

Moderné trendy v lokálnej liečbe diabetickej nohy

doc. MUDr. Emil Martinka, PhD., Národný endokrinologický a diabetologický ústav
v Ľubochni, n. o.

Diabetická noha ako závažný medicínsky a sociálno-ekonomický problém

Diabetická noha je častou a medicínsky závažnou komplikáciou diabetes mellitus (DM) s významným sociálno-ekonomickým dopadom, ako aj dopadom na kvalitu života pacienta. Je najčastejšou (85%) príčinou amputácií na dolných končatinách a spája sa s mortalitou na úrovni viacerých onkologických ochorení (3,5,21,24), resp. ich mortalitou prevyšuje, čo zdôrazňuje nutnosť sa tejto problematike venovať a hľadať nové možnosti liečby. Podľa práce Armstrong a spol. (3) predstavovala 5-ročná mortalita pacientov s neuropatickou ulceráciou 45%, čo bolo viac než v prípade karcinómu prostaty (8%), karcinómu prsníka či Hodgkinovho lymfómu (18%). Ešte vyššia mortalita bola u pacientov, ktorí sa podrobili amputácii, kde predstavovala 47% a u pacientov s ischemickou ulceráciou (55%), čo bolo viac než pri karcinóme hrubého čreva (48%). Podobne v systematickom prehľade autorov Jupiter et al. bola 5-ročná mortalita pacientov s diabetickou ulceráciou cca 40% (24). V nedávnej práci austrálskych autorov 5-ročná mortalita predstavovala 24,6%, 10-ročná 45,4% (50), pričom najčastejšími príčinami úmrtia boli renálne (24,6%), kardiovaskulárne (19,6%), sepsa (15,6%), respiračné zlyhanie (10%), onkologické (9,5%) príčiny a multiorgánové zlyhanie (5%) (50).

Epidemiologické údaje o prevalencii a incidencii diabetickej nohy a amputácií pre diabetickú nohu sú v literatúre pomerne rôznorodé, a aj v rovnakých krajinách sa líšia podľa regiónu. Diabetická noha sa v priebehu života môže rozvinúť až u 15% pacientov s DM (50), s incidenciou 1-4% a prevalenciou 2,3-10,5% (tab. 1). Incidencia amputácií sa uvádza v rozsahu 0,25-1,8%/rok, resp. 0,64-13,7/1000 pacientov za rok (ptr), najčastejšie však v rozsahu cca 2-5/1000 ptr, pričom je vyššia u mužov a vo veku nad 60 rokov a v prevahe sa jedná o neuropatické a neuroischemické ulcerácie (3,5,6,18,23,32,35,39,44,61). Na Slovensku bolo podľa údajov NCZI (41) v roku 2017 v diabetologických ambulanciách evidovaných 8596 (2,4%) pacientov s DN s defektom, a viac ako 4196 (1,19%) pacientov, s anamnézou amputácie pre DN. Ročnú incidenciu DN s léziou NCZI uvádza na úrovni 1325 nových prípadov (3,74/1000 ptr a incidenciu amputácií na úrovni 413 prípadov (1,17/1000 ptr. Incidencia a prevalencia DN a amputácií pre DN na Slovensku sú teda porovnateľné, resp. nižšie než najčastejšie uvádzaný priemer v európskych krajinách či USA v literatúre (tab.1). Priame porovnanie týchto údajov je však limitované viacerými potenciálnymi vplyvmi a rozdielmi, napríklad definíciou vykazovaného stavu, počtom sledovaných udalostí u pacienta a pod.

Tab. 1 Prevalencia a incidencia syndrómu diabetickej nohy na Slovensku v porovnaní s údajmi v literatúre.

Parameter	NCZI prevalencia (%) 2017	NCZI incidencia 2017 - Počet nových prípadov - n/1000 pacientov/rok - % /rok	Literatúra Prevalencia (%)	Literatúra Incidencia - n/1000/rok - %/rok
Diabetická noha s defektom	2,42%	- 1325 nových prípadov na 354726 pacientov s DM/rok - 3,74/1000 pacientov/rok - 0,37 %/rok	2,3-10,5% Česká republika 5,1% (2012)	7/1000 UK 1-4%
Amputačný výkon	1,18%	- 413 nových prípadov na 354726 pacientov s DM/rok - 1,16/1000 pacientov/rok - 0,16% / rok	(Česká republika, 1,23% 2012)	0,25-1,8% ročne (napr. Švédsko 1,92 ženy -1,97 muži/1000 pacientov/rok vs 0,22-0,24 bez diabetu UK 2,51/1000 vs 0,11 bez diabetu, UK 0,64-5,25 vs 0,03-0,24 bez diabetu

				2,1-13,7/1000 Rusko 4-5/1000 USA
--	--	--	--	-------------------------------------

NCZI – Národné centrum zdravotníckych informácií, zdrojové citácie 3,5,6,18,23,32,35,39,44,61

Definícií diabetickej nohy (DN) je viacero. Obvykle sa opisuje ako prítomnosť ulcerácií a iných deštruktívnych procesov alebo gangrény na nohe v dôsledku neuropatie alebo ischémie alebo iných dôsledkov postihnutia tkanív nohy v súvislosti s DM, ktoré môžu byť komplikované infekciou. Boulton definuje diabeticкую nohu ako akúkoľvek patológiu, ktorá je priamym dôsledkom diabetu a jeho chronických komplikácií (5). Ako diabeticкая noha sa teda označuje aj stav s dokumentovaným postihnutím tkanív nohy v dôsledku DM bez poruchy kožného krytu, ktoré však toto riziko významne zvyšujú. Takýmito stavmi sú klinicky významná neuropatia, ischémia, deformity a deformácie nohy, či trofické zmeny na koži. Takto DN definuje aj Slovenská diabetologická spoločnosť a Slovenská diabetologická asociácia (37), čo má význam aj z hľadiska preskripcie preventívnej obuvi pre pacientov s DM práve s cieľom prevencie rozvoja ulcerácií. Opakovaná traumatizácia nevhodnou obuvou sa stále pokladá za jeden z najvýznamnejších vyvolávajúcich faktorov vedúcich k vzniku ulcerácií v diabetickej teréne dolných končatín. Najčastejšie formy klasifikácie DN sú uvedené v tab. 2a a 2b.

