



# Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА



## Відгук 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 БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ<sup>1-3</sup>. **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® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТХ 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 Берлітiон®300 ОД або 1 ампули Берлітiон® 600 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.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій реакцій, протипоказань, особливостей застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 №921 зі змінами від 18.10.2023 №1808 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 №803 зі змінами від 18.10.2023 №1808 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021 №1994 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. 4. Ametov AS and The SYDNEY Trial. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy are Improved with alpha-lipoic acid. Diabetes Care 2003, 26:3.770-776.

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



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



# Діабетична нейропатія, індукована лікуванням: оновлений огляд

**Діабетична нейропатія (ДН) являє собою одне з провідних ускладнень цукрового діабету (ЦД) і пов'язана з незадовільним глікемічним контролем (American Diabetes Association, 2022). Поширеність ДН серед осіб із ЦД становить близько 50% і є однаковою для ЦД 1 та 2 типів (Feldman E.L. et al., 2019). У 75% випадків спостерігається дистальна симетрична полінейропатія; інші форми зустрічаються рідше (Hicks C.W., Selvin E., 2019; Tran C. et al., 2015; Oh J., 2020).**

Однією з форм ДН є діабетична нейропатія, індукована лікуванням (ДНІЛ), – гостра нейропатія дрібних нервових волокон, яка провокується швидким досягненням глікемічного контролю, переважно в осіб із попереднім незадовільним контролем, та супроводжується больовим синдромом (Ferreira M. et al., 2021). Цей стан було вперше описано в 1933 р. у жінки із ЦД, у якої розвинувся інтенсивний печучий біль після початку інсулінотерапії. Стан пацієнтки покращився після призупинення застосування інсуліну і знову погіршився після відновлення інсулінотерапії. Лікарі вирішили, що це прояв алергічної реакції, і дали патології назву «інсуліновий неврит» (Sagavati C., 1933). Пізніше пропонувалися терміни «гостра больова нейропатія» та «діабетична нейропатична кахексія» (Ellenberg M., 1974; Archer A.G. et al., 1983).

Поняття ДНІЛ було введено у вжиток у 2010 р. Цей термін є адекватнішою назвою для зазначеного патологічного стану, оскільки дана нейропатія уражає пацієнтів із ЦД, які отримують інсулін та/або пероральні глюкозознижувальні препарати і навіть лікуються за допомогою суворої рестриктивної дієти, а нейропатія не завжди має больовий периферійний характер, іноді буває й автономною (Gibbons C.H., Freeman R., 2010).

В огляді J.E. Quiroz-Aldave та співавт. (2023) було проведено аналіз баз даних PubMed/Medline та Scielo за період 2005–2022 рр., до фінальної публікації включено 65 джерел на дану тему. Було з'ясовано, що ДНІЛ є поширенішою, ніж вважалося раніше. Так, поширеність цього стану серед осіб із ЦД на третинному рівні медичної допомоги становила 10,9% (Gibbons C.H., Freeman R., 2015). Середній вік пацієнтів із ДНІЛ становив 36,55 року; патологія дещо частіше зустрічалася в чоловіків, ніж у жінок (57,14% проти 42,86%), і при ЦД 1 типу, ніж у разі ЦД 2 типу (64,29% проти 35,71%). Середня тривалість діабету до розвитку ДНІЛ складала 4,9 року; 81% осіб із ДНІЛ лікувалися інсуліном, а 14,3% – лише пероральними глюкозознижувальними препаратами. В середньому зниження глікованого гемоглобіну (HbA1c) у пацієнтів із ДНІЛ дорівнювало 7,22% за 5,4 тижня. Повної чи майже повної ремісії вдавалося досягти в 60% випадків, часткової – у 38% випадків.

## Патогенез

Існує кілька гіпотез щодо патофізіологічного підґрунтя ДНІЛ. Одна з них пов'язана зі змінами мікроциркуляції, які виникають під час періодів гіперглікемії та не відновлюються так швидко, як коригується рівень глюкози крові. Цей механізм передбачає утворення артеріовенозних шунтів, що може призвести до відносно гіпоксії або ішемії ендоневр'ю. На користь цієї гіпотези свідчать зміни сітківки та нирок, які виникають одночасно (Tesfaye S. et al., 1996; Gibbons C.H., 2020; Rasmussen V.F. et al., 2022; Asbury A.K., Fields H.L., 1984). Інші гіпотези називають причиною апоптоз клітин у результаті відносного зниження рівня глюкози (Dabby R. et al., 2009; Varadharaju N. et al., 2019; Honma H. et al., 2003); частково регенерації аксонів при досягненні нормоглікемії, яка може зумовлювати ектопічну деполаризацію та біль (Hwang Y.T., Davies G., 2016; Asbury A.K., Fields H.L., 1984); імунну реакцію на інсулін (рис.) (Gibbons C.H., Freeman R., 2015; Wilson J.L. et al., 2003).

