

## СОВРЕМЕННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК ПРЕПАРАТОВ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА УКРАИНЕ

*Национальный медицинский университет им. О. О. Богомольца*

Альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту открыли в 1948 г. О'Капе и Gunsalus. Уже в 1951 г. ее выделили из экстракта печени крупного рогатого скота, а в 1952 г. была определена ее  $\text{CH}_2$  структурная формула [37], Это серосодержащее соединение с двумя атомами серы –  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$ .

За пятьдесят с небольшим лет альфа-липоевая кислота (АЛК) заняла основное место в медицинских справочниках среди группы препаратов, предназначенных для лечения разнообразных поражений нервных волокон - нейропатий. АЛК является собой эндогенно образованное вещество [37]. В ее биосинтезе принимают участие микроорганизмы и растения. В организме человека АЛК является кофактором ферментов участвующих в окислительном декарбоксилировании альфа-кислот; уровень ее в норме составляет 1-50 мкг/мл [10]. Посредством ферментативного и химического восстановления из альфа-липоевой кислоты синтезируется дигидролипоевая кислота (6,8-дителиооктановая кислота). Система альфа-липоевая/дигидролипоевая кислоты выполняет антиоксидантную функцию в организме, активируя такие системы, как глутатионовую, витаминов С/Е, цистеин/цистин.

Большое биологическое значение АЛК для нормального обеспечения процессов метаболизма в организме человека привело к созданию ряда высокоэффективных препаратов, которые выпускаются в разнообразных лекарственных формах

На фармацевтическом рынке стран Западной Европы имеется больше 10 препаратов АЛК [33]. На Украине зарегистрированы три препарата АЛК (берлитион, эспа-липон и тиоктацид), которые представлены в инъекционных формах с разной концентрацией растворов и таблетированных пероральных формах [12]. Препараты альфа-липоевой кислоты, зарегистрированные на Украине по состоянию на 01.01.2000 г., приведены в табл. Следует отметить, что в России зарегистрирован также препарат тиогамма [23].

Основными показаниями для назначения препаратов альфа-липоевой кислоты являются диабетическая полинейропатия, алкогольная нейропатия, хронический гепатит, цирроз печени, отравление солями тяжелых металлов, хроническая интоксикация [16].

Хотя доныне механизм действия АЛК окончательно не выяснен, не вызывает возражений то, что она является сильным антиоксидантом и нейротропным препаратом с выраженным лечебным действием. Эти положения базируются на ряде экспериментальных исследований и клинических испытаний, позволивших выделить два варианта рабочей гипотезы [21, 30].

Во-первых, установлено, что АЛК вызывает феномен дозозависимого разрастания процентов культивированных клеток нейробластомы. Причиной этого эффекта считают изменения в текучести мембраны, опосредованные сульфгидрильной группой АЛК. Подтверждением этого являются результаты ряда исследований:

- экспериментальная нейропатия, индуцированная акриламидом, сопровождается значительным подавлением вышеупомянутого феномена разрастания;
- становление и прогрессирование экспериментальной дистальной нейропатий во многом обусловлены уменьшением в аксонах веществ, содержащие сульфгидрильные группы (в частности, глутатиона);

Препараты альфа-липоевой кислоты, зарегистрированные на Украине по состоянию на 01.01.2000г. [12]

