

# Теоретична медицина

УДК 616.379-008.64-06:616.71/.72-007.248-085

*Т.М. Бенца*

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ОСТЕОАРТРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика, г. Киев

**Резюме.** В статье представлены современные подходы к лечению диабетической остеоартропатии. Определен ряд ключевых принципов оптимальной терапии данного симптомокомплекса.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, остеоартропатия, фармакотерапия.

У больных сахарным диабетом (СД) поражение костно-суставной системы наблюдается достаточно часто (в 77,8% случаев) [5, 6, 16]. Диабетическая остеоартропатия (ДОАП) регистрируется в 13-16% случаев [8, 17]. Развивается ДОАП, как правило, спустя 6-10 лет от начала заболевания СД и чаще встречается при лабильном его течении. Имеются указания на корреляцию частоты остеоартропатий и наличие микро- и макроангиопатий, нейропатий [8, 12]. В возникновении симптомокомплекса ДОАП важная роль принадлежит нарушению углеводного, белкового, минерального обменов, гормональному дисбалансу, ангио- и нейропатиям. У пациентов, страдающих СД, всегда присутствует остеопороз, причем он наиболее выражен при наличии нейропатии и патогенетически связан с инсулинопенией, микроангиопатиями [4, 18, 20].

Течение патологического процесса и отсутствие лечения приводят к деформированию стопы и образованию трофических язв в местах костных выступов или перегрузки. Лечение больных ДОАП должно проводиться под наблюдением эндокринолога. При этом руководствоваться необходимо не видом лекарственной терапии, а достижением и поддержанием в длительной перспективе целевых значений гликемии, артериального давления, показателей липидного обмена: гликемия натощак 5,0-7,2 ммоль/л (после еды <10,0 ммоль/л); артериальное давление (систолическое 130 мм рт.ст., диастолическое < 88 мм рт.ст.); липиды крови: холестерин < 5,2 ммоль/л, триглицериды 2,1 ммоль/л. Стабильная и длительная компенсация СД – залог успешной терапии таких пациентов [14, 19].

Лечение больных с гнойно-некротическими процессами представляет собой сложную задачу. Это обусловлено наличием множественных микробных ассоциаций в очаге, высокой обсемененностью микробами тканей; кроме того, расстройства микроциркуляции осложняют дальнейшее течение воспаления и удлиняют фазы заживления ран [8].

При наличии системных признаков раневой инфекции – лихорадке, интоксикации, лейкоцитозе – необходимость антибиотикотерапии очевидна. Она должна проводиться незамедлительно и в адекватных дозах (таблица). Однако, ввиду частой гипореактивности иммунной системы при СД (особенно у пожилых пациентов), эти признаки могут отсутствовать даже в случае тяжелой раневой инфекции. Поэтому при назначении антибиотикотерапии приходится ориентироваться на местные проявления раневой инфекции [3].

Учитывая большую распространенность микроорганизмов, резистентных даже к современным антибиотикам, вероятность успеха при назначении препарата «вслепую» обычно не превышает 50-60%. Оптимальным является подбор антибиотикотерапии по результатам бактериологического исследования раневого отделяемого.

При тяжелых формах раневой инфекции, угрожающих жизни или конечности, таких как флегмона, глубокие абсцессы, влажная гангрена, сепсис антибиотикотерапия должна проводиться только парентерально, в условиях стационара, в сочетании с полноценным хирургическим дренированием гнойных очагов, детоксикацией и коррекцией углеводного обмена. При наличии только локальных признаков раневой инфекции и неглубоких гнойных очагов больной может лечиться амбулаторно, антибиотики назначаются внутрь.

При нарушении всасывания препаратов в пищеварительном тракте, что может быть проявлением автономной нейропатии, необходимо переходить на парентеральный путь введения лекарств. Если у пациента имеются сопутствующие нарушения выделительной функции почек вследствие диабетической нефропатии, в результате применения лекарственных препаратов в обычных среднетерапевтических дозах отмечается низкая их эффективность, увеличивается вероятность токсических эффектов. Учитывая все вышесказанное, следует вносить коррективы в дозу вводимого лекарства и выбор препарата.

