

мо уделить некоторое место и β -лактамам, которые успешно применяются уже более полувека. До настоящего времени антибиотики этого класса являются наиболее часто назначаемыми как в амбулаторной практике, так и в стационаре.

Бета-лактамные антибиотики включают большую группу лекарственных средств, имеющих в структуре β -лактамное кольцо. К ним относятся пенициллины и цефалоспорины, в значительно меньшей степени при инфекциях ВДП применяются карбапенемы и монобактамы. Отдельную группу составляют комбинированные препараты, состоящие из бета-лактамного антибиотика и ингибиторов β -лактамаз, чаще всего это клавулановая кислота. Эта группа получила название ингибиторозащищённые антибиотики.

При острых средних отитах, синуситах, ангинах и обострениях хронического тонзиллита, эпиглоттитов бета-лактамные антибиотики являются препаратами первого ряда. Однако, несмотря на их бесспорные достоинства, они несвободны от ряда недостатков. К ним относится отсутствие эффективности при внутриклеточных возбудителях (хламидии, микоплазмы), аллергические реакции при применении пенициллинов (5–10 %), причём тяжёлого характера (ангионевротический отёк, анафилактический шок, бронхоспазм), риск перекрёстной аллергической реакции между β -лактамами, рост резистентности микроорганизмов в связи с появлением новых β -лактамаз и т. д. Определённые проблемы имеются и при использовании отдельных видов β -лактамных антибиотиков: так, например, устойчивость пиогенного стрептококка к бензилпенициллину составляет от 10 до 20 %, большинство штаммов стафилококка продуцирует пенициллиназу и устойчивы к бензилпенициллину. Хорошо известен и широко применяется ампициллин, однако он характеризуется низкой биодоступностью при приёме внутрь; кратность применения β -лактамных антибиотиков не менее трёх раз в день.

Таким образом, можно констатировать, что из значительного количества β -лактамных антибиотиков у детей в широкой клинической практике используются в основном при острых инфекциях ВДП пролонгированные лекарственные формы бензилпенициллина (бензатинбензилпенициллин), амоксициллин, амоксициллин/клавуланат и его диспергированная лекарственная форма (солютаб). Из цефалоспоринов ряд препаратов II поколения (цефуроксим, цефутоксим аксетил), которые действуют на гемофильную палочку, при жизнеопасных осложнениях используются цефалоспорины III поколения (например, цефтриаксон).

Таким образом, отчётливо видно, что применение β -лактамных антибиотиков далеко не решает проблемы рационального лечения острых инфекций ВДП.

С этой точки зрения очень важным является определение места другого класса антибиотиков – макролидов в системе терапии острого среднего отита, синусита и ангины.

Макролиды используются в клинической практике так же очень давно, более 50 лет. Первым из них был эритромицин А. В дальнейшем разработка новых препаратов была связана с изменением размеров лактонного кольца и боковых цепей, которые повышали кислотоустойчивость и увеличивали биодоступность. В зависимости от числа атомов углерода, составляющих кольцо, препараты разделяются на 14-, 15- и 16-членные, а по происхождению – на природные и полусинтетические препараты. Макролиды являются бактериостатическими препаратами, эффективность их зависит от постантибиотического эффекта, который может длиться до 4 часов. За этот период штаммы

стрептококка и стафилококка теряют свою вирулентность. Макролиды обладают и небактериальной активностью, наблюдают противовоспалительный эффект: усиление мукоцилиарного клиренса, уменьшение секреции слизи, мембраностабилизирующей активности. Устойчивость к отдельным макролидам различна. Так, по Москве (С. Сидоренко, 2003) резистентность к эритромицину составляла 19 %, а по России к азитромицину среди клинических штаммов *S. pneumoniae* – 5,5 %.

В отличие от большинства антибактериальных препаратов макролиды хорошо проникают внутрь клеток организма, создавая высокие внутриклеточные концентрации. Важной особенностью является их способность накапливаться в фагоцитах с последующим выделением в очаге инфекции под воздействием бактериальной стимуляции (фагоцитоз).

