

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biologických a lékařských věd

Léčba opakujících se chronických ran

Treatment of recurrent chronic wound

DIPLOMOVÁ PRÁCE



Hradec Králové 2010

Lucie Nagyová

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem a veškerou literaturu, myšlenky a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, uvádím v seznamu použité literatury a v práci řádně cituji.

V Hradci Králové

.....
Podpis studenta

Poděkování

Ráda bych poděkovala všem, kteří mi pomáhali při sepsání této diplomové práce. Mému školiteli, panu Doc. RNDr. Vladimíru Semeckému, CSc., za užitečné rady a připomínky, paní Doc. MUDr. Aleně Šmahelové, Ph.D. za umožnění realizace praktické části práce na jejím pracovišti, a zdravotní sestřičce, paní Lee Voráčkové, za poskytnutí zdravotní dokumentace pacientů a řešení případných nejasností.

Také děkuji slečně Blance Drtinové za zapůjčení dotazníku a Pět'ovi za pomoc při skenování obrázků.

Abstrakt

Lucie Nagyová

Léčba opakujících se chronických ran

Diplomová práce

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Studijní obor: Farmacie

Cílem této diplomové práce je seznámení se specifikou hojení opakujících se chronických ran, s hlavním zaměřením na problematiku syndromu diabetické nohy a způsoby jeho léčby. Účelem je zjistit, jak léčba syndromu diabetické nohy probíhá v současné klinické praxi, a na základě tohoto zjištění porovnat teorii s realitou.

Náhodně jsme vybrali soubor dvaceti pacientů. Údaje získané z jejich zdravotnických dokumentací jsme použili k vytvoření stručné analýzy zaměřené především na způsob léčby defektů dolních končetin.

Z analýzy způsobů léčby vyplývá, že se jedná o léčbu kombinovanou, s převahou lokální léčby pomocí různých druhů krytí. Krytí i způsob léčby je vybírán individuálně, podle charakteru defektu a zdravotního stavu pacienta.

S novými způsoby léčby cílenými na molekulární úroveň hojení rány se u nás v běžné praxi zatím nesetkáme, protože jsou finančně nákladné a tudíž pro většinu pacientů nedostupné. Nejdůležitější je ovšem prevence, proto pečlivá edukace pacientů patří na první místo a nesmíme na ni zapomínat.

Abstract

Lucie Nagyová

Treatment of recurrent chronic wound

Diplomová práce

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Studijní obor: Farmacie

The aim of this work is understanding to recurrent chronic wound healing processes, with a view to chronic diabetic foot ulcer (DFU) and ways of its treatment. The purpose is to find, how treatment of chronic DFU is conducted in current clinical practise and then compare this finding with theory.

We chose a group of twenty patients incidentally, and we made a brief analysis of chronic DFU treatment based on information taken from patients' health reports.

We found that the treatment is combined and mostly local with using wide range of wound contact layers. The contact layer and the way of treatment are chosen individually, according to a type of a defect and a patient's health state.

New ways of treatment targeted to molecular levels of healing wound are not used in current clinical practise because majority of patients can not afford this too expensive therapy. Because of that thorough education of patients is necessary.

Cíl práce	- 1 -
1. Rána.....	- 2 -
2. Hojení ran.....	- 3 -
3. Syndrom diabetické nohy.....	- 8 -
3.1. Klinická charakteristika	- 10 -
3.2. Patofyziologie syndromu diabetické nohy	- 12 -
3.3. Molekulární úroveň hojení chronické rány u diabetiků	- 17 -
3.3.1. Prodloužení zánětlivé fáze	- 19 -
3.3.2. Inhibice angiogeneze.....	- 20 -
3.3.3. Nedostatečná tvorba extracelulární matrix.....	- 21 -
3.3.4. Nekompletní re-epitelizace	- 23 -
3.3.5. Nedostatečná regenerace nervů.....	- 24 -
3.3.6. Zvýšený oxidační stres	- 25 -
4. Léčba	- 26 -
4.1. Základní principy léčby diabetické nohy	- 26 -
4.1.1. Správná kompenzace diabetu	- 26 -
4.1.2. Odlehčení nohy a odstranění tlaku na ulcerace.....	- 27 -
4.1.3. Chirurgická léčba angiopatických změn (léčba ischemie).....	- 27 -
4.1.4. Lokální léčba defektů diabetické nohy	- 29 -
4.1.4.1. Débridement	- 30 -
4.1.5. Léčba infekce	- 32 -
4.1.7. Prevence	- 33 -
4.2. Molekulární cíle podporující hojení diabetické rány	- 36 -
4.2.1. Laktoferin	- 37 -
4.3. Další možnosti léčby	- 41 -
4.3.1. Farmakologická léčba	- 41 -
4.3.2. Hyperbarická kyslíková terapie (HBOT)	- 42 -
4.3.3. Estery kyseliny hyaluronové	- 43 -
4.3.4. Produkty tkáňového inženýrství.....	- 44 -
4.3.5. Kmenové buňky, autologní aplikace kostní dřeně	- 45 -
5. Praktická část	- 46 -
5.1. Metodika práce.....	- 46 -
5.2. Výsledky	- 49 -
6. Diskuse.....	- 53 -
7. Závěr	- 55 -
8. Seznam zkratk použitých v textu.....	- 56 -
9. Literatura	- 58 -

Cíl práce

Cílem této diplomové práce je seznámení se specifikou hojení opakujících se chronických ran, s hlavním zaměřením na problematiku syndromu diabetické nohy.

Teoretická část má za úkol shrnout patofyziologii hojení chronických ran u diabetiků, včetně procesů odehrávajících se na molekulární úrovni, a způsoby jejich léčby.

Cílem praktické části je zjistit, jak hojení syndromu diabetické nohy probíhá v současné klinické praxi, a na základě tohoto zjištění porovnat teorii s realitou.

1. Rána

Definice rány:

Pod pojmem rána se rozumí porušení integrity kožního krytu, tvořícího bariéru mezi zevním a vnitřním prostředím. Každé narušení kožního povrchu je spojeno se ztrátou kožní substance, která může zasáhnout různě hluboko do tkání podkožních. (1)

Chronická rána je sekundárně se hojící rána, která i přes adekvátní terapii nevykazuje po dobu 6 – 9 týdnů tendenci k hojení. Rána se nehojí z důvodu narušení normálního reparativního procesu. (2)

Chronické rány vznikají obvykle v oblasti poškozené předcházejícím onemocněním, uplatňující se v etiologii onemocnění. (1)

Přetrvávající otevřená rána je nepříjemným projevem narušeného hojení tkání. Je místem možného vstupu mikroorganismů do těla a může vést k rozvoji dalších infekčních komplikací (abscesy, flegmóny, lymfadenopatie, systémové infekce). Většina je bolestivá a nepříznivě ovlivňuje stav pacienta sekrecí z rány, která může vést až ke ztrátám tekutin a proteinů. Chronické rány proto představují závažný socioekonomický problém. (2)

Sekundárně se hojící rána je rána, na jejíž spodině se pomalu tvoří granulační tkáň. Rána má sekreci dle míry hnisavého procesu. Po několika týdnech vzniká tuhá jizva s různě velkým kožním defektem. (3)

K chronickým ranám se řadí především:

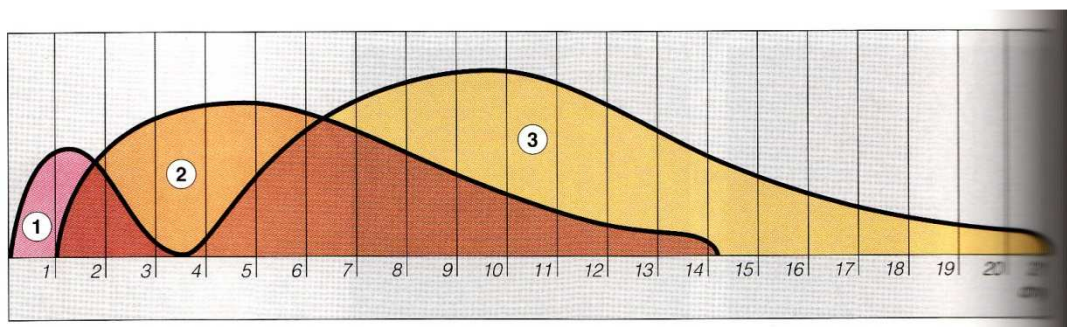
- bércové vředy
- proleženiny (dekubity)
- diabetická noha
- nádory s vředovitým rozpadem
- komplikovaně se hojící pooperační rány (4)

2. Hojení ran

Nezávisle na druhu rány a rozsahu ztráty tkání, proces hojení rány probíhá ve 4 základních fázích, které se nezávisle prolínají:

1. fáze – hemostáza, kdy dochází k agregaci destiček a vzniku fibrinové zátky
2. fáze zánětlivá – exsudativní (čistící), ve které dochází k zástavě krvácení a čištění rány,
3. fáze proliferační (granulační) s tvorbou nové granulační tkáně a cévní proliferací,
4. fáze reepitelizační s diferenciací epitelu a tvorbou jizvy. (2), (5)

Schéma časového průběhu fází hojení ran: 1) zánětlivá fáze, 2) proliferační fáze, 3) reepitelizace (6)



Normální hojení rány je komplexní buněčná odpověď závisící na správně načasovaném uvolňování rozličných signálních molekul, které ovlivňují chování zánětlivých buněk, endoteliálních buněk, keratinocytů a fibroblastů. (5)

Hojení rány může být modifikováno mnoha vlivy, které se mohou navzájem potencovat. (2)

Faktory ovlivňující hojení je možné rozdělit do dvou základních skupin:

Lokální

- porucha krevního zásobení
- stav okolních tkání (otok, trauma)
- působení tlaku
- přítomnost infekce
- nevhodné šicí materiály a technika šití
- pohyb v ráně (aktivní a pasivní)
- teplota a pH
- dehydratace a otok

Celkové

- stáří a celkový zdravotní stav
- stav imunitního systému
- anémie, ztráta krve
- hromadění dusíkatých látek v organismu při poruše funkce ledvin
- podvýživa a nedostatek bílkovin
- dehydratace
- nedostatek vitamínů a minerálních látek (Zn, Cu, Ca, Mg, Fe, Na, K, vit. A, C, E, K)
- imobilita
- psychický stav (7), (8), (9)

Prognóza hojení je závislá na patologicko-anatomickém a patologicko-fyziologickém nálezu postižené oblasti.

Kromě těchto základních ukazatelů ji ovlivňuje celá řada faktorů např. základní mobilita, kloubní mobilita, dostatek kyslíku a živin v hojících se tkáních, mechanické vlivy, infekce, přídatná onemocnění (ICHS, hypertenze, respirační onemocnění, DM, autoimunitní onemocnění, malabsorpční syndromy, nádory), farmakoterapie (cytostatika, imunosupresiva, léky s protizánětlivým účinkem, antikoagulancia) nebo pacient přichází opožděně a není včas odeslán na specializované pracoviště. (1), (2), (10), (7)

V případě **chronických ran** probíhá hojení odlišně. Rány se zacelují výstavbou nové tkáně. Doba jejich hojení je dlouhá a ovlivněná rozsahem poškozené tkáně.

V průběhu hojení se rozeznává několik fází:

- 1. Fáze čištění

V první fázi hojení je třeba zajistit odloučení poškozených a odumřelých tkání v ráně. Léčba směřuje k podpoře samočisticích procesů v ráně v kombinaci s chirurgickým ošetřováním.

- 2. Fáze granulace

Po vyčištění rány jsou vytvořeny podmínky pro růst a dělení nových buněk. Vzniká tzv. granulační tkáň.

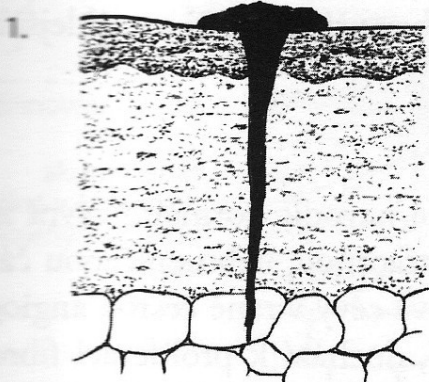
- 3. Fáze epitelizace

V konečné fázi hojení rány dochází k dělení a pohybu kožních buněk. Z okrajů rány (nebo do defektu uměle aplikovaných ostrůvků kůže) přerůstá epitel a pokrývá granulační tkáň novotvořenou kůží. (8)

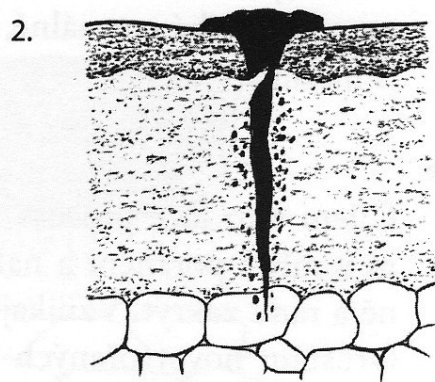
U pacientů s diabetem proces hojení akutní rány probíhá lineárně přesně podle výše popsaných čtyř fází, zatímco u chronických, nehojících se ran organismus nedokáže fáze hojení synchronizovat a ustrne v zánětlivé fázi. (5)

Diabetické vředy jsou nevelké, ale hluboké, často je lemuje prstenec ztvrdlé kůže. Spodina může být krytá odumřelou tkání, nebo je chabá, špekovitá, bez větší sekrece. Mohou se šířit do níže ležících struktur kloubů i kostí a vést ke vzniku osteomyelitidy. (11)

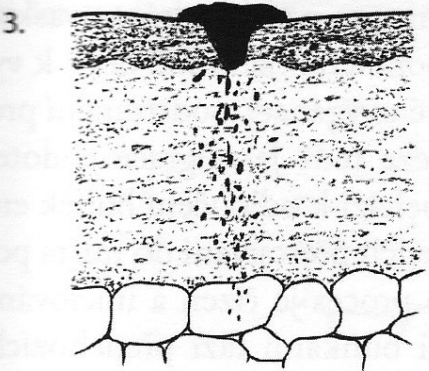
Schéma primárního hojení rány dle (12)



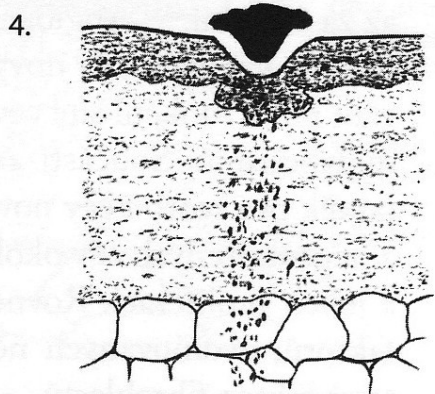
Koagula a debris vyplní okamžitě po poranění ránu.



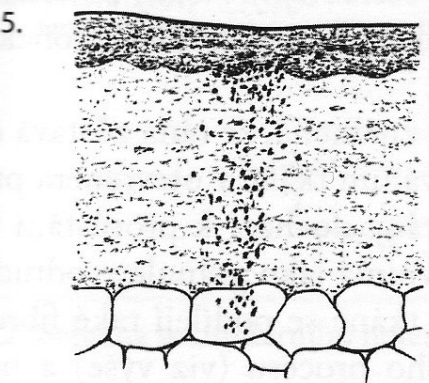
Po 2-3 h již časné zánětlivé změny uzavírají okraje. Dochází k mírné hyperémii a objevují se polymorfonukleáry.



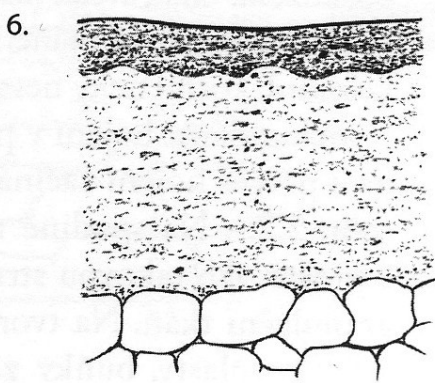
Po 2-3 dnech dochází aktivitou makrofágů k odstranění koagul, roste aktivita fibroblastů.



Po 10-14 dnech se uvolňuje strup a ukončuje epitelizace, okraje rány se spojují fibrózní tkání.