Pred rokom sme vo Forum Diabetologicum publikovali Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení (37), v rámci ktorých sme sa venovali aj problematike a štandardom starostlivosti o diabeticкую nohu (37). V tejto publikácii sa venujeme najmä problematike chronických nehojacich sa neuropatických a neuroischemických ulcerácií, a niektorým novším prístupom liečby, ktoré boli do terapeutického armamentária zaradené len nedávno. Jedná sa o liečbu aplikáciou kysličníka dusnatého (NO), podporu epitelizácie ľudskou hojivou membránou z plodových obalov Amnioderm, lokálnej instilácii rekombinantného humánneho epidermálneho rastového faktora (Heberprot-P) a adjuvantnou liečbou dresingom s obsahom kozieho kolostra.

Tab. 2a Klasifikácia diabetickej nohy podľa Wagnera

Stupeň	Charakteristika
0	neporušený kožný kryt, sú však prítomne rizikové faktory: zlá glykemická kontrola, periférna neuropatia so stratou alebo oslabenou ochrannou nervovou citlivosťou, fajčenie, deformity a deformácie nohy, kožne zmeny ako hyperkeratóza, periférne arteriálne ochorenie, anamnéza ulcerácií, amputácia, poruchy zraku, ochorenie obličiek (obzvlášť dialýza)
1	Povrchová ulcerácia
2	ulcerácia v subkutánnom tkanive, siahajúca k šľachám, kĺbu, kosti, ale bez ich postihnutia
3	hlboká ulcerácia s abscesom, flegmónou, osteomyelitickým postihnutím kosti či kĺbu
4	lokalizovaná povrchová gangréna (napr. prst, päta)
5	gangréna väčšej časti nohy

Tab. 2b. Klasifikácia diabetickej nohy podľa University of Texas (UT) klasifikácie

Štádium	Stupeň			
	0	1	2	3
A	Pre-ulceratívna alebo post-ulceratívna lézia, kompletne epitelizovaná	Povrchová rana nezasahujúca šľachy, puzdrá ani kosť	Rana penetrujúca do šliach alebo puzdier	Rana penetrujúca do kosti alebo kĺbu

B	s infekciou	s infekciou	s infekciou	s infekciou
C	s ischémiou	s ischémiou	s ischémiou	s ischémiou
D	s infekciou a ischémiou	s infekciou a ischémiou	s infekciou a ischémiou	s infekciou a ischémiou

Chronické dlhodobé sa nehojace ulcerácie na nohách diabetikov

Charakteristickým medicínskym problémom diabetickej nohy je komplexnosť patofyziológie, zlyhanie resp. insuficiencia reparačných procesov, prechod do chronicity, neodpovedavosť na lokálnu liečbu, zvýšená tendencia k infekcii postihnutia hlbších štruktúr s častou účasťou multirezistentných kmeňov baktérií, chronický zápal zaťažujúci a vyčerpávajúci organizmus a ďalšie (4,9,12,13,16,33,51-53). Chronická hyperglykémia oslabuje imunitnú odpoveď a je tiež spúšťačom viacerých procesov, ktoré vedú k prozápalovému, pro-oxidačnému a pro-degradatívne stavu (4). Medzi typické znaky chronických nehojacích sa defektov patria zvýšený obsah proteáz, zrýchlené starnutie buniek, zvýšená bakteriálna záťaž a tiež deficit rastových faktorov zúčastnených na hojení ako sú PDGF, FGF, VEGF, EGF, NGF a GM-CSF, čo narúša prirodzený proces hojenia. Tkanivá nohy sú v dôsledku procesov, ako je glykácia, mikrobiálna infekcia, chronický zápal, neuropatia, angiopatia, ischémia, degradácia proteázami funkčne aj anatomicky zmenené (4,9,12,13,16,33,51-53). Zmenený je aj kožný mikrobióm resp. mikrobióm ulcerácie (22). Tieto charakteristiky a zmeny vplyvajú aj na zmenenú odpovedavosť resp. neodpovedavosť na liečbu a sú predmetom terapeutických intervencií.

Novšie možnosti lokálnej liečby chronickej diabetickej ulcerácie, zaradené do terapeutického armamentária len nedávno

Počas hojenia rana resp. ulcerácia prechádza niekoľkými fázami, ktoré pre zjednodušenie je možné rozdeliť na fázu čistenia resp. eliminácie infekcie, fázu granulácie a fázu epitelizácie. V tabuľke 2 sú uvedené možnosti lokálnej liečby v jednotlivých štádiách hojenia (37). Základom liečby diabetickej ulcerácie je lokálne odľahčenie nohy, pravidelný debridement, adekvátna liečba infekcie, liečba ischémie, odľahčenie a vlhký preväz. Ak základná starostlivosť nepostačuje, ďalšími možnosťami je liečba podtlakom, topické rastové faktory, hyperbarická oxygenoterpia, živé kožné ekvivalenty (9,11,33,37), ktorým sme sa venovali i iných publikáciách. Medzi najnovšie postupy, ktoré sme do terapeutického armamentária zaradili len nedávno patrí liečba pomocou vzdušnej plazmy a exogénneho oxidu dusnatého (NO), s využitím prístroja Plason vo fáze eliminácie infekcie a podpore granulácie a hojivá membrána Amnioderm – lyofilizovaný transplantát z ľudskej amniovej membrány (dHAM), ktorá je jedným z plodových obalov placenty a lokálne podávaný laktoferín obsiahnutý v krémoch s obsahom kozieho kolostra.

