

***The rational choice of the antibacterial therapy  
based on microbiological background analysis  
in case of diabetic foot syndrome***

***Рациональный выбор антибактериальной терапии  
на основе изучения микробиологического фона  
при синдроме диабетическая стопа***

***E.N. Korovin, N.E. Nekhaenko, L.V. Ryabchunova, T.A. Troshina  
Е.Н. Коровин, Н.Е. Нехаенко, Л.В. Рябчунова, Т.А. Трошина***

***Abstract:***

---

*In this article an algorithm of decision-making about medicaments purchasing is considered by the example of planning necessary amount of antibiotics for medical treatment of patients with diabetic foot syndrome in the BUZ VO "VGKBSMPN№10" endocrinology ward based on pharmacoeconomic analysis. The research is based on analysis of structure and antibiotic susceptibility of microorganisms which were selected from wound discharge of patients who were treated in the BUZ VO "VGKBSMPN№10" endocrinological center. This data will allow to plan purchasing of antibacterial preparations and antiseptics soundly. Moreover, it will help to optimize financial activity of the institution in case of medicamental provision.*

***Аннотация:***

*В статье рассмотрен алгоритм принятия решений закупки медикаментов, на примере планирования нужд в антибиотиках отделения эндокринологии БУЗ ВО «ВГКБСМП№10» при лечении больных с синдромом диабетической стопы на основе фармако-экономического анализа. Исследование основано на анализе структуры и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных из раневого отделяемого пациентов, проходивших лечение на койках*

*диабетической стопы эндокринологического центра на базе БУЗ ВО «ВГКБСМП №10». Эти данные позволят обоснованно планировать закупки соответствующих антибактериальных препаратов и антисептических средств и оптимизировать финансовую деятельность учреждения, и разрезе медикаментозного обеспечения.*

**Keywords:**

*Algorithm of decision-making, of the antibacterial therapy, pharmacoconomics.*

**Ключевые слова:**

*Алгоритм принятия решений, антибактериальная терапия, фармакоэкономика.*

▀ **Актуальность**

В последнее время отмечается увеличение расходов на оказание медицинской помощи, в том числе на лекарственное обеспечение. Участие практических врачей и ученых в решении экономических проблем, стоящих перед системой здравоохранения, наиболее успешно реализуется в рамках фармакоэкономики, которую можно рассматривать как часть экономики здравоохранения. Фармакоэкономика – область исследования, оценивающая особенности людей, компаний и рынка касательно применения фармацевтической продукции, медицинских услуг, программ и анализирующая стоимость (затраты) и последствия (результаты) этого применения [определение предложено Международным обществом фармакоэкономики (International Society Pharmacoconomics and Outcomes Research , ISPOR,1998)].

При оценке эффективности лечения в фармакоэкономическом анализе применяют следующую классификацию затрат.

1. Медицинские затраты- расходы непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи (например, стоимость ЛС, пребывание пациента в стационаре). Эти затраты в свою очередь подразделяют на следующие группы.

1.1. Прямые – стоимость ЛС, исследований, консультаций, оплата труда медицинских работников, непосредственно участвующих в лечении больного.

1.2. Непрямые – стоимость пребывания больного в стационаре, в т.ч. расходы на медицинский транспорт, питание, административные расходы.

2. Немедицинские расходы- расходы больного или общества, напрямую не связанные с лечением (оплата дней нетрудоспособности, уход родственников и т.д.

Рациональное применение антимикробных препаратов является одним из важных условий обеспечения качества медицинской помощи. Между тем ,качество оказания медицинской помощи в случаях, требующих применение

антимикробных препаратов остается неудовлетворительным из-за высокой частоты дефектов. На стационарном этапе наиболее частыми ошибками являются: нерациональный выбор препаратов и схем их введения, избыточное использование АМП. Для повышения качества использования АМП, кроме оптимизации клинико-фармакологических аспектов их применения, необходим ряд организационных (управленческих, экономических) мер.

Управлении качеством в такой сфере, как применение АМП, требует системного подхода и должно осуществляться на уровне как медицинских учреждений, так и региональных и центральных органов здравоохранения, страховых компаний и общества в целом. Структурным компонентом системы являются: совершенствование нормативной базы; принятие решений, основанных на принципах медицины доказательств; мониторинг резистентности, регистрация случаев внутрибольничной инфекции и инфекции области хирургического вмешательства; наличие стандартов, разработанных в соответствии с действующим законодательством по стандартизации; разработка и внедрение формулярных списков; совершенствование системы закупок; внедрение ограничительных программ при назначении АМП.

