

SYNDROM DIABETICKÉ NOHY ISCHEMICKÉ ETIOLOGIE A EFEKT LÉČBY ALPROSTADILEM

MUDr. Pavlína Piřhová

Interní klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Ischemická choroba periferních tepen znamená snížení prokrvení periferních tkání, způsobené zúžením a uzávěry periferních tepen. U diabetiků se často kombinuje přítomnost postižení periferních tepen s postižením nervů a mikrocirkulace, často se vznikem tkáňového defektu. Poruchu periferního prokrvení lze objektivizovat pomocí prstové fotopletysmografie. Není-li možno zlepšit periferní prokrvení revaskularizačním výkonem, je indikována infúzní léčba prostaglandiny, zejména prostaglandinem E1. V naší studii jsme prokázali efekt léčby alprostadilem na zlepšení parametrů periferního prokrvení.

Klíčová slova: ischemická choroba tepen dolních končetin, syndrom diabetické nohy, prstová fotopletysmografie, alprostadil.

DIABETIC FOOT SYNDROME OF ISCHAEMIC AETIOLOGY AND AN EFFICACY OF ALPROSTADIL TREATMENT

Peripheral arterial disease means decreased perfusion of peripheral tissues caused by narrowing and obstruction of peripheral arteries. Peripheral arterial disorders in diabetic patients are often combined with an affection of nerves and microcirculation, often with an occurrence of tissue defect. Disorders of peripheral circulation can be objectified by means of digital photoplethysmography. When a revascularization is not able to improve peripheral circulation an infusion therapy with prostaglandins, prostaglandin E1 especially, is indicated. We have proved an efficacy of alprostadil treatment on improvement of peripheral circulation parameters in our study.

Key words: peripheral arterial disease, diabetic foot syndrome, digital photoplethysmography, alprostadil.

Úvod

Ischemická choroba periferních tepen je manifestací systémové aterosklerózy a je definována jako snížení prokrvení periferních tkání, způsobené stenotickými změnami a uzávěry v tepnách dolních končetin. Obdobně jako u ostatních syndromů manifestace aterosklerózy i u ischemické choroby periferních tepen se uplatňují rizikové faktory ovlivnitelné (diabetes mellitus, kouření, hypertenze, dyslipidémie) a neovlivnitelné (věk, pohlaví, rodinná anamnéza) (8).

Diabetes mellitus akceleruje aterosklerotický proces, jehož výsledkem je zvýšená incidence periferní, koronární a cerebrovaskulární ischemie. Exaktní patofyziologický vztah diabetes mellitus k rozvoji ischemické choroby periferních tepen je nejasný, roli hraje zřejmě jednak přímý vliv hyperglykémie a oxidativního stresu, jednak zvýšený výskyt hypertenze a dyslipidémie u pacientů s diabetes mellitus. Extrémně zvýšené riziko vývoje ischemické choroby periferních tepen mají pacienti s metabolickým syndromem. (Metabolickým syndromem X bylo Reavenem v roce 1988 poprvé nazváno sdružení inzulinové rezistence s poruchou glukózové tolerance, případně diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenzí, abdominální obezitou, hypertriacylglycerolémií a mnoha dalšími menšími symptomy.) Podle recentních studií se uvádí, že riziko vývoje ischemické choroby periferních tepen je až čtyřnásobně vyšší u diabetiků než u osob bez diabetu (1).

Diabetes mellitus je tedy významným rizikovým faktorem pro vývoj aterosklerotických lézí ve velkých a středně velkých tepnách muskulárního

typu, postižení tepen je u diabetes mellitus často multisegmentální a zasahuje distálně, mnohdy až na pedální a prstové tepny a může poškodit i mikrocirkulaci. To má za následek jen omezené možnosti revaskularizačních výkonů u diabetiků. Difúzní postižení tepen, přítomnost neuropatie, náchylnost k infekcím a zhoršené hojení ran potom vede k vyšší incidenci amputací u diabetiků (7).

Syndrom diabetické nohy je závažnou komplikací diabetes mellitus. Označujeme tak přítomnost tkáňového defektu na noze u diabetika, který zasahuje od kožního povrchu různě hluboko, často až ke kosti. Příčinou těchto destruktivních pochodů je makroangiopatie, diabetická mikroangiopatie a neuropatie, přičemž se tyto mechanismy uplatňují v různé míře a různých kombinacích, nemusí být zastoupeny všechny najednou. Tkáňový defekt na noze vzniká většinou následkem malého traumatu (otlak z těsných bot či ponožek, poranění teplem či chladem, zastřížení při ošetřování nohů), často bývá komplikací infekce (5).

