безопасной оказалась дозировка АЛК 600 мг/сут. Применение этой дозы препарата в течение трех недель позволило существенно снизить интенсивность неврологической симптоматики и вызвать клинический регресс основных проявлений ДПН. В то же время было показано, что применение дозы препарата 1200 мг/сут сопровождается более высокой частотой развития побочных эффектов. Доза 100 мг/сут была более эффективна по сравнению с группой плацебо, но значительно уступала в эффективности дозировкам 1200 и 600 мг.

В исследовании ALADIN II [23], в котором изучали эффективность и безопасность перорального применения АЛК в лечении ДПН, было показано статистически достоверное улучшение нейрофизиологических показателей, в частности, скорости проведения по нервным волокнам.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ALADIN III [27] изучалась эффективность курсового применения АЛК в терапии ДПН. В исследовании приняли участие 503 пациента, которые были рандомизированы на 3 группы, идентичные по составу и клиническим характеристикам. Число баллов симптоматики ДН по шкале NIS достоверно снижалось через 3 недели внутривенного введения АЛК более значительно, чем в группе плацебо ( $p = 0,02$ ). Таким образом, исследование ALADIN III подтвердило уменьшение позитивной нейропатической симптоматики и показало возможность уменьшения неврологического дефицита у больных СД с ДПН при применении АЛК.

В слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании DEKAN [20, 23] принимали участие пациенты с СД 2-го типа и кардиоваскулярной формой автономной нейропатии. Рандомизация происходила на группы АЛК 800 мг/сут ( $n = 39$ ) и плацебо ( $n = 34$ ). Длительность исследования составила 4 мес. Оценка эффективности терапии производилась с помощью мониторинга изменений вариабельности частоты сердечных сокращений. Лечение АЛК привело к достоверному улучшению состояния пациентов. Спектральный анализ показал увеличение вариабельности сердечного ритма по сравнению с исходными данными. Кроме того, впервые была отмечена положительная динамика интервала QT. Таким образом, была продемонстрирована эффективность АЛК в лечении кардиоваскулярной формы автономной нейропатии.

Эффективность и безопасность применения АЛК как в пероральной, так и в парентеральной форме в борьбе с ДПН была показана и в ряде других исследований, в частности NATHAN (Neurological Assessment of Thiocctic Acid), ORPIL (Oral Pilot), SYDNEY (Россия) [15, 20].

### **Гастроэнтерология**

АЛК широко применяется в гастроэнтерологии для лечения таких хронических диффузных заболеваний печени, как гепатиты различной этиологии, гепатозы, циррозы, фиброзы. Препарат на основе АЛК способствует восполнению запаса внутриклеточного глутатиона, предотвращает поражение митохондрий в ходе перекисного окисления липидов и подавляет синтез оксида азота в гепатоцитах, что приводит к восстановлению окислительно-восстановительного равновесия в клетках печени и снижению повреждающего действия токсических веществ. Эффективность данного препарата в лечении хронической патологии печени доказана во многих исследованиях отечественных и зарубежных авторов. При применении АЛК в дозе 600 мг/сут в течение трех недель достигалось достоверное уменьшение таких проявлений недостаточности функции печени, как астеновегетативный, болевой, диспептический и желтушный синдромы. Кроме того, наблюдалось уменьшение размеров печени, а также снижение уровней печеночных ферментов в крови [27, 28].



Таким образом, применение АЛК в лечении хронических диффузных заболеваний печени способствует значительному регрессу основных проявлений патологии.

### Лечение атеросклероза

В конце 2008 г. были получены результаты исследования применения АЛК при атеросклерозе и воспалительных заболеваниях сосудов, осуществленного на базе Linus Pauling Institute, Oregon State University и University of Washington (США) [29]. Было установлено, что АЛК способствовала снижению образования атеросклеротических бляшек в среднем на 50 %. Кроме того, у пациентов, принимавших АЛК, наблюдалось значительное уменьшение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой и очень низкой плотности в крови. Под действием препарата в 40 % случаев было отмечено снижение веса. В результате был сделан вывод о высокой эффективности АЛК в профилактике и лечении атеросклероза, что было подтверждено в более поздних исследованиях [30, 31].

