



Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА



Відгук РІЗНИЦЮ

ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ⁴ ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

- 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® 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**

Альфа-ліпоєва кислота для лікування діабетичної периферичної нейропатії: позиція експертів у 2024 році

Постійне збільшення тягара цукрового діабету (ЦД) у всьому світі супроводжується поширенням його хронічних ускладнень, зокрема діабетичної нейропатії (ДН). Її найпоширенішою формою (75%) є дистальна симетрична полінейропатія, яку також називають діабетичною периферичною нейропатією (ДПН). ДПН уражає до 50% пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів, а також щонайменше 10% осіб із переддіабетом.

У червні 2024 року в журналі *Frontiers of Endocrinology* опубліковано міждисциплінарний консенсус щодо ведення пацієнтів із ДПН. Група експертів із 4 різних спеціальностей (ендокринологія, неврологія, внутрішня медицина, фізична медицина та реабілітація) проаналізувала наявні рекомендації, а також дані доказової медицини; крім того, проведено зустріч для пошуку консенсусної думки щодо концептуальних, клінічних та терапевтичних аспектів ДПН.

Зокрема, були детально розглянуті основні принципи лікування ДПН:

- 1 оптимальне лікування ЦД (інтенсивний глікемічний контроль, модифікація способу життя та багатофакторне зменшення ризиків);
 - 2 патогенетично орієнтована фармакотерапія з особливим акцентом на альфа-ліпоєвій кислоті (АЛК);
 - 3 симптоматичне полегшення болю при больовій ДПН.
- Особливе місце в сучасній парадигмі лікування ДПН посідає АЛК, ліцензована як лікарський засіб у багатьох країнах. Її унікальні антиоксидантні ефекти, спрямовані на патогенез ДПН, були ретельно досліджені в регіонах, де широко використовується АЛК, як-от Німеччина, Східна Європа та Далекий Схід. Нижче узагальнена консенсусна позиція експертів щодо ролі АЛК у лікуванні ДПН.

АЛК як патогенетично спрямований і хворобомодифікувальний засіб при ДПН

У разі ЦД унаслідок інгібування ключових гліколітичних ферментів активуються хибні метаболічні шляхи (поліоловий, гексозаміновий, шлях протеїнази С тощо), задіяні в розвитку ДПН. Усі ці шляхи зумовлюють посилення клітинного окисного стресу, спричиненого утворенням реактивних сполук кисню (РСК), а також зниженням антиоксидантного захисту. Саме тому АЛК вважається перспективною першою лінією антиоксидантної терапії ДПН. АЛК модифікує перебіг хвороби завдяки її здатності запобігати ранньому розвитку та прогресуванню ДПН шляхом здійснення прямого (гальмування утворення РСК) і непрямого (збільшення ендогенного антиоксиданту глутатіону) антиоксидантного ефекту, що згодом проявляється в помітному клінічному покращенні (рис.). Крім того, АЛК може бути ефективним агентом, спрямованим на патогенез, із погляду мікросудинної гіпотези ДПН, оскільки потенційно здатна знижувати рівень гомоцистеїну. АЛК зменшує індукований гіпергормональним стресом ендотеліальний ретикулум та окислення в ендотеліальних клітинах.

Клінічна ефективність: результати опорних досліджень та метааналізів

У дослідженні ALADIN II застосування АЛК (спочатку внутрішньовенно, а згодом перорально, впродовж 2 років) зумовило покращення функції рухових і сенсорних нервів (підвищення швидкості провідності) та полегшення симптомів нейропатії (Reljanovic M. et al., 1999). У дослідженні SYDNEY2 пероральне лікування 600 мг АЛК 1 р/день протягом 5 тиж поліпшило невропатичні симптоми (колючий/пекучий біль, парестезії, оніміння стоп уві сні) та неврологічний дефіцит при ДПН за шкалою оцінки симптомів, а також їхніх змін у разі нейропатії (NSC), шкалою оцінки порушень функцій за нейропатії (NIS) (Ziegler D. et al., 2006).

