

Lze zlepšit efektivitu léčby diabetické nohy?

Vzestup výskytu diabetes mellitus je viditelný ve všech odvětvích medicíny. Komplikace této choroby jsou známy a v současné době se jejich léčba prolíná do všech oborů. Terapie těchto pacientů si vyžádá více než miliardu korun za rok. I přes zavedená preventivní a léčebná doporučení je každodenní praxí léčba pacienta s diabetickým defektem na dolní končetině. Mnohé defekty jsou způsobeny i traumatem či iatrogeně (vniknutím cizích předmětů do měkkých tkání, resp. otlaky ze sádrové fixace).

Podle údajů ÚZIS ČR bylo v roce 2005 postiženo syndromem diabetické nohy (DN) 40 403 osob, což tvoří 5,5 % pacientů s diabetem (739 000 osob v roce 2005). Po amputaci bylo téměř 8 000 osob (19,8 % všech pacientů s DN). Syndrom DN je jednou z nejčastějších příčin hospitalizace diabetiků. Podle různých studií je 40 až 70 % netraumatických amputací provedeno právě u diabetiků. V 85 % případů předchází amputacím ulcerace, které jsou potenciálně léčitelné.

U každého diabetického defektu je třeba řešit tři základní aspekty léčby:

- ▶ kontrolu tlakové zátěže a její kompenzaci, redistribuci váhy, odstranění kalusu;
- ▶ obnovu nebo udržení pulsujícího krevního průtoku;
- ▶ metabolickou kontrolu.

systémovou podporu lokálního hojení diabetických defektů pro jejich protizánětlivý, protiotokový a rheologický efekt. Urychlují hojení i u delší dobu stagnujících masivně infikovaných ran v kombinaci s lokální antiseptickou terapií. Pacienti přitom uvádějí i úlevu subjektivních obtíží. Jedná se sice o přípravky nehranené ze zdravotního pojištění, které si musí pacient sám zaplatit, ale naše zkušenost nám ukazuje, že pacienti, kteří se rozhodnou pro tuto investici, při léčbě mnohem lépe spolupracují. Vědomí jejich vlastního rozhodnutí, zodpovědnosti a aktivního podílu na léčbě působí velmi pozitivně na celkovou compliance.

Přípravky pro systémovou enzymoterapii používáme v léčbě diabetické nohy už více než deset let. První výsledky u 16 pacientů jsme prezentovali již v roce 1998 (Zdravotnické noviny č. 3/1998). V součas-

Redukce otoku může být startem hojení

Jak objasnit příznivé působení systémové enzymoterapie právě u diabetiků?

Syndrom diabetické nohy lze jednoduše považovat za chronický zánětlivý proces doprovázený chronickým otokem. Protizánětlivý, či přesněji zánět moduluje i protiotokový efekt kombinovaných enzymových přípravků i jednotlivých hlavních účinných složek těchto přípravků, což jsou proteolytické enzymy trypsin, bromelain a papain, je obecně znám a v literatuře můžeme najít řadu experimentů [1] i klinických studií [2], které jej prokazují (v citacích uvádíme pouze příklady).

Modulace průběhu zánětlivého procesu uvedenými proteolytickými enzymy je vysvětlována modulací aktivity buněk specifické i nespecifické imunity, zásahy do produkce a degradace cytokinů, ovlivněním exprese adhezních molekul, která může např. působit omezení adheze lymfocytů v místě zánětu. Literatura se také zmiňuje o zásazích bromelainu do kaskády kyseliny arachidonové, jejichž výsledkem je útlum tvorby prozánětlivých prostaglandinů [3, 4].

bého útlaku otokem s sebou nese mimo jiné i zlepšení žilní a lymfatické drenáže. V těchto podmínkách pak často zvládáme hojit infikované rány bez celkového podávání antibiotik, pouze s využitím lokálních antiseptických prostředků. Navíc redukce otoku přináší i zmírnění subjektivních obtíží pacientů. Pokud je použití antibiotik nevyhnutelné, přispívá efekt „vehikula“ současně podávaných enzymových přípravků ke zlepšení průniku antibiotik do cílových tkání [5].

Antiedémový efekt systémové enzymoterapie je prokázán a hojně využíván v akutní medicíně u potraumatických a poperačních otoků [2]. Nově jej v sofistikovaném experimentu prokazuje Neumayer [6]. V této práci perorální podávání kombinovaného enzymového přípravku (bromelain, trypsin, rutin) předcházelo vzniku otoku v experimentálním modelu ischemie/reperfuze.

Zásah do patogeneze cévních změn při diabetu?

