

ИНФУЗИЙНІ ФТОРХІНОЛОНИ В ПРАКТИЦІ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ: ЗА І ПРОТИ

О.А. Галушко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Вишгородська центральна районна лікарня, Київська область

Резюме. Стаття присвячена дослідженню особливостей застосування фторхінолонів при лікуванні хворих на синдром діабетичної стопи (СДС). 38 хворих у віці від 31 до 80 років з гнійно-некротичними ускладненнями СДС, що відповідали IIIa-IVb стадії за Wagner поділили на 2 групи. До першої групи увійшло 18 хворих, що в складі терапії отримували гатифлоксацин (Бігафлон) в дозі 400 мг на добу протягом семи днів. Другу (контрольну) групу склали 20 хворих, які в складі комплексної терапії отримували цефтриаксон. Проведене дослідження не виявило достовірної різниці в частоті виникнення побічних ефектів (гіпоглікемії та серцево-судинних реакцій) та продемонструвало покращання перебігу ураження та стабілізацію лабораторно-біохімічних показників у хворих, які в програмі лікування отримували новий фторхінолон IV покоління Бігафлон.

Ключові слова: фторхінолони, гатифлоксацин, Бігафлон, ускладнення, гіпоглікемія, серцеві аритмії, синдром діабетичної стопи.

ИНФУЗИОННЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ЗА И ПРОТИВ

А.А. Галушко

Резюме. Статья посвящена исследованию особенностей использования фторхинолонов во время лечения больных с синдромом диабетической стопы (СДС). 38 больных в возрасте 31 до 80 лет с гнойно-некротическими осложнениями СДС, которые соответствовали IIIa-IVb стадии за Wagner разделили на 2 группы. В первую группу вошли 18 хворих, которые в составе терапии получали гатифлоксацин (Бигафлон) в дозе 400 мг в суткина протяжении семи дней. Вторую (контрольную) группу составили 20 пациентов, которые в составе комплексной терапии получали цефтриаксон. Проведенное исследование не выявило достоверной разницы в частоте возникновения побочных эффектов (гипогликемии, сердечно-сосудистых реакций) и продемонстрировало улучшение течения поражений и стабилизацию лабораторно-биохимических показателей у больных, которые в программе лечения получали новый фторхинолон IV поколения Бигафлон.

Ключевые слова: фторхинолоны, гатифлоксацин, Бигафлон, осложнения, гипогликемия, аритмия, синдром диабетической стопы.

FLUOROQUINOLONES IN TREATMENT OF THE DIABETIC FOOT SYNDROME: PRO ET CONTRA

О.А. Galushko

Summary. The article is dedicated to study of the particularities of the fluoroquinolones use during treatment patients with diabetic foot syndrome (DFS). 38 patients at age 31–80 with pio-necrotic complications of DFS, which corresponded to IIIa-IVb stage for Wagner have divided into 2 groups. Patients of the first group had got gatifloxacin (Bigafon) in dose 400 mg/day. The Second (control) group has formed 20 patients, which had got ceftriaxon in complex therapy. The study has not revealed the reliable difference in frequency of the negative effects (hypoglycaemia, cardiac arrhythmia) and has demonstrated the improvement of the current of the defeats and stabilization laboratory-biochemical factors beside patients, which in program of the treatment got new fluoroquinolone Bigafon.

Key words: fluoroquinolones, gatifloxacin, Bigafon, complications, hypoglycaemia, arrhythmia, diabetic foot syndrome.

Адреса для листування:

*Галушко Олександр Анатолійович,
07300, Вишгород, а/с 154, E-mail: agalushko@ukr.net*

Минуло вже 20 років з того дня, як в доповіді Дослідницької групи ВООЗ «Цукровий діабет» (Женева, 1987 р.) «діабетична стопа» вперше була видокремлена як самостійне захворювання. На сьогоднішній день синдром діабетичної стопи (СДС) трактується як комплекс анатомо-фізіологічних змін стопи, що розвиваються внаслідок ускладненого перебігу цукрового діабету (ЦД) та зумовлені діабетичною нейропатією, ангиопатією, остеоартропатією та виникненням гнійно-некротичних процесів.

