

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA
ĶIRURĢIJAS KATEDRA

INOVATĪVS DIABĒTISKO PĒDU ČŪLU ĀRSTĒJOŠS
MEDIKAMENTS ASINSVADU ĶIRURĢIJAS PRAKSĒ

DIPLOMDARBS

Autors: Tomass Ernests Ansons

Studenta apliecības Nr.: ta16008

Darba vadītājs: profesors, dr. med. Dainis Krieviņš

RĪGA 2022

Kopsavilkums

Ievads

Hroniski dzīstošas brūces cukura diabēta pacientiem ir relatīvi bieži sastopamas, ir invalidizējošas un uzrāda tendenci uz lēnu un nepietiekamu dzīšanu, un var novest pie ekstremitāšu vai pat dzīvību apdraudošām komplikācijām, kā osteomielīts, rozes infekcijas (lat. *erysipelas*) un sepses.

Jaunā, neorganiskā, sintētiskā viela Diperoksohlorskābe (DPOCI) atšķaidījumā ar fizioloģisko šķīdumu, topiski lietota, pārsienot brūci ar mitru pārsēju diabētiskās pēdas čūlai, uzrāda uzlabotu brūces dzīšanu konsekventi piecos secīgos prospektīvos kontrolētos pētījumos. DPOCI pārākums hroniski nedzīstošu brūču dzīšanā ātrāk un efektīvāk, lielā mērā tiek uzskatīts dēļ tā duālā darbības mehānisma.

Pētījuma mērķis

Pētījuma mērķis ir demonstrēt DPOCI dzīšanu veicinošo iedarbību pie diabētisko pēdu čūlām, un izvērtēt medikamenta efektivitāti un drošumu.

Metodes

Multicentrisks, randomizēts, retrospektīvs, dubult - akls, standarta mitras brūces pārsēja kontrolēts, efektivitāti un drošumu noskaidrojošs, salīdzinošs pētījums ar DPOCI (*DermaPro*®) šķīduma piesūcinātu kokvilnas marles pārsēju pacientiem ar hroniski nedzīstošām diabētisko pēdu čūlām. Dīvos pētījumu centros: Paula Stradiņa Klīniskās Universitātes slimnīcas 24.nodaļā (Asinsvadu ķirurģijas centrā) un Daugavpils slimnīcas 2.ķirurģijas nodaļā no 2018.gada augusta līdz 2019.gada maijam, kurā tika atlasīti pacienti ar hroniski nedzīstošām un >4 nedēļām nesekmīgi ārstētām čūlām, pēc specifiski šim pētījumam izstrādātiem iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem.

Pacienti tika randomizēti un sadalīti divās grupās, ik nedēļu saņemot attiecīgās aplikācijas: 1.grupa – DPOCI šķīdumu; 2.grupa – kontroles grupa, saņemot mitru brūces pārsēju (*Hartmann*® *Hydrosorb Comfort*). Pacienti ik nedēļu ieradās ambulatori uz attiecīgo centru diabēta pēdas čūlas (DPČ) stāvokļa novērtēšanai un, no čūlas laukuma (cm²) atkarīgā, iknedēļas izmeklējamā produkta iepakojuma saņemšanai(0.2 ml/cm²). Pacientu vispārējais stāvoklis un čūlas dzīšanas efektivitāte, iespējamās blaknes tika izvērtētas reizi nedēļā, līdz čūla slēdzās, bet ne ilgāk kā trīs mēnešus. Iegūto datu statistiskā apstrāde tika veikta ar SPSS programmatūru.

Rezultāti

Pētījuma dalību kopumā uzsāka 40 pacienti. 16 (40%) no tiem dalību pētījumā veica Paula Stradiņa Klīniskās Universitātes slimnīcas 24.nodaļā (Asinsvadu ķirurģijas centrā), bet 24 (60%) Daugavpils slimnīcas 2. ķirurģijas nodaļā.

No tiem 23 (57%) vīrieši un 17 (43%) sievietes. Pacientu vidējais vecums 63.7 (37 - 82) gadi. Visiem pacientu bija diagnosticēts cukura diabēts, ar vidējo 16.5 (SD=12.02) CD ilgumu gados un tie tika sadalīti divās grupās: 1.grupa – DPOCI šķīdumu saņemošā (n=30, 75%) un 2. –

kontroles grupa (10, 25%). 14 (35%) smēķēja, vai reiz bija smēķētāji, ar mediāno 15.0 (5.8 – 19) paciņu gadu ilgumu, bet 26 (65%) nesmēķēja. Uzsākot dalību pētījumā, DPOCI grupā mediānais DPČ laukums bija 3.8 (2.31 – 7.83 cm²) ar vidējo garumu un platumu, attiecīgi, 2.65 (SD=0.84) un 2.01 (SD=0.69). Mediānais čūlas laukums 12. vai beigu vizītē DPOCI grupā bija samazinājies vidēji par 46%. Kontroles grupā, attiecīgi, 3.22 (2.70 – 7.25 cm²) ar 2.35 (SD=0.92) un 1.70 (SD=0.77). Mediānais čūlas laukums 12. vai beigu vizītē kontroles grupā bija samazinājies vidēji par 63%.

DPČ mediānais laukums bija faktors ar statistiski nozīmīgu ietekmi uz pētījuma vēlamā rezultāta jeb brūces pilnas slēgšanās sasniegšanu, salīdzinot ar pacientiem, kas pētījuma vēlamo rezultātu nesasniedza (atbilstoši 2.5 (1.9 – 3.6 cm²) un 7.5 (3.2 – 9.8cm²), (p=0.001)).

DPOCI grupas mediānā DPČ laukuma, cm² starpība 12. vai beigu vizītē, starp laukumu, cm² 0.vizītē bija 1.94 (0.71 – 3.15), kurpretim, kontroles grupā šī starpība bija 1.48 (-0.39 – 2,14), taču jāatzīmē, ka vēlamo pētījuma rezultātu sasniedza 15 (38%) pacientu, no kuriem 11 (73%) bija 1.grupā, pilnu čūlas slēgšanos sasniedzot vidēji 53.4 (SD=16.1) dienās. 2. grupā pilnu čūlas slēgšanos sasniedza vidēji 44.5 (SD=14.9) dienās, (p=0.343).

Ārstēšanā pielietotais DPOCI šķīdums tika ļoti labi tolerēts, atzīmētiem tiekot 14 dažādas (piecas vieglas, astoņas mērenas un viena smagas) pakāpes nevēlamiem blakus notikumiem, ar mazticamu vai iespējamu saistību ar to (galvassāpes, lokāla tūska, sauss klepus u.c.), (p=0.855).

Secinājumi

1. Pacientiem piedāvājot un pielietojot mūsdienīgu DPČ ārstēšanas metodi, tiem tiekot apmācītiem tā lietošanā un pie nosacījuma, ka pacienti ir līdzestīgi, var sagaidīt čūlas laukuma samazināšanos vai pilnu čūlas slēgšanos, pacientiem ar hroniski nedzīstošām diabēta pēdas čūlām.
2. Čūlu dzīšana tika sekmēta abās pētījuma grupās.
3. DPOCI lietošana DPČ ārstēšanā ir droša un efektīva.

Atslēgvārdi: DPOCI, diabēta pēda, čūla, amputācija, asinsvadu ķirurģija.

Summary

Treatment of diabetic foot ulcers with innovative drug in vascular surgeon practice

Author: Tomass Ernests Ansons, 6th year student, Faculty of Medicine, University of Latvia

Supervisor: Dainis Krievins, Professor, MD, Pauls Stradins Clinical University Hospital, University of Latvia

Introduction

Chronic non - healing ulcers among *diabetes mellitus* patients are relatively often observed, are often disabling, with a tendency of slow and insufficient healing and can lead to extremity or even life - threatening complications, such as – osteomyelitis, *erysipelas*, or sepsis.

The new, inorganic, synthetic substance Diperoxochloric acid (DPOCI) with isotonic sodium chloride solution topically used and administered as wet bandage on diabetic foot ulcer has shown improved healing consequently on five consecutive prospective controlled trials. The superiority of DPOCI solution on chronic non – healing wounds heal faster and more effectively, primarily considered due to its dual mechanism of action.

Aim of the study

The aim of this study is to demonstrate DPOCI healing promoting action on diabetic foot ulcers and to evaluate its efficacy and safety.

Methods

Multicentric, randomized, retrospective, double - blinded, standard moist wound dressing - controlled comparing study of efficacy and safety of topically used DPOCI solution - soaked cotton gauze bandage in patients with chronic non - healing diabetic foot ulcers. Study took place at two study centers: Pauls Stradins Clinical University hospital 24th department (Center of Vascular Surgery) and Daugavpils hospital 2nd surgical department as of August 2018 - May 2019, in which patients were enrolled with chronic non-healing and > 4 weeks unsuccessfully treated diabetic foot ulcers, guided by the study specific inclusion and exclusion criteria.

Patients were randomized and two groups defined, weekly receiving the appropriate applications: 1st group – DPOCI (*DermaPro*®) solution; 2nd group – control group of standard moist wound dressing (*Hartmann*® *Hydrosorb Comfort*). Every week patients ambulatory arrived at the specific study center for evaluation of the diabetic foot ulcer (DFU) and to receive the appropriate treatment application, as of DPOCI volume being defined by the area (cm²) of the DFU (0.2 ml/ cm²). Patients general condition and the ulcer's healing efficacy, possible adverse events were evaluated weekly, or until complete closure of DFU, but no longer than for three months. Statistical analysis of the data obtained were done with SPSS software.

Results

In this study, a total of 40 patients were enrolled. 16 (40%) at study center at Pauls Stradins CUS 24th department (Center of Vascular Surgery), but 24 (60%) at Daugavpils hospital 2nd surgery department study center.

Of all patients 23 (57%) were males and 17 (43%) females. Mean age of 63.7 (37 – 82). All patients were diagnosed with *diabetes mellitus* with mean 16.5 (SD=12.02) years of diabetes duration and were stratified into two groups: 1st group – receiving the DPOCI solution (N=30, 75%) and 2nd – the control group (N=10, 25%). 14 (35%) were smokers, or once was one, with median 15.0 (5.8 – 19.0) pack years, but 26 (65%) were not smokers. At the study baseline, median DFU area was 3.8 (2.31 – 7.83 cm²) in the DPOCI group, with mean length and width, respectively, 2.65 (SD=0.84) and 2.01 (SD=0.69). Ulcer's area at 12th or the end visit in this group reduced by 46%. Control group, respectively, 3.22 (2.70 – 7.25 cm²) with 2.35 (SD=0.92) and 1.70 (SD=0.77). Ulcer's area at 12th or the end visit in control group reduced by 63%.

Median area of DFU was a factor with a statistically significant effect on achieving the desired result of the study or complete ulcer closure (CUC), compared with patients who did not achieve it, respectively, 2.5 (1.9 – 3.6 cm²) un 7.5 (3.2 – 9.8 cm²), (p=0.001).

Median difference of DFU area between 12th or the end visit and the baseline visit was 1.94 (0.71 – 3.15) in 1st group, whereas 1.48 (-0.39 – 2.14) in 2nd group, but noteworthy is that the desired result of the study was achieved by 15 (38%) patients, of which 11 (73%) were from 1st group, achieving CUC on average of 53.4 (SD=16.1) days. 2nd group achieved CUC on average of 44.5 (SD=14.9) days, (p=0.343).

The use of DPOCI solution as treatment was very well tolerated being marked 14 different (five mild, eight moderate and one severe) intensity grade undesirable adverse events with unlikely or possible linkage with it (e.g., headaches, local edema, dry cough), (p=0.855).

Conclusions

1. When patients are offered and treated with a modern DFU treatment method and when they are trained in its use and are compliant towards it, a reduction in the area or a complete closure of the ulcer may be expected to patients with chronic non-healing DFU.
2. Healing of the ulcers was enhanced in both study groups.
3. Use of DPOCI as a DFU treatment method is safe and effective.

Keywords: diperoxochloric acid, diabetic foot, ulcer, amputation, vascular surgery.

Satura rādītājs

Kopsavilkums	2
Summary	4
Satura rādītājs	6
Apzīmējumu saraksts	7
Ievads	8
Literatūras apskats	10
Cukura diabēts Latvijā un pasaulē	10
Cukura diabēta komplikācijas	12
Diabētisko pēdu čūlu patogēnēze un riska faktori, komplikācijas	14
Diabētisko pēdu čūlu riska faktori	17
Līdzšīnējie DPČ ārstēšanas stūrakmeņi	19
Amputācijas dēļ DPČ Latvijā un Eiropā	21
Diperoksohlorokābe (DPOCI)	22
Farmakoloģiskās īpašības	22
Fizikālās, ķīmiskās un farmaceitiskās īpašības un formulējums	22
Neklīniskā farmakokinētika	23
Toksikoloģija	23
Asinsvadu ķirurga loma DPČ ārstēšanā	24
Metodes un materiāli	26
Statistiskā analīze	28
Rezultāti	29
Diskusija	38
Secinājumi	40
Pateicības	41
Izmantotā literatūra un avoti	42
PIELIKUMS	45

Apzīmējumu saraksts

μ (grieķu.: *mu*) – populācijas vidējais

aut. – autora iespraudums

1tCD – 1.tipa cukura diabēts

2tCD – 2.tipa cukura diabēts

cm - centimetrs

cm² – kvadrāt-centimetrs

def. - definīcija

DKA – diabētiskā ketoacidoze

DPOCI – diperoxsohlorskābe

DPČ – diabētiskā pēdas čūla

HHNS – hiperglikēmiskais hiperosmolārais neketoniskais sindroms

KUS – klīniskā universitātes slimnīca

ķMI – ķermeņa masas indekss, kg/m²

Md. – mediānā vērtība

ml - mililitrs

mM - milimols

MmHg – dzīvsudraba staba milimetrs

OR – izredžu attiecība (angl.: *Odds Ratio*)

r_s – Spīrmana ro koeficienta vērtība

SN – standartnovirze

TI – ticamības intervāls

Ievads

Cukura diabēts, kā hroniska slimība, ir plaši izplatīta dažādu sociālo un ekonomisko grupu iedzīvotāju vidū, un ar to Latvijā visbiežāk slimo iedzīvotāji virs 60 gadu vecuma. Pasaulē aptuveni 415 miljonu pieaugušo slimo ar cukura diabētu, un tiek prognozēts to skaita pieaugums līdz 642 miljonu pieaugušo līdz 2040.gadam [1]. Diabētisko pēdu čūlu ikgadējā incidence Vācijā tiek novērota 2 – 6% pacientu, kuri slimo ar cukura diabētu [28], un Anglijā tās ir saistītas ar 90% no veiktajām amputācijām [6]. Ap 66% apakšējo ekstremitāšu amputācijas, kas veiktas Vācijā, ir dēļ cukura diabēta [14]. Stāvokļa, kad ekstremitātes amputācija ir vienīgā dzīvību glābjošā izvēle, attīstību papildus cukura diabētam, veicina tādi faktori kā smēķēšana, vecums, vīrieša dzimums, palielināts KMI [15].

Biežākais hospitalizācijas iemesls cukura diabēta pacientu vidū ir tieši saistīts ar diabētisko pēdu čūlām un to sekundārām komplikācijām, visbiežāk apkārtējo mīksto audu infekcijas, bet nereti arī dēļ osteomielīta. Tiek lēsts, ka aptuveni 10 – 25% [11, 18] un pat līdz 34% [7] cukura diabēta pacientu, to dzīves laikā attīstīsies diabētiskā pēdu čūla. Pacienti, kuriem dzīves laikā jau iepriekš ir bijusi diabētiskā pēdu čūla, risks čūlu recidīvam 1 gada laikā pēc pilnīgas čūlas slēgšanās ir novērojams līdz 28%, bet 10 gadu laikā līdz 70% [24]. Jau līdz šim minētie dati nostiprina darba aktualitāti un ar pētāmo problēmu saistītos nākotnes riskus.

Efektīva medikamenta atklāšana un tā vispārēja pielietošana, kas mazinātu cukura diabēta slimnieku invalidizējošās komplikācijas pēc diabētiskās pēdu čūlas attīstības būtu neatsverams solis uz priekšu to dzīves kvalitātes uzlabošanai un turpmākajai ārstēšanai, pie nosacījuma, ka pacients ir līdzestīgs tam nozīmētajai terapijai un regulāri monitorē glikēmijas līmeni, un attiecīgi to koriģē gan ar diētu, gan medikamentozī.

