

## 17. DIABETIČNA NOGA

Vilma Urbančič, Tatjana Lejko Zupanc

Diabetična noga je najpogostejši razlog za netravnatsko amputacijo spodnjih udov. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je amputacij 15-krat več kot pri osebah brez sladkorne bolezni. Diabetična noga predstavlja veliko medicinsko, socialno in ekonomsko breme. V veliki meri ga lahko preprečimo s pravočasnim odkrivanjem ogroženih bolnikov in ustreznim ukrepanjem.

### **Definicija diabetične noge**

Okužba, razjeda ali uničenje globokih tkiv noge ob spremljajočih nevropatiji oziroma periferni žilni bolezni spodnjih okončin pri bolniku s sladkorno boleznijo

Obvezen sestavni del edukacije vsakega bolnika s sladkorno boleznijo je pogovor o diabetični nogi in pomenu pregledovanja nog (2-4). (E\*, I)

## PRIPOROČILA

### **Presejanje**

1. Vsakemu bolniku s sladkorno boleznijo enkrat letno pregledamo noge (2-7). (E\*, I)

### **Pregled nog**

1. Anamneza: predhodna razjeda na nogi ali amputacija, simptomi periferne žilne bolezni, sposobnost za samopregledovanje nog (motnje vida, slaba gibčnost) (8). (E, I)
2. Inspekcija: deformacije stopala (kladivasti ali krempljasti prsti, kostne štrline) (2, 9) (E\*, I); vidni znaki nevropatije (suha koža, obilna tvorba kalusa, razširjene vene) ali začetne ishemije; deformacije in poškodbe nohtov (8). (E, I)
3. Zgodnje odkrivanje nevropatije (izgube zaščitne občutljivosti) s standardiziranim 10-g monofilamentom (2, 9-13) (E\*, I) in še enim izmed naslednjih preizkusov: občutek za bolečino oziroma zbodljaj, občutljivost za termalno zaznavanje, za vibracijo na palcu z glasbenimi vilicami, za zaznavanje pritiska in položaja (14-19). (A, I)
4. Palpacija pulzov a. dorsalis pedis in a. tibialis posterior ter ocena kapilarne polnitve (1, 2, 9). (E\*, I) Glede meritev gleženjskega indeksa glejte poglavje *Periferna arterijska bolezen* (C, I)
5. Pregled obutve (2). (E\*, I)

2. Glede na ugotovitve ob pregledu ocenimo bolnikovo ogroženost za nastanek diabetične noge (1, 2, 20, 21). (E\*, I)

*Stopnja tveganja 1:* Ohranjena zaščitna občutljivost, ni deformacije, ni anamneze o ulkusih ali amputacijah.

*Stopnja tveganja 2:* Izguba zaščitne občutljivosti, ni anamneze o ulkusih ali amputacijah, periferni pulzi tipni, ni deformacije.

*Stopnja tveganja 3:* Ohranjena zaščitna občutljivost, ni anamneze o ulkusih ali amputacijah, odsotni stopalni pulzi.

*Stopnja tveganja 4:* Kombinacija:

- izgube zaščitne občutljivosti, ishemije in/ali deformacije,
- in/ali anamneza o ulkusih ali amputacijah,
- in/ali Charcotovo stopalo.

### **Obravnava**

3. Obravnavo bolnika prilagodimo stopnji tveganja (2, 8, 22). (E\*, I)

*Stopnja tveganja 1:* Individualni dogovor o nadaljnji skrbi za noge. Noge pregledamo enkrat letno.

*Stopnja tveganja 2:* Bolnika seznanimo z nevarnostmi zaradi izgube zaščitne občutljivosti.

Bolnika motiviramo za samooskrbo nog.  
Ocenimo primernost obutve in ustrezno svetujemo.  
Noge pregledamo dvakrat letno.

*Stopnja tveganja 3:* Bolnika seznanimo z nevarnostmi motenj arterijske prekrvitve nog.

Bolnika motiviramo za samooskrbo nog.  
Ocenimo primernost obutve in ustrezno svetujemo.  
Noge pregledamo ob vsakem ambulantnem pregledu (3-4x letno).

Bolnika motiviramo za vsakodnevni intervalni trening hoje.  
Preverimo, ali bolnik prejema antiagregacijsko terapijo.  
Omogočimo dodatne preiskave arterijske prekrvitve nog.

*Stopnja tveganja 4:* Bolnika napotimo v ambulanto za diabetično nogo.

Noge pregledamo ob vsakem ambulantnem pregledu (3-4x letno).

Bolnika motiviramo za vsakodnevni intervalni trening hoje.  
Preverimo, ali bolnik prejema antiagregacijsko terapijo.

Omogočimo dodatne preiskave arterijske prekrvitve nog  
Dodatno edukacijo prilagodimo glede na ugotovljene bolezenske spremembe (izguba zaščitne občutljivosti, motnje arterijske prekrvitve, deformacije stopala).

Bolnika motiviramo za vsakodnevno samopregledovanje nog.

Bolniku zagotovimo posebno ali po meri izdelano obutev.

Samooskrba: vsakodnevno samopregledovanje nog, higiena, uporaba krem za kožo, prepoved uporabe keratolitikov in ostrih inštrumentov za odstranjevanje trde kože in kurjih oces.

Bolnika poučimo, naj ob vsaki novonastali razjedi ali bolezenski spremembi na nogi, ki je sumljiva za vnetje ali akutno motnjo prekrvitve, takoj poišče zdravniško pomoč.