Очень важным является способность макролидов накапливаться в очаге воспаления, в слизистой бронхов и трахеи, в лимфатической ткани (в частности, в миндалинах), в среднем ухе, параназальных синусах и т. д. Таким образом, создаются высокие концентрации, значительно превышающие МПК.

Макролиды назначают при непереносимости пенициллинов и других β -лактамных антибиотиков, невозможности применения фторхинолонов у детей при лечении острых отитов, синуситов, стрептококковых тонзиллофарингитов.

Одним из самых распространённых макролидов является азитромицин. Он был открыт в 1980 г. и запатентован компанией Плива (Хорватия). В России азитромицин был зарегистрирован в 1991 г. под названием Сумамед.

Азитромицин является представителем подкласса азалидов. Это – 15-членный макролид, который был получен путём включения в 14-членное лактонное кольцо эритромицина – атома азота. В результате были улучшены фармакокинетические свойства, повышена кислотоустойчивость, более широким стал спектр антимикробной активности.

Механизм действия азитромицина такой же как и у других макролидов – подавление биосинтеза белка. Азитромицин действует бактериостатически, однако благодаря высоким концентрациям в ткани в отношении ряда микробов имеет место и бактерицидный эффект.

В исследованиях *in vitro* показана высокая активность азитромицина в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*. Азитромицин значительно превосходит эритромицин по активности в отношении не только грамположительных, но и грамотрицательных бактерий (*M. catarrhalis*) и является самым эффективным макролидом в отношении *H. influenzae*. К азитромицину чувствительны внутриклеточные возбудители: хламидии, микоплазмы. Таким образом, спектр антимикробной активности азитромицина включает всех основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*.

Биодоступность азитромицина при приёме внутрь составляет 40 %. Она не зависит от приёма пищи. Азитромицин устойчив к действию соляной кислоты желудка. Как мы уже отмечали, азитромицин хорошо проникает в ткани, создавая в них концентрации в 10–100 раз превышающие концентрацию в плазме. Он накапливается преимущественно в макрофагах, нейтрофилах, моноцитах и фибробластах. В очаге воспаления его концентрация на 24–36 % превышает уровень в здоровых тканях (таблица). В печени азитромицин метаболизируется очень мало, выводятся метаболиты преимущественно с желчью. Поскольку период полувыведения составляет 68 часов, его назначают 1 раз в сутки, что является весьма важным, особенно в детском возрасте.

Таблица. Концентрация азитромицина в тканях верхних дыхательных путей				
Ткань	Режим дозирования	Время определения	Концентрация, мг/л	Отношение Сткань/Сплазма
Нёбные миндалины	10 мг/кг, 3 дня	3-й день	7,2	547
		4-й день	9,3	956
		5-й день	1,5	
Слизистые оболочки синуса	500 мг однократно	6 ч	0,58	3,7
		12 ч	0,345	9,6
		24 ч	0,046	1,8
Экссудат барабанной полости	10 мг/кг однократно	12 ч	1,02	102
		24 ч	3,97	132
		48 ч	1,42	71

Серьёзное преимущество макролидов и, в частности, азитромицина, заключается в его безопасности по сравнению с остальными классами антибиотиков. Побочные лекарственные реакции отмечаются крайне редко, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, причём у детей реже, чем у взрослых (соотношение 40/60). Меньше чем в 1,5 % встречаются реакции со стороны нервной, сердечно-сосудистой системы, кожи и печени. По данным литературы, отрицательного влияния на плод не отмечается, однако в этом отношении обширных контролируемых исследований не проводилось.

С точки зрения лекарственных взаимодействий азитромицин – самый безопасный из всех макролидов. Широкая популярность азитромицина имеет свою негативную сторону – последние десятилетия характеризуются ростом резистентности к макролидам. Достаточно часто стали встречаться нечувствительные штаммы *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, однако в большей степени это относится к Северной Америке, а в Европе – к Португалии, Испании, Италии и Франции. В России такой серьёзной проблемы в отношении резистентности этих штаммов нет. По данным многоцентрового перспективного исследования ПеГАС, частота резистентных к азитромицину штаммов находится в пределах 1,5–8,7 %.

