



Відчуї 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, 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. Annetov 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

Ліпоєва кислота при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки

В усьому світі швидко зростає поширеність метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП), зокрема в коморбідності з цукровим діабетом (ЦД). Однак бракує ефективних ліків для лікування цього захворювання. Ліпоєва кислота (ЛК) – сполука з антиоксидантною, інсулін-сенсibiliзуювальною та протизапальною активністю – виявила здатність пригнічувати відкладення ліпідів у печінці. В цьому огляді представлено експериментальні й клінічні дослідження, в яких вивчалися механізми дії та можливості застосування ЛК для терапії жирової хвороби печінки.

МАСХП (альтернативні назви – неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатоз) – це хронічне захворювання печінки, що характеризується надмірним накопиченням жиру, інсулінорезистентністю, оксидативним стресом і запаленням. Патогенез МАСХП тісно пов'язаний з метаболічним синдромом і ЦД 2 типу. Порушення вуглеводно-ліпідного обміну при ЦД незворотно спричиняють патологічне відкладення жиру в гепатоцитах. Медична статистика це підтверджує: МАСХП зустрічається в 70-90% випадків на тлі ЦД 2 типу чи інсулінорезистентності [1]. Загалом $\approx 30\%$ населення світу страждає через неалкогольну жирову хворобу печінки. Це прогресувальне захворювання, яке без ефективного втручання може поступово перейти в неалкогольний стеатогепатит, фіброз, цироз і навіть рак печінки [2]. Саме тому дуже важливо активно запобігати жировій хворобі печінки, щоб покращити прогноз, навіть якщо пацієнт не має скарг і ще не виявляються ознаки порушення функцій печінки. Наразі спостерігається зростання кількості дослідницьких робіт, присвячених профілактиці та пом'якшенню наслідків МАСХП [3]. Експерименти надали вагомі докази ефективності різних природних речовин, як-от горець багатоквітковий (*Polygonum multiflorum*), полин однорічний (*Artemisia annua*), берберин і куркумін. Серед молекул-кандидатів на роль терапії МАСХП активно вивчається ЛК – дисульфідна сполука, що міститься в організмі людини та представлена на ринках різних країн як дієтична добавка-антиоксидант або як лікарський засіб для лікування ускладнень ЦД.

Механізми дії ЛК та точки впливу на патогенез МАСХП: доклінічні дані

ЛК, також відома як тіоктова кислота, функціонує у мітохондріях тваринних клітин як кофактор ферментів для нормального перебігу реакцій аеробного гліколізу, що забезпечує клітину енергією. Організм людини виробляє незначну кількість ЛК, але її недостатньо для забезпечення фізіологічних потреб, тому ЛК має надходити ззовні. В медичній практиці ЛК відома насамперед своїми антиоксидантними властивостями. Крім того, інтерес до ЛК зростає завдяки її протидіабетичним ефектам і здатності запобігати накопиченню жиру в печінці. В доклінічних дослідженнях ефекти ЛК вивчали на різних моделях МАСХП: на генетично модифікованих тваринах зі схильністю до ожиріння, на тваринах, які отримували дієти з дефіцитом холіну та метіоніну, надлишком жирів або фруктози, а також на моделі ЦД 2 типу [4]. Було показано, що ЛК покращує перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки шляхом модуляції різних молекулярних шляхів (рис.).

✓ **ЛК регулює метаболізм ліпідів у печінці.** ЛК активує шлях AMPK (протеїнкінази, активованої аденозинмонофосфатом). Активована AMPK пригнічує активність ацетил-КоА-карбоксилази (ACC), що стримує синтез жирних кислот [5]. Також ЛК підвищує експресію карнітин-пальмітоїлтрансферази (CPT-1), сприяючи β -окисленню жирних кислот і зменшуючи накопичення ліпідів у печінці. Крім того, ЛК може посилювати окислення жирних кислот, модулюючи сигнальний шлях PPAR α (α -рецептори, що активуються проліфератором пероксисом), що активується проліфератором пероксисом). Це група ядерних рецепторів, які функціонують як фактори транскрипції, що регулюють експресію певних генів. Зокрема,

