



УДК 617.585-089.872/616-035.1/616.379-008.64

О. В. Шатілов

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ГРАНДАЗОЛ ПРИ ЛІКУВАННІ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ НИЖНІХ КІНЦІВОК НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Дунайська басейнова лікарня на водному транспорті, Ізмаїл, Україна

УДК 617.585-089.872/616-035.1/616.379-008.64

А. В. Шатілов

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ГРАНДАЗОЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Дунайская бассейновая больница на водном транспорте, Измаил, Украина

Изучение эффективности использования комбинированного антибактериального препарата Грандазол 200 мл при лечении пациентов с гнойно-некротическими поражениями на фоне диабетической ангиопатии нижних конечностей показало его высокую активность против наиболее часто встречающихся возбудителей при данной патологии. Случаев устойчивости к препарату в период исследования не выявлено. Использование Грандазола приводило к быстрому регрессу симптомов воспаления, по эффективности Грандазол превосходил комбинацию препаратов цефтриаксон и метронидазол. Грандазол положительно влиял на течение некротического фасциита и снижал необходимость ампутации. При применении Грандазола в течение 10 сут. не зафиксировано гепатотоксичности или других побочных эффектов.

Ключевые слова: Грандазол, сахарный диабет, диабетическая ангиопатия нижних конечностей, орнидазол, левофлоксацин.

UDC 617.585-089.872/616-035.1/616.379-008.64

O. V. Shatilov

INVESTIGATION OF GRANDAZOL COMBINED MEDICINE EFFECTIVENESS IN TREATMENT OF PURULO-NECROTIC FORMS OF DIABETIC FOOT

Danube Basin Hospital on Maritime Transport, Izmail, Ukraine

Introduction. One of the most common complications of diabetes, which leading to reduced life expectancy and disability, are lesions of peripheral arteries including the arteries of the lower extremities. About 7 % of population of Ukraine suffers from diabetes, 20 % of the costs for the treatment of patients with diabetes accounted for the treatment of lower limb lesions. The foregoing actualizes the problem of the treatment of patients with lower limb lesions and diabetes mellitus at the national level.

The aim of research is evaluation of combined medicine "Grandazol" efficacy in the treating purulo-necrotic lesions of lower extremities on the background of diabetic angiopathy.

Methods. The study was carried out from 2014 to 2016; 41 adult patients diagnosed with purulo-necrotic forms of diabetic foot, who were admitted to surgery department of a hospital, were enrolled in the study. Within 10 days of antibiotic therapy patients of the study group received 200 ml Grandazol (ornidazole 1000 mg and levofloxacin 500 mg), patients in the control group — ceftriaxone 1000 mg and metronidazole 1.500 mg per day intravenously. All patients underwent surgical treatment and a standard therapy. The effectiveness of antibiotic therapy was assessed by disk diffusion method, decrease in body temperature, signs of inflammation, and by the level of white blood cells and pain. Grandazol hepatotoxicity was estimated on NCIC-CTC grading system, recommendations of WHO and International union against cancer.

Results. In 100% of patients there was a high *sensitivity of bacterial* strains to Grandazol. Grandazol demonstrated a powerful anti-bacterial effect, and significantly excels in the decrease in temperature and pain ($p < 0.05$). The study showed a Grandazol positive effect on necrotizing fasciitis with reducing the need for amputations. Grandazol administration within 10 days did not cause hepatotoxicity or other side effects.

Conclusions. Using Grandazol as a medicine of first choice for the treatment of purulo-necrotic forms of diabetic foot is safe and reasonable.

Key words: Grandazol, diabetes, diabetic foot, ornidazol, levofloxacin.



Вступ

Розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) за останні 35 років зростає майже в 4 рази [6]. Левову частку в цьому драматичному прирості становить саме захворюваність на ЦД 2 типу [6]. За даними ВООЗ, щороку більше ніж 1,5 млн смертей викликано ускладненнями ЦД [6]. Одним із найбільш розповсюджених ускладнень ЦД, що призводить до скорочення тривалості життя та втрати працездатності, є ураження периферичних артерій, зокрема артерій нижніх кінцівок [9]. Близько 7 % населення України хворіють на ЦД [6], 20 % видатків на лікування хворих на ЦД припадають на лікування саме уражень нижніх кінцівок [2]. Наведені дані актуалізують проблему лікування ураження нижніх кінцівок на тлі ЦД на загальнодержавному рівні. Гнійно-некротичні ураження нижніх кінцівок на тлі ЦД 2 типу часто супроводжуються септичними станами та потребують потужної антибіотикотерапії з перших часів лікування. Вибір препаратів із широким спектром антибактеріальної активності та з якомога нижчим рівнем токсичності є складним завданням.