В свете роста устойчивости патогенов к АМП с особой остротой встает вопрос выбора адекватной эмпирической АБТ, причем не только тяжелых жизнеугрожающих инфекций нозокомиального происхождения, но и внебольничных. В данном аспекте целесообразной представляется стратификация пациентов по факторам риска наличия резистентных или полирезистентных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекций. Подобного рода подход позволит более достоверно оценить риски, связанные с устойчивостью патогенов, и изначально сделать выбор в сторону препаратов, способных преодолеть механизмы резистентности, снизив тем самым темпы дальнейшего распространения проблемного микроорганизма.

Большое начинается с малого. В данной статье рассматривается вопрос рациональной антибактериальной терапии «синдрома диабетической стопы» СДС.

В силу многообразия поражений нижних конечностей при сахарном диабете (СД) смысл понятия «диабетическая стопа» зачастую различен. В принятом в 1999 г. Международном соглашении по диабетической стопе, вышедшем и на русском языке [Международная рабочая группа по диабетической стопе, 2000], это состояние характеризуется как «инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с нарушением нервной системы и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести». В основу формулировки определения диабетической стопы положено определение ВОЗ. В 2003 и 2007 гг. приняты дополнения к этому документу. Это соглашение подготовили ведущие эксперты по данной проблеме из разных стран (в т.ч. и из России). Данное соглашение является основой для лечения синдрома диабетической стопы (СДС) и для дальнейших научных разработок.

Лечение СДС – это междисциплинарная область, находящаяся на стыке семи различных дисциплин (эндокринология, хирургия, ангиохирургия, кардиология/ангиология, неврология, ортопедия, дерматология).

Антибиотикотерапия назначается при наличии инфицированной раны или же высоком риске инфицирования. При наличии системных признаков раневой инфекции необходимость антибиотикотерапии очевидна; она должна проводиться незамедлительно и в адекватных дозах. Однако, учитывая гипореактивность иммунной системы при СД (особенно у пожилых пациентов), эти признаки могут отсутствовать даже при тяжелой раневой инфекции. Поэтому при назначении антибиотикотерапии нередко приходится ориентироваться на местные проявления раневой инфекции.

Выбор оптимального лечашего средства (ЛС) или комбинации ЛС основывается на данных о возбудителях раневой инфекции и их предполагаемой чувствительности к антибиотикам, а также особенностях фармакокинетики ЛС и локализации инфекционного процесса. Оптимальным является подбор антибиотикотерапии по результатам бактериологического исследования раневого отделяемого. Особое внимание уделяется эмпирической антибактериальной терапии., так как в повседневной жизни врач может получить бактериологический посев лишь на 4-5 сутки. Правильно и вовремя назначенный антибиотик позволяет существенно сократить сроки пребывания больного в стационаре, уменьшить затраты на лечение, а так же снизить число дней временной нетрудоспособности. Выбирая антибактериальный препарат, врач должен руководствоваться определенными критериями: антибиотики должны уничтожать микроб, лечение должно быть безопасным, быть экономичным, необходимо предотвращать устойчивость микробов.

## ▀ **Цель и задачи**

Цель – изучение спектра микроорга с СДС, и определение лекарственной чувствительности. Это позволит обоснованно планировать закупки соответствующих антибактериальных препаратов и антисептических средств и оптимизировать финансовую деятельность учреждения, и разрезе медикаментозного обеспечения.

## ▀ **Материал и методы**

Исследование основано на анализе структуры и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных из раневого отделяемого пациентов, проходивших лечение на койках диабетической стопы эндокринологического центра на базе БУЗ ВО «ВГКБСМП № 10.

Данное отделение является терапевтическим, в которое поступают плановые больные с I-II стадией язвенного дефекта. В конце 2006 года койки были закрыты и открылись вновь только в октябре 2011 года.

Материалом для исследования служило раневое отделяемое, сбор которого осуществлялся стерильными тупферами, которые помещали в транспортную среду Amies. Микробиологическое исследование проводили в соответствии с «Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (МУК 4.2.1890-04.2004) с использованием полуавтоматизированной системы идентификации выделенных организмов на тест-системах «Lachema» (Чехия), с учетом результатов на планшетном микрофотометре «iEMSReader» (ThermoLabsystem, Финляндия), включающего систему микробиологического мониторинга «Микроб-2». Определение чувствительности к антимикробным препаратам проводили диско – диффузионным методом с использованием дисков НИЦФ Санкт-Петербург.

