

# Тіоктова кислота при цукровому діабеті: лікування полінейропатії та не тільки

Сучасні можливості патогенетичного лікування діабетичної полінейропатії (ДПН) досить обмежені: препарати з адекватною доказовою базою, без перебільшень, можна перерахувати на пальцях однієї руки. Серед них безумовним лідером є тіоктова кислота, котра має солідне патофізіологічне обґрунтування та потужну доказову базу ефективності й безпеки. Ба більше, тіоктова кислота чинить низку корисних додаткових ефектів, тому заслуговує на максимально широке застосування при цукровому діабеті (ЦД). Огляд найновіших наукових даних щодо тіоктової кислоти та практичні міркування стосовно оптимального способу її застосування під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) пропонуємо до уваги читачів.

### Актуальність проблеми ДПН: нехтувати неможливо

ДПН є найчастішим хронічним ускладненням ЦД 1 та 2 типів. Свіжі дані щодо розповсюдженості ДПН було опубліковано торік німецькими дослідниками (Pfanckuche A. et al., 2020; рис.). За їхніми даними, загальна поширеність ДПН серед хворих на ЦД перевищує 40%, при цьому пацієнти з ЦД 2 типу страждають на зазначене ускладнення частіше, ніж хворі на ЦД 1 типу (42,2% та 29,1% відповідно). Поширеність ДПН зростає з віком і тривалістю діабету, але в осіб із ЦД 2 типу її досить часто (35% випадків) виявляють уже на момент встановлення діагнозу діабету. У пацієнтів із ЦД 1 типу основними факторами ризику розвитку ДПН є старший вік і тяжкі епізоди гіпоглікемії в анамнезі, у хворих на ЦД 2 типу – старший вік і несприятливий кардіометаболічний профіль (ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія тощо). Частота інших судинних ускладнень ЦД тісно корелює з частотою ДПН.

Окрім надзвичайно високої поширеності, актуальність ДПН зумовлена також украй негативним впливом на якість життя пацієнта. Нейропатичний біль і парестезії, що часто супроводжують ДПН, виснажують пацієнтів, призводять до розвитку депресії та зловживання знеболювальними засобами. Водночас таке ускладнення, як синдром діабетичної стопи, не лише є інвалідизуючим патологічним станом, а й несе пряму загрозу життю пацієнта. Крім того, ДПН асоціюється з ризиком розвитку безбольової форми інфаркту міокарда, фатальних аритмій й інших загрозливих для життя ускладнень. У підсумку ДПН призводить до зниження/втрапи працездатності, скорочення тривалості життя та колосальних економічних витрат (Boulton A., 2014; Bowling F. et al., 2015; Tesfaye S. et al., 2005; Tesfaye S. et al., 2011). На жаль, зворотний розвиток ураження нервів при ДПН практично неможливий, тому необхідність профілактики, своєчасного й адекватного лікування цього ускладнення не викликає сумнівів.

### Тіоктова кислота – потужний антиоксидант

Похідне тіоктової кислоти – ліпоїл-лізин (його ще називають зв'язаною тіоктовою кислотою) – є ендогенною сполукою в організмі людини та слугує кофактором для низки ферментів.

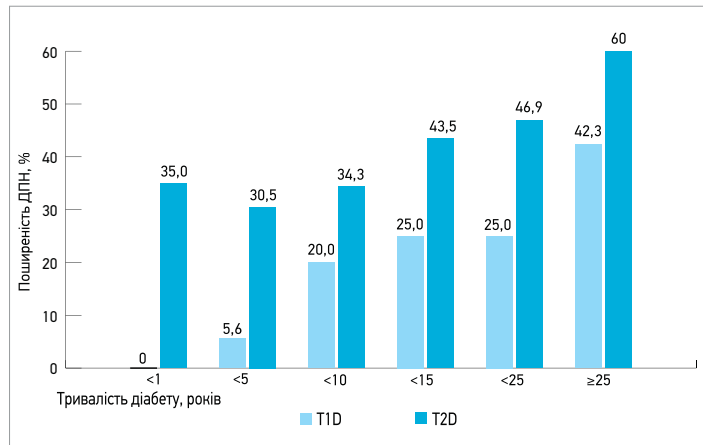


Рис. Поширеність ДПН у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів залежно від тривалості діабету

Адекватний рівень цієї сполуки необхідний для нормального вуглеводного, білкового, ліпідного й енергетичного обміну. Проте за низки патологічних умов ендогенне утворення ліпоїл-ферментів знижується, що потребує додаткового прийому тіоктової кислоти.