Антибактериальная терапия острого тонзиллофарингита

Наиболее частыми возбудителями острого тонзиллофарингита являются вирусы (риновирус, коронавирус, вирусы гриппа и парагриппа, аденовирус и др.). Среди бактериальных возбудителей наибольшее значение имеет β-гемолитический стреп-

тококк группы А (БГСА). В последнее время всё чаще отмечают присутствие внутриклеточных возбудителей – *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Инкубационный период тонзиллофарингита, вызванного этими возбудителями, составляет 2–3 недели. Для такого рода тонзиллофарингита характерна так же цикличность заболевания. БГСА передаются воздушно-капельным путём. Стрептококковый тонзиллофарингит возникает чаще у детей в возрасте 5–15 лет, наибольшая заболеваемость отмечается в весенне-зимний период.

Стрептококковый тонзиллофарингит начинается остро, появляется высокая лихорадка, сильная боль при глотании, у детей часто тошнота, рвота, боли в животе. При фарингоскопии: миндалины гиперемированы, иногда точечные или плёчатые налёты (фолликулярные, лакунарные ангины), задняя стена глотки гиперемирована, увеличена передняя группа шейных регионарных лимфоузлов. Респираторные симптомы – кашель, охриплость – отсутствуют. Если такие симптомы имеются или присоединяются, то можно предположить вирусный характер, на который также указывают появление конъюнктивита, ринита, вирусных экзантем и т. д.

Особую значимость представляют осложнения стрептококкового тонзиллофарингита, такие как паратонзиллит (флегмонозная ангина) или парфарингеальные абсцессы, требующие хирургического вмешательства.

Микробиологическая диагностика проводится путём исследования мазка с поверхности миндалин. Чувствительность культурального метода очень высока, но результат получается не скоро. За рубежом широко применяются методы экспресс-диагностики стрептококкового антигена, при которых результат получается через 15–20 минут, од-

Информация о препарате

СУМАМЕД (ПЛИВА Хрватска д.о.о.)

Азитромицин

Таблетки п.о. 125 мг, 500 мг, капсулы 250 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибиотики – макролиды и азалиды.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (бактериальный фарингит/тонзиллит, ларингит, синусит, средний отит);
Инфекции нижних отделов дыхательных путей: бактериальный бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония (интерстициальная и альвеолярная);
Инфекции кожи и мягких тканей: рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы; Болезнь Лайма (начальная стадия – *erythema migrans*);
Инфекции, передаваемые половым путем: уретрит, цервицит;
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori* (в составе комбинированной терапии).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, за 1 ч до или через 2 ч после еды 1 раз в сутки (Препарат в форме таблеток – вне зависимости от приёма пищи). Взрослым при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей – 0,5 г/сут за 1 приём в течение 3 дней (курсовая доза – 1,5 г). При инфекциях кожи и

мягких тканей – 1 г/сут в первый день за 1 приём, далее по 0,5 г/сут ежедневно со 2 по 5 день (курсовая доза – 3 г). При острых инфекциях мочеполовых органов (неосложнённый уретрит или цервицит) – однократно 1 г. При болезни Лайма (боррелиоз) для лечения I стадии (*erythema migrans*) – 1 г в первый день и 0,5 г ежедневно со 2 по 5 день (курсовая доза – 3 г). При язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, – 1 г/сут в течение 3 дней в составе комбинированной антихеликобактерной терапии. Детям назначают из расчёта 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней или в первый день – 10 мг/кг, затем 4 дня – по 5–10 мг/кг/сут в течение 3 дней (курсовая доза – 30 мг/кг). При лечении *erythema migrans* у детей доза – 20 мг/кг в первый день и по 10 мг/кг со 2 по 5 день. При лечении пневмонии – в/в, 0,5 г один раз в сутки, в течение не менее 2 дней, в последующем – внутрь, по 2 капсулы (по 0,25 г); курс – 7–10 дней. При инфекциях малого таза – в/в, 0,5 г однократно, в последующем – внутрь, по 2 капсулы (по 0,25 г); курс – 7 дней.

Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Сумамед®

азитромицин



**ПРИЗНАННЫЙ СТАНДАРТ
ЭМПИРИЧЕСКОЙ
СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ
ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ И
НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ
ПУТЕЙ**

ОПЫТ, КОТОРОМУ МОЖНО ДОВЕРЯТЬ



Компания в составе Барт Групп

Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.»
Россия, 117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел.: (495) 937-23-20; факс: (495) 937-23-21
www.pliva.ru; e-mail: moscow@pliva.ru

Регистрационные удостоверения: П № 015662/01 от 17.02.2006,
П № 015662/02 от 17.02.2006, П № 015662/03 от 10.03.2006,
П № 015662/04 от 17.02.2006, П № 011923/01 от 22.09.2006.

нако чувствительность метода колеблется где-то около 60 %. Культуральный метод особенно важен потому, что только он позволяет определять чувствительность возбудителя к антибиотикам.

Очень важным микробиологическое исследование мазка является ещё и для дифференциальной диагностики с дифтерией глотки.

Антибактериальная терапия при средне- и тяжёлом течении тонзиллофарингита может быть начата до получения результатов бактериологического исследования при наличии эпидемиологических и клинических данных, указывающих на стрептококковую этиологию.

Препаратом выбора для лечения тонзиллофарингита является пенициллин, т. к. стрептококки группы А остаются универсально высокочувствительны к бета-лактамам антибиотикам. У пациентов с доказанной аллергией на пенициллины сразу же следует применять макролиды (азитромицин). Эрадикация БГСА при тонзиллофарингите доказана не только при применении пенициллина и оральных цефалоспоринов, но и при лечении азитромицина.

Макролиды назначают также при появлении аллергических реакций в ходе лечения пенициллинами. Азитромицин назначается также, если есть данные о внутриклеточных возбудителях.

Курс лечения пенициллином составляет 10 дней. В этом отношении азитромицин обладает перед пенициллинами серьёзным преимуществом, т. к. имеет простой режим дозирования, курс лечения короче и составляет 5 дней при однократном приёме (у детей 10 мг/кг массы тела), препарат принимают за 1 час до еды или через 2 часа после приёма пищи. В последнее время широко обсуждаются данные о клинической эффективности и безопасности даже 3-дневного курса приёма азитромицина.

Таким образом, преимуществами применения азитромицина являются: лучший комплаенс, уменьшение частоты выработки резистентных штаммов, возможность избежать парентерального приёма препарата, снижение частоты аллергических реакций, более короткий курс, снижение затрат пациента при приблизительно равной эффективности препарата.

Антибактериальная терапия острого синусита

Острый синусит относится к числу самых распространённых заболеваний. Он является наиболее частым осложнением ОРВИ (5–10 %). Основными возбудителями являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, несколько реже – *S. pyogenes*, *S. aureus*. При синуситах одонтогенного происхождения причиной могут быть анаэробы. *S. pneumoniae* и *H. influenzae* сохраняют высокую чувствительность к аминопенициллинам и цефалоспорином. Общая тенденция – рост резистентности *S. pneumoniae* к амоксициллину. У пациентов, которые получали недавно курс амоксициллина, значительно выше вероятность выделения микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы.

Основная проблема – это высокая резистентность *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к ко-тримоксазолу – 40 % и 22 % соответственно

При остром синусите антибиотики, как правило, назначают эмпирически, на основе данных о преобладающих возбудителях и их резистентности в данном регионе и, конечно, с учётом тяжести состояния ребёнка.

Клинический острый синусит чаще возникает на 7–10 день ОРВИ, иногда даже на фоне общего улучшения состояния ребёнка, появляется головная боль, спонтанная в области лба или пальпаторная, усиливаются выделения, приобретающие вместо

слизистых – гнойный характер, вновь повышается температура, чаще местные симптомы носят односторонний характер. При риноскопии при гайморите или фронтите в области среднего носового хода определяется полоска гноя. Рентгеновский снимок подтверждает наличие патологического процесса в одной или нескольких околоносовых пазухах. В тяжёлых случаях производят пункцию гайморовых или трепанопункцию лобных пазух, при течении средней тяжести обычно удаётся наладить отток из пазух через естественное отверстие путём анемизации среднего носового хода сосудосуживающими препаратами.

