

# Захворюваність і смертність пацієнтів із діабетичною нейропатією, які отримували патогенетично орієнтовану терапію тіоктовою кислотою порівняно із симптоматичною терапією: аналіз національної бази даних

**Діабетична нейропатія (ДН) – це одне з найпоширеніших пізніх ускладнень цукрового діабету (ЦД), передусім 2 типу. Діабетичне ураження нервів проявляється й соматичною, й автономною дисфункцією. Найчастішим клінічним проявом ДН у рутинній практиці виступає дистальна симетрична полінейропатія, котра в деяких випадках може бути асимптоматичною та зазвичай зумовлює біль, парестезії та заніміння, переважно в стопах. Наявність ДН асоціюється з підвищеною кардіоваскулярною захворюваністю та смертністю від усіх причин.**

Лікування ДН передбачає хороший глікемічний контроль, зниження кардіоваскулярного ризику та застосування специфічних препаратів для зменшення виразності симптомів нейропатії. Останній аспект лікування включає патогенетично орієнтовану та симптоматичну фармакотерапію. Патогенетично орієнтовані препарати, наприклад  $\alpha$ -ліпоєва (тіоктова) кислота (ТК) чи бенфотіамін, порушують метаболічні шляхи, які зумовлюють розвиток симптомів ДН, а симптоматичні засоби (антидепресанти, антиконвульсанти, опіоїди, капсаїцин у формі пластирив) лише полегшують симптоматику, не втручаючись у патофізіологію нейропатії.

Відповідно до результатів досліджень і метааналізів ТК зменшує окисний стрес, який асоціюється з ускладненнями ЦД й онкогенезом. У зв'язку з цим перед науковцями постало питання порівняння впливу ТК і симптоматичних анальгетичних препаратів на наслідки ДН.

## Матеріали та методи

У цьому ретроспективному дослідженні було проведено національний аналіз центральної бази даних Національного фонду страхування здоров'я Угорщини, яка охоплює майже 100% населення країни, за період 2009-2019 рр. Загалом у дослідження було включено 80 504 пацієнти з ДН, 56 660 з яких отримували ТК, а 23 844 – симптоматичні препарати (габапентин, прегабалін і дулоксетин). Для мінімізації впливу сторонніх чинників було сформовано дві однорідні групи по 23 843 пацієнти.

Вивчали частоту розвитку таких подій, як гострий інфаркт міокарда (ІМ), у тому числі черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ); ішемічний або геморагічний інсульт, підтверджений за допомогою комп'ютерної томографії (КТ); госпіталізація з приводу серцевої недостатності (СН). Окрім того, оцінювали частоту ампутацій нижніх кінцівок, частоту

розвитку ракових пухлин, які потребували госпіталізації, та смертність від усіх причин. Для статистичного аналізу було застосовано регресійний метод Кокса.

Остаточна когорта пацієнтів включала дорослих осіб (середній вік у групі ТК становив 65 років, у групі симптоматичної терапії – 66 років) із ЦД переважно 2 типу (98 і 99% відповідно); більшість учасників становили жінки (55 і 59%). У групі симптоматичної терапії найчастіше призначався

прегабалін (53,43%), рідше – габапентин (36,85%), іще рідше – дулоксетин (9,29%); 0,43% отримували комбінацію двох із цих препаратів.

## Результати

### Кардіоваскулярні події

Порівняння груп пацієнтів, які отримували ТК і симптоматичну терапію, виявили перевагу відношень ризику (BP) на користь ТК щодо гострого ІМ із ЧКВ (BP 0,73;

95% довірчий інтервал (ДІ) 0,60-0,89;  $p=0,0016$ ), щодо інсульту, підтвердженого за допомогою КТ (BP 0,71; 95% ДІ 0,62-0,82;  $p < 0,0001$ ), і щодо госпіталізації із приводу СН (BP 0,72; 95% ДІ 0,66-0,78;  $p < 0,0001$ ). Щодо ампутацій нижніх кінцівок відмінності виявлено не було (BP 1,05; 95% ДІ 0,89-1,25;  $p=0,5455$ ) (рис. 1).

