

Možnosti vyšetření a podpory mikrocirkulace u syndromu diabetické nohy

MUDr. Pavlína Piřhová, Ph.D.

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Syndrom diabetické nohy znamená přítomnost patologie na noze diabetika distálně od kotníku, jedná se o závažnou a velmi obtížně léčitelnou komplikaci diabetes mellitus. Léčba musí být komplexní a musí zahrnovat odlehčení postižené končetiny, revaskularizaci v případě ischemie, antibiotickou léčbu v případě infekce, debridement a přípravu spodiny rány a volbu vhodného krytí rány. Zdá se, že rozhodujícím momentem pro zhojení diabetické ulcerace je dobře fungující mikrocirkulace. V popředí zájmu jsou tedy vedle metod nefarmakologických, jako jsou systémově účinkující hyperbarická oxygenoterapie či rheoferézní terapie a různé typy lokálních, převážně fyzikálních metod, i metody farmakologické podpory mikrocirkulace, zejména použití alprostadilu a sulodexidu.

Klíčová slova: syndrom diabetické nohy, podpora mikrocirkulace, alprostadil, sulodexid, hyperbarická oxygenoterapie, NPWT terapie.

How to examine and support microcirculation in patients with diabetic foot

Diabetic foot syndrome is a debilitating diabetic complication. The treatment must be complex, containing offloading of the affected foot, revascularization procedures in presence of ischemia, antibiotic treatment if infection is present, debridement and proper wound bed preparation and optimal wound care choice. It seems that the most important role in healing process plays functional microcirculation. In support of microcirculation we can use non-pharmacological (hyperbaric oxygenotherapy, local physical treatments) and pharmacological methods as alprostadile or sulodexide.

Key words: diabetic foot, support of microcirculation, alprostadile, sulodexide, hyperbaric oxygenotherapy, NPWT therapy.

Úvod: Význam mikrocirkulace

Mikrocirkulace je část cévního řečiště, do které patří drobné arterioly, prekapilární svěrače, kapiláry a venuly. Řečiště je uspořádáno do dvou pletení. Povrchová, subkapilární pleteň je uložena cca 0,5 mm pod povrchem kůže, hlubší kožní pleteň je v hloubce cca 1,5–2 mm. Obě části jsou propojeny arteriovenózními spojkami – shunty (AVS). V ústí arteriol, které přivádí krev do oblasti kapilárního řečiště, je hladká svalovina ve stěně arterioly nahrazena 2 nebo více buňkami, které tvoří prekapilární sfinktery. Kapilární stěna je tvořena pouze vrstvou endoteliálních buněk na bazální membráně, a je tak silná asi 1 µm, průměr kapilár je asi 9–10 µm. Celková plocha

kapilárních stěn však u člověka tvoří obrovskou plochu, téměř 500 m². Mikrocirkulace v kůži plní úlohu termoregulační, nutriční (přísun živin a odsun odpadních produktů mezi krví a tkáněmi) a vazomotorickou (regulace krevního tlaku a distribuce cirkulující krve). K difuzi, filtraci a resorpci plazmatické tekutiny přes kapilární stěnu dochází prostřednictvím mezibuněčných štěrbin, buněčných pórů a fenestrací (1). Arteriovenózní spojky, zajišťující zejména termoregulaci, jsou ve velkém počtu přítomny zejména v terminálních částech těla (bříšcích prstů, nehtovém lůžku, dlani, plantě apod.). Většina krevního toku u tohoto typu kůže (tzv. papilární typ kůže) probíhá právě v AVS spojkách (2). Naproti tomu minimum

AVS má tzv. nepapilární typ kůže a funkce mikrocirkulace je zde převážně nutritivní (např. na hřbetu nohy).

V regulaci kožní mikrocirkulace hraje roli několik mechanismů:

- autonomní nervový systém, který inervuje AVS, a reguluje tak přívod krve do kapilárního řečiště,
- nervově-axonální reflex, zprostředkovaný vazodilatací uvolněním bradykininu a dalších vazodilatačních látek po stimulaci nociceptivních vláken (3),
- venoarteriální reflex (vazokonstrikční) – při zvýšení hydrostatického tlaku v nohou (běžně ve stoji či vzpřímené poloze

dochází k navýšení hydrostatického tlaku v oblasti jak tepenného, tak žilního řečiště) dochází k aktivaci nervových vláken a vazokonstrikci prekapilárního sfinkteru, Míra vazokonstrikce je úměrná zvýšení hydrostatického tlaku. Tento mechanismus je výrazně protektivní, jinak by ve vzpřímené poloze došlo k otoku periferní tkáně,

- endotel produkuje jak vazodilatační, tak vazokonstrikční působky.

Metabolické změny u pacientů s diabetes mellitus jsou detekovatelné již brzy po diagnóze diabetes mellitus a u osob s inzulinovou rezistencí i ještě před jeho diagnózou (4, 5) a způsobují jak funkční, tak strukturální změny v oblasti mikrocirkulace, a to zejména:

- snížení počtu kapilár,
- rigiditu prekapilárních cév,
- ztlustění bazální membrány (6),
- endoteliální dysfunkci, která hraje důležitou úlohu v patogenezi kardiovaskulárních komplikací, ale i v rozvoji orgánových komplikací diabetu; může vést k nedostatečné vazomotorické odpovědi mikrocirkulace a predispozici k vazokonstrikci (7, 8).
- Inzulin ovlivňuje endotel a hladkou svalovinu cév, stimuluje tvorbu NO v endotelu, takže výsledkem je vazodilatace a zvýšení kapilární perfuze. Při inzulinové rezistenci je tento mechanismus poškozen, což vede k vazokonstrikci a zvýšenému riziku vzniku endotelové dysfunkce a poruše mikrovaskulární reaktivity (9).
- Reaktivitu mikrocirkulace ovlivňují rovněž signální cesty, spuštěné vazbou pozdních produktů glykace (advanced glycosylation endproducts AGE) na jejich receptory na endotelu (10).