При среднетяжёлом течении препаратами выбора являются амоксицилин и защищённые комбинированные антибиотики, альтернативные препараты – цефуроксим аксетил, из макролидов рекомендуют азитромицин и кларитромицин как действующие на *H. influenzae*.

При лёгком и среднетяжёлом течении следует использовать только пероральные препараты, парентеральная терапия проводится только при тяжёлом течении в условиях стационара. Если положительная динамика отсутствует в течение 48 часов после начала антибиотикотерапии производят пункцию верхнечелюстной пазухи с целью уточнения характера возбудителя и его чувствительности к антибиотику. Длительность антибиотикотерапии амоксициллином и цефалоспорином даже при уменьшении выраженности клинических симптомов в первые дни составляет 7–10 дней. Только в этих случаях удаётся добиться эрадикации возбудителя. В этом отношении выгодно отличается азитромицин, для которого достаточно 5–6-дневного курса. Более того, ряд сравнительных исследований показал, то даже 3-дневный курс терапии азитромицином по эффективности сопоставим с 10-дневным курсом терапии амоксициллином. В то же время частота нежелательных реакций, в т. ч. аллергических при лечении амоксициллином/клавуланатом была существенно выше.

Существует мнение, что даже однократный приём азитромицина в высокой концентрации (30 мг/кг) сопоставим с 3-дневным курсом в обычных дозах, однако эти зарубежные данные вызывают дискуссии в России с точки зрения как эффективности, так и безопасности, поскольку в дальнейшем могут отмечаться рецидивы заболевания.

Антибактериальная терапия острого среднего отита

Острые воспаления среднего уха составляют 15–20 % всех ЛОР-заболеваний и 65–70 % всех заболеваний уха. На первом году жизни 44 % детей переносят острый средний отит 1–2 раза, а в возрасте до 3 лет 35 % детей болеют 3 раза и более. Основные причины возникновения среднего отита – вирусные и бактериально-вирусные инфекции. Главная роль принадлежит вирусам гриппа, респираторно-синцициальным, а также риновирусам, обладающим наибольшей тропностью к слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Доказано, что они вызывают воспаление и отёк слизистой оболочки слуховой (евстахиевой) трубки, нарушение мукоцилиарного клиренса мерцательного эпителия, обструкцию трубы и задержку экссудата в барабанной полости. Полагают, что вирусные инфекции являются в определённой степени лишь пусковым моментом этиологии и развития воспаления среднего уха, а уже на 3–4 день присоединяется бактериальная флора.

Микрофлора при остром среднем отите практически идентична таковой при остром синусите. Это понятно, поскольку источник инфекции при ОРВИ – носоглотка.

Клинический средний отит проявляется общими и местными симптомами. К первым относится головная боль, озноб, высокая лихорадка, обильное потоотделение, интоксикация, иногда нарушение координации. Местные симптомы – это спонтанная или пальпаторная боль в ухе, снижение слуха, данные отоскопического исследования (гиперемия барабанной перепонки, выпячивание, иногда перфорация, слизистые или гнойные выделения. При классическом течении острое воспаление среднего уха проходит три стадии:

- 1 стадия: сильная боль в ухе, высокая температура, интоксикация, гиперемия барабанной перепонки;
- 2 стадия: наступление перфорации барабанной перепонки, стихание острых симптомов, появление выделений, снижение слуха сохраняется;
- 3 стадия: перфорация закрывается, выделения прекращаются, боли отсутствуют, слух улучшается. Каждая стадия при типичном течении продолжается около недели.

Назначение антибиотиков производится по тем же принципам, что и при остром синусите и зависит от тяжести течения. При тяжёлом течении и в возрасте до 2 лет антибиотики назначаются практически всегда. В первые дни эмпирически, в дальнейшем, если сделан парацентез или выявляется гноетечение, выбор зависит от флоры и её резистентности.

