Сучасні підходи до антибактерійної терапії при гнійно-некротичних ускладненнях цукрового діабету

Галушко О.А.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Обґрунтування. Частота розвитку гнійно-некротичних ускладнень (ГНУ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) у 3 рази вища, ніж у осіб без ЦД, а терміни лікування у 2 рази більші. Причинами цього є втрата чутливості, що збільшує ризик ушкоджень; вегетативна нейропатія з утворенням тріщин шкіри, що підвищують імовірність проникнення інфекцій; моторна нейропатія з розвитком кератозів і деформацій; порушення магістрального та мікроциркуляторного кровообігу.

Мета. Охарактеризувати сучасні підходи до антибактерійної терапії (АБТ) при ГНУ ЦД.

Матеріали та методи. Аналіз літературних даних на цю тему; власне дослідження. У дослідженні взяли участь 149 пацієнтів із діабетичною стопою, котрим було проведено 198 операцій. Із декомпенсацією ЦД надійшли 75 пацієнтів. В основній групі (n=45) призначалася збалансована інфузійна терапія (Гекодез, Ксилат, Глюксил) й АБТ (Лефлорин 750, Лінелід, Браксон (усі препарати виробництва «Юрія-Фарм») за показаннями), а в контрольній (n=30) – стандартна інфузійна терапія й АБТ.

Результати та їх обговорення. В умовах ЦД гнійна інфекція призводить до декомпенсації вуглеводного обміну, а остання, своєю чергою, погіршує перебіг гнійних інфекцій. 1 мл гною інактивує 12-15 Од інсуліну (ендогенного чи екзогенного). Основними видами ГНУ у хворих на ЦД є гнійно-запальні захворювання шкіри та жирової тканини, мастит, паротит, артрит, плеврит, перитоніт, парапроктит, синдром діабетичної стопи (СДС). СДС – це специфічний симптомокомплекс ураження стоп при ЦД, в основі патогенезу якого лежать діабетичні мікро- та макроангіопатії, периферична нейропатія нижніх кінцівок, остеоартропатія. Виділяють 3 клінічні форми СДС: нейропатично-інфікована, ішемічно-гангренозна та змішана. У світі щородини виконується 55 ампутацій нижніх кінцівок із приводу СДС. Основним лікуванням пацієнтів із III-V стадіями СДС є хірургічне втручання, що має бути доповнене АБТ. Стартова емпірична АБТ має впливати на весь спектр потенційних збудників. Використовується поєднання кількох антибіотиків із синергетичною дією; корекція здійснюється через 72 години після отримання результатів мікробіологічного дослідження. При інфекціях, які не загрожують ампутацією кінцівки, призначаються фторхінолони, лінкозаміди, цефалоспорины I покоління. При інфекціях, які загрожують ампутацією кінцівки, доцільне призначення фторхінолонів у поєднанні з лінкозамидами, ампіциліну/сульбактаму, цефалоспоринов II покоління; обов'язково додають метронідазол. При інфекціях, які загрожують життю пацієнта, призначаються тієнами, ванкомицин + азтреонам + метронідазол, кліндаміцин +