4. Bolniku z diabetično ного omogočimo takojšnjo multidisciplinarno obravnavo (1, 23-25) (E\*, I), ki obsega:
- oceno destrukcije tkiv in okužbe (glejte Tabelo 1) (1, 25-27), (E\*, I)
  - oceno arterijske prekrvitve in po potrebi nadaljnjo angiološko obravnavo,
  - odstranitev hiperkeratoz in mrtvin («debridement»), toaleta in prevezo razjede (1, 23-25, 28),
  - zdravljenje okužbe, ki ga začnemo empirično z antibiotikom sistemsko, kasneje prilagojeno glede na klinični potek in mikrobiološke izvide (glejte *Dodatek 1* in 2) (1, 23-26, 29) (E\*, I),
  - po presoji laboratorijske in mikrobiološke preiskave (tkivni vzorci so primernejši kot brisi) (31) ter preiskave za oceno prizadetosti kostnine (preizkus s sondo – »probing to bone«, nativna rentgenska slika, scintigrafija kosti, magnetna resonanca) (1, 25, 32) (E\*, I),
  - razbremenitev prizadetega mesta (zlati standard je mavčenje – soft cast, sicer začasni čevelj ali mirovanje) (33-37) (A, I),
  - nadzor glikemije,
  - po zacelitvi razjede kontrola v ambulanti čez en teden, kasneje najmanj v skladu s priporočili za bolnike s stopnjo tveganja 4.

Zaenkrat nimamo na voljo trdnih dokazov o koristnosti hiperbarične oksigenacije, rastnih faktorjev, kultiviranih celic človeškega dermisa ali njihovih nadomestkov in lokalne aplikacije ketanserina.

5. Indikacije za amputacijo (38, 39) (E, I):
- okužba noge, ki ogroža življenje in je ni mogoče obvladati z drugimi sredstvi,
  - ishemične bolečine v mirovanju, ki jih ni mogoče obvladati z analgetiki ali revaskularizacijskim posegom,
  - razjeda na nogi, ki ne celi in je za bolnika bolj obremenjujoča kot bi bile posledice amputacije (40). (E, I)

Pred elektivno amputacijo je nujna natančna ocena arterijske prekrvitve (39). (E, I)

6. Ambulanta za diabetično nogo:

Bolnika z diabetično nogo praviloma obravnavamo v ambulanti za diabetično nogo, ki je po možnosti organizirana v okviru diabetološke ambulante. Zdravstveni tim ambulante je posebej usposobljen za to področje in ima ustaljene povezave z drugimi specialisti (angiolog, kirurg, fiziater, ortoped, interventni radiolog, infektolog in drugi) (1, 2, 41, 42). (E\*, I)

**Tabela 1: Klasifikacijska shema opredelitev teže okužbe pri diabetični nogi.**

Klinični opis	IDSA*	IWGDF**
Rana brez gnojnega izcedka ali znakov vnetja	Neinficirana	1
≥ 2 znaka vnetja (gnojni izcedek, eritem > 0.5 cm okrog rane, bolečina, občutljivost na pritisk, toplina ali induracija); velikost celulitisa ali eritema okrog rane ≤ 2 cm; okužba je omejena na kožo ali povrhnje podkožno tkivo, ni lokalnih zapletov ali sistemskih znakov; izključeni drugi vzroki vnetnega odgovora na koži - poškodba, putika, akutna Charcotova nevroartropatija, zlom, tromboza, venska staza)	Blaga okužba	2
Bolnik nima sistemskih znakov okužbe in je metabolno stabilen, ima pa ≥ 1 od sledečih znakov: rdečina, ki sega več kot 2 cm v okolico rane; limfangitis; širjenje pod fascijo; absces v globokih tkivih; gangrena; prizadetost mišic, tetiv, sklepov ali kosti	Zmerna okužba	3
Bolnik ima sistemske znake okužbe (SIRS: telesna temperatura > 38°C ali < 36°C, tahikardija > 90/min, tahipneja > 20/min ali PaCO <sub>2</sub> < 4.3 kPa; število levkocitov >12.000 ali <4.000/mm <sup>3</sup> , ali >10% nezrelih (paličastih) nevtrofilcev	Huda okužba	4

Legenda: \*Infectious Diseases Society of America; \*\*International Working Group on Diabetic Foot

**Tabela 2: Patogene bakterije, povezane s posameznimi sindromi okužbe noge (30).**

KLINIČNI SINDROM OKUŽBE NOGE	PATOGENE BAKTERIJE
Celulitis brez rane na koži	β - hemolitični streptokok in <i>S. aureus</i>
Okužena razjeda; brez predhodne antibiotične terapije	<i>S. aureus</i> in β - hemolitični streptokok
Okužena razjeda (kronična ali predhodno antibiotično zdravljenje)	<i>S. aureus</i> , β - hemolitični streptokok in enterobakterije
Razjeda, ki je zaradi izcedka macerirana	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (pogosto v kombinaciji z drugimi mikroorganizmi)
Dolgotrajne razjede, ki se ne celijo, podaljšano zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki	Aerobni Gram-pozitivni koki ( <i>S. aureus</i> , koagulazno negativni stafilokoki in enterokoki) difteroidi, enterobakterije, <i>Pseudomonas species</i> , nefermentativni Gram negativni bacili, lahko tudi glive
»Smrdljiva noga«: obsežna nekroza ali gangrena, zaudarja	Mešana flora: aerobni Gram pozitivni koki, vključno z enterokoki, enterobakterije, nefermentativni Gram negativni bacili in anaerobi.