Diabētisko pēdu čūlu attīstību veicina vairāki faktori, no kuriem vien daļa ir atkarīga attiecīgi no paša pacienta, kā, piemēram, līdzestība ārstēšanās procesā, vispārējās pēdu higiēnas, kā dekompresijas apavu lietošana ikdienā, regulāri apmeklējumi pie podologa un pēdu stāvokļa inspekcija, un psihosociāliem faktoriem. Iepriekš minētie faktori, līdz ar galvenajiem cukura diabēta komplikāciju (diabētiskās nefropātijas, retinopātijas, cerebrovaskulāro, kardiovaskulāro un perifēro asinsvadu slimību, hronisku brūču) attīstošiem stāvokļiem, kā – persistējoša hiperglikēmija, spiediena ietekme uz pēdām, mikroangiopātija, makroangiopātija, perifērām neiroopātijām – kopā veicina diabētisko pēdu čūlu attīstību. Papildus akūta, bet kaut neliela pēdas traumatizācija, piemēram, patstāvīgi veicot kāju nagu kopšanu, iegūstot brūci, kuru pacients var pats nekonstatēt, bet ilgstoša traumatizācija, ko, galvenokārt, veicina nepiemērotu apavu lietošana ikdienā, jeb nevienlīdzīga spiediena attiecības uz pēdas mīkstajiem audiem, cukura diabēta pacientam veicina hroniskas čūlas attīstību.

Darba hipotēzes:

0. DPOCI šķīduma topiska lietošana nesekmīgi veicinās diabētiskās pēdas čūlas slēgšanos
1. Pastāvīga, mērķtiecīga un atbildīga DPOCI šķīduma topiska lietošana sekmīgi uzlabos un paātrinās diabētiskās pēdas čūlas slēgšanos.

Darba mērķi:

1. Relatīva brūces laukuma samazināšanās (procentuāli izteikts uzlabojums starp beigu vizītes brūces laukumu un pirmreizējās brūces izmēru, salīdzinot ar pirmreizējo izmēru), salīdzināta starp grupām
2. Novērtēt medikamenta efektivitāti un drošumu
3. Izpētīt cik pacientu sasniedz pilnu brūces slēgšanos

Darba uzdevumi:

1. Izvērtēt medikamenta ietekmi uz čūlas slēgšanos
2. Izvērtēt medikamenta ietekmi uz čūlas laukuma izmaiņām
3. Salīdzināt 1.grupas medikamenta ietekmi uz čūlas slēgšanos un laukuma izmaiņām, salīdzinot ar 2.grupas kontroles standarta terapiju
4. Izvērtēt DPOCI šķīduma lietošanas blaknes
5. Izvērtēt medikamenta efektivitāti, izvērtējot brūces laukuma samazināšanos, salīdzinot ar kontroles grupu un veicot brūces laukuma mērījumus.
6. Relatīva brūces laukuma samazināšanās (%) pēdējā vizītē (līdz 12. vizītei (ieskaitot)) pēc “(brūces laukums pirmreizējā apskatē – brūces laukums pēdējā vizītē / brūces laukums pirmreizējā apskatē * 100”.

Darba zinātniskā un praktiskā novitāte

Pētījuma rezultāti nākotnē uzlabos pacientu ar diabētisko pēdu čūlu ārstēšanu, uzlabojot ilgtermiņa rezultātus un pacientu dzīves kvalitāti, salīdzinot ar patreiz pielietojamo konservatīvo terapiju.

Rezultāti pierādīs medikamenta efektivitāti, salīdzinot to ar kontroles grupu

Ar pētījuma rezultātiem tiks iepazīstinātas profesionālās asociācijas un biedrības (internajā medicīnā, ķirurģijā, patoloģijā).

Literatūras apskats

Cukura diabēts Latvijā un pasaulē

Cukura diabēts ir nopietns, ilgtermiņa jeb hronisks stāvoklis, kas attīstās, kad asins plazmas glikozes līmenis pieaug dēļ hormona – insulīna – trūkuma, aizkuņģa dziedzera mazspējas dēļ vai organisma audu rezistences pret insulīna darbību. Insulīns ir būtiski, organismam nepieciešams hormons, kas tiek producēts aizkuņģa dziedzerī. Insulīna ietekmē glikoze no asinsrites nonāk līdz šūnām, kuras to konvertējot, spēj izmantot to kā enerģijas avotu vai vajadzības gadījumā noglabāt to glikogēna formā skeleta muskulatūrā un aknās, kā arī adipocītos jeb tauku šūnās.

Insulīna darbība ir arī būtiska olbaltumvielu un tauku metabolismā. Insulīna trūkums vai traucēta šūnu mijiedarbība ar to, noved līdz paaugstinātam glikozes līmenim plazmā jeb hiperglikēmijai, kas darbojas kā diabēta klīniskais indikators. Insulīna deficīts ilgtermiņā spēj izraisīt bojājumus vairākos ķermeņa orgānos, novedot līdz invalidizējošām un dzīvību apdraudošām komplikācijām, kā kardiovaskulārām slimībām, nervu bojājumiem (neiropātija), nieru bojājuma (nefropātija), apakšējo ekstremitāšu amputācijas un acu bojājumiem, lielākoties skarot radzeni, attīstot redzes zudumu vai pat aklumu.

Taču pie atbilstošas diabēta kontroles, šīs nopietnās komplikācijas var tikt novēlotas vai pat vispār novērstas [32]. Pēc Starptautiskās Diabēta Federācijas atlanta 10.versijas Latvijā 2021.gadā ar cukura diabētu vecuma grupā no 20 līdz 79 gadiem slimo ap 115.8 (105.7 – 134.9 (TI 95%)) tūkstošiem iedzīvotāju un nediagnosticēto iedzīvotāju skaits attiecīgajā vecuma grupā varētu pārsniegt pat 40 tūkstošus (35.4 – 45.2 (TI 95%)) [13]. Kopējā cukura diabēta prevalence (%) Latvijā ir 8.6 (7.8 – 10.0 (TI 95%)) [32]. Šie dati atspoguļo stāvokli saistībā ar cukura diabētu Latvijā 2021.gadā. Taču kopējie dati par Eiropu liecina, ka 2021.gadā no 20 līdz 79 gadiem kopā Eiropas reģionā dzīvo 670 miljoni iedzīvotāji, no kuriem 9.2% jeb 61 miljons iedzīvotāju slimo ar cukura diabētu un to skaits 2045.gadā sasniegs 69 miljonus, kas attiecīgi ir pieaugums par > 13%. Turpretim pasaulē, salīdzinot 2021. gada datus ar provizoriskajiem datiem par 2045.gadu, kopējais iedzīvotāju skaits vecuma grupā no 20 līdz 79 gadiem, kas slimo ar cukura diabētu varētu pieaugt pat par 46%, 2045.gadā sasniedzot 783 miljonus cilvēku ar cukura diabētu. Eiropā provizoriski paredzētais pacientu pieaugums ir zemākais no pasaules reģioniem, kurpretim Āfrikā pieaugums paredzēts pat līdz 134% [32].

Cukura diabēts ir visaptverošs jēdziens, kurš raksturojas ar hiperglikēmiju, kas attīstījusies dēļ insulīna produkcijas un/vai tā darbības trūkuma ilgtermiņā. Hroniskai hiperglikēmijai ir vairāki cēloņi, kuri variē no pārejošiem līdz agrīnā vai vēlīnā vecumā progresējošiem, kā arī heterogēnām un monogēnām formām. Monogēnās diabēta formas, kā jau apzīmējums vēsta, ir saistītas ar viena gēna mutācijām, piemēram, hepatocītu kodola faktoros, kā tas ir *maturity - onset diabetes of the young* jeb MODY gadījumā vai arī neonatālā cukura diabēta gadījumā.

Heterogēno cukura diabēta formu, kā 1.tipa un 2.tipa cukura diabēta gadījumos, to attīstības veicināšanai ir loma gan ģenētiskai predispozīcijai (*human leucocyte antigen* (HLA)

haplotipu, u.c. >20 cilvēka genoma mutācijām), gan vides faktoriem (ķermeņa svars (centrāla adipozitāte)), gan fiziskajām aktivitātēm, etniskajai piederībai, vīrusiem (*Epstein-Barr virus* (EBV), *cytomegalovirus* (CMV), *paramyxovirus* u.c.), diētai (kūpināta, konservēta gaļa, govs piens (*bovine serum albumin* (BSA) – tiem predisponējot zīdaiņus uz 1.tipa cukura diabēta attīstību, veicinot autoimūnu reakciju, salīdzinot tos, kas baroti ar krūti) un kafija tiek uzskatīti kā potenciāli diabētogēni faktori, kā arī sterilas vides veicināšanai bērnībā. 2.tipa cukura diabēta diagnoze var tikt uzstādīta vien tad, kad ir izslēgts 1.tipa cukura diabēts un citi specifiskie cukura diabēti tipi [4].

1.tipa cukura diabēta gadījumā ievērojama hiperglikēmija, kopā ar klasiskajiem simptomiem, kā polidipsija, poliūrija, polifāģija, rodas, kad ķermeņa autoimūnās reakcijas dēļ zaudēta ir >80% aizkuņģa dziedzera beta-šūnu funkcionalitātes.

Turpretim, 2.tipa cukura diabēta gadījumā, insulīna mērķa šūnu rezistences dēļ, attīstošais aizkuņģa dziedzera beta-šūnu izsīkums klīniski atspoguļojas, kad zaudēta ir >50% no to funkcionalitātes [4].

2tCD ir visbiežākais diabēta tips, kas sastāda vairāk kā 90% no visā pasaulē diagnosticēto cukura diabēta gadījumu. Sākotnēji hiperglikēmija 2tCD gadījumā attīstās dēļ organisma šūnu atbildes trūkuma pret insulīnu jeb insulīna rezistences. Rezistences gadījumā insulīns ir ar samazinātu efektivitāti, kādēļ, attiecīgi, kā atbilde uz šūnu rezistenci pret insulīnu tiek paaugstināta insulīna produkcija. Laika gaitā aizkuņģa dziedzera beta-šūnas vairs nespēj producēt organisma pieprasīto hormonu pietiekamā līmenī, kā rezultātā izsīkst [32].

Insulīna rezistence tiek veicināta, ja aizkuņģa dziedzera beta-šūnas producē defektīvu insulīna molekulu; ja nenotiek pilnīga konversija no proinsulīna uz insulīnu; ja plazmā cirkulējošo insulīna antagonistu (tiešie kontr-regulējošie hormoni (piem., kortizols, augšanas hormons, glikagons), brīvo taukskābju, citokīnu, adipokīnu, kā arī anti-insulīna un anti-insulīna receptoru antivielas); ja defekts atrodams insulīna receptorā vai ir defektīva post-receptorā atbildes reakcija [6].

2tCD simptomi ir līdzīgi tiem, kurus vēro 1tCD gadījumā, taču tie attīstās ievērojami pakāpeniskāk, kā arī stāvoklis var būt asimptomātisks. Papildus, salīdzinot 1tCD ar 2tCD, parasti nav iespējams noteikt 2tCD sākumu, kā tas ir pie 1tCD, kas, galvenokārt, atspoguļojas pirmajās dzīves dekādēs. Tādējādi 2tCD diagnozes uzstādīšana tiek novēlota un Eiropā vien 36% jeb katrs trešais pacients populācijā ar 2tCD netiek diagnosticēts [32]. Diagnozes uzstādīšanai tiekot ilglaicīgi novēlotai, pastāv augsta predispozīcija uz tādu komplikāciju attīstīšanos, kā redzes pasliktināšanās vai pat zudums, hroniski nedzīstošas apakšējo ekstremitāšu čūlas vai aterotrombotiski notikumi, kā cerebrāls infarkts vai akūts koronārs sindroms, rezultējoties ar miokarda infarktu, kuri *a posteriori* norādītu uz un ,iespējams, tādēļ tiktu diagnosticēts cukura diabēts.

Cukura diabēta komplikācijas

Nekontrolēta cukura diabēta gadījumā persistējošā hiperglikēmija attīsta vairākas akūtas un hroniskas, un tanī pat laikā - smagas komplikācijas. Cukura diabēts inducē mikrovaskulāras pārmaiņas, veicinot pastiprinātu ekstracelulārā matriksa proteīnu sintēzi un kapilāru bazālās membrānas sabiezēšanu, tiem darbojoties kā patogomiem faktoriem diabētiskās mikroangiopātijas attīstībā [10].

Skaidri novelkama robeža starp patogēniskajiem mehānismiem mikrovaskulāro un makrovaskulāro komplikāciju attīstībā gan nav, taču pētniekiem, *A.J.Krentz*, *G.Clough* un *C.D.Byrne*, ir izdevies novērot abu grupu komplikāciju vienlaicīgu attīstību [17]. Tas nebūt nenozīmē, ka šāda saistība starp to attīstību var tikt uzskatīta par aksiomu cukura diabēta kontekstā, taču to nevar neņemt vērā, sevišķi, ja abu komplikāciju patogēneses mehānismiem ir kopīgas iezīmes. Papildus vēl ir skaidrs, ka vaskulāras ģenēzes komplikācijas vienā lokācijā bieži vien ir ar līdzīgi pastāvošām vaskulāras ģenēzes patoloģiskām izmaiņām citos audos [17].

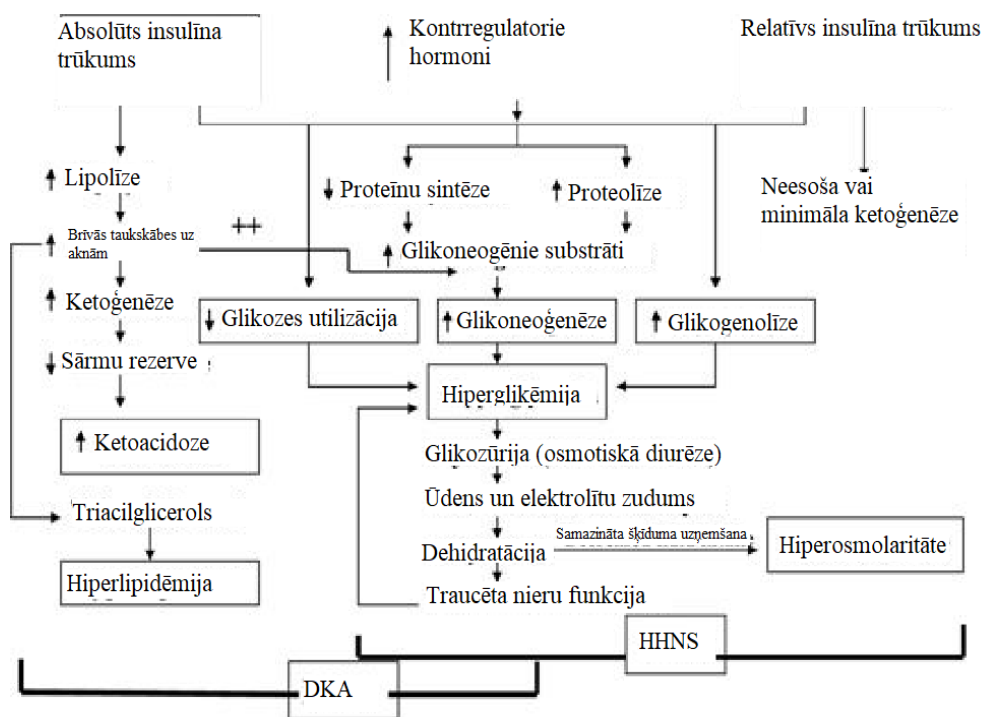
Mikrovaskulārās komplikācijas skar kardiovaskulārās sistēmas pamata funkcionālās vienības, sīkos asinsvadus, jeb arteriolas, kapilārus un vēnulas. Tās no lielajiem asinsvadiem atšķiras ne vien ar arhitektoniku un šūnu komponentēm, bet arī ar funkcijām. Atšķirībā no lielajiem asinsvadiem - mikrocirkulācija regulē asinsspiedienu un nodrošina atbilstošu audu perfūziju atkarībā no attiecīgo audu metabolajām prasībām [25].

Diabētiskā mikroangiopātija skar arteriolas nieru kamolišos, [*vasa nervorum* (aut.)], tīklenē, miokardā, ādā un muskuļos, izraisot hipertensiju, samazinātu brūču dzīšanu un audu hipoksiju. Minētajiem patogomiem faktoriem līdz-iedarbojoties ar [proteīnu glikācijas ceļā] uzkrātajiem izvērstiem glikācijas galaproduktiem (AGE), reaktīviem skābekļa savienojumiem (oksidatīvā stresa produktiem), zemas pakāpes iekaisumu un *vasa vasorum* neovaskularizāciju, tiek veicināta makrovaskulāro cukura diabētu komplikāciju attīstība [10].

Hroniskās cukura diabēta komplikācijas: makrovaskulārās, kā cerebrovaskulāro, koronāro asinsvadu un perifēro asinsvadu slimība, vai mikrovaskulārās, kā diabētiskā retinopātija, nefropātija vai neuropātija, attīstās dēļ persistējošās hiperglikēmijas pacientiem, kuri nepilnīgi kontrolē savu glikēmijas līmeni. Hiperglikēmija savukārt mērķēti iedarbojas uz endotēliju, podocītiem, pericītiem, kā arī asinsvadu gludajiem miocītiem. Attīstoties diabētiskai mikroangiopātijai, tiek veicināta paātrināta aterosklerozes attīstība, kuru, neatkarīgi no mikroangiopātijas attīstības, papildus veicina koronārajos un perifērajos asinsvadus, hiperglikēmijas iespaidā, attīstošā ateroskleroze. Savukārt jau dēļ kombinēti, mikrovaskulāri un makrovaskulāri veicinātās aterosklerozes, kas izraisa audu hipoksiju un/vai išēmiju, tiek veicināta neovaskularizācija, kura līdziedarbojas mikroangiopātijas attīstībā, [25], tādējādi vienam stāvoklim veidojot, otra stāvokļa veicinošus apstākļus, to varētu dēvēt par hiperglikēmijas “apburto loku” cukura diabēta ilgtermiņa komplikāciju attīstībā.