Таблица

## Антибактериальная терапия при инфицированных формах синдрома диабетической стопы

Микроорганизм	Антибактериальный препарат	
	Внутрь	Внутривенно
Стафилококки ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	Клиндамицин 300 мг 3-4 раза в день. Рифампицин 300 мг 3 раза в день. Флуклоксациллин 500 мг 4 раза в день.	Клиндамицин 150-600 мг 4 раза в день. Гентамицин 5 мг/кг/сут. Флуклоксациллин 500 мг 4 раза в день.
Метициллинрезистентный <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Триметоприм 200 мг 2 раза в день. Рифампицин 300 мг 3 раза в день. Доксициклин 100 мг/сут. Линезолид 600 мг 2 раза в день.	Ванкомицин 1 г 2 раза в день. Линезолид 600 мг 2 раза в день.
Стрептококки	Амоксициллин 500 мг 3 раза в день. Клиндамицин 300 мг 3-4 раза в день. Флуклоксациллин 500 мг 4 раза в день. Эритромицин 500 мг 3 раза в день.	Амоксициллин 500 мг 3 раза в день. Клиндамицин 300 мг 3-4 раза в день.
Энтерококки	Амоксициллин 500 мг 3 раза в день.	Амоксициллин 500 мг 3 раза в день.
Анаэробы	Метронидазол 250 мг 4 раза в день. Клиндамицин 300 мг 3 раза в день.	Метронидазол 500 мг 3 раза в день. Клиндамицин 150-600 мг 4 раза в день.
<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i>	Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день. Цефадроксил 1 г 2 раза в день. Триметоприм 200 мг 2 раза в день.	Ципрофлоксацин 200 мг 2 раза в день. Цефтазидим 1-2 г 3 раза в день. Цефтриаксон 1-2 г/сут. Триметоприм 200 мг 2 раза в день. Меропенем 500 мг-1 г 3 раза в день.
<i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день.	Гентамицин 5 мг/кг/сут. Цефтазидим 1-2 г 3 раза в день. Меропенем 500 мг-1 г 3 раза в день.

В комплексной терапии обязательно используют средства, улучшающие реологические свойства крови – ангиопротекторы (*продектин*), дезагреганты (*тиклопидин*, *пентоксифиллин*) [13]. Эффективно сочетать таблетированный прием с внутривенными инфузиями низкомолекулярных декстранов (*реополиглюкина*), *пентоксифиллина* [13, 15]. При наличии хронической ишемии конечности показано применение полиненасыщенных жирных кислот, препаратов простагландина E1 (*алпростадил*), низкомолекулярных форм гепарина (*эноксапарин*, *надропарин*, *дальтепарин*).

Применение антиоксидантной терапии при СД и его осложнениях относится к патогенетической, так как значимость свободных радикалов в его патогенезе доказана [1, 7]. Современная антиоксидантная терапия представлена различными препаратами: *аскорбиновая кислота*, *α-токоферол*, *тиоктовая (α-липоевая) кислота*, *селен* и др. Механизм и степень выраженности антиоксидантного действия различных соединений зависят от того, в какой среде или структуре они реализуют свой эффект. Так, *аскорбиновая кислота* обладает наибольшей растворимостью в полярных растворителях и реализует свой антиоксидантный эффект в плазме, межклеточной жид-

кости и на внеклеточном уровне. Некоторые исследователи относят ее к представителям первой линии обороны от «агрессивных» реактивных соединений, обладающих высокой окислительной активностью. У больных СД выявляется повышение потребности в *аскорбиновой кислоте* в связи с ее использованием в реакциях, направленных на ликвидацию избытка свободных радикалов, что сопровождается снижением ее уровня в плазме крови. Установлено, что *аскорбиновая кислота* играет активную роль в некоторых процессах, включая защиту от инфекции, повышение иммунитета и заживление ран. Кроме того, она необходима для тканевого роста, восстановления и новообразования сосудов [1].

Плазматический слой клеточной мембраны, состоящий из фосфолипидов, может быть «защищен» от реактивных форм кислорода соединениями второй линии обороны, к которым относятся жирорастворимые антиоксиданты – *витамины E и A*. Защита внутриклеточных структур осуществляется соединениями, которые могут растворяться как в воде, так и в жирах, поскольку сначала они должны проникнуть через клеточную мембрану и лишь затем растворяться в цитозоле. К таким веществам относят *α-ли-*

повевую кислоту. Клиническое использование последней основано на ее биохимических и физиологических эффектах: влияние на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов; усиление захвата и утилизации глюкозы клеткой, потребления кислорода; повышение основного обмена; нормализация глюконео- и кетогенеза; торможение образования холестерина [7]. Она также оказывает иммуностропное действие, противовоспалительный и обезболивающий эффекты, гепатопротекторное и дезинтоксикационное действие [12, 15].