ампіцилін/сульбактам. Окрім антибактерійної потужності препарату, велике значення має його властивість проникати у вогнище інфекції. Показано, що при введенні 750 мг левофлоксацину за 120-150 хвилин до проведення некретомії його концентрація по лінії відсічення перевищувала мінімальну інгібувальну концентрацію для 90 % бактерій. Перевагами фторхінолонів також є високий ступінь бактерицидності, широкий спектр протимікробної дії, тривалий період напіввиведення. Після прийому фторхінолонів може виникнути своєрідна «цукрова криза» з перепадами рівня глюкози крові, механізм яких досі не з'ясований. 80 % усіх випадків порушень гомеостазу глюкози на тлі прийому фторхінолонів виникають при застосуванні гатифлоксацину. Лефлорин («Юрія-Фарм») є фторхінолоном III покоління, що має найменший вплив на вуглеводний обмін серед усіх препаратів свого класу. У дозі 750 мг Лефлорин може використовуватися 1 раз на добу. Провідним збудником інфекцій при СДС виступає *Staphylococcus aureus*. Поширеність його метицилінорезистентних штамів зростає й наразі становить 15-30 %. Препаратом вибору при виявленні таких штамів є лінезолід (Лінелід, «Юрія-Фарм») – синтетичний антибіотик, який використовується для лікування тяжких інфекційних процесів, спричинених грампозитивними бактеріями, резистентними до інших антибіотиків. Лінезолід забезпечує ефективні концентрації у вогнищі запалення при СДС. Якщо інфекція при СДС спричинена грамнегативними бактеріями, доцільне призначення тобраміцину (Браксон, «Юрія-Фарм») – природного антибіотика групи аміноглікозидів III покоління для парентерального та місцевого лікування. За результатами власного дослідження, комплексна інфузійна терапія й АБТ супроводжувалися достовірно меншою кількістю випадків порушення свідомості, ніж стандартне лікування (4,2 % проти 10,8 %; $p=0,025$), гострої ниркової недостатності (4,72 % проти 10 %; $p=0,031$), меншою середньою оцінкою болю за візуально-аналоговою шкалою (3,12 проти 4,25 бала; $p=0,042$), коротшою тривалістю стаціонарного лікування після операції (25,8 проти 36,1 дня; $p=0,029$).

Висновки. 1. Сучасна АБТ у хворих на ЦД із ГНУ має бути комплексною та впливати на основні ланки патогенезу. 2. Вибір антибіотика має проводитися з огляду на ступінь проникнення препарату у вогнище патологічного процесу та чутливості мікроорганізмів. 3. При ГНУ СДС доцільно використовувати Лефлорин (грампозитивна флора), Лінелід (метицилінорезистентний стафілокок), Браксон (грамнегативна флора).

Ключові слова: гнійно-некротичні ускладнення, цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, левофлоксацин, лінезолід, тобраміцин.

Modern approaches to antibacterial therapy in purulent and necrotic complications of diabetes

Halushko O.A.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Background. The incidence of purulent and necrotic complications (PNC) in patients with diabetes mellitus (DM) is 3 times higher than in people without diabetes, and the duration of treatment is 2 times longer. The reasons for this include loss of sensitivity, which increases the risk of injury; autonomic neuropathy with the formation of skin cracks, which increase the likelihood of infection; motor neuropathy with the development of keratoses and deformities; disorders of the circulation (in both main arteries and in microcirculation).

Objective. To describe modern approaches to antibacterial therapy (ABT) in PNC of DM.

Materials and methods. Analysis of literature data on this topic; own research. The study involved 149 patients with diabetic foot who underwent 198 surgeries. 75 patients were admitted with diabetes decompensation. Main group patients (n=45) were prescribed a balanced infusion (Gekodez, Xylate, Gluxyl) and ABT (Leflocin 750, Linelid, Brakson (all medication produced by "Yuria-Pharm") according to the indications), and the control group patients (n=30) are prescribed standard infusion therapy and ABT.

Results and discussion. In diabetes, purulent infection leads to decompensation of carbohydrate metabolism, and the latter, in turn, worsens the course of purulent infections. 1 ml of pus inactivates 12-15 U of insulin (endogenous or exogenous). The main types of PNC in patients with diabetes include purulent and inflammatory diseases of the skin and adipose tissue, mastitis, parotitis, arthritis, pleurisy, peritonitis, paraproctitis, diabetic foot syndrome (DFS). DFS is a specific symptom complex of foot lesions in diabetes. Its pathogenesis is based on the diabetic micro- and macroangiopathy, peripheral neuropathy of the lower extremities, and osteoarthropathy. There are 3 clinical forms of DFS: neuropathic and infected, ischemic and gangrenous, and mixed. Each hour 55 amputations of the lower extremities are performed globally due to DFS. The main treatment for patients with stage III-V DFS is surgery, which should be supplemented with ABT. The initial empirical ABT should affect the full range of potential pathogens. A combination of several antibiotics with a synergistic effect is used; correction is performed in 72 hours after receiving the results of microbiological examination. For infections that do not threaten limb amputation, fluoroquinolones, lincosamides, cephalosporins of the first generation are prescribed. In case of infections that threaten limb amputation, it is advisable to prescribe fluoroquinolones in combination with lincosamides, ampicillin/sulbactam, cephalosporins of the second generation; with the addition

