



## Lékařský med ničí bakterie rezistentní na antibiotika a předchází amputacím u diabetiků s infikovanými vředy: Prospektivní případové studie

Harikrishna K.R. Nair<sup>1</sup>, Nektarios Tativilis<sup>2</sup>, Ivana Pospíšilová<sup>3</sup>, Jana Kučerová<sup>4</sup> a Niels A.J. Cremers<sup>5,\*</sup>

- 1 Jednotka péče o rány, Oddělení interní medicíny, 50586, Nemocnice Kuala Lumpur, Kuala Lumpur 50586, Malajsie, [hulk25@hotmail.com](mailto:hulk25@hotmail.com)
  - 2 Praktičtí lékaři Xanthi, 67100 Xanthi, Řecko, [nektart@yahoo.com](mailto:nektart@yahoo.com)
  - 3 Nemocnice Na Pleši (Nemocnice Na Pleši s.r.o.), Komplexní rehabilitační centrum, 26204 Nová Ves pod Pleší, Česká republika; [pospasilova@naplesi.cz](mailto:pospasilova@naplesi.cz)
  - 4 Nemocnice Na Pleši (Nemocnice Na Pleši s.r.o.), Chirurgická klinika, 26204 Nová Ves pod Pleší, Česká republika, [fastkucerka@seznam.cz](mailto:fastkucerka@seznam.cz)
  - 5 Triticum Exploitatie BV, 6222 Maastricht, Nizozemsko
- \*Korespondence: [niels@mesitran.com](mailto:niels@mesitran.com), Tel.: +31-(0)43-325-1773

**Přijato: 7. července 2020; Schváleno: 17. srpna 2020; Publikováno: 19. srpna 2020**

**Abstrakt:** U diabetických vředů existuje riziko, že se stanou chronickými a infikují se, protože diabetici mají omezené vaskulární struktury, kyslík i nutriční příjem. Takové rány mohou způsobovat bolest, zápach, funkční problémy a mohou vést k amputaci. Současný vzrůst rezistence na antibiotika vyžaduje doplňkové terapie. Lékařský med představuje díky svým antimikrobiálním a hojivým vlastnostem atraktivní možnost. Naším cílem je ukázat výhody lékařského medu u infikovaných diabetických vředů. Představíme šest pacientů s infikovanými diabetickými vředy, z nichž u některých se vyskytovalo riziko (další) amputace. Předchozí léčba antibiotiky, krytím s obsahem stříbra a kyseliny alginové, chirurgické uzavření rány a larvální terapie byly neúčinné, a proto se přistoupilo k aplikaci lékařského medu. Léčba lékařským medem obvykle během několika dní omezila zápach a během 2-3 dní dostala infekci pod kontrolu. Lékařský med dále podpořil hojení urychlením tvorby granulační tkáně, angiogeneze a re-epitelizace, zmírněním zánětu a oxidačního stresu a poskytováním živin. Urychlilo se tak hojení ran a zlepšila se kvalita života pacienta. Lékařský med je bezpečný a nákladově efektivní v léčbě komplikovaných diabetických ran s infekcí (rezistentní na antibiotika) a rizikem amputace. Lékařský med představuje slibnou alternativní nebo doplňkovou léčbu k nahrazení antibiotik v léčbě lokálně infikovaných ran.

**Klíčová slova:** diabetické vředy, rezistence na antibiotika, infekce, lékařský med, doplňkové terapie

### 1. Úvod

V několika minulých desetiletích silně vzrostla prevalence diabetu mellitus [1]. V roce 2000 byla jeho prevalence odhadována na 171 milionů a v roce 2017 vzrostla na 451 milionů [1,2]. Druhé číslo už překročilo odhady z roku 2004, podle kterých mělo být v roce 2030 zasaženo 336 milionů lidí [2]. Nedávné odhady předpovídají prevalenci 693 milionů do roku 2045 [1]. Komorbidit u DM závažně ohrožují život a mohou přispět k vyšším nákladům na zdravotní péči a vyšší míře mortality [3]. Běžnou komplikací je diabetická noha, při čemž u jedné čtvrtiny diabetiků se vyskytne jednou nebo vícekrát za život. Podle definice je diabetická noha „infekce, ulcerace nebo destrukce tkáně na noze spojená s neuropatií a/nebo ischemickou chorobou dolních končetin u osoby, u které se vyskytuje (vyskytoval) diabetes mellitus“ [4]. Pokud není správně léčena, diabetická noha může vést k bolesti, zápachu, funkčním problémům a nakonec k amputaci. Zvláště u diabetiků hrozí riziko, že vředy se stanou chronickými a infikují se, protože diabetici mají omezené vaskulární struktury, což limituje přísun kyslíku a živin a transport leukocytů, které jsou nutné pro hojení

rány. Pacienti s DM navíc často trpí neuropatií, to znamená, že nedokáží cítit bolest a jasně zaznamenat ránu, což vede k nedostatečné péči a zhoršení poranění. Diabetická noha předchází 84 % všech amputací dolních končetin souvisejících s diabetem, protože je často kontaminována přetrvávající infekcí [5]. Silný lékový marketing, kompetence zdravotnického personálu a compliance pacientů jsou faktory, které přispívají k nárůstu antimikrobiální rezistence. Současná vlna rezistence na antibiotika zhoršuje globální výsledky přetrvávání patogenu v infikovaných ranách. Nové terapie fungující nezávisle na profilech rezistence jsou nedoceníitelné. Lékařský med naštěstí může vytvořit slibnou doplňkovou terapii, která si může získat ve zdravotnictví oblibu.

