

Тіна Качор, доктор натуропатії з онкології, США

Роль альфа-ліпоєвої кислоти в комплексній терапії цукрового діабету

Огляд літератури

Альфа-ліпоєва кислота (АЛК, Alpha Lipoic Acid, ALA) при пероральному прийомі або внутрішньовенному введенні позитивно впливає на різні стани, в яких задіяні окислювальні та запальні процеси. Найбільш вивченим вважається вплив екзогенної АЛК при цукровому діабеті (ЦД). На тлі ЦД окислення призводить до розвитку гіперглікемії, яка, своєю чергою, зумовлює ще більш виражені окисні процеси, що в результаті стає причиною розвитку порочного патофізіологічного кола. АЛК, пригнічуючи окислення, здатна це коло розірвати, і це робить її перспективним засобом у лікуванні предіабету і ЦД. Є мінімум 8 механізмів, які пояснюють благоприємний вплив АЛК при різних захворюваннях. Розуміння структури АЛК і її використання в якості екзогенного препарату, більш зіставного з ліками, ніж із нутрієнтом, дає можливість у цьому огляді розглянути АЛК в терапії діабету й діабетичної периферичної нейропатії (ДПН).

Пероральне або внутрішньовенне введення АЛК позитивно впливає на організм при різних станах, зокрема розсіяному склерозі, серцево-судинних захворюваннях, діабеті, ожирінні та когнітивних порушеннях. Особливо вираженим є її ефект у хворих на предіабет (2 типу) і ЦД (1 і 2 типу). Крім того, АЛК ефективна й при таких супутніх патологіях, як ожиріння, атеросклероз і катаракта, оскільки дає можливість зменшити діабетичні ускладнення, такі як неалкогольний стеатогепатит, ретинопатія та периферична нейропатія (ПН), і навіть запобігти їм.

Мета огляду — опис регуляції рівня інсуліну і призупинення розвитку ПН на тлі застосування АЛК.

Уперше АЛК була виділена в 1951 р. Лестером Рідом і його колегами з нерозчинних екстрактів печінки. Кислота отримала назву «ліпоєва», тобто «ліпідоподібна», через її високу здатність розчинятися в органічних розчинниках. Позначення «альфа» пояснювалося очікуванням відкриття інших схожих з'єднань із цього ряду. Бета-ліпоєва кислота вже виділена, але ще не вивчена і не застосовується в медицині як лікарський засіб або харчова добавка.

У своїй основній статті Рід та співавтори показали, що АЛК може замінювати ацетат у поживному середовищі, де вирощуються бактерії, які продукують молочну кислоту. Звідси і її більш рання назва — фактор заміщення ацетату. Ще в ті часи вчені здогадувалися, що в екстракті печінки є специфічна речовина, здатна замінити ацетат у спеціальних поживних середовищах. Сьогодні той факт, що АЛК впливає на ріст бактерій, які продукують молочну кислоту, особливо цікавий, адже відома значуща роль цих бактерій на здоров'я людини. Значення АЛК у формуванні мікробіома виходить за рамки нашого огляду, але майбутні дослідження в цій області напевно внесуть величезний внесок у наукову і практичну медицину.

Природна ліпоєва кислота (вільна, незв'язана) не є частиною біології людини або рослин. Швидше клітини синтезують ліпоїльний фрагмент *de novo* як невід'ємну частину кількох мультиферментів у мітохондріях. Ліпоїльний фрагмент мультиферменту діє як каталітичний сайт («ліпоїльне плече»). Ці ферменти беруть участь у катаболізмі амінокислот і виробництві енергії. У підсумку вони значуще впливають на життєздатність клітин завдяки синтезу нових нуклеїнових кислот і участі в циклі лимонної кислоти. Таким чином, виробництво ліпоїльного фрагмента необхідно для життєздатності й нормального функціонування клітин.

Ліпоєву кислоту часто називають живильним компонентом. Рослини і тварини поглинають деякі ліпоїл-ферменти з їжею. Крім екзогенного надходження представники флори та фауни містять у своїх мітохондріях власні, природно синтезовані ліпоїл-ферменти. Однак екзогенні ліпоїл-ферментні комплекси не виділяють біодоступну АЛК. Про це свідчать дані, які показують, що після їжі в організмі не відбувається збільшення рівня АЛК. Крім того, оскільки АЛК в організмі перебуває в зв'язаному стані, неможливо виміряти її рівень у циркулюючій крові. Це означає, що єдиний спосіб отримати вимірні рівні циркулюючої вільної АЛК — це болюсне її введення всередину або внутрішньовенно.