Diagnóza

Vyslovíme-li podezření na přítomnost ischemické choroby periferních tepen na základě anamnestických údajů (klaudikace atd.), provedeme základní fyzikální vyšetření (hmatáme a posloucháme tepenné pulsace v tříslech, hmatáme pulsace v podkolení, na nártách a za kotníky) a provedeme polohovou zkoušku.

K potvrzení diagnózy potom potřebujeme snadný a dobře reprodukovatelný test, např. měření kotníkových tlaků a jejich porovnání s tlakem na paži = ABI (ankle-brachial index). U diabetiků

však přítomnost kalcifikací v medii tepen činí tepny nestlačitelnými a není možné kotníkové tlaky změřit. Zde je potom výhodnější hodnocení prstových tlaků (kalcifikace v prstových tepnách bývají méně časté) a jejich porovnání s tlakem na paži = TBI (toe-brachial index). Hodnoty ABI pod 0,9 a hodnoty TBI pod 0,69 svědčí pro přítomnost ischemické choroby tepen dolních končetin. Hodnoty prstových tlaků mohou být také přínosem pro zhodnocení šance na zhojení tkáňového defektu – TBI více než 0,3 svědčí o dostačujícím nutritivním zásobení pro zhojení menší rány (bez postižení šlach a kostí). Velmi výhodné je také sledování kotníkových či prstových tlaků z hlediska úspěšnosti intervenční léčby (po úspěšné angioplastice stoupne ABI o více než 0,15 oproti hodnotě před výkonem) nebo naopak progresu choroby (pokles ABI o více než 0,15) (4).

Nejběžnější metodou užívanou k měření kotníkových tlaků je Continuous Wave Doppler (CW Doppler) = „tužkový“ Doppler. Prstové tlaky lze rovněž měřit pomocí prstové fotopletysmografie. Fotopletysmografie používá emitör, vysílající infračervené světlo do tkáně. Část světla se vrátí zpět a je analyzováno. Množství vráceného světla závisí na obsahu krve v mikrocirkulaci (2). Při užití prstové fotopletysmografie lze také analyzovat tvar křivky, např. pomocí meziraménkového indexu dle Olivy (viz obrázek 1) a podle jeho hodnoty usuzovat na kvalitu periferního prokrvení. Meziraménkovou vzdálenost měříme standardně v 1/3 výšky od vrcholu pulsové křivky, jako spojnicí mezi vzestupným a sestupným raménkem pulsové vlny. Délku meziraménkové vzdálenosti dělíme délkou základny pulsové vlny, čímž učiníme tuto hodnotu

frekvenčně nezávislou. Hodnoty meziraménkového indexu do 0,285 signalizují normální průchodnost periferního tepenného řečiště, hodnoty vyšší svědčí pro obliterační změny v tepenném řečišti dolních končetin, a to tím závažnější, čím jsou hodnoty meziraménkového indexu vyšší. Hodnota meziraménkového indexu vyšší než 0,39 signalizuje přítomnost funkčně významných obliterací v tepenném řečišti dolních končetin (3).

V diagnostickém postupu lze s výhodou použít i další neinvazivní metody vyšetření cévního zásobení dolních končetin, jako jsou duplexní sonografické metody či test na pohyblivém chodníku.

Léčba pacienta se syndromem diabetické nohy ischemické etiologie

Zjistíme-li u pacienta se syndromem diabetické nohy významné postižení cévního zásobení, je

nutné pokusit se o jeho zlepšení. Na prvním místě stojí radiologicko - angiologické intervenční metody, např. perkutánní transluminální angioplastika (PTA) a cévně chirurgické revaskularizační výkony včetně periferních by-passů, zasahujících až na pedální tepny. Nezbytnou součástí léčby je odlehčení končetiny, nekrektomie a débridement rány, lokální péče o defekt včetně výběru vhodného obvazového materiálu, antibiotická léčba při přítomnosti infekce a ovlivnění rizikových faktorů – korekce glykemií, krevního tlaku, lipidů, zákaz kouření apod. Velmi často používaným, ale také velmi diskutovaným způsobem léčby je použití vazodilatačních látek. (8)

Jednou z možností tam, kde nelze již cévní rekonstrukci či intervenci provést nebo tato již selhala, je podání infúzní léčby s prostaglandiny, zejména prostaglandinem E1-alprostadilem. Al-

prostadil působí vazodilatačně na hladkou svalovinu arterií, inhibuje adhezi a agregaci krevních destiček, omezuje syntézu tromboxanu, inhibuje aktivaci leukocytů, stabilizuje endoteliální funkci, vede k novotvorbě kolaterál a zlepšuje kapacitu stávajících kolaterál, má pozitivní vliv na rheologické vlastnosti krve a zvyšuje využití kyslíku a glukózy, což vede ke zlepšení metabolismu periferních buněk. Kromě toho alprostadil blokuje proliferaci hladkých svalových buněk a snižuje nahromadění lipidů v cévní stěně. Lze tedy říci, že má pozitivní účinek i na progresi základního onemocnění (6).