tab. 3. Možnosti lokálnej liečby diabetickej nohy

Možnosti lokálnej liečby		
eliminácia infekcie	podpora granulácie	podpora epitelizácie
odľahčenie končatiny		
- debridement (mechanický, chirurgický, osmotický)	vlhka prevazova technika prípravky s obsahom kolagénu	vlhká prevazová metóda - silikónové preväzy

- enzymolytické (fibrinolysin, deoxyribonukleáza – napr. Fibrolan) čistenie a autolytické (napr. Purilon) odstraňovanie nekrotického tkaniva -liečba larvami („Maggot therapy“)		
aktívne savé preväzy s dezinfekčnými účinkami (napr. s obsahom striebra, aktívneho uhlia) - antimikrobiálne preväzy s obsahom povidon jodátu - H ₂ O ₂ - chlorhexidin - kyselina chlórna	VAC (Vacum Assisted Closure) – terapia riadeným podtlakom	preväzy s obsahom medu austrálskych včiel - prípravky s kozím kolostrom
lokálne ATB	rastové faktory aplikovane lokálne alebo intralezionalne	- živé ekvivalenty kože (Apligraf) resp. lyofilizované hojivé biologické membrány (Amnioderm) uvoľňujúce do defektu rastové faktory, cytokíny, a iné látky podporujúce hojenie
celková ATB liečba podľa stavu		
- aplikácia NO (kysličník dusnatý) – Plazón		
chirurgická drenáž, resekcia, exspirácia infikovaného tkaniva (kosti		
amputačný výkon	Granuláciu tiež podporuje: - oxygenoterapia - aplikácia NO (Plazón) - larvoterapia - živé ekvivalenty kože (Apligraf) resp. lyofilizované hojivé biologické membrány (Amnioderm) uvoľňujúce do defektu rastové faktory, cytokíny, a iné látky podporujúce hojenie	pinch skin grafting plastiky dermo-epidermalne kožne plastiky
Väčšina infekcii diabetických chodidiel je polymikrobiálna, s aeróbnymi grampozitívnymi kokami. Najčastejšími príčinnými organizmami sú stafylokoky a streptokoky. Rany bez dôkazu infekcie mäkkých tkanív alebo kosti nevyžadujú antibiotickú liečbu. Mnohé diabetické defekty v dosledku zlyhania reparačných procesov prechádzajú do chronicity. Pre chronicke nehojace sa defekty su charakteristicke: funkčne aj anatomicke zmeny tkanív (glykácia), urychlene starnutie buniek, zvýšená bakteriálna zaťaž, infekcia, oslabená imunitná odpoveď, prozápalový, prooxidačný, prodegradatívny stav (dôsledky hyperglykémie), zvýšený obsah proteáz, deficit rastových faktorov a neodpovedavosť na liečbu		

Liečba pomocou vzdušnej plazmy a exogénneho oxidu dusnatého

Oxid dusnatý (NO), prirodzene produkovaný napr. bunkami endotelu, je signálna molekula s viacerými biologickými účinkami, ako je napr. vazodilatačný a antiagregačný efekt, ale tiež silný antimikrobiálny efekt (20,29,30,40,48,54,55). Na rozdiel od klasických neurotransmitterov nepôsobí prostredníctvom membránových receptorov, ale voľne difunduje do buniek. Je súčasťou signalizácie imunitných buniek a biochemických reakcií, ktorými imunitné bunky bojujú proti baktériám, hubám, vírusom či parazitom. Signalizácia prostredníctvom NO zasahuje široké spektrum procesov vrátane diferenciácie, proliferácie

a apoptózy imunitných buniek zvyšuje sekréciu protizápalových a proregeneračných cytokínov (20,29,30,40,48,54,55).

Jednou z oblastí používania NO sa v poslednej dobe stali aj dlhodobo sa nehojace rany vrátane neuropatických a neuroischemických ulcerácií na nohách diabetikov, ako aj venózne vredy predkolenia (ulcus cruris) postamputačné, postoperačné a iné defekty (20,29,30,55).

Ako generátor exogénneho NO sa používa medicínsky prístroj Plason, ktorý NO produkuje z dusíka v atmosférickom vzduchu (20,29,30,55). Vzduch z ovzdušia prístroj nasáva cez špeciálne zariadenie – tzv. manipulátor, v ktorom sa neustále tvorí elektrický oblúk. Vzduch, ktorý pozostáva z kyslíka O₂ a dusíka N₂, sa elektrickou „iskrou“ oblúka zapája pri 4000 °C, pričom sa vytvorí vzdušná plazma, v ktorej syntézou kyslíka a dusíka vzniká NO, podľa rovnice: $N_2 + O_2 = 2NO - 180,9 \text{ kJ}$ (48). Prostredníctvom manipulátora sa NO s prúdom plazmatického plynu aplikuje fúkaním priamo na ulceráciu, okolitú kožu, či iné miesto. V rozsahu aplikácie ničí mikrobiálnu mikroflóru (baktérie, vírusy, plesne), stimuluje imunitný systém, inerváciu, angiogénezu, a urýchľuje proces granulácie a epitelizácie. Jednotlivé účinky sú zosumarizované v tab. 4.

Výhodou je priama lokálna aplikácia na „patologické ložisko“, čo umožňuje vyhnúť sa celkovým vedľajším nežiaducim účinkom. Ďalšou výhodou NO-terapie pri liečbe diabetických ulcerácií je schopnosť exogénneho NO prenikáť do hĺbky niekoľko milimetrov nielen cez povrch rany, ale aj cez neporušenú kožu a sliznice.

Liečba pomocou vzdušnej plazmy a exogénneho NO sa uplatňuje vo všetkých troch fázach hojenia (čistiaca, granulačná, epitelizačná) a jej ju možné využiť prakticky pri všetkých typoch neuropatických a neuroischemických diabetických ulcerácií ako aj venózných ulcera cruris a zápalových prejavov okolitej kože (29,30,48,55).