У більшості хворих на ЦД з інфікованою раною на стопі виявляють полімікробну флору, в середньому 3,07 мікроорганізмів на 1 пацієнта. Всього виділено 775 видів мікроорганізмів, з них 28,9% – анаеробних [1]. Тому раціональний підбір антимікробного засобу, який «покривав би» вказаний спектр мікроорганізмів, стає особливо актуальним для цієї категорії хворих.

Хінолони – це єдиний клас синтетичних антибіотиків, який не має аналогів у природному

середовищі, що забезпечує їм високу активність щодо полірезистентних штамів мікроорганізмів, до того ж не описані випадки формування резистентності мікроорганізмів після їх тривалого застосування [2]. Фторхінолони (ФХ) мають унікальний серед антибіотиків механізм дії – пригнічення ключового фермента мікробної клітини – ДНК-гірази, що блокує утворення ДНК. Це зумовлює:

- високу ступінь бактерицидної дії;
- широкий спектр антимікробної дії, що включає грам-позитивні та грам-негативні аеробні бактерії, мікобактерії, мікоплазми, хламідії;
- тривалий період напіввиведення, що визначає їх дозування – 1–2 рази на добу;
- можливість застосування для емпіричної терапії при інфекціях тяжкого ступеня та при високому рівні резистентності мікроорганізмів до цефалоспоринів [3].

Основні групи препаратів класу хінолонів представлені в таблиці.

Важливе значення мають також особливості фармакокінетики антимікробного засобу, який призначається для лікування хворих на СДС. Крім «сили» препарату, значну роль відіграє його здатність до «проникнення» у вогнище запалення. І тут також немає рівних фторхінолонам. Так, доведено, що концентрація всіх антибактеріальних препаратів, крім ФХ, у вогнищі запалення часто нижча за терапевтичну [1]. В різних дослідженнях встановлено: після в/в введення 0,2 мг ципрофлоксацину його концентрація в запально-змінених тканинах стопи була такою ж, як у неуразених тканинах; при введенні 800 мг офлоксацину за 120–150 хв до планової некретомії його концентрація по лінії відсічення перевищувала мінімальну пригнічуючу концентрацію для 90% мікроорганізмів [1]. Концентрація ФХ IV покоління – гатифлоксацину в тканинах може навіть перевищувати концентрацію препарату в сироватці крові, що забезпечує адекватний антимікробний ефект в органах-мішенях [1]. Крім того, гатифлоксацин, за результатами 15 міжнародних досліджень як *in vitro*, так і *in vivo*, продемонстрував високу антибак-

теріальну активність щодо грампозитивних коків (стафілококів, стрептококів), анаеробів та атипичних внутрішньоклітинних збудників.

Таким чином, враховуючи широту антибактеріального спектру та вигідні особливості фармакокінетики, застосування фторхінолонів (особливо IV покоління) для лікування хворих на синдром діабетичної стопи (СДС) видається нам цікавим та перспективним.

В той же час, за повідомленнями деяких авторів [4, 5], при використанні гатифлоксацину та його препаратів іноді спостерігаються побічні ефекти, пов'язані з особливостями змін вуглеводного обміну та реакціями серцево-судинної системи. Вивченню особливостей застосування фторхінолону IV покоління Бігафлону при лікуванні хворих на синдром діабетичної стопи присвячене це дослідження.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами було проведено дослідження клінічної ефективності та безпечності нового фторхінолона IV покоління гатифлоксацину (Бігафлон, виробництва «ЮРІЯ-ФАРМ», Україна). Дослідження проводилось на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії (зав. відділення – С.В. Крилов) Вишгородської центральної районної лікарні. До дослідження було залучено 38 хворих у віці від 31 до 80 років (в середньому 60,7±8,69 року). Чоловіків було 21, жінок – 17. У всіх хворих діагностували ускладнений перебіг синдрому діабетичної стопи згідно рекомендацій Міжнародної робочої групи з проблеми діабетичної стопи (IWGDF). Підставою для призначення комплексної інтенсивної терапії та антибіотикотерапії було виявлення у хворих гнійно-некротичних ускладнень СДС, що відповідали IIIa–IVb стадії перебігу патологічного процесу за Wagner.