Účinek alprostadilu u pacientů se syndromem diabetické nohy ischemické etiologie

Cílem naší práce bylo sledovat účinek léčby alprostadilem na parametry prokrvení u pacientů se syndromem diabetické nohy s postižením tepen dolních končetin. Naš soubor tvořilo 13 pacientů (5 žen a 8 mužů) s diabetes mellitus 2. typu, u kterých bylo prokázáno těžké postižení tepen dolních končetin bez možnosti zlepšit prokrvení revaskularizační léčbou. Průměrný věk pacientů byl $68,6 \pm 10,0$ let, průměrný body mass index BMI $29,2 \pm 2,8$, průměrné hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA1c $7,5 \pm 1,0\%$ (dle kalibrace platné do konce roku 2003). Z dalších parametrů – hodnoty celkového cholesterolu byly $5,0 \pm 1,3$ mmol/l, HDL-cholesterolu $1,3 \pm 0,3$ mmol/l, LDL-cholesterolu $3,0 \pm 0,8$ mmol/l, triglyceridů $2,5 \pm 2,1$ mmol/l. Jedenáct pacientů bylo léčeno hypolipidemickými preparáty, osm statiny, tři pacienti užívali fibráty.

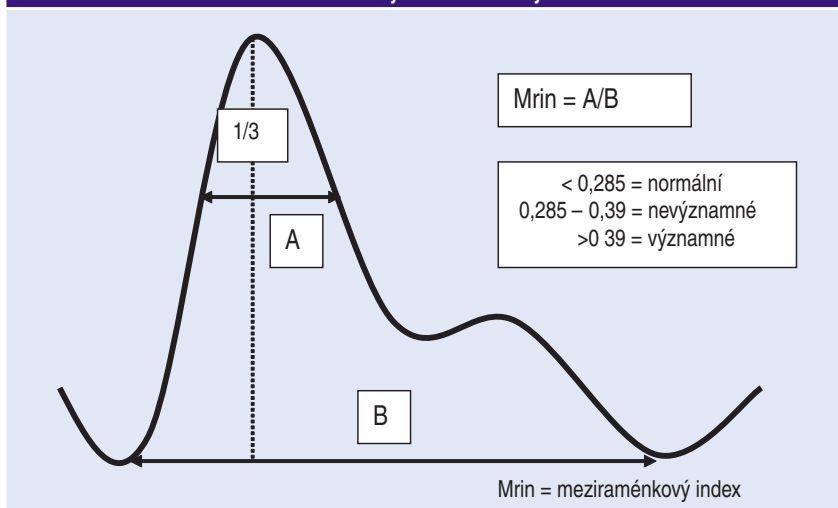
Pacienti z tohoto souboru byli léčeni sérií infúzí se 60 µg alprostadilu denně po dobu 10 dnů. Všichni pacienti měli defekt na noze, před zahájením léčby bylo přítomno celkem 23 defektů.

Metodou prstové fotopletysmografie byl hodnocen poměr mezi tlaky na palci nohy a paži TBI (toe – brachial index) a meziraménkový index dle Olivy. Tyto hodnoty byly stanoveny před léčbou, 1 den a 6 týdnů po skončení infúzní léčby alprostadilem.

Bezprostředně (tj. 1 den) po léčbě došlo k významnému zvýšení TBI a významnému zúžení meziraménkového indexu, které přetrvávalo i 6 týdnů po ukončení léčby (viz tabulka 1 a obrázek 2). Hodnoty svědčící pro kritickou ischemii (TBI méně než 0,3) byly před léčbou přítomny u 11 (42,3%), 1 den po skončení léčby u 6 (23,1%) a po 6 týdnech po skončení léčby u 7 (26,9%) končetin. Všechny tyto změny byly statisticky významné. Po 6 týdnech po skončení léčby (tj. průměrně 8 týdnů od zahájení léčby) bylo zhojeno 15 (65,3%) defektů.