Savukārt, cukura diabēta akūtās komplikācijas, kā hipoglikēmija, hiperglikēmiskā koma, HHNS un diabētiskā ketoacidoze (DKA), no kurām, pēdējās divas ir visbiežākās dzīvību apdraudošās akūtās metaboliskās cukura diabēta komplikācijas [16], kuru patogēnēzē ir kopīgas iezīmes (1.attēls), attīstās īsā laika periodā, ir atkarīgas no pacienta līdzestības terapijai un diētai,

un var tikt dēvētas arī par cukura diabēta īstermiņa komplikācijām. DKA, kas raksturojas ar nekontrolētu hiperglikēmiju, metabolu acidozi un palielinātu kopējo ķermeņa ketonu koncentrāciju, un smaga hipoglikēmija, gan ir vairāk sastopama 1tCD gadījumos un nereti pacienti ar šīm komplikācijām vēršas slimnīcā vēl pirms tiem ticis diagnosticēts cukura diabēts. Turpretim HHNS attīstība ir vairāk sastopama 2tCD gadījumos. HHNS raksturojas ar smagu hiperglikēmiju, hiperosmolalitāti un dehidratāciju bez vērojamas ketoacidozes [35]. Pēc (*Negera, Weldegebriel un Fekadu, 2020*) veiktā pētījuma par akūto komplikāciju vēstnešiem cukura diabēta pacientiem, tika secināts, ka pacienta blakusslimības, 1tCD, nekontrolēta glikēmija, kā arī ievērojams attālums līdz ārstniecības iestādei [ārstniecības nepieejamība (aut.)], predisponē to uz akūtu cukura diabēta komplikāciju attīstību [21].



1.att. **Diabētiskās ketoacidozes un hiperglikēmiskās hiperosmolārās neketoniskās sindroma patoģenēze.** Attēls tulkots no angļu valodas oriģināla [16].

Cukura diabēta komplikāciju prevencijā liela nozīme jāpievērš pacienta izglītošanā par tam diagnosticēto slimību un no tās izrietošajiem riskiem un pienākumiem, jāiesaista pacienta līdzilvēki, lai veicinātu psihosociālo atbalstu, jāveicina ārstniecības pieejamība un jāsamazina komplikāciju attīstības risks, izvēloties un paskaidrojot pacientam atbilstošo anti-hiperglikēmisko terapiju, atkarībā no paredzētās pacienta līdzestības, kognitīvajām spējām un terapijas mērķiem, uzsverot uz terapijas nozīmību un pacienta paškontroli attiecībā pret ikdienas glikēmijas kontroles, diētas un fizisko aktivitāšu nozīmi.

Ja glikēmiju nevar kontrolēt ar adekvātu terapiju, tad neizbēgami ir tādi bojājumi, kā polineuropātija, mikro- un makro-angiopātija, nefropātija un retinopātija [28].

Diabētisko pēdu čūlu patoģenēze un riska faktori, komplikācijas

Diabētiskās pēdas čūla tiek definēta, kā : “Pēdas čūla personai ar patreiz vai iepriekš diagnosticētu cukura diabētu, kuru papildus pavada neiropātija un / vai perifēro artēriju slimību apakšējā ekstremitātē” pēc (*Netten et al.*, 2020). Diabētisko pēdu čūlu attīstību veicina vairāki faktori, no kuriem vien daļa ir atkarīga attiecīgi no paša pacienta, kā, piemēram, līdzestība ārstēšanās procesā, atbilstoša pēdu higiēna, dekompresijas apavu lietošana ikdienā, regulāri apmeklējumi pie podologa un savu pēdu stāvokļa inspekcija, un psihosociāliem faktoriem. Iepriekš minētie faktori, līdz ar galvenajiem cukura diabēta komplikāciju attīstošiem stāvokļiem, kā – persistējoša hiperglikēmija, spiediena ietekme uz pēdām, mikroangiopātija, makroangiopātija, perifērās neiropātijas – kopā veicina diabētisko pēdu čūlu attīstību. Diabētiskās pēdas čūlas plašums, lokālizācija, brūces dziļums un ishēmijas, infekcijas klasifikācijai tiek izmantota *Wagner-Armstrong* kombinētā klasifikācija [28]. (skatīt 1.tabulu)

1.tabula. *Wagner – Armstrong* diabēta pēdu čūlu klasifikācija [8].

	Wagner 0	Wagner 1	Wagner 2	Wagner 3	Wagner 4	Wagner 5
Armstrong A	Pre- vai post-izčūlošanas bojājums	Virspusēja čūla	Čūlas penetrācija līdz muskuļu cīpslām vai locītavu kapsulai.	Čūlas penetrācija līdz kaulam, locītavai.	Pirksta gangrēna	Pēdas gangrēna, kam nepieciešama disartikulācija.
Armstrong B	Ar infekciju	Ar infekciju	Ar infekciju	Ar infekciju	Ar infekciju	Ar infekciju
Armstrong C	Ar ishēmiju	Ar ishēmiju	Ar ishēmiju	Ar ishēmiju	Ar ishēmiju	Ar ishēmiju
Armstrong D	Ar ishēmiju un infekciju	Ar ishēmiju un infekciju	Ar ishēmiju un infekciju	Ar ishēmiju un infekciju	Ar ishēmiju un infekciju	Ar ishēmiju un infekciju

Primārie patoloģiskie mehānismi atbildīgi par komplikāciju attīstību pie diabētiskās pēdas ir neiropātija, ishēmija un infekcija. Jāspēj atpazīt arī, ka tie var izvērsties izolēti, bet visbiežāk izvērsties kombinācijā vienam ar otru (skatīt 2.attēlu). Lai gan laba glikēmijas kontrole cukura diabēta pacientam ir vitāli svarīga, ar to vien nav pietiekami, lai izslēgtu nevēlamās [un potenciāli dzīvību apdraudošās (aut.)] diabēta pēdu komplikācijas [2].

Neiropātija

Diabētiskajai polineiropātijai raksturojoties kā sensoro, motoro vai autonomo šķiedru bojājums. Sensorajai neiropātijai sākumā ietekmējot maza kalibra nociceptīvās šķiedras, kas tādējādi paaugstina ievainojuma uzņēmības risku dēļ kompromitētās sensorās jušanas. Motorā neiropātija ietekmē garās nervu šķiedras, kuras inervē pēdas dziļos un apakšējās ekstremitātes muskuļus. Motoro nervu šķiedru bojājuma rezultātā, attīstošā pēdas dziļo muskuļu atrofija vai hipotrofija, pieļauj fleksoru grupas muskulatūras pārsvara ietekmē, pēdas pirkstu fleksiju [“ķetnas

pēdu” (aut.)], pakļaujot metatarsofalangeālās locītavas un papēdi papildus spiediena ietekmei. Samazinātā locītavu mobilitāte dēļ sklerālo proteīnu glikācijas, papildus pastiprina novirzes no normāla svara [spiediena uz pēdas (aut.)] sadales pēdā. Visbeidzot autonomā neiropātija samazina ādas valgumu, zaudējot ekkrīno un apokrīno dziedzeru inervāciju. Sausā āda papildus paaugstina ievainojuma uzņēmības risku, veicinot ādas deskvamāciju un fissūru attīstību, tādējādi atverot ieejas vārtus mikroorganismiem. Turklāt afektētās neirālās funkcijas iespaidā, diabēta pacientam ir samazināta organisma neuroiekaisuma atbilde, tādējādi zaudējot izšķirošu organisma pirmās-līnijas aizsargsistēmu pret patogēniem [2].

Infekcija

Diabētiskās pēdas infekcija var variēt no nekomplicēta cellulīta līdz ekstremitāti un/vai dzīvību apdraudošam nekrotizējošam fascītam. Pacientam, dēļ sliktas glikēmijas kontroles, attīstās imunoloģiska disfunkcija ar traucētu leikocītu aktivitāti un komplementa funkcija, kas papildus veicina invazīvas audu infekcijas attīstību. Gadījumos pie bojātas vai vāji apasiņotas ādas un mīkstajiem audiem, ir iespējama strauja baktēriju penetrācija līdz fascijai, kas rezultējas ar ekstremitāti apdraudošu infekciju un sepsi. Pārsvarā infekcija čūlas gultnē ir polimikrobiāla (*staphylococci*, *streptococci*, *enterococci*, *Escherichia coli* un citas gram – negatīvas baktērijas), kā arī nereti pret antibiotikām rezistenti baktēriju celmi, it sevišķi, metecilīn-rezistentais *Staphylococcus aureus*, kas sastopams 30 – 40% gadījumu. Risks uz ekstremitātes amputāciju palielinās, ja no čūlas tiek izdalītas antibiotiku rezistentās baktērijas. Gāzi formējošās infekcijas, kuras tiek novērotas aptuveni vienai trešdaļai pacientu, izraisa klostridiju sugas baktērijas vai jaukta anaerobo *streptococcus* un *E.coli* infekcija [9].

Ishēmija

Hiperglikēmija un ar to saistītās pārmaiņas glikozes metabolismā, kas veicina endotēlija bojājumu, hiperlipidēmiju un paaugstinātu trombocītu viskozitāti un aktivitāti, tādējādi ilgtermiņā veicinot aterosklerozes attīstību. Apakšējo ekstremitāšu artēriju aterosklerotiskās izmaiņas atšķiras starp pacientiem ar un bez diabēta. Diabēta pacientiem pārsvarā tiekot skartām *a. tibialis anterior et superior*, retāk iesaistot *femoro-popliteālo* artēriju segmentu, saudzētam tiekot *aorto-iliakālo* artēriju segmentam. Līdz ar difūzas apakšstilba artēriju okluzīvas slimības vai artēriju oklūzijas proksimāli no tām, tādējādi perfūzijai zem artēriju oklūzijas līmeņa tiekot kompromitētai, kas nespēj nodrošināt ādas integritāti, tiek sekmēta ishēmiskas čūlas vai gangrēnas attīstība. Tipiski novērots, ka *a.peronealis* un *a.dorsalis pedis* tiek mazāk skartas pie aterosklerozes attīstības apakšējo ekstremitāšu artērijās, kas ļauj veikt ekstremitātes revaskularizāciju, pielietojot autologu vēnas transplantātu, [kā, piemēram, *v.saphena magna* (aut.)], lai nodrošinātu pēdas perfūziju, to savienojot ar *a.poplitealis* vai citu, atkarībā no oklūzijas lokācijas, nodrošinot adekvātu dzīšanas procesu [9].

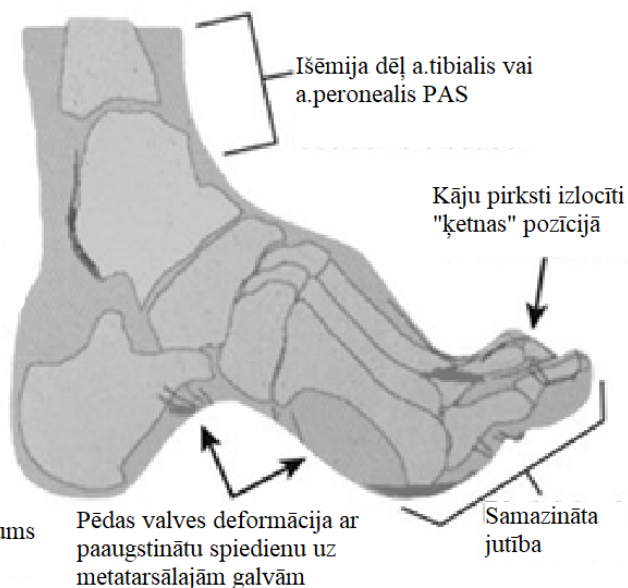
- Mikroneirovaskulāra disfunkcija ar nocieptīvo refleksu un iekaisuma atbildes zudumu

- Vazomotorā disfunkcija ar arterio-venoza šuntu

- Kapilāru bazālās membrānas sabiezēšana ar izmainītu kapilāro apmaiņu

- Ekstracelulārā matricā proteīnu glikācija

- Apokrīno un ekrīno dziedzeru funkcijas zudums

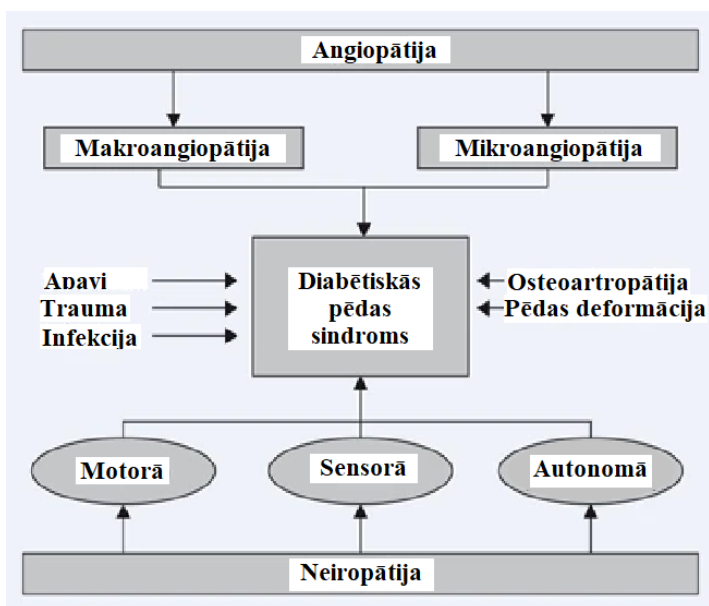


2.att. **Diabēta pēdas vaskulāro komplikāciju patofizioloģija.** Attēls tulkots no angļu valodas oriģināla [30].

Neskaitot specifiskās strukturālās mikrocirkulācijas pārmaiņas, diabēts kompromitē pēdas vispārējo bioloģiju. Salīdzinot ar normālu bioloģiju, pacientam bez diabēta diagnozes tiek secināts, ka diabēts veicina nevēlamu novirzi dabiskajā līdzsvarā, kas eksistē starp stresu/izcūlošanu un organisma rezistenci pret stresu/izcūlošanu. Tādējādi, diabētiskai pēdai tiekot vairāk pakļautai izcūlošanai pie ikdienas stresa uz to. Papildus neiropātijas esamībai pacientam parasti pieprasa revaskularizācijas veikšanu pie attiecīga perfūzijas līmeņa, pie kura revaskularizācija nebūtu nepieciešama, ja pacientam nebūtu neiropātija. Citiem vārdiem sakot, diabēta patofizioloģija veicina apstākļus, pie kuriem kompromitētās pēdas fizioloģijai ir nepieciešama izteiktāka perfūzija, kā pie normas, lai tā spētu adekvāti atbildēt uz ievainojumu un pretoties izcūlošanai [2].

Biežākais hospitalizācijas iemesls cukura diabēta pacientu vidū ir tieši saistīts ar diabētisko pēdu čūlām un to sekundārām komplikācijām, visbiežāk apkārtējo mīksto audu infekcijas, bet nereti arī dēļ osteomielīta. Tiek lēsts, ka aptuveni 10 – 25% [11., 18] un pat līdz 34% [7] cukura diabēta pacientu, to dzīves laikā attīstīsies diabētiskā pēdu čūla. Pacientiem, kuriem dzīves laikā jau iepriekš ir bijusi diabētiskā pēdas čūla, risks čūlu recidīvam viena gada laikā pēc pilnīgas čūlas slēgšanās ir novērojams līdz 28%, bet 10 - 15 gadu laikā līdz pat 70% [24]

Papildus akūta, bet kaut neliela pēdas traumatizācija, piemēram, patstāvīgi veicot kāju nagu kopšanu, iegūstot brūci, kuru pacients var pats nekonstatēt, bet pie ilgstošas traumatizācijas, kuru, galvenokārt, veicina nepiemērotu apavu lietošana ikdienā, jeb nevienlīdzīga spiediena attiecības uz pēdas mīkstajiem audiem, cukura diabēta pacientam veicina hroniskas čūlas attīstību.



3.att. **Diabētiskās pēdas sindroma patoģenēze.** Attēls tulkots no vācu valodas oriģināla [28].

