

Aktualne zalecenia dotyczące leczenia przeciwbakteryjnego zakażeń stopy cukrzycowej

Gregory T. Matsuura, PharmD, Neil Barg, MD

Clinical Diabetes 2013;31:59-65

W SKRÓCIE

Zakażenia stopy cukrzycowej są częstym problemem. Mogą one być przyczyną poważnych powikłań i długotrwałej chorobowości. Mimo że zakażenie zawsze rozwija się początkowo w powierzchownych tkankach miękkich, niekiedy obejmuje również głębsze struktury, w tym kości. Do możliwych powikłań należą: martwicze zapalenie powięzi, zgorzel tkanek miękkich, septyczne zapalenie stawów oraz zapalenie kości i szpiku. W niniejszym artykule omówiono czynniki odgrywające rolę w wyborze odpowiednich antybiotyków, a także opisano leki przeciwbakteryjne uwzględnione w niedawno uaktualnionych wytycznych Infectious Diseases Society of America.

Wybór odpowiednich antybiotyków w leczeniu zakażeń stopy cukrzycowej ma znaczenie zasadnicze. Ustalenie, jaka antybiotykoterapia będzie optymalna, wymaga uważnego rozważenia trzech głównych kryteriów: ciężkości zakażenia, czasu utrzymywania się ran oraz wcześniejszego stosowania antybiotyków.

Przewlekłe rany mogą zostać powierzchniowo skolonizowane przez różnorodne drobnoustroje, w tym tlenowe ziarniaki Gram-dodatnie (np. gronkowce, paciorkowce i enterokoki), *Enterobacteriaceae* (np. *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. oraz *Proteus* sp.), niefermentujące pałeczki Gram-ujemne (np. *Pseudomonas aeruginosa*) oraz bakterie bez-tlenowe. Drobnoustroje wyizolowane w posiewach materiału z powierzchownych wymazów mogą nie odpowiadać patogenowi powodującemu zakażenie.¹ Najlepszym źródłem informacji pozwalających dobrać odpowiednio ukierunkowaną antybiotykoterapię są więc posiewy wykonane po oczyszczeniu rany z powierzchownych martwych tkanek, strupów lub modzeli.² Po wyizolowaniu prawdopodobnych patogenów na podstawie uzyskanych wyników posiewów możliwa jest zmiana empirycznego leczenia.

Ciężkość zakażenia wpływa na kilka aspektów decyzji terapeutycznych. Dotyczą one drogi podawania oraz wyboru antybiotyku, konieczności hospitalizacji, rozważenia interwencji chirurgicznej, a także łącznego czasu leczenia.

Zakażenia stopy cukrzycowej charakteryzują się występowaniem co najmniej dwóch spośród następujących

objawów klinicznych: zlokalizowany obrzęk, rumień, ból oraz ropna wydzielina. Zakażenia łagodne obejmują tylko skórę lub tkankę podskórną, a rumień, jeżeli występuje, nie przekracza 2 cm od granicy owrzodzenia. Większość zakażeń łagodnych oraz wiele umiarkowanych można leczyć antybiotykami o wąskim zakresie działania wykazującymi aktywność w stosunku do gronkowców i paciorkowców.³ Proponuje się, aby leczenie łagodnych zakażeń stopy cukrzycowej polegało na stosowaniu doustnych leków wykazujących aktywność przeciwko gronkowcowi złocistemu (*Staphylococcus aureus*) (tab. 1).

Zakażenie umiarkowane charakteryzuje się rumieniem o średnicy >2 cm lub zakażeniem głębszym, sięgającym poza tkankę podskórną (np. głęboki ropień, septyczne zapalenie stawów lub zapalenie kości i szpiku). Ciężkie zakażenia charakteryzują się zarówno miejscowymi objawami zakażenia, jak i ogólnoustrojową odpowiedzią zapalną (np. leukocytoza, gorączka, spadek ciśnienia tętniczego lub tachykardia). Empiryczne leczenie łagodnych lub ciężkich zakażeń stopy cukrzycowej obejmuje szeroki zakres możliwości terapeutycznych (tab. 2).

