

# Možnosti farmakoterapie v léčbě pacientů se syndromem diabetické nohy

Pavčina Piřhová

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Syndromem diabetické nohy označujeme destruktivní postižení tkání dolních končetin diabetiků distálně od kotníku, jehož následkem jsou rozsáhlé ulcerace, gangrény a v krajních případech i nutnost amputace končetiny. Hlavní faktory, které vedou ke vzniku diabetické nohy, jsou diabetická neuropatie (senzomotorická a viscerální), ischemie končetiny (angiopatie), snížení kloubní pohyblivosti a působení tlaku na plosku nohy. Na vzniku a obtížném hojení ulcerací se často podílí infekce. Z přítomnosti těchto faktorů potom vyplývá i léčebná strategie, v níž se významně uplatňuje i použití farmakoterapie. Jedná se zejména o antibiotickou, antiagregační/antikoagulační léčbu a ovlivnění mikrocirkulace. V textu rozebíráme jednotlivé možnosti farmakoterapie.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus, syndrom diabetické nohy, diabetická makroangiopatie, léčba infekce u syndromu diabetické nohy, antiagregační léčba.

## Pharmacotherapy options in treating patients with diabetic foot syndrome

Diabetic foot syndrome refers to a foot that exhibits pathological changes below the ankle – ulcerations or gangrenes that result directly from diabetes mellitus. The major factors that can cause the diabetic foot syndrome are diabetic neuropathy, limb ischaemia (angiopathy), limited joint mobility, and plantar pressure. Healing is complicated by infection. These factors should be targeted in our treatment strategy that includes pharmacotherapy as well. Antimicrobial, antiplatelet/anticoagulant treatment and drugs improving microcirculation are mainly used.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, diabetic macroangiopathy, antimicrobial treatment, antiplatelet therapy.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(1): 25–28

## Úvod – vymezení pojmů

Syndrom diabetické nohy je velmi závažná a bohužel neobvyklá komplikace diabetes mellitus; v roce 2012 bylo pro syndrom diabetické nohy léčeno 43 248 osob z celkového počtu 841 227 diabetiků (4). Řešení této komplikace vyžaduje často velmi rychlý, agresivní a především multidisciplinární přístup.

Ulcerace znamená fokální ztrátu kožní bariéry, někdy i s erozí podkožní tkáně. V těžších případech, zvláště neléčených, může dojít k poškození hlubších struktur, především šlach, svalů a kostí. Poranění na dolních končetinách bývá způsobené střihnými silami a přímými úrazy. Za normálních okolností se poměrně snadno hojí; situace se mění v okamžiku porušeného prokrvení, průniku infekce nebo opakovaného či kontinuálního zraňování tkání. Chybění citlivosti nohou vede k opakovaným traumatům nohou, vaskulární insuficienci (především arteriální, ale někdy i venózní) vede ke zhoršení výživy tkání, vedoucí k jejich rychlé ztrátě.

Etiologie defektu může být velmi dobře odhalena důkladnou anamnézou, zaměřenou na období vzniku defektu, a fyzikálním vyšetřením. Včasná zjištění etiologie a promptní zahájení léčby je přitom důležité pro zhojení defektu (a minimalizaci funkčních následků).

Hraje-li v patogeneze ulcerace důležitou úlohu neuropatické postižení periferních tká-

ní, potom bude jednoznačně důležité zabránit mechanicky došlapu na postiženou končetinu k zamezení další traumatizace defektu, bude-li přítomna infekce, velkou roli bude hrát antibiotická léčba, jestliže tkáň bude ischemická, v první řadě se budeme pokoušet o revaskularizaci a následnou antiagregační či antikoagulační léčbu. V mnoha případech se budeme rovněž snažit o podporu mikrocirkulace. A ve všech případech budeme čistit a připravovat spodinu rány a volit vhodnou lokální léčbu.