Díky svému širokospektrému antimikrobiálnímu a hojivému účinku je med v léčbě ran používán již od starověku [6]. Med byl nahrazen antibiotiky, ale s rezistencí na antibiotika se med začal znovu používat [7]. Bezpečnost a účinnost medu pro klinické použití je zajištěna dodržováním přísných norem. Lékařský med nesmí být kontaminován například herbicidy, pesticidy, těžkými kovy a dormantními endosporami. Musí být organického původu a sterilizován gama zářením, dále musí splňovat normy a požadavky na kvalitu, zpracování a skladování, aby byla zajištěna jeho bezpečnost [8,9]. Lékařský med disponuje mnoha fyzikálními a chemickými vlastnostmi, díky kterým má antimikrobiální a hojivé účinky.

Lékařský med sestává z více než 200 různých složek, z nichž podstatnou většinu tvoří voda (17-18 %) a karbohydráty (80 %) jako glukóza, fruktóza a sacharóza. Složení bohaté na cukr má hygroskopické vlastnosti, díky kterým pohlcuje vlhkost z okolního prostředí. Tento proces vede k dehydrataci přítomných mikroorganismů, díky které jsou zranitelnější. Díky kyselému pH lékařského medu je pro bakterie ještě těžší přežít. Uvolnění antimikrobiálního peroxidu vodíku následně zničí většinu mikroorganismů včetně těch rezistentních na antibiotika. Peroxid vodíku tvoří enzym glukózo-oxidázy, který do medu přidávají včely, a katalyzuje za přítomnosti vody a kyslíku glukózu do kyseliny glukonové a peroxidu vodíku ( $C_6H_{12}O_6 + H_2O + O_2 \rightarrow$  glukozová oxidáza  $\rightarrow C_6H_{12}O_7 + H_2O_2$ ). Navíc další molekuly přítomné v lékařském medu mají také přímý antimikrobiální účinek, například fenolové sloučeniny, flavonoidy, methylglyoxal a včelí defensin-1 [6]. Vzhledem k tomu, že antimikrobiální činnost lékařského medu se zakládá na různých mechanismech, mikroorganismy si na něj nedokáží vytvořit rezistenci [10]. Je zajímavé, že chytré přípravky z medu mají přidané doplňky jako vitamin C a E, které posilují antimikrobiální účinek čistého medu [11-13]. Lékařský med snižuje bakteriální zátěž a dále vytvořením fyzické bariéry, pokud je aplikován do rány, zabraňuje vniku nových patogenů. Společně tak lékařský med nabízí v léčbě lokálně infikovaných ran účinnou alternativu k antibiotikům.

Vedle antimikrobiálního účinku má lékařský med také silné hojivé účinky [7,14]. Podporuje hojení dodáním vlhkosti a poskytnutím regenerativního prostředí v ráně, je protizánětlivý a antioxidační, stimuluje autolytické čištění rány, angiogenezi a re-epitalizaci [7,14-17]. Navíc zlepšuje kvalitu života mírněním bolesti, minimalizací jizev a zbavením zápachu z rány [7,18].

I přes všechny tyto přínosy se využití lékařského medu omezuje na pozdější linie léčby, protože lékaři mají bohužel tendenci držet se konvenčních terapií, jako je jodovaný povidon a antibiotika. Proto je naším cílem zvýšit povědomí o lékařském medu jako alternativním antimikrobiálním chemoterapeutiku a představit případové studie infikovaných diabetických vředů léčených lékařským medem. U většiny případů byly dříve použity jiné terapie včetně antibiotik. Použití lékařského medu v dřívějších liniích léčby může podpořit hojení a zabránit exacerbací poranění a možné následné amputaci. Tyto případové studie ukazují účinnost lékařského medu proti infekcím rezistentním na antibiotika a jednoduchost aplikace, která bude výhodou pro pacienty i zdravotní systém.

## 2. Výsledky

### 2.1 Příklad 1

78letý obézní pacient mužského pohlaví s žilní nedostatečností a diabetem druhého typu, typů, který nedodrží diabetickou dietu a byl přijat do nemocnice s infikovanou diabetickou nohou. Rána byla dříve léčena různými terapiemi včetně sulfadiazinu stříbrného, kolagenu (Promogran), parafínové gázy (Jelonet), kalcium alginátového krytí (Algisite), enzymových produktů (Fibrolan) a silikonu (Mepilex) bez adekvátní odpovědi. V ráně byla prokázána infekce bakterií *Pseudomonas aeruginosa* a *Streptococci* rezistentními na ciprofloxacin (Obrázek 1a, den 0). Na začátku léčby lékařským medem byly nohy oteklé a rána bolestivá. O několik dní později zmizel zápach a infekce ustoupila během čtyř týdnů. Za stejnou dobu postupně zmizely bolest, otok a zánětlivý výpotek. Granulace tkáně byla znatelná po čtyřech týdnech a rána se zcela zahojila po 52 týdnech léčby lékařským medem (Obrázek 1b, týden 49). Celkové náklady na léčbu produktem L-Mesitran byly 159 euro (4 x 50 g Soft a 2 x 10 ks Net).