Przy wyborze antybiotykoterapii trzeba brać pod uwagę zróżnicowane właściwości farmakologiczne tych leków. W przypadku cięższych zakażeń leczenie empiryczne polega zwykle na stosowaniu leków wykazujących aktywność przeciwko zarówno tlenowym bakteriom Gram-dodatnim, jak i drobnoustrojom Gram-ujemnym. Długotrwałe zakażenia, a także zakażenia przebiegające z martwicą tkanek, często charakteryzują się również obecnością bakterii beztlenowych. Zasadniczo rzecz biorąc, takie zakażenia wymagają stosowania antybiotyków o szerokim zakresie działania, wykazujących również aktywność przeciwko bakteriom beztlenowym, takim jak *Bacteroides fragilis*.

Gregory T. Matsuura, PharmD, jest wykładowcą farmakoterapii w Washington State University College of Pharmacy w Spokane i Yakima Valley Memorial Hospital w Yakima, Waszyngton. Neil Barg, MD, jest wykładowcą medycyny w University of Washington School of Medicine w Seattle.

TABELA 1. Zakres aktywności doustnych antybiotyków proponowanych w leczeniu łagodnych zakażeń stopy cukrzycowej

	Aktywność wobec MSSA	Aktywność wobec MRSA	Aktywność wobec <i>Enterobacteriaceae</i>
Dikloksacylina	Tak	Nie	Nie
Klindamycyna	Tak	Tak w odniesieniu do szczepów pozaszpitalnych, opisywano indukowaną oporność (wykrywaną za pomocą testu D)	Nie
Cefaleksyna	Tak	Nie	Ograniczona, ale obejmuje niektóre szczepy <i>E. coli</i>
Amoksycylina z kwasem klawulanowym	Tak	Nie	Tak, ale bardzo często występuje oporność <i>E. coli</i>
Minocyklina	Tak	Tak	Ograniczona
Trimetoprim z sulfametoksazolem	Tak	Tak	Ograniczona
Lewofloksacyna	Zmienna aktywność wobec MSSA	Nie	Tak, aktywność o szerokim zakresie

MRSA – gronkowiec złocisty oporny na metycylinę, MSSA – gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę.

Na optymalny wybór antybiotyku wpływają również czynniki swoiste dla chorego. U chorych na cukrzycę istnieje duże ryzyko przerwania integralności skóry i upośledzenia gojenia się ran ze względu na takie powikłania, jak neuropatia obwodowa, niewydolność naczyń oraz hiperglikemia.

Zakażenia stopy cukrzycowej bez otwartych ran skóry lub z owrzodzeniami utrzymującymi się przez ograniczony czas są typowo wywoływane przez drobnoustroje Gram-dodatnie, w tym *S. aureus* oraz paciorkowce β -hemolizujące (grupy A, B, C i G). W badaniu obejmującym 653 próbki uzyskane po oczyszczeniu rany stopy⁴ tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie stanowiły 77% wszystkich wyizolowanych bakterii, a wśród nich najczęściej stwierdzano gronkowce (43%) i paciorkowce (13%). Rany utrzymujące się przez mniej niż 6 tygodni wiązały się z największą liczbą zakażeń drobnoustrojami Gram-dodatnimi. Zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi stwierdzano częściej u chorych z ranami utrzymującymi się przez ≥ 6 tygodni.

W leczeniu zakażeń stopy cukrzycowej wykorzystuje się często antybiotyki działające również na *Pseudomonas*, ale nie wiadomo, czy zawsze jest to konieczne. Empiryczne leczenie antybiotykami wykazującymi aktywność przeciwko *P. aeruginosa* (tj. ceftazydymem, cefepimem, piperacyliną z tazobaktamem, imipenemem lub meropenemem) zaleca się u chorych z czynnikami ryzyka zakażenia tym drobnoustrojem, u pacjentów, u których ostatnio zastosowano nieskuteczne leczenie niewykazujące aktywności przeciwko *Pseudomonas*, a także w przypadku zakażenia ciężkiego. Czynniki ryzyka zakażenia *P. aeruginosa* obejmują ciepły klimat, otwarte rany moczone w wodzie, a także dużą lokalną częstość występowania zakażeń *Pseudomonas*.³

Co zaskakujące, kliniczną poprawę w ciężkich zakażeniach obserwowano, stosując leczenie niewykazujące istotnej aktywności przeciwko *P. aeruginosa*, niezależnie od uzyskanych wyników posiewów.⁵⁻⁷ Na przykład nie stwierdzono różnic odpowiedzi klinicznej w badaniu, w którym ertapenem, antybiotyk pozbawiony aktywności przeciwko *Pseudomonas*, porównano z połączeniem piperacyliny z tazobaktamem

u 586 chorych z umiarkowanym lub ciężkim zakażeniem stopy cukrzycowej.⁵ Należy jednak zachować ostrożność, interpretując te wyniki, ponieważ *P. aeruginosa* wyizolowano tylko w 28 posiewach w tym badaniu.