## Infekční komplikace syndromu diabetické nohy a antibiotická léčba

Infekční komplikace defektů jsou častou příčinou obtížného hojení ran a amputací. Závažné infekce při syndromu diabetické nohy přitom nemusí být provázeny klasickými klinickými a laboratorními známkami zánětu, jako je horečka, zvýšený počet leukocytů, zvýšená sedimentace erytrocytů a zvýšení C-reaktivního proteinu, mnohdy ji však může signalizovat významná hyperglykémie.

Při infekci se v postiženém místě zvyšuje lokální krevní průtok až 20x, cílem tohoto dění je zvýšit množství polymorfonukleárů v místě infekce a zajistit dostatečnou oxygenaci pro fagocytární a baktericidní aktivitu bílých krvinek. Pro jejich efektivní funkci je nutný parciální tlak kyslíku alespoň 40 mmHg. Nedostatečná funkce

leukocytů v ischemické oblasti je jednou z příčin, proč je hojení ulcerací u diabetiků s ischemickým postižením dolních končetin obtížné. Infekce může rovněž zhoršovat krevní průtok a vést k septické trombóze a ischemizaci tkání.

Z aerobních bakterií jsou z ran nejčastěji vykultivovány *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* koaguláza negativní, *Streptococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Enterobacter* species. Anaerobní flóra je nejčastěji zastoupena kmeny *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Prevotella* species. Většina ran však obsahuje několik druhů mikroorganizmů s kombinovaným zastoupením aerobů i anaerobů. Ale ne všechny mikroorganismy mají stejný význam pro vznik klinické infekce rány, odlišují se patogenitou a virulencí. Do souvislosti se zpomaleným hojením ran a infekcí se dávají především  $\beta$ -hemolytické streptokoky, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* a anaerobní kmeny. Ale i fakultativní patogeny aerobní i anaerobní mohou vést ke vzniku klinické infekce rány, pokud jejich množství překročí hranici kritické kolonizace nebo při snížení obranyschopnosti hostitele. Se závažnou infekcí kosti, s osteomyelitidou, bývá spojeno zhruba 50% hlubších diabetických ulcerací. Většina osteomyelitid je způsobena infekcí *Staphylococcus aureus*, proto by antibiotická léčba měla pokrývat i tento mikroorganismus. Léčba

osteomyelitidy se většinou zahajuje parenterální aplikací antibiotik, měla by trvat alespoň 6 týdnů. Důležité je také současně postiženou končetinu odlehčit a důsledně provádět chirurgické odstraňování kostních sekvestrů. Při léčbě osteomyelitidy je nezbytně nutné zajistit dostatečně dobré cévní zásobení končetiny, při ischemii je antibiotická léčba jen velmi málo účinná a selhává i vlastní obranyschopnost tkáně.

**Volba správného antibiotika (3, 5, 6)** rozlišujeme mírnou, středně těžkou a těžkou infekci. Vzhledem k narůstajícímu trendu rezistence mikroorganismů vůči antibiotikům je nutné stanovit jasná pravidla v nasazování antibiotické terapie. Antibiotika u ranných infekcí volíme dle možností cíleně v souladu s citlivostí vykultivovaných bakterií, jen v případě nutnosti empirické terapie je vhodné dodržovat následující pravidla. Některé virulentní patogeny (například  $\beta$ -hemolytické streptokoky) je však vhodné eradikovat ve všech případech. Při mírné infekci neohrožující končetinu ani pacienta je obvykle efektivní antibiotická léčba trvající 1–2 týdny, závažnější infekce měkkých tkání vyžadují obvykle léčbu delší, až jeden měsíc; léčbu antibiotiky přerušujeme při ústupu celkových i lokálních známek infekce a při uspokojivém hojení ulcerace, i v případě, že ulcerace není plně zhojena.

**A. Mírná infekce** vykazuje více než 2 známky zánětu (hnis, erytém, bolest, teplota, otok), erytém je méně než 2 cm kolem rány, infekce je přítomna jen v oblasti kůže nebo povrchových podkožních tkáních, bez lokálních komplikací nebo systémové nemoci. Volíme antibiotické (ATB) preparáty podávané per os, především proti gram-pozitivním bakteriím. Pokud doposud neproběhla žádná ATB léčba, podáváme klindamycin, cefalexin, trimetoprim-cotrimoxazol, oxacilin. Pokud ATB již byla podávána, potom volíme ampicilin s klavulanátem, levofloxacin, ciprofloxacin. V případě infekce methicilin rezistentním *Stafylococcus aureus* (MRSA) podáváme klindamycin, trimetoprim-cotrimoxazol, vancomycin.