Препарат	Фирма	Лекарственная форма (форма выпуска) I	
Берлитион 300 ОД (Менарини Групп), Германия	Берлин-Хеми	Раствор для инъекций по 300 ОД в амп. № 5,	№ 233 5 с 24.03 . 1 998 по 09.07.2002 №10
Берлитион 300 Ораль	То же	Таблетки, п/о по 300 мг №30, №60	№ 2336 с 24.03. 1998 по 09.07.2002
Эспа-липон-150 Германия	Эспарма,	Раствор для инъекций по 150мг, в амп, побил	№ П-0877 с 11 .03. по 11.03.2001
Эспа-липон-200	То же	Таблетки, п/о по 200 мг №30, №100	№ П-0878 с 11 .03. по 11. 03.2001
Эспа-липон-300	»	Раствор для инъекций, 300 мг в амп. по 12 мл No 1ft Ко 70	№ П-0877 с 11.03.1996 по 11.03.2001
Эспа-липон-600	»	Таблетки по 600 мг № 30, № 60, № 100 Раствор для инъекций, 600 мг в амп. по 24 мл №5, №10	№ П-0878 с 11 .03. 1996 по 11 .03.2001 № П-0877 с 11 .03 . по 11 .03.2001
Тиоктацид- 1 ООТ Германия	Аста Медика,	Раствор для инъекций, 1 00 мг в амп. по 4 мл № 10, № 20	№ 2593 с 24.03. 1998 по 17 .10.2002
Тиоктацид-200	То же	Таблетки по 200 мг №30, №100	№ 2592 с 17.10. 1997 по 17.10.2002
Тиоктацид-600	»	Таблетки по 600 мг № 30. № 60. № 100	№ 2592 с 17.10. 1997 по 17.10.2002
Тиоктацид-600	»	Раствор для инъекций, 600 мг в амп. по 24 мл № 5, № 10	№ 2593 с 24.03. 1998 по 17.10.2002

- АЛК как *in vivo*, так и *in vitro* способствует усилению процессов спонтанного разрастания и улучшению структурно-функционального состояния мембран нервных окончаний;

- АЛК стимулирует регенерацию нервных окончаний при частичной денервации, а также в случае экспериментальной нейропатии, индуцированной гексакарбонем.

Другим, наверно, наиболее вероятным механизмом действия АЛК является ее способность связывать свободные радикалы [21]. АЛК способствует дозозависимой нормализации скорости нервной проводимости, кровотоку в капиллярах нервной ткани, а также увеличению содержания глутатиона при экспериментальной диабетической нейропатии. Полученные" результаты свидетельствуют о том, что одним из наиболее вероятных механизмов улучшения невровакулярных показателей является повышение свободнорадикально-связываемой активности. Наиболее целесообразно назначать препараты АЛК при поражениях нервной системы, которые часто наблюдаются у больных сахарным диабетом. Среди разнообразных поражений периферической нервной системы у этой категории больных наиболее распространены диабетическая дистальная симметрическая сенсомоторная полинейропатия и диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия [1,4, 6, 16,26,29,31]. Многочисленные клинические апробации препаратов АЛК доказали их высокую эффективность при лечении, прежде всего, диабетических поражений нервной системы. В частности, это касается двух классических мультицентричных рандомизированных контролируемых исследований: ALADIN Study [35] и DEKAN Study [36]. Следует отметить, что страны СНГ, а в первую очередь Россия и Украина, не стояли в стороне этих очень важных для больных сахарным диабетом клинических исследований. Широко изучалась и доказана высокая эффективность препаратов альфа-липоевой кислоты при диабетической полинейропатии [2, 3, 5, 13, 17, 19, 20, 24, 34] нижних конечностей; диабетической автономной нейропатии сердца [9, 10, 18,28]; синдроме

"диабетической стопы" [13,22]; дисметаболических энцефалопатиях [11]; при лечении ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [8] и т.д. [26, 31, 37].

Следует отметить, что в этих исследованиях применялись все имеющиеся препараты АЛК: эспа-липон [2, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 22, 25], берлитион [8, 17, 21], тиоктацид [18, 20, 24, 32]. Среди препаратов АЛК, представленных на фармацевтическом рынке Украины, одним из наиболее перспективных является препарат "Эспа-липон". Во-первых, это связано с его высокой эффективностью, доказанной в клинических исследованиях, которые проводились в ведущих научно-исследовательских и клинических центрах Украины: Институте эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко АМН Украины [7], кафедре эндокринологии Национального медицинского университета им. О.О.Богомольца [9-11, 25], Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии МОЗ Украины [14, 15, 22]. Во-вторых, препарат представлен в виде целой гаммы растворов разной концентрации, а также пероральных таблетированных средств, что позволяет выполнять все требования проведения рациональной фармакотерапии - дозированной, индивидуализированной и, что самое главное, удобной для больного. В-третьих, обнаружены новые лечебные свойства эспа-липона, прежде всего, иммуномодулирующие [14, 15]. Все это делает его конкурентно-способным препаратом, значительно расширяет терапевтический арсенал врача и позволяет не только лечить осложнения сахарного диабета, но и значительно повысить качество жизни больного этим недугом.

