

**Bezpečnosť a terapeutický efekt lokálnej aplikácie dresingu s obsahom kozieho kolostra u pacientov s diabetes mellitus s chronickými, dlhodobo sa nehojacimi ulceráciami na dolných končatinách**

Martinka, E., Davani, A., Huľo, E.,

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

Chirurgické oddelenie Nemocnica Spišská Nová Ves

## Abstrakt

Diabetická noha je častou a medicínsky závažnou komplikáciou diabetes mellitus (DM) s významným dopadom na kvalitu života pacienta, ako aj sociálno-ekonomickým dopadom. To zdôrazňuje potrebu venovať sa tejto problematike a hľadať nové možnosti prevencie a liečby.

Cieľ práce: vyhodnotiť bezpečnosť a potenciálny benefit používania prípravku s obsahom kozieho kolostra CapraDiaFoot (CDF dressing) ako „add-on“ liečby k základnej lokálnej liečbe u pacientov s diabetes mellitus (DM) s chronickými dlhodobou sa nehojacimi ulceráciami (CUU), alebo postamputačnými ranami na dolných končatinách.

Súbor a metódy: 311 pacientov s DM, s CUU alebo postamputačnými ranami na nohách v dôsledku syndrómu diabetickej nohy. CUU bola definovaná ako ulcerácia/rana, ktorá neprejavuje tendenciu k zhojeniu pri adekvátnej terapii obvyklými postupmi ani po uplynutí 6–9 týždňov. V spektre diagnóz CUU boli zahrnutí pacienti s chronickými neuropatickými/neuroischemickými ulceráciami (CNU), venóznymi ulceráciami (VU) a postamputačnými defektmi (AW). Bezpečnosť a znášanlivosť bola aktívne sledovaná u všetkých 311 pacientov, u ktorých bol CDF dressing podávaný minimálne 10 dní až 6 týždňov. Terapeutický efekt bol sledovaný u 58 pacientov s CUU (41 s CNU, 9 s VU a 8 s AW), so stagnáciou hojenia počas minimálne 4 týždňov pred aplikáciou CDF dressingu a u ktorých bolo pridanie CDF dressingu jedinou zmenou oproti predošlej liečbe, alebo u ktorých CDF dressing nahradil iné dresingy, ktoré boli u týchto pacientov používané predtým. V rámci hodnotenia potenciálneho terapeutického efektu sa vyhodnocovali: makroskopicky vhodné prostredie (primerane vlhké prostredie bez prejavov zasychania, bez prejavov macerácie, secernácie, infekcie či zápalovej reakcie a tiež bez prejavov plošného alebo hĺbkového zväčšenia rozmerov defektu), redukcia tvorby hyperkeratóz (redukcia frekvencie potreby odstraňovania hyperkeratóz aspoň o 20% alebo tvorbou mäkšie hyperkeratózy), čistiaci efekt (ľahšie uvoľňovanie detritu zo spodiny a okrajov ulcerácie, alebo udržiavanie čistej nepovlečenej spodiny defektu), nové prejavy epitelizácie (vytvorenie nového epitelu v šírke aspoň 1 mm, na obvode viac ako 50% obvodu ulcerácie) a zmenšenie plochy defektu o > 10% pôvodnej plochy.

Výsledky: CDF dressing bol počas celej doby podávania veľmi dobre tolerovaný a neboli zaznamenaná žiadne nežiaduce reakcie a prejavy. Podmienka makroskopicky vhodného prostredia pre hojenie ulcerácie bola splnená u všetkých hodnotených pacientov nezávisle od charakteru CUU. Podmienka redukcie tvorby hyperkeratóz bola splnená u 13/41 s CNU. Podmienka čistiaceho efektu bola splnená u 34/41 CNU, 9/9 VU, a 7/8 AW. Podmienka nových prejavov epitelizácie bola splnená u 23/41 CNU, 5/9 VU a 3/8 AW. Zmenšenie plochy defektu o > 10% bolo možné konštatovať u 9/ 41 CNU, 5/9 VU a 1/8 AW. U žiadneho z pacientov nedošlo k zväčšeniu plochy či hĺbky ulcerácie.

Záver: CDF dressing je vhodný doplnok liečby pri chronických neuropatických, neuroischemických, postamputačných ako aj venózných ulceráciách na nohách diabetikov. Liečba je jednoduchá, bezpečná a dobre tolerovaná. Prípravok zabezpečuje vhodné prostredie pre hojenie ulcerácií s potenciálom stimulácie iniciácie a intenzity epitelizácie aj u pacientov so stagnujúcimi, dlhodobou sa nehojacimi ulceráciami.

## Úvod

Diabetická noha je častou a medicínsky závažnou komplikáciou diabetes mellitus (DM) s významným dopadom na kvalitu života pacienta ako aj sociálno-ekonomickým dopadom. Je najčastejšou (85%) príčinou amputácií na dolných končatinách a spája sa s mortalitou na úrovni niektorých onkologických ochorení (2,3, Jupiter). To všetko zdôrazňuje nutnosť sa tejto problematike venovať a hľadať nové možnosti prevencie a liečby.