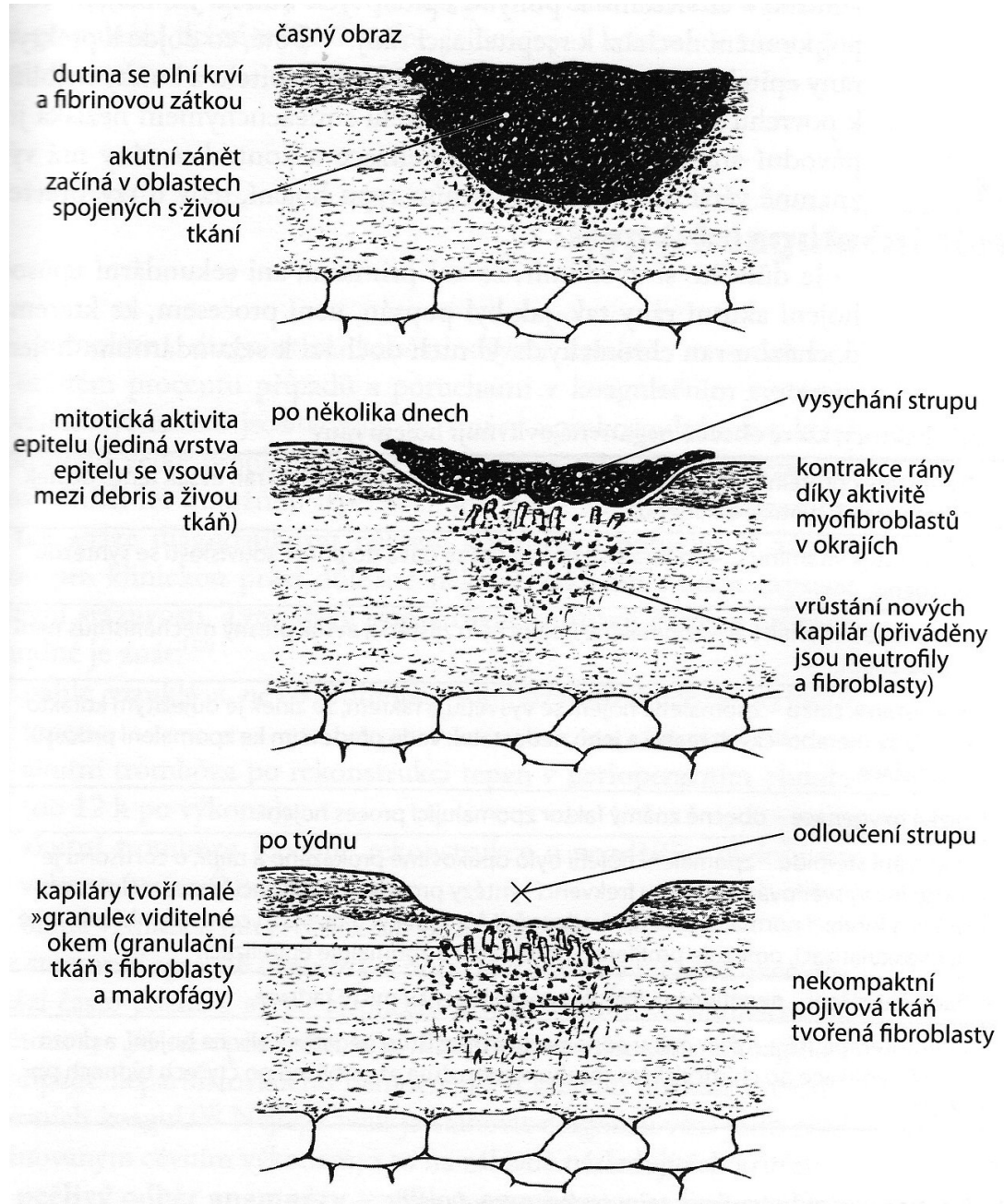


Po týdnech je jizva stále hyperemická, fibrózní tkáň stále není pevná.



Po měsících až letech dochází k devaskularizaci a remodelaci kolagenu. Jizva je malá.

Schéma sekundárního hojení rány dle (12)



3. Syndrom diabetické nohy

Definice

Syndrom diabetické nohy je podle WHO definován jako ulcerace nebo destrukce tkání na nohou u diabetiků spojená s neuropatií, s různým stupněm ischemické choroby dolních končetin a často i s infekcí.

V praxi diagnostikujeme syndrom diabetické nohy nejen u diabetiků s ulceracemi nebo gangrény na nohou, ale i u pacientů s anamnézou ulcerací či gangrén a u pacientů po amputacích nebo s Charcotovou osteoarthropatií (tj. s neuropatickým postižením kostí a kloubů nohy). (13)

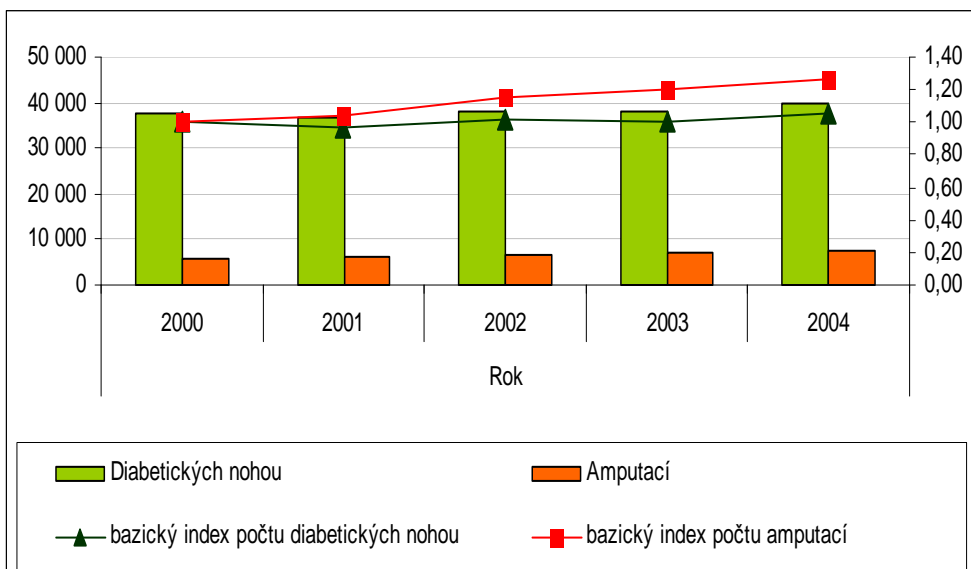
Syndrom diabetické nohy je jednou z nejzávažnějších komplikací diabetu a je hlavní příčinou amputací. Počet amputací u diabetiků je 15x vyšší než u pacientů bez diabetu a 40-70% všech amputací dolních končetin je prováděno u diabetiků.

Na světě dochází každých 30 sekund k jedné amputaci u pacienta s DM. Syndrom diabetické nohy tak výrazně ovlivňuje jak morbiditu, tak mortalitu nemocných diabetem. V České republice bylo podle ÚZIS v roce 2004 postiženo syndromem diabetické nohy 5,6% pacientů s diabetem (cca 40 000), v celosvětovém měřítku dokonce 15-20% pacientů. Jedná se o tzv. Tragické pravidlo „15“: 15% diabetiků má ulcerace nohy v průběhu života, 15% vředů má osteomyelitidu a 15% vředů končí amputací.

Pro to, jak důležitá je problematika diabetické nohy svědčí i fakt, že syndrom diabetické nohy je nejčastější příčinou hospitalizace diabetiků – téměř polovina hospitalizovaných diabetiků je hospitalizována pro syndrom diabetické nohy. Mortalita těchto pacientů je vysoká. Do 28 dnů umírá 6 – 10% pacientů, do 5 let 40-80% pacientů. Po zhojení ulcerace dojde do jednoho roku k recidivě u 50% pacientů.

Náklady na léčbu za jeden den činí 1600 – 2800 Kč, celkové náklady na léčbu nemocných s projevy syndromu diabetické nohy představují 12-15% výdajů na zdravotnictví.

Přibližně 80% případů syndromu diabetické nohy se týká DM 2. typu (14), (15), (10), (16), (17), (18)



Od roku 2000 do roku 2004 stoupl počet diabetických nohou o 5% a počet amputací o 27% !!! (10)

Procento diabetiků se syndromem diabetické nohy nyní sice klesá, ale absolutní počet se vzhledem k nárůstu diabetiků nemění. (14)

Disponujícími faktory vzniku diabetické nohy jsou: vysoký věk, ateroskleróza, dlouhotrvající DM (>10 let), špatně kontrolovaný DM, přidružené nemoci, imunosuprese, stavy po transplantaci, CHRS (cerebrohepatorenální syndrom), hypoproteinémie. (10)

3.1. Klinická charakteristika

Klinická klasifikace diabetické nohy **podle Wagnera** je založena na posouzení hloubky ulcerace a přítomnosti infekce. Dobře koreluje s klinickou závažností ulcerací a patří k nejužívanějším způsobům popisu ulcerací.

- Stupeň 1: povrchová ulcerace (v dermis), většinou bez známek infekce
- Stupeň 2: hlubší ulcerace (penetrující do subkutánní tkáně), většinou není významná infekce
- Stupeň 3: hluboká ulcerace (pod plantární fascií, penetrující do kostí a kloubů) a/nebo závažná infekce (flegmóna, absces, osteomyelitida, artritida, tendinitida)
- Stupeň 4: lokalizovaná gangréna - např. prsty, pata ap.
- Stupeň 5: gangréna celé nohy (13)

Podle převládajícího patogenetického faktoru dělíme diabetickou nohu na nohu:

- neuropatickou (s přítomností neuropatie a s normálním prokrvením – obrázek 1), noha je teplá, růžová, jsou dobře hmatné periferní pulzace. Ulcerace je lokalizována nejčastěji v místě největšího tlaku (tj. na bříšku palce, v oblasti hlaviček metatarzů, na patě), defekty bývají nebolestivé a téměř vždy jsou přítomny hyperkeratózy. Tvoří 50% všech defektů.
- ischemickou (s převahou ischemie, bez přítomnosti neuropatie – obrázek 2) je chladná, lividní, periferní pulzace nebývají hmatné, klaudikační obtíže mohou, ale nemusí být přítomny. Ulcerace bývají většinou velmi bolestivé a bývají lokalizovány akrálně (tj. na špičce prstů, v meziprstích, na patě, na okraji nohy). V anamnéze často nalezneme hypertenzi, dyslipidémii, kuřáctví. Tvoří 25% defektů.
- neuroischemickou (smíšenou), příznaky se kombinují, tvoří 25% defektů (10), (19)

Přestože toto dělení diabetických defektů je značně schematické, lze podle něj již při prvním vyšetření diabetika s defektem na noze určit další vyšetřovací postup, především, zda je třeba provést končetinovou angiografii či ne, tj. připadá-li v úvahu některý z revaskularizačních léčebných postupů. Rovněž léčba celková i místní se liší podle toho, jakou měrou se podílí neuropatie a ischemie na vzniku a udržování defektu. (17)

Obrázek 1. Neuropatické defekty – otlak z malých bot



Obrázek 2. Ischemická gangréna

Oba obrázky převzaty z (19)

Pro úplnost uvádím i novou klasifikaci syndromu diabetické nohy, tzv. S(AD) SAD – Size (area and depth), Sepsis, Arteriopathy and Denervation autorů Macfarlane a Jeffcoate, převzato z (14):

Tab. 7.2 Klasifikace syndromu diabetické nohy – S (AD) SAD (podle A. Jirkovské)

Stupeň	Plocha (area)	Hloubka (depth)	Infekce (sepsis)	Angiopatie	Neuropatie (denervation)
0		intaktní kůže	žádná	periferní pulzace +	povrchové čítí v normě (dotyk špendlíkem)
1	> 1 cm ²	povrchová (kůže, podkoží)	povrchová	snížení obou periferních pulzací či vymizení jedné z nich	snížení povrchového čítí
2	1–3 cm ²	šlachy, kloubní pouzdra, periost	flegmóna	absence obou periferních pulzací	dotyk špendlíkem necítí
3	> 3 cm ²	postižení kostí a/nebo kloubů	osteomyelitis	gangréna	Charcot

3.2. Patofyziologie syndromu diabetické nohy

Hlavními patogenetickými faktory vedoucími k rozvoji diabetické nohy jsou diabetická neuropatie a ischemická choroba dolních končetin spolu s kouřením.

Autonomní neuropatie působí hyperémií. Noha je proto zdánlivě dobře prokrvená, teplá až oteklá, průtok nutritivními kožními a svalovými kapilárami je však snížen. Zvýšená hyperémie může také aktivovat osteolýzu. Dále se vyskytuje porucha funkce potních a mazových žláz, otevření a-v zkratů, porucha kapilární perfuze – to vše způsobuje špatné hojení rány.

Senzorická neuropatie způsobuje ztrátu cití – bolesti, tepla.

Motorická neuropatie postihuje flexory chodidla, převažují extensory, dochází ke ztrátě architektury chodidla (zvýšený tlak na plantě), zhortí se plantární klenba, objeví se kladívkové prsty nebo drápotivé prsty, hallux valgus, či prominující metatarzální hlavičky (10), (13)

Dalšími významnými patogenetickými faktory, které vedou k ulceracím, jsou infekce. Vznik ulcerací podporují rovněž těžké deformity (zejména Charcotova osteoarthropatie), hyperkeratózy a edémy.

K významným patogenetickým faktorům se počítá i hyperglykémie a omezená kloubní pohyblivost. Glykací kolagenu dochází ke ztlustění kůže, ztrátě její elasticity a nemožnosti plné extenze prstů rukou i nohou. Omezená kloubní pohyblivost spolu s následky senzomotorické neuropatie (atrofie a ztráta tonu svalů nohy, subluxace metatarzofalangeálních kloubů, necitlivost, nebolestivost, viz výše) vede k vytvoření míst vysokého tlaku na plantu při stožení a chůzi.

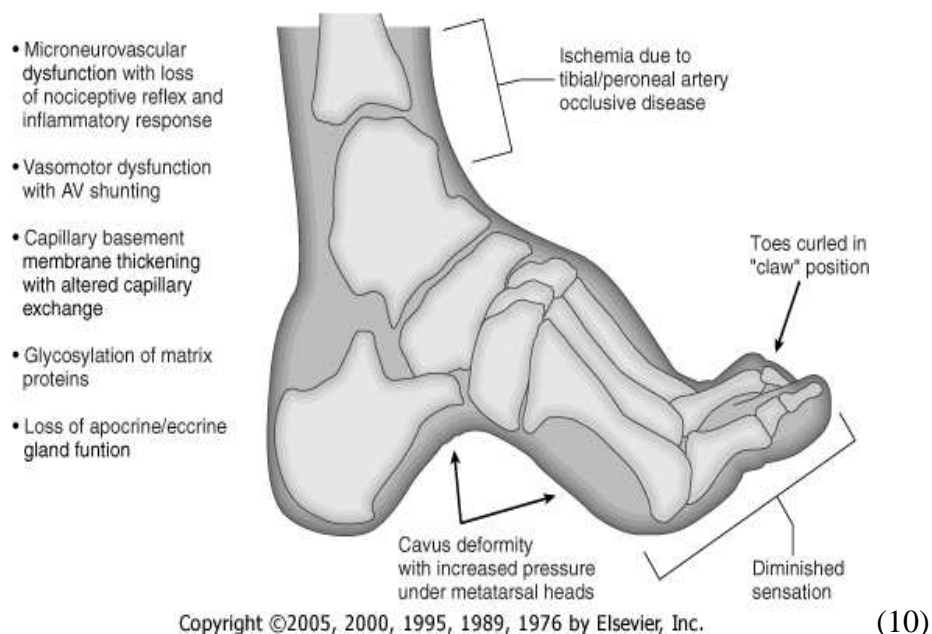
Na podkladě výše uvedených změn vzniká diabetický defekt nohy nejčastěji při:

- dlouhodobém, stálém a mírném tlaku na podložku (ischemie, nekróza),
- opakovaném, mírném tlaku při každém kroku (zánět, puchýř, vřed),
- přímém mechanickém postižení (pedikúra, hřebík, cizí těleso v botě). (16)

Zevními vyvolávajícími příčinami ulcerací bývají otlaky nejčastěji z nesprávné obuvi, spáleniny, drobné úrazy a dekubity, ragády, plísňové infekce a panaritia. (13)

Neurotrofické změny se vyskytují v místech největšího tlaku na plantě. Jsou to zejména oblasti nad hlavičkami metatarzů a nad patní kostí. Častý defekt nad prvním metatarzofalangeálním kloubem se nazývá malum perforans. Na rozdíl od nebolestivých neurotrofických defektů jsou defekty ischemické bolestivé a vyskytují se na koncových částech nohy, hlavně prstech a patě. (16)

Charcotova osteoarthropatie je důsledkem těžší diabetické neuropatie, a to jak autonomní, tak periferní, a mikrotraumat, která vznikají snadno při lokální osteoporóze kostí nohy, způsobené především autonomní neuropatií. (13)



Na vzniku chronických diabetických komplikací se podílí především chronická hyperglykémie, která mimo jiné poškozuje cévní endotel řadou přímých i nepřímých mechanismů včetně zvýšení lokálního oxidačního stresu. (20)

Krátkodobá hyperglykémie zřejmě ovlivňuje mikrocirkulaci, zhoršuje obranyschopnost organismu i reologické poměry krve. (7)

Hyperglykémie je u jinak mladých a zdravých diabetiků 1. typu prakticky jedinou příčinou, která může postupně vést k rozvoji diabetických komplikací, včetně syndromu diabetické nohy. (21).