Мета дослідження — оцінити ефективність використання комбінованого препарату Грандазол при лікуванні гнійно-некротичних уражень на тлі діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок.

Матеріали та методи дослідження

Роботу виконано зі схвалення локальної комісії з питань етики Дунайської басейнової лікарні на водному транспорті (Ізмаїл, Україна). У дослідженні взяв участь 41 хворий з гнійно-некротичними ураженнями нижніх кінцівок на тлі діабетичної ангіопатії, що викликано ЦД 2 типу. Вік хворих — від 47 до 72 років. До дослідження залучено 25 чоловіків і 16 жінок,

які перебували на лікуванні у відділенні малоінвазивної та загальної хірургії Дунайської басейнової лікарні на водному транспорті в період 2014–2016 рр. Хворих поділили на групи рандомізованим методом.

Пацієнти досліджуваної групи отримували комбінований антибактеріальний препарат Грандазол 200 мл (1000 мг орнідазолу та 500 мг левофлоксацину) виробництва компанії ТОВ Юрія-Фарм (Україна) у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на добу до 10 діб. Пацієнти контрольної групи отримували препарат Емсеф 1000 мг (цефтріаксон) виробництва Нектар Лайфсайнс Ітд для «Абріл Формулейшнз Пвт. Ітд» (Індія) у вигляді внутрішньовенної ін'єкції 10 % розчину 1 раз на добу та метронідазол 0,5 % розчину 100 мл виробництва ДП «Фарматрейд» (Україна) внутрішньовенно тричі на добу до 10 діб. Пацієнтам обох груп, поряд з оперативним лікуванням (розкриття та дренивання флегмони, некректомія, ампутація пальців), проводили інсулінотерапію. Як базове лікування хворі отримували низькомолекулярні гепарини, розчини Реосорбілакт, Тівортін, Латрен, препарати альфа-ліпоєвої кислоти, вітаміни, інгібітори протеолізу. Первинні оперативні втручання виконували у першу добу лікування в стаціонарі.

Досліджуваний і референс-препарати призначали з першого дня лікування з послідувочою оцінкою чутливості збудників диско-дифузним методом [5].

Ефективність досліджуваного препарату оцінювали за такими критеріями: нормалізація температури тіла, зменшення видільного з ран та очищення ран, зменшення набряку, гіперемії та зниження кількості лейкоцитів у крові. Оцінку болю проводили, починаючи з другої доби після хірургічних втручань, з використанням вербальної описової шка-

ли оцінки болю (Verbal Descriptor Scale) [11].

Гепатотоксичність використаних ліків оцінювали за зміною рівнів загального білірубіну, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) і клінічних даних.

Пацієнтам обох груп проводили загальноклінічні, біохімічні, рентгенологічні дослідження та доплерографію артерій нижніх кінцівок.

Отримані кількісні дані надавали обробці з використанням програми статистичної обробки StatPlus 2009, за *t*-критерієм Стьюдента, альтернативні за кутовим перетворенням Фішера, міжгрупові відмінності результатів клінічних і біохімічних досліджень крові — за *U*-критерієм Манна — Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Інфекційні процеси у 75,6 % випадків викликали поєднання анаеробів (*Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*) і грамнегативних аеробів (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*). У 24,4 % випадків збудниками були аеробні, грампозитивні коки (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). У 100 % випадків диско-дифузним методом [5] встановлено високу чутливість збудників до компонентів препарату Грандазол. При оцінці чутливості в одному випадку в контрольній групі збудник (*Staphylococcus aureus*) демонстрував низьку чутливість до цефтріаксону (14 мм) [3], що привело до зміни антибактеріального засобу та виключення пацієнта з дослідження.