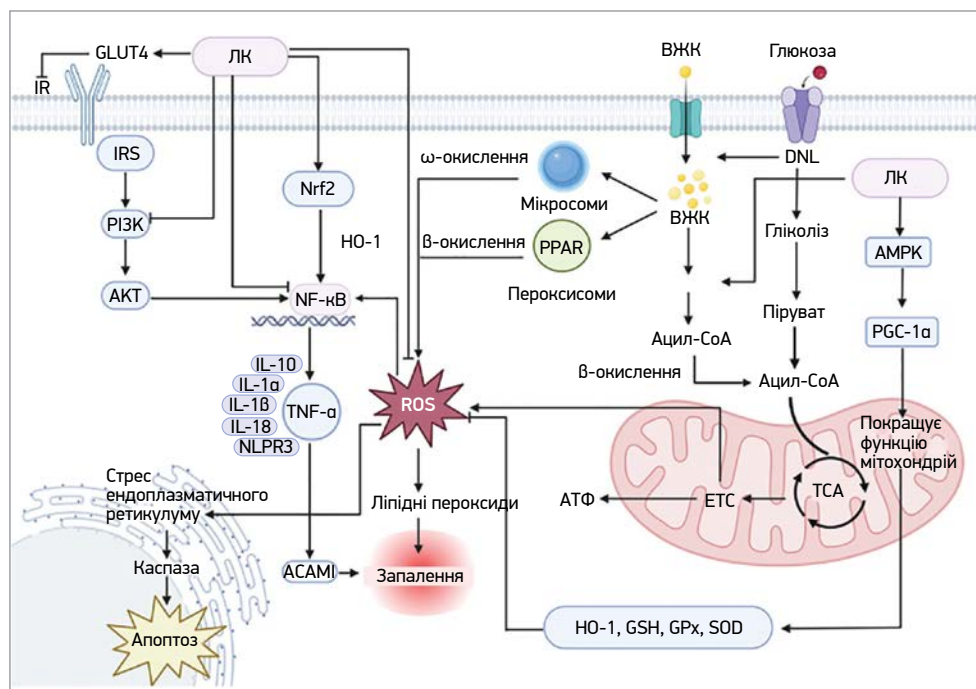


Рис. Точки впливу ЛК на патогенез МАСХП (адаптовано за Liu F. et al.) [4]

Примітки: ВЖК – вільні жирні кислоти; GLUT4 – транспортер глюкози 4 типу; DNL – ліпогенез de novo; IR – інсуліновий рецептор; IRS – субстрат інсулінового рецептора; PI3K – фосфоїнозитид-3-кіназа; AKT – протеїнкіназа B; NF- κ B – ядерний фактор транскрипції каппа B; AMPK – протеїнкіназа, що активується аденозинмонофосфатом; PPAR α – α -рецептори, що активуються пероксисомним проліфератором; Nrf2 (NFE 2L2) – nuclear factor, erythroid 2 like 2 – білок-активатор фосфопроєктинів; ACAM1 – молекули клітинної адгезії; ROS – реактивні сполуки кисню; АТФ – аденозинтрифосфат; TCA – цикл трикарбонових кислот (цикл Кребса); ETC – ланцюг транспорту електронів; HO-1 – гемоксигеназа; GSH – глутатіон; GPx – глутатіон-пероксидаза; SOD – супероксиддисмутаза.

активованій PPAR α індукуює експресію генів, пов'язаних з окисленням жирних кислот [6].

✓ **ЛК підвищує чутливість тканин до інсуліну.** Відомо, що інсулінорезистентність є ключовим фактором стеатозу. ЛК може полегшувати шлях сигналізації інсуліну через зменшення оксидативного стресу та запалення, оптимізуючи в такий спосіб внутрішньоклітинну сигналізацію інсуліну та знижуючи регуляцію генів, що беруть участь у синтезі ліпідів у печінці, як-от FASN (ген синтази жирних кислот). Окрім того, ЛК може підвищувати ефективність сигналізації інсуліну, регулюючи експресію та фосфорилування субстратів інсулінових рецепторів, що згодом зменшує синтез і зберігання ліпідів у печінці [7].

✓ **ЛК є регулятором енергетичного метаболізму.** В реакціях вуглеводного обміну ЛК бере участь у гліколізі та циклі трикарбонових кислот (цикл Кребса, цикл лимонної кислоти). Посилюючи енергетичний обмін, ЛК одночасно зменшує глюконеогенез (синтез глюкози з неуглеводних субстратів) і синтез ліпідів у печінці. Наприклад, ЛК регулює активність піруватдегідрогенази (PDH), сприяючи перетворенню пірувату в циклі лимонної кислоти та збільшуючи вироблення енергії [8].

✓ **ЛК чинить протизапальну дію через декілька шляхів.** Вона пригнічує активацію шляху ядерного фактора NF- κ B, зменшуючи вироблення прозапальних цитокінів, як-от інтерлейкіни IL-1 β , IL-6 та фактор некрозу пухлини (TNF) [9, 10]. Також ЛК модулює активацію інфламасом, наприклад, пригнічуючи збірку інфламасом NLRP3, що знижує вивільнення запальних цитокінів і зменшує вираженість запальних процесів у печінці. Крім того, ЛК модулює функцію імунних клітин. Вона пригнічує активацію та інфільтрацію макрофагів, зменшуючи вивільнення медіаторів запалення та покращуючи імунне мікросередовище печінки. Пригнічуючи диференціацію клітин Th17, ЛК балансує імунну відповідь та пом'якшує запальне ураження печінки [11].

Клінічні дослідження ЛК у лікуванні пацієнтів із МАСХП

Н. Tutunchi та співавт. [12] в рандомізованому контрольованому дослідженні оцінили вплив ЛК у дозі 1200 мг/день курсом 8 тиж на метаболічні параметри і функцію печінки в 92 пацієнтів з ожирінням та МАСХП. Автори спостерігали статистично значуще покращення антропометричних показників, метаболічних параметрів (тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності), маркерів ураження гепатоцитів (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази), а також зменшення ступеня стеатозу печінки. Встановлений показник NNT (Number Needed to Treat) 2,2 для ЛК щодо зниження стеатозу печінки на 1 ступінь.