Základom liečby diabetických ulcerácií je okrem metabolickej kompenzácie, adekvátnej liečby neuropatie, ischémie a infekcie aj odľahčenie končatiny, pravidelný debridement a adekvátna lokálna liečba. V tabuľke 1 sú uvedené obvyklé možnosti liečby v jednotlivých štádiách hojenia podľa jednotlivých štádií hojenia, ktorými rana resp. ulcerácia prechádza a ktoré pre zjednodušenie je možné rozdeliť na fázu čistenia resp. eliminácie infekcie, fázu granulácie a fázu epitelizácie.<sup>1</sup> Dôležitou súčasťou lokálnej liečby je aj vhodný dressing, podstatou ktorého je pri liečbe chronických ulcerácií vytvoriť vhodné prostredie pre zlepšenie procesu hojenia. Za týmto účelom sa pri jednotlivých dressingoch využívajú ich vlastnosti ako antimikrobiálny a čistiaci efekt (eliminácia detritu a bakteriálnej záťaže), udržiavanie primerane vlhkého prostredia, substitúcia faktorov, ktoré hojenie podporujú a eliminácia faktorov, ktoré hojenie spomaľujú a pod.

Kozie kolostrum je prírodný biologický produkt, ktorý je bohatým zdrojom bioaktívnych látok ako sú imunoglobulíny, antimikrobiálne peptidy,  $\alpha$ -laktalbumíny, rastové faktory (EGF, TGF, IGF, FGF), enzýmy, laktoferín a ďalšie, ktoré môžu napomáhať v procesoch hojeniu a obnovy tkanív. Laktoferín napríklad prejavuje viacero priaznivých účinkov, ako je antimikrobiálny účinok (narušuje membrány niektorých typov baktérií, chlamýdií, kvasiniek, plesní), protizápalový, ako aj antioxidačný účinok. Rastové faktory sa zas zúčastňujú na procesoch granulácie a epitelizácie.<sup>2-13</sup> Podľa viacerých prác, účinky tejto prírodnej látky napomáhajú pri liečbe viacerých kožných diagnóz.<sup>14-16</sup> Vynikajúce výsledky boli zistené napríklad u pacientov s atopickým ekzémom, dermatitídami, ekzémami, seboreou, akné, rosaceou, vitiligom a ťažko sa hojacimi ranami.<sup>17-33</sup> Prípravky s obsahom kozieho kolostra spomaľujú starnutie pokožky, a preto sa využívajú aj v modernej anti-ageing starostlivosti.<sup>34-35</sup> U predčasne narodených detí je vysoká prevalencia nekrotizujúcej enterokolitídy (necrotising enterocolitis - NEC) a oneskorenej sepsy (late-onset sepsis - LOS). Ak sú tieto závažné neonatálne chorobné stavy kombinované, spôsobujú viac neskorých novorodeneckých úmrtí ako samostatne sa vyskytujúce.<sup>36-37</sup> Izolovanie železa laktoferínom pôsobí inhibične na tvorbu bakteriálneho biofilmu *Pseudomonas aeruginosa* (tvorba mikrokolónií baktérií) a k strate jeho aktivity v dýchacích ciest pacientov s cystickou fibrózou (CF), ktorí sú obzvlášť náchylní na chronickú infekciu a tvorbu biofilmu s *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>38-45</sup>

Hlavným cieľom práce bolo vyhodnotiť bezpečnosť a potenciálny benefit používania prípravku s obsahom kozieho kolostra CapraDiaFoot (CDF dressing) ako „add-on“ liečby k základnej lokálnej liečbe u pacientov s diabetes mellitus s rôznymi typmi defektov, rán a ulcerácií na dolných končatinách.

## Súbory a metódy

Do sledovania bolo zaradených 311 pacientov s diabetes mellitus, s chronickými nehojacimi sa ulceráciami na nohách v dôsledku syndrómu diabetickej nohy. Chronická nehojaca sa ulcerácia bola definovaná ako ulcerácia/rana, ktorá neprejavuje tendenciu k zahojeniu pri adekvátnej terapii obvyklými postupmi ani po uplynutí 6–9 týždňov. V spektre diagnóz boli zahrnutí pacienti s chronickými neuropatickými a neuroischemickými ulceráciami, postamputačnými defektmi, venóznymi ulceráciami a defektmi vzniknutými dekubitálnym mechanizmom v neuroischemickom teréne. Bezpečnosť a znášanlivosť bola aktívne sledovaná u všetkých 311 pacientov, u ktorých bol CDF dressing podávaný minimálne 10 dní (10 dní až 6 týždňov).

Terapeutický efekt bol sledovaný u časti (n=58) pacientov s chronickými dlhodobou sa nehojacimi neuropatickými / neuroischemickými ulceráciami (n=41), venóznymi ulceráciami (n=9) a postamputačnými ranami (n=8), u ktorých bol známy stagnujúci priebeh hojenia počas minimálne aspoň 4 týždňov pred aplikáciou CDF dresingu a u ktorých bolo pridanie CDF dresingu k základnej liečbe jedinou zmenou oproti predošlej liečbe, alebo u ktorých CDF dressing nahradil iné dresingy, ktoré boli u týchto pacientov používané predtým.