(a)



(b)

**Obrázek 1:** Příklad 1: (a) rána na začátku léčby lékařským medem (den 0); (b) zcela zahojená rána po 49 týdnech léčby lékařským medem.

### 2.2 Příklad 2

63letý obézní pacient mužského pohlaví s diabetem druhého typu přijatý na kliniku s diabetickou nohou s rizikem amputace další části pravé nohy. Jeden prst byl dříve amputován v důsledku nehojící se diabetické nohy. Současná rána byla minimálně 1 cm hluboká a produkovala silný zápach. Pacient byl hospitalizován po dobu čtyř týdnů a zhubl 50 kg. Předchozí léčba zahrnovala chirurgické vyčištění rány, léčbu larvami a systémovými antibiotiky, které nebyly účinné po dobu 1,5 měsíce, poté byla zahájena léčba lékařským medem (Obrázek 2a). Rána byla infikována bakterií *Pseudomonas aeruginosa*. Do dvou dnů od zahájení léčby zmizel zápach, infekce ustoupila do jednoho týdne. Granulace tkáně byla patrná po čtyřech týdnech a rána se zcela zahojila po 32 týdnech léčby lékařským medem (Obrázek 2b). Celkové náklady na léčbu produktem L-Mesitran byly 381 euro (11 x 50 g Ointment a 28 x 20 g Soft).



(a)



(b)

**Obrázek 2:** Příklad 2: (a) rána týden po zahájení léčby lékařským medem; (b) zcela zahojená rána po 24 týdnech léčby lékařským medem.

### 2.3 Příklad 3

64letý pacient mužského pohlaví s diabetem druhého typu byl přijat na kliniku s diabetickým vředem na pravé noze. Rána byla dříve neúspěšně léčena larvami po dobu 15 dní, poté byla zahájena léčba lékařským medem. Rána měla rozměry 7 x 3 cm po amputaci čtvrtého a pátého prstu, byla bolestivá, začervenala a produkovala exsudát a zápach

(Obrázek 3, den 0). Rána byla napadena polymikrobiální infekcí (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Finnegoldia magna* a *Bacteroides thetaiotaomicron*) rezistentní na ampicilin a penicilin. Zápach zmizel po jednom týdnu od zahájení léčby a infekce ustoupila během tří týdnů. Po třech týdnech byla patrná granulace tkáně a velikost rány se zmenšila na 6,5 x 2,5 cm (Obrázek 3b). Po šesti týdnech hojení pokročilo a velikost rány byla 5 x 1,5 cm a zcela se zahojila po deseti týdnech léčby lékařským medem (Obrázek 3c, týden 9). Celkové náklady na léčbu produktem L-Mesitran byly 71 euro (1 x 50 g Ointment a 7 ks Hydro; 1 x 15 g Soft a 4 ks Tulle).



**Obrázek 3:** Příklad 3: (a) rána na začátku léčby lékařským medem (den 0); (b) pokračující hojení se zdravou granulační tkání po třech týdnech léčby lékařským medem; (c) hojení v pokročilém stádiu po devíti týdnech léčby lékařským medem.

#### 2.4 Příklad 4

52letý pacient mužského pohlaví s diabetem mellitus druhého typu přijatý na kliniku s několika ranami na levé noze. Jeden diabetický vřed 3 x 3 cm a jedna rána po amputaci malíčku před třemi měsíci. Pacient nedodržel režim medikace a péči o ránu, přestože hrozilo riziko další amputace. Po dobu tří měsíců probíhala neúčinná léčba produkty pro hojení ran včetně hydrogelu (Intrasite), stříbrného krytí (acticoat, Aqacel Ag), Na-Cl gelu (Hypergel), alginátového krytí (Kaltostat), IODOSORB prášku, metrinadozolu (Flygyl) a papainu. Rány byly infikovány multirezistentní bakterií *Pseudomonas aeruginosa* (rezistence na piperacilin/tazobactam a amoxicilin). Zápach zmizel po několika dnech od zahájení léčby lékařským medem, infekce ustoupila do tří týdnů. Granulace tkáně byla patrná po třech týdnech a po pěti týdnech se velikost diabetického vředu zmenšila na 1,5 x 1,5 cm, tj. o 50 % (obrázek 4b). Hojení rány pokračovalo a bylo patrné po 11 týdnech terapie lékařským medem, přestože pacient nedodržel léčebný režim (Obrázek 4c). Celkové náklady na léčbu produktem L-Mesitran byly 13 euro (1 x 50 g Ointment).



**Obrázek 4:** Příklad 4: (a) rána na začátku léčby lékařským medem (den 0); (b) vyřešení infekce a jasná progresse hojení rány po pěti týdnech léčby; (c) hojení v pokročilém stádiu po 11 týdnech léčby lékařským medem.

#### 2.5 Příklad 5

45letá pacientka s diabetem mellitus druhého typu přijatá na kliniku s několika ranami na prstech levé nohy. Vzhledem k závažnosti ran hrozila amputace. Předchozí léčba zahrnovala hydrogel (Intrasite), alginát (Kaltostat), filmové krytí (Melolin) a parafínovou gázu (Jelonet), všechny bez úspěchu. Rány byly infikovány multirezistentním streptokokem (ampicilin a tetracyklin) a bakterií *E.coli* (Obrázek 5a) a hnisaly. Zápach zmizel po několika dnech od zahájení léčby lékařským medem. Po devíti dnech bylo poškození prstu natolik závažné, že amputace jeho horní části s gangrénou byla bohužel nevyhnutelná (Obrázek 5b). Po třech týdnech léčby lékařským medem infekce ustoupila a byla patrná granulace tkáně (Obrázek 5c) a rána se zcela zahojila po šesti týdnech (Obrázek 5d). Celkové náklady na léčbu produktem L-Mesitran byly 13 euro (1 x 50 g Ointment).