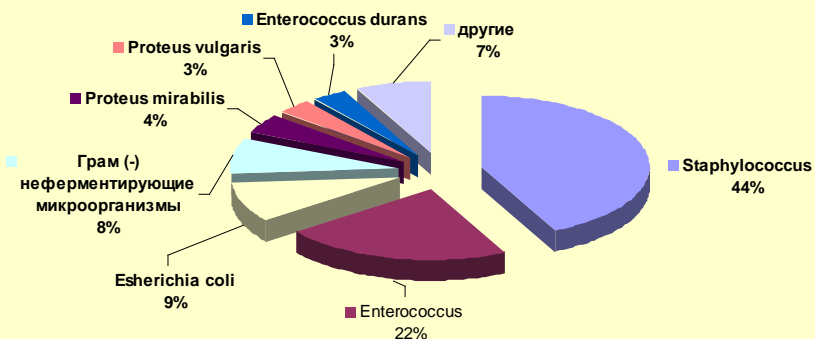
## ▀ **Результаты и обсуждения**

Исследование проводилось на основании 506 выделенных культур из раневого отделяемого (150 в 2005 году, 162 в 2006, 54 в 2011, 140 в 2012). Подавляющее большинство составляли стафилококки -64 в 2005, 64 в 2006, 17 в 2011, 72 в 2012 году. Энтерококков соответственно 33,49, 12,19. Как видим из диаграмм, за последние годы увеличилась доля выделенных стафилококков и существенно уменьшилась энтерококков. Итого на долю Гр+ флоры в 2012 году пришлось более 65% выделенных возбудителей., таким образом при назначении эмпирической антибактериальной терапии необходимо ориентироваться прежде по данным проведенного мониторинга за 2005, 2006, 2011, 2012 построили диаграммы, отображающие этиологию инфицирования ран больных, с диагнозом СДС (рис. 1).

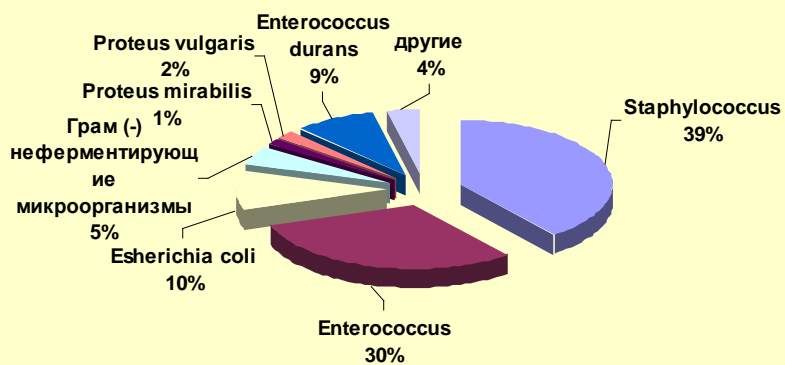
Как видно из рисунков, при обследовании пациентов с диагнозом СДС среди выделенных штаммов в этиологически значимом титре преобладает *Staphylococcus*, большинство которых было представлено коагулазо-позитивными *S. aureus*. У значительно меньшего числа пациентов получены *Staphylococcus* коагулаза (-), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*. В 2012 году на долю стафилококков пришлось 52% выделенных штаммов микроорганизмов. Доминирующая роль стафилококков как этиологического агента гнойного воспаления обусловлена тем, что эти микроорганизмы являются представителями нормальной микрофлоры кожи и слизистой оболочки.

Вторая по частоте встречаемости группа: *Enterococcus*. Преобладает в данной группе микроорганизмов *Enterococcus faecalis*. В течение многих лет они рассматривались как клинически малозначимые микроорганизмы. Сейчас данное мнение устарело. Энтерококки могут явиться причиной многих тяжелых заболеваний.