V průběhu diabetu potom dochází k dalším změnám, jejichž podkladem je přítomnost diabetické neuropatie, především autonomní, která způsobí:

- poruchu vazodilatace, zprostředkovanou nervově-axonálním reflexem,
- snížení venoarteriálního reflexu (11),
- redistribuci krve v mikrocirkulaci při selhání sympatického nervového systému – to se projevuje zvýšením celkového kožního průtoku za současného snížení průtoku nutritivními kapilárami (při zvýšeném

průtoku AVS), tyto změny jsou nejvíce patrné na dolních končetinách, především bříškách prstů, kde je vysoký počet AVS (12).

Možnosti vyšetření mikrocirkulace

Mikrocirkulace má klíčovou úlohu v interakci mezi krví a tkáněmi, a to jak za fyziologických, tak za patologických stavů. I přes prokázanou zásadní roli v patofyziologii a vývoji řady akutních i chronických onemocnění včetně hypertenze, diabetu či sepse a multiorgánového selhání jsou naše možnosti přímé vizualizace a rychlého funkčního vyhodnocení mikrocirkulační sítě v reálné klinické praxi velmi omezené.

Metody určené k vyšetření mikrocirkulace kůže můžeme rozdělit na techniky umožňující sledování morfologie cév (např. kapilaroskopie a od ní odvozené metody) nebo techniky, které nám dávají informaci o funkci mikrocirkulace (Laser Doppler metody s provokačními testy), a na metody, které umožňují přímé (laserové systémy) nebo nepřímé měření mikrocirkulace (transkutánní tlak kyslíku apod.). Při měření mikrocirkulace je nutné dodržení určitých podmínek. Mikrocirkulaci ovlivňuje teplota v místnosti, mentální stres a strach. Proto by měření mělo probíhat v místnosti se stálou teplotou, pacient by měl být v klidu a měření by mělo být zahájeno po předchozí aklimatizaci pacienta. Mikrocirkulace však může být ovlivněna i celou řadou vnitřních a vnějších faktorů; u všech metod hraje roli kožní rezistence, která je navíc různá na různých částech těla (závisí na hustotě potních žláz a vlasových folikulů).

Kapilární mikroskopie, respektive videomikroskopie nehtového lůžka byla řadu let jedinou dostupnou metodou pro posouzení mikrocirkulace na mikroskopické úrovni u člověka in vivo. Použití této techniky je však limitováno především na povrch kůže, nehtové lůžko či sliznici rtu (13). Mikrocirkulace nehtového lůžka je však velmi citlivá na změny vnější teploty. Bylo též pozorováno snížení průtoku mikrocirkulací u febrilních pacientů, proto zejména u kriticky nemocných nemusí být videomikroskopie nehtového lůžka spolehlivým indikátorem stavu mikrocirkulace (14). Kapilaroskopie je mikroskopická metoda, umožňující přímé, in vivo pozorování kožních kapilár. Jako jediná metoda umožňuje sledovat pouze nutritivní kapilární

řečiště v hloubce přibližně 50–200 µm. Využívá mikroskopu s osvětlením pozorované plochy intenzivním zeleným světlem, čímž je dosaženo maximálního kontrastu s krevními elementy. V dnešní době je běžné propojení mikroskopu s videem a počítačové zpracování obrazu, což umožňuje podrobnější zhodnocení a porovnání nálezu – videokapilaroskopie. Vyšetřovat lze pouze kapiláry, které jsou umístěny rovnoběžně s kožním povrchem (nehtové lůžko). Při základní (nativní) kapilaroskopii se hodnotí počet a morfologie kapilár, stupeň stázy, počet otevřených kapilár a další. Dynamickou kapilaroskopií hodnotíme průtoky kapilárním řečištěm (blood flow velocity).

Další možností, především v intenzivní medicíně, je použití **optických neinvazivních technologií**, jako ortogonální polarizační zobrazování (orthogonal polarization spectral imaging OPS) a Sidestream dark-field (SDF) imaging přímo u lůžka nemocného. Polarizované světlo prochází světlovodným tunelem ke tkáni nebo orgánu, k níž je konec OPS mikroskopu přiložen. Světlo se odráží jednak od povrchu tkáně, jednak z hlubších struktur tkáně, odražené světlo je vedeno zpět ke kameře. Je používáno zelené světlo o vlnové délce 548 nm, které je absorbováno hemoglobinem (identicky oxyhemoglobinem i deoxyhemoglobinem). V obrazu OPS mikroskopu jsou tedy zobrazeny tmavé krevní cévy (mikrocirkulace) na světlém pozadí. Získaný obraz vypadá, jako kdyby byl zdroj světla umístěn za zobrazovanou tkáň. Metody byly aplikovány při sledování změn mikrocirkulace u kriticky nemocných v sepsi. Velmi využívaným místem pro vizualizaci a vyhodnocení mikrocirkulace je sliznice podjazykové krajiny, neboť výše uvedené metody jsou použitelné pouze na slizničním povrchu, přičemž podjazyková krajina je při vyšetření u lůžka nemocného dobře přístupná (15).