### Неврология

В неврологической практике АЛК применяется для лечения ишемических заболеваний головного мозга (транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт), а также рассеянного склероза. Так, в исследовании эффективности АЛК [32] приняли участие 40 пациентов с рассеянным склерозом и синдромом усталости, которые были разделены на две группы: первая (основная) принимала препарат АЛК в комплексе с амантадином ( $n = 20$ ), вторая (контрольная) получала классическое лечение ( $n = 20$ ). Результаты клинико-неврологического и биохимического исследований свидетельствовали о том, что применение АЛК в комплексе с амантадином в значительной мере способствовало регрессу неврологической симптоматики, улучшению неврологических функций, уменьшению усталости, а также восстановлению нарушенного равновесия продукции свободных радикалов и системы антиоксидантной защиты клеток. Результаты лечения в группе классической терапии были менее показательными. Был сделан вывод, что использование АЛК в комплексе с амантадином в лечении пациентов с рассеянным склерозом и синдромом усталости имеет большое значение для торможения прогресса заболевания, уменьшения выраженности усталости, тяжести инвалидизации, повышения жизненной активности. Курсы лечения данными препаратами рекомендовано проводить 2–3 раза в год.

Таким образом, так называемая классическая курсовая схема применения АЛК начинается с ее внутривенного введения в суточной дозе 600 мг в течение трех недель. Затем препарат назначается перорально по 600 мг в сутки в 2–3 приема в течение 2–4 мес. Повышение дозы при внутривенном введении нецелесообразно, поскольку в упомянутом

исследовании ALADIN суточные дозы 600 и 1200 мг показали эквивалентную клиническую эффективность, но более интенсивная терапия переносилась больными хуже. Также в этом исследовании было установлено, что применявшиеся в ранних работах низкие дозы АЛК неэффективны в лечении ДН. Таким образом, суточную инфузионную дозу 600 мг АЛК следует считать оптимальной по соотношению риск/польза.

Однако в последнее время в мире наблюдается тенденция к постепенному уходу от курсового лечения ДН в пользу длительного и непрерывного применения средств патогенетической терапии для поддержания их положительных эффектов, при этом рассматривается терапия преимущественно препаратами R(+)-энантиомера  $\alpha$ -липовой кислоты. Поглощение и биодоступность АЛК изучались в смеси R-АЛК и S-АЛК. В общем, абсолютная биодоступность обоих энантиомеров составляет около 40 %, и этот показатель уменьшается с приемом пищи. Таким образом, АЛК следует принимать за 30 минут до еды. Некоторые экспериментальные исследования показали, что R-АЛК имеет большую биологическую активность по нескольким метаболическим путям по сравнению с S-АЛК.

Как известно, исследования последних лет показали, что АЛК имеет различную биодоступность в зависимости от того, какие энантиомеры плазмы применяются — R(+) или S(-). Стандартные препараты АЛК представляют собой рацемическую смесь двух оптических изомеров — R(+)- $\alpha$ -липовой кислоты и S(-)- $\alpha$ -липовой кислоты. R(+)- $\alpha$ -липовая кислота является природной формой и биологически активна, тогда как S(-)- $\alpha$ -липовая кислота является синтетическим побочным продуктом при производстве АЛК и проявляет антагонистический эффект по отношению к R(+)-АЛК. Как уже говорилось, абсолютная биодоступность рацемической АЛК ограничена приблизительно 30–40 % вследствие ее высокой экстракции в печени, в то время как биодоступность R(+)- $\alpha$ -липовой кислоты выше, чем у S(-)- $\alpha$ -липовой кислоты. Антиоксидантный эффект S(-)-энантиомера АЛК ниже, чем у R(+)-АЛК. Кроме того, S(-)-АЛК ингибирует антиоксидантную активность R(+), и поэтому следует ожидать, что препарат, содержащий только R(+)-АЛК, будет более полезным, чем рацемическая смесь обеих форм. В доклинических исследованиях было показано, что биодоступность R(+)-АЛК увеличивалась, когда R(+)-АЛК вводилась одна, в сравнении с введением в виде рацемической смеси. Рекомендованная доза тиоктовой кислоты для ДН составляет 600 мг и содержит по 300 мг каждого из энантиомеров — R(+)-АЛК и S(-)-АЛК.