of metronidazole. For life-threatening infections, tienams, vancomycin + aztreonam + metronidazole, clindamycin + ampicillin/sulbactam are prescribed. In addition to the antibacterial power of the drug, its ability to penetrate into the infection focus has a great impact. It was shown that when 750 mg of levofloxacin was administered 120-150 min before necrectomy, its concentration along the cut-off line exceeded the minimum inhibitory concentration for 90 % of bacteria. The advantages of fluoroquinolones also include a high degree of bactericidal activity, a wide range of antimicrobial action, and a long half-life. After fluoroquinolones intake, a kind of "sugar crisis" can occur with changes in blood glucose levels. Its mechanism is still unclear. 80 % of all cases of impaired glucose homeostasis on the background of fluoroquinolones occur with the use of gatifloxacin. Leflocin ("Yuria-Pharm") is a third-generation fluoroquinolone that has the least effect on carbohydrate metabolism among all drugs in its class. At a dose of 750 mg Leflocin can be used once a day. *Staphylococcus aureus* is the leading pathogen in DFS. The prevalence of its methicillin-resistant strains is increasing and currently is about 15-30 %. Linezolid (Linelid, "Yuria-Pharm") – a synthetic antibiotic used to treat severe infectious processes caused by gram-positive bacteria resistant to other AB – is the drug of choice in case of detection of such strains. Linezolid provides effective concentrations in the inflammatory focus in DFS. If the DFS infection is caused by gram-negative bacteria, it is advisable to prescribe tobramycin (Brakson, "Yuria-Pharm") – a natural aminoglycoside of the third generation for parenteral and local treatment. According to the results of our own study, combined infusion therapy and ABT was accompanied by significantly fewer cases of loss of consciousness than standard treatment (4.2 % vs. 10.8 %; p=0.025), acute renal failure (4.72 % vs. 10 %; p=0.031), the average score of pain on a visual-analog scale (3.12 vs. 4.25 points; p=0.042), the duration of inpatient treatment after surgery (25.8 vs. 36.1 days; p=0.029).

Conclusions. 1. Modern ABT in patients with DM and PNC should be comprehensive and affect the main links in the pathogenesis. 2. The choice of antibiotic should be made taking into account the degree of penetration of the drug into the focus of the pathological process and the sensitivity of microorganisms. 3. In case of PNC of DFS it is reasonable to use Leflocin (gram-positive flora), Linelid (methicillin-resistant staphylococcus), Brakson (gram-negative flora).

Key words: purulent and necrotic processes, diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, levofloxacin, linezolid, tobramycin.

Современные подходы к антибактериальной терапии при гнойно-некротических осложнениях сахарного диабета

Галушко А.А.

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Обоснование. Частота развития гнойно-некротических осложнений (ГНО) у больных сахарным диабетом (СД) в 3 раза выше, чем у лиц без СД, а сроки лечения в 2 раза больше. Причинами этого являются потеря чувствительности, повышающая риск повреждений; вегетативная нейропатия с образованием трещин кожи, увеличивающих вероятность проникновения инфекций; моторная нейропатия с развитием кератозов и деформаций; нарушение магистрального и микроциркуляторного кровообращения.

Цель. Охарактеризовать современные подходы к антибактериальной терапии (АБТ) при ГНО СДС.

Материалы и методы. Анализ литературных данных на эту тему; собственное исследование. В исследовании приняли участие 149 пациентов с диабетической стопой, которым было проведено 198 операций. С декомпенсацией СД поступили 75 пациентов. В основной группе (n=45) назначалась сбалансированная инфузионная терапия (Гектодес, Ксилат, Глюксил) и АБТ (Лефлоцин 750, Линелид, Браксон (все препараты производства «Юрия-Фарм») по показаниям), а в контрольной (n=30) – стандартная инфузионная терапия и АБТ.