### Події, пов'язані з раковими пухлинами, та смертність від усіх причин

Порівняння груп ТК і симптоматичної терапії виявило переваги ТК стосовно подій, пов'язаних із раковими пухлинами (BP 0,83; 95% ДІ 0,76-0,92;  $p=0,0002$ ), і смертності від усіх причин (BP 0,55; 95% ДІ 0,49-0,61;  $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

Загалом ризик усіх несприятливих наслідків, окрім ампутацій нижніх кінцівок, був меншим за умови застосування ТК, ніж симптоматичних препаратів (рис. 3).

### Річні показники поширеності подій

Порівняння показало, що річні показники поширеності гострого ІМ із ЧКВ, інсультів, госпіталізації із приводу СН і подій, асоційованих із раковими пухлинами, а також річний показник смертності від усіх причин були достовірно нижчими при застосуванні ТК, ніж у разі застосування симптоматичної терапії. Для ампутацій нижніх кінцівок теж був зафіксований нижчий показник на тлі призначення ТК, проте різниця не досягла рівня істотності (табл.).

## Обговорення

У цьому ретроспективному дослідженні було проаналізовано базу даних Національного фонду страхування здоров'я Угорщини (NHIF) за період 2009-2019 рр. і зіставлено стандартизовані когорти пацієнтів із ДН, які підлягали лікуванню ТК або симптоматичними препаратами. Автори виявили менші показники кардіо- та цереброваскулярної захворюваності (гострого ІМ із ЧКВ, інсультів і госпіталізації із приводу СН), подій, пов'язаних із раковими пухлинами, та смертності від усіх причин у пацієнтів із ДН, які отримували патогенетичну терапію ТК, порівняно із симптоматичною терапією. Частота ампутацій нижніх кінцівок також була нижчою в групі ТК, проте різниця не досягла рівня істотності. Виявлені зв'язки потребують

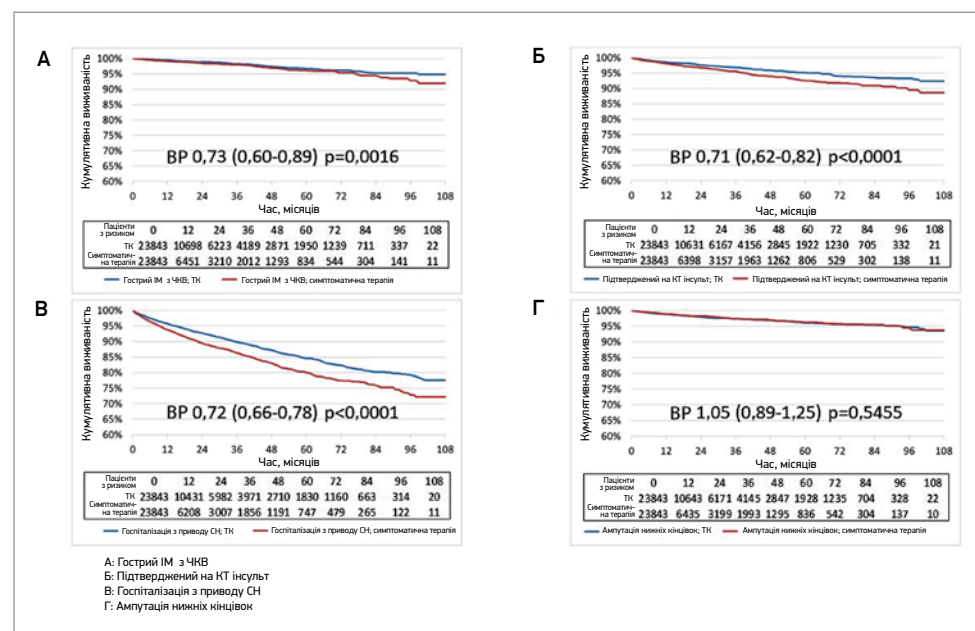


Рис. 1. Кумулятивна виживаність при лікуванні ДН за допомогою ТК і симптоматичних препаратів: кардіоваскулярні події