S. Hosseinpour-Arjmand і співавт. [13] у рандомізованому контрольованому дослідженні з подвійним засліпленням оцінили вплив прийому ЛК у дозі 1200 мг/день протягом 12 тиж на ферменти печінки та маркери запалення в пацієнтів із неалкогольним стеатозом печінки й ожирінням. Загалом дослідження завершили 45 пацієнтів (група ЛК=23; група плацебо=22). Внаслідок застосування ЛК суттєво покращилися рівні адипонектину та IL-6 у сироватці крові порівняно із групою плацебо, проте ці зміни не супроводжувалися

статистично значущими відмінностями в рівнях ферментів і вираженості стеатозу печінки. В наступній публікації результатів свого дослідження [14] автори зазначили, що суплементція ЛК зумовила значуще зниження рівня інсуліну в сироватці крові ($13,4 \pm 5,4$ проти $18,1 \pm 8,6$; $p=0,019$) та тригліцеридів ($146,9 \pm 60,6$ проти $186,3 \pm 54,2$; $p=0,037$) порівняно із групою плацебо. Крім того, кількісний індекс перевірки чутливості до інсуліну (QUICKI) значно збільшився в групі ЛК порівняно із плацебо ($0,329 \pm 0,025$ проти $0,317 \pm 0,020$; $p=0,033$). Автори дійшли висновку, що пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки можуть отримати користь від приймання ЛК – щонайменше частково завдяки підвищенню чутливості до інсуліну та покращенню ліпідного профілю.

У подвійно сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні А. Rahmanabadi та співавт. [15] 50 пацієнтів із неалкогольним стеатозом печінки були рандомізовані для щоденного прийому 2 капсул по 600 мг ЛК або 2 капсул плацебо протягом 12 тиж. У результаті автори спостерігали в групі ЛК статистично значуще підвищення індексу чутливості до інсуліну QUICKI, рівня адипонектину в сироватці крові та співвідношення адипонектину до лептину порівняно із плацебо.

М. Ebrahimi-Mameghani та співавт. [16] у плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні вивчали вплив ЛК (1200 мг/день) на метаболічні та запальні маркери: фетун-А, сиртуїн-1 (SIRT-1), цитокератин-18 (CK-18), а також на стеатоз печінки в пацієнтів із МАСХП. У групі ЛК спостерігалося статистично значуще зниження індексу інсулінорезистентності (HOMA-IR), рівнів інсуліну та фетуну-А в сироватці крові порівняно із групою плацебо. Крім того, ЛК була значно ефективнішою, ніж плацебо, в зменшенні стеатозу печінки щонайменше на 1 ступінь.

У плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні F. Amirkhizi та співавт. [17] підтвердили вплив ЛК на маркери оксидативного стресу в пацієнтів із МАСХП та ожирінням. У своєму висновку автори рекомендують розглянути ЛК як допоміжну терапію для запобігання прогресуванню МАСХП.

У деяких дослідженнях вивчалася комбінована терапія пацієнтів МАСХП із включенням ЛК. Наприклад, V. Gianturco та співавт. показали, що комбінація ЛК (400 мг/день) з урсодезоксихолевою кислотою (300 мг/день) протягом 12 міс була безпечною, знижувала рівні АСТ, АЛТ і ГГТ, а також зменшувала показник фіброзу печінки. Цей ефект був особливо помітним в осіб, які додержувалися низькокалорійної дієти [18]. У багаторічному дослідженні в Румунії проходить випробування потрійної антиоксидантної формули, що включає силімарин, органічний селен і ЛК. Попередні результати, отримані в популяції >1700 пацієнтів, свідчать про покращення перебігу хронічних захворювань печінки під впливом експериментальної терапії [19].

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Liu F., Lv J., Chen Y., Wang L., Liu Z., Li X. Lipoic acid in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a review. *Nutr Metab (Lond)*. 2025 Jun 7; 22 (1): 56. doi: 10.1186/s12986-025-00954-9.

Реферативний огляд підготував
Ігор Петренко

ДОВІДКА «ЗУ»

Берлітрон® від компанії «Берлін-Хемі» добре відомий в Україні як препарат ЛК фармацевтичної якості. Берлітрон® зареєстрований як лікарський засіб для лікування діабетичної полінейропатії та доступний у двох формах – м'яких капсулах для перорального прийому й розчині для інфузій. Опубліковані за останні 5 років контрольовані клінічні дослідження, представлені в огляді, надають додатковий аргумент для призначення препарату Берлітрон® пацієнтам із діабетичною нейропатією. Жирова хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією, є не лише ще одним проявом діабету, а й субстратом для його подальшого прогресування і розвитку низки ускладнень. Застосування ЛК як допоміжного засобу корекції вуглеводно-ліпідного обміну й антиоксидантного захисту тепер обґрунтовано не лише патогенетично, а й клінічними даними, які засвідчили, що ЛК сприяє профілактиці та полегшенню перебігу МАСХП.