Є 2 можливих структурно дзеркальних відображення (енантіомера) АЛК: R- і S-форма. АЛК для перорального прийому і внутрішньовенного введення доступна або у формі R, або у вигляді рацемічної суміші 50/50 ізомерів R і S (які альтернативно називають d і l).

Майже в усіх клінічних випробуваннях АЛК використовувалася рацемічна суміш (50/50). Тобто умовно під АЛК зазвичай мають на увазі рацемічну суміш.

Екзогенна АЛК для перорального або внутрішньовенного введення не є екстрагованою речовиною, як в оригінальному експерименті Ріда та співавторів у 1951 році. Сьогодні вільна АЛК — це синтетична молекула незалежно від її конформації (R або S).

АЛК і мітохондріальні ліпоїл-ферменти

Видається малоімовірним, що синтетична АЛК може повністю замінити природний біосинтез ліпоїльного плеча ферментів мітохондрій. Вона може стати тимчасовим рішенням, яке має на увазі мінімальне й миттєве використання в мітохондріях, але в цілому не може замінити ендогенне її виробництво. Доказом того, що синтетична АЛК не забезпечує достатньої кількості субстрату для ліпоїл-ферментів у мітохондріях, є той факт, що пацієнти з рідкісними вродженими помилками (мутаціями) в генах, пов'язаних із виробленням ендогенної АЛК, не отримують терапевтичного ефекту від перорального прийому АЛК. Однак не можна ігнорувати добре вивчені позитивні ефекти синтетичної АЛК, деякі з яких описані нижче.

Незважаючи на те що АЛК продається без рецепта в США і Канаді, у багатьох країнах вона реєструється як лікарський засіб. АЛК для внутрішньовенного введення — це лікарський препарат у всіх країнах світу.

2018 року Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) провело огляд щодо внутрішньовенного введення АЛК. Фахівці дійшли висновку, що сьогодні немає ніяких побоювань стосовно безпеки препарату і що його можна застосовувати в лікуванні діабетичної невропатії. Внутрішньовенне застосування АЛК при діабетичній нейропатії було схвалено в Німеччині ще з 1959 року.

Біодоступність АЛК

АЛК всередину найкраще приймати натщесерце за 30 хв до їжі. Приблизно від 20 до 30% пероральної АЛК (вільної/незв'язаної) всмоктується натщесерце. При пероральному прийомі АЛК з їжею пікові концентрації в плазмі знижуються на 30%, загальна концентрація в плазмі — на 20%. І R-, і S-ізомери швидко метаболізуються й виводяться з піковими концентраціями через годину після прийому всередину. Вважається, що АЛК виводиться переважно із сечею.

При прийомі всередину екзогенна АЛК тимчасово накопичується в печінці, серці та скелетних м'язах, хоча її можна знайти і в інших тканинах. Циркулюючі метаболіти: біснорліпоат, тетранорліпоат і бета-гідрокси-біснорліпоат. Вони діють на додаток до відновленої АЛК до дигідроліпоєвої кислоти (DHLA), яка також швидко виводиться з клітин. Потрапивши всередину клітин, АЛК екстенсивно катаболізується, в основному через бета-окислення.

Механізми дії вільної АЛК

1. Прямий антиоксидантний потенціал

Вільна АЛК в плазмі крові після перорального або внутрішньовенного введення являє собою потужну окислювально-відновну молекулу з прямою і непрямою антиоксидантною дією. І АЛК, і її відновлена форма — DHLA здатні зв'язувати вільні радикали в культурі клітин. Однак актуальність прямого видалення вільних радикалів *in vivo* вважається сумнівною. По-перше, тканинна концентрація пероральної АЛК вдсятеро нижча, ніж в інших добре відомих антиоксидантів (наприклад, вітамін С і глутатіон). По-друге, *in vitro* дослідження

показують, що АЛК швидко виводиться з внутрішньоклітинного компартмента.

2. Регенерація окислювально-відновних молекул

Важлива роль АЛК в регенерації інших антиоксидантів пояснюється потужним спільним антиоксидантним ефектом. АЛК є сильним відновлювальним агентом для деяких антиоксидантів, таких як вітаміни С і Е, коензим Q10. Регенерація цих антиоксидантів ефективно «рециркулює» їх, таким чином, їх повторна реактивація сприяє багаторазовому пригнічуванню вільних радикалів (активні форми кисню та азоту).

3. Збільшення кількості антиоксидантних ферментів

АЛК здатна збільшувати внутрішньоклітинний синтез глутатіону (GSH) за рахунок активації Nrf2 або фактору 2, пов'язаного з ядерним фактором еритроїд 2. У відповідь ядерна ДНК експресує глутатіон. Крім того, АЛК знижує співвідношення цистину до цистеїну (субстрат, який обмежує швидкість синтезу GSH), що веде до його більшої доступності.