Chorzy z zakażeniami stopy cukrzycowej są wielokrotnie hospitalizowani i często stosuje się u nich liczne kursy antybiotykoterapii.⁸ Wcześniej stosowanie antybiotyków może mieć znaczny wpływ na przewidywaną oporność na leki przeciwbakteryjne. Kaye i wsp.⁹ donieśli, że wśród leczonych wcześniej penicylinami stwierdza się większą oporność pałeczek okrężnicy (*E. coli*) na ampicylinę z sulbaktamem (połączenie antybiotyku β -laktamowego z inhibitorem β -laktamaz). Stosowanie fluorochinolonów wiąże się ze wzrostem częstości występowania gronkowca złocistego opornego na metycylinę (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA).^{10,11} Częstym czynnikiem ryzyka powstawania wysoce opornych szczepów bakterii jest wcześniejsze stosowanie leków przeciwbakteryjnych o szerokim zakresie działania.^{12,13} W celu zminimalizowania ekspozycji na antybiotyki nie należy wykonywać posiewów przewlekłych ran bez klinicznych cech zakażenia.³ Nieuzasadnione badania mikrobiologiczne mogą zachęcać do stosowania antybiotyków i w ten sposób zwiększać ryzyko rozwoju drobnoustrojów opornych na wiele leków.

Leczenie penicylinami o rozszerzonym zakresie działania

Do penicylin o rozszerzonym zakresie działania należą dikloksacylina oraz połączenia β -laktamu z inhibitorem β -laktamaz. W leczeniu łagodnych zakażeń stopy cukrzycowej zaleca się dikloksacylinę, doustną penicylinę wykazującą oporność na penicylinazę. Charakteryzuje się ona doskonałą aktywnością przeciwko metycylinowrażliwym szczepom gronkowca złocistego (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA) oraz paciorkowcom α -hemolizującym, ale nie działa na drobnoustroje Gram-ujemne. Dikloksacylina jest tanim lekiem, ale charakteryzuje się zmiennym wchłaniania-

TABELA 2. Charakterystyka schematów antybiotykoterapii proponowanych w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich zakażeń stopy cukrzycowej

	Dostępne postaci	Dawkowanie raz na dobę	Aktywność wobec MRSA	Aktywność wobec <i>P. aeruginosa</i>	Aktywność wobec <i>B. fragilis</i>
Ampicylina z sulbaktamem	Dożylna	Nie	Nie	Nie	Tak
Lewofloksacyna	Dożylna i doustna	Tak	Nie	Zmienna częstość występowania oporności	Nie
Cyprofloksacyna + klindamycyna	Dożylna i doustna	Nie	Tak w przypadku klindamycyny, ale zmienna częstość występowania oporności	Tak w przypadku cyprofloksacyny, ale zmienna częstość występowania oporności	Tak w przypadku klindamycyny, ale zmienna częstość występowania oporności
Moksyfloksacyna	Dożylna i doustna	Tak	Nie	Nie	Tak, ale rzadko oporność
Cefoksytyna	Dożylna	Nie	Nie	Nie	Tak, ale niekiedy oporność
Ceftriakson	Dożylna	Tak	Nie	Nie	Nie
Ertapenem	Dożylna	Tak	Nie	Nie	Tak
Piperacylina z tazobaktamem	Dożylna	Nie	Nie	Tak	Tak
Imipenem	Dożylna	Nie	Nie	Tak	Tak
Linezolid	Dożylna i doustna	Nie	Tak	Nie	Nie
Daptomycyna	Dożylna	Tak	Tak	Nie	Nie

MRSA – gronkowiec złocisty oporny na metycylinę.

niem po podaniu doustnym i wymaga podawania cztery razy na dobę.