**Dodatek 1:** Priporočila za antibiotično terapijo (1, 25, 26, 66, 67).

Pričakovani patogeni	Priporočene terapevtske sheme
<b>Stopnja okužbe: blaga, brez osteomielitisa, brez predhodnega antibiotičnega zdravljenja</b>	
G + koki	<b>Zdravilo izbire</b> <b>protistafilokokni penicilin</b> (kloksacilin ( <i>Anaclosil</i> ) 500 do 1000 mg/6 h) <b>cefalosporin 1. generacije</b> (cefaleksin 500 mg/8 h p.o.)
	<b>Alternativna terapija (pri alergiji na penicilin)</b> <b>klindamicin</b> ( <i>Klimicin, Dalacin</i> ) 300 mg/8 h p.o. <b>trimetoprim/sulfametoksazol</b> (TMP/SMX 80/400 mg) ( <i>Primotren</i> ) 2 tbl/12 h p.o.
<b>Stopnja okužbe: blaga, brez osteomielitisa, že predhodno antibiotično zdravljenje</b>	
G+ koki G+ koki / G- bacili	<b>Zdravilo izbire*:</b> <b>penicilini z inhibitorji betalaktamaz (AI)</b> (68-70) amoksisicilin + klavulanska kislina ( <i>Amoksiklav, Augmentin, Betaklav</i> ) 1000 mg/12 h p.o.; Trajanje: 10-14 dni (nikakor manj od 10 dni!)
G+ koki G+ koki / G- bacili	<b>Alternativna terapija*</b> <b>fluorokinoloni, TMP/SMX** (AI)</b> (68-75) levofloksacin ( <i>Tavanic</i> ) 500 mg/12 h p.o. ( <i>Pseudomonas</i> ) TMP/SMX (80/400 mg) ( <i>Primotren</i> ) 2 tbl/12 h p.o.
<b>Stopnja okužbe: huda, ni suma na osteomielitis, brez predhodnega antibiotičnega zdravljenja</b>	
G+ koki / G- bacili	<b>penicilini z inhibitorji betalaktamaz; kinoloni (AI)</b> (76, 77) Amoksisicilin + klavulanska kislina ( <i>Amoksiklav, Augmentin, Betaklav</i> ) 1.2 g/8-12 h iv, nato 1000 mg/12 h p.o. Moksifloksacin ( <i>Avelox</i> ) 400 mg/24 h iv, nato p.o. (72) Trajanje: i.v., dokler so prisotni sistemski znaki okužbe, nato p.o. do skupnega trajanja zdravljenja 14 dni oziroma do normalizacije vnetnih parametrov.
<b>Stopnja okužbe: huda, (predhodno antibiotično zdravljenje / osteomielitis / nekroza)</b>	
G+ koki + G- bacili / anaerobi	<b>cefalosporini II. ali III. generacije v kombinaciji z antianaerobnim antibiotikom – metronidazol ali klindamicin; fluorokinoloni + klindamicin (AI)</b> (75, 78-82) Cefuroksim ( <i>Zinacef, Tvindal</i> ) 1.5 g/8 h iv, Ceftriakson (Ceftriaxone, Lendacin, Olicin) 1g/12-24 h iv ali Cefotaksim ( <i>Makrocef</i> ) 2g/8 h iv v kombinaciji z Metronidazolom ( <i>Efloran</i> ) (500/8h iv ali 400/8 h p.o.) ali Klindamicinom ( <i>Dalacin, Klimicin</i> ) (600 mg/8 h iv vsaj prvi teden, nato 300 mg/8 h; max dnevna doza za klindamicin 900 mg/8 h) nato ciprofloksacin ( <i>Bactiflox, Ciprinol, Ciprobay, Ciprofloksacin Arrow, Ciprofloksacin Lek, Ciprum</i> ) + klindamicin p.o. ali ciprofloksacin /metronidazol Ertapenem ( <i>Invanz</i> ), 1g/24 h iv, nato amoksisicilin + klavulanska kislina

	<p>p.o. (AI) (83-86) Moksifloksacin 400/24h ali Levofloksacin (500 mg/12 h) ali Ciprofloksacin (400 mg/12 h iv, nato 750 ali 500 mg/12 h p.o.) + klindamicin (600 mg/8 h iv vsaj prvi teden, nato 300 mg/8 h) (AI) (70-73)  Trajanje: iv dokler sistemski znaki okužbe, nato p.o. do skupnega trajanja najmanj 2 tedna, oziroma najmanj 6 tednov, če je prisoten osteomielitis.</p>
<p><b>Stopnja okužbe: huda, (dejavniki tveganja za okužbo z odpornimi mikroorganizmi – DSO, bolnišnica, že znana kolonizacija)</b></p>	
<i>Pseudomonas</i>	<p>Imipenem/cilastatin (<i>Conet</i>) 500 mg/6 h do 1 g/8 h ali meropenem (<i>Meropenem</i>) 500 mg/8 h do 1 g/8 h ali piperacilin/tazobaktam (<i>Tazocin</i>) (4,5 g/8 h)(AI) (31, 87) v monoterapiji do izolacije, ali če zagotovo ni MRSA, sicer pa kombinacija antipseudomonasnega antibiotika (ceftazidim – <i>Fortum</i> 3x1 g do 3x2 g i.v.; cefepim – <i>Maxipime</i> 2x1 do 2x2 g i.v.) + vankomicin (<i>Edicin</i>)  Naprej p.o. ciprofloksacin, če je povzročitelj občutljiv.</p>
MRSA***	<p>Vankomicin (<i>Edicin</i>) 2 x1 g i.v. ali daptomicin (<i>Cubicin</i> 6 mg/kg i.v. 1x dnevno ali linezolid (<i>Zyvoxid</i>) 2 x 600 mg i.v. naprej p.o. linezolid (<i>Zyvoxid</i>) 2 x 600 mg p.o., max 4 tedne; ali TMP/SMX ali fucidinska kislina (<i>Fucidin</i>) 3x500 mg p.o. v komb z rifampinom (<i>Arficin</i>) 600 mg p.o. (AI) (88-93)</p>

*Legenda:* \* zdravljenje praviloma peroralno (p.o.), čas zdravljenja 10-14 dni (nikakor manj kot 10 dni); \*\* TMP/SMX – kombinacija trimetoprima s sulfametoksazolom; \*\*\*MRSA – proti meticilinu odporen *Staphylococcus aureus*