Zatímco protizánětlivý a antiedémový efekt systémové enzymoterapie jsou obecně známy, větší pozornost by si zasloužil pozitivní vliv na rheologické vlastnosti krve. Zahnuje zásahy do systému fibrinogen–fibrin (aktivací plasminogenu) i snížení agregace trombocytů a erytrocytů, u kterých se zlepšuje také elasticita. A možná právě tyto účinky jsou klíčem k jejich příznivému působení u diabetiků, u nichž je popisována zvýšená koagulační pohotovost a zvýšená tendence k agregaci trombocytů. Efekt systémové enzymoterapie na rheologické vlastnosti krve u zdravých dobrovolníků popsal Ernst [7]. Podávání kombinovaného enzymového přípravku snižovalo viskozitu krve i plazmy a zlepšovalo průtokové parametry. První důkazy o tom, že bromelain může předcházet agregaci trombocytů, přinesl Heinicke [8]. Podávání bromelainu snižilo vysoké hodnoty agregace trombocytů u pacientů s anamnézou infarktu nebo mozkové mrtvice. Bromelain totiž inhibuje agregaci trombocytů indukovanou ADP v závislosti na dávce. Metzigg [9] prokázala *in vitro* vliv bromelainu a papainu na omezení agregace trombocytů a omezení adheze stimulovaných trombocytů k endoteliálním buňkám po působení bromelainu, papainu a trypsinu. Na modelu laserové trombózy *in vivo* redukoval perorálně podávaný bromelain tvorbu trombů. Glaser [10] potvrdil v experimentu omezení aktivace a agregace trombocytů vlivem bromelainu.

Koshkin [11] u pacientů s potrobníkem syndromem při léčbě kombinovaným přípravkem pro systémovou enzymoterapii (bromelain, trypsin, rutin) prokázal zlepšení krevního průtoku, snížení viskozity krve a plazmy. Bylo zaznamenáno i zlepšení parametrů hemokoagulace, mimo jiné u 70 % pa-

cientů došlo k normalizaci hodnot agregace trombocytů.

Výsledky některých prací nasvědčují tomu, že by proteázy mohly zasahovat do patogeneze cévních změn při diabetu. Významný podíl na jejich vzniku je přisuzován produktům pozdní glykace (advanced glycation endproducts, AGEs), které se vyskytují ve zvýšené míře právě u diabetiků. Některé experimentální práce [12, 13] ukazují, že proteázy trypsin a bromelain mohou blokovat nepříznivé působení AGEs. Autoři předpokládají, že se tak děje bloádou extracelulární části receptoru pro AGEs (RAGE), který umožňuje jejich vstup do buňky a spuštění kaskády patologických dějů, při nichž vznikají mimo jiné volné kyslíkové radikály.

Volným kyslíkovým radikálům je rovněž přičítán podíl na vzniku komplikací diabetu. Zvýšenou měrou vznikají také v ischemických tkáních. Již výše zmíněná publikace Neumeyera [6] prokázala také zmírnění poškození svalové tkáně volnými kyslíkovými radikály při ischemii/reperfuze u zvířat, kterým byl podáván kombinovaný enzymový přípravek (bromelain, trypsin, rutin). Koncentrace markerů peroxidace lipidů (které ukazují na poškození buněčných membrán) byly významně nižší než v kontrolní skupině, a tomu také odpovídal histologický nálezní minimálního poškození ultrastruktury reperfundované svalové tkáně.

V závěru přehledu argumentů, které svědčí pro prospěšnost užívání přípravků systémové enzymoterapie u pacientů se syndromem diabetické nohy, lze uvést ještě jednu aktuální publikaci věnovanou protelytickým enzymům a hojení. Orsini [14] doporučuje v nedávno publikované práci systémové podávané enzymové přípravky pro podporu hojení v plastické chirurgii pro schopnost redukovat otoky, bolest, zánět, agregaci trombocytů, potencionovat účinky antibiotik a omezovat negativní efekt ischemie/reperfuze.

V souhrnu lze tedy říci, že výše uvedené argumenty podporují využití systémové enzymoterapie jako součásti mozaiky komplexní léčby diabetické končetiny.

Doc. MUDr. Lenka Veverková, Ph.D.,
1. chirurgická klinika FN u sv. Anny
a LF MU, Brno



Nedojde-li k jejich vyřešení, léčba rány bude patrně neúspěšná a pacient bude vystaven zvýšenému riziku amputace nebo rekurentní ulcerace.