Inną możliwością leczenia penicylinami jest stosowanie kombinacji β -laktamu i inhibitora β -laktamaz, takich jak amoksycylina z kwasem klawulanowym, ampicylina z sulbaktamem, tykarcylina z kwasem klawulanowym oraz piperacylina z tazobaktamem. Dołączenie inhibitora β -laktamaz powoduje poszerzenie zakresu działania penicyliny, które obejmuje wtedy MSSA, niektóre bakterie Gram-ujemne wytwarzające β -laktamazy oraz bakterie beztlenowe, takie jak *Bacteroides fragilis*. Amoksycylina z kwasem klawulanowym i ampicylina z sulbaktamem mają niemal identyczny zakres działania, wykazując aktywność przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, *Enterobacteriaceae* oraz bezwzględny beztlenowcom. Warto podkreślić, że szczepy *E. coli* mogą być na nie odporne, zwłaszcza u chorych wcześniej przyjmujących antybiotyki.⁹ W niedawnym badaniu dotyczącym krwiopochodnych zakażeń *E. coli*¹⁴ w ciągu 10 lat zaobserwowano wzrost częstości występowania oporności na ampicylinę z sulbaktamem.

Piperacylina z tazobaktamem są podawaną pozajelitowo kombinacją ureidopenicyliny z inhibitorem β -laktamaz, która wykazuje szeroki zakres aktywności przeciwko tlenowym bakteriom Gram-dodatnim, bezwzględny beztlenowcom oraz tlenowym bakteriom Gram-ujemnym. W porównaniu z ampicyliną z sulbaktamem połączenie piperacyliny z tazobaktamem charakteryzuje się podobną aktywnością przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i beztlenowcom, ale wykazuje zwiększoną aktywność przeciwko niefermentującym pałeczkom Gram-ujemnym, w tym *P. aeruginosa*. Ta różnica aktywności przeciwko bakteriom

Gram-ujemnym nie musi prowadzić do przewagi klinicznej we wszystkich przypadkach zakażeń stopy cukrzycowej. W otwartym badaniu randomizowanym porównano te dwa leki u 314 dorosłych chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zakażeniami stopy cukrzycowej z owrzodzeniami. Stwierdzono, że częstość klinicznej odpowiedzi na leczenie ampicyliną z sulbaktamem była statystycznie równoważna skuteczności leczenia piperacyliną z tazobaktamem (odpowiednio 83,1 vs 81%). Mimo że stosowanie tykarcyliny z kwasem klawulanowym również było oceniane w leczeniu zakażeń stopy cukrzycowej, to połączenie zostało w znacznym stopniu wyparte przez piperacylinę z tazobaktamem i jest rzadko stosowane.

Cefalosporyny

Cefalosporyny są półsyntetycznymi antybiotykami β -laktamowymi, które dzieli się na kilka generacji. Ogólnie rzecz biorąc, cefalosporyny kolejnych generacji wykazują zwiększoną aktywność przeciwko bakteriom Gram-ujemnym, ale charakteryzują się zmienną aktywnością przeciwko ziarniakom Gram-dodatnim.

Zakres działania cefalosporyn pierwszej generacji obejmuje głównie bakterie Gram-dodatnie. Cefaleksyna jest podawaną doustnie cefalosporyną pierwszej generacji działającą na MSSA, paciorkowce oraz niektóre szczepy jelitowych pałeczek Gram-ujemnych, takie jak *E. coli*. Lek ten oceniano w leczeniu niepowikłanych zakażeń kończyn dolnych u chorych na cukrzycę.¹⁶ Cefaleksyna wymaga zwykle dawkowania cztery razy na dobę, ale umożliwia efektywne kosztowo leczenie łagodnych zakażeń stopy cukrzycowej.

Cefoksytyna jest cefalosporyną drugiej generacji podawaną pozajelitowo, działającą na bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne oraz beztlenowe. Podaje się ją zwykle co 6 godzin i chociaż wykazuje aktywność w stosunku do bezwzględnych beztlenowców, obserwowano narastanie oporności na nią *B. fragilis*.¹⁷

Ceftriakson jest podawaną pozajelitowo cefalosporyną trzeciej generacji o szerokim zakresie aktywności w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Nie jest klinicznie aktywny wobec *Bacteroides* sp. i w związku z tym należy go łączyć np. z metronidazolem, jeżeli podejrzewa się obecność patogenów beztlenowych.¹⁸ W otwartym badaniu¹⁹ porównano połączenie metronidazolu z ceftriaksonem oraz tykarcyliny z kwasem klawulanowym jako empiryczne leczenie zakażeń kończyn dolnych u starszych mężczyzn chorych na cukrzycę. Oba schematy leczenia charakteryzowały się podobną skutecznością (odpowiednio 72 i 76%). Wygodne dawkowanie raz na dobę sprawia, że ceftriakson jest atrakcyjnym rozwiązaniem w przypadku ambulatoryjnego leczenia pozajelitowego.