**Tabuľka 1. Štandardné možnosti liečby ulcerácií a rán na nohách pacientov s diabetes mellitus podľa štádií hojenia**

Všeobecné opatrenia	Eliminácia infekcie / čistiaca fáza	Podpora granulácie	Podpora epitelizácie
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Odľahčenie končatiny</li> <li>- Úprava metabolickej kontroly</li> <li>- Celková podporná liečba (kyselina thioktová, benfothiamín, vazodilatancia/reologiká)</li> <li>- Revaskularizačné cievnochirurgické zákroky</li> <li>- Ortopedické zákroky</li> <li>- Systémovo podávané antibiotiká</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Debridement (mechanický, chirurgický, osmotický, enzymolytický, autolytický, biologický (larvoterapia „Maggot therapy“)</li> <li>- Aktívne savé antimikrobiálne krytia s obsahom povidonjodátu, chlorhexidínu, aktívneho uhliam striebra, kyseliny chlórnej)</li> <li>- Lokálne antibiotiká</li> <li>- Aplikácia NO (Plasón)</li> <li>- Chirurgická drenáž, resekcia, extrakcia, amputačný výkon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vlhký preväz/dressing</li> <li>- Prípravky s obsahom kolagénu</li> <li>- V.A.C. (vacum assisted closure)</li> <li>- rastové faktor,</li> <li>- Aplikácia NO (Plasón)</li> <li>- Oxygenoterapia</li> <li>- Hojivé membrány (lyofilizovaná amniová membrána)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vlhký preväz/dressing</li> <li>- Dressing s obsahom medu austrálskych včiel</li> <li>- Hojivé membrány (Lyofilizovaná - amniová membrána)</li> <li>- Aplikácia NO (Plasón)</li> <li>- „Pinch prick“ plastiky</li> <li>- Dermoeepidermálne plastiky</li> </ul>

#### *Hodnotené parametre.*

V rámci hodnotenia bezpečnosti boli sledované a vyhodnocované akékoľvek nežiaduce lokálne aj celkové prejavy liečby ako alergia, zápal, macerácia, vysušovanie, bolesť, zväčšenie defektu a pod (tab. 3). Nežiaduce účinky a komplikácie sa hodnotili na základe cieľenej anamnézy, údajov pacienta, klinického vyšetrenia lekármi, fotodokumentácie a laboratórnych ukazovateľov (CRP), ktoré sa bežne vykonávajú počas hospitalizácie, alebo ambulantnej kontroly pacienta.

V rámci hodnotenia potenciálneho terapeutického efektu CDF dresingu sa vyhodnocovali:

- *makroskopicky vhodné prostredie*, ktoré bolo definované súčasným splnením viacerých makroskopických ukazovateľov, ktorými bolo primerane vlhké prostredie bez prejavov zasychania, bez prejavov macerácie, secernácie, infekcie či zápalovej reakcie a tiež bez prejavov plošného alebo hĺbkového zväčšenia rozmerov defektu.
- *redukcia tvorby hyperkeratóz*, ktoré bolo definované splnením podmienky redukcie frekvencie potreby odstraňovania hyperkeratóz aspoň o 20% alebo tvorbou mäkkších hyperkeratóz, podľa hodnotenia lekára.
- *čistiaci efekt*, ktorý bol definovaný splnením podmienky ľahšieho uvoľňovanie detritu zo spodiny a okrajov ulcerácie, alebo udržiavanie čistej nepovlečenej spodiny defektu
- *nové prejavy epitelizácie*, ktoré bolo definované splnením podmienky vytvorenia nového epitelu v šírke aspoň 1 mm, na obvode viac ako 50% obvodu ulcerácie
- *zmenšenie plochy defektu o > 10% pôvodnej plochy*

Terapeutický účinok bol vyhodnotený na základe klinického vyšetrenia lekárom, fotodokumentácie a laboratórnych ukazovateľov, ktoré sa bežne vykonávajú počas hospitalizácie alebo pri ambulantnej kontrole pacienta. Pri hodnotení terapeutického účinku sa bral do úvahy vývoj hojenia (dynamika) od obdobia pred aplikáciou prípravku. Podávanie bolo ukončené ak nedošlo k žiadnemu zlepšovaniu lokálneho nálezu ani po 6 týždňoch používania.

*CDF dresing* je krém s obsahom kozieho kolostra. Kolostrum je bohatým zdrojom bioaktívnych látok, ako sú imunoglobulíny, antimikrobiálne peptidy, alfa-laktalbumíny, rastové faktory, enzýmy a laktoferín. Tieto látky chránia pred vznikom zápalových ochorení, napomáhajú hojeniu a obnove tkanív.<sup>46</sup>

*Spôsob aplikácie:* CDF dresing sa používal ako povrchový dresing. Podmienkou použitia CDF dresingu bola neprítomnosť infekcie, zápalovej reakcie a klinicky významnej ischémie dolných končatín. Prípravok sa nanášal na okraje, resp. celý povrch ulcerácie v tenkej vrstve, po predošlej realizácii štandardného ošetrovania (tab.1), v štádiu granulácie a epitelizácie, ako adjuvantná liečba. Použitie CDF dresingu nijako nelimitovalo štandardne používanú liečbu. Najčastejšia frekvencia aplikácie bola 1x za dva dni. Ako bariéra sa používali neabsorpčné silikónové preväzy (napr. Silflex), aby nedochádzalo k odsatiu CDF dresingu z defektu. Aplikácia CDF dresingu u jednotlivých pacientov trvala od 10 dní do 6 týždňov. Všetci pacienti boli opakovane kontrolovaní na našom pracovisku lekárom alebo podiatrickými sestrami. Prípravok sa neaplikoval pacientom vo fáze čistenia a eliminácie infekcie, na ischemické, nekrotické a infikované defekty, u pacientov s anamnézou polyvalentnej alergie, či s kožnými morfamami nejasnej etiológie. Podávanie CDF dresingu sa realizovalo po dôkladnom poučení pacienta a po získaní informovaného súhlasu s liečbou. Priebeh hojenia dokumentoval lekár zápisom do dokumentácie a fotodokumentáciou.