**B. Středně těžká infekce** – kromě výše uvedených znaků navíc minimálně 1 z následujících charakteristik – flegmóna více než 2 cm kolem rány, lymfangoitida, šíření infekce pod povrchovou fascii, absces, gangréna, lokalizace v oblasti svalů, šlach, kloubů a kostí. Pacient musí být stabilní po metabolické i systémové stránce. Volíme antibiotické preparáty podávané per os, širokospektré, proti gram-pozitivním i gram-negativním bakteriím a anaerobům (amoxicilin s klavulanátem, klindamycin + ciprofloxacin, cefalosporiny 2. a 3. generace). Parenterální po-

**Tabulka 1.** Volba a dávkování antibiotických preparátů u mírné infekce u syndromu diabetické nohy

| komplikace             | preparát                  | forma podání | dávkování              |
|------------------------|---------------------------|--------------|------------------------|
| Bez komplikací         | klindamycin               | p.o.         | 300–600 mg po 8 hod    |
|                        | cefalexin                 | p.o.         | 500 mg po 8 hod        |
|                        | trimetoprim/cotrimoxazol  | p.o.         | 160 + 800 mg po 12 hod |
|                        | oxacilin                  | p.o.         | 1,0–1,5 g po 6 hod     |
| Předchozí podávání ATB | amoxycilin s klavulanátem | p.o.         | 1 g po 12 hod          |
|                        | ciprofloxacin             | p.o.         | 500 mg po 12 hod       |

**Tabulka 2.** Volba a dávkování antibiotických preparátů u středně těžké a závažné infekce u syndromu diabetické nohy

|                 |                                            |      |                                                         |
|-----------------|--------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------|
| Středně závažná | amoxycilin s klavulanátem                  | p.o. | 1 g po 12 hod                                           |
|                 |                                            | i.v. | 1,2 g po 12 hod                                         |
|                 | cefuroxim                                  | p.o. | 500 mg po 12 hod                                        |
|                 | ciprofloxacin + klindamycin                | p.o. | 500 mg po 12 hod + 600 mg po 6–8 hod                    |
|                 |                                            | i.v. | 400 mg po 12 hod + 600 mg po 6–8 hod                    |
| Těžká infekce   | linezolid                                  | i.v. | 600 mg po 12 hod                                        |
|                 | piperacilin/tazobactam                     | i.v. | 2,25–4,5 g po 6–8 hod                                   |
|                 | ciprofloxacin + klindamycin ± metronidazol | i.v. | 400 mg po 12 hod + 600 mg po 6–8 hod ± 500 mg po 12 hod |
|                 |                                            | i.v. | 1–2 g po 8 hod + 1 g po 12 hod ± 500 mg po 12 hod       |
|                 | cefazidim + vankomycin ± metronidazol      | i.v. | 1–2 g po 8 hod + 1 g po 12 hod ± 500 mg po 12 hod       |

dávání antibiotik zahájíme při nedostatečném efektu léčby.

**C. Těžká infekce** – pacient se systémovou toxicitou nebo metabolickou instabilitou (např. zimnice, horečka, tachykardie, hypotenze, zmatenost, zvracení, leukocytóza, acidóza, těžká hyperglykémie nebo azotémie). Podáváme parenterálně (intravenózně) širokospektrá ATB proti gram-pozitivním, gram-negativním i anaerobním mikroorganismům, měly by zahrnovat aspoň 1 z následujících: piperacilin s tazobactamem, imipenem, vankomycin, ceftazidim, aztreonam nebo ciprofloxacin s metronidazolem.