**Obrázek 5:** Příklad 5: (a) rána při zahájení léčby lékařským medem (den 0); (b) prst s gangrénou musel být devátý den léčby amputován; (c) hojení rány v pokročilé fázi po třech týdnech léčby lékařským medem; (d) uzavření rány po šesti týdnech léčby lékařským medem.

## 2.6 Příklad 6

80letá obézní pacientka s diabetem mellitus druhého typu přijatá na kliniku s několika vředy na chodidlech a nohou doprovázených otokem dolních končetin. Rány byly dříve léčeny po dobu 15 dní jodovaným povidonem (Betadin), neomycin sulfátem (Pulvo 47) a bez krytí, ale neúspěšně. Rány byly infikovány bakterií *Staphylococcus aureus* rezistentním na methicilin a následně léčeny lékařským medem (Obrázek 6a, den 0). Zápach zmizel po několika dnech od zahájení léčby lékařským medem (den 0), po dvou týdnech ustoupila infekce a u nekrotické tkáně došlo k autolytickému debridementu (Obrázek 6b, den 12). Během třetího týdne se v ráně objevila zdravá granulační tkáň. Po jednom měsíci se otok a velikost rány zřetelně zmenšily (Obrázek 6c). Po sedmi týdnech léčby lékařským medem se diabetické vředy zcela zahojily (Obrázek 6d). Lékařský med zabránil možné amputaci a zlepšil kvalitu života pacientky. Celkové náklady na léčbu produktem L-Mesitran byly 121 euro (4 x 50 g Ointment a 14 ks Net; 1 x 50 g Soft a 7 ks Tulle).



(a)



(b)



**Obrázek 6:** Příklad 6: (a) rána na začátku léčby lékařským medem (den 0); (b) Léčba lékařským medem vedla 12. den k autolytickému debridementu nekrotické tkáně; (c) po jednom měsíci ustoupil otok a hojení rány pokročilo; (d) kompletní zhojení rány po sedmi týdnech léčby lékařským medem.

Klíčová pozorování z prezentovaných případů shrnuje Tabulka 1. V průměru ustoupila infekce při léčbě lékařským medem po 2,6 týdne. Zdravá granulační tkáň se vytvořila v průměru za 3,5 týdne. Faktory jako noncompliance, komorbidity a úbytek váhy mohly ovlivnit průběh hojení u případu 3, 4 a 5. Časem se všechny rány včetně u těchto tří případů zahojily a ve všech případech bylo možné se vyhnout amputaci.

**Tabulka 1.** Průběh hojení v jednotlivých případech včetně času do úplného zhojení, času do zmírnění zánětu a ustoupení infekce.

| Případ          | 1        | 2        | 3        | 4        | 5       | 6       |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|
| Infekce         | 4 týdny  | 1 týden  | 3 týdny  | 3 týdny  | 3 týdny | 2 týdny |
| Granulace       | 4 týdny  | 4 týdny  | 3 týdny  | 3 týdny  | 3 týdny | 3 týdny |
| Zhojení         | 52 týdnů | 32 týdnů | 10 týdnů | 12 týdnů | 6 týdnů | 7 týdnů |
| Riziko amputace |          | Ano      | Ano      | Ano      | Ano     |         |

### 3. Diskuze

Diabetičtí pacienti s ranami v pokročilém stádiu jako v těchto případech se o sebe obvykle nestarají a mají špatné hygienické návyky. Navíc trpí dalšími komorbiditami, jako je obezita, omezený krevní oběh, ateroskleróza, neuropatie a špatná výživa, což zpomaluje hojení, takže jsou ještě náchylnější k infekcím. Vzhledem k těmto komorbiditám necítí tito pacienti zpočátku bolest. Pokud si rány nevšimnou, ty se zhorší a infikují, především při nedostatečné hygieně, například chůzi naboso ve špinavé koupelně, při nedostatečném nebo žádném úklidu a při nepečování o ránu. Pravidelné návštěvy pedikúry mohou předcházet vzniku ran. Pokud se však rány objeví, lékařský med může představovat účinnou léčbu a mělo by se o něm uvažovat častěji v první linii.

Jak bylo prezentováno v případových studiích, zatímco předchozí léčby byly u diabetických vředů neúčinné, aplikace lékařského medu urychlila hojení. Během několika dní se neutralizoval zápach a během několika týdnů ustoupily zánět i infekce včetně těch rezistentních na antibiotika. Lékařský med disponuje několika antimikrobiálními mechanismy, které jsou velmi účinné v boji proti infekci, a proto musí být zvážen jako doplňková léčba k antibiotikům, především proto, že vůči lékařskému medu nevznikne rezistence. Kromě antimikrobiální aktivity lékařský med také urychluje hojení. V těchto případech lékařský med jasně přispěl k autolytickému debridementu, který vedl k rychlé eliminaci staré kůže a v následujících týdnech ke vzniku zdravé granulační tkáně. Vzhledem k dalším patologiím se hojení pohybovalo v rozmezí 1,5-8 měsíců.