## Výsledky

V sledovaní bolo zaradených 311 pacientov s chronickými nehojacimi sa ulceráciami na nohách a predkoleniach dolných končatín. Z tohto počtu sa u 226 pacientov jednalo o

chronické neuropatické alebo neuroischemické ulcerácie, u 28 pacientov o venózne ulcerácie predkolenia, u 57 pacientov o postamputačné defekty. Základné klinické a laboratórne charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke 2. Súbor pacientov bol heterogénny a pozostával s 21% pacientov s diabetes mellitus 1. typu (DM1T), 79% s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) v trvaní od 2 do 40 rokov (priemer 18,66±8,64). V súbore výrazne dominovali muži (72,7%). Glykemická kontrola pacientov bola nedostatočná (HbA1c 10,1±2,1%) a vysoký bol podiel tak mikrovaskulárnych komplikácií, ako aj kardiovaskulárnych ochorení. Inzulínom bolo liečených 94,8% pacientov.

**Tabuľka 2. Základné údaje o pacientoch**

Parameter	Hodnota
Pohlavie muži : ženy (%)	72,7 : 27,3
Vek (roky)	65,4±10,14
Typ diabetu (DM1:DM2:DMS)	21:79:0
Trvanie diabetu (roky)	18,66±8,64
HbA1c %, DCCT)	10,08±2,01
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	30,99±5,73
Dyslipidémia (%)	44
Arteriová hypertenzia (%)	84,4
Fajčenie (%)	10,4
Mikrovaskulárne komplikácie DM (%)	
NPDR	58,6
PDR	22,9
slepota	1,3
Neuropatia	97,4
KAN	82,5
eGF<60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	26,4%
UACR > 3 > 30	61,8% 32,4%
Dialýza	2,6%
Kardiovaskulárne ochorenia (%)	
IM	18,2
CMP	10,4
ICHS	51,9
Srdcové zlyhávanie	5,2
Ischémia dolných končatín	58,1
Koronárna revaskularizácia	19,5
Revaskularizácia karotíd	
Periférna revaskularizácia	20,8
Amputácia na DK pod členkom	70,13
Amputácia na DK nad členkom	7,8
Charakter ulcerácie na nohe alebo predkolení	
Neuropatický defekt v oblasti	
a) päty	225
b) planty v MT oblasti	70
c) planty v T oblasti	62
d) prstov	0
e) laterálneho okraja nohy	72
f) mediálneho okraja nohy	21
Venózna ulcerácia predkolenia	0
Postamputačný defekt	29
a) po amputácii prsta/prstov v MT oblasti	57
b) po transmetatarzálnej amputácii	26
c) po transtarzálnej amputácii	16
d) po amputácii v oblasti päty	0
d) nad členkom	15

e) nad kolenom	0 0
Veľkosť defektu (priemer)	
- Neuropatické defekty	0,5 cm – 7,3 cm
- Venózne ulcerácie	1,7 cm – 13,2 cm
- Postamputačné defekty	2,7 cm – 7,3 cm

*Bezpečnosť podávania a nežiaduce účinky.* CDF dressing sa používal veľmi ľahko a po zaškolení si ho pacient mohol aplikovať aj v domácom prostredí, v čase medzi návštevami pracoviska. CDF dressing bol počas celej doby liečby veľmi dobre tolerovaný a neboli zaznamenaná žiadne nežiaduce reakcie a prejavy (tabuľka 3).

**Tabuľka 3 Všetci pacienti, ktorým bol GCC dressing podávaný aspoň 10 dní**

Charakter nežiadúceho účinku po pridaní GCC	Podiel pacientov, u ktorých sa nežiaduci prejav zaznamenal (n=311)
Závažné nežiaduce účinky (SAE)	0
Akékoľvek celkové (systémové) nežiaduce účinky	0
Akékoľvek lokálne nežiaduce účinky po pridaní GCC	
- infekcia	0
- zápal	0
- bolesť	0
- intolerancia	0
- alergické prejavy	0
Zhoršenie doterajšieho priebehu hojenia po pridaní GCC	
- plošné alebo hĺbkové zväčšenie defektu	0
- akékoľvek poškodenie epitelizačných okrajov	0
- macerácia	0
- zasychanie spodiny alebo okrajov	0
- zvýšená tvorba hyperkeratóz	0

U vybratej časti (n=58) pacientov s chronickými dlhodobou sa nehojacimi neuropatickými / neuroischemickými ulceráciami (n=41), venóznymi ulceráciami (n=9) a postamputačnými ranami (n=8), u ktorých bol známy priebeh hojenia počas aspoň 4 týždňov pred aplikáciou CDF dressingu a u ktorých bolo pridanie CDF dressingu jedinou zmenou oproti predošlej liečbe sa používanie CDF dressingu združovalo s prejavmi priaznivého terapeutického účinku na hojenie (tabuľka 4a-c).

*Podmienka makroskopicky vhodného prostredia pre hojenie ulcerácie* bola splnená u všetkých hodnotených pacientov s chronickými dlhodobou sa nehojacimi neuropatickými (41/ 41 pacientov), venóznymi (9/ 9 pacientov) ako aj postamputačnými (8/ 8 pacientov) ulceráciami / ranami (tab. 4a-c).

*Podmienka redukcie tvorby hyperkeratóz* bola splnená u 13/ 41 pacientov s neuropatickými ulceráciami (tab. 4a).

*Podmienka čistiaceho efektu* bola splnená u 34/ 41 pacientov s neuropatickými defektmi, 9/9 pacientov s venóznymi ulceráciami a 7/8 pacientov s postamputačnými defektmi (tab. 4a-c).