Залежно від застосованої терапії, хворих розподілили на дві групи. До першої групи увійшло 18 хворих віком від 36 до 78 років (у середньому 61,2±5,86 року). Ці хворі в складі терапії отримували гатифлоксацин (Бігафлон, «ЮРІЯ-ФАРМ», Україна) в дозі 400 мг на добу протягом 7 днів. Добову дозу препарату вводили одноразово

Таблиця

Основні групи хінолонів та їх препарати

Покоління хінолонів	Назва групи	Генерична назва	Назва виробника (виробник)	Рік схвалення FDA*
I	Нефторовані хінолони	Налідіксова кислота Оксолінова кислота Піпімедієва кислота	Неграм (Санofi)	
II	Монофторхінолони («грам-негативні»)	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин	Нороксин (MSD) Ципро (Байер) Заноцин (Ranbaxy) Абактал (Sandoz) Максаквін (Сіерле)	1986 1987 1990 1992
III	«Респіраторні»	Левовфлоксацин Спарфлоксацин	Таванік (Sanofi-Aventis) Загам (Авентіс)	1996 1996
IV	«Респіраторні та протианаеробні»	Тровафлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин	Трован (Пфайзер) Авелокс (Байер) Бігафлон (ЮРІЯ-ФАРМ)	1997 1999 1999

Примітка. * – FDA (Food and Drug Administration) – Адміністрація по контролю за продуктами та ліками США

внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 50–70 крапель за хвилину. До програми терапії входили також традиційні засоби: судинні препарати, антиагреганти, вітаміни, знеболюючі, тощо.

До другої (контрольної) групи увійшли 20 хворих віком від 31 до 80 років (у середньому $59,8 \pm 8,96$ року), які отримували традиційну терапію та в якості антибактеріального засобу – цефтриаксон.

Вираженість проявів синдрому діабетичної стопи оцінювали за класифікацією IWGDF та шкалою M.V. Strauss [6]. Для контролю можливого впливу Бігафлону на показники вуглеводного обміну, вимірювався глікемічний профіль: щоденно визначалися показники рівню глікемії о 7–13–19 год, рівень глюкозурії, ацетонурії, в 1 та 7 дні лікування вимірювався рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) за методом катіонобмінної хроматографії. Усім хворим проводили загальноклінічні, біохімічні, бактеріологічні, рентгенологічні та статистичні дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведеного дослідження встановлено, що застосування Бігафлону в основній групі хворих привело до покращення перебігу синдрому діабетичної стопи. Так, оцінка місцевого статусу за шкалою M.V Strauss становила в першій групі $5,6 \pm 1,21$ балу, після лікування – $6,9 \pm 0,93$ балу, в контрольній групі відповідно $5,7 \pm 1,08$ та $6,1 \pm 1,15$ балу. У хворих першої групи спостерігалася більш швидка нормалізація клініко-біохімічних показників. Так, лейкоцитоз знизився після лікування з $10,8 \pm 3,95$ до $9,2 \pm 2,81 \times 10^9/\text{л}$ в першій групі, тоді як в контрольній групі цей показник становив відповідно $10,3 \pm 2,84$ та $9,9 \pm 3,64 \times 10^9/\text{л}$. Серед досліджених біохімічних показників найбільші зміни спостерігалися в динаміці рівнів вмісту сечовини та креатиніну. Так, в першій групі рівень сечовини становив $7,8 \pm 1,66$ та $6,6 \pm 0,83$ ммоль/л, рівень креатиніну – $124,5 \pm 5,61$ та $106,1 \pm 6,4$ мкмоль/л. В контрольній групі відповідні показники склали $8,1 \pm 2,13$ та $7,9 \pm 1,54$ ммоль/л (сечовина) та $119,8 \pm 8,49$ та $115,3 \pm 7,2$ мкмоль/л (креатинін).