ДНІЛ слід відрізняти від гіпоглікемічної нейропатії, що теж виникає в осіб із ЦД, які приймають цукрознижувальні засоби. У разі останньої гіпоглікемічний стан призводить до дистальної аксонопатії внаслідок дисбалансу дегенерації та регенерації. У даному випадку аксони рухових нейронів є вразливішими до ураження, ніж сенсорні волокна (Mohseni S., 2001).

## Діагностика

Клінічними проявами ДНІЛ є печучий і колючий нейропатичний біль, який виникає раптово через 2–6 тиж після покращення глікемічного контролю. У разі значного зниження середніх рівнів глюкози може виникати і проксимальний, і дистальний біль, а за помірного зниження – лише дистальний (Gibbons C.H., 2017). У більшості пацієнтів одночасно або невдовзі після появи болю виникає автономна

дисфункція (ортостатична гіпотензія, синкопальні стани, відчуття раннього насичення, надмірне або знижене потовиділення, сексуальна дисфункція), тяжкість якої корелює зі зниженням середнього рівня глюкози (Gibbons C.H., Freeman R., 2015; Gibbons C.H., 2014; 2017).

Неврологічне обстеження зазвичай не виявляє змін, окрім алодинії та гіпералгезії. Нервове проведення теж є нормальним. У деяких осіб похилого віку можуть спостерігатися незначні ознаки попередньо наявної нейропатії: відсутність колінного рефлексу та дистальне зниження вібраційної чутливості (Gibbons C.H., Freeman R., 2010).

У 2015 р. було запропоновано три діагностичні критерії ДНІЛ (Gibbons C.H., Freeman R., 2015):

- зниження HbA1c  $\geq 2\%$  протягом 3 міс (або пропорційно еквівалентні показники);
- поява нейропатичного болю та/або автономної дисфункції протягом 8 тиж після зниження HbA1c;
- гострий початок нейропатичного болю (зростання на >3 бали за шкалою Лікєрта) та/або автономна дисфункція, що триває понад 2 тиж і є достатньо тяжкою для звернення по медичну допомогу.

Двома іншими важливими характеристиками, які асоціюються з ДНІЛ, є дуже високі рівні HbA1c (>10%) до початку лікування і дуже швидке досягнення глікемічного контролю (протягом кількох тижнів) після початку терапії (Gibbons C.H., Freeman R., 2015).

ДНІЛ необхідно диференціювати із синдромом Гієна – Барре, нейропатією дрібних нервових волокон, що підлягає лікуванню стероїдами, та несистемною васкулітною нейропатією.

Як допоміжний засіб в обстеженні пацієнтів із ДНІЛ може застосовуватися електронейроміографія, в ході якої можна виявити ознаки сенсорно-моторної полінейропатії. Однак нормальні результати цього обстеження не виключають діагнозу ДНІЛ. Золотим стандартом для діагностики нейропатії дрібних волокон є біопсія шкіри з визначенням інтраепідермальної щільності нервових волокон (Samakidou G. et al., 2021). Як альтернативу запропоновано застосовувати конфокальну мікроскопію рогівки (Papanas N., Ziegler D., 2015).

## Лікування

Декілька досліджень продемонстрували, що зменшення доз інсуліну може зменшувати біль (Gibbons C.H., Freeman R., 2015), але в таких випадках тривала гіперглікемія зумовлює ризик довгострокових ускладнень (Campos C. et al., 2012).

Оскільки провідною причиною звернення до лікаря є нейропатичний біль, основною метою лікування є його усунення, тому зазвичай призначаються ті ж препарати, що й для лікування звичайної ДН (Gibbons C.H., 2020). У деяких випадках больовий синдром при ДНІЛ є більш потужним, ніж при ДН, тому може бути потрібна дво- або трикомпонентна анальгетична терапія (Campos C. et al., 2012). Лікування може включати трициклічні антидепресанти, однак їх слід застосовувати з обережністю, оскільки їхні антихолінергічні побічні ефекти можуть посилити асоційовану з ДНІЛ ортостатичну гіпотензію (Gibbons C.H., 2020). Можуть також використовуватися прегабалін, габапентин і дулоксетин.