Podmienka nových prejavov epitelizácie bola splnená u 23/41 pacientov s neuropatickými defektmi, 5/9 pacientov s venóznymi ulceráciami a 3/8 pacientov s postamputačnými defektmi (tab. 4a-c).

Zmenšenie plochy defektu o > 10% bolo možné konštatovať u 9/41 pacientov s neuropatickými defektmi, 5/9 pacientov s venóznymi ulceráciami a 1/8 pacientov s postamputačnými defektmi. U žiadneho z pacientov nedošlo k zväčšeniu plochy či hĺbky ulcerácie (tab. 4a-c).

**Tabuľka 4a. Pacienti s dlhodobou sa nehojacími neuropatickými / neuroischemickými ulceráciami, u ktorých bol GCC dresing podávaný aspoň 4 týždne (28 dní) a u ktorých nebola zmenená základná liečba používaná minimálne 4 týždne pred aplikáciou GCC.**

Neuropatická, neuroischemická dlhodobá sa ulcerácia	Podiel pacientov (n=41)
Makroskopicky vhodné prostredie pre hojenie ulcerácie (splnené všetky nasledovné podmienky: primeraná vlhkosť spodiny defektu, bez nadmernej secernácie, bez prejavov macerácie, bez prejavov zasychania, bez prejavov infekcie, zápalu, bez prejavov plošného alebo hĺbkového zväčšenia rozmerov defektu)	41/41 (100%)
Redukcia tvorby hyperkeratóz v okolí ulcerácie (splnené nasledovné podmienky: redukcia frekvencie potreby odstraňovania hyperkeratóz aspoň o 25% alebo výrazne väčšie hyperkeratózy)	13/41 (28%)
Čistiaci efekt (splnené nasledovné podmienky: uvoľňovanie detritu zo spodiny a okrajov ulcerácie, alebo udržiavanie čistej nepovlečenej spodiny defektu)	34/41 (82%)
Nové prejavy epitelizácie do 4 týždňov liečby (nový epitel v šírke aspoň 1 mm, na obvode viac ako 50% obvodu ulcerácie)	23/41 (54%)
Zmenšenie plochy defektu > 10%	9/41 (18%)

**Tabuľka 4b Pacienti s dlhodobou sa nehojacími venóznymi ulceráciami, u ktorých bol GCC dresing podávaný aspoň 4 týždne (28 dní) a u ktorých nebola zmenená základná liečba používaná minimálne 4 týždne pred aplikáciou GCC.**

Venózna dlhodobá sa nehojaca ulcerácia	Podiel pacientov (n=9)
Makroskopicky vhodné prostredie pre hojenie ulcerácie (splnené všetky nasledovné podmienky: primeraná vlhkosť spodiny defektu, bez nadmernej secernácie, bez prejavov macerácie, bez prejavov zasychania, bez prejavov infekcie, zápalu, bez prejavov plošného alebo hĺbkového zväčšenia rozmerov defektu)	9/9 (100%)
Čistiaci efekt (splnené nasledovné podmienky: uvoľňovanie detritu zo spodiny a okrajov ulcerácie, alebo udržiavanie čistej nepovlečenej spodiny defektu)	9/9 (100%)
Nové prejavy epitelizácie do 4 týždňov liečby (nový epitel v šírke aspoň 1 mm, na obvode viac ako 50% obvodu ulcerácie)	5/9 (56%)
Zmenšenie plochy defektu > 10%	5/9 (56%)

**Tabuľka 4c Pacienti s postamputačnými dlhodobou sa nehojacími ranami v neuropatickom teréne, u ktorých bol GCC dresing podávaný aspoň 4 týždne (28 dní) a u ktorých nebola zmenená základná liečba používaná minimálne 4 týždne pred aplikáciou GCC.**

Postamputačná dlhodobá sa nehojaca rana	Podiel pacientov (n=8)
Makroskopicky vhodné prostredie pre hojenie ulcerácie (splnené všetky nasledovné podmienky: primeraná vlhkosť spodiny defektu, bez nadmernej secernácie, bez prejavov macerácie, bez prejavov zasychania, bez prejavov infekcie, zápalu, bez	8/8 (100%)



prejavov plošného alebo hĺbkového zväčšenia rozmerov defektu)	
Čistiaci efekt ( <i>splnené nasledovné podmienky: uvoľňovanie detritu zo spodiny a okrajov ulcerácie, alebo udržiavanie čistej nepovlečenej spodiny defektu</i> )	7/8 (88%)
Nové prejavy epitelizácie do 4 týždňov liečby (nový epitel v šírke aspoň 1 mm, na obvode viac ako 50% obvodu ulcerácie)	3/8 (38%)
Zmenšenie plochy defektu > 10%	1/8 (56%)

## Diskusia

Podstatou aplikácie lokálnych dresingov pri liečbe chronických ulcerácií je vytvoriť vhodné prostredie pre zlepšenie procesu hojenia. Za týmto účelom sa pri jednotlivých dresingoch využívajú ich vlastnosti ako antimikrobiálny a čistiaci efekt, eliminácia detritu a bakteriálnej záťaže, udržiavanie primerane vlhkého prostredia, substitúcia faktorov, ktoré hojenie podporujú a eliminácia faktorov, ktoré hojenie spomaľujú a pod.<sup>47</sup>