V klinické praxi, a to zejména u pacientů se syndromem diabetické nohy, se zřejmě nejčastěji používá metoda hodnocení **transkutánní tenze kyslíku** (TcpO₂). Jedná se o metodu založenou na polarografickém principu, která sleduje obsah kyslíku difundujícího z kapilár skrze tkáň do povrchových vrstev kůže. Metoda poskytuje bezprostřední informaci o schopnosti tkáně uvolnit kyslík. Sonda je těsně přiložena na kůži a elektroda se přes kontaktní roztok přímo dotýká povrchu kůže. Po určité době (v praxi asi 15–20 min) dojde k vyrovnání

parciálních tlaků kyslíku na povrchu pokožky a ve tkáni bezprostředně pod ní. Hodnoty v rozmezí 40–80 mm Hg se považují za fyziologické, TcpO₂ pod 30 mm Hg je hranicí pro kritickou končetinovou ischemii (10). Měření je výhodné zejména u diabetiků, kde ho lze použít ke zhodnocení šance ulcerace na zhojení, nutnosti další revaskularizace či určení výšky amputace.

Laser-doppler flowmetrie (LDF) a provokační testy jsou metody používané spíše v oblasti výzkumu než v klinické praxi. LDF měří průtok krve v mikrocirkulaci na základě fázového posunu monochromatického laserového světla při jeho odrazu od erytrocytů pohybujících se v mikrocirkulaci tkáně. Od LDF metody odvozená je Laser Speckle Contrast Imaging (LSCI). Jedná se o novější techniku, která umožňuje nekontaktní, real time a neinvazivní monitoraci kožní mikrocirkulace. Tím, jak se emitované světlo odráží od pohyblivých částic, dochází ke změnám zrnitého obrazu v čase. LSCI zobrazuje mapu perfuze jako 2D obraz. Měření je ovlivněno vzdáleností mezi detektorem a vyšetřovanou oblastí, ale je i hodně ovlivněno osvětlením a teplotou místnosti. Pro širší použití v klinické praxi však chybí standardizace, budou nutné další studie (16).

Infračervená termografie je metoda sledující rozložení teplot na povrchu kůže, což odráží lokální změny v průtoku krve mikrocirkulací. Absolutní teplota je funkcí celé řady jevů, jako je okolní teplota, vlhkost a proudění vzduchu, úroveň metabolické, nervové, vazomotorické a sudomotorické aktivity, příjem nikotinu, kofeinu a potravy, proto je vhodnější měřit topografické teplotní gradienty. Zvýšení lokální teploty obvykle znamená přítomnost zánětu, snížená teplota může signalizovat přítomnost ischemie. Termografické metody se používají především ve sportovní medicíně k detekci například svalového a šlachového přetížení, v onkologii se zkoušela možnost jejího využití například ve screeningu karcinomu prsu. U diabetiků bychom zvýšení kožní teploty mohli pozorovat v přetíženém místě těsně před vznikem ulcerace či například v akutní fázi Charcotovy osteoartropatie (17).

Důležitým aspektem sledování mikrocirkulace v klinické praxi je nutnost uvědomit si, že celá řada zevních a vnitřních faktorů a preexistujících onemocnění má velký vliv na strukturu a funkci mikrocirkulace, má tedy vliv i na interpretaci získaných dat, a tak k nim přistupovat. Zkreslení dat také mohou způsobit lokální změny kožní

povrchu, přítomnost zánětlivých změn, otoku a lymfedému.

Syndrom diabetické nohy

Syndrom diabetické nohy znamená přítomnost patologie na noze diabetika distálně od kotníku, v praxi se nejčastěji jedná o různé typy ulcerací. V patogenezi ulcerací hraje roli (kromě ischemie) především periferní senzorytická neuropatie, která vede ke snížení citlivosti až úplné necitlivosti nohou; při chybění podnětů z plosky nohy dochází k poruše souhry svalových skupin na plosce a změně biomechaniky chůze. Dalším hráčem v této hře je autonomní neuropatie, která vede k poruše funkce potních a mazových žláz, takže kůže je suchá s tendencí k vysychání kůže a vzniku fissur, jejichž cestou může případná infekce pronikat do hlubších vrstev kůže. Autonomní neuropatie rovněž významně ovlivňuje průtok mikrocirkulací (viz výše). Porucha biomechaniky chůze navíc může způsobovat snížení funkce svalové-žilní pumpy a vést k otoku a opět poruše mikrocirkulace v rámci „funkční žilní nedostatečnosti“ se všemi jejími důsledky. Dochází tak ke komplexnímu ovlivnění mikrocirkulace a poruše její funkce.

Léčba syndromu diabetické nohy musí být velmi rychlá a komplexní, aby se zabránilo závažným následkům včetně rizika amputace končetiny a zahrnuje důsledné odlehčování postižené končetiny, v případě ischemie zlepšení periferní cirkulace revaskularizací, v případě přítomnosti infekce její důslednou léčbu antibiotiky, opakovaný debridement a přípravu spodiny rány a volbu vhodné lokální léčby. I přes veškerou snahu se však mnohdy nedaří ulceraci rychle zahojit. V tomto případě je vhodné podpořit mikrocirkulaci.