При аналізі впливу інфузій Бігафлону на показники вуглеводного обміну встановлено, що рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c) в обох групах протягом часу лікування суттєво не змінювались: з $11,67 \pm 2,09$ до $10,93 \pm 1,34$ в першій групі та з $10,97 \pm 1,83$ до $10,37 \pm 1,62$ в другій групі ($p > 0,05$ як між групами порівняння, так і в середині груп). Рівень ацетонурії в обох групах не був значним (1–2 «+») та не відзначалося закономірної динаміки цих показників залежно від етапу лікування.

При аналізі показників добового глікемічного профілю, констатовано зниження рівнів глікемії в обох групах через 12 та 18 год після хірургічного лікування, яке спостерігалася в обох досліджуваних групах та не носило характеру достовірності. На нашу думку, зниження рівня глікемії після хірургічного лікування СДС (розтину гнояків, некретомії, видалення гнійно-некротичних сег-

ментів) є закономірним. Це пояснюється тим, що в природних умовах 1 мл гною інактивує 12 ОД інсуліну [7]. Тому при наявності гнояка будь-якого походження (в тому числі при синдромі діабетичної стопи) спостерігається закономірне підвищення рівня глікемії. Відповідно, видалення гнійного вогнища (розтин флегмони, абсцесу) супроводжується зниженням концентрації глюкози в крові – гіпоглікемією.

Останнім часом з'явилися повідомлення про те, що прийом деяких ФХ, в тому числі гатифлоксацину, може спровокувати розвиток шлуночкової аритмії [8, 9]. Але сучасне постмаркетингове дослідження показало, що шлуночкова аритмія розвивається при прийомі гатифлоксацину не частіше, ніж після офлоксацину (по 18 випадків на 10 млн (!) антибіотиків), рідше, ніж після норфлоксацину (22 випадки) і в 8 разів рідше, ніж після спарфлоксацину (145 проти 18 випадків на 10 млн введень антибіотиків) [10]. В наших спостереженнях, у хворих основної та контрольної груп феноменів розвитку шлуночкових аритмій зареєстровано не було. Вірогідно, це пов'язано з тим, що у наших хворих не було виявлено синдрому подовженого інтервалу QT, який взагалі не характерний для цукрового діабету. Нагадаємо, що саме «подовжений QT» є причиною розвитку аритмій при застосуванні фторхінолонів.

Обговорюючи безпечність застосування гатифлоксацину, необхідно згадати результати восьми міжнародних досліджень, в яких взяли участь 4 004 пацієнти в Європі та 6198 пацієнтів у США. З них 6423 особи лікували гатифлоксацином (основна група) і 3675 склали контрольну групу, в якій хворих лікували амоксиваком, кларитроміцином, ципрофлоксацином, цефтриаксоном, левофлоксацином, цефуросимом. В результаті аналізу цих досліджень встановлено: серйозні побічні ефекти в європейських дослідженнях спостерігали у 75 (3%) з 2507 пацієнтів основної та у 43 (2,9%) з 1497 хворих контрольної групи. У клінічних дослідженнях, проведених у США, отримано такі результати: гатифлоксацин спричинив побічні ефекти у 3,1% хворих, у контрольній групі – у 2,8%. Припинили лікування 2,4% хворих, лікованих гатифлоксацином, і 2,3% - контрольної групи [11, 12].

Таким чином, при більшій антибактеріальній активності гатифлоксацин має таку саму частоту побічних ефектів, як і інші антибіотики, що надає цьому препарату переваги в лікуванні хворих на ускладнений перебіг СДС.

Проведене дослідження дозволило зробити висновки: застосування фторхінолону IV покоління Бігафлону при лікуванні хворих на синдром діабетичної стопи сприяє покращенню перебігу ураження та стабілізації лабораторно-біохімічних показників і не підвищує частоту виникнення побічних реакцій.

ЛІТЕРАТУРА

(в редакції)