Kozie kolostrum je prírodný biologický produkt, ktorý je bohatým zdrojom bioaktívnych látok ako sú imunoglobulíny, antimikrobiálne peptidy,  $\alpha$ -laktalbumíny, rastové faktory (EGF, TGF, IGF, FGF), enzýmy, laktoferín a ďalšie, ktoré môžu napomáhať v procesoch hojeniu a obnovy tkanív. Laktoferín napríklad prejavuje viacero priaznivých účinkov, ako je antimikrobiálny účinok (narušuje membrány niektorých typov baktérií, chlamýdií, kvasiniek, plesní), protizápalový, ako aj antioxidantný účinok.<sup>2-13</sup> Rastové faktory sa zas zúčastňujú na procesoch granulácie a epitelizácie. Podľa viacerých prác sa účinky tejto prírodnej látky podieľajú aj na úprave kožného mikrobiómu a napomáhajú pri liečbe rozmanitého spektra kožných diagnóz.<sup>48</sup>

S cieľom posúdiť bezpečnosť krému s obsahom kozieho kolostra, používaného formou dresingu (CDF dresing) ako „add-on“ liečby k základnej lokálnej liečbe, sme pripravok odskúšali u 311 pacientov s diabetes mellitus s rôznymi typmi defektov, rán a ulcerácií na dolných končatinách. Bezpečnosť a znášateľnosť bola aktívne sledovaná u 311 pacientov, u ktorých bol CDF dresing aplikovaný minimálne 10 dní až 6 týždňov. Aplikácia CDF dresingu bola bezpečná, dobre tolerovaná. U žiadneho z 311 pacientov zaznamenaná žiadna forma lokálneho či celkového nežiaduceho účinku (tab.3). Aplikácia GCC bola jednoduchá a ľahko ju zvládol aj zaškolený pacient.



Obr.1. Príklad makroskopicky vhodného prostredia, udržiavania čistej spodiny, tvorby nového epitelu a plošnej redukcie predtým dlhodobo sa nehojacej stagnujúcej neuropatickej ulcerácie na päte.



Obr.2 a,b. Príklad makroskopicky vhodného prostredia, udržiavania čistej spodiny, tvorby nového epitelu a plošnej redukcie predtým dlhodobo sa nehojajících viacerých ulcerácií na predkolení.



Obr.3a,b

Príklad makroskopicky vhodného prostredia, udržiavania čistej spodiny, vyplnenia spodiny a tvorby nového epitelu stagnujúcej neuropatickej ulcerácie na päte

U časti (n=58) pacientov s chronickými ulceráciami a postamputačnými defektmi, u ktorých stagnovalo hojenie na pôvodnej liečbe, ktorá sa nemenila minimálne počas 4 týždňov pred pridaním CDF dresingu ani počas jeho aplikácie, a u ktorých bol CDF dressing podávaný ako „ad-on“ liečba k pôvodnej liečbe počas 4 – 6 týždňov, sa okrem bezpečnosti hodnotil aj terapeutický efekt, ktorý pozostával z hodnotenia makroskopicky vhodného prostredia pre hojenie ulcerácie, redukcia tvorby hyperkeratóz v okolí neuropatických ulcerácie, čistiaceho efektu, nových prejavov epitelizácie a zmeny plochy defektu (obr. 1-3).

Ako makroskopicky vhodné prostredie pre hojenie ulcerácie sa hodnotilo súčasné splnenie nasledovných podmienok: primeraná vlhkosť spodiny defektu, bez nadmernej secernácie, bez prejavov macerácie, bez prejavov zasychania, bez prejavov infekcie, zápalu, bez prejavov plošného alebo hĺbkového zväčšenia rozmerov defektu. Táto podmienka bola splnená u všetkých hodnotených pacientov s chronickými dlhodobou sa nehojacimi neuropatickými (41/41 pacientov), venóznymi (9/9 pacientov), ako aj postamputačnými (8/8 pacientov) ulceráciami / ranami (tab. 4a-c). U časti pacientov s neuropatickými ulceráciami (11/39) bolo možné konštatovať redukciu tvorby hyperkeratóz v okolí ulcerácie a to splnením podmienky redukcie frekvencie potreby odstraňovania hyperkeratóz aspoň o 25% alebo výrazne mäkkšími hyperkeratózami. Čistiaci efekt (ľahšie uvoľňovanie detritu zo spodiny a okrajov ulcerácie, alebo udržiavanie čistej nepovlečenej spodiny defektu) bolo možné konštatovať u 34/41 pacientov s neuropatickými defektmi, 9/9 pacientov s venóznymi ulceráciami a 7/8 pacientov s postamputačnými defektmi. Nové prejavy epitelizácie (nový epitel v šírke aspoň 1 mm, na obvode viac ako 50% obvodu ulcerácie) bolo možné konštatovať u 31/41 pacientov s neuropatickými defektmi, 5/9 pacientov s venóznymi ulceráciami a 3/8 pacientov s postamputačnými defektmi (tab. 4a-c). Zmenšenie plochy defektu o > 10% bolo možné konštatovať u 9/41 pacientov s neuropatickými defektmi, 5/9 pacientov s venóznymi ulceráciami a u 1/8 pacientov s postamputačným defektom. U žiadneho z pacientov nedošlo k zväčšeniu plochy či hĺbky ulcerácie.