У метааналізі 3 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за участю пацієнтів із симптоматичною ДПН було показано, що режими терапії АЛК у дозі 600 мг перорально чи внутрішньовенно значно полегшують невропатичні симптоми (Mijnhout G.S. et al., 2012). Інший метааналіз 4 РКД (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN I за участю загалом 1258 пацієнтів) підтвердив, що 3 тижні терапії АЛК значно покращили загальну оцінку симптомів нейропатії (TSS; відносна різниця порівняно із плацебо – 24,1% зі значним впливом на біль, печіння й оніміння) та оцінку симптомів нейропатії у нижніх кінцівках (NIS-LL; відносна різниця порівняно із плацебо – 16,0% зі значним впливом на гомілковостопні рефлекси, відчуття уколу та дотику) (Ziegler D. et al., 2004).

За даними метааналізу 9 досліджень ДПН, пероральний прийом АЛК порівняно із плацебо сприяв покращенню оцінок NIS (м'язова слабкість, втрата рефлексів, відчуття тиску, дотику, вібрації, положення суглобів і рухів), NIS-LL (функція рухових нервів, рефлекси), NDS (ушкодження черепних нервів, сила м'язів, втрата рефлексів / відчуттів) на додату до полегшення симптомів нейропатії за TSS (Cassanego G. et al., 2022). Метааналіз у підгрупах виявив статистично значуще зменшення колючого



Рис. АЛК як агент, що модифікує захворювання: прямі та непрямі антиоксидантні ефекти щодо основних шляхів, залучених до патогенезу ДПН

болю, печіння, парестезії та оніміння в пацієнтів, які отримували АЛК, порівняно із плацебо. Отже, пероральне застосування АЛК було визнано оптимальним варіантом для лікування ДПН щодо покращення симптомів болю, моторики та функції нервів разом із відмінним профілем безпеки.

Довготривала терапія, досвід застосування АЛК у рутинній практиці

В дослідженні NATHAN I нейропатичний дефіцит покращився після 4 років лікування АЛК у пацієнтів із легкою або помірною (переважно безсимптомною) ДПН (Ziegler D. et al., 2011). За допомогою апостеріорного аналізу дослідження NATHAN I вдалося зрозуміти, який саме вплив мають різні початкові чинники на ефективність АЛК. Поліпшення та запобігання прогресуванню ДПН, за оцінками NIS-LL (Δ NIS-LL ≥ 2 бали), при застосуванні АЛК порівняно із плацебо впродовж 4 років було досягнуто переважно в чоловіків старшого віку з нижчим індексом маси тіла, нормальним артеріальним тиском, але вищим тягарем серцево-судинних захворювань в анамнезі, які отримували лікування інсуліном, мали більшу тривалість діабету та нейропатії, а також вищу стадію нейропатії (Ziegler D. et al., 2016). У висновках автори зазначили, що оптимальний контроль факторів ризику серцево-судинних захворювань може сприяти підвищенню ефективності АЛК у пацієнтів із вищим тягарем захворювання. Також експерти пов'язують ефективність АЛК з інтенсивнішим лікуванням ЦД. Вважається, що поганий контроль глікемії зумовлює вищу частоту та гірший прогноз макро- і мікросудинних ускладнень діабету. Без досягнення глікемічного контролю неможливо запобігти ускладненням, а також сповільнити прогресування в будь-якого хворого. Жоден із засобів, що використовуються для лікування нейропатії, не може запобігти ускладненням, доки зберігається гліколіпотоксичність.

АЛК (особливо її внутрішньовенна форма) також є ефективним засобом для полегшення невропатичного болю; вона навіть може скорочувати використання анагетиків (наприклад, прегабаліну, дулоксетину й тапедантолу). В реальній когорті 443 діабетичних хворих із хронічною больовою нейропатією отримували АЛК у дозі 600 мг 1 р/добу перорально протягом середнього періоду (5 років). Довгострокова терапія виявилася безпечною та ефективним варіантом лікування амбулаторних пацієнтів із ДПН у Німеччині (Ruessmann H.J., 2009). Слід зауважити, що припинення прийому АЛК після 5 років лікування спричинило рецидив симптомів через 2 тиж. За переходу від тривалого прийому АЛК на центральні анагетиками, як-от габапентин, пацієнти спостерігали підвищення частоти побічних ефектів, що потребувало більше амбулаторних візитів, щоденних витрат на лікування. Ці результати свідчать про те, що лікування ДПН має бути тривалим і безперервним (навіть у періоди відсутності симптомів), а також потребує призначення препаратів із патогенетичними властивостями, як-от АЛК (Ruessmann H.J., 2009).