**Dodatek 2:** Odmerjanje protimikrobnih zdravil pri motenem delovanju ledvic\* (66, 94, 95).

Zdravilo	Očistek kreatinina:odmerek
<b>Cefuroksim</b>	10-20 ml/min: 750 mg/12 h < 10 ml/min: 750 mg/24 h HD: 750 mg po HD PD: 750 mg/12 h
<b>Cefotaksim</b>	< 20 ml/min: polovica odmerka
<b>Ceftriakson</b>	< 10 ml/min: prilagoditi
<b>Ceftazidim</b>	31-50 ml/min: 1g/12 h 16-30 ml/min: 1g/24 h 5-16 ml/min: 500 mg/24 h < 5m/min: 500 mg/48 h HD: odmerek po HD
<b>Cefepim</b>	11-30 ml/min: odmerek/24 h < 10 ml/min: 500 – 1 g/24 h HD: odmerek po HD CAPD: 2 g/48 h
<b>Ampicilin s sulbaktamom</b>	15-29 ml/min: odmerek/12 h 5-14 ml/min: odmerek/24 h

	< 5 ml/min: odmerek/48 h in po HD
<b>Amoksisilin s klavulansko kislino (parenteralno)</b>	10-30 ml/min: 600 mg/12 h < 10 ml/min: 600 mg/24 h HD: običajni odmerek med in po HD PD: odmerka ne prilagajamo
<b>Piperacilin s tazobaktamom</b>	< 20 ml/min 4,5 g/12 h
<b>Imipenem</b>	< 30 ml/min: 50 % odmerka < 10 ml/min: 500 mg/12 h + po HD
<b>Meropenem (88)</b>	30-80 ml/min: odmerek/ 8-12 h 10-30 ml/min: 0,5-1,0 g/12 h < 10 ml/min: odmerek/24 h + po HD
<b>Ciprofloksacin</b>	31-60 ml/min: največ 400 mg/12 h i.v. ali 500 mg/12 p.o. < 30 ml/min: največ 400 mg/ 24 h i.v. ali 500 mg/24 h p.o. HD: največ 400 mg/ 24 h i.v. ali 500 mg/24 h p.o. PD: v dializat 50 mg/1 l 4x/dan
<b>Moksifloksacin</b>	Zmerna ledvična okvara: prilagajanje ni potrebno Huda ledvična okvara: ni podatkov
<b>Levofloksacin</b>	20-50 ml/min: polovični odmerek, enak interval 10-19 ml/min: ¼ odmerka na 12 h < 10 ml/min: pri odmerku 500 mg/12 h prejme 125 mg/24 h HD in PD brez dodatka
<b>Klindamicin</b>	Prilagajanje odmerka ni potrebno
<b>Vankomicin</b>	Odmerjanje glede na serumsko koncentracijo: Najnižja koncentracija od 3 – 7 mmol/L, Najvišja koncentracija od 12 do 18 mmol/L
<b>Daptomicin</b>	< 30 ml/min: 4 mg/kg enkrat na 48 h HD ali CAPD: 4 mg/kg enkrat na 48 h (aplikacija po dializi)
<b>Trimetoprim s sulfametoksazolom</b>	15-30 ml/min: polovični odmerek <15 ml/min: uporaba zdravila ni priporočljiva

\* prvi odmerek je polnitveni – običajno polni odmerek za bolnika z normalnim delovanjem ledvic

## UTEMELJITEV

Razjeda na nogi in amputacija sodita med najpomembnejše vzroke obolevnosti bolnikov s sladkorno bolezi in visokih stroškov za njihovo zdravljenje. O primarni preventivi okvare živčevja in ožilja je govora drugod v priporočilih, sekundarna intervencija pri bolnikih z razvijajočimi dejavniki tveganja pa lahko zmanjša breme bolezni in z njo povezanih stroškov tako posamezniku kot celotni družbi.

Dokaze v zvezi z oskrbo diabetične noge so v zadnjih letih večkrat temeljito in tudi formalno pretresli (1, 2, 22, 39, 43-48). Sporočila iz teh dokumentov so si v osnovi zelo enotna, saj praktično brez izjeme predlagajo formalne redne preglede nog za pravočasno odkrivanje ogroženih bolnikov, redno spremljanje tistih, za katere je bilo predhodno ugotovljeno, da so ogroženi, in intenzivno zdravljenje bolnikov z razjedo na nogi in okužbo.

Elementi, ki jih upoštevamo pri oceni ogroženosti za nastanek razjede na nogi, so: izguba zaščitne občutljivosti, deformacija stopala, motnja arterijske prekrvitve ter razjeda oziroma amputacija v anamnezi. Klasifikacijo, ki je v rabi v Sloveniji, je v letu 1995 sprejela Delovna skupina za diabetično nogo. Primerjavo z nekaj drugimi klasifikacijami, ki so v rabi, prikazuje Tabela 3. Vsem klasifikacijam je skupno to, da deformacija stopala sama po sebi ni dejavnik tveganja za nastanek razjede, če ni spremljajoče izgube zaščitne občutljivosti ali motenj arterijske prekrvitve. Prav tako vse klasifikacije brez izjeme uvrščajo v najvišjo kategorijo ogroženosti tiste bolnike, ki so v preteklosti že imeli razjedo na nogi ali amputacijo. Posebnost slovenske klasifikacije je, da uvršča bolnike z izolirano motnjo prekrvitve v posebno skupino, enako kot predlaga Lavery s sodelavci v modificirani IWGDF klasifikaciji (21).

**Tabela 3:** Klasifikacije oseb s sladkorno boleznijo glede na ogroženost za nastanek razjede na nogi.

Kat	IWGDF 2015 (49)	ADA in AACE 2008 (20)	Lavery 2008 (21)		Slovenska
0	Ni IZO	Ni IZO Ni PAB Ni deformacije	Ni IZO Ni PAB		1 Ni IZO Ni PAB Ni deformacije
1	IZO	IZO ± deformacija	IZO Ni PAB Ni deformacije		2 IZO Ni PAB Ni deformacije
2	IZO + PAB in/ali deformacija stopala	PAB ± IZO	2A	IZO + deformacija, ni PAB	3 PAB
			2B	PAB	
3	IZO in anamneza razjede ali amputacije	Anamneza razjede ali amputacije	3A	Anamneza razjede	4 Kombinacija: IZO + PAB ±; Anamneza razjede ali amputacije; Charcotovo stopalo
			3B	Anamneza amputacije	

*Legenda:* IZO – izguba zaščitne občutljivosti; PAB – periferna arterijska bolezen



Z dokazi so podprta tudi priporočila za zagotavljanje vzgojno-izobraževalnega programa o skrbi za noge vsem bolnikom, še posebej intenzivno pa bolj ogroženim (3), ter za interventne posege na ožilju pri bolnikih z ugotovljeno kritično ishemijo (oziroma pri tistih, kjer je kritična ishemija eden izmed dejavnikov za nastanek razjede).