### Antiagregační léčba po endovaskulárních výkonech na tepnách dolních končetin

Zatímco v rámci léčby akutního koronárního syndromu mají kardiologové poměrně jasno stran duální antiagregační léčby, po endovaskulárních výkonech na tepnách dolních končetin (perkutánní transluminální angioplastika – PTA, subintimální rekanalizace – SIR, stenting) situace tak jasná není. Doporučení pro optimální antiagregační léčbu po endovaskulárních výkonech na tepnách dolních končetin trpí nedostatkem dat z velkých randomizovaných studií.

Z nejnovějších doporučení (publikovaných v CHEST v únoru 2012) je citována následující strategie (1, 2):

- 1) u pacientů nad 50 let věku s asymptomatickou ischemickou chorobou dolních končetin nebo asymptomatickou karotickou stenózou se doporučuje zvážit podávání 75–100 mg kyseliny acetylsalicylové denně k prevenci kardiiovaskulární příhody (podle medicíny založené na důkazech – EBM stupeň 2B),
- 2) v rámci sekundární prevence kardiiovaskulární příhody u pacientů se symptomatickou ischemickou chorobou dolních končetin (včetně pacientů před nebo po endovaskulárním či chirurgickým výkonu na tepnách dolních končetin) je doporučováno dlouhodobě podávat kyselinu acetylsalicylovou 75–100 mg/den nebo clopidogrel 75 mg/den (EBM stupeň 1A),
- 3) nedoporučuje se podávání kombinace warfarin + kys. acetylsalicylová u pacientů se symptomatickou ischemickou chorobou dolních končetin (EBM stupeň 1B),
- 4) pro dlouhodobou léčbu u pacientů po PTA na periferních tepnách se stentingem je doporučována spíše monoterapie kyselinou acetylsalicylovou nebo clopidogrelem než duální antiagregační léčba (EBM stupeň 2C),
- 5) u pacientů s kritickou končetinovou ischemií bez možnosti provést revaskularizaci se doporučuje podávání prostanoidů (EBM stupeň 2C),
- 6) v případě akutní končetinové ischemie způsobené akutní trombózou tepny či

periferní embolizací je doporučována spíše chirurgická léčba než arteriální trombolýza (EBM stupeň 1B).

V doporučeních vůbec nejsou zmiňována opatření peri- a postprocedurální tak, aby bylo zabráněno komplikacím endovaskulárních výkonů, jako je akutní uzávěr tepny na podkladě trombolýzy či předčasná restenóza tepny na podkladě hyperproliferace neo-intimy. Nejčastěji je používána duální antiagregace kyselina acetylsalicylová + clopidogrel v délce 1–3 měsíců, v případě intervencí na distálních tepnách a po implantaci stentů bývá často duální antiagregace protrahována až na 12 měsíců. V monoterapii kyselinou acetylsalicylovou je posléze pokračováno doživotně. Antiagregační léčba může významně prodloužit délku průchodnosti revascularizované tepny, čímž především u pacientů s diabetes mellitus snižuje i riziko možnosti amputace končetiny, i když EBM data z randomizovaných studií jsou často označována jako chabá.

Vzhledem k vyššímu riziku restenózy tepny a další progresi aterosklerotických komplikací u pacientů s diabetes mellitus je doporučováno neopomíjet vedle antiagregační léčby i důslednou léčbu hypolipidemiky, především statiny.

### Vazodilatační léčba a podpora mikrocirkulace

Zjistíme-li u pacienta se syndromem diabetické nohy významné postižení cévního zásobení, je nutné pokusit se o jeho zlepšení. Na prvním místě stojí radio-angiologické intervenční metody, např. perkutánní transluminální angioplastika (PTA) a cévně chirurgické revascularizační výkony včetně periferních by-passů, zasahujících až na pedální tepny. Velmi často používaným, ale také velmi diskutovaným způsobem léčby je použití vazoaktivních látek. Dříve velmi frekventně používané preparáty pentoxyfyllin a naftidofuryl již dnes nejsou doporučovány ani v dlouhodobé perorální ani v nárazové infuzní léčbě, protože mohou podporovat v oblasti velkých cév steal fenomén (= odklonění cévního zásobení od postižených úseků na úkor vazo-dilatace zdravějších cév).