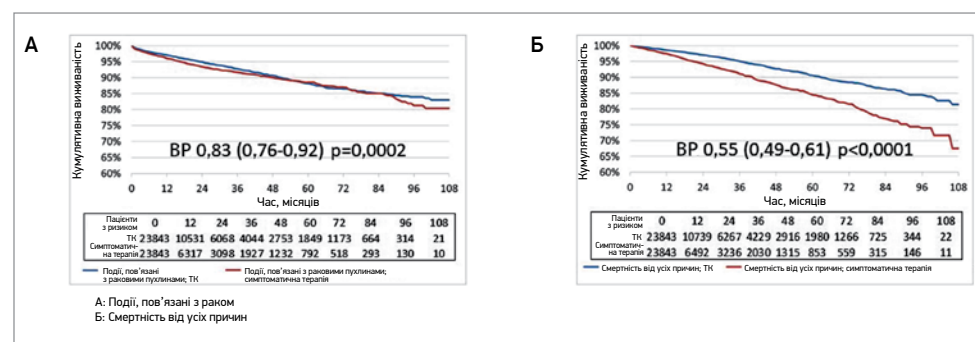


Рис. 2. Кумулятивна виживаність при лікуванні ДН за допомогою ТК і симптоматичних препаратів: події, пов'язані з раковими пухлинами, та смертність від усіх причин

	Кількість учасників (n)		Кількість подій (n)		BP	95% ДІ	p
	ТК	vs. Симптоматичне лікування	ТК	vs. Симптоматичне лікування			
Гострий ІМ з ЧКВ	23 834	vs. 23 834	219	vs. 81	0,73	(0,60-0,89)	0,0016
Підтверджений на КТ інсульт	23 834	vs. 23 834	414	vs. 379	0,71	(0,62-0,82)	<0,0001
Госпіталізація з приводу СН	23 834	vs. 23 834	1296	vs. 1168	0,72	(0,66-0,78)	<0,0001
Ампутація нижніх кінцівок	23 834	vs. 23 834	339	vs. 217	1,05	(0,89-1,25)	0,5455
Рак	23 834	vs. 23 834	957	vs. 777	0,83	(0,76-0,92)	0,0002
Смертність від усіх причин	23 834	vs. 23 834	647	vs. 677	0,55	(0,49-0,61)	<0,0001

Рис. 3. BP подій, пов'язаних із захворюваністю/смертністю, в пацієнтів із ДН при лікуванні ТК і симптоматичними препаратами

**Таблиця. Річні показники поширеності подій у пацієнтів із ДН на тлі лікування ТК порівняно із застосуванням симптоматичних препаратів**

Подія	Пацієнти, які отримували ТК (95% ДІ)	Пацієнти, які отримували симптоматичне лікування (95% ДІ)	P
Гострий ІМ із ЧКВ	0,60% (0,53%; 0,69%)	0,83% (0,71%; 0,95%)	0,0018
Інсульт	1,15% (1,12%; 1,18%)	1,75% (1,70%; 1,80%)	<0,0001
Госпіталізація з приводу СН	3,69% (3,64%; 3,75%)	5,57% (5,48%; 5,66%)	<0,0001
Ампутації нижніх кінцівок	0,94% (0,84%; 1,05%)	0,99% (0,87%; 1,13%)	0,5329
Події, асоційовані з раковими пухлинами	2,70% (2,65%; 2,75%)	3,63% (3,56%; 3,71%)	<0,0001
Смертність від усіх причин	1,77% (1,73%; 1,81%)	3,07% (3,00%; 3,13%)	<0,0001

підтвердження в подальших клінічних дослідженнях.