Podle recentních studií se zdá, že právě lépe fungující mikrocirkulace tvoří předěl mezi hojící se a nehojící se diabetickou ulcerací (18), z tohoto důvodu se tedy zdá, že podpora mikrocirkulace bude důležitou a nezanedbatelnou součástí komplexní léčby diabetických ulcerací.

Možnosti podpory mikrocirkulace u pacientů se syndromem diabetické nohy

V podpoře mikrocirkulace u pacientů se syndromem diabetické nohy máme možnost využít farmakologických a nefarmakologických postupů. Z farmakologických možností je nejvý-

hodnější použití alprostadilu nebo sulodexidu, ačkoliv zkoumaných preparátů je více.

Z nefarmakologických je to zejména hyperbarická oxygenoterapie, rheoferézní léčba, místně použití lokálního podtlaku (negative pressure wound treatment NPWT terapie) a fyzioterapeutické postupy, jako použití vibrací, biostimulačního laseru, řízeného podtlaku/přetlaku, pulzního elektromagnetického pole, neuromuskulární stimulace, lokální rázové vlny či studené plasmasy.

Možnosti farmakologické podpory mikrocirkulace

Prostaglandin E1 – alprostadil

Jeho podání je indikováno zejména tam, kde nelze provést cévní rekonstrukci či intervenci nebo tato již selhala. Alprostadil má ve tkáni široké spektrum účinku:

- působí vazodilatačně – relaxuje hladkou svalovinu arteriol a prekapilárních sfinkterů
- zvyšuje fibrinolytickou aktivitu
- potlačuje mitózy a proliferaci hladkých svalových buněk
- snižuje aktivaci myocytů v intimě a medii
- snižuje hromadění lipidů v cévní stěně
- blokuje syntézu tromboxanu, čímž potlačuje aktivaci a agregaci trombocytů
- zlepšuje deformabilitu erytrocytů
- blokuje aktivaci neutrofilů, čímž se snižuje tvorba volných radikálů z granulocytů a makrofágů
- stabilizuje endoteliální funkci
- zvyšuje využití kyslíku a glukózy tkáněmi, což vede ke zlepšení metabolismu periferních tkání

Z výše uvedeného vyplývá, že aplikace alprostadilu zlepšuje prokrvení a metabolizmus periferních tkání, vede ke zlepšení kapacity stávajícího kolaterálního řečiště a k tvorbě kolaterál nových = tj. zlepšuje podmínky pro zhojení defektu. Blokádou proliferace hladkých svalových buněk a snížením nahromadění lipidů v cévní stěně má pozitivní účinek i na progresi základního onemocnění – arteriosklerózy (19). Aplikace prostaglandinů je indikována ve stadiu kritické ischemie (tj. stadium III a IV dle Fontainovy klasifikace) ke zmírnění klidové bolesti a ke zlepšení prognózy přítomného defektu v případě, kdy nepřichází v úvahu revaskularizač-

ní výkon. Optimální je podávat sérii infuzí s 20 µg alprostadilu 1× denně po dobu 10 dnů, a to 2× ročně. Aprostadil lze aplikovat intravenózně i intraarteriálně. Nejčastější kontraindikací je manifestní srdeční selhání. Největším rizikem léčby je přetížení oběhu množstvím tekutiny, proto je v indikovaných případech možné i podání dávkovačem místo infuzí.

Sulodexid

Další možností podpory mikrocirkulace je použití **sulodexidu**. Sulodexid je dvousložkový glykosaminoglykan – obsahuje středně-molekulární heparin a dermatansulfát. Svou strukturou patří tedy do stejné skupiny jako hepariny nebo heparinoidy. Od heparinů a heparinoidů se však odlišuje jak farmakologickými vlastnostmi, tak terapeutickým působením. Na rozdíl od heparinů je možné jeho podávání i per os, protože se vstřebává střevní sliznicí. Jeho působení na koagulační parametry je mírné. Distribuuje se v endotelu cévního systému a je z něj následně uvolňován přibližně po dobu 72 hod. V posledních letech se objevila celá řada fakt, objasňujících mechanismus účinku přípravku. Můžeme se proto velmi často setkat s označením, že sulodexid má pleiotropní účinky. Velmi důležitá je vlastnost umožňující ochranu a obnovení integrity cévní stěny. Na povrchu endoteliálních buněk je situována vrstvička glykosaminoglykanů (glykokalyx), jejíž úlohou je ochrana endoteliálních buněk před zánětlivými, aterogenními a trombogenními látkami z krevního oběhu, obnovení glykokalyx tedy zlepšuje funkci endotelu. Glykokalyx také váže řadu mediátorů s antikoagulačním působením, jako je antitrombin, heparinový kofaktor II a inhibitor tkáňového faktoru, čímž lehce inhibuje trombogenezi. Při zeslabení vrstvičky glykokalyxu může docházet ke zvýšení propustnosti kapilární membrány, může se aktivovat koagulace a aterogeneze. Další mechanismus účinku sulodexidu souvisí s inhibicí proliferace buněk hladké svaloviny a pojivové tkáně, vede ke snížení hladiny celkového a VLDL-cholesterolu a triglyceridů, k nárůstu hladiny HDL-cholesterolu a apolipoproteinu A1. Rovněž vede ke snížení viskozity krve, což vede ke zlepšení mikrocirkulace a perfuze tkáněmi. Co se týče antitrombotického působení, uplatňuje se hlavně schopnost inhibice tvorby a uvolňování tkáňového faktoru, který ale také může mít vliv na vývoj zánětlivých změn u cévních onemocnění (20).