Chronické rány se mohou kvůli probíhající infekci nebo chronickému zánětu či oxidačnímu stresu v lůžku rány zastavit v zánětlivé fázi. Lékařský med může díky svým protizánětlivým a antioxidačním účinkům způsobit změnu v mikroprostředí rány vymýcením bakteriální zátěže a změnou fyziologie rány. Navíc lékařský med pojímá vlhké prostředí rány, má nízké pH a moduluje úroveň kyslíku, osmotický tlak a činnost proteázy, takže nehojící se rány se najednou začnou hojit.

Otok, pozorovaný v případech 1 a 6, může zvyšovat tlak na ránu, často působí bolest a snižuje kvalitu života pacientů. Infikované rány typicky vytváří velké množství exsudátu, jedná se tedy o mokré rány. Lékařský med sestává z 80 % z cukrů (glukóza, fruktóza a sacharóza), které mají hygroskopické vlastnosti, vytahují vlhkost z okolního prostředí. Napomáhá tak z ran vytáhnout mizu a vyčistit je, stimuluje autolytický debridement odstraňující nekrotickou tkáň a kůži a zmírňuje otok, jak je vidět na případech 1 a 2. Osmotická činnost lékařského medu může vést ke zvýšené produkci exsudátu, který je občas možné zaznamenat při výměně krytí, a to především na začátku léčby lékařským medem, kdy se mění prostředí rány.

Žilní nedostatečnost omezí transport leukocytů a výživu místa rány, které jsou nutné k boji proti infekci a hojení. Lékařský med nahradí svou antimikrobiální činností práci leukocytů a může posloužit jako důležitý zdroj výživy nutný pro proliferaci a migraci epitelových buněk během procesu re-epitalizace [19,20].

Účinnost a bezpečnost lékařského medu v léčbě diabetických vředů na noze byla předmětem mnoha zkoumání. Observační studie ukázaly, že lékařský med může být bezpečně používán [21]. Makhdoom a kol. pozorovali vynikající výsledky s přírodním medem u 14 diabetických ran, postižení těchto pacientů se minimalizovalo snížením počtu

amputací chodidla nebo nohy [22]. Rozsáhlejší studie 172 diabetických pacientů také ukázalo, že použití medu výrazně snížilo počet amputací a zlepšilo hojení rány u diabetických vředů na noze [23]. Moghazy a kol. zjistili, že komerční luční med představuje v rozvíjejících se zemích klinický a nákladově efektivní krytí pro diabetické rány [24]. V systematickém přezkoumání a meta-analýze Wang a kol. zkrátila léčba lékařským medem dobu debridementu, hojení rány a zlikvidování bakterií a zvýšila míru zhojení rány a zlikvidování bakterií během 1-2 týdnů používání [25]. Existuje mnoho přípravků z lékařského medu a vzhledem k tomu, že se jedná o přírodní látku, mají různé antimikrobiální a hojivé účinky.

Přímá srovnávací studie in vitro produktu L-Mesitran Soft a Medihoney proti několika kmenům (rezistentních na antibiotika) stafylokoků a patogenů *Pseudomonas* ukázala, že L-Mesitran měl větší antimikrobiální účinek i přesto, že obsahoval poloviční koncentraci medu [11]. To mohlo být způsobeno rozdílem v druhu medu, protože mezi jednotlivými typy může být až stonásobný rozdíl v antimikrobiálním účinku [26], nebo suplementy přidávanými k L-Mesitran Soft [11]. Další studie prokázaly, že L-Mesitran Soft má silnější antimikrobiální účinek než čistý med, což podporuje tvrzení, že suplementy přidávané do složení, například vitaminy C a E, zvyšují antimikrobiální účinek [11-13].

Diabetické vředy negativně ovlivňují kvalitu života pacientů. Nepříjemně zapáchají, což může omezovat sociální kontakty, navíc může z rány vytékat velké množství tekutiny, která špiní oblečení a vyžaduje speciální péči, nebo mohou být takové rány, s otokem i bez, nesnesitelné. Lékařský med všechny tyto problémy zmírní alepší kvalitu života pacientů s (infikovanou) diabetickou nohou. Lékařský med nabízí alternativní zdroj výživy pro bakterie, které místo katabolizování zapáchající tkáně a proteinů začnou konzumovat glukózu bez zápachu, což ho následně zmírní. Vysoký obsah cukru v lékařském medu absorbuje mízní tekutinu a exsudát z tkáně do krytí. Tento proces společně s protizánětlivým účinkem lékařského medu následně zmírní otok a bolest. Diabetičtí pacienti s ranami v pokročilém stádiu jako v těchto případech se o sebe obvykle nestarají a mají špatné hygienické návyky. Navíc trpí dalšími komorbiditami, jako je obezita, omezený krevní oběh, ateroskleróza, neuropatie a špatná výživa, což zpomaluje hojení, takže jsou ještě náchylnější k infekcím. Kvůli neuropatii necítí tyto pacienti zpočátku bolest. Pravidelné návštěvy pedikúry mohou předcházet vzniku ran. Pokud se však rány objeví, lékařský med může představovat účinnou léčbu. Souhlasíme s předchozími závěry, že lékařský med díky svému antimikrobiální účinku zkracující dobu hojení ran a snižující počet amputací, tím pádem i náklady, je nákladově efektivní léčba diabetických vředů [22-25]. Například náklady na hospitalizaci pacientů s diabetickou nohou vyžadující amputaci se ve Spojených státech pohybují mezi 12 851 až 16 267 dolary [27]. Snižováním počtu chronických ran se nejen sníží náklady na péči a společenské náklady, ale podstatně selepší také kvalita života pacientů [27,28].