Diabētisko pēdu čūlu riska faktori

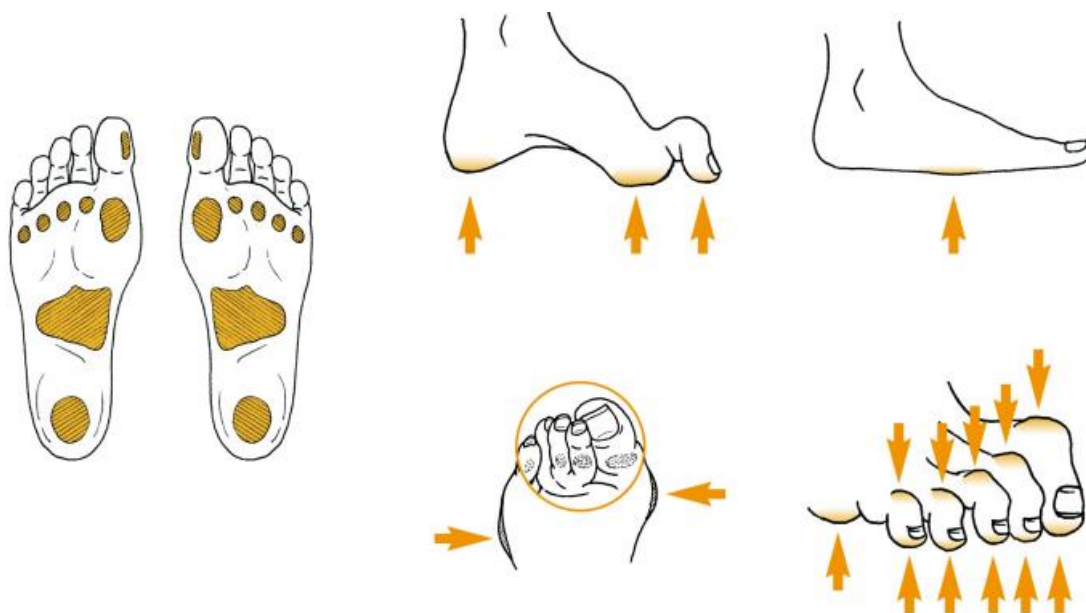
Ne visi pacienti ar cukura diabētu ir ar risku čūlas attīstībai. Galvenie riska faktori ietver: aizsargājošās jušanas zudums [zaudējot spēju just sāpju vai citus stimulus, (aut.)], perifēro artēriju slimība un pēdas deformācija. Papildus iepriekš piedzīvota čūla vai jebkura līmeņa apakšējās ekstremitātes amputācija, palielina izčūlošanas risku. Kopumā, pacienti bez šiem minētajiem riska faktoriem neatrodas zem riska uz izčūlošanu, taču risks pastāv, ja ir viens no iepriekš minētajiem riska faktoriem vai to kombinācija pie ļoti augsta riska [34].

Pacientiem ar diabēta pēdu preventīviem pasākumiem jābūt kā prioritātei, dēļ šī sindroma attīstības riska paaugstināšanās līdz ar cukura diabēta ilgumu. Risku var noteikt strukturizēti pielietojot skrīninga pasākumus, visiem pacientiem ar diabētisku metabolo stāvokli, un kategorizēti izmantojot *International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)* klasifikāciju pēdas brūču riska novērtēšanai [28], kas norādīta tabulā, kas veidota pēc *IWGDFI* pētījuma [27] rezultātiem (TI: 95%, $p < 0.001$)

2.tabula. **Pēdas brūču riska novērtēšana.** [28]

Pētījuma grupa	Komplikāciju manifestācija	Izmeklēšanas biežums	Riska grupa
0	Nav sensorās neiropātijas	Reizi gadā	Zema riska
1	Ir sensorā neiropātija	Reizi 6 mēnešos	Vidēja riska
2	Ir sensorā neiropātija, pēdas deformācija un perifēro artēriju slimība	Reizi 3 mēnešos	
3	Ar čūlu anamnēzē	Reizi 1 līdz 3 mēnešos	Augsta riska

Pacientam ar novēršamiem riska faktoriem vai jau ar pazīmēm par izčūlojumu ir jānovērš to tālāka attīstība. Tas ietver: *callosus* (lat.) (def.: hiperkeratoze dēļ pārliedas mehāniskas noslodzes [22]) noņemšana; tūlznū pasargāšana vai, ja nepieciešams, tad to drenāža; atbilstoša ieaugušu vai sabiezētu nagu kopšana; pretsēnīšu medikamentu nozīmēšana pie sēnīšu infekcijām [34].



4.att. Pēdas zonas ar augstāko izčūlošanas risku. [34]

Līdzšinējie DPČ ārstēšanas stūrakmeņi

Primāri pirms ķerties klāt ārstēšanai, ir jāveicina primārā profilakse jeb prevencija, lai diabēta pēdas čūlas neatīstītos, un šie prevencijas pasākumi ietver:

1. Pēdas identifikācija, ar augstu risku DFU attīstībai
2. Regulāra pēdas inspekcija un izmeklēšana
3. Pacienta, līdzcilvēku un mediķu izglītošana
4. Rutīnā lietojami, stāvoklim piemēroti apavi
5. Čūlas attīstības riska faktoru ārstēšana [34].

Pēc (*Musuuzza et.al.*, 2020), diabētisko pēdu čūlu ārstēšana balstās uz multidisciplināru pieeju, tajā iesaistot visbiežāk endokrinologu, asinsvadu ķirurgu, ķirurgu ortopēdu vai plastisko ķirurgu.

Lai veiksmīgi ārstētu diabētiskās pēdas čūlas, ir svarīga precīza stadijas un čūlas smaguma pakāpes noteikšana. Ārstēšanas pamatā ir adekvāta glikēmijas kontrole, nekrotisko audu debridements, infekcijas kontrole, pēdas atslogošana un revaskularizācija. Līdz ar tehnoloģiju attīstību, parādās jaunas ārstēšanas metodes, tādas kā ādas aizvietotāj materiāli, bioinženierija audu aizstāšanā, vakuuma-asistētā negatīvā spiediena brūču terapija, hiperbārās oksigenācijas terapija, kā arī jaunu brūču pārsēju izstrāde, tiem saturot augšanas faktorus [26].

Debridements

Debridementa veikšanas galvenais mērķis ir brūces dzīšanai labvēlīgas vides izveidošana, atbrīvojoties no hiperkeratotiskas epidermas, nekrotiskajiem audiem, svešķermeņiem un baktērijām. Nedzīvo audu atdalīšana no brūces pastiprināti stimulē trombocītu augšanas faktora, inhibē proteināzes un limitē baktēriju lokālo iedarbību uz audiem. Pastāv dažādi debridementa veidi – ķirurģisks, enzimatisks, autolītisks, mehānisks un intraoperatīvs ar ultraskaņas un hidroķirurģiskām ierīcēm. Par visefektīvāko, diabētisko pēdu čūlu dzīšanā, tiek uzskatīta ķirurģiska debridementa veikšana [5].

Tā kā lielākā daļa šo pacientu ir neiropātiski, agresīvu nekrotisko audu atdalīšanu parasti var veikt ar minimālu diskomfortu. Ja pacients ir satraucies vai tam nepieciešama plaša nekrotisko audu atdalīšana, var būt noderīga vietēja anestēzijas blokāde vai sedācija operācijas zāles apstākļos. Mazām brūcēm var pietikt ar asu nekrotisko audu atdalīšanu pie pacienta gultas, bet lielākām brūcēm bieži ir nepieciešama atkārtota debridementa veikšana, lai nodrošinātu labi perfuzētu brūces pamatni un kvantitatīvās kultūras, kas mazākas par 10^5 /g audu pirms aizvēršanas. Katra debridementa beigās jāveic augstspiediena brūces lavāža. Starp debridementa reizēm brūces var pārklāt ar mitriem pārsējiem, sudraba saturošiem pārsējiem vai krēmiem, kā arī izmantot negatīva spiediena terapiju, tādējādi veicinot brūces dzīšanu [5].

Pārsēji

DPČ pārsēju galvenais mērķis ir radīt mitru, noslēgtu brūces vidi, kas novērš infekcijas un turpmākas traumas, absorbē brūces izdalīto šķidrums, veicina granulāciju un nodrošina autolītisko atslāņošanu. Nelīpoši pārsēji, kas aizsargā brūces pamatni, ir standarta ārstēšana vairumam brūču. Pašlaik DPČ ārstēšanā ir pieejami sudraba impregnēti pārsēji, plēves pārsēji,

putu polimēru pārsēji, hidrogeli, kserogeli, hidrokoloīdie pārsēji. Ir arī izstrādāti pārsēji, kas satur augšanas faktorus, un trombocītiem bagātas plazmas pārsēji, kas veicina DPČ dzīšanu. Konkrēto pārsienamo līdzekli izvēlas atkarība no brūces stāvokļa. Lielu un eksudējošu brūču apkopei nepieciešami pārsēji ar augstu absorbcijas spēju, savukārt sausām brūcēm var būt nepieciešams pievienot mitrumu, izmantojot hidrogēla, hidrokoloīda vai neabsorbējošus pārsējus. Dažkārt ir nepieciešami uzlaboti pārsēji, kas satur kolagēnu un citus ārpus šūnas matricas proteīnus, lai samazinātu iekaisuma stāvokļa iedarbību, kas saistīta ar hroniskām brūcēm [19].

Atslogošana

Pēdas čūlas cukura diabēta pacientiem parasti rodas mehāniska bojājuma rezultātā. Šo bojājumu var izraisīt īslaicīgs augsts spiediens nelielā fokusa zonā vai ilgstošs zems spiediens plašākā apgabalā. Tā kā ir pierādīts, ka DPČ rodas vietās, kur ir augsts plantārais spiediens, tas izceļ nozīmīgo sākotnējo lomu, ko DPČ ārstēšanā spēlē pēdas atslogošana. Pastāv dažādas metodes diabētisko pēdu atslogošanai, kas sevī ietver kružus, ortopēdiskos apavus un pārsējus, lai gan, pilna kontakta ģipsis tiek uzskatīts par zelta standartu, kā arī visefektīvāko atslogošanas metodi [12].

Infekcijas kontrole

Pārsvarā infekcija čūlas gultnē ir polimikrobiāla (*staphylococci*, *streptococci*, *enterococci*, *Escherichia coli* un citas gram – negatīvas baktērijas), kā arī nereti pret antibiotikām rezistenti baktēriju celmi, it sevišķi, meticilīn-rezistentais *Staphylococcus aureus*, kas sastopams 30 – 40% gadījumos [9]. DPČ kļūst inficētas 40% gadījumos. DPČ infekcija klīniski jādefinē pēc 2 vai vairākām klasiskām iekaisuma pazīmēm – eritēma, tūska, karstums, sāpes vai strutaini izdalījumi no brūces. Lai veiksmīgi ārstētu inficētu DPČ ir nepieciešama precīza klasifikācija, adekvāta antibakteriāla terapija un ķirurģiska debridementa veikšana. *The Infectious Diseases Society of America (IDSA)* un *International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)* rekomendē klasifikācija veikt atkarībā no infekcijas smaguma pakāpes. Vieglas infekcijas gadījumā hospitalizācija nebūs nepieciešama, parasti pietiekot ar uz mikroorganismu vērstu antibakteriālu *per os* terapiju [19].

Vidēji smagu un smagu infekciju gadījumos nepieciešama empīriskā antibakteriāla terapija, ar aktivitāti pret gram – pozitīviem, gram – negatīviem patogēniem, kā arī ar aktivitāti pret anaerobo floru. Empīriskā terapija ir atkarīga no visticamākajiem patogēniem ierosinātajiem un vietējās epidemioloģijas. Kad ir pieejami bakterioloģiskā un antibakteriālo līdzekļu jutības rezultāti, empīriskā terapija ir jāmaina uz galīgo, uz specifiski mikroorganismam tēmētu ārstēšanu [19].

Smaga DPČ infekcija sākotnēji jāārstē ar parenterāli ievadāmiem antibakteriāliem līdzekļiem. Osteomielīta gadījumā ir nepieciešams vismaz četras līdz sešas nedēļas parenterāli lietojams antibiotiku kurss. To lietošana jāturpina, līdz ir pierādījumi par infekcijas izzušanu, pat ja brūce nav sadzījususi [19].

Amputācijas dēļ DPČ Latvijā un Eiropā

Amputācija tiek piemērota kā galējā ekstremitātes un dzīvību glābjošā procedūra cukura diabēta pacientiem. Pēdai esot neatgriezeniski bojātai vai, ja pacients jau dotajā brīdī ir pilnīgi imobils, tad primāri indicēta tiek amputācija [28] Pēc Starptautiskās Diabēta Pēdas darba grupas (*IWGDF*) – ik 20 sekundes, pasaulē kāds zaudē apakšējo ekstremitāti dēļ cukura diabēta izraisītajām komplikācijām. Pēc šādas amputācijas veikšanas, vairāk kā puse no šiem pacientiem 5 gadu laikā mirst [33]. Interesanti, ka pēc Eiropas Zāļu aģentūras 2017.gada 24.februāra preses relīzes, pacienti, kuri kā hipoglikemizējošo terapiju izmanto SGLT2 (nātrija – glikozes ko - transportvielas 2) inhibitorus, kā *canagliflozin*, *dapagliflozin* un *empagliflozin*, tiek aicināti pastiprināti veikt pēdu aprūpi un pievērst skrupulozāku uzmanību pēdu stāvoklim, čūlu prevencijai, dēļ 2 klīniskos pētījumos (*CANVAS* un *CANVAS-R*) norādītām saistībām uz paaugstinātu apakšējo ekstremitāšu, it sevišķi, kāju pirkstu amputācijām [36].

Latvijā 2015. gadā tiek lēsts, ka tikušas veiktas 81 lielās apakšējo ekstremitāšu amputācijas (proksimāli no potītes locītavas) uz 100 000 diabēta pacientu, turpretim Lietuvā 80 amputācijas uz 100 000 diabēta pacientu, bet Igaunijā 65 tādas pašas amputācijas uz 100 000 diabēta pacientu. Attiecīgi Somijā 2015. gadā veiktas 255 lielās apakšējo ekstremitāšu amputācijas uz 100 000 diabēta pacientu [31].

Diperoksohlorskābe (DPOCI)

DPOCI (*DermaPro*®) ir dzidr, bezkrāsains, neorganisku, sintētisku vielu – diperoksohlorskābi - saturošs šķīdums.

DPOCI ir jauna ķīmiska vienība ar mitogēnu iedarbību uz fibroblastiem, veicinot proliferāciju. Papildus, DPOCI ir antibakteriālas īpašības, sevišķi pret gram – negatīvām baktērijām ar ilgstošu darbību līdz 24 stundām. Ar DPOCI šķīdums ir nozīmēts vienīgi topiskai lietošanai ar tā piesūcinātu kokvilnas marles pārsēju vai tā līdzvērtīgu. DPOCI lietošana nav pierādījusi toksiska, tā ir droša lietošanai un ir terapeitiski efektīva pēc vairuma iepriekšējo klīnisko pētījumu.

Līdz šim ap 470 pacientu, 7 pētījumos ar atšķirīgas etioloģijas brūcēm tikuši ārstēti ar DPOCI (*DermaPro*®). Ārstēšana tika ļoti labi tolerēta ar šobrīd trim zināmiem nopietniem nevēlamiem notikumiem, kuru saistība ar pētāmo terapiju tika atzīta kā “iespējama”. Tie ir “ādas izčūlojums”, “tūskas pielielināšanās” un “nieze ap čūlu”. Neviens no nopietniem nevēlamiem notikumiem netika atzīts kā “droši vien” vai “noteikti” saistīts ar DPOCI.

Farmakoloģiskās īpašības

DPOCI ir duāls darbības mehānisms. Tā iedarbojas, pirmkārt, veicinot fibroblastu proliferāciju, bet otrkārt, tai ir arī antibakteriāla iedarbība. Abas šīs īpašības rezultējas ar hroniski nedzīstošu un standarta terapijas rezistentu brūču slēgšanos pacientiem ar cukura diabētu un bez, neievērojot normā attīstošās infekcijas.

Primārais darbības mehānisms raksturojas ar fibroblastu proliferācijas stimulāciju, kā rezultātā veicinot brūču slēgšanos bez keloida veidošanās. In - vitro modeļos DPOCI uzrādījusi specifiski mitogēno aktivitāti uz MRC – 5 fibroblastu šūnām, turpretim citu šūnu tipu (piem., endoteliālo šūnu, makrofāgu vai keratinocītu) mitogēno efektu nenorādot.

DPOCI darbojas kā funkcionāls anti-bakteriāls aģents, noturot baktēriju slodzi brūcē zemu. Tas ir izšķiroši jebkādas dzīšanas procesā, it sevišķi hroniski nedzīstošu čūlu dzīšanas procesā, to pamatnei esot noklātai ar šūnu detritu, kura var kalpot kā lieliska barotne baktērijām. Šī brūci attīrošā īpašība ir tā, kas papildus potenciē brūces slēgšanos, izslēdzot baktēriju lokālās toksīnu iedarbības ietekmi uz brūces proliferācijas fāzi.

Fizikālās, ķīmiskās un farmaceitiskās īpašības un formulējums

DPOCI ir neorganiskas sintētiskas vielas – diperoksohlorskābes – šķīdums, kas ir jauna ķīmiska vienība, kura tikusi sintezēta viena soļa sintēzē, pēc kuras seko nākamais solis – attīrīšana, ko panāk ar tvaiku dēļ reakcijas starp hlora dioksīdu un sārmainā ūdeņraža peroksīda šķīdumu.