Co se týče klinického využití sulodexidu, jeho podávání vede k prodloužení klaustrikač-

ního intervalu u nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin (21). K významným změnám krevního toku dochází zejména na úrovni mikrocirkulace, kde dochází k normalizaci porušených kapilárních funkcí a transkapilární výměny látek. Tento efekt může výrazně pomoci u pacientů se syndromem diabetické nohy, kde může jeho podávání výrazně napomoci zlepšení kožního prokrvení (zvýšení hodnoty tcpO₂), snížení bolestivosti a zlepšení prognózy (22). Zlepšení mikrocirkulace je rovněž indikací podání sulodexidu u pacientů s bérčovými vředy při chronické žilní nedostatečnosti, samozřejmě jako součást komplexní léčby (23). Sulodexid není indikován k léčbě akutní žilní trombózy, nadějnější je však možnost využití sulodexidu v prevenci rekurencí žilních trombóz, avšak ve dvojnásobném dávkování oproti standardně užívanému a zejména u nemocných, kde nelze protrahovaně podávat antikoagulační léčbu (24).

V úvodu léčby je možné aplikovat 10denní sérii infuzí se sulodexidem a následně pokračovat perorální léčbou.

Zlepšení metabolické kompenzace a intenzifikovaný inzulinový režim u pacientů s diabetes mellitus 1. typu

Dlouhodobě dobrá metabolická kontrola a intenzifikovaný inzulinový režim zlepšují u diabetiků 1. typu kožní mikrocirkulaci. K tomuto výsledku dospěli autoři studie Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), která dnes již představuje „bibli“ pro léčbu pacientů s diabetes mellitus 1. typu. Tato studie jednoznačně prokázala efekt intenzifikovaného inzulinového režimu proti konvenční léčbě na snížení počtu a zpomalení progresu diabetických komplikací. U jedné podskupiny pacientů byla před zahájením léčby vyšetřena mikrocirkulace pomocí iontoforézy a vazo-stimulačních působků. Po 28 letech byli pacienti znovu vyšetřeni a bylo zjištěno, že kožní mikrocirkulace byla výrazně lepší a incidence ulcerací v rámci syndromu diabetické nohy výrazně nižší ve skupině léčené intenzifikovaným inzulinovým režimem (25).

U pacientů s diabetes mellitus 2. typu na léčbě intenzifikovaným inzulinovým režimem obdobná data neexistují.

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin je xantinový derivát, který má především hemorheologické vlastnosti – snižuje

viskozitu krve, zlepšuje deformabilitu erytrocytů, zlepšuje průtok krve mikrocirkulací a snižuje adhezi leukocytů na endoteliální buňky. Má rovněž mírný fibrinolytický účinek. Z tohoto důvodu ho lze použít k podpoře hojení diabetických ulcerací (26).

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF)

MPFF je substance získaná z citrusového plodu *Ruta aurantiae* a obsahuje 90 % mikronizovaného diosminu a 10 % flavonoidů ve formě hesperidinu, isorhoifolinu, linarinu a diosmetinu. Originální mikronizační proces zajišťuje velikost částic menší než 2 µm, což zajišťuje snazší absorpci při perorálním podávání preparátu. Při systémovém podání byl prokázán vliv MPFF na mikrocirkulaci ve smyslu snížení adheze aktivovaných leukocytů k endotelu a jejich migrace do mezibuněčného prostoru, což vedlo k významné redukci otoku končetiny. MPFF rovněž významně upravuje funkční i strukturální parametry důležité pro mikrolymfatickou drenáž: zmenšuje průměr lymfatických kapilár, snižuje intralymfatický tlak a zvyšuje počet funkčních lymfatických kapilár (27).

V případě léčby MPFF je velmi důležitý proces mikronizace. Výše uvedené účinky lze tedy předpokládat pouze u originálního preparátu obsahujícího mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakci (podle evidence-based medicine úroveň důkazu 1B (28)), ostatní „generické“ preparáty lze řadit pouze jako potravinové doplňky.

Kromě indikace léčby bérčových vředů a redukci otoku a bolesti u chronické žilní insuficience může mít MPFF významný efekt u diabetických ulcerací smíšené etiologie na nártu a kolem kotníku, kde otok a poruchy svalové žilní pumpy u diabetické neuropatie hrají významnou roli ve zpomalení hojení ulcerace.

Aescin

Aescin, hlavní aktivní komponenta extraktu z kaštanu (*Aesculus hippocastanum* L.), vykazuje především antiedematozní a protizánětlivou aktivitu, ale také venotonický efekt. Systémově se proto používá především v léčbě otoků a pooperačních stavů. Při lokální aplikaci aescinu byl však prokázán výrazný efekt zlepšení perfuze mikrocirkulací (pomocí Laser doppler flowmetrie a transkutánní tenze kyslíku TcpO₂) u pacientů s diabetickou mikroangiopatií. Jako

součástí důkladné péče o nohy u rizikových pacientů (kontrola nohou, volba vhodné obuvi a ponožek) byl na kůži 2 × denně aplikován krém s aescinem. Vyšetření po 8 týdnech prokázalo výrazné zlepšení mikrocirkulace v porovnání s kontrolní skupinou, která aplikovala jen neutrální krém (29). Lokální léčba s aescinem by tak mohla pomoci prevenci rozvoje diabetických ulcerací u obzvláště rizikových pacientů.