Хоча ТК і симптоматичні препарати (прегабалін, габапентин, дулоксетин) ефективно зменшують виразність симптомів ДН у різних клінічних дослідженнях і вважаються основою лікування в щоденній клінічній практиці, їхній вплив на чіткі клінічні наслідки вивчений недостатньо. На думку авторів, це дослідження виявило потенційні зв'язки між лікуванням і наслідками для пацієнтів. Із метою збільшення точності результатів із дослідження було виключено осіб, які отримували й ТК, і симптоматичні засоби, а також осіб, у яких було зафіксовано порушення протоколу дослідження. Слід зауважити, що терапія ТК тривала достовірно довше, ніж симптоматична фармакотерапія, проте це не викликає занепокоєності, оскільки профіль безпеки ТК добре вивчений. Водночас установлено, що довготривале застосування габапентину та прегабаліну асоціюється з підвищеним ризиком СН, гострого ІМ, захворювань периферичних судин, інсультів, тромбозу глибоких вен та емболії легеневих артерій.

Проведений аналіз бази даних не дає можливості встановити патогенетичний механізм сприятливого впливу ТК. Вважається, що в патогенезі діабетичних мікро- та макро- васкулярних ускладнень бере участь посилений окисний стрес, а відповідно, потужні антиоксиданти можуть мати протекторний ефект щодо пізніх ускладнень діабету. Тому ТК як природний антиоксидант може пригнічувати притаманні діабетичній полінейропатії патологічні процеси (посилений окисний стрес, порушення мікроциркуляції, судинна дисфункція, перекисне окиснення ліпідів). Опубліковано також дані про сприятливий вплив ТК за діабетичної ретино- та нефропатії. Крім того, ТК може покращувати функцію ендотелію та глікемічний контроль, сприяти зниженню ваги, зменшувати вміст запальних маркерів і ліпідних показників. Мета-аналіз М. Акбарі та співавт. (2018) виявив, що лікування ТК асоціюється з покращенням гомеостазу глюкози та ліпідного профілю, крім вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

Хоча в цьому дослідженні застосування водночас і ТК, і симптоматичних засобів було критерієм виключення, з клінічного погляду поєднання патогенетично орієнтованої та симптоматичної терапії

може бути лікуванням вибору, особливо в осіб із тяжкими стадіями ДН; утім, доказова база комбінованої терапії обмежена.

## Висновки

Проведений ретроспективний аналіз бази даних виявив нижчі показники кардіо- та цереброваскулярної захворюваності, подій, пов'язаних із раковими пухлинами, та смертності в осіб із ДН, які отримували лікування патогенетично орієнтованою ТК, порівняно з пацієнтами, які отримували симптоматичну анальгетичну фармакотерапію. Автори вважають, що для підтвердження отриманих результатів потрібні подальші дослідження належного дизайну.

Jermendy G., Rokszi G., Fábán I., Kempler P., Wittmann I. Morbidity and mortality of patients with diabetic neuropathy treated with pathogenetically oriented alpha-lipoic acid versus symptomatic pharmacotherapies – a nationwide database analysis from Hungary. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2023; 201: 110734. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110734.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



# Берлітiон®

ТІОКОВА КИСЛОТА



*Відчуї* РІЗНИЦЮ

## ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ<sup>4</sup>

ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії<sup>1-3</sup>
- Широкий вибір доз та форм<sup>1-3</sup>
- Вироблено в Німеччині<sup>1-3</sup>



**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 БЕРЛІТОН® 300 ОД, БЕРЛІТОН® 600 ОД, БЕРЛІТОН® 600 КАПСУЛИ. **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 містять етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 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. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрату для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітiон® 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 Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препаратів БЕРЛІТОН® 300 ОД від 20.10.2021 №2272 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТОН® 600 ОД від 26.04.2018 №803 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТОН® 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021 №1994 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТОН® 300 ОД. 2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТОН® 600 ОД. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ. 4. Ametov AS and The SYDNEY Trial. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy are Improved with alpha-lipoic acid. *Diabetes Care* 2003; 26:3770-776.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»  
 Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**