Di-peroksohlorskābes di-anjons: $\text{Cl}_2\text{O}_6^{2-}$, ir aktīvā viela šķīdumā. Ūdens šķīdumā tas tiek saistīts, tam līdzsvarojoties. Kas nozīmē, ka abi joni – gan hlorīta jons, ClO_2^- (anjons no

hlorskābes), gan peroksohlorāta jons, O_2ClOO^- (anjons no peroksohlorskābes) abi eksistē šķīdumā.



DPOCI šķīdums ir bezkrāsains un ir bez atšķaidījuma ierobežojuma ar ūdeni. Šķīduma stabilitāte sārmainā vidē ir augsta, turpretim pie pH vērtības zem 5.0, DPOCI sadalās, izveidojoties hlora dioksīdam, kas noved šķīduma krāsošanos dzeltenā krāsojumā un ar vāju hlora smaku.

Uzglabāšanas forma ir stabila; uzturēta augsti sārmainā vidē un tās pussabrukšanas laiks pārsniedz 24 mēnešus. Šķīdums “gatavs lietošanai” tiek sagatavots sajaucot uzglabāšanas formu ar fizioloģisko buferšķīdumu, nodrošinot medikamentu vienas nedēļas ilgam terapijas periodam. Terapijā pielietojamā medikamenta šķīduma pH vērtība ir 7.3 – 7.8.

Neklīniskā farmakokinētika

Farmakokinētika DPOCI nav piemērojama dēļ tā ātrā metabolisma un degradēšanās. Papildus – vērā ņemama absorbcija no brūces gultnes ir mazticama dēļ DPOCI piemērojamām brūces īpašībām, kuras ir predominējoši ir sekretējošas un ne absorbējošas.

Toksikoloģija

DPOCI nav uzrādījusi toksisku iedarbību pēc akūtas vai subhroniskas administrēšanas ne pelēm un žurkām ne arī bīglu šķirnes suņiem. LD_{50} nevarēja tikt noteikts pelēm, žurkām ne arī bīglu šķirnes suņiem ar visaugstāko vienreizējo devu 150 mg, ievadot to i/v uz katru kilogramu svara. Subhroniskos toksicitātes pētījumos (28 dienu ilgs) izmantojot 10 mg DPOCI devu uz katru kilogramu svara, žurkām un bīglu šķirnes suņiem netika fiksētas patoloģiskas izmaiņas. Iepriekš minētā deva ir līdzvērtīga 2500 reižu augstāka nekā terapeitiskā deva cilvēkam, kas ir 1.2 mM koncentrācijā, pat ja tiek pieņemta 100% absorbcijas spēja no brūces gultnes [DT-DP-DFU-CR-04, DermaTools Biotech GmbH].

Asinsvadu ķirurga loma DPČ ārstēšanā

Asinsvadu ķirurgam ir ļoti nozīmīga loma starp vairākām specialitātēm, kurām kopīgi, bet autonomi jāsadarbojas ar mērķi novērst dēļ DPČ draudošās, invalidizējošās komplikācijas. Dēļ diabētiskās pēdas čūlas multifaktoriālās ģenēzes, to ārstēšana pieprasa attiecīgu multidisciplināru terapijas pieeju. To atbalsta arī (*Sumpio, Armstrong, Lavery un Andros, 2010*), norādot, ka šādas pieejas nodrošinājums cukura diabēta pacientu aprūpē nav pārsteidzošs. Pacienti ar DPČ pastāvīgi saņemot ārstēšanu starpdisciplināros brūču centros, amputāciju skaits samazinās pat vairāk kā par 50% [28]. Citā ziņojumā [20], kurā analizēti 33 pētījumi, no kuriem 94% norādīja uz lielo apakšējo ekstremitāšu amputāciju skaita sarukumu pēc pacientu ārstēšanās multidisciplināros brūču centros.

Līdzpastāvoša iegurnā vai kājas maģistrālo artēriju makroangiopātija ir vadošais riska faktors lielo apakšējo ekstremitāšu amputācijām, diabēta pacientiem ar problemātiskām pēdām. Ar agrīnu diagnostiku, revaskularizācija ir iespējama līdz 90% gadījumu, specializētos un starpdisciplināros asinsvadu ķirurgijas centros, uzrādot uzlabotu dzīšanu un amputāciju biežuma kritumu par 80% [28].

Asinsvadu ķirurgam, iesaistoties DPČ ārstējošā komandā, jābūt izlēmīgam starp pacientam piemērojamo vaskulāro procedūru, lai sasniegtu optimālo rezultātu, izsverot ārstēšanas rezultātu un objektīvos pacienta riskus no tās [28]. Izvēli par labu intervencionālai (intraoperatīva vai konvencionāla translumināla angioplastija, stentēšana) vai ķirurģiskai PAS bojājumu ārstēšanai virza *Trans – Atlantic Inter – Society Consensus (TASC) II* [23] nostiprinātās vadlīnijas. Tādējādi atkarīgi no maģistrālo artēriju bojājuma lokalizācijas, plašuma un lūmena sašaurinājuma pakāpes, stratificētām tiekot 4 tipos (A – D) konsekventi tiek lemts par bojājumam piemērojamo asinsvadu ķirurga intervenci. Pamatojoties uz asinsvada slēgšanās procesa raksturojumu un bojājuma sarežģītības tiek veikta intervencionāla vai ķirurģiska ārstēšana [28]. Visaptveroši, pēc TASC II, A un B tipa bojājumi tiek virzīti uz intervencionālu artērijas rekanalizāciju, kurpretim, plašu slēgšanās procesu bojājumi novērsti angioķirurģiski

85% no (*Musuuzza et.al., 2020*) analizētajiem 33 pētījumiem, savās čūlu speciālistu komandās iekļāva divus vai vairāk ķirurģijas pārstāvjus, no kuriem visbiežāk – 74% iekļauts tika asinsvadu ķirurgs, bet ķirurgs ortopēds vai plastiskais ķirurgs, attiecīgi, 67% un 44%. Komandā visbiežāk (82%) pārstāvētā ārstniecības specialitāte bija endokrinoloģija, kamēr infektoloģija - 37%.

Diabēta pēdas čūlu ārstējošai multidisciplinārai komandai nepieciešams nodrošināt:

1. Spēju veikt hemodinamisko un anatomisko asinsvadu izmeklēšanu, ja nepieciešams veicot revaskularizāciju,;
2. Prasmi veikt pēdu biomehānisko un podiatrisko objektīvu izvērtēšanu, pēc nepieciešamības veicot ķirurģisku vai ne – ķirurģisku iejaukšanos,;
3. Kompetenci veikt perifēro neiroloģisko izmeklēšanu,;
4. Spēju novērtēt brūces stāvokli un attiecīgi klasificēt to, izvērtējot infekciju vai ishēmiju,;
5. Spēju veikt konkrētai vietai specifisku pie pacienta gultas vai intraoperatīvus griezienus un brūces ķirurģisku debridementu,;

6. Kompetenci uzsākt un pielāgot mērķētu un pacientam atbilstošu antibakteriālu terapiju,;
7. Spēju veikt atbilstošu pēdas novērojošu uzraudzību, izvērtēt pēdas risku uz cukura diabēta komplikāciju attīstību,;
8. Prasmi samazināt risku uz čūlas rekurenci un tās infekciju, pielietojot virkni preventīvu pasākumi [29].

Metodes un materiāli

Pētījumā tiek izmantoti anonimizēti pacientu dati, ievērojot patreiz piemēroto likumdošanu par datu aizsardzību un konfidencialitāti. Tiek nodrošināti iekšējo informācijas resursu un tehnisko resursu sistēmas drošības pasākumi datu bāzes izveidē. Klīniskās izpētes ētikas komitejas atzinums Nr. 110122 – 8L.

Multicentrisks, randomizēts, retrospektīvs, dubult - akls, standarta mitras brūces pārsēja kontrolēts, efektivitāti un drošumu noskaidrojošs, salīdzinošs pētījums ar DPOCI (DermaPro®) šķīduma piesūcinātu kokvilnas marles pārsēju pacientiem ar hroniski nedzīstošām diabētisko pēdu čūlām.

Pētījuma dizains: multicentrisks, terapijas-neatklāts, randomizēts, standarta mitra pārsēja kontrolē.

Primārais pētījuma galapunkts: mērķa brūces laukuma mērījuma samazināšanās, izteikts procentuāli no starpības starp beigu un sākuma vizīti.

Pētījuma ilgums: Līdz rezultāta – pilnai brūces slēgšanai sasniegšanai, bet līdz 84 dienām / 12 nedēļām.

Dalības izvērtējums: Tiek veikts pēc 4 nedēļām, kurā ja konstatējot brūces stāvokļa izmaiņu neesamību vai negatīvas izmaiņas, pacienta dalība pētījumā netiek turpināta.

Pētījuma objekts ir pacienti ar diabētiskās pēdas čūlu ar vidējo diametru virs 1.5 cm (ieskaitot) pēc nekrotisko audu ekscīzijas, izmantojot formulu = “garākais garums + garākais platums / 2”.

Čūlas *Wagner* klasifikācija I-II stadijā un *Armstrong* klasifikācija A vai C stadijā, ārstēti nesekmīgi vismaz 4 nedēļas.

Pētījuma norises vieta ir Paula Stradiņa KUS 24.nodaļa (asinsvadu ķirurģijas centrs) un Daugavpils slimnīcas 2.ķirurģijas nodaļa

Pētījumā abos centros kopā piedalījās 40 pacientu, no tiem 17 sievietes un 23 vīrieši, ar mediāno vecumu 62.5 gadu (no 37 līdz 82) ar hroniski nedzīstošu un ilgāk par 4 nedēļām nesekmīgi ārstētu diabētisko pēdu čūlu ar diametru virs 1.5 cm, kuriem ik dienas ambulatori tika pārsieta mērķa brūce ar DPOCI piesūcinātu kokvilnas marles pārsēju, vai kontroles grupai ik dienas pārsieta mērķa brūce ar *Hartmann® Hydrosorb Comfort* pārsēju, kas ir caurspīdīgs, gaisu caurlaidošs, hidrogēla pārsējs, kurš paredzēts neinficētu brūču ārstēšanai un no ārpuses ir pārklāts ar gaisa caurlaidīgu materiāli, aizturot mikroorganismu un mitruma iekļūšanu brūcē.

Pacienti ik nedēļas apmeklē attiecīgo pētījuma centru, kurā tika veikti čūlas malu mērījumi, aprēķināts tās laukums un 0., 4., 8. un 12. nedēļā veiktas pilnas asins ainas analīzes, noteikts glikētais hemoglobīna (HbA1c, %), veikta elektrokardiogramma, kā arī novērtēta čūlas dinamika, veikts debridements (ja nepieciešams) un čūla fiksēta to nofotogrāfējot. Iknedēļas vizītē 1.grupas pacienti saņēma pētījuma vadītāja aprēķināto DPOCI šķīduma tilpumu (0.2 ml/cm²), bet kontroles grupa – septiņus *Hartmann® Hydrosorb Comfort* pārsējus. Papildus pacientiem katru nedēļu izsniedza pacienta dienasgrāmatu, kurā tie fiksēja veiktās pārsiešanas, sūdzības un lietoto

medikamentu izmaiņas, ja tādas bija (skatīt 2. pielikumu). Pirms dalības pētījumā pacientiem, pēc tā, ka tie bija iepazīstināti ar pētījuma gaitu, un ar to līdzatbildību pētījuma norisē, kā arī atbildēts uz visiem to jautājumiem, bija jāparaksta informētās piekrišanas veidlapa (skatīt 1. pielikumu).

Katrs pacients pētījumā tika atlasīts pēc pētījumam specifiskiem iekļaušanas kritērijiem un vērots to stāvoklis vizītes vai netiek izpildīts kāds no pētījumam specifiskiem izslēgšanas kritērijiem (skatīt 3.tabulu). 4.vizītē tika analizēta čūlas slēgšanās dinamika, kad, gadījumos ja tā nav pozitīva, pacienta dalību pētījumā tika pārtraukta.

3.tabula. Pētījumam specifiskie iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji.

PĒTĪJUMS	IEKĻAUSĀNAS KRITĒRIJI	IZSLĒGŠANAS KRITĒRIJI
INOVATĪVS DIABĒTISKO PĒDU ČŪLU ĀRSTĒJOŠS MEDIKAMENTS ASINSVADU ĶIRURĢIJAS PRAKSĒ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientam jāparaksta informētās piekrišanas forma, pēc tam, kad tas ir informēts par pētījuma ieguvumiem un potenciālajiem riskiem, kā arī par veikto apdrošināšanu. 2. Vecums no 18 gadiem ieskaitot. 3. Diabētiskās pēdas čūlas ar vidējo diametru 1.5 un 4 cm pēc nekrotisko audu ekscīzijas, izmantojot formulu = garākais garums + garākais platums / 2. Brūču formai, izņemot apļveida, gan garumā, gan platumā jābūt vismaz 1.5 cm. Čūlas Wagner klasifikācija I-II stadijā un Armstronga klasifikācija A vai C stadijā, ārstēta nesekmīgi vismaz 4 nedēļas. Citas brūces ar dzīšanas problēmām (piemēra, decubitus, arteriālas un/vai venozas čūlas) var būt pacientam, bet tās nevajadzētu izvēlēties pētījumā. 4. Cukura diabēts ar HbA1c <= 12% (rezultāts ne vecāks par 3 mēnešiem) un tiek optimāli kontrolēta glikēmija. 5. Adekvāra perfūzija no apakšstilba (PBI > 0.7 vai sistoliskais spiediens >50 mmHg [lielā pirksta] vai >70 mmHg [a.dorsalis pedis]; izmeklējuma rezultāti nedrīkst būt vecāki par 3 mēnešiem. 6. Reproductīvā vecuma pacientam jālieto atbilstoša dzimstības kontrole un jābūt negatīvam grūtniecības testam. Sievietēm, kuras nav reproductīvajā vecumā menopauzei jābūt ilgākai kā 2 gadiem ar atbilstošu klīnisko 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lokāla antibakteriāla terapija izvēlētajā brūcē 2. Aizdomas par osteomielītu pētāmas brūces rajonā 3. Smags asinsvadu aterosklerotisks bojājums iegurņa vai femorālo artēriju līmenī 4. Asinsvadu rekonstrukcija vai angioplastija, kas veikta pirms mazāk kā 3 mēnešiem vai arī tiek plānota šāda operācija 5. Sākt vai izmainīt brūces atslogošanu (iepriekš esošā brūces atslogošana ir akceptējama un turpināma) 6. Smaga vai nekontrolēta sirds slimība (NYHA (New York Heart Association) III vai IV) 7. Smaga nieru mazspēja, ko ārstē ar dialīzi 8. Smaga aknu slimība 9. Konkurējoša slimība vai stāvoklis, kas pasliktina brūču dzīšanu, izņemot tās, kas minētas iekļaušanas kritērijos (piemēram: carcinoma, hematoloģiskas slimības, saistaudu slimības un vaskulīti, alkohola neiropātija) 10. Iepriekš bijusi apstarota vieta, kur atrodas pētāmā čūla 11. 30 dienas pirms iekļaušanas pētījumā lietoti imunosupresanti vai citostātiķi 12. Smaga psihiatriska vai neiroloģiska slimība 13. Nevar parakstīt piekrišanas formu 14. Pētnieka radnieks, students vai darbinieks 15. Iepriekšēja piedalīšanās šajā pētījumā 16. Iepriekšējo 30 dienu laikā piedalījies citā

	raksturojumu	klīniskā pētījumā 17. Alkohola vai narkotiku atkarība pašreiz 18. Jebkura cita nozīmīga slimība jeb traucējumi, kas pēc pētnieka domām būtu risks pacientam, saistībā ar dalību pētījumā vai pētāmo zāļu lietošanu, vai traucēt pētījuma rezultātu interpretēšanu, un, varētu padarīt pacientu nepiemērotu iekļaušanai šajā pētījumā
--	--------------	--

Statistiskā analīze

Datu statistiskā analīze tika veikta, izmantojot *IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows* un *Microsoft Office 365 Excel version 2203*. Fiksēti tika tādi pacientu dati, kā dzimums, vecums, rase, smēķēšanas fakts, blakus slimības, svars, augums, aprēķinātais KMI , DPČ laukuma izmērs (0., 4., 8., un 12. vai beigu vizītē), HbA1c, % līmenis. Statistiski salīdzināta tika pacientu vecuma, dzimuma, smēķēšanas fakta, blakus slimību, barojuma, KMI , DPČ garuma un platuma, cm, laukuma, cm^2 , domājami izlietotā DPOCI šķīduma daudzuma, ml, ietekme uz rezultāta (pilnas čūlas slēgšanās) sasniegšanu. Kvantitatīvajiem datiem norādot mediāno (Q1 – Q3) vai vidējo vērtību (SN). Mainīgo savstarpējās korelācijas analizētas ar *Spearman rho* korelācijas koeficientu. Lai salīdzinātu vai ir statistiski nozīmīga atkarīga mainīgo atšķirība starp divām neatkarīgām grupām, pielietots tika *Mann – Whitney U* tests. Neparametriski sadalīto, kvantitatīvo mainīgo atšķirību salīdzinājums laikā tika analizēts pēc atkarīgo izlašu Frīdmana vienfaktora rangu atšķirības analīzi. Savstarpēji ietekmējošie dati tika analizēti izmantojot loģistisko vienfaktora regresiju. Par statistiski nozīmīgu uzskatīta tiek p vērtība <0.05 .