Karbapenemy

Karbapenemy są antybiotykami, podawanymi pozajelitowo, wykazującymi aktywność przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, Gram-ujemnym oraz beztlenowcom. Powinny być zarezerwowane do leczenia zakażeń, które są najprawdo-

podobniej wywołane przez bakterie Gram-ujemne odporne na liczne antybiotyki, np. drobnoustroje wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym zakresie aktywności (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL). Zarówno imipenem, jak i meropenem poddano ocenie w leczeniu zakażeń stopy cukrzycowej w podgrupach chorych ze złożonymi zakażeniami skóry i przyległych tkanek.²⁰ Trzy dostępne karbapenemy – imipenem, meropenem i doripenem – charakteryzują się podobnym zakresem aktywności, w tym przeciwko bakteriom Gram-ujemnym wytwarzającym ESBL oraz *P. aeruginosa*.

Ertapenem również stosuje się pozajelitowo, ale jest to jedyny karbapenem dawkowany raz na dobę. Jeżeli chodzi o działanie terapeutyczne, ertapenem nie wykazuje aktywności wobec *Enterococcus* sp. i *P. aeruginosa*.²¹ W próbach klinicznych,^{5,22} w których porównywano piperacylinę z tazobaktamem oraz karbapenemy, nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic.

Podawanie karbapenemów wiąże się z pojawianiem szczepów *P. aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae* wykazujących oporność na wiele leków. Te antybiotyki powinny zatem być stosowane rozważnie.²³⁻²⁵ U chorych wymagających ich stosowania należy rozważyć zasięgnięcie opinii specjalisty chorób zakaźnych.

Fluorochinolony

Do leków z tej grupy, które można stosować empirycznie w leczeniu zakażeń stopy cukrzycowej, należą cyprofloksacyna,

lewofloksacyna i moksyfloksacyna.³ Te fluorochinolony są dostępne w postaci zarówno preparatów doustnych, jak i do podawania dożylnego, natomiast różnią się pod względem zakresu aktywności przeciwbakteryjnej. Cyprofloksacyna powinna być stosowana razem z klindamycyną ze względu na relatywnie niewielką aktywność przeciwko bakteriom Gram-dodatnim. W porównaniu z cyprofloksacyną lewofloksacyna charakteryzuje się większą aktywnością przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, natomiast słabiej działa na *P. aeruginosa*. Moksyfloksacyna wykazuje aktywność przeciwko beztlenowcom, w tym *B. fragilis*, natomiast nie jest przydatna w zakażeniach wywołanych przez *P. aeruginosa*. Mimo że lewofloksacynę i moksyfloksacynę można stosować empirycznie w monoterapii, mogą one nie zapewniać dostatecznej aktywności przeciwko *S. aureus*, zwłaszcza jeżeli podejrzewa się zakażenie MRSA.²⁶

Większość opublikowanych danych na temat stosowania fluorochinolonów w leczeniu zakażeń stopy cukrzycowej pochodzi z analiz podgrup w większych badaniach dotyczących zakażeń skóry i przyległych tkanek. Graham i wsp.²⁷ porównali leczenie powikłanych zakażeń tkanek miękkich lewofloksacyną oraz tykarcyliną z kwasem klawulanowym, a następnie amoksyicyliną z kwasem klawulanowym doustnie. W podgrupie 54 chorych z zakażeniami stopy cukrzycowej kliniczną skuteczność leczenia uzyskano u 69,2% leczonych lewofloksacyną oraz 57,1% leczonych tykarcyliną z kwasem klawulanowym, a następnie amoksyicyliną z kwasem klawulanowym. W dwóch próbach klinicznych^{6,7} wykazano, że monoterapia moksyfloksacyną charakteryzuje się nie gorszą skutecznością niż schemat leczenia polegający na podawaniu początkowo piperacyliny z tazobaktamem, a następnie amoksyicyliny z kwasem klawulanowym doustnie. W obu badaniach uczestniczyli chorzy z zakażeniem stopy cukrzycowej, ale były to mniejsze podgrupy w obrębie większych populacji chorych z zakażeniami skóry i przyległych tkanek. Na przykład w jednym z badań z użyciem moksyfloksacyny,⁶ do którego włączono łącznie 617 chorych, zakażenie stopy cukrzycowej występowało tylko w 78 przypadkach. Ponieważ nie wykazano klinicznej przewagi nad innymi uznanymi sposobami leczenia, empiryczne leczenie fluorochinolonami powinno być zarezerwowane dla chorych uczulonych na β -laktamy.