Ретроспективний аналіз національної бази даних в Угорщині виявив нижчу частоту серцево-судинної та цереброваскулярної захворюваності (гострий інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізація щодо серцевої недостатності), а також онкологічних випадків, крім того, загальної смертності в пацієнтів із ДПН, котрі отримували патогенетично-орієнтовану АЛК, порівняно з тими, хто мав симптоматичну анагетичну фармакотерапію (Jermendy G. et al., 2023).

У метааналізі 24 РКД у пацієнтів із метаболічними захворюваннями було виявлено, що АЛК покращує гомеостаз глюкози (зниження рівня глюкози натще, інсуліну, індексу інсулінорезистентності НОМА-IR та глікованого гемоглобіну HbA_{1c}), а також ліпідний профіль (зниження тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності) (Akbari M. et al., 2018). Потенційні механізми, що лежать в основі здатності АЛК покращувати гомеостаз глюкози, продемонстровані в деяких експериментальних дослідженнях – здебільшого на основі АЛК-опосередкованого збільшення поглинання глюкози м'язами в тварин із ожирінням (Ghibu S. et al., 2009; Eason R.C. et al., 2002), стимуляції поглинання глюкози шляхом транслокації глюкозних транспортерів до плазматичної мембрани, збільшення фосфорилування тирозину субстрату рецептора інсуліну-1 (Konrad D. et al., 2001). Вплив АЛК на ДПН вважається більшим, якщо вона використовується як складова традиційного лікування ЦД 2 типу, тобто разом із метформіном, глімепіридом, інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера-2, аналогами ГПП-1.

Висновки

- АЛК є патогенетичною терапією першої лінії для лікування ДПН, що модифікує перебіг захворювання завдяки прямим та непрямим антиоксидантним ефектам.
- Ефективність АЛК при ДПН була послідовно продемонстрована в багатьох клінічних випробуваннях, дослідженнях в умовах реальної практики і метааналізах, які виявили покращення швидкості рухової та сенсорної нервової провідності, полегшення невропатичних симптомів.
- Об'єктивними індикаторами ефективності АЛК, окрім полегшення симптомів нейропатії, є вплив на різні неврологічні порушення (слабкість м'язів, втрата рефлексів, відчуття тиску, дотику, вібрації, положення суглобів і рухів).
- АЛК – корисне доповнення для покращення гомеостазу глюкози та ліпідного профілю при застосуванні разом із традиційним лікуванням ЦД 2 типу.
- Лікування ДПН має бути тривалим; навіть у періоди відсутності симптомів пацієнти потребують патогенетичної терапії, якою є АЛК. Доведена безпека й ефективність терапії з безперервним використанням АЛК упродовж 5 років.

Джерело: Atmaca A. et al. (2024). Expert opinion on screening, diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy: a multidisciplinary approach. *Front. Endocrinol.* 15: 1380929. doi: 10.3389/fendo.2024.1380929.

Реферативний огляд підготував Ігор Петренко

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні АЛК (тіоктова кислота) європейського виробництва представлена, зокрема, лінійкою препаратів Берлітрон® від компанії «Берлін-Хемі». Берлітрон® має статус лікарського засобу, показаний для лікування парестезій при ДН. Препарат доступний у двох лікарських формах (обидві виробляються в Німеччині). Одна капсула Берлітрон® 600 містить 600 мг тіоктової кислоти. Одна ампула Берлітрон® 300 ОД містить 12 мл концентрату для розчину для інфузій етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти, Берлітрон® 600 ОД – 24 мл розчину, який містить еквівалент 600 мг тіоктової кислоти. Такі дозування дозволяють підбирати оптимальний режим лікування для кожного пацієнта, а також проводити ступінчасту терапію. За інтенсивних парестезій рекомендується внутрішньовенне введення препарату в дозі від 12 (1 ампула 300 ОД) до 24 мл (2 ампули 300 ОД або 1 ампула 600 ОД) на добу. Таку терапію можна проводити в стаціонарі чи денній амбулаторії. Для подальшої терапії застосовують Берлітрон® 600 капсули в дозі 300-600 мг/добу.