Отмечено (Hermann R., Ziegler D. et al., 2014), что пиковые  $C_{\max}$  концентрации в плазме R(+)-энантиомеров рацемической смеси АЛК, применяемой в дозировке 600 мг однократно в виде трех таблеток по 200 мг, или 2 таблеток по 300 мг, или

одной таблетки 600 мг, или раствора 600 мг, на 36–43 % выше, чем у S-энантиомеров. А общая экспозиция R(+)-энантиомеров АЛК, рассчитанная по динамике концентрации в плазме (AUC, площади под кривой) показала, что R(+)-энантиомеры АЛК от 64 % (для дозы 600 мг в одной таблетке) до 79 % (для дозы 300 мг, две таблетки) имеют большую AUC, чем S-энантиомеры. Авторы установили почти в два раза более высокую биодоступность R(+)-энантиомера по сравнению с формой S(–) и указывают на существование активного транспортер-опосредованного кишечного поглощения именно R(+)-формы АЛК, которое недоступно для S(–)-энантиомера АЛК. Тем не менее, по мнению авторов, эта гипотеза должна быть рассмотрена в специальных исследованиях [33].

Исходя из результатов предыдущих работ по изучению энантиомеров АЛК, в одном из последних рандомизированных исследований АЛК (Jangsoo Yoon et al., 2016) было выдвинуто предположение, что фармакокинетические характеристики R(+)-АЛК после применения 600 мг рацемической смеси тиоктовой кислоты будут аналогичны тем, которые получены после введения R(+)-АЛК в дозе 200 мг [34]. Было проведено исследование фармакокинетики и переносимости R(+)- и S(–)-энантиомеров АЛК после однократного перорального приема R(+)-АЛК 200 и 300 мг в сравнении с приемом рацемической смеси R(+)-АЛК и S(–)-АЛК в дозе 600 мг. Было выполнено сравнение среднего геометрического соотношения (GMR) и связанного с ним 90% доверительного интервала (ДИ) для R(+)-АЛК в дозе 200 мг против рацемической тиоктовой кислоты 600 мг и R(+)-АЛК в дозе 300 мг против рацемической тиоктовой кислоты 600 мг, которые были рассчитаны для логарифмически трансформированных  $C_{max}$  и AUC для последней измеримой концентрации ( $AUC_{last}$ ), чтобы сравнить параметры фармакокинетики между применяемыми схемами лечения. Результаты исследования показали, что фармакокинетика после однократного перорального приема R(+)-АЛК в дозе 300 мг была такой же, как и после однократного перорального приема рацемической смеси тиоктовой кислоты в дозе 600 мг.  $T_{max}$  и  $t_{1/2}$  были одинаковыми в трех группах лечения.  $C_{max}$  для R(+)-АЛК в дозах 200 и 300 мг и тиоктовой кислоты в дозе 600 мг составляло  $4186,8 \pm 1956,7$ ,  $6985,6 \pm 3775,8$  и  $6498,4 \pm 3575,6$  мкг/л соответственно, а  $AUC_{last}$  —  $1893,6 \pm 759,4$ ,  $3575,2 \pm 1149,2$  и  $3790,0 \pm 1623,0$  мкг/ч  $\times$  л соответственно. Было отмечено, что GMR и связанный с ним 90% ДИ R(+)-АЛК 200 мг по отношению к GMR тиоктовой кислоты 600 мг для  $C_{max}$  и  $AUC_{last}$  составили 0,71 (0,43–1,15) и 0,51 (0,37–0,70) соответственно. Соответствующие показатели для R(+)-АЛК 300 мг и тиоктовой кислоты 600 мг составляли 1,11 (0,68–1,80) и 0,97 (0,71–1,34) соответственно.