Leki wykazujące aktywność w stosunku do metycylinoopornego gronkowca złocistego

Częstość występowania MRSA, jako czynnika etiologicznego zakażeń stopy cukrzycowej, zwiększyła się w porównaniu z historycznymi danymi i donoszono, że może wynosić aż 30%.²⁸ Do czynników ryzyka wyizolowania MRSA w zakażeniach stopy cukrzycowej należą: występowanie przewlekłych owrzodzeń utrzymujących się przez >6 tygodni, wcześniejsza hospitalizacja, długotrwałe stosowanie antybiotyków, zapalenie kości i szpiku, uprzednio przebyte zakażenie MRSA, a także kolonizacja jamy nosowej przez MRSA.^{4,28-30} Empiryczne leczenie działające również na MRSA należy rozważać u chorych, u których w ciągu ostatniego roku wyizolowano MRSA, w sytuacji dużej miejscowej częstości występowania zakażeń MRSA (50% w przypadku zakażeń łagodnych i 30% umiarkowanych), a także w ciężkich zakażeniach w okresie oczekiwania na definitywne wyniki posiewów.³

W zakażeniach łagodnych można stosować doustne leki wykazujące aktywność w stosunku do MRSA, do których należą minocyklina, trimetoprim z sulfametoksazolem oraz klindamycyna. Mimo że trimetoprim z sulfametoksazolem oraz minocyklina są *in vitro* aktywne przeciwko wielu szczepom MRSA, skuteczność ich działania na paciorkowce nie jest jednorodna. Na przykład paciorkowce z grupy B są naturalnie odporne na trimetoprim z sulfametoksazolem, a z kolei wśród paciorkowców z grupy A często występuje oporność na tetracykliny. Jeżeli wymagana jest aktywność przeciwko paciorkowcom β -hemolizującym, należy zastosować dodatkowo na przykład amoksyicylinę.³⁰

Klindamycyna, która należy do linkozamidów, jest dostępna zarówno w postaci doustnej, jak do podawania pozajelitowego. Działa na pozaszpitalne szczepy MRSA, paciorkowce β -hemolizujące oraz bakterie beztlenowe. Wyizolowane szczepy MRSA należy jednak badać w kierunku indukowanej oporności na klindamycynę, ponieważ opisywano niepowodzenia leczenia.³¹

Możliwości leczenia umiarkowanych lub ciężkich zakażeń stopy cukrzycowej wywołanych przez MRSA obejmują wankomycynę, daptomycynę oraz linezolid. Wankomycyna, antybiotyk glikopeptydowy, jest stosowana tradycyjnie przeciwko MRSA w przypadkach cięższych zakażeń stopy cukrzycowej. Duże znaczenie ma optymalne dawkowanie, ponieważ u chorych na cukrzycę penetracja do tkanek miękkich jest zmniejszona w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy.³² Ponadto niektóre szczepy gronkowca złocistego cechuje zmniejszająca się wrażliwość na wankomycynę w porównaniu ze szczepami izolowanymi w przeszłości.

Zalecenia ekspertów opublikowane w 2009 roku³³ dostarczają wskazówek na temat proponowanego dawkowania oraz monitorowania u chorych z powikłanymi zakażeniami MRSA. W przypadkach nadwrażliwości na wankomycynę lub klinicznego niepowodzenia leczenia należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków, takich jak daptomycyna lub linezolid.