В обох групах нормалізація температури тіла спостерігалася більше ніж у 70 % пацієнтів на 3-тю добу лікування. На 5-ту добу Грандазол за цим показником демонстрував вірогідно вищу активність ($p < 0,05$), ніж препарати порівняння. За впливом на інші прояви



Порівняльний аналіз ефективності впливу препарату Грандазол і комбінації цефтріаксону з метронідазолом на прояви запалення у хворих на цукровий діабет, абс. (%)

| Термін спостереження | Грандазол, n=22 | Цефтріаксон і метронідазол, n=18 |
|--|-----------------|----------------------------------|
| Температура тіла нижче 37,0 °С | | |
| 3-тя доба | 16 (72,7) | 13 (72,2) |
| 5-та доба | 21* (95,5) | 14 (77,8) |
| Зменшення набряку кінцівки та гіперемії | | |
| 3-тя доба | 14 (63,6) | 12 (66,7) |
| 5-та доба | 19 (86,4) | 14 (77,8) |
| Зменшення видільного з ран та очищення ран | | |
| 3-тя доба | 14 (63,6) | 12 (66,7) |
| 5-та доба | 18 (81,8) | 14 (77,8) |

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно із групою контролю.

перебігу запального процесу препарати в обох досліджуваних групах виявляли високу ефективність. За впливом на набряк і гіперемію Грандазол демонстрував тенденцію до більшої активності, але різниця з групою порівняння не сягнула вірогідного рівня. До 10-ї доби спостереження показники у групах не змінювалися (табл. 1).

При дослідженні больового синдрому як одного з проявів запального процесу [8] використовували вербальну описову шкалу оцінки болю (Verbal Descriptor Scale) [11]. Позитивна динаміка зменшення болю спостерігалась у пацієнтів обох груп і відповідала динаміці регресу інших симптомів запалення. На 4-ту добу після оперативного лікування за цим показником Грандазол вірогідно ($p < 0,05$) випереджав препарати порівняння. Починаючи з 6-ї доби, пацієнти обох груп не потребували призначення анагетиків у стані спокою, а лише при виконанні болісних маніпуляцій під час перев'язок (рис. 1).

Кількість лейкоцитів у крові пацієнтів на 10-ту добу лікування, порівняно з вихідним станом, вірогідно знизилася в обох групах: у групі, що отримувала Грандазол, з $(11,5 \pm 0,6) \times 10^9$ до $(8,4 \pm 0,5) \cdot 10^9$ ($p < 0,01$); у групі, що отримувала цефтріаксон із метронідазолом — з $(11,1 \pm 0,6) \cdot 10^9$ до $(8,8 \pm 0,6) \cdot 10^9$ ($p < 0,05$). За впливом на цей показник вірогідна різниця між групами була відсутня, тобто препарати обох груп чинили потужну антибактеріальну дію.

У вісьмох пацієнтів, по чотири в кожній групі, було встановлено наявність некротичного фасциїту, що значно вплинуло на результати лікування та на досліджувані показники, які характеризували інфекційно-запальні процеси: температура тіла, кількість видільного з ран, набряк, гіперемію та біль. Як відомо, некротичний фасциїт — тяжке ускладнення, що в 30 % випадків призводить до

смерті пацієнта [1; 10]. Пацієнти, у яких встановлено наявність некротичного фасциїту, потребували більше часу на лікування та повторних оперативних втручань. Одному пацієнту з групи, що отримувала Грандазол, і трьом пацієнтам, які отримували цефтріаксон і метронідазол, були проведені ампутації нижніх кінцівок на рівні гомілки або стегна. Грандазол виявив тенденцію до більш позитивного впливу на перебіг некротичного фасциї-

ту, ніж препарати порівняння, але ця різниця не сягнула вірогідного рівня.

Гепатотоксичність Грандазолу оцінювали за впливом на рівні загального білірубіну, АСТ, АЛТ, ЛФ, ЛДГ та клінічні дані на 10-ту добу лікування проти показників 1-ї доби (табл. 2). Для оцінки гепатотоксичності використовували шкалу NCIC-CTC [4], а також рекомендації ВООЗ і Міжнародного протиракового союзу щодо обліку токсичності [12].