**Усі переваги лікування ТК здатен забезпечити відомий препарат Берлігтон («Берлін-Хемі АГ», Німеччина), який представлений у двох формах: ін'єкційній (600 Од у 24 мл) та в капсулах для перорального застосування (600 мг). Ін'єкційна форма дає можливість швидко досягти бажаного ефекту – покращення мікроциркуляції з полегшенням симптомів ДН, у т. ч. ДНІЛ, після чого доцільно перейти на пероральну форму, яку можна застосовувати необмежено довго. Враховуючи провідну роль порушень мікроциркуляції в розвитку ДНІЛ, для профілактики та лікування цього ускладнення ЦД варто застосовувати саме Берлігтон, який забезпечує нейропротекторний ефект завдяки антиоксидантній дії, покращенню ендотеліальної функції та посиленню кровообігу на капілярному рівні. Усунення гіпоксії/ішемії ендоневр'ю під впливом Берлігтону діє на патофізіологічне підґрунтя ДНІЛ, відновлюючи нормальне кровопостачання дрібних нервових волокон і протидіючи виникненню нейропатичного болю та порушень чутливості.**

Підготувала **Лариса Стрільчук**

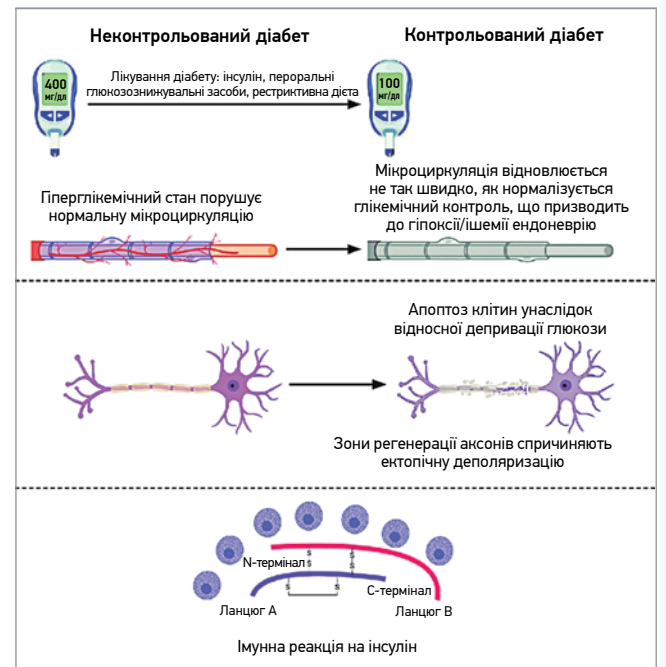


Рис. Запропоновані патофізіологічні механізми ДНІЛ

Золотим стандартом для довготривалого лікування ДН є тіоктова кислота (ТК), який властивий доведений позитивний вплив на мікроциркуляцію (Naak E. et al., 2000; Zharkikh E.V. et al., 2022). За даними Е. Наак та співавт. (2000), і пероральне (1200 мг/добу протягом 6 тиж), і внутрішньовенне (600 мг внутрішньовенно) застосування ТК покращувало капілярний кровоток за результатами відеокапіляроскопії нігтьового ложа. Пероральне вживання ТК достовірно зменшувало час до досягнення пікової капілярної швидкості кровотоку в умовах постоклюзійної гіперемії. Такий результат забезпечувало й внутрішньовенне введення препарату, що свідчить про швидке настання ефекту даного препарату. Автори дійшли висновку, що ТК значно покращує мікроциркуляцію в осіб із ЦД та ДН, збільшуючи перфузійний резерв. Даний ефект ТК є особливо важливим у лікуванні ДНІЛ, оскільки основним патогенетичним механізмом останньої визнано саме порушення мікроциркуляції.

Інше дослідження показало, що внутрішньовенне введення ТК (600 мг/добу протягом 3 тиж) пацієнтам із ЦД та ДН достовірно покращувало мікроциркуляторну відповідь на охолодження кінцівки, що проявлялося негайним зниженням швидкості капілярного кровотоку на 12,3% (до лікування цього не спостерігалось). Водночас лікування ТК достовірно зменшувало оцінку за шкалою симптомів нейропатії (NSS – neuropathy symptom score): з  $8,6 \pm 1,1$  до  $5,4 \pm 1,1$  бала,  $p < 0,01$ . Таким чином, застосування ТК покращує функціонування нейроваскулярної рефлекторної дуги в пацієнтів із ДН (Naak E. et al., 1999). Новітні експериментальні дослідження підтверджують, що ТК усуває ендотеліальну дисфункцію, протидіє старінню мікросудинного русла, відновлює механічну та температурну чутливість в умовах нейропатії (de Bengy A.F. et al., 2022). За даними метааналізу 10 досліджень за участю 1242 пацієнтів із діабетичною сенсорно-моторною периферійною нейропатією, застосування ТК покращувало стан пацієнтів за загальною шкалою симптомів, шкалою неврологічної інвалідації та загальною оцінкою задоволеності лікуванням. Слід зауважити, що покращення за загальною шкалою симптомів ДН мало дозозалежний характер, а це обумовлює потребу в тривалому застосуванні ТК (Hsieh R.Y. et al., 2023).

Наведені вище клінічні та експериментальні дослідження підтверджують доцільність застосування ТК для профілактики та патогенетичного лікування ДНІЛ.