Na základe výsledkov je teda možné konštatovať že aplikácia CDF dresingu je bezpečná, dobre znášaná a jednoduchá na aplikáciu. Ukázalo sa tiež, že aplikácia CDF dresingu môže prispievať k lepšiemu hojeniu ulcerácií. Hoci uvedené benefity CDF dresingu by bolo možné vysvetliť zložením kozieho kolostra, ktoré je bohatým zdrojom bioaktívnych látok vrátane antimikrobiálne pôsobiacich peptidov a rastových faktorov je potrebné upozorniť aj na viaceré úskalia a to predovšetkým na fakt, že okrem aplikácie CDF dresingu bola pacientom poskytovaná aj bežná základná lokálna liečba a niektoré parametre terapeutického účinku mohli byť vyhodnocované s vyššou mierou subjektivity. A tiež, keďže pacienti boli sledovaní len počas 4 - 6 týždňov a primárnym cieľom hodnotenia bola bezpečnosť a tolerancia aplikácie CDF dresingu, ďalší priebeh hojenia nebolo možné vyhodnotiť.

*Súhrn:* CDF dresing je vhodný doplnok liečby pri chronických neuropatických, neuroischemických, postamputačných ako aj venózných ulceráciách na nohách diabetikov. Liečba je jednoduchá, bezpečná a dobre tolerovaná. Prípravok zabezpečuje vhodné prostredie pre hojenie ulcerácií s potenciálom stimulácie iniciácie a intenzity epitelizácie aj u pacientov so stagnujúcimi, dlhodobo sa nehojacimi ulceráciami.

## Literatúra

1. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol*. 1994 Apr;130(4):489-93.
2. Metz-Boutigue MH, Jolles J, Mazurier J, Schoentgen F, Legrand D, Spik G, et al. Human lactoferrin: amino acid sequence and structural comparisons with other transferrins. *Eur J Biochem* 1984 Dec 17;145(3):659-76.
3. Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr* 2010 Feb;156(2 Suppl):S3-S7.
4. van der Strate BW, Beljaars L, Molema G, Harmsen MC, Meijer DK. Antiviral activities of lactoferrin. *Antiviral Res* 2001 Dec;52(3):225-39.
5. Ward PP, Paz E, Conneely OM. Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell Mol Life Sci* 2005 Nov;62(22):2540-8.
6. van de Graaf EA, Out TA, Kobesen A, Jansen HM. Lactoferrin and secretory IgA in the bronchoalveolar lavage fluid from patients with a stable asthma. *Lung* 1991;169(5):275-83.
7. Ellison RT, III, Giehl TJ, LaForce FM. Damage of the outer membrane of enteric gram-negative bacteria by lactoferrin and transferrin. *Infect Immun* 1988 Nov;56(11):2774-81.
8. Wada T, Aiba Y, Shimizu K, Takagi A, Miwa T, Koga Y. The therapeutic effect of bovine lactoferrin in the host infected with *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1999 Mar;34(3):238-43.
9. Legrand D, Pierce A, Ellass E, Carpentier M, Mariller C, Mazurier J. Lactoferrin structure and functions. *Adv Exp Med Biol* 2008;606:163-94.
10. Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des* 2009;15(17):1956-73.
11. Garcia-Montoya IA, Cendon TS, Arevalo-Gallegos S, Rascon-Cruz Q. Lactoferrin a multiple bioactive protein: an overview. *Biochim Biophys Acta* 2012 Mar;1820(3):226-36.
12. Al-Sheikh H. Effect of lactoferrin and iron on the growth of human pathogenic *Candida* species. *Pak J Biol Sci* 2009 Jan 1;12(1):91-4.
13. Wakabayashi H, Yamauchi K, Kobayashi T, Yaeshima T, Iwatsuki K, Yoshie H. Inhibitory effects of lactoferrin on growth and biofilm formation of *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 Aug;53(8):3308-16.
14. Griffiths CE, Cumberbatch M, Tucker SC, Dearman RJ, Andrew S, Headon DR, et al. Exogenous topical lactoferrin inhibits allergen-induced Langerhans cell migration and cutaneous inflammation in humans. *Br J Dermatol* 2001 Apr;144(4):715-25.
15. Hacini-Rachinel F, Gheit H, Le Ludeuc JB, Dif F, Nancey S, Kaiserlian D. Oral probiotic control skin inflammation by acting on both effector and regulatory T cells. *PLoS One* 2009;4(3):e4903.
16. Hassoun LA, Sivamani RK. A systematic review of lactoferrin use in dermatology. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Nov 22;57(17):3632-3639.
17. Dreno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Sanchez VM, Xiang LF, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Dec;30(12):2038-47.
18. Bournazou I, Mackenzie KJ, Duffin R, Rossi AG, Gregory CD. Inhibition of eosinophil migration by lactoferrin. *Immunol Cell Biol* 2010 Feb;88(2):220-3.
19. Ganju P, Nagpal S, Mohammed MH, Nishal KP, Pandey R, Natarajan VT, et al. Microbial community profiling shows dysbiosis in the lesional skin of Vitiligo subjects. *Sci Rep* 2016 Jan 13;6:18761.
20. Shimazaki K, Kushida T. A preliminary approach to creating an overview of lactoferrin multifunctionality utilizing a text mining method. *Biometals* 2010 Jun;23(3):453-63.
21. Tong PL, West NP, Cox AJ, Gebiski VJ, Watts AM, Dodds A, et al. Oral supplementation with bovine whey-derived Ig-rich fraction and lactoferrin improves SCORAD and DLQI in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2017 Feb;85(2):143-6.