Інтенсивність болю, бали

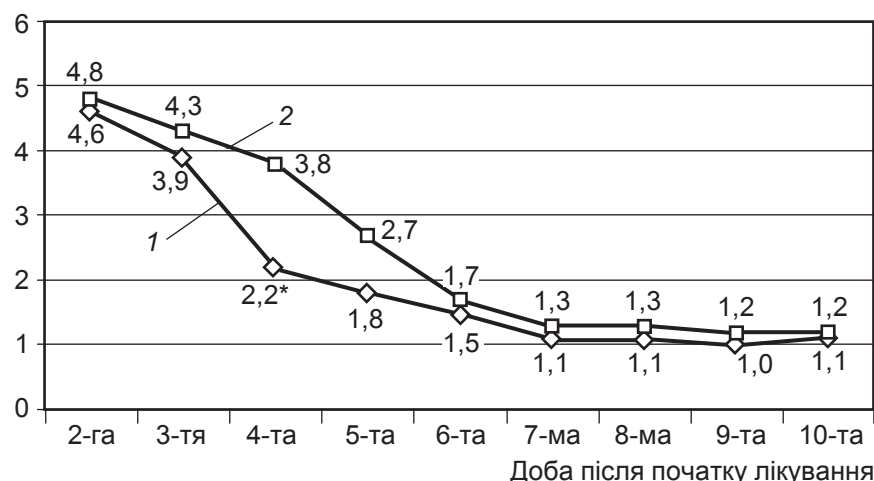


Рис. 1. Вплив препарату Грандазол порівняно з комбінацією цефтріаксону та метронідазолу на біль, викликаний запаленням у хворих на цукровий діабет: * — $p < 0,05$ порівняно із групою контролю: 1 — Грандазол 200 мл (1000 мг орнідазолу та 500 мг левофлоксацину на добу); 2 — цефтріаксон 1000 мг + метронідазол 1500 мг на добу



Таблиця 2

Вивчення гепатотоксичності препарату Грандазол і комбінації цефтріаксону з метронідазолом

| Показник | Грандазол, n=22 | | Цефтріаксон і метронідазол, n=18 | |
|---|-------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| | 1-ша доба | 10-та доба | 1-ша доба | 10-та доба |
| Загальний білірубін, норма до 20,5 мкмоль/л | 13,50± ±0,75 | 16,10± ±0,72* | 12,90± ±0,67 | 15,90± ±0,69* |
| АСТ, норма до 41 МО/л | 38,10± ±2,91 | 42,10± ±3,72 | 36,30± ±2,64 | 40,60± ±3,28 |
| АЛТ, норма до 45 МО/л | 34,4±2,4 | 48,60± ±1,78** | 35,20± ±3,16 | 42,90± ±4,57 |
| ЛФ, норма 95–270 ОД/л | 237,40± ±12,36 | 252,10± ±17,12 | 225,20± ±15,61 | 268,40± ±21,53 |
| ЛДГ, норма 210–420 МО/л | 345,70± ±13,65 | 386,20± ±22,18 | 352,10± ±18,32 | 375,50± ±24,08 |

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ порівняно з вихідним станом.

Приєм препарат Грандазол і комбінації цефтріаксону з метронідазолом приводили до вірогідного підвищення рівня загального білірубину, але коливання цього показника залишались у межах фізіологічної норми. На тлі Грандазолу спостерігалось підвищення АЛТ, проте таке коливання, згідно зі шкалою NCIS-СТС та рекомендаціями ВООЗ і Міжнародного протиракового союзу щодо обліку токсичності, відповідає нульовому рівню. Клінічні прояви гепатотоксичності в обох групах були відсутні.

Під час лікування алергічні реакції та інші побічні дії не спостерігалися. У пацієнтів обох груп зафіксовано поодинокі скарги на відчуття тяжкості в животі та нудоту, що, імовірно, було пов'язано із застосуванням препарату Латрен, до складу якого входить пентоксифілін. Відомо, що саме відчуття тяжкості в животі та нудота є одними з найпоширеніших побічних ефектів пентоксифіліну [7].

Висновки

1. Використання антибактеріального препарату Грандазол 200 мл (1000 мг орнідазолу та 500 мг левофлоксацину) як засобу першого вибору при гнійно-некротичних ураженнях

нижніх кінцівок на тлі ЦД до отримання антибіотикограми є доцільним, адже у дослідженні встановлено високу ефективність Грандазолу проти збудників, що викликають дані ураження, та не спостерігалось жодного випадку резистентності збудників.