Diabetes mellitus 1. typu spíše postihuje menší tepny, nicméně neuropatie a následná porucha vaskulární regulace může přispět i k progresi makrovaskulárních komplikací. (22)

Manifestace diabetické neuropatie koreluje s délkou trvání onemocnění a se stupněm kompenzace, zatímco diabetická makroangiopatie, což je vlastně akcelerovaná ateroskleróza, běží nezávisle na délce trvání diabetu. (17)

Vliv angiopatie na vznik syndromu diabetické nohy:

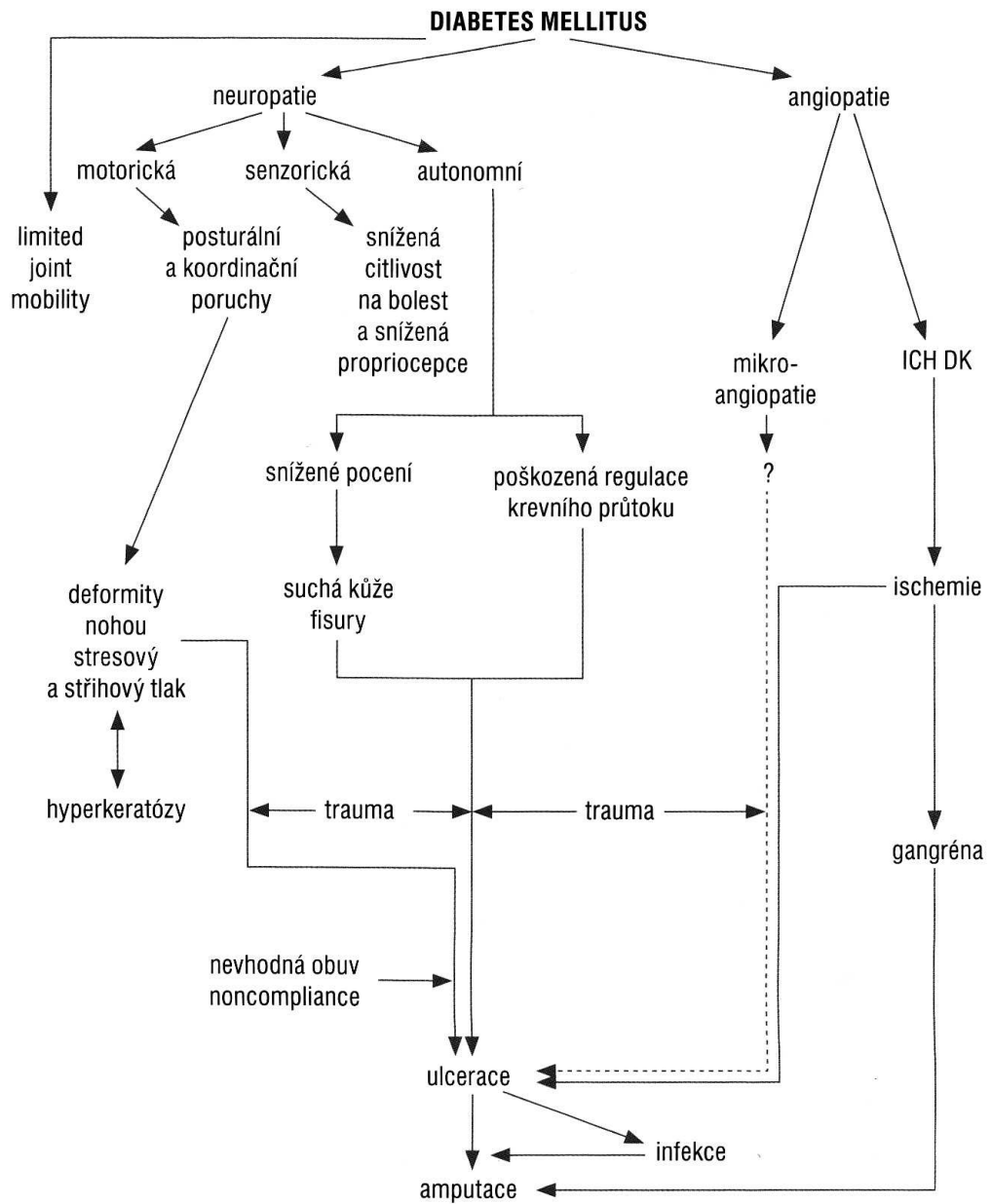
Diabetická makroangiopatie na dolních končetinách je charakteristická především postižením tepen distálně od arteria poplitea, podstatně méně často jsou postiženy tepny v ileofemorální oblasti. Často chybějí klaudikace.

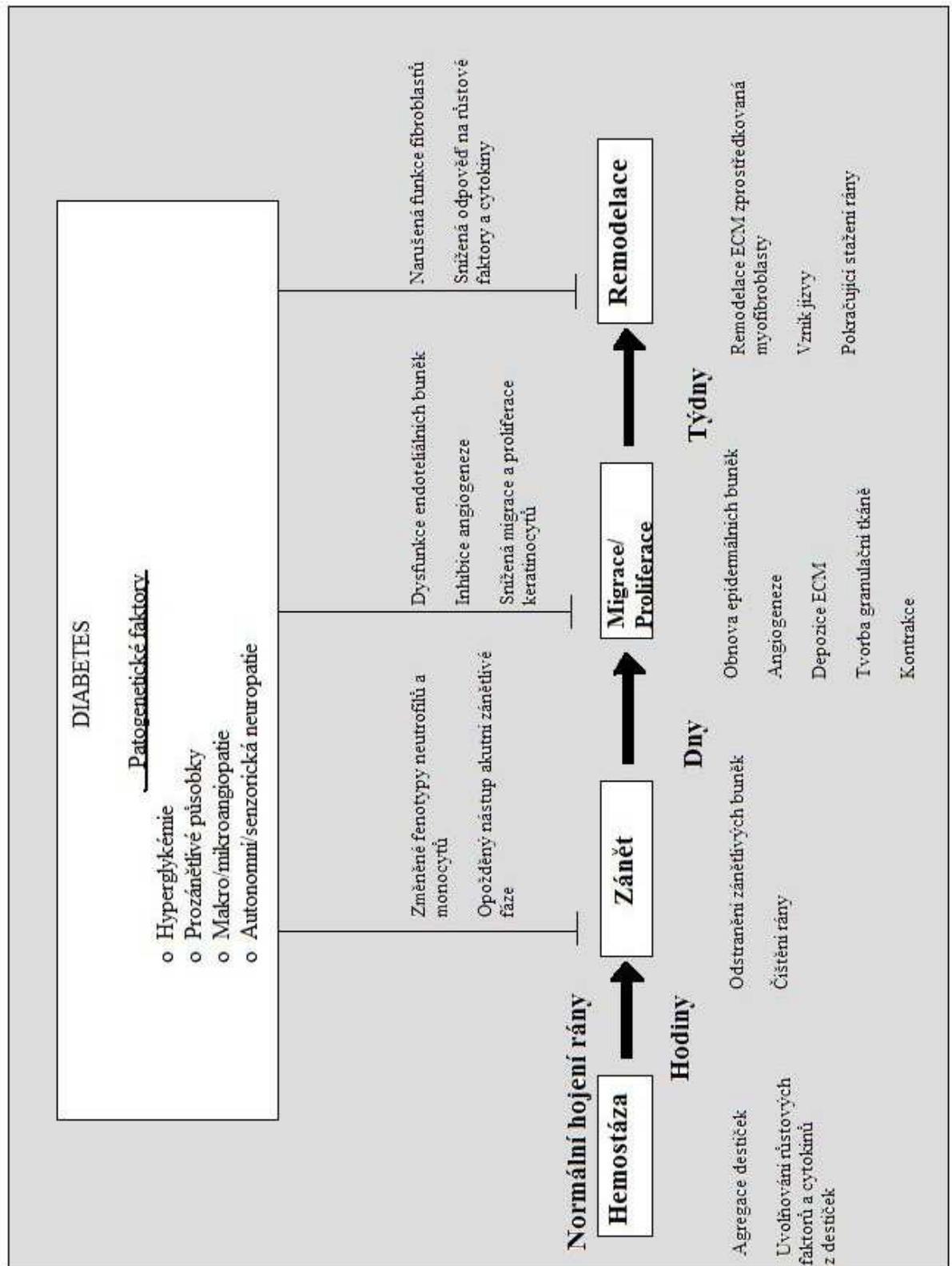
Příznaky ischemické choroby dolních končetin se proto u diabetiků liší od příznaků u pacientů bez diabetu. Příčinou je jak odlišná lokalizace stenóz a uzávěrů periferních tepen, tak současně přítomná neuropatie.

Diabetická mikroangiopatie se na dolních končetinách většinou neprojevuje typickým histologickým obrazem jako v jiných orgánech. Podstatné jsou však cévní změny působené hypercirkulací a změny intravaskulární vedoucí ke zvýšené viskozitě krve a k poruše kapilárního průtoku: otevřené A-V shunty (steal fenomén), mikroembolizace, zvýšená propustnost kapilár, ztlustění bazální membrány. Dochází ke snížení průtoku nutritivními kožními kapilárami, i když celkový průtok krve kůží je zvýšen (noha teplá, zarudlá). (10)

Mediokalcinóza je projevem autonomní neuropatie. Sama podstatně cévní průtok neomezuje, zkresluje však výsledky angiologických vyšetření a vede k akceleraci aterosklerózy. (13)

Patogeneze diabetických ulcerací dle (14)





3.3. Molekulární úroveň hojení chronické rány u diabetiků

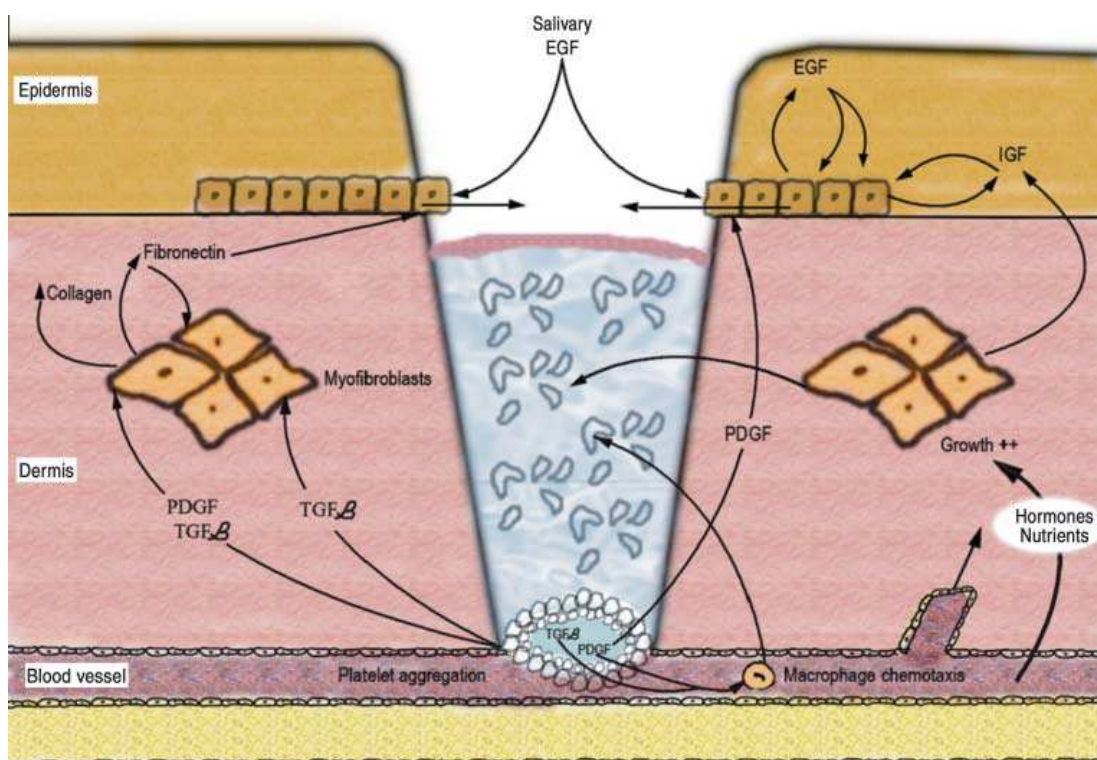
Při hojení chronických ran u diabetiků je narušeno mnoho morfologických procesů, které se podílejí na hojení ran u nediabetických pacientů.

Vysoce komplexní a integrovaný proces hojení rány je regulován širokou skupinou molekulárních faktorů. Jejich funkce se často překrývají.

U diabetických pacientů byly pozorovány změny v expresi velkého množství molekulárních faktorů. Následkem těchto změn je zpožděné a/nebo neúplné hojení rány. Porozumění vztahu mezi změněnými hladinami molekulárních faktorů a inhibovaném procesu hojení rány dovolí vyvinout cílenou a vhodně načasovanou léčbu (na molekulární úrovni), a tak umožní zvýšit kvalitu života pacientů a zredukovat vysoké náklady spojené s dlouhodobou léčbou těchto defektů. (23)

Normální proces hojení rány tvoří několik prolínajících se dějů – agregace destiček, zánět, vznik granulační tkáně, angiogeneze, re-epitelizace vedoucí k uzavření rány, regenerace nervů a vznik jizvy. Všechny tyto děje jsou u chronických diabetických ran pozměněny, což logicky brzdí normální proces hojení.

Přehled růstových faktorů faktorů podílejících se na normálním hojení rány (24)



Doposud byla objevena změněná exprese těchto molekulárních faktorů, zahrnujících růstové faktory a jejich receptory, neuropeptidy a proteolytické enzymy:

	Chronic Wound in Diabetic Patient
Growth factors and receptors	
IGF-1	↓
IGF-2	↑
TGF-β1	↓
TGF-β2	↑
TGF-β3	↑
TGF-βR1 and R2	↓
PDGF	↓
PDGF-R	↓
EGF	↑/↓ (cell type)
GM-CSF	↑
MCP-1	↑
IL-8	↓
CXCR1	↑
IL-10	↓
IL-10R	↓
IL-15	↓
NGF	↓
trkA	↓
NT-3	↓
trkC	↓
Enzyme activity	
NOS	↑
Neutrophil elastase	↑
Cathepsin G	↑
MMPs	↑
TIMP concentration	↓
NEP	↑
Arginase	↑
Other factors	
HIF-1α	↓
Substance P	↓
CGRP	↓
K2	↓
K6	↓
K10	↓
LM-3A32	↓
GSH	↓
Cysteine	↓

Abbreviations: IGF, insulin-like growth factor; TGF, transforming growth factor; PDGF, platelet-derived growth factor; EGF, epidermal growth factor; GM-CSF: granulocyte macrophage-colony-stimulating factor; MCP-1, macrophage chemoattractant protein-1; IL, interleukin; NGF, nerve growth factor; trk, tyrosine kinase receptor; NT-3, neurotrophin-3; NOS, nitric oxide synthase; MMP, matrix metalloproteinase; TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinase; NEP, neutral endopeptidase; HIF, hypoxia-inducible factor; CGRP, calcitonin gene-related peptide; K, keratin; LM: laminin; GSH: reduced glutathione.