Pri zgodnjem odkrivanju, zdravljenju in preprečevanju diabetične noge je nujno tesno sodelovanje strokovnjakov različnih specialnosti: osrednjo vlogo v terapevtski skupini imata zdravnik diabetolog ali posebej usposobljeni izbrani zdravnik splošne medicine in medicinska sestra, ki tesno sodelujeta z vsemi drugimi specialisti: angiologom, splošnim in žilnim kirurgom, radiologom, fiziatrom, kirurgom plastikom, pa tudi z izdelovalci specialne obutve in dodatno usposobljenimi pedikerji.

Bolnika s sladkorno boleznijo s sumom na okužbo noge moramo obravnavati celostno in brez odlašanja. Klinična diagnoza okužbe rane običajno temelji na prisotnosti gnojnega izcedka, klasičnih znakov vnetja v okolici ulkusa in sistemskih znakov vnetja (vročina, levkocitoza). Prvi znaki okužbe kronične rane so zakasnelo celjenje, širjenje rane, spremenjena barva in konsistenca granulacij, spremenjen videz dna rane («cobblestone»), žepi v dnu rane, spremenjen vonj - zaudarjanje rane, povečana količina izcedka, večja ali nepričakovana bolečnost v predelu rane (50). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo so lokalni znaki nezanesljivi in lahko tudi odsotni zaradi zaradi nevropatije in drugih motenj. Pogosto je odsotna tudi levkocitoza (29).

Okužbe noge opredelimo po teži na osnovi kliničnih in laboratorijskih značilnosti: obseg prizadetega tkiva, zadostnost arterijske prekrvitve, prisotnost sistemske toksičnosti, presnovna neurejenost. Tako lahko ocenimo tveganje za bolnika in ud ter na ta način stopnjo nujnosti in način zdravljenja (glejte *Tabelo 1*) (26, 51). Prevladujoči mikroorganizmi, ki kolonizirajo kožo in povzročijo akutno okužbo ob prekinitvi kožnega pokrova, so aerobni Gram pozitivni koki. Najpogosteje osamimo *Staphylococcus aureus* in  $\beta$ -hemolitične streptokoke (skupine A, C in G ter zlasti B) (52, 53). Mikrobiologija kroničnih ran je bolj zapletena. Pojavlja se mešana flora, ki vključuje enterokoke, enterobakterije, anaerobe, *Pseudomonas aeruginosa* in druge nefermentativne Gram negativne bakterije (54) (glejte *Tabelo 2*). Z dobrim odvzemom vzorca in pravilno kultivacijo lahko osamimo anaerobe pri do 95% ran. Poglavitni izolati so *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Prevotella* spp. Glede na polimikrobno naravo diabetičnih razjed je bolj kot precizna definicija posameznih mikroorganizmov, pomembno splošno poznavanje mikrobiologije teh ran in diagnoza okužbe na kliničnih temeljih (55).

Na ta spoznanja se opira empirična izbira antibiotika (glejte *Dodatek 1*). Poleg vrste antibiotika se moramo odločiti tudi o načinu aplikacije in dolžini zdravljenja. Začetna terapija je običajno izkustvena in naj temelji na oceni teže okužbe ali na dostopnih mikrobioloških izvidih. Izberemo antibiotik čim ožjega spektra, ob tem pa poskrbimo

za nadzor bolnikovega zdravstvenega stanja. Zdravljenje prilagodimo mikrobiološkimi izvidom. Antibiotiki, ki delujejo izključno na Gram pozitivne koke, običajno zadostujejo za zdravljenje blagih do zmernih okužb. Za težke okužbe ali za obsežnejše kronične okužbe zmerne stopnje izberemo antibiotik širokega spektra, ki naj deluje proti Gram pozitivnim kokom, Gram negativnim bacilom in anaerobom (1, 24-26, 29). Za večino priporočenih antibiotikov so bile opravljene raziskave, ki so potrdile učinkovitost posameznega antibiotika za zdravljenje okužb diabetičnega stopala (glejte *Dodatek 1*). V primeru motenega delovanja ledvic je potrebno odmerke nekaterih antibiotikov prilagoditi (glejte *Dodatek 2*).

Ker so diabetične razjede pogosto le kolonizirane, lokalni znaki vnetja pa odsotni, so za odločitev glede zdravljenja bistvenega pomena rezultati mikrobioloških preiskav. Vzorci tkiv so na splošno bolj primerni kot brisi. Najpomembnejši podatek, ki nam pomaga določiti način in trajanje zdravljenja, je podatek o prisotnosti osteomielitisa. Diagnoza osteomielitisa je pri bolnikih s sladkorno boleznijo težka. Osteomielitis je zelo verjeten, če je kost razgaljena ali jo s sondiranjem palpiramo. Močno pospešena sedimentacija je pomemben diagostični znak, ki pa ima majhno občutljivost (56). Za diagnozo osteomielitisa se poslužujemo tudi radioloških preiskav. Običajni rentgenogrami so koristni za začetno oceno in jih lahko uporabimo tudi za kasnejše primerjave. Radiografija lahko prikaže plinske mehurčke v mehkih tkivih, kar govori v prid težke anaerobne okužbe mehkih tkiv. V raziskavah so ugotovili, da je pozitivna napovedna vrednost magnetne resonance (MRI) 100%, negativna 84%. Izvidi so lahko lažno negativni, ker je resolucija korteksa slaba (32). Radiološke preiskave opravimo v naslednjem vrstnem redu: običajen rentgenogram, scintigrafija kosti, magnetna resonanca. Precejšen potencial ima tudi pozitronska emisijska tomografija (PET), ki predstavlja novo diagnostično možnost za detekcijo okužbe diabetičnega stopala. Omejitev preiskave je predvsem njena cena in dostopnost ter pomanjkanje izkušenj (57, 58).

