

Преимущества препарата Берлитион® в лечении автономной диабетической нейропатии

Во всем мире продолжают стремительно расти показатели распространенности сахарного диабета (СД), а также смертности от его осложнений. Как известно, СД неизбежно ведет к развитию ряда патологических состояний со стороны практически всех органов и систем. Однако, несмотря на полиорганность и мультисимптомность поражений, в их основе лежат одни и те же патогенетические механизмы. Речь идет прежде всего об ангио- и полинейропатиях, которые являются следствием гипергликемии и причиной высокой коморбидности, что осложняет ведение указанной категории пациентов и диктует необходимость назначать большое количество препаратов.

Ведущие мировые диабетические ассоциации определяют диабетическую нейропатию (ДН) как наличие симптомов и/или признаков дисфункции периферических нервов у больных СД после исключения иных возможных ее причин. Как и в случае с другими микрососудистыми осложнениями СД, риск возникновения ДН прямо коррелирует с величиной и продолжительностью гипергликемии. Точный механизм поражений периферических нервов остается неизвестным, однако существуют данные, что это может быть связано с гиперактивацией полиолового пути, повреждением нейронов конечными продуктами гликирования, уменьшением концентрации фактора роста нервов, окислительным стрессом и нарушением метаболизма жирных кислот (Gareth Llewelyn J. et al., 2003).

ДН может проявляться в виде различных форм. Наиболее распространенными в клинической практике являются автономная (вегетативная) ДН и хроническая сенсомоторная дистальная симметричная полинейропатия (Duck P.J. et al., 2011; Albers J.W. et al., 2014). В то время как диагностика последней обычно не представляет трудностей, автономная нейропатия часто остается за пределами внимания клиницистов, а лечение сопутствующей патологии, например, сердечно-сосудистой системы или желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных с СД проводится в узком фокусе коррекции основных симптомов без учета роли полинейропатии как одного из важнейших механизмов их развития.

Необходимо помнить, что вегетативная ДН в значительной степени определяет различные показатели заболеваемости и часто, собственно, является причиной смерти больных СД, поскольку ведет к критическим, жизнеугрожающим состояниям. Неврологическая дисфункция может возникнуть в любой системе органов и проявиться в виде гастропарезов, запоров, диареи, ангидроза, дисфункции мочевого пузыря, эректильной дисфункции, непереносимости физических упражнений, тахикардии в состоянии покоя, латентной ишемии и даже внезапной остановки сердца (Boulton A.J. et al., 2005). Среди перечисленных симптомов стоит обратить внимание на проявления со стороны ЖКТ, поскольку 75% больных с СД имеют гастроинтестинальные жалобы (Bytzer P. et al., 2001). Они включают тошноту, вздутие живота, потерю аппетита, ощущение раннего насыщения во время приема пищи, рвоту после еды, изжогу, дисфагию при глотании твердой пищи, диарею, запоры и др.

Говоря об автономной ДН органов ЖКТ, выделяют эзофагеальную дисфункцию (встречается у 50% больных СД), диабетическую гастропатию или гастропарез (40%), диабетическую энтерпатию, основным симптомом которой является диарея (20%), а также снижение моторики толстой кишки с ведущим проявлением в виде запоров (25%) (Tesfaye S. et al., 2010; Vinik A.I. et al., 2013).

Данные о случаях диабетического гастропареза (задержка опорожнения желудка) в зависимости от типа СД довольно противоречивы – от 27 до 65% у больных СД 1 типа и до 30% – СД 2 типа. Однако общая заболеваемость гастропарезом у больных, страдающих СД более 10 лет, выше при СД 1 типа (5%), чем при СД 2 типа (1%) (Choung R.S. et al., 2012). Важно отметить, что гастропарез оказывает влияние на контроль гликемии и может быть причиной колебания показателей глюкозы, а также необъяснимой гипогликемии из-за диссоциации между употреблением пищи и фармакокинетикой гипогликемических средств (Bytzer P. et al., 2001). Поэтому у больных с неожиданными резкими скачками уровня глюкозы в крови целесообразно провести оценку наличия гастропареза, особенно при условии ранее установленной ДН, ретинопатии или нефропатии. Несмотря на то что классическим проявлением гастропареза является диспепсический синдром, в большинстве случаев он протекает латентно, а наличие симптомов