V těchto případových studiích se produkty jednoduše aplikovaly a pro pacienty představovaly jedinečný komfort. Lékařský med zamezuje přilnutí nově vytvořené granulační tkáně do krytí rány a po odstranění tkáň znovu neotevře, a proto je možné krytí bezbolestně vyměnit. Vysoký obsah cukru neovlivnil hladinu glukózy v krvi pacientů.

#### **4. Materiál a metody**

Diabetické vředy byly léčeny jedním nebo více přípravky z lékařského medu z produktové řady L-Mesitran (Soft, Ointment, Net, Tulle nebo Hydro vyráběné Triticum Exploitatie BV, Maastricht, Nizozemsko).

##### *4.1 Subjekty a terapeutické zákroky*

V souladu s multicentrickým přístupem jsme vybrali šest pacientů s infikovanými diabetickými vředy, z nichž pět bylo kolonizováno bakterií rezistentní na antibiotika. U tří pacientů dříve proběhla amputace a ve čtyřech případech hrozilo riziko (další) amputace. Řada předchozích terapií včetně antibiotik, stříbrného a alginátového krytí, chirurgického uzavření rány a larvální terapie byla neúčinná. Následně bylo přikročeno k terapii lékařským medem v monoterapii a to ve všech případech kromě jednoho, kdy podání systémových antibiotik nařizovaly předpisy nemocnice. Rány byly vyčištěny podle protokolu daného pracoviště. Dočasně byla aplikována kompresní terapie u případu 1 a 6, dokud neustoupil otok, a pouze jednomu pacientovi (případ 1) byla podána medikace (lisinopril, 20 mg/den) ke snížení krevního tlaku. Pacientům bylo doporučeno nezatěžovat diabetickou nohu, aby se minimalizovala bolest, např. používáním holí při chůzi. Rozhodnutí použít L-Mesitran záviselo na ráně, pacientovi a zkušenosti personálu. Produkty byly aplikovány podle pokynů výrobce a překryty vhodným sekundárním krytím. Krytí se měnilo v nemocnici, případně pacienti dostali jasné instrukce, jak krytí vyměnit doma. Přehled protokolu léčby je uveden v Tabulce 2. Pravidelně se

pořizovala fotodokumentace ran, aby se sledoval a prokázal pokrok v hojení. Všem pacientům byly podávány léky na diabetes a nepřetržitě byla sledována hladina glukózy. Nebyl pozorován žádný vliv produktu L-Mesitran na hladinu glukózy.

**Tabulka 2:** Přehled léčby ran u každého případu a příslušný produkt z řady L-Mesitran. Ointment, lanolinová mast s 48 % lékařského medu; Soft, gel na rány s 40 % lékařského medu; Net, hydrokoloidní obklad ze síťoviny obsahující 20 % lékařského medu; Hydro, hydrogelové krytí obsahující 30 % lékařského medu.

| Případ | Počáteční 1. krytí | Počáteční 2. krytí      | Délka aplikace a režim krytí  | Změna 1. krytí | Změna 2. krytí             | Délka aplikace a režim krytí                    |
|--------|--------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------|----------------------------|---|
| 1      | Soft a Net         | Sterilní absorpční gáza | 4 týdny, výměna denně         | Soft           | Sterilní absorpční gáza    | 48 týdnů, výměna denně po každotýdenní aplikaci |
| 2      | Ointment a Net     | Sterilní absorpční gáza | 2 týdny, výměna dvakrát denně | Soft           | Sterilní absorpční gáza    | 6 měsíců, výměna denně                          |
| 3      | Ointment a Hydro   | Fixační gáza            | 7 týdnů, výměna denně         | Soft a Tulle   | Sterilní absorpční gáza    | 3 týdny, výměna denně                           |
| 4      | Ointment           | Filmové krytí           | 2 týdny, výměna denně         | Ointment       | Alginátové a filmové krytí | 10 týdnů, výměna denně                          |
| 5      | Ointment           | Filmové krytí           | 6 týdnů, výměna denně         | Soft a Tulle   | Sterilní absorpční gáza    | 3 týdny, výměna denně                           |
| 6      | Ointment a Net     | Sterilní absorpční gáza | 3 týdny, výměna denně         | Soft a Tulle   | Sterilní absorpční gáza    | 3 týdny, výměna denně                           |

Pacienti byli o studii informováni a všichni podepsali informovaný souhlas k účasti ve studii a publikaci dat. Byly dodrženy principy Helsinské deklarace Světové lékařské asociace.