В ряде исследований у пациентов, страдающих СД, доказано снижение риска развития трофических язв стоп и повышение качества жизни при приеме *витамина В<sub>1</sub>* как в виде монопрепарата, так и в составе поливитаминовых комплексов [1]. Больным СД также показано назначение *пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>)*, который играет важную роль в метаболизме белков, жиров и углеводов. В качестве кофермента пиридоксин участвует в декарбоксилировании и переаминировании аминокислот, обмене фолиевой кислоты и фосфорилировании гликогена, синтезе  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, катехоламинов, гистамина, увеличивает внутриклеточные запасы магния и модифицирует действие стероидных гормонов.

Риск развития остеопороза у больных СД может быть снижен путем увеличения пика костной массы или снижения скорости потери кости [11]. На оба процесса возможно влиять с помощью:

- изменения определенных поведенческих факторов,
- увеличения потребления кальция с пищей,
- занятий физическими упражнениями,
- исключения факторов, потенциально способных повреждать костные клетки (курение, злоупотребление алкоголем).

Медикаментозную терапию назначают при развитии остеопении различной степени. Патогенетическая терапия остеопороза традиционно включает:

- препараты, замедляющие костную резорбцию – биофосфонаты, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (ралоксифен), эстрогены, кальцитонин лосося;
- медикаменты, стимулирующие костеобразование – паратиреоидный гормон, фториды, анаболические стероиды, андрогены, соли стронция (стронция ранелат), гормоны роста;
- препараты многопланового действия – витамин D, статины, оссеин-гидроксиапатитный комплекс (остеогенон).

В комплексной терапии важное значение имеют *препараты кальция*, поэтому кальций 1-1,8 г/сут (с учетом всех потребляемых пищевых продуктов) назначается вместе с антирезорбтивными препаратами в качестве основы патогенетической терапии. Наибольшей биодоступнос-

тью обладают лактат и карбонат кальция. Витамин D применяется в дозе 400-800 МЕ/сут.

Препаратами первой линии на сегодняшний день являются *биофосфонаты, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, эстрогены, кальцитонин*. Кальцитонин и биофосфонаты способны вызывать гипокальциемию, витамин D<sub>3</sub> и препараты кальция – повышают уровень кальция в крови. Поэтому необходимо определение уровня ионизированного кальция до начала лечения и ежемесячно на его фоне (в современных лабораториях этот показатель определяется в капиллярной крови). В зависимости от уровня ионизированного кальция дозы тех или иных препаратов увеличиваются или уменьшаются.

Все перечисленные группы медикаментов повышают в различной степени минеральную плотность костной ткани в позвоночнике, в меньшей степени – в области бедра, снижают частоту новых переломов позвоночника. Однако, что касается уменьшения частоты переломов шейки бедра, наиболее тяжелого перелома, то сегодня считают доказанным это только для биофосфонатов, в первую очередь алендроната, ризендроната [2].

Механизм действия селективных модуляторов эстрогенных рецепторов заключается в высокоаффинном связывании с эстрогеновыми рецепторами и регуляцией экспрессии генов. Препараты этой группы уменьшают процесс резорбции костной ткани и нормализуют баланс кальция в организме, прежде всего за счет уменьшения потерь кальция с мочой. Влияют также на липидный обмен: снижают уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. При приеме внутрь рекомендуемая доза ралоксифена составляет 60 мг/сут. Лечение длительное.

Из немедикаментозных методов показана гипербарическая оксигенация. При отсутствии противопоказаний положительный эффект может быть достигнут при назначении лазеротерапии; противовоспалительная терапия проводится по стандартным схемам.