(23)

Většina těchto změn má na hojení ran negativní vliv, ale některé, např.: nárůst granulocytárního makrofágového kolonie stimulujícího faktoru (GM-CSF) a zmnožení receptoru CXCR1 pro interleukin-8 (IL-8), mohou být naopak kompenzační.

3.3.1. Prodloužení zánětlivé fáze

Souvisí se změněným počtem zánětlivých buněk. Jejich upregulace a přetrvávající přítomnost zpožďuje přechod ze zánětlivé fáze do fáze proliferace.

Vysoké hladiny transformujícího růstového faktoru $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$) v diabetické epidermis, částečně na okraji rány, tlumí nárůst TGF- $\beta 1$, ke kterému dochází při normálním procesu hojení rány. To způsobuje nedostatek TGF- $\beta 1$ produkovaného bazální membránou a fibroblasty.

Protože TGF- $\beta 1$ tlumí aktivitu makrofágů, jeho snížené množství způsobuje nárůst jejich aktivity. To se projevuje zvýšenou hladinou monocytárního chemotaktického proteinu 1 (MCP-1), která přivábí další makrofágy. MCP-1 kromě tohoto způsobuje i zvýšenou leukocytární infiltraci v ráně.

Zvýšená aktivita zánětlivých buněk spolu s vysokou hladinou glukózy vytváří vysoké počty volných kyslíkových radikálů.

K prodloužení zánětlivé fáze přispívá i snížené množství protizánětlivého cytokinu IL-10, který se podílí na ukončení této fáze.

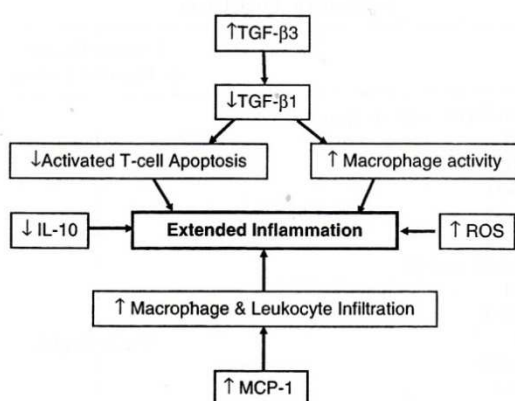


Figure 2. Extended inflammatory phase.

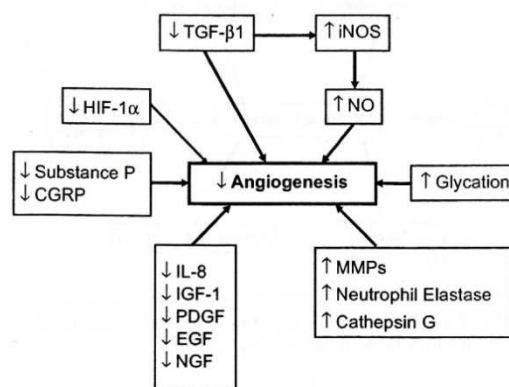


Figure 3. Altered angiogenesis.

(23)

3.3.2. Inhibice angiogeneze

Hojení rány vyžaduje dostatečné zásobení poškozeného místa krví, která do něj přináší kyslík a živiny, a umožňuje infiltraci léze buňkami a molekulárními faktory, nezbytnými pro správný průběh hojení.

Angiogeneze je prorůstání cév do rány odehrávající se díky proliferaci a chemotaxi endoteliálních buněk z již existujících kapilár.

Změněnými poměry molekulárních působků v chronické diabetické ráně je tento proces narušen. Tím dochází ke vzniku anaerobního prostředí v ráně a nedostatečnému zásobení postiženého místa živinami.

Vysoká hladina glukózy a s ní spojená zvýšená glykace mají přímý vliv na inhibici angiogeneze.

Agregace destiček a kontrakce postižených cév, aby došlo k zástavě krvácení, způsobují v ráně hypoxii. Následkem hypoxie dochází ke zvýšení exprese transkripčního faktoru indukovaného hypoxií 1 α (HIF-1 α). Ten vytvoří s HIF-1 β tzv. HIF komplex. Tento komplex následně stimuluje buněčné jádro k expresi dalších molekulárních faktorů, včetně těch spouštějících angiogenezi, např.: vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF).

Zvýšená hladina glukózy mění osmotické podmínky v ráně. Tím pádem se netvoří dostatečné množství HIF-1 α . Následkem je nedostatečné krevní zásobení.

Ačkoli volný radikál oxid dusnatý v nízkých koncentracích může stimulovat angiogenezi, jeho větší množství působí na angiogenezi inhibičně.

V diabetických ranách dochází ke zvýšené expresi dvou izoform enzymu syntetizujícího oxid dusnatý, syntázy oxidu dusnatého (NOS). Jedná se o endoteliální konstitutivní syntázu (eNOS) a indukovatelnou syntázu (iNOS). Jejich přítomnost vede ke zvýšenému množství NO v ráně. Zvýšenou expresi způsobuje nedostatek růstového faktoru TGF- β 1, který za normálních okolností expresi iNOS potlačuje.

Dále se na inhibici angiogeneze podílejí tyto působky: růstový faktor z destiček (PDGF), inzulin-like růstový faktor (IGF-1), epidermální růstový faktor (EGF), nervový růstový faktor (NGF) a IL-8, jejichž koncentrace v ráně jsou oproti normálu rovněž změněny.

Na negativním ovlivnění angiogeneze se ještě podílejí snížené hladiny angiogenezi stimulujících neuropeptidů, substance P, a peptidu spojeného s genem pro kalcitonin (CGRP), způsobující nedostatečnou inervaci postiženého místa.

Aby cévy mohly prorůst celou ránou, potřebují přítomnost dostatečného množství extracelulární matrix, která jim slouží jako lešení. Prostředí rány je ovšem vysoce proteolytické, čímž tlumí regeneraci matrix a následně angiogenezi. (23), (25)

3.3.3. Nedostatečná tvorba extracelulární matrix

Rychlé vytvoření a výstavba nové extracelulární matrix jsou nezbytné pro funkční buněčné spoje v ráně.

Jak uvádíme výše, extracelulární matrix tvoří lešení, které umožňuje uchycení buněk. Kromě angiogeneze je jeho výstavba potřebná pro chemotaxi epiteliálních buněk, hlavně pro bazální vrstvu epidermis ve výstelce rány, která zajišťuje uzavření rány ve fázi re-epitelizace. Kontrakce extracelulární matrix způsobená mezenchymálními buňkami zmenšuje velikost rány.

Nedostatečnou tvorbu extracelulární matrix i v tomto případě způsobují změněné hladiny molekulárních faktorů, převážně proteolytických enzymů.

Pro úplné vytvoření kvalitní extracelulární matrix je nezbytná správná funkce růstových faktorů TGF- β 1, IGF-1 a PDGF. Jejich nedostatek vede k nedostatečné syntéze složek extracelulární matrix, kolagenu a glykosaminoglykanu (GAG), prostřednictvím fibroblastů.

Funkce fibroblastů je rovněž narušena. V důsledku změněné morfologie mají sníženou schopnost množit se a reagovat na růstové faktory.

Prostředí rány je vysoce proteolytické. Vykazuje zvýšené hladiny elastázy, ničící extracelulární matrix.

Dalšími negativními činiteli jsou metaloproteinázy (MMPs). Jedná se o rodinu na zinku závislých endopeptidáz, které jsou nezbytné pro udržení integrity extracelulární matrix, odstraňování jejích poškozených součástí a pro remodelaci během hojení.

MMPs vykazují rozličnou substrátovou specifitu. Hlavními substráty jsou různé typy kolagenů – želatina, elastin, fibronectin a proteoglykany.

Zvýšená aktivita MMPs způsobuje nadměrnou destrukci extracelulární matrix. Takto zvýšená aktivita je konečným důsledkem nerovnováhy dalších molekulárních faktorů.

Nejdůležitější jsou tkáňové inhibitory metaloproteináz (TIMPs).

Zvýšená exprese a/nebo aktivita MMPs v diabetických ranách je způsobena down-regulací TIMPs. Tím pádem dochází k nadměrnému odstraňování extracelulární matrix a následně k již zmíněné inhibici angiogeneze.

Aby to nebylo tak jednoduché, na down-regulaci TIMPs se podílejí další molekulární faktory, jejichž exprese je u diabetiků změněna. Jedná se o: TGF- β 1, IGF-1, PDGF, IL-10, EGF, a MCP-1. Proteolytické prostředí v ráně je totiž degraduje. (23)

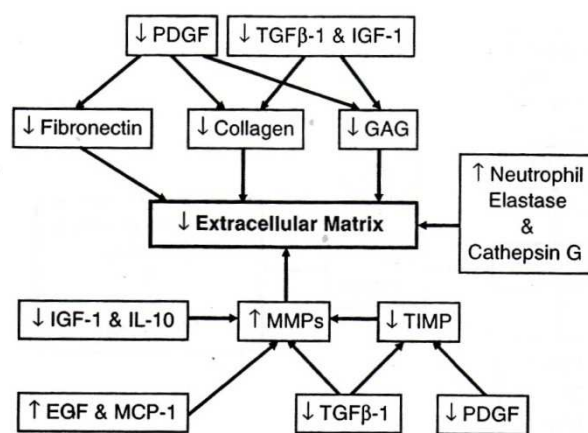


Figure 4. Extracellular matrix (ECM).

(23)

3.3.4. Nekompletní re-epitelizace

Nekompletní proces re-epitelizace zanechává ránu otevřenou. Tím pádem není chráněna před vlivy zevního prostředí, je náchylná ke vstupu infekce, cizích těles, jedovatých látek nebo radioaktivních substancí, a rychle vysychá.

K žádoucímu obnovení epitelu je nezbytná proliferace keratinocytů, jejich diferenciaci a migraci. Tento děj je však inhibován down-regulací faktorů, stimujících aktivitu epiteliálních buněk. Jedná se o tyto působky: TGF- β 1, IGF-1, PDGF, IL-10, IL-15, NGF, neurotrophin 3, substanci P a CGRP.

Naproti tomu, množství TGF β 3, inhibujícího migraci dermálních buněk, je zvýšeno.

Kromě toho, že TIMPs inhibují činnost MMPs, stimují i růst epidermálních buněk. Nicméně jakmile se molekula TIMP spojí s molekulou MMP, ztrácí svůj stimulační efekt. Proto nízké hladiny TIMPs související se zvýšenou aktivitou a/nebo expresí MMPs, přispívají k inhibici reepitelizace.

Dále je narušena exprese cytoskeletálních keratinů K2, K6 a K10. S tím souvisí snížení exprese LM-3A32 zprostředkované keratinocyty.

LM-3A32 je nerozštěpený prekurzor α 3 řetězce různých izoform lamininu, včetně lamininu-5. Tato izoforma umožňuje vazbu epiteliálních buněk na bazální membránu a jejich pohyb skrz integriny.

Narušení genu LAMA3, právě tak jako ztráta proteinu jako takového, inhibuje re-epitelizaci. (23), (3)

3.3.5. Nedostatečná regenerace nervů

Nedostatečná regenerace nervů byla prokázána v epidermis i v dermis. S tím rozdílem, že nervy v dermis vykazují určitý stupeň regenerace, nedozrají však úplně.

Správná regenerace nervů je pro adekvátní zhojení rány rovněž nezbytná. Senzorické nervy v kůži jsou v kontaktu s buňkami dermis i epidermis a pomáhají regulovat lokální krevní průtok a podpořit hojení rány uvolňováním neuropeptidů substance P a CGRP.

Nedostatečná regenerace nervů přispívá k inhibici angiogeneze a nekompletní re-epitelizaci.

Zároveň se v nedostatečném množství tvoří růstové faktory známé svými neurotrofními vlastnostmi: NGF, NT-3, TGF- β 1, IGF-1 a PDGF.

Dochází k tomu následujícím mechanismem: vysoká hladina glukózy způsobí zvýšenou aktivitu neutrální endopeptidázy (NEP) a neuropeptidické specifické proteázy.

Rovněž je v diabetické ráně narušena exprese CGRP, který tlumí degradaci substance P neutrální endopeptidázou. Substance P je tak zranitelnější ke zvýšené aktivitě NEP.

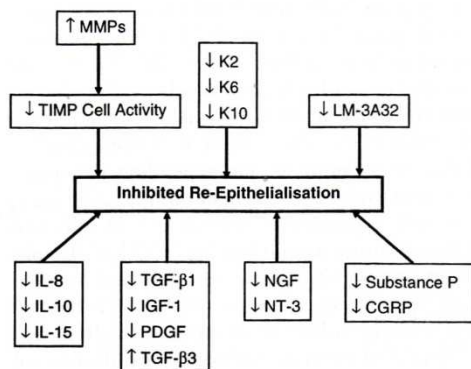


Figure 5. Inhibited re-epithelialization.

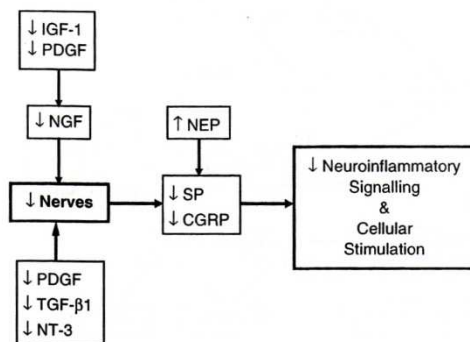


Figure 6. Inhibited nerve regeneration.

(23)

3.3.6. Zvýšený oxidační stres

Zvýšený oxidační stres má na patogenezi rány největší podíl. Vysoké hladiny volných radikálů poškozují proteiny, lipidy a DNA. Tím je buď narušena funkce buněk, nebo vyvolána buněčná smrt.

Reaktivní kyslíkové látky (ROS) ovlivňují i agregaci destiček, uvolňování růstového faktoru a zvyšují expresi MMPs, degradujících komponenty extracelulární matrix. Rovněž degradují komponenty extracelulární matrix přímo.

Hladina ROS stoupá na podkladě zvýšené glykémie a AGEs. Zvýšené hladiny a aktivita obou iNOS a arginázy zesílí jejich kompetici o společný substrát aminokyselinu L-arginin. Následkem toho NOS syntetizuje ROS, včetně superoxidu.

Zvýšený NO, produkovaný rovněž NOS, reaguje se superoxidem (O_2^-) za vzniku velmi reaktivního volného radikálu OH^\bullet (reaguje s membránami) a NO_2 .

Kromě toho, že u diabetiků se tvoří ROS ve zvýšené míře, schopnost odbourat je v místě rány je narušena kvůli omezené funkční schopnosti GSH a cysteinu. (23), (26)

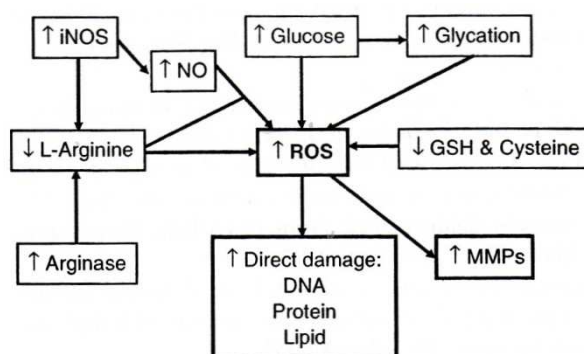


Figure 7. Formation of reactive oxygen species (ROS) and consequences.

4. Léčba

Umění naučit se vést ránu je dlouhodobý proces. Vzniká ze sebevzdělávání a praktických zkušeností.