4. Хелатування металів (інактивація важких і токсичних металів)

Вільні метали, у тому числі такі мінерали, як мідь і залізо, а також токсичні сполуки, такі як миш'як та ртуть, можуть пошкоджувати тканини внаслідок окислювальних механізмів. АЛК здатна пом'якшувати токсичність іонів металів для різних тканин, безпосередньо хелатуючи їх, тим самим запобігаючи їх окислювальній дії (наприклад, реакція Фентона).

5. Сенсibiliзація до інсуліну / поглинання глюкози

Активация 5'-аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (AMPK) в м'язах дає можливість поліпшити надходження глюкози. Було показано, що АЛК запобігає гіперглікемічному зниженню [рецептори, які активуються пероксисомними проліфераторами] PPAR-гамма.

6. Протизапальний ефект

АЛК пригнічує активацію ядерного фактору каппа В (NF-κB). У результаті він не може проникнути з цитоплазми крізь ядерну оболонку в ядро і зв'язатися з промоторною областю багатьох «запальних» генів. Отже, спостерігається зниження експресії цих генів.

7. Інгибування кінцевих продуктів глікозилювання (AGE)

Глікозилювання білків — один із механізмів діабетичних пошкоджень. АЛК, а також її окислена форма DHLA можуть запобігати утворенню глікозилюваних білків, включаючи альбумін. Однак варто зазначити, що при цьому не відбувається запобігання глікозилюванню ліпідів плазми.

8. Підтримка NO-опосередкованого розширення судин

Активні форми кисню порушують опосередковану оксидом азоту (NO) вазодилатацію, а плазматичний антиоксидант АЛК дає можливість пом'якшити цей ефект. Крім того, АЛК відновлює фосфорилування ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), що сприяє поліпшенню функції ферменту і кращій вазодилатації, опосередкованій NO.

Продовження на стор. 7.

Тіна Качор, доктор натуропатії з онкології, США

Роль альфа-ліпоєвої кислоти в комплексній терапії цукрового діабету

Огляд літератури

Продовження. Початок на стор. 3.

Предіабет/діабет — актуальна патофізіологія

Окислювальний стрес у формі внутрішньоклітинних активних форм кисню та азоту (ROS і RNS відповідно) вважається причинним фактором розвитку ЦД 2 типу. І навпаки, гіперглікемія посилює окислювальний стрес. Порочний цикл окислення врешті-решт призводить до діабетичних ускладнень, таких як нейропатії, атеросклероз і катаракта. Порушення цього циклу за допомогою методів лікування, які перешкоджають утворенню ROS і RNS, може уповільнити або навіть запобігти розвитку ЦД 2 типу та його ускладнень.

Чутливість до інсуліну

Роль АЛК як інсулін-сенситілізуючого агента для клітин була визнана із середини 1990-х років. У 1995 р. дослідження за участю 13 хворих на діабет 2 типу, які отримували одноразову інфузію АЛК (1000 мг), показало 50% зниження стимульованого інсуліном видалення глюкози проти пацієнтів, які отримували плацебо. Відтоді численні дослідження підтвердили роль АЛК як агента, що підвищує чутливість до інсуліну. Оpubлікований 2018 року мета-аналіз 24 досліджень показав, що АЛК покращує гомеостаз глюкози, а також ліпідні профілі в пацієнтів із метаболічним синдромом.

Роль АЛК у хворих на предіабет і ЦД (1 і 2 типу) має вражаючу кількість доказів

АЛК рекомендується хворим на предіабет і ЦД, можливо, завдяки здатності запобігати прогресуванню ЦД 2 типу. Високе споживання фруктози, особливо кукурудзяних сиропів із високим вмістом фруктози або сиропів з агави, причетне до порушення регуляції глюкози. Тому АЛК може знизити ризик ожиріння й діабету в тих, хто захоплюється популярними західними дієтами з високим вмістом фруктози.

У дослідженні за участю пацієнтів із ЦД 74 учасники були розділені на 4 групи для прийому: 600 мг АЛК перорально 1 р./день, 2 р./день, 3 р./день та плацебо. У пацієнтів, які отримували АЛК, спостерігалось значне збільшення інсуліно-стимульованого видалення глюкози, якщо порівняти з плацебо, але воно не залежало від добової дози АЛК. Це показує, що 600 мг АЛК може бути достатньо для поліпшення чутливості до інсуліну.