Linezolid, należący do oksazolidynonów, był badany w powikłanych zakażeniach skóry i przyległych tkanek, w tym również u chorych z zakażeniami stopy cukrzycowej. W przeglądzie³⁴ obejmującym łącznie 349 chorych na cukrzycę, którzy otrzymywali linezolid lub wankomycynę z powodu powikłanych zakażeń skóry i przyległych tkanek, stwierdzono podobną częstość klinicznej skuteczności leczenia (odpowiednio u 74 i 71%). Linezolid jest dostępny w postaci preparatów do podawania dożylnego oraz doustnego i wykazuje aktywność wobec tlenowych bakterii Gram-dodatnich, w tym MRSA oraz enterokoków opornych na wankomycynę. Wchłania się dobrze po podaniu doustnym, ale jest znacznie droższy niż starsze doustne antybiotyki, które wspomniano wyżej. Ze względu na częste hamowanie czynności szpiku w przypadku leczenia trwającego ponad 14 dni należy monitorować morfologię krwi obwodowej. W jednym z badań³⁵ opisano występowanie niedokrwistości (17,6%), małopłytkowości (12,8%) oraz neutropenii (2,0%) w związku ze stosowaniem linezolidu. Linezolid wchodzi ponadto w interakcje z lekami, które zwiększają stężenie serotoniny, co może być przyczyną rzadkich, ale niekiedy ciężkich przypadków zespołu serotoninowego.³⁶

Daptomycyna jest podawanym pozajelitowo pierścieniowym lipopeptydem o podobnym zakresie aktywności

przeciwko bakteriom Gram-dodatnim jak wankomycyna. Dawkowanie raz na dobę sprawia, że jest atrakcyjna do stosowania w trybie ambulatoryjnym, ale ze względu na możliwość wystąpienia miopatii zaleca się częste monitorowanie aktywności kinazy kreatynowej.³⁷ Wśród 103 chorych z zakażeniami stopy cukrzycowej stosowanie daptomycyny wiązało się z podobnymi wynikami leczenia jak stosowanie wankomycyny lub półsyntetycznej penicyliny odpornej na penicylinazę (skuteczność u odpowiednio 66 i 70%).³⁸

Tygecyklina jest podawanym pozajelitowo antybiotykiem z grupy glicylocyklin. Mimo że wykazuje aktywność w stosunku do MRSA, w leczeniu zakażeń stopy cukrzycowej jest mniej skuteczna niż inne antybiotyki.³⁹

Łagodne zakażenia stopy cukrzycowej wywołane przez MRSA mogą być leczone niedrogimi lekami doustnymi, takimi jak trimetoprim z sulfametoksazolem, minocyklina lub klindamycyna. Wankomycyna jest wciąż właściwym wyborem w celu zwalczania MRSA w umiarkowanych lub ciężkich zakażeniach stopy cukrzycowej. Nie wykazano, aby przewagę miały leki alternatywne, takie jak linezolid lub daptomycyna.

Podsumowanie

Ustalenie właściwego przeciwbakteryjnego leczenia zakażeń stopy cukrzycowej jest złożonym procesem wymagającym uwzględnienia wielu czynników swoistych dla chorego. Właściwy wybór antybiotyku jest niezbędny, ale często trudny ze względu na jednoczesną kolonizację przez wiele drobnoustrojów przewlekłych owrzodzeń. Leczenie musi wykazywać aktywność w stosunku do bakterii Gram-dodatnich, a jeżeli występują czynniki ryzyka, to również MRSA. Rola leczenia skierowanego na *P. aeruginosa* jest mniej jasna i nie zawsze istnieje potrzeba zapewnienia empirycznej aktywności przeciwko temu mikroorganizmowi.

W badaniach, w których porównywano różne schematy leczenia, nie wykazano istotnej przewagi żadnego konkretnego leku. Większość opublikowanych danych odnosi się do leczenia opartego na podawaniu β-laktamów. Nowsze leki, takie jak ertapenem i moksycyloksacyna, również mogą być stosowane w leczeniu zakażeń stopy cukrzycowej, ale powinny być rozważane tylko jako alternatywne. Mimo że linezolid i daptomycyna mogą być przydatne w leczeniu zakażeń wywołanych przez MRSA, nie ma przekonujących dowodów, które wskazywałyby na potrzebę zastąpienia nimi wankomycyny w leczeniu zakażeń stopy cukrzycowej. Linezolid i daptomycyna powinny być zasadniczo zarezerwowane dla chorych, u których leczenie wankomycyną zawodło lub występuje nadwrażliwość na ten lek.

Optymalne leczenie przeciwbakteryjne zakażeń stopy cukrzycowej wciąż wymaga ustalenia. Aby można było wyjaśnić, jakie schematy leczenia pozwolą na uzyskanie najlepszych wyników, potrzebne są dodatkowe prospektywne, właściwie zaprojektowane próby kliniczne.