### Этиология инфицирования ран больных с СДС (2005г)



### Этиология инфицирования ран больных с СДС (2006г)



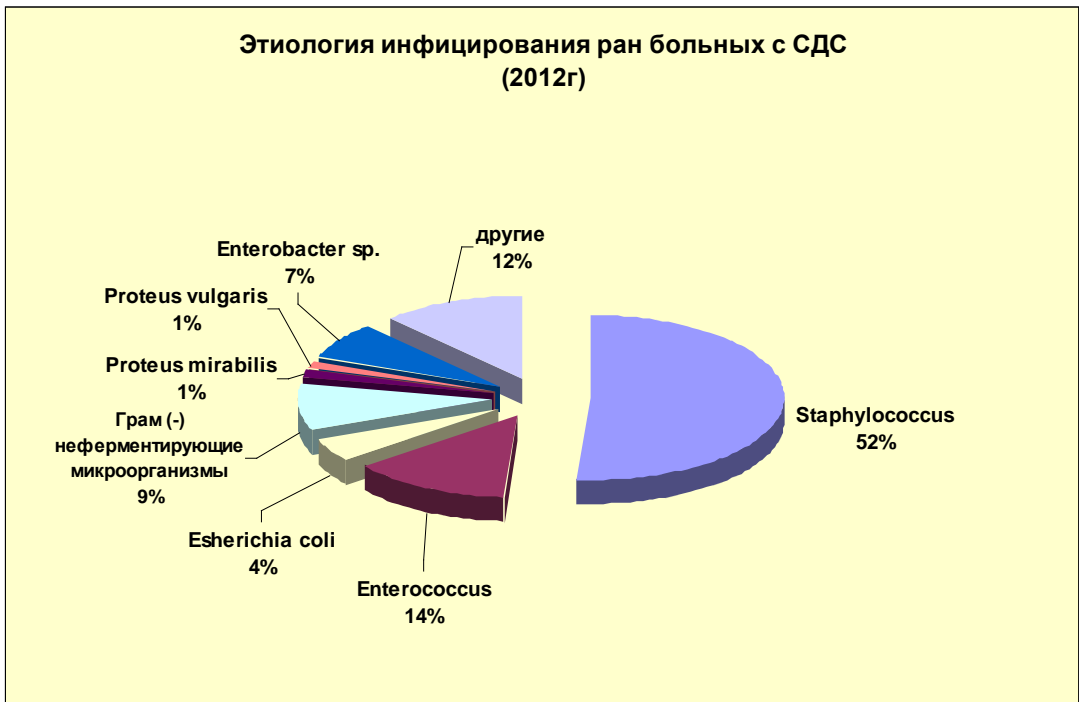
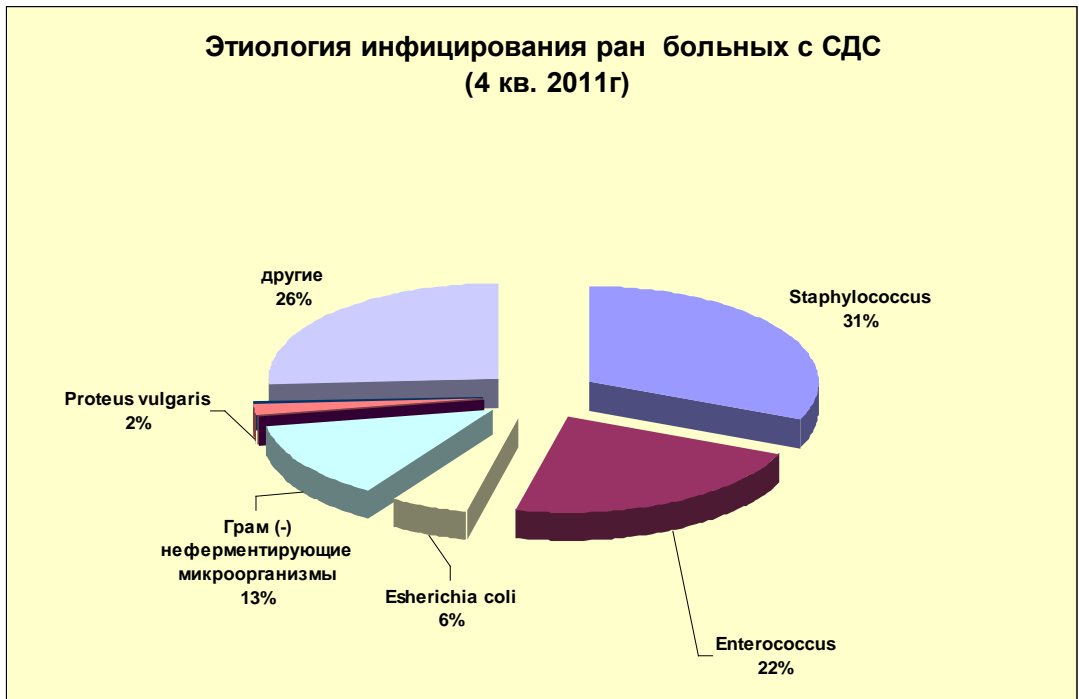