Препаратами первого ряда для терапии острого среднего отита в настоящее время являются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Альтернативными препаратами являются макролиды (азитромицин) и цефалоспорины. Данные последнего времени указывают на важную роль внутриклеточных возбудителей в этиологии острых средних отитов (преимущественно 7–10 %), в этих случаях азитромицин назначается сразу. Так же как и при острых синуситах имеются данные о сопоставимости 3- и 5-дневного курса азитромицина с 10-дневным курсом амоксициллина по клинической безопасности и эффективности.

Таким образом, азитромицин можно считать одним из лучших и перспективных препаратов в лечении ЛОР-осложнений ОРВИ, обладающим широким спектром антимикробной активности, безопасной клинической эффективностью, удобством лекарственных форм, доступным режимом дозирования, обеспечивающим высокую комплаентность. Всё это подтверждается длительным клиническим опытом в различных странах.

Рекомендуемая литература

1. Сивая О.В. Роль сумамеда в лечении верхних дыхательных путей у взрослых // Клиническая фармакология и терапия. 2007; 16: 2: 20.
2. Гучев И.А., Гришина Н.А. Место макролидов в современной клинической практике // Consillium medicum. 2006; 1: 17.
3. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антимикробная резистентность *S. pneumoniae* в различных регионах России: результаты многоцентрового перспективного исследования PeFAC // Клин микробиол антимикроб терапия. 2006; 8: 1: 33.
4. Карпов О.И. Клиническая и экономическая эффективность курсов азитромицина при остром синусите // Антибиотики и химиотер. 1999; 10: 28.
5. Янов Ю.К. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Методические рекомендации МЗ РФ. СПб, 2003.

Тиоктацид в лечении диабетической полиневропатии

И.А. Строков¹, К.И. Строков²,
Л.Л. Ахмеджанова¹, Ж.С. Албекова³

¹Кафедра нервных болезней ММА
им. И.М. Сеченова,

²Кафедра эндокринологии и диабетологии
РМАПО,

³Кафедра эндокринологии ММА
им. И.М. Сеченова

В развитии диабетического поражения периферических нервов основную роль по современным представлениям играет оксидативный стресс, обусловленный при сахарном диабете (СД) избыточным образованием свободных радикалов, с одной стороны, и слабостью собственных антиоксидантных систем организма, с другой стороны [13]. В результате оксидативного стресса развивается поражение клеточных структур, в т. ч. волокон периферических нервов, и нарушается эндоневральный кровоток из-за изменения эндотелия, сосудистой стенки и ухудшения реологических свойств крови. В формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах ведущую роль играет блокада гексоаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы. Повышение концентрации промежуточных продуктов обмена запускает активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs), что приводит к нарушению эндотелий-зависимых реакций и функции структур нервных клеток [12]. Причиной блокады обмена глюкозы является активизация регенеративных полимераз (PARP), возникающая в ответ на разрушение митохондриальной ДНК одним из наиболее активных свободных радикалов – супероксидом. Это подтверждает зависимость сроков развития диабетической полиневропатии (ДПН) у больных СД от полиморфизма определённых генов. Найдена ассоциация сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что хорошо согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [24, 30].

В результате метаболических и микроциркуляторных нарушений при СД формируется широкий клинический спектр невропатических нарушений: мононевропатии, множественные мононевропатии и полиневропатии с поражением соматических (двигательных и чувствительных) и автономных нервных волокон [3, 5, 6]. Диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДПН) – самый частый вариант диабетической невропатии, который выявляется более чем у 50 % больных СД 1 и 2 типов. Клинически ДПН проявляется позитивной и негативной невропатической симптоматикой. К позитивной симптоматике при ДПН относятся разнообразные сенсорные феномены, беспокоящие больных и локализован-

ные в дистальных отделах преимущественно ног – стреляющая, ноющая боль, болезненное жжение, онемение, ощущения покалывания иголками и «ползания мурашек», зуд, стягивания. К негативной симптоматике относятся проявления неврологического дефицита – снижение наиболее часто поверхностной и реже глубокой чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов, в первую очередь ахилловых, снижение силы с затруднением вставания и ходьбы на пятках. Позитивная и негативная симптоматика количественно тестируется с помощью различных шкал и позволяет при динамическом наблюдении оценить эффективность лечения ДПН [7]. Согласно классификации стадий ДПН, предложенной американским неврологом из клиники Мэйо Питером Диком, существуют не только симптомные, но и доклиническая (бессимптомная) стадия ДПН, когда поражение соматических и автономных нервов выявляется только при обследовании больного (ЭМГ, количественное сенсорное и автономное тестирование). Последнее крайне важно, так как в этом случае уже есть необходимость проведения патогенетического лечения ДПН.