Таким образом, в последнее время на Украине состоялось формирование современного цивилизованного рынка препаратов альфа-липоевой кислоты, что позволяет значительно расширить терапевтические возможности лечения тяжелой хронической неизлечимой болезни, каким является сахарный диабет, и его осложнений, и закладывает мощный фундамент выполнения положений Сент-Винсентской декларации.

## Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология. - М.: Медицина, 2000. - 672 с.
2. Балаболкин М.И., Хасанова Э.Р., Мкртумян А.М. и др. //Клин, фармакология и терапия. - 1998. - Т.7, № 2. - С. 78-82.
3. Баранцевич Е.Р., Александрова Л.А., Григоренко Г.А. и др. //Метаболическая терапия в кардиологии, эндокринологии и неврологии: Мат. Междунар. симп. (Санкт-Петербург, 4 февр. 1998 г.). - Санкт-Петербург, 1998. - С. 34-38.
4. Боднар П.М., Приступок О.М., Щербак О.В. та ін. Практична ендокринологія. - К., 1995. - 292с.
5. Демидова И.Ю., Калиниченко М.Л., Роиц О.В. // Тез. докл. Первого Рос. диабетол. конгр. (Москва, 1-3июля 1998 г.). - М., 1998. - С. 109.
  6. Ефимов А. С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. - К.: Здоров'я, 1998. - 320 с.
  7. Ефимов А.С., Ткач СМ., Ефимов Д.А. //Эндокринология. - 2000. - Т.5, № 1. - С. 47-53.
  8. Зуева Н., Герасименко Т., Метелиця Л. та ін. //Ліки України. - 2000. - № 3. - С. 27-30.
  9. Кириєнко Д.В. //Фармац. журн. - 1999. - № 6. - С. 51-55.
  10. Кириєнко Д.В., Боднар П.М., Щербак О.В. II Лиси. -1998. - № 2. - С. 19-24.
11. Кириєнко Д.В., Щербак А.В. //VII Рос. Нац. конгр. "Человек и лекарство" (Москва, 10-14 апр. 2000г.). - М., 2000. - С. 195.
12. Компендиум 1999/2000 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - К.:Морион, 1999.- 1200с.
13. Кривихин В.Т., Осокин В.В., Павленко В.В. и др. //VII Рос. Нац. конгр. "Человек и лекарство"(Москва, 10-14 апр. 2000 г.)- М., 2000. - С. 196.
14. Малижев В.О., Анастасш Л.В., Скибун В.М. I/ Лпси. - 1999. - № 2. - С. 101-104.
15. Малижев В.А., Скибун В.Н., Третьяк Е.Э. и др. II Тези доп. I Нац. конгр. України з імунології, алергології та імунореабілітації (Алушта, 13-15 травня 1998 р.). - К., 1998. - С. 20-21.
16. Маньковський Б.Н. //Лікування та діагностика. - 1999. - № 1. - С. 37-42.
17. Науменко В.Г. //Укр. мед. часопис. -1999. - № 6. - № 6. - С. 98-102.
18. Обухова Е.О., Ненастьева О.К., Рунова Е.Г. и др. //VII Рос. Нац. конгр. "Человек и лекарство" (Москва, 10-14 апр. 2000 г.). - М., 2000. - С. 198.
19. Прудюс П.Г. //Диабетик. -1999. - № 5. - С. 17-18.
20. Рунов Г.П., Занозина О.В., Боровков Н.Н. //VII Рос. Нац. конгр. "Человек и лекарство" (Москва, 10-14 апр. 2000 г.). - М., 2000. - С. 200.
21. Сергієнко О.О., Урбанович А.М., Кривко Ю.Я. та м. //Эндокринология. - 1999. - Т. 4, №. 1. - С. 86-96.
22. Скибун В.М. // Ліки. - 1998. - № 2. - С. 89-92.
23. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФармСервис, 2000. - 1408 с.