Jednotlivé aplikácií trvajú obvykle v rozmedzí od 1 do 10 (15) minút, čo závisí od charakteru a veľkosti defektu. Aplikácie sa realizujú v režime denných podaní resp. 5x/týždeň v počte cca 5-100 aplikácií podľa povahy a veľkosti defektu, rozdelených do tzv. kurzov (10-12 aplikácií/kurz) (48).

Tab. 4. Jednotlivé účinky NO je možné zosumarizovať nasledovne

zlepšenie mikrocirkulácie, prejavuje antiagregačný a antikoagulačný účinok znižuje exudáciu rany priamy baktericídny účinok, ako aj nepriamy prostredníctvom peroxynitritu tvoriaceho sa v tkanivách pri interakcii NO s superoxidaniómom ($NO + O_2 \rightarrow ONOO^-$) indukcia fagocytózy baktérií neutrofilmi a makrofágmi aktivácia antioxidantnej ochrany zvýšenie sekrécie protizápalových a proregeneračných cytokínov a faktorov angiogenézy zlepšenie nervovej vodivosti (neurotransmisie) regulácia špecifickej a nešpecifickej imunity priama indukcia proliferácie fibroblastov, rast krvných ciev, syntéza kolagénu, tvorba a dozrievanie granulocytárneho tkaniva, regenerácia epitelu regulácia apoptózy a prevencia patologického jazvenia

Využíva sa napr. v chirurgii hnisavých pooperačných rán, rán v teréne diabetu, rádio- alebo chemoterapie, u oslabených pacientov, v dermatológii pri liečbe hnisavých rán, abscesov, mastitíde, hydradenitíde, na komplikované a nekomplikované formy eryzipelu, trofické vredy venózneho alebo arteriálneho pôvodu, hnisavo-nekrotické poškodenia dolných končatín pri diabete, dekubity. Príprava k autodermoplastike, svalovej a kožno-svalovej plastike, rany po sekvestrektómii, otvorené zlomeniny, genitálne kondilómy, dermatitída, ekzémy, psoriáza, sklerodermia, sínusitída, flegmón krku, akútne a chronický zápal stredného ucha, znížená alebo oslabená erekcia a iné

Zdrojová literatúra 20,29,30,40,48,54,55

Amnioderm

Amnioderm je hojivá membrána – lyofilizovaný preparát z ľudskej amniovej membrány, ktorá je jedným z plodových obalov. Obsahuje viacero bioaktívnych molekúl, rastových faktorov, cytokínov či antimikrobiálnych látok podporujúcich prirodzené hojenie, k čomu prispieva aj svojou štruktúrou – vytvára biologické lešenie „biologic scaffold“. Amniová membrána neexprimuje HLA-A, B a DR antigény vďaka čomu je Amnioderm neimunogénny (2), (tab.5).

Amniová membrána pozostáva z piatich vrstiev – epiteliálne bunky, bazálna membrána, kompaktná vrstva, vrstva tvorená fibroblastmi s tzv. spongioznou vrstvou ktorou nasadá na chorion (34). V amniových tkanivách sú dva typy buniek, ktoré majú charakteristiky kmeňových buniek (pluripotenciu) a to amniové epiteliálne bunky a amniové mesenchymálne stromálne bunky. Oba typy buniek preukázali schopnosť diferencovať sa na rôzne bunkové línie vrátane endotelových buniek, adipocytov, myogénnych buniek, neurogénnych buniek, chondrocytov, tendocytov či osteogénne bunky. Amniotické bunky a tkanivá majú tiež schopnosť vytvárať mesenchymálne tkanivá (17). V samotnom procese podpory hojenia zohráva dôležitú úlohu bazálna membrána, extracelulárna matrix (sieť) zložená z makromolekúl tvorených okolitými bunkami, kolagén (najmä kolagénne vlákna typu IV, V a VII) čím vytvára už spomenuté biologické lešenie, ktoré podporuje migráciu buniek z okrajov rany (defektu) a ich proliferáciu. Jednotlivé bioaktívne molekuly, o ktorých je známe, že hrajú úlohu vo fyziologických procesoch zúčastnených na prirodzenom hojení rán a regenerácii tkanív sú uvedené v tab.5.

Amnioderm sa kladie priamo na okraje a spodinu vopred pripraveného vygranulovaného defektu. Po priložení sa aktivuje navlhčením fyziologickým alebo Ringerovým roztokom. Bioaktívne látky tak uvoľňuje priamo do defektu. Membrána sa nakladá a ponecháva cca 7 dní. Krytie má dve vrstvy. Primárne krytie silikónovým previazom ponecháva sa bez výmeny celých 7 dní, sekundárny preväz, ktorý je možné meniť obdeň. Liečba sa môže opakovať, obvykle nepresahuje 5-10 podaní.

Tab.5. Terapeutický potenciál hojivej membrány Amnioderm

Poskytuje matricu pre migráciu buniek a proliferáciu (8) podporuje a urýchľuje proces hojenia rán (27), Amniová membrána neexprimuje HLA-A, B a DR antigény, preto nedochádza k imunologickej reakcii (1) redukuje zápal (15), redukuje jazvovatenie (57), má antibakteriálne vlastnosti (28,56), posilňuje adhéziu buniek k bazálnej membráne, redukuje bolesť v mieste aplikácie (31), poskytuje prirodzenú biologickú bariéru (36,42), podporuje diferenciáciu epitelu, Obsahuje viacero základných rastových faktorov a cytokínov (47), vrátane: epidermálneho rastového faktora (EGF), bazálneho fibroblastového rastového faktora (bFGF), rastového faktora keratinocytov, transformačného rastového faktora (TGF α) a TGF β , nervového rastového faktora a rastového (NGF) faktora hepatocytov (HGF), VEGF, PDGF, PIGF, interleukíny (IL-10, IL-4, IL-8, IL-6) inhibítory metaloproteinázy, laminín (podieľa sa na pevnosti amniovej membrány) fibronektín (posilňuje bunkovú adhéziu a zároveň sa viaže na ostatné biomolekuly).
Použitie amniovej membrány sa ukázalo ako prospešné pri liečbe popálenín, poranení kože, chronických neuropatických rán, povrchových rán rohovky, zubná aplikácia, ortopedické, neurochirurgické aplikácie, prirodzený dressing (15,17, 26,38,57).