Rezultāti

Pacientu demogrāfiskie dati un blakus slimības.

Pētījuma dalību kopumā uzsāka 40 pacienti ar hroniski nedzīstošu un ilgāk par 4 nedēļām nesekmīgi ārstētu DPČ. No tiem 23 (57%) vīrieši un 17 (43%) sievietes. Pacientu vidējais vecums 63.7 (SN=10.66). 100% pacientu bija kaukāzu rases un tie tika sadalīti divās grupās: 1.grupa – DPOCI šķīdumu saņemošā (n=30, 75%) un 2. – kontroles grupa (10, 25%).

4.tabula. Pacientu demogrāfiskie dati.

Mainīgais	Kontroles grupa (N=10)	DPOCI grupa (N=30)	p-vērtība
Vecums, gados. Md., (Q1 – Q3)	67.2 (60.5 – 81.0)	61.5 (55.75 – 70.75)	0.102
Sievietes/ vīrieši	7/ 3	10/ 20	0.066 ¹
Smēķē/ nesmēķē	1/ 9	13/ 17	0.070 ¹
Paciņu gadi, Md., (Q1 – Q3)	5 (n=1)	15 (8.0 – 19.38)	0.429
Md. CD ilgums, gados	18.5 (14.75 – 29.0)	10.0 (3.5 – 21.0)	0.128
Vidējā glikēmijas kontrole pētījuma laikā (HbA1c,%)	7.57 (SD=1.56)	7.49 (SD=1.25)	0.963
Md. svars, kg	105.5 (91.5 – 120.0)	99.0 (83.5 – 112.0)	0.331
Md. augums, cm	168.5 (164.75 – 176.50)	176.5 (164.0 – 183.0)	0.414

¹ – p-vērtība norādīta pēc Fišera testa.

Visiem pacientiem bija diagnosticēts cukura diabēts ar vidējo 16.5 (SN=12.02) ilgumu gados un starp pacientu CD ilgumu gados un vidējo glikēmijas kontroli HbA1c,% pētījuma laikā identificēta pozitīvi tendēta korelācija ($r_s=0.441$, $p=0.005$). Pacientu vidējā glikēmijas kontrole HbA1c, % pētījuma laikā pēc 4 mērījumiem (0., 4., 8., 12. vai beigu vizītē) bija 7.5 (SN=1.32). 14 (35%) smēķēja, vai reiz bija smēķētāji, ar mediāno 15.0 (5.8 – 19) paciņu gadu ilgumu, 26 (65%) nesmēķēja. DPČ 0.vizītē tika klasificētas pēc *Wagner – Armstrong*, (klasifikācijas skaidrojumu skatīt 1.tabulā), 1.grupā izdalot 11 (36%) pacientus ar *Wagner – 1, Armstrong – A* (W-1,A-A), 9 (30%) W-1,A-C, 5 (17%) W-2,A-A un 5 (17%) ar W-2,A-C. Kontroles grupā 4 (40%) W-1,A-A, 4 (40%) W-1,A-C, 1 (10%) W-2,A-A un 1 (10%) W-2,A-C, ($p=0.874$)

Pacientu dati arī norāda uz statistiski nozīmīgu atšķirību starp normālu barojumu vai aptaukošanos un pozitīvu vai negatīvu smēķēšanas faktu, jeb aptaukojušos nesmēķējošu pacientu 20 (74%) īpatsvars bija nozīmīgi augstāks nekā smēķējošo pacientu ar normālu barojumu: 7 (54%), ($p=0.083$).

DPOCI grupā 5 (17%) bija ar iepriekš ārstētu DPČ anamnēzē, bet ar pirmreizēju čūlu 25 (83%); 10 (33%) pacienti bija ar diagnosticētu koronāro sirds slimību; 24 (80%) pacientiem bija diagnosticēta arteriāla hipertensija; 6 (20%), 3 (10%) un 8 (27%) pacienti bija diagnosticēti, attiecīgi, ar diabētisko polineuropātiju, angiopātiju, nefropātiju; 5 (17%) pacientiem bija dislipidēmijas diagnoze, un ar aptaukošanos bija 18 (60%) no 1.grupas pacientiem.

19 pacientiem pētījuma laikā tika fiksēti dažādas pakāpes nevēlamas blakusparādības.

5.tabula. Pacientu blakus slimības.

Blakus slimība	Kontroles grupa (N=10)	DPOCI grupa (N=30)	p-vērtība
Mediānais kreisais PBI	0.83 (0.80 – 0.91)	0.90 (0.84 – 0.96)	0.077
Mediānais labais PBI	0.89 (0.83 – 0.91)	0.86 (0.81 – 0.92)	0.382
Iepriekšēja čūla	2 (20%)	5 (17%)	1.000 ¹
Koronāra sirds slimība	2 (20%)	10 (33%)	0.693 ¹
Arteriāla hipertensija	8 (80%)	24 (80%)	1.000 ¹
Diabētiskā polineuropātija	3 (30%)	6 (20%)	0.665 ¹
Angiopātija	1 (10%)	3 (10%)	1.000 ¹
Diabētiskā nefropātija	5 (50%)	8 (27%)	0.127
Dislipidēmija	2 (20%)	5 (17%)	1.000 ¹
Aptaukošanās	9 (90%)	18 (60%)	0.124 ¹

¹ – p vērtība norādīta pēc Fišera testa.

Diabēta pēdu čūlu izmēru rezultāti

Svarīgi atzīmēt, ka rezultātu analīze pret grupu iedalījumu (DPOCI grupa un kontroles grupa) netika atzīta kā piemērojama, netiekot norādītām statistiskām saistībām starp tām. Šī iemesla dēļ pētījuma rezultāti tiek atspoguļoti no pētījuma vēlamā rezultāta puses – pacientiem sasniedzot vai nesasniedzot pilnu čūlas slēgšanos.

Uzsākot dalību pētījumā, DPOCI grupā mediānais DPČ laukums bija 3.8 (2.31 – 7.83 cm²) ar vidējo garumu un platumu, attiecīgi, 2.65 (SN=0.84) un 2.01 (SN=0.69). Kontroles grupā, attiecīgi, 3.22 (2.70 – 7.25 cm²) ar 2.35 (SN=0.92) un 1.7 (SN=0.77). DPOCI grupā brūces laukums samazinājās par 54%, bet kontroles grupā par 63%.

DPČ mediānais laukums bija faktors ar statistiski nozīmīgu ietekmi uz pētījumā vēlamā rezultāta jeb brūces pilnas slēgšanās sasniegšanu, salīdzinot ar pacientiem, kas pētījuma vēlamo rezultātu nesasniedza (atbilstoši 2.5 (1.9 – 3.6 cm²) un 7.5 (3.2 – 9.8cm²), (p=0.001)).

DPOCI grupas mediānā DPČ laukuma starpība 12. vai beigu vizītē, starp laukumu 0.vizītē bija 1.94 (0.71 – 3.15 cm²), kurpretim kontroles grupā šī starpība bija 1.48 (-0.39 – 2,14 cm²), taču jāatzīmē, ka vēlamo pētījuma rezultātu sasniedza 15 (38%) pacientu, kuriem visiem DPČ slēdzās pirms pētījuma beigu termiņa, no tiem 11 (73%) bija 1.grupā, pilnu čūlas slēgšanos sasniedzot vidēji 53.4 (SN=16.1) dienās. 2. grupā pilnu čūlas slēgšanos sasniedza vidēji 44.5 (SD=14.9) dienās, (p=0.343).

Visiem pacientiem, kuri sasniedza pilnu brūces slēgšanos, jau sākotnēji mediānais DPČ laukums bija 2.5 (1.9 – 3.6 cm²), (p=0.001) un mediānais sūdzību ilgums par mērķa čūlu, bija 3.0 (2.0 – 3.0) mēneši līdz dalības uzsākšanai pētījumā, (p=0.025).

DPOCI šķīdumu saņemošā grupā 19 (63% no grupas) pacienti nesasniedza (N=25) pētījumā vēlamo rezultātu, bet kontroles standarta terapijas grupā 6 (60% no grupas), (p=1.000¹). Pacientu grupa, kas nesasniedza pētījumā vēlamo - pilnu brūces slēgšanos – jau sākotnēji pētījumā bija ar lielāku DPČ laukumu, kas bija 7.5 (3.2 – 9.8 cm²), (p=0.001). Šo pacientu

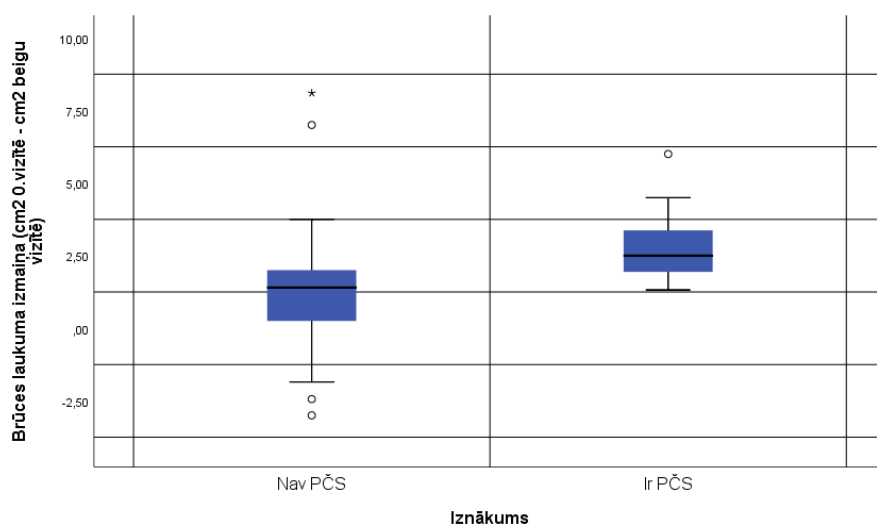
mediānais sūdzību ilgums par mērķa čūlu arī bija ilgāks: 5.5 (3.0 – 7.8), ($p=0.025$) mēneši līdz dalības uzsākšanai pētījumā.

6.tabula. Diabēta pēdu čūlu izmēru rezultāti.

	Ir pilna brūces slēgšanās	Nav pilna brūces slēgšanās	p-vērtība
Mediānais sūdzību ilgums, mēnešos	3.0 (2.0 – 3.0)	5.5 (3.0 – 7.8)	0.025*
Vizīte 0. Mediānais DPČ garums, cm	2.1 (2.0 – 2.6)	3.2 (2.2 – 3.7)	0.030*
Vizīte 0. Mediānais DPČ platums, cm	1.5 (1.5 – 1.7)	2.5 (1.8 – 3.1)	<0.001*
Vizīte 0. Mediānais DPČ laukums, cm^2	2.5 (1.9 – 3.6)	7.5 (3.2 – 9.8)	0.001*
Vizīte 8. Mediānais DPČ laukums, cm^2	0.03 (0.00 – 0.38)	4.2 (1.6 – 7.4)	<0.001*
Vizīte 12. vai beigu vizīte. Mediānais DPČ laukums, cm^2	0.0 (0.0)	3.0 (1.6 – 9.0)	0.186
Čūlas recidīvs pēc beigu vizītes	0	-	

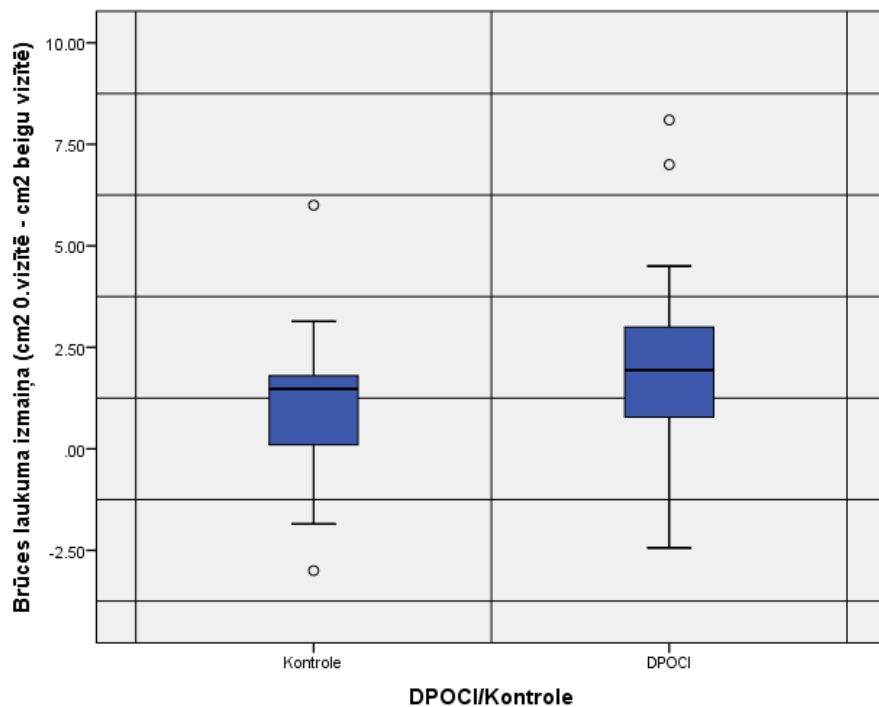
*- statistiski nozīmīga atšķirība ($p<0.05$)

5.attēls. Brūces laukuma izmaiņas starp pacientiem, kuri sasniedza un nesasniedza pilnu čūlas slēgšanos (PČS)



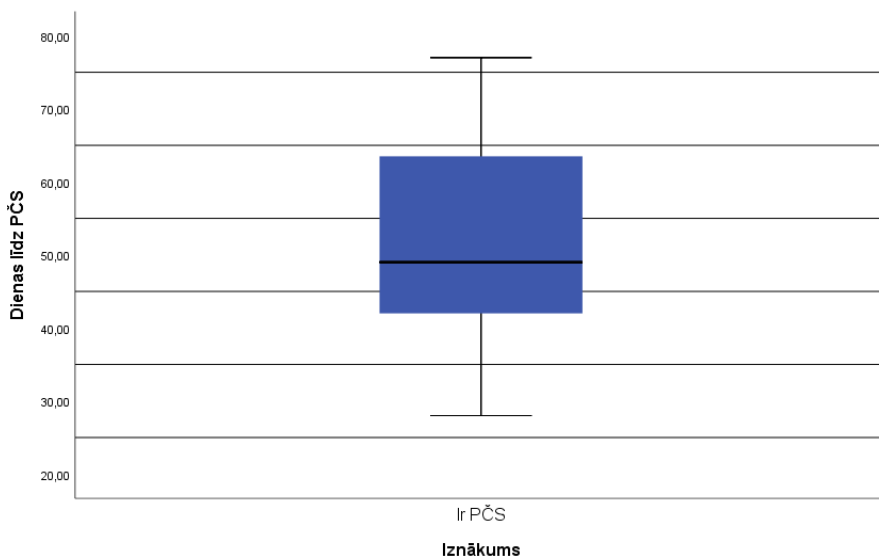
5.att. redzams relatīvs brūces laukuma, cm^2 izmaiņu salīdzinājums pētījuma laikā starp pacientiem, kuri sasniedza pilnu čūlas slēgšanos un pacientiem, kuri to nesasniedza.

6.attēls. Brūces laukuma izmaiņa cm² (Vizīte 0. – Vizīte 12. vai beigu vizīte)



6.att. redzams relatīvs brūces laukuma, cm² izmaiņu salīdzinājums pētījuma laikā starp abām pacientu grupām. DPOCI grupā čūlas laukums samazinājās

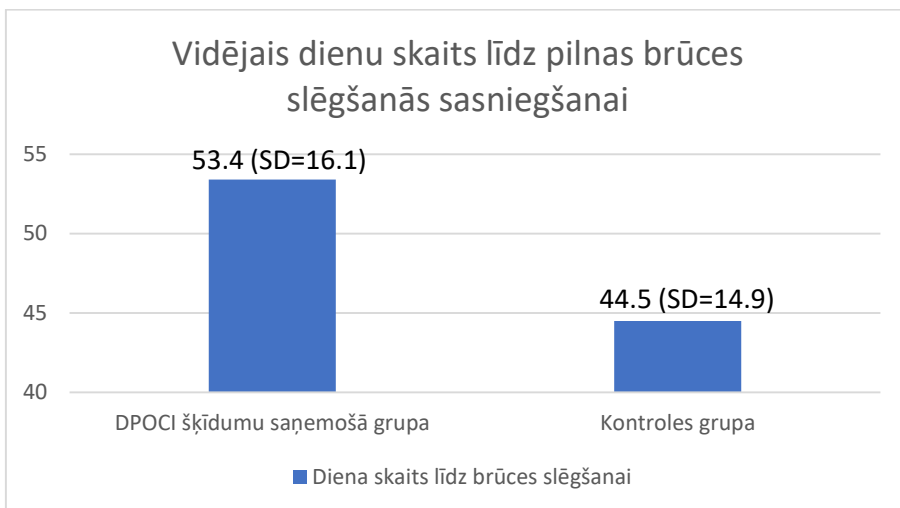
7.attēls. Mediānais dienu skaits sasniedzot pilnu čūlas slēgšanos (PČS).