Утім, найбільше терапевтичний ефект тіоктової кислоти при ДПН пояснюється її антиоксидантними властивостями, адже добре відомо, що окислювальний стрес відіграє ключову роль у патогенезі цього діабетичного ускладнення. Тіоктова кислота є потужним прямим антиоксидантом, який безпосередньо інактивує вільні радикали, потенціює дію інших ендогенних антиоксидантів, таких як глутатіон, вітаміни С та Е, а також є хелатором металів.

До важливих властивостей тіоктової кислоти відносять протизапальний й імунomodulatory ефекти, підвищення чутливості до інсуліну, інгібування утворення кінцевих продуктів посиленого глікування, підтримання NO-опосередкованої вазодилатації (Hu Q.-F., Sun A.-J., 2020; Kaczor T., 2020).

### Ефективність тіоктової кислоти в лікуванні ДПН: доказів достатньо

Як уже зазначалося, тіоктова кислота є одним з основних засобів патогенетичної терапії ДПН. Лікарям, які ведуть пацієнтів із ЦД, добре відомі контрольовані клінічні дослідження ALADIN, SYDNEY, NATHAN, ORPIL, DEKAN та ін., що чітко продемонстрували ефективність тіоктової кислоти при ДПН у великих вибірках.

У деяких із цих випробувань тіоктова кислота показала здатність

зменшувати не лише позитивну симптоматику (біль і парестезії), а й неврологічний дефіцит. Метааналіз D. Ziegler і співавт. (2004), що об'єднав чотири дослідження (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) за участю загалом 1258 пацієнтів, виявив поліпшення показника NIS-LL (шкала оцінки неврологічного дефіциту) на 16% порівняно з плацебо всього через 3 тиж терапії тіоктовою кислотою (в дозі 600 мг/добу внутрішньовенно).

У метааналізі G.S. Mijnhout і співавт. (2012) було підтверджено високу ефективність як парентеральної, так і пероральної форми тіоктової кислоти в зменшенні симптомів ДПН (-1,78 бала за шкалою TSS;  $p=0,00001$  та -2,81 бала за шкалою TSS;  $p=0,0001$  відповідно).

У свіжому систематичному огляді N. Sakici та співавт. (2016) зазначають, що тіоктова кислота, опіоїди, ботулотоксин А, мексидол, рефлексотерапія й тайський масаж мають сприятливий вплив на перебіг ДПН нижніх кінцівок. Водночас ці науковці визнають, що з-поміж перелічених засобів лише тіоктова кислота має надійні докази.

До скарбнички доказової бази тіоктової кислоти нещодавно додалося рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження M. R. El-Nahas і співавт. (2020). Вони оцінювали ефективність перорального прийому 600 мг тіоктової кислоти двічі на день протягом 6 міс у лікуванні 200 пацієнтів із ДПН. Хворі, котрі отримували тіоктову кислоту, досягли значно кращих результатів майже за всіма кінцевими точками (інтенсивність больового синдрому, позитивні неврологічні симптоми, неврологічний дефіцит, вібраційна чутливість).

### Безпека тіоктової кислоти: жодних підстав для хвилювання

Восени 2020 року F. Fogacci та співавт. було опубліковано систематичний огляд і метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, присвячений оцінці безпеки тіоктової кислоти. Критеріями виключення були відсутність рандомізації для розподілу лікування, відсутність групи плацебо, відсутність достатньої інформації про поширеність і характер побічних явищ. До аналізу увійшло 71 дослідження за участю загальною 4749 пацієнтів. Прийнятні дослідження були опубліковані в період між 1982 і 2020 роками та проводилися в різних країнах на всіх континентах. Тривалість спостереження становила від 8 днів до 4 років. У включених до аналізу випробуваннях було протестовано кілька схем застосування тіоктової кислоти. Якість доказів була визнана високою.

Метааналіз показав, що прийом тіоктової кислоти не асоціювався з підвищеним ризиком будь-яких небажаних явищ:

- з боку шлунково-кишкового тракту (BP 1,32; 95% ДІ від 0,97 до 1,78;  $p=0,073$ ;  $I^2=0\%$ );
- з боку серцево-судинної системи (BP 1,25; 95% ДІ від 0,84 до 1,85;  $p=0,276$ ;  $I^2=15,8\%$ );
- з боку опорно-рухового апарату (BP 0,76; 95% ДІ від 0,22 до 2,64;  $p=0,666$ ;  $I^2=0\%$ );
- з боку нервової системи (BP 1,53; 95% ДІ від 0,88 до 2,63;  $p=0,129$ ;  $I^2=0\%$ );
- психічних розладів (BP 1,13; 95% ДІ від 0,64 до 1,99;  $p=0,668$ ;  $I^2=0\%$ );
- шкірних проявів (BP 1,13; 95% ДІ від 0,82 до 1,56;  $p=0,469$ ;  $I^2=33,6\%$ );
- інфекцій (BP 0,93; 95% ДІ від 0,18 до 4,65;  $p=0,925$ ;  $I^2=0\%$ );
- госпіталізації (BP 5,66; 95% ДІ від 0,64 до 49,85;  $p=0,119$ ;  $I^2=0\%$ );
- смерті (BP 0,56; 95% ДІ від 0,21 до 1,48;  $p=0,242$ ;  $I^2=0\%$ ).