не отображает тяжести гастропареза, что также объясняется наличием ДН и снижением перцепции. При этом необходимо иметь в виду, что последствия бессимптомного течения и, соответственно, отсутствия лечения патологии ЖКТ у больных СД более тяжелые, чем кажутся на первый взгляд, поскольку СД определен как независимый фактор риска возникновения новообразований ЖКТ, полипов и рака прямой кишки.

Нарушения со стороны кишечника (диабетическая энтеропатия или дисфункция толстой кишки) манифестируют в виде запоров (в 60% случаев) (Lysy J. et al., 1999), диареи (в 20% случаев) (Chandrasekharan V. et al., 2011) или недержания кала, что встречается значительно реже. При наличии постоянных симптомов, не связанных с употреблением пациентом назначенных ему лекарственных средств, рекомендуется провести нижнюю эндоскопию, бактериологическое исследование кала и компьютерную томографию для исключения других причин с возможной последующей постановкой диагноза ДН.

Как видим, автономная нейропатия, обусловленная наличием СД, как коморбидное состояние довольно часто вовлекает в патологический процесс ЖКТ. При этом формируется своеобразный порочный круг: нейропатия влияет на гастроинтестинальную моторику, поэтому время пассажа фармпрепаратов, в том числе гипогликемических и для коррекции полинейропатии, замедляется, что влияет на их всасывание и фармакокинетику в целом. В свою очередь, изменение времени прохождения пищи по ЖКТ и абсорбции углеводов сказывается на возможностях контроля гликемии, высокие цифры которой предполагают к дальнейшему прогрессированию ДН. Поэтому лечение автономной полинейропатии представляет собой сложную, но очень важную задачу.

С учетом всего вышесказанного в терапии пациентов с ДН прекрасной опцией является препарат Берлитион® производства компании «Берлин-Хеми» (Германия). В составе препарата, эффективность которого подтверждена результатами многих исследований, содержится тиоктовая (липоевая) кислота – безопасное и эффективное средство для лечения как симптоматической периферической (Ziegler D. et al., 2011; Mijnhout G.S. et al., 2012; Baicus C. et al., 2018), так и вегетативной ДН (Ziegler D. et al., 1997; Tankova T. et al., 2004; Han T. et al., 2012). Хорошо известны инфузионные (концентрат для раствора по 300 и 600 ЕД) и пероральная форма Берлитион® капсулы 600 мг. Однако учитывая, что СД и ДН – хронические заболевания, требующие длительного лечения, для улучшения комплаенса пациентов более важны пероральные формы лекарственных средств. Рекомендованная суточная доза и режим назначения препарата Берлитион® составляет 600 мг за 30 мин до первого приема пищи. Более высокие суточные дозы тиоктовой кислоты, а именно 800 мг, принимаемые на протяжении 4 мес (Ziegler D. et al., 1997), и 1200 мг, применяемые на протяжении 12 нед после 12-недельного употребления 600 мг препарата (Lee S.J. et al., 2017), хорошо переносятся, но не демонстрируют значительного улучшения симптоматики автономных ДН.

Поскольку ДН часто сопровождается снижением моторной функции ЖКТ, у таких больных уменьшается и скорость высвобождения и всасывания препаратов, поэтому предпочтение следует отдавать не таблеткам, а капсулам. Их преимущество состоит в том, что они быстрее и легче растворяются, а следовательно, действующее вещество быстрее попадает в общий кровоток. Среди дополнительных плюсов капсул – легко проглатываются (что особенно актуально для больных с дисфагией на фоне ДН пищевода), не раздражают слизистую оболочку желудка (что особенно важно, учитывая длительность назначения препаратов), кроме того – обладают нейтральным вкусом и запахом (что

позитивно сказывается на комплаенсе пациентов). Кроме этого, при изготовлении капсул в меньшей степени используются дополнительные неактивные ингредиенты. Так, капсулы препарата Берлитион® имеют желатиновую оболочку, не содержат лактозу и другие вспомогательные вещества, необходимые для создания таблетированной формы.