### Литература

1. Балаболкин М.И. Применение витаминов с антиоксидантным действием в комплексной терапии сахарного диабета / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская // Леч. врач. – 2007. – № 10. – С. 52-55.
2. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине / Л.И. Беневоленская // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 10-13.
3. Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом / Г.Р. Галстян // Consilium medicum Ukraina. – 2007. – Т. 1, № 3. – С. 22-25.
4. Дедов И. Состояние опорно-двигательной системы. Остеопения и остеопороз. Липоидный некробиоз / И. Дедов, Т. Кураева, В. Петеркова // ДИАБЕТик. – 2006. – № 4. – С. 10-15.
5. Дедов И. Состояние опорно-двигательной системы. Ограниченная подвижность суста-

- вов / И. Дедов, Т. Кураева, В. Петеркова // ДИАБЕТИК. – 2005. – № 3. – С. 10-17.
6. Дедов И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. Руководство для врачей. Универсум Паблишинг. – 2003. – С. 269-278.
  7. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Метод. рекомендации. – М.: Медпрактика, 2002. – 36 с.
  8. Лохвицкий С.В. Диабетическая гнойная остеоартропатия: патогенез, клиника, лечение / С.В. Лохвицкий, А.Н. Афанасьев, М.Я. Маламуд. – Караганда, 2005 – С. 154.
  9. Ляпис М.О. Синдром стопи діабетика. Чи можна виконати умови Сент-Вінсентської декларації в Україні? / М.О. Ляпис // Шпит. хірургія. – 2001. – № 3. – С. 117-120.
  10. Ляпис М.О., Синдром стопи діабетика / М.О. Ляпис, П.О. Герасимчук. – Тернопіль, 2001. – 275 с.
  11. Муравьева И.Н. Остеопороз как проблема современности и его особенности у больных с эндокринной патологией / И.Н. Муравьева, Т.В. Кондратова // Нов. мед. технологии. – 2004. – № 2. – С. 40-44.
  12. Пантьо В.І. Діабетична остеоартропатія: патогенез, клініка, лікування із збереженням органа / В.І. Пантьо, В.М. Шимон, З.Б. Харитонова // Практика і досвід. – 2007. – № 2. – С. 47-51.
  13. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литерра, 2006. – 1080 с.
  14. Сучасні аспекти первинної і вторинної профілактики цукрового діабету та його ускладнень (методичні рекомендації). – К., 2006. – 32 с.
  15. Шупер В.А. Комплексная терапия диабетической периферической полинейропатии / В.А. Шупер, М.К. Тедеева, Ю.В. Красная // Всеукр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8., № 3. – С. 26-30.
  16. Эндокринология в таблицах и схемах / С.Б. Шустов, Ю.Ш. Халимов, В.Л. Баранов [и др.]. – М.: ООО «МИА», 2009. – 656 с.
  17. Boulton A.J.M. Diabetic somatic neuropathies / A.J.M. Boulton, R.A. Malik, J.C. Arezzo [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – V. 27, № 6. – P. 1458-1486.
  18. Parada-Turska J. Uklad ruchu u chorych na cukrzyce / J. Parada-Turska, M. Majdan // Postepy Hyg. Med. Dosw. (online). – 2005. – T. 59. – L. 236-244.
  19. Yadlapalli N. Conservative management of diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis / N. Yadlapalli, A. Vaishnav, P. Sheehan // Wounds. – 2002. – V. 14, № 1. – P. 31-35.
  20. Zhang W. Eular evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis-report of a task force of the Eular Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, B. Leeb [et al.] // Ann. Rheum.Dis. – 2006, Oct. 17 (Epub ahead of print).

## ФАРМАКОТЕРАПІЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ОСТЕОАРТРОПАТІЇ

### (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*Т.М. Бенца*

**Резюме.** У статті представлені сучасні підходи до лікування діабетичної остеоартропатії. Визначений ряд ключових принципів оптимальної терапії даного симптомокомплексу.

**Ключові слова:** цукровий діабет, остеоартропатія, фармакотерапія.

## PHARMACOTHERAPY OF DIABETIC OSTHEOARTHROPATHY

### (BIBLIOGRAPHICAL REVIEW)

*T.M. Bentsa*

**Summary.** The paper presents modern approaches to the treatment of diabetic osteoarthropathy. A number of key principles for optimal therapy of the symptomocomplex in questionnaire determined.

**Key words:** diabetes mellitus, osteoarthropathy, pharmacotherapy.

National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P.L. Shupyk (Kyiv)

Рецензент – проф. О.В. Пішак

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 4 (60). – P. 102-105

Надійшла до редакції 12.09.2011 року