S prípravkom Amnioderm máme cca dvojročné skúsenosti s využitím u viac než 30 hospitalizovaných resp. ambulantných pacientov s DM1T ako aj DM2T s defektmi na nohách

resp. predkolení. Jednalo sa v prevahe o dlhodobo sa nehojace chronické neuropatické a neuroischemické ulcerácie, venózne ulcerácie a postnekrotické ulcerácie v štádiu viaznúcej epitelizácie, u ktorých bežné metódy boli neúčinné, resp. dlhodobo stagnovali. Podmienkou pre použitie prípravku bola neprítomnosť infekcie a klinicky závažnej ischemie končatiny. Úspešnosť liečby sa dosahuje u v > 90% pacientov, pričom efekt stimulácie epitelizačného procesu z okrajov defektu sa objavuje už po prvom podaní prípravku. Priaznivý efekt sa prejavuje aj na spodine defektu ako dobre prekrvené, primerane vlhké viabilné granulácie bez povlaku a teda vhodný terén pre pokračujúcu epitelizáciu (obr.). Počas liečby neboli zaznamenané žiadne subjektívne ťažkosti napr. bolesť, či iné prejavy, ani nežiaduce účinky v zmysle infekcie, alergickej či chemickej reakcie v rozsahu ulcerácie ani okolitého tkaniva. Neboli zaznamenané ani žiadne celkové prejavy či nežiaduce účinky.

Heberprot -P

Jedným z charakteristických znakov chronických diabetických ulcerácií je aj neodpovedavosť na lokálne aplikovanú liečbu v dôsledku funkčných aj anatomických zmien tkanív (glykácia, infekcia, chronický zápal, neuropatia, angiopatia, ischemia, degradácia proteázami, mikrobiálna infekcia (1,4,10, 11, 59). Heberprot-P je liek na liečbu defektov diabetickej nohy, ktorý obsahuje rekombinantný humánny epidermálny rastový faktor (rhEGF) pripravený rekombinantnou DNA technológiou s využitím línií *Saccharomyces cerevisiae* (1,4,10, 11, 59). Liek je určený na stimuláciu a udržiavanie procesu hojenia a jeho špecifikom je, že sa aplikuje injekčnou instiláciou priamo do spodiny a okrajov lézie s cieľom dosiahnuť efekt vo vrstve tkaniva, ktoré je menej zmenené chorobným procesom. Epidermálny rastový faktor (EGF) je prirodzená látka, polypeptid pozostávajúci z cca 53 AMK jednotiek, ktorý produkuje mnoho živočíšnych druhov s vysokou medzidruhovou homológiou a biologickou aktivitou. EGF sa viaže na receptor exprimovaný bunkami a prejavuje celý rad vlastností, medzi ktoré patrí mitogénny efekt (kontroluje a stimuluje proliferáciu buniek, obzvlášť epiteliálnych tkanivových línií), motogénny efekt (kontroluje a stimuluje migráciu buniek), diferenciačný efekt (podporuje diferenciaciu pri nediferencovaných alebo pred-diferencovaných bunkách), cytoprotektívny efekt (podpora prežívania buniek počas epizód rôznych inzultov, ktoré sú za bežných okolností letálne) (1,4,10, 11, 59).

Heberprot-P bol vyvinutý a prvýkrát zaregistrovaný na Kube, a to v roku 2006. V súčasnosti sa používa vo viac ako 26 krajinách sveta, ktoré nie sú viazané rozhodnutiami FDA resp. EMA (napr. Rusko, Bielorusko, Ukrajina, Brazília, Argentína, Líbya, Alžírsko, Uruguaj, Venezuela, Mexiko, Turecko, Kuvajt, Spojené arabské emiráty a ďalšie). Podľa rôznych údajov ním bolo odliečených viac ako 150 000 pacientov. Uvedeniu do praxe predchádzal program predklinických štúdií a klinického skúšania I-III fázy, u pacientov s diabeticou nohou v štádiu Wagner 3 a 4, ktoré dokumentovali účinnosť a bezpečnosť liečby (1,4,10, 11, 59). Aktívny postmarketingový „surveillance“ efektivity a bezpečnosti monitoroval od mája 2007 do decembra 2011 v 60 centrách 1 788 pacientov s 1835 ulceráciami (790 ischemických 1044 neischemických). Až 93,7% bolo sledovaných v nemocniciach, 6,3% v poliklinikách. Prevažná časť pacientov mala defekt štádia Wagner 3 alebo 4 (81%). Kompletná granulácia sa dosiahla u 76% v mediáne 5 týždňov. Re-epitelizácia bola dokumentovaná u 61% z 1659 sledovaných prípadov. Ročný relaps predstavoval 5%. Amputácia počas sledovania bola potrebná u 12% (výrazne častejšie pri defektoch ischemickej genézy. Nežiaduce účinky boli hlásené u in 47% pacientov, pričom v 87% z nich sa jednalo o bolestivosť v mieste aplikácie, pocit pálenia,

chvenie, zimnica. Závažné NU sa objavili u 1.7% pacientov. Počas sledovania zomrelo 352 (20%) pacientov, najviac v dôsledku kardiovaskulárnych ochorení (41,2%), komplikácie diabetu vrátane renálnych komplikácií (17%) a respiračné príčiny vrátane pneumonie (15,1%). Nová neoplázia sa počas sledovania objavila u 42 (2,35%) pacientov. Podľa lokalizácie sa najčastejšie jednalo o prsník, hrubé črevo, prostatu, maternicu, močový mechúr a pľúca s 8% podielom na úmrtiach (60).

