С. Д. Шаповал, А. М. Якунич, І. Л. Савон, М. М. Софілканич, В. О. Бєлінська

Кафедра амбулаторної, гнійно-септичної хірургії та УЗД

ДЗ «Запорізьска медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

© Колектив авторів

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТАЙГЕЦИКЛІНУ У ХВОРИХ НА УСКЛАДНЕНИЙ СИНДРОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИХ ШТАМАХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Резюме. Діабетична стопа — це серйозна економічна проблема, яка вимагає тривалого лікування в саціонарі, чималих коштів, реабілітації та соціального забезпечення.

Проаналізовані результати висіву ранових виділень первинних гнійних осередків та чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів у 927 хворих на ускладнений СДС у міському гнійно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи за період 2010–2012 рр.

Моніторинг ранових виділень в останні роки ведеться з використанням сучасної ПЦР лабораторії Vitek 2 Compact – France, завдяки чому експрес-діагностика MRSA,VRSA, та інших мультирезистентних штамів збудників досягла високого рівня.

Серед пацієнтів з ускладненим синдромом діабетичної стопи за останні 3 роки частота метицилінрезистентних штамів золотистого стафілококку зросла майже у 2 рази, порівняно із висіваємістю їх у 90-ті роки минулого століття, та почали реєструватися ванкоміцинрезистентні штами золотистого стафілококку, чого не було навіть на початку нинішнього століття. В 2,8 разу зросла частота мультирезистентних штамів Enterococcus faecalis, та у 1,4 разу — Pseudomonas aeruginosa, стійкої до цефтазидіму та карбапенемів.

Проаналізована ефективність тайгецикліну у 22 хворих на ускладнений сидром діабетичної стопи з метою відповісти на питання «за» чи «проти» його застосування. Отримані позитивні результати, хоча для більшої ймовірності цього висновку доказову базу потрібно поповнити клінічними дослідженнями.

Ключові слова: *тайгециклін, ефективність, антибактеріальна терапія.*

Вступ

Діабетична стопа — це серйозна економічна проблема, яка вимагає тривалого лікування в саціонарі, чималих коштів, реабілітації та соціального забезпечення [4, 7].

Актуальність питання ефективної (спрямованої) атнибактеріальної терапії гнійно-септичних ускладнень діабетичної стопи на сучасному етапі визначається рядом чинників, серед яких одним з найважливішим є мікробний пейзаж ранових виділень [2, 6, 8].

Як свідчать чисельні повідомленя вітчизняних, а також авторів далекого зарубіжжя, кількість антибіотикорезистентних шттамів мікроорганізмів невпинно зростає та набуває «катастрофічного» характеру [5, 9]. На сьогодні резистентність до оксациліну (метициліну) Staphylococcus aureus (MRSA) у Північній Америці складає 49,3 %, Латинській Америці — 30,2 %, Європі — 42,9 %, Азіатсько-Тихоокеанському регіоні — 37,8 % [10, 11].

Одним із можливих чинників стримування розвитку антибіотикорезистенції є застосуавння нових антибактеріальних препаратів з направленою дією як до аеробних і анаеробних збудників інфекції, так і до MRSA штамів стафілококів [1, 3].

Мета роботи

З'ясувати ефективність тайгецикліну у хворих на ускладнений синдром діабетичної стопи (СДС).

Матеріали та методи досліджень

У Запорізькому міському гнійно-септичному центрі з 1992 року ведеться постійний моніторинг мікрофлори ранових виділень у пацієнтів з гнійно-септичними ураженнями м'яких тканин. Починаючи з кінця 90-х років минулого століття у міському гнійно-септичному центрі починають концентруватися хворі на цукровий діабет, у яких виникають інфекційні

ускладнення м'яких тканин, у тому числі хворі на ускладнений СДС, чисельність яких щорічно перевищує 400 осіб.

Проаналізовано результати висіву ранових виділень первинних гнійних осередків та чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів у 927 хворих на ускладнений СДС у міському гнійно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи за період 2010–2012 рр.