Kurkumin

Kurkumin je v poslední době podrobován zkoumání stran jeho významných antioxidačních vlastností, zejména redukcí tvorby volných kyslíkových radikálů, stabilizaci endoteliální funkce a snížení prozánětlivého stavu. Po systémovém podání lecithinizované formy kurkuminu (Meriva 1 g/den) po dobu 4 týdnů bylo v porovnání s kontrolní placebovou skupinou zjištěno výrazné zlepšení parametrů mikrocirkulace na kůži nohou (zvýšení flux, snížení otoku, zlepšení venoarteriálního reflexu a zvýšení tcpO₂ zřejmě jako následek zvýšeného průniku O₂ do tkání po redukcí otoku) (30). Otvírá se tak další možnost pro podporu mikrocirkulace u pacientů se syndromem diabetické nohy, ačkoliv žádné rozsáhlé studie zde provedeny nebyly.

Clopidogrel

Clopidogrel je antagonist receptorů ADP (P2Y₁₂), který zabraňuje aktivaci a agregaci trombocytů. Jde o proléčivo, na účinnou látku se mění až jaterní biotransformací. Podání clopidogrelu vede ke zlepšení endotelové funkce v oblasti mikrocirkulace především u osob se zvýšenou agregabilitou trombocytů. Efekt byl sledován pomocí laser-doppler flowmetrie, studie proběhla na velmi homogenní populaci američanů v Pensylvánii (31). Clopidogrel v klinické praxi používáme velmi často u pacientů po revaskularizačních procedurách, a lze tedy předpokládat jeho aditivní účinek i na úroveň mikrocirkulace.

Možnosti nefarmakologické podpory mikrocirkulace – systémově působící

Hyperbarická oxygenoterapie

V průběhu hyperbarické oxygenoterapie (HBO) dochází k ovlivnění kardiiovaskulárního a respiračního systému, metabolismu, genetické

a enzymatické výbavy tkání. Mnohonásobně se zvyšuje parciální tlak kyslíku v krvi i ve tkáních. Kyslík je nejenom přenášen erytrocyty, ale dochází i ke zvýšení množství kyslíku fyzikálně rozpuštěného v krvi, a až desetinásobně se zvyšuje množství difundovaného objemu kyslíku do tkání ve srovnání s dýcháním vzduchu v běžném prostředí (32). V průběhu HBO dochází k vazokonstrikci ve zdravé tkáni a krevní tok je tak nasměrován do hypoxické tkáně. Celkově se snižuje krevní průtok ve tkáních až o 20 procent, což přispívá ke snížení tkáňového otoku. HBO má vliv na metabolismus mikrobů především díky produkci reaktivních kyslíkových substancí, zlepšena je rovněž i schopnost fagocytózy bakterií leukocyty. Hypoxie je velmi silný signál pro expresi růstových faktorů a syntézu kolagenu. To platí především pro akutní hypoxii, v průběhu chronické hypoxie jsou naopak mechanismy tkáňové reparační utlumeny a chronicky hypoxická rána se přestává hojit. Naopak střídání hypoxie a hyperoxie (cyklování) během HBO využívá kombinace hypoxických i hyperoxických efektů. V průběhu HBO se zvyšuje produkce kyslíkových a dusíkatých radikálů (RNOS), zejména oxidu dusnatého (NO), který je významným regulátorem mikrocirkulace, funkce endoteliálních buněk a mediátorem angiogeneze, zprostředkované exprese vaskulárních růstových faktorů (VEGF, PDGF) (33).

Z hlediska syndromu diabetické nohy je asi nejvýznamnější studie HODFU (Hyperbaric Oxygen Therapy in Diabetics with Chronic Foot Ulcers) (34), která sledovala 94 pacientů s chronickými neuroischemickými diabetickými ulceracemi, kteří byli rozděleni do 2 skupin – první byla léčena konzervativně a druhá exponována HBO, optimálně 40 expozií po 85 min, 5 dní v týdnu. V průběhu jednoletého sledování bylo ve větvi HBO zhojeno 52 % ulcerací, ve větvi konzervativní léčby jen 29 % ulcerací. Při subanalýze bylo dokonce zjištěno, že u pacientů, kteří absolvovali více než 35 sezení HBO, se v průběhu jednoho roku zhojilo až 61 % ulcerací.

Význam užití HBO u syndromu diabetické nohy je součástí metaanalýzy v rámci uznávaného systému Cochrane Review (35). Jejím závěrem je, že u pacientů s diabetickou ulcerací použití HBO významně snižuje riziko vysoké amputace s velkou šancí na zhojení ulcerace během jednoho roku.

