УДК 616.12-008.46/-005.4+616.379-008.64]-06:616.126.2-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246797>

Кравчун Н.О.¹ , Дунаєва І.П.²
¹Багатопрофільний медичний центр «Life Park», м. Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ефективність використання R(+)-енантіомеру альфа-ліпоєвої кислоти в клінічній практиці

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2021;17(8):634-637. doi: 10.22141/2224-0721.17.8.2021.246797

Резюме. У статті наведені сучасні дані наукової медичної літератури щодо ефективного застосування R(+)-енантіомеру α -ліпоєвої кислоти при різних патологічних станах. Подано аналіз літературних даних щодо порівняльної оцінки активності рацемічної і правообертальної форм тіктової (альфа-ліпоєвої) кислоти при болях в попереку, впливу R(+)-енантіомеру в поєднанні з гіпербаричною кисневою терапією на продукцію інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини α і фактора росту ендотелію судин при загостренні хронічних виразок нижніх кінцівок, а також щодо використання R- α -ліпоєвої кислоти в пацієнтів із синдромом зап'ястного каналу легкого й середнього ступеня тяжкості. Слід наголосити, що останнім часом в усьому світі спостерігається тенденція до поступового переходу від курсового лікування діабетичної нейропатії до тривалого й безперервного застосування засобів патогенетичної терапії з метою підтримання їх позитивних ефектів. Альфа-ліпоєва кислота широко використовується в неврологічній практиці, це засвідчують наведені нами дані. Також активно застосовується α -ліпоєва кислота в гастроентерології в схемах лікування хронічних захворювань печінки. На сьогодні дія α -ліпоєвої кислоти активно вивчається з метою профілактики й лікування атеросклерозу. Автори на підставі проаналізованих даних роблять висновок, що саме R(+)-енантіомер α -ліпоєвої кислоти реалізує позитивний біологічний ефект, а лікування ним слід проводити практично постійно, роблячи перерви в прийомі. Тривалість застосування R- α -ліпоєвої кислоти залежить від конкретної клінічної ситуації, а з урахуванням нинішнього персоналізованого підходу до лікування, як показує аналіз сучасних медичних джерел, в осіб із цукровим діабетом у стані декомпенсації вуглеводного обміну її слід призначати на 6 місяців поспіль з перервою на 2 місяці й повторними курсами.

Ключові слова: R(+)-енантіомер α -ліпоєвої кислоти; патологічні стани; аналіз

На сьогодні активно вивчаються можливості клінічного застосування R(+)-енантіомеру α -ліпоєвої кислоти як терапевтичного засобу для лікування полінейропатій різного походження, нейродегенеративних захворювань, у першу чергу хвороби Альцгеймера, метаболічних порушень, у тому числі синдрому інсуліно-резистентності й цукрового діабету (ЦД).

Слід наголосити, що ефекти, за які відповідає α -ліпоєва кислота, певною мірою забезпечує саме її R(+)-енантіомер.

Дія в організмі R(+)-енантіомеру α -ліпоєвої кислоти є багатовекторною: збільшує захоплення глюкози інсулінозалежними тканинами, покращує енергетичний обмін у нервових клітинах, захищає нервові клі-

тини від дії вільних радикалів, покращує провідність по нервовому волокну, стимулює ріст нервових волокон, перешкоджає прогресуванню судинних уражень, нормалізує метаболізм печінкових клітин і покращує її детоксикаційні функції, знижує рівень загального холестерину й підвищує рівень ліпопротеїнів високої щільності [1, 2].

Станом на даний час у науковій медичній літературі є достатня кількість цікавих досліджень щодо клінічного застосування R(+)-енантіомеру ліпоєвої кислоти при різних патологічних станах. Так, італійськими вченими проведено дослідження, яке ставило за мету порівняльну оцінку активності рацемічної і правообертальної форм тіктової (α -ліпоєвої) кислоти при болях в

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), 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 кореспонденції: Кравчун Нонна Олександрівна, доктор медичних наук, професор, медичний директор Багатопрофільного медичного центру «Life Park», вул. Олімпійська, 10, м. Харків, 61060, Україна; e-mail: vladimirovana59@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 103-03-33

For correspondence: Nonna Kravchun, MD, PhD, Professor, Medical Director of the Multidisciplinary Medical Center "Life Park", Olimpiyskaya st., 10, Kharkiv, 61060, Ukraine; e-mail: vladimirovana59@gmail.com; contact phone: +38 (050) 103-03-33.