22. Dall' OF, Tedeschi A, Fusto CM, Lacarrubba F, Dinotta F, Micali G. A novel cosmetic antifungal/anti-inflammatory topical gel for the treatment of mild to moderate seborrheic dermatitis of the face: an open-label trial utilizing clinical evaluation and erythema-directed digital photography. *G Ital Dermatol Venereol* 2017 Oct;152(5):436-40.
23. Mueller EA, Trapp S, Frentzel A, Kirch W, Brantl V. Efficacy and tolerability of oral lactoferrin supplementation in mild to moderate acne vulgaris: an exploratory study. *Curr Med Res Opin* 2011 Apr;27(4):793-7.
24. Chan H, Chan G, Santos J, Dee K, Co JK. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the efficacy and safety of lactoferrin with vitamin E and zinc as an oral therapy for mild to moderate acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2017 Jun;56(6):686-90.
25. Soukka T, Tenovuo J, Lenander-Lumikari M. Fungicidal effect of human lactoferrin against *Candida albicans*. *FEMS Microbiol Lett* 1992 Jan 15;69(3):223-8.
26. Komatsu A, Satoh T, Wakabayashi H, Ikeda F. Effects of bovine lactoferrin to oral *Candida albicans* and *Candida glabrata* isolates recovered from the saliva in elderly people. *Odontology* 2013 Sep 28.
27. Velliyagounder K, Alsaedi W, Alabdulmohsen W, Markowitz K, Fine DH. Oral lactoferrin protects against experimental candidiasis in mice. *J Appl Microbiol* 2015 Jan;118(1):212-21.
28. Hasegawa K, Motsuchi W, Tanaka S, Dosako S. Inhibition with lactoferrin of in vitro infection with human herpes virus. *Jpn J Med Sci Biol* 1994 Apr;47(2):73-85.
29. Fujihara T, Hayashi K. Lactoferrin inhibits herpes simplex virus type-1 (HSV-1) infection to mouse cornea. *Arch Virol* 1995;140(8):1469-72.
30. Siciliano R, Rega B, Marchetti M, Seganti L, Antonini G, Valenti P. Bovine lactoferrin peptidic fragments involved in inhibition of herpes simplex virus type 1 infection. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Oct 14;264(1):19-23.
31. Marchetti M, Trybala E, Superti F, Johansson M, Bergstrom T. Inhibition of herpes simplex virus infection by lactoferrin is dependent on interference with the virus binding to glycosaminoglycans. *Virology* 2004 Jan 5;318(1):405-13.
32. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine* 2015 Jun;73(2):342-50.
33. Lee AY. Role of keratinocytes in the development of vitiligo. *Ann Dermatol* 2012 May;24(2):115-25.
34. Murata M, Satoh T, Wakabayashi H, Yamauchi K, Abe F, Nomura Y. Oral administration of bovine lactoferrin attenuates ultraviolet B-induced skin photodamage in hairless mice. *J Dairy Sci.* 2014 Feb;97(2):651-8.
35. Ogasawara Y, Imase M, Oda H, Wakabayashi H, Ishii K. Lactoferrin directly scavenges hydroxyl radicals and undergoes oxidative self-degradation: a possible role in protection against oxidative DNA damage. *Int J Mol Sci.* 2014;15(1):1003-1013.
36. Berrington JE, Hearn R, Bythell M, Wright C, Embleton ND. Deaths in preterm infants: changing pathology over 2 decades. *J Pediatr* 2012;160:49e53.
37. Embleton ND, Berrington JE, McGuire W, Stewart CJ, Cummings SP. Lactoferrin: Antimicrobial activity and therapeutic potential. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013 Jun;18(3):143-149.
38. Ammons MC, Ward LS, Fisher ST, Wolcott RD, James GA. In vitro susceptibility of established biofilms composed of a clinical wound isolate of *Pseudomonas aeruginosa* treated with lactoferrin and xylitol. *Int J Antimicrob Agents* 2009 Mar;33(3):230-6.
39. Jenssen H, Hancock RE. Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie.* 2009 Jan;91(1):19-29.
40. Sykes JE, Papich MG. Antiviral and Immunomodulatory Drugs. *Canine and Feline Infectious Diseases.* 2014;54-65.
41. Ammons MC, Copié V. Mini-review: Lactoferrin: a bioinspired, anti-biofilm therapeutic. *Biofouling.* 2013;29(4):443-55.
42. Lepanto MS, Rosa L, Paesano R, Valenti P, Cutone A. Lactoferrin in Aseptic and Septic Inflammation. *Molecules.* 2019;24(7):1323.

43. Cutone A, Lepanto MS, Rosa L, Scotti MJ, Rossi A, Ranucci S, De Fino I, Bragonzi A, Valenti P, Musci G, Berlutti F. Aerosolized Bovine Lactoferrin Counteracts Infection, Inflammation and Iron Dysbalance in A Cystic Fibrosis Mouse Model of *Pseudomonas aeruginosa* Chronic Lung Infection. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 30;20(9):2128.
44. Sagel SD, Sontag MK, Accurso FJ. Relationship between antimicrobial proteins and airway inflammation and infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Apr;44(4):402-9.
45. Valenti P, Catizone A, Pantanella F, Frioni A, Natalizi T, Tendini M, Berlutti F. Lactoferrin decreases inflammatory response by cystic fibrosis bronchial cells invaded with *Burkholderia cenocepacia* iron-modulated biofilm. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Oct-Dec;24(4):1057-68.
46. Larkins N. Potential implications of lactoferrin as a therapeutic agent. *Am J Vet Res*. 2005 Apr;66(4):739-42.
47. Weinberg ED. The therapeutic potential of lactoferrin. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003 May;12(5):841-51.
48. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol*. 2013;25(5):370-377.