

**Передплата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «Укріошми»!  
За передплатними індексами:**

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

**37632**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

**37633**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

**37631**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

**37639**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРІЯ, АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ»

**37638**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

**49561**

НАШ САЙТ:

**www.health-ua.com**

Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день

## Различия в безопасности кислоты:

Одним из немногих лекарственных средств для патогенетической терапии диабетической нейропатии и ряда других осложнений сахарного диабета, обладающим доказанной эффективностью, является тиоктовая, или  $\alpha$ -липоевая, кислота. Ее эффективность и безопасность были подтверждены в целом ряде многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (ALADIN I, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, NATHAN, DECAN, SYDNEY). Однако в некоторых публикациях, посвященных возможности применения  $\alpha$ -липоевой кислоты в эндокринологической практике, встречаются утверждения о том, что соли этого вещества (меглюминовая или трометамоловая) характеризуются более высоким профилем безопасности и/или лучшей переносимостью по сравнению с другими (например, этилендиаминовой). Имеют ли данные утверждения доказательную базу или же это только маркетинговый ход некоторых фармацевтических компаний? За разъяснениями мы обратились к заведующему кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, члену президиума рабочей группы по изучению диабетической нейропатии Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, члену-корреспонденту НАМН Украины, доктору медицинских наук, профессору Борису Никитичу Маньковскому.

– Почему для парентерального введения используют  $\alpha$ -липоевую кислоту в виде солей?

– Тиоктовая кислота – липофильное, малорастворимое в воде соединение, поэтому инъекционные лекарственные формы выпускаются в виде водорастворимых солей – этилендиаминовой, трометамоловой, меглюминовой.

– Какие данные позволили говорить об отличиях в профиле безопасности и переносимости разных солей  $\alpha$ -липоевой кислоты?

– Единственное клиническое исследование по сравнению различных солей  $\alpha$ -липоевой кислоты было опубликовано достаточно давно (Rosak et al., 1994), и оно имеет, на наш взгляд, ряд ограничений. Одно из них – это малый объем выборки (n=15), что с позиций современных подходов к доказательной медицине уже выглядит неубедительно. Также необходимо отметить, что в данном исследовании были получены некоторые отличия в переносимости различных солей  $\alpha$ -липоевой кислоты, но не в профиле системной безопасности. Ни у одного участника исследования не было отмечено нежелательное системное действие, как и местные побочные реакции, которые могли быть расценены как серьезные или требовали проведения медицинских мероприятий. В то же время применение этилендиаминовой соли  $\alpha$ -липоевой кислоты в этом исследовании сопровождалось большей частотой местных нежелательных реакций (болезненности во время инфузии, покраснения кожи), чем использование трометамоловой соли. Справедливым будет отметить, что все местные нежелательные реакции, наблюдавшиеся в этом исследовании, были незначительными.

Однако упускается из виду один важный момент – сравниваемые в этом исследовании препараты  $\alpha$ -липоевой кислоты отличались не только солью, но и другими компонентами. В препарате этилендиаминовой соли  $\alpha$ -липоевой кислоты также содержался бензиловый спирт, в то время как в препарате трометамоловой соли использовали более безопасный растворитель и консервант – пропиленгликоль.

Бензиловый спирт – это вещество, хорошо известное широким спектром и высокой частотой нежелательных реакций при парентеральном применении, среди которых ведущее место занимают реакции гиперчувствительности (местные и генерализованные); также при его использовании у отдельных категорий пациентов могут отмечаться нарушения дыхания, вазодилатация, гипотензия, расстройство со стороны центральной нервной системы и др. (В.В. Корпачев, М.И. Борщевская, 2005).

Поскольку нежелательные реакции бензилового спирта очень похожи на те, которые приписываются этилендиамину, а также учитывая малый объем выборки и то, что препараты отличались и другими важными вспомогательными компонентами, проведенное Rosak et al. исследование не позволяет сделать вывод о том, какая соль  $\alpha$ -липоевой кислоты лучше переносится.

– Имеются ли данные с более высокой степенью доказательности о преимуществах одной соли  $\alpha$ -липоевой кислоты над другими?

– До настоящего времени хорошо спланированные, качественные исследования с высокой степенью доказательности (IA), посвященные сравнению эффективности и безопасности различных солей  $\alpha$ -липоевой кислоты, не проведены. Исходя из этого, для нас, клиницистов, важным является анализ клинического опыта применения препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты в практике лечения пациентов с диабетической нейропатией.

– Имеются ли ограничения по применению каких-либо солей  $\alpha$ -липоевой кислоты в развитых странах?