Таким образом, данное клиническое исследование показало, что R(+)-АЛК 300 мг, по данным GMR теста к эталону (рацемическая смесь тиокто-

вой кислоты 600 мг), была близка к 1,00 как для  $C_{max}$ , так и для  $AUC_{last}$ . Кроме того, параметры фармакокинетики, включая  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$ , и клиренса препаратов также были похожими. В выводах авторы указывают, что фармакокинетические показатели R(+)-АЛК в виде однократной пероральной дозы именно 300 мг (но не 200 мг) были аналогичны таковым после однократной пероральной дозы рацемической смеси тиоктовой кислоты 600 мг.

Похожие результаты были достигнуты при ранее проведенных сравнительных исследованиях жидких форм (Carlson D.A. et al., 2007) рацемических смесей АЛК и энантиомеров R(+)-АЛК и S(–)-АЛК в виде натриевых солей [35]. Было обнаружено, что значения  $C_{max}$  и AUC R(+)-АЛК у человека значительно выше, чем рацемической АЛК, или гас-LA, или S(–)-АЛК при пероральном введении растворов натриевых солей. Быстрые значения  $T_{1/2}$  и  $T_{max}$  для R(+)-АЛК указывают на возможный механизм стереоселективного транспорта, который улучшается при отсутствии S(–)-АЛК. Как R(+)-АЛК, так и S(–)-АЛК в виде отдельных энантиомеров абсорбировались более быстро и в большей степени в сравнении с рацемическими растворами, что приводило к более высоким значениям  $C_{max}$  и фармакокинетической кривой в сравнении с энантиомерными компонентами рацемической смеси, что указывает на конкуренцию за транспортер. Более низкая пиковая концентрация в плазме доз рацемической АЛК в сравнении с отдельными растворами R(+)-АЛК и S(–)-АЛК также указывает на то, что присутствие S(–)-АЛК в рацемате может ограничивать общую биодоступность любого из энантиомеров АЛК.

## Выводы

Только R(+)-энантиомер  $\alpha$ -липоевой кислоты реализует позитивный биологический эффект, S(–)-энантиомер является неактивной субстанцией. Препараты R(+)-энантиомера  $\alpha$ -липоевой кислоты имеют наивысшие показатели пиковых концентраций в плазме и AUC в сравнении с рацемическими смесями.

Существует конкуренция между энантиомерами АЛК за транспортеры в кишечнике при пероральном приеме, поэтому биодоступность R(+)-энантиомера  $\alpha$ -липоевой кислоты в рацемических смесях АЛК ниже, чем у отдельного препарата.

Доза 300 мг R(+)-энантиомера  $\alpha$ -липоевой кислоты биоэквивалентна 600 мг рацемической АЛК.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

**Участие авторов:** Юзвенко Т.Ю. — концепция и дизайн исследования, название темы и научный интерес проблемы; Тарасенко С.А. — написание текста; Марченко О.В. — поиск литературы, формулировка вывода.