Підгруповий аналіз у різних категоріях пацієнтів також не дав підстав для сумнівів щодо безпеки.

Автори дійшли висновку, що прийом тіоктової кислоти цілком безпечний, у тому числі в таких підгрупах пацієнтів, як вагітні, діти та підлітки, курці, особи з діабетом, серцево-судинними, неврологічними та ревматичними захворюваннями, тяжкою нирковою недостатністю.

### Тіоктова кислота в лікуванні пацієнтів із діабетом: не тільки терапія ДПН

Той факт, що тіоктова кислота є потужним антиоксидантом, визначає її широкий терапевтичний потенціал, адже окислювальний стрес – важлива ланка патогенезу великої кількості захворювань.

Свій огляд літератури, виконаний Q.-F. Hu й A.-J. Sun (2020), був присвячений

кардіопротекторним властивостям тіоктової кислоти. Автори зазначають, що завдяки антиоксидантним і протизапальним властивостям тіоктова кислота може зменшувати ендотеліальну дисфункцію, уповільнювати атеросклеротичний процес, захищати міокард в умовах ішемії та реперфузійної травми, а також знижувати артеріальний тиск при гіпертензії.

Досить давно дослідження *in vitro* показали, що тіоктова кислота здатна покращувати чутливість до інсуліну. Згодом у низці клінічних досліджень була доведена її ефективність у покращенні вуглеводного та ліпідного обміну. Результати цих випробувань підсумовані М. Akbari та співавт. у систематичному огляді та метааналізі (2018). До аналізу було включено 24 рандомізовані контрольовані дослідження. Автори встановили, що прийом тіоктової кислоти пацієнтами з метаболічними захворюваннями суттєво знижував рівні глюкози натще ( $p=0,003$ ), інсуліну ( $p=0,006$ ), показника НОМА ( $p<0,001$ ), глікозильованого гемоглобіну ( $p=0,002$ ), тригліцеридів ( $p=0,006$ ), загального холестерину ( $p=0,001$ ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності ( $p=0,008$ ). До речі, середнє зниження рівня глікозильованого гемоглобіну становило 1,22%, що зіставно з таким на тлі застосування цукрознижувальних препаратів. Загалом цей метааналіз продемонстрував, що прийом тіоктової кислоти покращує показники гомеостазу глюкози та ліпідний профіль.

Дуже важливою для пацієнтів із ЦД 2 типу є здатність тіоктової кислоти сприяти зниженню ваги. Нещодавній систематичний огляд із метааналізом, проведений М. Vajdi та співавт. (2020), був присвячений оцінці ефективності тіоктової кислоти в осіб із зайвою вагою й ожирінням. До аналізу було включено тільки рандомізовані плацебо-контрольовані клінічні випробування, в тому числі 18 із вивчення впливу на вагу, 21 – на індекс маси тіла, 8 – на окружність талії. З'ясувалося, що тіоктова кислота забезпечує суттєве зниження ваги (-2,29 кг; 95% ДІ від -2,98 до -1,60;  $p<0,01$ ) та індексу маси тіла (-0,49  $\text{kg/m}^2$ ; 95% ДІ від -0,83 до -0,15;  $p=0,005$ ). Статистично значимого зменшення окружності талії зафіксовано не було, але було показано, що тривалість лікування тіоктовою кислотою є важливим фактором, який впливає на зниження цього показника. Отже, загалом метааналіз підтвердив здатність тіоктової кислоти зменшувати вагу й індекс маси тіла.

Крім того, є чимало даних на користь застосування тіоктової кислоти при низці інших захворювань, як-от розсіяний склероз, когнітивні порушення, катаракта, ретинопатія, неалкогольний стеатогепатит тощо (Kaczor T., 2020).

### Лікарська форма тіоктової кислоти: пандемія COVID-19 диктує умови

Тіоктова кислота представлена як у парентеральній (наприклад, Тіогама® Турбо, розчин для інфузій), так і в пероральній формі (Тіогама® таблетки). Кожна з них має свої переваги.

Зокрема, парентеральна форма забезпечує швидкий ефект, тому є оптимальним

вибором при тяжких формах захворювання. Пероральна форма значно зручніша для амбулаторного лікування. За нишніми обставинами, коли лікарні переповнені хворими на COVID-19 і є обмеження для планового стаціонарного лікування, на перший план, безумовно, виходить пероральна форма.