Prokázali jsme, že podávání infúzí s alprostadilem významně zlepšilo parametry prokrvení dolních končetin bezprostředně po léčbě a tento účinek byl patrný i po 6 týdnech od ukončení léčby. Počet končetin s tlakovými parametry kritické ischemie se snížil téměř na polovinu. Současné

Obrázek 1. Pulsová vlna a meziraménkový index dle Olivy

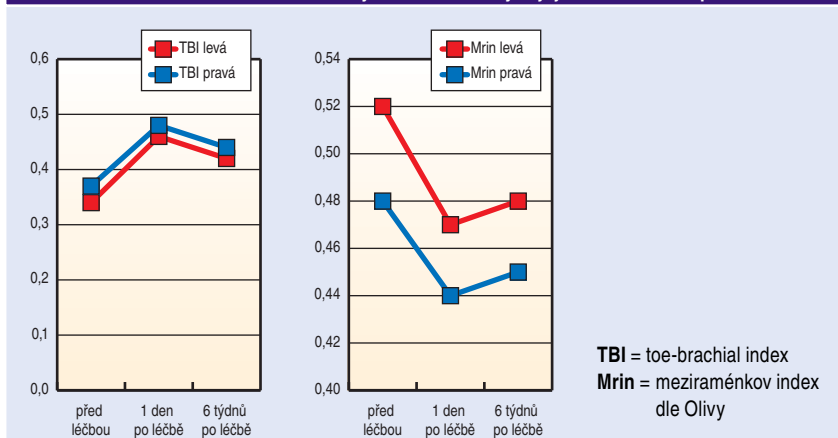


Tabulka 1. Účinek terapie alprostadilem na ukazatele prokrvení dolních končetin

	Před léčbou	1 den po léčbě	6 týdnů po léčbě
TBI pravá DK	0,37 ± 0,19	0,48 ± 0,22***	0,44 ± 0,20**
TBI levá DK	0,34 ± 0,20	0,46 ± 0,24***	0,42 ± 0,21***
Meziraménkový index pravé DK	0,48 ± 0,07	0,44 ± 0,06***	0,45 ± 0,06***
Meziraménkový index levé DK	0,52 ± 0,09	0,47 ± 0,09***	0,48 ± 0,08**

TBI – poměr mezi tlaky na palci nohy a paži, DK – dolní končetiny, *** p<0.001, ** p<0.01

Obrázek 2. TBI index a meziraménkový index dle Olivy a jejich ovlivnění alprostadilem



Obrázek 3. Defekt před léčbou



Obrázek 3. Defekt po léčbě



jsme pozorovali zhojení defektů u velké části pacientů se syndromem diabetické nohy (obrázek 3 a 4).

Závěr

Syndrom diabetické nohy s významným postižením tepenného zásobení je závažnou situací. Na prvním místě je nutné pokusit se o zlepšení prokrvení radiologicko-angiologickou intervenční metodou či cévně-chirurgickým výkonem. Není-li toto možné, nabízí se možnost infúzní léčby s alprostadilem. Podání infúzí s alprostadilem vede ke zlepšení periferního prokrvení, tj. nezbytné podmínky pro hojení tkáňového defektu.

Literatura

1. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997; 2: 221–226.
2. Hurley JJ, Jung M, Woods JJ, Hershey FB Noninvasive vascular testing: basis, application and role in evaluating diabetic peripheral arterial disease. In: Bosket JH, Pfeiffer MA *The Diabetic Foot*, Mosby, St. Louis, U.S.A, 2001: 355–373.
3. Oliva, I. Netradiční způsob hodnocení výsledků perkutánní tepenné angioplastiky na dolních končetinách. *Vnitřní lékařství*, 1997; 43, 7: 425–427.
4. Ramsey DE, Mankey DA, Sumner DS. Toe blood pressure: a valuable adjunct to ankle pressure measurement for assessing peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Surg* 1983; 24: 43–48.
5. Staněk F. Diabetes mellitus a ischemická choroba tepen dolních končetin. In: Karetová D, Staněk F. *Angiologie pro praxi*, Maxdorf, 2001: 89–95.
6. The ICAI study group. Prostanoids for chronic critical leg ischemia: a randomized, controlled, openlabel trial with prostaglandin E1. *Ann Intern Med* 1999; 130: 412–421.
7. Tierney S, Fennessy F, Hayes DB. Secondary prevention of peripheral vascular disease. *Br Med J* 2000; 320: 1262–1265.
8. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) Working Group. Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg* 2000, 31: 1–296.