Моніторинг ранових виділень в останні роки ведеться з використанням сучасної ПЦР лабораторії Vitek 2 Compact – France, завдяки чому експрес-діагностика MRSA,VRSA та інших мультирезистентних штамів збудників досягла високого рівня.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед пацієнтів з ускладненим синдромом діабетичної стопи за останні 3 роки частота метицилінрезистентних штамів золотистого стафілококку зросла майже у 2 рази, порівняно із висіваємістю їх у 90-ті роки минулого століття, та почали реєструватися ванкоміцинрезистентні штами золотистого стафілококку, чого не було навіть на початку нинішнього століття. У 2,8 разу зросла частота мультирезистентних штамів Enterococcus faecalis, та у 1,4 разу — Pseudomonas aeruginosa, стійкої до цефтазидіму та карбапенемів.

Вищеозначені факти поставили перед клінікою задачу пошуку нових ефективних антибіотиків для боротьби з інфекційними ускладненнями синдрому діабетичної стопи. Одним з таких антибіотиків широкого спектру дії є тайгециклін.

Відомо, що на сучасному етапі призначення лікарських препаратів повинно базуватися з позицій доказової медицини. Тому перш ніж застосовувати даний препарат поставили питання зважити «за» та «проти». Так — «проти» було 2 моменти:

1. У показаннях до застосування даного препарату зазначені інфекції м'яких тканин, крім інфекційних ускладнень діабетичної стопи. Для персоналу нашого гнійно-септичного центру, який з 2008 року приймає участь у міжнародних клінічних випробуваннях — відокремлення даного осередку пацієнтів було зрозумілим, тому що у большості таких випробувань синдром діабетичної стопи є критерієм невключення, з причини того, що дизметаболічні розлади у діабетиків можуть впливати на фармакокінетику препарату, а накопичення глюкози в м'яких тканинах веде до миттєвого масивного розмноження бактерій. Всі ці чинники можуть вплинути на оцінку отриманих результатів та оцінку ефективності/безпеки препарату.

2. Однією з побічних реакцій тайгецикліну є можлива гіпоглікемія. Але у центрі з ліжками діабетичної стопи функціонує постійний щодобовий моніторинг глікемії, саме для цих пацієнтів. Також є прямий зв'язок з ендокринологом, який щодобово консультує діабетиків, та у разі потреби проводить позапланові консультації, та корекцію глікемічних порушень.

1. «За» також було 2 моменти:

2. Спектр дії тайгецикліну.

3. Відсутність чутливості виявленого збудника до жодного антибіотику, окрім тайгецикліну.

Останній аргумент «за», на тлі пояснених аргументів, тих що «проти» дозволив зробити вибір на користь призначення тайгецикліну. Окрім всього з етичних моментів пацієнтам було пояснено, з яких причин їм призначено саме цей антибіотик.

Так у 2012–2013 рр. у міському гнійно-септичному центрі було виявлено 22 випадків мультирезистентної мікрофлори, чутливої тільки до тайгецикліну. Цим хворим було призначено тайгециклін внутрішньовенно, краплинно, перша доза 100 мг, далі 50 мг з інтервалом 12 годин, на протязі 5 діб. Курсова доза склала 550 мг, добова — 100 мг (у першу добу 150 мг). У якості розчинника використовувався фізіологічний розчин 0,9 % NaCl 200 мл на інфузію. На протязі всього періоду лікування проводився цілодобовий моніторинг глікемії з інтервалом 6 годин.

Після курсу антибіотикотерапії тайгецикліном проводилося повторне клініко-лабораторне обстеження, яке включало оцінку загального стану (фізикальне обстеження), лабораторне обстеження (загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі), зовнішній стан рани (кількість та характер ексудату), рановий мікробіологічний пейзаж (повторний посів ранових виділень).

Оцінка отриманих результатів:

1. Загальний стан змінився з тяжкого до середньої тяжкості (покращення) — у 4 хворих (18,1 %), залишився середньої тяжкості — у 10 пацієнтів (45,4 %) (без змін), у 8 хворих (36,4 %) стан покращився з середньої тяжкості до задовільного. Всього покращення загального стану зафіксовано у 12 хворих (54,6 %), у 10 пацієнтів (45,4 %) залишився без змін. Погіршення загального стану не зафіксоване.