– В странах Европы и Северной Америки врачи без ограничений применяют весь спектр инъекционных препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты. В Германии, например, среди форм для парентерального введения наиболее широко распространенными являются препараты этилендиаминовой соли  $\alpha$ -липоевой кислоты. И только три препарата содержат другие соли тиоктовой кислоты – меглюминовую или трометамоловую.

Регуляторный орган Германии, координирующий обращение лекарственных средств (Федеральный институт по лекарственным препаратам и медицинским продуктам, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), считает все три соли одинаково приемлемыми для использования в клинической практике.

Кроме того, в октябре 2010 года ведущие немецкие специалисты в области диабетологии, неврологии и внутренней медицины (профессора U. Borchard, J. Schulz, B. Weisser, W.-D. Muller, G. Linss, M.O. Weiskert) представили медицинской общественности экспертное заключение по применению препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты в клинической практике. В этом документе не только отмечается высокая клиническая эффективность этого действующего вещества, но и подчеркивается отсутствие достоверных различий по местной и общей (системной) переносимости трех солей  $\alpha$ -липоевой кислоты – этилендиаминовой, меглюминовой и трометамоловой.

# и переносимости инъекционных препаратов альфа-липоевой миф или реальность?



Б.Н. Маньковский

— Проводились ли в нашей стране исследования по изучению эффективности и безопасности препаратов на основе этилендиаминовой соли  $\alpha$ -липоевой кислоты?

— Одним из наиболее широко применяемых препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты в нашей стране является Берлитион немецкой фармацевтической компании «Берлин Хеми АГ», парентеральная форма которого как раз и содержит этилендиаминовую соль тиоктовой кислоты. В его состав также входит пропиленгликоль, а не бензиловый спирт, о котором мы уже говорили ранее.

На базе ведущих клиник Украины изучена не только эффективность Берлитиона при сахарном диабете 2 типа и его осложнениях, в частности при диабетической нейропатии, но и безопасность этого препарата.

Исследование профиля безопасности препарата Берлитион 300 ЕД (инфузионное внутривенное и пероральное применение в дозе до 600 мг/сут) проводилось Государственным фармакологическим центром Министерства здравоохранения Украины с января по июль 2006 года в трех клинических центрах разных регионов Украины (Львова, Луганска, Днепропетровска) и включало 413 пациентов с диабетической полинейропатией, гепатитами (токсическим и вирусным) и жировым гепатозом. В этом исследовании была отмечена высокая эффективность и безопасность препарата у указанных категорий больных:

— у больных сахарным диабетом наблюдалось улучшение детоксикационной функции печени, применение препарата существенно не влияло на белково-синтетическую функцию;

— использование препарата в составе комплексной фармакотерапии у больных диабетической нейропатией и жировым гепатозом не сопровождалось развитием серьезных нежелательных реакций;

— зарегистрированные побочные реакции (местные — 1,37%, со стороны центральной нервной системы — 1,33%, желудочно-кишечного тракта — 0,22%, кожного покрова — 0,22%) были прогнозируемыми и незначительными, не требовали отмены препарата или изменения режима дозирования.

Оценка соотношения объема назначений препарата Берлитион в 2005-2006 гг. и количества зарегистрированных нежелательных реакций за тот же период времени показала соответствие их частоты критериям ВОЗ, что позволило Государственному фармакологическому центру МЗ Украины рекомендовать дальнейшее медицинское применение этого препарата в нашей стране.

Важным показателем является и тот факт, что при очень широком применении Берлитиона о развитии серьезных нежелательных реакций на фоне терапии этим препаратом не сообщалось. Так, мировой опыт применения препарата

Берлитион за период с 2005 до ноября 2007 года составил около 108 млн пациенто-дней (этот показатель рассчитан с учетом количества проданных упаковок препарата и его средней терапевтической суточной дозы 600 мг), и за это время не было зафиксировано ни одного случая серьезного побочного эффекта (в том числе и в нашей стране согласно данным Государственного фармакологического центра МЗ Украины).

Недавно в Украине завершилось масштабное клиническое исследование, посвященное изучению эффективности

и безопасности препарата Берлитион. Это многоцентровое наблюдательное проспективное нерандомизированное исследование START (Study of Thiocetic Acid in Real clinical practice for Treatment of diabetic neuropathy), в котором приняли участие более 1,5 тыс. пациентов. В этом клиническом испытании также не было зафиксировано ни одного случая тяжелых нежелательных реакций. Частота местных реакций (болезненного введения) составила 1,2%, при этом во всех случаях они были связаны с нарушением техники и скорости введения препарата.

Таким образом, серьезных оснований для беспокойства относительно безопасности использования этилендиаминовой соли  $\alpha$ -липоевой кислоты, в частности препарата Берлитион, в настоящее время нет. Соответственно, к разговорам о преимуществах одной соли тиоктовой кислоты над другой необходимо, на наш взгляд, относиться с большой долей критики.