#### 4.2 O přípravcích na hojení ran L-Mesitran

L-Mesitran byl první produkt na bázi lékařského medu, který v roce 2002 získal jak schválení Amerického úřadu pro kontrolu léčiv a potravin (FDA), tak CE značku [29]. Tou dobou se v odborné literatuře začaly objevovat zmínky o dobrém antimikrobiálním účinku medu a jeho možné efektivitě v hojení ran [7,30,31]. L-Mesitran vyrábí širokou škálu přípravků na hojení ran na bázi medu, které je možné použít na různé typy poranění. L-Mesitran Ointment a L-Mesitran Soft jsou krém a gel, v tomto pořadí. Obecně je Ointment o něco hustší a obsahuje o něco vyšší množství lékařského medu (48 % a 40 % u L-Mesitran Soft), proto se Soft lépe aplikuje do hlubších ran. Pro pokročilé hojení ran jsou určeny produkty L-Mesitran Net, L-Mesitran Tulle, L-Mesitran Hydro/Border/Active a L-Mesitran Foam nedávno uvedený na trh. V některých zde uvedených případech se produkty L-Mesitran kombinovaly. L-Mesitran Net je hydrogel, který obsahuje 20 % lékařského medu a je možné ho použít na středně až velmi hnisající rány. Může však sloužit také jako kontaktní vrstva, která dobře drží na místě, a v případě potřeby je možné ho u hlubších ran, které vyžadují sekundární krytí, kombinovat s L-Mesitran Ointment nebo L-Mesitran Soft. L-Mesitran Tulle je syntetická sterilní gáza napuštěná L-Mesitran Soft a může se použít na různé typy ran, například na povrchové rány, ale vzhledem ke své přilnavosti je možné ho jednoduše aplikovat i na hlubší rány. L-Mesitran Hydro, Border a Active jsou hydrogely a liší se pouze velikostí a ohraničením. Všechny obsahují 30 % lékařského medu a dokáží absorbovat a zapouzdřit tekutinu asi desetinásobku své váhy, a proto mohou být použity u hnisajících ran. Navíc jsou díky svému okamžitému chladivému účinku ideální v léčbě popálenin. Nejnovější produkt L-Mesitran Foam je vysoce absorpční pěnové krytí napuštěné L-Mesitran Soft indikované u velmi hnisavých ran.



Polyuretanová pěna vytváří tlumící vrstvu, která chrání ránu před mechanickým tlakem a odvádí tekutinu, zatímco vrstva L-Mesitran Soft bojuje s infekcí a optimalizuje hojení rány.

## 5. Závěry

Vzhledem k nárůstu prevalence diabetu a komplikací souvisejících s diabetickými vředy i vyšší rezistencí na antibiotika je nezbytné hledat nové možnosti léčby ran. Lékařský med představuje účinnou strategii v boji s (na antibiotika rezistentní) infekcí a slibné alternativní chemoterapeutikum bez rizika vzniku rezistence. Lékařský med se jednoduše aplikuje v nemocnici i doma a bylo prokázáno, že se jedná o bezpečnou a nákladově efektivní léčbu chronických diabetických vředů. Lékařský med likviduje infekci a urychluje hojení rány, a představuje tak slibnou strategii v první linii léčby diabetických vředů i dalších typů ran.

**Příspěvní autorů:** H.K.R.N., N.T., I.P. a J.K. zodpovídali za použití lékařského medu a považovali ho za nejlepší možnou léčbu ve zde uvedených případech. H.K.R.N., N.T., I.P. a J.K. prováděli léčbu a shromáždili data. H.K.R.N., N.T., I.P. a J.K. napsali případové zprávy. N.A.J.C. poskytl zdarma produkty z lékařského medu a pomohl napsat zdůvodnění a popsat mechanismy lékařského medu. H.K.R.N., N.T., I.P., J.K. a N.A.J.C. napsali a revidovali článek. Všichni autoři si článek přečetli a souhlasili s jeho publikovanou verzí.

**Financování:** Výzkum nebyl hrazen z externích zdrojů.

**Střet zájmů:** Harikrishna K.R. Nair, Nektarios Tatavilis, Ivana Pospíšilová a Jana Kučerová jsou nezávislí specialisté na hojení ran a neoznámili žádný střet zájmů. Niels A.J. Cremers je zaměstnancem společnosti Triticum. Společnost Triticum zdarma poskytla přípravky na bázi lékařského medu L-Mesitran použitých v této studii. Neexistuje žádný jiný střet zájmů. Niels A.J. Cremers se nepodílel na návrhu, léčbě ani prezentaci výsledků.