Лечение ДПН базируется на хорошем контроле гликемии, патогенетической терапии ДПН, основанной на современных представлениях о механизмах её формирования, применении симптоматических препаратов при наличии болевого синдрома [37]. В исследованиях влияния уровня гликемии на ДПН показано, что длительное поддержание нормогликемии у больных СД приводит к увеличению активности собственной антиоксидантной системы, уменьшению выраженности оксидативного стресса и улучшению функции соматических и автономных нервов [2, 35]. Интенсивная терапия инсулином больных СД может уменьшить риск развития сосудистых нарушений и вероятность развития ДПН, хотя не в состоянии полностью исключить её возникновение или привести к серьёзному регрессу симптоматики [32–34]. Безусловно, хороший контроль СД является необходимым для обеспечения максимальной эффективности патогенетической терапии ДПН. Вместе с тем, в эксперименте показано, что ликвидация СД после длительного периода его существования, не предотвращает развитие ДПН, что названо феноменом «гипергликемической памяти». В этой связи следует понимать, что хороший контроль СД с достижением целевых цифр тощаковой, постпрандиальной гипергликемии и гликолизированного гемоглобина очень важен, но необходимо предпринимать дополнительные фармакологические воздействия, направленные на профилактику и лечение ДПН. Следует начинать патогенетическую терапию ДПН не дожидаясь нормализации углеводного обмена, что иногда и недостижимо, а немедленно при установлении диагноза диабетической полиневропатии.

Основой патогенетической терапии ДПН являются антиоксиданты, препараты способные уменьшать оксидативный стресс, действующие на основное звено патогенеза и осуществляющие таким образом профилактику и лечение поздних осложнений СД. Многочисленные контролируемые клинические исследования показали, что наиболее эффективным препаратом при лечении ДПН является альфа-липоевая (тиоктовая) кислота, уменьшающая позитивную и негативную невропатическую симптоматику при ДПН [39]. Альфа-липоевая кислота (АЛК) является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность её терапевтического использования [25, 27]. АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+) и S(–) изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо – в липофильных растворителях, что позволяет ей

проникать через билипидный слой мембран в цитоплазму клеток. Вводимая в организм АЛК восстанавливается до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты за счёт своего антиоксидантного действия – уменьшения содержания свободных радикалов, в т. ч. супероксида. Фармакокинетические характеристики АЛК при внутривенном введении не отличаются у здоровых людей и больных СД, и выявлена линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме и дозой вводимого внутривенно препарата в диапазоне от 200 до 1200 мг [18]. При приёме таблеток у здоровых людей линейная зависимость концентрации АЛК в плазме от дозы препарата находилась в границах 50–600 мг. Из плазмы АЛК поступает в ткани, в том числе периферические нервы, где аккумулируется, особенно после многократных приёмов препарата. Исследование биодоступности при приёме таблеток АЛК у здоровых людей и больных СД в зависимости от применения на пустой желудок и сразу после завтрака показали, что пища может значительно снижать максимальную концентрацию АЛК в плазме и увеличивать время до пика концентрации [15, 18]. В этой связи таблетки АЛК следует принимать сразу после сна за 30–45 минут до приёма пищи. Не выявлено влияния патологии печени, которая часто наблюдается у больных СД 2 типа, на фармакокинетику АЛК. Не наблюдается фармакокинетического взаимодействия АЛК с сахароснижающими препаратами [14].

Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым и наследственным СД показали, что АЛК уменьшает перекисное окисление липидов, увеличивает активность супероксиддисмутазы, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения (СРВ) в седалищном нерве, увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек [25, 26, 29]. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перекисного окисления липидов, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF- κ B, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [8, 11, 16, 19].