Rheoferézní terapie

Rheoferézní terapie znamená dvojistou filtraci plazmy pomocí aferetického přístroje. Z plazmy jsou odfiltrovány vysokomolekulární látky, jako fibrinogen, fibronectin, alfa 2 makroglobulin, imunoglobulin IgM, LDL cholesterol, lipoprotein (a) a von Willebrandův faktor, jejichž koncentrace klesá o 40–60 %. Tím dochází k významné redukcí viskozity krve a zlepšení funkce mikrocirkulace. Pacienti jsou podrobeni sérii rheoferetických sezení (probíhá velmi podobně jako hemodialyzační léčení) s cílem nastartovat hojení rány. Chronický zánětlivý proces, který chronickou ránu doprovází, je stimulem pro syntézu fibrinogenu s následkem zvýšení viskozity krve a hyperkoagulopatie. Současné zvýšení LDL cholesterolu, velmi často přítomné u pacientů s diabetem, snižuje sekreci endoteliálních relaxačních faktorů, především oxidu dusnatého, čímž limituje funkci mikrocirkulace. Po poklesu viskozity plazmy a zlepšení funkčnosti endotelu lze očekávat místně zlepšenou dodávku živin a kyslíku do periferních tkání a nastartování hojení ulcerací (36, 37). Efektivita této léčby, se kterou bohužel je doposud jen málo klinických zkušeností, se nyní zkoumá u pacientů se syndromem diabetické nohy ischemické etiologie, kde po selhání revaskularizační léčby může zlepšení funkce mikrocirkulace vést ke zlepšení hojení ulcerací a k záchraně končetiny.

Možnosti nefarmakologické podpory mikrocirkulace – lokálně působící

Negative pressure wound therapy (NPWT)

Léčba lokálním podtlakem urychluje hojení ran, velký efekt vykazuje zejména u ulcerací po amputacích a pooperačních ran. Do rány je aplikována porézní „houbička“, okolí je důkladně utěsněno a za negativního podtlaku je z rány hadicí odsáván sekret. Aplikace podtlaku jednoznačně urychluje růst granulací, napomáhá mechanickému čištění rány, snižuje bakteriální nálož v ráně. Současně ovlivňuje mikrocirkulaci, stimuluje angiogenezi a zlepšuje lokální prokrvení tkání. Aplikace negativního i není indikována u pacientů s kritickou končetinovou ischemií a u ran se zející cévou na spodině. Použití není vhodné ani tam, kde rána fistuluje a neví se, zda píštěl neústí do tělní dutiny.

Na rozdíl od jiných typů lokální léčby diabetických ulcerací byla s NPWT terapií publikována celá řada randomizovaných studií. V roce 2015 provedená metaanalýza 11 z nich (celkem 1 044 pacientů) potvrdila, že léčba lokálním podtlakem signifikantně urychluje hojení, snižuje riziko amputace končetiny a ve výsledku je méně finančně nákladná než dlouhodobé používání různých typů lokálních krytí (38).

Nízkoenergetický laser

Nízkoenergetická laserová terapie (LLLT – Low Level Laser Therapy) patří mezi biostimulační mechanismy, dodávající světelnou energii přímo do buněk tkání. Po absorpci energie dochází ke stimulaci molekul a atomů buněk s rychlým zvýšením teploty buněk.

Rozdílné vlnové délky světla vykazují různé typy ovlivnění tkání a mají různou hloubku průniku do tkání. Červený laser má např. hlubší průnik než fialový, modrý, zelený nebo žlutý. Nejhlouběji proniká infračervený laser. Modré světlo (vlnová délka 405 nm) vykazuje navíc velmi výrazné baktericidní účinky. Laser o nízké energii (LLLT) vede k normalizaci endoteliální funkce, zvyšuje produkci oxidu dusnatého a lokálně zlepšuje funkci mikrocirkulace, má rovněž protizánětlivé účinky a zvyšuje expresi růstových

faktorů. Má tedy obecně stimulační účinky na tkáň, podporuje kontrakci a hojení rány (39). Nicméně s touto metodou neexistuje v písemnictví žádná randomizovaná studie, která by jednoznačně efekt u pacientů se syndromem diabetické nohy potvrdila.

Vakuum kompresní terapie (metoda řízeného podtlaku a přetlaku)

Metoda řízeného podtlaku/přetlaku zlepšuje prokrvení tkání na úrovni mikrocirkulace. Principem je střídání přetlaku (1 až 14 kPa) a podtlaku (-1 až -15 kPa) ve skleněném, manžetou utěsněním pracovním válci, do kterého se vsunuje ošetřovaná končetina. Ve fázi podtlaku dochází k nasávání arteriální krve, ve fázi podtlaku k jejímu vytlačování, podporuje se centripetální tok krve a lymfy. Terapie probíhá v cyklech, kdy se střídají intervaly podtlaku a přetlaku. Metoda výrazně redukuje výskyt otoků a zlepšuje prokrvení tkání na úrovni mikrocirkulace, významně se zlepšuje výměna plynů mezi krví a tkáněmi. Je podporován i rozvoj kolaterál. Indikací metody je ischemická choroba dolních končetin, diabetická mikroangiopatie a polyneuropatie, poruchy žilní a lymfatické drenáže dolních končetin a algodystrofický syndrom (40).