2. Нормалізація лабораторних показників запалення (кількість лейкоцитів, нормалізація показників незрілих форм нейтрофілів) — у 6 хворих (27,3 %) повністю нормалізувалися кількість лейкоцитів та лейкоформула, у 4 пацієнтів (18,1 %) нормалізувалося число лейкоцитів, а число незрілих форм знизилося, але залишилося за межами нормативних значень. У 12 пацієнтів (54,6 %) відбулося несуттєве зниження кількості лейкоцитів, при незміне-

ній лейкоформулі. Погіршення показників запалення не зафіксоване.

3. Зовнішній стан рани: повне очищення від гнійного ексудату відбулося у 16 пацієнтів (72,7 %), при чому у 4 (18,1 %) з них з'явилися активні грануляції. У 2 хворих (9 %) відбулося зменшення гнійних виділень. У 4 пацієнтів (18,1 %), у яких до призначення тайгецикліну ексудату не було, натомість був фібринозно-гнійний наліт — зовнішні характеристики рани не змінилися.

4. Рановий пейзаж. Повна елімінація збудника — у 16 пацієнтів (72,7 %), у 2 хворих (9 %) відбулася інверсія збудника (елімінація Pseudomonas aeruginosa та інфікування Acintobacter baumannii), при чому останній мав резистентність до майже всіх антибіотиків, у тому числі до тайгецикліну, чутливий лише до мерапенему. Інверсія штаму відбулася у 4 пацієнтів (18,1 %). У даних випадках відбулася елімінація мультирезистентного штаму Pseudomonas aeruginosa, який є чутливим лише до тайгецикліну, та інфікування новим штамом Pseudomonas aeruginosa, не чутливого до тайгецикліну, але чутливого до аміноглікозидів 3 генерації (амікацин), та 2 генерації (тобраміцин та гентаміцин).

Таким чином:

1. Застосування антибіотиків широкого спектру дії в умовах спеціалізованих стаціонарних відділень в історичному аспекті сприяло виникненню мультирезистентних штамів мікроорганізмів.

2. Постійний моніторинг мікробного пейзажу дозволяє проводити спрямовану антибактеріальну терапію для елімінації конкретного збудника.

3. Доказову базу щодо ефективності/безпеки нових антибіотиків необхідно поповнювати новими клінічними випробуваннями, як наслідок можуть бути введені нові показання до застосування цих препаратів.

Висновки

1. Тайгециклін зберігає потужну активність та широкий спектр дії проти клінічно важливих мікроорганізмів, у тому числі полірезистентних субпопуляцій бактерій.

2. Застосування тайгецикліну у хворих на ускладнений СДС поліпшує перебіг захворювання та в значній кількості випадків елімінує збудників інфекції, хоча для більшої ймовірності цього висновку доказову базу потрібно поповнити клінічними дослідженнями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антибіотикорезистентність і система інфекційного контролю в хірургії / В. В. Грубнік, А. В. Малиновський, В. В. Бойко [та ін.] // Хірургічна перспектива. — 2012. — № 1. — С. 16–17.
2. Антимикробная терапия в комплексе лечения больных с синдромом диабетической стопы / С. О. Косульников, С. И. Карпенко, С. А. Тарнопольски [и др.] // Клінічна хірургія. — 2012. — № 11. – С. 15—18.
3. Глумчер Ф. С. Полирезистентная инфекция. Часть 1. Эпидемиология, механизмы резистентности, профилактика (обзор литературы) / Ф. С. Глумчер, С. А. Дубров, Ю. Л. Кучин // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2010. — № 4. — С. 44–58.
4. Клинико-экономическое обоснование стоимости квоты на лечение пациентов с синдромом диабетической стопы / Г.Р. Галстян, С.В. Сергеева, В.И. Игнатьева [и др.] // Сахарный диабет. — 2013. — № 3. — С. 71–83.
5. Конли Д. Резистентность к противомикробным препаратам: повторение «трагедии общего достояния» / Д. Конли // Бюллетень ВОЗ. — 2010. – Вып. 88, № 11. — С. 805–806.
6. Подпрятов С. Є. Збільшення ефективності дії антибактеріальних препаратів при лікуванні стопи діабетика / С. Є. Подпрятов, С. Г. Гичка, О. В. Паршиков // Хірургічна перспектива. — 2012. — № 1. — С. 30–31.
7. Шідловський В. О. Медико-соціальна адаптація та якість життя у хворих на синдром стопи діабетика / В. О. Шідловський, П. О. Герасимчук, І. Б. Романів // Сучасні медичні технології. — 2010. — № 1. — С. 32–36.
8. Antibiotic Therapy and Culture Results For Diabetic versus Non-Diabetic Foot Wounds / Lida Faroqi, Ronald Guberman, John Vernaleo [et al.] // J. Diab. Foot Complications. — 2013. — Vol. 5 (1), № 4. — P. 24–28.
9. Gould I. M. Antibiotic resistance: the perfect storm / I. M. Gould // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2009. — Aug., № 34, Suppl. 3. – S. 2–5.
10. Sader H. S. Tigecycline activity tested against antimicrobial resistant surveillance subsets of clinical bacteria collected worlwide / H. S. Sader, R. K. Fiamm, R. N. Jones // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2013. — Jun. — Vol. 76, № 2. — P. 217–238.
11. Stein G. E. Tigecycline: an update / G. E. Stein, T. Babinchak // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2013. — Apr. — Vol. 75, № 4. — P. 331–337.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАЙГЕЦИКЛИНУ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММАХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