## References

1. Reed LJ, Debusk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS Jr. Crystalline alpha-lipoic acid a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*. 1951 Jul 27;114(2952):93-4. doi: 10.1126/science.114.2952.93.
2. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF-alpha and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2016 Oct;86:100-109. doi: 10.1016/j.cyto.2016.06.028.
3. Khalimov IuSh, Salukhov VV. Thioctic acid: from cellular regulatory mechanisms to clinical practice. *Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologiya*. 2012;(2):22-28. (in Russian).
4. McIluff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:377-85. doi: 10.2147/TCRM.S11325.
5. Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R, et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab (Lond)*. 2018 Jun 5;15:39. doi: 10.1186/s12986-018-0274-y.
6. Murashko NK. Possibilities of using alpha-lipoic acid in the treatment of ischemic brain lesions. *Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal*. 2010;(35):28-34. (in Russian).
7. Pankiv IV. Efficiency of Alpha Lipoic Acid Therapy at Diabetic Foot Syndrome. *Mižnarodnij endokrinoloģičnij žurnal*. 2014;(59):53-55. doi: 10.22141/2224-0721.3.59.2014.76603. (in Ukrainian).
8. McNeilly AM, Davison GW, Murphy MH, et al. Effect of alpha-lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance. *Lipids Health Dis*. 2011 Nov 22;10:217. doi: 10.1186/1476-511X-10-217.
9. Sardu C, Santulli G, Santamaria M, et al. Effects of alpha lipoic acid on multiple cytokines and biomarkers and recurrence of atrial fibrillation within 1 year of catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2017 May 1;119(9):1382-1386. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.01.040.
10. Fornoni A, Ijaz A, Tejada T, Lenz O. Role of inflammation in diabetic nephropathy. *Curr Diabetes Rev*. 2008 Feb;4(1):10-7. doi: 10.2174/157339908783502361.
11. Karkabounas S, Papadopoulos N, Anastasiadou C, et al. Effects of  $\alpha$ -Lipoic Acid, Carnosine, and Thiamine Supplementation in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Double-Blind Study. *J Med Food*. 2018 Dec;21(12):1197-1203. doi: 10.1089/jmf.2018.0007.
12. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):521-34. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70065-0.
13. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jul;29(7):1518-22. doi: 10.2337/dc05-2228.
14. Figueroa-Romero C, Sadidi M, Feldman EL. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008 Dec;9(4):301-14. doi: 10.1007/s11154-008-9104-2.
15. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:8-14. doi: 10.1002/dmrr.2239.
16. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2002 Nov;19(11):900-9. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x.
17. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1553-79. doi: 10.2337/diacare.26.5.1553.
18. AlOlaivi LA, AlHarbi TJ, Tourkmani AM. Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy and gastroparesis symptoms among patients with type 2 diabetes who attend a primary health care center. *PLoS One*. 2018 Dec 21;13(12):e0209500. doi: 10.1371/journal.pone.0209500.
19. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*. 1997 Jul;49(1):229-39. doi: 10.1212/wnl.49.1.229.
20. Mankovsky BN. The treatment of diabetic polyneuropathy: what is evidence base? *Liky Ukraï'ny*. 2011;(156):30-33. (in Russian).
21. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303.
22. Dubrov SO, Tarasenko SO. Searching the optimal composition: combination pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2017;(59):13-20. doi: 10.24026/1818-1384.3(59).2017.110884. (in Ukrainian).
23. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol*. 2004;3(3):173-89. doi: 10.2165/00024677-200403030-00005.
24. Carlson DA, Smith AR, Fischer SJ, Young KL, Packer L. The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R-(+)-lipoate to healthy human subjects. *Altern Med Rev*. 2007 Dec;12(4):343-51.
25. Zehnpfennig B, Wiriyasermkul P, Carlson DA, Quick M. Interaction of  $\alpha$ -Lipoic Acid with the Human Na<sup>+</sup>/Multivitamin Transporter (hSMVT). *J Biol Chem*. 2015 Jun 26;290(26):16372-82. doi: 10.1074/jbc.M114.622555.
26. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995 Dec;38(12):1425-33. doi: 10.1007/bf00400603.
27. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau K, 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 Aug;22(8):1296-301. doi: 10.2337/diacare.22.8.1296.
28. Berkson BM. A conservative triple antioxidant approach to the treatment of hepatitis C. Combination of alpha lipoic acid (thioctic acid), silymarin, and selenium: three case histories. *Med Klin (Munich)*. 1999 Oct 15;94 Suppl 3:84-9. doi: 10.1007/bf03042201.
29. Zhang WJ, Bird KE, McMillen TS, LeBoeuf RC, Hagen TM, Frei B. Dietary alpha-lipoic acid supplementation inhibits atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient and apolipoprotein E/low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*. 2008 Jan 22;117(3):421-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.725275.
30. Sztanek F, Seres I, Lorincz H, Molnar A, Paragh G. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress markers and antioxidative defense in patients with diabetic neuropathy. *Atherosclerosis*. 2017;(263):e111-e282. doi: 10.1016/j.atherosclero-



sis.2017.06.852.