V vseh strokovnih priporočilih je kot prvi ukrep pri zdravljenju razjed na diabetični nogi navedena toaleta razjede, odstranitev hiperkeratotičnih robov, mrtvin in izločkov s skalpelom ter sterilno pokrivanje, čeprav iz razumljivih razlogov to ni podprto s formalnimi dokazi (randomizirane raziskave). Relativno kontraindikacijo za odstranjevanje hiperkeratoz in mrtvin s skalpelom predstavlja hujša motnja arterijske prekrvitve. Vodilo pri izbiri oblog za razjede so lokacija in površina razjede, količina izločka, kakovost okolne kože in arterijska prekrvitev, ne nazadnje pa tudi cena. Za koristnost uporabe rastnih faktorjev, kožnih nadomestkov ter fizikalnih metod (električna stimulacija, ultrazvok, laser) ni zadostnih dokazov (61, 62).

Zdravljenje s kisikom v hiperbarični komori se uporablja za mnoga bolezenska stanja – najbolj uveljavljeni indikaciji sta dekompresijska bolezen in zastrupitev z ogljikovim monoksidom, razen njiju pa tudi rane, ki ne celijo, plinska gangrena, nekrotizantni fasciitis, kronični refraktarni osteomielitis in razjede na diabetični nogi. Vdihavanje 100% kisika pod tlakom, višjim od atmosferskega, naj bi izboljšalo baktericidne

sposobnosti levkocitov v hipoksičnih ranah preko zvišanega tkivnega tlaka kisika in preko povečane tvorbe prostih kisikovih radikalov delovalo proti anaerobnim bakterijam (59). Učinkovitost hiperbarične oksigenacije pri zdravljenju osteomielitisa na diabetični nogi so preverjali v številnih kliničnih raziskavah. Zadnji sistematični pregled intervencij za zdravljenje okužb na diabetični nogi ne podpira uporabe hiperbarične oksigenacije niti za zdravljenje okužb mehkih tkiv niti za zdravljenje osteomielitisa zaradi pomanjkanja kakovostnih dokazov (60). Kljub temu pa vodnik za uporabo ukrepov za pospeševanje celjenja kroničnih razjed na diabetični nogi, ki ga je pripravila IWGDF – delovna skupina za celjenje ran (61, 62) priporoča razmislek tudi o uporabi hiperbarične oksigenacije. Priporočilo temelji na dveh raziskavah: prvi iz leta 2003 (63), ki je vključila bolnike z motnjo arterijske prekrvitve brez možnosti revaskularizacije, in drugi iz leta 2010 (64), ki je vključila bolnike s periferno arterijsko boleznijo in tiste brez nje. Obe raziskavi sta pokazali boljše celjenje po hiperbarični oksigenaciji. Od leta 2015 je hiperbarična oksigenacija v Sloveniji odobrena za zdravljenje razjed, ki ne celijo, in kroničnega osteomielitisa, prvi rezultati so vzpodbudni. Argumente za uporabo hiperbarične oksigenacije in proti njej bo nedvomno treba ponovno kritično pretresti po objavi prospektivne, dvojno slepe raziskave, ki so jo objavili Fedorko in sodelavci (65).

## LITERATURA

1. International Consensus on the Diabetic Foot and Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot 2011. International Working Group on the Diabetic Foot / Consultative Section of IDF, Amsterdam, the Netherlands, on DVD. Dosegljivo 04.11.2016 s spletne strani: [http://shop.idf.org/catalog/product\\_info.php?products\\_id=68](http://shop.idf.org/catalog/product_info.php?products_id=68).
2. McIntosh A, Peters J, Young R, Hutchinson A, Chiverton R, Clarkson S, et al. Prevention and Management of Foot Problems in Type 2 diabetes: Clinical Guidelines and Evidence. Sheffield, University of Sheffield. NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence. 2003. Dosegljivo 04.11.2016 s spletne strani: <http://guidance.nice.org.uk/CG10/?c=91500>.
3. Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft W JJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. A systematic review. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2002; 31: 633-58.
4. Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft W JJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2001.
5. Donohoe ME, Fletton JA, Hook A, Powell R, Robinson I, Stead JW, et al. Improving foot care for people with diabetes mellitus – a randomized controlled trial of an integrated care approach. *Diabetic Medicine*. 2000; 17: 581-7.
6. Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME, Thomas EM, Cotton LT, Watkins PJ. Improved survival of the diabetic foot: the role of the specialised foot clinic. *Quarterly Journal of Medicine*. 1986; 60: 763-71.
7. Edmonds M, Boulton A, Buckenham T, Every N, Foster A, Freeman D, et al. Report of the diabetic foot and amputation group. *Diabetic Medicine*. 1996; 13: 27-42.
8. Medvešček M, Urbančič-Rovan V, Piletič M, Mesec-Staut M. Vloga diabetološkega tima pri oskrbi diabetičnega stopala. In: Smrkolj V, editor. Zbornik predavanj 33. podiplomskega tečaja kirurgije za zdravnike splošne medicine; 1997 Ljubljana, Univerzitetni klinični center, Kirurške klinike, 1997; 58-67.
9. American Diabetes Association. (9) Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*. 2015; 38 (Suppl): s58-s66.