Результаты и их обсуждение. В условиях СД гнойная инфекция приводит к декомпенсации углеводного обмена, а последняя, в свою очередь, ухудшает течение гнойных инфекций. 1 мл гноя инактивирует 12-15 Ед инсулина (эндогенного или экзогенного). Основными видами ГНО у больных СД являются гнойно-воспалительные заболевания кожи и жировой ткани, мастит, паротит, артрит, плеврит, перитонит, парапроктит, синдром диабетической стопы (СДС). СДС – это специфический симптомокомплекс поражения стоп при СД, в основе патогенеза которого лежат диабетические микро- и макроангиопатии, периферическая нейропатия нижних конечностей, остеоартропатия. Выделяют 3 клинические формы СДС: нейропатически-инфицированная, ишемически-гангренозная и смешанная. В мире ежедневно выполняется 55 ампутаций нижних конечностей по поводу СДС. Основным лечением пациентов с III-V стадиями СДС является хирургическое вмешательство, которое должно быть дополнено АБТ. Стартовая эмпирическая АБТ должна влиять на весь спектр потенциальных возбудителей. Используется сочетание нескольких антибиотиков с синергетическим действием; коррекция проводится через 72 часа после получения результатов микробиологического исследования. При инфекциях, которые не угрожают ампутацией конечности, назначаются фторхинолоны, линкозамиды, цефалоспорины I поколения. При инфекциях, угрожающих ампутацией конечности, целесообразно назначение фторхинолонов в сочетании с линкозамидами, ампициллина/сульбактама, цефалоспоринов II поколения; обязательно добавляют метронидазол. При инфекциях, угрожающих жизни пациента, назначаются тиамамы, ванкомицин + азтреонам + метронидазол, клиндамицин + ампициллин/

сульбактам. Кроме антибактериальной мощности препарата, большое значение имеет его свойство проникать в очаг инфекции. Показано, что при введении 750 мг левофлоксацина за 120-150 минут до проведения некрэктомии его концентрация по линии отсечения превышала минимальную подавляющую концентрацию для 90 % бактерий. Преимуществами фторхинолонов также выступают высокая степень бактерицидности, широкий спектр противомикробного действия, длительный период полувыведения. После приема фторхинолонов может возникнуть своеобразный «сахарный кризис» с перепадами уровня глюкозы крови, механизм которых до сих пор не выяснен. 80 % всех случаев нарушений гомеостаза глюкозы на фоне приема фторхинолонов возникают при применении гатифлоксацина. Лефлоцин («Юрия-Фарм») является фторхинолоном III поколения, который имеет наименьшее влияние на углеводный обмен среди всех препаратов своего класса. В дозе 750 мг Лефлоцин может использоваться 1 раз в сутки. Ведущим возбудителем инфекций при СДС выступает *Staphylococcus aureus*. Распространенность его метициллинорезистентных штаммов растет и в настоящее время составляет 15-30 %. Препаратом выбора при обнаружении таких штаммов является линезолид (Линелид, «Юрия-Фарм») – синтетический антибиотик, использующийся для лечения тяжелых инфекционных процессов, вызванных грамположительными бактериями, резистентными к другим антибиотикам. Линезолид обеспечивает эффективные концентрации в очаге воспаления при СДС. Если инфекция при СДС вызвана грамотрицательными бактериями, целесообразно назначение тобрамицина (Браксон, «Юрия-Фарм») – естественного антибиотика группы аминогликозидов III поколения для парентерального и местного лечения. По результатам собственного исследования, комплексная инфузионная терапия и АБТ сопровождалась достоверно меньшим количеством случаев нарушения сознания, чем стандартное лечение (4,2 % против 10,8 %; $p=0,025$), острой почечной недостаточности (4,72 % против 10 %; $p=0,031$), меньшей средней оценкой боли по визуально-аналоговой шкале (3,12 против 4,25 балла; $p=0,042$), меньшей продолжительностью стационарного лечения после операции (25,8 против 36,1 дня; $p=0,029$).

Выводы. 1. Современная АБТ у больных СД с ГНО должна быть комплексной и влиять на основные звенья патогенеза. 2. Выбор антибиотика должен проводиться с учетом степени проникновения препарата в очаг патологического процесса и чувствительности микроорганизмов. 3. При ГНО СДС целесообразно использовать Лефлоцин (грамположительная флора), Линелид (метициллинорезистентный стафилококк), Браксон (грамотрицательная флора).

Ключевые слова: гнойно-некротические осложнения, сахарный диабет, синдром диабетической стопы, левофлоксацин, линезолид, тобрамицин.