31. Ying Z, Kherada N, Farrar B, et al. Lipoic acid effects on established atherosclerosis. *Life Sci.* 2010 Jan 16;86(3-4):95-102. doi: 10.1016/j.lfs.2009.11.009.

32. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Dec;15(18):2721-31. doi: 10.1517/14656566.2014.972935.

33. Hermann R, Mungo J, Cnota PJ, Ziegler D. Enantiomer-selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various  $\alpha$ -lipoic acid dosage forms. *Clin Pharmacol.* 2014 Nov 28;6:195-204. doi: 10.2147/CPAA.S71574.

34. Yoon J, Moon SJ, Lee KO, et al. Comparison of R(+)- $\alpha$ -lipoic

acid exposure after R(+)- $\alpha$ -lipoic acid 200 mg and 300 mg and thioctic acid 600 mg in healthy Korean male subjects. *Transl Clin Pharmacol.* 2016;24(3):137-142. doi: 10.12793/tcp.2016.24.3.137.

35. Carlson DA, Young KL, Fischer SJ, Ulrich H. An Evaluation of the Stability and Pharmacokinetics of R-lipoic Acid and R-Dihydrolipoic Acid Dosage Forms in Plasma from Healthy Human Subjects. In: Packer L, Patel M, editors. *Lipoic Acid: Energy Production, Antioxidant Activity and Health Effects.* London, England: Taylor&Francis Publishers; 2008. 235-270 pp.

Получено/Received 27.08.2019

Рецензоровано/Revised 09.09.2019

Принято в печать/Accepted 22.09.2019 ■

#### Information about authors

Tetyana Yuzvenko, MD, PhD, Deputy Director, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4229-2075>

Sergiy Tarasenko, PhD, Anesthesiologist, Department of prophylaxis and treatment of diabetes, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9970-4574>

Olga Marchenko, endocrinologist, Department of prophylaxis and treatment of diabetes, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8040-9687>

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

### Нові можливості застосування альфа-ліпоєвої кислоти: роль енантіомерів

**Резюме.** Огляд літератури присвячений застосуванню альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК) у клінічній практиці. Продемонстровані позитивні властивості АЛК як антиоксиданта при низці захворювань: діабетичній нейропатії, атеросклерозі, гепатитах, порушенні мозкового кровообігу тощо. Антиоксидант проявив високу ефективність у лікуванні інтоксикацій, особливо викликаних гепатотропними токсинами. Наведені нові дані щодо застосування

саме R(+)-енантіомера АЛК, який реалізує позитивні біологічні ефекти. Препарати R(+)-енантіомера  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти мають найвищі показники пікових концентрацій у плазмі й АУС порівняно з рацемічними сумішами. Доза 300 мг R(+)-енантіомера  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти біоеквівалентна 600 мг рацемічної АЛК.

**Ключові слова:** альфа-ліпоєва кислота; енантіомери; огляд

T.Yu. Yuzvenko, S.A. Tarasenko, O.V. Marchenko

Ukrainian Research and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### New opportunities for the use of alpha-lipoic acid: the role of enantiomers

**Abstract.** The literature review considers the use of alpha-lipoic acid (ALA) in clinical practice. The positive effects of ALA as an antioxidant have been demonstrated for a wide range of diseases: diabetic neuropathy, atherosclerosis, hepatitis, cerebrovascular disorder, etc. The new data on the application of the R(+)-enantiomer ALA has proved positive biological effects

of ALA using. The only R(+)-enantiomer ALA realizes all ALA positive features. The R(+)-enantiomers of alpha-lipoic acid have the highest peak of plasma concentrations and AUC compared with racemic mixtures. It was showed that 300 mg of R(+)-enantiomer of ALA is bioequivalent to 600 mg of racemic ALA.

**Keywords:** alpha-lipoic acid; enantiomers; review