Якщо лікування пацієнта розпочинають у стаціонарі чи існує можливість виконання інфузій амбулаторно, Тіогама Турбо призначають по 600 мг внутрішньовенно крапельно 1 р/добу протягом 2 тиж. Потім пацієнта переводять на тривалий пероральний

прийом Тіогами по 1 таблетці 600 мг 1 р/добу. Якщо можливості для проведення інфузій немає, відразу призначають Тіогама® таблетки 600 мг 1 р/добу. Тривалість курсу лікування становить щонайменше 2-4 міс. Пероральний препарат тіоктової кислоти найкраще приймати натще. Найнижча доза, котра продемонструвала зменшення симптомів ДПП, дорівнює 600 мг/добу, а найдовша тривалість дослідження при використанні цієї дози становила 4 роки (NATHAN 1).

Для підвищення ефективності тіоктової кислоти варто застосовувати

в комбінації з бенфотіаміном (Бенфогам® 300, по 1 таблетці 1 р/добу тривало). За даними О.О. Сергієнка та співавт. (2007), комбіноване лікування пацієнтів із ЦД 2 типу з проявами діабетичної автономної нейропатії серця та ДПП препаратами Тіогама® та Бенфогам® супроводжувалося вираженим покращенням вібраційної чутливості, зменшенням та/або зникненням болю в нижніх кінцівках, парестезій і загального стану хворих порівняно з монотерапією.

Підготував В'ячеслав Килимчук



 **Тіогама®**

## МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

### Тіогама®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом<sup>1</sup>

Оптимальна доза альфа-ліпоєвої кислоти, що забезпечує патогенетичне лікування сенсорних порушень при діабетичній полінейропатії<sup>1</sup>

Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА®. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота тіоктова. Код АТХ А16АХ01. Діюча речовина:  $\alpha$ -ліпоєва кислота, склад: 1 таблетка містить  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти 600 мг. Лікарська форма. Таблетки, скріплі глікоєвим оболонкою. Фармакологічні властивості. Після перорального прийому  $\alpha$ -ліпоєва кислота швидко може повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нормальними порівняно з у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бета-кислот та кон'югація. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. Показання. Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. Спосіб застосування та дози. Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають перорально, кватиркою чи чаєм заздалегідь достатньою кількістю води. Ділова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано доповнити із парентеральною формою Тіогами® Турбо для інфузій. Класифікація препаратів прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одностійний прийом їжі може перешкодити всмоктуванню препарату. Дія. Ефективність та безпека застосування препарату діями не встановлені, тому його не слід призначати цій категорії пацієнтів. Протипоказання. Підвищена чутливість до  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. Не має клінічно доведено застосування лікарського засобу дітям та підліткам. Побічні реакції. З боку нервової системи: дуже рідко зміна або порушення смакового відчуття. З боку травного тракту: дуже рідко: нудота, блювота, біль у животі із частішою частішою біль, діарея. Метаболічні порушення: оскільки поліпшується утилізація глюкози, знижується рівень цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме: запаморочення, підвищене потовидіння, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: дуже рідко: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарі висипання), свербіж, утруднене дихання. Частота невідомо: аутоімунний інсуліновий синдром. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними фахівцями: лікарський засіб має токсичні ефекти та протипоказання. Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо. Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16АХ01. Діюча речовина:  $\alpha$ -ліпоєва кислота, 50 мг розчину містить 1,2% мепліпрамуну соль  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти). Лікарська форма. Розчин для інфузій. Фармакологічні властивості.  $\alpha$ -ліпоєва кислота значно збільшує при пероральному прокожному через порінок. Спостерігаються зменшені міжклеточні коливання у системній доступності  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти. Виводиться нормальними порівняно з у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бета-кислот та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо з сироватки крові становить 10–20 хвилин. Показання. Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. Спосіб застосування та дози. Препарат вводять безпосередньо з флакона (тільки без розчинника) у вигляді внутрішньовенної крапельної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом 30 хв. У зв'язку з тим, що  $\alpha$ -ліпоєва кислота чутлива до світла, флаконні скляні зберігати у картонній упаковці до безпосереднього застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препарату тіоктової кислоти у дозі 300–600 мг на добу. Протипоказання. Підвищена чутливість до  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. Категорія відпуску. За рецептом. 1. M. Rajaguru et al. Treatment of diabetic neuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): A two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Free Rad. Res. 31: 171–179, 1999. Ziegler D, Ametov U, Barinov A, Dyck PJ, Gurilva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Sampathkumar R. Oral Treatment With  $\alpha$ -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial. Diabetes Care. 2006 Nov; 29(11):2365–2370.

Представництво компанії «Ворваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина.  
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua. www.woerwagpharma.ua