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

поперек [3]. До дослідження було залучено 100 пацієнтів з радикулопатією нижніх кінцівок (однобічною або двобічною), яких було розподілено на дві групи по 50 осіб у кожній. Хворим було призначено 600 мг R-/S-тіоктової кислоти 1 раз на добу (перша група) або 600 мг R-тіоктової кислоти (друга група). Курс лікування становив 60 днів. Дослідження було проведено без контролю плацебо, оскільки хворих було неможливо залишати без лікування у зв'язку з вираженим больовим синдромом.

На підставі проведеного дослідження зроблено висновок, що група пацієнтів, які отримували R- α -ліпоєву кислоту, мала вірогідно більш виражений позитивний ефект від лікування за даними оцінки змін вираженості симптомів нейропатії і нейропатичних порушень. Також і щодо змін показників якості життя, значного зниження потреби в знеболювальних, покращення якості сну виявлено більшій відсоток хворих, які отримували R- α -ліпоєву кислоту.

Авторами зроблено висновок щодо переваг використання R(+)-тіоктової кислоти порівняно з рацемічною формою, що, швидше за все, обумовлено підвищеною біодоступністю цього енантіомеру, що збільшує його антиоксидантну активність [4, 5], а також більш високою біологічною активністю [6, 7].

Викликає інтерес дослідження впливу α -ліпоєвої кислоти та її R(+)-енантіомеру в поєднанні з гіпербаричною кисневою терапією (ГКТ) на продукцію інтерлейкіну-6 (IL-6), фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) і фактора росту ендотелію судин (VEGF) при загоєнні хронічних виразок нижніх кінцівок [8]. У дослідженні брали участь 27 хворих віком від 49 до 88 років. У всіх пацієнтів були виразки нижніх кінцівок різного походження (у тому числі діабетичного/ішемічного), з артеріальною і венозною недостатністю.

Важливо підкреслити, що ГКТ, а саме вплив кисню на тканини при тиску, що перевищує атмосферний, призводить до збільшення утворення активних форм кисню, тобто оксидативного стресу. Тому при ГКТ слід обов'язково призначати антиоксиданти.

Усім пацієнтам після ретельного обстеження була призначена ГКТ 5 разів на тиждень. Пацієнти в подальшому були розподілені на групи. Перша приймала рацемічну α -ліпоєву кислоту, а друга — R- α -ліпоєву кислоту.

Зазначено, що додавання R- α -ліпоєвої кислоти до ГКТ значно покращило загоєння виразок, зменшення виразкового ураження стало більш значимим на 20-й день лікування, у той час як у групі, що отримувала рацемічну α -ліпоєву кислоту, зменшення виразкового ураження стало значущим тільки на 40-й день лікування. Авторами зроблено висновок, що R- α -ліпоєва кислота є більш ефективною порівняно з рацемічною α -ліпоєвою кислотою. Одночасно доведено, що кращий ефект загоєння виразок нижніх кінцівок обумовлений підвищенням на тлі лікування продукції VEGF у тканині рани й зниженням рівнів ФНП- α та IL-6 у плазмі крові, оскільки саме ФНП- α і IL-6 є ключовими медіаторами запального процесу.

R(+)-енантіомер α -ліпоєвої кислоти у дозі 600 мг для перорального прийому довів свою більшу ефективність порівняно з рацемічною сполукою в аналогічній дозі.

Ще одне цікаве проспективне рандомізоване контрольоване дослідження [9] присвячене використанню R- α -ліпоєвої кислоти в пацієнтів із синдромом зап'ястного каналу легкого й середнього ступеня тяжкості. Синдром зап'ястного каналу — одна з найбільш поширених периферичних нейропатій. У дослідження були включені 134 пацієнти (74 жінки й 60 чоловіків), середній вік 66–69 років. Пацієнти отримували лікування R- α -ліпоєвою кислотою, приймали препарат 1 раз на добу впродовж двох місяців, що привело до позитивних результатів щодо зменшення болю. Також автори дослідження зробили висновок про необхідність продовжити дослідження з метою більш тривалого прийому R- α -ліпоєвої кислоти й спостереження за такими пацієнтами.

Доведено, що одним з ключових патогенетичних механізмів формування нейропатій є оксидативний стрес, який призводить до ураження ендотелію судин, α -ліпоєва кислота має щодо цього найбільш переконливу доказову базу і є ліпофільним антиоксидантом. Також слід наголосити, що основну доказову базу отримано в серії досліджень ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy), ALADIN II, ALADIN III [10].