Дополнительные материалы предоставлены компанией «Берлин Хеми АГ».

Подготовила Наталья Мищенко



## Экспертное заключение по применению $\alpha$ -липоевой кислоты

### Experten zu alpha-Liponsäure

**Einleitung:** Alpha-Liponsäure (Ethylendiaminsalz in z. B. Berlithion) ist ein nicht verschreibungspflichtiges Präparat gegen Neuropathien unterschiedlicher Genese mit dem Indikationsschwerpunkt diabetische Polyneuropathie. Häufig entsteht eine diabetische Polyneuropathie durch hohe Blutzuckerwerte bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus. Der Wirkstoff ist ein effektiver Radikalfänger und kann die Progression der Nervenschädigung und damit Missempfindungen und Schmerzen reduzieren und besitzt neuroprotektive Eigenschaften.

**Wirkstoff:** Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) führt in der Fachinformation die 3 Salze der alpha-Liponsäure (Ethylendiaminsalz, Megluminsalz und Trometamolsalz) nebeneinander auf. Alle Substanzen sind gleichermaßen in Deutschland zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie zugelassen. Präferenzen beschreibt das BfArM nicht.

**Therapie:** Da es sich bei der diabetischen Polyneuropathie um eine chronische Erkrankung handelt, kann eine Dauertherapie notwendig sein. Die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika kann durch alpha-Liponsäure verstärkt werden. Daher ist insbesondere bei einer Neueinstellung eine engmaschige Blutzuckerkontrolle notwendig.

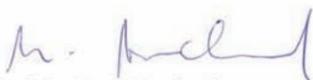
**Evidenz:** Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit der alpha-Liponsäure bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie (600 mg/d i. v. für 3 Wochen) kommt zu dem Ergebnis, dass sowohl Positiv- wie Negativsymptome klinisch relevant gebessert werden können<sup>(1)</sup>. Eine umfangreiche Studie konnte ebenfalls einen positiven Effekt von 600 mg/d p. o. über 5 Wochen nachweisen<sup>(2)</sup>.

**Unerwünschte Wirkung:** Keine signifikanten Unterschiede der lokalen und allgemeinen Verträglichkeit wurden zwischen den drei Salzen (Ethylendiaminsalz, Megluminsalz und Trometamolsalz) der Thiocetsäure gefunden.

**Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie:** Aufgrund des minimalen Nebenwirkungsprofils sind bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie die i. v. Gabe und eine orale Gabe von alpha-Liponsäure zur Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie gerechtfertigt.

#### Literatur:

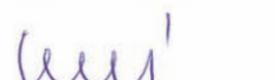
- Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med 2004;21(2):114-121.
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. Diabetes Care 2006;29(11): 2365-2370.

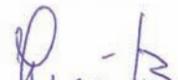
  
Prof. Dr. Dr. U. Borchard  
(Präsident Europ. AG Diabetologie)

  
Prof. Dr. J. Schulz  
(Präsident, Europ. Ges. für Präventivmedizin)

  
Prof. Dr. B. Weisser  
(Internist, Universität Kiel)

  
Prof. Dr. W.-D. Möller  
(Neurologe, Beirat H. G. Creutzfeldt-Institut)

  
Hon. Ass. Prof. M. O. Weickert  
(Diabetologe, Universität Warwick)

  
Prof. Dr. G. Linß  
(Internist, Akad. Lehrkrankenhaus Charité Berlin)



#### Präsident:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.  
Ulrich Borchard  
Düsseldorf, Germany

#### 1. Vizepräsident:

Prof. Dr. med.  
Stephan Martin  
Düsseldorf, Germany

#### 2. Vizepräsident:

Hon. Ass. Prof.  
Martin O. Weickert  
Coventry, United Kingdom

#### Anschrift:

Europäische  
Arbeitsgemeinschaft  
Diabetologie  
Herrn Prof. Dr. Dr. Borchard  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf

#### Действующее вещество.

Федеральный институт лекарственных средств и устройств медицинского назначения (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) Германии в краткой характеристике лекарственного средства перечисляет все три соли  $\alpha$ -липоевой кислоты (этилендиаминовую, меглюминовую и трометамоловую). Все соли одобрены в Германии для лечения диабетической полинейропатии. BfArM не указывает на то, что какой-либо соли следует отдавать предпочтение.

**Нежелательные реакции.** Не обнаружены достоверные различия в отношении местной и общей переносимости между тремя солями  $\alpha$ -липоевой кислоты (этилендиаминовой, меглюминовой и трометамоловой).