10. Pham H, Armstrong D G, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration. A prospective multicenter trial. *Diabetes Care*. 2000; 23: 606-11.
11. Pacaud D, Singer D, McConnell B, Yale JF. Assessment of screening practices for peripheral neuropathy in people with diabetes. *Canadian Journal of Diabetes Care*. 1999; 22: 21-5.
12. Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM. Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting: a prospective evaluation of simple screening criteria. *Diabetes Care*. 1992; 15: 1386-89.
13. Klenerman L, McCabe C, Cogley D, Crerand S, Laing P, White M. Screening for patients at risk of diabetic foot ulceration in a general diabetic outpatient clinic. *Diabetic Medicine*. 1986; 13: 561-63.
14. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2008; 32 (Suppl 1): s72-s3.
15. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al, on behalf of American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005; 28: 956-62.
16. ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010; 33 (Suppl 1): s11-s61.
17. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002; 19: 377-84.
18. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001; 24: 250-6.
19. Viswavathan V, Snahalatha C, Seena R, Ramachadran A. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple outpatient procedure using thermal perception. *Postgrad Med J*. 2002; 78: 541-2.
20. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman S, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1679-85.
21. Lavery LA, Peters EJ, Williams JR, Murdoch DP, Hudson A, Lavery DC; International Working Group on the Diabetic Foot. Reevaluating the way we classify the diabetic foot: restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care*. 2008; 31: 154-6.
22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55. Management of Diabetes, 2001. Dosegljivo 04.11.2016 s spletne strani <http://www.sign.ac.uk>.
23. Apelqvist J, Agardh CD. The association between clinical risk factors and outcome of diabetic foot ulcers. *Diab Res Clin Pract*. 1992; 18: 43-5.
24. Brem H, Sheehan P, Rosenberg HJ, Schneider JS, Boulton AJM. Evidence-based protocol for diabetic foot ulcers. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117 (Suppl): s193-s209.
25. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 (Suppl 1): s45-s74.
26. Lipsky BA, Berendt AR, Deery GH, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, et al. IDSA Guidelines. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 885-910.
27. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJG, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's Diabetic Foot Infection Classification System. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 562-5.
28. Smith J. Debridement of diabetic foot ulcers (Cochrane Review). 2002. The Cochrane Library 4.
29. Lipsky BA. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 13: 351-3.

30. Gerding DN. Foot infections in diabetic patients: The role of anaerobes. *Clin Infect Dis*. 1995; (Suppl 2): 283-8.
31. Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 83-6.
32. Levine SE, Neagle CE, Esterhai JL, Wright DG, Kalinka MK. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic patients with foot ulcer. *Foot Ankle*. 1994; 15: 151-6.
33. Armstrong DG, Nguyen HC. Improvement in healing with aggressive edema reduction after debridement of foot infection in persons with diabetes. *Arch Surg*. 2000; 135: 1405-9.
34. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery L A, van Schie CHM, Boulton AJM, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound. A randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1019-22.
35. Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R, Mantero M, Quarantiello A, Sommariva E, et al. Effectiveness and safety of a nonremovable fibreglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers. A randomized study. *Diabetes Care*. 2000; 23:1746-51.
36. Mueller M J, Diamond J E, Sinacore D R, Delitto A, Blair III V, Drury D, Rose S. Total contact casting in treatment of diabetic planter ulcers. Controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 1989; 12: 384-88.
37. Van Schie CHM, Whalley A, Vileikyte L, Wignall T, Hollis S, Boulton AJM. Efficacy of injected liquid silicone in the diabetic foot to reduce risk factors for ulceration. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2000; 23: 634-8.
38. DF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
39. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Spraul M. Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. In: Scherbaum WA, Kiess W, Landgraf R (eds) *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Diabetes und Stoffwechsel 2004*; 13 (Suppl 2). Dosegljivo 04.11.2016 s spletne strani: <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>
40. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1354-60.
41. Larsson J, Apelqvist J, Agardh CD, Stenström A. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabet Med*. 1995; 12: 770-6.
42. Pinzur MS, Stuck R, Sage R, Pocius L, Trout B, Wolf B, Vrbos L. Benchmark analysis on diabetics at high risk for lower extremity amputation. *Foot Ankle Int*. 1996; 17: 695-700.
43. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2003; 27(Suppl 2): s74-s75.
44. Institute for Clinical Systems Improvement (Bloomington, MN, USA). *Management of Type 2 Diabetes Mellitus, 2004*. ). Dosegljivo 04.11.2016 s spletne strani: <http://www.icsi.org/knowledge>
45. Campbell L, Colagiuri S, O'Rourke S, Chen M, Colagiuri R. *Evidence Based Guidelines for Type 2 Diabetes. Detection and Prevention of Foot Problems*. Canberra: Diabetes Australia & NHMRC, 2005. ). Dosegljivo 04.11.2016 s spletne strani: <http://www.diabetesaustralia.com.au>
46. Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004; 20 (Suppl 1): s68-s77.
47. Eldor R, Raz I, Ben Yehuda A, Boulton AJM. New and experimental approaches to treatment of diabetic foot ulcers: a comprehensive review of emerging treatment strategies. *Diabet Med*. 2004; 21: 1161-73.
48. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005; 293: 217-28.
49. International Working Group on the Diabetic Foot 2015. ). Dosegljivo 04.11.2016 s spletne strani: [http://www.iwgdf.org/files/2015/website\\_prevention.pdf](http://www.iwgdf.org/files/2015/website_prevention.pdf)
50. Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 83-6.

51. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJG, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's Diabetic Foot Infection Classification System. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 562-5.
52. Urbančič-Rovan V, Gubina M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. *Diabet Med.* 2000; 17: 814-5.
53. Goldstein EJC, Citron DM, Nesbit CA. Diabetic foot infections. Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. *Diab Care.* 1996; 19: 638-41.
54. Gerding DN. Foot infections in diabetic patients: The role of anaerobes. *Clin Infect Dis.* 1995; 20 (Suppl 2): s283-s8.
55. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14: 244-69.
56. Karr JC. The diagnosis of osteomyelitis in diabetes using erythrocyte sedimentation rate: a pilot study. *J Am Pediatr Med Assoc.* 2001; 91: 445-50.
57. Ranachowska C, Lass P, Korzon-Burakowska A, Dobosz M. Diagnostic imaging of the diabetic foot. *Nucl Med Rev.* 2010; 13: 18-22.
58. Basu S, Chryssikos T, Moghadam-Kia S, Zhuang H, Torigian DA, Alavi A. Positron Emission Tomography as a Diagnostic Tool in Infection: Present Role and Future Possibilities. *Sem Nucl Med.* 2009; 39: 35-51.
59. Cimşit M, Uzun G, Yildiz S. Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009; 7: 1015-26.
60. Peters EJ, Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Boyko EJ, Diggle M, Embil JM, et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32 (Suppl 1): s145-s53.
61. Game FL, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Londahl M, Price PE, et al. International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32 (Suppl 1): s75-s83.
62. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hinchliffe RJ, Londahl M, Price PE, et al. International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32 (Suppl 1): s154-s68.
63. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 25: 513-8.
64. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33: 998-1003.
65. Fedorko L, Bowen JM, Jones W, Oreopoulos G, Goeree R, Hopkins RB, O'Reilly DJ. Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2016; 39: 392-9.
66. Komisija za antibiotike v KC, junij 2006. Priporočila za uporabo protimikrobnih zdravil. Klinični center Ljubljana, 2006.
67. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Sekcija za kemoterapijo SZD. Ljubljana 2007.
68. Lipsky BA, Baker PD, Landon GC, Fernau R. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of two parenteral-to-oral regimens. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 643-8.
69. Gentry LO. Therapy with newer oral  $\beta$ -lactam and quinolones agents for infections of the skin and skin structures: a review. *Clin Infect Dis.* 1992; 14: 285-96.
70. Falagas ME, Matthaiou DK, Vardakas Z. Fluoroquinolones vs  $\beta$ -lactams for empirical treatment of immunocompetent patients with skin and soft tissue infections: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 1553-66.

71. Nichols RL, Smith JW, Gentry LO, Gezon J, Campbell T, Sokol P, Williams RR. Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. *South Med J*. 1997; 90: 1193-200.
72. Lipsky BA, Giordano P, Choudhri S, Song J. Treating diabetic foot infections (DFIs) with sequential iv/po moxifloxacin (MXF) vs. iv piperacillin-tazobactam (P-T)/po amoxicillin-clavulanate (A-C). Abstract 1158.
73. Simpson I. Levofloxacin is at least as safe and effective as ciprofloxacin and lomefloxacin in the treatment of intra-abdominal, urinary tract and skin and soft tissue infections. 22nd ICC, Amsterdam 2001. Poster 2001.
74. Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M, et al. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother*. 2001; 48: 927-30.
75. Lobmann R, Ambrosch A, Seewald M, Dietlein M, Zink K, Kullmann KH, Lehnert H. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of cephalosporins with quinolones. *Diabetes Nutr Metab*. 2004; 17: 156-62.
76. Akova M, Ozcebe O, Güllü I, Unal S, Gü D, Akalin S, et al. Efficacy of sulbactam-ampicillin for the treatment of severe diabetic foot infections. *J Chemother*. 1996; 8: 284-9.
77. Grayston ML, Gibbons GW, Habershaw Freeman DV, Pomposelli FB, Rosenblum BI, et al. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis*. 1994; 18: 683-93.
78. Duckworth C, Fisher JF, Carter SA, Newman CI, Cogburn C, Nesbit RR, Wray CH. Tissue penetration of clindamycin in diabetic foot infections. *J Antimicrob Chemother*. 1993; 31: 581-4.
79. Hughes CA, Johnson CC, Bamberger DM, Reinhardt JF, Peterson LR, Mulligan ME, et al. Treatment and long-term follow-up of foot infections in patients with diabetes or ischemia: a randomized, prospective, double-blind comparison of cefoxitin and ceftizoxime. *Clin Ther*. 1987; 10 (Suppl A): s36-s49.
80. LeFrock JL, Blais F, Schell RF, et al. Cefoxitin in the treatment of diabetic patients with lower extremity infections. *Infect Surg*. 1983; 361-74.
81. Clay PG, Graham MR, Lindsey CC, Kamp KC, Freeman C, Glaros 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*. 2004; 2: 181-9.
82. Bradsher RW, Snow RM. Ceftriaxone treatment of skin and soft tissue infections in a once daily regimen. *Am J Med*. 1984; 19: 63-7.
83. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomized, controlled double blinded, multicentre trial. *Lancet*. 2005; 366: 1695-703.
84. Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, Nichols RL, Holtom P, Perez NQ, et al. Ertapenem Complicated Skin and Skin Structure Infectious Study Group. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: Results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 1460-8.
85. Tice AD, Turpin RS, Hoey CT, Lipsky BA, Wu J, Abramson MA. Comparative costs of ertapenem and piperacillin-tazobactam in the treatment of diabetic foot infections. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007; 64: 1080-6.
86. Shklyar A, Miller EB, Landau Z. Efficacy of ertapenem for secondary treatment of diabetic foot infections. *Wounds*. 2010; 22: 158-60.
87. Colardyn F, Faulkner KL, Meropenem Serious Infection Study Group. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother*. 1996; 38: 523-37.
88. Lipsky BA, Itani K, Norden C, Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: A randomized, multicenter open-label trial of linezolid versus ampicillin - sulbactam/amoxicillin/clavulanate. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 17- 24.

89. Peppard WJ, Weigelt JA. Role of linezolid in the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006; 4: 357-66.
90. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C, Linezolid CSSTI Study Group. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 2260-6.
91. Liu C, Bayer A, Cosgrove S, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz J, et al. Clinical practice guidelines by the infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and in children. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: 1-38.
92. Lamp KC, Friedrich LV, Mendez-Vigo L, Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am J Med.* 2007; 120 (Suppl 1): s13-s20.
93. Crompton JA, North DS, McConnell SA, Lamp KC. Safety and efficacy of daptomycin in the treatment of osteomyelitis: results from the CORE Registry. *J Chemother.* 2009; 21: 414-20.
94. Dosegljivo 04.11.2016 s spletne strani: [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net)
95. Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53 (Suppl 2): s23-8.