Rázová vlna

Terapie mimotělní (extrakorporální) rázovou vlnou (Extracorporeal Shockwave Therapy /ESWT) je neinvazivní postup podporující hojení ran. Rázová vlna je silná, expanzivní, akustická tlaková vlna s velmi krátkou dobou působení několika nanosekund, následovaná krátkou epizodou podtlaku. Cílená aplikace rázové vlny umožňuje nastartování regeneračních procesů, stimuluje proliferaci fibroblastů a migraci mezenchymálních buněk, má však zároveň i protizánětlivé působení, podporuje angiogenezi a lokálně stimuluje průtok krve mikrocirkulací. Použití rázové vlny u diabetických ulcerací by tak mohlo urychlit hojení rány (41), i když opět nemáme k dispozici validní studie.

Závěr

Zdá se, že fungující či nedobře fungující mikrocirkulace jsou klíčovým jevem pro zhojení a nezhojení ulcerace u syndromu diabetické nohy, proto právě podpora mikrocirkulace může být rozhodujícím faktorem v rychlosti hojení diabetických ulcerací. Z tohoto důvodu je vhodné zvážit u těchto pacientů i použití metod podporujících mikrocirkulaci, samozřejmě jako součást komplexní léčby.

LITERATURA

1. Fagrell B, Intaglietta M. Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine. *J. Intern. Med.*, 1997; 241, p. 349–362.
2. Freccero C, Holmlund F, Bornmyr S et al.: Laser Doppler perfusion monitoring of skin blood flow at different depths in finger and arm upon local heating. *Microvasc Res.* 2003 Nov; 66(3): 183–189.
3. Hamdy O, Abou-Elenin K, LoGerfo FW et al. Contribution of nerve-axon reflex-related vasodilation to the total skin vasodilation in diabetic patients with and without neuropathy. *Diabetes Care.* 2001 Feb; 24(2): 344–349.
4. Caballero AE, Arora S, Saouaf R et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999 Sep; 48(9): 1856–1862.
5. Matsumoto Y, Ohno H, Noguchi I et al. Disturbance of microcirculation due to unhealthy lifestyle: Cause of type 2 diabetes. *Med Hypotheses.* 2006; 66(3): 550–553.
6. Gärtner V, Eigentler TK.: Pathogenesis of diabetic macro- and microangiopathy. *Clin Nephrol.* 2008 Jul; 70(1):1–9.
7. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003 Oct 28; 108(17): 2054–2059.
8. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol.* 2006 Feb 23; 5: 4.
9. Doronzo G, Viretto M, Russo I et al. Nitric oxide activates PI3-K and MAPK signalling pathways in human and rat vascular smooth muscle cells: influence of insulin resistance and oxidative stress. *Atherosclerosis.* 2011 May; 216(1): 44–53.
10. Szabó C, Zanchi A, Komjádi K et al. Poly(ADP-Ribose) polymerase is activated in subjects at risk of developing type 2 diabetes and is associated with impaired vascular reactivity. *Circulation.* 2002 Nov 19; 106(21): 2680–2686.
11. Iwase M, Imoto H, Murata A et al.: Altered postural regulation of foot skin oxygenation and blood flow in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007 Jul; 115(7): 444–447.
12. Jörnskog G, Brismar K, Fagrell B. Skin capillary circulation severely impaired in toes of patients with IDDM, with and without late diabetic complications. *Diabetologia.* 1995 Apr; 38(4): 474–480.
13. Bollinger, A., Fagrell, B. (Ed) *Clinical Capillaroscopy: A guide to Its Use in Clinical Research and Practice.* Toronto: Hoggrefe & Huber Publishers, 1990.
14. De Baker, D., Dubois, M. J. Assessment of the microcirculatory flow in patients in the intensive care unit. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2001, 7, p. 200–203.
15. Cerny V., Turek Z., Parizkova R. Orthogonal polarization spectral imaging. *Physiol. Res.*, 2007, 56, 2, p. 141–147.
16. Tomešová J, Gruberová J, Brož P. et al. Metody vyšetřování mikrocirkulace kůže. *Vnitř Lék* 2013; 59(10): 895–902.
17. Vollmer M, Möllmann KP. Infrared thermal imaging: fundamentals, research and applications. Weinheim: Wiley-VCH, c2010. ISBN 35-274-0717-0.
18. Lowry D, Saeed M, Narendran. et al. The Difference Between the Healing and the Nonhealing Diabetic Foot Ulcer: A Review of the Role of the Microcirculation. *J Diabetes Sci Technol.* 2017 Sep; 11 (5): 914–923.
19. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 4: CD000986. doi: 10.1002/14651858.CD000986.pub3
20. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53: 2646–2655. doi: 10.1007/s00125-010-1910-x
21. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases. *Int Angiol* 2014; 33: 263–274.
22. Piaggessi A, Abbruzzese L, Mattaliano C, et al. Sulodexide as Adjunctive Therapy in Diabetic Foot Patients With Critical Limb Ischemia Treated With Percutaneous Transluminal Angioplasty. *Int J Low Extrem Wounds.* 2014 May 25; 13(2): 103–109.
23. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G et al. Venous arm of the SUAVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) Group. Randomised, double-blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 947–952.
24. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation.* 2015 Nov 17; 132(20): 1891–1897.
25. Rathman B, Jensen-Ustad K, Nyström T. Intensified insulin treatment is associated with improvement in skin microcirculation and ischaemic foot ulcer in patients with type 1 diabetes mellitus: a long-term follow-up study. *Diabetologia* (2014) 57: 1703–1710.

**Další literatura u autorky
a na www.dermatologiepropraxi.cz**