Léčba chronických defektů není jen záležitostí lokální terapie, i když třeba sebekvalitnější. K úspěšnému terapeutickému efektu je nutný celkový náhled. (7)

Léčba syndromu diabetické nohy musí být komplexní, rychlá, intenzivní a vyžaduje multidisciplinární přístup. (14)

Členové multidisciplinárního týmu by měli umět naslouchat si navzájem. Velmi důležitá je také zpětná vazba na pacienta, protože pouze řádně poučený a spolupracující pacient je v úsilí o zhojení rány plnohodnotným partnerem. (2)

4.1. Základní principy léčby diabetické nohy

4.1.1. Správná kompenzace diabetu (16)

Dekompenzovaný diabetes má nepříznivý vliv na diabetickou neuropatii, mikrocirkulaci a protizánětlivou odpověď organismu.

Základní doporučení zahrnují:

- nízkoenergetickou dietu (často naráží na neochotu nemocných),
- redukci hmotnosti (pro defekty na noze a nedostatek pohybu bývá obtížná),
- inzulinoterapii: diabetici 1. typu a většina 2. typu využívá intenzifikovanou inzulinovou léčbu (krátkodobě působící inzulin před hlavními jídly a intermediární inzulin před spaním), názory na kontinuální subkutánní inzulinové infuze nejsou jednotné.

Ukazatelé kompenzace: Glykémie, cukr v moči, HbA1, HbA1c, Lipidy, Body mass index.

4.1.2. Odlehčení nohy a odstranění tlaku na ulcerace (16)

Zabraňuje ischemizaci ložiska, umožňuje granulaci a epitelizaci rány.

Možnosti odlehčení jsou:

- klid na lůžku,
- pojízdná křesla, berle,
- sádrová fixace (s/bez fenestrace),
- rigidní tibiální kondylární ortéza,
- speciální „poloviční“ terapeutické boty,
- speciální pružné vložky,
- speciální ortopedická obuv pro diabetiky. (16)

4.1.3. Chirurgická léčba angiopatických změn (léčba ischemie)

(16), (27), (28), (29), (30), (12)

Možnost revaskularizace je třeba posoudit před každou amputací.

Bezpodmínečně nutné je přestat kouřit, protože kouření mj. zvyšuje riziko vzniku nekrózy okrajů rány a vzniku infekce.

Po angiografických vyšetřeních a zhodnocení lokálních nálezů se indikují tyto výkony:

a) PTA: vhodná pro krátké stenózy až do úrovně bércevého řečiště. Lze využít i aplikace intravaskulárních stentů. Pro prognózu hojení je důležité včasné provedení.

b) Periferní tepenné rekonstrukce: pedální by-pass bez přenosu volného laloku je indikován k záchraně končetiny vždy, pokud nelze PTA provést.

Mezi různými typy výkonů (viz příslušná literatura) *femorodistální rekonstrukce* (by-pass šitý distálně do úrovně tepen bérce a nohy) přinesla obrat v řešení kritické končetinové ischemie u diabetiků a pomohla v mnoha případech odvrátit vysokou amputaci.

K dalším novějším typům periferních rekonstrukcí patří *tibiotibiální by-passy*.

Tři čtvrtiny nemocných, u kterých se provádí tepenné rekonstrukce, má trofický defekt na končetině.

Je-li defekt suchý, provádí se nejprve tepenná rekonstrukce a v druhé době po definitivní demarkaci tkání se nekrózy snáší.

Vyskytne-li se pod nekrózou ložisko putridní infekce, provádí se nejprve lokální snesení tkáně s odběrem vzorku na mikrobiologické vyšetření nebo primární nízká otevřená amputace a v druhé době cévní rekonstrukce.

U rozsáhlejších vlhkých gangrén, bez septických projevů, se indikuje cévní rekonstrukce a po jejím ukončení se odstraňují nekrotické tkáně až do zdravé části a rána se ponechává otevřená.

K udržení průchodnosti rekonstruované tepny je indikována antikoagulační a dlouhodobě antiagregační léčba.

Významné je, že přestože někdy po cévní intervenci dojde k opětovnému uzávěru cévy, může být v mezidobí dosaženo zhojení defektu. Revaskularizací je totiž zajištěn přítok okysličené krve do periferie, čímž je zabezpečena základní podmínka k hojení.

c/ Volný muskulokutánní lalok (z m. rectus abdominis / latissimus dorsi): představuje kombinaci cévní rekonstrukce s plastickou operací, která přispívá ke krytí defektů po amputacích či excizích ložisek nekrotické tkáně.

K přenosu volného svalového laloku jsou indikovány velké defekty, kde lze očekávat dlouhé období hojení, nebo v případě, že je přítomna infekce hlubokých struktur.

d/ Primární amputace se u diabetiků s ischemickou gangrénou indikují jen v případě, jsou-li nezbytné k záchraně končetiny a nelze využít PTA a cévních rekonstrukcí.

4.1.4. Lokální léčba defektů diabetické nohy (16), (2), (15), (31), (29)

Místní ošetřování diabetických ulcerací spočívá v častých, i několikrát denně prováděných převazech, při kterých se rána zbavuje nekrotických a hyperkeratotických částí. Umožňuje se tím její granulace a epitelizace.

Po vyčištění rány na ni přikládáme obvaz, který ji kryje před okolím, zajišťuje hemostázu, zmenšuje otok, bolest a vytváří optimální podmínky pro hojení.

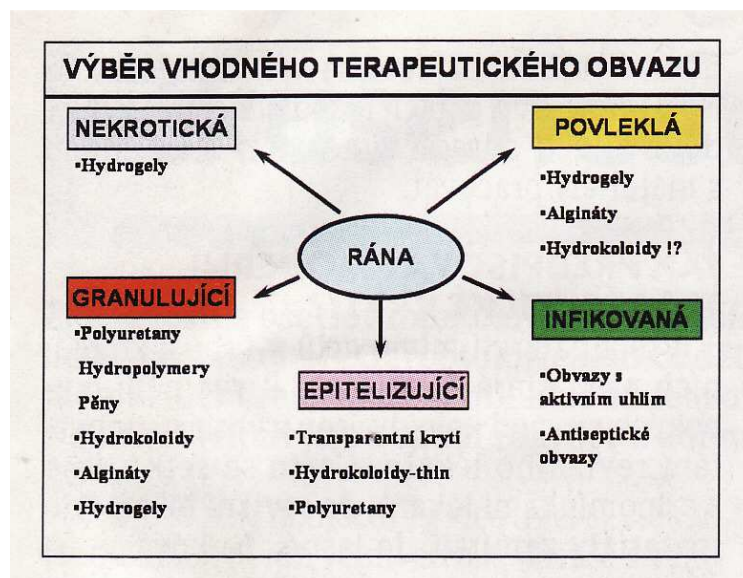
V první fázi hojení – při akutní zánětlivé reakci – se doporučuje používat absorbční, neadhezivní, neokluzivní krytí, které může ještě obsahovat antiseptický roztok (např. krytí s alginátem – Actisorb, Sorbosan).

Obvazy se mění jednou denně.

Po zmenšení sekrece – **ve fázi proliferativní** - lze na ránu aplikovat hydrogelové/hydrokoloidní obvazy (Granuflex), které kombinují výhody absorbčního a okluzivního krytí.

Po zvládnutí infekce, jakmile se rána hojí granulacemi a **epitelizuje**, což odpovídá druhé a třetí fázi hojení (remodelace, vyžrávání), je možné přejít na krytí rány okluzivními obvazy, s výměnou jednou za dva až tři dny, které udržují pod obvazem fyziologické, vlhké prostředí, kde nedochází k vysychání a poškozování rány.

U neuroischemických defektů před revaskularizací však není vlhká terapie vhodná. Rehydratace může vést k aktivaci bakteriálních spor s progresí gangrény. Zde volíme převazy se suchým krytím nebo s použitím preparátů s jodem. Cílem je vysušení nekrózy, mumifikace a spontánní autoamputace nekrotické tkáně.



(32)

4.1.4.1. Débridement

Pro navození hojení je jeho provedení nejdůležitější.

Jedná se o odstranění cizího materiálu a nekrotických nebo kontaminovaných tkání z léze. Cílem je odhalit zdravou tkáň na spodině rány a podpořit hojení.

Débridement stimuluje tvorbu zdravé tkáně, snižuje buněčnou zátěž, na které se podílejí buňky odumřelých tkání, bakterie, biofilm a zestárlé buňky v ráně. Snižuje výskyt ranné infekce a zápach. Snižením množství toxinů débridement také redukuje toxickou zátěž buněk přežívajících na spodině rány.

Nejlepších výsledků lze dosáhnout kombinací níže uvedených metod čištění ran – žádná ze čtyř hlavních forem débridementu plnohodnotně nenahrazuje jinou.

Metody débridementu:

1) Mechanický:

- chirurgický, „konzervativní ostrý“
- hydroterapie: whirlpool, vysokotlaká irigace
- hydrochirurgie: systém Versajet
- ošetřování krytím wet-to-dry (metoda bolestivá a ekonomicky náročná)
- kompresivní bandáže

2) Autolytický: nejčastěji prováděný postup při používání vlhké terapie. Autolýza je závislá na vlhkém prostředí (rehydratuje nekrotickou tkáň), na působení tělu vlastních enzymů (MMPs) a fagocytóze (zprostředkované leukocyty). Dochází k postupnému změknutí a rozpuštění odumřelé tkáně. Postup je indikován na neinfikované rány.

- Osmotický – používají se při něm hyperosmolární látky, např. krytí s NaCl nebo produkty obsahující přírodní med
- V.A.C. terapie (Vacuum assisted closure) – aplikace řízeného podtlaku, synonymy jsou: TNP (topical negative pressure), NPWT (negative pressure wound therapy)

3) Chemický: využívá chemických sloučenin, např.: kyselina benzoová, salicylová, urea 40% nebo chlornany.

4) Enzymatický:

- Enzymy v externech, např.: preparáty ve formě masť Iruzol ung., Fibrolan ung.
- Biologický, biochirurgický – larvoterapie (maggotterapie) – využívá sterilní larvy bzučivky zelené (*Lucilia sericata*)

4.1.5. Léčba infekce (16)

Časté infekční komplikace diabetické nohy vyžadují, aby součástí terapie tohoto syndromu byla antibiotická léčba. Ta se opírá o opakovaná kultivační vyšetření pro která platí tato pravidla:

- před odběrem se mechanicky očistí povrch defektu,
- kultivační materiál tvoří stěr nebo část excidované tkáně,
- stěry se odebírají z hloubky defektu,
- při odběru se vyvarovat kontaminace vzorku z okolí,
- použít transportní medium a umožnit rychlé zpracování,
- žádat vyšetření na aerobní i anaerobní mikroby.

Zásady podávání antibiotik:

- nepodávat u povrchových defektů, které nemají známky zánětu,
- u infikovaných ran po mikrobiologickém vyšetření aplikovat antibiotika cíleně,
- profylaktickou léčbu je vhodné indikovat i při negativní kultivaci u hlubších ulcerací (Wagnerovo st. 2 a více), protože infekce stěrem nemusí být zachycena,
- není-li možný odklad terapie do výsledku kultivace, aplikovat antibiotikum širokospektré baktericidní, které má dobrou penetraci do měkkých tkání (např. ze skupiny 2. a 3. generace Cefalosporinů, Ampicilin + sulbactam, Imipenem).

Názory na délku léčby se různí – buď až do zhojení defektů nebo do vymizení známek infekce.

Léčba je v obou případech dlouhodobá. U druhého, kratšího způsobu trvá minimálně 5-6 týdnů.

U těžších infekcí se začíná s parenterální aplikací, později se přechází na perorální formu. Lehčí infekce je možné léčit ambulantně, střední a závažné při hospitalizaci.

Vzhledem k orgánovým postižením diabetiků je nutné volit atb málo toxická.

Adekvátní atb léčba je na místě pouze při prokázané systémové infekci, v průběhu dlouhodobé léčby chronických ran je kontroverzní a vede k selekci multirezistentních kmenů bakterií. (7)

Podávání atb u nemocných s klinicky neinfikovanou ulcerací není nutné, pokud není přítomna vážná porucha tepenného zásobení.

V případě neuroischemického defektu je atb léčba vhodná, v případě komplikovaných ulcerací nezbytná. (12)

4.1.6. Léčba Charcotovy osteoartropatie (16)

V akutní, destrukční fázi, se doporučuje elevace končetiny k redukci otoku, imobilizace k zajištění stability postižené oblasti a antibiotická léčba ke zvládnutí infekce. Imobilizace se provádí sádrou.

Zpočátku je nutný klid na lůžku, později se povoluje chůze o berlích. Sádra je na 3-6 měsíců, po této době se povoluje chůze ve speciální obuvi.

V chronickém stadiu se brání ulceracím nošením speciální obuvi. Nestabilita, rozsáhlé deformity a progresse kloubní destrukce přes imobilizaci, jsou důvodem k chirurgické léčbě. Nejčastěji se provádí excize kostních výrůstků a artrodézy.

4.1.7. Prevence

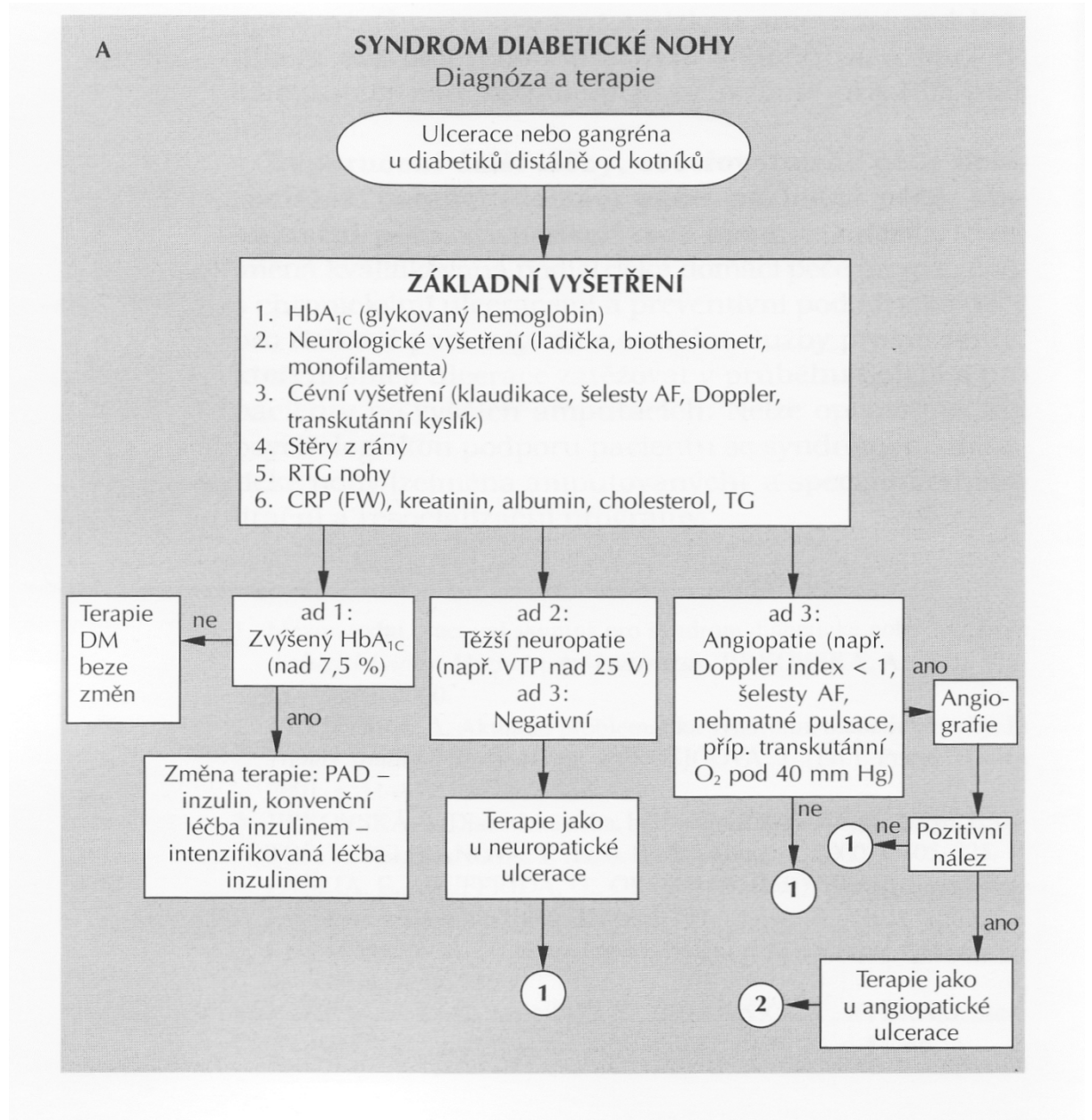
Prevence je ze všeho nejdůležitější: „Lepší gram prevence než kilo péče“
Doc. MUDr. Debora Karetová