У випробуванні за участю підлітків із ЦД 1 типу АЛК (400 мг 2 р./день, ліофілізована рацемічна суміш) разом із дієтою з високим вмістом антиоксидантів (здатність поглинання радикалів кисню [ORAC] = 10 000/день; n=25) порівнювалася з тою самою дієтою + плацебо (n=27). У контрольній групі (n=19) не було ані особливої дієти, ані АЛК. У 1-й групі (n=25) зазначалося значуще поліпшення ендотеліальної функції проти інших двох груп (тонометрія периферичної артерії з реактивною гіперемією), а також зниження кількості необхідного добового інсуліну.

Діабетична периферична нейропатія

ПН характеризується сенсомоторними симптомами, такими як оніміння, поколювання, відсутність чутливості до вібрації та порушення пропріоцепції, і серйозними наслідками стосовно якості життя хворого. Дослідження показують, що ПН спостерігається в пацієнтів із предіабетом і ЦД приблизно з однаковою частотою від 30 до 50%. Доведено, що АЛК (її пероральний прийом або внутрішньовенне введення) ефективна в зменшенні симптомів ДПН.

АЛК 600 мг внутрішньовенно щодня протягом 3 тиж є найкращою доведеною схемою терапії для полегшення симптомів ДПН. У кількох дослідженнях, де АЛК застосовувалася внутрішньовенно, учасники продовжували приймати пероральні дози в рамках дизайну дослідження.

Оральний прийом АЛК виявив суперечливі результати при терапії ДПН. Деякі випробування з використанням АЛК в дозі до 600 мг/добу перорально продемонстрували її корисність, водночас інші випробування із застосуванням пероральних доз до 1800 мг в день не показали позитивного ефекту. Крім того, при високих дозах (1800 мг/день) зареєстровані побічні ефекти — нудота і рефлюкс.

Порівняльне дослідження прийому пероральних доз 600 мг, 1200 мг і 1800 мг/д показало, що в усіх групах спостерігалось зменшення симптомів ДПН. Оскільки при прийомі більш високих доз зазначається більша ймовірність небажаних ефектів, раціональним є такий клінічний підхід: починати прийом АЛК з низьких доз (600 мг/добу), а потім повторно оцінювати симптоми й коригувати дозу препарату в разі потреби.

Виявилося, що суб'єктивні показники нейропатії в пацієнтів покращуються на тлі терапії АЛК навіть тоді, коли об'єктивні показники нервової провідності не змінюються. У дослідженні взяли участь 32 пацієнти з ЦД, ускладненим ДПН, які приймали АЛК 600 мг/день. Дослідження провідності литкового нерва не показало змін через 3 місяці. Однак суб'єктивні симптоми, виміряні за допомогою NSS (Neuropathy Symptom Score — шкала симптомів нейропатії), дійсно значно покращилися за той же період.

Ці результати збігаються з даними великого багаточисельного когортного дослідження NATHAN-1, в якому для оцінки результатів використовувалися суб'єктивні та нейрофізіологічні показники при пероральному застосуванні АЛК 600 мг/день у 460 пацієнтів із ДПН протягом 4 років. Дослідження показало значне поліпшення самопочуття пацієнтів після суб'єктивної оцінки нейропатії водночас із відсутністю зафіксованих нейрофізіологічних змін. Автори зазначили, що АЛК приводить до «клінічно значущого поліпшення і запобігання прогресуванню нейропатичних порушень, а також добре переноситься».

Обговорення

Основна роль перорального і внутрішньовенного введення АЛК — антиоксидантна: вона вловлює і зв'язує вільні радикали. Крім того, вільна АЛК здатна регенерувати інші внутрішньоклітинні антиоксиданти (вітаміни С, Е і глутатіон) і підвищувати внутрішньоклітинну антиоксидантну здатність за допомогою активації Nrf2-сигналу елемента антиоксидантної відповіді. Вільна АЛК пов'язує метали з високою окислювально-відновною активністю (наприклад, залізо) і пригнічує NADPH-опосередковане утворення супероксидних вільних радикалів.

Виявлено також, що крім протизапальної дії завдяки зниженню окислативного стресу АЛК має опосередковану протизапальну властивість унаслідок пригнічення активації фактора NF-κB.

У систематичному огляді та метааналізі 18 досліджень з використанням АЛК у пацієнтів із метаболічним синдромом виявлено значне зниження в них рівня С-реактивного білка, а також фактору некрозу пухлини-альфа (TNF-α) і інтерлейкіна (IL)-6.