2. Грандазол приводить до швидкого регресу симптомів запалення: температури, набряку, гіперемії, болю та кількості видільного з ран. За впливом на перебіг запалення Грандазол не поступався, а за деякими досліджуваними параметрами вірогідно випереджав комбінацію препаратів цефтріаксон і метронідазол.

3. Введення Грандазолу позитивно впливає на перебіг некротичного фасциїту та зменшує необхідність ампутацій порівняно з референс-препаратами.

4. Застосування препарату Грандазол протягом 10 діб є безпечним. Гепатотоксичність або інші побічні ефекти цього засобу в даному режимі введення були відсутні.

ЛІТЕРАТУРА

1. A comparison of necrotising fasciitis in diabetics and non-diabetics: a review of 127 patients / J. H. Tan, B. T. Koh, C. C. Hong [et al.] // *The Bone & Joint journal*. – 2016. – N 98. – P. 1563–1568.

2. American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders — A clinical practice guideline / R. G. Frykberg, T. Zgonis, D. G. Armstrong [et al.] // *The Journal of Foot & Ankle Surgery*. – 2006. – N 45. – P. 1–66.

3. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. – The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2016. – 91 p.

4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). – U. S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Cancer Institute, 2010. – 196 p.

5. Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing. – EUCAST, 2015. – 21 p.

6. Global report on diabetes 2016. – World Health Organization, 2016. – 88 p.

7. Interactive Drug Analysis Profile PENTOXIFYLLINE [Electronic resource]. – Access mode: <https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html>

8. Kumar V. Robbins Basic Pathology / V. Kumar, A. Abbas, J. Aster. – 9 ed. – 2013. – 928 p.

9. Marso S. P. Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes / S. P. Marso, W. R. Hiatt // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – N 47. – P. 921–929.

10. Necrotising fasciitis of the extremities: implementation of new management technologies / P. S. Corona, F. Erimeiku, M. M. Reverte-Vinaixa [et al.] // *Injury*. – 2016. – N 47. – P. 66–71.

11. Wall & Melzack's Textbook of Pain / S. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey, D. N. Turk. – 6 ed. – 2013. – 1184 p.

12. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment / World Health organization Offset Publication. – Geneva, 1979. – N 48. – 45 p.

REFERENCES

1. Tan J.H., Koh B.T., Hong C.C., Lim S.H., Liang S., Chan G.W., Wang W., Nather A. A comparison of necrotising fasciitis in diabetics and non-diabetics: a review of 127 patients. *The Bone & Joint journal* 2016 Nov; 98: 1563-1568.

2. Frykberg R.G., Zgonis T., Armstrong D.G., Driver V.R., Giurini J.M., Kravitz S.R., Landsman A.S., Lavery L.A., Moore J.C., Schuberth J.M., Wukich D.K., Andersen C., Vanore J.V. American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders — A clinical practice guideline. *The Journal of Foot & Ankle Surgery* 2006 Sep-Oct; 45 (5 Suppl): 1-66.

3. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. The



European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2016: 91p.

4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). U. S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Cancer Institute. 2010: 196 p.

5. Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST 2015: 21 p.

6. Global report on diabetes 2016. World Health Organization 2016: 88 p.

7. Interactive Drug Analysis Profile PENTOXIFYLLINE: <https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html>

8. Kumar V., Abbas A., Aster J. Robbins Basic Pathology 9th Edition 2013: 928 p.

9. Marso S.P., Hiatt W.R. Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 7; 47(5): 921-929.

10. Corona P.S., Erimeiku F., Reverte-Vinaixa M.M., Soldado F., Amat C.,

Carrera L. Necrotizing fasciitis of the extremities: implementation of new management technologies. *Injury* 2016 Sep; 47 Suppl 3: 66-71.

11. McMahon S., Koltzenburg M., Tracey I., (Oxon M. A.), Turk D.C. Wall & Melzack's Textbook of Pain. 6th Edition. 2013: 1184 p.

12. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. World Health organization Offset Publication. Geneva. 1979: 45 p.

Надійшла 03.02.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Я. В. Рожковський

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