Mediānais dienu skaits līdz pilnai DPČ slēgšanai redzams 7.attēlā, 1.grupai to sasniedzot vidēji 53.4 (SN=16.1) dienās, bet 2.grupai 44.5 (SN=14.9) dienās. Grupu izdalīts attēlojums redzams 8.attēlā. Visiem pilnu čūlas slēgšanos sasniegušo pacientu, čūla palika slēgusies arī nedēļu pēc beigu vizītē konstatētā notikuma. Pēc vienfaktora loģistikās regresijas metodes, sākotnējā DPČ laukuma, cm² palielināšanās čūlas garuma iespaidā, par vienu vienību, par 63%

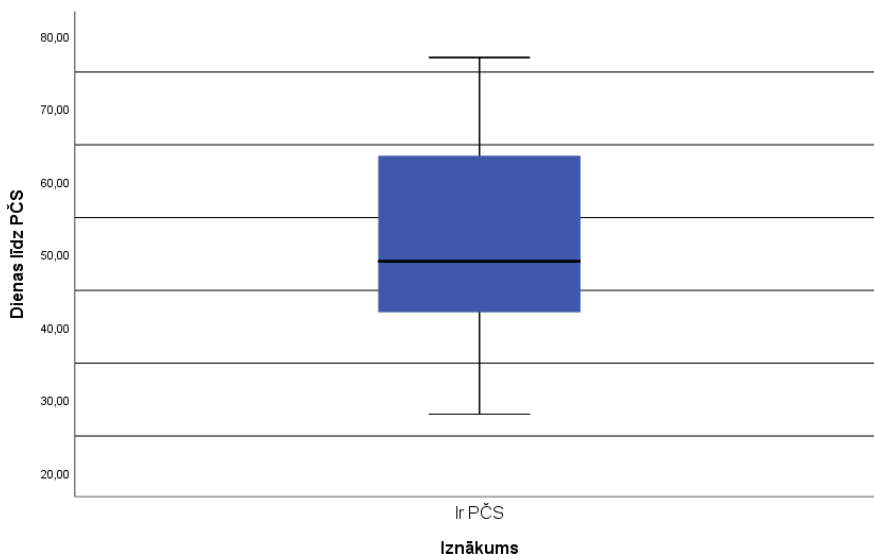
samazina iespēju uz pozitīva rezultāta sasniegšanu (OR 0.373, 95% TI: 0.15 – 0.93, p=0.034). DPC lūkuma, cm² palielināšanās čūlas platuma iespaidā, par vienu vienību, par 98% samazina iespēju uz pozitīva rezultāta sasniegšanu (OR 0.013, 95% TI: 0.0004 – 0.45, p=0.016).

8.attēls. Grupu izdalīts vidējo dienu skaits līdz pilnas brūces slēgšanās sasniegšanai.



8.att. redzams grupu izdalīts attēlojums starp pacientiem, kuri sasniedza pilnu čūlas slēgšanos un vidējo dienu skaitu līdz tā sasniegšanai. Pēc kā izriet, ka visas slēgušās čūlas slēdzās pirms 12.vizītes.

9.attēls. Domājama izlietotais DPOCI šķīduma daudzums, ml.

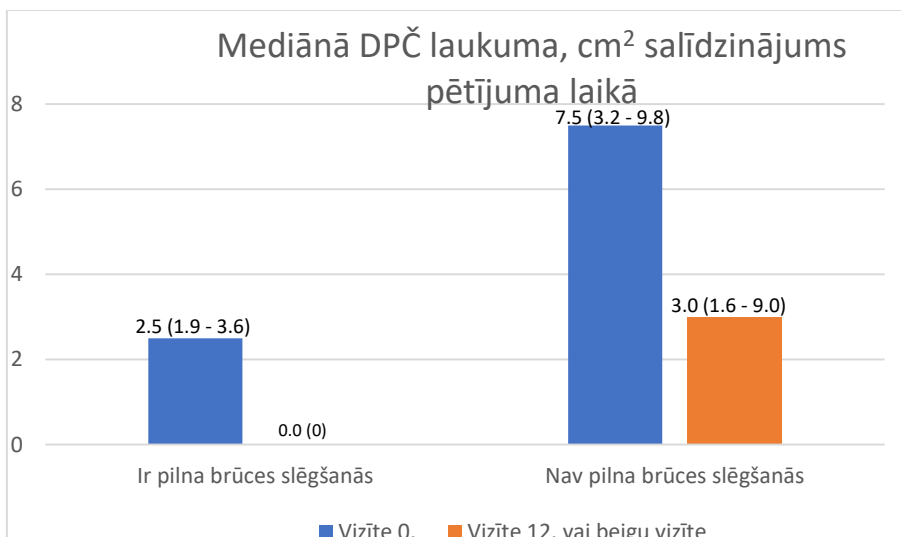


9.att. redzams mediāni domājama izlietotais DPOCI šķīduma daudzums, ml pētījuma laikā starp pacientiem, kuri sasniedza un pacientiem, kuri nerasniedza pilnu čūlas slēgšanos.

No DPOCI šķīdumu saņemošās grupas, tie pacienti, kuri nerasniedza pilnu čūlas slēgšanos, pētījuma dalības laikā mediāni domājams izlietoja 89.0 (33.3 – 134.8 ml) pētāmo produktu. Turpretim, tās pašas grupas pacienti, kuri sasniedza pilnu čūlas slēgšanos, pētījuma dalības laikā mediāni domājams izlietoja 10.6 (6.9 – 21.7 ml) pētāmo produktu (p<0.001), norādot statistiski

nozīmīgu atšķirību starp domājami izlietotā šķīduma daudzumu (ml) un pilnas brūces slēgšanās sasniegšanu ($U=16$; $p<0.001$). Papildus saistību pastiprina identificētas pozitīvas korelācijas starp domājami izlietoto pētāmo šķīdumu, ml ar DPČ laukumu, cm^2 0., 4., 8., 12. vai beigu vizītē, respektīvi, ($r_s(30)= +0.912$, $p<0.001$), ($r_s(30)= +0.949$, $p<0.001$), ($r_s(30)= +0.879$, $p<0.001$), ($r_s(30)= +0.873$, $p<0.001$).

11.attēls. Mediānā DPČ laukuma, cm^2 salīdzinājums pētījuma laikā.

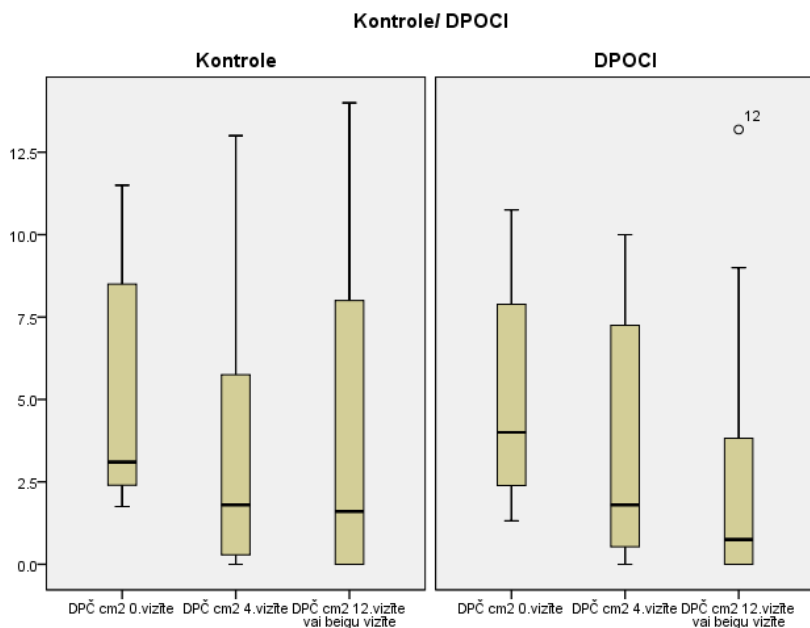


11.att. attēlots mediānā DPČ laukuma, cm^2 salīdzinājums starp sākotnējo un beigu vizīti, pacientiem, kas sasniedza un pacientiem, kas nerasniedza pilnu čūlas slēgšanos.

Medikamenta efektivitātes izvērtēšana

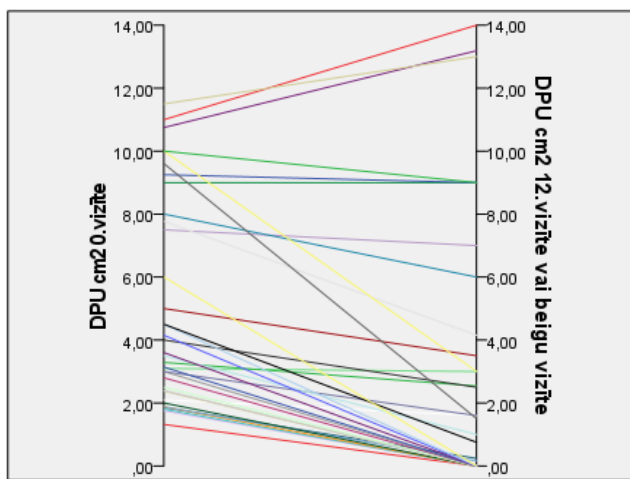
Frīdmana statistiskā testa analīzē, konstatē, ka kontroles grupā mediānie brūču laukuma izmēri laika gaitā statistiski nozīmīgi neizmainās, ($p=0.163$), bet DPOCI grupā tika konstatēta statistiski nozīmīga mediāno brūču laukumu izmaiņas starp 0., 8., 12. vai beigu vizīti, ($p<0.001$).

12.attēls. DPČ laukuma mērijumu izmaiņa pētījuma laikā.



12.att. attēlota DPČ laukuma izmaiņa starp 0., 4. un 12. vai beigu vizīti starp abām pētījuma grupām.

13.attēls. Vizuālizēta DPČ laukuma, cm² izmaiņas dinamika pacientiem pētījuma dalības laikā.



13.att. attēlota pētījuma dalībnieku DPČ laukuma, cm² izmaiņas dinamika pētījuma dalības laikā, kurā relatīvu brūces laukuma, cm² samazināšanos piedzīvoja 32 pacienti, taču 3 pacientiem brūces laukums, cm² palielinājās.

14. attēls. **Diabēta pēdas čūla uzsākot dalību pētījumā**, (foto no autora arhīva).



14. att. vērojama pacienta DPČ pētījuma skrīninga vizītē.

15.attēls. **Diabēta pēdas čūla noslēdzot dalību pētījumā**, (foto no autora arhīva).



15. att. vērojama pilna čūlas slēgšanās pētījuma beigu vizītē.

Medikamenta drošuma novērtējums

Ārstēšanā pielietotais DPOCI šķīdums tika ļoti labi tolerēts, pētījuma laikā 1. grupā atzīmētiem tīkot 14 nevēlamiem blakus notikumiem, bet kontroles grupā 5, ($p=0.855$).

7.tabula. **Pētāmā medikamenta nevēlamo blakus notikumu klasifikācija.**

Blakus notikuma intensitāte		Novērtētā saistība ar medikamentu (DPOCI)			
		Mazticama	Iespējama	Droši vien	Noteikti
	Viegla	4	1	0	0
	Mērena	8	0	0	0
	Smaga	1	0	0	0

Vieglas pakāpes nevēlamās blakusparādības - četras ar mazticamu (galvassāpes, paaugstināts asinsspiediens) un viena ar iespējamu saistību (lokāla tūska ap mērķa čūlu) ar pētāmo medikamentu. Astoņas mērenas pakāpes nevēlamās blakusparādības ar tika novērtētas, kā mazticamu saistību ar medikamentu (galvas reiboņi, čūlas stāvokļa pasliktināšanās, cellulīts un osteomielīts. Vienīgais smagas pakāpes nevēlamais blakus notikums bija miokarda infarkts – ar mazticamu saistību ar medikamentu. Neviens no nevēlamiem notikumiem netika atzīts kā “droši vien” vai “noteikti” saistīts ar DPOCI.

Diskusija

Pirmreizējs pētījums Latvijā, kurā pielietots DPOCI šķīdums, analizējot un salīdzinot tā iedarbību ar kontroles grupu. Pielietojot mūsdienām atbilstošu metodoloģiju, pacientiem ar diabētiskās pēdas čūlām sekmīgi tika veicināts čūlas dzīšanas process. Čūlu terapijā pielietota tika arī nekrektomija un debridements, tiem pacientiem, kam tas bija indicēts, papildus ikdienas topiskai pētāmā medikamenta vai kontroles aplikāciju pielietošanai, nodrošinot diabētisko čūlu dzīšanai nepieciešamo mitro vidi.

Analizējot mūsu veiktajā pētījumā iegūtos rezultātus, var secināt, ka tika sekmēta brūces dzīšana pētījuma dalības laikā. Čūlas laukums vidēji visiem pacientiem pētījuma dalības laikā samazinājās par 1.87 cm^2 , neatkarīgi no pielietotās terapijas, kas norāda uz to, ka pat nespecifiskas ārstēšanas metodes mērķtiecīga un atbilstoša pielietošana ikdienā ir ar pozitīvu iespaidu uz čūlas stāvokli. Lai gan 63% no DPOCI šķīdumu saņemošās grupas pacientiem nesasniedza pilnu čūlas slēgšanos, tas ļauj spriest par iespējami zemo pacientu līdzestību pētījuma dalības laikā un atbildību pret savu veselību, uz ko arī netieši norāda dati par cukura diabēta ilgumu un glikēmijas kontroli – pacientiem, kuriem ilgāku laika periodu ir diagnosticēts cukura diabēts, vērojama tendence uz sliktāku glikēmijas kontroli pētījuma laikā. Līdzīgu saistību norāda arī (Haghighatpanah et al., 2018) 657 pacientu pētījums (TI 95% (1.0 – 2.89), OR: 1.74, $p=0.032$). Uz pazeminātu atbildību pret savu veselības stāvokli pētījuma dalībniekiem norāda arī tendence uz aptaukošanos, ko novēroja 68% pacientu.

Svarīgi atzīmēt, ka pacientiem, kas sasniedza pilnu čūlas slēgšanos, jau sākotnēji čūlas laukums bija mazāks, nekā tiem, kuri to nesasniedza. To papildus pastiprina fakts, ka pastāv arī statistiski nozīmīga atšķirība starp tiem pacientiem, kas sasniedza un kas nesasniedza pilnu čūlas slēgšanos, ar sūdzību ilgumu par mērķa čūlu. Tas ļauj spriest, ka tie pacienti, kuri agrīni vērsās pēc palīdzības pie mediķiem, saistībā ar sūdzībām par diabēta pēdas čūlu, ir ar augstāku iespēju, ka čūla slēgsies, pie nosacījuma, ka mērķtiecīgi tiek pielietota atbilstoša terapija un pacients ir līdzestīgs tai.

DPOCI šķīdumu saņemošā pacientu grupā tie, kas sasniedza pilnu čūlas slēgšanos, pētījuma laikā mediāni domājams izlietoja $10.6 (6.9 - 21.7) \text{ ml}$ šķīdumu, ko pastiprina novērotā, statistiski nozīmīgā atšķirība uz rezultāta sasniegšanu, pacientiem ar jau sākotnēji pētījumā mazāku DPČ laukuma, cm^2 izmēru – šiem pacientiem ar augstāku īpatsvaru sasniedzot rezultātu, ($p=0.030$). Svarīgi piebilst, ka visiem pacientiem, kas sasniedza pilnu čūlas slēgšanos, lokāls čūlas recidīvs netika novērots nevienam no pacientiem nedēļu pēc beigu vizītes pētījumā. Taču dati pēc (Ogurtsova et al., 2021) liecina, ka šiem pacientiem risks uz čūlas recidīvu 1. gada laikā ir 28%, tam sasniedzot pat 70% 10 līdz 15 gadu laikā. Domājamais izlietotais DPOCI šķīduma daudzums, ml balstās uz pētījuma vadītāja iknedēļas aprēķināto un izsniegto šķīduma daudzumu, ml pēc formulas: 0.2 ml/kg , un uz līdzatbildīgi, pastāvīgi un mērķtiecīgi pacienta lietotu pētāmo produktu.

DPOCI šķīdumu saņemošā pacientu grupa pilnu čūlas slēgšanos sasniedza vidēji $53.4 (SD=16.1)$ dienās, bet kontroles grupas pacienti $44.5 (SD=14.9)$ dienās. Statistiski nozīmīgu negatīvu ietekmi uz rezultāta sasniegšanu uzrādīja sākotnējā DPČ laukuma, cm^2 palielināšanās čūlas garuma iespaidā, par vienu vienību, kas par 63% samazina iespēju uz pozitīva rezultāta

sasniegšanu (OR 0.373, 95% TI: 0.15 – 0.93, p=0.034). Turpretim, sākotnējā DPČ laukuma, cm² palielināšanās čūlas platuma iespaidā, par vienu vienību, par 98% samazina iespēju uz pozitīva rezultāta sasniegšanu (OR 0.013, 95% TI: 0.0004 – 0.45, p=0.016).