Клиническое применение АЛК для лечения ДПН началось в 50-е годы прошлого века с применения вводимых внутривенно или перорально небольших доз препарата (30–400 мг) [10]. Полученные результаты эффективности препарата были противоречивы, а для сравнения использовались группы больных, получавших витамины группы В, что недопустимо по представлениям настоящего времени о патогенезе ДПН. Эффективность АЛК у больных ДПН была доказана целой серией исследований с использованием препарата Тиоктацид. Именно этому препарату современная медицина обязана своими возможностями для лечения ДПН. Впервые эффективность внутривенного введения Тиоктацида была подтверждена в исследовании «ALADIN» («Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy»), выполненным в рамках требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое) [41]. У 328 амбулаторных пациентов с СД 2 типа, разбитых на 4 группы, провели оценку эффективности и безопасности 14 инфузий Тиоктацида в течение 3 недель. Сравнивали показатели групп больных, получавших препарат в дозе 100 мг, 600 мг или 1200 мг, и группу плацебо. Для оценки выраженности позитивной невропатической симптоматики использовали шкалу TSS (Total Symptom Score – Общий счёт симптомов), которая позволяла выразить в баллах интенсивность и частоту стреляющей боли, жжения, онемения и парестезий [7]. Для оценки негативной невропатической симптоматики использовался подсчёт баллов по шкале Neuropathy Disability Score (NDS). Счёт по шкале TSS при использовании Тиоктацида в дозах 600 и 1200 мг АЛК достоверно снижался через 3 недели по сравнению с группой, получавшей 100 мг препарата или плацебо ($p < 0,002$). NDS уменьшался, но не достоверно, только в группах больных, получавших Тиоктацид, по сравнению с плацебо. Из исследования «ALADIN» следовало несколько важных заключений:

- 1) эффективность и безопасность лечения ДПН внутривенным введением Тиоктацида доказана в контролируемом исследовании;
- 2) внутривенное введение Тиоктацида имеет дозозависимую эффективность в отношении позитивной невропатической симптоматики, причём доза 600 мг является оптимальной, т. к. доза 1200 мг не увеличивает эффективность лечения;
- 3) эффективность 14 инфузий в дозе 600 мг Тиоктацида недостаточна для уменьшения невроло-

Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ

Лечение симптомов периферической (сенсорно-моторной) диабетической полинейропатии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуется принимать одну таблетку Тиоктацида БВ (эквивалентную 600 мг тиоктовой кислоты) один раз в день. Препарат принимают натощак за 30 минут до завтрака, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды.

Суточная доза в начале лечения при выраженных нарушениях чувствительности при тяжёлой диабетической полинейропатии составляет одну ампулу Тиоктацида 600Т (что соответствует 600 мл тиоктовой кислоты) в течение 2–4 недель. В дальнейшем может быть назначено по 300 мг тиоктовой кислоты в день.

Внутривенное введение препарата следует проводить медленно (не

ТИОКТАЦИД БВ, ТИОКТАЦИД 600® Т (ПЛИВА, Хрватска д. о. о.)

Тиоктовая кислота

Таблетки п. о. 600 мг, Раствор для в/в введения 24 мл

быстрее 50 мг тиоктовой кислоты, т. е. 2 мл раствора Тиоктацида 600Т в минуту).

Кроме того, возможно внутривенное введение неразбавленного раствора с помощью шприца для инъекций и перфузора. В этом случае время введения должно составлять не менее 12 минут.

Из-за чувствительности активного вещества к свету ампулы следует вынимать из картонной упаковки лишь непосредственно перед применением.

Рекомендации по проведению инфузий

Тиоктацид 600Т может применяться в виде инфузий в изотоническом растворе хлорида натрия (разбавленным до 100–250 мл) в течение 30 минут.

Инфузионный раствор следует беречь от света. Раствор для инъекций, защищённый от света, годен в течение 6 часов. В виде растворителя для инфузионного раствора Тиоктацида 600Т применять только изотонический раствор хлорида натрия.

Разделы: Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.