Nedostatkom pre štandardné používanie v EU je, že liek zatiaľ nie je registrovaný FDA ani EMA, hoci tieto snahy prebiehajú a sú do veľkej miery blokované politicky (). Na Slovensku bol Heberprot-P používaný v rámci špeciálneho režimu. V priebehu dvoch rokov podávania bolo odliečených viac ako 100 pacientov. Vo väčšine prípadov sa jednalo o pacientov s dlhodobo sa nehojacimi ulceráciami, ktoré neodpovedali na bežné spôsoby liečby, a u ktorých hrozila progresia s rizikom amputácie. Aktuálne je prvá fáza liečby ukončená a výsledky sa vyhodnocujú.

Krém (dressing) s obsahom kozieho kolostra

Podstatou aplikácie lokálnych dresingov je vytvoriť vhodné prostredie pre hojenie ulcerácií. Za týmto účelom sa využíva niekoľko prístupov, ako redukcia bakteriálnej záťaže, udržiavanie vlhkého prostredia, dodávanie rastových faktorov či eliminácia faktorov, ktoré hojenie spomaľujú. Medzi najčastejšie lokálne antimikrobiálne dresingy patrí povidon-iodát, peroxid vodíka, chlorhexidin, preväzy s obsahom striebra a pod. Vlhké krytie vytvára vhodné prostredie pre hojacu sa ranu, pomáha pri autolytickom debridemente, podpore granulácie a epitelizácie (25,43). Zmyslom kolagénových dresingov je zas poskytnúť matricu (biologické lešenie) pre migráciu fibroblastov (základné bunky väziva) a keratinocytov (základné bunky pokožky) cez povrch defektu. Tieto dresingy tiež podporujú fibroblasty v produkcii a depozícii vlákien kolagénu a elastínu a extracelulárnej matrix. (19,46) Napokon, kolagénové dresingy môžu vyvážať aj nadbytok matrix-metaloproteáz, ktoré napádajú prirodzený kolagén, čo je typické pre chronické defekty, a pomáhať tak pri tvorbe prirodzeného kolagénu v rane.

Pre adjuvantnú liečbu vo fáze podpory granulácie a epitelizácie sa s úspechom využívajú aj prípravky – krémy s obsahom kozieho kolostra (7), ktoré je bohatým zdrojom bioaktívnych látok ako sú imunoglobulíny, antimikrobiálne peptidy, α -laktalbumíny, rastové faktory (EGF, TGF, IGF, FGF), enzýmy a laktoferín, ktoré prirodzene chránia pred vznikom zápalových ochorení, napomáhajú hojeniu a obnove tkanív. Pozitívne účinky tejto prírodnej suroviny sa podieľajú na celkovej zmene kožného mikrobiómu a napomáhajú tak liečbe rozmanitého spektra kožných diagnóz (7,49, osobná komunikácia s prof. MUDr. Hegyím, PhD z.....). Prípravky s obsahom kozieho kolostra okrem toho spomaľujú starnutie pokožky, a preto sa využívajú aj v modernej „anti-ageing“ starostlivosti. Jednou z najúčinnějších biologicky aktívnych látok hojne obsiahnutých v kolostre je laktoferín - esenciálny komponent vrodenej imunity. Je prítomný v exokrinných sekrétoch ako sú slzy, sliny, mlieko, kolostrum. Laktoferín prejavuje viacero účinkov ako je antimikrobiálny (narušuje membrány niektorých typov baktérií, chlamýdií, kvasiniek, plesní), protizápalový, ako aj antioxidantný účinok. Napomáha upravovať kožný mikrobióm (7,49).

V našej praxi využívame krém s obsahom kozieho kolostra ako dressing pre udržiavanie vhodného prostredia pre hojacu sa ranu vo fáze granulácie a epitelizácie. Prípravok v kombinácii so štandardnou liečbou v porovnaní so stavom pred aplikáciou kolostra prispieva k podpore epitelizácie z okrajov defektu, udržiavaniu čistej nepovlečenej spodiny s primeranou vlhkosťou a tiež k redukcii tvorby hyperkeratóz v okolí ulcerácie. Podpora

hojenia formou dresingu s obsahom kolostra bola opakovane dokumentovaná aj v literatúre (14,25,31,45). Počas používania neboli zistené žiadne nežiaduce účinky, komplikácie či lokálne reakcie. Práca s prípravkom je jednoduchá a aplikáciu bez problémov zvládne aj samotný pacient