Jednou z možností tam, kde nelze již cévní rekonstrukci či intervenci provést nebo tato již selhala, je podání infuzní léčby s prostaglandiny, zejména prostaglandinem E1 – alprostadilem. Prostaglandin E1 má široké spektrum účinku:

- působí vazodilatačně – relaxuje hladkou svalovinu arteriál 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 prostaglandinu E1 zlepšuje prokrvení a metabolismus periferních tkání, vede ke zlepšení kapacity stávajícího kolaterálního řečiště a k tvorbě kolaterál nových = tj. zlepšuje podmínky pro zhojení defektu. Bloádou proliferace hladkých svalových buněk a snížením nahromadění lipidů v cévní stěně má pozitivní účinek i na progresi základního onemocnění – arteriosklerózy (8).

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 revascularizační výkon. Optimální je podávat sérii infuzí s 20 µg alprostadilu 1x denně po dobu 10 dnů, a to 2x ročně.

Prostaglandin E1 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.

Další možností podpory mikrocirkulace je použití sulodexidu. Sulodexid je dvousložkový glykosaminoglykan – obsahuje středněmolekulární heparin a dermatansulfát. Má mírný antitrombotický účinek a podporuje přirozenou fibrinolytickou aktivitu organismu. Výrazně rovněž stabilizuje endoteliální funkci a zlepšuje perfuzi kapilárami tkání. U pacientů se syndromem diabetické nohy ischemické etiologie může jeho podávání výrazně napomoci hojení defektu a zlepšení prognózy (7). V úvodu léčby je možné aplikovat 10denní sérii infuzí se sulodexidem a následně pokračovat perorální léčbou.

### Závěrem

Časná identifikace infekce v ráně vede k opatřením, která zmenšují riziko závažnějších infekčních komplikací. Důsledné dodržování

všech zásad ošetřování ran včetně účinného débridementu a lokální léčby snižuje riziko stagnace hojení rány. Důležitá je i nutriční podpora, obnovení perfuze tkáně a léčba všech metabolických abnormalit. Nasazení celkové léčby antibiotiky podléhá pravidlům, nutná je přítomnost klinického korelátu infekce, až na výjimky nestačí jen přítomnost infekčního agens v mikrobiologickém vyšetření.

Po intravaskulárních intervencích na tepnách diabetiků se doporučuje duální antiagregační léčba. V případě ischemie se vyplatí podpořit i mikrocirkulaci.

Farmakoterapie u pacientů se syndromem diabetické nohy tvoří důležitou součást léčby, nicméně nelze opomíjet ani „mechanické“ součásti léčby – především odlehčení končetiny a pečlivou přípravu spodiny rány a lokální léčbu.

### Literatura

1. Allemang MT, Rajani RR, Nelson PR, et al. Prescribing Patterns of Antiplatelet Agents Are Highly Variable After Lower Extremity Endovascular Procedures. *Ann Vasc Surg*. 2012; Sep 12. pii: S0890–5096 (12)00283-X.
2. Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*, February 2012; 141(Suppl 2): e669S–e690S. doi: 10.1378/chest.11-2307.
3. Cutting KF, White RJ, Mahoney P, et al. Clinical identification of wound infection: a Delphi approach. In: Position documents – Identifying criteria for wound infection of European Wound Management Association (EWMA), London 2005: 6–10.
4. Činnost oboru diabetologie, péče o diabetiky v roce 2012. Ústav zdravotnických informací a statistiky, ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 24/2013.
5. Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE, et al. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds *JAC* 2005; 55: 143–149.
6. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infection. In: IDSA (Infectious Disease Society of America) guidelines 2004, *Clinical infectious diseases* 2004; 39: 885–910.
7. 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. [Epub ahead of print].
8. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 4: CD000986. doi: 10.1002/14651858.CD000986.pub3.

Článek přijat redakcí: 15. 10. 2014

Článek přijat k publikaci: 24. 11. 2014

**MUDr. Pavlína Piřhová**

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

pavlina.pithova@fnmotol.cz