Проте не в усіх дослідженнях із використанням ліпоєвої кислоти повідомлялося про поліпшення окисного або запального статусу. Дослідження за участю 135 хворих на ЦД 2 типу, які ведуть малорухливий спосіб життя (середній вік = 64 роки, середній [індекс маси тіла] ІМТ=28,5 кг/м²), виявило відсутність змін у показниках окислення (супероксиддисмутаза — SOD), глутатіонпероксидази (GPx) або запалення (CRP, TNF-α, IL-6, -8 і -10) після 6 міс перорального прийому рацемічної АЛК в дозі 600 мг/день. Також не спостерігалось значущих

змін у рівні глікозильованого гемоглобіну або 8-ізопростану.

Це дослідження продемонструвало, що АЛК доцільно розглядати як доповнення до дієти, яка вже рясніє антиоксидантним потенціалом. Автори пропонують використовувати в майбутніх дослідженнях у таких пацієнтів більш високі дози АЛК. Крім того, для досягнення кращого ефекту від препарату і більш об'єктивної його оцінки в пацієнтів із ЦД, які віддають перевагу малорухливому способу життя, їм рекомендується підвищити рухову активність і змінити свій раціон у бік здорового харчування.

Пероральний прийом і внутрішньовенне введення АЛК не можна розглядати як окреме лікування, а, ймовірно, як доповнення до інших заходів для полегшення та терапії ДПН. Дослідження показали, що симптоми нейропатії можуть бути частково зменшені завдяки зміні способу життя в цілому, зокрема збільшенню фізичних навантажень, дієті з високим вмістом овочів, фруктів і зниженню ваги. Поліфеноли, які містяться в стравах так званого середземноморського типу харчування, також можуть полегшувати симптоми ДПН або запобігати їх розвитку.

У кількох дослідженнях АЛК в лікуванні ДПН, де було продемонстровано її ефективність та корисність, спочатку вводили АЛК внутрішньовенно, а потім учасники продовжили приймати препарат перорально. Ця тактика виявилася найефективнішою для пацієнтів із ДПН.

Подальші клінічні випробування необхідно планувати таким чином, щоб знайти і використовувати постійні тимчасові точки, а також визначити двофазні ефекти різних доз.

Важливо дотримуватися деяких запобіжних заходів при використанні пероральних доз вище 600 мг/добу. АЛК — це вільна кислота, яка може зумовити різні розлади з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема виразкову хворобу. Пацієнтам із проблемами ковтальної функції пероральний прийом АЛК протипоказаний через ризик кислотного пошкодження стравоходу.

У 2014 р. доктор медицини Бертон Берксон, який протягом багатьох десятиліть був піонером у клінічному використанні АЛК перорально і внутрішньовенно, оприлюднив невелику статтю, де нагадав практикуючим лікарям про те, що безпека і токсичність внутрішньовенного введення АЛК відомі. Берксон повідомив, що результати, отримані в дослідженні мак-как-резусів, показали — токсична доза LD50 становить від 90 до 100 мг/кг (LD50 означає, що 50% мавп померли при введенні цієї дози АЛК). При мікроскопічному дослідженні виявилося, що в усіх тварин розвинувся гострий некроз печінки з великим ушкодженням мітохондрій. У своїй практиці, продовжує Берксон, він не використовує у своїх пацієнтів дози вище 10 мг/кг, і часто внутрішньовенна доза АЛК набагато нижче 10 мг/кг. На практиці зазвичай використовують дозу 600 мг протягом 45 хв, що відповідає, за Берксоном, максимальній дозі для людини з вагою 60 кг.

Висновки

Є переконливі докази того, що АЛК можна застосовувати майже при всіх патологіях старіння: від хвороб серця до деменції. Проте роль АЛК як доповнення до раціональної дієти і здорового способу життя в пацієнтів із предіабетом і ЦД (1 і 2 типу) має ще більш переконливі докази.

У Німеччині схвалене внутрішньовенне використання АЛК також забезпечує полегшення симптомів у хворих на ДПН. На сьогодні оптимальне дозування і тривалість прийому АЛК остаточно не визначені. Найнижча доза, показана для зменшення симптомів ДПН, становить 600 мг/день, а найбільша тривалість дослідження при застосуванні такої дози склала 4 роки.

За матеріалами: Kaczor T. Highlighting Alpha Lipoic Acid in Diabetes. A review of the literature on ALA. Natural Medicine Journal. May 2020. Vol. 12. Issue 5. <https://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2020-05/highlighting-alpha-lipoic-acid-diabetes>

Підготувала Ірина Чумак

Берлітіон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- **Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³**
- **Берлітіон® 600 капсули не містять лактозу у складі³**
- **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 Берлітіон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітіон® 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. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітіон® 300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітіон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Бер 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 Берлітіон® 600 КАПСУЛИ.