Copyright 2013 American Diabetes Association. Clinical Diabetes, Vol. 31, No. 2, 2013, p. 59. Update on the antimicrobial management of foot infections in patients with diabetes. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. Senneville E, Melliez H, Bertrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, Gondonnier M, Caillaux M, Yazdanpanah Y, Mouton Y: Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 42:57–62, 2006
2. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG: Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 14:244–269, 2001
3. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E: Executive summary: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 54:1679–1684, 2012
4. Yates C, May K, Hale T, Allard B, Rowlings N, Freeman A, Harrison J, McCann J, Wright P: Wound chronicity, inpatient care, and chronic kidney disease predispose to MRSA infection in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 32:1907–1909, 2009
5. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA: Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 366:1695–1703, 2005
6. Lipsky BA, Giordano P, Choudhri S, Song J: Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate. *J Antimicrob Chemother* 60:370–376, 2007
7. Gyssens IC, Dryden M, Kujath P, Nathwani D, Schaper N, Hampel B, Reimnitz P, Alder J, Arvis P: A randomized trial of the efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin monotherapy versus intravenous piperacillin/tazobactam followed by oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 66:2632–2642, 2011
8. Fincke BG, Miller DR, Turpin R: A classification of diabetic foot infections using ICD-9-CM codes: application to a large computerized medical database. *BMC Health Serv Res* 10:192, 2010
9. Kaye KS, Harris AD, Gold H, Carmeli Y: Risk factors for recovery of ampicillin/sulbactam-resistant *Escherichia coli* in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* 44:1004–1009, 2000
10. Cheng VC, Li IW, Wu AK, Tang BS, Ng KH, To KK, Tse H, Que TL, Ho PL, Yuen KY: Effect of antibiotics on the bacterial load of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in anterior nares. *J Hosp Infect* 70:27–34, 2008
11. LeBlanc L, Pèpin J, Toulouse K, Ouellette MF, Coulombe MA, Corriveau MP, Alary ME: Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis* 12:1398–1405, 2006
12. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, Raz R: Risk factors for the development of extended-spectrum β-lactamase-producing bacteria in non-hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:163–167, 2004
13. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, Strauss SM, Moore AC, Standiford HC, Hebden JN, Morris JG Jr: Risk factors for colonization with extended-spectrum β-lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis* 13:1144–1149, 2007
14. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM: Antimicrobial resistance trends of *Escherichia coli* bloodstream isolates: a population-based study, 1998–2007. *J Antimicrob Chemother* 64:169–174, 2009
15. Harkless L, Boghossian J, Pollak R, Caputo W, Dana A, Gray S, Wu D: An open-label, randomized study comparing efficacy and safety of intravenous piperacillin/tazobactam and ampicillin/sulbactam for infected diabetic foot ulcers. *Surg Infect (Larchmt)* 6:27–40, 2005
16. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH: Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 150:790–797, 1990
17. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Golan Y, Goldstein EJ, Harrell L, Jenkins S, Newton D, Pierson C, Rosenblatt J, Venezia R, Gorbach SL, Queenan AM, Hecht DW: Update on resistance of *Bacteroides fragilis* group and related species with special attention to carbapenems 2006–2009. *Anaerobe* 17:147–151, 2011
18. Marshall WF, Blair JE: The cephalosporins. *Mayo Clin Proc* 74:187–195, 1999
19. Clay PG, Graham MR, Lindsey CC, Lamp KC, Freeman C, Glaras A: Clinical efficacy, tolerability, and cost savings associated with the use of open-label metronidazole plus ceftriaxone once daily compared with ticarcillin/clavulanate every 6 hours as empiric treatment for diabetic lower-extremity infections in older males. *Am J Geriatr Pharmacother* 2:181–189, 2004
20. Fabian TC, File TM, Embil JM, Krige JE, Klein S, Rose A, Melnick D, Soto NE: Meropenem versus imipenem-cilastatin for the treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: results of a multicenter, randomized, double-blind comparative study. *Surg Infect (Larchmt)* 6:269–282, 2005
21. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA: Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 67:1027–1052, 2007
22. Saltoglu N, Dalkiran A, Tetiker T, Bayram H, Tasova Y, Dalay C, Sert M: Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for severe diabetic foot infections: a prospective, randomized clinical trial in a university hospital. *Clin Microbiol Infect* 16:1252–1257, 2010

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 41