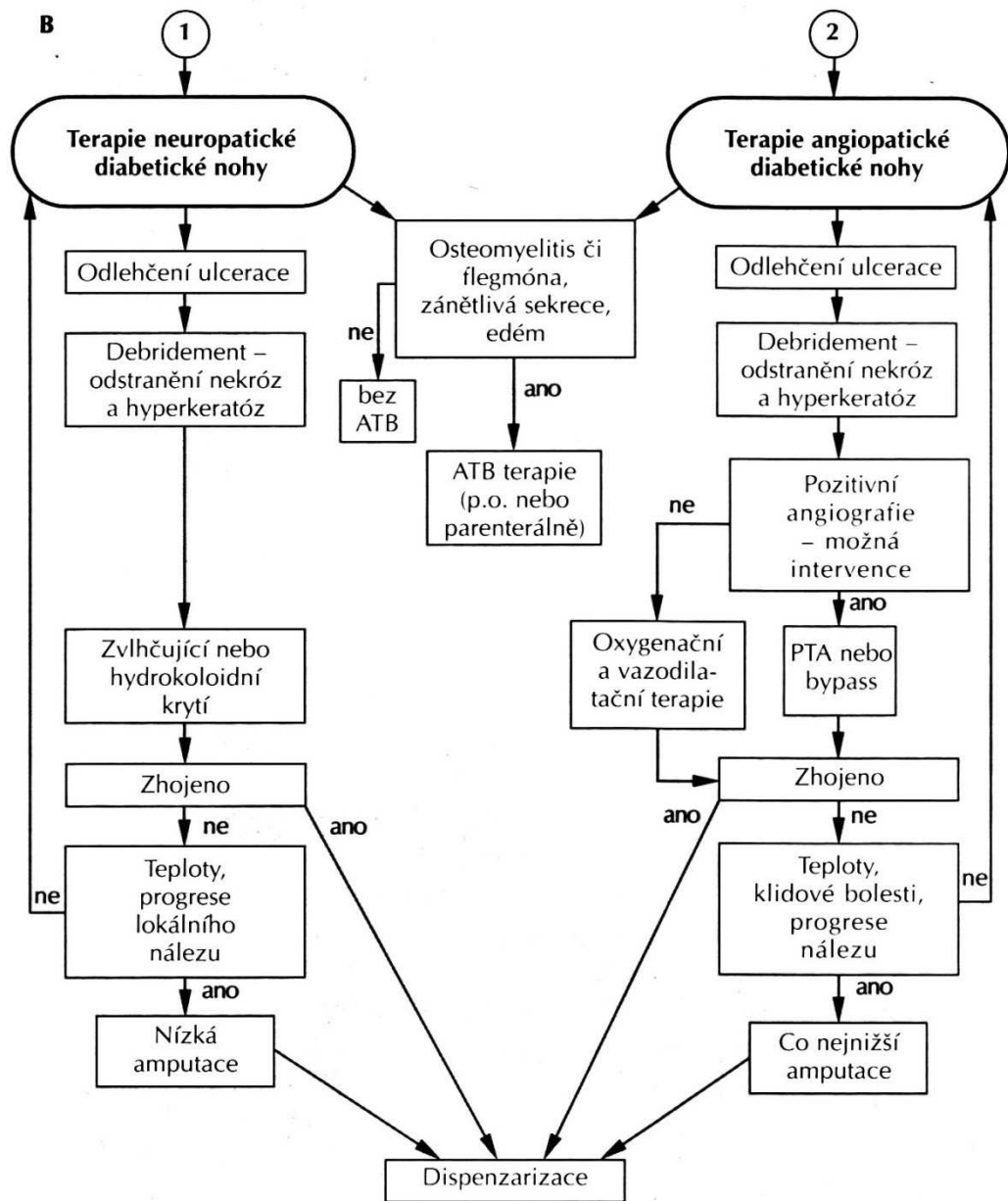
Preventivní opatření zahrnují zejména pravidelné (denní) kontroly plosek nohou, správnou profylaktickou diabetickou obuv, vhodné ponožky nebo masti a další přípravky k ošetření pokožky.

Nezbytnou součástí prevence je i důsledná hygiena, předcházení vzniku plísní, pravidelná pedikúra po 4 – 6 týdnech (jen u speciální pedikérky, jedná se o suchou pedikúru bruskou), prevence úrazů (souvisí se vhodnou obuví) a relaxace nohou. Vhodné je navštěvovat podiatrickou poradnu.

Podiatrie je obor, který se zabývá léčbou a edukací pacientů s postižením nohou a mezi nejčastější diagnózy patří syndrom diabetické nohy. Tým podiatrické ambulance je složen z diabetologa – podiatra, cévního chirurga, plastického chirurga, angiologa, ortopeda, protetika, rehabilitačního pracovníka, rentgenologa, dermatologa a podiatrické sestry. (20), (33)

Schéma diagnostiky a terapie syndromu diabetické nohy podle (34)





4.2. Molekulární cíle podporující hojení diabetické rány

Mezi hlavní příčiny chronických opakujících se ran u diabetiků se tradičně řadí neuropatie, trauma a infekce, a terapie úzce souvisí se zvládnutím kontroly glykémie, ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů, débridementem rány a revaskularizací (viz výše).

Teprve nedávno vědci zjistili, že hlavní příčinou špatného hojení je narušení procesu hojení rány jako takového.

Proces hojení rány označili za další, samostatný biologický pochod, negativně ovlivněný metabolickými, vaskulárními, neurologickými a zánětlivými změnami, přítomnými u diabetu.

Od té doby probíhají další výzkumy, které mají za cíl najít způsob, jak obnovit narušené molekulární procesy a tím nastolit normální průběh hojení rány.

Molekulární cíle se dělí do čtyř skupin:

- imunomodulátory,
- neuropeptidy,
- růstové faktory
- a ostatní.

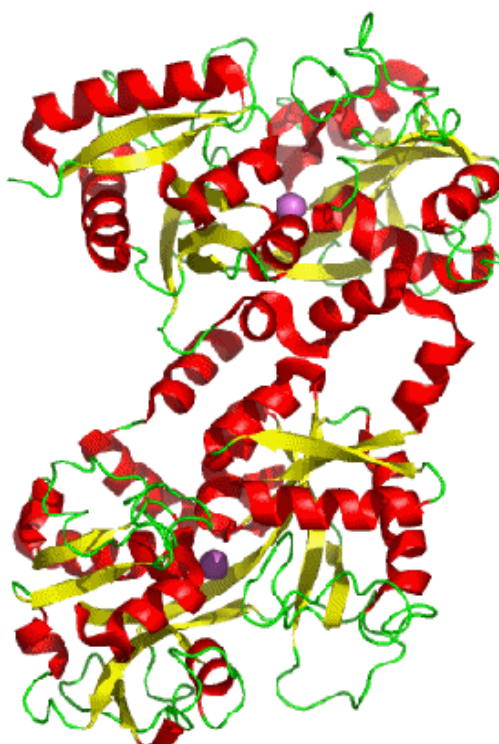
Každá z těchto molekul ovlivňuje jednu nebo více fází hojení rány (viz. Molekulární úroveň hojení chronické rány u diabetiků). (5)

Jejich využití patří k dosud nejnovějším přístupům. (35)

Patentované molekulární cíle zlepšující hojení diabetických chronických ran dle (5)

Class	Molecular Target
Immunomodulators	Lactoferrin
	Thymosin beta 4 (T β ₄)
	T cell immune response cDNA 7 (TIRC7)
	Putative chemokines
Neuropeptides	Substance P (SP)
	Neuropeptide Y (NPY)
Growth Factors	Vascular endothelial growth factor (VEGF)
	Fibroblast growth factor (FGF)
	Nerve growth factor (NGF)
	Connective tissue growth factor (CTGF)
	Hepatocyte growth factor (HGF)
Other Agents	Homeobox genes
	Treprostinil

4.2.1. Laktoferin



(36)

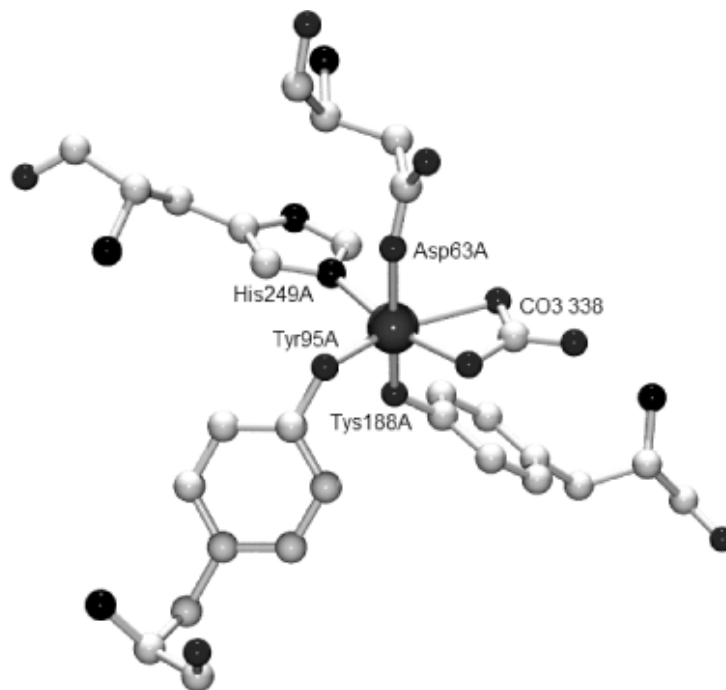


Figure 1. Graphic representation of the active site of human lactoferrin based on coordinates from the PDB file from reference 9 (1D3K). (37)

Table 1. Physiological properties of lactoferrin	
Biological Effects	
Anti-infective	
Antibacteria	Iron sequestration, membrane destabilization
Antifungi	Membrane destabilization
Antiviral	Blockage of viral entry into the target cell
Anti-inflammatory	
Anti-GVHD	Switch from Th2 to Th1 immune and cytokine response
Antisepsis	Decrease in TNF-alpha
Anti-asthma	Switch from Th2 to Th1 immune response
Immunomodulatory	
Anticancer	Increase in NK cells and Th1 immune responses
Antipathogen	Increase in innate and adaptive immunity
Tissue Modulatory	
Prowound healing	Anti-pathogenic Th1 immune responses, promotion of growth factors and collagen synthesis, collagen matrix reorganization

(38)

Laktoferin je nehemový glykoprotein vázající železo, velký 78-kD. Tvoří ho dvě domény, N a C, z nichž každá váže jeden ion železa.

Ve velkém množství se nachází v těhotenském mléce, v menším množství ve slinách, slzách, potu, žluči, pankreatické šťávě, cervico – vaginálním hlenu, seminální tekutině a v sekundárních granulách neutrofilů.

Laktoferin je komplexní imunomodulační molekula, která má jak pozitivní, tak negativní kontrolu nad imunitním systémem. Vykazuje přímé antimikrobiální vlastnosti (bakteriostatické i baktericidní) díky své schopnosti oddělit železo a destabilizovat membrány mikrobů, a je klíčovým obranným prvkem uvolňovaným z neutrofilů a slizničního epitelu.

Dokáže blokovat vstup virů do buněk (rotaviry, CMV, HIV, HSV, virus hepatitidy C), tlumí růst kvasinek, vláknitých hub a parazitických protozoí, způsobením lýzy vytvořením pórů do jejich biologických membrán.

Zároveň má prozánětlivé vlastnosti a může spustit uvolňování IL-8, TNF- α a oxidu dusnatého z nepodrážděných makrofágů.

Nicméně laktoferin má i protizánětlivé vlastnosti a může potlačit uvolňování TNF- α , IL-1 a IL-6 z endotoxin-aktivovaných imunitních buněk.

V tomto ohledu slouží laktoferin jako normalizátor imunitních funkcí. Přispívá k aktivaci imunitních buněk, ale zároveň pomáhá neutralizovat přehnanou imunitní odpověď způsobenou jejich přílišnou aktivací.

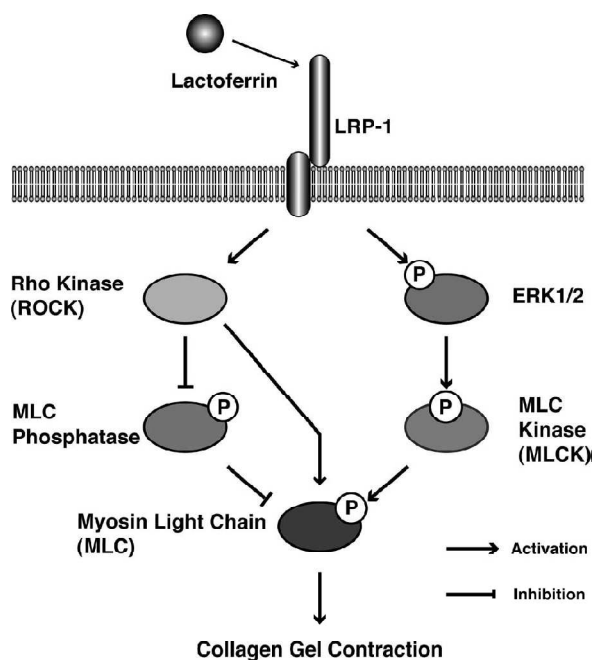
Laktoferin také vykazuje protinádorovou aktivitu up-regulací IL-18 a interferonu- γ , což z něj udělalo slibné adjuvantní chemoterapeutikum.

Laktoferin by mohl pomoci i při hojení ran. IL-18 totiž dokáže přivábit neutrofilů a makrofágů do místa rány a tak přispět k rozvoji časně zánětlivé fáze hojení rány. Kromě toho je schopen ovlivnit angiogenezi přímou stimulací migrace a proliferace endoteliálních buněk.

Vzhledem k tomu, že laktoferin je přirozenou součástí lidského organismu, jeho perorální i topická aplikace se jeví bezpečnou.

Rekombinantní lidský laktoferin (rhLF) je produkován plísní *Aspergillus niger var. awamori*, a je identický se svou předlohou, lidským laktoferinem, liší se pouze povahou glykosylace.

Mechanismus působení laktoferinu na kontraktilní aktivitu fibroblastů (39)



V současné době zatím neexistují studie testující vliv laktoferinu na hojení rány u lidí, nicméně firma Agennix testuje derivát laktoferinu, talaktoferin, (kromě jeho klinických studií na léčbu rakoviny, což je v současnosti jeho hlavní zamýšlená indikace), převážně na myších modelech.

V těchto pokusech firma zjistila, že jak po perorálním, tak po lokálním podání sloučeniny, se rány hojí rychleji.

Dále firma provedla i přímé srovnání s becaplerminem (Regranex[®] od firmy Systagenix – ve formě topického gelu), rekombinantním lidským PDGF, což je zatím jediná biologická léčba dostupná pro léčbu chronických ran. Rány se v tomto případě hojily lépe, než tomu bylo u becaplerminu.

Již proběhla druhá fáze klinického testování, ve kterém byl talaktoferin (ve formě topického gelu) použit k léčbě diabetických neuropatických defektů. Rány se hojily dvakrát rychleji ve srovnání s placebem.

Tyto studie poskytly povzbuzující doklady, že talaktoferin je jedna z nejslibnějších nových sloučenin, která by se dala použít k léčbě diabetické nohy.

Je ovšem nutné provést další testování, a to u obou typů diabetu. Mě zaujal poznatek, že u lidí s diabetem 1. typu, vzniklém na imunologickém podkladě, byla objevena přítomnost autoprotilátek proti laktoferinu. Je proto možné, že podání laktoferinu těmto pacientům může vyvolat autoimunní odpověď a nemusí být bezpečné. (5), (40), (41), (42), (43), (44)

4.3. Další možnosti léčby

4.3.1. Farmakologická léčba

Prostacyklin. Většina studií prokázala, že parenterální podávání iloprostu nebo treprostinilu mírní ischemickou bolest, velikost rány a snižuje četnost amputací.