Рисунок 1 – Диаграммы отображающие этиологию инфицирования ран больных с СДС

В 2005-2006 гг. третье место занимали *Esherichia coli*. Однако в последние годы на третье место вырвались Грам (-) неферментирующие микроорганизмы. В основном это *Pseudomonas aeruginosa*-синегнойная палочка.

Не стоит также забывать и о анаэробах, которые растут и размножаются в ишемизированных тканях, и которых очень трудно вырастить в условиях лаборатории. Это связано с техникой забора материала, сроками доставки его в лабораторию и многими другими причинами.

В соответствии с «Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (МУК 4.2.1890-04.2004) чувствительность ГР+ микроорганизмов определялась к следующим группам препаратов: пенициллины (оксациллин для стафилококков и ампициллин для энтерококков), макролиды (эритромицин), фторхинолоны (офлоксацин), аминогликозиды (гентамицин), линкозамиды (линкомицин).

Проведен анализ чувствительности выделенных штаммов к антибактериальным препаратам.

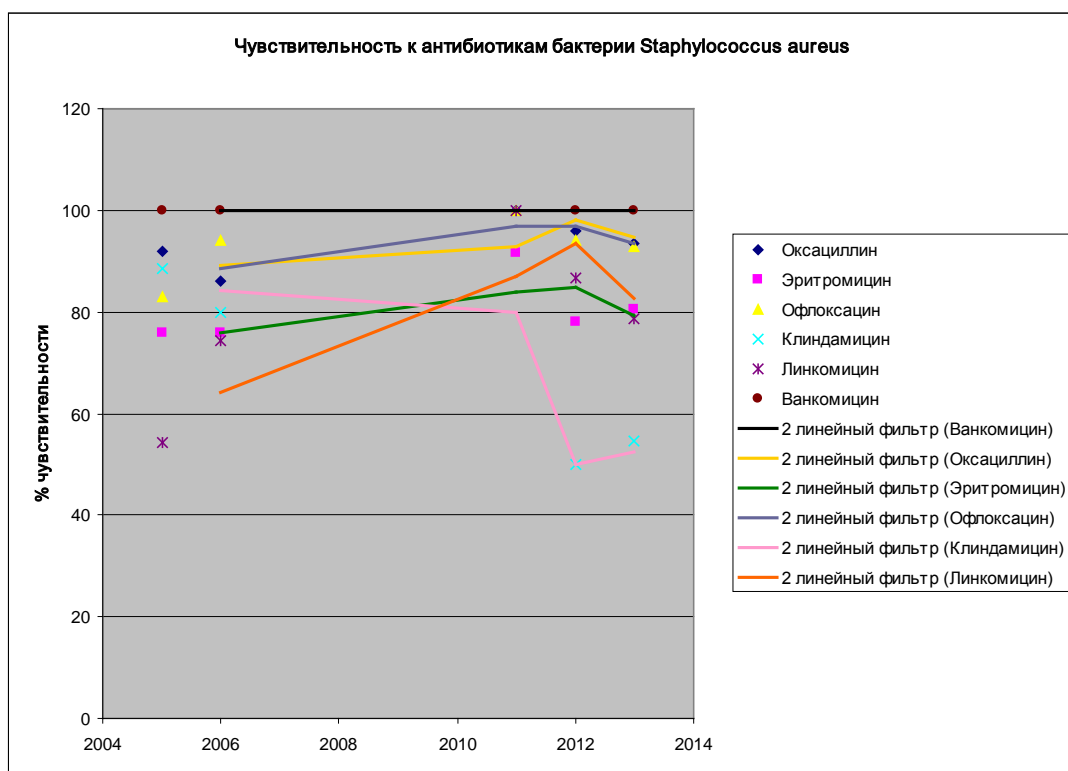


Рис. 2

На рис. 2 представлен график чувствительности к антибиотикам *S. Aureus*. А так же построены тренды прогноза, с помощью которых можно рассчитать прогноз на 2013г. Так чувствительность к ванкомицину в 2013 году составит 100%, а к оксациллину 93,5.