Literatúra

1. Acosta J. B., Savigne W., Valdez C., Franco N., Alba J. S., del Río A., et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *Int Wound J.* 2006 Sep; 3(3): 232 – 9.
2. Akle C, Adinolfi M, Welsh K, Leibowitz S, McColl I. Immunogenicity of human amniotic epithelial cells after transplantation into volunteers. *Lancet* 1981;318:1003–5. CrossrefGoogle Scholar
3. Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest Editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? *Int Wound J.* 2007 Dec;4(4):286-7. PMID: 18154621 DOI: 10.1111/j.1742-481X.2007.00392.x
4. Berlanga-Acosta J, Fernández-Montequín J, et al.: Diabetic Foot Ulcers and Epidermal Growth Factor: Revisiting the Local Delivery Route for a Successful Outcome *Hindawi BioMed Research International* Volume 2017, Article ID 2923759, 10 pages <https://doi.org/10.1155/2017/292375>
5. Boulton AJM: The diabetic foot *Medicine* 43, 1, 2014, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.10.006>
6. Borssen, T. Bergenheim, and F. Lithner, "The epidemiology of foot lesions in diabetic patients aged 15–50 years," *Diabetic Medicine*, vol. 7, no. 5, pp. 438–444, 1990. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
7. Capramedic <http://www.dermatology.sk/capramedic.php>
8. Cornwell KG, Landsman A, James KS. Extracellular matrix biomaterials for soft tissue repair. *Clin Podiatr Med Surg* 2009;26:507–23. Crossref | PubMed | Google Scholar Published online 2019 Jan 3. doi: 10.1186/s12902-018-0327-2 PMID: 30606164
9. Dinh T, Elder S: Delayed wound healing in diabetes: considering future treatments *Diabetes Manage.* (2011) 1(5), 509–519 ISSN 1758
10. Fernández-Montequín J. I., Betancourt B. Y., Leyva-Gonzalez G., López Mola E., Galán-Naranjo K., Ramírez-Navas M., et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in advanced diabetic foot ulcer: Treatment up to complete wound closure. *Int Wound J.* 2009 Feb; 6(1): 67 – 72.
11. Fernández-Montequín J. I., Valenzuela-Silva C. M., González-Díaz O., Savigne W., Sancho-Soutelo N., Rivero-Fernández F., et al. Intra-lesional injections of recombinant human Epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers. Multicenter, randomized, placebo-controlled, double blind study. *Int Wound J.* 2009 Dec; 6(6): 432 – 43.
12. Fisman EZ, Adler Y, Tenenbaum A. Biomarkers in cardiovascular diabetology: interleukins and matrixins. *Adv. Cardiol.* 45, 44–64 (2008).].
13. Gibbons G, Eliopoulos GM. Infection of the diabetic foot. In: *Management of Diabetic Foot Problems.* Kozak GP et al. (Eds). Saunders, Philadelphia, PA, USA (1984).
14. Guaragna MA1, Albanesi M, Stefani S, Pasqualone A, Angelini A, Alfieri S, Paparo Barbaro S The effectiveness of oral goat colostrum in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: our preliminary experience *Clin Ter.* 2013;164(2):111-4. doi: 10.7417/CT.2013.1527.
15. Hao Y, Ma DH, Hwang DG, Kim WS, Zhang F. Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea* 2000;19:348–52. Crossref CAS PubMed Web of Science®Google Scholar
16. Hatanaka E, Monteagudo PT, Marrocos MS et al. Neutrophils and monocytes as potentially important sources of proinflammatory cytokines in diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 146(3), 443–447 (2006).
17. Heckmann, Nathanael & Auran, Richard & Mirzayan, Raffy. (2016). Application of Amniotic Tissue in Orthopedic Surgery. *American journal of orthopedics* (Belle Mead, N.J.). 45. E421-E425.
18. Holman H, Young RJ, Jeffcoate WJ: "Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England," *Diabetologia*, vol. 55, no. 7, pp. 1919–1925, 2012. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus

19. Holmes C, Wrobel JS, Maceachern MP, Boles BR Collagen-based wound dressings for the treatment of diabetes-related foot ulcers: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:17-29. doi: 10.2147/DMSO.S36024. Epub 2013 Jan 17.
20. Chesnokova NB, Gundorova RA, Kvasha OI et al.: An experimental substantiation of nitric-oxide containing gas flow in the treatment of eye traumas *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk / Rossijskaia akademiia meditsinskikh nauk.* 2003(5): 40-4
21. Jeyaraman K, Berhane T, Hamilton M, Chandra AP, et al.: Mortality in patients with diabetic foot ulcer: a retrospective study of 513 cases from a single Centre in the Northern Territory of Australia, *BMC Endocr Disord.* 2019; 19: 1.
22. Jneid J, Cassir N, et al.: Exploring the Microbiota of Diabetic Foot Infections With Culturomics *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 282. Published online 2018 Aug 14. doi: 10.3389/fcimb.2018.00282. PMID: PMC6102383 PMID: 30155447
23. Johannesson, G.-U. Larsson, N. Ramstrand, A. Turkiewicz, A.-B. Wiréhn, and I. Atroshi, "Incidence of lower-limb amputation in the diabetic and nondiabetic general population: a 10-year population-based cohort study of initial unilateral and contralateral amputations and reamputations," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 2, pp. 275–280, 2009. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
24. Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, Shibuya N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: From ulceration to death, a systematic review. *Int Wound J.* 2016 Oct;13(5):892-903. doi: 10.1111/iwj.12404. Epub 2015 Jan 20
25. Kavitha KV, Tiwari S, Purandare VB, Khedkar S, Bhosale SS, Unnikrishnan AG. Choice of wound care in diabetic foot ulcer: A practical approach. *World J Diabetes* 2014; 5(4): 546-556 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v5/i4/546.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v5.i4.546>
26. Keck, C. W.: The United States and Cuba — Turning Enemies into Partners for Health. *N Engl J Med* 375; 16 [nejm.org](http://www.nejm.org) October 20, 2016
27. Kim JS, Kim JC, Na BK, Jeong JM, Song CY. Amniotic membrane patching promotes healing and inhibits proteinase activity on wound healing following acute corneal alkali burn. *Exp Eye Res* 2000;70:329–37. Crossref CAS PubMed Web of Science®Google Scholar
28. King AE, Paltoo A, Kelly RW, et al. Expression of natural antimicrobials by human placenta and fetal membranes. *Placenta* 2007;28:161–9. Crossref CAS PubMed Web of Science®Google Scholar
29. Khrupkin VI, Zudilin AV, Pisarenko LV et al.: Local application of low-energy aerial and argon plasma in the treatment of suppurative wounds and trophic ulcers *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova.* 2001;160(2): 39-45.
30. Khrupkin VI, Pisarenko LV, Slostin SM et al.: Use of physical plasma in surgery of wounds and wound complications *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova.* 1998;157(2): 43-7
31. Kshirsagar AY, Vekariya MA, Gupta V, Pednekar AS, Mahna A, Patankar R, et al. A comparative study of colostrum dressing versus conventional dressing in deep wounds. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(4): PC01-PC04.
32. Kumar, H. A. Ashe, L. N. Parnell et al., "The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study," *Diabetic Medicine*, vol. 11, no. 5, pp. 480–484, 1994. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
33. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch. Dermatol.* 130(4), 489–493 (1994).
34. Lopez-Valladares MJ, Rodriguez-Ares MT., et al.: Donor age and gestational age influence on growth factor levels in human amniotic membrane. *Acta Ophthalmologica.* 2010, 88(6)
35. Manes C, Papazoglou N, Sossidou E et al., "Prevalence of diabetic neuropathy and foot ulceration: identification of potential risk factors—a population-based study," *Wounds*, vol. 14, no. 1, pp. 11–15, 2002. View at Google Scholar · View at Scopus
36. Marme I, Pottier N, Sainthillier JM, et al. Use of amniotic membrane transplantation in the treatment of venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2007;15:459–64. Wiley Online Library CAS PubMed Web of Science®Google Scholar Reber GE, Pecoraro RE et al. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case–control study. *Ann. Intern. Med.* 117, 97–105 (1992).
37. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M (editori). Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum diabetologicum*, 2018, 7 (2, Suppl 1).
38. Moghazy AM, Abbas AH. Assessment of amniotic and polyurethane membrane dressings in the treatment of burns. *Burns* 2010;36:703–10. Crossref CAS PubMed Web of Science®Google Scholar