Každé pracoviště, které se zabývá problematikou DN, má své zkušenosti a je nyní velmi obtížné přijít s nějakým zcela novým a „stoprocentním“ řešením. Přesto si dovoluujeme prezentovat naše zkušenosti s léčbou diabetických defektů pomocí zavedených standardů a s užitím všech dostupných léčebných prostředků.

Enzymoterapie jako součást komplexní léčby

Každý pacient s defektem na dolní končetině je na I. chirurgické klinice v Brně standardně vyšetřen na cévní ambulanci, a pokud je třeba, je mu provedena angiografie včetně PTA. Případné rekonstrukční cévní výkony indikujeme po odeznění zánětlivých změn na dolní končetině. Samozřejmostí jsou metabolický screening pacienta a kompenzace výsledků. Při ostrém čištění rány, které napomáhá zvládnutí infekce i její prevenci, rozlišujeme, o jaký defekt se jedná. Agresivní ostré vyčištění až na zdravou tkáň s odstraněním zatvrdlé kůže, odumřelé tkáně a nekrózy provádíme pouze u neuropatických vředů. Neuroischemické vředy čistíme s největší opatrností, aby nedošlo k poškození zdravé tkáně. Ke krytí defektů používáme prostředky vlhkého hojení, registrované a běžně dostupné v České republice, vždy podle stadia hojení rány. Navíc na našem pracovišti doporučujeme jako součást komplexní léčby pacientů se syndromem diabetické nohy přípravky pro systémovou enzymoterapii (Wobenzym drg, Phlogenzym tbl). Hlavními účinnými složkami těchto přípravků jsou proteolytické enzymy (bromelain, papain, trypsin, chymotrypsin) v kombinaci s flavonoidem rutinem. V těchto léčích totiž spatřujeme vhodnou

né době je počet takto léčených diabetiků už více než desetinásobný. Naše pozitivní zkušenosti se systémovou enzymoterapií nejsou ojedinělé, potvrzuje je i řada jiných pracovišť.

Dovolujeme si prezentovat dva z mnoha našich pacientů léčených pro diabetický defekt dolní končetiny, kde byla v rámci komplexní léčby zařazena systémová enzymoterapie.

Kasuistika 1

Diabetik, 62 let – v červnu 2006 se dostavil na naši ambulanci pro otok a známky zánětu v oblasti planty po bodném poranění plosky nohy (šlápl na hřebík). Pro celkové příznaky zánětu a lokální flegmony byl pacient přijat k hospitalizaci. Široké otevření plosky nohy a její vydrénování bylo prvotním úkolem. Pro příznaky sepse byla po zjištění infekčního agens nasazena celková antibiotika. Po odeznění celkových příznaků už další antibiotika nebyla aplikována. Opakované nekrektomie byly zásadní v léčbě, stejně jako lokální aplikace oplachových roztoků a preparátů se stříbrem, které jsme podpořili aplikací systémové enzymoterapie. Takto se zdařilo zvládnout infekci v ráně včetně MRSA. Pro stenózu v oblasti *arteria femoralis superficialis* (AFS) byla provedena PTA AFS, a to zajistělo přispělo ke zlepšení prokrvení postižené diabetické končetiny.

Kasuistika 2

Druhý pacient, rovněž diabetik, 64 let – polymorbidní pacient, kterému musela být amputována dolní končetina v bérce. Jednalo se o hypertonika, po opakovaných IM s ICHS a s chronickou renální insuficiencí. V léčbě tohoto pacienta jsme při hojení amputačního pahýlu kombinovali lokální aplikaci oplachových roztoků a krytí se stříbrem s podáváním systémové enzymoterapie. Takto se zdařilo zvládnout infekci v ráně včetně MRSA a nastolit hojivý proces.



Chronický otok obléhuje mikrocirkulaci, a snadno tak vzniká mikrovaskulární trombotizace v okolí rány. Otok také prodlužuje difuzní dráhu mezi buňkami a koncovými kapilárami, a to jak pro transport živin a kyslíku, tak pro zplodiny metabolismu. To vše vytváří nepříznivé podmínky pro hojení a nahrává vzniku infekce. Snadný vznik infekce je hrozbou u syndromu diabetické nohy, protože pacienti ve vysokém riziku mají sníženou imunitu a při špatné metabolické kontrole je poškozena funkce leukocytů. V těchto případech mohou závažné infekce s poškozením tkání způsobit i bakterie považované za kožní komensály.

Redukce chronického otoku, která se dostavuje při podávání přípravků systémové enzymoterapie, může být startujícím činitelem hojení chronické rány. Úprava mikrocirkulace po odstranění dlouhodo-