24. Строчков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. //Журн. неврологии и психиатрии. - 1999. -Т. 99,№6.-С. 18-25.
25. Щербак А.В. //Диабетик. - 2000. -Л&. 3. - С. 33-36.
26. Boulton A.J, Diabetic Neuropathy. - Exeter: Marius Press, 1997. - 207 p.
27. Cameron N.F., Cotter M.A., Horrobin D.H. et al. //Diabetologia. - 1998. - Vol. 41, № 2. - P. 390-399.
28. Cries Г.А. //Die Diabetische Polyneuropathie. - Grafelfmg, 1997. - S. 20-23.
29. Haupt E, Ledermann H., Kopcke W. // Internationales Symposium (Stuttgart, April, 1997). - Stuttgart, 1998. - S. 61-64
30. Hermann M. //Die Diabetische Polyneuropathie. - Grafelfmg, 1997. - S. 26-27.
24. Kempler P. (Ed.). Neuropathies. - Berlin: Springer, 1997. - 208 p.
25. Rosak C, Ziegler D., Mehnert H. et al. //Munch. Med. Woch. -1994. - № 10. - S. 142-146.
26. Rote Liste 1995. Arzneimittelverzeichnis des BPI und VFA. - Frankfurt/Main, 1995.: ECV, Editio Cantor.-2014s.
27. Stracke H. //Polyneuropathien. - Stuttgart, 1995. - S. 29-31.
28. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. //Diabetologia. - 1995. - Vol. 38, № 12. - P. 1425-1433.
29. Ziegler D., Scharf H., Conrad F. et al. //Diabetes Care. - 1997. - Vol. 20, № 3. - P. 369-373.
30.  $\alpha$ -Liponsure-Therapie. Wissenschaftliche Basisinformation. - Bolingen, 1996. - 19 s.

Поступила в редакцию 22.05.2000. А.В. Щербак

### **СОВРЕМЕННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК ПРЕПАРАТОВ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА УКРАИНЕ**

Освещаются вопросы использования препаратов альфа-липоевой кислоты, зарегистрированных в Украине. Приводится таблица всех зарегистрированных препаратов и их лекарственных форм, основные показания к их назначению. Обсуждаются механизмы действия, дается аналитическая характеристика проведенным клиническим исследованиям. Основные препараты альфа-липоевой кислоты (эспа-липон, берлитион, тиоктацид) широко используются в клиниках Западной Европы и России.

A. V.Scherbak

#### **RECENT SITUATION IN PHARMACEUTICAL MARKET OF MEDICAL PREPARATIONS OF ALFA-LIPOIC ACID IN UKRAINE SUMMARY**

This article covers questions connected with the application of preparations of alfa-Upoic acid origin registered in Ukraine. They present a table in which there enlisted all registered preparations and their medical forms as well as recommendation for their prescription. The authors analyze the mechanisms of action, they give analytical analysis results of clinical research which was done. Basic preparations made on alfa-lipoic acid basis such as Espa-lipon, Berlithyon and Thioctacid have found wide application in many clinics of Western Europe and Russia.

Фармацевтичний журнал, № 4

Міністерство охорони здоров'я України • Українська фармацевтична академія

• Державний науковий центр лікарських засобів • Об'єднання "Укрфармація"

• Комітет з медичної та мікробіологічної промисловості України Двомісячний науково-практичний журнал ЗАСНОВАНИЙ 1928р.

ЛИПЕНЬ – СЕРПЕНЬ 2000 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»