Привертає увагу тривалість отримання препаратів α -ліпоєвої кислоти як внутрішньовенно, так і перорально в різних дозах. Так, у дослідженні ALADIN III [11–13] пацієнтам після п'ятиденного внутрішньовенного введення α -ліпоєвої кислоти протягом двох років (!) проводили пероральне лікування. Найтривалішим щодо лікування діабетичної полінейропатії було дослідження NATHAN-1 (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy) [14]. Пацієнти отримували терапію α -ліпоєвою кислотою протягом чотирьох років. Пацієнти добре переносили лікування й не мали побічних ефектів. З огляду на такі дані слід проводити лікування α -ліпоєвою кислотою більш тривалий час з метою досягнення позитивного ефекту. Більшість пацієнтів і, на жаль, деякі лікарі хочуть отримати швидкий ефект від призначеного препарату, що може в подальшому негативно відбитися на його призначеннях.

Оскільки доведено, що α -ліпоєва кислота — ліпофільний антиоксидант, який при потраплянні в організм нейтралізує вільні радикали, слід приймати його практично постійно, безумовно, якщо немає ніяких побічних реакцій, і робити перерви в його використанні.

Так, у дослідженні Gerd Bobe та співавт. (2020) метою була оцінка впливу R(+)-енантіомеру α -ліпоєвої кислоти в дорослих пацієнтів з надлишковою масою тіла на підвищений рівень тригліцеридів. Вторинними цілями було визначення впливу R- α -ліпоєвої кислоти на масу тіла, окиснювальний стрес і запалення. Отримували R- α -ліпоєву кислоту пацієнти упродовж

шести місяців. Пацієнти не змінювали спосіб життя, дієтичний режим і не збільшували фізичні навантаження. При цьому не було встановлено ніякої побічної реакції на прийом R- α -ліпоєвої кислоти. Автори роботи зробили висновок, що тривалий прийом R- α -ліпоєвої кислоти приводить до зниження маси тіла, більшого синтезу антиоксидантних ферментів і зниження ймовірності запалення в пацієнтів з надлишковою масою тіла. Вплив R- α -ліпоєвої кислоти на рівні тригліцеридів плазми корелював з індексом маси тіла. В осіб, які тривало отримували R- α -ліпоєву кислоту, встановлено покращення клітинної біоенергетики.

Слід наголосити, що останнім часом в усьому світі спостерігається тенденція до поступового переходу від курсового лікування діабетичної нейропатії до тривалого й безперервного застосування засобів патогенетичної терапії з метою підтримання їх позитивних ефектів. При цьому розглядається лікування саме препаратами R(+)-енантіомеру α -ліпоєвої кислоти [15].

Отже, за наявності діабетичної полінейропатії R(+)-енантіомер α -ліпоєвої кислоти дозволяє впливати на декілька патогенетичних механізмів, оскільки сприяє зменшенню утворення вільних радикалів, покращує ендоневральний кровотік, підвищує активність глутатіону, що в подальшому значно зменшує клінічні прояви цього поширеного діабетичного ускладнення. Однак позитивний вплив R(+)-енантіомеру не обмежується діабетичною полінейропатією: α -ліпоєва кислота широко використовується в неврологічній практиці, це засвідчують наведені нами дані. Також активно застосовується α -ліпоєва кислота в гастроентерології у схемах лікування хронічних захворювань печінки.

На сьогодні дія α -ліпоєвої кислоти активно вивчається з метою профілактики й лікування атеросклерозу [16–18].

Наприкінці хочемо наголосити, що саме R(+)-енантіомер α -ліпоєвої кислоти реалізує позитивний біологічний ефект. Лікування R(+)-енантіомером слід проводити практично постійно, роблячи перерви в його прийомі. Тривалість застосування R- α -ліпоєвої кислоти залежить від конкретної клінічної ситуації, а з урахуванням нинішнього персоніфікованого підходу до лікування, як показує аналіз сучасних медичних джерел, в осіб із ЦД у стані декомпенсації вуглеводного обміну її слід призначати на 6 місяців поспіль з перервою на 2 місяці і повторними курсами.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Oct;1790(10):1149–60. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.07.026.

2. Pankiv IV. Efficiency of Alpha Lipoic Acid Therapy at Diabetic Foot Syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2014;(59):53–55. doi: 10.22141/2224-0721.3.59.2014.76603. (in Ukrainian).

3. Pacini A, Tomassoni D, Trallori E, et al. Comparative Assessment of the Activity of Racemic and Dextrorotatory Forms of Thiocctic (Alpha-Lipoic) Acid in Low Back Pain: Preclinical Results and Clinical Evidences From an Open Randomized Trial. *Front Pharmacol*. 2021 Feb 24;12:607572. doi: 10.3389/fphar.2021.607572.

4. Maglione E, Marrese C, Migliaro E, et al. Increasing bioavailability of (R)-alpha-lipoic acid to boost antioxidant activity in the treatment of neuropathic pain. *Acta Biomed*. 2015 Dec 14;86(3):226–33.