С. Д. Шаповал, А. Н. Якунич, И. Л. Савон, М. М. Софилканич, В. О. Белинская

Резюме. Диабетическая стопа — это серьезная экономическая проблема, которая требует длительного лечения в сационаре, немалых средств, реабилитации и социального обеспечения.

Проанализированы результаты высева раневых выделений первичных гнойных очагов и чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам в 927 больных с осложненным СДС в городском гнойно-септическом центре койками диабетической стопы за период 2010–2012 гг.

Среди пациентов с осложненным синдромом диабетической стопы за последние 3 года частота метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка выросла почти в 2 раза по сравнению с высеваемостью их в 90 -е годы прошлого века, и начали регистрироваться ванкомицинрезистентные штаммы золотистого стафилококка, чего не было даже в начале нынешнего века. В 2,8 раза возросла частота мультирезистентных штаммов Enterococcus faecalis и в 1,4 раза — Pseudomonas aeruginosa, устойчивой к цефтазидиму и карбапенемам.

Проанализирована эффективность тайгециклина у 22 больных с осложненным синдромом диабетической стопы с целью ответиь на вопрос «за» или «против» его применения. Получены положительные результаты, но для большей достоверности этого вывода доказательную базу необходимо дополнить клиническими исследованиями.

Ключевые слова: *тайгециклин, эффективность, антибактериальная терапия.*

EFFICIENCY OF TIGACYCLINT IN TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM DIABET FOOT SYNDROME COMPLICATED MULTYRESISTANT STUMMS OF PATHOGENS

S. D. Shapoval, A. N. Yakunych, I. L. Savon, M. M. Sofylkanych, V. A. Belynskaya

Summary. Diabetic foot — is a serious economic problem that requires long-term inpatient treatment, considerable resources, rehabilitation and social support.

The growth results of wound exudates and the susceptability of microorganisms to antibiotics were analysed in 927 patients with complicated DFS in the City Purulent-Septic Center With Beds For DFS in period of 2010–2012.

Among patients with complicated diabetic foot syndrome for the last 3 years, the frequency of methicillin-resistant Staphylococcus strains increased almost duoble compared to the 90's years of the last century, and began to register Vancomicin-resistant strains of Staphylococcus Aureus that was not even in the beginning of this century. 2,8 times increased incidence of multi-resistant strains of Enterococcus faecalis, and 1,4 times — Pseudomonas aeruginosa, resistant to Carbapenems and Ceftazidime.

Efficiency of tigacycline was analised in 22 of patients with the diabet foot syndrome, complicated as the itnention asked a question the expediency of its application. Positive results were obtained. But it needed advanced clinical trials for reliable data, and for update evidence-based medicine.

Key words: *tigacycline , efficiency, antibacterial treatment.*