Что же представляет собой тиоктовая кислота? Это витаминоподобное вещество, кофермент декарбок-силирования α -кетокислот, играющий важную роль в митохондриальных энергетических реакциях и использующийся в качестве антиоксиданта для лечения осложнений СД. Тиоктовая кислота связывает реактивные формы кислорода, хелатирует ионы металлов, восстанавливает окисленные формы других антиоксидантов (витаминов С, D и глутатиона) и повышает антиоксидантную защиту путем регулирования некоторых генов. Кроме того, тиоктовая кислота обладает противовоспалительным действием (Golbidi S. et al., 2011).

Вызванная СД гипергликемия приводит к отложению глюкозы на матричных протеинах кровеносных сосудов и образованию так называемых конечных продуктов прогрессирующего гликозилирования. В дальнейшем происходит уменьшение эндоневрального кровотока, развиваются эндоневральная гипоксия и ишемия, а также повышается образование свободных кислородных радикалов, повреждающих периферические нервы. Поэтому тиоктовая кислота за счет своих антиоксидантных эффектов влияет на патогенетические механизмы развития ДН. Ее использование было также изучено в составе адьювантной терапии метаболического синдрома, при котором наблюдается снижение плазменных концентраций неэтерифицированных жирных кислот без изменения уровня глюкозы или инсулина в плазме (Manning P.J. et al., 2013), ожирения (Namazi N. et al., 2017) и ранней диабетической нефропатии. Было доказано, что на ранних стадиях СД липоевая кислота защищает структуру почек от влияния продуктов окислительного стресса (Sun H. et al., 2017).

В одном из рандомизированных контролируемых исследований при участии 46 больных СД 1 типа и различными формами автономной нейропатии, в том числе ДН, было продемонстрировано, что после 10-дневного внутривенного введения 600 мг препарата с дальнейшим переходом на пероральный прием на протяжении еще 50 дней тиоктовая кислота способствовала значительному уменьшению кардиоваскулярных и гастроинтестинальных проявлений на фоне улучшения сыровоточных параметров окислительной защиты (Tankova T. et al., 2004). При этом в другом мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах с участием 460 больных СД доказаны эффективность и безопасность длительного применения тиоктовой кислоты в течение более 4 лет, что способствовало уменьшению клинических симптомов ДН и предупреждению ее прогрессирования (Ziegler D. et al., 2011).

После приема внутрь тиоктовая кислота быстро абсорбируется. Ее абсолютная биодоступность (по сравнению с внутривенным введением) составляет примерно 20%, а относительная – более 60%. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается уже через 30 мин после перорального приема 600 мг. Выведение тиоктовой кислоты происходит через почки (80-90%) в виде метаболитов. Тиоктовая кислота взаимодействует *in vitro* с ионными комплексами металлов (например, с цисплатином) и способна образовывать труднорастворимые комплексные соединения с молекулами сахара.

Среди основных этиопатогенетических принципов лечения диабетической полинейропатии, согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (IDF) 2017 года, выделяют борьбу с хронической гипергликемией, увеличенной гипоксией нерва и повышенным окислительным стрессом. Тиоктовая кислота (препарат Берлитион®) является клинически обоснованным методом лечения, направленным на уменьшение свободных радикалов.

Таким образом, тиоктовая кислота в виде капсул Берлитион® является препаратом выбора у пациентов с СД и автономной нейропатией.

Подготовила Татьяна Радинова

Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³
- Широкий вибір доз та форм¹⁻³
- Вироблено в Німеччині¹⁻³



Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ¹⁻³. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містять етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Вер 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкціях для медичного застосування БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 № 921 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 № 803 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 11.05.2018 № 908 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ.