5. Mrakic-Spota S, Vezzoli A, Maderna L, et al. R(+)-Thiocctic Acid Effects on Oxidative Stress and Peripheral Neuropathy in Type II Diabetic Patients: Preliminary Results by Electron Paramagnetic Resonance and Electroneurography. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Apr 10;2018:1767265. doi: 10.1155/2018/1767265.

6. Passiatore M, Perna A, De-Vitis R, Taccardo G. The Use of Alfa-Lipoic Acid-R (ALA-R) in Patients with Mild-Moderate Carpal Tunnel Syndrome: A Randomised Controlled Open Label Prospective Study. *Malays Orthop J*. 2020 Mar;14(1):1–6. doi: 10.5704/MOJ.2003.001.

7. Salehi B, Berkay Yilmaz Y, Antika G, et al. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019 Aug 9;9(8):356. doi: 10.3390/biom9080356.

8. Nasole E, Nicoletti C, Yang ZJ, et al. Effects of alpha lipoic acid and its R+ enantiomer supplemented to hyperbaric oxygen therapy on interleukin-6, TNF- α and EGF production in chronic leg wound healing. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2014 Apr;29(2):297–302. doi: 10.3109/14756366.2012.759951.

9. Dua K, Osterman AL, Abzug JM. Carpal Tunnel Syndrome: Initial Management and the Treatment of Recalcitrant Patients. *Instr Course Lect*. 2017 Feb 15;66:141–152.

10. Mankovsky BM. Diabetic neuropathy: from head to toe. *Ukraine: Vira Project*; 2021. 400 p. (in Ukrainian).

11. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, 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.

12. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(7):421–30. doi: 10.1055/s-0029-1212132.

13. 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 Nov;29(11):2365–70. doi: 10.2337/dc06-1216.

14. Ziegler D, Low PA, Freeman R, Tritschler H, Vinik AI. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Complications*. 2016 Mar;30(2):350–6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.018.

15. Yuzvenko T, Tarasenko S, Marchenko O. New Opportunities for the Use of Alpha-Lipoic Acid: The Role of Enantiomers. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(6):507–

514. doi: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185414.

16. 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.

17. Sztanek F, Seres I, Lorincz H, et al. 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.atherosclerosis.2017.06.852.

18. 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.

Отримано/Received 03.11.2021

Рецензовано/Revised 25.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 07.12.2021 ■

Information about authors

N.O. Kravchun, MD, PhD, Professor, Medical Director of the Multidisciplinary Medical Center "Life Park", Kharkiv, Ukraine; e-mail: vladimirovana59@gmail.com; contact phone: +38 (067) 577-33-44; <https://orcid.org/0000-0001-7222-8424>

I.P. Dunaieva, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

N.O. Kravchun¹, I.P. Dunaieva²

¹Multidisciplinary Medical Center "Life Park", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Efficacy of the R(+)-enantiomer of alpha-lipoic acid in clinical practice

Abstract. The article presents current data from the scientific medical literature on the effective use of the R(+)-enantiomer of α -lipoic acid in various pathological conditions. The authors analyze the literature data on the comparative assessment of the activity of racemic and dextrorotatory forms of thioctic (alpha-lipoic) acid in low back pain, the effect of the R(+)-enantiomer in combination with hyperbaric oxygen therapy on the production of interleukin-6, tumor necrosis factor α and vascular endothelial growth factor in the healing of chronic ulcers of the lower extremities, as well as the use of R- α -lipoic acid in patients with mild to moderate carpal tunnel syndrome. It should be noted that recently around the world there is a tendency to gradual transition from the course treatment of diabetic neuropathy towards long-term and continuous use of pathogenetic therapies in order to maintain their positive effects. Alpha-lipoic acid is widely used in neurological practice, as

evidenced by our data. Also, α -lipoic acid is actively used in gastroenterology in the treatment of chronic liver diseases. Currently, the action of α -lipoic acid is being actively studied in terms of the prevention and treatment of atherosclerosis. Based on the analyzed data, the authors concluded that it is the R(+)-enantiomer of α -lipoic acid that has a positive biological effect, and treatment with it should be carried out almost constantly, taking breaks in its intake. The duration of R- α -lipoic acid use depends on the specific clinical situation, and given the current personalized approach to treatment, as shown by the analysis of modern medical sources, people with diabetes in a state of decompensation of carbohydrate metabolism should be prescribed it for 6 months continuously with a break of 2 months and repeated courses.

Keywords: R(+)-enantiomer of α -lipoic acid; pathological conditions; analysis