## Reference

1. Cho, N.H.; Shaw, J.E.; Karuranga, S.; Huang, Y.; da Rocha Fernandes, J.D.; Ohlrogge, A.W.; Malanda, B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018, *138*, 271–281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Wild, S.; Roglic, G.; Green, A.; Sicree, R.; King, H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, *27*, 1047–1053. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Baena-Diez, J.M.; Penafiel, J.; Subirana, I.; Ramos, R.; Elosua, R.; Marin-Ibanez, A.; Guembe, M.J.; Rigo, F.; Tormo-Diaz, M.J.; Moreno-Iribas, C.; et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes Care* 2016, *39*, 1987–1995. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. van Netten, J.J.; Bus, S.A.; Apelqvist, J.; Lipsky, B.A.; Hinchliffe, R.J.; Game, F.; Rayman, G.; Lazzarini, P.A.; Forsythe, R.O.; Peters, E.J.G.; et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res. Rev.* 2020, *36* (Suppl. S1), e3268. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Brem, H.; Tomic-Canic, M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J. Clin. Investig.* 2007, *117*, 1219–1222. [[CrossRef](#)]
6. Smaropoulos, E.; Cremers, N.A.J. Treating severe wounds in pediatrics with medical grade honey: A case series. *Clin. Case Rep.* 2020, *8*, 469–476. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Molan, P.C. Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers – theory and practice. *Ostomy Wound Manage.* 2002, *48*, 28–40.
8. Hermanns, R.; Mateescu, C.; Thrasivoulou, A.; Tananaki, C.; Wagener, F.A.; Cremers, N.A. Defining the standards for medical grade honey. *J. Apic. Res.* 2020, *59*, 125–135. [[CrossRef](#)]
9. Postmes, T.; van den Bogaard, A.E.; Hazen, M. Honey for wounds, ulcers, and skin graft preservation. *Lancet* 1993, *341*, 756–757. [[CrossRef](#)]
10. Maddocks, S.E.; Jenkins, R.E. Honey: A sweet solution to the growing problem of antimicrobial resistance? *Future Microbiol.* 2013, *8*, 1419–1429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Cremers, N.; Belas, A.; Santos Costa, S.; Couto, I.; de Rooster, H.; Pomba, C. In vitro antimicrobial efficacy of two medical grade honey formulations against common high-risk meticillin-resistant staphylococci and *Pseudomonas* spp. pathogens. *Vet. Dermatol.* 2020, *31*, 90–96. [[CrossRef](#)]
12. Hermanns, R.; Cremers, N.A.J.; Leeming, J.P.; van der Werf, E.T. Sweet Relief: Determining the Antimicrobial Activity of Medical Grade Honey Against Vaginal Isolates of *Candida albicans*. *J. Fungi (Basel)* 2019, *5*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Oliveira, A.M.P.; Devesa, J.S.P.; Hill, P.B. In vitro efficacy of a honey-based gel against canine clinical isolates of *Staphylococcus pseudintermedius* and *Malassezia pachydermatis*. *Vet. Dermatol.* 2018, *29*, 180–e165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Saikaly, S.K.; Khachemoune, A. Honey and Wound Healing: An Update. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017, *18*, 237–251. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

15. Gottrup, F. Oxygen in wound healing and infection. *World J. Surg.* 2004, 28, 312–315. [[CrossRef](#)]
16. Rossiter, K.; Cooper, A.J.; Voegeli, D.; Lwaleed, B.A. Honey promotes angiogenic activity in the rat aortic ring assay. *J. Wound Care* 2010, 19, 440, 442–446. [[CrossRef](#)]
17. Winter, G.D. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962, 193, 293–294. [[CrossRef](#)]
18. Lukanc, B.; Potokar, T.; Erjavec, V. Complete skin regeneration with medical honey after skin loss on the entire circumference of a leg in a cat. *J. Tissue Viability* 2020. [[CrossRef](#)]
19. Du Toit, D.F.; Page, B.J. An in vitro evaluation of the cell toxicity of honey and silver dressings. *J. Wound Care* 2009, 18, 383–389. [[CrossRef](#)]
20. Smaropoulos, E.; Cremers, N.A. Medical grade honey for the treatment of paediatric abdominal wounds: A case series. *J. Wound Care* 2020, 29, 94–99. [[CrossRef](#)]
21. Kateel, R.; Adhikari, P.; Augustine, A.J.; Ullal, S. Topical honey for the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2016, 24, 130–133. [[CrossRef](#)]
22. Makhdoom, A.; Khan, M.S.; Lagahari, M.A.; Rahopoto, M.Q.; Tahir, S.M.; Siddiqui, K.A. Management of diabetic foot by natural honey. *J. Ayub Med. Coll Abbottabad* 2009, 21, 103–105. [[PubMed](#)]
23. Surahio, A.R.; Khan, A.A.; Farooq, M.; Fatima, I. Role of honey in wound dressing in diabetic foot ulcer. *J. Ayub Med. Coll Abbottabad* 2014, 26, 304–306. [[PubMed](#)]
24. Moghazy, A.M.; Shams, M.E.; Adly, O.A.; Abbas, A.H.; El-Badawy, M.A.; Elsakka, D.M.; Hassan, S.A.; Abdelmohsen, W.S.; Ali, O.S.; Mohamed, B.A. The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010, 89, 276–281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Wang, C.; Guo, M.; Zhang, N.; Wang, G. Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2019, 34, 123–131. [[CrossRef](#)]
26. Mandal, M.D.; Mandal, S. Honey: Its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2011, 1, 154–160. [[CrossRef](#)]
27. Olsson, M.; Jarbrink, K.; Divakar, U.; Bajpai, R.; Upton, Z.; Schmidtchen, A.; Car, J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair Regen.* 2019, 27, 114–125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Jarbrink, K.; Ni, G.; Sonnergren, H.; Schmidtchen, A.; Pang, C.; Bajpai, R.; Car, J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A protocol for a systematic review. *Syst. Rev.* 2017, 6, 15. [[CrossRef](#)]
29. Zbucheá, A. Honey, Food and Medicine: Scientific Rationale and Practical Efficiency in External Administration of Medicinal Honey for Wound Healing. *J. Agric. Sci. Technol. B* 2017, 7, 206–219. [[CrossRef](#)]
30. Moore, O.A.; Smith, L.A.; Campbell, F.; Seers, K.; McQuay, H.J.; Moore, R.A. Systematic review of the use of honey as a wound dressing. *BMC Complement. Altern Med.* 2001, 1, 2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Lusby, P.E.; Coombes, A.; Wilkinson, J.M. Honey: A potent agent for wound healing? *J. Wound Ostomy Continence Nurs.* 2002, 29, 295–300. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]