Obě tyto látky jsou syntetická analoga prostacyklinu. Podávají se ve formě kontinuální subkutánní infuze. Jejich hlavní indikací je léčba primární arteriální hypertenze. (45), (46)

V roce 2005 dle zdroje (5) výrobce nechal patentovat treprostinil (Remodulin®) k použití při léčbě neuropatických diabetických defektů dolních končetin. Nicméně na oficiálních internetových stránkách přípravku (47) se nic takového nedočteme.

Klinickými studiemi bylo zjištěno, že příznivých výsledků může být dosaženo i podáváním heparinů, které zlepšují mikrocirkulaci, a tím i oxygenaci v místě léze.

Bemiparin je nízkomolekulární heparin nové generace s nejkratším řetězcem, což předurčuje jeho příznivý poměr účinnosti a bezpečnosti. Jeho aplikace diabetikům s ránou chronicky se nehojící se jeví jako velmi nadějný přístup. Výsledky je však nezbytné prověřit v dalších klinických studiích. Tato indikace není v ČR schválena. (35)

Systémová enzymoterapie (SET), např.: Wobenzym[®], kombinovaná s aplikací ozónu při současném využití magnetostimulačních účinků (přístroj Viofor). (7)

4.3.2. Hyperbarická kyslíková terapie (HBOT)

Je konzervativní metoda léčby defektů, která zlepšuje okysličení tkáně. Principem je vystavení pacienta 100% kyslíku ve speciální tlakové komoře, popř. lokální aplikace 100% kyslíku. Dochází přitom ke zvýšenému obohacení krve a ischemických tkání kyslíkem, což by mělo vést k udržení buněčné integrity a buněčných funkcí. Při léčbě dochází k lepší kontrole nad bakteriemi v defektu díky zvýšené mobilitě leukocytů a jejich schopnosti bakterie zabíjet.

Intermitentní aplikace HBOT zvyšuje expresi VEGF, povzbuzuje tvorbu granulační tkáně díky stimulaci fibroblastů a syntéze kolagenu, redukuje otok, a tím zlepšuje mikrocirkulaci.

Vhodné je použití při léčbě diabetických defektů a stavů, kde byla jako příčina vzniku defektu označena mikrovaskulární ischemie.

Spojení HBOT, která pomáhá vytvářet granulační tkáň, s používáním alogenních kožních derivátů, je teoreticky velmi vhodné. (12), (48)

4.3.3. Estery kyseliny hyaluronové (34)

Hyaff je esterem hyaluronové kyseliny, což je největší součást extracelulární matrix. Jde o polysacharid, který usnadňuje růst a pohyb fibroblastů, avšak je nestálý při aplikaci do tkáně. Pokud je esterifikován, stává se stabilnějším a přijde-li do styku s tkáňovými exsudáty, produkuje hydrofilní gel a ránu kryje. Takto je tkáň kyselinou hyaluronovou obohacena a podporuje granulaci a hojení.

Hyaff je určen především k léčbě neuropatických ulcerací, zvláště u pacientů s ulceracemi hluboko zasahujícími a vytvářejícími dutiny.

K dalším novým technikám léčby patří také systém **Vivoderm Autograft**. Ze zdravé kůže pacienta je odebrán vzorek a keratinocytů jsou kultivovány na membráně tvořené esterem kyseliny hyaluronové. Tento ester i zde funguje jako nosné médium k následné dodávce kultivovaných epidermálních buněk do ran.

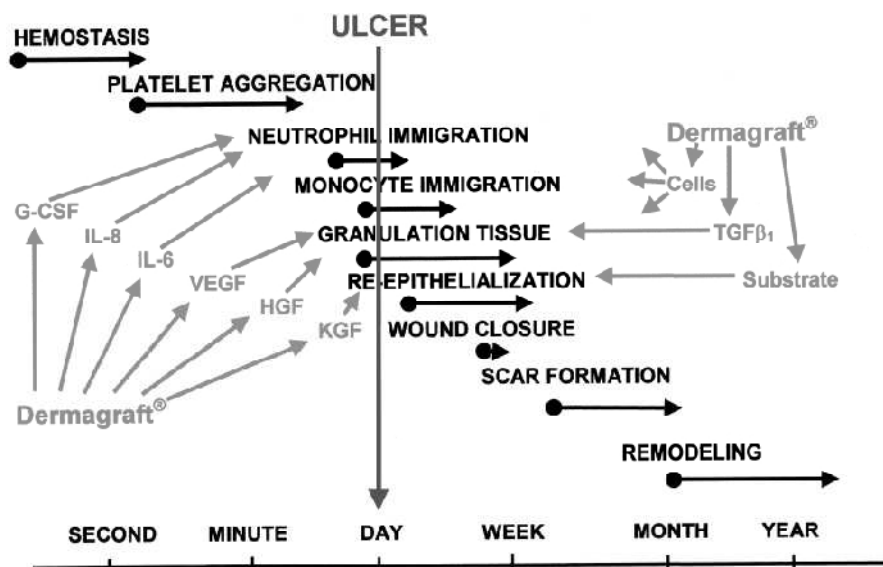
4.3.4. Produkty tkáňového inženýrství (12), (31), (49), (50), (34)

Dermagraft[®] (Advanced Biohealing) – zlepšuje hojení ovlivněním růstových faktorů podporujících angiogenezi, proliferaci fibroblastů, výstavbu ECM a vytváří substrát pro adhezi, migraci a růst keratinocytů.

Můžeme se setkat i s označením TDSBFC (three-dimensional, scaffold-based fibroblast cultures).

Je tvořen živými alogenními fibroblasty, které rostou na resorbovatelné trojrozměrné polyglaktinové síti. Fibroblasty prorůstají přes strukturu sítě, produkují lidský dermální kolagen, růstové faktory a jiné proteiny a nakonec dojde k vlastní produkci dermální matrix. Výsledkem je metabolicky aktivní dermální tkáň se strukturou papilární dermis novorozence. Preparát je rezistentní k tvorbě trhlín. Jde v podstatě o vypěstovanou lidskou dermis.

Mechanismus účinku Dermagraftu[®]



Apligraf[®] (Advanced Biohealing), a **Oasis[®]** (Healthpoint) působí podobným mechanismem jako Dermagraft[®]; Apligraf[®] je tvořen kolagenovým gelem osídleným neonatálními fibroblasty krytými vrstvou keratinocytů.

4.3.5. Kmenové buňky, autologní aplikace kostní dřeně (51), (52), (53)

Jedná se rovněž o nadějně způsoby léčby. Jde o jednu z nejnovějších možností pro léčbu a hojení ran. V běžné praxi se s nimi však zatím neseťkáme.

Kmenové buňky se jeví jako přirozený zdroj pro obnovu poškozené tkáně. Jsou to původní nediferencované buňky, které mají schopnost množit se a zároveň diferencovat v jiné typy buněk podle potřeby organismu. Zdrojem jsou různé tkáně zdravého dospělého organismu (svaly, játra, nervový systém, epidermis, oběhový systém), ale lze separovat i kmenové buňky embryonální a kmenové buňky z pupečnickové krve. Pro léčbu ran je nejvhodnější diferenciace kmenových buněk vlasových folikulů v buňky epidermis.

Tyto metody v současnosti představují jednu z nejprogresivnějších možností využitelných nejen pro léčbu ran.

5. Praktická část

Praktickou část jsme provedli v diabetologické poradně gerontologické a metabolické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové.

5.1. Metodika práce

Náhodně jsme vybrali soubor dvaceti pacientů. Údaje získané z jejich zdravotnických dokumentací jsme použili k vyplnění dotazníku sestaveného Blankou Drtinovou (54), jehož vzor si můžete prohlédnout na následující straně.

Na základě údajů z těchto dotazníků jsme se pro přehlednost pokusili provést stručnou analýzu, zaměřenou především na způsob léčby defektů dolních končetin.

DOTAZNÍK PRO PACIENTY přejato z (54)

pohlaví:	věk:
výška (cm):	váha (kg):
nejvyšší dosažené vzdělání:	současné zaměstnání:
osobní stav: svobodná(ý) - ženatý/vdaná – rozvedená(ý)- vdova/vdovec	

kouření: ano-ne	cigareta-doutník-jiné
kouření od kolika let:	frekvence/den:
alkohol: ano-ne	frekvence/den:
drogy: ano-ne	další návykové látky: ano-ne

RODINNÁ ANAMNÉZA

- výskyt nemocí v rodině, případná příčina úmrtí (věk):

rodiče:	
sourozenci:	
děti:	

OSOBNÍ ANAMNÉZA

A) Dřívější onemocnění

v dětství:	
úrazy a případné následky:	
hospitalizace v nemocnici a operace:	
léky:	

B) Nynější onemocnění

diagnóza:	
celkový stav zdraví:	
jaké první příznaky a kdy:	
specifické příznaky:	
nevysvětlitelné pocení během noci:	ano-ne
úbytek váhy: ano-ne	

VYŠETŘENÍ:

Kůže a kožní adnexa:

<i>patrné známky kožních chorob:</i> ano-ne	<i>vyrážka:</i> ano-ne
<i>suchá kůže:</i> ano-ne	<i>otok:</i> ano-ne
<i>vředy:</i> ano-ne	<i>onychomykóza:</i> ano-ne
<i>neobvyklá ztráta vlasů:</i> ano-ne	<i>porucha růstu nehtů:</i> ano-ne

Hlava:

<i>zrakové obtíže:</i> ano-ne	<i>jaké:</i>
<i>nošení brýlí:</i> ano-ne	<i>dioptrie:</i>
<i>katarakta:</i> ano-ne	<i>glaukom:</i> ano-ne
<i>xanthelasmata palpebrarum:</i> ano-ne	<i>skléry:</i> normální – nažloutlé – žluté

<i>problémy s chrupem:</i> ano-ne	<i>zubní protéza:</i> ano-ne
<i>zubní protéza od:</i>	<i>parodontóza:</i> ano-ne
<i>zápach z úst:</i> ano-ne	<i>časté katarakty HCD:</i> ano-ne
<i>štítná žláza:</i> struma: ano-ne	<i>funkce:</i> normální – hypotyreóza - hypertyreóza

Respirační a kardiovaskulární systém:

TK:	tepová frekvence:
dušnost: ano - ne	klidová-námahová-záchvatovitá
bolesti na hrudi: ano - ne	cyanóza: ano – ne
bušení srdce: ano-ne	palpitace: ano-ne
otoky DK: ano-ne	křečové žíly: ano-ne
jiné obtíže:	

Gastrointestinální trakt:

chuť (vztah) k jídlu:	frekvence:
žloutenka: ano-ne	stolice: normální-zácpa-průjem
zažívací obtíže: pálení žáhy – říhání – regurgitace - nadýmání (meteorismus) – nauzea- zvracení -jiné	

Urogenitální trakt:

poruchy močení: ano-ne	pálení při močení: ano-ne
záněty ledvin nebo moč. cest dříve: ano-ne	uroliitiáza: ano-ne
pohlavní choroby: ano-ne	
první menstruace:	pravidelná-nepravidelná
hormonální antikoncepce: ano-ne	počet těhotenství:
průběh těhotenství:	potrat: ano-ne
menopauza (od kolika let):	

Pohybový aparát:

svalová slabost: ano-ne	křeče: ano-ne
bolesti, otoky kloubů: ano-ne	ztuhlost kloubů: ano-ne
deformity: ano-ne	ischemizace DK: ano-ne
polyneuropatie: ano-ne	Syndrom diabetické nohy: ano-ne

Ostatní:

anémie: ano-ne	krvácivé projevy: ano-ne
trombotické stavy: ano-ne	
snášení tepla/chladu: ano-ne	deprese: ano-ne
žízeň (polydipsie):	kolik litrů denně:
polyurie:	nadměrné pocení: ano-ne
alergie: ano-ne	alergen:

Léky: (jak dlouho léčen DM)

LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:

Sacharidový metabolismus:	
glykemie	
glykovaný hemoglobin	
inzulín	
C-peptid	
oGTT	

Lipidový metabolismus:	
Cholesterol celkový	
HDL-cholesterol	
LDL-cholesterol	
Triacylglyceroly	
Index aterogenity	

5.2. Výsledky

Shrnutí anamnestických údajů pacientů

	Počet pacientů	Procentuální zastoupení
Muži	14	70
Ženy	6	30
Obezita	17	85
Kouření	3	15
DM II	20	100
Špatná kompenzace diabetu	10	50
Opakující se defekty	7	35
Další rozvinuté komplikace DM (kromě defektů dolních končetin)	10	50
Nespolupracující pacient	7	35
Léky potenciálně zhoršující kompenzaci DM	3	15
	<i>Způsob léčby diabetu</i>	
Inzulín	9	45
PAD	7	35
Inzulín + PAD	3	15
Pouze na dietě	1	5

	Počet pacientů	Procentuální zastoupení
<i>Věk</i>		
40 - 50	1	5
51 - 60	3	15
61 - 70	7	35
71 - 80	4	20
81 - 90	4	20
90 a více	1	5
<i>Délka trvání DM</i>		
Pod 10 let	3	15
10 - 20	3	15
21 - 30	2	10
30 a více	2	10
Nezjištěno	10	50

Způsoby léčby

Léčba	Počet pacientů	Procentuální zastoupení
<i>Lokální léčba</i>		
Nugel	5	25
Inadine	11	55
Hyiodine	19	95
Granuflex	6	30
Betadine	4	20
Braunovidon mast	1	5
Chitoskin	1	5
Atrauman	1	5
Permafoam	2	10
Flamigel	1	5
Tegaderm	1	5
Aquacel Ag	2	10
Balsamum Višněvski	1	5
Tender wet	1	5
Sorbalgon	2	10
<i>Ostatní způsoby léčby</i>		
PTA	5	25
ATB	9	45
Amputace	6	30

Tyto fotografie z archivu podiatrické ambulance gerontologické a metabolické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové mají za úkol ukázat čtyři různé typy defektů. V závislosti na typu defektu byl pro každého pacienta vybrán vhodný způsob léčby. Ten zde dále nepopisujeme.



Na fotografiích vidíme jen nohy, ale vždy musíme mít na mysli, že nelčíme pouze nohy. Léčíme diabetika!

6. Diskuse

Průběh hojení chronických ran u diabetiků je u každého pacienta jiný, a závisí na mnoha různých faktorech včetně zdravotního stavu (viz teoretická část této práce), a proto i léčba syndromu diabetické nohy musí být přísně individuální.

Přesto jsme se pokusili o stručné statistické shrnutí informací získaných z našeho minisouboru dvaceti pacientů. Je pro nás příjemně překvapující, že údaje, zjištěné na souboru, který považujeme pro dobře udělanou statistiku za příliš malý, se od těch literárních významně neliší.

Ve výsledcích jsme si potvrdili, že výskyt syndromu diabetické nohy je častější u pacientů s DM II (v našem případě je to dokonce 100%), u pacientů vyššího věku (80% pacientů je starších šedesáti let) a u dlouhodobě trvajících diabetu (z deseti pacientů, u kterých jsme znali dobu trvání diabetu, mělo 7 diagnostikováno diabetes před deseti a více lety).

Polovina pacientů má špatně kompenzovaný diabetes a polovina má další rozvinuté komplikace diabetu – díky teoretické části už víme, že oba tyto faktory zvyšují riziko vzniku defektu.

Z přehledu rovněž vyplývá, že podstatná část defektů se opakuje (35%) a že pacienti často nejsou dostatečně compliantní (rovněž 35%). Compliance pacienta je zde ovšem velmi důležitá, proto 7 necompliantních pacientů z dvaceti považujeme za vysoký počet.

Dále je patrné, že pacienti s DM II nedodržují zdravý životní styl, 85% našich pacientů je obézních (s obezitou samozřejmě souvisí i vznik diabetu II). Ke kouření se přiznali pouze tři.

Protože jsme farmaceuti a zajímá nás i ostatní farmakoterapie, nesmíme opomenout pacienty, užívající léky potenciálně zhoršující kompenzaci diabetu. Jedná o tři pacienty z našeho souboru. Všichni jsou v seniorském věku, mají dekompenzovaný diabetes a užívají thiazidová diuretika.