39. Moxey W, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ et al., "Lower extremity amputations—a review of global variability in incidence," *Diabetic Medicine*, vol. 28, no. 10, pp. 1144–1153, 2011. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
40. Napoli C, Paolisso G, Casamassimi A et al.: Effects of Nitric Oxide on Cell Proliferation: Novel Insights. *Journal of the American College of Cardiology* Volume 62, Issue 2, 9 July 2013, Pages 89-95
41. NCZI <http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/2017/zs1811.pdf>
42. 10.Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, et al. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *Eur Cell Mater* 2008;15:88–99. Crossref CAS PubMed Web of Science®Google Scholar
43. Ono I, Gunji H, Zhang JZ, Maruyama K, Kaneko F. Studies on cytokines related to wound healing in donor site wound fluid. *J Dermatol Sci* 1995; 10: 241-245 [PMID: 8593269 DOI: 10.1016/0923-1811(95)00454-Z]
44. Paisey RB, Abbott A, Levenson R, et al. and the South-West Cardiovascular Strategic Clinical Network peer diabetic foot service review team Diabetes-related major lower limb amputation incidence is strongly related to diabetic foot service provision and improves with enhancement of services: peer review of the South-West of England *Diabet Med*. 2018 Jan; 35(1): 53–62. Published online 2017 Oct 11. doi: 10.1111/dme.13512
45. Panigrahi AK, Sahoo MK et al.: Role of Bovine Colostrum in Healing of Chronic Non-Healing Ulcers – A Clinical Study. *Journal of Medical Science and Clinical Research*, 6, 11, 2018 <https://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v6i11.37>
46. Park,YJ, Hwang Y, Park KH: Collagen Dressing in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Prospective, Randomized, Placebo- Controlled, Single-Center Study. *Foot & Ankle Orthopaedics* First Published September 12, 2016 <https://doi.org/10.1177/2473011416S00080>
47. Parolini O, et al. Human term placenta as a therapeutic agent: from the first clinical applications to future perspectives. In: Berven E, editor. *Human placenta: structure and development*. Hauppauge, New York: Nova Science Publishers, 2010:1–48. Web of Science®Google Scholar
48. Plason. <http://www.biorelax.sk/?l1=plason>
49. Rachman AB, Maheswari RRA, Bachroem MS. Composition and Isolation of Lactoferrin from Colostrum and Milk of Various Goat Breeds. *Procedia Food Sci* 2015;3:200-10.
50. Reiber GE: The epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In Levin and o'Neal's *The Diabetic Foot*. 6th edition. Edited by Bowker JH, Pfeiter MA. St Louis: Mosby; 2001:13–32.
51. Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW: The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 1998, 176:5–10
52. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 22(1), 157–162 (1999)
53. Shaw JE, Boulton AJ. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabetes* 46(Suppl. 2), S58–S61 (1997).
54. Schairer DO, Chouake JS, Nosanchuk JD & Friedman AJ (2012) The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents, *Virulence*, 3:3, 271-279, DOI: 10.4161/viru.20328
55. Shekhter AB, Serezhenkov VA, Rudenko TG et al: Beneficial effect of gaseous nitric oxide on the healing of skin wounds. *Nitric oxide : biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society*. 2005 Jun;12(4): 210-9
56. Talmi Y, Sigler U, Inge E, Finkelstein Y, Zohar Y. Antibacterial properties of human amniotic membranes. *Placenta* 1991;12:285–8. Crossref CAS PubMed Web of Science®Google Scholar
57. Tseng SC, Li DQ, Ma X. Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. *J Cell Physiol* 1999;179:325–35. Wiley Online Library CAS PubMed Web of Science®Google Scholar
58. Uruakpa FO, Ismond MAH, Akobundu EN. Colostrum and its benefits: A review. *NutritionResearch* 2002;22:755-67
59. Valenzuela-Silva C. M., Tuero-Iglesias A. D., García-Iglesias E., González-Díaz O., del Río-Martín A., Yera-Alos I. B., et al. Granulation Response and Partial Wound Closure predict Healing in Clinical Trials on Advanced Diabetes Foot Ulcers Treated with Recombinant, Human Epidermal Growth Factor. *Diabetes Care*. 2012 Sep 10.
60. Yera-Alos et al.: Active post-marketing surveillance of the intralesional administration of human recombinant epidermal growth factor in diabetic foot ulcers. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2013 14:44.

61. Yorkshire and Humber Public Health Observatory YHPHO . Diabetes footcare activity profiles. Diabetes Health Intelligence, 2016. Available at <https://www.gov.uk/guidance/phe>. Last accessed 23 September 2017.

Kontakt:

doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n. o.

034 91 Ľubochňa

e-mail:martinka@nedu.sk

tel.: 044 4306 106

fax.: 044 4306 307