Kontroles grupā procentuāli tiek uzrādīta sekmīgāka čūlas dzīšana, nekā DPOCI grupā, bet šāds rezultāts, visticamāk, ir dēļ tā, ka pacientu skaits starp grupām nebija vienlīdzīgs.

Pētījuma laikā 5 no 16 pacientiem no Paula Stradiņa KUS pētījuma centra, pārtrauca dalību pētījumā. Trīs pacienti bija no DPOCI šķīdumu saņemošās grupas, bet divi no kontroles grupas. Iemesli tiem bija – neapmierinātība ar čūlas dinamiku, kāda no izslēgšanas kritērija piemērojamība vai personīgu iemeslu dēļ. Šī pacientu grupa tika ņemta vērā datu analīzei, līdz to beigu vizītei. Šie pacienti pārtrauca dalību pētījumā vidēji pēc 23.8 (14 (n=1) – 28 (n=3)) dienām.

Pētāmais DPOCI šķīdums uzrādīja augstu efektivitāti un drošumu, spriežot pēc blakusparādību intensitātes un mazticamās saistības ar medikamentu.

Galvenais pētījuma trūkums bija zemā pacientu populācija, kas daļēji varētu būt saistīta ar pētījumam specifiskajiem iekļaušanas kritērijiem. Taču cukura diabēta pacientu reģistrs valstiskā līmenī, iespējams, sniegtu iespēju mērķēti sazināties ar šim un līdzīgiem pētījumiem nepieciešamo pacientu populāciju. Šāda datubāze arī pavērtu iespējas uz cukura diabēta pacientiem mērķētu, ambulatora medicīniska centra izveidi ar pieejamu multidisciplināru speciālistu komandu.

Pētāmā medikamenta efektivitātes pierādīšanai nepieciešama jaunu pētījumu izstrāde ar lielāku pacientu skaitu.

Secinājumi

1. Pacienti piedāvājot un pielietojot mūsdienīgu DPČ ārstēšanas metodi, tiem tiekot apmācītiem tā lietošanā un pie nosacījuma, ka pacienti ir līdzestīgi, var sagaidīt čūlas laukuma samazināšanos vai pilnu čūlas slēgšanos, pacientiem ar hroniski nedzīstošām diabēta pēdas čūlām.
2. Čūlu dzīšana tika sekmēta abās pētījuma grupās.
3. DPOCI lietošana DPČ ārstēšanā ir droša un efektīva.
4. DPOCI medikamenta lietošana DPČ ārstēšanā neuzrāda nepārprotami augstāku efektivitāti, kā kontroles standarta mitras brūces pārsējs, abām metodēm uzrādot līdzīgus rezultātus.
5. Visiem pacientiem, kas sasniedza pilnu čūlas slēgšanos – čūlas recidīvs netika novērots.
6. Cukura diabēta pacientu agrīna vēršanās pie medicīnas speciālista, ar sūdzībām par hroniski nedzīstošu čūlu ir saistāma ar ticamāku čūlas slēgšanās sasniegšanu, nekā pacientiem ar ilgstošu un plašu DPČ.
7. Cukura diabēta ilgums ir saistāms ar sliktāk kontrolētu glikēmiju.
8. Vairāk aptaukojušies pacienti ir nesmēķētāji.

Pateicības

Autors izsaka pateicību Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Asinsvadu ķirurģijas centra ārstiem un ārstniecības atbalsta personālam, sevišķi, medicīnas mātai Ingūnai Lūļakai par ieteikumiem un padomiem pētījuma gaitā un arī pēc tā.

Liels paldies Daugavpils slimnīcai un ārstam – ķirurgam Nikolajam Novikovam par izpalīdzīgo un nesavtīgo palīdzību ar analizējamo pacientu datu iegūšanu.

Īpaši liela pateicība darba tiešajam vadītājam, profesoram, Dr.med. Dainim Krieviņam, bez kura dalība šinī pētījumā nebūtu bijusi iespējama. Profesora ieteiktie risinājumi un apjomīgā pieredze klīniskajos pētījumos veicināja darba izpildi.

Izmantotā literatūra un avoti

Grāmatas

1. Bagchi D., Das A., Roy S. 2020. Wound Healing, Tissue Repair, and Regeneration in Diabetes. Sandjago, ASV.: Elsevier, xxvii lpp., ISBN: 9780128164136
2. DeGroot L. and Jameson J. 2006. Endocrinology. (Volume 1). Filadelfija, ASV.: Elsevier Saunders, 1367 – 1368 lpp. ISBN: 9997636740
3. DeGroot L. and Jameson J. 2006. Endocrinology. (Volume 1) Filadelfija, ASV.: Elsevier Saunders, 1099 lpp. ISBN: 9997636740
4. Ralston S., Penman I., Strachan M., Hobson R.,(red.). 2018. Davidson's principles and practice of medicine. 23rd edition. Filadelfija, ASV.: Elsevier, 729-731 lpp. ISBN: 9780702070280
5. Sidawy A., Perler B. and Rutherford R. 2019. Rutherford's vascular surgery and endovascular therapy. 9th ed. Filadelfija, ASV.: Elsevier, 1514 - 1526.e2 lpp., ISBN: 9780323427913

Raksti žurnālā

6. Ahmad, N., Thomas, G., Gill, P. and Torella, F. (2016) The prevalence of major lower limb amputation in the diabetic and non-diabetic population of England 2003–2013. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 13(5), 348-353.
7. Armstrong, D., Boulton, A. and Bus, S. (2017) Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *New England Journal of Medicine*, 376(24), 2367-2375.
8. Armstrong, D., Lavery, L. and Harkless, L. (1998) Validation of a Diabetic Wound Classification System: The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*, 21(5), 855-859.
9. Bandyk, D. (2018) The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Seminars in Vascular Surgery*, 31(2-4), 43-48.
10. Chawla, R., Chawla, A. and Jaggi, S. (2016) Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(4), 546.
11. Frykberg, R., Zgonis, T., Armstrong, D., Driver, V., Giurini, J., Kravitz, S., Landsman, A., Lavery, L., Moore, J., Schuberth, J., Wukich, D., Andersen, C. and Vanore, J. (2006) Diabetic Foot Disorders: A Clinical Practice Guideline (2006 Revision). *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 45(5), S1-S66.
12. Glover, K., Stratakos, A., Varadi, A. and Lamprou, D. (2021) 3D scaffolds in the treatment of diabetic foot ulcers: New trends vs conventional approaches. *International Journal of Pharmaceutics*, 599.
13. Haghghatpanah, M., Nejad, A., Haghghatpanah, M., Thunga, G. and Mallayasamy, S. (2018) Factors that Correlate with Poor Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Complications. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 9(4), 167-174.

14. Icks, A., Haastert, B., Trautner, C., Giani, G., Glaeske, G. and Hoffmann, F. (2009) Incidence of Lower-limb Amputations in the Diabetic Compared to the Non-diabetic Population. Findings from Nationwide Insurance Data, Germany, 2005–2007. *Experimental and Clinical Endocrinology; Diabetes*, 117(09), 500-504.
15. Jodheea-Jutton, A., Hindocha, S. and Bhaw-Luximon, A. (2022) Health economics of diabetic foot ulcer and recent trends to accelerate treatment. *The Foot*, 101909.
16. Kitabchi, A., Umpierrez, G., Miles, J. and Fisher, J. (2009) Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1335-1343.
17. Krentz, A., Clough, G. and Byrne, C. (2007) Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9(6), 781-791.
18. Martins-Mendes, D., Monteiro-Soares, M., Boyko, E., Ribeiro, M., Barata, P., Lima, J. and Soares, R. (2014) The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *Journal of Diabetes and its Complications*, 28(5), 632-638.
19. Mavrogenis, A., Megaloikonomos, P., Antoniadou, T., Igoumenou, V., Panagopoulos, G., Dimopoulos, L., Moulakakis, K., Sfyroeras, G. and Lazaris, A. (2018) Current concepts for the evaluation and management of diabetic foot ulcers. *EFORT Open Reviews*, 3(9), 513-525.
20. Musuuza, J., Sutherland, B., Kurter, S., Balasubramanian, P., Bartels, C. and Brennan, M. (2020) A systematic review of multidisciplinary teams to reduce major amputations for patients with diabetic foot ulcers. *Journal of Vascular Surgery*, 71(4), 1433-1446.e3.
21. Negera, G., Weldegebriel, B. and Fekadu, G. (2020) Acute Complications of Diabetes and its Predictors among Adult Diabetic Patients at Jimma Medical Center, Southwest Ethiopia. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Volume 13, 1237-1242.
22. Netten, J., Bus, S., Apelqvist, J., Lipsky, B., Hinchliffe, R., Game, F., Rayman, G., Lazzarini, P., Forsythe, R., Peters, E., Senneville, É., Vas, P., Monteiro-Soares, M. and Schaper, N. (2020) Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(S1).
23. Norgren, L., Hiatt, W., Dormandy, J., Nehler, M., Harris, K. and Fowkes, F. (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*, 45(1), S5-S67.
24. Ogurtsova, K., Morbach, S., Haastert, B., Dubský, M., Rūmenapf, G., Ziegler, D., Jirkovska, A. and Icks, A. (2021) Cumulative long-term recurrence of diabetic foot ulcers in two cohorts from centres in Germany and the Czech Republic. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 172, 108621.
25. Orasanu, G. and Plutzky, J. (2009) The Pathologic Continuum of Diabetic Vascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(5), S35-S42.
26. Perez-Favila, A., Martinez-Fierro, M., Rodriguez-Lazalde, J., Cid-Baez, M., Zamudio-Osuna, M., Martinez-Blanco, M., Mollinedo-Montaño, F., Rodriguez-Sanchez, I., Castañeda-Miranda, R. and Garza-Veloz, I. (2019) Current Therapeutic Strategies in Diabetic Foot Ulcers. *Medicina*, 55(11), 714.

27. Peters, E. and Lavery, L. (2001) Effectiveness of the Diabetic Foot Risk Classification System of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care*, 24(8), 1442-1447.
28. Rümenapf, G., Dittler, S., Morbach, S., Amendt, K. and Radu, A. (2008) Interdisziplinäre Wundzentren in der Behandlung des diabetischen Fußsyndroms. *Der Chirurg*, 79(6), 535-545.
29. Sumpio, B., Armstrong, D., Lavery, L. and Andros, G. (2010) The role of interdisciplinary team approach in the management of the diabetic foot. *Journal of Vascular Surgery*, 51(6), 1504-1506.

Elektroniskie resursi

30. Pathophysiology of the diabetic foot leading to vascular complications. Izgūts 2022. gada 7. maijā no https://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/B9780323221542000290_on029-001-9780323221542.jpg.
31. Diabetes care. Izgūts 2022. gada 5. maijā no https://www.oecd-ilibrary.org/sites/health_glance-2017-32-en/index.html?itemId=/content/component/health_glance-2017-32-en.
32. IDF Diabetes Atlas 10th Edition, (2022). Izgūts 2022. gada 21. aprīlī no <https://diabetesatlas.org/data/en/>.
33. Introduction to the work of IWGDF Guidelines - IWGDF Guidelines, (2022). Izgūts 2022. gada 5. maijā no <https://iwgdfguidelines.org/introduction>.
34. IWGDF Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease, (2022). Izgūts 2022. gada 4. maijā no <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2021/03/IWGDF-2019-final.pdf>.
35. Rewers, A., (2022). Acute Metabolic Complications in Diabetes. Izgūts 2022. gada 23. aprīlī no <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567993/>.
36. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information, (2022). Izgūts 2022. gada 5. maijā no https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/sglt2-inhibitors-information-potential-risk-toe-amputation-be-included-prescribing-information_en.pdf.

PIELIKUMS

1. pielikums. Pacientu informētās piekrišanas veidlapa.

Pētījuma kods: DT-DP-DFU-CR-04


Pacienta vārds, uzvārds:	Pacienta Nr.:
---------------------------------	----------------------

Randomizēts devu noskaidrojošs pētījums, salīdzinot drošību un efektivitāti trijām maskētām diperoksohlorskābes (*DPOCI, DermaPro®*) devām un standarta ārstēšanai ar mitru brūces pārsēju pacientiem ar nedzīstošām diabētiskām pēdas čūlām

PIEKRIŠANAS FORMA

1. Es apliecinu, ka esmu izlasījis(-usi) un saprotu šo informācijas lapu (2018. gada 7. marta versija Nr. 2) attiecībā uz iepriekšminēto pētījumu un man ir bijusi iespēja izdot jautājumus. Pētnieks/pārstāvis ir pilnībā informējis mani par visiem pētījuma aspektiem. Man tika sniegts pietiekami ilgs laiks, lai izlemtu, vai es vēlos piedalīties šajā pētījumā. Es tiku informēts(-a), ka saņemšu parakstītu un datētu informācijas lapas eksemplāru.
2. Es saprotu, ka dalība pētījumā ir brīvprātīga un man ir tiesības jebkurā laikā izstāties no tā, nepaskaidrojot iemeslu un neietekmējot manu medicīnas aprūpi vai juridiskās tiesības.
3. Es saprotu, ka manus ārstniecības pierakstus aplūkos atbildīgās uzņēmuma <i>DermaTools Biotech GmbH</i> (sponsora) personas, tā pārstāvis vai uzraudzības iestāžu un ētikas komiteju darbinieki, ja tas ir būtiski manai dalībai pētījumā. Sniedzu atļauju šīm personām piekļūt manai informācijai.
4. Esmu arī informēts, ka mani medicīniskie dati klīniskā pētījuma laikā tiks pierakstīti. Šī informācija tiks izmantota par pamatu visu pētījuma datu zinātniskajai dokumentācijai.
5. Piekrītu, ka mani dati tiek pierakstīti uz īpaši izstrādātām anonīmām pierakstu veidlapām (bez mana vārda un adreses, kodētās informācijas arhivēšanai, un piekrītu, ka dati tiek nodoti sponsoram un attiecīgajām iestādēm, kā arī nepieciešamības gadījumā nodoti uz valstīm, kas atrodas ārpus Eiropas Ekonomiskās zonas
6. Piekrītu brīvprātīgi piedalīties iepriekš minētajā pētījumā.
7. Es piešķiru tiesības attiecībā uz bioloģiskajiem paraugiem, kas tiks paņemti no manis (ķermeņa šķidrumi un/vai audi) sponsoram ekskluzīvi to izvērtēšanai šī pētījuma ietvaros.
8. Apliecinu savu piekrišanu tam, ka mans ģimenes ārsts tiks informēts par manu piedalīšanos klīniskajā pētījumā: Jā <input type="checkbox"/> Nē <input type="checkbox"/>
9. Es sniedzu piekrišanu iegūt konfidenciālos datus par mani, piemēram, ar rasi/etnisko piederību, seksuālo dzīvi un veselību saistīto informāciju.

2. pielikums. Pacientu iknedēļas dienasgrāmata.

	DermaTools Biotech GmbH Carl-Zeiss-Str. 35/IV D-63322 Rödemark Pētījuma kods: DT-DP-DFU-CR-04	Pacienta numurs _____ - _____	Pacienta dienasgrāmata No 0. līdz 1. vizītei
---	--	----------------------------------	---

Pacienta dienasgrāmata (1. nedēļa)

Es apmeklēju savu ārstu _____ - _____ - _____ Mana nākamā vizīte notiks _____ - _____ - _____

Manas sūdzības/slimības/traumas un ārstēšana (ja tāda ir) sekojošā nedēļā					
	Ierakstiet datumus līdz nākamajai vizītei. Atzīmējiet, vai esat lietojis(-usi) pētījuma zāles saskaņā ar norādījumiem	Ja neesat, norādiet iemeslu	Vai brūce sadzija?	Sūdzības/slimības/ievainojumi šajā dienā	Manas zāles/ārstēšana vai izmaiņas (norādiet arī izmaiņas insulīna lietošanā)
1.	_____ - _____ - _____ <small>d d m m g g</small>	2O Jā 1O Nē		2O Jā 1O Nē	
2.	_____ - _____ - _____ <small>d d m m g g</small>	2O Jā 1O Nē		2O Jā 1O Nē	
3.	_____ - _____ - _____ <small>d d m m g g</small>	2O Jā 1O Nē		2O Jā 1O Nē	
4.	_____ - _____ - _____ <small>d d m m g g</small>	2O Jā 1O Nē		2O Jā 1O Nē	
5.	_____ - _____ - _____ <small>d d m m g g</small>	2O Jā 1O Nē		2O Jā 1O Nē	
6.	_____ - _____ - _____ <small>d d m m g g</small>	2O Jā 1O Nē		2O Jā 1O Nē	
7.	_____ - _____ - _____ <small>d d m m g g</small>	2O Jā 1O Nē		2O Jā 1O Nē	
8.	_____ - _____ - _____ <small>d d m m g g</small>	2O Jā 1O Nē		2O Jā 1O Nē	
9.	_____ - _____ - _____ <small>d d m m g g</small>	2O Jā 1O Nē		2O Jā 1O Nē	