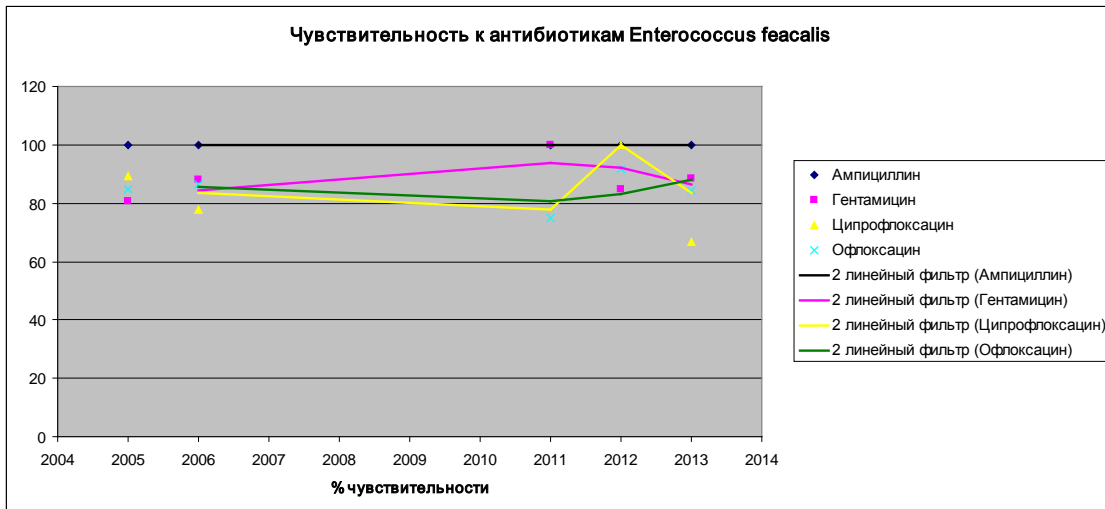


Рис. 3

Чувствительность групп представлена на рис. 3.

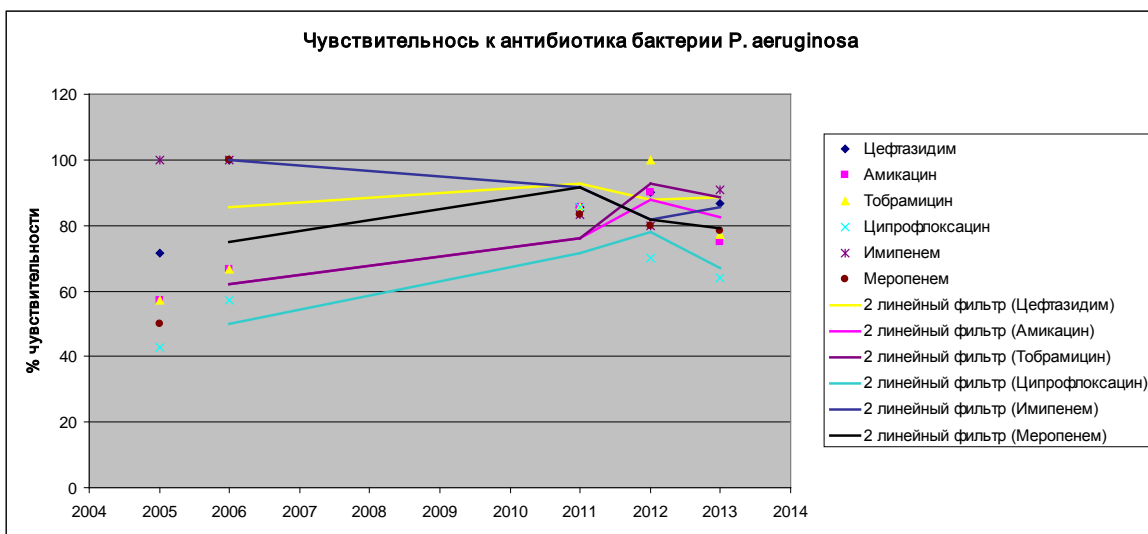


Рис. 4

Алгоритм назначения АМП представляет собой ряд шагов, позволяющий из тысяч зарегистрированных АМП выбрать один -два , удовлетворяющее критериям эффективности:

- этап-составление перечня наиболее вероятных возбудителей. В нашем случае мы определились, что это Гр положительная флора;

- этап-составление списка АМП, активных против данных микроорганизмов;

- этап-у АМП, активных против вероятных возбудителей оценивают способность создавать терапевтические концентрации в очаге инфекции;

- этап-из списка препаратов выбирают те, которые соответствуют требованиям по безопасности. Возрастная группа пациентов с СДС, получавших лечение в БУЗ ВО «ВГКБСМП №10»- люди старше 65 лет. Средний стаж диабета 15-20 лет. У данной категории больных назначение нефротоксичных аминогликозидов крайне нежелательно.

- этап-среди препаратов, подходящих по эффективности безопасности. Предпочтение отдают средствам с более узким противомикробным спектром. Это снижает риск устойчивости пстогенов.

- этап-из оставшихся АМП выбирают самый дешевый;

- этап-обеспечить наличие нужного препарата. Здесь заведующему отделением, ориентируясь на предыдущие этапы необходимо предусмотреть заявку препаратов.

- этап-определить путь введения препарата.

Самым дешевым и безопасным является пероральный прием. Здесь встает вопрос о имеющейся лекарственной форме (некоторые препараты просто не выпускаются в виде таблеток (например, аминогликозиды), биодоступности препарата и о возможности его приема пациентом. Парентеральный путь введения дороже, чреват постинъекционными осложнениями и некомфортен для пациентов. Таким образом, самым безопасным и наиболее эффективным препаратом являются препараты пенициллинового ряда, которые действуют на стафилококки, энтерококки и анаэробы. И перед доктором встает выбор: либо комбинация бета- лактама с метронидазолом, либо ингибиторозащищенные аминопенициллины.. В пользу последних говорит не только микробиология, т.к ингибиторы предотвращают разрушение антибиотика бета-лактамазами микробов, но и фармакоэкономика.

Применение данных препаратов обходится больнице дешевле, чем применение парентеральных бета-лактамов в комбинации с метронидазолом. Кроме того для ампициллина/сульбактама возможен внутримышечный путь введения, что облегчает труд медицинской сестры, а также возможна ступенчатая терапия в стационаре с переходом на пероральные формы, или лечение в амбулаторных условиях.

## ▀ Выводы

Согласно микробиологическому мониторингу – самыми частыми возбудителями являются ГР+ микроорганизмы (стафилококки и энтерококки).

Наилучшая чувствительность микроорганизмов к препаратам пенициллинового ряда. При СДС возможно наличие в ране анаэробов, поэтому препаратами выбора являются ингибиторозащищенные аминопенициллины. При аллергии на пенициллины самым рациональным является прием Левофлоксацина +Метронидазол.

С учетом хорошей биодоступности данных препаратов возможна ступенчатая терапия – переход на пероральные формы.

Тратить деньги стационара на дорогостоящий препарат резерва Ванкомицин в качестве стартовой терапии нет необходимости.

## ► **Использованная литература**

- [1] Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. Москва 2012
- [2] Уоткинс П.Дж. Сахарный диабет. // Пер. с англ. М.: Издательство БИНОМ, 2006г.-134с.
- [3] Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/ Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова
- [4] Диабетическая стопа – М.: Практическая медицина, 2010. – 272е.: ип. Удовиченко О.В., Грекова Н.М.
- [5] М.Б. Богданов, Т.В. Черненькая Алгоритмы и организация антибиотикотерапии . Издательский дом Видар-М Москва 2004
- [6] Клиническая фармакология /Под редакцией академика РАМН профессора В.Г.Кукеса Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД» 2004
- [7] Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ Москва Издательство «Литтерра» 2006
- [8] <http://www.rmj.ru> – Независимое издание практикующих врачей.

.....  
**professor E.N. Korovin, D. Sc.**

Voronezh State Technical University  
korovin@saums.vorstu.ru

**professor N.E. Nekhaenko, D. Sc.**

Health Department of the Voronezh region  
nehaenko\_natalia@mail.ru

**L.V. Ryabchunova**

Head of the Department of clinical pharmacology of the city emergency care hospital №10 «Elektronika», Voronezh

**T.A. Troshina**

Voronezh State Technical University  
troshina123@mail.ru