Ze souhrnu způsobů léčby vyplývá, že se jedná o léčbu kombinovanou, s převahou lokální léčby pomocí různých druhů krytí. Krytí i způsob léčby je vybírán individuálně, podle charakteru defektu a zdravotního stavu pacienta.

Na základě tabulky můžeme pouze konstatovat, že mezi nejčastěji použitá krytí patřila Hyiodine, Inadine a Granuflex, a že 30% pacientů muselo podstoupit amputaci.

S léčbou syndromu diabetické nohy pomocí molekulárních cílů či jiných nadějných způsobů hojení ran, uvedených v kapitole Další možnosti léčby, se v běžné praxi zatím bohužel nesetkáme.

7. Závěr

Syndrom diabetické nohy je jednou z nejzávažnějších komplikací diabetu a je hlavní příčinou amputací. Výrazně ovlivňuje morbiditu i mortalitu nemocných diabetem a je nejčastější příčinou hospitalizace diabetiků

Náklady na léčbu v ČR za jeden den činí 1600 – 2800 Kč, celkové náklady na léčbu nemocných s projevy syndromu diabetické nohy představují 12-15% výdajů na zdravotnictví. Jedná se tudíž i o závažný socioekonomický problém.

Přestože nové způsoby léčby jsou perspektivní a účinné, v běžné praxi se s nimi v České republice zatím nesetkáme, protože jsou finančně nákladné a tudíž pro většinu pacientů nedostupné.

Hlavní těžiště léčby tvoří lokální terapie s použitím různých druhů krytí. Léčba chronických defektů však není jen záležitostí lokální terapie. K úspěšnému terapeutickému efektu je nutný celkový náhled. Nejdůležitější ze všeho je ovšem vzniku diabetické nohy předcházet, proto edukace pacientů patří na první místo a nesmíme na ni zapomínat.

Vzhledem k tomu, že počet diabetiků v populaci narůstá, hledání účinné a hlavně finančně dostupné léčby syndromu diabetické nohy, je stále velmi aktuálním tématem.

8. Seznam zkratek použitých v textu

AGEs	Advanced Glycosylation End Products
atb	antibiotikum
CGRP	calcitonin gene-related peptide
CMV	cytomegalovirus
DM	diabetes mellitus
ECM	extracelulární matrix
ecNOS	endoteliální konstitutivní syntáza oxidu dusnatého
EGF	epidermální růstový faktor
GAG	glykosaminoglykan
GM-CSF	faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů
GSH	glutathion
HbA1	glykovaný hemoglobin
HBOT	hyperbarická kyslíková terapie
HIF	transkripční faktor indukovaný hypoxií
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSV	herpes simplex virus
CHRS	cerebrohepatorenální syndrom
IGF	inzuline-like growth factor
ICHs	ischemická choroba srdeční
IL-8	interleukin-8
iNOS	indukovatelná syntáza oxidu dusnatého
LAMA3 gen	gen pro laminin A3
LM	laminin
MCP-1	monocytární chemotaktický protein-1
MMPs	metaloproteinázy
NEP	neutrální endopeptidáza
NGF	nervový růstový faktor
NO	oxid dusnatý
NOS	syntáza oxidu dusnatého
NT-3	neurotrofin-3

OH•	hydroxylový radikál
PDGF	platelet-derived growth factor
PTA	perkutánní transluminální angioplastika
ROS	reaktivní kyslíkové látky
TGF	transformující růstový faktor
TIMPs	tkáňové inhibitory metaloproteináz
TNF	tumor necrosis factor
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
WHO	Světová zdravotnická organizace

9. Literatura

1. **Pospíšilová, Alena.** Doporučené léčebné postupy: Česká společnost pro léčbu rány. *Web Česká společnost pro léčbu rány.* [Online] [Citace: 20. únor 2010.] <http://www.cslr.cz/download/hojeni-ran-standard.pdf>.
2. **Stryja, Jan.** *Repetitorium hojení ran.* Semily : GEUM, s. r. o., 2008. ISBN 978-80-86256-60-3.
3. **Řehák, František.** Doporučené postupy pro praktické lékaře- Ošetření a převaz rány. *Web ČLS-JEP.* [Online] [Citace: 1. březen 2010.] <http://www.cls.cz/dp>.
4. Chronické rány. *Web Hojení - Ran.cz.* [Online] MeDitorial+. [Citace: 3. březen 2010.] <http://www.hojeni-ran.cz/chronicke-rany>.
5. **Pradhan, Leena, a další.** Molecular Targets for Promoting Wound Healing in Diabetes. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery.* 2007, 1.
6. **Hartmann.** *Kompendium ran a jejich ošetřování.* Veverská Bítýška : HARTMANN - Rico a.s., 1999. ISBN 3-929870-18-5.
7. **Bureš, Ivo.** *Léčba rány (příloha periodika Florence, číslo 5, ročník II, 2006).* Care. Praha : Galén, 2006. ISBN 80-7262-413-X.
8. Fáze hojení. *Web Hojení - Ran.cz.* [Online] MeDitorial+. [Citace: 3. březen 2010.] <http://www.hojeni-ran.cz/faze-hojeni>.
9. Hojení ran. *Web Hojení - Ran.cz.* [Online] MeDitorial+. [Citace: 3. březen 2010.] <http://www.hojeni-ran.cz/hojeni-ran>.
10. **Karetová, Debora.** Noha v ohrožení (přednáška). *Setkání řešitelů projektu MOET ICHDK .* Tábor : Česká angologická společnost a Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK, 2009.
11. *Chronický vřed dolní končetiny - Doporučený léčebný a diagnostický postup pro všeobecné praktické lékaře.* **Karen, Igor a Švestková, Sabina.** Praha : CDP - PL, 2007.
12. **Tošenovský, Patrik a Zálešák, Bohumil.** *Trofické defekty dolních končetin - Diagnostika a léčba.* Praha : Galén , 2007. ISBN 978-80-7262-439-3.
13. **Česká diabetologická společnost.** Standardy: Česká diabetologická společnost. *Web Česká diabetologická společnost.* [Online] [Citace: 20. únor 2010.] <http://www.diab.cz/modules/Standardy/dianoaha.pdf>.
14. **Rybka, Jaroslav.** *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění (Diagnostické a léčebné postupy).* místo neznámé : Grada Publishing, a.s., 2007. stránky 163, 164, 166. ISBN: 978-80-247-1671-8.

15. **Slezák, V., a další.** Septická diabetická noha - Moderní algoritmus léčby. XXXV. *Angiologické dny (přednáška v rámci této akce)*. Praha : Česká angiologická společnost, 2010.
16. **Dvořák, Josef.** Doporučené postupy pro praktické lékaře - Diabetická gangréna. *Web ČLS-JEP*. [Online] [Citace: 1. březen 2010.] <http://www.cls.cz/dp>.
17. **Broulíková, Alena.** Cévní komplikace u osob s diabetes mellitus. *Postgraduální medicína. Angiologie - Vybrané kapitoly z tepenné, žilní, lymfatické a mikrocirkulační problematiky*, 1/2010, 1.
18. **Olerud, John E.** Models for diabetic wound healing and healing into percutaneous devices. *EBSCO Host Web*. [Online] [Citace: 5. březen 2010.] <http://web.ebscohost.com/ehost/results?vid=27&hid=105&sid=577f6faa-5eb2-4d42-a838-189fdcc7e575%40sessionmgr112&bquery=%28models+for+diabetic+wound+healing%29&bdata=JmRiPW5aCZ0eXBIPtAmc2l0ZT1laG9zdC1saXZl>.
19. **Pitřhová, Pavlína a Kvapil, Milan.** Interní medicína pro praxi: Solen - lékařské časopisy, kongresy, semináře. *Web Solen - lékařské časopisy, kongresy, semináře*. [Online] Solen medical education, 2. listopad 2005. [Citace: 7. prosinec 2009.] <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2005/11/02.pdf>.
20. *Prostředky v léčbě defektů diabetické nohy.* **Voráčková, L. a Malý, J.** Mikulov : XI. Symposium KLF René Macha, Diabetes mellitus - Racionální terapie u komplikací diabetes mellitus, 2009.
21. **Haluzík, M.** Prevence komplikací diabetu. *XI. Sympozium klinické farmacie René Macha na téma: Diabetes mellitus. Racionální terapie u komplikací diabetes mellitus*. Mikulov : Pořadatel: Česká farmaceutická společnost ČLS JEP, Sekce klinické farmacie, 2009.
22. **Pitřha, Jan.** Specifika aterosklerózy končetinových tepen. Jsou rizikové faktory ischemické choroby dolních končetin odlišné od ostatních tepenných řečišť? *Postgraduální medicína. Angiologie - Vybrané kapitoly z tepenné, žilní, lymfatické a mikrocirkulační problematiky*, 1/2010, 1.
23. **Blakytny, Robert a Jude, Edward B.** The International Journal of Lower Extremity Wounds: Altered Molecular Mechanisms of Diabetic Foot Ulcers. *Web Sagepublications*. [Online] [Citace: 12. červen 2009.] <http://ijl.sagepub.com/cgi/content/abstract/8/2/95>. 10.1177/1534734609337151.
24. **Blakytny, R. a Jude, E.** The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *EBSCO Host Web*. [Online] [Citace: 5. březen 2010.] <http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=20&hid=105&sid=577f6faa-5eb2-4d42-a838-189fdcc7e575%40sessionmgr112>.

25. **Kalavi, Khodabardi et al.** Diabetes foot ulcers: A novel treatment strategy. *EBSCO Host Web*. [Online] [Citace: 5. březen 2010.] <http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=39&hid=105&sid=577f6faa-5eb2-4d42-a838-189fdcc7e575%40sessionmgr112>.
26. **Resl, Vladimír.** *Hojení chronických ran*. Praha : Grada Publishing, 1997. ISBN 80-7169-239-5.
27. **Gottrup, F.** Trends in Surgical Wound Healing. [Online] [Citace: 2. březen 2010.] <http://www.fimnet.fi/sjs/articles/SJS32008-220.pdf>.
28. **Svačina, Štěpán et al.** *Cévní komplikace diabetu, Edice SYMPOSIUM, svazek desátý*. Praha : Galén, 2005. ISBN 80-7262-335-4.
29. **Sladká, Jaroslava.** VIII. kongres o mezioborové spolupráci při léčbě ran a kožních defektů. *Zdravotnické noviny*. 7/2010.
30. **Hofírek, I., a další.** Timely Implementation of PTA in Diabetic Patients with Defects in the Leg. XXXV. *Angiologické dny (přednáška v rámci této akce)*. Praha : Česká angiologická společnost, 2010.
31. **Suzuki, Kazu.** Key Insights On Advanced Wound Care Treatments. *Web PodiatryToday*. [Online] HMP Communications. [Citace: 8. březen 2010.] <http://www.podiatrytoday.com/key-insights-on-advanced-wound-care-treatments>.
32. **Bureš, Ivo.** Management léčby rány pomocí moderních terapeutických obvazů. *Sestra č. 4*. Mimořádná příloha - Hojení ran, duben 2003.
33. **Wicke, Corinna et al.** Aging influences wound healing in patients with chronic lower extremity wounds treated in a specialized wound care center. *EBSCO Host Web*. [Online] [Citace: 5. březen 2010.] <http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=35&hid=105&sid=577f6faa-5eb2-4d42-a838-189fdcc7e575%40sessionmgr112>.
34. **Tošenovský, Patrik a Edmonds, Michael E.** *Moderní léčba syndromu diabetické nohy*. Semily : Galén, 2004. ISBN 80-7262-261-7.
35. **Rullan, M., Cerdá, L. a Frontera, G.** Bemiparin v léčbě chronických vředů na noze u nemocných s diabetes mellitus. *Farmakoterapie*. Bemiparin Update 8, 1/2010.
36. [Online] [Citace: 2. březen 2010.] <http://chemistry.umeche.maine.edu/CHY431/Conformation3.html>.
37. [Online] [Citace: 1. březen 2010.] <http://www.scielo.br/img/revistas/jbchs/v17n8/19f1.gif>.
38. [Online] [Citace: 8. březen 2010.] <http://www.woundsresearch.com/files/wounds/imagecache/normal/photos/engelmayer1.jpg>.

39. **Takayama, Yoshiharu a Takezawa, Toshiaki.** Lactoferrin promotes collagen gel contractile activity of fibroblasts mediated by lipoprotein receptors. *EBSCO Host Web*. [Online] [Citace: 5. březen 2010.]
<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=24&hid=105&sid=577f6faa-5eb2-4d42-a838-189fdcc7e575%40sessionmgr112>.
40. **Engelmayer, J.** Properties and Application of Recombinant Human Lactoferrin to Enhance Healing of Diabetic Wounds. *Web Wounds*. [Online] HMP Communications. [Citace: 8. březen 2010.]
<http://www.woundsresearch.com/article/2042>.
41. [Online] [Citace: 8. březen 2010.] <http://www.agennix.com/>.
42. **Norrby, Klas.** Human Apo-Lactoferrin Enhances Angiogenesis Mediated by Vascular Endothelial Growth Factor A in vivo. *EBSCO Host Web*. [Online] [Citace: 5. březen 2010.]
<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=12&hid=105&sid=577f6faa-5eb2-4d42-a838-189fdcc7e575%40sessionmgr112>.
43. **Systagenix Wound Management.** REGRANEX gel. [Online] 12. březen 2009. [Citace: 8. březen 2010.] <http://www.regranex.com/>.
44. **Taniguchi, Takao et al.** Presence of Autoantibodies to Carbonic Anhidrase II and Lactoferrin in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care, Volume 24, Number 9*. September 2001.
45. **Diamantopoulos, E.** Arteriopathy and diabetes. *Phlebolympology*. Special congress issue - XXIII World Congress of the International Union on Angiology, Vol 16, 2009, ISSN 1286-0107.
46. Mikro - verze AISLP - ČR 2006.1.
47. [Online] [Citace: 11. březen 2010.]
<http://www.remodulin.com/images/pdf/PI.pdf>.
48. **Gordillo, Gayle M et al.** TOPICAL OXYGEN THERAPY INDUCES VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR EXPRESSION AND IMPROVES CLOSURE OF CLINICALLY PRESENTED CHRONIC WOUNDS. *EBSCO Host Web*. [Online] [Citace: 5. březen 2010.]
<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=30&hid=105&sid=577f6faa-5eb2-4d42-a838-189fdcc7e575%40sessionmgr112>.
49. **Mansbridge, Jonathan N. et al.** Growth factors secreted by fibroblasts: role in healing diabetic foot ulcers. *EBSCO Host Web*. [Online] [Citace: 5. březen 2010.]
<http://web.ebscohost.com/ehost/results?vid=3&hid=105&sid=577f6faa-5eb2-4d42-a838-189fdcc7e575%40sessionmgr112&bquery=%28Growth+factors+secreted+by+fibroblasts%3a+role+in+healing+diabetic+foot+ulcers.%29&bdata=JmRiPWE5aCZ0eXB1PTAmc2l0ZT1laG9zdC1saXZl>.

50. **Mansbridge, Jonathan.** Skin tissue engineering. *EBSCO Host Web*. [Online] [Citace: 5. březen 2010.]
<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=29&hid=105&sid=577f6faa-5eb2-4d42-a838-189fdcc7e575%40sessionmgr112>.
51. **Falanga, Vincent.** Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *EBSCO Host Web*. [Online] [Citace: 5. březen 2010.]
<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=16&hid=105&sid=577f6faa-5eb2-4d42-a838-189fdcc7e575%40sessionmgr112>.
52. **Shukla, Vijay K. et al.** Effect of autologous epidermal cell suspension transplantation in chronic nonhealing wounds: a pilot study. *EBSCO Host Web*. [Online] [Citace: 5. březen 2010.]
<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=43&hid=105&sid=577f6faa-5eb2-4d42-a838-189fdcc7e575%40sessionmgr112>.
53. *Léčba a ošetřování ran v praxi (abstrakta) - Kmenové buňky a kožní adnexa.*
Bezdičková, M. Olomouc : SOLEN MEDICAL EDUCATION, 2006. ISBN 80-239-7846-2.
54. **Drtinová, Blanka.** Léčba opakujících se chronických ran u diabetes mellitus II - Diplomová práce. Hradec Králové 2010.